



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108430992 A

(43)申请公布日 2018.08.21

(21)申请号 201680074158.0

I.E.D.史密斯 S.A.汤姆森

(22)申请日 2016.12.15

J.W.威尔逊

(30)优先权数据

62/268,630 2015.12.17 US

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘香宜 曹立莉

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.15

(51)Int.Cl.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/057676 2016.12.15

C07D 401/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 215/20(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/103851 EN 2017.06.22

C07D 215/54(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

(71)申请人 阿斯特克斯医疗公司

地址 英国剑桥

C07D 401/12(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

申请人 葛兰素史密斯科莱知识产权发展有
限公司

C07D 413/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

(72)发明人 R.卡迪拉 D.N.迪顿 A.P.汉考克

H.霍布斯 S.T.霍奇森 A.L.拉金

J.勒 P.N.莫藤森 D.J.普赖斯

G.萨克斯蒂 L.T.沙勒 C.舒尔特

C07D 491/048(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

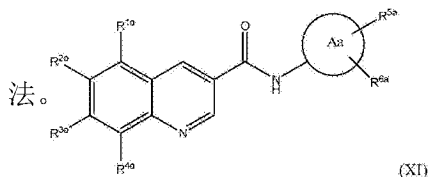
权利要求书21页 说明书303页 附图1页

(54)发明名称

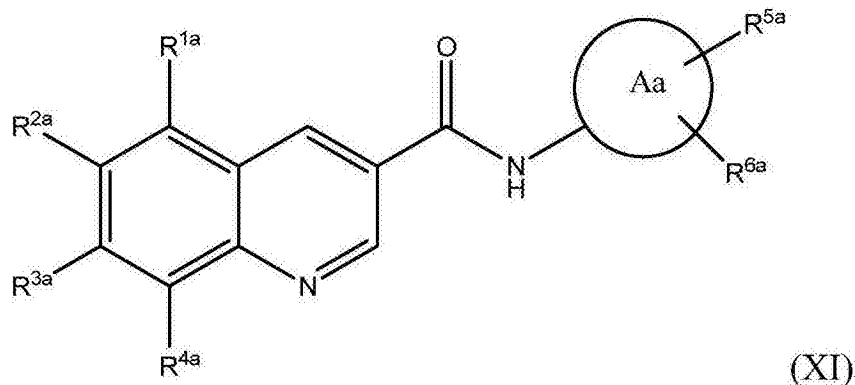
作为H-PGDS抑制剂的喹啉-3-甲酰胺

(57)摘要

本发明涉及式(XI)的化合物,其中R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}和Aa如本文所定义,及其药学上可接受的盐。本发明的化合物为造血前列腺素D合酶(H-PGDS)抑制剂且可用于治疗杜氏肌营养不良。因此,本发明进一步涉及包含本发明的化合物的药物组合物。本发明进一步涉及使用本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物抑制H-PGDS活性和治疗预期相关的疾病的方法。



1. 根据式 (XI) 的化合物



其中：

R^{1a} 选自：

H,

F,

Cl,

-OH,

-OCH₃, 和

被氟取代1至3次的C₁烷氧基；

R^{2a} 选自：

H,

F,

Cl,

Br,

I,

-OH,

-C(O)OC(CH₃)₃,

-COOH,

-C(O)C₁₋₄烷基,

-C(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-SC₁₋₄烷基,

-SC₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-S(O)C₁₋₄烷基,

-S(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-N₃,

-C≡N,

C₁₋₄烷氧基,

C₁₋₄烷氧基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

C₁₋₆烷基,

C₁₋₆烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-

OH、-COOH、-NH₂、-N (H) C₁₋₄烷基、-N (C₁₋₄烷基)₂和-CN,

环丙基,

环丁基,

2,2-二氟环丙基,

吡咯烷基,

氮杂环丁烷基,和

氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素和甲基;

R^{3a}选自:

H,

F,

Cl,

Br,

I,

-OH,

-C (O) OC (CH₃)₃,

-COOH,

-C (O) C₁₋₄烷基,

-C (O) C₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-SC₁₋₄烷基,

-SC₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-S (O) C₁₋₄烷基,

-S (O) C₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

-NH₂,

-N (H) C₁₋₃烷基,

-N (C₁₋₃烷基)₂,

-N (H) 环丙基,

-N₃,

-C≡N,

C₁₋₄烷氧基,

C₁₋₄烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

C₁₋₆烷基,

C₁₋₆烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-

OH、-COOH、-NH₂、-N (H) C₁₋₄烷基、-N (C₁₋₄烷基)₂和-CN,

叠氨基,

环丙基,

环丁基,

2,2-二氟环丙基,

吡咯烷基,

氮杂环丁烷基,和

氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、I和甲基;

R^{4a}选自:

H,

F,

Cl,

-OH,

-C≡N,

C₁₋₄烷氧基,

C₁₋₄烷氧基,其被氟取代1至5次,

C₁₋₃烷基,和

C₁₋₃烷基,其被氟取代1至5次,

其中:

至少一个选自R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}和R^{4a}的取代基不为H;

或R^{1a}和R^{4a}为H且R^{2a}和R^{3a}连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;

或R^{1a}和R^{2a}为H且R^{3a}和R^{4a}连接以形成四氢呋喃基环;

Aa选自:

C₄₋₇环烷基,

含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,

和

含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;

R^{5a}和R^{6a}独立地选自:

氢,

-OS(O)₂NH₂,

-S(O)₂CH₃,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

Br,

I,

四唑基,

甲基-四唑基,

乙基-四唑基,

环烷基,

环丙基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:-OH、-OCH₃和-CH₃,

吗啉基,

氮杂环丁烷基,

氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-

CH₃,

吡啶基,

吡啶基,其取代有-C≡N,

噁唑基,

噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,

噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H)噁唑基,

-N(H)噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,

-N(H)噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H)S(O)₂CH₃,

氧代,

C₁₋₈烷基,

C₁₋₈烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂,和-N(C₁₋₄烷基)₂,其中所述烷基独立地取代有1至7个氟,

C₁₋₈烷氧基,

C₁₋₈烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H)C₁₋₄烷基,

二甲基胺氧化物,

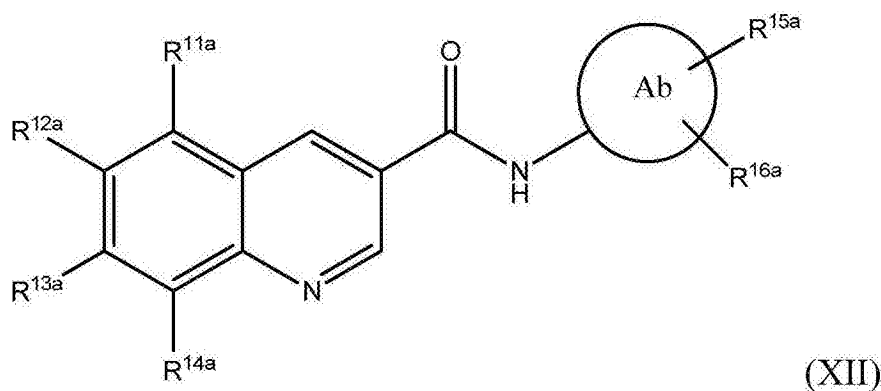
N(C₁₋₆烷基)₂,其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃,

N(H)C₁₋₆烷基,

N(H)C₁₋₆烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的化合物,其中式(XI)的化合物通过下式(XII)表示:



其中:

R^{11a}选自:

H,

F,
Cl,
-OH, 和
-OCH₃;
R^{12a}选自:
H,
C₁₋₆烷基,
F,
Cl,
Br,
-C≡N, 和
C₁₋₄烷氧基;
R^{13a}选自:
H,
F,
Cl,
Br,
I,
-OH,
-C(O)OC(CH₃)₃,
-COOH,
-C(O)C₁₋₄烷基,
-C(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-SC₁₋₄烷基,
-SC₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-S(O)C₁₋₄烷基,
-S(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-NH₂,
-N(H)C₁₋₃烷基,
-N(C₁₋₃烷基)₂,
-N(H)环丙基,
-N₃,
-C≡N,
C₁₋₄烷氧基,
C₁₋₄烷氧基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
C₁₋₆烷基,
C₁₋₆烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和-CN,
环丙基,

环丁基，
2,2-二氟环丙基，
吡咯烷基，
氮杂环丁烷基，和
氮杂环丁烷基，其取代有1或2个独立选自以下的取代基：F、Cl、Br、I和甲基；
 R^{14a} 选自：
H，
F，
Cl，
-OH，
-C≡N，
C₁₋₄烷氧基，和
C₁₋₃烷基；
其中：
至少一个选自 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 和 R^{14a} 的取代基不为H；
或 R^{11a} 和 R^{14a} 为H且 R^{12a} 和 R^{13a} 连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环；
或 R^{11a} 和 R^{12a} 为H且 R^{13a} 和 R^{14a} 连接以形成四氢呋喃基环；
Ab选自：
C₄₋₇环烷基，
含1或2个独立选自O和N的杂原子4-、5-或6-元杂环烷基，
和
含1或2个杂原子的5-12元杂芳基，其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子，如果存在的话，选自N和S；
 R^{15a} 和 R^{16a} 独立地选自：
H，
-OS(O)₂NH₂，
-S(O)₂CH₃，
-OH，
-CN，
F，
四唑基，
甲基-四唑基，
乙基-四唑基，
环丙基，
环丙基，其取代有1或2个独立选自以下的取代基：-OH、-OCH₃和-CH₃，
吗啉基，
氮杂环丁烷基，
氮杂环丁烷基，其取代有1或2个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-

CH₃,

吡啶基,

吡啶基,其取代有-C≡N,

噁唑基,

噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,

噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H)噁唑基,

-N(H)噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,

-N(H)噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H)S(O)₂CH₃,

氧代,

C₁₋₈烷基,

C₁₋₈烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环丙基、环戊基、环丁基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,

C₁₋₈烷氧基,

C₁₋₈烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H)C₁₋₄烷基,

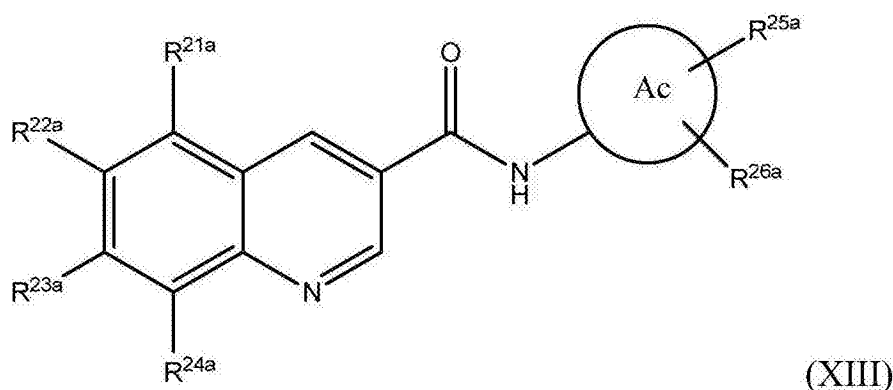
二甲基胺氧化物,

N(H)C₁₋₆烷基,

N(H)C₁₋₆烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1或2所述的化合物,其中式(XI)的化合物通过下式(XIII)表示:



其中:

R^{21a}选自:

H,

F,

-OH,和

-OCH₃;
R^{22a}选自:
H,
C₁₋₆烷基,
F,
Cl,
Br,
-C≡N, 和
C₁₋₄烷氧基;
R^{23a}选自:
H,
F,
Cl,
Br,
-OH,
-C(O)OC(CH₃)₃,
-COOH,
-C(O)C₁₋₄烷基,
-C(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-SC₁₋₄烷基,
-SC₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-S(O)C₁₋₄烷基,
-S(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
-NH₂,
-N(H)C₁₋₃烷基,
-N(C₁₋₃烷基)₂,
-N(H)环丙基,
-N₃,
-C≡N,
C₁₋₄烷氧基,
C₁₋₄烷氧基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
C₁₋₆烷基,
C₁₋₆烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和-CN,
环丙基,
环丁基,
2,2-二氟环丙基,
吡咯烷基,
氮杂环丁烷基, 和

氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、I和甲基;
R^{24a}选自:
H,
F,
Cl,
-OH,
-C≡N,
C₁₋₂烷氧基,和
C₁₋₂烷基;
其中:
至少一个选自R^{21a}、R^{22a}、R^{23a}和R^{24a}的取代基不为H;
或R^{21a}和R^{24a}为H且R^{22a}和R^{23a}连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;
或R^{21a}和R^{22a}为H且R^{23a}和R^{24a}连接以形成四氢呋喃基环;
Ac选自:
C₄₋₇环烷基,
含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,
和
含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;
R^{25a}和R^{26a}独立地选自:
H,
-OS(O)₂NH₂,
-S(O)₂CH₃,
-OH,
-CN,
F,
甲基-四唑基,
乙基-四唑基,
环丙基,
环丙基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:-OH和-OCH₃,
吗啉基,
氮杂环丁烷基,
氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、-OH、-CF₃和-CH₃,
吡啶基,
吡啶基,其取代有-C≡N,
噁唑基,
噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,
噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H) 噁唑基,

-N(H) 噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,

-N(H) 噁唑基,其取代有-C≡N,

-N(H)S(O)₂CH₃,

氧代,

C₁₋₈烷基,

C₁₋₈烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环丙基、环戊基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和其中烷基独立取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,

C₁₋₈烷氧基,

C₁₋₈烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环丙基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H)C₁₋₄烷基,

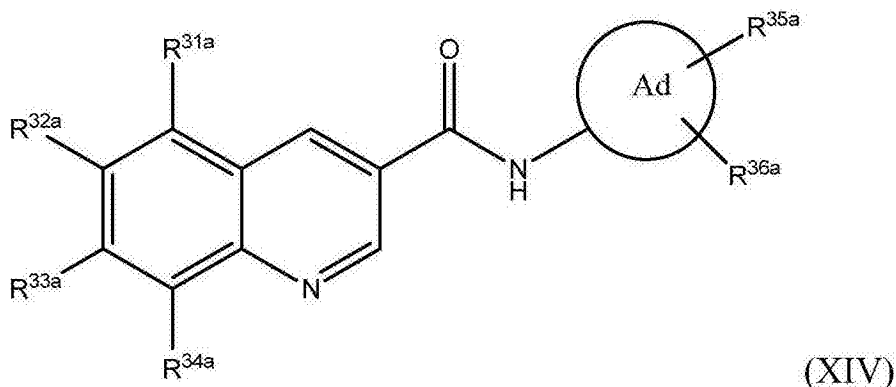
二甲基胺氧化物,

N(H)C₁₋₆烷基,

N(H)C₁₋₆烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1所述的化合物,其中式(XI)的化合物通过下式(XIV)表示:



其中:

R^{31a}选自:H、F和-OCH₃;

R^{32a}选自:H、-C≡N、F、Cl、Br、-OCH₃和-CH₃;

R^{33a}选自:H、甲基、乙基、-CHCH₂、-OCH₃、-NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-N(H)异丙基、-N(H)环丙基、-SCH₃、-SCHF₂、-C(O)CHF₂、-C(O)CH₃、-N₃、-S(O)CHF₂、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-CF(CH₃)₂、-C(CH₃)F₂、-CF₃、F、Cl、Br、环丙基、环丁基、2,2-二氟环丙基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基或取代有1或2个独立选自F、Cl、Br、I和甲基的取代基的氮杂环丁烷基;

R^{34a}选自:H、F、Cl、-OCH₃、甲基、乙基、乙氧基和-C≡N;

其中至少一个选自R^{31a}、R^{32a}、R^{33a}和R^{34a}的取代基不为H;

或R^{31a}和R^{34a}为H且R^{32a}和R^{33a}连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;

或 R^{31a} 和 R^{32a} 为H且 R^{33} 和 R^{34} 连接以形成四氢呋喃基环；

且

或者：

Ad为C₄₋₇环烷基，

R^{35a} 选自：H、甲基、乙基、 $-C\equiv N$ 、 $-CH_2OCH_2C\equiv CH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH(CH_3)CHF_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2C\equiv CH$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CHF_2$ 、 $-NHCH(CF_3)CH_2OH$ 、 $-NHC(CH_3)_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-OS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)$ 吗啉基、 $-C(O)$ 甲基哌嗪基、二甲基胺氧化物、环丙醇、环丙醇甲氧基、吗啉基、氮杂环丁烷基、取代有1或2个独立选自卤素、 $-OH$ 和 $-CF_3$ 的基团的氮杂环丁烷基、其中 R^7 为H且 R^8 选自环丙基、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 或 R^7 和 R^8 连接在一起形成环丙基环的 $-C(OH)R^7R^8$ 和 $-NHR^9$ ，其中 R^9 为取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ 的噁唑基，且

R^{36a} 选自：H和 $-OH$ ，

其中：

至少一个选自 R^{35a} 和 R^{36a} 的取代基不为H；

或者

Ad为含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基；

R^{35a} 选自：H、甲基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $=O$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2NH_2$ 、乙基-1H-四唑基、甲基-1H-四唑基、吡啶基、取代有 $-C\equiv N$ 的吡啶基、和取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ 或 $-C\equiv N$ 的噁唑基，且

R^{36a} 选自：H、甲基、异丙基、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、环丙基亚甲基或环戊基亚甲基；

或者

Ad为含1或2个杂原子的5-12元杂芳基，其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子，如果存在的话，选自N和S，

R^{35a} 选自：H、甲基或 $=O$ ，且

R^{36a} 选自：H和环丙基；

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{1a} 表示氢原子。

6. 根据权利要求1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{2a} 表示氢原子或卤素原子。

7. 根据权利要求1至3任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{2a} 表示氟或氯原子。

8. 根据权利要求1至4任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 表示氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙基、甲基、氮杂环丁烷基、或溴或氯原子，且 R^{4a} 表示氢或氟原子或甲氧基。

9. 根据权利要求5的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 表示二氟甲氧基、氮杂环丁烷基、环丁基、或环丙基且 R^{4a} 表示氢或氟原子或甲氧基。

10. 根据权利要求6的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 表示二氟甲氧基且 R^{4a} 表

示氢或氟原子或甲氧基。

11. 根据权利要求7的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}表示氢原子。

12. 权利要求1所述的化合物,其选自:

- 7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(-环丙基(羟基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-N-((3s,6r)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-((3-氨基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氰基-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-溴-6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
8-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-甲氧基-6-甲基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
5-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-氯-8-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7,8-二甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代哌啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-6-氯-7-环丙基-N-(3-氧代异噁唑烷-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-环丙基-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-环丙基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-环丙基-N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氟-7-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
(S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-异丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;
(S)-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-甲氧基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(甲基磺酰氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1R,3R)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)喹

啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-吗啉代环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

2-(4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)哌啶-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;

7-(二氟甲氧基)-N-((1S,3r)-3-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-((1R,3r)-3-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-N-(1-(环戊基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基-3-甲基丁氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;

7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-乙基-4-羟基环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯;

2-((反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基)噁唑-5-甲酸乙酯;

2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯;

N-(反式-4-氰基环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

2-(反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)乙酸乙酯;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(反式-4-(2-(丁-3-炔-1-基氨基)-2-氧代乙氧基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

(S)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;

8-乙基-N-(噁唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺;

7-溴-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-乙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酰胺;

N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺;

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺;

6-氰基-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-异丙氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

(6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-氯-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1-羟基环丙基)甲氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3r,6s)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3r,6s)-6-(二甲基氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-3-甲基丁氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-N-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S)-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(反式-4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)环己基)-6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-羟基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

反式-氨基磺酸4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己基酯;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)

喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(二甲基氨基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

7-叠氮基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-乙酰基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-氨基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氟-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

7-乙氧基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-环丁基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

(S)-6-氯-7-环丁基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
7-((二氟甲基)硫基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-((二氟甲基)亚磺酰基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲基喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-8-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺;
7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-甲酰胺;
7-(二甲基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
7-甲氧基-N-(反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
6,7-二氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
7-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氟-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺;
6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(吗啉-4-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-3-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氯-7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((顺)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-乙基喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-6-甲基喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(2-氟丙-2-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(1,1-二氟乙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;和
6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1至12任一项的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

14. 根据权利要求1至12任一项的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中指示用H-PGDS抑制剂进行治疗的病症。

15. 根据权利要求1至12任一项的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗

哮喘。

16. 根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗杜氏肌营养不良。

17. 在需要的人中治疗其中抑制H-PGDS将获益的疾病的方法,包括向所述人给药治疗有效量的根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐。

18. 在需要的人中治疗选自以下的变应性疾病和其它炎性病症的方法:哮喘、阿司匹林-加重的呼吸道疾病 (AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病 (包括慢性支气管炎和肺气肿)、支气管收缩、变应性鼻炎 (季节性或长期的)、血管舒缩性鼻炎、鼻结膜炎、过敏结膜炎、食物过敏、超敏性肺疾病、嗜酸性粒细胞综合征,包括嗜酸性粒细胞性哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性肉芽肿瘤、迟发型超敏性疾病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、胰腺炎、胃炎、炎性肠病、骨关节炎、牛皮癣、肉芽瘤病、肺纤维化、呼吸窘迫综合征、细支气管炎、鼻窦炎、囊性纤维化、光化性角化病、皮肤发育不良、慢性荨麻疹、湿疹皮炎 (包括特应性皮炎和接触性皮炎),包括向所述人给药治疗有效量的根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 在需要的人中治疗哮喘的方法,包括向所述人给药治疗有效量的根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 在需要的人中治疗杜氏肌营养不良的方法,包括向所述人给药治疗有效量的根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 药物组合物,其包含根据权利要求1至12任一项的式 (XI) 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

22. 权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗其中抑制H-PGDS将获益的疾病。

23. 权利要求22所述的药物组合物,其用于治疗哮喘。

24. 权利要求22所述的药物组合物,其用于治疗杜氏肌营养不良。

25. 在需要的人中治疗选自以下的神经肌肉相关的病症的方法:杜氏肌营养不良 (MD)、Becker肌营养不良、先天性肌营养不良 (Fukuyama)、Dreifuss肌营养不良、肢带肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、I型肌强直性营养不良 (DM1或Steinert's)、II型肌强直性营养不良 (DM2或近端肌强直性肌病)、先天性肌强直、多肌炎、皮肌炎、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、肌肉损伤、手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤、过度训练相关的肌肉损伤、膝关节置换引起的肌肉损伤、前十字韧带 (ACL) 修复引起的肌肉损伤、整形手术引起的肌肉损伤、髋关节置换手术引起的肌肉损伤、关节置换手术引起的肌肉损伤、肌腱修复手术引起的肌肉损伤、肩袖疾病手术修复引起的肌肉损伤、回旋肌套损伤手术修复引起的肌肉损伤、由于截肢造成的肌肉损伤、战场肌肉损伤、与车祸相关的肌肉损伤、与运动有关的肌肉损伤、肌肉撕裂、钝性挫伤导致的创伤性损伤、由于弹片伤口引起的创伤性损伤、肌肉拉伤或撕裂、由于烧伤引起的创伤性损伤、急性肌肉拉伤、慢性肌肉拉伤、重力或外力应力肌肉损伤、重复应力肌肉损伤、撕脱性肌肉损伤、间隔综合征、由高度重复性运动引起的肌肉损伤、由有力运动引起的肌肉损伤、由不适姿势引起的肌肉损伤、由身体与物体之间长时间且有利的机械耦合引起的肌肉损伤、振动引起的肌肉损伤、由于未修复或修复不足的肌肉损伤同时伴有缺乏恢复或缺乏体力活动能力的增加导致的肌肉损伤、运动诱发的迟发性肌肉酸痛 (DOMS)、伤口愈合和废用性萎缩,包括向所述人给药治疗有效量的根据权利要

求1至12任一项的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐。

26. 权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗选自以下的神经肌肉相关的病症:杜氏肌营养不良(MD)、Becker肌营养不良、先天性肌营养不良(Fukuyama)、Dreifuss肌营养不良、肢带肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、I型肌强直性营养不良(DM1或Steinert's)、II型肌强直性营养不良(DM2或近端肌强直性肌病)、先天性肌强直、多肌炎、皮肌炎、肌萎缩侧索硬化(ALS)、肌肉损伤、手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤、过度训练相关的肌肉损伤、膝关节置换引起的肌肉损伤、前十字韧带(ACL)修复引起的肌肉损伤、整形手术引起的肌肉损伤、髋关节置换手术引起的肌肉损伤、关节置换手术引起的肌肉损伤、肌腱修复手术引起的肌肉损伤、肩袖疾病手术修复引起的肌肉损伤、回旋肌套损伤手术修复引起的肌肉损伤、由于截肢造成的肌肉损伤、战场肌肉损伤、与车祸相关的肌肉损伤、与运动有关的肌肉损伤、肌肉撕裂、钝性挫伤导致的创伤性损伤、由于弹片伤口引起的创伤性损伤、肌肉拉伤或撕裂、由于烧伤引起的创伤性损伤、急性肌肉拉伤、慢性肌肉拉伤、重力或外力应力肌肉损伤、重复应力肌肉损伤、撕脱性肌肉损伤、间隔综合征、由高度重复性运动引起的肌肉损伤、由有力运动引起的肌肉损伤、由不适姿势引起的肌肉损伤、由身体与物体之间长时间且有力的机械耦合引起的肌肉损伤、振动引起的肌肉损伤、由于未修复或修复不足的肌肉损伤同时伴有缺乏恢复或缺乏体力活动能力的增加导致的肌肉损伤、运动诱发的迟发性肌肉酸痛(DOMS)、伤口愈合和废用性萎缩。

27. 药物组合物,其包含0.5至1,000mg的如权利要求1至12任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐,和0.5至1,000mg的药学上可接受的赋形剂。

作为H-PGDS抑制剂的喹啉-3-甲酰胺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的化合物、该化合物作为造血前列腺素D合成酶(H-PGDS)抑制剂的用途、包含该化合物的药物组合物、及该化合物于治疗中的用途(尤其用于治疗指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症,如神经退行性疾病与肌骨病,包括杜氏肌营养不良(Duchenne Muscular Dystrophy),其中PGD₂被视为扮演重要的病理角色)、该化合物在制备用于治疗指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症的药物中的用途、及在人类中治疗障碍的方法,其中指示需要抑制H-PGDS。

背景技术

[0002] 前列腺素D₂(PGD₂)为花生四烯酸的代谢产物,且为肥大细胞响应于多重机理和细胞活化途径(包括过敏原介导的高亲和性IgE受体的交联)刺激而合成的主要前列腺素类介导体(Lewis等人(1982) Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. J Immunol, 129, 1627-1631)。其他细胞如树突状细胞、Th₂细胞、与上皮细胞也产生PGD₂,但其程度远低于肥大细胞。PGD₂通过活化特异性G-蛋白质偶合受体DP₁来介导其效应(Boie等人(1995) Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. (J Biol Chem, 270, 18910-18916))及DP₂(CRTH₂)(Abe等人(1999), Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH₂ gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family. (Gene, 227, 71-77)),也通过血栓素A₂(TXA₂)的受体(TP受体)作用在靶细胞上。

[0003] 前列腺素D合成酶(PGDS)为一种负责使前列腺素内过氧化物PGH₂经过催化性异构酶转化形成PGD₂的酶。PGD₂由H-PGDS(造血型或H-型)或L-PGDS或(脂质运载蛋白(lipocalin)-型或L-型)酶的作用产生(Urade等人(2000) Prostaglandin D synthase structure and function. Vitamins and hormones, 58, 89-120)。H-PGDS活性依赖谷胱甘肽,并在免疫及炎症细胞(包括肥大细胞、抗原呈递细胞(例如树突细胞)、巨噬细胞与Th₂细胞,它们均为变应性疾病病理学中的关键细胞)产生PGD₂中扮演重要作用。相反,L-型为谷胱甘肽非依赖性,主要位于中枢神经系统、生殖器官、与心脏。这两种PGDS的亚型似乎具有不同的催化性质、三级结构、及细胞与组织分布。

[0004] 使用抑制剂HQL-79时,H-PGDS也涉及不仅在变应性疾病,而且在其他疾病中扮演重要角色,如杜氏肌营养不良(Nakagawa等人(2013) A prostaglandin D₂ metabolite is elevated in the urine of Duchenne Muscular Dystrophy subjects and increases further from 8 years old, Clinica Chimica Acta 423, 10-14)与(Mohri等人(2009), Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis, Am J Pathol 174, 1735-1744)与(Okinaga等人(2002), Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinized necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis, Acta Neuropathologica 104, 377-84)、脊柱撞击损伤(Redensek等

人(2011)Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord挫伤,Glia 59,603-614)、神经发炎(Mohri等人(2006) Prostaglandin D₂-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher.J Neurosci 26,4383-4393)、与神经退行性疾病(Ikuko等人(2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP₁ receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human subjects and in a mouse model of Alzheimer disease.J Neuropath Exp Neur 66,469-480)。H-PGDS也涉及在代谢疾病(如糖尿病与肥胖症)中起某种作用,因为PGD₂会转化成15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂,其为PPAR γ 的一种有效配体,可以驱动脂肪生成作用(Tanaka等人(2011) Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J2.Am J Physiol Cell Physiol 301,C1360-C1367)。PGD₂已涉及在烟酸诱导的皮肤潮红中起作用(Papaliadis等人(2008) Niacin-induced“flush”involves release of prostaglandin D₂from mast cells and serotonin from platelets:Evidence from human cells in vitro and an animal model.JPET 327:665-672)。

[0005] Weber等人(2010),Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D₂synthase.European Journal of Medicinal Chemistry 45,447-454,Carron等人(2010),Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (H-PGDS)。ACS Med Chem Lett.1,59-63;Christ等人(2010),Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D₂Synthases,J Med Chem,53,5536-5548;and Hohwy等人(2008),Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-Based Drug Design.J Med Chem,51,2178-2186也值得注意。

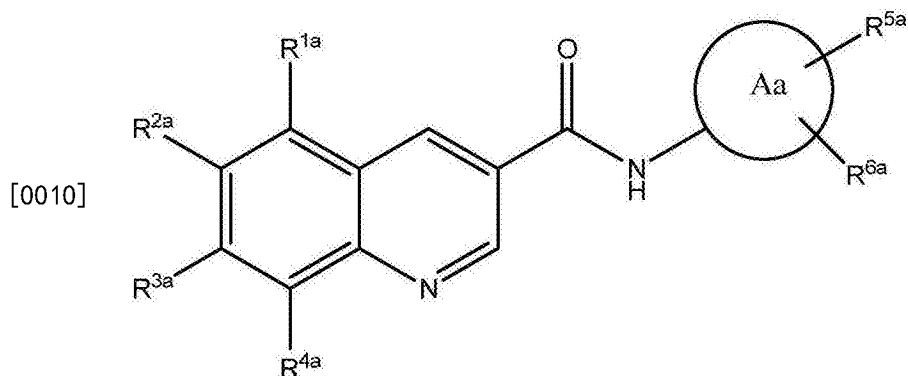
[0006] 依据此证据,抑制PGD₂形成的H-PGDS的化学抑制剂可同时抑制PGD₂与其代谢物在多重受体上的生物作用,并提供治疗许多种认为PGD₂扮演重要病理作用的疾病的治疗益处潜力。

[0007] 国际专利申请W02005/094805、W02007/007778、W02007/041634、2008/121670、W02008/122787、W02009/153720、W02009/153721、W02010/033977、W02010/104024、W02011/043359、W02011044307、W02011/090062、日本专利申请2007-51121和美国专利申请2008/0146569公开了一些H-PGDS抑制剂及它们在治疗与H-PGDS的活性有关的疾病中的用途。

[0008] 本发明的目的为进一步提供一种H-PGDS抑制剂,其适合治疗肌营养不良。

发明内容

[0009] 在第一方面,本发明涉及根据式XI的化合物:



[0011] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 和Aa如下定义,及其盐,包括药学上可接受的盐。

[0012] 式(XI)的化合物及其药学上可接受的盐具有H-PGDS活性,并被认为是可用于治疗或预防一些疾病。

[0013] 因此,在本发明另一方面提供了药物组合物,其包含根据第一方面的式(XI)的化合物,或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0014] 在一些实施方案中,该药物组合物用于治疗或预防其中抑制H-PGDS有益的疾病。

[0015] 在另一方面,本发明提供根据本发明第一方面的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0016] 本发明还提供式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症。

[0017] 本发明还涉及治疗杜氏肌营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0018] 本发明还涉及治疗先天性肌强直的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0019] 本发明还涉及治疗肌肉损伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0020] 本发明还涉及治疗肌肉撕裂的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0021] 本发明还涉及治疗慢性肌肉拉伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0022] 本发明还涉及治疗I型肌强直性营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0023] 本发明还涉及治疗II型肌强直性营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0024] 本发明还涉及治疗哮喘的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0025] 本发明还涉及治疗慢性阻塞性肺疾病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0026] 本发明还涉及治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0027] 本发明还涉及治疗炎性肠病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-

PGDS的式(XI)的化合物。

[0028] 本发明还涉及治疗骨关节炎的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0029] 本发明还涉及治疗牛皮癣的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0030] 本发明还涉及治疗肌肉退行性病症的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0031] 本发明还涉及治疗肌营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(XI)的化合物。

[0032] 本发明还包括将本发明的H-PGDS抑制性化合物与其他活性成分共同给药的方法。

[0033] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗杜氏肌营养不良。

[0034] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗先天性肌强直。

[0035] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉损伤。

[0036] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉撕裂。

[0037] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性肌肉拉伤。

[0038] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗I型肌强直性营养不良。

[0039] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗II型肌强直性营养不良。

[0040] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗哮喘。

[0041] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性阻塞性肺疾病。

[0042] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。

[0043] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎性肠病。

[0044] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗骨关节炎。

[0045] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗牛皮癣。

[0046] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉退行性病症。

[0047] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌营养不良。

[0048] 本发明提供式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症的药物中的用途。

[0049] 本发明进一步提供治疗或预防人的其中指示需要抑制H-PGDS的疾病的方法,其包括向需要的人给药治疗有效量的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0050] 式(XI)的化合物可通过本文所述的方法制备。

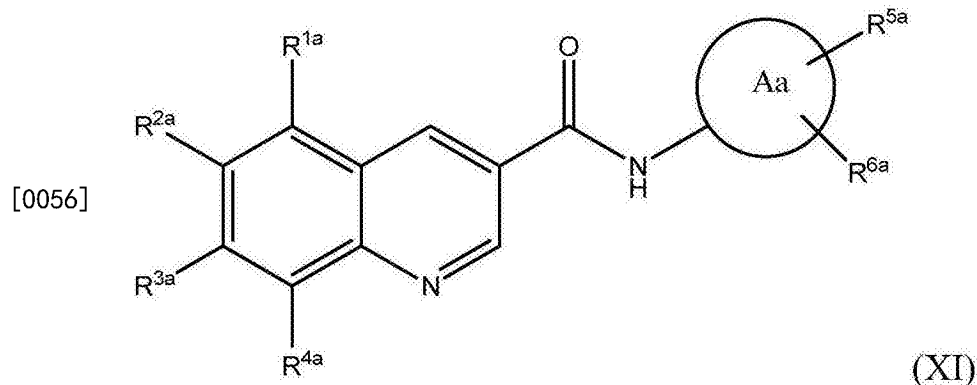
[0051] 附图简述

[0052] 图1.图1描述了在正常小鼠肢体肌肉损伤后使用实施例6的化合物的PGDS抑制的功能修复剂量响应曲线的保护和加速。

[0053] 图2.图2描绘了在mdx小鼠肢体肌肉损伤后使用实施例48的化合物的PGDS抑制的功能修复剂量响应曲线的保护和加速。

[0054] 发明详述

[0055] 本发明涉及新的式 (XI) 的化合物:



[0057] 其中:

[0058] R^{1a}选自:

[0059] H,

[0060] F,

[0061] Cl,

[0062] -OH,

[0063] -OCH₃, 和

[0064] 被氟取代1至3次的C₁烷氧基;

[0065] R^{2a}选自:

[0066] H,

[0067] F,

[0068] Cl,

[0069] Br,

[0070] I,

[0071] -OH,

[0072] -C(O)OC(CH₃)₃,

[0073] -COOH,

[0074] -C(O)C₁₋₄烷基,

[0075] -C(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0076] -SC₁₋₄烷基,

[0077] -SC₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

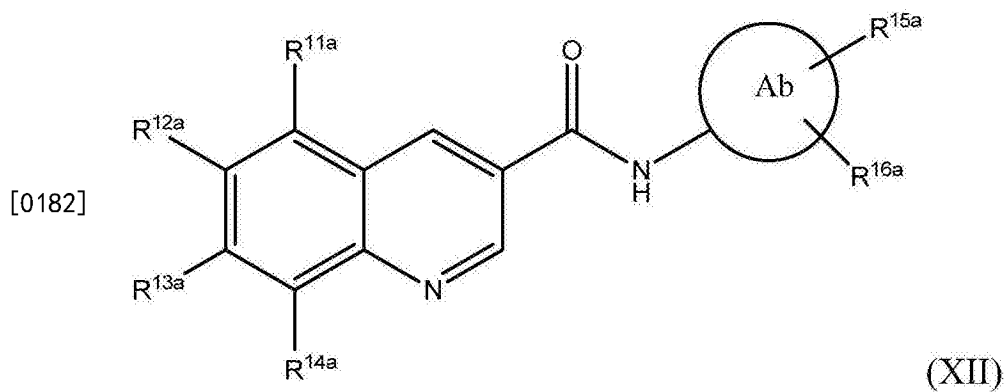
[0078] -S(O)C₁₋₄烷基,

[0079] -S(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

- [0080] $-N_3$,
[0081] $-C\equiv N$,
[0082] C_{1-4} 烷氧基,
[0083] C_{1-4} 烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
[0084] C_{1-6} 烷基,
[0085] C_{1-6} 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H) C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂和-CN,
[0086] 环丙基,
[0087] 环丁基,
[0088] 2,2-二氟环丙基,
[0089] 吡咯烷基,
[0090] 氮杂环丁烷基,和
[0091] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素和甲基;
[0092] R^{3a}选自:
[0093] H,
[0094] F,
[0095] Cl,
[0096] Br,
[0097] I,
[0098] -OH,
[0099] $-C(O)OC(CH_3)_3$,
[0100] -COOH,
[0101] $-C(O)C_{1-4}$ 烷基,
[0102] $-C(O)C_{1-4}$ 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
[0103] $-SC_{1-4}$ 烷基,
[0104] $-SC_{1-4}$ 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
[0105] $-S(O)C_{1-4}$ 烷基,
[0106] $-S(O)C_{1-4}$ 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
[0107] -NH₂,
[0108] -N(H) C_{1-3} 烷基,
[0109] -N(C_{1-3} 烷基)₂,
[0110] -N(H) 环丙基,
[0111] $-N_3$,
[0112] $-C\equiv N$,
[0113] C_{1-4} 烷氧基,
[0114] C_{1-4} 烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,
[0115] C_{1-6} 烷基,

- [0116] C₁₋₆烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和-CN,
- [0117] 叠氮基,
- [0118] 环丙基,
- [0119] 环丁基,
- [0120] 2,2-二氟环丙基,
- [0121] 吡咯烷基,
- [0122] 氮杂环丁烷基,和
- [0123] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、I和甲基;
- [0124] R^{4a}选自:
- [0125] H,
- [0126] F,
- [0127] Cl,
- [0128] -OH,
- [0129] -C≡N,
- [0130] C₁₋₄烷氧基,
- [0131] C₁₋₄烷氧基,其被氟取代1至5次,
- [0132] C₁₋₃烷基,和
- [0133] C₁₋₃烷基,其被氟取代1至5次,
- [0134] 其中:
- [0135] 至少一个选自R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}和R^{4a}的取代基不为H;
- [0136] 或R^{1a}和R^{4a}为H且R^{2a}和R^{3a}连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;
- [0137] 或R^{1a}和R^{2a}为H且R^{3a}和R^{4a}连接以形成四氢呋喃基环;
- [0138] Aa选自:
- [0139] C₄₋₇环烷基,
- [0140] 含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,
- [0141] 和
- [0142] 含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;
- [0143] R^{5a}和R^{6a}独立地选自:
- [0144] 氢,
- [0145] -OS(O)₂NH₂,
- [0146] -S(O)₂CH₃,
- [0147] -OH,
- [0148] -C≡N,
- [0149] F,
- [0150] Cl,
- [0151] Br,

- [0152] I,
- [0153] 四唑基,
- [0154] 甲基-四唑基,
- [0155] 乙基-四唑基,
- [0156] 环烷基,
- [0157] 环丙基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:-OH、-OCH₃和-CH₃,
- [0158] 吗啉基,
- [0159] 氮杂环丁烷基,
- [0160] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃,
- [0161] 吡啶基,
- [0162] 吡啶基,其取代有-C≡N,
- [0163] 噁唑基,
- [0164] 噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,
- [0165] 噁唑基,其取代有-C≡N,
- [0166] -N(H)噁唑基,
- [0167] -N(H)噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,
- [0168] -N(H)噁唑基,其取代有-C≡N,
- [0169] -N(H)S(O)₂CH₃,
- [0170] 氧代,
- [0171] C₁₋₈烷基,
- [0172] C₁₋₈烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,
- [0173] C₁₋₈烷氧基,
- [0174] C₁₋₈烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H)C₁₋₄烷基,
- [0175] 二甲基胺氧化物,
- [0176] N(C₁₋₆烷基)₂,其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃,
- [0177] N(H)C₁₋₆烷基,
- [0178] N(H)C₁₋₆烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;
- [0179] 及其盐。
- [0180] 本发明还涉及式(XI)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0181] 本发明的式(XI)的化合物包括式(XII)的化合物:



[0183] 其中：

[0184] R^{11a} 选自：

[0185] H，

[0186] F，

[0187] Cl，

[0188] -OH，和

[0189] -OCH₃；

[0190] R^{12a} 选自：

[0191] H，

[0192] C₁₋₆烷基，

[0193] F，

[0194] Cl，

[0195] Br，

[0196] -C≡N，和

[0197] C₁₋₄烷氧基；

[0198] R^{13a} 选自：

[0199] H，

[0200] F，

[0201] Cl，

[0202] Br，

[0203] I，

[0204] -OH，

[0205] -C(O)OC(CH₃)₃，

[0206] -COOH，

[0207] -C(O)C₁₋₄烷基，

[0208] -C(O)C₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0209] -SC₁₋₄烷基，

[0210] -SC₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0211] -S(O)C₁₋₄烷基，

[0212] -S(O)C₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-

CN,

[0213] $-\text{NH}_2$,

[0214] $-\text{N}(\text{H}) \text{C}_{1-3}$ 烷基,

[0215] $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,

[0216] $-\text{N}(\text{H})$ 环丙基,

[0217] $-\text{N}_3$,

[0218] $-\text{C}\equiv\text{N}$,

[0219] C_{1-4} 烷氧基,

[0220] C_{1-4} 烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,

[0221] C_{1-6} 烷基,

[0222] C_{1-6} 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H}) \text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0223] 环丙基,

[0224] 环丁基,

[0225] 2,2-二氟环丙基,

[0226] 吡咯烷基,

[0227] 氮杂环丁烷基,和

[0228] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、I和甲基;

[0229] R^{14a} 选自:

[0230] H,

[0231] F,

[0232] Cl,

[0233] $-\text{OH}$,

[0234] $-\text{C}\equiv\text{N}$,

[0235] C_{1-4} 烷氧基,和

[0236] C_{1-3} 烷基;

[0237] 其中:

[0238] 至少一个选自 R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} 和 R^{14a} 的取代基不为H;

[0239] 或 R^{11a} 和 R^{14a} 为H且 R^{12a} 和 R^{13a} 连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;

[0240] 或 R^{11a} 和 R^{12a} 为H且 R^{13a} 和 R^{14a} 连接以形成四氢呋喃基环;

[0241] Ab选自:

[0242] C_{4-7} 环烷基,

[0243] 含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,

[0244] 和

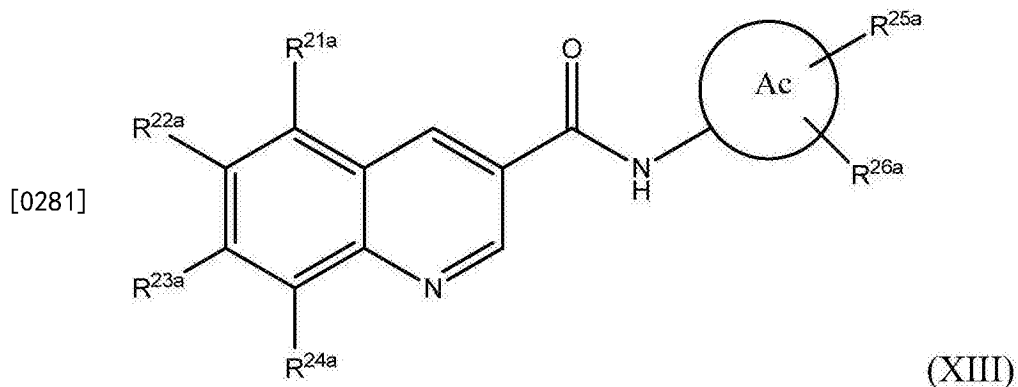
[0245] 含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;

[0246] R^{15a} 和 R^{16a} 独立地选自:

[0247] H,

- [0248] $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}_2$,
[0249] $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
[0250] $-\text{OH}$,
[0251] $-\text{CN}$,
[0252] F ,
[0253] 四唑基,
[0254] 甲基-四唑基,
[0255] 乙基-四唑基,
[0256] 环丙基,
[0257] 环丙基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_3$,
[0258] 吗啉基,
[0259] 氮杂环丁烷基,
[0260] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_3$,
[0261] 吡啶基,
[0262] 吡啶基,其取代有 $-\text{C}\equiv\text{N}$,
[0263] 噁唑基,
[0264] 噁唑基,其取代有 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
[0265] 噁唑基,其取代有 $-\text{C}\equiv\text{N}$,
[0266] $-\text{N}(\text{H})$ 噁唑基,
[0267] $-\text{N}(\text{H})$ 噁唑基,其取代有 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
[0268] $-\text{N}(\text{H})$ 噁唑基,其取代有 $-\text{C}\equiv\text{N}$,
[0269] $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
[0270] 氧代,
[0271] C_{1-8} 烷基,
[0272] C_{1-8} 烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-\text{OH}$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环戊基、环丁基、吗啉基、甲基哌嗪基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、和烷基独立地取代有1至7个氟的 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$,
[0273] C_{1-8} 烷氧基,
[0274] C_{1-8} 烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-\text{OH}$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}\text{烷基}$,
[0275] 二甲基胺氧化物,
[0276] $\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ 烷基,
[0277] $\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ 烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-\text{OH}$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
[0278] 及其盐。
[0279] 本发明还涉及式(XII)的化合物的药学上可接受的盐。

[0280] 本发明的式 (XI) 的化合物包括式 (XIII) 的化合物:



[0282] 其中:

[0283] R^{21a} 选自:

[0284] H,

[0285] F,

[0286] -OH, 和

[0287] -OCH₃;

[0288] R^{22a} 选自:

[0289] H,

[0290] C₁₋₆烷基,

[0291] F,

[0292] Cl,

[0293] Br,

[0294] -C≡N, 和

[0295] C₁₋₄烷氧基;

[0296] R^{23a} 选自:

[0297] H,

[0298] F,

[0299] Cl,

[0300] Br,

[0301] -OH,

[0302] -C(O)OC(CH₃)₃,

[0303] -COOH,

[0304] -C(O)C₁₋₄烷基,

[0305] -C(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0306] -SC₁₋₄烷基,

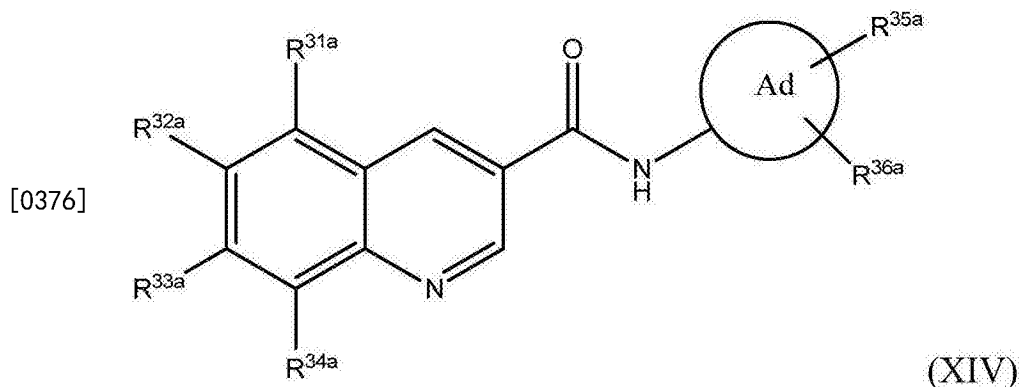
[0307] -SC₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0308] -S(O)C₁₋₄烷基,

[0309] -S(O)C₁₋₄烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

- [0310] $-\text{NH}_2$,
- [0311] $-\text{N}(\text{H}) \text{C}_{1-3}$ 烷基,
- [0312] $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,
- [0313] $-\text{N}(\text{H})$ 环丙基,
- [0314] $-\text{N}_3$,
- [0315] $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- [0316] C_{1-4} 烷氧基,
- [0317] C_{1-4} 烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0318] C_{1-6} 烷基,
- [0319] C_{1-6} 烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H}) \text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 和 $-\text{CN}$,
- [0320] 环丙基,
- [0321] 环丁基,
- [0322] 2,2-二氟环丙基,
- [0323] 吡咯烷基,
- [0324] 氮杂环丁烷基,和
- [0325] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、I和甲基;
- [0326] R^{24a} 选自:
- [0327] H,
- [0328] F,
- [0329] Cl,
- [0330] $-\text{OH}$,
- [0331] $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- [0332] C_{1-2} 烷氧基,和
- [0333] C_{1-2} 烷基;
- [0334] 其中:
- [0335] 至少一个选自 R^{21a} 、 R^{22a} 、 R^{23a} 和 R^{24a} 的取代基不为H;
- [0336] 或 R^{21a} 和 R^{24a} 为H且 R^{22a} 和 R^{23a} 连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环;
- [0337] 或 R^{21a} 和 R^{22a} 为H且 R^{23a} 和 R^{24a} 连接以形成四氢呋喃基环;
- [0338] Ac选自:
- [0339] C_{4-7} 环烷基,
- [0340] 含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,
- [0341] 和
- [0342] 含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;
- [0343] R^{25a} 和 R^{26a} 独立地选自:
- [0344] H,
- [0345] $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}_2$,

- [0346] $-S(O)_2CH_3$,
- [0347] $-OH$,
- [0348] $-CN$,
- [0349] F ,
- [0350] 甲基-四唑基,
- [0351] 乙基-四唑基,
- [0352] 环丙基,
- [0353] 环丙基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基: $-OH$ 和 $-OCH_3$,吗啉基,
- [0354] 氮杂环丁烷基,
- [0355] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 和 $-CH_3$,
- [0356] 吡啶基,
- [0357] 吡啶基,其取代有 $-C\equiv N$,
- [0358] 噁唑基,
- [0359] 噁唑基,其取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$,
- [0360] 噁唑基,其取代有 $-C\equiv N$,
- [0361] $-N(H)$ 噁唑基,
- [0362] $-N(H)$ 噁唑基,其取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$,
- [0363] $-N(H)$ 噁唑基,其取代有 $-C\equiv N$,
- [0364] $-N(H)S(O)_2CH_3$,
- [0365] 氧代,
- [0366] C_{1-8} 烷基,
- [0367] C_{1-8} 烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环戊基、吗啉基、甲基哌嗪基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 和其中烷基独立取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}烷基)_2$,
- [0368] C_{1-8} 烷氧基,
- [0369] C_{1-8} 烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 和 $-S(O)_2N(H)C_{1-4}烷基$,
- [0370] 二甲基胺氧化物,
- [0371] $N(H)C_{1-6}$ 烷基,
- [0372] $N(H)C_{1-6}$ 烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-S(O)_2CH_3$;
- [0373] 及其盐。
- [0374] 本发明还涉及式(XIII)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0375] 本发明的式(XI)的化合物包括式(XIV)的化合物:



[0377] 其中：

[0378] R^{31a} 选自：H、F和 $-OCH_3$ ；

[0379] R^{32a} 选自：H、 $-C\equiv N$ 、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 和 $-CH_3$ ；

[0380] R^{33a} 选自：H、甲基、乙基、 $-CHCH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)$ 异丙基、 $-N(H)$ 环丙基、 $-SCH_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-C(O)CHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CF_3$ 、F、Cl、Br、环丙基、环丁基、2,2-二氟环丙基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基或取代有1或2个独立选自F、Cl、Br、I和甲基的取代基的氮杂环丁烷基；

[0381] R^{34a} 选自：H、F、Cl、 $-OCH_3$ 、甲基、乙基、乙氧基和 $-C\equiv N$ ；

[0382] 其中至少一个选自 R^{31a} 、 R^{32a} 、 R^{33a} 和 R^{34a} 的取代基不为H；

[0383] 或 R^{31a} 和 R^{34a} 为H且 R^{32a} 和 R^{33a} 连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环或1,3-二氧杂环戊烷基环；

[0384] 或 R^{31a} 和 R^{32a} 为H且 R^{33a} 和 R^{34a} 连接以形成四氢呋喃基环；

[0385] 且

[0386] 或者：

[0387] Ad为 C_{4-7} 环烷基，

[0388] R^{35a} 选自：H、甲基、乙基、 $-C\equiv N$ 、 $-CH_2OCH_2C\equiv CH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH(CH_3)CHF_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2C\equiv CH$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CHF_2$ 、 $-NHCH(CF_3)CH_2OH$ 、 $-NHC(CH_3)_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-OS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)$ 吗啉基、 $-C(O)$ 甲基哌嗪基、二甲基胺氧化物、环丙醇、环丙醇甲氧基、吗啉基、氮杂环丁烷基、取代有1或2个独立选自卤素、 $-OH$ 和 $-CF_3$ 的基团的氮杂环丁烷基、 $-C(OH)R^7R^8$ ，其中 R^7 为H且 R^8 选自环丙基、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 、或 R^7 和 R^8 连接在一起形成环丙基环、和 $-NHR^9$ ，其中 R^9 为取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ 的噁唑基，且

[0389] R^{36a} 选自：H和 $-OH$ ，

[0390] 其中：

[0391] 至少一个选自 R^{35a} 和 R^{36a} 的取代基不为H；

[0392] 或者

[0393] Ad为含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基；

[0394] R^{35a} 选自：H、甲基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $=O$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2NH_2$ 、乙基-1H-四唑基、甲基-1H-四唑基、吡啶基、取代有 $-C\equiv$

N的吡啶基、和取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ 或 $-C\equiv N$ 的噁唑基,且

[0395] R^{36a} 选自:H、甲基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基亚甲基,或环戊基亚甲基;

[0396] 或者

[0397] Ad为含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S,

[0398] R^{35a} 选自:H、甲基或 $=O$,且

[0399] R^{36a} 选自:H和环丙基;

[0400] 及其盐。

[0401] 本发明还涉及式(XIV)的化合物的药学上可接受的盐。

[0402] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{1a} 为氢。

[0403] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{2a} 为氢或卤素。

[0404] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{2a} 为氟,或氯。

[0405] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{3a} 为氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁烷基、甲氧基、乙基、甲基、溴或氯,且 R^{4a} 为氢、氟或甲氧基。

[0406] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{3a} 为二氟甲氧基、氮杂环丁烷基、环丁基、或环丙基且 R^{4a} 为氢、氟或甲氧基。

[0407] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{3a} 为二氟甲氧基或氮杂环丁烷基且 R^{4a} 为氢、氟或甲氧基。

[0408] 适当地,在式(XI)的化合物中, R^{4a} 为氢。

[0409] 适当地,在式(XI)的化合物中,Aa为 C_{4-7} 环烷基。

[0410] 适当地,在式(XI)的化合物中,Aa为含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基。

[0411] 适当地,在式(XI)的化合物中,Aa为含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;

[0412] 适当地,在式(XI)的化合物中,

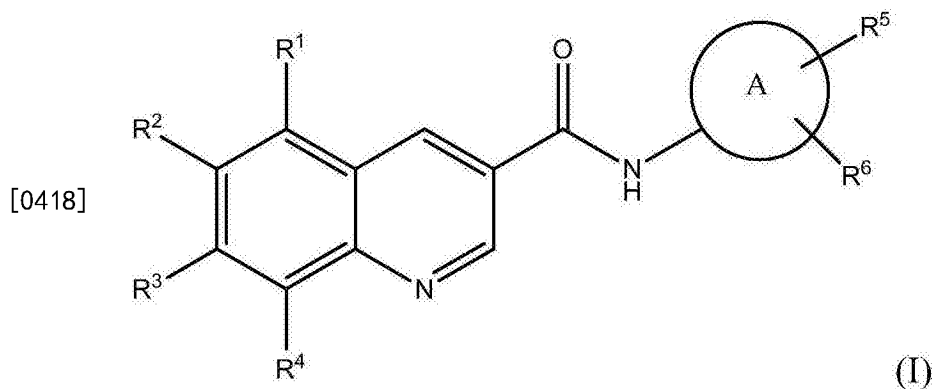
[0413] R^{5a} 选自:H、甲基、乙基、 $-C\equiv N$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-C(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(O)OCH_2CH_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ 、 $-C(O)N(\text{CH}_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NH_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2$ 、 $-OCH_2CH(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-OCH_2C(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-OCH_2C(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-OCH_2CH(\text{OH})CH(\text{CH}_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2C\equiv\text{CH}$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2CH_2C\equiv\text{CH}$ 、 $-OCH_2C(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-O(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(O)_2CH_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OS}(O)_2\text{NH}_2$ 、 $-C(O)$ 吗啉基、 $-C(O)$ 甲基哌嗪基、二甲基胺氧化物、环丙醇、环丙醇甲氧基、吗啉基、氮杂环丁烷基、取代有1或2个独立选自卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CF}_3$ 的基团的氮杂环丁烷基、 $-C(OH)R^7R^8$,其中 R^7 为H且 R^8 选自环丙基、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ 、或 R^7 和 R^8 连接在一起形成环丙基环、和 $-\text{NHR}^9$,其中 R^9 为取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ 的噁唑基,且

[0414] R^{6a} 选自:H和 $-\text{OH}$,

[0415] 其中:

[0416] 至少一个选自 R^{5a} 和 R^{6a} 的取代基不为H。

[0417] 本发明涉及新的式(I)的化合物:



[0419] 其中：

[0420] R^1 选自：

[0421] H，

[0422] F，

[0423] Cl，

[0424] -OH，

[0425] -OCH₃，和

[0426] 被氟取代1至3次的C₁烷氧基；

[0427] R^2 选自：

[0428] H，

[0429] F，

[0430] Cl，

[0431] Br，

[0432] I，

[0433] -OH，

[0434] -C(O)OC(CH₃)₃，

[0435] -COOH，

[0436] -C(O)C₁₋₄烷基，

[0437] -C(O)C₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0438] -SC₁₋₄烷基，

[0439] -SC₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0440] -S(O)C₁₋₄烷基，

[0441] -S(O)C₁₋₄烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0442] -N₃，

[0443] -C≡N，

[0444] C₁₋₄烷氧基，

[0445] C₁₋₄烷氧基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN，

[0446] C₁₋₆烷基，

[0447] C₁₋₆烷基，其取代有1至5个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧

基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和-CN,

[0448] 叠氮基,

[0449] 环丙基,

[0450] 环丁基,

[0451] 2,2-二氟环丙基,

[0452] 吡咯烷基,

[0453] 氮杂环丁烷基,和

[0454] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素和甲基;

[0455] R³选自:

[0456] H,

[0457] F,

[0458] Cl,

[0459] Br,

[0460] I,

[0461] -OH,

[0462] -C(O)OC(CH₃)₃,

[0463] -COOH,

[0464] -C(O)C₁₋₄烷基,

[0465] -C(O)C₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0466] -SC₁₋₄烷基,

[0467] -SC₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0468] -S(O)C₁₋₄烷基,

[0469] -S(O)C₁₋₄烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0470] -N₃,

[0471] -C≡N,

[0472] C₁₋₄烷氧基,

[0473] C₁₋₄烷氧基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、氧代、-OH和-CN,

[0474] C₁₋₆烷基,

[0475] C₁₋₆烷基,其取代有1至5个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、氧代、C₁₋₄烷氧基、-OH、-COOH、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂和-CN,

[0476] 叠氮基,

[0477] 环丙基,

[0478] 环丁基,

[0479] 2,2-二氟环丙基,

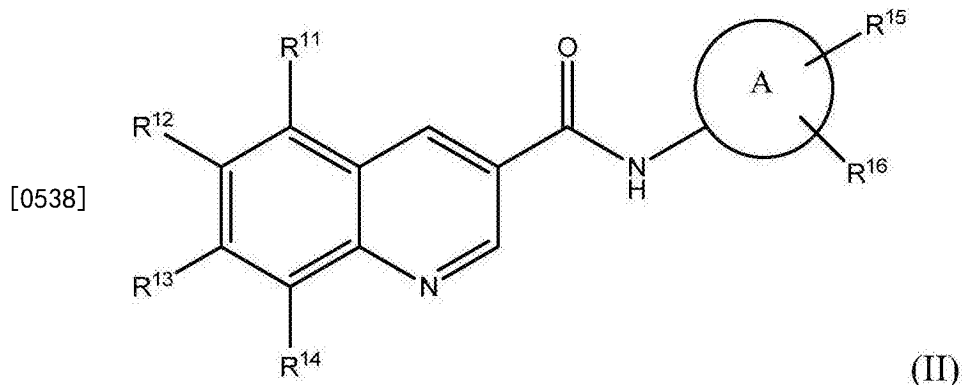
[0480] 吡咯烷基,

[0481] 氮杂环丁烷基,和

[0482] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素和甲基;

- [0483] R⁴选自：
- [0484] H，
- [0485] F，
- [0486] Cl，
- [0487] -OH，
- [0488] -C≡N，
- [0489] C₁₋₄烷氧基，
- [0490] C₁₋₄烷氧基，其被氟取代1至5次，
- [0491] C₁₋₃烷基，和
- [0492] C₁₋₃烷基，其被氟取代1至5次，
- [0493] 其中：
- [0494] 至少一个选自R¹、R²、R³和R⁴的取代基不为H；
- [0495] 或R¹和R⁴为H且R²和R³连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环，
- [0496] 或R¹和R²为H且R³和R⁴连接以形成四氢呋喃基环，
- [0497] A选自：
- [0498] C₄₋₇环烷基，
- [0499] 含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基，
- [0500] 和
- [0501] 含1或2个杂原子的5-10元杂芳基，其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子，如果存在的话，选自N和S；
- [0502] R⁵和R⁶独立地选自：
- [0503] 氢，
- [0504] -OS(O)₂NH₂，
- [0505] -S(O)₂CH₃，
- [0506] -OH，
- [0507] -C≡N，
- [0508] F，
- [0509] Cl，
- [0510] Br，
- [0511] I，
- [0512] 四唑，
- [0513] 甲基-四唑，
- [0514] 环烷基，
- [0515] 吗啉基，
- [0516] 氮杂环丁烷基，
- [0517] 氮杂环丁烷基，其取代有1或2个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃，
- [0518] 吡啶基，
- [0519] 吡啶基，其取代有-C≡N，

- [0520] 噁唑基，
- [0521] 噁唑基，其取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ ，
- [0522] 噁唑基，其取代有 $-C\equiv N$ ，
- [0523] $-N(H)$ 噁唑基，
- [0524] $-N(H)$ 噁唑基，其取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$ ，
- [0525] $-N(H)$ 噁唑基，其取代有 $-C\equiv N$ ，
- [0526] $-N(H)S(O)_2CH_3$ ，
- [0527] 氧代，
- [0528] C_{1-8} 烷基，
- [0529] C_{1-8} 烷基，其取代有1至6个独立选自以下的取代基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 和其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ，
- [0530] C_{1-8} 烷氧基，
- [0531] C_{1-8} 烷氧基，其取代有1至6个独立选自以下的取代基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 和 $-S(O)_2N(H)C_{1-4}烷基$ ，
- [0532] $N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中各烷基任选取代有1至6个独立选自 $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-S(O)_2CH_3$ 的取代基，
- [0533] $N(H)C_{1-6}烷基$ ，
- [0534] $N(H)C_{1-6}烷基$ ，其取代有1至6个独立选自以下的取代基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-S(O)_2CH_3$ ；
- [0535] 及其盐。
- [0536] 本发明还涉及式(I)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0537] 本发明的式(I)的化合物包括式(II)的化合物：

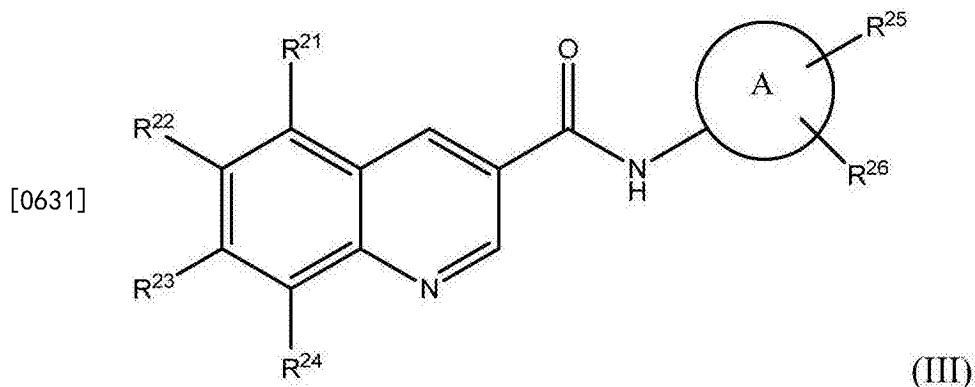


- [0539] 其中：
- [0540] R^{11} 选自：
- [0541] H，
- [0542] F，
- [0543] Cl，
- [0544] $-OH$ ，和

- [0545] $-\text{OCH}_3$;
- [0546] R^{12} 选自:
- [0547] H,
- [0548] C_{1-6} 烷基,
- [0549] F,
- [0550] Cl,
- [0551] Br,
- [0552] $-\text{C}\equiv\text{N}$, 和
- [0553] C_{1-4} 烷氧基;
- [0554] R^{13} 选自:
- [0555] H,
- [0556] F,
- [0557] Cl,
- [0558] Br,
- [0559] I,
- [0560] $-\text{OH}$,
- [0561] $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
- [0562] $-\text{COOH}$,
- [0563] $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- [0564] $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0565] $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基,
- [0566] $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0567] $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- [0568] $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0569] $-\text{N}_3$,
- [0570] $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- [0571] C_{1-4} 烷氧基,
- [0572] C_{1-4} 烷氧基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0573] C_{1-6} 烷基,
- [0574] C_{1-6} 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、碘、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 和 $-\text{CN}$,
- [0575] 叠氮基,
- [0576] 环丙基,
- [0577] 环丁基,
- [0578] 2,2-二氟环丙基,
- [0579] 吡咯烷基,
- [0580] 氮杂环丁烷基, 和

- [0581] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:卤素和甲基;
- [0582] R^{14} 选自:
- [0583] H,
- [0584] F,
- [0585] Cl,
- [0586] -OH,
- [0587] $-C\equiv N$,
- [0588] C_{1-4} 烷氧基,和
- [0589] C_{1-3} 烷基;
- [0590] 其中:
- [0591] 至少一个选自 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基不为H;
- [0592] 或 R^{11} 和 R^{14} 为H且 R^{12} 和 R^{13} 连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环;
- [0593] 或 R^{11} 和 R^{12} 为H且 R^{13} 和 R^{14} 连接以形成四氢呋喃基环;
- [0594] A选自:
- [0595] C_{4-7} 环烷基,
- [0596] 含1或2个独立选自O和N杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,
- [0597] 和
- [0598] 含1或2个杂原子的5-10元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;
- [0599] R^{15} 和 R^{16} 独立地选自:
- [0600] H,
- [0601] $-OS(O)_2NH_2$,
- [0602] $-S(O)_2CH_3$,
- [0603] -OH,
- [0604] -CN,
- [0605] F,
- [0606] 四唑,
- [0607] 甲基-四唑,
- [0608] 环丙基,
- [0609] 吗啉基,
- [0610] 氮杂环丁烷基,
- [0611] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃,
- [0612] 吡啶基,
- [0613] 吡啶基,其取代有 $-C\equiv N$,
- [0614] 噁唑基,
- [0615] 噁唑基,其取代有 $-C(O)OCH_2CH_3$,
- [0616] 噁唑基,其取代有 $-C\equiv N$,
- [0617] -N(H)噁唑基,

- [0618] -N(H) 噁唑基, 其取代有 -C(O)OCH₂CH₃,
- [0619] -N(H) 噁唑基, 其取代有 -C≡N,
- [0620] -N(H) S(O)₂CH₃,
- [0621] 氧代,
- [0622] C₁₋₈烷基,
- [0623] C₁₋₈烷基, 其取代有1至6个独立选自以下的取代基: -OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、环丙基、环戊基、环丁基、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,
- [0624] C₁₋₈烷氧基,
- [0625] C₁₋₈烷氧基, 其取代有1至6个独立选自以下的取代基: -OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H) C₁₋₄烷基,
- [0626] N(H) C₁₋₆烷基,
- [0627] N(H) C₁₋₆烷基, 其取代有1至6个独立选自以下的取代基: -OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;
- [0628] 及其盐。
- [0629] 本发明还涉及式(II)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0630] 本发明的式(I)的化合物包括式(III)的化合物:



- [0632] 其中:
- [0633] R²¹选自:
- [0634] H,
- [0635] F,
- [0636] -OH, 和
- [0637] -OCH₃;
- [0638] R²²选自:
- [0639] H,
- [0640] C₁₋₆烷基,
- [0641] F,
- [0642] Cl,
- [0643] Br,

- [0644] $-\text{C}\equiv\text{N}$, 和
- [0645] C_{1-4} 烷氧基;
- [0646] R^{23} 选自:
- [0647] H,
- [0648] F,
- [0649] Cl,
- [0650] Br,
- [0651] $-\text{OH}$,
- [0652] $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
- [0653] $-\text{COOH}$,
- [0654] $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- [0655] $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0656] $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基,
- [0657] $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0658] $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- [0659] $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0660] $-\text{N}_3$,
- [0661] $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- [0662] C_{1-4} 烷氧基,
- [0663] C_{1-4} 烷氧基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、氧代、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$,
- [0664] C_{1-6} 烷基,
- [0665] C_{1-6} 烷基, 其取代有1至5个独立选自以下的取代基: 氟、氯、溴、碘、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 和 $-\text{CN}$,
- [0666] 叠氮基,
- [0667] 环丙基,
- [0668] 环丁基,
- [0669] 2,2-二氟环丙基,
- [0670] 吡咯烷基,
- [0671] 氮杂环丁烷基, 和
- [0672] 氮杂环丁烷基, 其取代有1或2个独立选自以下的取代基: 卤素和甲基;
- [0673] R^{24} 选自:
- [0674] H,
- [0675] F,
- [0676] Cl,
- [0677] $-\text{OH}$,
- [0678] $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- [0679] C_{1-2} 烷氧基, 和

- [0680] C₁₋₂烷基;
- [0681] 其中:
- [0682] 至少一个选自R²¹、R²²、R²³和R²⁴的取代基不为H;
- [0683] 或R²¹和R²⁴为H且R²²和R²³连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环;
- [0684] 或R²¹和R²²为H且R²³和R²⁴连接以形成四氢呋喃基环;
- [0685] A选自:
- [0686] C₄₋₇环烷基,
- [0687] 含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基,
- [0688] 和
- [0689] 含1或2个杂原子的5-10元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;
- [0690] R²⁵和R²⁶独立地选自:
- [0691] H,
- [0692] -OS(O)₂NH₂,
- [0693] -S(O)₂CH₃,
- [0694] -OH,
- [0695] -CN,
- [0696] F,
- [0697] 甲基-四唑,
- [0698] 环丙基,
- [0699] 吗啉基,
- [0700] 氮杂环丁烷基,
- [0701] 氮杂环丁烷基,其取代有1或2个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、-OH、-CF₃和-CH₃,
- [0702] 吡啶基,
- [0703] 吡啶基,其取代有-C≡N,
- [0704] 噁唑基,
- [0705] 噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,
- [0706] 噁唑基,其取代有-C≡N,
- [0707] -N(H)噁唑基,
- [0708] -N(H)噁唑基,其取代有-C(O)OCH₂CH₃,
- [0709] -N(H)噁唑基,其取代有-C≡N,
- [0710] -N(H)S(O)₂CH₃,
- [0711] 氧代,
- [0712] C₁₋₈烷基,
- [0713] C₁₋₈烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、环丙基、环戊基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,
- [0714] C₁₋₈烷氧基,

[0715] C₁₋₈烷氧基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环丙基、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂和-S(O)₂N(H) C₁₋₄烷基,

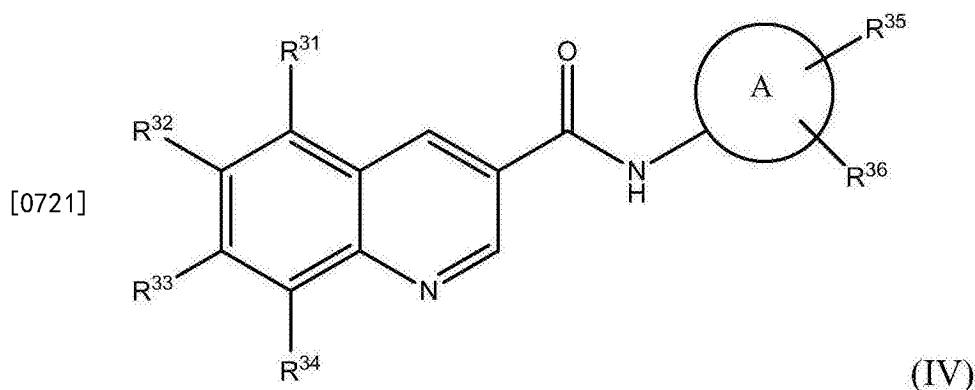
[0716] N(H) C₁₋₆烷基,

[0717] N(H) C₁₋₆烷基,其取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O)₂CH₃;

[0718] 及其盐。

[0719] 本发明还涉及式(III)的化合物的药学上可接受的盐。

[0720] 本发明的式(I)的化合物包括式(IV)的化合物:



[0722] 其中:

[0723] R³¹选自:H、F和-OCH₃;

[0724] R³²选自:H、-C≡N、F、Cl、Br、I、-OCH₃和-CH₃;

[0725] R³³选自:H、甲基、乙基、-OCH₃、-NH₂、-SCH₃、-SCHF₂、-C(O)CHF₂、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-N₃、-S(O)CHF₂、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-CF₃、卤素、叠氮基、环丙基、环丁基、2,2-二氟环丙基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基或取代有1或2个独立选自卤素和甲基的取代基的氮杂环丁烷基;

[0726] R³⁴选自:H、F、Cl、-OCH₃、甲基、乙基、乙氧基和-C≡N;

[0727] 其中至少一个选自R³¹、R³²、R³³和R³⁴的取代基不为H;

[0728] 或R³¹和R³⁴为H且R³²和R³³连接以形成1,4-二氧杂环己烷基环;

[0729] 或R³¹和R³²为H且R³³和R³⁴连接以形成四氢呋喃基环;

[0730] 且

[0731] 或者:

[0732] A为C₄₋₇环烷基,

[0733] R³⁵选自:H、甲基、乙基、-C≡N、-CH₂OCH₂C≡CH、-C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH(CF₃)OH、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHCH(CH₃)CHF₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、=O、-OCH₃、-OCH₂C(O)NH₂、-OCH₂CH(CH₃)OH、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-OCH₂C(CH₃)(CF₃)OH、-OCH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂S(O)₂CH₃、-OCH₂C(O)NHCH₂C≡CH、-OCH₂C(O)NHCH₂CH₂C≡CH、-OCH₂C(CH₃)(CF₃)OH、-O(CH₂)₃NH₂、-NH₂、-NHS(O)₂CH₃、-NHCH(CH₃)CF₃、-NHCH(CH₃)CHF₂、-NHCH(CF₃)CH₂OH、-NHC(CH₃)₂CF₃、-NHCH₂CF₃、-NHCH₂CHF₂、-OS(O)₂NH₂、环丙醇、环丙醇甲氧基、吗啉基、氮杂环丁烷基、取代有1或2个独立选自卤素、-OH和-CF₃的基团的氮杂环丁烷基、-C(OH)R⁷R⁸,其中R⁷为H且R⁸选自环

丙基、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ 、或 R^7 和 R^8 连接在一起形成环丙基环、和 $-\text{NHR}^9$ ，其中 R^9 为取代有 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 的噁唑基，且

[0734] R^{36} 选自： H 和 $-\text{OH}$ ，

[0735] 其中：

[0736] 至少一个选自 R^{35} 和 R^{36} 的取代基不为 H ；

[0737] 或者

[0738] A 为含1或2个独立选自 O 和 N 杂原子的4-、5-或6-元杂环烷基；

[0739] R^{35} 选自： H 、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、乙基-1H-四唑基、甲基-1H-四唑基、吡啶基、取代有 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 的吡啶基、和取代有 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 的噁唑基，且

[0740] R^{36} 选自： H 、甲基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基亚甲基或环戊基亚甲基；

[0741] 或者

[0742] A 为含1或2个杂原子的5-10元杂芳，其中至少一个杂原子为氮且第二个杂原子，如果存在的话，选自 N 和 S ，

[0743] R^{35} 选自： H 、甲基或 $=\text{O}$ ，且

[0744] R^{36} 选自： H 和环丙基；

[0745] 及其盐。

[0746] 本发明还涉及式(IV)的化合物的药学上可接受的盐。

[0747] 适当地，在式(I)的化合物中， R^1 为氢。

[0748] 适当地，在式(I)的化合物中， R^2 为氢或卤素。

[0749] 适当地，在式(I)的化合物中， R^2 为氟或氯。

[0750] 适当地，在式(I)的化合物中， R^3 为氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁烷基、甲氧基、乙基、甲基、溴或氯，且 R^4 为氢、氟或甲氧基。

[0751] 适当地，在式(I)的化合物中， R^3 为二氟甲氧基、氮杂环丁烷基、环丁基、或环丙基且 R^4 为氢、氟或甲氧基。

[0752] 适当地，在式(I)的化合物中， R^3 为二氟甲氧基或氮杂环丁烷基且 R^4 为氢、氟或甲氧基。

[0753] 适当地，在式(I)的化合物中， R^4 为氢。

[0754] 本发明包括选自以下的式(XI)的化合物：

[0755] 7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0756] (S)-7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0757] 7-(二氟甲氧基)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0758] (S)-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0759] 7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺；

[0760] 7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺；

[0761] 7-(二氟甲氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0762] 7-(二氟甲氧基)-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0763] 7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺；

[0764] 7-(二氟甲氧基)-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺；

- [0765] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0766] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0767] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0768] N-(反式-4-(环丙基(羟基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0769] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0770] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0771] 7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0772] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0773] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0774] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0775] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0776] 7-(二氟甲氧基)-N-((3s,6r)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0777] N-(反式-4-((3-氨基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0778] 6-氰基-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0779] (S)-6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0780] 6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0781] 7-溴-6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0782] 8-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0783] 7-甲氧基-6-甲基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0784] 5-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0785] 7-氯-8-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0786] 6-氯-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0787] 7,8-二甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0788] 6-氯-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0789] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0790] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代哌啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0791] 6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0792] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(3-氧代异噻唑烷-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0793] 6-氯-7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0794] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0795] (S)-7-环丙基-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0796] 7-环丙基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0797] 7-环丙基-N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0798] 7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0799] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0800] 6-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0801] 8-氟-7-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0802] (S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0803] N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0804] (S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-异丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0805] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0806] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0807] (S)-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0808] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0809] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-甲氧基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0810] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(甲基亚磺酰氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0811] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0812] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0813] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0814] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0815] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0816] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0817] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0818] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1R,3R)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0819] N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0820] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0821] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0822] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-吗啉代环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0823] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0824] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;

- [0825] N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0826] 2-(4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)哌啶-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;
- [0827] 7-(二氟甲氧基)-N-((1S,3r)-3-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0828] 7-(二氟甲氧基)-N-((1R,3r)-3-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0829] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0830] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0831] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0832] (S)-N-(1-(环戊基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0833] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基-3-甲基丁氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0834] (S)-2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;
- [0835] 7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-乙基-4-羟基环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0836] 2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯;
- [0837] 2-((反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基)噁唑-5-甲酸乙酯;
- [0838] 2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯;
- [0839] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺
- [0840] 反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯;
- [0841] N-(反式-4-氰基环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0842] 2-(反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)乙酸乙酯;
- [0843] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0844] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0845] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0846] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0847] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0848] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0849] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0850] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0851] N-(1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0852] N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0853] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0854] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0855] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0856] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0857] N-(反式-4-(2-(丁-3-炔-1-基氨基)-2-氧代乙氧基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺;
- [0858] (S)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0859] 8-乙基-N-(噁唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0860] 6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0861] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0862] 7-溴-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0863] 7-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0864] 7-乙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0865] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酰胺;
- [0866] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺;
- [0867] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺;
- [0868] 6-氰基-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0869] 7-异丙氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0870] (6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0871] (S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0872] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0873] (S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0874] (S)-6-氯-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0875] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0876] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0877] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1-羟基环丙基)甲氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0878] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3r,6s)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0879] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0880] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3r,6s)-6-(二甲基氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0881] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-3-甲基丁氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0882] 6-氯-N-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0883] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0884] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0885] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0886] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0887] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S)-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0888] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0889] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0890] N-(反式-4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)环己基)-6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0891] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0892] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0893] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0894] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-羟基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0895] 反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己基氨基磺酸酯;
- [0896] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0897] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0898] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0899] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0900] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0901] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0902] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0903] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0904] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0905] 7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0906] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0907] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0908] (S)-6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0909] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0910] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0911] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0912] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0913] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0914] 7-(二甲基氨基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0915] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0916] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0917] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0918] 6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0919] 6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0920] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0921] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0922] 7-叠氮基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0923] (S)-6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0924] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0925] 6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0926] 7-乙酰基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0927] 7-氨基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0928] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0929] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0930] 6-氟-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0931] 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0932] 7-乙氧基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0933] 6-氯-7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0934] 6-氯-7-环丁基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0935] (S)-6-氯-7-环丁基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0936] 6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0937] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0938] 7-((二氟甲基)硫基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0939] 7-((二氟甲基)亚磺酰基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0940] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲基喹啉-3-甲酰胺;
- [0941] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0942] 6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0943] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-8-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0944] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0945] 7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0946] 7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0947] 7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0948] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0949] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-甲酰胺;
- [0950] 7-(二甲基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0951] 7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0952] N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0953] N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0954] N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0955] 7-甲氧基-N-(反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

- [0956] 8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0957] 6,7-二氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0958] N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0959] N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺;
- [0960] 7-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0961] 6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0962] 6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0963] 6-氟-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0964] 反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺;
- [0965] 6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0966] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(吗啉-4-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0967] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0968] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0969] 6-氯-7-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0970] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-3-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0971] 8-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0972] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0973] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0974] 6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0975] 8-氯-7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0976] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0977] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0978] 6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0979] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((顺)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0980] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0981] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-乙烯基喹啉-3-甲酰胺;
- [0982] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;
- [0983] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

胺;

[0984] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-6-甲基喹啉-3-甲酰胺;

[0985] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺;

[0986] 6-氯-7-(2-氟丙-2-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

[0987] 6-氯-7-(1,1-二氟乙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

[0988] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺;

[0989] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺;

[0990] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺;

[0991] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;

[0992] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺;和

[0993] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)喹啉-3-甲酰胺;

[0994] 及其盐,包括其药学上可接受的盐。

[0995] 本领域技术人员将理解可制备根据式(XI)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐。事实上,在本发明一些实施方案中,根据式(XI)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐可优于各自游离或未成盐的化合物。因此,本发明进一步涉及根据式(XI)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐。

[0996] 本发明的化合物的盐,包括药学上可接受的盐,容易通过本领域技术人员制备。

[0997] 代表性药学上可接受的酸加成盐包括,但不限于,4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、癸酸盐(caprate)、己酸盐(caproat)、辛酸盐(caprylate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、二葡萄糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、二琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐(estolate)、乙二胺四乙酸盐(edetate)、月桂基硫酸盐(estolate)、乙烷-1,2-二磺酸盐(edisylate)、乙磺酸盐(esylate)、甲酸盐、富马酸盐、粘酸盐(galactarate)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡庚酸盐(glucaptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷胺酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二酚酸盐、马尿酸盐、海巴明(N,N'-二(脱氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲基硫酸盐、黏酸盐(mucate)、萘-1,5-二磺酸盐(napadisylate)、萘-2-磺酸盐(napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、双羟基萘酸盐(embonate)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸

盐、苯基乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐(tosylate)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、氨磺酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoelate)(8-氯茶碱)、硫代氰酸盐、三乙碘化物(triethiodide)、十一碳烷酸盐、十一碳烯酸盐、与戊酸盐。

[0998] 代表性药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS、缓血酸胺)、精氨酸、苄基苄胺(N-苄基苄基胺)、苄基青霉素(N,N'-二苄基乙二胺)、双-(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑(1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑)、环己基胺、二苄基乙二胺、二乙基胺、二乙基三胺、二甲基胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、勒皮啉、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、铈、叔丁基胺和锌。

[0999] 根据式(XI)化合物可包含一或多个不对称中心(也称为手性中心)且因此可能存在单独的对映异构物、非对映异构物、或其他立体异构型、或其混合物。可能在取代基(如烷基)上出现手性中心,如手性碳原子。其中存在于式(XI)化合物中或本文所示任何化学结构中的手性中心若没有指明其立体化学时,将包括所有单独立体异构物及其所有混合物。因此,包含一或多个手性中心的根据式(XI)化合物可能呈外消旋混合物、富集对映异构性的混合物、或呈对映异构体纯的单独立体异构物使用。

[1000] 根据式(XI)化合物也可能包含双键或其他几何不对称中心。其中存在于式(XI)化合物中或本文所示任何化学结构中的几何不对称中心若没有指明其立体化学时,将包括反式(E)几何异构物、顺式(Z)几何异构物、及其所有混合物。同样地,式(XI)中也包括所有互变异构型,不论这些互变异构物是否呈平衡或主要以一种形式存在。

[1001] 式(XI)化合物或其盐,包括药学上可接受的盐,可能呈固体或液体形式。呈固态时,本发明化合物可能呈结晶或非结晶型、或呈其混合物。本领域技术人员将理解,呈晶型的本发明化合物可能形成药学上可接受的溶剂合物,其中溶剂分子在结晶期间掺入晶格中。因此,式(XI)化合物与其药学上可接受的盐可能呈溶剂化与非溶剂化形式。

[1002] 本领域技术人员将进一步理解,一些呈晶形的式(XI)化合物或其盐,包括其药学上可接受的盐,包括其各种不同溶剂合物,可能出现多晶型(也即有能力发生不同结晶结构)。这些不同晶形通常称为“多晶型物”。多晶型物具有相同化学组成,但不同的堆叠、几何排列、及其他晶体固态特性,因此多晶型物可能具有不同物理性质,如形状、密度、硬度、变形性、稳定性、与溶解性质。多晶型物通常具有不同熔点、IR光谱、和X-射线粉末衍射图形,其可用于鉴别。本领域技术人员将理解,可在制备化合物时,通过例如改变或调整所采用的反应条件或试剂来产生不同多晶型物。例如,改变温度、压力、或溶剂,可能产生多晶型物。此外,一种多晶型物可能在一些条件下自发性转换成另一种多晶型物。因此,式(XI)化合物与其药学上可接受的盐可能呈单一晶形或不同多晶型。

[1003] 如本文所采用,当提及式(XI)时,应理解,也可能提及任何一种其他化学式,除非本文中另有说明。

[1004] 定义

[1005] 应理解以下定义适用于每个上述式和这些术语的所有情况,除非上下文另有规定。

[1006] “烷基”是指具有指定数量的“成员原子”的烃链。例如,C₁-C₆烷基和C₁₋₆烷基是指具

有1至6个成员原子的烷基。烷基可为饱和、不饱和、直链或支链的。代表性支链的烷基具有1、2或3个分支。烷基包括甲基、乙基、亚乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基和己基。

[1007] “烷氧基”是指-O-烷基,其中“烷基”如本文定义。例如,C₁-C₄烷氧基是指具有1至4个成员原子的烷氧基。代表性支链的烷氧基具有1、2或3个分支。这些基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[1008] “环烷基”,除非另有定义,是指具有3至7个碳原子的饱和或不饱和的非芳香烃环体系。环烷基为单环或双环环体系。例如,C₃-C₇环烷基是指具有3至7个成员原子的环烷基。本文使用的环烷基的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚基和螺庚烷。合适的环烷基选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和螺庚烷。

[1009] “卤素”是指卤素基团氟、氯、溴和碘。

[1010] “杂芳基”是指包含1至7个碳原子且包含1至4个杂原子的单环或双环芳族5至10元环体系,条件是当碳原子的数量为3,该芳环包含至少两个杂原子。当杂芳基为双环的,至少一个环为芳族的。包含多于一个杂原子的杂芳基可包含不同的杂原子。杂芳基包括:吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、呋喃基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑基、四氢苯并氮杂环庚三烯基、四氢喹啉基。适当地,“杂芳基”选自:吡唑基、噻唑基、四唑基、四氢苯并氮杂环庚三烯基和四氢喹啉基。

[1011] “杂环烷基”是指包含4至6个成员原子的饱和或不饱和的非芳族单环环体系,其中1至5个为碳原子且1至4个为杂原子。包含多于一个杂原子的杂环烷基可包含不同的杂原子。杂环烷基包括:吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、噻唑烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧杂四氢噻吩基、1,3-噁噻烷基、1,3-二噻烷基和氮杂环丁烷基。适当地,“杂环烷基”选自:吡咯烷基、四氢吡喃基、噁唑烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基和氮杂环丁烷基。

[1012] “杂原子”是指氮、硫或氧原子。

[1013] 化合物制备

[1014] 根据式(XI)的化合物使用常规有机合成方法制备。以下通用反应流程描述了合适的合成路线。所有起始物质都是市售的,或者容易由本领域技术人员由市售原料制备。

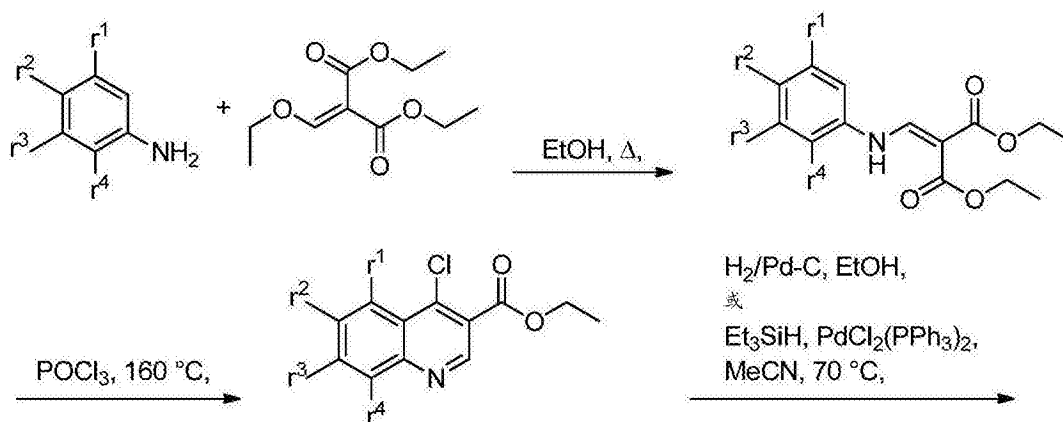
[1015] 本领域技术人员将理解,如果本文所述的取代基与本文所述的合成方法不相容,则可以用对反应条件稳定的合适保护基来保护取代基。保护基团可以在反应顺序中的适当位置除去,以提供所需的中间体或目标化合物。合适的保护基和使用这种合适的保护基保护和去保护不同取代基的方法是本领域技术人员熟知的;其实例可以参见T. Greene和P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第4版), John Wiley & Sons, NY (2006)。在一些情况下,可以特定选择取代基以在所使用的反应条件下具有反应性。在这些情况下,反应条件将选择的取代基转化为可用作中间体化合物或是目标化合物中所需取代基的另一个取代基。

[1016] 如方案中所用,“r”基团代表任何上述式中的对应基团。

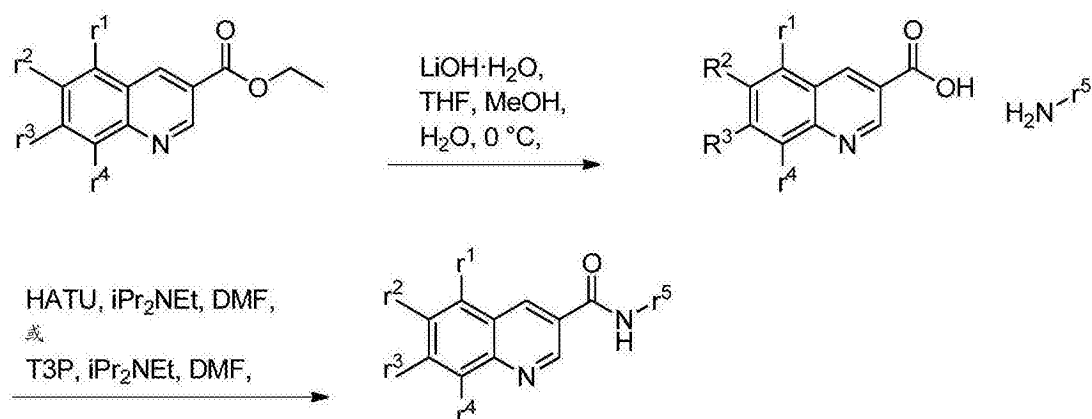
[1017] 在一个制备方法中,3-喹啉甲酰胺可如方案1所示从苯胺制备。首先,以Michael方

式将合适的苯胺缀合加成至 α,β -不饱和二酯得到插烯(vinylogous)氨基甲酸酯,其与三氯化磷加热得到4-氯-3-喹啉酯。随后去除4-氯部分和酯水解得到3-喹啉羧酸。然后,将酸与合适的胺偶联得到所需的3-喹啉甲酰胺。

[1018] 方案1

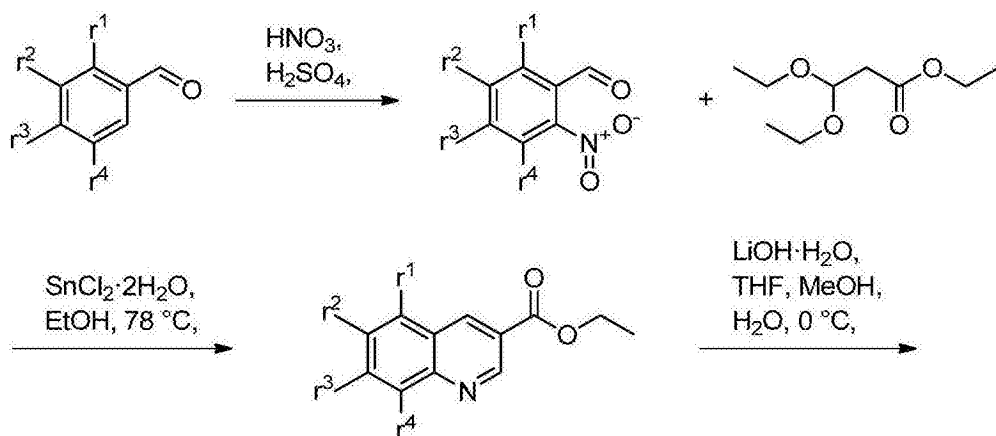


[1019]

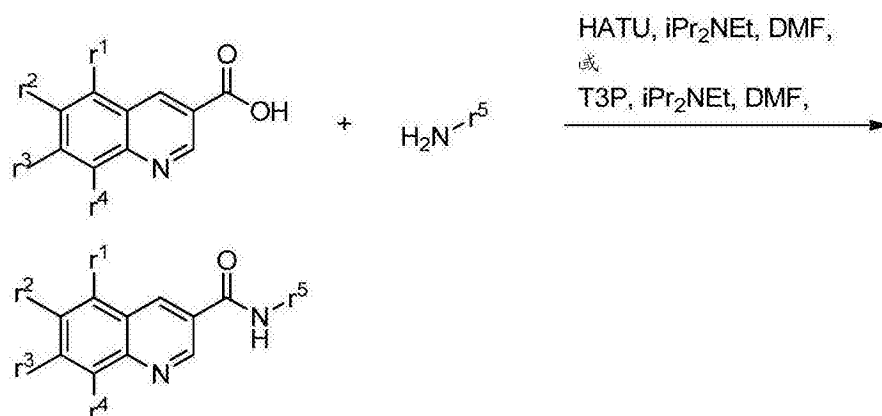


[1020] 在一个替代制备方法中,3-喹啉甲酰胺可如方案2所示从醛合成。首先,硝化合适的芳族醛得到硝酸芳基酯。然后,用氯化锡(II)还原至苯胺,然后加成至3,3-二乙氧基丙酸乙酯且分子内醛醇缩合得到3-喹啉酯。随后酯水解得到3-喹啉羧酸,其与合适的胺偶联后得到所需3-喹啉甲酰胺。

[1021] 方案2



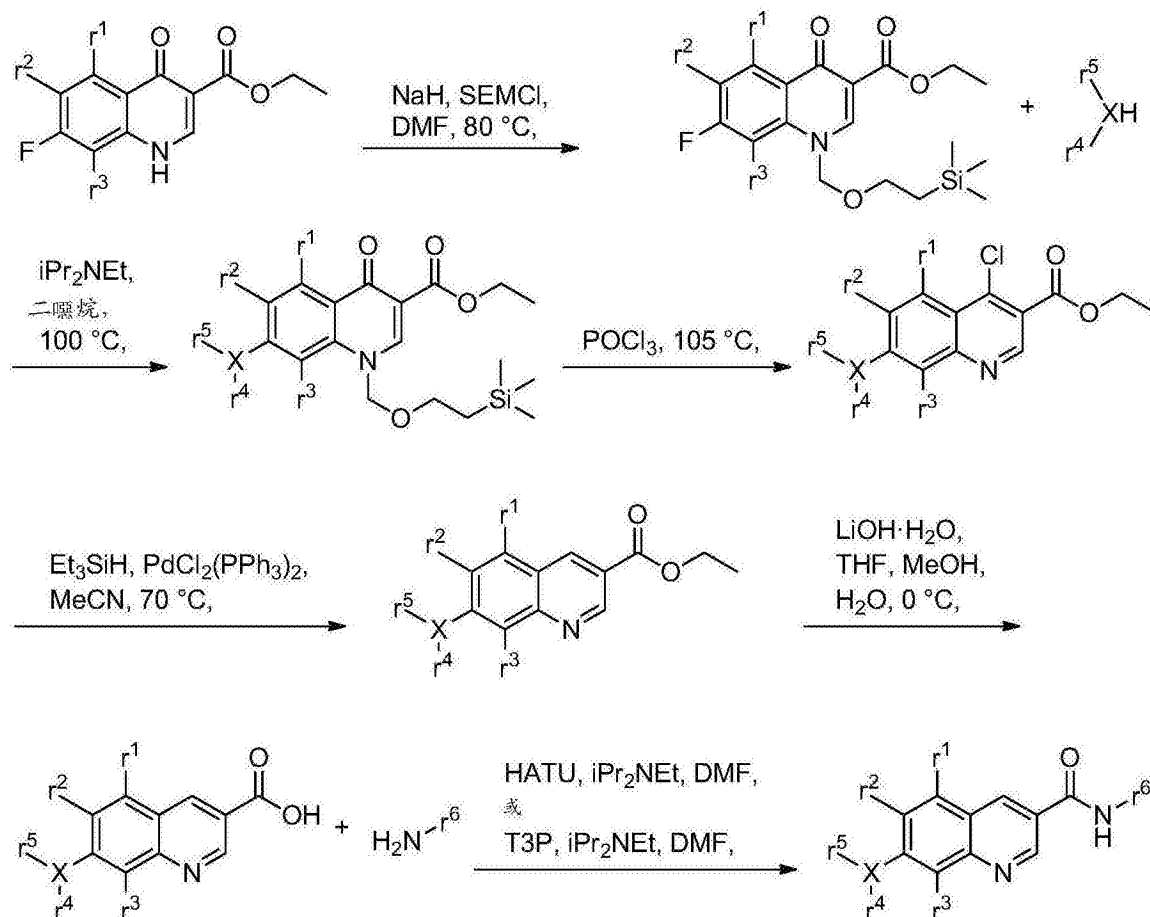
[1022]



[1023] 在另一制备方法, 3-喹啉甲酰胺可如方案3所示从适当保护的7-卤代-3-喹诺酮羧酸酯衍生。在合适的保护之后, 通过合适的亲核物质ipso置换7-卤素取代基得到7-取代的喹诺酮。然后, 转化为4-氯喹啉且去除4-氯基团得到3-喹啉酯。随后酯水解得到3-喹啉羧酸, 其与合适的胺偶联后得到所需3-喹啉甲酰胺。

[1024] 方案3

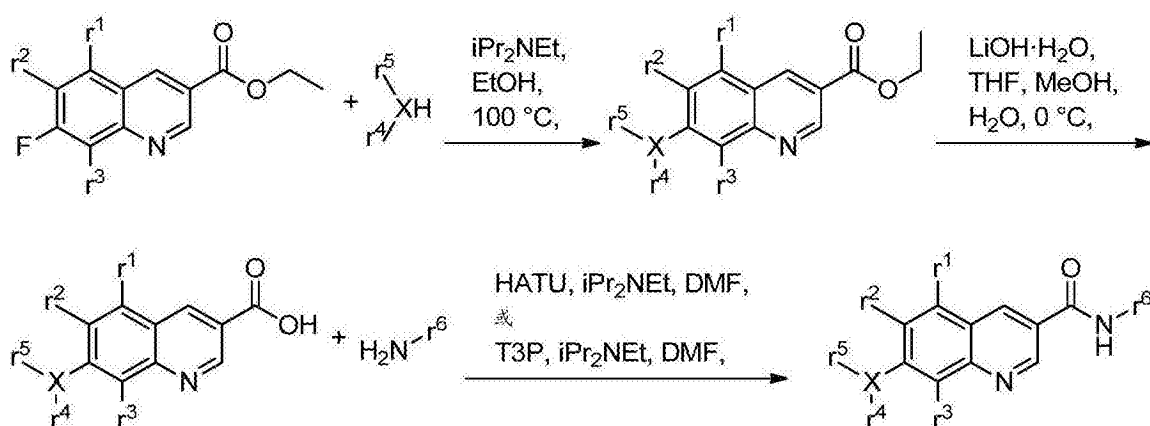
[1025]



[1026] 在另一制备方法中,3-喹啉甲酰胺可如方案4所示从7-卤代-3-喹啉羧酸酯制备。首先,通过合适的亲核物质ipso置换7-卤素取代基得到7-取代的喹啉。然后,酯水解得到3-喹啉羧酸,其与合适的胺偶联后得到所需3-喹啉甲酰胺。

[1027] 方案4

[1028]



[1029] 使用方法

[1030] 发明人已经表明,在肌肉功能的体内测试中,当在肌肉损伤之前给予造血前列腺素D合酶(H-PGDS)抑制剂减少肌肉损伤并保持肌肉功能。而且,发明人已经表明,在相同测试中当H-PGDS抑制剂是在肌肉损伤后给予时,增强肌肉功能的恢复。这些结果支持H-PGDS

抑制剂在治疗肌肉退行性病症和肌肉损伤的用途中的作用。

[1031] 在一方面,本发明提供治疗肌肉退行性病症的方法,包括向人给药H-PGDS抑制剂。

[1032] 在一方面,本发明提供治疗肌肉退行性病症的方法,包括向人给药式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐。

[1033] 在具体实施方案中,肌肉退行性病症是肌营养不良、肌强直性营养不良、多发性肌炎或皮炎。

[1034] 例如,式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗选自以下的肌营养不良病症:迪谢纳MD(Duchenne MD)、贝克尔MD(Becker MD)、先天性肌营养不良(Fukuyama)、艾梅型MD(Emery Dreifuss MD)、肢带型肌营养不良和面肩臂肌营养不良。

[1035] 式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗I型肌强直性营养不良(DM1或Steinert's)、II型肌强直性营养不良(DM2或近端肌强直性肌病)、或先天性肌强直。

[1036] 在另一方面,本发明提供治疗肌肉损伤的方法,包括向人给药H-PGDS抑制剂。

[1037] 在一些实施方案中,肌肉损伤为手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤或过度训练相关的肌肉损伤。

[1038] 手术相关的肌肉损伤的非限制性实例包括由以下原因所致的肌肉损害:膝置换、前交叉韧带(ACL)修复、整形手术、髌置换手术、关节置换手术、腱修复手术、肩袖疾病和损伤的手术修复和截肢术。

[1039] 在一个实施方案中,肌肉损伤为手术相关的肌肉损伤,且治疗方法提供在手术之前立即(例如手术前一天内)施用至少一个剂量的式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐,随后在恢复期间周期性施用一定剂量的H-PGDS抑制剂。

[1040] 在另一实施方案中,肌肉损伤为手术相关的肌肉损伤,且治疗方法提供在手术之后一天至一周内施用至少一个高剂量的式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐。

[1041] 在另一实施方案中,肌肉损伤为手术相关的肌肉损伤,且治疗方法提供在手术之后一天至一周内施用至少一个高剂量的式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐,随后在恢复期间周期性施用一定剂量的H-PGDS抑制剂。

[1042] 创伤性肌肉损伤的非限制性实例包括战场肌肉损伤、意外事故相关性肌肉损伤和运动相关性肌肉损伤。创伤性肌肉损伤可包括撕裂、钝力挫伤、弹片伤、肌肉拉伤或撕裂、烧伤、急性拉伤、慢性拉伤、重量或力应激损伤、反复性应激损伤、撕裂肌肉损伤和间隔综合征。

[1043] 在一个实施方案中,肌肉损伤是创伤性肌肉损伤,且治疗方法提供在创伤性损伤之后立即(例如在发生损伤一天内)施用至少一个剂量的式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐,随后在恢复期间周期性施用一定剂量的H-PGDS抑制剂。

[1044] 工作相关的肌肉损伤的非限制性实例包括由以下原因引起的损伤:高度反复性动作、猛烈动作、笨拙姿势、身体与物体之间的延长和猛烈机械偶联和振动。

[1045] 过度训练相关的肌肉损伤包括未修复或修复不足的肌肉损害,其与并未恢复或并未增加身体工作能力一致。

[1046] 在一个其他实施方案中,肌肉损伤是训练或运动诱导的肌肉损害,其包括训练诱导的迟发性肌肉疼痛(DOMS)。

[1047] 在一些实施方案中,本发明包括治疗组合,其中式(XI)的H-PGDS抑制剂或其药学

上可接受的盐与促进肌肉再生的生物支架(例如包含胞外基质的支架)的植入物组合给药于受试者。这种支架是本领域已知的。例如参见Turner和Badylack (2012) Cell Tissue Res. 347 (3):759-74和美国专利号6,576,265。包含非交联的细胞外基质材料的支架是优选的。

[1048] 另一方面,本发明提供了治疗肌腱损伤的方法,其中所述方法包括将式(XI)化合物或其药学上可接受的盐给予有需要的受试者。在一个具体的实施方案中,本发明包括增强稳定的腱-骨界面形成的方法。在一个相关的实施方案中,本发明提供了增加肌腱承受的应力的方法,例如手术修复的肌腱。在另一个实施方案中,本发明提供了一种减少手术修复肌腱的修复部位纤维化的方法。在一个具体的实施方案中,本发明提供了治疗与回旋肌套损伤相关的肌腱损伤或与回旋肌套损伤的手术修复相关的肌腱损伤的方法。

[1049] 在另一方面,本发明提供在需要的受试者中治疗选自以下的疾病状态的方法:变应性疾病和其它炎性病症如哮喘、阿司匹林-加重的呼吸道疾病(AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎和气肿)、支气管收缩、变应性鼻炎(季节性或长期的)、血管舒缩性鼻炎、鼻结膜炎、过敏结膜炎、食物过敏、超敏性肺疾病、嗜酸性粒细胞综合征,包括嗜酸性粒细胞性哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性肉芽肿瘤、迟发型超敏性疾病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、胰腺炎、胃炎、炎性肠病、骨关节炎、牛皮癣、肉样瘤病、肺纤维化、呼吸窘迫综合征、细支气管炎、鼻窦炎、囊性纤维化、光化性角化病、皮肤发育不良、慢性荨麻疹、湿疹和所有类型的皮炎包括特应性皮炎或接触性皮炎,包括向受试者给药治疗有效量的式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1050] 本申请使用的“治疗”及其衍生词涉及病症时是指:(1)改善或预防所述病症的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致所述病症或对所述病症负责的生物学级联中的一个或多个点或(b)所述病症的一种或多种生物学表现,(3)减轻与所述病症相关的一种或多种症状或影响,或(4)减慢所述病症的进展或所述病症的一种或多种生物学表现。

[1051] 本领域技术人员将理解,“预防”不是一个绝对的术语。在医学上,“预防”被理解是指对药物的预防性给药以基本上减小病症或其生物学表现的可能性或严重度,或延迟所述病症或其生物学表现的发作。

[1052] 如本文所述,术语“有效量”及其衍生词是指将引起研究者或临床医师正在寻求的组织、系统、动物或人的生物或医学反应的药物或药剂的量。而且,术语“治疗有效量”及其衍生词是指与未获得该量的相应受试者相比,可导致疾病、障碍或副作用改善的治疗、康复、预防或缓解,或降低疾病或障碍进展速度的任何量。该术语在其范围内还包括有效提高正常生理功能的量。

[1053] 在本发明的方法中待治疗的受试者通常是需要这种治疗的哺乳动物,优选需要这种治疗的人。

[1054] 组合物

[1055] 本发明范围内的药物活性化合物可用作需要其的哺乳动物,特别是人的H-PGDS抑制剂。

[1056] 因此,本发明提供了治疗肌肉损伤、肌肉退行性病症和其他需要H-PGDS抑制的病症的方法,其包括施用有效量的式(XI)化合物或其药学上可接受的盐。式(XI)化合物还提供了治疗上述疾病状态的方法,因为它们表现出作为H-PGDS抑制剂的能力。该药物可以通

过任何常规给药途径给予有需要的受试者,包括但不限于静脉内、肌内、口服、局部、皮下、皮内、眼内和肠胃外。合适地,可以通过鞘内或心室内途径将H-PGDS抑制剂直接递送至脑,或者将H-PGDS抑制剂植入在连续释放H-PGDS抑制剂药物的装置或泵内的适当解剖位置。

[1057] 本发明的药物活性化合物掺入方便的剂型如胶囊,片剂,或可注射的制剂。使用固体或液体药物载体。固体载体包括,淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐和水。类似的,载体或稀释剂可包括任何延长释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,其单独或与蜡一起。固体载体的量广泛改变,但优选地,为每剂量单元约25mg至约1g。当使用液体载体时,该制剂可以糖浆、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌可注射的液体如安瓿,或水性或非水性液体悬浮液的形式。

[1058] 药物组合物是按照药物化学家的常规技术制备的,包括在必要时混合、制粒和压制成片剂形式,或者按需要混合、填充和溶解成分,以提供所需的口服或肠胃外产物。

[1059] 适于口服给药的药物组合物可作为分散单元如胶囊或片剂;粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用的泡沫或发泡剂;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[1060] 例如,对于以片剂或胶囊形式的口服给药,活性药物成分可以与口服、无毒的药学上可接受的惰性赋形剂例如乙醇、甘油、水等组合。通过将化合物减少成合适的细度并与类似制备的药物赋形剂(例如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露糖醇)混合来制备粉剂。调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可以存在。

[1061] 可通过以下方式来制备胶囊:制备粉末混合物,如上所述,且填充至成形的明胶壳。可向粉末混合物中添加包括助流剂和润滑剂(如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇)的赋形剂,然后进行填充操作。在摄入胶囊时,还可添加崩解剂或增溶剂(例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠)以改善药物的可用性。

[1062] 另外,在期望或需要时,还可将赋形剂,包括合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、香料、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。通过以下方式来配制片剂:制备粉末混合物,制粒或干压,添加润滑剂和崩解剂,且压制成片剂。粉末混合物如下制备:通过混合适当粉碎的化合物与如上文所述的稀释剂或碱,且任选地混合粘合剂(例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮)、溶液阻滞剂(例如石蜡)、吸收加速剂(例如季盐)和/或吸收剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)。可使用粘合剂(例如糖浆、淀粉膏、阿卡迪亚粘液(acadia mucilage)或纤维素或聚合物溶液)对粉末混合物实施湿式制粒,并将其过筛。作为制粒的替代方式,可使粉末混合物通过制片机且结果得到分解成颗粒的未完全形成的结块。可借助添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油对颗粒实施润滑以防止粘附至形成片剂的模具上。然后将经润滑的混合物压缩成片剂。还可将本发明化合物与自由流动的惰性载体组合且未经制粒或干压步骤直接压缩成片剂。可提供由虫胶密封包衣、糖或聚合物材料包衣和蜡抛光包衣组成的澄清或不透明保护性包衣。可向这些包衣中添加染料以区分不同单位剂量。

[1063] 用于吸入施用的组合物包括水溶液、有机或含水/有机混合物、通过加压泵或吸入器施用至呼吸道的干粉或结晶组合物(例如,储层干粉吸入器、单位剂量干粉吸入器、预先计量的多剂量干粉吸入器、鼻吸入器或加压气雾吸入器)、雾化器或吹入器。合适的组合物含有水作为稀释剂或载体用于此目的,并且可以提供常规的赋形剂,如缓冲剂,张力调节剂等。含水组合物也可通过雾化施用于鼻子或呼吸道的其它区域。这些组合物可以是使用合适的液化推进剂从加压包装(例如定量吸入器)输送的水溶液或悬浮液或气雾剂。

[1064] 对于通过吸入局部递送至肺的干粉组合物可以是,例如,呈现为例如明胶的胶囊和药盒(cartridge),或例如层压铝箔的泡罩,用于在吸入器或吹入器中使用。粉末共混组合物一般包含粉末混合物用于吸入式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和合适的粉末基(载体/稀释剂/赋形剂物质),例如单-、二-或多糖(例如乳糖或淀粉)。除了药物和载体,干粉组合物还可包含,其他赋形剂(例如,三元试剂(ternary agent)例如糖酯,例如纤维二糖八乙酸酯、硬脂酸钙或硬脂酸镁。

[1065] 在一个实施方案中,适于吸入施用的组合物可被掺入到多个密封的剂量容器,所述密封的剂量容器设置在一个或多个安装在合适的吸入装置内的药物包上。该容器可以是可破裂的、可剥离或以其它方式一次一个打开的并且通过在吸入装置的吸口吸入施用的干粉组合物剂量是本领域中已知的。药物包装可以采取许多不同的形式,例如圆盘形或长条形。代表性的吸入装置是DISKHALER™和DISKUS™装置,由GlaxoSmithKline销售。

[1066] 干粉吸入组合物,也可以提供为在吸入装置中的一个容积贮库(reservoir),该装置则设置有计量机构,用于计量从贮库到吸入通道的组合物的剂量,其中计量剂量能够在装置的吸口吸气的受试者吸入。这种类型的示例性的市售装置是TURBUHALER™(AstraZeneca)、TWISTHALER™(Schering)和CLICKHALER™(Innovata)。

[1067] 用于干粉可吸入组合物的进一步的递送方法是用于在胶囊中提供的组合物的计量剂量(每个胶囊一个剂量),然后其典型地由受试者按需求装入吸入装置。该装置具有破裂、刺穿或以其它方式打开胶囊的构件,使得当受试者在装置吸口吸气时剂量能够被夹带到他们的肺。作为这样的装置的市售的实例,可以举出ROTAHALER™(GlaxoSmithKline)和HANDIHALER™(Boehringer Ingelheim.)。

[1068] 适于吸入的加压气雾剂组合物可以是悬浮液或溶液,并且可以含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐和合适的推进剂,例如碳氟化合物或含氢氯氟烃或其混合物,特别是氢氟烷烃,特别是1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物。气雾剂组合物可任选含有本领域熟知的其它组合物赋形剂,如表面活性剂例如油酸、卵磷脂或寡聚乳酸或其衍生物,例如如W0 94/21229和W0 98/34596(Minnesota mining andManufacturing Company)中所述,和共溶剂例如乙醇。加压组合物通常保留在用阀(例如计量阀)封闭的罐(例如铝罐)中并装配到设置有口的驱动器中。

[1069] 本发明的药物活性化合物在如上所述的药物剂量单元中的剂量将是有效无毒量,优选选自0.001-500mg/kg活性化合物,优选0.001-100mg/kg的范围。当治疗需要H-PGDS抑制剂的人受试者时,选择的剂量优选每日1-6次给予,口服或肠胃外。肠胃外给药的优选形式包括局部、直肠、经皮、注射和连续输注。用于人给药的口服剂量单元优选含有0.05至3500mg活性化合物。使用较低的剂量的口服给药是优选的。然而,高剂量的肠胃外给药也可以在对受试者安全方便的情况下使用。

[1070] 本领域技术人员可以容易地确定待施用的最佳剂量,并且将随使用中的具体H-PGDS抑制剂、制剂的强度、施用模式和疾病状况的进展而变化。取决于正在治疗的特定受试者的其他因素将导致需要调整剂量,包括受试者年龄、体重、饮食和施用时间。

[1071] 在包括人在内的哺乳动物中诱导H-PGDS抑制活性的本发明的方法包括给需要这种活性的受试者施用有效H-PGDS抑制量的本发明的药学活性化合物。

[1072] 本发明还提供式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作H-PGDS抑制剂的药物中的用途。

[1073] 本发明还提供式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

[1074] 本发明还提供式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肌骨病如杜氏肌营养不良、脊髓挫伤、神经炎性疾病如多发性硬化或神经退行性疾病如阿尔茨海默病或肌萎缩侧索硬化(ALS)的药物中的用途。

[1075] 本发明还提供用作H-PGDS抑制剂的药物组合物,其包含式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

[1076] 本发明还提供用于治疗肌肉损伤和肌肉退行性病症的药物组合物,其包含式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

[1077] 另外,本发明的药物活性化合物可以与另外的活性成分共同给药,例如已知治疗本文公开的任何疾病或病症的其它化合物,或与H-PGDS抑制剂组合使用时已知具有效用的化合物。

[1078] 如本文所用,术语“共同施用”是指同时施用或以任何方式单独顺序施用如本文所述的H-PGDS抑制性化合物和已知可用于治疗其中指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症(包括本文公开的病症)的另外一种或多种活性剂。如本文所用,术语“另外一种或多种活性剂”包括其在向患有其中指示H-PGDS抑制剂用于治疗的病症(包括本文公开的病症)的受试者给药时已知或表现出有利特性的任何化合物或治疗剂。优选地,如果施用不是同时的,则化合物在彼此接近的时间施用。此外,这些化合物是否以相同的剂型给药也没关系,例如,一种化合物可以通过注射给药,另一种化合物可以口服给药。

[1079] 本发明还涉及式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗神经退行性疾病、肌骨病和其中需要H-PGDS抑制的疾病的药物中的用途。

[1080] 本发明还提供药物组合物,其包含0.5至1,000mg式(XI)的化合物或其药学上可接受的盐和0.5至1,000mg药学上可接受的赋形剂。

[1081] 无需进一步详述,相信本领域技术人员可以使用前面的描述最大限度地利用本发明。因此,以下实施例仅被解释为说明性的,并不以任何方式限制本发明的范围。

[1082] 缩写

[1083] 如本文所用,这些方法、方案和实施例中使用的符号和约定术语,与当代科学文献中例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry使用的那些一致。标准单字母或三字母缩写通常用于指定氨基酸残基,除非另有说明,否则它们假定为L-构型。除非另有说明,否则所有起始材料均从商业供应商处获得,并且使用而不用进一步纯化。具体地,以下缩写可以用于实施例和整个说明书中:

[1084] Ac(乙酰基);

- [1085] Ac₂O (乙酸酐) ;
- [1086] ACN (乙腈) ;
- [1087] AIBN (偶氮二 (异丁腈)) ;
- [1088] BINAP (2,2'-二 (二苯基膦基) -1,1'-联萘) ;
- [1089] BMS (硼烷-二甲基硫复合物) ;
- [1090] Bn (苄基) ;
- [1091] Boc (叔丁氧基羰基) ;
- [1092] Boc₂O (焦碳酸二叔丁基酯) ;
- [1093] BOP (苯并三唑-1-基-氧基-三- (二甲基氨基) -磷六氟磷酸盐) ;
- [1094] CAN (硝酸铈铵) ;
- [1095] Cbz (苄基氧基羰基) ;
- [1096] CSI (异氰酸氯磺酰基酯) ;
- [1097] CsF (氟化铯) ;
- [1098] DABCO (1,4-二氮杂二环[2.2.2] 辛烷) ;
- [1099] DAST (二乙基氨基) 三氟化硫) ;
- [1100] DBU (1,8-二氮杂二环[5.4.0] 十一-7-烯) ;
- [1101] DCC (二环己基碳化二亚胺) ;
- [1102] DCE (1,2-二氯乙烷) ;
- [1103] DCM (二氯甲烷) ;
- [1104] DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌) ;
- [1105] ATP (三磷酸腺苷) ;
- [1106] 双-频哪醇合二硼 (4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) ;
- [1107] BSA (牛血清白蛋白) ;
- [1108] C18 (是指HPLC固定相中硅上的18-碳烷基) ;
- [1109] CH₃CN (乙腈) ;
- [1110] Cy (环己基) ;
- [1111] DCM (二氯甲烷) ;
- [1112] DIEA (Hünig碱, N,N-二异丙基乙基胺, N-乙基-N- (1-甲基乙基) -2-丙胺) ;
- [1113] 二噁烷 (1,4-二噁烷) ;
- [1114] DMAP (4-二甲基氨基吡啶) ;
- [1115] DME (1,2-二甲氧基乙烷) ;
- [1116] DMEDA (N,N'-二甲基乙二胺) ;
- [1117] DMF (N,N-二甲基甲酰胺) ;
- [1118] DMSO (二甲基亚砷) ;
- [1119] DPPA (二苯基磷酰基叠氮化物) ;
- [1120] EDC (N- (3-二甲基氨基丙基) -N' 乙基碳化二亚胺) ;
- [1121] EDTA (乙二胺四乙酸) ;
- [1122] EtOAc (乙酸乙酯) ;

- [1123] EtOH(乙醇)；
- [1124] Et₂O(乙醚)；
- [1125] HEPES(4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸)；
- [1126] HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)；
- [1127] HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)；
- [1128] HOBt(1-羟基苯并三唑)；
- [1129] HOAc(乙酸)；
- [1130] HPLC(高压液相色谱法)；
- [1131] HMDS(六甲基二硅氮烷)；
- [1132] IPA(异丙醇)；
- [1133] 二氢吡啶(2,3-二氢-1H-吡啶)；
- [1134] KHMDs(六甲基二硅基胺基钾)；
- [1135] LAH(氢化铝锂)；
- [1136] LDA(二异丙基酰胺锂)；
- [1137] LHMDs(六甲基二硅基氨基锂)
- [1138] MeOH(甲醇)；
- [1139] MTBE(甲基叔丁基醚)；
- [1140] mCPBA(间氯过苯甲酸)；
- [1141] NaHMDS(六甲基二硅基胺基钠)；
- [1142] NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)；
- [1143] PE(石油醚)；
- [1144] Pd₂(dba)₃(三(二亚苺基丙酮)二钯(0)；
- [1145] Pd(dppf)Cl₂.DCM复合物([1,1'-二(二苺基膦基)二茂铁]二氯化钯(II).二氯甲烷复合物)；
- [1146] PyBOP(苺并三唑-1-基-氧基三吡咯烷并鎓六氟磷酸盐)；
- [1147] PyBrOP(溴代三吡咯烷并鎓六氟磷酸盐)；
- [1148] RP-HPLC(反相高压液相色谱法)；
- [1149] RT(室温)；
- [1150] Sat.(饱和)
- [1151] SFC(超临界流体色谱法)；
- [1152] SGC(硅胶色谱法)；
- [1153] SM(起始材料)；
- [1154] TLC(薄层色谱法)；
- [1155] TEA(三乙胺)；
- [1156] TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基,自由基)；
- [1157] TFA(三氟乙酸)；和
- [1158] THF(四氢呋喃)。
- [1159] 所有提及醚是指乙醚且盐水是指饱和NaCl水溶液。
- [1160] 实验详情

[1161] 质量定向自动化-制备型HPLC (MDAP)

[1162] 质量定向自动制备型HPLC在以下给出的条件下进行。通过210nm至350nm的波长范围的吸收进行检测,并且使用交替扫描正和负模式电喷雾电离在质谱仪上记录质谱。

[1163] 方法A

[1164] 方法A在Waters SunFire C18柱(通常150mm x 30mm i.d.具有5微米颗粒尺寸)上在环境温度进行。使用的溶剂为:

[1165] A=甲酸在水中的0.1%v/v溶液

[1166] B=甲酸在乙腈中的0.1%v/v溶液

[1167] 方法B

[1168] 方法B在Waters XBridge C18柱(通常100mm x 30mm i.d.具有5微米颗粒尺寸)上在环境温度上进行。使用的溶剂为:

[1169] A=10mM碳酸氢铵水溶液用氨溶液调节至pH 10。

[1170] B=乙腈。

[1171] 方法C

[1172] 方法C在Waters SunFire C18柱(通常150mm x 30mm i.d.具有5微米颗粒尺寸)上在环境温度进行。使用的溶剂为:

[1173] A=三氟乙酸在水中的0.1%v/v溶液

[1174] B=三氟乙酸在乙腈中的0.1%v/v溶液

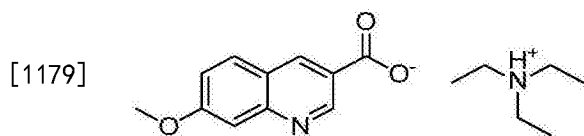
实施例

[1175] 以下实施例说明了本发明。这些实施例不是为了限制本发明的范围,而是为本领域技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。虽然描述了本发明具体实施方案,但本领域技术人员将理解可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[1176] 本申请的化合物使用ChemDraw命名。

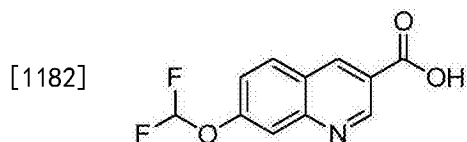
[1177] 中间体

[1178] 中间体1:7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

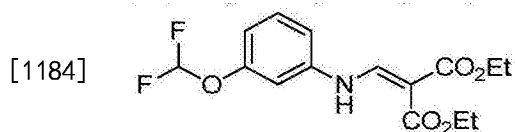


[1180] 将7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(4.15g, 17.95mmol)(可商购,但通过与中间体2类似的途径制备)在MeOH(150mL)中的溶液用氢氧化锂(0.860g, 35.9mmol)在水(20mL)中的溶液处理。将反应混合物在60℃搅拌48h,然后真空浓缩。样品通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-30%MeOH(+1%Et₃N)在DCM中的梯度液。将合适的级分合并并且蒸发以得到标题化合物(4.0237g)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ1.33(t, J=7Hz, 9H), 3.22(q, J=7Hz, 6H), 4.00(s, 3H), 7.31(dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.42(d, J=2Hz, 1H), 7.94(d, J=9Hz, 1H), 8.78(d, J=2Hz, 1H), 9.31(d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 204[M+H]⁺。

[1181] 中间体2:7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

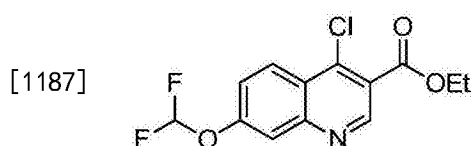


[1183] A. 2-(((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



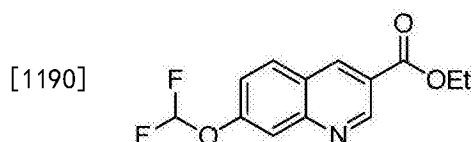
[1185] 将3-(二氟甲氧基)苯胺(2.04g, 12.8mmol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(2.77g, 12.8mmol)在EtOH(50mL)中的混合物在回流加热3h。冷却的混合物蒸发至干以得到标题化合物(4.2g)。ES+ve m/z 330[M+H]⁺。

[1186] B. 4-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯



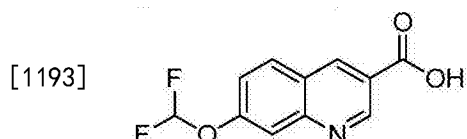
[1188] 将2-(((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(4.2g, 12.8mmol)和三氯化磷(10mL, 107mmol)的混合物在密封瓶中通过微波在150℃加热30分钟。冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于DCM(150mL)。溶液小心用水(150mL)处理且水相通过添加2M氢氧化钠水溶液调节至~pH7。收集有机相且水相用额外的DCM(100mL)萃取。合并的有机物蒸发至干且产物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-50%EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物(1.2g)。LCMS ES+ve m/z 302[M+H]⁺。

[1189] C. 7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1191] 将4-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(1.1g, 3.65mmol)和三乙胺(2mL, 14.4mmol)在EtOH(120mL)中的混合物添加至钯碳(Degussa型, 10%钯)(110mg)且在氢气氛围剧烈搅拌1h。反应混合物通过Celite®过滤,然后蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用环己烷中的0-25%EtOAc以得到标题化合物(910mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.49(t, J=7Hz, 3H), 4.51(q, J=7Hz, 2H), 6.76(t, J=7.3Hz, 1H), 7.44(dd, J=9.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.97(d, J=9Hz, 1H), 8.84(d, J=2Hz, 1H), 9.47(s, 1H)。ES+ve m/z 268[M+H]⁺。

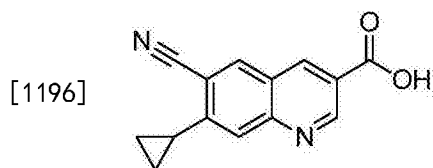
[1192] D. 7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸



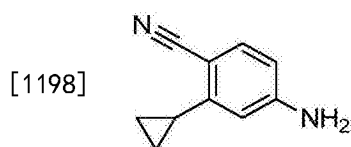
[1194] 7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(870mg, 3.26mmol)在MeOH(10mL)中的悬浮液用氢氧化钠(0.197g, 4.93mmol)在水(3mL)中的溶液处理且混合物在50℃加热1h。冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于水(60mL)且用2M盐酸水溶液酸化至pH 6。将沉淀的产物过滤掉,用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物(655mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.35-7.76(m,

2H), 7.79 (d, J=2Hz, 1H), 8.29 (d, J=9Hz, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (d, J=2Hz, 1H)。
ES+ve m/z 240 [M+H]⁺。

[1195] 中间体3:6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸

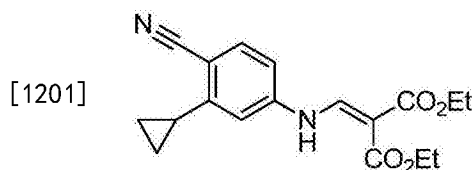


[1197] A.4-氨基-2-环丙基苄腈



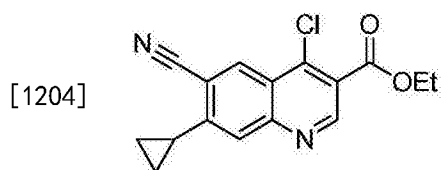
[1199] 将4-氨基-2-氯苄腈 (3g, 19.7mmol)、环丙基硼酸 (5.07g, 59.0mmol)、三环己基膦 (1.10g, 3.93mmol) 和磷酸钾 (12.5g, 59.0mmol) 在甲苯 (250mL) 中的混合物用水 (6mL) 处理, 然后通过重复施加真空随后施加氮气压脱气。混合物用乙酸钨 (II) (0.44g, 1.97mmol) 处理, 然后在95℃在氮气氛加热6h。冷却的混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 处理。分离的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 且蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-50% TBME在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (3.0g)。ES+ve m/z 159 [M+H]⁺。

[1200] B.2-(((4-氰基-3-环丙基苄基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



[1202] 4-氨基-2-环丙基苄腈 (3g, 19.0mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (3.80mL, 19.0mmol) 在EtOH (20mL) 中的混合物在回流加热3h。冷却的混合物蒸发至干以得到标题化合物 (6.2g)。ES+ve m/z 329 [M+H]⁺。

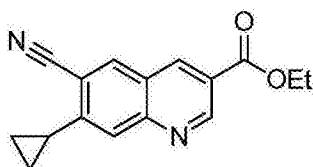
[1203] C.4-氯-6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯



[1205] 将2-(((4-氰基-3-环丙基苄基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (6.2g, 18.9mmol) 和三氯化磷 (30mL, 322mmol) 的混合物在两个反应容器之间分配。将容器密封且通过微波在160℃加热45分钟。合并的反应混合物蒸发至干且残余物溶于DCM (150mL)。溶液小心用水 (150mL) 处理且水相通过添加2M氢氧化钠水溶液调节至~pH 7。收集有机相且水相用额外的DCM (100mL) 萃取。合并的有机物蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-50% EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (2.2g)。ES+ve m/z 301 [M+H]⁺。

[1206] D.6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯

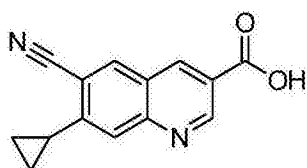
[1207]



[1208] 将4-氯-6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯 (2.2g, 7.32mmol) 和三乙胺 (3mL, 21.5mmol) 在EtOH (60mL) 中的混合物添加至钯碳 (Degussa型, 10% 钯) (150mg) 且在氢气氛围剧烈搅拌1h。反应混合物通过 Celite® 过滤, 然后蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-25% EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (1.18g)。ES+ve m/z 268 [M+H]⁺。

[1209] E. 6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸

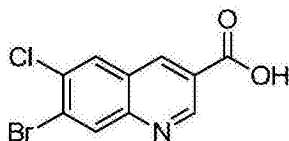
[1210]



[1211] 将6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯 (1g, 3.76mmol) 在MeOH (10mL) 中的悬浮液用氢氧化钠 (0.45g, 11.3mmol) 在水 (3mL) 中的溶液处理且混合物在50℃加热1h。冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于水 (60mL) 且使用2M盐酸水溶液酸化至pH 6。将沉淀的产物过滤掉, 用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物 (758mg)。ES+ve m/z 239 [M+H]⁺。

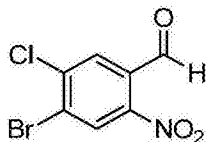
[1212] 中间体4: 7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸

[1213]



[1214] A. 4-溴-5-氯-2-硝基苯甲醛

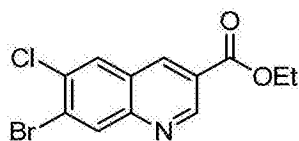
[1215]



[1216] 将冰冷冷却的、搅拌浓硫酸 (15mL, 281mmol) 小心用浓硝酸 (70%) (1.9mL, 29.8mmol) 逐滴处理, 且混合物用4-溴-3-氯苯甲醛 (3.2g, 14.6mmol) 分批处理10分钟。移除冷却且混合物温热至室温且搅拌3h。将混合物小心地添加至冰-水 (100mL) 中且用DCM (3x 60mL) 萃取。合并的萃取物蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-25% TBME在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (2.55g)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)。

[1217] B. 7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯

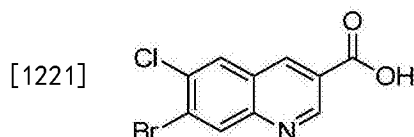
[1218]



[1219] 将4-溴-5-氯-2-硝基苯甲醛 (2.41g, 9.11mmol) 在EtOH (140mL) 中的悬浮液温热至50℃以得到溶液, 然后冷却至环境温度。溶液用3,3-二乙氧基丙酸乙酯 (4.05mL, 22.8mmol)

和氯化锡(II)二水合物(8.22g, 36.5mmol)处理且在回流加热6h。冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于EtOAc(200mL)且添加至饱和碳酸氢钠水溶液(400mL)。所得乳液搅拌30分钟,然后通过Celite®垫过滤。将滤液层分离且水相用额外EtOAc(100mL)萃取。合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤,且蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-25%EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物(2.25g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.49 (t, J=7Hz, 3H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.46 (d, J=2Hz, 1H)。ES+ve m/z 314/316 [M+H]⁺。

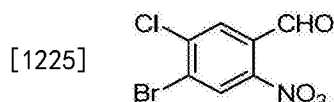
[1220] C.7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸



[1222] 将7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(500mg, 1.59mmol)在MeOH(10mL)中的悬浮液用氢氧化钠(127mg, 3.18mmol)在水(3mL)中的溶液处理且混合物在50℃加热1h。冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于水(60mL)且使用2M盐酸水溶液酸化至pH 6。将沉淀的产物过滤掉,用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物(378mg)。ES+ve m/z 286/288 [M+H]⁺。

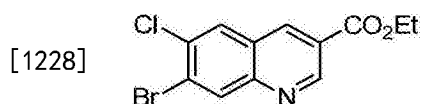
[1223] 大规模合成7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯:

[1224] A.4-溴-5-氯-2-硝基苯甲醛



[1226] 向6L JLR添加浓硫酸(2500mL, 46.9mmol)且冷却至2℃(内部温度)。浓硝酸(224mL, 3510mmol)通过滴液漏斗添加,其速率使得内部温度保持≤10℃(约30min)。将混合物冷却至约2℃(内部温度)且经15分钟分批添加4-溴-3-氯苯甲醛(514g, 2340mmol)。15分钟后夹套温度升高至10℃。夹套冷却在3h后停止且将混合物温热至室温且搅拌过夜。将反应物小心排入20L碎冰中且搅拌。约30分钟后,沉淀固体通过过滤收集。滤饼用2x 5L水洗涤且在滤器上干燥一个周末得到614g淡黄色固体。将EtOAc(620mL)和粗固体添加至6L JLR且夹套温度设定为60℃并搅拌,在约15分钟内得到橙色溶液。经90分钟添加庚烷(3.8L),在该时间内内部温度逐渐升高至75℃。约30分钟后,停止夹套加热且混合物冷却至室温过夜。沉淀的固体通过过滤收集。滤饼用母液洗涤,然后用2x 750mL庚烷洗涤且在滤器上干燥得到标题化合物(285.4g, 1079mmol, 46%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR指示仅所需的区域异构体存在。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)。

[1227] B.7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯



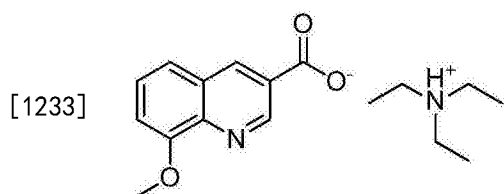
[1229] 向16L JLR添加EtOH(10L)且温热至40℃(内部温度)。添加4-溴-5-氯-2-硝基苯甲醛(720g, 2723mmol)和3,3-二乙氧基丙酸乙酯(1.324L, 6806mmol)且将混合物搅拌直到发生固体溶解。夹套温度设定为10℃且经约15分钟添加氯化锡二水合物(2457g, 10.9mmol)(内部温度升高至约50℃)。将混合物搅拌约15分钟且夹套温度增加至70℃。将混合物搅拌7.5h,停止夹套加热且将混合物在室温搅拌整个周末。将浆液从反应器排出且使用20L旋转

式蒸发器浓缩(约9.5L EtOH去除)。残余物作为在DCM中的浆液(约2L)转移回至反应器,且用DCM(总共10L)稀释。夹套温度设定为0℃且将混合物冷却至约5℃(内部)。三乙胺(2.66L, 19.1mmol)通过插管经约90分钟添加(内部温度 $\leq$ 20℃)。停止夹套冷却且浆液温热至室温且搅拌过夜。沉淀的固体通过过滤除去,且滤饼用2x 1L DCM洗涤。滤液转移回至反应器且添加25%w/v K_3PO_4 (4L)。将内含物搅拌约1h。添加另外的25% K_3PO_4 (4L)且持续搅拌过夜。添加另外的25% K_3PO_4 (4L),夹套温度设定为35℃且搅拌速率设定为15RPM。大多数固体在几小时内溶解。添加另外的25% K_3PO_4 (2L)和水(1L)且持续搅拌约3h。夹套温度设定为20℃且停止搅拌。排出有机层且水层用DCM(2x 2L)萃取。合并的有机物用 $MgSO_4$ 干燥且用20L旋转式蒸发器(2x 2L MTBE chase)浓缩至接近干燥。残余物在MTBE(3L)中形成浆液且老化过夜。在搅拌下经2h添加庚烷(9L)且混合物在冰浴中冷却。沉淀的固体通过过滤收集,用母液和庚烷(2x 1L)洗涤且在滤器上干燥一个周末得到7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(552.3g, 1756mmol, 65%产率),其为淡黄色固体。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 4.49 (q, J=7Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.43 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 314, 316 (M+H, Br同位素)。

[1230] 7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯的替代制备

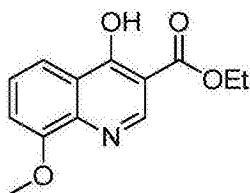
[1231] 向6L JLR添加EtOH(1.2L)和4-溴-5-氯-2-硝基苯甲醛(86.4g, 327mmol)且以250RPM搅拌。夹套温度设定为45℃且将混合物搅拌直到发生固体溶解(约15min)。添加3,3-二乙氧基丙酸乙酯(0.159L, 817mmol)且夹套温度设定为10℃。冷却至约20℃(内部)后,经约10分钟分批添加氯化锡(II)二水合物(295g, 1307mmol)。夹套温度经1h升高至70℃。5h后停止加热且将混合物在室温搅拌整个周末。恢复加热(夹套温度70℃),夹套温度在1.5h后增加至80℃。将混合物在80℃搅拌2.5h,冷却至约40℃(内部温度)且通过添加25%w/v K_3PO_4 (3.5L, 4130mmol)淬灭。在添加 K_3PO_4 过程中没有注意到放热。夹套温度设定为45℃且将混合物搅拌2h。夹套温度设定为20℃且添加2L DCM+2L水。将混合物剧烈搅拌约5分钟且使之分层。分离层且水层用DCM(1L)萃取。合并的有机物返回至JLR且用水洗涤(2L)。将有机层排出,用 Na_2SO_4 干燥,且真空浓缩(2x 1L TBME chase)。粗固体在TBME(250mL)中形成浆液且缓慢用庚烷(750mL)稀释。浆液在冰浴中搅拌约30分钟且固体通过过滤收集。滤饼用母液和少量庚烷洗涤且在滤器上干燥一个周末得到7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(64.9g, 206mmol, 63%产率),其为淡黄色固体(v.细针)。 1H NMR/LCMS发现与根据上述步骤B制备的材料相同。

[1232] 中间体5:8-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵



[1234] A. 4-羟基-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

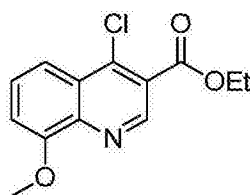
[1235]



[1236] 将邻茴香胺 (2.53mL, 22mmol) 和 2-(乙氧基亚甲基) 丙二酸二乙酯 (4.36mL, 22mmol) 的混合物在 100℃ 在氮气下加热 2h, 然后冷却。添加二苯基醚 (3.50mL, 22.00mmol) 且反应混合物在 250℃ 加热 2h, 然后冷却。混合物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-100% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (6.45g)。ES+ve m/z 247 [M+H]⁺。

[1237] B. 4-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

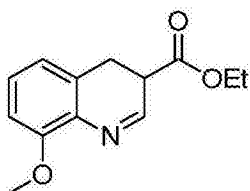
[1238]



[1239] 将 4-羟基-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯 (6.45g, 26.1mmol) 用 POCl₃ (4.13mL, 44.3mmol) 处理且将反应混合物在 100℃ 在氮气下搅拌 24h。在 0℃ 将反应混合物分批添加至 5N NaOH (40mL), 使得各部分反应, 然后添加后续物质。内部反应温度保持低于 35℃。反应混合物用 DCM (2x 100mL) 萃取且有机萃取物真空浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-100% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (4.17g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.48 (t, J=7Hz, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.52 (q, J=7Hz, 2H), 7.21 (d, J=7Hz, 1H), 7.64 (t, J=8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=9, 1Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)。ES+ve m/z 266 [M+H]⁺。

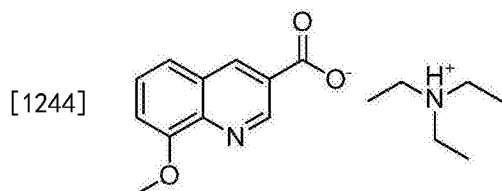
[1240] C. 8-甲氧基-3,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[1241]



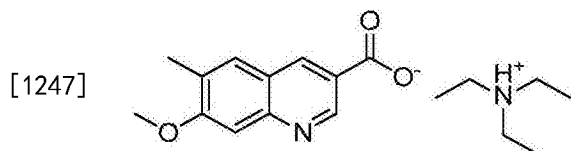
[1242] 包含 10% Pd/C (0.334g, 3.14mmol) 的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且 4-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯 (4.17g, 15.69mmol) 在 EtOH (250mL) 和三乙胺 (6.56mL, 47.1mmol) 中的溶液在真空添加。烧瓶再用氮气吹洗三次, 然后在氢气下搅拌 2h。所需体积的氢气已被消耗。反应混合物用氮气吹洗三次, 然后在氮气气氛下通过 Celite® 过滤。将滤液真空浓缩且样品通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-100% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (2.15g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (q, J=7Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.38 (d, J=6Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 234 [M+H]⁺。

[1243] D. 8-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

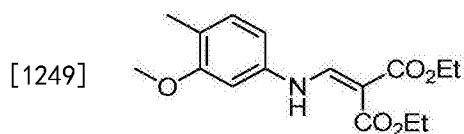


[1245] 将8-甲氧基-3,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (2.15g, 9.22mmol) 在MeOH (150mL) 中的溶液用氢氧化锂 (0.441g, 18.43mmol) 在水 (20mL) 中的溶液处理。将反应混合物在21℃在空气中搅拌2h。添加额外氢氧化锂 (0.441g, 18.43mmol) 和水 (20mL) 且将反应混合物在60℃搅拌48h, 然后真空浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-30% MeOH (+1% Et₃N) 在DCM中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到包含过量三乙胺的标题化合物 (2.41g)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.34 (t, J=7Hz, 60H), 3.23 (q, J=7Hz, 40H), 4.09 (s, 3H), 7.27 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.35 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 204 [M+H]⁺。

[1246] 中间体6: 7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸三乙基铵

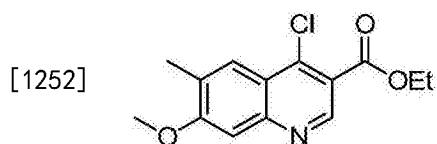


[1248] A. 2-(((3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



[1250] 将3-甲氧基-4-甲基苯胺 (1g, 7.29mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.576g, 7.29mmol) 通过微波在100℃加热2h。混合物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-100% EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (2.1709g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.51 (2x t, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15-4.42 (2x q, 4H), 6.58 (d, J=2Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.12 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (d, J=14Hz, 1H), 11.02 (d, J=14Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 308 [M+H]⁺。

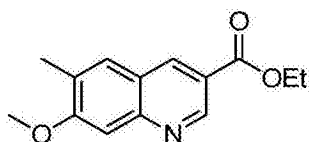
[1251] B. 4-氯-7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸乙酯



[1253] 将2-(((3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (2.1709g, 7.06mmol) 和POCl₃ (32.5g, 212mmol) 在微波中加热至160℃保持25分钟。反应通过滴加至冰冷的5N NaOH溶液 (150mL) 淬灭。使温度在添加过程中不超过40℃。产物通过过滤回收且用蒸馏水洗涤。将材料预先吸收至Florisisil[®]且通过二氧化硅柱色谱法纯化, 使用0-100% EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (1.69g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.48 (t, J=7Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.47 (q, J=7Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.05 (d, J=1Hz, 1H), 9.08 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 280 [M+H]⁺。

[1254] C. 7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸乙酯

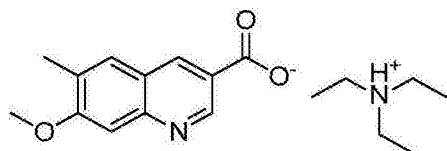
[1255]



[1256] 包含10wt% 钯碳 (0.125g, 1.173mmol) 的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加 4-氯-7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸乙酯 (1.64g, 5.86mmol) 和三乙胺 (4.90mL, 35.2mmol) 在EtOH (300mL) 中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次, 然后在氢气下搅拌3h。所需体积的氢 (140mL) 被消耗。反应混合物用氮气吹洗三次, 然后在氮气气氛下通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩得到残余物。该材料通过反相柱色谱法在C18改性的二氧化硅上纯化, 使用30-80% 乙腈在水 (含有0.1% v/v 甲酸) 中的梯度液。从合适的级分蒸发溶剂得到标题化合物 (530mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.48 (q, J=7Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.69 (d, J=2Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 246 [M+H]⁺。

[1257] D. 7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸三乙基铵

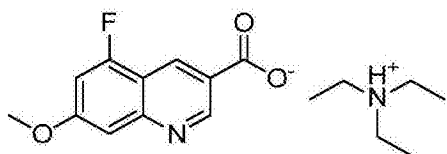
[1258]



[1259] 将7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸乙酯 (450mg, 1.835mmol) 和氢氧化锂 (176mg, 7.34mmol) 溶于MeOH (15mL) 和水 (2mL) 且通过微波在密封瓶中在65℃加热2h。反应混合物真空浓缩且通过二氧化硅柱色谱法纯化, 使用0-30% MeOH (+1% Et₃N) 在DCM中的梯度液以得到标题化合物 (448.3mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.31 (t, J=7Hz, 9H), 3.18 (q, J=7Hz, 6H), 3.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.69 (d, J=2Hz, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 218 [M+H]⁺。

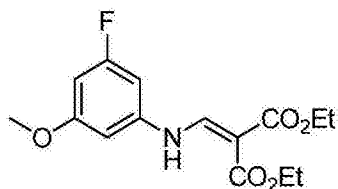
[1260] 中间体7: 5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

[1261]



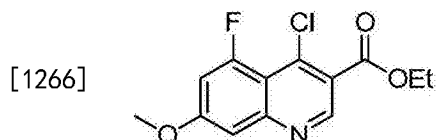
[1262] A. 2-(((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯

[1263]



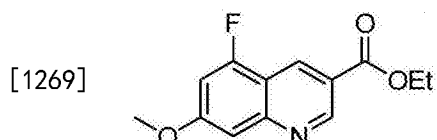
[1264] 将3-氟-5-甲氧基苯胺 (1g, 7.09mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.532g, 7.09mmol) 通过微波在密封瓶中在100℃加热2h。混合物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-100% EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (2.318g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.51 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.20-4.41 (m, 4H), 6.32-6.56 (m, 3H), 8.44 (d, J=14Hz, 1H), 10.96 (d, J=13Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 312 [M+H]⁺。

[1265] B.4-氯-5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



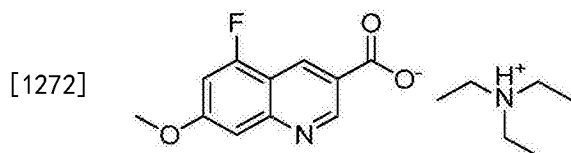
[1267] 将2-(((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(2.3180g,7.45mmol)和POCl₃(20.82mL,223mmol)通过微波在密封瓶中在160℃加热总共20分钟。反应通过将混合物滴加至冰冷的5N NaOH溶液(150mL)淬灭。使温度不超过40℃。产物通过过滤回收且用蒸馏水洗涤。将材料预先吸收至Florisisil®且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(650mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.45(t,J=7Hz,3H),3.98(s,3H),4.49(q,J=7Hz,2H),7.00(dd,J=14,3Hz,1H),7.28(m,1H),9.02(s,1H)。MS ES+ve m/z 284[M+H]⁺。

[1268] C.5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



[1270] 包含10%Pd/C(450mg)的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加4-氯-5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(600mg,2.115mmol)在EtOH(300mL)和三乙胺(1284mg,12.69mmol)中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次,然后在氢气下搅拌3h。反应混合物用氮气吹洗三次,然后在氮气气氛下通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(403mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.48(t,J=7Hz,3H),4.00(s,3H),4.49(q,J=7Hz,2H),6.97(dd,J=11,2Hz,1H),7.31(d,J=2Hz,1H),8.98(d,J=2Hz,1H),9.42(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z250[M+H]⁺。

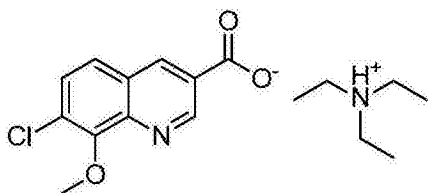
[1271] D.5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵



[1273] 将5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(400mg,1.605mmol)和氢氧化锂(154mg,6.42mmol)溶于MeOH(15mL)和水(2mL)中且通过微波在密封瓶中在65℃加热2小时。反应混合物真空浓缩且通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-30%MeOH(+1%Et₃N)在DCM中的梯度液以得到标题化合物(310.2mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.33(t,J=7Hz,9H),3.23(q,J=7Hz,6H),4.00(s,3H),7.05(dd,J=11,2Hz,1H),7.28(d,J=2Hz,1H),8.94(d,J=2Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z 222[M+H]⁺。

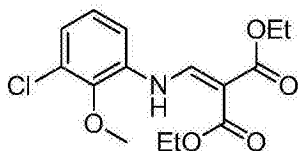
[1274] 中间体8:7-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

[1275]



[1276] A. 2-(((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯

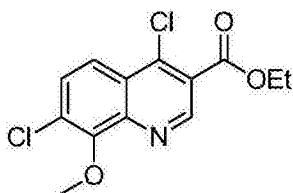
[1277]



[1278] 将3-氯-2-甲氧基苯胺 (1g, 6.35mmol) 和 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.372g, 6.35mmol) 通过微波在密封瓶中在 100℃ 加热 2h 以得到标题化合物的粗样品 (2.08g)。MS ES+ve m/z 328 [M+H]⁺。

[1279] B. 4,7-二氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

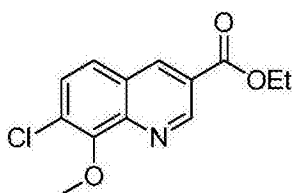
[1280]



[1281] 将 2-(((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (2.08g, 6.35mmol) 和 POCl₃ (19.46g, 127mmol) 通过微波在 160℃ 加热 20 分钟。反应通过将混合物滴加至冰冷冷却的 5N NaOH 溶液 (150mL) 淬灭。使温度不超过 40℃。然后将产物过滤收集且用蒸馏水洗涤。将材料预先吸收至 Florisil® 且通过二氧化硅柱色谱法纯化, 使用 0-100% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (628.2mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.48 (t, J=7Hz, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.52 (q, J=7Hz, 2H), 7.69 (d, J=9Hz, 1H), 8.13 (d, J=9Hz, 1H), 9.25 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 300 [M+H]⁺。

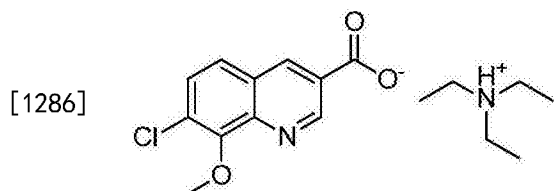
[1282] C. 7-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

[1283]



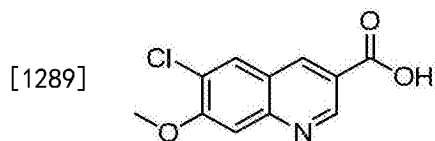
[1284] 包含 10% 钨碳 (40.3mg) 的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加 4,7-二氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯 (568.2mg, 1.893mmol) 在 EtOH (200mL) 和三乙胺 (1.6mL, 11.36mmol) 中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次, 然后在氢气下搅拌 1h。反应混合物用氮气吹洗三次, 然后在氮气气氛下通过 Celite® 过滤。将滤液真空浓缩且残余物通过反相柱色谱法在 C18 改性的二氧化硅上纯化, 使用 30-80% 乙腈在水 (+0.1% v/v 甲酸) 中的梯度液以得到标题化合物 (140mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.48 (t, J=7Hz, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 7.64 (m, 2H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 9.51 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 266 [M+H]⁺。

[1285] D. 7-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

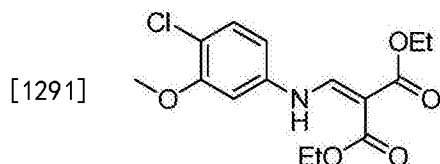


[1287] 将7-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(120mg, 0.452mmol)和氢氧化锂(43.3mg, 1.807mmol)溶于MeOH(15mL)和水(2mL)且通过微波在密封瓶中在65℃加热2h。反应混合物真空浓缩且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-30%MeOH(+1%Et₃N)在DCM中的梯度液以得到标题化合物(118.9mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ1.32(t, J=7Hz, 9H), 3.22(q, J=7Hz, 6H), 4.01(s, 3H), 7.49(d, J=9Hz, 1H), 7.62(d, J=9Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 9.44(s, 1H)。MS ES+ve m/z 238[M+H]⁺。

[1288] 中间体9:6-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸

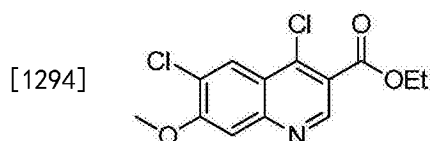


[1290] A. 2-(((4-氯-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



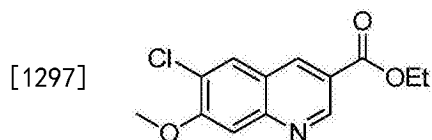
[1292] 将4-氯-3-甲氧基苯胺(1g, 6.35mmol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(1.372g, 6.35mmol)通过微波在密封瓶中在100℃加热2h。混合物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(1.8913g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.32-1.47(m, 6H), 3.94(s, 3H), 4.24-4.37(m, 4H), 6.67(d, J=2Hz, 1H), 6.72(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.36(d, J=8Hz, 1H), 8.48(d, J=14Hz, 1H), 11.04(d, J=14Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 328[M+H]⁺。

[1293] B. 4,6-二氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



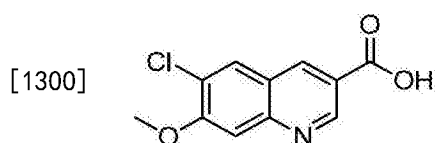
[1295] 2-(((4-氯-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(1.8913g, 5.77mmol)和POCl₃(26.5g, 173mmol)通过微波在密封瓶中在160℃加热25分钟。反应通过将混合物滴加至冰冷的5N NaOH溶液(150mL)淬灭。使温度不超过40℃。产物通过过滤收集且用蒸馏水洗涤。将材料预先吸收至Florisisil[®]且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(1.56g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.47(t, J=7Hz, 3H), 4.08(s, 3H), 4.49(q, J=7Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 8.39(s, 1H), 9.15(s, 1H)。MS ES+ve m/z 300[M+H]⁺。

[1296] C. 6-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



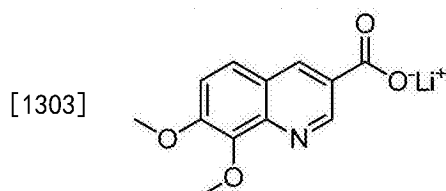
[1298] 包含10%钯碳(106mg)的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加4,6-二氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(1.5g, 5.00mmol)在EtOH(300mL)和三乙胺(4.18mL, 30.0mmol)中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次,然后在氢气下搅拌3h。反应混合物用氮气吹洗三次,然后在氮气气氛下通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩且残余物通过反相制备型HPLC纯化(Waters XBridge Shield RP18, 100mm x 19mm i.d., 5μm, 65-100%CH₃CN/水+10mM碳酸氢盐溶液, 20mL/min)以得到标题化合物(227mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.41 (q, J=7Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 266 [M+H]⁺。

[1299] D. 6-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸

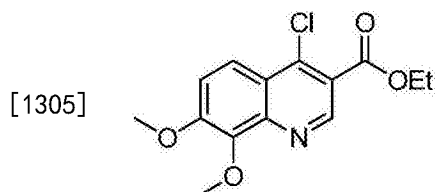


[1301] 将6-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(227mg, 0.854mmol)和氢氧化锂(82mg, 3.42mmol)溶于MeOH(15mL)和水(2mL)且通过微波在密封瓶中在65℃加热2h。反应混合物真空浓缩且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-30%MeOH(+1%Et₃N)在DCM中的梯度液以得到标题化合物(190mg, 0.8mmol)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.01 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.57 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 238 [M+H]⁺。

[1302] 中间体10:7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸锂



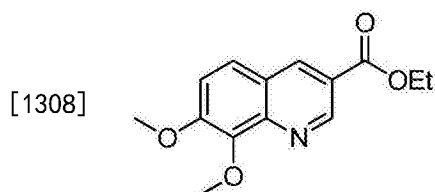
[1304] A. 4-氯-7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



[1306] 将2,3-二甲氧基苯胺(1g, 6.53mmol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(1.412g, 6.53mmol)通过微波在密封瓶中在100℃加热2h。所得粗制2-((2,3-二甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(2.111g, 6.53mmol)和POCl₃(30.0g, 196mmol)通过微波在160℃加热25分钟。将反应通过将混合物滴加至冰冷的5N NaOH溶液(150mL)淬灭。使温度不超过40℃。产物通过过滤收集且用水洗涤。将材料预先吸收至Florisil®且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(1.32g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.50 (q, J=7Hz, 2H), 7.50 (d, J=9Hz, 1H), 8.19 (d, J=9Hz, 1H), 9.23 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 296

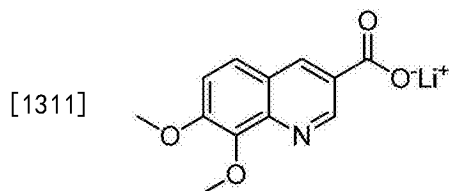
[M+H]⁺.

[1307] B.7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



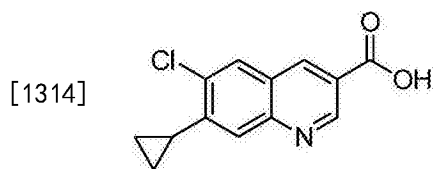
[1309] 包含10%钯碳(95mg,0.893mmol)的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加4-氯-7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(1.32g,4.46mmol)在EtOH(300mL)和三乙胺(3.73mL,26.8mmol)中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次,然后在氢气下搅拌3h。反应混合物用氮气吹洗三次,然后在氮气气氛下通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩以得到标题化合物(0.77g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.48(t,J=7Hz,4H),4.09(s,3H),4.17(s,3H),4.49(d,J=7Hz,2H),7.45(d,J=9Hz,1H),7.72(d,J=9Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.47(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z 262[M+H]⁺.

[1310] C.7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸锂

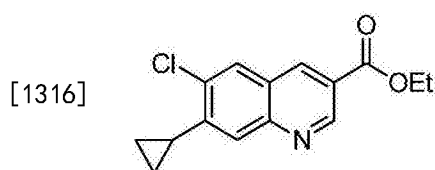


[1312] 将7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(0.72g,2.76mmol)和氢氧化锂(0.264g,11.02mmol)溶于MeOH(15mL)和水(2mL)中且通过微波在密封瓶中在65℃加热2h。反应混合物真空浓缩以得到标题化合物的粗样品(0.8g)。MS ES+ve m/z 234[M+H]⁺.

[1313] 中间体11:6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸

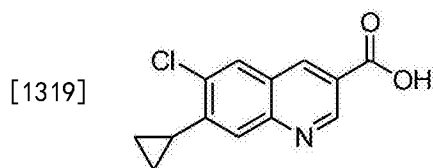


[1315] A.6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯



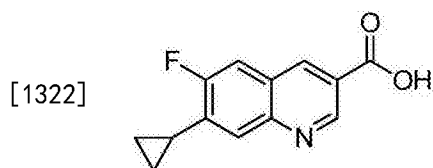
[1317] 在氮气氛,将7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4,步骤B)(1.2g,3.81mmol)、环丙基硼酸(0.75g,8.67mmol)、三环己基膦(0.195g,0.694mmol)、乙酸钯(II)(0.078g,0.347mmol)和磷酸钾(2.2g,10.4mmol)在甲苯(120mL)和水(2.8mL)的混合物中的混合物在95℃加热3h。冷却的混合物用EtOAc(150mL)和水(80mL)处理,分离层且有机相用硫酸镁干燥,过滤,且蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-100%TBME在环己烷中的梯度液以得到标题化合物(730mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ0.92(m,2H),1.19(m,2H),1.48(t,J=7Hz,3H),2.39(tt,J=8,5Hz,1H),4.50(q,J=7Hz,2H),7.75(s,1H),7.97(s,1H),8.73(d,J=2Hz,1H),9.40(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z 276[M+H]⁺.

[1318] B. 6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸

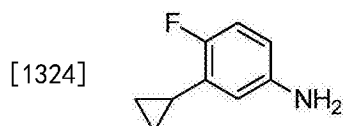


[1320] 将6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸乙酯 (260mg, 0.943mmol) 在MeOH (10mL) 中的悬浮液用氢氧化钠 (113mg, 2.83mmol) 在水 (3mL) 中的溶液处理且混合物在50℃加热1h。冷却的混合物蒸发至干; 残余物溶于水 (60mL) 且使用2M HCl水溶液酸化至pH 6。将沉淀的产物过滤掉, 用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物 (226mg)。MS ES+ve m/z 248[M+H]⁺。

[1321] 中间体12: 7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸

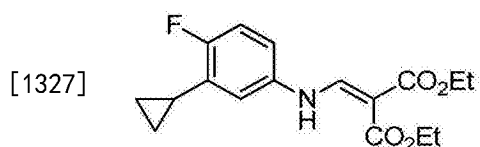


[1323] A. 3-环丙基-4-氟苯胺



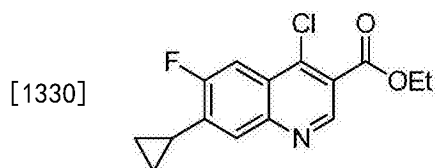
[1325] 在氮气氛, 将3-溴-4-氟苯胺 (2.7g, 14.21mmol)、环丙基硼酸 (2.77g, 32.3mmol)、三环己基膦 (0.725g, 2.58mmol) 和磷酸钾 (8.23g, 38.8mmol) 在甲苯 (180mL) 和水 (4mL) 的混合物中的混合物用乙酸钯 (II) (0.29g, 1.292mmol) 处理, 然后在95℃加热3h。冷却的混合物用水 (80mL) 处理, 分离层且有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发至干。粗产物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-50% EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (1.93g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.70 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 3.33 (br s, 2H), 6.21 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.81 (dd, J=10, 9Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 152[M+H]⁺。

[1326] B. 2-(((3-环丙基-4-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



[1328] 将3-环丙基-4-氟苯胺 (2.5g, 16.5mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (3.48mL, 17.4mmol) 的混合物在搅拌下在100℃在开口容器中加热1h, 然后冷却至室温以得到标题化合物 (5.31g)。MS ES+ve m/z 322[M+H]⁺。

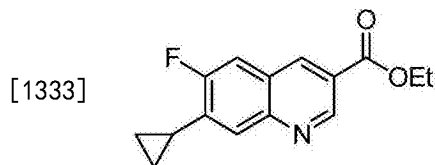
[1329] C. 4-氯-7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯



[1331] 将2-(((3-环丙基-4-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (5.3g, 16.49mmol) 和三氯化磷 (10mL, 107mmol) 的混合物在密封瓶中通过微波在160℃加热45分钟。混合物蒸发

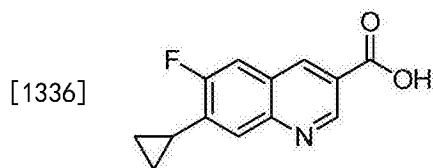
至干且残余物溶于DCM (150mL)。将溶液小心地用水 (150mL) 处理且水相通过添加2M氢氧化钠水溶液调节至pH 7-8。收集有机相且水相用额外的DCM (100mL) 萃取。合并的有机物蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-25% EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (1.4g)。MS ES+ve m/z 294 [M+H]⁺。

[1332] D. 7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯



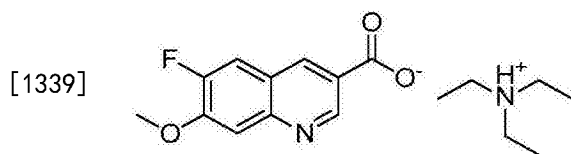
[1334] 将4-氯-7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (1.4g, 4.77mmol) 和三乙胺 (2mL, 14.4mmol) 在EtOH (60mL) 中的混合物添加至钯碳 (Degussa型, 10% 钯) (140mg) 且在氢气氛围剧烈搅拌3h。反应混合物通过Celite®过滤, 然后蒸发至干。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-25% EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物 (0.85g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.97 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 1.48 (t, J=7Hz, 4H), 2.29 (m, 1H), 4.49 (q, J=7Hz, 2H), 7.51 (d, J=10Hz, 1H), 7.69 (d, J=7Hz, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.37 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 260 [M+H]⁺。

[1335] E. 7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸

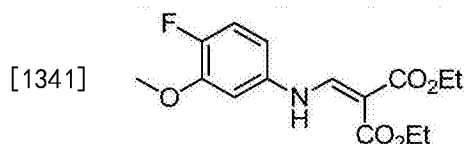


[1337] 将7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.8g, 3.09mmol) 在MeOH (20mL) 中的悬浮液用氢氧化钠 (0.37g, 9.26mmol) 在水 (5mL) 中的溶液处理且混合物在50℃加热1h。将冷却的混合物蒸发至干且残余物溶于水 (60mL) 且使用2M HCl水溶液酸化至pH 5。将沉淀的产物过滤掉, 用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物 (0.662g)。MS ES+ve m/z 232 [M+H]⁺。

[1338] 中间体13: 6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

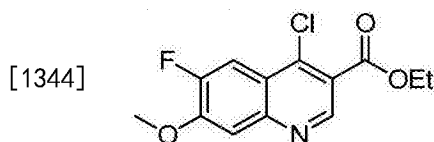


[1340] A. 2-(((4-氟-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



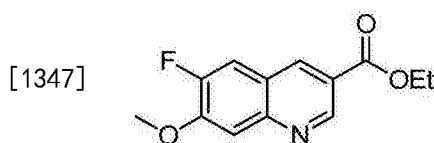
[1342] 将4-氟-3-甲氧基苯胺 (0.850mL, 7.08mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.403mL, 7.08mmol) 的混合物在100℃在氮气下加热2h, 然后冷却。混合物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用0-100% EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (1.763g)。MS ES+ve m/z 312 [M+H]⁺。

[1343] B. 4-氯-6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



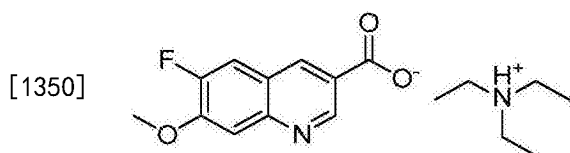
[1345] 将2-(((4-氟-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(12.17g, 39.1mmol)和三氯化磷(25mL, 268mmol)的混合物在密封瓶中通过微波在130℃加热30分钟。混合物蒸发至干且残余物溶于DCM(150mL)。将溶液缓慢添加至冰-水(~150mL)和浓氨水(100mL)的冰冷却的混合物中。将混合物过滤,分离有机相且水相用额外的DCM(100mL)萃取。合并的有机物蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液以得到标题化合物(7.64g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.48 (t, J=7Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 7.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.04 (d, J=12Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 284[M+H]⁺。

[1346] C.6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



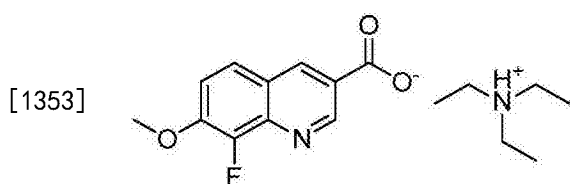
[1348] 将4-氯-6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(7.6g, 26.8mmol)和三乙胺(11.20mL, 80mmol)在EtOH(350mL)中的混合物添加至钯碳(10%, Degussa型)(760mg, 0.714mmol)且在氢气氛围下剧烈搅拌30分钟。反应混合物通过Celite®过滤,过滤的固体用DCM洗涤,然后将合并的滤液和洗涤物蒸发至干。残余物在DCM(150mL)和水(100mL)之间分配。有机相蒸发至干以得到标题化合物(6.6g)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.33 (t, J=7Hz, 3H), 3.23 (q, J=7Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 7.56 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=11Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 250[M+H]⁺。

[1349] D.6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

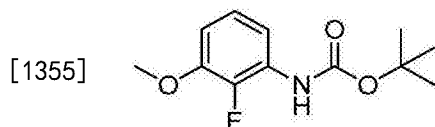


[1351] 将6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(1.405g, 2.90mmol)在MeOH(150mL)中的溶液用氢氧化锂(0.139g, 5.80mmol)在水(20mL)中的溶液处理且反应混合物在60℃搅拌24h。将混合物真空浓缩且残余物预先吸收至Florisil®且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-30% MeOH(+1% Et₃N)在DCM中的梯度液。将合适的级分合并并且真空蒸发以得到标题化合物(0.88g)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.33 (t, J=7Hz, 9H), 3.23 (q, J=7Hz, 6H), 4.09 (s, 3H), 7.56 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=11Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 222[M+H]⁺。

[1352] 中间体14:8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

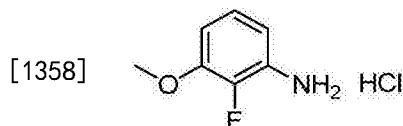


[1354] A. (2-氟-3-甲氧基苯基) 氨基甲酸叔丁酯



[1356] 将二苯基磷酰基叠氮化物 (3.80mL, 17.63mmol) 滴加至 2-氟-3-甲氧基苯甲酸 (2g, 11.75mmol)、三乙胺 (2.54mL, 18.22mmol) 和叔丁醇 (1.686mL, 17.63mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中。所得混合物在 120℃ 在氮气下加热 12h。将反应混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 处理且用 EtOAc (3x 35mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (70mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 且蒸发以得到油状物。该材料通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-50% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (2.006g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.55 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 6.66 (dt, J=8, 1Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.03 (dt, J=8, 2Hz, 1H), 7.70 (t, J=7Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 259 [M+NH₄]⁺。

[1357] B. 2-氟-3-甲氧基苯胺盐酸盐



[1359] 将 4M HCl 在 1,4-二噁烷 (14.69mL, 58.8mmol) 中的溶液滴加至 (2-氟-3-甲氧基苯基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.006g, 8.31mmol) 且将混合物在室温搅拌整个周末。真空蒸发溶剂以得到标题化合物 (1.41g)。¹H NMR (400MHz,

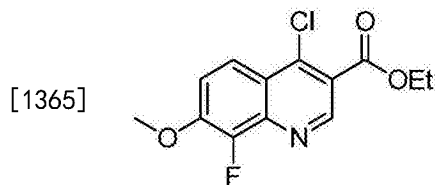
[1360] CD₃OD) δ 3.96 (s, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.26 (m, 2H)。MS ES+ve m/z 142 [M+H]⁺。

[1361] C. 2-(((2-氟-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



[1363] 将 2-氟-3-甲氧基苯胺盐酸盐 (1.41g, 7.94mmol)、三乙胺 (2.434mL, 17.47mmol) 和 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.717g, 7.94mmol) 在甲苯 (5mL) 中在 100℃ 在氮气下搅拌 2h。真空蒸发溶剂且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-100% EtOAc 在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物 (2g)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.34 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, J=7Hz, 2H), 4.32 (q, J=7Hz, 2H), 6.93 (dt, J=8, 1Hz, 1H), 7.04 (dt, J=8, 1Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 8.56 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 312 [M+H]⁺。

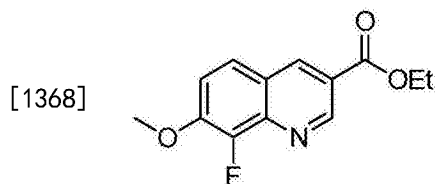
[1364] D. 4-氯-8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



[1366] 将 POCl₃ (17.97mL, 193mmol) 添加至 2-(((2-氟-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (2g, 6.42mmol) 且混合物在 100℃ 在氮气下加热 6h。添加额外的 POCl₃ (17.97mL, 193mmol) 且反应混合物静置过夜。将混合物冷却至室温且滴加至冰冷冷却的 5N NaOH 溶液 (600mL) 中且搅拌以保证温度保持低于 35℃。所得溶液用 2N NaOH (1L) 稀释且用 DCM (3x 1L)

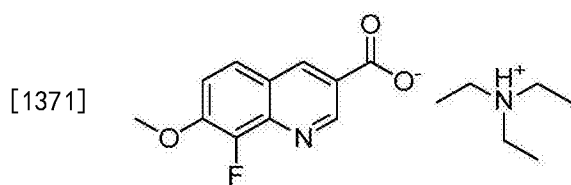
萃取。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,且真空蒸发以得到标题化合物(776mg)。MS ES +ve m/z 284[M+H]⁺。

[1367] E.8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



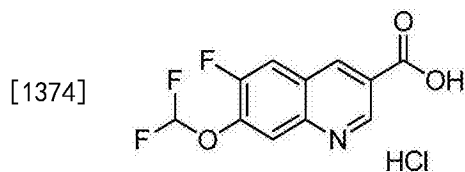
[1369] 包含10%Pd/C(58.2mg,0.547mmol)的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加4-氯-8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(776mg,2.74mmol)在EtOH(30mL)和三乙胺(2.288mL,16.41mmol)中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次,然后在氢气气氛搅拌3h。所需体积的氢气已被消耗。反应混合物用氮气吹洗三次,然后在氮气气氛下通过Celite®过滤。将滤液真空浓缩且残余物预先吸收至Florisil®且通过二氧化硅柱色谱法纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(421mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.48(t,J=7Hz,3H),4.13(s,3H),4.50(q,J=7Hz,2H),7.46(dd,J=9,7Hz,1H),7.74(dd,J=9,2Hz,1H),8.81(t,J=2Hz,1H),9.47(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z 250[M+H]⁺。

[1370] F.8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵

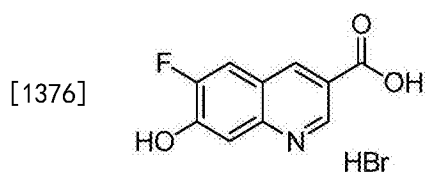


[1372] 将8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(0.42g,1.685mmol)在MeOH(20mL)中的溶液用氢氧化锂(0.161g,6.74mmol)在水(2.67mL)中的溶液处理。将反应混合物在60℃搅拌6h,然后真空浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-30%MeOH(+1%Et₃N)在DCM中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(474mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.33(t,J=7Hz,9H),3.23(q,J=7Hz,6H),4.10(s,3H),7.63(dd,J=9,7Hz,1H),7.86(dd,J=9,2Hz,1H),8.83(t,J=2Hz,1H),9.37(d,J=2Hz,1H)。MS ES+ve m/z 222[M+H]⁺。

[1373] 中间体15:7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐



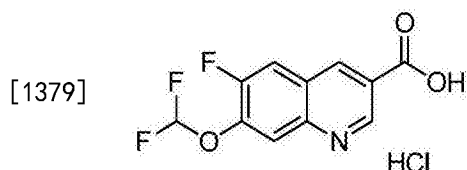
[1375] A.6-氟-7-羟基喹啉-3-甲酸氢溴酸盐



[1377] 将6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(中间体13,步骤C)(6.6g,26.5mmol)用氢溴酸水溶液(48%)(120mL,2210mmol)处理且混合物在140℃加热18h。冷却的溶液蒸发至干且残

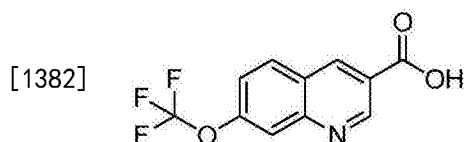
余物悬浮于水并过滤。回收的固体用水洗涤且真空干燥以得到标题化合物 (5.33g)。MS ES+ve m/z 288 [M+H]⁺。

[1378] B.7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐盐酸盐

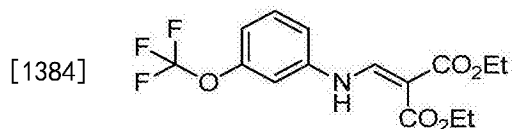


[1380] 将6-氟-7-羟基喹啉-3-甲酸氢溴酸盐 (2g, 6.96mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (2.124g, 13.93mmol) 和碳酸钾 (3.85g, 27.9mmol) 的混合物用DMF (25mL) 和水 (5mL) 处理且混合物在100℃加热90分钟,然后冷却。将该混合物小心地用2M盐酸水溶液调节至pH 1。将混合物蒸发至干并将该残余物溶于水 (150mL) 并过滤。将回收的固体用1M盐酸 (50mL) 洗涤。将合并的滤液和洗涤物蒸发至干且残余物通过反相柱色谱法在C18-修饰的二氧化硅上纯化,使用10-50%乙腈(+0.1%甲酸)在水(+0.1%甲酸)中的梯度液。将包含产物的级分合并并且蒸发至干以得到标题化合物 (940mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ7.60 (t, J=73Hz, 1H), 8.00 (d, J=8Hz, 1H), 8.25 (d, J=11Hz, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H), 13.57 (br s, 1H)。MS ES+ve m/z 238 [M+H]⁺。

[1381] 中间体16:7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

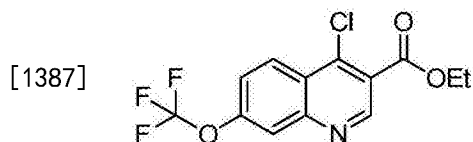


[1383] A.2-(((3-(三氟甲氧基)苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



[1385] 将3-(三氟甲氧基)苯胺 (1.52g, 8.58mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.699mL, 8.58mmol) 的混合物在100℃在氮气下加热1h。冷却后将反应混合物真空浓缩以得到标题化合物 (2.98g)。MS ES+ve m/z 348 [M+H]⁺。

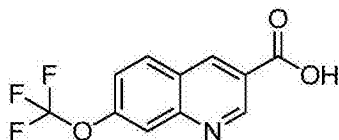
[1386] B.4-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1388] 将2-(((3-(三氟甲氧基)苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (2.98g, 8.58mmol) 用POCl₃ (0.800mL, 8.58mmol) 处理,然后转移至微波瓶,密封且通过微波在150℃加热1h。将冷却的混合物添加至5N NaOH (20mL) 中,将其用冰浴冷却保持在20℃至40℃。所得悬浮液在水 (150mL) 和DCM (200mL) 之间分配。水相用DCM (250mL) 反萃取且合并的有机物真空浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并并且真空蒸发以得到标题化合物 (833mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.47 (t, J=7Hz, 3H), 4.52 (q, J=7Hz, 2H), 7.55 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.98 (d, J=1Hz, 1H), 8.46 (d, J=9Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 320 [M+H]⁺。

[1389] C.7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

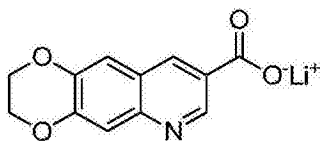
[1390]



[1391] 将4-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(833mg, 2.61mmol)和三乙胺(2.179mL, 15.64mmol)在EtOH(25mL)中的溶液使用H-Cube[®]系统(设置:21℃,全氢,1mL/min流速)和10%Pd/C CatCart 30催化剂筒氢化。LCMS分析指示~10%剩余的起始材料。溶液通过相同方法二次氢化。反应混合物真空浓缩以得到7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯的粗样品(478mg)。氢氧化锂(319mg, 13.31mmol)悬浮于水(75mL)且添加至粗7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(478mg)在MeOH(75mL)中的溶液中。添加THF(75mL),然后添加额外部分的氢氧化锂(319mg, 13.31mmol)在水(75mL)中的溶液。反应混合物在70℃加热24h。反应混合物真空浓缩以去除有机溶剂且剩余混合物用2N HCl(100mL)酸化。悬浮液用DCM(2x 200mL)萃取且合并的萃取物用MgSO₄干燥且真空浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-50%MeOH在DCM中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(33mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.58(d, J=9Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.17(d, J=9Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 9.47(d, J=2Hz, 1H)。MS ES+ve m/z 258[M+H]⁺。

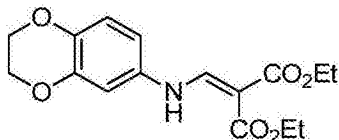
[1392] 中间体17:2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸锂

[1393]



[1394] A.2-(((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯

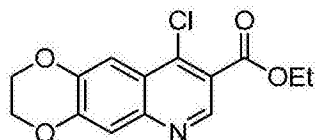
[1395]



[1396] 将2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-胺(1g, 6.62mmol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(1.430g, 6.62mmol)以微波照射在100℃加热2h。将反应混合物冷却至室温,溶于DCM且通过快速柱色谱法(0-100%EtOAc在环己烷中)纯化以得到标题化合物(2.126g, 6.62mmol, 100%产率)。MS ES+ve m/z 322[M+H]⁺。

[1397] B.9-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸乙酯

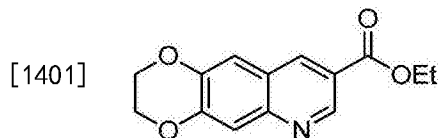
[1398]



[1399] 将2-(((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(2.126g, 6.62mmol)和POCl₃(30.4g, 198mmol)以微波照射加热至160℃保持20分钟。反应通过滴加至冰冷的NaOH溶液(150mL, 5N)淬灭,小心不使温度超过40℃。然后将产物通过Büchner漏斗过滤且用蒸馏水洗涤。样品预先吸附装载至Florisil[®]且通过硅胶色谱法纯化,

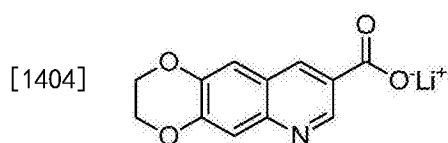
使用0-100%EtOAc在环己烷中的梯度液。将合适的级分合并且真空蒸发以得到标题化合物(1.35g, 4.60mmol, 69.5%产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 4.46-4.57 (m, 6H), 7.33 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS ES+ve m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1400] C. 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸乙酯



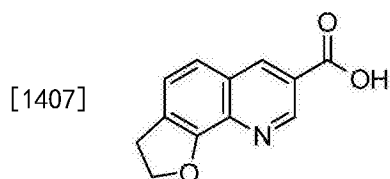
[1402] 将包含钯碳(0.098g, 0.919mmol)的氢化烧瓶用氮气吹洗三次且在真空添加9-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸乙酯(1.35g, 4.60mmol)和三乙胺(2.79g, 27.6mmol)在EtOH(300mL)中的溶液。烧瓶再用氮气吹洗三次, 然后在 H_2 (g)下搅拌1h。然后将反应混合物用氮气吹洗三次, 然后在氮气气氛下通过Celite®过滤分离。将滤液真空浓缩且通过反相柱色谱法纯化(120g C18柱, 水中的5-95%MeCN+0.1%甲酸)以得到标题化合物(0.544g, 2.10mmol, 45.7%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 4.46-4.57 (m, 6H), 7.27 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.41 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS ES+ve m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1403] D. 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸锂

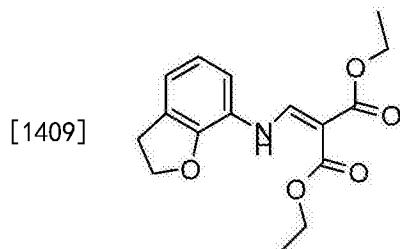


[1405] 将2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸乙酯(0.5g, 1.929mmol)和氢氧化锂(0.185g, 7.71mmol)溶于MeOH(15mL)和水(2mL)且加热至65°C保持2h。反应混合物真空浓缩以得到标题化合物, 为锂盐(0.459g, 1.929mmol, 100%产率)。使用该材料而不用进一步纯化。MS ES+ve m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1406] 中间体18: 2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸

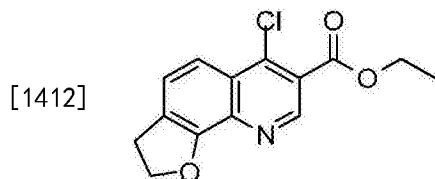


[1408] A. 2-(((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



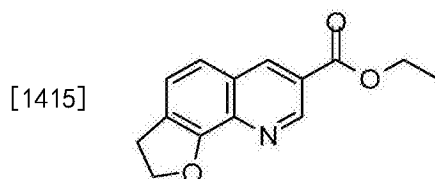
[1410] 将2,3-二氢苯并呋喃-7-胺(500mg, 3.70mmol)和2-(甲氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(785mg, 3.88mmol)在EtOH(10mL)中的混合物密封且在微波中在150°C加热2h。将冷却的混合物蒸发至干且用于下一反应而不用进一步分离。

[1411] B. 6-氯-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸乙酯



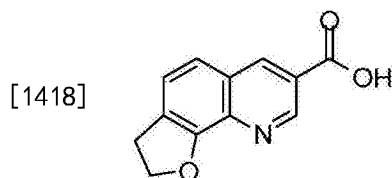
[1413] 向微波管中添加三氯化磷 (6.84mL, 73.4mmol), 然后添加 2-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (1.12g, 3.67mmol)。反应在 120℃ 加热 45 分钟。溶液用 EtOAc (150mL) 稀释, 在冰浴中冷却至 0℃, 且 pH 用饱和 NaHCO₃ 调节至 7。分离有机层, 且水层用 EtOAc (2X100mL) 再萃取。合并的有机层吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化 (5-40% EtOAc/己烷) 以提供标题化合物 (478mg, 47% 产率)。MS (ESI) m/z 278 (M+1)。

[1414] C. 2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸乙酯



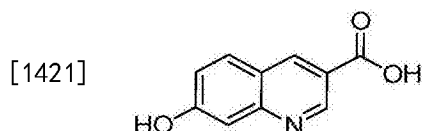
[1416] 向 6-氯-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸乙酯 (400mg, 1.440mmol) 在乙腈 (30mL) 中的 N₂ 脱气溶液中添加二(三苯基膦)氯化钯 (II) (202mg, 0.288mmol), 然后添加三乙基硅烷 (0.690mL, 4.32mmol)。在 70℃ 加热过夜后, 粗反应物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化 (5-50% EtOAc/己烷) 以提供标题化合物 (231mg, 66% 产率)。MS (ESI) m/z 244 (M+1)。

[1417] D. 2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸



[1419] 将氢氧化锂 (68.2mg, 2.85mmol) 在 THF (5mL) 和 EtOH (5mL) 中的悬浮液用 2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸乙酯 (231mg, 0.950mmol) 在水 (5mL) 中的溶液处理。混合物在 60℃ 加热 2h。将冷却的混合物蒸发至干且将残余物溶于水 (60mL) 且使用 2M HCl 水溶液酸化至 pH 6。将沉淀的产物过滤掉, 用水洗涤且在高真空干燥以得到标题化合物, 其为白色固体 (200mg, 98% 产率)。MS (ESI) m/z 216 (M+1)。

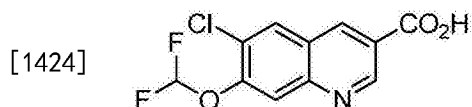
[1420] 中间体 19: 7-羟基喹啉-3-甲酸



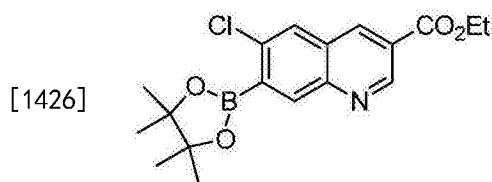
[1422] 7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵 (中间体 1) (1g, 4.92mmol) 和三甲基碘硅烷 (5g, 24.99mmol) 在乙腈 (10mL) 中在密封瓶中形成浆液且在微波中加热至 180℃ 保持 10 分钟。添加另外等分部分的三甲基碘硅烷 (5g, 24.99mmol) 且反应加热至 180℃ 再保持 10 分钟。反应混合物通过小心添加至水和 EtOAc 中而淬灭。分离水层和有机层且有机层用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤。有机层真空浓缩以得到标题化合物 (0.82g, 88% 产率), 其不用进一步纯化而

使用。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ7.24 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.31 (d, J=2Hz, 1H), 8.02 (d, J=9Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 13.17 (br s, 1H)。MS ES+ve m/z 190 [M+H]⁺。

[1423] 中间体20: 6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

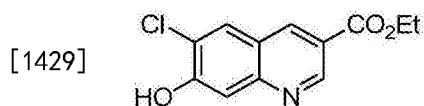


[1425] A. 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯



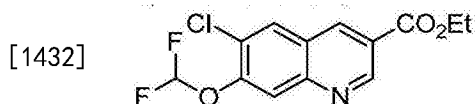
[1427] 向6L JLR添加7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4,步骤B)(506g,1609mmol)、二(频哪醇合)二硼(490g,1930mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(32.8g,40.2mmol)、KOAc(395g,4021mmol)和二噁烷(4L)且内含物用氮气鼓泡。在约1h的过程中内部温度升高至80℃,此时停止氮气鼓泡。N.B.:在随后4h过程中的一些时刻夹套加热非故意地停止。恢复夹套加热且内部温度从40升高至80℃。30分钟后添加额外的催化剂(16g)且搅拌/加热保持过夜。23.5h后添加额外的KOAc(200g)、二(频哪醇合)二硼(245g)和催化剂(16g)且保持搅拌/加热。59h后停止加热。冷却后,将混合物用EtOAc(4L)稀释且通过Celite®过滤(EtOAc洗涤)。将滤液真空浓缩(4x 1L EtOH chase)。残余物在EtOH(500mL)中形成浆液且老化过夜。混合物在冰浴中冷却且固体通过过滤收集。滤饼用母液洗涤且在滤器上干燥得到标题化合物(411g,71%产率),其为米色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 1.42(s,12H),1.46(t,J=7Hz,3H),4.48(q,J=7Hz,2H),7.91(s,1H),8.51(s,1H),8.72(d,J=2Hz,1H),9.43(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 280(Ar-B(OH)₂+H)。

[1428] B. 6-氯-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯



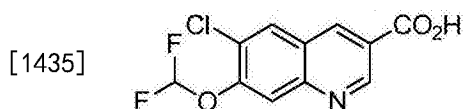
[1430] 向6L JLR添加6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯(328.1g,907mmol)、K₂CO₃(125g,907mmol)和EtOH(3L)且冷却至约2℃(内部温度)。通过滴液漏斗添加30% H₂O₂(0.093L,910mmol),其速率使得内部温度保持≤20℃(约25min)。15分钟后夹套温度升高至10℃且将混合物搅拌30分钟。夹套冷却停止且将混合物在室温搅拌。在室温搅拌3h后添加额外的H₂O₂(9.3mL;91mmol)。20分钟后将夹套温度设定为5℃且将混合物搅拌15分钟。混合物通过添加1M Na₂S₂O₃(181mL;181mmol)淬灭,搅拌10分钟且添加1N HCl(910mL)。沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤且在布氏漏斗上干燥得到标题化合物(198.3g,87%产率),其为米色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δppm 1.36(t,J=7Hz,3H),4.38(q,J=7Hz,2H),7.48(s,1H),8.31(s,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.17(d,J=2Hz,1H),10.62-12.55(m,1H)。MS(ESI)m/z 252(M+H)。

[1431] C. 6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯



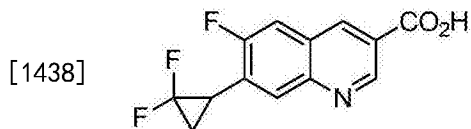
[1433] 向6L JLR添加6-氯-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(207g, 823mmol)、K₂CO₃(341g, 2470mmol)、DMF(2L)和水(200mL)且加热至95℃(内部温度)。同时,在RB烧瓶中在氮气下将2-氯-2,2-二氟乙酸钠(251g, 1645mmol)溶于DMF(300mL)。2-氯-2,2-二氟乙酸钠溶液经90分钟通过滴液漏斗滴加至热混合物中(未观察到放热)。4h后添加额外部分的2-氯-2,2-二氟乙酸钠(37.6g; 272mmol)且持续搅拌。约1h后停止夹套加热且混合物冷却至室温过夜。添加水(9L)且将混合物搅拌约1h。固体通过过滤收集且滤饼用水洗涤(2x 1L)。滤饼在滤器上干燥一个周末得到约210g橙色固体。粗固体在TBME(350mL)中形成浆液且缓慢添加庚烷(1.2L)。将混合物在冰浴中搅拌约1h且固体通过过滤收集。滤饼用母液和少量庚烷洗涤且在滤器上干燥得到标题化合物(204g, 82%产率),其为浅橙色粉末,使用而不用进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.38(t, J=7Hz, 3H), 4.42(q, J=7Hz, 2H), 7.66(t, J=72Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 8.58(s, 1H), 9.01(d, J=2Hz, 1H), 9.33(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 302(M+H)。

[1434] D. 6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

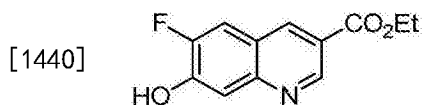


[1436] 向6L JLR添加2-MeTHF(2L), 6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(215.2g, 713mmol)、LiOH·H₂O(90g, 2140mmol)和水(100mL)且混合物在回流加热。40分钟后将混合物冷却至20℃,添加水(5L)和醚(1L)且将混合物剧烈搅拌约5分钟。减缓搅拌(40RPM)且将混合物分层。分离层且水层用醚(1L)萃取。将水层过滤且通过添加1N HCl酸化至pH 5.5。沉淀的固体通过过滤收集。含水滤液的pH在静置后升高至约6;添加额外的1N HCl以调节至pH 5.5且沉淀的固体通过过滤收集(与第一批合并)。滤饼在滤器上干燥一个周末,悬浮于TBME(500mL)且在搅拌下缓慢添加庚烷(1L)。混合物在冰浴中冷却且固体通过过滤收集。滤饼在真空烘箱中干燥过夜(65℃/20" Hg真空)得到标题化合物(178g, 91%产率),其为米色固体,使用而不用进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 7.64(t, J=72Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.98(d, J=2Hz, 1H), 9.33(d, J=2Hz, 1H), 13.66(br s, 1H)。MS(ESI) m/z 274(M+H)。

[1437] 中间体21: 2,2-二氟环丙基)-6-氟喹啉-3-甲酸



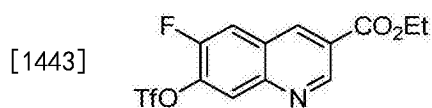
[1439] A. 6-氟-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯



[1441] 将6-氟-7-羟基喹啉-3-甲酸盐(中间体15, 步骤A)(33.57g, 162mmol)和H₂SO₄(9.50mL, 178mmol)在EtOH(200mL)中的混合物在回流下加热。在4h和24h后添加额外部分的H₂SO₄(4mL)。48h后热的混合物通过Celite®过滤(EtOH洗涤)。将滤液真空浓缩。残余物在

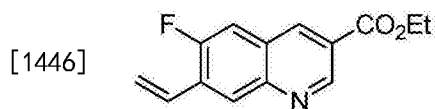
EtOAc中形成浆液且通过缓慢添加饱和NaHCO₃中和。将混合物搅拌30分钟且将整体过滤,得到约17g粗产物。分离滤液的层且如下处理:水层通过添加浓HCl调节至约pH 6。沉淀的固体通过过滤收集且与如上得到的粗产物合并。将固体溶于回流的1:1 EtOAc/EtOH(约500mL)中且将热的混合物过滤。将滤液真空浓缩且残余物从EtOAc/EtOH(1:1)重结晶得到14.3g标题化合物。将母液浓缩且残余物用Et₂O研磨得到第二批(6.21g)的标题化合物(与第一批合并)。有机层用Na₂SO₄干燥且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,EtOAc/己烷,梯度洗脱)得到另外2.18g标题化合物,将其与以上得到的批次合并。因此,标题化合物的总产量为22.7g(96mmol;60%),其为淡黄色针状物。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.36(t,J=7Hz,3H),4.38(q,J=7Hz,2H),7.48(d,J=8Hz,1H),7.99(d,J=11Hz,1H),8.83(d,J=2Hz,1H),9.15(d,J=2Hz,1H),11.35(br s,1H)。MS(ESI)m/z 236(M+H)。

[1442] B.6-氟-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-3-甲酸乙酯



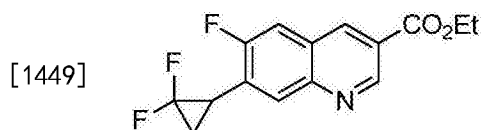
[1444] 在0℃向6-氟-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(2.857g,12.15mmol)和Et₃N(1.86mL,13.4mmol)在DCM(100mL)中的溶液中滴加Tf₂O(2.16mL,12.8mmol)。90分钟后将混合物倒入水中且用DCM(x3)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,EtOAc/己烷,梯度洗脱)得到标题化合物(3.06g,69%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.48(t,J=7Hz,3H),4.51(q,J=7Hz,2H),7.78(d,J=9Hz,1H),8.18(d,J=7Hz,1H),8.83(d,J=2Hz,1H),9.49(d,J=2Hz,1H)。

[1445] C.6-氟-7-乙烯基喹啉-3-甲酸乙酯



[1447] 向20mL微波瓶中添加6-氟-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(1g,2.72mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(0.401g,3.00mmol)和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(0.111g,0.136mmol)且用橡胶隔膜密封。将瓶抽真空/用氮气(3X)回填。将脱气的i-PrOH(10mL)和水(5mL)通过注射器添加,然后添加DIEA(1.427mL,8.17mmol)。隔膜用卷边的顶部替换且混合物经受微波加热(100℃)15分钟。冷却后将混合物用水稀释且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,EtOAc/己烷,梯度洗脱)得到标题化合物(0.443g,1.81mmol,66%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.47(t,J=7Hz,3H),4.48(q,J=7Hz,2H),5.62(d,J=11Hz,1H),6.14(d,J=18Hz,1H),7.02(dd,J=18,11Hz,1H),7.53(d,J=10Hz,1H),8.27(d,J=7Hz,1H),8.73(d,J=2Hz,1H),9.39(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 246(M+H)。

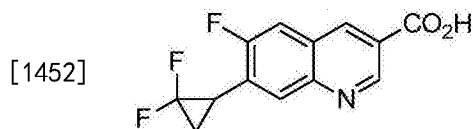
[1448] D.7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯



[1450] 向烘干的20mL微波瓶中添加6-氟-7-乙烯基喹啉-3-甲酸乙酯(0.240g,0.979mmol)和碘化钠(0.029g,0.196mmol),用橡胶隔膜密封且用氮气吹洗。将THF(4mL)和

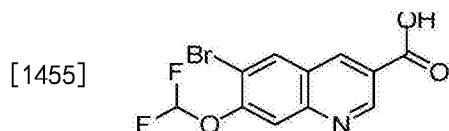
三甲基(三氟甲基)硅烷(0.362mL, 2.446mmol)通过注射器添加且隔膜用卷边的顶部替换。将混合物在油浴中在65℃搅拌2h。冷却后将混合物倒入水中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)以得到标题化合物(0.0351g, 12%产率), 其为橙色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 4.49 (q, J=7Hz, 2H), 7.58 (d, J=10Hz, 1H), 7.97 (d, J=7Hz, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 9.40 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 296 (M+H)。

[1451] E. 7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟喹啉-3-甲酸

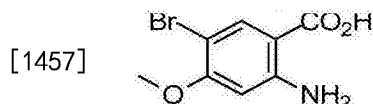


[1453] 将7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯(0.0651g, 0.220mmol)和LiOH·H₂O(0.046g, 1.102mmol)在THF(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在加热器中在65℃(密封瓶)搅拌2.5h。冷却后将混合物倒入水中且用Et₂O萃取。水层通过添加1N KHSO₄酸化(约pH 2)且用EtOAc (3X) 萃取。合并的有机物用Na₂SO₄干燥且真空浓缩得到标题化合物(0.0596g, 101%产率), 其为橙色固体, 将其使用而不用进一步纯化。MS (ESI) m/z 268 (M+H)。

[1454] 中间体22: 6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

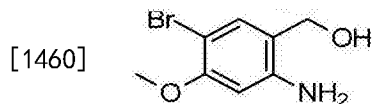


[1456] 2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲酸



[1458] 向250mL装配置顶搅拌器的反应容器添加2-氨基-4-甲氧基苯甲酸(11.35g, 67.9mmol)在DMF(100mL)中的溶液。将溶液冷却至0℃且添加N-溴代琥珀酰亚胺(12.08g, 67.9mmol)使得温度保持低于10℃。添加完成后, 移除冰浴且将反应混合物在室温搅拌。反应通过LCMS监测且10分钟后反应已进行完全。将混合物倒在冰水上且将固体过滤掉, 且在60℃在真空烘箱中在氮气吹洗下干燥过夜以得到标题化合物, 其为灰白色固体(16.50g, 99%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 3.80 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)。

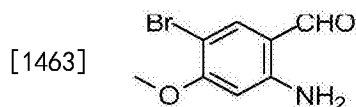
[1459] B. (2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基) 甲醇



[1461] 向500mL装配置顶搅拌器的反应容器添加氢化铝锂(35.6mL, 71.1mmol, 2M在THF中)和THF(50mL)。将内含物在冰浴中在氮气流下冷却至0℃, 然后经15分钟缓慢添加2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲酸(10g, 40.6mmol)在THF(100mL)中的溶液保持温度低于10℃。将反应混合物在室温搅拌4h。该反应用Et₂O(50mL)稀释且冷却至0℃, 然后向其中添加: 首先2.70mL水, 然后添加2.70mL 15%NaOH, 然后8.09mL水, 同时保持内部温度低于10℃。将混合物搅拌1h, 然后过滤。将滤液浓缩至稠的琥珀色油, 其在静置后固化。将固体溶于少量的

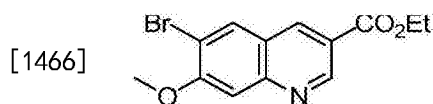
iPrOAc, 然后添加甲苯直到浑浊。将粗物质声处理直到形成沉淀, 然后过滤以得到标题化合物, 其为灰白色固体 (7.15g, 76% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, J=5Hz, 2H), 4.98 (t, J=5Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.16 (s, 1H)。

[1462] C. 2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛



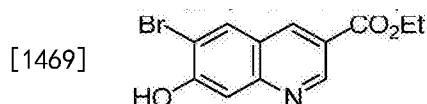
[1464] 向100mL装配磁力搅拌器的反应容器中添加(2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基) 甲醇 (3.140g, 13.53mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液且添加二氧化锰 (7.06g, 81mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h, 然后通过Celite® 填料过滤。滤饼用DCM洗涤几次, 然后用EtOAc最终清洗以确保所有物质从MnO₂洗掉且将滤液浓缩至固体。将其从EtOH重结晶以得到标题化合物, 其为淡黄色-棕色固体 (2.56g, 82% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 3.83 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 7.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

[1465] D. 6-溴-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯



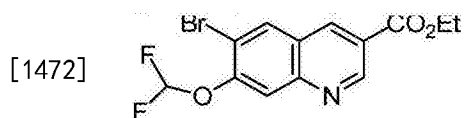
[1467] 向100mL装配磁力搅拌器的反应容器添加2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛 (2.710g, 11.78mmol) 和3,3-二乙氧基丙酸乙酯 (5.60g, 29.4mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液。向其添加对甲苯磺酸一水合物 (0.224g, 1.178mmol) 且混合物在轻微回流加热。4h后将混合物冷却至室温以沉淀固体。将其过滤且干燥成淡黄色固体且使用而不用进一步纯化 (2.56g, 70% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 310, 312 (M+1)。

[1468] E. 6-溴-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯



[1470] 向50mL装配磁力搅拌器的反应容器添加6-溴-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯 (2.50g, 8.06mmol) 在1,2-二氯乙烷 (25mL) 中的溶液且向其分批添加氯化铝 (4.84g, 36.3mmol)。将反应温热至55℃。1.5h后将混合物冷却且用DCM (50mL) 稀释且倒入冰水中。将混合物搅拌3h且分离层。DCM层用2M Na₂CO₃洗涤。水相用浓HCl酸化, 然后用EtOAc (2x 150mL) 萃取。将有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体 (2.03g, 85% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 4.39 (q, J=7Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H)。

[1471] F. 6-溴-7-(二氟甲氧基) 喹啉-3-甲酸乙酯



[1473] 经10分钟向加热至90℃的碳酸钾 (1.059g, 7.66mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (1.946g, 12.77mmol) 和6-溴-7-羟基喹啉-3-甲酸乙酯 (1.890g, 6.38mmol) 在DMF (10.00mL) 中的浆液, 保持内部温度为90℃。搅拌的混合物在90℃保持30分

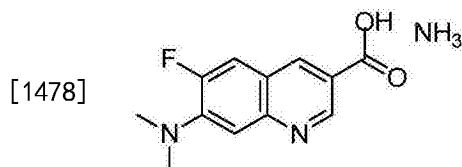
钟,然后冷却至室温。该反应用水稀释且将固体过滤掉且干燥。将其从10mL MTBE/庚烷(4:1v/v)的混合物研磨以得到标题化合物,其为褐色固体(1.35g,61%)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.39(t, J=7Hz, 3H), 4.42(q, J=7Hz, 2H), 7.66(t, J=74Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.75(s, 1H), 9.01(br s, 1H), 9.34(s, 1H)。MS (ESI) m/z 346, 348 (M+1)。

[1474] G. 6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

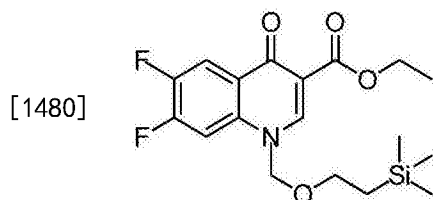


[1476] 向6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸乙酯(1.25g, 3.61mmol)在THF(4mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)中的溶液中添加氢氧化锂单-水合物(0.455g, 10.83mmol)且反应用水浴温热至45℃直到混合物变为均匀溶液。将混合物浓缩且残余物回溶于水且向其添加NaH₂PO₃直到达到pH为5.5-6。将其搅拌1h,然后过滤且固体在55℃真空干燥以得到标题化合物,其为白色固体(0.51g, 43%产率)。也分离第二批产物(0.489g, 41%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 7.64(t, J=74Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.97(s, 1H), 9.33(s, 1H)。MS (ESI) m/z 318, 320 (M+1)。

[1477] 中间体23: 7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐



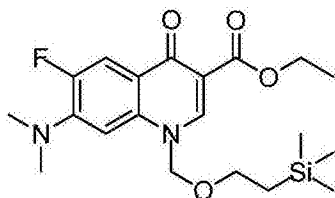
[1479] A. 6,7-二氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[1481] 在室温将氢化钠(0.337g, 8.42mmol)添加至6,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(2.03g, 8.02mmol)在DMF(38.5mL)中的溶液,然后加热至80℃。然后,添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(1.56mL, 8.82mmol)且将反应混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物倒入水中,用EtOAc萃取,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(3:2)洗脱以得到标题化合物(2.73g, 78%产率),其包含少量相同物质的杂质(8:1),可能为O-烷基化产物或起始材料中的烷基化异构体杂质。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ-0.10(s, 9H), 0.85(t, J=8Hz, 2H), 1.28(t, J=7Hz, 3H), 3.58(t, J=8Hz, 2H), 4.23(q, J=7Hz, 2H), 5.71(s, 2H), 7.92(dd, J=13, 7Hz, 1H), 8.08(dd, J=11, 9Hz, 1H), 8.82(s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=384。

[1482] B. 7-(二甲基氨基)-6-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

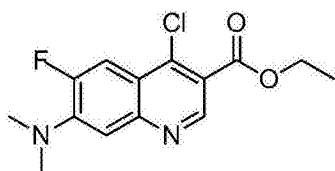
[1483]



[1484] 在室温将二甲基胺(1.069mL, 2.139mmol, 2M在THF中)添加至6,7-二氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(0.388mL, 1.426mmol), 然后添加DIEA(0.747mL, 4.28mmol)且反应混合物在80℃加热66h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠中,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(7:3)洗脱以得到标题化合物(0.2933g, 47.8%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ-0.09(s, 9H), 0.86(t, J=8Hz, 2H), 1.27(t, J=7Hz, 3H), 2.97(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.58(t, J=8Hz, 2H), 4.21(q, J=7Hz, 2H), 5.69(s, 2H), 6.99(d, J=8Hz, 1H), 7.71(d, J=14Hz, 1H), 8.67(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=409。

[1485] C.4-氯-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

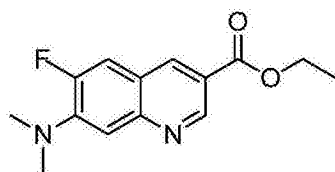
[1486]



[1487] 在室温将三氯氧化磷(6.69mL, 71.8mmol)添加至7-(二甲基氨基)-6-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(0.208mL, 0.718mmol), 然后反应混合物在105℃加热16h。将反应混合物倒入冰中,用5N氢氧化钠淬灭,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(2:3)洗脱以得到标题化合物(0.1180g, 52.6%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.36(t, J=7Hz, 3H), 3.06(s, 3H), 3.06(s, 3H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 7.32(d, J=9Hz, 1H), 7.93(d, J=15Hz, 1H), 9.00(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=296。

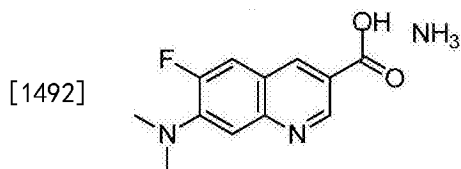
[1488] D.7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

[1489]



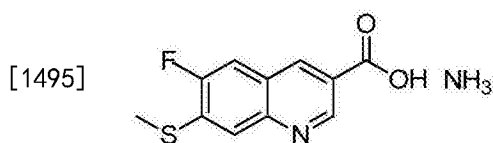
[1490] 在室温将二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.013g, 0.018mmol)添加至4-氯-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯(0.078mL, 0.369mmol)在乙腈(3.5mL)中的溶液中,然后添加三乙基硅烷(0.082mL, 0.516mmol)且反应混合物在70℃加热16h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:2)洗脱以得到标题化合物(0.0652g, 0.236mmol, 64.1%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.36(t, J=7Hz, 3H), 3.02(s, 3H), 3.02(s, 3H), 4.37(q, J=7Hz, 2H), 7.30(d, J=9Hz, 1H), 7.89(d, J=14Hz, 1H), 8.76(d, J=2Hz, 1H), 9.13(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=263。

[1491] E.7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐

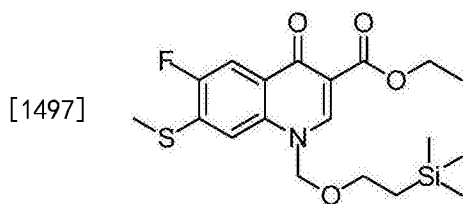


[1493] 在室温将氢氧化锂 (0.016g, 0.652mmol) 添加至 7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0570g, 0.217mmol) 在 MeOH (1.93mL) 和水 (0.24mL) 中的溶液中且将反应混合物在 60℃ 搅拌 2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过 RP HPLC 纯化, 用含有 0.1% 氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0503g, 0.190mmol, 88% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.99 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.28 (br s, 4H), 7.30 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (d, J=14Hz, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.13 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=233。

[1494] 中间体 24: 6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸氨盐

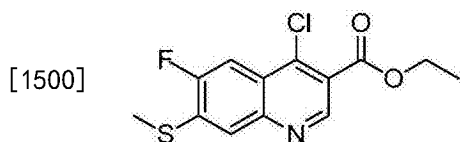


[1496] A. 6-氟-7-(甲基硫基)-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[1498] 在室温将甲硫醇钠 (0.163mL, 1.964mmol) 添加至 6,7-二氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体 23, 步骤 A) (0.356mL, 1.309mmol), 然后添加 DIEA (0.457mL, 2.62mmol) 且反应混合物在 100℃ 加热 2h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (3:2) 洗脱以得到标题化合物 (0.3645g, 64.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.09 (s, 9H), 0.86 (t, J=8Hz, 2H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.59 (t, J=8Hz, 2H), 4.23 (q, J=7Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 7.54 (d, J=6Hz, 1H), 7.81 (d, J=10Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=412。

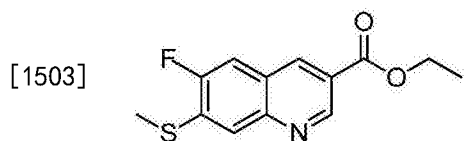
[1499] B. 4-氯-6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1501] 在室温将三氯化磷 (4.13mL, 44.3mmol) 添加至 6-氟-7-(甲基硫基)-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (0.259mL, 0.886mmol), 然后反应混合物在 105℃ 加热 16h。将反应混合物倒入冰中, 用 5N 氢氧化钠淬灭, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。反应混合物通过 RP HPLC 纯化, 用含有 0.1% 氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0898g, 32.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.41 (q, J=7Hz, 2H), 7.94 (d, J=8Hz, 1H), 8.06 (d, J=

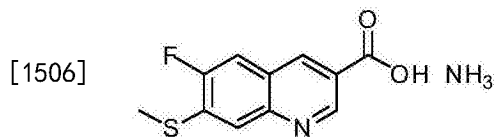
11Hz, 1H), 9.11 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=300。

[1502] C.6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸乙酯



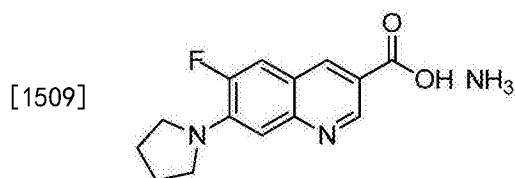
[1504] 在室温将二(三苯基磷)氯化钯(II) (9.78mg, 0.014mmol) 添加至4-氯-6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.059mL, 0.279mmol) 在乙腈 (2.79mL) 中的溶液中, 然后添加三乙基硅烷 (0.062mL, 0.390mmol) 且反应混合物在70℃加热16h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (3:7) 洗脱以得到标题化合物 (0.0325g, 38.7% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.89 (d, J=7Hz, 1H), 8.03 (d, J=11Hz, 1H), 8.93 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=266。

[1505] D.6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸氨盐

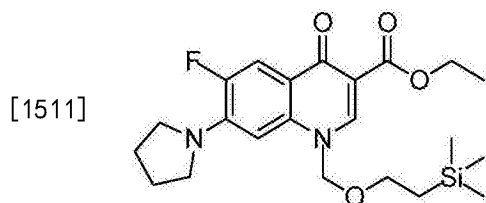


[1507] 在室温将氢氧化锂 (7.61mg, 0.318mmol) 添加至6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0281g, 0.106mmol) 在MeOH (0.94mL) 和水 (0.12mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0195g, 68.8% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.65 (s, 3H), 7.84 (d, J=7Hz, 1H), 7.93 (d, J=11Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.23 (d, J=2Hz, 1H), 13.58 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=236。

[1508] 中间体25:6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酸, 氨盐



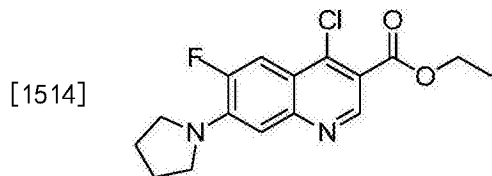
[1510] A.6-氟-4-氧代-7-(吡咯烷-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[1512] 在室温将DIEA (1.38mL, 7.90mmol) 添加至6,7-二氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体23, 步骤A) (0.716mL, 2.63mmol) 在1,4-二噁烷 (8.78mL) 中的溶液中, 然后添加吡咯烷 (0.436mL, 5.27mmol) 且反应混合物在100℃加热17h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (7:3至1:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.8540g,

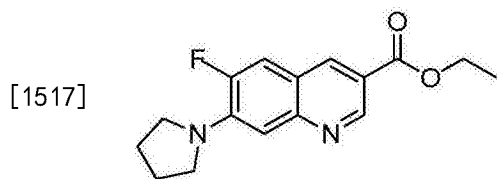
70.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.07 (s, 9H), 0.87 (t, J=8Hz, 2H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H), 1.92-1.98 (m, 4H), 3.46-3.56 (m, 4H), 3.58 (t, J=8Hz, 2H), 4.21 (q, J=7Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=15Hz, 1H), 8.62 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=435。

[1513] B. 4-氯-6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸乙酯



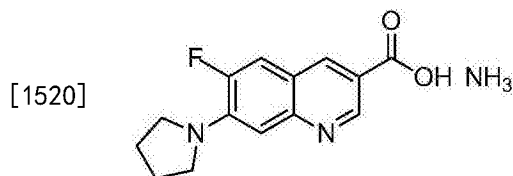
[1515] 在室温将三氯氧化磷 (5.50mL, 59.0mmol) 添加至6-氟-4-氧代-7-(吡咯烷-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (0.854g, 1.965mmol), 然后将反应混合物在105℃加热16h。将反应混合物倒入冰中, 用5N氢氧化钠淬灭, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:2) 洗脱以得到标题化合物 (0.4299g, 64.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.94-2.00 (m, 4H), 3.54-3.60 (m, 4H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 7.05 (d, J=9Hz, 1H), 7.87 (d, J=15Hz, 1H), 8.94 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=323。

[1516] C. 6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1518] 在室温将二(三苯基膦)氯化钯(II) (0.046g, 0.065mmol) 添加至4-氯-6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.4215g, 1.306mmol) 在乙腈 (6.53mL) 中的溶液中, 然后添加三乙基硅烷 (0.29mL, 1.83mmol) 且反应混合物在70℃加热16h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.1750g, 44.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.96 (dt, J=5, 3Hz, 4H), 3.55 (dt, J=7, 3Hz, 4H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 7.03 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (d, J=15Hz, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.07 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=289。

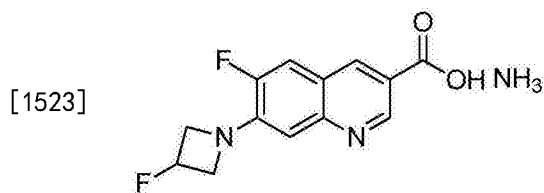
[1519] D. 6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酸, 氨盐



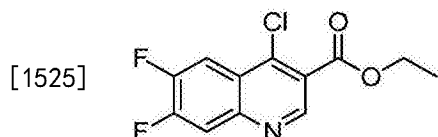
[1521] 在室温将氢氧化锂 (0.044g, 1.821mmol) 添加至6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.175g, 0.607mmol) 在MeOH (5.40mL) 和水 (0.674mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.1759g, 99%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.95 (dt, J=7, 4Hz, 4H), 3.46 (dt, J=7, 3Hz, 4H), 7.01 (d, J=9Hz, 1H), 7.62 (d, J=

=15Hz, 1H), 8.41 (d, J=2Hz, 1H), 9.10 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=259。

[1522] 中间体26:6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

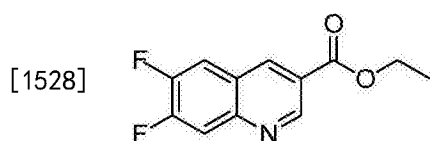


[1524] A.4-氯-6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯



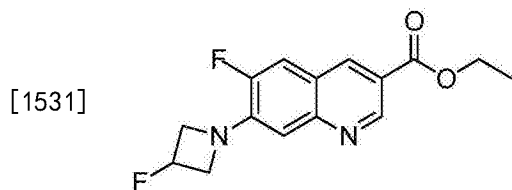
[1526] 在室温将三氯化磷(3.79mL, 40.7mmol)添加至6,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(1.03g, 4.07mmol), 然后反应混合物在105℃加热4h。将反应混合物倒入冰中, 用5N氢氧化钠淬灭, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:DCM(0:1至1:9)洗脱以得到标题化合物(1.15g, 99%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.37 (t, J=7Hz, 3H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 8.25 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 8.36 (dd, J=12, 9Hz, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=272。

[1527] B.6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯



[1529] 在室温将二(三苯基膦)氯化钯(II) (0.297g, 0.423mmol)添加至4-氯-6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.15g, 4.23mmol)在乙腈(21.17mL)中的溶液中, 然后添加三乙基硅烷(0.947mL, 5.93mmol)且反应混合物在70℃加热4h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:DCM(1:49至1:9)洗脱以得到标题化合物(0.8825g, 80%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.41 (q, J=7Hz, 2H), 8.15 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 8.34 (dd, J=11, 9Hz, 1H), 9.03 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=238。

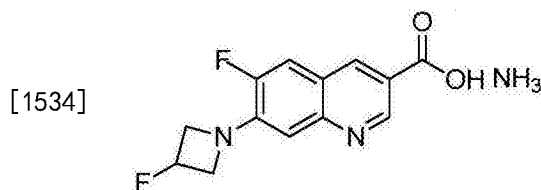
[1530] C.6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1532] 在室温将DIEA (0.896mL, 5.13mmol)添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯(0.304g, 1.282mmol)在EtOH(6.41mL)中的溶液中。然后, 添加3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.358g, 3.21mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热8h且浓缩。将反应混合物溶于DCM, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(1:2)洗脱以得到标题化合物(0.2297g, 58.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.23 (dd, J=24, 14Hz, 2H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.44-4.56 (m, 2H), 5.54 (ddt, J=

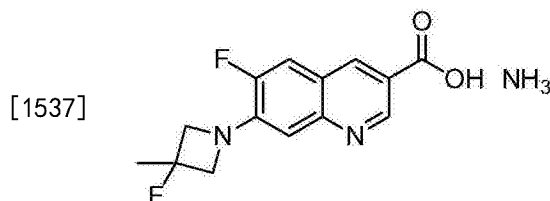
58,5,3Hz,1H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.87 (d, J=13Hz, 1H), 8.75 (d, J=2Hz, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=293。

[1533] D.6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

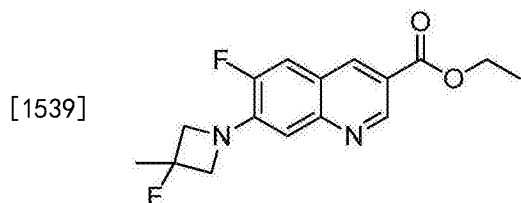


[1535] 在室温将氢氧化锂 (0.055g, 2.281mmol) 添加至6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.222g, 0.760mmol) 在MeOH (6.76mL) 和水 (0.845mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1% 氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.1283g, 57.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.04-4.18 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 2H), 5.51 (dtt, J=58, 6, 3Hz, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 1H), 7.66 (d, J=13Hz, 1H), 8.42 (d, J=2Hz, 1H), 9.12 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=263。

[1536] 中间体27:6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

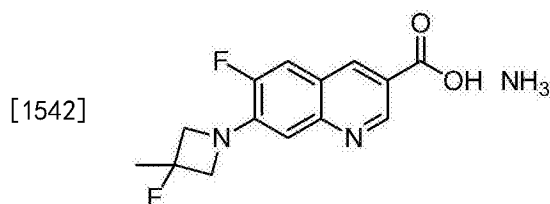


[1538] A.6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



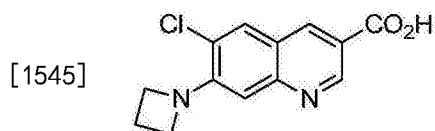
[1540] 在室温将DIEA (0.611mL, 3.50mmol) 添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体26, 步骤B) (0.2073g, 0.874mmol) 在EtOH (4.37mL) 中的溶液中。然后, 添加3-氟-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (0.274g, 2.185mmol) 且反应混合物在100℃在微波中加热5h且浓缩。将反应混合物溶于DCM, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:2) 洗脱以得到标题化合物 (0.1632g, 50.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.65 (d, J=22Hz, 3H), 4.18-4.34 (m, 4H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.88 (d, J=13Hz, 1H), 8.75 (d, J=2Hz, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=307。

[1541] B.6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

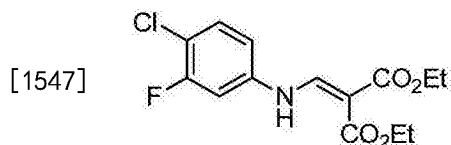


[1543] 在室温将氢氧化锂 (0.036g, 1.519mmol) 添加至6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基) 喹啉-3-甲酸乙酯 (0.1551g, 0.506mmol) 在MeOH (4.50mL) 和水 (0.563mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0754g, 47.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.65 (d, J=22Hz, 3H), 4.08-4.24 (m, 4H), 6.94 (d, J=9Hz, 1H), 7.69 (d, J=13Hz, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 9.12 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=277.

[1544] 中间体28: 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸

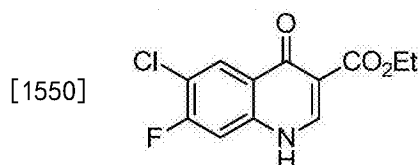


[1546] A. 2-(((4-氯-3-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯



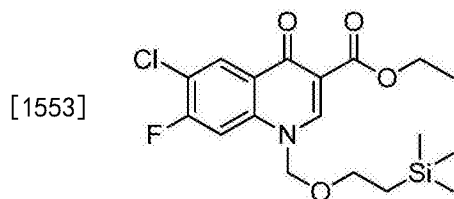
[1548] 在厚壁玻璃压力容器中, 将4-氯-3-氟苯胺 (24.83g, 171mmol) 和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (34.5mL, 171mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液在油浴中在120℃搅拌12h。将挥发物真空去除得到蜡状橙色固体。粗固体用己烷研磨且在布氏漏斗上干燥得到标题化合物 (51.41g, 95% 产率), 其为灰白色粉末, 其不用进一步纯化而使用。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.25 (dt, J=7, 6Hz, 6H), 4.13 (q, J=7Hz, 2H), 4.21 (q, J=7Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.56 (t, J=8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=11, 3Hz, 1H), 8.33 (d, J=14Hz, 1H), 10.63 (d, J=14Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 316 (M+H)。

[1549] B. 6-氯-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[1551] 将2-(((4-氯-3-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯 (5.00g, 15.8mmol) 经10分钟添加至回流的1g份的二苯基醚中。加热再保持10分钟, 且将混合物在水浴中冷却。添加己烷 (40mL) 且沉淀的固体通过过滤收集。滤饼用己烷和乙醚洗涤且在布氏漏斗上干燥得到标题化合物 (3.76g, 13.9mmol, 88% 产率), 使用而不用进一步纯化。MS (ESI) m/z 270 (M+H)。

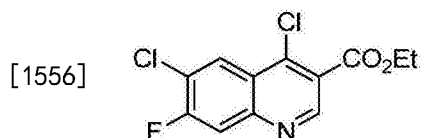
[1552] C. 6-氯-7-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[1554] 在室温向己烷-洗涤的NaH (0.837g, 20.9mmol) 在DMF (20mL) 中的浆液中经15分钟分批添加6-氯-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (3.76g, 13.9mmol) 在DMF (50mL) 中

的热浆液。将混合物在室温搅拌1h且SEM-Cl (2.72mL, 15.3mmol) 通过注射器添加。1.25h后添加额外部分的NaH (0.140g; 3.5mmol) 且将混合物搅拌10分钟。添加额外部分的SEM-Cl (0.27mL; 1.5mmol) 且持续搅拌30分钟。混合物倒入饱和NaHCO₃ (200mL) 中且添加少量水以重新溶解沉淀的无机盐。将混合物搅拌30分钟且沉淀的固体通过过滤收集得到约5.7g橙色固体。粗固体用热庚烷研磨得到标题化合物 (3.07g, 55%产率), 其为褐色固体。第二批标题化合物 (0.637g, 11%产率) 在静置后从滤液获得 (与第一批合并)。MS (ESI) m/z 400 (M+H)。

[1555] D,4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯

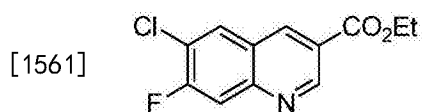


[1557] 向烘干的瓶添加6-氯-7-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (0.630g; 1.58mmol)、POCl₃ (0.16mL; 1.7mmol) 和二噁烷 (10mL) 且用卷边的顶部密封。混合物经受微波在80℃加热30分钟。冷却后将混合物倒入饱和NaHCO₃ 中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.3395g, 75%产率), 其为无色固体, 使用而不用进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 8.17 (d, J=10Hz, 1H), 8.53 (d, J=8Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 288 (M+H)。

[1558] 4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯的替代制备

[1559] 向厚壁玻璃容器添加6-氯-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (上文中间体 B) (2.76g, 10.24mmol)、二噁烷 (20mL) 和POCl₃ (1.049mL, 11.26mmol) 且用聚四氟乙烯衬套密封。将混合物在油浴中在80℃搅拌40分钟, 然后在100℃搅拌30分钟。添加额外二噁烷 (10mL) 和POCl₃ (0.10mL), 且在120℃继续加热5h。冷却后, 将深色溶液倒入饱和NaHCO₃ (200mL) 中且将混合物搅拌30分钟。沉淀的固体通过过滤收集, 用水洗涤且在布氏漏斗上干燥。粗固体通过快速色谱法纯化 (EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (2.39g, 8.30mmol, 81%产率), 其为无色固体。¹H NMR/LCMS发现与上述步骤C和D制备的材料相同。

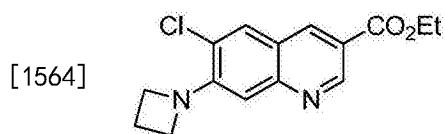
[1560] E,6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



[1562] 向20mL小瓶添加4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.329g; 1.14mmol)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.040g; 0.057mmol) 和MeCN (5mL) 且用橡胶隔膜密封。混合物通过鼓泡氮气10分钟脱气同时浸入超声浴中。Et₃SiH (0.20mL; 1.3mmol) 通过注射器添加且隔膜用卷边的顶部替换。将混合物在加热器中在70℃搅拌。5h后添加额外部分的Et₃SiH (0.020mL; 0.13mmol) 且恢复加热。21h后将混合物冷却, 倒入水中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.205g, 71%产率), 其为褐色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.42 (q, J=7Hz, 2H), 8.09 (d, J=10Hz, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 9.01 (dd,

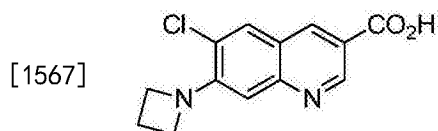
$J=2, 1\text{Hz}, 1\text{H}$), $9.32 (\text{d}, J=2\text{Hz}, 1\text{H})$ 。MS (ESI) m/z 254 (M+H)。

[1563] F. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯



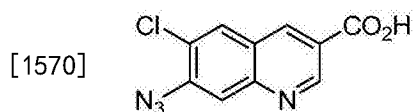
[1565] 向烘干的瓶添加6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.197g, 0.777mmol)、MeCN (5mL)、DIEA (0.271mL, 1.553mmol) 和氮杂环丁烷 (0.079mL, 1.165mmol), 且用卷边的顶部密封。将混合物在加热器中在 100°C 搅拌 17h。添加额外部分的氮杂环丁烷 (0.027mL; 0.78mmol) 和 DIEA (0.14mL; 0.8mmol) 且混合物加热至 100°C 保持 1h, 然后在 120°C 保持 1h。添加额外的氮杂环丁烷 (0.060mL; 0.89mmol) 且混合物加热至 120°C 保持 1h。冷却后将混合物倒入水中且用 EtOAc (3X) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.225g, 100% 产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.44 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 4.30 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 4.44 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.26 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 291 (M+H)。

[1566] G. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸

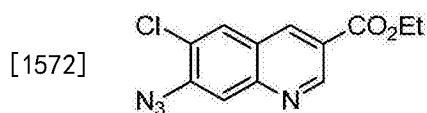


[1568] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯 (0.588g, 2.022mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.255g, 6.07mmol) 在 THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在回流加热 15h (烧瓶变干燥)。残余物重悬浮于 THF (10mL) 中, 添加水 (0.5mL) 和额外 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.085g; 2.0mmol) 且恢复加热。约 1h 后, 将混合物倒入水中且用 Et_2O (2X) 萃取。水层通过添加 1N HCl 酸化至约 pH 5.5 且沉淀的固体通过过滤收集, 得到标题化合物 (0.5261g, 99% 产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 2.26-2.38 (m, 2H), 4.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 6.89 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.69 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.11 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 13.19 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 263 (M+H)。

[1569] 中间体 29: 7-叠氮基-6-氯喹啉-3-甲酸



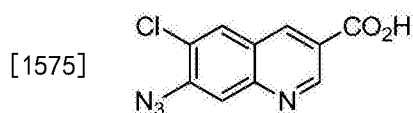
[1571] A. 7-叠氮基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯



[1573] 向微波瓶添加6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体 28, 步骤 E) (200mg, 0.79mmol) 和 DMSO (4mL)。向其添加叠氮化钠 (103mg, 1.577mmol) 且反应在微波中在 110°C 加热 1h。冷却至室温后将反应在 20mL 水中淬灭且用 EtOAc (4x) 萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-35% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (186mg, 85% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 1.36 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.30 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 277

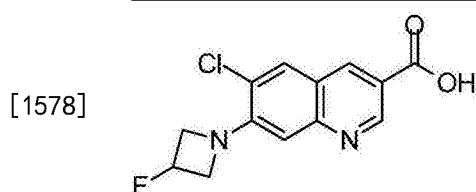
(M+1)。

[1574] B:7-叠氮基-6-氯喹啉-3-甲酸

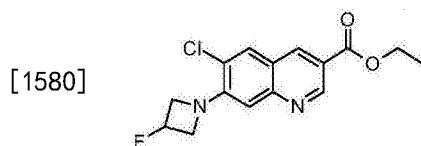


[1576] 向7-叠氮基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯 (180mg, 0.651mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加LiOH (82mg, 1.95mmol, 单-水合物) 溶于水 (1mL) 中的溶液, 且混合物在45℃加热过夜。向混合物添加5mL水, 将pH用6N HCl调节至5.5, 且将其用EtOAc (4X) 萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥且浓缩以得到标题化合物, 其为淡黄色固体 (107mg, 66% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 249 (M+1)。

[1577] 中间体30:6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸

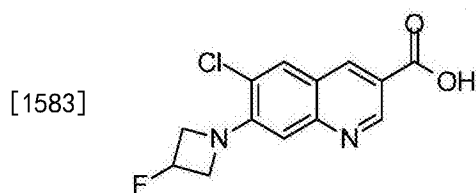


[1579] A:6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1581] 向6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体28, 步骤E) (300mg, 1.183mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中添加3-氟氮杂环丁烷盐酸盐 (396mg, 3.55mmol), 然后添加DIEA (1.24mL, 7.10mmol)。然后将反应在90℃加热5h。该反应在减压下浓缩, 残余物溶于DCM, 且吸收至硅胶上。然后将粗反应物通过硅胶色谱法纯化 (5-30% EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (250mg, 69%)。MS (ESI) m/z 309 (M+1)。

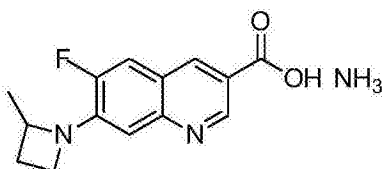
[1582] B:6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸



[1584] 向6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (250mg, 0.868mmol) 在THF (25mL)、MeOH (25mL) 和水 (5mL) 中的溶液中添加氢氧化锂 (104mg, 4.34mmol)。该反应在50℃加热3h。反应混合物的pH用1M HCl调节至7且去除有机溶剂。将固体过滤, 用水洗涤, 且在高真空干燥过夜以得到标题化合物 (200mg, 72%)。MS (ESI) m/z 281 (M+1)。

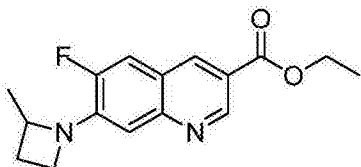
[1585] 中间体31:6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

[1586]



[1587] A. 6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯

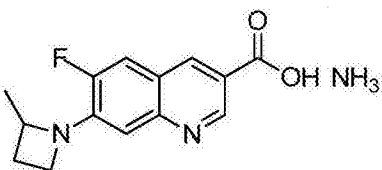
[1588]



[1589] 在室温将DIEA (1.22mL, 6.98mmol) 添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体26, 步骤B) (0.4142g, 1.746mmol) 在EtOH (8.73mL) 中的溶液中。然后, 添加2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (0.470g, 4.37mmol) 且反应混合物在100°C在微波中加热2h且浓缩。将反应混合物溶于DCM, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (3:7) 洗脱以得到标题化合物 (0.432g, 82% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.44 (d, J=6Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.95 (q, J=8Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.50 (h, J=6Hz, 1H), 6.93 (d, J=8Hz, 1H), 7.84 (d, J=13Hz, 1H), 8.71 (d, J=2Hz, 1H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=289。

[1590] B. 6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

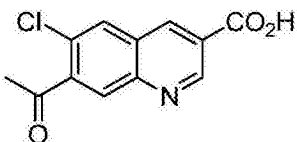
[1591]



[1592] 在室温将氢氧化锂 (0.105g, 4.37mmol) 添加至6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.4199g, 1.456mmol) 在MeOH (12.95mL) 和水 (1.618mL) 中的溶液中且将反应混合物在60°C搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1% 氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.3709g, 87% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.42 (d, J=6Hz, 3H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 3.87 (q, J=8Hz, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.43 (h, J=6Hz, 1H), 6.92 (d, J=9Hz, 1H), 7.71 (d, J=13Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=259。

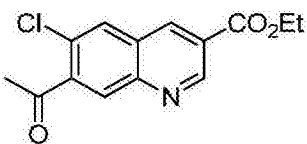
[1593] 中间体32: 7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸

[1594]



[1595] A. 7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯

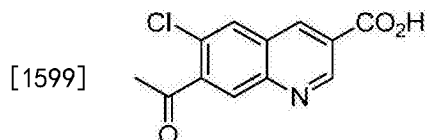
[1596]



[1597] 向装有7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4, 步骤B) (200mg, 0.636mmol) 和三氟

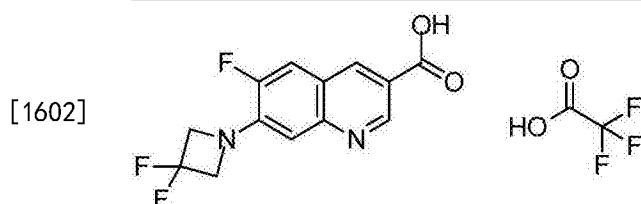
甲苯 (6mL) 的微波瓶添加三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (253mg, 0.70mmol) 和二 (三苯基膦) 氯化钯 (II) (22mg, 0.03mmol)。该反应在微波中在 150℃ 加热 20 分钟, 冷却至室温, 且通过 Celite® 过滤, 用 EtOAc 洗涤。合并的有机物用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且浓缩。残余物溶于 THF (5mL) 和 1N HCl (5mL) 且在室温搅拌 2h。将 pH 用 NaHCO₃ 调节至约 8 且用 EtOAc (3X) 萃取。合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-65% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (148mg, 84% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (t, J=7Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.49 (q, J=7Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.47 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 278 (M+1)。

[1598] B. 7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸

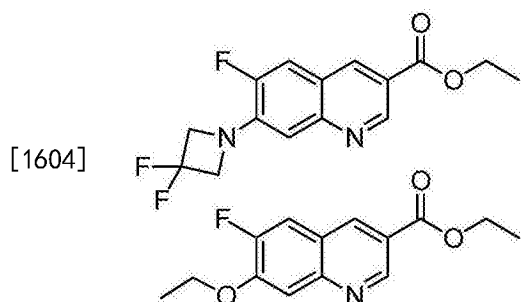


[1600] 向 7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯 (135mg, 0.486mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液中添加溶于水 (1mL) 中的 LiOH (61mg, 1.46mmol, 单-水合物) 且混合物在 45℃ 加热过夜。向混合物添加 5mL 水和 10% 柠檬酸, 且将其用 EtOAc (4X) 萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为灰白色固体 (125mg, 103% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 2.70 (s, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.36 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 250 (M+1)。

[1601] 中间体 33: 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐



[1603] A. 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯和 7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

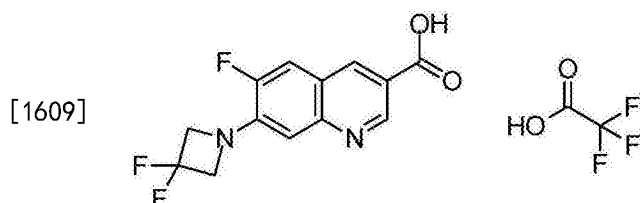


[1605] 在室温将 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (0.228g, 1.758mmol) 添加至 6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体 26, 步骤 B) (0.4171g, 1.758mmol) 在 DMSO (4.40mL) 中的溶液中, 然后添加氢化钠 (0.141g, 3.52mmol) 且反应混合物在 100℃ 在微波中加热 1h。将反应混合物溶于 DCM, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc:己烷 (3:7) 洗脱以得到 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0412g, 7.2% 产率) 和 7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0935g, 19.2% 产率)。初始的胺盐酸盐必须为湿的, 导致酯水解和乙醇盐加成。

[1606] 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.36 (t, J=7Hz, 3H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 4.61 (dt, J=12, 2Hz, 4H), 7.12 (d, J=9Hz, 1H), 7.94 (d, J=13Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.15 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=311。

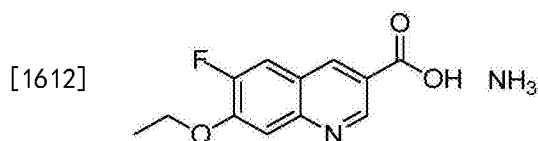
[1607] 7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.38 (t, J=7Hz, 3H), 1.45 (t, J=7Hz, 3H), 4.34 (q, J=7Hz, 2H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.66 (d, J=8Hz, 1H), 8.06 (d, J=12Hz, 1H), 8.89 (d, J=2Hz, 1H), 9.23 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=264

[1608] B.7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐



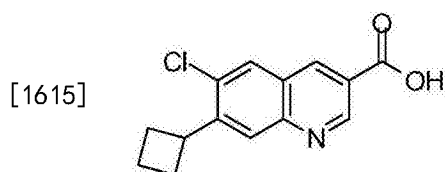
[1610] 在室温将氢氧化锂 (8.34mg, 0.348mmol) 添加至7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0360g, 0.116mmol) 在MeOH (2.06mL) 和水 (0.25mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%三氟乙酸的乙腈:水 (0:100:100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0422g, 79%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ4.61 (dt, J=12, 2Hz, 4H), 7.11 (d, J=9Hz, 1H), 7.93 (d, J=13Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.14 (d, J=2Hz, 1H), 13.27 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=281。

[1611] 中间体34:7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐

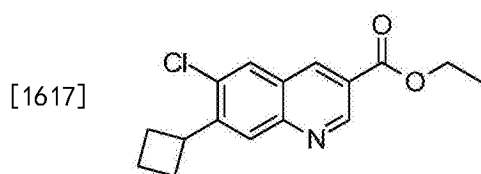


[1613] 在室温将氢氧化锂 (0.023g, 0.975mmol) 添加至7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体33, 步骤A) (0.0856g, 0.325mmol) 在MeOH (2.89mL) 和水 (0.36mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌64h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0682g, 79%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.42 (t, J=7Hz, 3H), 4.25 (q, J=7Hz, 2H), 7.51 (d, J=8Hz, 1H), 7.80 (d, J=12Hz, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 9.20 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=234。

[1614] 中间体35:6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸

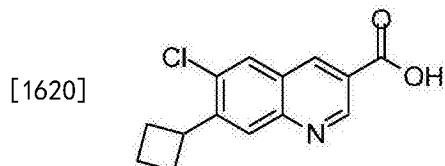


[1616] A:6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸乙酯



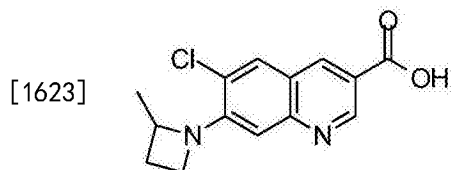
[1618] 向N₂脱气的甲苯(10mL)中添加N₂脱气的水(3mL)、7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4,步骤B)(100mg,0.318mmol)、碳酸铯(153mg,0.468mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(47.2mg,0.058mmol)和环丁基三氟硼酸盐钾盐(56.2mg,0.347mmol)。所得反应混合物在95℃加热3h。去除有机层,吸收至硅胶且通过硅胶色谱法纯化(2-20%EtOAc/己烷)以得到标题化合物(30mg,36%)。MS(ESI)m/z 290(M+1)。

[1619] B:6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸

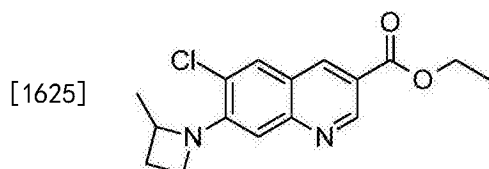


[1621] 向6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸乙酯(100mg,0.345mmol)在THF(15mL)、MeOH(15mL)和水(3mL)中的溶液中添加氢氧化锂(41.3mg,1.726mmol)。然后将反应在50℃加热1h。pH用1M HCl调节至5且去除溶剂。所得固体在高真空干燥以得到标题化合物(80mg,89%)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.79-1.91(m,1H) 2.00-2.13(m,1H) 2.17-2.29(m,2H) 2.42-2.48(m,2H) 3.80-3.99(m,1H) 8.00(s,1H) 8.31(s,1H) 8.91(d,J=2Hz,1H) 9.28(d,J=2Hz,1H) 13.54(s,1H) MS(ESI)m/z 262(M+1)。

[1622] 中间体36:6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸

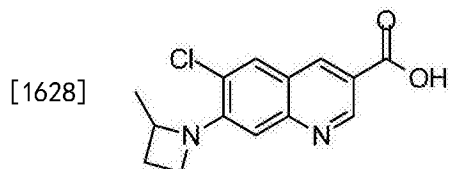


[1624] A:6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[1626] 向6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体28,步骤E)(50mg,0.197mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(63.6mg,0.591mmol),然后添加DIEA(0.207mL,1.183mmol)。该反应在90℃加热3h。该反应在减压下浓缩,残余物溶于DCM,且吸收至硅胶上。然后将粗反应物通过硅胶色谱法纯化(5-30%EtOAc/己烷)以得到标题化合物(50mg,83%)。MS(ESI)m/z 305(M+1)。

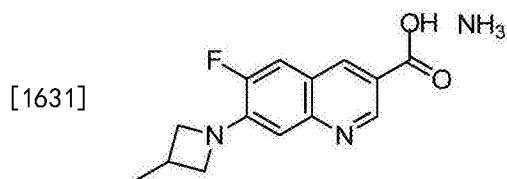
[1627] B:6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸



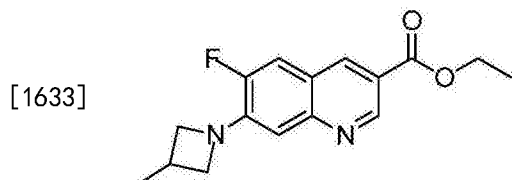
[1629] 向6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯(150mg,0.492mmol)在THF(15mL)、MeOH(15mL)和水(3mL)中的溶液中添加氢氧化锂(58.9mg,2.461mmol)。该反应在50℃加热3h。pH用1M HCl调节至7且去除有机溶剂。将固体过滤,用水洗涤,且在高真空干燥过

夜以得到标题化合物(110mg, 81%)。MS (ESI) m/z 277 (M+1)。

[1630] 中间体37: 6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

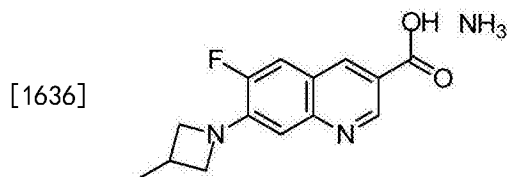


[1632] A. 6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



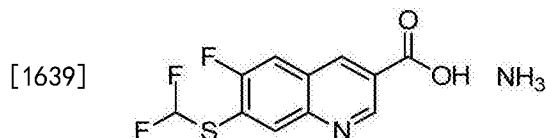
[1634] 在室温将DIEA (0.913mL, 5.23mmol)添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体26, 步骤B) (0.3099g, 1.306mmol) 在EtOH (6.53mL) 中的溶液中。然后, 添加3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (0.351g, 3.27mmol) 且反应混合物在100℃在微波中加热2h且浓缩。残余物溶于DCM, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (3:7) 洗脱以得到标题化合物 (0.3266g, 82%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.26 (d, J = 7Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7Hz, 3H), 2.86 (o, J = 7Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 6, 1Hz, 2H), 4.27 (dt, J = 8, 2Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9Hz, 1H), 7.82 (d, J = 13Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 289。

[1635] B. 6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐



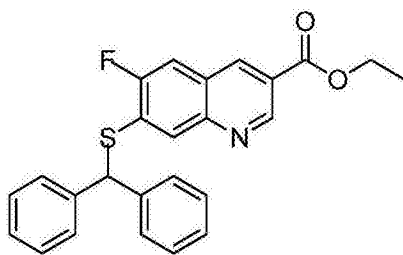
[1637] 在室温将氢氧化锂 (0.080g, 3.33mmol) 添加至6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯 (0.3196g, 1.109mmol) 在MeOH (8.87mL) 和水 (2.22mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1% 氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.3059g, 95%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.25 (d, J = 7Hz, 3H), 2.82 (o, J = 7Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 7, 1Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 8, 2Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9Hz, 1H), 7.63 (d, J = 13Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H = 259。

[1638] 中间体38: 7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐



[1640] A. 7-(二苯甲基硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

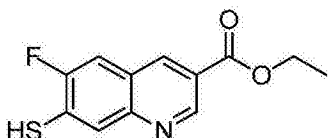
[1641]



[1642] 在室温将DIEA (1.192mL, 6.82mmol) 添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体26, 步骤B) (0.4046g, 1.706mmol) 在EtOH (8.53mL) 中的溶液中, 然后添加二苯基甲硫醇 (0.410g, 2.047mmol) 且反应混合物在100℃加热4h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠且用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:4) 洗脱以得到标题化合物 (0.4237g, 56.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.38 (q, J=7Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.25 (t, J=7Hz, 2H), 7.36 (t, J=7Hz, 4H), 7.60 (d, J=7Hz, 4H), 7.89 (d, J=7Hz, 1H), 8.02 (d, J=10Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H)。LC-MS (LC-ES) M+H=418。

[1643] B.6-氟-7-巯基喹啉-3-甲酸乙酯

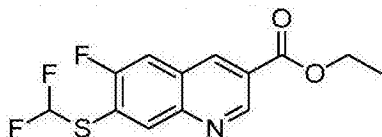
[1644]



[1645] 将苯酚 (0.231g, 2.456mmol) 添加至7-(二苯甲基硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.4102g, 0.983mmol), 然后在室温添加2,2,2-三氟乙酸 (3.78mL, 49.1mmol) 且将反应混合物在40℃搅拌64h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠且用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:49) 洗脱以得到标题化合物 (0.1414g, 43.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (t, J=7Hz, 3H), 4.38 (q, J=7Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=252。

[1646] C.7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

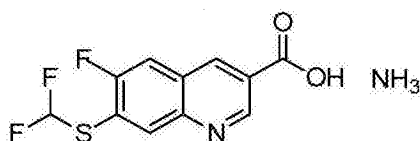
[1647]



[1648] 将2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (0.172g, 1.125mmol) 添加至6-氟-7-巯基喹啉-3-甲酸乙酯 (0.1414g, 0.563mmol) 在DMF (5.63mL) 中的溶液中, 且在90℃将溶液滴加至碳酸钾 (0.117g, 0.844mmol) 在DMF (5.63mL) 中的溶液, 且将反应混合物搅拌3h。反应混合物用水淬灭, 用DCM萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:6) 洗脱以得到标题化合物 (0.0739g, 41.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.42 (q, J=7Hz, 2H), 7.74 (t, J=55Hz, 1H), 8.24 (d, J=10Hz, 1H), 8.40 (d, J=9Hz, 1H), 9.04 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=302。

[1649] D.7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐

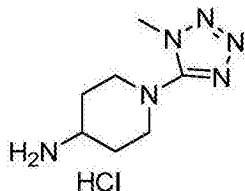
[1650]



[1651] 在室温将氢氧化锂(0.017g, 0.695mmol)添加至7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯(0.0698g, 0.232mmol)在MeOH(1.853mL)和水(0.463mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱以得到标题化合物(0.0563g, 80%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.64(d, J=56Hz, 1H), 8.02(d, J=10Hz, 1H), 8.27(d, J=7Hz, 1H), 8.64(d, J=2Hz, 1H), 9.30(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M-H=272.

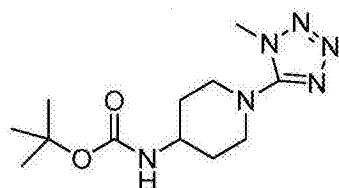
[1652] 中间体39: 1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐

[1653]



[1654] A. (1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

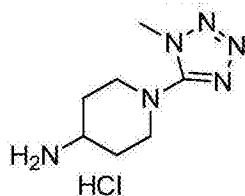
[1655]



[1656] 将哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(5.21g, 26.0mmol)和5-溴-1-甲基-1H-四唑(3.53g, 21.7mmol)在2-丙醇(40mL)中的混合物用DIEA(5.7mL, 32.5mmol)处理,然后在回流加热3h。混合物蒸发至干,用5%EtOH在EtOAc(80mL)中的溶液处理且用5%w/v柠檬酸水溶液(3x 50mL)洗涤。有机相用硫酸镁干燥,过滤,且蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化,使用0-25%MeOH在DCM中的梯度液以得到标题化合物(3.55g)。MS ES+ve m/z 283[M+H]⁺.

[1657] B. 1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐

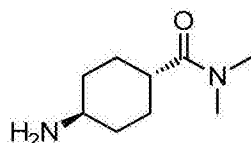
[1658]



[1659] (1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.59g, 5.63mmol)在DCM(30mL)中的溶液用三氟乙酸(5mL)处理且将混合物在室温搅拌1h。混合物蒸发至干,然后用乙醚再蒸发两次至干燥。残留油用THF(20mL)处理,然后用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL)处理。将混合物搅拌5分钟,然后蒸发至干以得到标题化合物(0.67g)。¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 1.64-1.78(m, 2H), 1.96-2.03(m, 2H), 3.00-3.11(m, 2H), 3.21-3.33(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 3.87(s, 3H), 8.28(br s, 2H)。

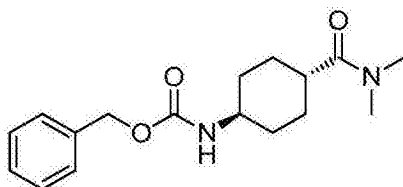
[1660] 中间体40: (反式)-4-氨基-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

[1661]



[1662] A. ((反式)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸苄酯

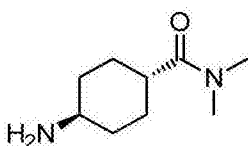
[1663]



[1664] 将(反式)-4-(((苄基氧基)羰基)氨基)环己烷甲酸(400mg, 1.44mmol)、二甲基胺盐酸盐(941mg, 11.54mmol)和HATU(823mg, 2.16mmol)的混合物溶于DCM(7.5mL)。添加DIEA(3.02mL, 17.31mmol)且将混合物在密封烧瓶中在室温搅拌18h。在减压下蒸发溶剂以得到黄色残余物。残余物溶于EtOAc(100mL)且相继用2M盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。有机层用MgSO₄干燥且蒸发溶剂在减压下以得到标题化合物(425.8mg)。¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 1.15-1.44(m, 4H), 1.67(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.99(s, 3H), 5.00(s, 2H), 7.18(d, J=7Hz, 1H), 7.28-7.42(m, 5H)。

[1665] B. (反式)-4-氨基-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

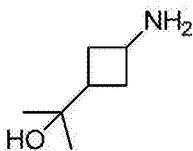
[1666]



[1667] 在氢化烧瓶中将((反式)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)氨基甲酸苄酯(400mg, 1.314mmol)溶于EtOAc(15mL)且添加至10%钯碳(300mg, 0.282mmol)。在氢气氛将反应混合物在室温搅拌1h。混合物通过Celite®过滤且从滤液蒸发溶剂以得到标题化合物(215.9mg)。¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 0.98-1.12(m, 2H), 1.26-1.41(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.77(m, 2H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.99(s, 3H)。

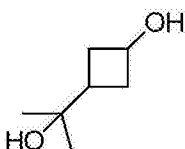
[1668] 中间体41: 2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇

[1669]



[1670] A. 3-(2-羟基丙-2-基)环丁醇

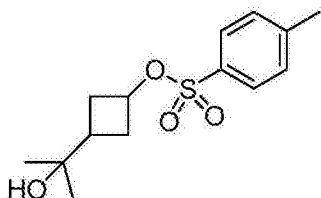
[1671]



[1672] 在室温向包含甲基溴化镁(7.63mL的3.0M Et₂O溶液)的Et₂O溶液(30mL)滴加包含3-羟基环丁烷甲酸乙酯(2.05g, 6.94mmol)的Et₂O溶液(5mL)。将溶液搅拌2h, 此时将其小心用3M HCl水溶液淬灭。然后向溶液添加MgSO₄直到停止气体放出。然后将溶液过滤且溶剂真空去除得到粘性油状物。该油状物通过硅胶色谱法纯化(50-100% EtOAc/己烷)以得到标题化合物(419mg, 3.22mmol)。¹H NMR(CDCl₃) δ 4.03-4.09(m, 1H), 2.66(br s, 1H), 2.23-2.39(m, 2H), 1.74-1.86(m, 4H), 1.13(s, 6H)。

[1673] B. 4-甲基苯磺酸3-(2-羟基丙-2-基)环丁基酯

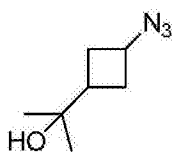
[1674]



[1675] 向冷却至0℃的包含3-(2-羟基丙-2-基)环丁醇(415mg, 3.19mmol)的吡啶溶液(15mL)添加对甲苯磺酰氯(638mg, 3.35mmol)。反应缓慢温热至室温过夜,此时将有机物溶于Et₂O。溶液用水、饱和NaHCO₃和饱和NaHSO₄洗涤,然后经MgSO₄干燥。真空去除溶剂得到标题化合物(792mg),其为粘性油状物,将其以粗物质使用。¹H NMR (CDCl₃) δ7.78 (d, J=8Hz, 2H), 7.33 (d, J=8Hz, 2H), 4.65 (quin, J=8Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)。

[1676] C.2-(3-叠氮基环丁基)丙-2-醇

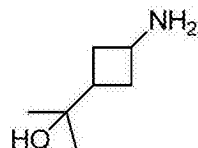
[1677]



[1678] 将包含4-甲基苯磺酸3-(2-羟基丙-2-基)环丁基酯(2.5g, 8.79mmol)和叠氮化钠(686mg, 10.6mmol)的DMF溶液(40mL)加热至90℃过夜。冷却后有机物溶液溶于Et₂O且用水(2x)和饱和NaHCO₃洗涤,然后经MgSO₄干燥。将溶剂小心真空去除得到标题化合物(1.19g),其为油状物,将其以粗物质使用。¹H NMR (CDCl₃) δ3.87-4.01 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)。

[1679] D.2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇

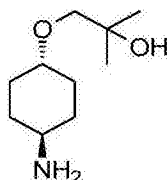
[1680]



[1681] 向包含10%Pd/C(809mg, 湿的Degussa)的EtOH溶液(25mL)添加包含2-(3-叠氮基环丁基)丙-2-醇(1.18g, 7.60mmol)的EtOH溶液(5mL)。然后将烧瓶在真空下抽真空且通过气囊再灌充氢气。该过程重复再两次,然后反应在1atm氢气下搅拌过夜。催化剂通过Celite®填料过滤真空去除。Celite®用DCM冲洗且溶剂真空去除得到标题化合物(920mg),其为油状物。¹H NMR (CDCl₃) δ3.40-3.52 (m, 1H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。

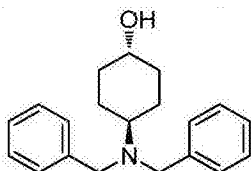
[1682] 中间体42:1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

[1683]



[1684] A.反式-4-(二苄基氨基)环己醇

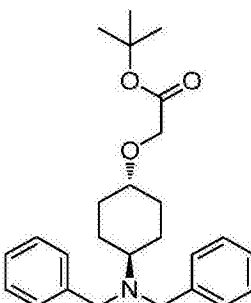
[1685]



[1686] 在室温将苄基溴 (60g, 351mmol) 添加至 (反式)-4-氨基环己醇盐酸盐 (20g, 174mmol) 和碳酸氢钠 (40g, 476mmol) 在 EtOH (400mL) 中的溶液中。然后将反应加热至回流保持 36h。将反应过滤且浓缩以得到固体。向其添加己烷且搅拌过夜且过滤和风干以得到标题化合物 (33.2g, 65% 产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14-1.28 (m, 2H), 1.30 (d, J=5Hz, 1H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.91 (d, J=12Hz, 2H), 2.00 (brs, 1H), 2.53 (tt, J=12, 3Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 4H)。

[1687] B.2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯

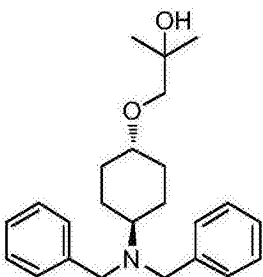
[1688]



[1689] 反式-4-(二苄基氨基)环己醇 (1.0g, 3.4mmol) 和 2-溴乙酸叔丁酯 (1.0mL, 6.8mmol) 在 DMF (5mL) 中在 55℃ 搅拌, 然后经 1h 分批添加 NaH 在矿物油中的 60% 分散体 (0.27g, 6.8mmol)。经 1h 分批添加额外的 2-溴乙酸叔丁酯 (1.00mL, 6.8mmol) 和 NaH (0.27g, 6.8mmol)。将反应在 55℃ 搅拌过夜, 然后小心用水淬灭。该反应用 1.0N aq. NaOH 稀释且用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤 (2X), 然后用盐水洗涤。合并的水性级分用 EtOAc 萃取且合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 2-15% 的梯度 (在己烷中 3:1 比例的 EtOAc:EtOH) 洗脱。合适的级分在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为无色油状物 (497mg, 1.21mmol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43-1.46 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.92 (d, J=12Hz, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 4H)。LCMS: ES+ve m/z 410 [M+H]⁺。

[1690] C.1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

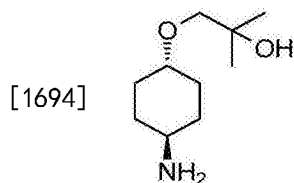
[1691]



[1692] 在氮气下在 0℃, 将 2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯 (0.40g, 0.977mmol) 在 THF (2.5mL) 中搅拌, 然后添加甲基溴化镁在乙醚中的 3.0M 溶液 (0.8mL, 2.4mmol)。将反应在室温搅拌 3h 然后用和 aq. NH₄Cl (3mL) 淬灭且在室温搅拌过夜。该反应用 EtOAc 稀释, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液、水 (2X) 和盐水洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤,

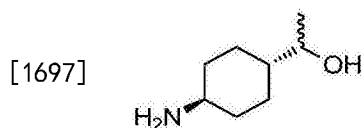
且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用5-15%的梯度((3:1 EtOAc:EtOH)在己烷中)洗脱,得到无色油状物,其随时间固化以得到标题化合物(0.168g,0.457mmol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09-1.22 (m, 8H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.53 (tt, J=12, 3Hz, 1H), 3.19 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 4H)。LCMS:ES+ve m/z 368 [M+H]⁺。

[1693] D.1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

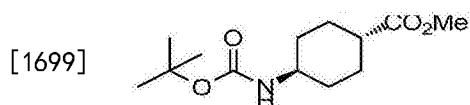


[1695] 将1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(620mg,1.69mmol)和氢氧化钡碳(300mg,2.14mmol)在EtOH(5mL)中的混合物在55psi (Fisher-Porter装置)氢化2h。将反应混合物通过Celite®填料过滤。催化剂用MeOH和DCM洗涤。将滤液浓缩至干且在高真空干燥以得到标题化合物,其为灰色固体(306mg)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (s, 6H), 1.07-1.35 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.25 (m, 3H)。

[1696] 中间体43: (R,S)-1-((反式)-4-氨基环己基)乙醇,盐酸盐

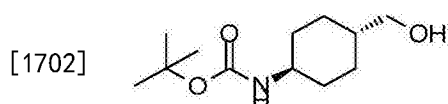


[1698] A. (反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷甲酸甲酯



[1700] 向(反式)-4-(甲氧基羰基)环己烷甲酸(2.5mg,13.43mmol)在叔丁醇(25mL)中的溶液中添加叠氮磷酸二苄酯(3880mg,14.10mmol)和三乙胺(1.965mL,14.10mmol)。混合物在60℃加热1h,然后回流过夜。冷却至室温后,混合物在冰水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物溶于MeOH(6mL)且向其添加水(18mL)。在冰上搅拌约1h后,所得固体通过过滤收集,且用3:1水:MeOH和己烷洗涤,以得到标题化合物,其为白色固体(2.32g,67%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.05-1.20 (m, 2H), 1.25-1.44 (m, 11H), 1.72-1.91 (m, 4H), 2.17 (tt, J=12, 3Hz, 1H), 3.06-3.21 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 6.72 (d, J=8Hz, 1H)。

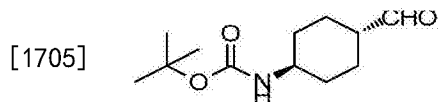
[1701] B. ((反式)-4-(羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1703] 向在冰上冷却的(反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷甲酸甲酯(1.5g, 5.83mmol)在EtOH(24mL)和THF(2.7mL)中的溶液中分批添加氯化钙(1294mg,11.66mmol)以得到乳状悬浮液。然后经约25分钟分批添加NaBH₄(882mg,23.32mmol)且将反应在冰上搅拌1h。去除浴且混合物在室温搅拌过夜。将反应冷却至10℃且向其滴加5%aq. K₂CO₃(5.4mL),以得到pH约11。形成白色ppt且通过过滤分离。固体与EtOAc(50mL)和水(14mL)一起搅拌。分

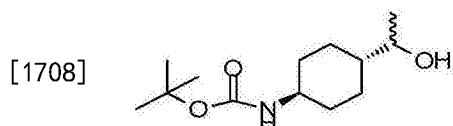
离层且有机层用0.5M aq.HCl (5mL)、水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,且浓缩以得到标题化合物(474mg),其为白色固体。首先将滤液浓缩,然后用饱和aq.NH₄Cl稀释且用EtOAc (3X)萃取。合并的有机物用盐水洗涤且用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩以得到标题化合物(724mg),其为白色固体。分离的产物总计为1189mg (89%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.78-0.93 (m, 2H), 1.01-1.15 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.64-1.80 (m, 4H), 3.10 (d, J=8Hz, 1H), 3.16 (t, J=6Hz, 2H), 4.33 (t, J=5Hz, 1H), 6.64 (d, J=8Hz, 1H)。

[1704] C. ((反式)-4-甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1706] 向在冰上冷却的((反式)-4-(羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(375mg, 1.635mmol)在DCM (9mL)和DMSO (2.8mL)中的溶液中添加DIEA (1.142mL, 6.54mmol),然后添加吡啶三氧化硫(1041mg, 6.54mmol)溶于DMSO (2.8mL)中的溶液。去除浴且反应在室温搅拌15分钟。将混合物在Et₂O和1N aq.HCl之间分配。有机相用1N HCl、水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,且浓缩以得到标题化合物,其为白色固体(343mg, 92%产率),将其使用而不用纯化。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.12-1.23 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.73-1.93 (m, 4H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 6.74 (d, J=7Hz, 1H), 9.53 (s, 1H)。

[1707] D. ((反式)-4-((R,S)-1-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

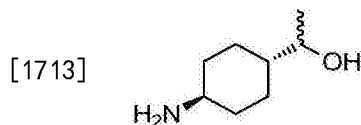


[1709] 向冷却至-78℃的((反式)-4-甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.308mmol)在THF (4mL)中的溶液中经约2分钟滴加碘化甲基镁(0.226mL, 0.678mmol, 3M在THF中)且将反应在-78℃搅拌30分钟。将反应倒入饱和NH₄Cl且用TBME萃取。合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80%EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为玻璃状(15mg, 20%产率)。

[1710] 第二反应使用以下步骤进行。

[1711] 向冷却至-78℃的((反式)-4-甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.440mmol)在THF (4mL)中的溶液中经约2-3mins滴加甲基溴化镁(0.183mL, 0.55mmol, 3M在THF中),且将反应在-78℃搅拌30分钟。将反应倒入饱和NH₄Cl且用TBME萃取。合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80%EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色泡沫(27mg, 25%产率)。该产物和上述合并以用于下一步。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.87-1.10 (m, 7H), 1.35 (s, 9H), 1.57 (d, J=10Hz, 1H), 1.67-1.85 (m, 4H), 3.08 (d, J=7Hz, 1H), 3.25-3.46 (m, 2H), 6.62 (d, J=8Hz, 1H)。

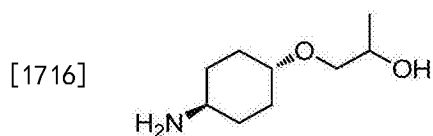
[1712] E. (R,S)-1-((反式)-4-氨基环己基)乙醇, 盐酸盐



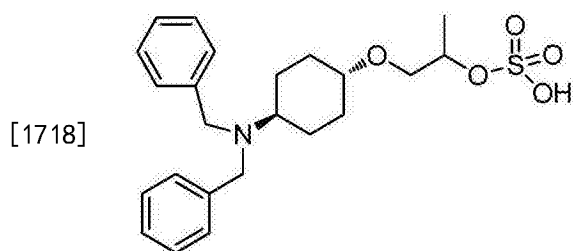
[1714] 向((反式)-4-((R,S)-1-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.164mmol)添加4N HCl的二噁烷溶液(5mL)。将混合物在室温搅拌3.5h,然后浓缩以得到标题化合物,其

为玻璃状 (33mg, 112% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.99 (d, J=6Hz, 3H), 1.06 (d, J=7Hz, 2H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.63 (d, J=12Hz, 1H), 1.84 (d, J=13Hz, 1H), 1.93 (d, J=12Hz, 2H), 2.85 (d, J=5Hz, 1H), 3.46 (dd, J=12, 4Hz, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H)。

[1715] 中间体44:1-((反式-4-氨基环己基)氧基)丙-2-醇

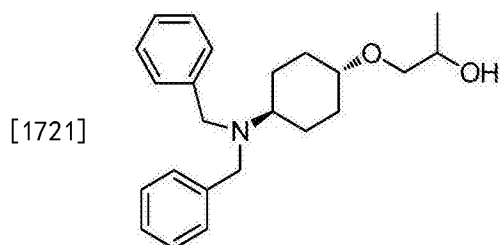


[1717] A.1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-基硫酸氢酯



[1719] 向装配置顶搅拌器和外部CH₃CN浴(在室温)的250mL三颈烧瓶添加反式-4-(二苄基氨基)环己醇(中间体42, 步骤A) (10g, 33.9mmol) 和4-甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷2,2-二氧化物(6.5g, 47.1mmol) 和DMF (50mL) 且在室温在N₂下搅拌。将少量干冰添加至CH₃CN冷却浴直到内部温度达到-25℃(外部浴温约-30℃), 经13分钟以6部分添加固体叔五氧化钠(5.5g, 49.9mmol), 保持内部温度为-25至-20℃。在添加之后, 反应混合物在-20℃内部温度保持1h且在约-15℃保持30分钟。反应混合物经15分钟温热至0℃且通过添加冰水(140mL)淬灭。添加TBME (100mL), 将混合物倒入剧烈摇动的分液漏斗且分离层。水层倒回至反应容器且溶液用浓HCl (约3.7mL) 调节至pH~7。N₂吹洗反应混合物顶部以帮助蒸发残余的TBME, 且溶液冷却至-5℃, 然后在N₂下在搅拌下老化过夜且使之温热至室温。所得白色浆液冷却至-5℃且过滤, 用冰冷却水洗涤, 白色滤饼在滤器漏斗上在N₂气流下风干3h, 然后在室温真空干燥以得到标题化合物(11.9g)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ0.88-1.05 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 1.40 (q, J=12Hz, 1H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.03-3.31 (m, 3H), 3.52 (m, 4H), 4.17 (m, 2H), 4.47 (dd, J=13, 4Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 10.08 (br s, 1H)。LCMS: ES+ve m/z 434[M+H]⁺。

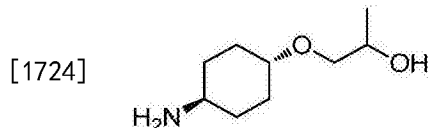
[1720] B.1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-醇



[1722] 向250mL三颈烧瓶添加MeOH (150mL) 且将溶剂在冰水浴中在N₂下冷却。经5分钟滴加乙酰氯(20mL) 且保持反应温度低于25℃。去除冷却浴且添加1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-基硫酸氢酯(11.9g, 27.4mmol)。将混合物在N₂下在室温搅拌3h。将反应混合物通过旋转蒸发器浓缩且粗物质油在摇动下在TBME (300mL) 和5% Na₂CO₃水溶液(300mL) 之间分配。分离层且水层用TBME (100mL) 萃取。合并的TBME层用5% Na₂CO₃水溶液

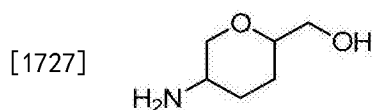
(100mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 且通过millipore过滤垫过滤。将滤液通过旋转蒸发器浓缩以得到标题化合物, 其为无色油状物 (8.8g)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96 (m, 5H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.25 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.63 (dt, J=11, 6Hz, 1H), 4.46 (d, J=5Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 8H)。LCMS: ES+ve m/z 354 [M+H]⁺。

[1723] C.1-((反式-4-氨基环己基)氧基)丙-2-醇

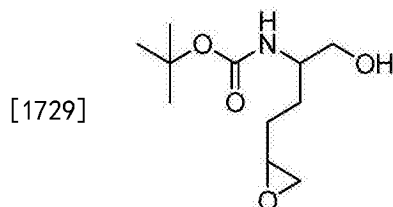


[1725] 向装配磁力搅拌器的1L烧瓶添加1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-醇 (8.7g, 24.61mmol) 在EtOH (80mL) 中的溶液且用N₂吹洗。添加Pearlman催化剂 (20wt% Pd (OH)₂碳; 50%湿的Dugussa型E101NE/W) (2g)。使用Buchi Press流气体控制器装置, 将搅拌反应混合物抽真空且用N₂吹洗 (三周期), 然后用H₂吹洗 (三周期) 且将混合物在H₂气氛搅拌 3.5h。将容器抽真空且用N₂吹洗 (三周期) 且催化剂通过过滤去除, 用EtOH洗涤且将滤液通过旋转蒸发器浓缩以得到标题化合物, 其为无色油状物 (4.2g)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.22 (m, 7H), 1.72 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.27 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 3.65 (m, 1H)。

[1726] 中间体45: 外消旋 (5-氨基四氢-2H吡喃-2-基) 甲醇, 盐酸盐

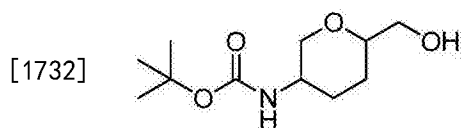


[1728] A. (1-羟基-4-(氧杂环丙烷-2-基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1730] 向 (1-羟基己-5-烯-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2570mg, 11.94mmol) (参见; Organic Letters, 12 (10), 2322-2325; 2010) 在二氯乙烷 (66mL)、水 (55mL) 和磷酸盐缓冲液 pH 8.0 (33mL) 中的溶液中添加 mCPBA (3.24g, 13.13mmol) (70% by wt) 且将混合物剧烈搅拌过夜。分离相且水相用DCM萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-100% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为澄清油状物 (1.85g, 67% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.51-1.75 (m, 4H), 2.32 (br s, 1H), 2.49 (dt, J=5, 3Hz, 1H), 2.76 (q, J=4Hz, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 3H), 4.67 (br s, 1H)。

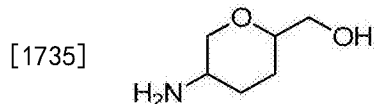
[1731] B. (6-(羟基甲基)四氢-2H吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1733] 向 (1-羟基-4-(氧杂环丙烷-2-基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 7.78mmol) 在

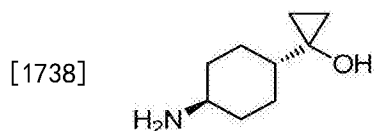
DCM (40mL) 中的溶液中添加DL-10-樟脑磺酸 (0.181g, 0.778mmol) 且将混合物在室温搅拌 4.5h。将反应浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化 (30-100% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为蜡状固体 (754mg, 67% 产率), 其似乎为顺式和反式异构体的混合物且直接用于下一步。

[1734] C. 外消旋 (5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基) 甲醇, 盐酸盐

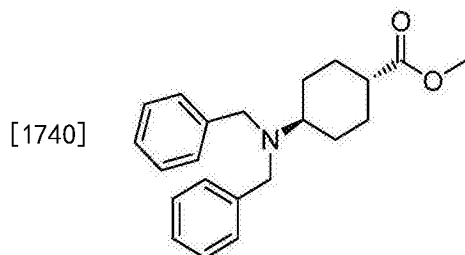


[1736] 向 (6-(羟基甲基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.432mmol) (顺式和反式的混合物) 和 1,4-二噁烷 (2mL) 的溶液中添加 HCl (1.081mL, 4.32mmol) (4M 在二噁烷中) 且将混合物在室温搅拌过夜。将反应浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体 (82mg, 113% 产率)。MS (ESI) m/z 132 (M+1)。

[1737] 中间体 46: 1-(反式-4-氨基环己基) 环丙醇

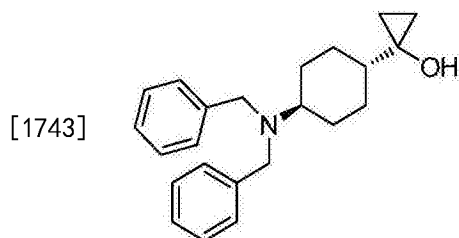


[1739] A. (反式)-4-(二苄基氨基) 环己烷甲酸甲酯



[1741] 向 (反式)-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐 (1.7g, 8.78mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃ (4.85g, 35.1mmol) 和 (溴甲基) 苯 (3.75g, 21.94mmol)。该反应在 80℃ 加热过夜, 冷却至室温, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-20% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (1.55g, 52% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.29-1.42 (m, 4H), 1.91-2.03 (m, 4H), 2.19 (ddd, J=12, 8, 3Hz, 1H), 2.51 (ddd, J=11, 8, 3Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 4H)。

[1742] B. 1-((反式)-4-(二苄基氨基) 环己基) 环丙醇

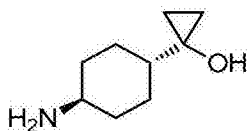


[1744] 向 (反式)-4-(二苄基氨基) 环己烷甲酸甲酯 (500mg, 1.482mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中添加异丙醇钛 (IV) (0.608mL, 2.074mmol)。向该混合物经 30 分钟滴加乙基氯化镁 (2.074mL, 4.15mmol, 2M 在 THF 中)。将反应搅拌过夜。反应在搅拌下通过添加水 (25mL) 淬灭, 过滤以去除 ppt 且滤液用 Et₂O (3X) 萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥,

过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-35%EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(291mg,59%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.37-0.44(m,2H),0.64-0.69(m,2H),0.81-0.94(m,1H),1.11-1.25(m,2H),1.30-1.43(m,2H),1.59-1.66(m,1H),1.76-1.85(m,2H),1.91-2.01(m,2H),2.49(tt,J=12,3Hz,1H),3.61(s,4H),7.16-7.22(m,2H),7.24-7.30(m,4H),7.33-7.38(m,4H)。MS(ESI)m/z 336(M+1)。

[1745] C.1-(反式-4-氨基环己基)环丙醇

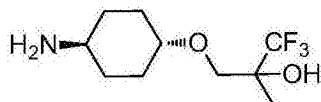
[1746]



[1747] Fisher-Porter瓶用N₂吹洗且添加1-((反式)-4-(二苄基氨基)环己基)环丙醇(285mg,0.850mmol)和EtOH(10mL)。在N₂气氛下添加Pearlman催化剂(59.7mg,0.085mmol)。将容器抽真空且用N₂吹洗,然后在30psi H₂搅拌20h。将容器抽真空且用N₂吹洗,且将混合物通过Celite®垫过滤,用MeOH洗涤。将滤液浓缩以得到标题化合物,其为白色半固体(124mg,94%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.41-0.48(m,2H),0.67-0.77(m,2H),0.91(tt,J=12,3Hz,1H),1.02-1.15(m,2H),1.36(qd,J=13,3Hz,2H),1.79(d,J=12Hz,2H),1.93(d,J=13Hz,2H),2.64(tt,J=11,4Hz,1H)。

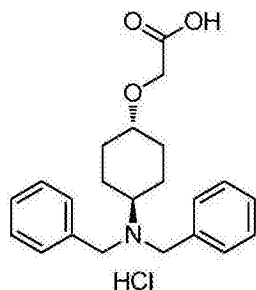
[1748] 中间体47:3-((反式-4-氨基环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇

[1749]



[1750] A.2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸盐酸盐

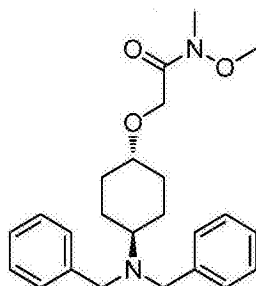
[1751]



[1752] 将2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(中间体42,步骤B)(2.0g,4.88mmol)在DCM(5.0mL)中搅拌且添加TFA(3mL)。将反应在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物溶于1,4-二噁烷(5mL)且添加4.0M HCl的二噁烷溶液(2mL),然后在0℃搅拌。添加乙醚(20mL)且所得沉淀在相同温度搅拌~10分钟,然后通过真空过滤收集。固体用乙醚洗涤得到标题化合物,其为白色固体(2.03g,5.21mmol)。LCMS:ES+ve m/z 354[M+H]⁺。

[1753] B.2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺

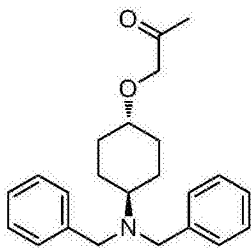
[1754]



[1755] 将2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸盐酸盐(2.0g, 5.13mmol)溶于DMF(50mL), 然后添加DIEA(3mL, 17.18mmol)和HATU(2.34g, 6.16mmol)。将反应在室温搅拌约5分钟, 然后添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(0.751g, 7.69mmol)。将反应在室温搅拌过夜。该反应用EtOAc稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机物分离且用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用50-90%EtOAc/庚烷的梯度洗脱。合适的级分在减压下浓缩且在高真空固化以得到标题化合物, 其为黄色固体(1.735g, 4.38mmol)。¹H NMR(CDCl₃) δ1.17-1.30(m, 2H), 1.34-1.46(m, 2H), 1.92(d, J=12Hz, 2H), 2.14(d, J=11Hz, 2H), 2.49-2.60(m, 1H), 3.18(s, 3H), 3.27-3.37(m, 1H), 3.61(s, 4H), 3.68(s, 3H), 4.27(s, 2H), 7.18-7.40(m, 10H)。LCMS:ES+ve m/z 398[M+H]⁺。

[1756] C.1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-酮

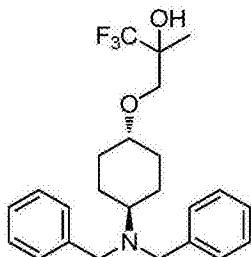
[1757]



[1758] 在0℃将2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.73g, 4.36mmol)在THF(7mL)中搅拌, 然后缓慢添加甲基溴化镁在乙醚中的3.0M溶液(2mL, 6.0mmol)。将反应在相同温度搅拌约10min, 然后温热至室温且搅拌过夜。该反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为橙色油状物(1.52g, 4.32mmol)。¹H NMR(CDCl₃) δ1.16-1.28(m, 2H), 1.33-1.48(m, 2H), 1.94(d, J=12Hz, 2H), 2.04-2.12(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.17-3.26(m, 1H), 3.61(s, 4H), 4.03(s, 2H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.29(m, 4H), 7.34-7.39(m, 4H)。LCMS:ES+ve m/z 352[M+H]⁺。

[1759] D.3-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇

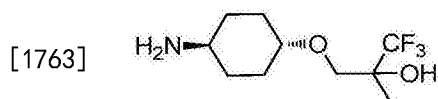
[1760]



[1761] 将1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)丙-2-酮(1.0g, 2.85mmol)和氟化铯(0.432g, 2.85mmol)在THF(6.5mL)中的溶液在0℃搅拌, 然后缓慢添加三甲基(三氟甲基)硅烷(1.2mL, 8.12mmol)。将反应在0℃搅拌1h。添加TBAF在THF中的1.0M溶液(3.2mL, 3.20mmol)且将反应在0℃搅拌1h。该反应用EtOAc稀释且用水洗涤, 然后用盐水洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩以得到橙色油状物, 其通过硅胶色谱法纯化, 用30%EtOAc/庚烷洗脱。合适的级分在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为黄色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ1.14-1.24(m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.34-1.47(m, 2H), 1.91(br s, 2H), 2.06(d, J=7Hz, 2H), 2.49-2.59(m, 1H), 3.19-3.28(m, 1H), 3.35(dd, J=10, 1Hz, 1H), 3.61(s, 4H), 3.67(d, J=10Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 2H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.33-7.39(m, 4H)。LCMS:ES+ve m/z

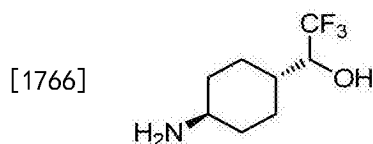
422 [M+H]⁺.

[1762] E. 3-((反式-4-氨基环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇

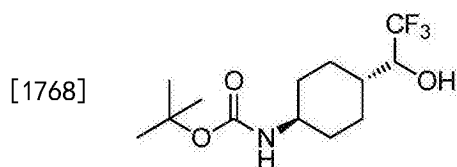


[1764] 将3-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇 (0.923mL, 2.107mmol) 和20wt% Pearlman 催化剂 (0.089g, 0.632mmol) 在EtOH (20mL) 中搅拌且用氢气通过气囊吹洗 (3x), 然后在室温搅拌过夜。将反应通过 Celite® 垫过滤且用EtOAc 洗涤。滤液在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为绿色油状物 (0.483g, 2.00mmol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11-1.22 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 5H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.02 (d, J=10Hz, 2H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.39 (dd, J=10, 1Hz, 1H), 3.70 (d, J=10Hz, 1H)。LCMS: ES+ ve m/z 242 [M+H]⁺。

[1765] 中间体48: (R,S)-1-((反式)-4-氨基环己基)-2,2,2-三氟乙醇, 盐酸盐

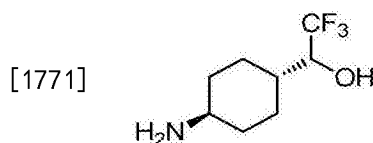


[1767] A. ((反式)-4-((R,S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1769] 向((反式)-4-甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体43, 步骤C) (445mg, 1.958mmol) 在THF (20mL) 中的冰冷却的溶液中添加氟化铯 (892mg, 5.87mmol), 然后添加三甲基(三氟甲基)硅烷 (1.736mL, 11.75mmol)。将反应在0℃搅拌30分钟, 在水中淬灭且用EtOAc萃取 (2X)。合并的有机物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 且浓缩。残余物溶于THF (20mL), 在冰浴中冷却且滴加氟化四丁铵 (3.92mL, 3.92mmol, 1M在THF中)。搅拌30分钟后, 混合物在饱和NH₄Cl中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-50% EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (275mg, 47% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01-1.17 (m, 2H), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.82 (m, 1H), 1.90-2.19 (m, 4H), 2.30-2.43 (m, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.67-3.81 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H)。

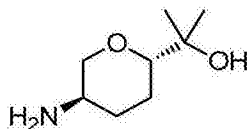
[1770] B. (R,S)-1-((反式)-4-氨基环己基)-2,2,2-三氟乙醇, 盐酸盐



[1772] 在N₂气氛向((反式)-4-((R,S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (270mg, 0.908mmol) 添加1,4-二噁烷 (10mL), 然后添加HCl (2.270mL, 9.08mmol, 4M在二噁烷中)。将混合物在室温搅拌过夜且浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体 (235mg, 109% 产率)。MS (ESI) m/z 198 (M+1)。

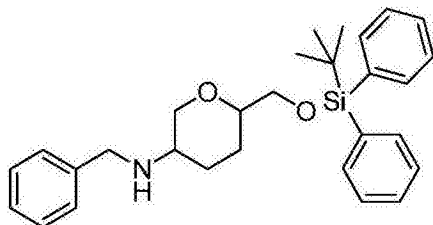
[1773] 中间体49:外消旋2-((2S,5R)-5-氨基四氢-2H吡喃-2-基)丙-2-醇盐酸盐

[1774]



[1775] A.N-苄基-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H吡喃-3-胺

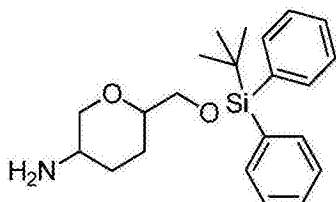
[1776]



[1777] 将苄基胺 (3.17mL, 32.6mmol) 添加至6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮 (4g, 10.85mmol) (参见; Bioorganic and Medicinal Chemistry 14 (2006), 3953) 在MeOH (30mL) 中的溶液中且将混合物在室温搅拌1h。将混合物冷却至-78℃且添加LiBH₄ (5.97mL, 11.94mmol)。反应在-78℃保持1h且使之缓慢温热至室温过夜。混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃之间分配且水层用EtOAc萃取 (2X)。合并的有机物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-40% (3:1 EtOAc/EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为黄色油状物 (3.49g, 70% 产率) (顺式和反式异构体的混合物)。MS (ESI) m/z 460 (M+1)。

[1778] B.6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H吡喃-3-胺

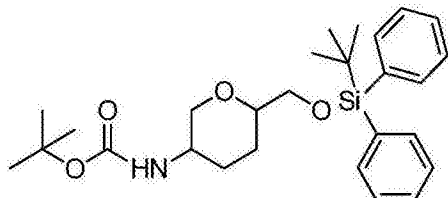
[1779]



[1780] 将Fisher-Porter瓶用N₂吹洗且添加N-苄基-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-胺 (3.9g, 8.48mmol) 和EtOH (80mL)。在N₂气氛添加Pearlman催化剂 (1489mg, 2.121mmol) 且将容器抽真空且用N₂吹洗, 然后在50psi H₂搅拌4天。将容器抽真空且用N₂吹洗且通过Celite® 垫过滤, 用MeOH洗涤。将滤液浓缩以得到标题化合物, 其为澄清的稠油 (2.98g, 94%)。MS (ESI) m/z 370 (M+1)。

[1781] C. (6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯

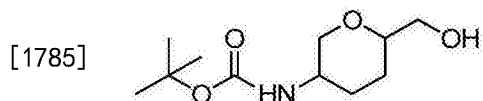
[1782]



[1783] 在0℃向6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-胺 (2.98g, 8.06mmol) 和Et₃N (1.686mL, 12.10mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加Boc₂O (2.153mL, 9.27mmol)。将混合物在冰上搅拌1h然后在室温过夜。该反应用DCM稀释且用水和盐水洗涤。水相用DCM反萃取, 且合并的有机物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到稠油。残余物通过硅

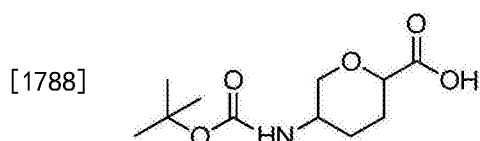
胶色谱法纯化 (0-20% (EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为稠油 (2.4g, 70% 产率)。MS (ESI) m/z 470 (M+1)。

[1784] D. (6-(羟基甲基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



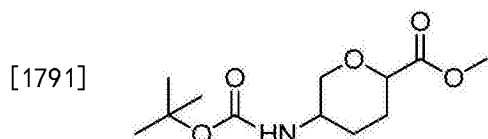
[1786] 向在冰上冷却的 (6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.4g, 5.11mmol) 在 THF (60mL) 中的溶液添加 TBAF (10.22mL, 10.22mmol, 1M 在 THF 中)。去除浴且将反应在室温搅拌 2h。在减压下将混合物浓缩至约一半体积, 添加 15mL 饱和 NaHCO_3 , 且将其用 EtOAc (2X) 萃取。合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩以得到油状物。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-20% (EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (1.12g, 94% 产率)。该材料直接用于下一步。

[1787] E. 5-((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸



[1789] 向 (6-(羟基甲基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1100mg, 4.76mmol) 在 DCM (10mL)、乙腈 (10mL) 和水 (15mL) 中的冰冷却的溶液中添加高碘酸钠 (4069mg, 19.02mmol) 和氯化钨 (III) (99mg, 0.476mmol)。将混合物剧烈搅拌 3h, 然后用 EtOAc (50mL) 稀释且过滤以去除固体。向滤液添加 10mL MeOH 且将混合物过滤以去除固体。向滤液添加 20mL 10% NaHSO_3 水溶液, 其导致脱色。pH 通过添加 20% aq. NaHSO_4 水溶液调节至约 2 且分离层。水层用 EtOAc (3X) 萃取且合并的有机物用 MgSO_4 干燥且浓缩以得到标题化合物, 其为黄色泡沫 (1.21g, 104% 产率), 将其使用而不用进一步纯化。MS (ESI) m/z 244 (M-1)。

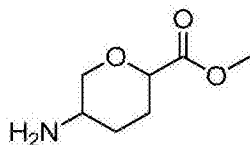
[1790] F. 5-((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯



[1792] 将重氮甲烷 (900mg, 21.40mmol) 在 DCM (通过在冰上将 N-甲基-N-亚硝基脲 (2.5g) 添加至 30% aq. NaOH (50mL) 和 DCM (40mL) 中而产生) 中的溶液缓慢添加至 5-((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸 (1050mg, 4.28mmol) 在 DCM (50mL) 中的冰冷却的溶液, 且反应在冰上搅拌 30mins。去除浴且混合物用 N_2 充分吹洗以去除过量重氮甲烷。在搅拌下向其添加 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2滴) (以淬灭任何剩余的重氮甲烷), 且溶液用饱和 NaHCO_3 洗涤。将混合物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-40% (EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色蜡状固体 (882mg, 79% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 2H), 3.13 (br s, 1H), 3.66 (dd, $J=12, 2\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.86-4.04 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=11, 3\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br s, 1H)。

[1793] G. 5-氨基四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯盐酸盐

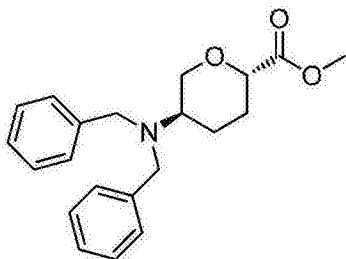
[1794]



[1795] 向5-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯(880mg, 3.39mmol)的溶液添加1,4-二噁烷(25mL),然后添加HCl(8.48mL, 33.9mmol, 4M在二噁烷中)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应浓缩以得到标题化合物,其为白色固体(670mg, 101%产率)。MS (ESI) m/z 160 (M+1)。

[1796] H. 外消旋 (2S, 5R) -5-(二苄基氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯

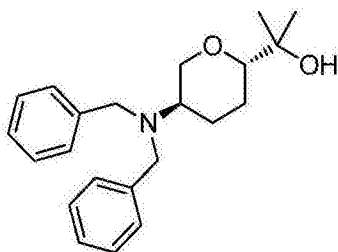
[1797]



[1798] 向5-氨基四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯盐酸盐(670mg, 3.42mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中添加碳酸钾(1893mg, 13.70mmol)和(溴甲基)苯(0.915mL, 7.71mmol)且混合物在80℃加热过夜。冷却至室温后,将混合物过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-40% (EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为澄清的油状物(881mg, 76%产率),其通过NMR指定为反式异构体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.54-1.75 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.83 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 3.42 (t, J=11Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 7H), 3.86 (dd, J=12, 2Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 7.11-7.48 (m, 10H)。MS (ESI) m/z 340 (M+1)。

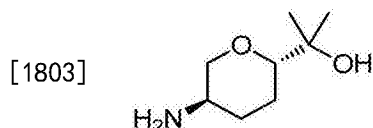
[1799] I. 外消旋2-((2S, 5R) -5-(二苄基氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)丙-2-醇

[1800]



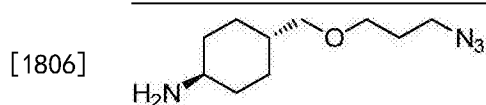
[1801] 向在冰上冷却的外消旋 (2S, 5R) -5-(二苄基氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯(535mg, 1.576mmol)在THF(18mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(4.20mL, 12.61mmol, 3M在THF中)。混合物温热至室温过夜。混合物在冰上冷却且通过缓慢添加1M NH₄Cl(25mL)淬灭。然后将其用EtOAc(2X)萃取,合并的有机物用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-45%, EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为澄清油状物(268mg, 50%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.07 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.58 (dd, J=12, 4Hz, 1H), 1.71 (d, J=13Hz, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.72 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 2.99 (dd, J=11, 2Hz, 1H), 3.40 (t, J=11Hz, 1H), 3.58-3.73 (m, 4H), 3.99-4.09 (m, 1H), 7.06-7.50 (m, 10H)。MS (ESI) m/z 340 (M+1)。

[1802] J. 外消旋2-((2S, 5R) -5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)丙-2-醇盐酸盐

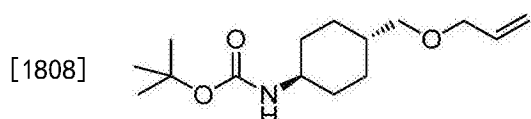


[1804] 将Fisher-Porter瓶用N₂吹洗且添加外消旋2-((2S,5R)-5-(二苄基氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)丙-2-醇(265mg,0.781mmol)和EtOH(7mL)。在N₂气氛添加Pearlman催化剂(137mg,0.195mmol),且将容器抽真空且用N₂吹洗,然后在40psi H₂搅拌24h。将容器抽真空且用N₂吹洗且混合物通过Celite®垫过滤。向滤液添加4N HCl的二噁烷溶液(1mL),然后将反应混合物浓缩以得到标题化合物,其为白色泡沫(147mg,96%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.98(s,3H),1.04(s,3H),1.24-1.38(m,1H),1.41-1.54(m,1H),1.75(d,J=13Hz,1H),2.06(d,J=12Hz,1H),2.87-3.04(m,2H),3.22(t,J=11Hz,1H),3.95-4.07(m,1H)。MS(ESI)m/z 160(M+1)。

[1805] 中间体50:反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己烷胺,盐酸盐

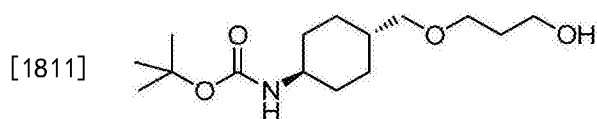


[1807] A. (反式-4-((烯丙基氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1809] 向(反式-4-((羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体43,步骤B)(250mg,1.090mmol)添加3-溴丙-1-烯(3g,24.80mmol)、四丁基硫酸氢铵(130mg,0.382mmol)和50% NaOH(4mL)。将混合物在室温搅拌3天,然后用水稀释且用DCM(2X)萃取。合并的有机物用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-35%EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为半固体(153mg,52%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.96-1.16(m,4H),1.39-1.44(m,11H),1.82(d,J=11Hz,2H),1.95-2.06(m,2H),3.22(d,J=7Hz,2H),3.93(d,J=6Hz,2H),5.15(d,J=10Hz,1H),5.25(dd,J=17,2Hz,1H),5.81-5.99(m,1H)。

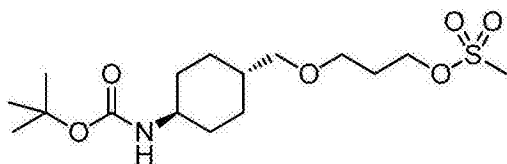
[1810] B. (反式-4-((3-羟基丙氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1812] 向(反式-4-((烯丙基氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.557mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加BH₃·THF(0.278mL,0.278mmol)。在室温搅拌3h后,添加NaOH(0.928mL,2.78mmol,3M),随后缓慢添加H₂O₂(0.284mL,2.78mmol)。将混合物在室温搅拌3h,用EtOAc稀释且用5%Na₂S₂O₃(aq.)、水和盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-75%EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物,其为半固体(110mg,69%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.94-1.11(m,4H),1.42(s,9H),1.46-1.56(m,1H),1.77-1.85(m,4H),1.96-2.14(m,2H),2.41(t,J=5Hz,1H),3.22(d,J=7Hz,2H),3.59(t,J=6Hz,2H),3.76(q,J=6Hz,2H)。

[1813] C. 甲磺酸3-((反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)甲氧基)丙基酯

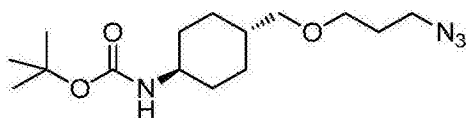
[1814]



[1815] 向在冰上冷却的(反式-4-((3-羟基丙氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(108mg, 0.376mmol)在DCM(4mL)和吡啶(0.122mL, 1.503mmol)中的溶液中经约10mins滴加甲磺酰氯(0.059mL, 0.752mmol)。将反应在室温搅拌过夜, 然后浓缩。残余物溶于EtOAc, 用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体(119mg, 87%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 0.85-1.16(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.44-1.56(m, 1H), 1.79(d, J=11Hz, 2H), 1.92-2.06(m, 4H), 2.99(s, 3H), 3.20(d, J=7Hz, 2H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.48(t, J=6Hz, 2H), 4.32(t, J=6Hz, 2H)。

[1816] D. (反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

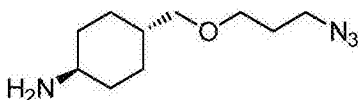
[1817]



[1818] 向甲磺酸3-((反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)甲氧基)丙基酯(110mg, 0.301mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中添加叠氮化钠(21.52mg, 0.331mmol)且将反应在室温搅拌2天。将混合物用水(约15mL)稀释且用EtOAc(3X)萃取。合并的有机物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为澄清油状物(85mg, 90%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 0.98-1.17(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.44-1.56(m, 1H), 1.76-1.90(m, 4H), 1.96-2.09(m, 2H), 3.22(d, J=6Hz, 2H), 3.38(t, J=7Hz, 2H), 3.47(t, J=6Hz, 2H), 4.27-4.48(m, 1H)。

[1819] E. 反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己烷胺盐酸盐

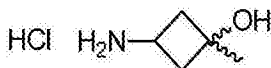
[1820]



[1821] 向(反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(97mg, 0.310mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加HCl(0.310mL, 1.242mmol, 4M在二噁烷中), 且将混合物在室温搅拌4h。将反应浓缩以得到标题化合物, 其为白色蜡状固体(82mg, 107%产率)。MS(ESI)m/z 213(M+1)。

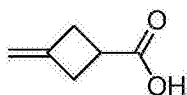
[1822] 中间体51: 3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐

[1823]



[1824] A. 3-亚甲基环丁烷甲酸

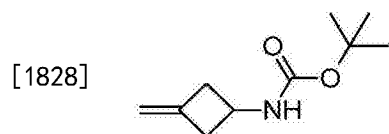
[1825]



[1826] 在室温将氢氧化钾(12.29g, 219mmol)添加至3-亚甲基环丁烷甲腈(5.10g, 54.8mmol)在EtOH(27.4mL)和水(27.4mL)中的溶液中, 且将反应混合物在回流加热16h。冷却后, 真空去除EtOH, 添加冰, 且反应混合物用浓盐酸酸化至pH=1。反应混合物用EtOAc萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩以得到标题化合物(6.37g, 99%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.82(dt, J=9, 2Hz, 4H), 3.04(p, J=8Hz, 1H), 4.76(p, J=2Hz, 2H), 12.20(br s,

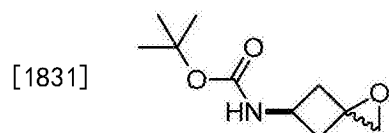
1H); LC-MS (LC-ES) M-H=111。

[1827] B. (3-亚甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯



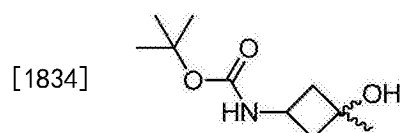
[1829] 在室温将三乙胺 (11.88mL, 85mmol) 添加至 3-亚甲基环丁烷甲酸 (6.37g, 56.8mmol) 在叔丁醇 (56.8mL) 中的溶液中, 然后添加二苯基磷酰基叠氮化物 (14.69mL, 68.2mmol) 且反应混合物在 85°C 在氮气下加热 17h。反应混合物用水淬灭且浓缩。反应混合物溶于乙醚, 用 10% 柠檬酸洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1:9) 洗脱以得到标题化合物 (6.08g, 55.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (s, 9H), 2.54–2.64 (m, 2H), 2.76–2.86 (m, 2H), 3.92 (h, J=8Hz, 1H), 4.76 (p, J=2Hz, 2H), 7.23 (d, J=7Hz, 1H)。

[1830] C. 1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸叔丁酯



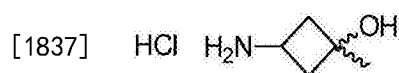
[1832] 在 0°C 将 3-氯过苯甲酸 (6.30g, 36.5mmol) 添加至 (3-亚甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (6.08g, 33.2mmol) 在 DCM (111mL) 中的溶液中且将反应混合物搅拌 4h。反应混合物用 10% 亚硫酸钠洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1:4 至 2:3) 洗脱以得到 1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸叔丁酯 (5.34g, 25.5mmol, 77% 产率) 和回收的起始材料 (0.98g, 16% 产率) 的 1:1 混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37 & 1.37 (s, 9H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.44–2.54 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.83 (h, J=8Hz, 0.5H), 3.94–4.06 (m, 0.5H), 7.24 (d, J=7Hz, 0.5H), 7.34 (d, J=6Hz, 0.5H)。

[1833] D. (3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯



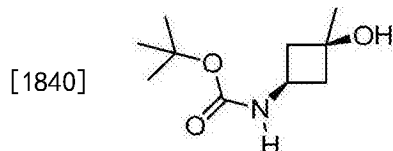
[1835] 在 0°C 在氮气下将三乙基硼氢化锂 (34.8mL, 34.8mmol) 在 THF (1.0M) 中的溶液添加至 1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸叔丁酯 (5.34g, 26.8mmol) 在 THF (89mL) 中的溶液中且将反应混合物在 0°C 搅拌 3h。反应混合物用水淬灭, 添加固体碳酸钾, 然后用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (2:3 至 1:1) 洗脱以得到标题化合物 (5.36g, 25.3mmol, 94% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.17 (s, 1.5H), 1.19 (s, 1.5H), 1.35 (s, 9H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 2H), 3.46 (h, J=8Hz, 0.5H), 3.99 (h, J=8Hz, 0.5H), 4.70 (br s, 0.5H), 4.83 (br s, 0.5H), 7.00 (d, J=6Hz, 1H); LC-MS (ES-MS) M+H=202。

[1836] E. 3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐



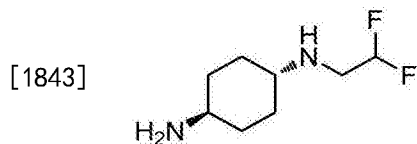
[1838] 在室温将4.0M盐酸(33.3mL,133mmol)在二噁烷中的溶液添加至(3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(5.36g,26.6mmol)在MeOH(33.3mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(3.83g,26.4mmol,99%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.22(s,1.5H),1.25(s,1.5H),2.04-2.14(m,2H),2.14-2.26(m,2H),3.15(s,0.5H),3.20-3.32(m,0.5H),3.56(s,0.5H),3.66-3.78(m,0.5H),8.09(br s,3H); LC-MS(LC-ES) M+H=102。

[1839] 中间体52:(顺-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯

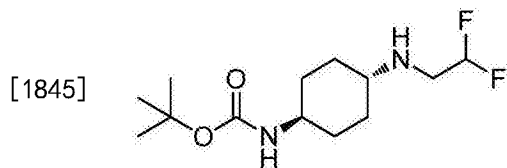


[1841] 在140℃将氯化铯(III)七水合物(80.165g,215mmol)在高真空干燥过夜。将粉末冷却至室温且在搅拌下添至包含THF(400mL)的1L Morton烧瓶中。将浆液搅拌60分钟且冷却至-78℃。添加甲基锂(乙醚中的1.6M溶液,135mL,216mmol)且将混合物在-78℃搅拌60分钟。经60分钟滴加(3-氧代环丁基)氨基甲酸叔丁酯(20.021g,108mmol)在THF(200mL)中的溶液,且所得混合物在-78℃搅拌2.5h。将反应倒入饱和氯化铵水溶液(400mL)和水(400mL)的混合物中。分离两层且水层用EtOAc(3x 200mL)萃取。合并的有机物用盐水(1x 100mL)洗涤,用硫酸镁干燥且浓缩。粗残余物通过硅胶色谱法纯化,用30-80%EtOAc/庚烷梯度洗脱以提供标题化合物(18.663g,86%),其为白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ1.35(s,3H),1.43(s,9H),1.98(t,J=9Hz,2H),2.41-2.54(m,3H),3.72(d,J=7Hz,1H),4.74(br s,1H)。

[1842] 中间体53:反式-N1-(2,2-二氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐



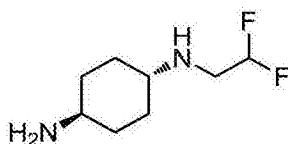
[1844] A.(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



[1846] 在室温将DIEA(1.63mL,9.33mmol)添加至(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,4.67mmol)在1,4-二噁烷(7.70mL)中的溶液中,然后添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯(1.20g,5.60mmol)且将反应混合物在70℃搅拌16h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(3:2)洗脱以得到标题化合物(0.791g,2.70mmol)。¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ0.97(dq,J=13,3Hz,2H),1.11(dq,J=14,3Hz,2H),1.35(s,9H),1.73(m,3H),1.82(d,J=12Hz,2H),2.28(m,1H),2.85(tt,J=16,5Hz,2H),3.13(m,1H),5.90(dt,J=56,5Hz,1H),6.68(d,J=8Hz,1H); LCMS:ES+ve m/z 279[M+H]⁺。

[1847] B.反式-N1-(2,2-二氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

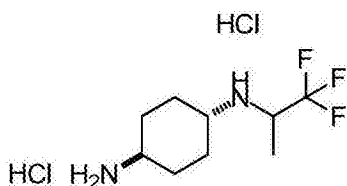
[1848]



[1849] 在室温将4.0M盐酸(7.10mL,28.4mmol)在二噁烷中的溶液添加至(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.791g,2.84mmol)在MeOH(7.10mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌20h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(0.705g,2.67mmol)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.35(q,J=13Hz,2H),1.45(q,J=13Hz,2H),2.01(d,J=11Hz,2H),2.13(d,J=11Hz,2H),2.95(m,2H),3.32-3.58(m,2H),6.48(tt,J=54,3Hz,1H),9.61(br s,2H);LCMS:ES+ve m/z 179[M+H]⁺。

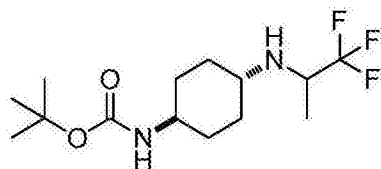
[1850] 中间体54:反式-N1-(1,1,1-三氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

[1851]



[1852] A. (反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

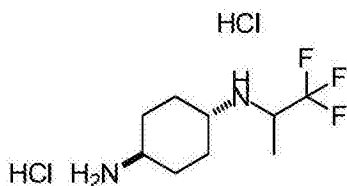
[1853]



[1854] 在室温将DIEA(1.646mL,9.43mmol)添加至(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.01g,4.71mmol)在1,4-二噁烷(7.78mL)中的溶液中,然后添加三氟甲磺酸1,1,1-三氟丙-2-基酯(1.392g,5.66mmol)且将反应混合物在70℃搅拌16h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:4)洗脱以得到标题化合物(0.9062g,58.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.98(dq,J=11Hz,2H),1.11(dq,J=13,3Hz,2H),1.11(d,J=7Hz,3H),1.35(s,9H),1.66-1.82(m,4H),1.82-1.90(m,1H),2.30-2.44(m,1H),3.06-3.18(m,1H),3.28(h,J=7Hz,1H),6.66(d,J=8Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=311。

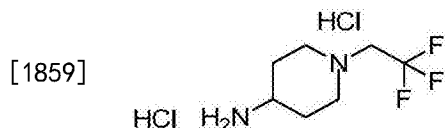
[1855] B. 反式-N1-(1,1,1-三氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

[1856]

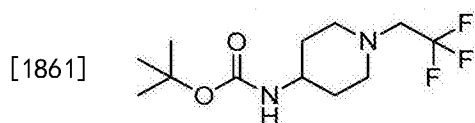


[1857] 在室温将4.0M盐酸(7.30mL,29.2mmol)在二噁烷中的溶液添加至(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.9062g,2.92mmol)在MeOH(7.30mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(0.8173g,2.74mmol,94%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.26-1.70(m,6H),1.99(br s,3H),2.14(br s,2H),2.93(br s,1H),3.15(br s,1H),4.41(br s,1H),8.08(br s,3H),9.56(br s,1H),10.25(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=211。

[1858] 中间体55:1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二盐酸盐

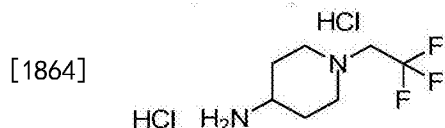


[1860] A. (1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



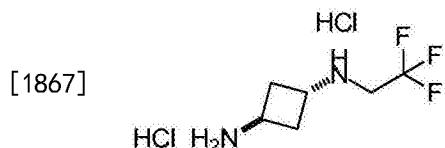
[1862] 在室温将DIEA (0.640mL, 3.67mmol) 添加至吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.3679g, 1.837mmol) 在1,4-二噁烷 (3.03mL) 中的溶液中, 然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯 (0.512g, 2.204mmol) 且将反应混合物在75℃搅拌7天。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:4) 洗脱以得到标题化合物 (0.501g, 92% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (s, 9H), 1.37 (dq, J=12, 4Hz, 2H), 1.64 (br d, J=11Hz, 2H), 2.30 (dt, J=11, 2Hz, 2H), 2.83 (br d, J=12Hz, 2H), 3.09 (q, J=10Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 6.76 (d, J=8Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=283.

[1863] B. 1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-胺二盐酸盐

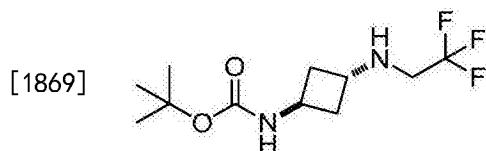


[1865] 在室温将4.0M盐酸 (4.44mL, 17.75mmol) 在二噁烷中的溶液添加至 (1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.501g, 1.775mmol) 在MeOH (4.44mL) 中的溶液中且将反应混合物搅拌17h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物 (0.4604g, 97% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.56 (br q, J=11Hz, 2H), 1.85 (br d, J=11Hz, 2H), 2.38-2.56 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 3H), 3.28 (br s, 2H), 4.95 (br s, 1H), 8.00 (br s, 3H); LC-MS (LC-ES) M+H=183.

[1866] 中间体56: 反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐



[1868] A. (反式-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



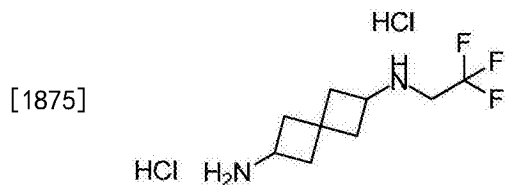
[1870] 在室温将DIEA (0.935mL, 5.37mmol) 添加至 (反式-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (0.50g, 2.68mmol) 在1,4-二噁烷 (4.43mL) 中的溶液中, 然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯 (0.748g, 3.22mmol) 且将反应混合物在75℃搅拌64h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (2:3) 洗脱以得到标题化合物 (0.649g, 86% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (s, 9H), 1.88-2.02 (m, 4H), 2.54-2.68 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 2H), 3.20-3.36 (m, 1H), 3.96 (h, J=7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=269.

[1871] B. 反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐

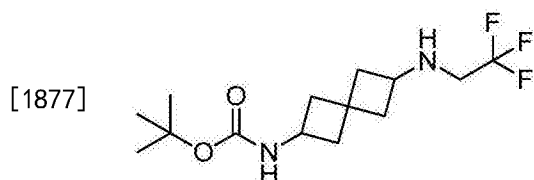


[1873] 在室温将4.0M盐酸(6.05mL, 24.20mmol)在二噁烷中的溶液添加至(反式-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.6493g, 2.420mmol)在MeOH(6.05mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(0.590g, 96%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.34-2.68(m, 4H), 3.88(br s, 3H), 4.38(br s, 1H), 8.34(br s, 3H), 10.50(br s, 2H); LC-MS(LC-ES) M+H=169。

[1874] 中间体57: N2-(2,2,2-三氟乙基)螺[3.3]庚烷-2,6-二胺二盐酸盐

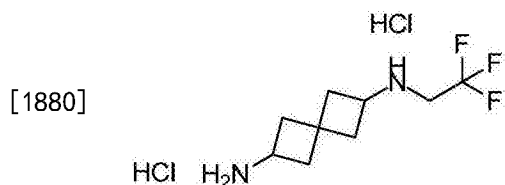


[1876] A. (6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯



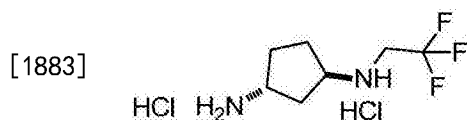
[1878] 在室温将DIEA(0.773mL, 4.44mmol)添加至(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.502g, 2.218mmol)在1,4-二噁烷(3.66mL)中的溶液, 然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(0.618g, 2.66mmol)且将反应混合物在75℃搅拌64h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(3:7)洗脱以得到标题化合物(0.5465g, 76%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.34(s, 9H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.76-1.86(m, 2H), 1.96-2.08(m, 2H), 2.14-2.26(m, 2H), 2.45(q, J=6Hz, 1H), 3.00-3.14(m, 3H), 3.77(h, J=8Hz, 1H), 7.02(d, J=8Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=309。

[1879] B. N2-(2,2,2-三氟乙基)螺[3.3]庚烷-2,6-二胺二盐酸盐

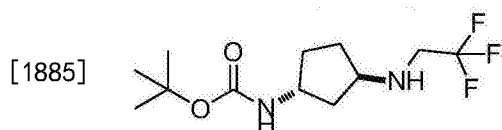


[1881] 在室温将4.0M盐酸(4.43mL, 17.72mmol)在二噁烷中的溶液添加至(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5465g, 1.772mmol)在MeOH(4.43mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌64h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(0.486g, 93%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.10-2.40(m, 8H), 3.50-4.00(m, 4H), 8.10(br s, 3H), 10.21(br s, 2H); LC-MS(LC-ES) M+H=209。

[1882] 中间体58: (1R,3R)-N1-(2,2,2-三氟乙基)环戊烷-1,3-二胺二盐酸盐

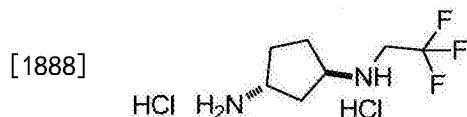


[1884] A. ((1R,3R)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯



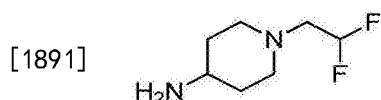
[1886] 在室温将DIEA (1.57mL, 8.99mmol) 添加至 ((1R,3R)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (900mg, 4.49mmol) 在1,4-二噁烷 (9mL) 中的溶液中, 然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯 (1252mg, 5.39mmol) 且将反应混合物在70℃搅拌18h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (10:90-60:40) 洗脱以得到标题化合物 (1.2g, 95%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.46 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.64-1.84 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 3.14 (q, J=10Hz, 2H), 3.33 (p, J=6Hz, 1H), 4.00-4.16 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H)。

[1887] B. (1R,3R)-N1-(2,2,2-三氟乙基)环戊烷-1,3-二胺二盐酸盐

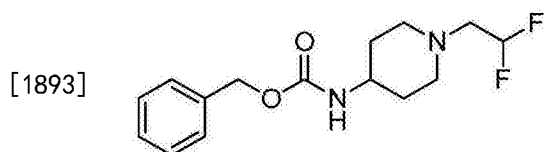


[1889] 将4N盐酸 (8mL, 32.0mmol) 在二噁烷中的溶液添加至 ((1R,3R)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 4.25mmol) 在DCM (1.5mL) 中的溶液。沉淀立即出现。添加更多DCM以使得可搅拌且将混合物在室温搅拌3h, 此时去除溶剂以得到标题化合物 (1.15g, 106%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.70-1.88 (m, 2H), 2.22-2.48 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H)。

[1890] 中间体59: 1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺

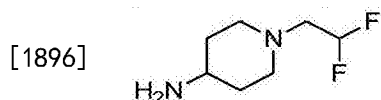


[1892] A. (1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯



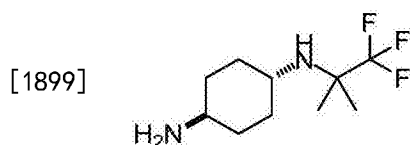
[1894] 在室温将DIEA (2.230mL, 12.80mmol) 添加至哌啶-4-基氨基甲酸苄酯 (1.00g, 4.27mmol) 在1,4-二噁烷 (6.31mL) 中的溶液中, 然后添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯 (1.097g, 5.12mmol) 且将反应混合物在85℃搅拌44h。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:1) 洗脱以得到标题化合物 (1.08g, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.68 (d, J=13Hz, 2H), 2.16 (t, J=10Hz, 2H), 2.66 (dt, J=16, 4Hz, 2H), 2.81 (br d, J=12Hz, 2H), 3.18-3.32 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 6.08 (tt, J=56, 4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8Hz, 1H), 7.26 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=298。

[1895] B. 1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺

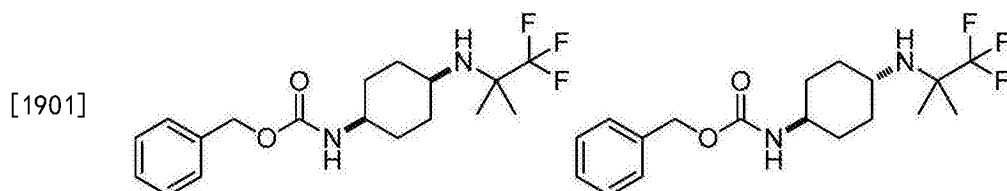


[1897] 在25℃在氮气氛围下将钨碳(0.039g, 0.362mmol)添加至(1-(2,2-二氟乙基)吡咯-4-基)氨基甲酸苄酯(1.08g, 3.62mmol)在MeOH(18.10mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌62h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.4898g, 78%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.19 (dq, J=10, 2Hz, 2H), 1.43 (br s, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.11 (dt, J=11, 2Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.64 (dt, J=16, 5Hz, 2H), 2.78 (dt, J=12, 4Hz, 2H), 6.08 (tt, J=56, 4Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=165。

[1898] 中间体60:反式-N1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)环己烷-1,4-二胺



[1900] A. (顺-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯



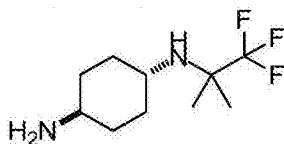
[1902] 在室温将1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺(1.02g, 8.02mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.984g, 8.02mmol)在1,2-二氯乙烷(40mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.024g, 0.401mmol)和4Å分子筛(8.0g)且将反应在50℃搅拌16h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.701g, 8.02mmol),且将反应混合物搅拌7天。反应混合物通过**Celite®**过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:3至1:1)洗脱以得到(顺-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.0468g, 1.6%产率)和(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.139g, 4.6%产率)。

[1903] (顺-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.18 (s, 6H), 1.38-1.62 (m, 8H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.14 (d, J=7Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=359。

[1904] (反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04-1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.66-1.78 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 7.15 (d, J=8Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=359。

[1905] B. 反式-N1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)环己烷-1,4-二胺

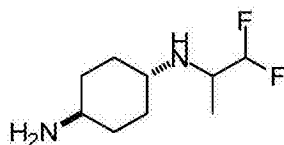
[1906]



[1907] 在25℃在氮气氛下将钯碳(5.61mg,0.053mmol)添加至(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.189g,0.527mmol)在MeOH(2.64mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16h。将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.1017g,68.8%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.96-1.08(m,2H),1.16(s,6H),1.24-1.40(m,2H),1.60-1.74(m,4H),2.34-2.46(m,1H),2.48-2.58(m,1H)。

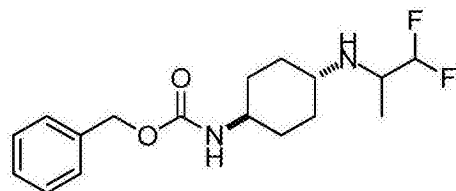
[1908] 中间体61:反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺

[1909]



[1910] A.(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯

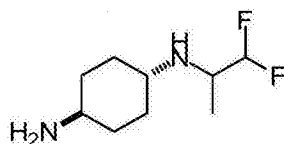
[1911]



[1912] 在室温将1,1-二氟丙-2-酮(3.13g,33.3mmol)添加至(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸苄酯(7.52g,30.3mmol)在1,2-二氯乙烷(151mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.091g,1.514mmol)和4Å分子筛(20.0g)且将反应在室温搅拌2h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.42g,30.3mmol),且将反应混合物搅拌20h。反应混合物通过**Celite®**过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:1)洗脱以得到标题化合物(8.41g,81%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.99(d,J=7Hz,3H),0.94-1.06(m,2H),1.08-1.22(m,2H),1.45(brs,1H),1.70-1.88(m,4H),2.36-2.48(m,1H),2.86-3.00(m,1H),3.14-3.28(m,1H),4.97(s,2H),5.74(dt,J=56,4Hz,1H),7.16(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=327。

[1913] B.反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺

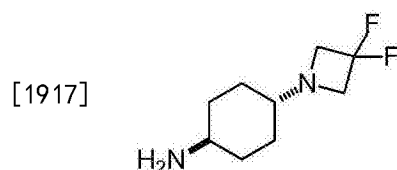
[1914]



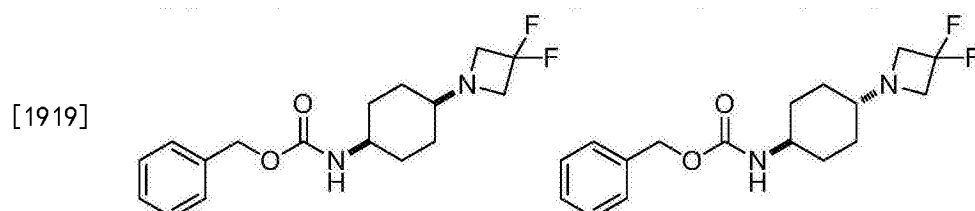
[1915] 在25℃在氮气氛下将钯碳(0.137g,1.288mmol)添加至(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(8.41g,25.8mmol)在MeOH(51.5mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌6h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(5.05g,97%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.90-1.04(m,4H),0.99(d,J=7Hz,3H),1.30-1.60(m,3H),1.62-1.84(m,4H),2.34-2.48(m,2H),2.86-3.00(m,1H),5.73(dt,J=56,4Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H

=193.

[1916] 中间体62:反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[1918] A. (顺-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯and (反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯

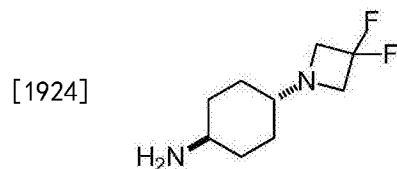


[1920] 在室温将3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.593g,4.58mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.03g,4.17mmol)在1,2-二氯乙烷(20.83mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.013g,0.208mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应在室温搅拌2h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.883g,4.17mmol),且将反应混合物搅拌16h。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(2:3)洗脱以得到(顺-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.3787g,26.6%产率)和(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5901g,41.5%产率)。

[1921] (顺-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.32-1.58(m,8H),2.24-2.30(m,1H),3.28-3.40(m,1H),3.46(t,J=12Hz,4H),4.98(s,2H),7.20(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=325.

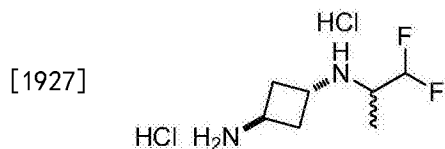
[1922] (反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ0.97(q,J=13Hz,2H),1.14(dq,J=13,3Hz,2H),1.68(br d,J=12Hz,2H),1.76(br d,J=12Hz,2H),2.03(t,J=10Hz,1H),3.16-3.30(m,1H),3.96(t,J=12Hz,4H),4.98(s,2H),7.18(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=325.

[1923] B.反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺

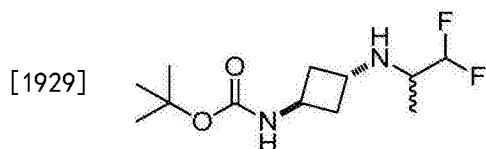


[1925] 在25℃在氮气氛下,将钯碳(0.019g,0.182mmol)添加至(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5901g,1.819mmol)在MeOH(9.10mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌3h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.3403g,93%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.88-1.02(m,4H),1.54(br s,2H),1.68-1.74(m,4H),1.96-2.06(m,1H),2.40-2.52(m,1H),3.48(t,J=12Hz,4H);LC-MS(LC-ES)M+H=191.

[1926] 中间体63:反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐

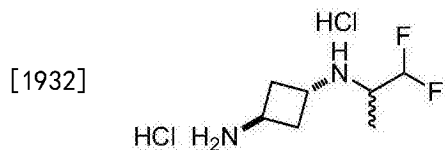


[1928] A. (反式-3-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



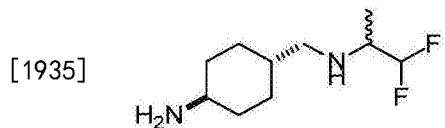
[1930] 在室温将1,1-二氟丙-2-酮(0.279g,2.96mmol)添加至(反式-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.5014g,2.69mmol)在1,2-二氯乙烷(13.46mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(8.08mg,0.135mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应在室温搅拌2h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.571g,2.69mmol),且将反应混合物搅拌20h。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:1)洗脱以得到标题化合物(0.6269g,84%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ0.98(d, J=7Hz, 3H), 1.35(s, 9H), 1.86-2.04(m, 5H), 2.66-2.82(m, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.86-3.98(m, 1H), 5.75(dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.10(d, J=7Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=265.

[1931] B. 反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐

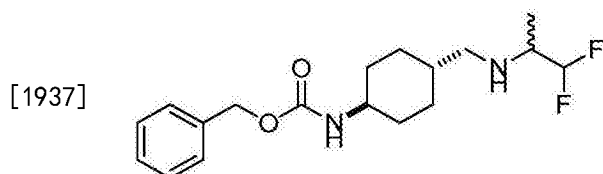


[1933] 在室温将4.0M盐酸(5.93mL,23.72mmol)在二噁烷中的溶液添加至(反式-3-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.6269g,2.372mmol)在MeOH(5.93mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到标题化合物(0.5510g,93%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.26(d, J=7Hz, 3H), 2.36-2.50(m, 2H), 2.54-2.76(m, 2H), 3.72(m, 1H), 3.88(br s, 1H), 4.10(br s, 1H), 6.39(t, J=54Hz, 1H), 8.30(br s, 3H), 10.02(br s, 1H), 10.11(br s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=165.

[1934] 中间体64:反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己烷胺



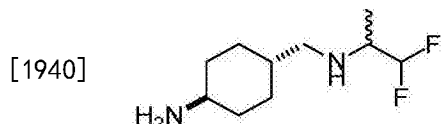
[1936] A. (反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)氨基甲酸苄酯



[1938] 在室温将1,1-二氟丙-2-酮(0.394g,4.19mmol)添加至(反式-4-(氨基甲基)环己

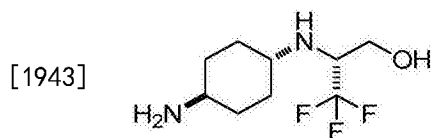
基)氨基甲酸苄酯(1g,3.81mmol)在1,2-二氯乙烷(19.06mL)(也误添加了N-甲基吡咯烷酮)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.011g,0.191mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应混合物在室温搅拌2h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.808g,3.81mmol),且将反应混合物搅拌2天。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用EtOAc萃取,然后用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物(包含N-甲基吡咯烷酮)通过硅胶色谱法使用EtOAc:己烷(10:90-50:50)纯化以得到标题化合物(510mg,39.3%产率),其为白色固体。TLC中具有较低点的级分也作为(反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)氨基甲酸苄酯(302mg,0.887mmol,23.3%产率)收集。LC-MS(LC-ES)M+H=341。

[1939] B. 反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己烷胺

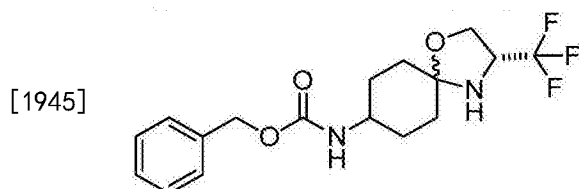


[1941] 将10%钯碳(237mg,0.223mmol)添加至(反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)氨基甲酸苄酯(505mg,1.484mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中,且将混合物脱气,然后在氢气囊搅拌过夜,此时混合物通过Celite®过滤且所得滤液真空浓缩以得到标题化合物(296mg,97%产率),其为油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ0.86-0.98(m,2H),1.06-1.20(m,5H),1.30-1.44(m,1H),1.76-1.92(m,4H),2.40-2.50(m,2H),2.52-2.64(m,1H),2.76-2.92(m,1H),5.66(dt,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=207。

[1942] 中间体65: (R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



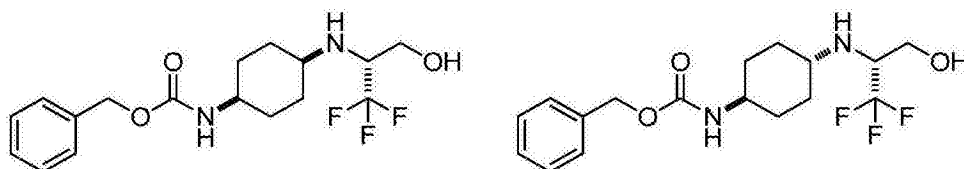
[1944] A. (R)-(3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯



[1946] 在室温将(R)-2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(0.676g,4.08mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.01g,4.08mmol)在苯(40.8mL)中的溶液中且反应用Dean-Stark分离器加热16h。然后,将反应混合物冷却,添加饱和碳酸氢钠,用乙醚萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(2:3)洗脱以得到被~10%的起始酮污染的标题化合物(1.21g,70.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.32-1.80(m,8H),3.62-4.04(m,4H),4.98&4.99(s,2H),7.20&7.24(d,J=8Hz,1H),7.34-7.40(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=359。

[1947] B. (顺-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯

[1948]



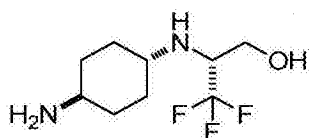
[1949] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠 (0.481g, 2.269mmol) 添加至 ((3R)-3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基) 氨基甲酸苄酯 (0.8130g, 2.269mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (11.34mL) 中的溶液中, 然后添加乙酸 (6.81mg, 0.113mmol) 且将反应搅拌 64h。反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1:1) 洗脱以得到 (顺-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸苄酯 (0.3625g, 26.6% 产率) 和 (反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸苄酯 (0.3917g, 45.5% 产率)。

[1950] (顺-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸苄酯: ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.40-1.70 (m, 8H), 2.34-2.46 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.97 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.20 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) $M+H=361$ 。

[1951] (反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸苄酯: ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.14 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.92 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 4.96 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.15 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) $M+H=361$ 。

[1952] C. (R)-2-((反式-4-氨基环己基) 氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

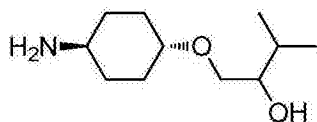
[1953]



[1954] 在 25°C 在氮气氛下将钯碳 (0.012g, 0.109mmol) 添加至 (反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸苄酯 (0.3917g, 1.087mmol) 在 MeOH (5.43mL) 中的溶液中。然后, 将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗, 然后搅拌 16h。然后, 将容器重复抽真空且用氮气吹洗, 通过 Celite® 过滤, 且浓缩以得到标题化合物 (0.2481g, 96% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.06 (m, 4H), 1.62-1.88 (m, 7H), 2.36-2.50 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 4.96 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=227$ 。

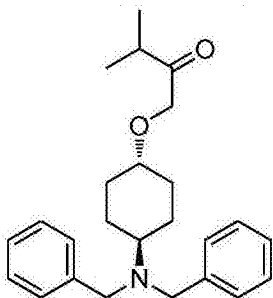
[1955] 中间体 66: 1-((反式-4-氨基环己基) 氧基)-3-甲基丁-2-醇

[1956]



[1957] A. 1-((反式-4-(二苄基氨基) 环己基) 氧基)-3-甲基丁-2-酮

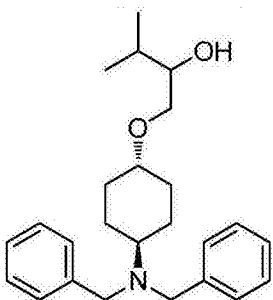
[1958]



[1959] 将2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(中间体47, 步骤B) (1.2g, 3.03mmol) 在THF (10mL) 中在0℃氮气下搅拌, 然后缓慢添加异丙基氯化镁在THF中的1.3M溶液 (3.5mL, 4.55mmol)。将反应在0℃搅拌约10分钟, 然后温热至室温保持1h。将反应再冷却至0℃且用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。有机物用EtOAc萃取且用水洗涤然后用盐水洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为黄色油状物 (1.18g, 3.11mmol)。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.03-1.19 (m, 8H) 1.44 (m, 2H) 1.90 (d, J=13Hz, 2H) 2.09 (d, J=12Hz, 2H) 2.50 (tt, J=12, 3Hz, 1H) 2.75 (m, 1H) 3.23 (tt, J=11, 4Hz, 1H) 3.59 (s, 4H) 4.22 (s, 2H) 7.18 (m, 2H) 7.26 (t, J=7Hz, 4H) 7.31-7.37 (m, 4H)。LCMS: ES+ve m/z 381 [M+H]⁺。

[1960] B.1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-3-甲基丁-2-醇

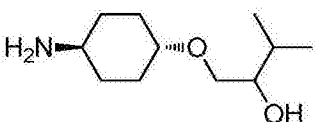
[1961]



[1962] 将1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-3-甲基丁-2-酮 (0.558g, 1.470mmol) 在THF (3.5mL) 中在0℃氮气下搅拌, 然后缓慢添加1.0M LAH在THF中的溶液 (1.5mL, 1.5mmol)。将反应搅拌1h, 然后用水 (0.05mL) 淬灭, 然后用15% aq. NaOH (0.05mL) 和水 (0.15mL) 相继淬灭。淬灭后, 该反应用EtOAc稀释且用水洗涤, 然后用盐水洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩以得到标题化合物 (540mg, 1.42mmol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (d, J=7Hz, 3H) 0.96 (d, J=7Hz, 3H) 1.17 (m, 2H) 1.39 (m, 2H) 1.69 (dq, J=13, 7Hz, 1H) 1.92 (d, J=13Hz, 2H) 2.07 (m, 2H) 2.54 (m, 1H) 3.19 (tt, J=11, 4Hz, 1H) 3.30 (m, 1H) 3.43 (ddt, J=8, 6, 3Hz, 1H) 3.53 (dd, J=9, 3Hz, 1H) 3.62 (s, 4H) 7.21 (m, 2H) 7.30 (m, 4H) 7.36 (m, 4H)。LCMS: ES+ve m/z 382 [M+H]⁺。

[1963] C.1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-3-甲基丁-2-醇

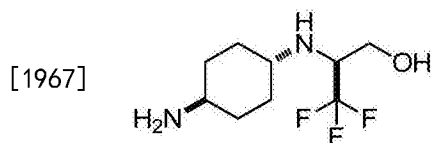
[1964]



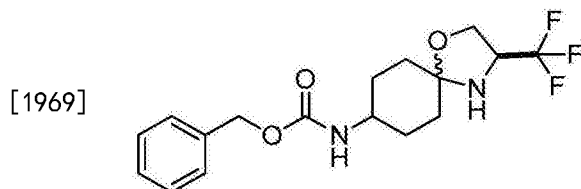
[1965] 1-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)-3-甲基丁-2-醇 (0.54g, 1.415mmol) 和 20wt% Pearlman 催化剂 (0.199g, 0.283mmol) 在EtOH (15mL) 中在H₂气氛(气囊)搅拌2h。反应通过Celite®过滤且垫用EtOAc冲洗。滤液在减压下浓缩以得到标题化合物, 其为无色油状

物。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.93 (d, J=7Hz, 6H), 1.11-1.34 (m, 4H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.64 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.52 (m, 1H)。

[1966] 中间体67: (S)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

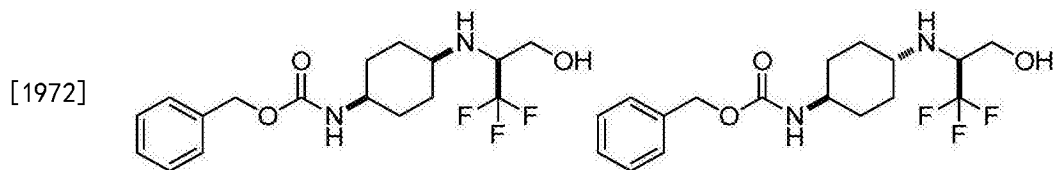


[1968] A. (S)-3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯



[1970] 在室温将(S)-2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(0.676g, 4.08mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.01g, 4.08mmol)在苯(40.8mL)中的溶液中且反应用Dean-Stark分离器加热16h。然后,将反应混合物冷却,添加饱和碳酸氢钠,用乙醚萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩以得到标题化合物(1.52g, 99%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32-1.80 (m, 8H), 3.62-4.04 (m, 4H), 4.98&4.99 (s, 2H), 7.20&7.24 (d, J=8Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=359。

[1971] B. (顺-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯

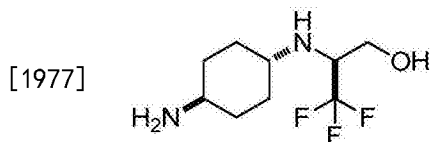


[1973] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(0.899g, 4.24mmol)添加至((3S)-3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯(1.52g, 4.24mmol)在1,2-二氯乙烷(21.21mL)中的溶液中,然后添加乙酸(0.013g, 0.212mmol)且将反应搅拌4h。反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:1)洗脱以得到(顺-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5875g, 36.5%产率)和(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.7712g, 47.9%产率)。

[1974] (顺-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38-1.70 (m, 8H), 1.72-1.78 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 4.97 (t, J=6Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.20 (d, J=7Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=361。

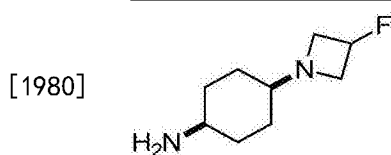
[1975] (反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (q, J=13Hz, 2H), 1.14 (q, J=13Hz, 2H), 1.72-1.92 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 4.96 (t, J=6Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.15 (d, J=8Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=361。

[1976] C. (S)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

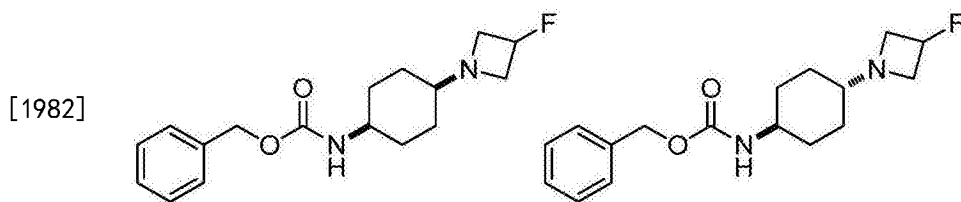


[1978] 在25℃在氮气氛下将钯碳(0.023g,0.214mmol)添加至(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.7712g,2.140mmol)在MeOH(7.13mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.5036g,99%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.92-1.06(m,4H),1.46-1.88(m,7H),2.36-2.50(m,2H),3.16-3.28(m,1H),3.40-3.50(m,1H),3.54-3.64(m,1H),4.97(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=227。

[1979] 中间体68:顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[1981] A. (顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯



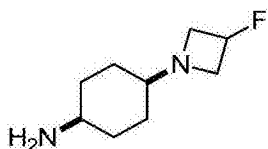
[1983] 在室温将3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.506g,4.54mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.02g,4.12mmol)在1,2-二氯乙烷(20.62mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.012g,0.206mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应在室温搅拌2h。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.874g,4.12mmol),且将反应混合物搅拌66h。反应混合物通过**Celite®**过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(0:1至1:9)洗脱以得到(顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5051g,30.0%产率)和(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6475g,46.1%产率)。

[1984] (顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.28-1.54(m,8H),2.12-2.20(m,1H),2.88-3.00(m,2H),3.26-3.38(m,1H),3.42-3.52(m,2H),4.97(s,2H),5.09(dp,J=58,5Hz,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=307。

[1985] (反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.91(q,J=13Hz,2H),1.13(q,J=13Hz,2H),1.68(br d,J=12Hz,2H),1.75(br d,J=12Hz,2H),1.92(tt,J=11,3Hz,1H),2.92-3.04(m,2H),3.14-3.26(m,1H),3.42-3.52(m,2H),4.98(s,2H),5.07(dp,J=58,5Hz,1H),7.14(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=307。

[1986] B. 顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基) 环己烷胺

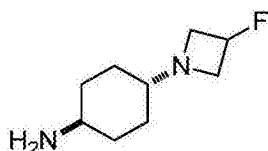
[1987]



[1988] 在25℃在氮气氛围下将钯碳(0.018g, 0.165mmol)添加至(顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基) 环己基) 氨基甲酸苄酯(0.5051g, 1.649mmol) 在MeOH(5.50mL) 中的溶液中。然后, 将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗, 然后搅拌16h。然后, 将容器重复抽真空且用氮气吹洗, 通过Celite®过滤, 且浓缩以得到标题化合物(0.2627g, 79%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.24-1.48(m, 8H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.21(br s, 2H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.86-2.98(m, 2H), 3.44-3.54(m, 2H), 5.09(dp, J=58, 5Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=173。

[1989] 中间体69: 反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基) 环己烷胺

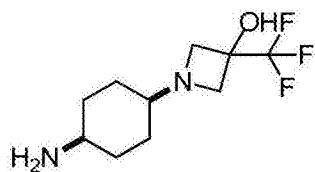
[1990]



[1991] 在25℃在氮气氛围下将钯碳(0.022g, 0.211mmol)添加至(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基) 环己基) 氨基甲酸苄酯(0.6475g, 2.113mmol, 中间体68, 步骤A) 在MeOH(7.04mL) 中的溶液中。然后, 将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗, 然后搅拌17h。然后, 将容器重复抽真空且用氮气吹洗, 通过Celite®过滤, 且浓缩以得到标题化合物(0.3991g, 99%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ0.82-1.04(m, 4H), 1.58-1.74(m, 6H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.38-2.50(m, 1H), 2.90-3.02(m, 2H), 3.42-3.52(m, 2H), 5.06(dp, J=58, 5Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=173。

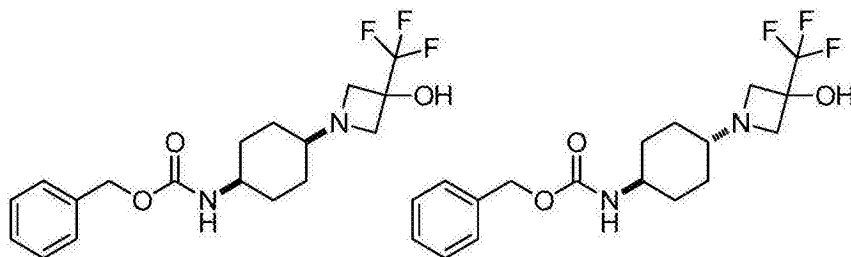
[1992] 中间体70: 1-(顺-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基) 氮杂环丁烷-3-醇

[1993]



[1994] A. (顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基) 氮杂环丁烷-1-基) 环己基) 氨基甲酸苄酯和(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基) 氮杂环丁烷-1-基) 环己基) 氨基甲酸苄酯

[1995]

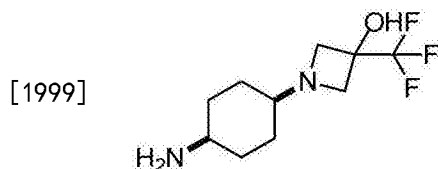


[1996] 在室温将3-(三氟甲基) 氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(0.806g, 4.54mmol)添加至(4-氧代环己基) 氨基甲酸苄酯(1.02g, 4.12mmol) 在1,2-二氯乙烷(20.62mL) 中的溶液中且搅拌5分钟, 然后添加乙酸(0.012g, 0.206mmol) 和4Å分子筛(4.0g) 且将反应在室温搅拌2h。然

后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.874g,4.12mmol),且将反应混合物搅拌66h。反应混合物通过**Celite®**过滤,添加饱和碳酸氢钠,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(3:2至1:0)洗脱以得到(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6099g,37.7%产率)和(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6234g,38.6%产率)。(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.28-1.58(m,8H),2.14-2.22(m,1H),3.03(d,J=9Hz,2H),3.26-3.40(m,1H),3.41(d,J=9Hz,2H),4.98(s,2H),6.77(s,1H),7.19(d,J=7Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=373。

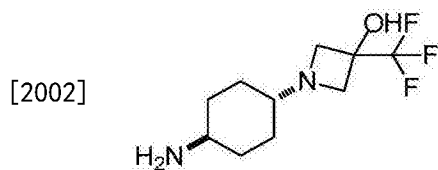
[1997] (反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.91(dq,J=13,3Hz,2H),1.13(dq,J=13,3Hz,2H),1.68(br d,J=12Hz,2H),1.75(dd,J=13,3Hz,2H),1.94(tt,J=11,3Hz,1H),3.06(d,J=9Hz,2H),3.21(qt,J=8,4Hz,1H),3.43(d,J=9Hz,2H),4.98(s,2H),6.78(s,1H),7.15(d,J=8Hz,1H),7.26-7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES)M+H=373。

[1998] B.1-(顺-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇



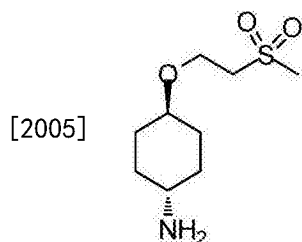
[2000] 在25℃在氮气氛下将钯碳(0.017g,0.164mmol)添加至(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6099g,1.638mmol)在MeOH(5.46mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.3807g,93%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.24-1.48(m,8H),2.10-2.18(m,1H),2.64-2.72(m,1H),3.03(d,J=9Hz,2H),3.41(d,J=9Hz,2H),4.08(br s,2H),6.79(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=239。

[2001] 中间体71:1-(反式-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇

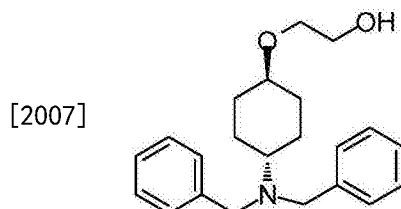


[2003] 在25℃在氮气氛下将钯碳(0.018g,0.167mmol)添加至(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6234g,1.674mmol,中间体70,步骤A)在MeOH(5.58mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16h。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过**Celite®**过滤,且浓缩以得到标题化合物(0.4144g,99%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.87(q,J=13Hz,2H),0.97(q,J=13Hz,2H),1.60-1.74(m,4H),1.93(tt,J=11,4Hz,1H),2.10(br s,2H),2.46(tt,J=11,4Hz,1H),3.05(d,J=9Hz,2H),3.43(d,J=9Hz,2H),6.80(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=239。

[2004] 中间体72:反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺

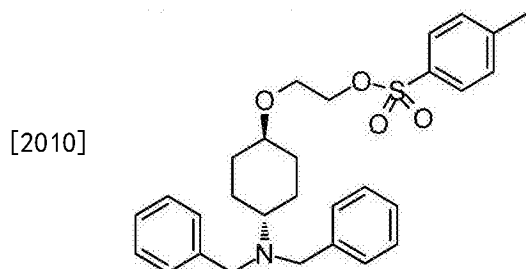


[2006] A. 2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙醇



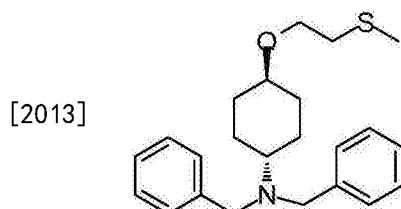
[2008] 向2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(中间体42,步骤B)(500mg,1.221mmol)在THF(50mL)中的溶液中滴加LAH(1.0M在THF中)(4.88mL,4.88mmol)且将反应在室温搅拌过夜。将反应在冰浴中冷却至0℃且通过缓慢滴加水(0.5mL)在THF(25mL)中的溶液,然后滴加1M NaOH(0.5mL)淬灭。盐通过Celite®过滤去除且用EtOAc清洗垫子。THF在减压下去除且水层用EtOAc(3X 50mL)萃取。合并的有机层通过棉布过滤且蒸发以得到标题化合物(400mg,97%)。MS(ESI)m/z 340(M+1)。

[2009] B. 4-甲基苯磺酸2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙基酯



[2011] 向2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙醇(400mg,1.178mmol)在DCM(60mL)中的溶液中添加三乙胺(1.642mL,11.78mmol)、对甲苯磺酰氯(247mg,1.296mmol)和DMAP(14.40mg,0.118mmol)。将反应在室温搅拌4h,然后用DCM稀释且用水洗涤,然后用盐水洗涤。将有机物合并,且吸收至硅胶上。粗物质通过硅胶色谱法纯化(5-25%EtOAc/己烷)以得到标题化合物(400mg,69%)。MS(ESI)m/z 494(M+1)。

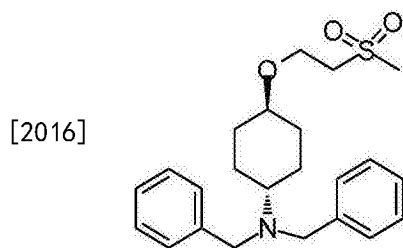
[2012] C. 反式-N,N-二苄基-4-(2-(甲基硫基)乙氧基)环己烷胺



[2014] 向4-甲基苯磺酸2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙基酯(400mg,0.810mmol)在DMF中的溶液中添加甲硫醇钠(142mg,2.026mmol)且将反应在室温搅拌过夜。该反应用EtOAc(50mL)稀释且用水洗涤(2X50mL)。有机层然后吸收至硅胶上且通过硅胶色

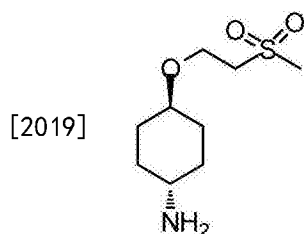
谱法纯化 (5-30%EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (250mg, 83%)。MS (ESI) m/z 370 (M+1)。

[2015] D. 反式-N,N-二苄基-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺



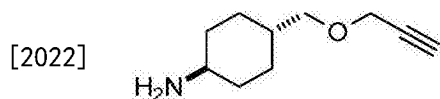
[2017] 向反式-N,N-二苄基-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺 (300mg, 0.812mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中添加 Oxone® (1248mg, 2.029mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。反应然后在室温搅拌过夜。将反应添加至硫代硫酸钠的 10% 溶液 (100mL) 中且使之在室温搅拌 30 分钟。MeOH 在减压下去除且水层用 DCM (3X50mL) 萃取。有机层然后吸附至硅胶且通过硅胶色谱法纯化 (5-30%EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (250mg, 77%)。MS (ESI) m/z 402 (M+1)。

[2018] E. 反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺

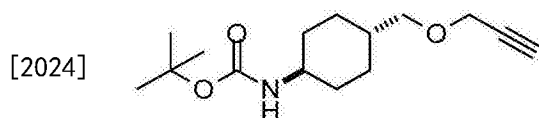


[2020] 向反式-N,N-二苄基-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺 (250mg, 0.623mmol) 在 EtOH (50mL) 中的 N₂ 脱气溶液中添加氢氧化钯碳 (43.7mg, 0.311mmol)。将反应抽真空, 然后在 H₂ 气囊下氢化过夜。去除氢气且反应混合物用 N₂ 吹洗。将催化剂使用 Celite® 垫过滤掉且残余物用 EtOH 冲洗。然后将滤液浓缩以得到标题化合物 (100mg, 73%)。MS (ESI) m/z 222 (M+1)。

[2021] 中间体73: 反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己烷胺, 盐酸盐

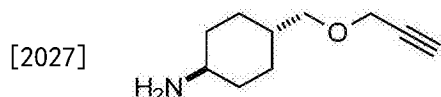


[2023] A. (反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



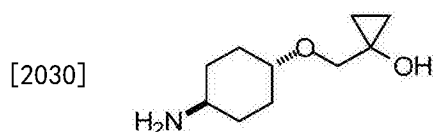
[2025] 向 (反式-4-(羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体43, 步骤B) (200mg, 0.872mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中添加 NaH (77mg, 1.92mmol, 60%) 且将混合物搅拌 1h。向其添加 3-溴丙-1-炔 (104mg, 0.872mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。反应在水中淬灭且用 EtOAc (3X) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (35mg, 15% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95-1.16 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.02 (d, J=9Hz, 2H), 2.41 (t, J=2Hz, 1H), 3.32 (d, J=7Hz, 2H), 4.12 (d, J=2Hz, 2H)。

[2026] B. 反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己烷胺盐酸盐

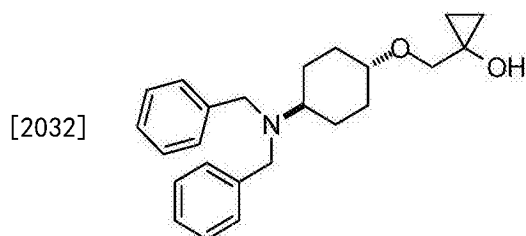


[2028] 向在冰上冷却的(反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 0.120mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl(0.120mL, 0.479mmol, 4M在二噁烷中)。移除冰且反应在室温搅拌4h。将反应浓缩以得到白色固体。NMR显示少量起始材料。向其添加二噁烷(1mL)和HCl(0.2mL, 4M在二噁烷中)且将混合物搅拌5h。将反应浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体(24mg, 98%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.86-1.16(m, 3H), 1.20-1.33(m, 1H), 1.73(d, J=5Hz, 3H), 1.93(d, J=10Hz, 1H), 2.91(d, J=4Hz, 1H), 3.19-3.27(m, 2H), 4.06-4.14(m, 2H)。

[2029] 中间体74: 1-(((反式-4-氨基环己基)氧基)甲基)环丙醇盐酸盐

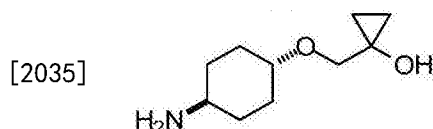


[2031] A.1-(((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)甲基)环丙醇



[2033] 向2-((反式-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(中间体42, 步骤B)(1000mg, 2.442mmol)在THF(28mL)中的溶液中添加异丙醇钛(IV)(1.00mL, 3.42mmol)。经30分钟向该混合物滴加乙基氯化镁(3.42mL, 6.84mmol)且将反应在室温搅拌过夜。反应在搅拌下通过添加水(25mL)淬灭, 过滤以去除ppt且滤液用EtOAc(3X)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-60% EtOAc-己烷梯度)以得到标题化合物, 其为白色固体(496mg, 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 0.45-0.54(m, 2H), 0.75-0.83(m, 2H), 1.10-1.22(m, 2H), 1.32-1.46(m, 2H), 1.91(d, J=12Hz, 2H), 2.03-2.10(m, 2H), 2.52(tt, J=12, 3Hz, 1H), 3.22(tt, J=11, 4Hz, 1H), 3.45(s, 2H), 3.59(s, 4H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.25-7.29(m, 4H), 7.32-7.37(m, 4H)。MS(ESI) m/z 366(M+1)。

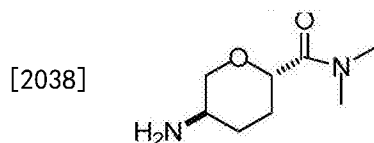
[2034] B.1-(((反式-4-氨基环己基)氧基)甲基)环丙醇, 盐酸盐



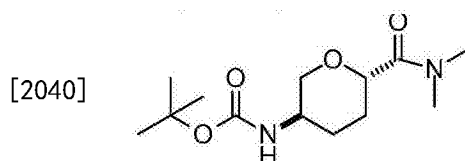
[2036] 将Fisher-porter瓶用N₂吹洗且添加1-(((反式)-4-(二苄基氨基)环己基)氧基)甲基)环丙醇(550mg, 1.505mmol)和EtOH(10mL)。在N₂气氛下添加Pearlman催化剂(106mg, 0.150mmol), 且将容器抽真空且用N₂吹洗, 然后在30psi H₂搅拌20h。将容器抽真空且用N₂吹洗, 通过Celite®垫过滤, 用MeOH洗涤, 且浓缩。残余物溶于THF(5mL)且向其添加4N HCl的二噁烷溶液(1mL), 搅拌3分钟后, 将混合物浓缩以得到标题化合物(331mg, 99%产率)。MS

(ESI) m/z 186 (M+1)。

[2037] 中间体75: 外消旋 (2S,5R) -5-氨基-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺, 盐酸盐

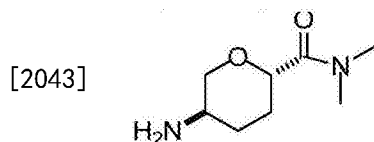


[2039] A. 外消旋 (6-(二甲基氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯



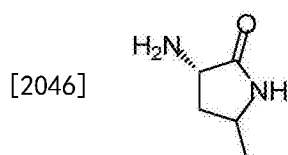
[2041] 向5-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(中间体49,步骤E)(100mg, 0.408mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.071mL, 0.408mmol)和HATU(155mg, 0.408mmol)。搅拌5分钟后,添加二甲基胺(0.204mL, 0.408mmol, 2M在THF中)且将反应在室温搅拌2.5h。反应在10mL水中淬灭且用EtOAc(3X)萃取。合并的有机物用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为稠油(71mg, 64%产率)。MS (ESI) m/z 273 (M+1)。

[2042] B. 外消旋 (2S,5R) -5-氨基-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺盐酸盐

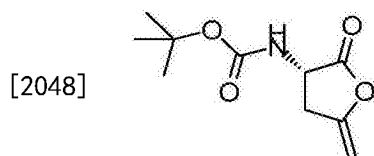


[2044] 向(6-(二甲基氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.257mmol)添加1,4-二噁烷(3mL),然后添加HCl(0.643mL, 2.57mmol, 4M在二噁烷中)。将混合物在室温搅拌过夜,且浓缩以得到标题化合物,其为白色固体(55mg, 103%产率)。MS (ESI) m/z 173 (M+1)。

[2045] 中间体76: (3S) -3-氨基-5-甲基吡咯烷-2-酮盐酸盐



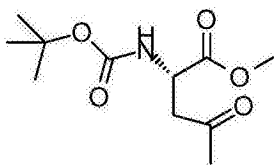
[2047] A. (S) - (5-亚甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[2049] 向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-炔酸(0.5g, 2.345mmol)在叔丁醇(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加溴化铜(I)(0.067g, 0.469mmol)。在室温搅拌24h后,粗反应物浓缩以得到标题化合物(0.5g, 100%),将其用于下一反应而不用进一步纯化。MS (ESI) m/z 158 (M-叔丁基+1)。

[2050] B. (S) -2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代戊酸甲酯

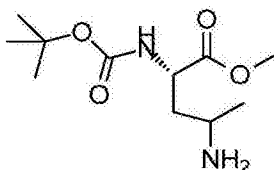
[2051]



[2052] (S)-5-亚甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.5g, 2.345mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液在室温搅拌 24h。反应混合物吸收至硅胶且通过硅胶色谱法纯化 (5-25% EtOAc/己烷) (使用 KMnO₄ 以确定哪些级分包含产物) 以得到标题化合物 (0.4g, 70%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.29-1.45 (m, 9H) 2.10 (s, 3H) 2.71-2.95 (m, 2H) 3.32 (s, 3H) 4.31-4.37 (m, 1H) 7.16 (d, J=8Hz, 1H) MS (ESI, 基本方法) m/z 246 (M+1)。

[2053] C. (2S)-4-氨基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸甲酯

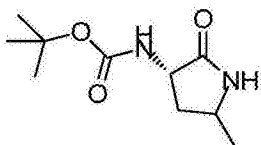
[2054]



[2055] 向 (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代戊酸甲酯 (0.4g, 1.631mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中添加乙酸铵 (1.006g, 13.05mmol) 和氰基硼氢化钠 (1.025g, 16.31mmol)。在室温搅拌 24h 后, 该反应在减压下浓缩且残余物用 NH₄Cl (25mL) 淬灭。水层用 10% MeOH/DCM (3X25mL) 萃取。合并的有机层然后通过棉填料过滤, 蒸发, 且运至环化步骤而不用进一步表征。

[2056] D: ((3S)-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

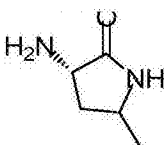
[2057]



[2058] 将 (2S)-4-氨基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸甲酯 (200mg, 0.812mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液在 90℃ 加热 24h。反应吸收至硅胶且通过硅胶色谱法纯化 (DCM 至 5% MeOH/DCM) (使用 KMnO₄ 以使产物显影) 以得到标题化合物 (90mg, 52%)。MS (ESI, 基本方法) m/z 215 (M+1)。

[2059] E: (3S)-3-氨基-5-甲基吡咯烷-2-酮盐酸盐

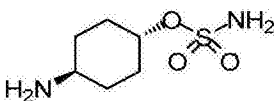
[2060]



[2061] 向 ((3S)-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (90mg, 0.420mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 4.0M HCl 的二噁烷溶液 (2.63mL, 10.50mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。粗反应在减压下浓缩且立即使用。

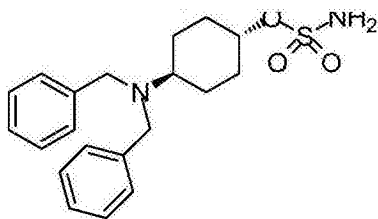
[2062] 中间体 77: 反式-氨基磺酸 4-氨基环己基酯

[2063]



[2064] A. 反式-氨基磺酸 4-(二苄基氨基)环己基酯

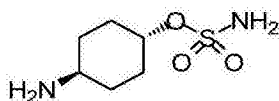
[2065]



[2066] 在0℃向氢化钠(122mg, 3.05mmol)在DMF(15mL)中的悬浮液中添加反式-4-(二苄基氨基)环己醇(300mg, 1.016mmol), 然后将反应在室温搅拌1h。然后, 反应然后放置回冰浴中且氨磺酰氯(176mg, 1.523mmol)作为在乙腈(2mL)中的溶液滴加。反应在室温搅拌3天。此时, 该反应用饱和NH₄Cl(25mL)淬灭, 且悬浮液用EtOAc(3X25mL)萃取。有机层然后吸收至硅胶且通过硅胶色谱法纯化(5-30%EtOAc/己烷)以得到标题化合物(250mg, 66%)。MS (ESI) m/z 375 (M+1)。

[2067] B. 反式-氨基磺酸4-氨基环己基酯

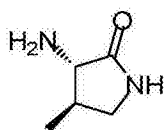
[2068]



[2069] 向反式-氨基磺酸4-(二苄基氨基)环己基酯(250mg, 0.668mmol)在EtOH(50mL)中的脱气溶液中添加氢氧化钡碳(18.75mg, 0.134mmol)且反应在室温在H₂气氛使用气囊氢化。反应通过Celite®过滤, 用MeOH冲洗, 且浓缩以得到标题化合物(90mg, 69%)。MS (ESI) m/z 195 (M+1)。

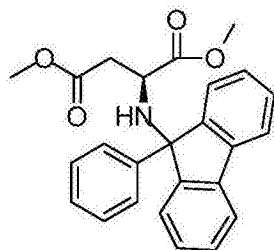
[2070] 中间体78: (3S, 4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮

[2071]



[2072] A. (S)-2-((9-苄基-9H-芴-9-基)氨基)琥珀酸二甲酯

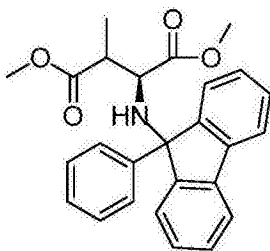
[2073]



[2074] 向(S)-2-氨基琥珀酸二甲酯盐酸盐(2.6g, 13.16mmol)在乙腈(100mL)中的悬浮液中添加硝酸铅(II)盐(4.36g, 13.16mmol)、磷酸钾(5.59g, 26.3mmol)和9-溴-9-苄基-9H-芴(5.07g, 15.79mmol)。反应在室温搅拌72h。将固体过滤且滤液用EtOAc(200mL)洗涤。粗物质然后吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化(5-30%EtOAc/己烷)以得到标题化合物(4.5g, 85%)。MS (ESI) m/z 402 (M+1)。

[2075] B. (3S)-2-甲基-3-((9-苄基-9H-芴-9-基)氨基)琥珀酸二甲酯

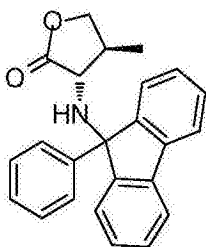
[2076]



[2077] 在 N_2 下向烘干烧瓶添加THF (60mL), 然后添加六甲基二硅基胺基钾 (1M在THF中, 2.242mL, 2.242mmol)。所得溶液然后冷却至 -78°C 。然后, 滴加(S)-2-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)琥珀酸二甲酯 (500mg, 1.245mmol) 在THF (5mL) 中的溶液且所得反应混合物在 -78°C 搅拌1h。此时, 添加碘甲烷 (0.234mL, 3.74mmol) 且将反应在 -78°C 搅拌直到通过TLC (25% EtOAc/己烷) 判断完成。该反应用饱和 NH_4Cl (50mL) 淬灭, 去除有机层, 水层用EtOAc (2X 50mL) 萃取, 且合并的有机萃取物吸收至硅胶上。然后将产物通过硅胶色谱法纯化 (2-20% EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (4.88g, 76%)。MS (ESI) m/z 416 ($M+1$)。

[2078] C. (3S, 4S)-4-甲基-3-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮

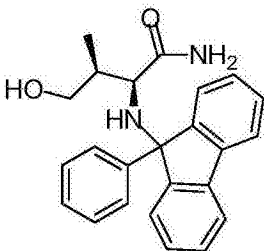
[2079]



[2080] 在 N_2 下向烘干烧瓶添加 (3S)-2-甲基-3-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)琥珀酸二甲酯 (4.88g, 11.75mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。在干冰/丙酮浴中将反应冷却至 -35°C 且在该温度平衡30min。然后, 滴加DIBAL-H (1.0M在己烷中) (35.2mL, 35.2mmol) 且所得反应在 -35°C 搅拌1h。反应然后用饱和 NH_4Cl (75mL) 淬灭, 分离有机层, 水层用EtOAc (2X 50mL) 反萃取。合并的有机层吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化 (5-50% EtOAc/己烷)。将未环化的醇产物分离且添加至DCM (100mL)。然后, 添加对甲苯磺酸 (2.234g, 11.75mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。反应用饱和 NaHCO_3 (25mL) 洗涤, 分离有机层, 且吸收至硅胶上。产物通过硅胶色谱法纯化 (5-40% EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (2.2g, 53%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 0.27 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H) 2.10-2.24 (m, 1H) 2.45-2.49 (m, 1H) 3.45 (dd, $J=10, 9\text{Hz}$, 1H) 3.59 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H) 4.10-4.21 (m, 1H) 7.14-7.56 (m, 11H) 7.80-7.91 (m, 2H) MS (ESI) m/z 378 ($M+\text{Na}$)。

[2081] D. (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)丁酰胺

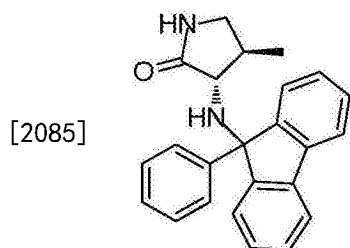
[2082]



[2083] 向氢氧化铵 (5.48mL, 141mmol) 在三氟乙醇 (20mL) 和THF (20mL) 中的溶液中添加 (3S, 4S)-4-甲基-3-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮 (2.5g, 7.03mmol)。反

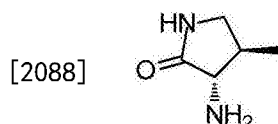
应在室温搅拌24h。该反应用EtOAc稀释,且移除水层。水层用EtOAc (2X 25mL) 萃取。合并的有机层吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化 (DCM至10%MeOH/DCM) 以得到标题化合物 (2.0g, 76%)。MS (ESI) m/z 373 (M+1)。

[2084] E. (3S, 4R) -4-甲基-3-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)吡咯烷-2-酮



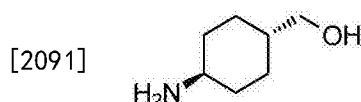
[2086] 向(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁基酯(2.38mL, 10.74mmol)在THF (50mL) 中的溶液中添加三丁基膦(5.43g, 26.8mmol)。反应在室温搅拌15分钟。然后,在0℃添加(2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)丁酰胺(2g, 5.37mmol)在THF (2mL) 中的溶液且所得反应在室温搅拌过夜。反应吸收至硅胶且通过硅胶色谱法纯化 (DCM至10%MeOH/DCM) 以得到标题化合物(1.3g, 68%)。MS (ESI) m/z 355 (M+1)。

[2087] F. (3S, 4R) -3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮



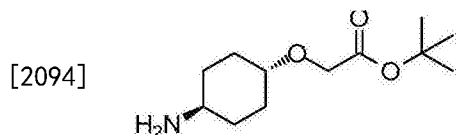
[2089] 向(3S, 4R)-4-甲基-3-((9-苯基-9H-芴-9-基)氨基)吡咯烷-2-酮(1.3g, 3.67mmol)在EtOAc (100mL) 中的N₂脱气溶液中添加钯碳(0.390g, 3.67mmol)且将反应在H₂气囊搅拌过夜。反应通过Celite®过滤,用EtOAc冲洗,且浓缩。粗物质(413mg, 99%产率)浓缩约1h,然后将胺偶联至合适的甲酸核。

[2090] 中间体79: ((反式)-4-氨基环己基) 甲醇, 盐酸盐



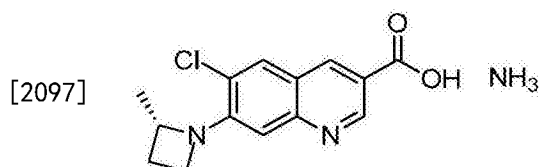
[2092] 向(反式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷甲酸甲酯(中间体43, 步骤B) (315mg, 1.374mmol)添加HCl (20mL, 80mmol) (4N在二噁烷中), 且将反应在室温搅拌6h。将混合物浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体(240mg, 105%产率), 将其使用而不用纯化。

[2093] 中间体80: 2-((反式-4-氨基环己基)氧基)乙酸叔丁酯

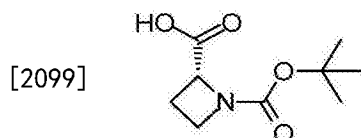


[2095] 向2-((反式-4-((二苄基氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(中间体42, 步骤B) (1000mg, 2.442mmol)添加EtOH (30mL) 和Pearlman催化剂(343mg, 0.488mmol)。烧瓶用N₂充分吹洗, 然后在H₂ (气囊) 搅拌72h。反应用N₂吹洗, 通过Celite®垫过滤, 用EtOH洗涤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为稠油(582mg, 104%产率)。MS (ESI) m/z 230 (M+1)。

[2096] 中间体81: (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

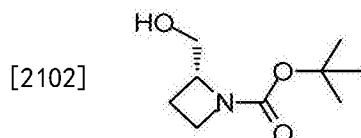


[2098] A. (R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸



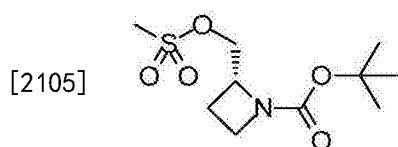
[2100] 在0℃将焦碳酸二叔丁基酯(11.33g, 51.9mmol)在1,4-二噁烷(49.5mL)中的溶液添加至(R)-氮杂环丁烷-2-甲酸(5.00g, 49.5mmol)在1,4-二噁烷(49.5mL)和水(49.5mL)中的溶液且将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,添加乙醚,添加10%柠檬酸,用EtOAc萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩以得到标题化合物(7.87g, 75%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.34 (s, 9H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 3.83 (q, J=8Hz, 1H), 4.42 (dd, J=9.5Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=200。

[2101] B. (R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



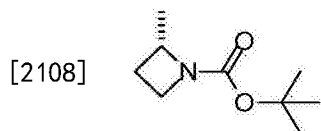
[2103] 在0℃将三甲基甲硅烷基氯(13.52mL, 156mmol)缓慢添加至2.0M硼氢化锂(39.1mL, 78mmol)在THF中的溶液且将反应混合物在室温搅拌30分钟。冷却至0℃后,滴加(R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(7.87g, 39.1mmol)在THF(78mL)中的溶液且将反应在室温搅拌2h。反应混合物用MeOH淬灭,然后用水淬灭,然后浓缩。反应混合物用EtOAc萃取,用饱和氯化钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱以得到标题化合物(1.44g, 18.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.35 (s, 9H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.54-3.74 (m, 3H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.72 (t, J=6Hz, 1H)。

[2104] C. (R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[2106] 在0℃将三乙胺(1.286mL, 9.23mmol)添加至(R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.44g, 7.69mmol)在DCM(15.38mL)中的溶液,然后滴加甲磺酰氯(0.595mL, 7.69mmol)且将反应在室温搅拌16h。反应混合物用饱和碳酸氢钠处理,用DCM萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3)洗脱以得到标题化合物(1.95g, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.37 (s, 9H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.60-3.76 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 2H); LC-MS (LC-ES) M-H=266。

[2107] D. (S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



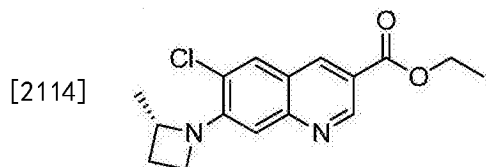
[2109] 在0℃在氮气下将三乙基硼氢化锂(29.4mL, 29.4mmol)在THF(1.0M)中的溶液添加至(R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.95g, 7.35mmol)在THF(7.35mL)中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌3h。然后在0℃将反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取,用10%柠檬酸洗涤,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(1:4)洗脱以得到标题化合物(0.9826g, 74.2%产率)。应小心因为产物为挥发性的。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.27(d, J=6Hz, 3H), 1.35(s, 9H), 1.66-1.80(m, 1H), 2.18-2.34(m, 1H), 3.64-3.80(m, 2H), 4.14-4.26(m, 1H)。

[2110] E. (S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐



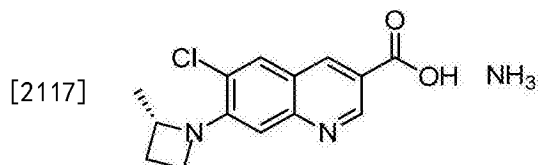
[2112] 在室温将2.0M HCl(11.48mL, 22.95mmol)在乙醚中的溶液添加至(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.9826g, 5.74mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到(S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(0.6389g, 46.6%产率),被分解产物污染。该产物为低分子量且可能为挥发性的且运至下一步而不用进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.41(d, J=7Hz, 3H), 2.04-2.16(m, 1H), 2.36-2.48(m, 1H), 3.71(dt, J=10, 6Hz, 1H), 3.81(q, J=9Hz, 1H), 4.41(h, J=7Hz, 1H), 8.70(br s, 2H)。

[2113] F. (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[2115] 在室温将DIEA(0.847mL, 4.85mmol)添加至6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体28, 步骤E)(0.3075g, 1.212mmol)在EtOH(6.06mL)中的溶液中。然后,添加(S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(0.222g, 2.061mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热2h且浓缩。将反应混合物溶于DCM,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:3)洗脱以得到标题化合物(0.1579g, 40.6%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35(t, J=7Hz, 3H), 1.38(d, J=6Hz, 3H), 1.92-2.02(m, 1H), 2.46-2.52(m, 1H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.36(q, J=7Hz, 2H), 4.36-4.46(m, 1H), 4.52-4.64(m, 1H), 7.04(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.74(d, J=2Hz, 1H), 9.13(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=305。

[2116] G. (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐

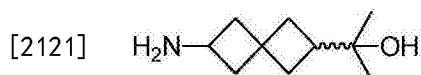


[2118] 在室温将氢氧化锂(0.036g, 1.512mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-

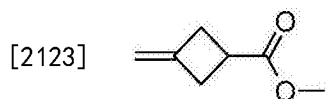
1-基) 喹啉-3-甲酸乙酯 (0.1536g, 0.504mmol) 在 MeOH (4.03mL) 和水 (1.008mL) 中的溶液中且将反应混合物在 60℃ 搅拌 4h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过 RP HPLC 纯化, 用含有 0.1% 氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95:100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.1289g, 83% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (d, J=6Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 3.80 (q, J=8Hz, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52 (h, J=7Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.55 (d, J=2Hz, 1H), 9.14 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=275。

[2119] 中间体 82

[2120] 外消旋 2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基) 丙-2-醇

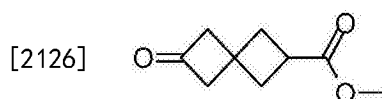


[2122] A. 3-亚甲基环丁烷甲酸甲酯



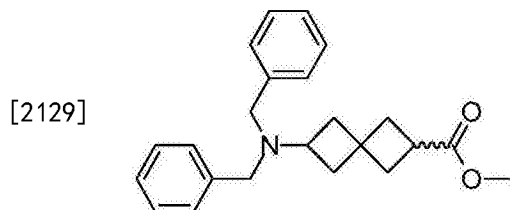
[2124] 向 3-亚甲基环丁烷甲酸 (11.6g, 103mmol) 和碳酸铯 (70.8g, 217mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (350mL) 混合物添加碘甲烷 (17.6g, 124mmol)。搅拌过夜后, 反应在乙醚和水之间分配, 分离有机层且水层用乙醚 (3X) 萃取。合并的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤且浓缩以得到标题化合物 (10.9g, 84%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.85-2.92 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.77-4.82 (m, 2H)。

[2125] B. 6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯



[2127] 向 3-亚甲基环丁烷甲酸甲酯 (5.0g, 39.6mmol) 的乙酸甲酯 (45mL) 溶液添加铜粉 (2.77g, 43.6mmol) 和锌粉 (5.70g, 87mmol)。向该混合物经 2h 滴加 2, 2, 2-三氯乙酰氯 (4.86mL, 43.6mmol) 和三氯化磷 (0.37mL, 4.0mmol) 的乙酸甲酯 (45mL) 溶液。3h 后, 将反应冷却至 0℃, 添加额外的锌粉 (5.70g, 87mmol), 然后以保持温度低于 7℃ 的速率滴加乙酸 (22.7mL, 400mmol)。反应缓慢温热至室温且搅拌过夜后通过 Celite® 过滤, 用乙酸乙酯清洗。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (2X 200mL) 小心洗涤 (警告: 气体逸出), 且水层用 1:1 乙酸乙酯: 乙醚 (2X 100mL) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤且浓缩, 且残余物在硅胶上纯化, 用 0%-50% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱。将合适的级分合并, 在减压下蒸发且真空放置以得到标题化合物 (4.10g, 61%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.38-2.48 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 3H), 3.68 (s, 3H)。

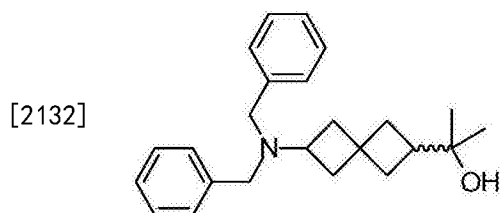
[2128] C. 外消旋 6-(二苄基氨基) 螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯



[2130] 向 6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯 (3.89g, 23.1mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液添加二苄基胺 (4.67mL, 24.29mmol)。10 分钟后, 将反应冷却至 0℃, 且三乙酰氧基硼氢化钠

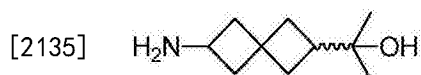
(7.35g, 34.7mmol) 作为固体经10分钟分批添加, 然后添加4-5滴冰醋酸。反应温热至室温。4h后, 反应混合物用水 (20mL) 稀释, 用乙醚 (200mL) 萃取且用饱和碳酸氢钠 (100mL) 洗涤。水层用乙醚 (1X 100mL) 萃取且合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤且浓缩, 且残余物在硅胶上纯化, 用0%-50% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱。将合适的级分合并, 在减压下蒸发且真空放置以得到标题化合物 (5.00g, 62%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.92 (m, 2H), 1.97-2.34 (m, 6H), 2.90-3.09 (m, 2H), 3.35-3.51 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 7.09-7.44 (m, 10H); LC-MS (LC-ES) M+H=350.

[2131] D. 外消旋2-(6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇



[2133] 在0℃向6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯 (5.00g, 14.3mmol) 在乙醚 (200mL) 中的溶液中添加甲基氯化镁在乙醚中的3.0M溶液 (15.7mL, 47.2mmol)。30分钟后, 将混合物温热至室温保持70分钟, 冷却至0℃, 用3N盐酸淬灭且在饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 和乙醚 (100mL) 之间分配。分离水层且用乙酸乙酯100mL 萃取。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤且浓缩, 且残余物在硅胶上纯化, 用0%-100% 乙酸乙酯: 己烷梯度洗脱。将合适的级分合并, 在减压下蒸发, 且真空放置以得到标题化合物 (4.65g, 93%), 其为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (s, 6H), 1.66-1.97 (m, 7H), 2.05-2.31 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 1H), 3.45 (s, 4H), 7.09-7.41 (m, 10H); LC-MS (LC-ES) M+H=350.

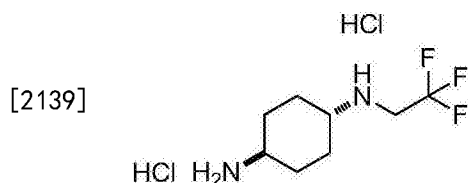
[2134] E. 外消旋2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇



[2136] 在氮气氛, 向2-(6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇 (4.10g, 11.7mmol) 和乙醇 (100mL) 添加20%氢氧化钡 (329mg, 2.35mmol), 且将容器抽真空且用氮气吹洗, 然后在35psi氢气下搅拌过夜。将容器抽真空且用氮气吹洗且混合物通过Celite®垫过滤且用甲醇冲洗。将滤液浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体 (2.18g, 定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.07 (d, J=1Hz, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.74-1.97 (m, 4H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 1H), 3.30 (p, J=8Hz, 1H)。

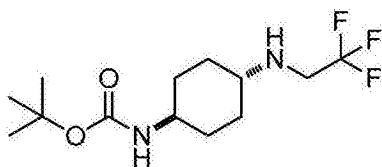
[2137] 中间体83

[2138] 反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐



[2140] A. (反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

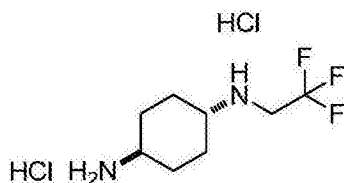
[2141]



[2142] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.759mL, 4.35mmol) 添加至反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.4658g, 2.174mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (4.67mL) 中的溶液中, 然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯 (0.605g, 2.61mmol) 且将反应混合物在65℃搅拌64小时。将反应混合物浓缩且残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95至100:0) 洗脱。浓缩后, 残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (2:3) 洗脱以得到 (反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.4926g, 1.579mmol, 72.7% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99 (q, J=13Hz, 2H), 1.11 (q, J=13Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.72 (br d, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 2.15 (q, J=7Hz, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 3H), 6.69 (d, J=8Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=297。

[2143] B. 反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

[2144]

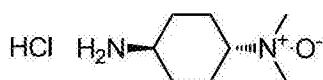


[2145] 在室温将4.0M盐酸 (4.16mL, 16.62mmol) 在二噁烷中的溶液添加至 (反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.4926g, 1.662mmol) 在乙醇 (4.16mL) 中的溶液中且将反应混合物搅拌20小时。将反应混合物浓缩以得到反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐 (0.4435g, 1.565mmol, 94% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (p, J=12Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 2.01 (d, J=11Hz, 2H), 2.13 (br s, 2H), 2.95 (br s, 1H), 3.07 (br s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 8.07 (br s, 3H), 9.97 (br s, 2H); LC-MS (LC-ES) M+H=197。

[2146] 中间体84

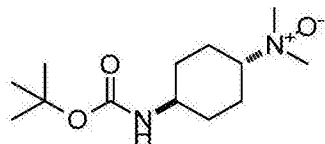
[2147] 反式-4-氨基-N,N-二甲基环己烷氧化胺盐酸盐

[2148]



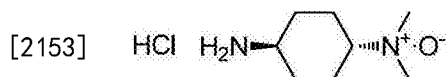
[2149] A. 反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺

[2150]



[2151] 在室温, 将碳酸氢铵 (0.412g, 5.21mmol) 添加至过氧化氢 (1.012g, 10.42mmol) 在水 (5.21mL) 中的溶液且搅拌15分钟。然后, 添加 (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺 (0.5291g, 1.946mmol, 93% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.19 (q, J=13Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.49 (q, J=13Hz, 2H), 1.87 (br d, J=12Hz, 2H), 2.17 (br d, J=12Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.08-3.26 (m, 2H), 6.75 (br d, J=7Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=259。

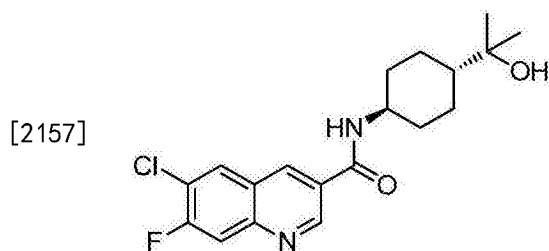
[2152] B.反式-4-氨基-N,N-二甲基环己烷氧化胺盐酸盐



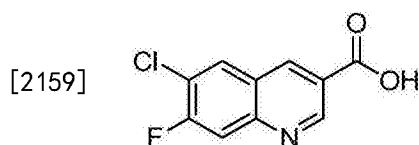
[2154] 在室温将4.0M盐酸(2.048mL,8.19mmol)在二噁烷中的溶液添加至反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺(0.5291g,2.048mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到粗反式-4-氨基-N,N-二甲基环己烷氧化胺盐酸盐(0.3963g,1.934mmol,94%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.43(q,J=12Hz,2H),1.63(q,J=12Hz,2H),2.10(br d,J=13Hz,2H),2.22(br d,J=12Hz,2H),2.96-3.06(m,1H),3.39(s,6H),3.62-3.74(m,1H),8.20(br s,3H);LC-MS(LC-ES)M+H=159。

[2155] 中间体85

[2156] 6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

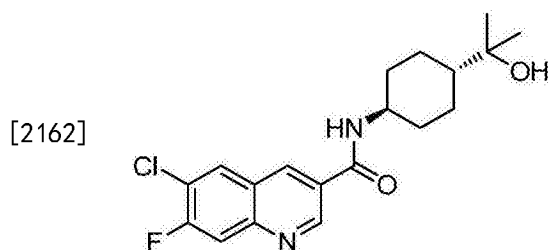


[2158] A.6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸



[2160] 向6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体28E)(200mg,0.788mmol)在四氢呋喃(4.393mL)和甲醇(4.393mL)中的溶液中添加氢氧化钠(134mg,3.34mmol)在水(1mL)中的溶液,随后沉淀在溶液中析出,且将反应在室温搅拌且通过LC-MS周期监测。将反应混合物浓缩至水相且用1M盐酸酸化至pH~3-4,其引起固体沉淀。将混合物搅拌几分钟,然后固体通过真空过滤收集且相继用己烷洗涤且在高真空干燥过夜以得到6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸(115mg,0.510mmol,65%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.93(d,J=10Hz,1H),8.36(d,J=8Hz,1H),8.99(s,1H),9.40(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=225。

[2161] B.6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

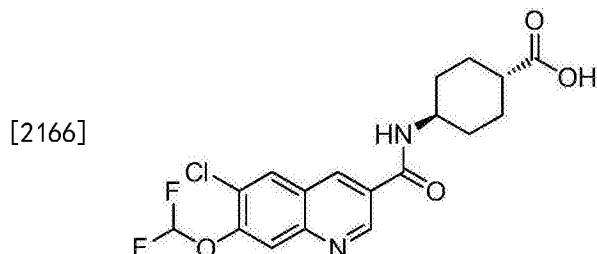


[2163] 将6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸(87mg,0.386mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3.472mL),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.101mL,0.578mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(183mg,0.482mmol)。搅拌几分钟后,添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(91mg,0.578mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.101mL,0.578mmol)。所得溶液在室温搅拌。起始材料消耗后,添加水以析出作为沉淀的产物,然后将其真空过滤以得到

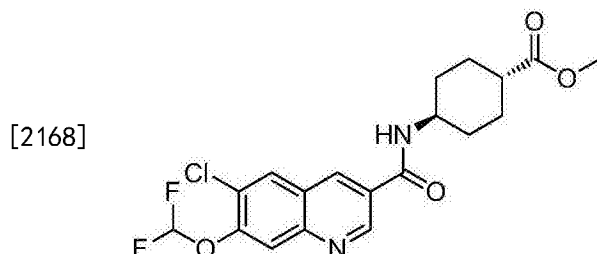
6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (91mg, 0.225mmol, 58% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.20 (s, 7H), 1.23-1.54 (m, 6H), 1.90-2.22 (m, 4H), 3.90 (br s, 1H), 7.90 (d, J=10Hz, 1H), 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=365。

[2164] 中间体86

[2165] (反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸

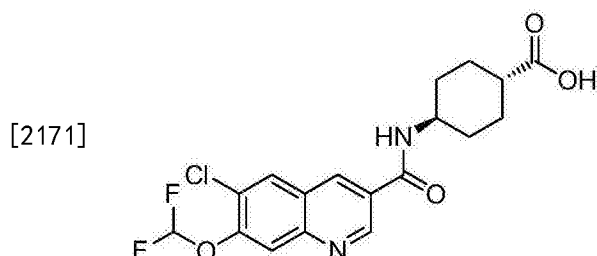


[2167] A. (反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯



[2169] 将6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (219mg, 0.800mmol), (反式)-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐 (233mg, 1.201mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.559mL, 3.20mmol) 悬浮于N,N-二甲基甲酰胺 (2.80mL), 然后添加丙基膦酸酐溶液 (50wt%在乙酸乙酯中) (0.953mL, 1.601mmol)。起始材料消耗后, 饱和碳酸氢钠 (2mL) 用于淬灭反应, 然后将其再搅拌1小时。进行乙酸乙酯 (3X 10mL) 萃取且有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且真空浓缩。将残余物纯化, 使用硅胶色谱法, 用0-30%乙酸乙酯:己烷洗脱以得到(反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯 (100mg, 0.242mmol, 30% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.40-1.55 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.12 (t, J=11Hz, 4H), 2.38 (t, J=12Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (t, J=12Hz, 1H), 6.94-7.47 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=413。

[2170] B. (反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸

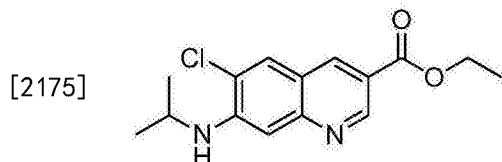


[2172] 将(反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯 (100mg, 0.242mmol) 悬浮于四氢呋喃 (2.95mL): 甲醇 (2.95mL) 溶液。向该溶液添加氢氧化钠 (48.4mg, 1.211mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。所得溶液在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。反应混合物真空汽提 (stripped down) 且酸化以得到反应混合物中的白色沉淀。将沉淀真空

过滤且干燥以得到(反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸(89mg, 0.212mmol, 88%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.31 (br s, 1H), 1.41-1.54 (m, 2H), 1.62 (q, J=12Hz, 2H), 2.13 (d, J=10Hz, 4H), 2.33 (t, J=12Hz, 1H), 3.95 (t, J=12Hz, 1H), 6.94-7.43 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=399。

[2173] 中间体87

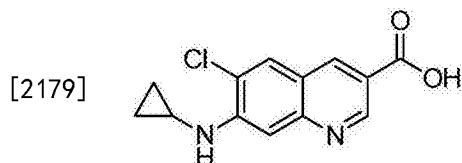
[2174] 6-氯-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯



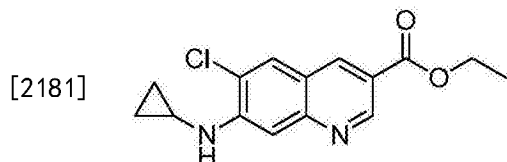
[2176] 将6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体28E)(100mg, 0.394mmol)、丙-2-胺(0.067mL, 0.788mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.344mL, 1.971mmol)悬浮于乙腈(0.920mL), 加热至95℃过夜, 且随后通过LC-MS监测。溶液在减压下浓缩且溶于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液。溶液倒入分液漏斗且进行乙酸乙酯萃取。合并有机层, 过滤, 且真空浓缩以得到棕色固体。将残余物纯化, 使用硅胶色谱法, 用0-25%乙酸乙酯:己烷洗脱以得到6-氯-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯(88mg, 0.301mmol, 76%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.34 (d, J=6Hz, 6H), 1.42 (t, J=7Hz, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.39 (q, J=7Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=293。

[2177] 中间体88

[2178] 6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸

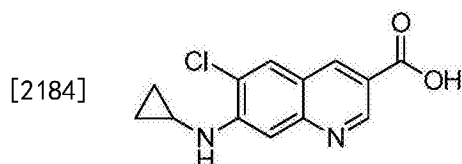


[2180] A. 6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯



[2182] 将6-氯-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(中间体28E)(100mg, 0.394mmol)、环丙烷胺(0.082mL, 1.183mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.344mL, 1.971mmol)悬浮于乙腈(0.920mL), 且加热至85℃。随后, 将0.4mL环丙基胺添加至溶液, 然后将其加热至100℃且随后通过LC-MS监测。溶液在减压下浓缩, 然后溶于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液。所得溶液倒入分液漏斗且进行乙酸乙酯萃取。合并有机层, 过滤, 且真空浓缩以得到标题化合物(122mg, 0.420mmol, 106%粗产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.11-1.24 (m, 4H), 1.48 (t, J=7Hz, 3H), 2.27-2.41 (m, 1H), 4.50 (q, J=7Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 9.12 (d, J=3Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.50 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=290。

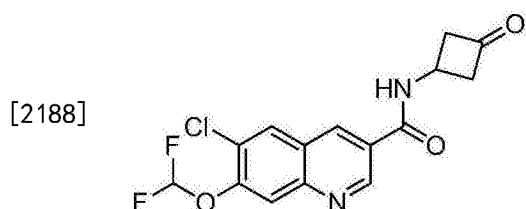
[2183] B. 6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸



[2185] 将6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯(122mg, 0.420mmol)溶于四氢呋喃(2.208mL)和甲醇(2.208mL),然后缓慢添加氢氧化钠(84mg, 2.098mmol)水溶液。将反应在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。将混合物真空浓缩至水相且随后用1M盐酸溶液酸化,然后产物作为固体析出。将固体过滤且真空干燥过滤以得到6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸(54mg, 0.185mmol, 44%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.65-0.75 (m, 2H), 0.90-0.98 (m, 2H), 2.64 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 263。

[2186] 中间体89

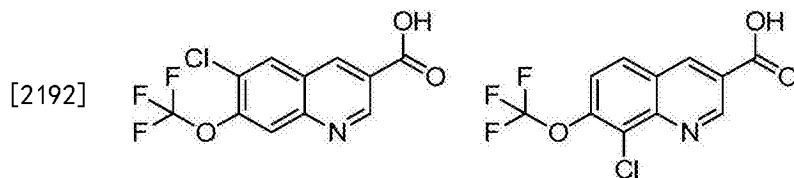
[2187] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺



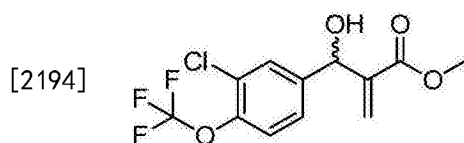
[2189] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(125mg, 0.457mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4.116mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.120mL, 0.685mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(217mg, 0.571mmol),将其搅拌3-5分钟,然后添加3-氨基环丁酮盐酸盐(61.1mg, 0.503mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.239mL, 1.371mmol)。将反应搅拌且随后通过LC-MS监测。添加水且沉淀在溶液中析出,将其真空过滤以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺(87mg, 0.230mmol, 50%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 3.26-3.36 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.59-4.77 (m, 1H), 6.97-7.45 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 341。

[2190] 中间体90

[2191] 6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸



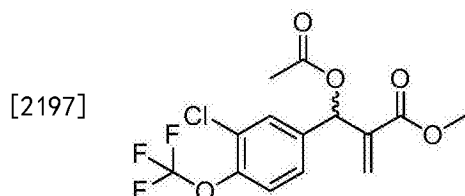
[2193] A. 2-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯



[2195] 向3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.90g, 8.46mmol)添加1,4-二噁烷:水(1:1)(0.500mL)、丙烯酸甲酯(2.33mL, 25.4mmol)和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(0.949g,

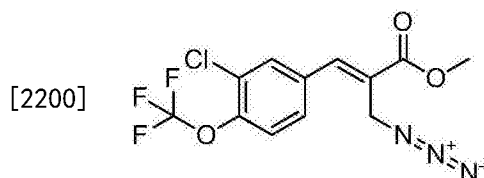
8.46mmol)。将反应在室温搅拌且通过TLC监测(8:2己烷:乙酸乙酯)。完成后(18h),添加水(10mL)且反应转移至分液漏斗且用二氯甲烷(3X 30mL)萃取。将有机级分合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩。粗物质油通过正相色谱法纯化(硅胶,40g ISCO,己烷:乙酸乙酯(95:5至8:2))以得到标题化合物,其为褐色油状物(2.19g,7.03mmol,83%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ3.63(s,3H),5.48(d,J=4Hz,1H),6.00-6.08(m,2H),6.27(d,J=1Hz,1H),7.40(dd,J=8,2Hz,1H),7.53(dd,J=8,1Hz,1H),7.58(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES) M+H-H₂O=293。

[2196] B. 2-(乙酰氧基(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)丙烯酸甲酯



[2198] 向2-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯(2.10g,6.76mmol)在二氯甲烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加乙酸酐(0.765mL,8.11mmol),然后添加4-二甲氨基吡啶(0.206g,1.69mmol)。该反应通过TLC监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(2h),该反应用水淬灭(10mL)。混合物转移至分液漏斗且用二氯甲烷(25mL,3X)萃取。该萃取物用硫酸钠干燥,浓缩至最少体积,且通过色谱法纯化(ISCO系统,24g硅胶柱,(9:1至8:2)己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物,其为澄清油状物(1.86g,5.27mmol,78%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ2.13(s,3H),3.69(s,3H),6.00(d,J=1Hz,1H),6.39(s,1H),6.52(s,1H),7.48(dd,J=9,2Hz,1H),7.60(dd,J=9,1Hz,1H),7.70(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES) M-OAc=293。

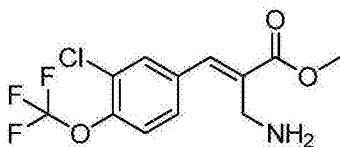
[2199] C. (E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯



[2201] 在室温向2-(乙酰氧基(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)丙烯酸甲酯(1.60g,4.54mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL)的搅拌无色溶液中添加叠氮化钠(0.590g,9.07mmol),其形成悬浮液。该反应通过TLC监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(20min),反应转移至具有水(25mL)的分液漏斗且用乙醚(25mL,4X)萃取。将有机级分收集,用硫酸钠干燥,且过滤。将滤液浓缩至褐色油状物,溶于最少的二氯甲烷且通过色谱法纯化(ISCO,硅胶,9:1己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物,其为褐色油状物(1.52g,4.53mmol,100%产率),其为褐色油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ3.83(s,3H),4.22(s,2H),7.58(dd,J=9,2Hz,1H),7.70(dd,J=9,1Hz,1H),7.83(d,J=2Hz,1H),7.90(s,1H);LC-MS(LC-ES) M+H-N₂=308。

[2202] D. (E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯

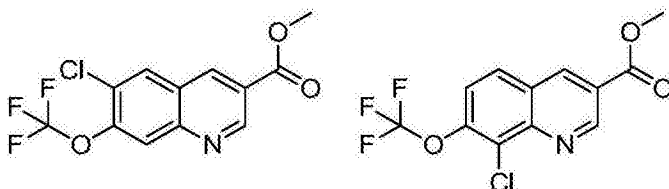
[2203]



[2204] 在室温向(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(1.52g, 4.53mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加聚合物支持的三苯基膦(2.28g, 6.79mmol), 其形成棕色悬浮液。反应通过LC-MS监测, 完成后(24h), 将水(15mL)添加至悬浮液, 且将反应液处理(5分钟, 具有涡漩)随后过滤。将滤液真空干燥, 随后溶于甲醇且通过色谱法纯化(C18ISCO, 梯度洗脱, 水:乙腈)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物(339mg, 1.095mmol, 24.2%产率), 其为纯的澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.83 (m, 5H), 7.62 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.90 (d, J=2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (br s, 2H); M+H=310。

[2205] E. 6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

[2206]



[2207] 将(E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(0.250g, 0.807mmol)溶于乙腈(3mL)且在室温搅拌。将碘(0.820g, 3.23mmol)添加至该溶液且将反应混合物搅拌5分钟, 然后添加碳酸钾(446mg, 3.23mmol)。该反应通过TLC和LC-MS监测(9:1己烷:乙酸乙酯)。在40分钟内, 起始材料已转化为各自的喹啉, 其异构体过量为16%, 如通过LC-MS的相对峰面积测定, 支持8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯。反应然后转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯(50mL)稀释, 且用饱和硫代硫酸钠(3X, 25mL)洗涤以去除碘。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 且通过蒸发浓缩至干。分析部分的褐色浓缩物通过HPLC纯化(C18, 水:乙腈, 1% TFA)且将包含所需化合物的区域异构体的级分分离且浓缩至干。两种标题化合物6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(40mg, 0.131mmol, 16.2%产率)和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(159mg, 0.520mmol, 64.4%产率)作为白色粉末获得。

[2208] 6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

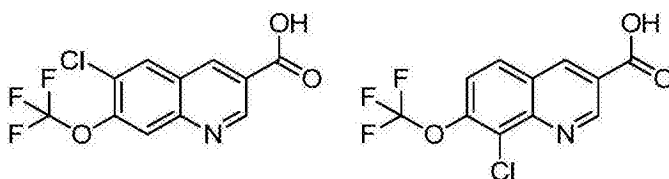
[2209] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.99 (s, 3H), 7.97 (dd, J=9, 1Hz, 1H), 8.43 (d, J=9Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H), 9.50 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=306。

[2210] 8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

[2211] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.98 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H), 9.41 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=306。

[2212] F. 6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

[2213]



[2214] 将由6:4 8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(48.0mg,0.157mmol)和6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(32.0mg,0.105mmol)组成的粉末溶于丙酮(5mL)且在室温搅拌。向该搅拌溶液添加1N氢氧化钠(5mL)。该淡黄色溶液通过TLC监测,完成后(40min),大部分丙酮通过蒸发去除。所得水溶液冷却至0℃且用5N盐酸(2mL)酸化,其沉淀得到白色固体。冷却的溶液过滤且固体用水冲洗。收集白色粉末且进一步通过反相HPLC纯化(水:乙腈,1%TFA)。随后,将包含所需化合物的级分收集,且真空干燥以得到标题化合物6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(27.0mg,0.093mmol,88%产率)和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(40.0mg,0.137mmol,100%产率),其为纯的白色粉末。

[2215] 8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

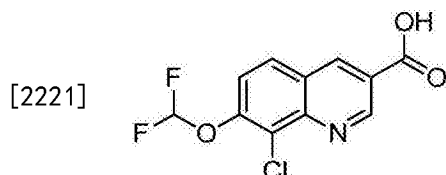
[2216] ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.94(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.40(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.17(s, 1H), 9.49(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 13.83(br s, 1H); LC-MS(LC-ES) $M+H=292$ 。

[2217] 6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

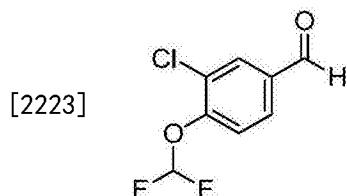
[2218] ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 8.25(s, 1H), 8.69(s, 1H), 9.06(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.39(d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS(LC-ES) $M+H=292$ 。

[2219] 中间体91

[2220] 8-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸



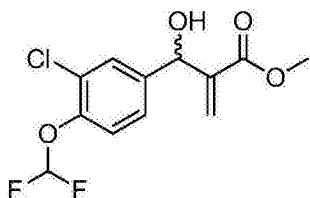
[2222] A. 3-氯-4-(二氟甲氧基)苯甲醛



[2224] 向在100℃加热的碳酸铯(6.35g,19.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的悬浮液中通过滴液漏斗经~2h缓慢添加3-氯-4-羟基苯甲醛(1.02g,6.50mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(1.98g,13.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液。添加完成后,加热再持续~7h。在通过LC-MS小心监测下,在时间分配后反应显示34%产物和45%起始材料。冷却后,将水(~75mL)缓慢添加至反应混合物且发生沉淀。反应混合物用乙酸乙酯(50mL,3X)萃取。有机相用1N盐酸洗涤一次,然后用水洗涤,然后用盐水洗涤。合并的水相用乙酸乙酯(100mL)反萃取。该乙酸乙酯相用水和盐水洗涤。合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤且通过蒸发浓缩至油状物。褐色油通过硅胶色谱法纯化(12g ISCO柱),用己烷洗脱,得到标题化合物,其为澄清油状物(740.mg,3.58mmol,55.1%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.49(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.90-8.02(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.97(s, 1H); LC-MS(LC-ES) $M+H=207$ 。

[2225] B. 2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)丙烯酸酯

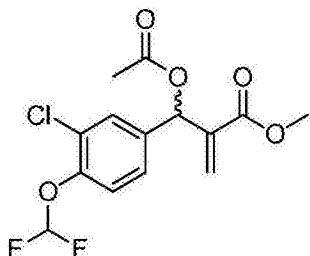
[2226]



[2227] 向3-氯-4-(二氟甲氧基)苯甲醛(0.700g, 3.39mmol)在1,4-二噁烷:水(1:1)(0.100mL)中的溶液中添加丙烯酸甲酯(0.931mL, 10.2mmol)和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(0.380g, 3.39mmol)。反应混合物在室温搅拌且通过TLC监测(8:2己烷:乙酸乙酯)。完成后,添加水(10mL)且将反应转移至分液漏斗,在那里将其用二氯甲烷(3X 30mL)萃取。收集有机级分,用无水硫酸钠干燥,过滤,且通过蒸发浓缩。粗物质通过色谱法纯化(硅胶, 12g ISCO, 己烷:乙酸乙酯(8:2至6:4))以得到标题化合物,其为澄清油状物(893mg, 3.05mmol, 90%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.63(s, 3H), 5.44(d, J=5Hz, 1H), 5.96(d, J=5Hz, 1H), 6.01-6.08(m, 1H), 6.25(s, 1H), 7.27(t, J=72Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.48(s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H₂O=275

[2228] C. 2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)甲基)丙烯酸甲酯

[2229]

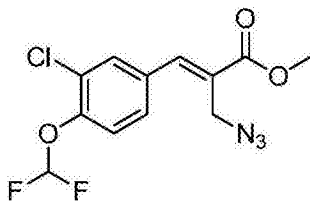


[2230] 向2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯(0.120g, 0.410mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中添加乙酸酐(0.580mL, 0.615mmol)和4-二甲基氨基吡啶(5.01mg, 0.0410mmol)。反应混合物在室温搅拌直到完全转化通过TLC显示(8:2己烷:乙酸乙酯, 2.5h)。此时,将水(10mL)添加至反应混合物且不透明反应用二氯甲烷(3X, 10mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,且过滤。将滤液通过蒸发浓缩至最少体积且随后装载至柱上以用于硅胶色谱法(12g, ISCO, 己烷:乙酸乙酯, (9:1至7:3))。将纯的级分收集,通过蒸发浓缩至油状物,且进一步高真空干燥,得到标题化合物,其为澄清油状物(116mg, 0.347mmol, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.11(s, 3H), 3.64-3.72(s, 3H), 5.98(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.48(s, 1H), 7.31(t, J=72Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 2H), 7.59(d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-OAc=275。

[2231] D. (E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯

[2232] N39271-39-1

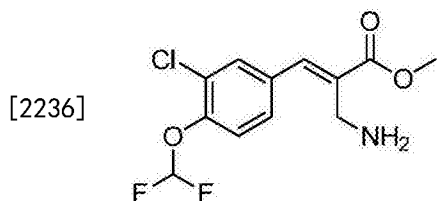
[2233]



[2234] 向2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)甲基)丙烯酸甲酯(0.150g, 0.448mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL)的搅拌溶液添加叠氮化钠(29.1mg, 0.448mmol)。该

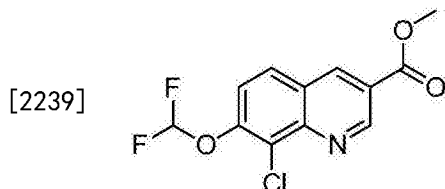
反应通过TLC监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(20min),反应转移至具有水(25mL)的分液漏斗且用乙醚(25mL,4X)萃取。将有机级分收集,用硫酸钠干燥,且过滤。将滤液浓缩至褐色油状物,溶于最少的二氯甲烷且通过色谱法纯化(12g,ISCO,硅胶,9:1己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物,其为澄清油状物(130.mg,0.409mmol,91%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ3.83(s,3H),4.22(s,2H),7.39(t,J=72Hz,1H),7.48(d,J=8Hz,1H),7.55(dd,J=8Hz,4Hz,1H),7.76(d,J=2Hz,1H),7.89(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H-N₂=290。

[2235] E. (E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯



[2237] 在室温向(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(0.175g,0.551mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加聚合物支持的三苯基膦(3mmol/g)(0.370g,1.10mmol,3mmol/g),其形成棕色悬浮液。反应通过LC-MS监测,完成后(28h)将水(15mL)添加至悬浮液,且将反应声处理(5分钟,具有涡漩),随后过滤。将滤液真空干燥,随后溶于甲醇且通过色谱法纯化(C18ISCO,80g,梯度洗脱,水:乙腈,0.1%TFA)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物,其为澄清油状物(118mg,0.405mmol,73.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ3.83(s,3H),3.84(s,2H),7.41(t,J=72Hz,1H),7.45-7.51(d,J=4Hz,1H),7.57(dd,J=9,2Hz,1H),7.83(d,J=2Hz,1H),7.92(s,1H),8.02(br s,2H);LC-MS(LC-ES)M+H=292。

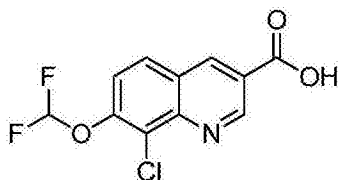
[2238] F.8-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯



[2240] 将(E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(80.0mg,0.274mmol)溶于乙腈(5mL)且在室温搅拌。将碘(278mg,1.10mmol)添加至该搅拌溶液且搅拌5分钟,然后添加碳酸钾(152mg,1.10mmol)。该反应通过TLC和LC-MS监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(40分钟),反应混合物转移至分液漏斗,用乙酸乙酯(50mL)稀释,且用饱和硫代硫酸钠(3X,25mL)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤,且通过蒸发浓缩至最少体积。褐色浓缩物通过HPLC色谱法纯化(C18,80g ISCO,水:乙腈,0.1%TFA)且将包含所需化合物的区域异构体的级分分离且浓缩至干以得到标题化合物,其为白色粉末(28.0mg,97.0μmol,35.5%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ3.98(s,3H),7.54(t,J=72Hz,1H),7.82(d,J=9Hz,1H),8.36(d,J=9Hz,1H),9.17(d,J=2Hz,1H),9.46(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=288。

[2241] G.8-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

[2242]

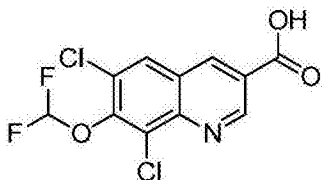


[2243] 将8-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯(48.0mg, 0.167mmol)溶于丙酮(5mL)且在室温搅拌。向该搅拌溶液添加1N氢氧化钠(10.0mL)。淡黄色溶液通过TLC监测,完成后(30min),大部分丙酮通过蒸发去除。所得水溶液冷却至0℃且用5N盐酸(2mL)酸化至pH=0,其沉淀得到白色固体。将冷却的溶液过滤且固体用水冲洗。收集白色粉末以得到标题化合物(41.0mg, 0.150mmol, 90%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ7.54 (t, J=72Hz, 1H), 7.80 (d, J=9Hz, 1H), 8.33 (d, J=9Hz, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H), 9.44 (d, J=2Hz, 1H), 13.72 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=274。

[2244] 中间体92

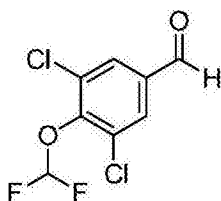
[2245] 6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

[2246]



[2247] A. 3,5-二氯-4-(二氟甲氧基)苯甲醛

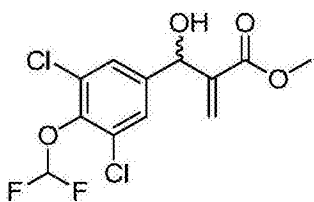
[2248]



[2249] 向在90℃加热的碳酸铯(13.0g, 40.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(14.0mL)中的悬浮液中通过滴液漏斗经~1h缓慢添加3,5-二氯-4-羟基苯甲醛(2.50g, 13.1mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(3.96g, 26.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液。添加完成后,将反应再搅拌2h,同时通过LC-MS监测。在时间分配后LC-MS显示31%产物和65%起始材料。再过1h后,产物的相对峰面积随着副产物出现而减少。此时,将反应冷却至室温,将水(~75mL)缓慢添加至反应混合物且发生沉淀。反应混合物用乙酸乙酯(50mL, 3X)萃取。有机相用1N盐酸、水和盐水洗涤。合并的水相用乙酸乙酯反萃取。该乙酸乙酯相用水和盐水洗涤。合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤且通过蒸发浓缩。褐色油进行处理而不用进一步纯化,得到标题化合物(1.51g, 6.28mmol, 48%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ7.28 (t, J=72Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 9.97 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) T=0.92min。

[2250] B. 2-((3,5-二氯-4-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯

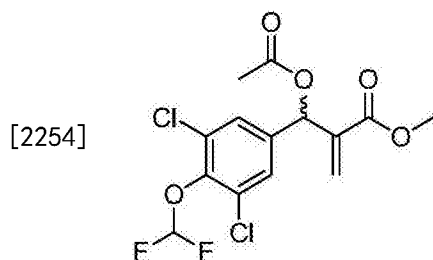
[2251]



[2252] 向3,5-二氯-4-(二氟甲氧基)苯甲醛(1.00g, 4.15mmol)在1,4-二噁烷:水(1:1)

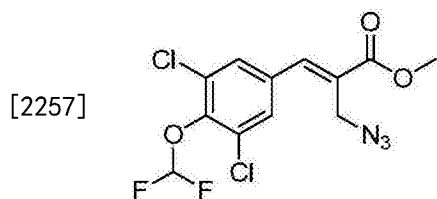
(0.100mL) 中的溶液中添加丙烯酸甲酯 (2.00mL, 21.84mmol) 和 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (0.465g, 4.15mmol)。该反应通过 TL 和 LC-MS 监测 (8:2 己烷:乙酸乙酯)。完成后 (24h), 添加水 (7mL) 且混合物转移至分液漏斗且用二氯甲烷 (3X 30mL) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩至最少体积。浓缩物通过色谱法纯化 (ISCO, 24.0g 二氧化硅, 己烷:乙酸乙酯 (9:1 至 8:2)) 且将纯的级分收集且真空干燥以得到标题化合物, 其为不透明固体 (1.34g, 3.36mmol, 81% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.65 (s, 3H), 5.46 (d, J=5Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.11 (d, J=5Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.50 (s, 2H); LC-MS (LC-ES) M-H₂O=309。

[2253] C. 2-(乙酰氧基 (3,5-二氯-4-(二氟甲氧基) 苯基) 甲基) 丙烯酸甲酯



[2255] 向 2-((3,5-二氯-4-(二氟甲氧基) 苯基) (羟基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (1.30g, 3.97mmol) 在二氯甲烷 (15.0mL) 中的搅拌溶液中添加乙酸酐 (0.450mL, 4.77mmol), 然后添加 4-二甲基氨基吡啶 (24.0mg, 0.199mmol)。该反应通过 TLC 监测 (9:1 己烷:乙酸乙酯), 完成后 (2h), 添加水 (10mL)。混合物然后转移至分液漏斗且用二氯甲烷 (30mL, 3X) 萃取。该萃取物用硫酸钠干燥, 真空浓缩至最少体积, 且通过色谱法纯化 (ISCO 系统, 24g 硅胶柱, (9:1 至 8:2) 己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物, 其为澄清油状物 (1.40g, 3.19mmol, 80% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.02 (d, J=1Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.18 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.62 (s, 2H); LC-MS (LC-ES) M-OAc=309。

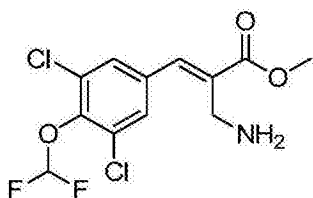
[2256] D. (E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3,5-二氯-4-(二氟甲氧基) 苯基) 丙烯酸甲酯



[2258] 在室温向 2-(乙酰氧基 (3,5-二氯-4-(二氟甲氧基) 苯基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (900mg, 2.44mmol) 在四氢呋喃 (10.0mL) 中的搅拌无色溶液中添加叠氮化钠 (396mg, 6.10mmol), 其形成悬浮液。反应通过 TLC 监视 (9:1 己烷:乙酸乙酯), 完成后 (25min) 将黄色溶液转移至具有水 (25mL) 的分液漏斗且用乙醚 (25mL, 4X) 萃取。将有机级分收集, 用硫酸钠干燥, 且过滤。将滤液浓缩至褐色油状物, 溶于最少的二氯甲烷且通过色谱法纯化 (ISCO, 硅胶, 0-15% 己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物, 其为白色固体 (0.883g, 2.41mmol, 99% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.83 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.21 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.86 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-N₂=324。

[2259] E. (E)-2-(氨基甲基)-3-(3,5-二氯-4-(二氟甲氧基) 苯基) 丙烯酸甲酯

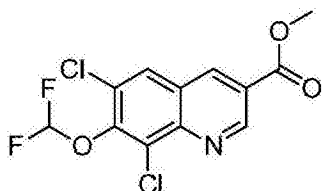
[2260]



[2261] 在室温向 (E)-2-((叠氨基甲基)-3-(3,5-二氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (500mg, 1.42mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的搅拌溶液中添加聚合物支持的三苯基膦 (372mg, 1.42mmol), 其形成棕色悬浮液。反应通过 LC-MS 监测且 24h 后足够的起始材料保留, 因此混合物加热至回流。完全转化为产物后 (3h), 将水 (15mL) 添加至悬浮液, 且将反应液处理 (5 分钟, 具有涡漩) 随后过滤。将滤液真空干燥, 随后溶于甲醇且通过色谱法纯化 (C18ISC0, 梯度洗脱, 水: 乙腈)。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物 (80.0mg, 0.245mmol, 17.3% 产率), 其为纯的澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.20 (t, J=72Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (s, 2H); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

[2262] F.6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

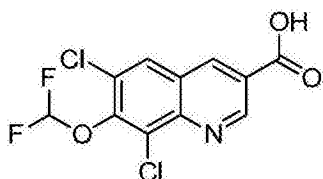
[2263]



[2264] 将 (E)-2-((氨基甲基)-3-(3,5-二氯-4-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (40.0mg, 0.123mmol) 溶于乙腈 (3mL) 且在室温搅拌。碘 (125mg, 0.491mmol) 添加至该搅拌溶液且搅拌 5 分钟, 然后添加碳酸钾 (67.8mg, 0.491mmol)。该反应通过 TLC 和 LC-MS 监测 (9:1 己烷: 乙酸乙酯)。在 40 分钟内, 起始材料已转化为各自的喹啉。反应然后转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯 (75mL) 稀释, 且用饱和硫代硫酸钠 (3X, 25mL) 洗涤以去除碘。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩至干。褐色浓缩物通过色谱法纯化 (二氧化硅, ISC0, 0-50% 己烷: 乙酸乙酯) 将包含化合物的级分分离且浓缩至干以得到标题化合物 (40mg, 0.118mmol, 96% 产率), 其为白色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.99 (s, 3H), 7.35 (t, J=72Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.15 (d, J=2Hz, 1H), 9.47 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=322。

[2265] G.6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

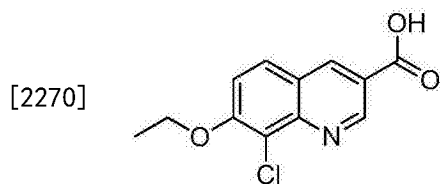
[2266]



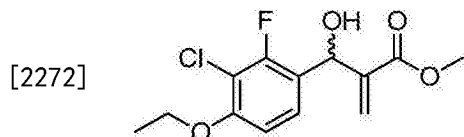
[2267] 将 6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯 (48.0mg, 0.149mmol) 溶于丙酮 (5mL) 且在室温搅拌。向该搅拌溶液添加 1N 氢氧化钠 (5mL)。淡黄色溶液通过 TLC 监测 (70:30 己烷: 乙酸乙酯), 完成后 (40min), 大部分丙酮通过蒸发去除。所得水溶液冷却至 0℃ 且用 5N 盐酸 (2mL, pH=0) 酸化, 其形成白色沉淀。冷却的溶液过滤且固体用水冲洗。收集白色粉末且进一步真空干燥以得到标题化合物, 其为白色粉末 (43.0mg, 0.140mmol, 94% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.35 (t, J=72, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.46 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=308。

[2268] 中间体93

[2269] 8-氯-7-乙氧基喹啉-3-甲酸

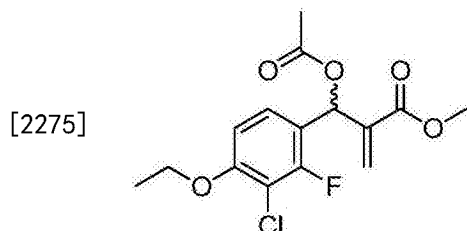


[2271] A.2-((3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯



[2273] 向3-氯-4-乙氧基-2-氟苯甲醛(0.940g, 4.64mmol)在1,4-二噁烷:水(1:1)(0.1mL)中的溶液中添加丙烯酸甲酯(1.28mL, 13.9mmol)和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(0.520g, 4.64mmol)。该反应通过TL和LC-MS监测(8:2己烷:乙酸乙酯)。完成后(96h),添加水且倒入分液漏斗中且用二氯甲烷(3X, 30mL)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩。通过反相色谱法(Waters Sunfire 30X150mm乙腈:水w/0.1%TFA 30-70%),该标题化合物作为粉色油状物获得(276mg, 0.956mmol, 20.6%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36(t, J=7Hz, 3H), 3.61(s, 3H), 4.13(q, J=7Hz, 2H), 5.65(d, J=5Hz, 1H), 5.89(d, J=5Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 6.29(s, 1H), 6.97(d, J=9Hz, 1H), 7.16(t, J=9Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H-H₂O=271。

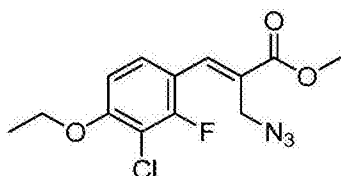
[2274] B.2-(乙酰氧基(3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)甲基)丙烯酸甲酯



[2276] 向2-((3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯(272mg, 0.942mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加乙酸酐(0.116mL, 1.23mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(5.76mg, 0.0470mmol)。反应混合物在室温搅拌直到完全转化,通过TLC和LC-MS监测(8:2己烷:乙酸乙酯, 2h)。此时,反应混合物用水淬灭(15mL),转移至分液漏斗且用二氯甲烷(15mL, 3X)萃取。收集有机级分,用硫酸钠干燥,真空浓缩且随后装载至ISCO(12g)柱以用于硅胶色谱法(12g柱, 己烷:乙酸乙酯(9:1至7:3))。将纯的级分收集,在减压下浓缩至干,且进一步高真空干燥,得到标题化合物,其为澄清油状物(263mg, 0.795mmol, 84%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37(t, J=7Hz, 3H), 2.10(s, 3H), 3.67(s, 3H), 4.16(q, J=7Hz, 2H), 5.97(d, J=1Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.68(s, 1H), 7.02(dd, J=9, 1Hz, 1H), 7.24(t, J=9Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M-OAc=271。

[2277] C.(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)丙烯酸甲酯

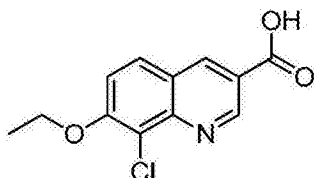
[2278]



[2279] 在室温向2-(乙酰氧基(3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)甲基)丙烯酸甲酯(272mg, 0.822mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的搅拌褐色溶液中添加叠氮化钠(214mg, 3.29mmol),其形成黄色悬浮液。该反应通过TLC监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(20min),反应转移至具有水(25mL)的分液漏斗且用乙醚(25mL,4X)萃取。将有机级分收集,用硫酸钠干燥,且过滤。将滤液通过蒸发浓缩至褐色油状物,溶于最少的二氯甲烷,且通过色谱法纯化(ISCO,硅胶,9:1己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且真空浓缩至干,得到标题化合物,其为褐色油状物(257mg,0.819mmol,100%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.39(t,J=7Hz,3H),3.83(s,3H),4.17-4.28(m,4H),7.16(d,J=9Hz,1H),7.42(t,J=9Hz,1H),7.82(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H-N₂=286。

[2280] D.8-氯-7-乙氧基喹啉-3-甲酸

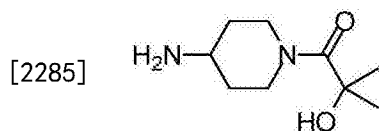
[2281]



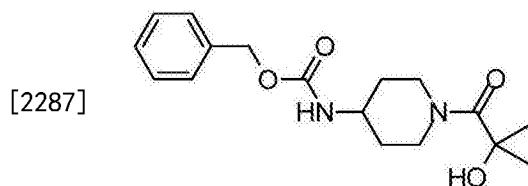
[2282] 在室温向(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-乙氧基-2-氟苯基)丙烯酸甲酯(0.250g,0.797mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加聚合物支持的三苯基膦(0.402g,1.20mmol)形成棕色悬浮液。反应通过LC-MS监测且在24h内,痕量的所需胺通过LC-MS观察到,但主要存在相应的甲基-8-氯-7-乙氧基-3-甲酸酯-喹啉和甲基-8-氯-7-乙氧基-3,4-二氢-3-甲酸酯-喹啉,如LC-MS观察到。此时将反应混合物过滤以去除膦,通过色谱法纯化(二氧化硅ISCO,梯度洗脱,己烷:乙酸乙酯),且干燥以得到二氢-喹啉,其为荧光绿色固体,和完全芳香化的喹啉,其为浅荧光绿色/白色粉末。通过¹H-NMR确定该白色粉末被二氢喹啉污染。将该两种化合物合并,且为了将甲基-8-氯-7-乙氧基-3,4-二氢-3-甲酸酯-喹啉转化为甲基-8-氯-7-乙氧基-3-甲酸酯-喹啉,向反应添加碘(125mg,0.491mmol)、碳酸钾(67.8mg,0.491mmol)和乙腈(3mL)。随着反应将二氢喹啉物质转化为喹啉,完全芳香化的喹啉酯的水解作为副反应观察到。而且,该荧光溶液褪色为淡黄色。皂化缓慢继续直到通过LC-MS观察到二氢喹啉完全转化为喹啉,此时,完全皂化通过添加1N氢氧化钠(15.0mL)诱导。完成后(45min),将反应混合物通过蒸发浓缩至最少体积,在冰浴中冷却,且pH用5N盐酸减少至0以得到白色沉淀。沉淀过滤且处理而不用进一步纯化,得到标题化合物(190mg,0.755mmol,95%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.44(t,J=7Hz,3H),4.39(q,J=7Hz,2H),7.76(d,J=9Hz,1H),8.22(d,J=9Hz,1H),8.98(d,J=2Hz,1H),9.34(d,J=2Hz,1H),13.49(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=252。

[2283] 中间体94

[2284] 1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮

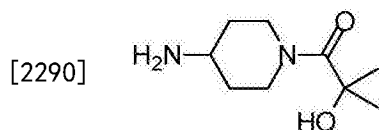


[2286] A. (1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯



[2288] 在室温将哌啶-4-基氨基甲酸苄酯(0.512g, 2.183mmol)添加至2-羟基-2-甲基丙酸(0.2273g, 2.183mmol)在1,4-二噁烷(10.92mL)。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(1.144mL, 6.55mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.830g, 2.183mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:1)洗脱以得到(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(0.3151g, 0.934mmol, 42.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 2H), 1.74 (d, J=12Hz, 2H), 2.60-3.24 (m, 2H), 3.48-3.62 (m, 1H), 4.10-4.70 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H); LC-MS (LC-ES) M+H=321。

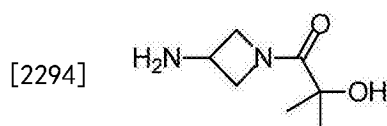
[2289] B. 1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮



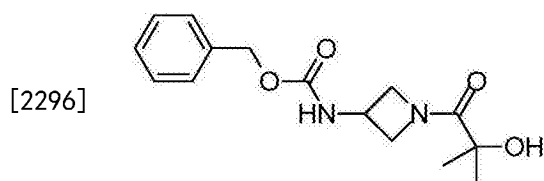
[2291] 在25℃在氮气氛下将钯碳(0.105g, 0.098mmol)添加至(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(0.3151g, 0.984mmol)在甲醇(3.28mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(0.1752g, 0.894mmol, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00-1.18 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.54 (br s, 2H), 1.67 (d, J=12Hz, 2H), 2.76 (p, J=5Hz, 1H), 2.54-3.18 (m, 2H), 4.02-4.72 (m, 2H), 5.28 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=187。

[2292] 中间体95

[2293] 1-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮

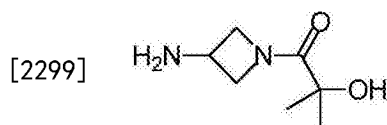


[2295] A. (1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯



[2297] 在室温将氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸苄酯 (1.000g, 4.85mmol) 添加至2-羟基-2-甲基丙酸 (0.505g, 4.85mmol) 在1,4-二噁烷 (24.25mL)。然后, 添加N,N-二异丙基乙基胺 (2.54mL, 14.55mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (1.844g, 4.85mmol) 且将反应混合物搅拌6小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯 (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (1:1至0:1) 洗脱, 然后进一步通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95:100:0) 洗脱以得到 (1-(2-羟基-2-甲基丙酰基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基甲酸苄酯 (0.6440g, 2.093mmol, 43.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22 (s, 6H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.03 (t, J=8Hz, 1H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.25 (q, J=6Hz, 1H), 4.56 (t, J=6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.92 (d, J=6Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=293。

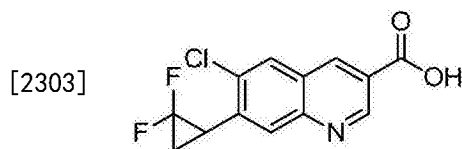
[2298] B.1-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮



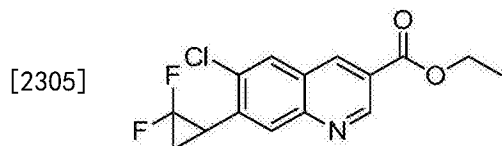
[2300] 在25℃在氮气氛下将钯碳 (0.234g, 0.220mmol) 添加至 (1-(2-羟基-2-甲基丙酰基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基甲酸苄酯 (0.6440g, 2.203mmol) 在甲醇 (7.34mL) 中的溶液中。然后, 将反应容器装配氢气囊且容器重复抽真空且用氢气吹洗, 然后搅拌16小时。然后, 将容器重复抽真空且用氮气吹洗, 通过 Celite® 过滤, 且浓缩以得到 1-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮 (0.3647g, 2.190mmol, 99% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22 (s, 6H), 3.16 (d, J=3Hz, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.61 (p, J=7Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.95 (t, J=8Hz, 1H), 4.48 (t, J=8Hz, 1H), 4.92 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=159。

[2301] 中间体96

[2302] 6-氯-7-(2,2-二氟环丙基) 喹啉-3-甲酸



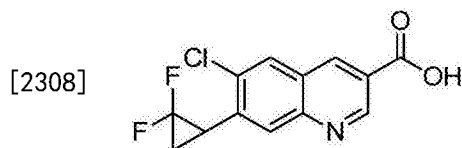
[2304] A.6-氯-7-(2,2-二氟环丙基) 喹啉-3-甲酸乙酯



[2306] 向烘干的20mL微波瓶添加6-氯-7-乙基喹啉-3-甲酸乙酯 (94mg, 0.359mmol, 中间体98A) 和碘化钠 (10.77mg, 0.072mmol), 用橡胶隔膜密封且用氮气吹洗。四氢呋喃 (1.437mL) 和三甲基 (三氟甲基) 硅烷 (2M在四氢呋喃中) (0.449mL, 0.898mmol) 通过注射器添加且隔膜用卷边的顶部替换。将混合物在油浴中在65℃搅拌2h。冷却后将混合物倒入水中且用乙酸乙酯 (3X) 萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯: 己烷 (0:1至1:0)) 以得到6-氯-7-(2,2-二氟环丙基) 喹啉-3-甲酸乙酯 (26mg, 0.083mmol, 23.22% 产率), 其为橙色固体。¹H NMR (400MHz,

CDC1₃) δ 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 4.49 (q, J=7Hz, 2H), 7.58 (d, J=10Hz, 1H), 7.97 (d, J=7Hz, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 9.40 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=296。

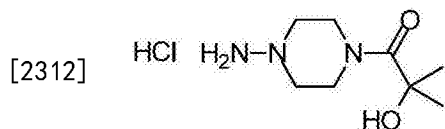
[2307] B. 6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)喹啉-3-甲酸



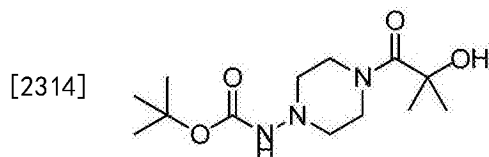
[2309] 向6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)喹啉-3-甲酸乙酯(26mg, 0.083mmol)在甲醇(0.5mL)和四氢呋喃(0.5mL)中的溶液中缓慢添加氢氧化钠溶液(4M在水中)(0.042mL, 0.167mmol)。将反应在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。溶液汽提至留下水层,用1M盐酸酸化,且用乙酸乙酯(3X, 5mL)萃取。合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤,且真空浓缩以得到24mg 6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)喹啉-3-甲酸,为浅棕色油状物。LC-MS (LC-ES) M+H=284。

[2310] 中间体97

[2311] 1-(4-氨基哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮盐酸盐

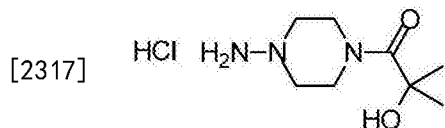


[2313] A. (4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[2315] 在室温将哌嗪-1-基氨基甲酸叔丁酯(0.999g, 4.96mmol)添加至2-羟基-2-甲基丙酸(0.5165g, 4.96mmol)在1,4-二噁烷(24.81mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(2.60mL, 14.88mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.886g, 4.96mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(2X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱以得到(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.7090g, 2.344mmol, 47.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.29 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.67 (s, 4H), 3.34-4.06 (m, 4H), 5.38 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=288。

[2316] B. 1-(4-氨基哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮盐酸盐

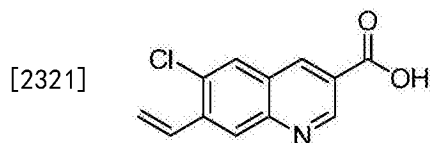


[2318] 在室温将4.0M盐酸(0.431mL, 1.723mmol)在二噁烷中的溶液添加至(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1238g, 0.431mmol)在甲醇(0.431mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到1-(4-氨基哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮盐酸盐(0.0963g, 0.409mmol, 95%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ

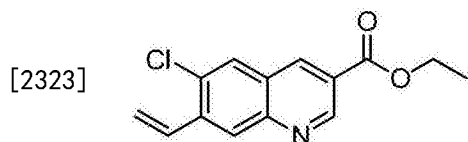
1.30 (s, 6H), 3.16 (t, J=13Hz, 4H), 3.46-4.24 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 9.58 (br s, 3H); LC-MS (LC-ES) M+H=188.

[2319] 中间体98

[2320] 6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸

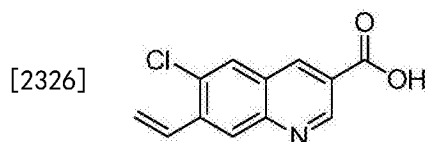


[2322] A. 6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸乙酯



[2324] 向高压管添加7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4B) (500mg, 1.590mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾 (234mg, 1.748mmol)、氯化钯(II) (5.64mg, 0.032mmol)、三苯基膦 (25.01mg, 0.095mmol) 和碳酸铯 (1554mg, 4.77mmol) 在四氢呋喃 (2.119mL) 和水 (0.235mL) 中的溶液。将反应搅拌且加热至90℃。起始材料消耗后反应混合物通过**Celite®**过滤且用二氯甲烷冲洗。将滤液真空浓缩至干且通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷 (0:1至3:7) 洗脱以得到6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸乙酯, 其为白色固体 (67mg, 0.256mmol, 16% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.40 (t, J=7Hz, 3H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 5.69 (d, J=12Hz, 1H), 6.23 (d, J=17Hz, 1H), 7.19 (dd, J=17, 11Hz, 1H), 8.43 (d, J=10Hz, 2H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=262.

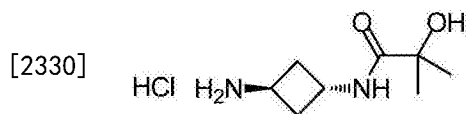
[2325] B. 6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸



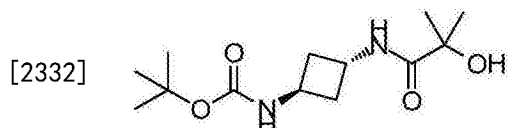
[2327] 向6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸乙酯 (66mg, 0.252mmol) 在甲醇 (1.261mL) 和四氢呋喃 (1.261mL) 中的溶液中缓慢添加氢氧化钠溶液 (4M在水中) (0.126mL, 0.504mmol)。将反应在室温搅拌且起始材料消耗后反应混合物汽提至留下水相且用1M盐酸酸化。沉淀通过真空过滤以得到6-氯-7-乙烯基喹啉-3-甲酸, 其为白色固体 (40mg, 0.149mmol, 59% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 5.68 (d, J=12Hz, 1H), 6.21 (d, J=17Hz, 1H), 7.18 (dd, J=17, 11Hz, 1H), 8.40 (d, J=5Hz, 2H), 8.95 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H), 13.63 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=234.

[2328] 中间体99

[2329] N-(反式-3-氨基环丁基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

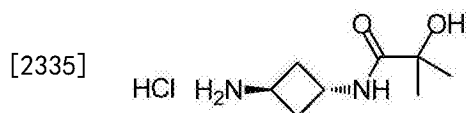


[2331] A. (反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯



[2333] 在室温将(反式-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.461g, 2.474mmol)添加至2-羟基-2-甲基丙酸(0.2576g, 2.474mmol)在1,4-二噁烷(24.74mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(1.297mL, 7.42mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.941g, 2.474mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(2X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱以得到(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.4201g, 1.465mmol, 59.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.20 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 3.94 (h, J=7Hz, 1H), 4.18 (h, J=8Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.23 (d, J=7Hz, 1H), 7.83 (d, J=8Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=273。

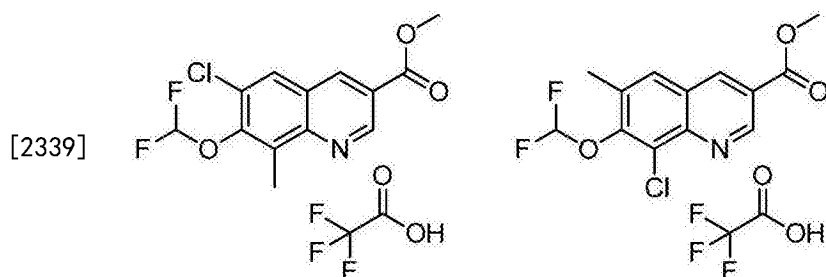
[2334] B.N-(反式-3-氨基环丁基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺盐酸盐



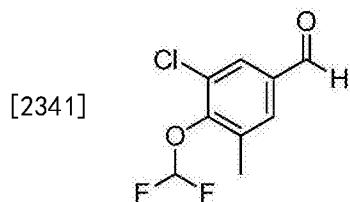
[2336] 在室温将4.0M盐酸(1.543mL, 6.17mmol)在二噁烷中的溶液添加至(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.4201g, 1.543mmol)在甲醇(1.543mL)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到N-(反式-3-氨基环丁基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺盐酸盐(0.3288g, 1.497mmol, 97%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22 (s, 6H), 2.24-2.42 (m, 4H), 3.62-3.74 (m, 1H), 4.49 (h, J=8Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 8.04 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (br s, 3H); LC-MS (LC-ES) M+H=173。

[2337] 中间体100

[2338] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐和8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐



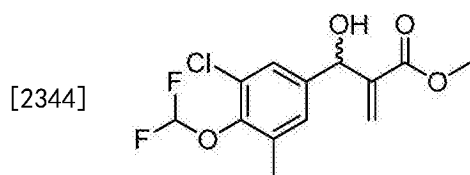
[2340] A.3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯甲醛



[2342] 向在90℃加热的碳酸铯(13.0g, 40.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(14.0mL)中的悬浮液中经~1h通过滴液漏斗缓慢添加3-氯-4-羟基-5-甲基苯甲醛(1.00g, 5.86mmol)和2-

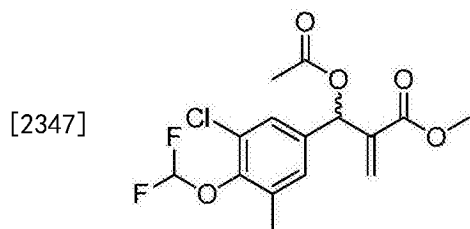
氯-2,2-二氟乙酸钠 (1.79g, 11.7mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (7mL) 中的溶液。添加完成后, 将反应再搅拌2h, 同时通过LC-MS监测。当产物峰开始减少相对峰面积时 (<3h), 将反应冷却至室温, 将水 (75mL) 缓慢添加至反应混合物且形成一些沉淀。反应混合物转移至分液漏斗且用乙酸乙酯 (50mL, 3X) 萃取。有机相用1N氢氧化钠 (2X)、水和盐水洗涤。合并的水相用乙酸乙酯反萃取。该乙酸乙酯相用水和盐水洗涤。合并有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤且通过蒸发浓缩至最少体积。褐色油进一步通过硅胶色谱法纯化 (24g ISCO, 二氧化硅, 乙酸乙酯:己烷 (0-30%)), 收集纯的级分且真空浓缩至干, 得到标题化合物, 其为白色粉末 (1.00g, 4.53mmol, 77%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.39 (s, 3H), 7.18 (t, J=72Hz, 1H), 7.88 (d, J=1Hz, 1H), 7.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.97 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=无离子, 100%峰面积, T=0.92min。

[2343] B.2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯



[2345] 向3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯甲醛 (0.950g, 4.31mmol) 在1,4-二噁烷:水 (1:1) (0.100mL) 中的溶液中添加1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (0.483g, 4.31mmol) 和丙烯酸甲酯 (1.18mL, 12.9mmol)。该反应通过TLC监测 (8:2己烷:乙酸乙酯)。完成后 (16h), 添加水 (10mL), 反应转移至分液漏斗且用二氯甲烷 (3X, 30mL) 萃取。有机级分用无水硫酸钠干燥, 且过滤。将滤液浓缩至最少体积且通过色谱法纯化 (硅胶, 40g ISCO, 己烷:乙酸乙酯 (8:2至6:4)) 以得到所需化合物, 其为澄清油状物 (1.42g, 3.57mmol, 83%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.29 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.41 (d, J=5Hz, 1H), 5.93 (d, J=5Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.05 (t, J=72Hz, 1H), 7.23 (d, J=2Hz, 1H), 7.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H₂O=289。

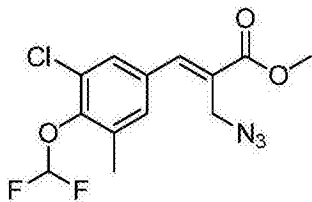
[2346] C.2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)甲基)丙烯酸甲酯



[2348] 向2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯 (1.00g, 3.26mmol) 在二氯甲烷 (10.0mL) 中的搅拌溶液中添加乙酸酐 (0.369mL, 3.91mmol), 然后添加4-二甲基氨基吡啶 (60.0mg, 0.489mmol)。该反应通过TLC监测 (9:1己烷:乙酸乙酯), 完成后 (2h), 用水淬灭 (10mL)。混合物然后转移至分液漏斗且用二氯甲烷 (25mL, 3X) 萃取。该萃取物用硫酸钠干燥, 通过蒸发浓缩至最少体积, 且通过色谱法纯化 (ISCO系统, 24g硅胶柱, (9:1至8:2) 己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物, 其为澄清油状物 (1.02g, 2.92mmol, 90%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.98 (d, J=1Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.08 (t, J=72Hz, 1H), 7.32 (d, J=2Hz, 1H), 7.42 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-OAc=289。

[2349] D. (E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)丙烯酸甲酯

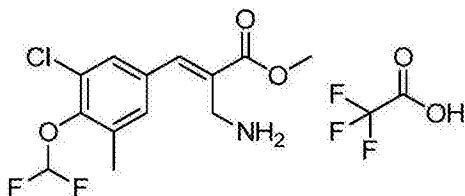
[2350]



[2351] 向2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)甲基)丙烯酸甲酯(1.00g, 2.87mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加叠氮化钠(0.196g, 3.01mmol)。该反应通过TLC监测(9:1己烷:乙酸乙酯),完成后(2h),将其用水淬灭(10mL)。混合物然后转移至分液漏斗且用二氯甲烷(25mL, 3X)萃取。该萃取物用硫酸钠干燥,且在庚烷共沸下浓缩至干。残余物溶于二氯甲烷且通过色谱法纯化(ISCO系统, 24g硅胶柱, (9:1至8:2)己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物,其为澄清油状物(943mg, 2.76mmol, 96%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.34 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.12 (t, J=72Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (d, J=2Hz, 1H), 7.85 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-N₂=304。

[2352] E. (E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)丙烯酸甲酯三氟乙酸盐

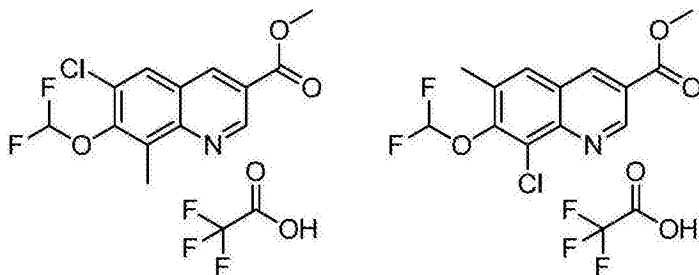
[2353]



[2354] 在回流下,向(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)丙烯酸甲酯(0.78g, 2.35mmol)在四氢呋喃(15.0mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(0.678g, 2.59mmol),其形成黄色悬浮液。反应通过LC-MS监测且在1h内形成亚氨基正膦中间体。向其添加水(3mL),其水解亚氨基正膦为三苯基氧化膦和所需游离胺产物(10min)。将反应烧瓶浓缩至油状物。将油状物重溶于最少的甲醇中且通过色谱法在反相条件下纯化(C18ISCO, 梯度洗脱, 水(0.1%TFA:乙腈))。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物,其为澄清油状物(710mg, 2.323mmol, 99%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.35 (s, 3H), 3.83 (m, 5H), 7.12 (t, J=72Hz, 1H), 7.47 (d, J=2Hz, 1H), 7.66 (d, J=2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.06 (br s, 3H); LC-MS (LC-ES) M+H=306。

[2355] F. 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐和8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐

[2356]



[2357] 将(E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基)丙烯酸甲酯三氟乙

酸盐(685mg, 2.24mmol)溶于乙腈(3mL)且在室温搅拌。将碘(2.28mg, 8.96mmol)添加至该搅拌溶液且搅拌5分钟,然后添加碳酸钾(1.24mg, 8.96mmol)。该反应通过TLC和LC-MS监测(9:1己烷:乙酸乙酯)。起始材料已以大约1:1区域异构体比例转化为各自的喹啉(过夜)。反应然后转移至分液漏斗,用乙酸乙酯(50mL)稀释,且用饱和硫代硫酸钠(3X, 25mL)洗涤以去除碘。有机层用硫酸钠干燥,过滤,且通过蒸发浓缩至干。褐色浓缩物通过色谱法经HPLC纯化(C18, 水:乙腈, 1%TFA)且将包含所需化合物的区域异构体的级分分离且溶剂真空去除以得到标题化合物6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯(179mg, 0.563mmol, 26.5%产率)和8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸甲酯(170.mg, 0.564mmol, 25.1%产率),其为白色粉末。

[2358] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐

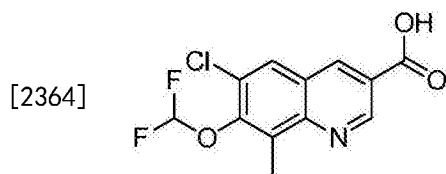
[2359] ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.75 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.23 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.06 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.40 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=302$ 。

[2360] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐

[2361] ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.50 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.29 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.04 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.40 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=302$ 。

[2362] 中间体101

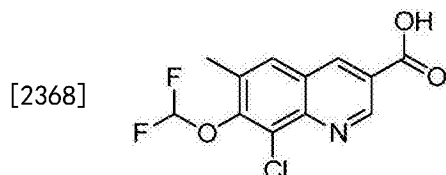
[2363] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸



[2365] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐(178mg, 0.590mmol, 中间体100)添加丙酮(5mL)。向该搅拌溶液添加1N氢氧化钠(10mL)。淡黄色溶液通过TLC监测(7:3己烷:乙酸乙酯)起始材料的消失,完成后(45min),大部分丙酮通过蒸发去除。所得水溶液冷却至0℃且用5N盐酸(2mL)酸化至pH=0,其形成白色沉淀和澄清上清液。将冷却的混合物过滤且用水冲洗。将固体收集和处理而不用进一步纯化以得到标题化合物,其为白色粉末(172mg, 0.598mmol, 100%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.75 (s, 3H), 7.23 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.00 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.39 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 13.72 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=288$ 。

[2366] 中间体102

[2367] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸

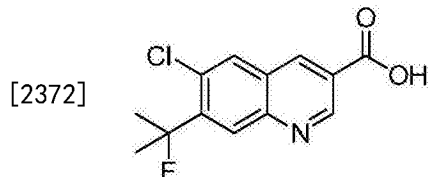


[2369] 在室温向8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸甲酯三氟乙酸盐(171mg, 0.567mmol, 中间体100)添加丙酮(5mL)。向该搅拌溶液添加1N氢氧化钠(10.0mL)。淡黄色溶液通过TLC监测(7:3己烷:乙酸乙酯)起始材料的消失,完成后(45min),大部分丙酮通过蒸发去除。所得水溶液冷却至0℃且用5N盐酸(2mL)酸化至pH=0,其形成白色沉淀和澄清上清

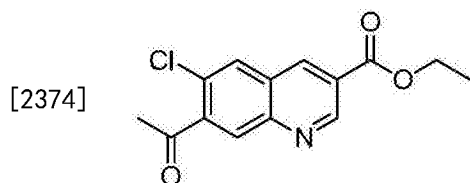
液。将冷却的混合物过滤且用水冲洗。收集固体,进一步真空干燥,且处理而不用进一步纯化以得到标题化合物,其为白色粉末(164mg,0.570mmol,100%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.50(s,3H),7.28(t,J=72Hz,1H),8.18(s,1H),8.99(d,J=2Hz,1H),9.39(d,J=2Hz,1H),13.75(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=288。

[2370] 中间体103

[2371] 6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸

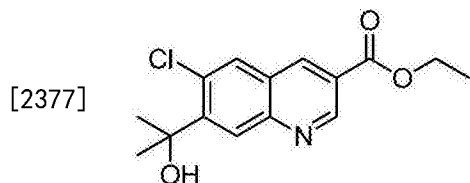


[2373] A.7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯



[2375] 将7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体4B)(1.06g,3.37mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.366mL,4.04mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(0.177g,0.253mmol)在1,4-二噁烷(9.63mL)中的混合物用氮气吹洗5分钟。混合物然后在密封瓶中加热90分钟。冷却后,将~20mL 1M盐酸溶液添加至反应小瓶且所得溶液剧烈搅拌60分钟。然后将氟化钾的饱和溶液添加至混合物,其进一步搅拌45分钟。然后,反应混合物用乙酸乙酯(3X 20mL)萃取,用水、氟化钾和盐水洗涤。将有机物合并,用硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩以得到黄色固体。粗物质通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至3:2)洗脱以得到7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯,其为白色固体(425mg,1.53mmol,45%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.40(t,J=7Hz,3H),2.73(s,3H),4.38-4.49(m,2H),8.46(s,1H),8.51(s,1H),9.06(d,J=2Hz,1H),9.40(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=279。

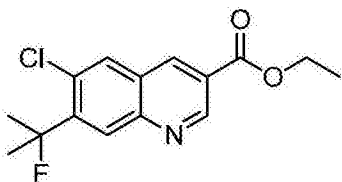
[2376] B.6-氯-7-(2-羟基丙-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯



[2378] 向在-41℃的7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(150mg,0.540mmol)在四氢呋喃(27.00mL)中的冷却溶液缓慢添加甲基溴化镁(0.189mL,0.567mmol)。将溶液搅拌且使用干冰和乙腈保持在-41至-50℃。60分钟后,溶液用水淬灭,汽提至留下水相且进行乙酸乙酯(3X 20mL)萃取。将有机物合并,用硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩以得到粗的淡黄色固体。粗混合物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至3:2)洗脱以得到6-氯-7-(2-羟基丙-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯,其为白色固体(69mg,0.235mmol,44%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.39(t,J=7Hz,3H),1.70(s,6H),4.42(q,J=7Hz,2H),5.65(s,1H),8.36(s,1H),8.52(s,1H),8.97(d,J=2Hz,1H),9.32(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=294。

[2379] C.6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸

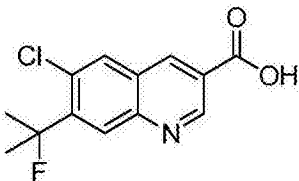
[2380]



[2381] 在0℃向6-氯-7-(2-羟基丙-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯(29mg,0.099mmol)在二氯甲烷(3.000mL)中的溶液中缓慢添加(二乙基氨基)三氟化硫(0.026mL,0.197mmol)。将溶液搅拌15分钟,缓慢温热至室温,且搅拌过夜。有机物用水洗涤且真空浓缩以得到6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯,其为淡黄色固体。LC-MS (LC-ES) M+H=296。

[2382] D.6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸

[2383]

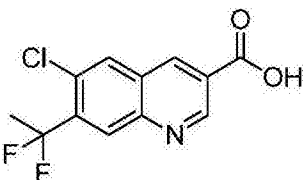


[2384] 向6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸乙酯(29mg,0.098mmol)在甲醇(1.000mL)和四氢呋喃(1.000mL)中的溶液中缓慢添加氢氧化钠(4M溶液)(0.074mL,0.294mmol)。溶液汽提至留下水相且使用1M盐酸酸化。进行乙酸乙酯(3X,3mL)萃取且有机物用水洗涤,合并,用硫酸镁干燥,过滤,且真空浓缩以得到6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸,其为白色固体(25mg,0.093mmol,95%产率)。LC-MS (LC-ES) M+H=268。

[2385] 中间体104

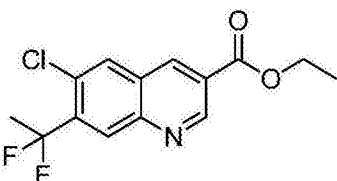
[2386] 6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸

[2387]



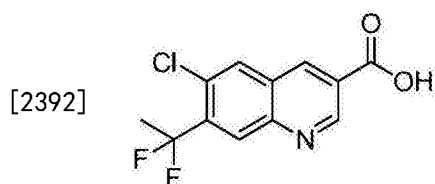
[2388] A.6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸乙酯

[2389]



[2390] 向在小瓶中的7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(中间体103A)(100mg,0.360mmol)中添加脱氧氟(0.133mL,0.720mmol)。小瓶用氮气快速吹洗,加盖,且加热至95℃过夜。粗混合物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:4)洗脱以得到6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸乙酯,其为白色固体(26mg,0.087mmol,24%产率)。当转移产物至小瓶时,一些溢出在工作台上,其解释了较低产率的原因。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.40(t,J=7Hz,3H),2.19(t,J=19Hz,3H),4.45(q,J=7Hz,2H),8.34(s,1H),8.59(s,1H),9.09(d,J=2Hz,1H),9.41(d,J=2Hz,1H);LC-MS (LC-ES) M+H=300。

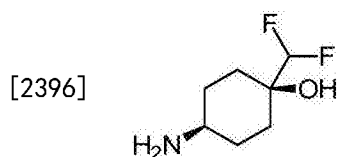
[2391] B.6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸



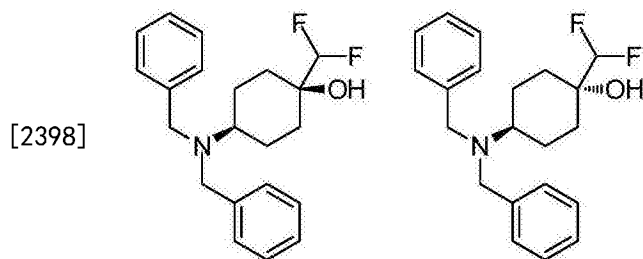
[2393] 向6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸乙酯(26mg,0.087mmol)在甲醇(1.000mL)和四氢呋喃(1.000mL)中的溶液中缓慢添加氢氧化钠(0.108mL,0.434mmol)。1小时后,溶液使用1M盐酸溶液酸化至pH~5。进行乙酸乙酯(3X,5mL)萃取且有机物用水洗涤一次,合并,用硫酸镁干燥,过滤,且真空浓缩以得到6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸,其为白色固体(25mg,0.091mmol,定量产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ2.19(t,J=19Hz,3H),8.32(s,1H),8.54(s,1H),9.01(d,J=2Hz,1H),9.40(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=272。

[2394] 中间体105

[2395] (1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



[2397] A. (1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇和(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



[2399] 将氟化铯(0.155g,1.022mmol)添加至4-(二苄基氨基)环己烷-1-酮(1g,3.41mmol)和六甲基磷酰胺(2.96mL,17.04mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中。然后,添加(二氟甲基)三甲基硅烷(0.847g,6.82mmol)。所得混合物加热至回流保持24h,此时LC-MS显示具有两个峰的完全反应,小峰指向HMPA而主要的峰具有的mw为417,其为所需产物的三甲基甲硅烷基醚中间体。将混合物稍微冷却(不太到室温)且添加氟化四丁铵(3.41mL,3.41mmol)且将混合物在室温搅拌1h,然后将混合物倒入水中(20mL)。反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用水(2X)和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。将残余物在ISCO(80g金)上纯化,用0至30%乙酸乙酯:己烷洗脱以得到首先洗脱出的(1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(352mg,1.019mmol,29.9%产率),和(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(560mg,1.621mmol,47.6%产率),都为白色固体。立体化学用2D NMR和NOE证实。

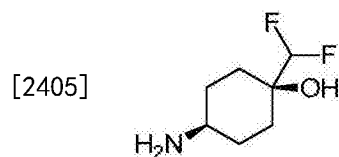
[2400] (1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

[2401] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ1.38-1.48(m,2H),1.72-1.82(m,2H),1.82-1.90(m,4H),2.50-2.60(m,1H),3.69(s,4H),5.44(t,J=56Hz,1H),7.23(t,J=7Hz,2H),7.31(t,J=7Hz,4H),7.39(d,J=7Hz,4H);LC-MS(LC-ES)M+H=346。

[2402] (1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

[2403] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42-1.48 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 5.77 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 7.35 (d, $J=7\text{Hz}$, 4H); LC-MS (LC-ES) $M+H=346$ 。

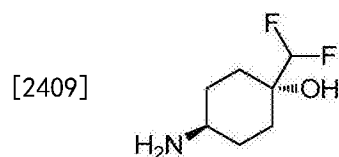
[2404] B. (1s, 4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



[2406] (1s, 4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (330mg, 0.955mmol) 溶于乙醇 (15mL), 添加氢氧化钡碳 (20%, 168mg, 0.239mmol) 且将混合物在氢气囊脱气 (3X), 然后在氢气囊搅拌过夜 (16h), 此时 LC-MS 显示起始材料消失。混合物通过 **Celite®** 过滤且用足够甲醇洗涤。将滤液真空浓缩以得到 (1s, 4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (137mg, 0.829mmol, 87% 产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.44-1.64 (m, 4H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.56-2.74 (m, 1H), 5.52 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=166$ 。

[2407] 中间体106

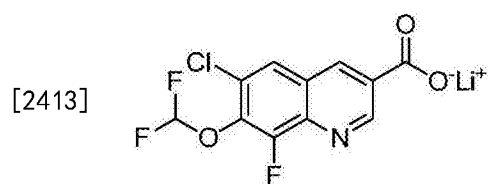
[2408] (1r, 4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



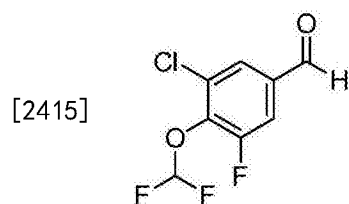
[2410] (1r, 4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (425mg, 1.230mmol) 溶于乙醇 (7mL), 添加氢氧化钡碳 (20%, 216mg, 0.308mmol) 且将混合物在氢气囊下脱气 (3X), 然后在氢气囊下搅拌过夜 (18h), 此时 LC-MS 显示起始材料消失。混合物通过 **Celite®** 过滤且用足够乙醇洗涤。将滤液真空浓缩以得到 (1r, 4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (185mg, 1.120mmol, 91% 产率), 其为浅绿色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.44-1.54 (m, 4H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.96-3.04 (m, 1H), 5.67 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=166$ 。

[2411] 中间体107

[2412] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸锂



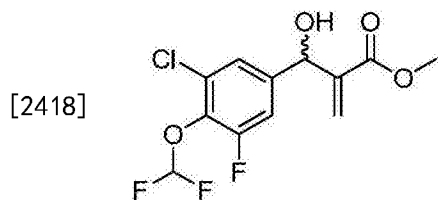
[2414] A. 3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲醛



[2416] 向在 100°C 加热的碳酸铯 (5.70g, 17.5mmol) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (7mL) 中的悬浮液中经 $\sim 2\text{h}$ 通过滴液漏斗缓慢添加 3-氯-5-氟-4-羟基苯甲醛 (1.02g, 5.83mmol) 和 2-氯-2,

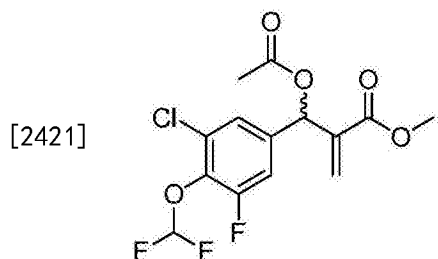
2-二氟乙酸钠 (1.78g, 11.7mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (7mL) 中的溶液。添加完成后, 加热再持续~7h。通过LC-MS监测显示36%产物和38%起始材料和在时间分配后副产物的出现。将反应冷却且将水 (75mL) 缓慢添加至反应混合物。然后将反应混合物转移至分液漏斗且用乙酸乙酯 (50mL, 3X) 萃取。收集有机相且用 (75mL) 1N盐酸、水和盐水洗涤。合并的水相用乙酸乙酯反萃取 (100mL)。该有机相用水和盐水洗涤。合并有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤且通过蒸发浓缩。褐色油通过硅胶色谱法纯化 (12g ISCO柱), 用9:1己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 其为褐色油状物 (520mg, 2.32mmol, 39.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ7.34 (t, J=72Hz, 1H), 7.96 (dd, J=10, 2Hz, 1H), 8.06 (t, J=2Hz, 1H), 9.97 (d, J=2Hz, 1H)。

[2417] B. 2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯



[2419] 向3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯甲醛 (0.510g, 2.27mmol) 在1,4-二噁烷:水 (1:1) (1mL) 中的溶液中添加丙烯酸甲酯 (0.624mL, 6.81mmol) 和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (0.255g, 2.27mmol)。该反应通过TLC监测 (8:2己烷:乙酸乙酯)。完成后 (24h), 添加水 (7mL) 且倒入分液漏斗且用二氯甲烷 (3X, 30mL) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 且在减压下浓缩。粗物质通过色谱法纯化 (硅胶, 12g ISCO, 己烷:乙酸乙酯 (8:2至6:4)) 以得到标题化合物, 其为澄清油状物 (558mg, 1.796mmol, 79%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.65 (s, 3H), 5.46 (d, J=5Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.11 (d, J=5Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.32 (t, J=72Hz, 1H), 7.33 (dd, J=11, 2, 1H), 7.37 (t, J=2Hz, 1H), LC-MS (LC-ES) M+H-H₂O=293。

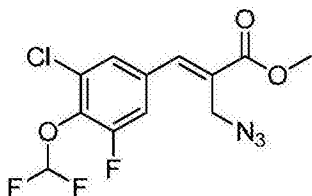
[2420] C. 2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)甲基)丙烯酸甲酯



[2422] 向2-((3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯 (467mg, 1.50mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中的搅拌溶液中添加乙酸酐 (0.213mL, 2.26mmol), 然后添加4-二甲基氨基吡啶 (18.4mg, 0.150mmol)。该反应通过TLC监测 (9:1己烷:乙酸乙酯), 完成后 (2h), 添加水 (10mL)。混合物然后转移至分液漏斗且用二氯甲烷 (25mL, 3X) 萃取。萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 且通过蒸发浓缩至最少体积。浓缩物然后通过色谱法纯化 (ISCO系统, 24g硅胶, (9:1至8:2) 己烷:乙酸乙酯) 且将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物, 其为澄清油状物 (425mg, 1.21mmol, 80%产率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.99 (d, J=1Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.23 (t, J=72Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H); LC-MS (LC-ES) M-OAc=293。

[2423] D. (E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)丙烯酸甲酯

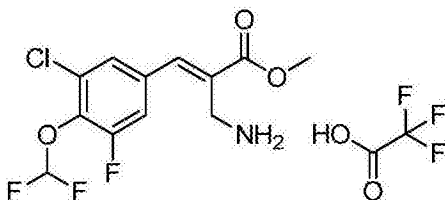
[2424]



[2425] 在室温向2-(乙酰氧基(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)甲基)丙烯酸甲酯(425mg, 1.21mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的搅拌淡黄色溶液中添加叠氮化钠(157mg, 2.41mmol), 其形成悬浮液, 迅速出现亮黄色。反应通过TLC监视(9:1己烷:乙酸乙酯), 完成后(28min)将黄色溶液转移至具有水(25mL)的分液漏斗且用乙醚(25mL, 4X)萃取。将有机级分收集, 用硫酸钠干燥, 且过滤。将滤液通过蒸发浓缩至油状物, 溶于最少的二氯甲烷且通过色谱法纯化(ISCO, 硅胶, (9:1己烷:乙酸乙酯))。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物, 其为澄清油状物(410. mg, 1.22mmol, 101%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.27 (t, J=72Hz, 1H), 7.58 (dd, J=10, 2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

[2426] E. (E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)丙烯酸甲酯三氟乙酸盐

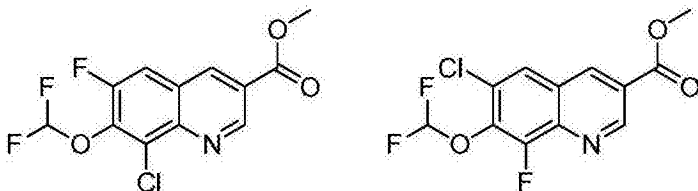
[2427]



[2428] 在回流下向(E)-2-(叠氮基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)丙烯酸甲酯(394mg, 1.17mmol)在四氢呋喃(15.0mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(314mg, 1.20mmol), 其形成澄清溶液。反应通过LC-MS监测且在1h内观察到母体叠氮化物完全转化为亚氨基正膦中间体。随后, 将水(3mL)添加至回流溶液以将亚氨基正膦水解成三苯基氧化膦和所需游离胺产物(15min)。然后将反应混合物浓缩至最少体积。所得浓缩物通过色谱法在反相条件下纯化(C18ISCO, 100g, 梯度洗脱, 水(0.1%TFA:乙腈))。将纯的级分收集且浓缩至干以得到标题化合物, 其为澄清油状物(294mg, 0.949mmol, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.83 (m, 5H), 7.29 (t, J=72Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (br s, 3H); LC-MS (LC-ES) M+H=310。

[2429] F. 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟-喹啉-3-甲酸甲酯和6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟-喹啉-3-甲酸甲酯

[2430]



[2431] 将(E)-2-(氨基甲基)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)丙烯酸甲酯(294mg, 0.949mmol)溶于乙腈(3mL)且在室温搅拌。将碘(2.28g, 8.96mmol)添加至该搅拌溶液且搅拌5分钟, 然后添加碳酸钾(1.24mg, 8.96mmol)。该反应通过TLC和LC-MS监测(9:1己烷:乙酸乙酯)。在40分钟内, 起始材料已以大约1:1区域异构体比例转化为各自的喹啉。反应然后转

移至分液漏斗,用乙酸乙酯(50mL)稀释,且用饱和硫代硫酸钠(3X,25mL)洗涤以去除碘。有机层用硫酸钠干燥,过滤,且通过蒸发浓缩至干。褐色浓缩物通过HPLC色谱法纯化(C18, Sunfire,水:乙腈,1%TFA)且将包含所需化合物的区域异构体的级分分离且浓缩至干以得到8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸甲酯(41mg,0.134mmol,14.1%产率)和6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸甲酯(45mg,0.147mmol,15.5%产率),其为纯的白色粉末。

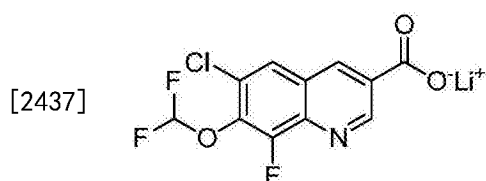
[2432] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸甲酯

[2433] ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.97 (s, 3H), 7.39 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 9.13 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.42 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=306$ 。

[2434] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸甲酯

[2435] ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.97 (s, 3H), 7.40 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.11 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.40 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=306$ 。

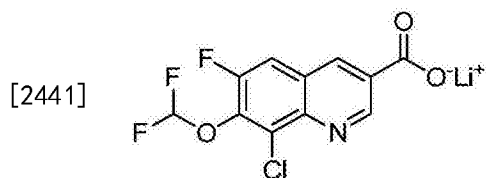
[2436] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸锂



[2438] 在室温将氢氧化锂(10.58mg,0.442mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸甲酯(0.0450g,0.147mmol)在甲醇(2.356mL)和水(0.589mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸锂(0.0437g,0.140mmol,95%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.33 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.68 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.37 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=292$ 。

[2439] 中间体108

[2440] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸锂



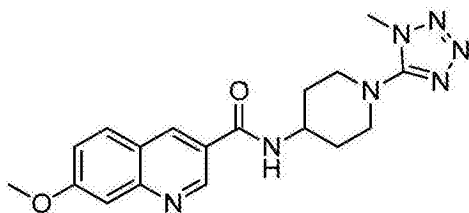
[2442] 在室温将氢氧化锂(9.64mg,0.402mmol)添加至8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸甲酯(0.0410g,0.134mmol)在甲醇(2.146mL)和水(0.537mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸锂(0.0409g,0.131mmol,97%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.32 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.36 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=292$ 。

[2443] 实施例

[2444] 实施例1

[2445] 7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2446]

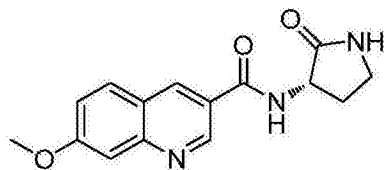


[2447] 将7-甲氧基喹啉-3-甲酸(中间体1)(250mg, 1.230mmol)和HATU(561mg, 1.476mmol)在DMF(4mL)中的溶液用DIEA(0.643mL, 3.69mmol)处理且将反应混合物在21℃搅拌3分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(269mg, 1.476mmol)且将反应混合物在21℃搅拌12h。反应混合物真空浓缩且将残余物溶于DCM, 装载至氨基丙基(NH₂)离子交换SPE柱(10g)且用1:1DCM/MeOH洗脱。洗脱液真空浓缩且残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 使用0-10%MeOH在DCM中的梯度液。将合适的级分合并且蒸发以得到标题化合物(248mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.76-1.95 (m, 2H) 2.10-2.26 (m, 2H) 3.17-3.37 (m, 2H) 3.68 (d, J=13Hz, 2H) 3.90 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.19-4.42 (m, 1H) 6.74 (d, J=8Hz, 1H) 7.25 (dd, J=9, 2Hz, 1H) 7.42 (d, J=2Hz, 1H) 7.81 (d, J=9Hz, 1H) 8.57 (d, J=2Hz, 1H) 9.22 (d, J=2Hz, 1H)。LCMS ES+ve m/z 368[M+H]⁺。

[2448] 实施例2

[2449] (S)-7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[2450]

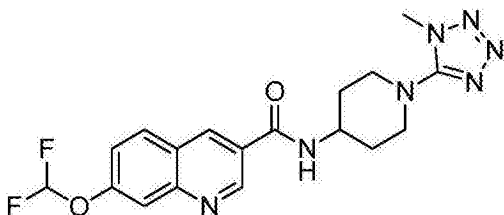


[2451] 将7-甲氧基喹啉-3-甲酸(中间体1)(100mg, 0.492mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液用HATU(168mg, 0.443mmol)处理且在21℃搅拌3分钟, 然后添加DIEA(0.193mL, 1.107mmol)。然后将反应混合物在21℃搅拌3分钟, 然后添加3-氨基吡咯烷-2-酮(40.6mg, 0.406mmol)。将反应混合物在21℃搅拌2h。在氮气流下蒸发溶剂且将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(56mg)。LCMS ES+ve m/z 286[M+H]⁺。7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(45mg, 0.157mmol)通过制备型手性HPLC在Daicel CHIRALPAK IB柱(250mm x 4.6mm, 5微米)上拆分, 用庚烷中的25%EtOH以20mL/min流速洗脱且用在300nm的UV检测(带宽180nm; 参照550nm, 带宽100nm)。从包含后者洗脱的对映异构体的级分蒸发溶剂得到标题化合物(20mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 2.23 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.47 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.36 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.46 (d, J=2Hz, 1H), 7.96 (d, J=9Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.22 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 286[M+H]⁺。

[2452] 实施例3

[2453] 7-(二氟甲氧基)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

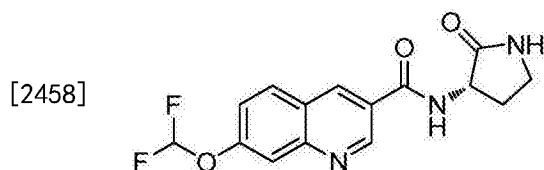
[2454]



[2455] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2) (150mg, 0.627mmol) 和1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39) (151mg, 0.690mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物用DIEA (0.329mL, 1.881mmol) 和HATU (262mg, 0.690mmol) 处理且将混合物在室温搅拌90分钟。将混合物用DCM (50mL) 稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 处理。分离混合物且有机相蒸发至干。产物通过Mass-Directed Automated制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (86mg, 34.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 7.35-7.75 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.20 (d, J=9Hz, 1H), 8.72 (d, J=8Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 404 [M+H]⁺.

[2456] 实施例4

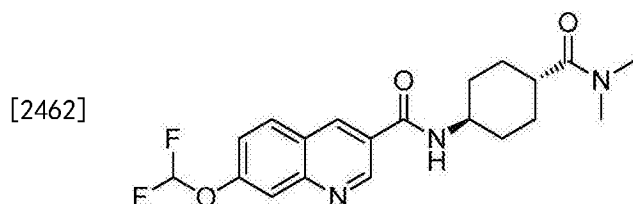
[2457] (S)-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[2459] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2) (100mg, 0.418mmol) 和(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐 (68mg, 0.500mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物用DIEA (0.219mL, 1.254mmol) 和HATU (167mg, 0.439mmol) 处理且将混合物搅拌15分钟。混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (118mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.06 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.36-7.75 (m, 2H), 7.79 (d, J=2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (d, J=9Hz, 1H), 8.89 (d, J=2Hz, 1H), 9.05 (d, J=8Hz, 1H), 9.33 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 322 [M+H]⁺.

[2460] 实施例5

[2461] 7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

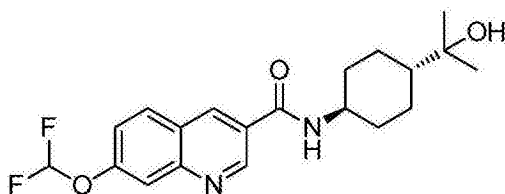


[2463] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2) (75mg, 0.314mmol)、(反式)-4-氨基-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(中间体40) (58.7mg, 0.345mmol) 和HATU (143mg, 0.376mmol) 的混合物溶于DCM (1.6mL)。添加DIEA (0.164mL, 0.941mmol) 且将反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物蒸发以得到残余物。将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (64.2mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.46 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.58 (d, J=3Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 7.37-7.75 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.20 (d, J=9Hz, 1H), 8.60 (d, J=8Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 392 [M+H]⁺.

[2464] 实施例6

[2465] 7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2466]

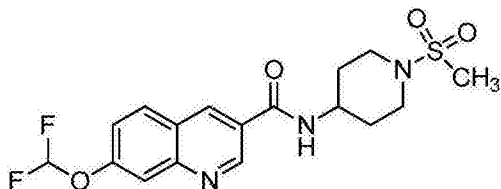


[2467] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(75mg,0.314mmol)、2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(54.2mg,0.345mmol)和HATU(143mg,0.376mmol)的混合物溶于DCM(1.6mL)。添加DIEA(0.164mL,0.941mmol)且将反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物蒸发得到残余物,其通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(80.6mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.07(s,6H),1.09-1.41(m,6H),1.87(d,J=12Hz,2H),1.97(d,J=10Hz,2H),3.77(m,1H),7.36-7.75(m,2H),7.78(d,J=2Hz,1H),8.19(d,J=9Hz,1H),8.55(d,J=8Hz,1H),8.83(d,J=2Hz,1H),9.29(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 379[M+H]⁺。

[2468] 实施例7

[2469] 7-(二氟甲氧基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2470]

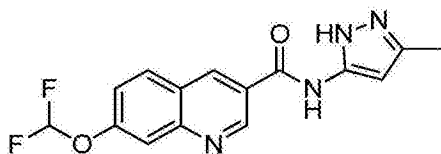


[2471] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(0.075g,0.314mmol)、甲磺酰基哌啶-4-胺三氟乙酸(0.095g,0.345mmol)和HATU(0.143g,0.377mmol)在具有搅拌棒和聚四氟乙烯盖的20mL闪烁小瓶中混合然后溶于DCM(1.6mL)和DMF(1mL)。添加DIEA(0.219mL,1.256mmol),然后反应容器加盖且在室温搅拌过夜。挥发物然后真空蒸发且残余物溶于1:1MeOH:DMSO且通过制备型HPLC纯化(Agilent,Sunfire C18柱,50X30mm 5微米,10-90%乙腈在水+0.1%甲酸经15min)。将合适的级分合并且真空浓缩以得到标题化合物(97mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.66(m,2H),1.98(m,2H),2.90(m,5H),3.59(m,2H),3.99(m,1H),7.37-7.76(m,2H),7.78(d,J=2Hz,1H),8.21(d,J=9Hz,1H),8.73(d,J=7Hz,1H),8.85(d,J=2Hz,1H),9.29(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 400[M+H]⁺。

[2472] 实施例8

[2473] 7-(二氟甲氧基)-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-3-甲酰胺

[2474]



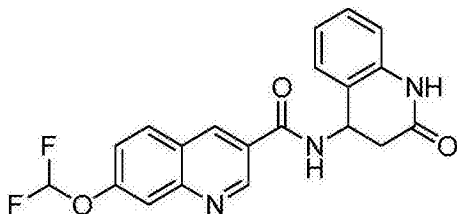
[2475] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(0.075g,0.314mmol)、3-甲基-1H-吡唑-5-胺(0.034g,0.345mmol)和HATU(0.143g,0.377mmol)在具有搅拌棒和聚四氟乙烯盖的20mL闪烁小瓶中混合然后溶于DCM(1.6mL)和DMF(1mL)。添加DIEA(0.219mL,1.256mmol),然后反应容器加盖且在室温搅拌过夜。挥发物然后真空蒸发且残余物溶于1:1MeOH:DMSO且通过制备型HPLC纯化(Agilent,Sunfire C18柱,50X30mm 5微米,10-90%乙腈在水+0.1%甲酸经15min)。将合适的级分合并且真空浓缩以得到标题化合物(26mg)。¹H NMR(400MHz,

CD_3SOCD_3 δ ppm 2.26 (s, 3H), 6.47 (br s, 1H), 7.58 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.18 (br s, 1H); LCMS ES+ve m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2476] 实施例9

[2477] 7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2478]

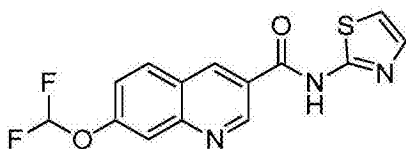


[2479] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2) (0.075g, 0.314mmol)、4-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(0.070g, 0.345mmol)和HATU(0.143g, 0.377mmol)在具有搅拌棒和聚四氟乙烯盖的20mL闪烁小瓶中混合然后溶于DCM(1.6mL)和DMF(1mL)。添加DIEA(0.219mL, 1.256mmol)然后反应容器加盖且在室温搅拌过夜。然后将挥发物真空蒸发且残余物溶于1:1MeOH:DMSO且通过制备型HPLC纯化(Agilent, Sunfire C18柱, 50X30mm 5微米, 10-90%乙腈在水+0.1%甲酸经15min)。将合适的级分合并且真空浓缩以得到标题化合物(69mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.69-2.87 (m, 2H), 5.43 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.76 (m, 2H), 8 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.29 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.33 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 10.31 (s, 1H); LCMS ES+ve m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2480] 实施例10

[2481] 7-(二氟甲氧基)-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺

[2482]

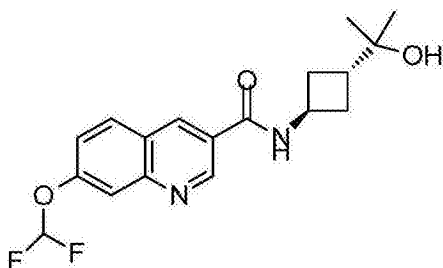


[2483] 将7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2) (0.075g, 0.314mmol)、2-氨基噻唑(0.035g, 0.345mmol)和HATU(0.143g, 0.377mmol)在具有搅拌棒和聚四氟乙烯盖的20mL闪烁小瓶中混合然后溶于DCM(1.6mL)和DMF(1mL)。添加DIEA(0.219mL, 1.256mmol)然后将反应容器加盖且在室温搅拌过夜。然后将挥发物真空蒸发且残余物溶于1:1MeOH:DMSO且通过制备型HPLC纯化(Agilent, Sunfire C18柱, 50X30mm 5微米, 10-90%乙腈在水+0.1%甲酸经15min)。将合适的级分合并且真空浓缩以得到标题化合物(43mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.33 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.79 (m, 3H), 7.81 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.14 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.46 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 13.00 (br s, 1H); LCMS ES+ve m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2484] 实施例11

[2485] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[2486]

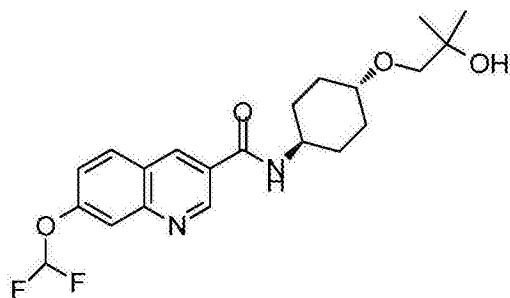


[2487] 在室温向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(100mg, 0.418mmol)在DMF(10mL)和THF(10mL)中的悬浮液中添加EDC(240mg, 1.254mmol)、HOBt(169mg, 1.254mmol)和2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇(中间体41)(81mg, 0.627mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),吸收至硅胶上,且通过硅胶色谱法纯化(DCM至5%MeOH/DCM)以提供标题化合物(30mg, 20%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.06(s, 6H), 2.01-2.15(m, 2H), 2.22-2.42(m, 3H), 4.26(br s, 1H), 4.35-4.41(m, 1H), 7.54(dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.57(t, J=73Hz, 1H), 7.77(d, J=2Hz, 1H), 8.19(d, J=9Hz, 1H), 8.86(d, J=2Hz, 1H), 8.97(d, J=7Hz, 1H), 9.30(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 351 (M+1)。

[2488] 实施例12

[2489] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2490]

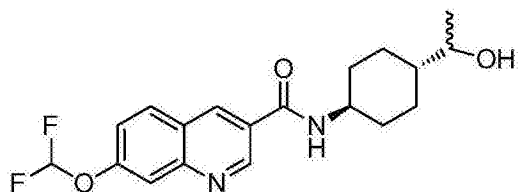


[2491] 在室温向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(100mg, 0.418mmol)在DMF(10mL)和THF(10mL)中的悬浮液中添加EDC(240mg, 1.254mmol)、HOBt(192mg, 1.254mmol)和1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中间体42)(117mg, 0.627mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,将残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至Celite®。然后将粗物质通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(60mg, 28%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.05(s, 6H), 1.18-1.49(m, 4H), 1.90-1.92(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 3.15(s, 1H), 3.17(s, 2H), 3.22-3.24(m, 1H), 3.75-3.89(m, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 7.55(t, J=73Hz, 1H), 7.76(d, J=2Hz, 1H), 8.18(d, J=9Hz, 1H), 8.56(d, J=8Hz, 1H), 8.83(d, J=2Hz, 1H), 9.27(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 409 (M+1)。

[2492] 实施例13

[2493] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

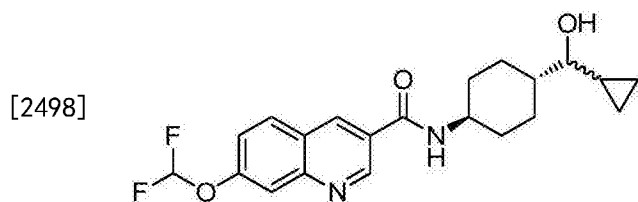
[2494]



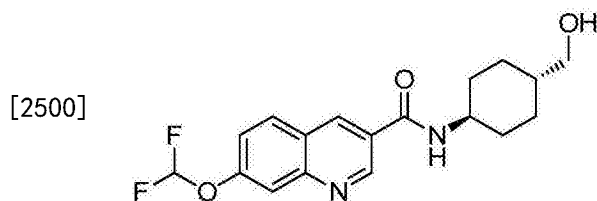
[2495] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(40mg, 0.167mmol) (中间体2) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.09mL, 0.50mmol) 和HATU (76mg, 0.20mmol)。搅拌5分钟后, (R)-1-(反式-4-氨基环己基) 乙醇盐酸盐(中间体43) (30mg, 0.17mmol) 作为在DMF (1mL) 和DIEA (0.75mL) 中的溶液添加。将反应在室温搅拌2h, 在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体(45mg, 61%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.02 (d, J=6Hz, 3H), 1.05-1.19 (m, 3H), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.70-3.86 (m, 1H), 7.35-7.74 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 365 (M+1)。

[2496] 实施例14

[2497] N-(反式-4-(环丙基(羟基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

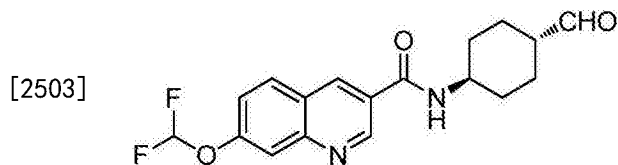


[2499] A. 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(羟基甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺



[2501] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(328mg, 1.37mmol) (中间体2) 在DMF (15mL) 中的溶液中添加DIEA (0.72mL, 4.11mmol) 和HATU (625mg, 1.64mmol)。搅拌5分钟后, (反式-4-氨基环己基) 甲醇盐酸盐(中间体79) (227mg, 1.37mmol) 作为在DMF (3mL) 和DIEA (0.24mL) 中的溶液添加。将反应在室温搅拌2小时, 在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到棕色固体。将其用DCM/EtOAc研磨以得到标题化合物, 其为白色固体(345mg)。将母液浓缩且通过硅胶色谱法纯化(0-80% (3:1EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到另外标题化合物, 其为白色固体(50mg)。这些材料合并以得到标题化合物, 其为白色固体(395mg, 82%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.90-1.08 (m, 2H), 1.26-1.44 (m, 3H), 1.79 (d, J=12Hz, 2H), 1.91 (d, J=10Hz, 2H), 3.22 (t, J=6Hz, 2H), 3.69-3.86 (m, 1H), 4.40 (t, J=5Hz, 1H), 7.33-7.74 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 351 (M+1)。

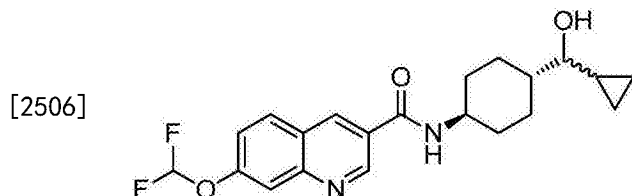
[2502] B. 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-甲酰基环己基)喹啉-3-甲酰胺



[2504] 向7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(羟基甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(375mg, 1.07mmol) 在DCM (10mL) 和DMSO (2.5mL) 中的冰冷却的溶液中添加DIEA (0.75mL, 4.28mmol),

然后添加吡啶三氧化硫 (681mg, 4.28mmol) 溶于DMSO (2.5mL) 中的溶液。去除浴且反应在室温搅拌15分钟。混合物在水中淬灭且用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩以得到标题化合物, 其为白色固体 (371mg, 100%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.24-1.49 (m, 4H), 1.99 (d, J=11Hz, 4H), 2.26 (t, J=12Hz, 1H), 3.72-3.86 (m, 1H), 7.35-7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H), 9.58 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 349 (M+1)。

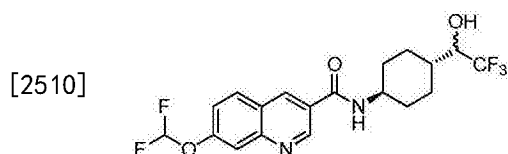
[2505] C.N-(反式-4-(环丙基(羟基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺



[2507] 向7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-甲酰基环己基)喹啉-3-甲酰胺 (75mg, 0.22mmol) 在THF (5mL) 中的-78℃溶液滴加环丙基溴化镁 (0.5M在THF中) (1.29mL, 0.65mmol)。在-78℃搅拌30分钟后, 反应通过添加1M氯化铵 (3mL) 淬灭。温热至室温后将混合物用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物。该材料随后通过RP HPLC纯化 (乙腈-水/TFA梯度) 且加热精炼以得到标题化合物, 其为白色固体 (29mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 0.18 (d, J=3Hz, 2H), 0.27-0.44 (m, 2H), 0.79 (d, J=7Hz, 1H), 1.08-1.42 (m, 6H), 1.84 (d, J=11Hz, 1H), 1.92 (br s, 3H), 3.75 (d, J=7Hz, 1H), 4.30 (d, J=4Hz, 1H), 7.33-7.79 (m, 3H), 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 391 (M+1)。

[2508] 实施例15

[2509] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

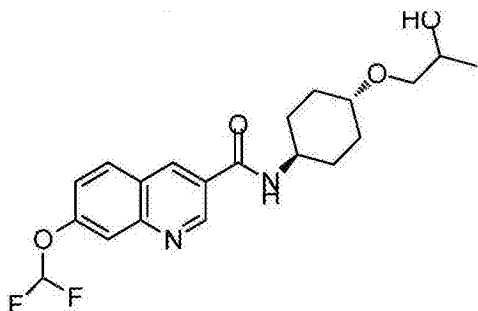


[2511] 向7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-甲酰基环己基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例14, 步骤B) (100mg, 0.29mmol) 在THF (4mL) 中的冰冷却的溶液中添加CsF (131mg, 0.86mmol), 然后添加三甲基(三氟甲基)硅烷 (0.25mL, 1.72mmol)。搅拌30分钟后反应在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥且浓缩。残余物溶于THF (5mL) 且滴加TBAF (1M在THF中) (0.57mL, 0.57mmol)。搅拌30分钟后该反应用饱和氯化铵淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其用DCM研磨以得到标题化合物, 其为白色固体 (82mg, 68%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.24-1.41 (m, 4H), 1.56 (d, J=10Hz, 1H), 1.72 (d, J=6Hz, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.95 (d, J=7Hz, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 6.10 (d, J=7Hz, 1H), 7.35-7.73 (m, 2H), 7.75 (d, J=2Hz, 1H), 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.58 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 419 (M+1)。

[2512] 实施例16

[2513] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2514]

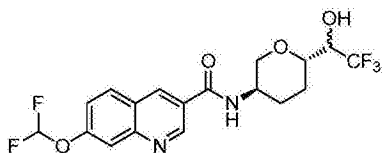


[2515] 在室温向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(100mg, 0.418mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液中添加EDC(240mg, 1.254mmol)、HOBt(192mg, 1.254mmol)和1-((反式-4-氨基环己基)氧基)丙-2-醇(中间体44)(109mg, 0.627mmol)。在室温搅拌2h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL)且吸收至Celite®。粗物质然后通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)。合并的包含产物的级分用1M NaOH(25mL)洗涤以去除任何残余HOBt,将所得到的有机层浓缩以提供标题化合物(80mg, 49%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.04(d, J=6Hz, 3H), 1.21-1.33(m, 2H), 1.35-1.49(m, 2H), 1.91-1.94(m, 2H), 2.02-2.05(m, 2H), 3.18-3.37(m, 3H), 3.63-3.74(m, 1H), 3.77-3.91(m, 1H), 4.51(d, J=5Hz, 1H), 7.54(dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.57(t, J=7.3Hz, 1H), 7.77(d, J=2Hz, 1H), 8.19(d, J=9Hz, 1H), 8.58(d, J=8Hz, 1H), 8.83(d, J=2Hz, 1H), 9.28(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 395(M+1)。

[2516] 实施例17

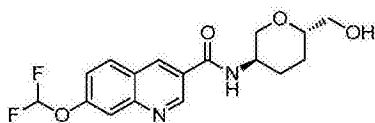
[2517] 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[2518]



[2519] A. 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

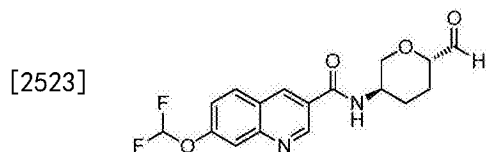
[2520]



[2521] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(100mg, 0.42mmol)(中间体2)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.22mL, 1.25mmol)和HATU(191mg, 0.50mmol)。搅拌5分钟后,(5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇盐酸盐(中间体45)(77mg, 0.46mmol)(顺/反混合物)作为在DMF(2mL)和DIEA(0.24mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌2h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100%(3:1EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到顺式和反式异构体的混合物(133mg)。顺式和反式异构体通过C18反相HPLC分离以得到所需反式异构体(52mg)。相对立体化学通过NMR指定。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.25-1.40(m, 1H), 1.61(dq, J=12, 4Hz, 1H), 1.73(d, J=14Hz, 1H), 2.00(d, J=12Hz, 1H), 3.11-3.18(m, 1H), 3.21-3.29(m, 2H), 3.35-3.42(m, 1H), 3.85-4.00(m, 2H),

4.64 (br s, 1H), 7.35-7.74 (m, 2H), 7.75 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.82 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.26 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 353 ($M+1$)。

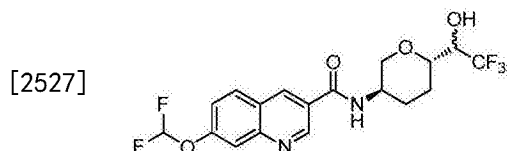
[2522] B. 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-甲酰基四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[2524] 向外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (40mg, 0.11mmol) 在DCM (2mL) 和DMSO (0.5mL) 中的冰冷却的溶液中添加DIEA (0.08mL, 0.45mmol), 然后添加溶于DMSO (0.5mL) 中的吡啶三氧化硫 (72.3mg, 0.45mmol)。去除浴且反应在室温搅拌15分钟。混合物在水中淬灭且用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩以得到35mg白色固体。通过NMR证实这是产物和起始材料的混合物。将材料返回至上述反应条件达1h。反应如上进行以得到33mg白色固体, 将其运至下一步而不用纯化。

[2525] C. 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢

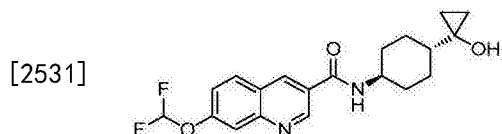
[2526] -2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[2528] 向外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-甲酰基四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (30mg, 0.09mmol) 在THF (2mL) 中的冰冷却的溶液中添加CsF (39mg, 0.26mmol), 然后添加三甲基(三氟甲基)硅烷 (73mg, 0.51mmol)。搅拌30分钟后将反应倒入水中且用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物溶于THF (2mL) 且滴加TBAF (1M在THF中) (0.17mL, 0.17mmol)。搅拌30分钟后该反应用淬灭饱和氯化铵且用EtOAc萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为灰白色固体 (16mg, 44%) (非对映异构体的混合物)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ_{ppm} 1.48-1.94 (m, 3H), 2.07 (br s, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.41-3.58 (m, 1H), 3.82-4.05 (m, 3H), 6.19 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 6.47 (d, $J=7\text{Hz}$, 0.5H), 7.35-7.74 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 421 ($M+1$)。

[2529] 实施例18

[2530] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

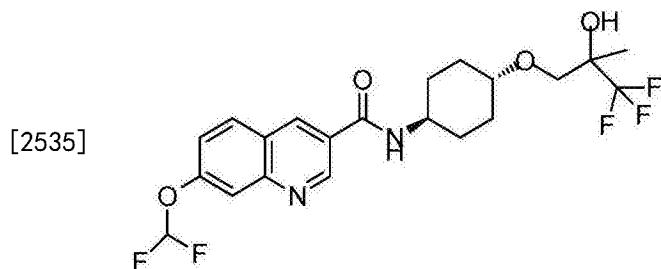


[2532] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (中间体2) (85mg, 0.36mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加DIEA (0.19mL, 1.07mmol) 和HATU (162mg, 0.43mmol)。搅拌5分钟后, 1-(反式-4-氨基环己基)环丙醇 (中间体46) (60.7mg, 0.391mmol) 作为在1mL DMF中的溶液添加。将反应在室

温搅拌2.5h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(88mg,66%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ_{ppm} 0.30-0.39 (m, 2H), 0.48 (s, 2H), 0.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 1.20-1.46 (m, 4H), 1.72 (br s, 2H), 1.94 (br s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 4.87 (s, 1H), 7.34-7.73 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.26 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 377 (M+1)。

[2533] 实施例19

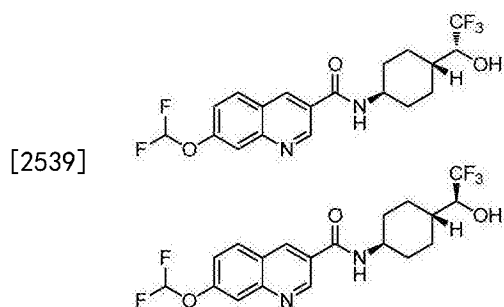
[2534] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺



[2536] 向3-((反式-4-氨基环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇盐酸盐(中间体47)(50mg,0.180mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(40mg,0.167mmol),然后添加HATU(95mg,0.251mmol)和DIEA(0.175mL,1.003mmol)。反应在室温搅拌24h。在减压下去除溶剂,且残余物吸收至Celite®。粗产物然后通过反相色谱纯化(C18柱,10-100%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以得到标题化合物(45mg,47%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ_{ppm} 1.20-1.49 (m, 7H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.57 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.28 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 463 (M+1)。

[2537] 实施例20和21

[2538] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺



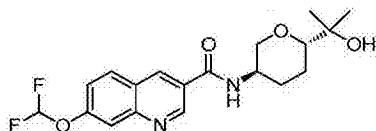
[2540] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(225mg,0.94mmol)在DMF(8mL)中的溶液中添加DIEA(0.49mL,2.82mmol)和HATU(429mg,1.13mmol)。搅拌5分钟后,外消旋1-(反式-4-氨基环己基)-2,2,2-三氟乙醇盐酸盐(中间体48)(231mg,0.988mmol)作为在DMF(2mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌2h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫

酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到白色固体。对映异构体通过手性色谱法分离(SFC,OD柱,10%MeOH/CO₂)以得到48mg各标题化合物。绝对立体化学通过Ab Initio VCD分析指定。第一个峰指定为7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺,第二个峰指定为7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺。NMR和MS匹配实施例15。

[2541] 实施例22

[2542] 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-((3s,6r)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[2543]

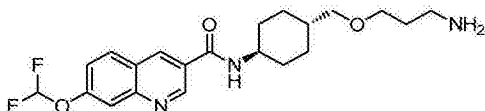


[2544] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(75mg,0.31mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.16mL,0.94mmol)和HATU(143mg,0.38mmol)。搅拌5分钟后,2-((2s,5r)-5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)丙-2-醇盐酸盐(中间体49)(64mg,0.33mmol)作为在DMF(1mL)和DIEA(0.05mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌2.5h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-70% (3:1EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(97mg,81%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.99-1.12(m,6H),1.30-1.46(m,1H),1.58(qd,J=12,3Hz,1H),1.80(d,J=14Hz,1H),2.01(d,J=12Hz,1H),2.97(d,J=10Hz,1H),3.14(t,J=10Hz,1H),3.80-4.03(m,2H),4.24(s,1H),7.34-7.73(m,2H),7.75(d,J=2Hz,1H),8.17(d,J=9Hz,1H),8.55(d,J=7Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 381(M+1)。

[2545] 实施例23

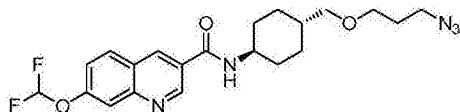
[2546] N-(反式-4-((3-氨基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[2547]



[2548] A.N-(反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[2549]

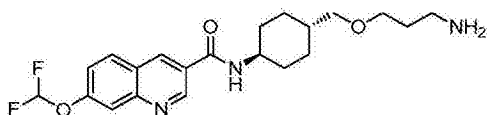


[2550] 向7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体2)(70mg,0.29mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.15mL,0.88mmol)和HATU(134mg,0.35mmol)。搅拌10分钟后反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己烷胺盐酸盐(中间体50)(73mg,0.29mmol)作为在DMF(1mL)和DIEA(0.05mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌过夜,倒入水中且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-70% (3:1EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(78mg,61%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.96-1.12(m,2H),1.29-1.42(m,2H),1.45-1.58(m,1H),1.67-1.84(m,4H),1.91(d,J=10Hz,2H),3.20(d,J=6Hz,2H),3.39(dt,J=15,6Hz,4H),3.78(ddt,J=12,8,4Hz,1H),7.35-7.73(m,2H),7.75(d,J=2Hz,1H),8.17(d,J=9Hz,1H),8.58(d,J=8Hz,1H),8.81(d,

$J=2\text{Hz}, 1\text{H}$), $9.26 (\text{d}, J=2\text{Hz}, 1\text{H})$ 。MS (ESI) m/z 434 ($M+1$)。

[2551] B.N-(反式-4-((3-氨基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[2552]

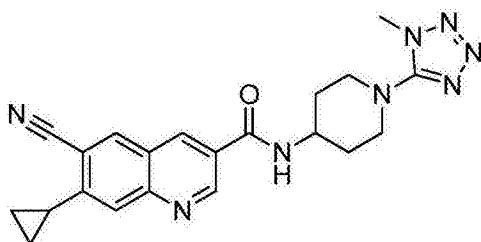


[2553] 向N-(反式-4-((3-叠氮基丙氧基)甲基)环己基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺 (75mg, 0.17mmol) 在THF (4mL) 和水 (0.2mL) 中的溶液中添加三苯基膦 (91mg, 0.35mmol)。混合物在40℃加热过夜, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。将残余物通过C18 RP HPLC纯化(乙腈-水/TFA梯度)以得到粘性固体。将该材料加热精炼以得到标题化合物, 其为白色固体 (47mg, 67%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 0.97-1.10 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 2H), 3.18 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.39 (t, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.72-3.87 (m, 1H), 7.35-7.73 (m, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.75 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.17 (d, $J=9\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.58 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.81 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$), 9.26 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$)。MS (ESI) m/z 408 ($M+1$)。

[2554] 实施例24

[2555] 6-氰基-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2556]

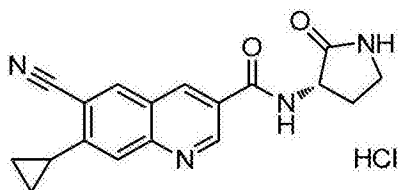


[2557] 将6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体3) (50mg, 0.21mmol)、1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39) (42.1mg, 0.231mmol) 和DIEA (0.110mL, 0.63mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物用HATU (96mg, 0.252mmol) 处理且将混合物在室温搅拌3h。混合物蒸发至干且将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}+0.1\%$ 甲酸)以得到标题化合物 (46mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.97 (d, $J=10\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.32 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.68 (d, $J=13\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.90 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.89 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$), 9.38 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$)。LCMS ES+ve m/z 403 [$M+H$] $^+$ 。

[2558] 实施例25

[2559] (S)-6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐

[2560]

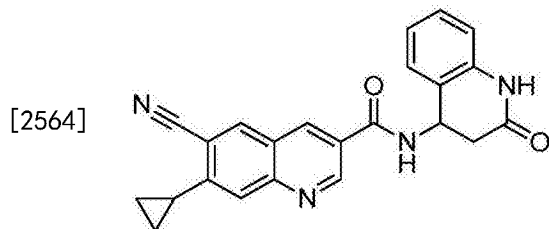


[2561] 6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体3) (40mg, 0.168mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液用DIEA (0.059mL, 0.336mmol) 和HATU (70mg, 0.185mmol) 处理, 在室温搅拌10分钟, 然后用(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮 (20mg, 0.201mmol) 处理。搅拌1h后混合物蒸发至干且残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}+0.1\%$ 甲酸)。回

收的产物溶于MeOH(3mL),用1,4-二噁烷中的4M HCl(0.5mL)处理且蒸发至干以得到标题化合物(36mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.12(m,2H),1.46(m,2H),2.25(m,1H),2.49-2.70(m,2H),3.47(m,2H),3.57-3.79(m,1H),7.81(s,1H),8.81(s,1H),9.40(br s,1H),9.59(s,1H);LCMS ES+ve m/z 320[M+H]⁺.

[2562] 实施例26

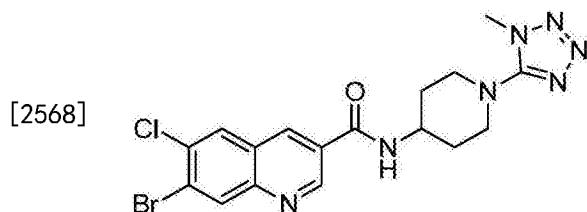
[2563] 6-氰基-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[2565] 6-氰基-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体3)(42mg,0.176mmol)在DMF(5mL)中的溶液用DIEA(0.092mL,0.529mmol)和HATU(74mg,0.194mmol)处理且将混合物在室温搅拌10分钟。然后将该混合物用4-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(42mg,0.212mmol)处理。搅拌1h后混合物蒸发至干且产物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(41mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.02(m,2H),1.22(m,2H),2.34(m,1H),2.79(m,2H),5.43(q,J=7Hz,1H),6.98(m,2H),7.26(t,J=7Hz,1H),7.33(d,J=7Hz,1H),7.76(s,1H),8.71(s,1H),8.91(d,J=2Hz,1H),9.33(d,J=8Hz,1H),9.39(d,J=2Hz,1H),10.28(s,1H);LCMS ES+ve m/z 383[M+H]⁺.

[2566] 实施例27

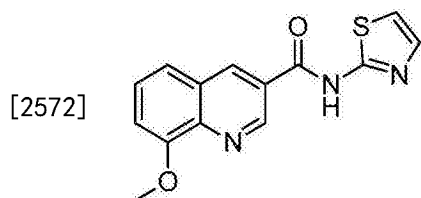
[2567] 7-溴-6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[2569] 将7-溴-6-氯喹啉-3-甲酸(中间体4)(150mg,0.524mmol)和1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(105mg,0.576mmol)在DMF(5mL)中的混合物用DIEA(0.274mL,1.57mmol)和HATU(219mg,0.576mmol)处理且将混合物在室温搅拌90分钟。将混合物用DCM(50mL)稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)处理。然后分离层且有机相蒸发至干。产物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(210mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.67-1.88(m,2H),1.98(m,2H),3.16(m,2H),3.68(d,J=13Hz,2H),3.90(s,3H),4.13(m,1H),8.48(s,1H),8.54(s,1H),8.79(d,J=8Hz,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.31(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 450/452[M+H]⁺.

[2570] 实施例28

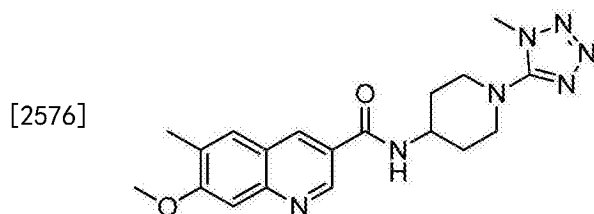
[2571] 8-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺



[2573] 向8-甲氧基-3-喹啉甲酸(中间体5)(100mg, 0.492mmol)和HATU(206mg, 0.541mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.258mL, 1.476mmol)且将反应混合物在21℃搅拌3min。添加噻唑-2-胺(59.1mg, 0.591mmol)且将反应混合物在21℃搅拌3h。反应混合物真空浓缩且残余物溶于DCM, 装载至氨基丙基(NH₂)离子交换SPE柱(5g)且用1:1MeOH/DCM洗脱。将洗脱级分合并且真空蒸发。将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(35.2mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.17(s, 3H), 7.06(d, J=3Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.32(d, J=3Hz, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.60-7.66(m, 1H), 8.83(d, J=2Hz, 1H), 9.52(d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 286[M+H]⁺。

[2574] 实施例29

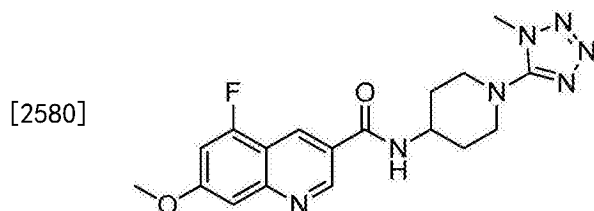
[2575] 7-甲氧基-6-甲基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[2577] 7-甲氧基-6-甲基喹啉-3-甲酸三乙基铵(中间体6)(20mg, 0.092mmol)、HATU(38.5mg, 0.101mmol)和DIEA(0.048mL, 0.276mmol)在DMF(2mL)中在室温搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(16.78mg, 0.092mmol)且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(34mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.78(m, 2H), 1.96(m, 2H), 2.36(s, 3H), 3.16(m, 2H), 3.68(d, J=13Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.13(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.59(d, J=8Hz, 1H), 8.64(d, J=2Hz, 1H), 9.17(d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 382[M+H]⁺。

[2578] 实施例30

[2579] 5-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



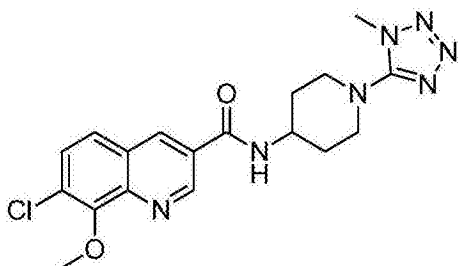
[2581] 将5-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵(中间体7)(20mg, 0.090mmol)、HATU(37.8mg, 0.099mmol)和DIEA(0.047mL, 0.271mmol)在DMF(2mL)中在室温搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺(中间体39)(16.48mg, 0.090mmol)且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire

C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(20.9mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.28 (dd, J=11, 2Hz, 1H), 7.37 (d, J=2Hz, 1H), 8.75 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 386 [M+H]⁺.

[2582] 实施例31

[2583] 7-氯-8-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2584]

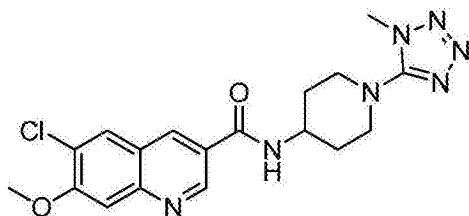


[2585] 将7-氯-8-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵(中间体8)(20mg, 0.084mmol)、HATU(35.2mg, 0.093mmol)和DIEA(44.0μL, 0.252mmol)在DMF(2mL)中在室温搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(15.34mg, 0.084mmol)且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(6.7mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 7.75 (d, J=9Hz, 1H), 7.89 (d, J=9Hz, 1H), 8.76 (d, J=7Hz, 1H), 8.87 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 402 [M+H]⁺.

[2586] 实施例32

[2587] 6-氯-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2588]

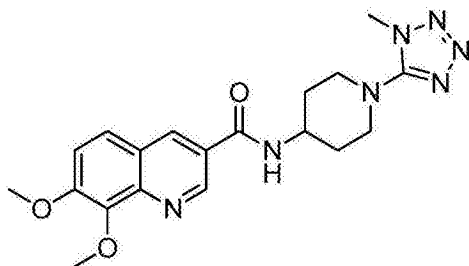


[2589] 将6-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲酸(中间体9)(50mg, 0.210mmol)、HATU(88mg, 0.231mmol)和DIEA(0.110mL, 0.631mmol)在DMF(2mL)中在室温搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(38.3mg, 0.210mmol)且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(25.6mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (d, J=7Hz, 1H), 8.73 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 402 [M+H]⁺.

[2590] 实施例33

[2591] 7,8-二甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2592]

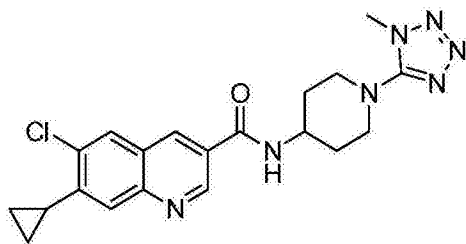


[2593] 在室温,将7,8-二甲氧基喹啉-3-甲酸锂(中间体10)(150mg,0.643mmol)、HATU(245mg,0.643mmol)和DIEA(112μL,0.643mmol)在DMF(2mL)中搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(117mg,0.643mmol)且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(126mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.65-1.87(m,2H),1.97(m,2H),3.16(t,J=11Hz,2H),3.68(d,J=13Hz,2H),3.90(s,3H),3.97(s,3H),4.00(s,3H),4.14(m,1H),7.63(d,J=9Hz,1H),7.86(d,J=9Hz,1H),8.63(d,J=7Hz,1H),8.76(d,J=2Hz,1H),9.23(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 398[M+H]⁺.

[2594] 实施例34

[2595] 6-氯-7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2596]

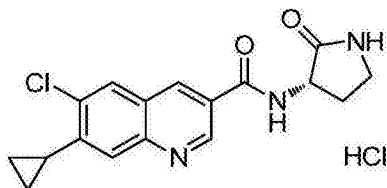


[2597] 将7-溴-6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例27)(90mg,0.20mmol)、环丙基硼酸(39mg,0.454mmol)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)(13.3mg,0.018mmol)和磷酸钾(116mg,0.545mmol)在水(1mL)中的混合物用DMF(3mL)处理且混合物在密封瓶中通过微波在120℃加热40分钟。将粗混合物蒸发至干且残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(37mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.92(m,2H),1.14(m,2H),1.68-1.87(m,2H),1.99(m,2H),2.31(m,1H),3.16(m,2H),3.68(d,J=13Hz,2H),3.90(s,3H),4.13(m,1H),7.72(s,1H),8.24(s,1H),8.72(d,J=8Hz,1H),8.76(d,J=2Hz,1H),9.25(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 412[M+H]⁺.

[2598] 实施例35

[2599] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐

[2600]

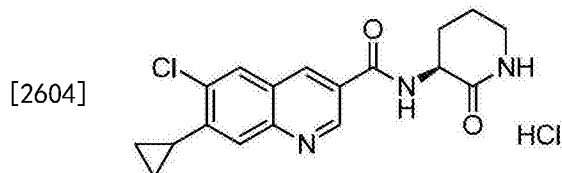


[2601] 将6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(100mg,0.404mmol)在DMF(5mL)中的混合物用DIEA(0.212mL,1.21mmol)和HATU(169mg,0.444mmol)处理且将混合物在室温搅拌10

分钟,然后用(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(53mg,0.525mmol)处理且搅拌2h。混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)。回收的产物溶于MeOH(3mL),用1,4-二噁烷中的4N HCl(0.5mL)处理,然后蒸发至干以得到标题化合物(88mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.93(m,2H),1.15(m,2H),2.06(m,1H),2.28-2.47(m,2H),3.27(m,2H),4.62(m,1H),7.75(s,1H),7.90(s,1H),8.28(s,1H),8.84(d,J=2Hz,1H),9.07(d,J=8Hz,1H),9.29(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 330[M+H]⁺。

[2602] 实施例36

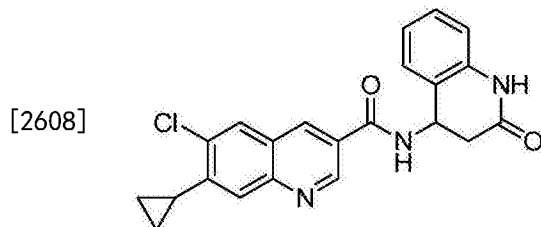
[2603] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代哌啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐



[2605] 6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(52mg,0.210mmol)在DMF(5mL)中的混合物用DIEA(0.073mL,0.420mmol)和HATU(84mg,0.220mmol)处理。将混合物在室温搅拌10分钟,然后用(S)-3-氨基哌啶-2-酮(29mg,0.252mmol)处理。6h后,混合物蒸发至干且产物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)。回收的产物溶于MeOH(3mL),用1,4-二噁烷中的4N HCl(0.5mL)处理且蒸发至干以得到标题化合物(63mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.92(m,2H),1.17(m,2H),1.77(dt,J=7,3Hz,1H),1.86(m,3H),2.08(m,1H),2.35(m,1H),3.59(m,1H),4.45(m,2H),7.68(br s,1H),7.77(s,1H),8.31(s,1H),8.89(d,J=2Hz,1H),9.04(d,J=8Hz,1H),9.32(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 344[M+H]⁺。

[2606] 实施例37

[2607] 6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺

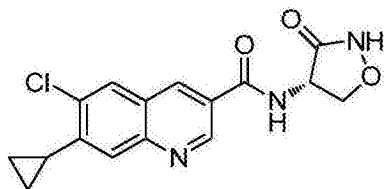


[2609] 6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(35mg,0.141mmol)在DMF(5mL)中的溶液用DIEA(0.074mL,0.424mmol)和HATU(59mg,0.155mmol)处理且将混合物在室温搅拌10分钟。然后将该混合物用4-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(34mg,0.170mmol)处理且搅拌1h。混合物蒸发至干且产物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(43mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.92(m,2H),1.14(m,2H),2.31(m,1H),2.78(m,2H),5.43(q,J=7Hz,1H),6.98(m,2H),7.25(m,1H),7.32(d,J=7Hz,1H),7.72(s,1H),8.24(s,1H),8.80(d,J=2Hz,1H),9.27(m,2H),10.27(s,1H);LCMS ES+ve m/z 392[M+H]⁺。

[2610] 实施例38

[2611] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(3-氧代异噁唑烷-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2612]

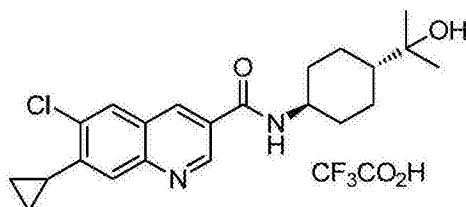


[2613] 将6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(50mg,0.202mmol)和HATU(84mg,0.222mmol)溶于DMF(2mL)和DIEA(78mg,0.606mmol)且在室温搅拌10分钟。添加(S)-4-氨基异噁唑烷-3-酮(20.61mg,0.202mmol)且将反应混合物搅拌1h。通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)得到标题化合物(7.8mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.93(dd,J=5,2Hz,2H),1.16(m,2H),2.33(tt,J=8,5Hz,1H),2.78(d,J=16Hz,1H),4.64(t,J=8Hz,1H),5.10(m,1H),7.73(s,1H),8.16(s,1H),8.26(s,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H),9.33(d,J=8Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 332 [M+H]⁺。

[2614] 实施例39

[2615] 6-氯-7-环丙基-N-(反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[2616]

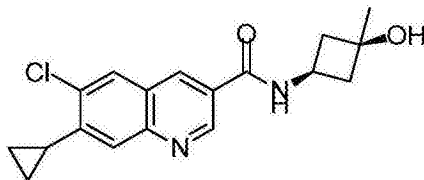


[2617] 将6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(78mg,0.315mmol)、2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(63mg,0.401mmol)和HATU(144mg,0.378mmol)合并,然后溶于DCM(1.6mL)和DMF(1mL)。添加DIEA(0.220mL,1.260mmol)且反应加盖且在室温搅拌过夜。挥发物真空蒸发然后剩余材料通过制备型HPLC纯化(Agilent,Phenomenex Luna 5u C18,100A Axia,50X30mm 5微米,在水中的20-95%乙腈(0.1%TFA),经15分钟,具有2分钟有机冲洗,254nm)。将合适的级分真空浓缩以得到标题化合物,其为灰白色玻璃(91mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.91(m,2H),1.05(s,6H),1.16(m,6H),1.33(m,2H),1.85(m,2H),1.95(m,2H),2.31(m,1H),3.75(m,1H),7.71(s,1H),8.24(s,1H),8.57(d,J=8Hz,1H),8.73(d,J=2Hz,1H),9.23(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 387 [M+H]⁺。

[2618] 实施例40

[2619] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[2620]

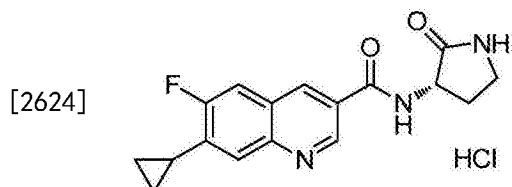


[2621] 在室温向6-氯-7-环丙基喹啉-3-甲酸(中间体11)(100mg,0.404mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(中间体51)(55.6mg,0.404mmol)和DIEA(0.564mL,3.23mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P)(50%在EtOAc中)(514mg,0.808mmol)且将反应在室温搅拌过夜。添加饱和NaHCO₃溶液以调

节pH至8。混合物重复用EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。将合并的萃取物浓缩,吸收至硅胶,且通过硅胶色谱法纯化(DCM至5%MeOH/DCM)以得到标题化合物(80mg,60%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.82-0.97(m,2H),1.05-1.20(m,2H),1.27(s,3H),2.06-2.18(m,2H),2.24-2.38(m,3H),3.94-4.08(m,1H),4.96-5.04(m,1H),7.69(s,1H),8.20(s,1H),8.72(d,J=2Hz,1H),8.92(d,J=7Hz,1H),9.21(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 331(M+1)。

[2622] 实施例41:

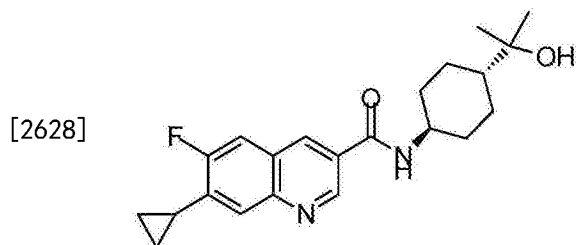
[2623] (S)-7-环丙基-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐



[2625] 将7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸(中间体12)(100mg,0.432mmol)在DMF(5mL)中的混合物用DIEA(0.227mL,1.30mmol)和HATU(181mg,0.476mmol)处理且将混合物在室温搅拌10分钟,然后用(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(52.0mg,0.519mmol)处理且静置2h。混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)。回收的产物溶于MeOH(3mL),用1,4-二噁烷中的4M HCl(0.5mL)处理,然后蒸发至干以得到标题化合物(73mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.98(m,2H),1.15(m,2H),2.06(m,1H),2.25(dd,J=9,4Hz,1H),2.41(m,1H),3.27(m,2H),4.63(m,1H),7.73(d,J=7Hz,1H),7.90(m,2H),8.84(s,1H),9.07(d,J=8Hz,1H),9.26(s,1H);LCMS ES+ve m/z 314[M+H]⁺。

[2626] 实施例42

[2627] 7-环丙基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

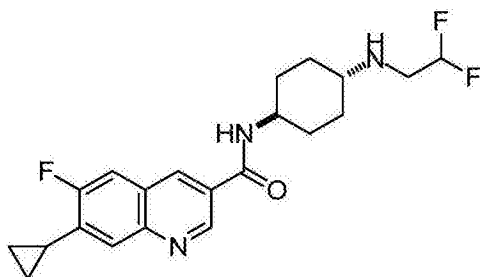


[2629] 在室温向7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸(中间体12)(200mg,0.865mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液添加EDC(497mg,2.59mmol)、HOBT(397mg,2.59mmol)和2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(204mg,1.297mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(100mg,24%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.83-1.48(m,15H) 1.83-1.86(m,2H) 1.93-1.96(m,2H) 2.19-2.32(m,1H) 3.72-3.75(m,1H) 7.69(d,J=7Hz,1H) 7.85(d,J=11Hz,1H) 8.57(d,J=8Hz,1H) 8.73(d,J=2Hz,1H) 9.19(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 371(M+1)。

[2630] 实施例43

[2631] 7-环丙基-N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2632]

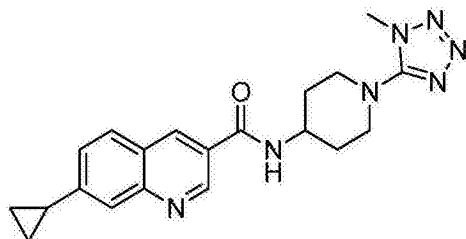


[2633] 在室温将DIEA (0.302mL, 1.732mmol) 添加至7-环丙基-6-氟喹啉-3-甲酸 (中间体12) (0.1001g, 0.433mmol) 在DMF (1.14mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.214g, 0.563mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-N1-(2,2-二氟乙基) 环己烷-1,4-二胺二盐酸盐 (中间体53) (0.130g, 0.519mmol) 且将反应混合物搅拌66h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:19) 洗脱以得到标题化合物 (0.0578g, 31.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-0.98 (m, 2H), 1.04-1.18 (m, 4H), 1.36 (br q, J=12Hz, 2H), 1.91 (br t, J=14Hz, 4H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.90 (br t, J=14Hz, 2H), 3.70-3.84 (m, 1H), 5.95 (tt, J=57, 5Hz, 1H), 7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.84 (d, J=11Hz, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.69 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=392。

[2634] 实施例44

[2635] 7-环丙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2636]

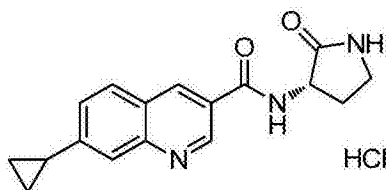


[2637] 将7-溴-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例108) (500mg, 1.20mmol)、环丙基硼酸 (234mg, 2.73mmol)、三环己基膦 (61mg, 0.218mmol) 和磷酸钾 (811mg, 3.82mmol) 的混合物用甲苯 (25mL) 和水 (0.7mL) 处理且将混合物通过相继施加真空和氮气压脱气。混合物用乙酸钡 (II) (24.5mg, 0.109mmol) 处理, 然后在100℃加热7h。冷却的混合物蒸发至干, 然后用水 (80mL) 和MeOH (20mL) 的混合物处理且搅拌30分钟。将混合物过滤且收集的固体用水洗涤且真空干燥。将固体通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (258mg)。LCMS ES+ve m/z 378 [M+H]⁺。

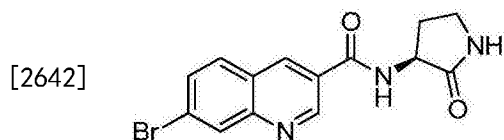
[2638] 实施例45

[2639] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐

[2640]

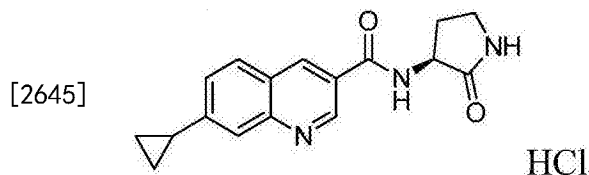


[2641] A. (S)-7-溴-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[2643] 7-溴喹啉-3-甲酸 (200mg, 0.793mmol) 和 (S)-3-氨基吡咯烷-2-酮 (83mg, 0.833mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物用 DIEA (0.416mL, 2.380mmol) 和 HATU (332mg, 0.873mmol) 处理, 然后在室温搅拌 90 分钟。将混合物用 DCM (50mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 处理且分离混合物且有机相蒸发至干。残余物通过 Mass-Directed Auto-制备型 HPLC 纯化 (Waters SunFire C18 柱, CH₃CN/水+0.1% 甲酸) 以得到标题化合物 (178mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.06 (m, 1H), 2.42 (dddd, J=12, 9, 6, 3Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.85 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 8.33 (d, J=2Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=8Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 334, 336 [M+H]⁺.

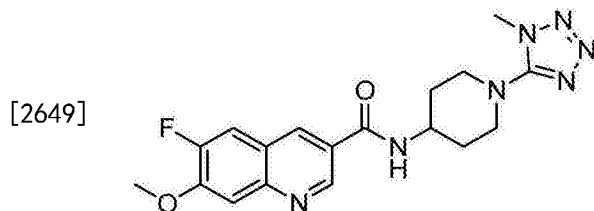
[2644] B. (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐



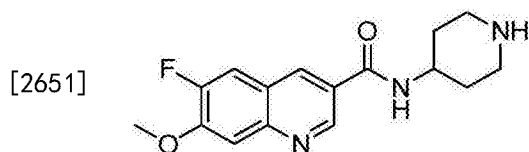
[2646] 将 (S)-7-溴-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (30mg, 0.090mmol)、环丙基硼酸 (18mg, 0.204mmol) 和磷酸钾 (61mg, 0.286mmol) 的混合物用甲苯 (2.5mL), DMF (0.5mL) 和水 (70μL) 处理且将混合物通过重复相继施加真空和氮气压脱气。混合物用乙酸钡 (II) (1.8mg, 8.16μmol) 处理, 然后在 100℃ 加热 3h。冷却的混合物蒸发至干且残余物通过 Mass-Directed Auto-制备型 HPLC 纯化 (Waters SunFire C18 柱, CH₃CN/水+0.1% 甲酸)。回收的产物溶于 MeOH (3mL), 用 1,4-二噁烷中的 4N HCl (0.5mL) 处理且再蒸发至干以得到标题化合物 (17mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.09 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.65 (dtd, J=15, 6, 2Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.72-4.88 (m, 1H), 7.78 (dd, J=9, 1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (d, J=9Hz, 1H), 9.48-9.56 (m, 2H); LCMS ES+ve m/z 296 [M+H]⁺.

[2647] 实施例 46

[2648] 6-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



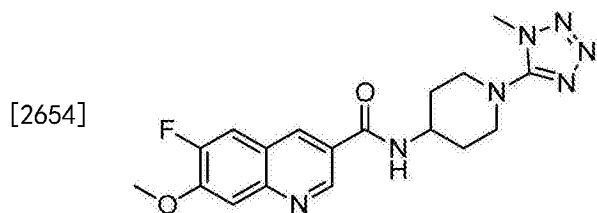
[2650] A. 6-氟-7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺, 盐酸盐



[2652] 向 6-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵 (中间体 13) (146mg, 0.453mmol) 和 HATU (207mg, 0.543mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中添加 DIEA (0.237mL, 1.359mmol) 且将反应混合

物在21℃搅拌3分钟。添加4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.543mmol)且将反应混合物在21℃搅拌12h。反应混合物真空浓缩。样品添加至DCM中且通过SPE在氨基丙基(NH₂) 10g上纯化,用1:1DCM:MeOH洗脱。将洗脱液真空浓缩。然后,所得材料溶于二噁烷中的4N HCl(0.566mL,2.264mmol)且在室温搅拌过夜。挥发物真空蒸发以得到标题化合物(95mg),其为棕色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.77(m,2H),2.13(m,2H),2.94(m,2H),3.25-3.39(m,2H),4.07(s,3H),4.15(m,1H),7.53(d,J=8Hz,1H),7.70(d,J=11Hz,1H),8.66(d,J=2Hz,1H),9.13(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 304[M+H]⁺。

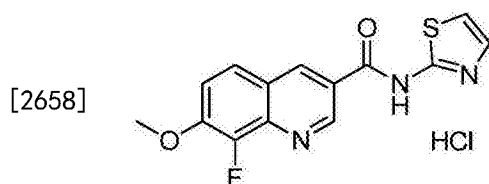
[2653] B.6-氟-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[2655] 将6-氟-7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐(0.093g,0.274mmol)、5-溴-1-甲基-1H-四唑(0.045g,0.274mmol)、氟化铯(0.249g,1.642mmol)和Et₃N(0.114mL,0.821mmol)在无水的DMF(2mL)中的悬浮液在90℃在氮气下加热16h。将所得混合物冷却,过滤,且浓缩以得到残余物,其通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)。所得材料用乙醚(4mL)研磨,且真空干燥以得到标题化合物(60mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.78(m,2H),1.96(m,2H),3.16(m,2H),3.68(d,J=13Hz,2H),3.90(s,3H),4.05(s,3H),4.13(br s,1H),7.66(d,J=8Hz,1H),7.93(d,J=11Hz,1H),8.66(d,J=7Hz,1H),8.73(d,J=2Hz,1H),9.22(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 386[M+H]⁺。

[2656] 实施例47

[2657] 8-氟-7-甲氧基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺盐酸盐

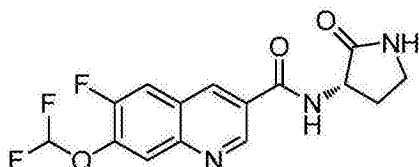


[2659] 向8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸三乙基铵(中间体14)(75mg,0.233mmol)和HATU(97mg,0.256mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.122mL,0.698mmol)且将反应混合物在21℃搅拌3分钟。添加1,3-噻唑-2-胺(28.0mg,0.279mmol)且将反应混合物在21℃搅拌3h。添加额外HATU(97mg,0.256mmol)和DIEA(0.122mL,0.698mmol)且将混合物在21℃搅拌3分钟,然后添加1,3-噻唑-2-胺(28.0mg,0.279mmol)。将反应混合物在21℃再搅拌12h。反应混合物真空浓缩且将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(22mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ4.07(s,3H),7.33(d,J=4Hz,1H),7.61(d,J=3Hz,1H),7.79(dd,J=9,8Hz,1H),8.00(dd,J=9,2Hz,1H),9.12(s,1H),9.43(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 304[M+H]⁺。

[2660] 实施例48

[2661] (S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[2662]

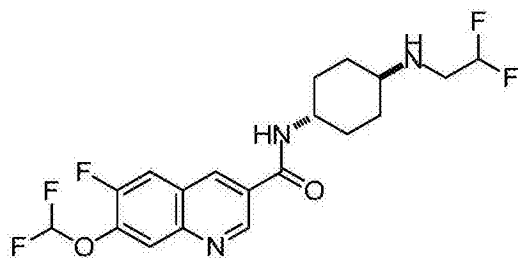


[2663] 将7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (900mg, 3.07mmol) 和 (S)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐 (544mg, 3.98mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物用DIEA (2.141mL, 12.26mmol) 处理, 然后用HATU (1515mg, 3.98mmol) 处理且将混合物搅拌30分钟。然后将该混合物用DCM (200mL)、水 (100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 处理。分离混合物且水相进一步用DCM (3x 150mL) 萃取。合并的有机物蒸发至干, 吸收至快速二氧化硅上, 使用MeOH作为溶剂, 然后通过二氧化硅柱色谱法纯化, 使用0-15% MeOH在DCM中的梯度液。将包含产物的级分合并且蒸发至干。残余物从乙腈重结晶以得到标题化合物 (774mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.06 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.59 (t, J = 73Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8Hz, 1H), 8.17 (d, J = 11Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8Hz, 1H), 9.30 (d, J = 2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 340 [M+H]⁺.

[2664] 实施例49

[2665] N-(反式-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2666]

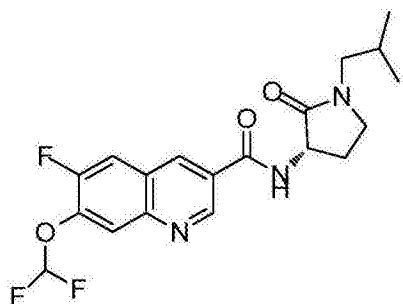


[2667] 在室温将DIEA (0.306mL, 1.752mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (0.0901g, 0.350mmol) 在DMF (3.20mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.200g, 0.526mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-N1-(2,2-二氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(中间体53) (0.088g, 0.350mmol) 且将反应混合物搅拌16h。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:19) 洗脱以得到标题化合物 (0.0341g, 22.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10 (q, J = 13Hz, 2H), 1.36 (q, J = 12Hz, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91 (br t, J = 12Hz, 4H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.90 (br t, J = 16Hz, 2H), 3.74-3.86 (m, 1H), 5.94 (tt, J = 57, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J = 73Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8Hz, 1H), 8.14 (d, J = 11Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2Hz, 1H), 9.25 (d, J = 2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418。

[2668] 实施例50

[2669] (S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-异丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[2670]

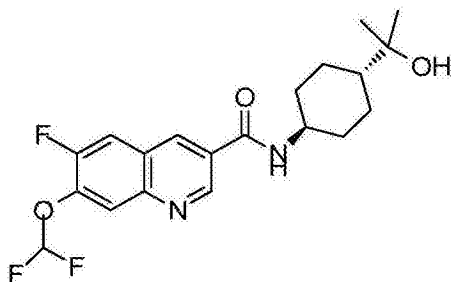


[2671] 在0℃向(S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例48)(100mg,0.295mmol)在DMF(50mL)中的悬浮液添加氢化钠(25.9mg,0.648mmol)。在室温搅拌20分钟后,添加1-溴-2-甲基丙烷(0.265mL,0.265mmol)且所得反应在室温搅拌24h。溶液用EtOAc稀释且用饱和NH₄Cl(25mL)淬灭。水层用EtOAc(3x20mL)萃取,有机层合并,且吸收至**Celite®**。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(25mg,17%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.85(dd,J=11,7Hz,6H),1.83-2.09(m,2H),2.32-2.43(m,1H),2.98-3.10(m,2H),3.30-3.41(m,2H),4.62-4.81(m,1H),7.58(t,J=73Hz,1H),7.98(d,J=8Hz,1H),8.16(d,J=11Hz,1H),8.83(d,J=2Hz,1H),9.14(d,J=8Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI) m/z 396(M+1)。

[2672] 实施例51

[2673] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2674]

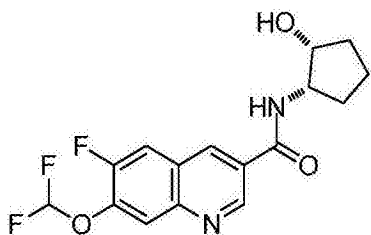


[2675] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(100mg,0.389mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中添加EDC(224mg,1.167mmol)、HOBT(179mg,1.167mmol)和2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(92mg,0.583mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至**Celite®**。粗物质然后通过反相色谱法纯化,使用10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA)以提供标题化合物(55mg,28%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.99-1.24(m,9H),1.26-1.41(m,2H),1.84-1.87(m,2H),1.94-1.97(m,2H),3.72-3.80(m,1H),7.59(t,J=72Hz,1H),7.98(d,J=8Hz,1H),8.15(d,J=11Hz,1H),8.63(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI) m/z 397(M+1)。

[2676] 实施例52

[2677] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)喹啉-3-甲酰胺

[2678]

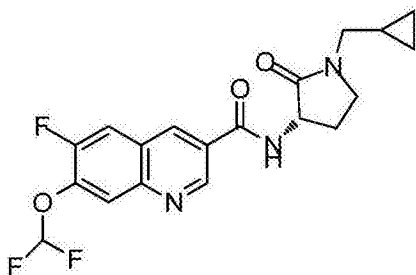


[2679] 在室温将DIEA (1.703mL, 9.75mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.5015g, 1.950mmol) 在DMF (8.05mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.964g, 2.54mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加(1R, 2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐 (0.322g, 2.340mmol) 且将反应混合物搅拌17h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (4:1) 洗脱以得到标题化合物 (0.3008g, 43.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.46-1.68 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 4H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.74 (d, J=4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (d, J=11Hz, 1H), 8.39 (d, J=7Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=341。

[2680] 实施例53

[2681] (S)-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2682]

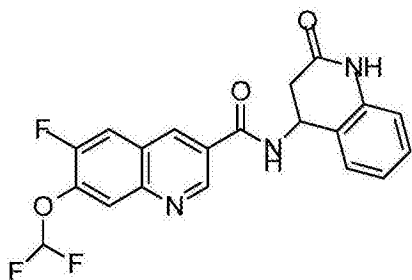


[2683] 在0℃向(S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例48) (200mg, 0.590mmol) 在DMF (50mL) 中的悬浮液中添加氢化钠 (51.9mg, 1.297mmol)。在室温搅拌20分钟后, 添加(溴甲基) 环丙烷 (0.531mL, 0.531mmol) 且所得反应在室温搅拌24h。溶液用EtOAc稀释且用饱和NH₄Cl (25mL) 淬灭。水层用EtOAc (3x20mL) 萃取, 有机层合并, 且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化 (10-50% 乙腈 (含有0.1% TFA) / 水 (含有0.1% TFA)) 以提供标题化合物 (100mg, 33% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 0.18-0.30 (m, 2H), 0.43-0.54 (m, 2H), 0.86-1.00 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.97-3.26 (m, 2H), 3.41-3.56 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 7.60 (t, J=73Hz, 1H), 7.99 (d, J=8Hz, 1H), 8.18 (d, J=11Hz, 1H), 8.85 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=8Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 394 (M+1)。

[2684] 实施例54

[2685] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2686]

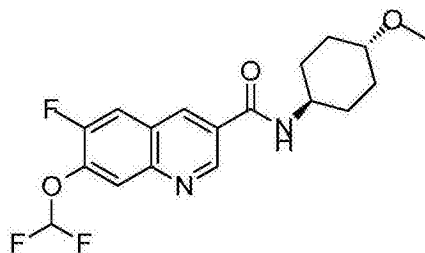


[2687] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15)(100mg, 0.389mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中添加EDC(224mg, 1.167mmol)、HOBt(179mg, 1.167mmol)和4-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(95mg, 0.583mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至**Celite®**。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(72mg, 36%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 2.68-2.88(m, 2H), 5.38-5.47(m, 1H), 6.91-7.06(m, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 1H), 7.60(t, J=72Hz, 1H), 7.99(d, J=8Hz, 1H), 8.16(d, J=11Hz, 1H), 8.86(d, J=2Hz, 1H), 9.27-9.38(m, 2H), 10.31(s, 1H)。MS(ESI)m/z 402(M+1)。

[2688] 实施例55

[2689] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-甲氧基环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2690]

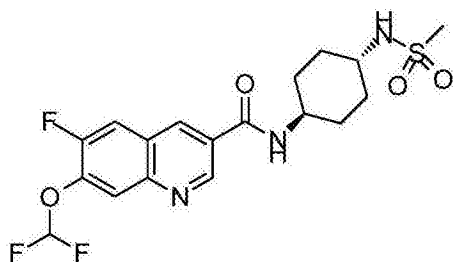


[2691] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15)(100mg, 0.389mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中添加EDC(224mg, 1.167mmol)、HOBt(179mg, 1.167mmol)和反式-4-甲氧基环己烷胺(75mg, 0.583mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至**Celite®**。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(50mg, 27%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.18-1.32(m, 2H), 1.35-1.51(m, 2H), 1.89-1.98(m, 2H), 2.01-2.13(m, 2H), 3.10-3.15(m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.79-3.86(m, 1H), 7.59(t, J=73Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.64(d, J=8Hz, 1H), 8.79(d, J=2Hz, 1H), 9.26(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 369(M+1)。

[2692] 实施例56

[2693] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(甲基亚磺酰氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2694]

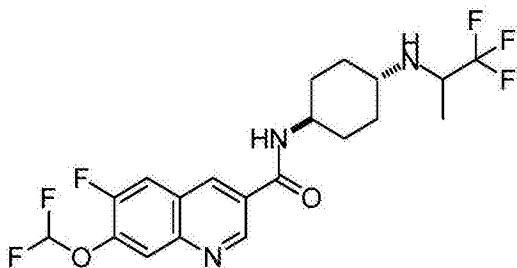


[2695] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(100mg, 0.389mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中添加EDC(224mg, 1.167mmol)、HOBt(179mg, 1.167mmol)和N-(反式-4-氨基环己基)甲磺酰胺(112mg, 0.583mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM,且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(55mg, 26%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.27-1.59(m, 4H), 1.83-2.05(m, 4H), 2.93(s, 3H), 3.11-3.21(m, 1H), 3.71-3.86(m, 1H), 7.05(d, J=7Hz, 1H), 7.59(t, J=7.3Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.16(d, J=11Hz, 1H), 8.67(d, J=8Hz, 1H), 8.79(d, J=2Hz, 1H), 9.26(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 432(M+1)。

[2696] 实施例57

[2697] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2698]

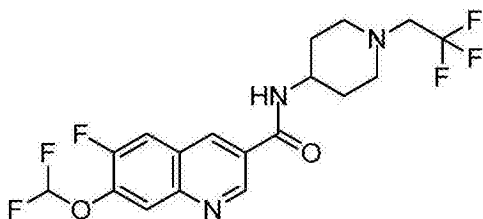


[2699] 在室温将DIEA(0.504mL, 2.88mmol)添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.1483g, 0.577mmol)在DMF(2.380mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.285g, 0.750mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后,添加反式-N1-(1,1,1-三氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(中间体54)(0.180g, 0.634mmol)且将反应混合物搅拌64h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(7:3)洗脱以得到标题化合物(0.1587g, 58.2%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.11(q, J=11Hz, 2H), 1.15(d, J=7Hz, 3H), 1.36(dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.78(t, J=6Hz, 1H), 1.82-2.02(m, 4H), 2.42-2.54(m, 1H), 3.26-3.42(m, 1H), 3.70-3.84(m, 1H), 7.58(t, J=7.3Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.14(d, J=11Hz, 1H), 8.61(d, J=8Hz, 1H), 8.77(d, J=2Hz, 1H), 9.24(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=450。

[2700] 实施例58

[2701] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2702]

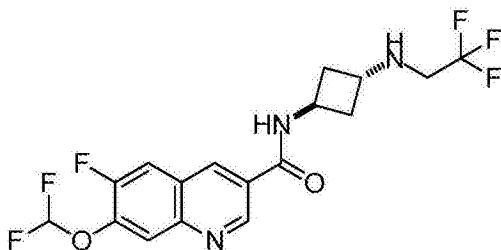


[2703] 在室温将DIEA (0.369mL, 2.115mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.1088g, 0.423mmol) 在DMF (1.746mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.209g, 0.550mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二盐酸盐(中间体55) (0.119g, 0.465mmol) 且将反应混合物搅拌17h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (7:3) 洗脱以得到标题化合物 (0.1140g, 60.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.60 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.82 (br d, J=10Hz, 2H), 2.45 (t, J=11Hz, 2H), 2.94 (br d, J=12Hz, 2H), 3.17 (q, J=10Hz, 2H), 3.76-3.90 (m, 1H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.67 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=422。

[2704] 实施例59

[2705] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[2706]

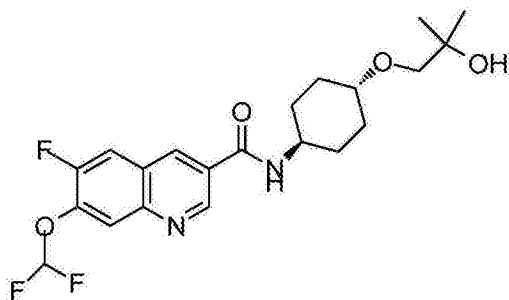


[2707] 在室温将DIEA (0.381mL, 2.183mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.1123g, 0.437mmol) 在DMF (1.802mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.216g, 0.568mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐(中间体56) (0.116g, 0.480mmol) 且将反应混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0938g, 50.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.08-2.18 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.70-2.84 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 4.50 (h, J=7Hz, 1H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.04 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=408。

[2708] 实施例60

[2709] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2710]

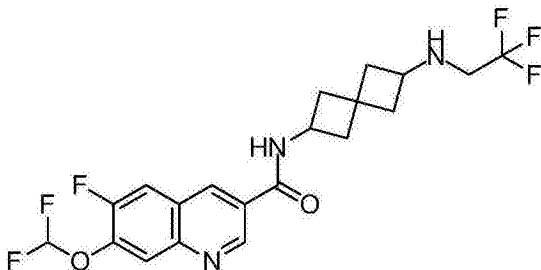


[2711] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (100mg, 0.389mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加1-((反式-4-氨基环己基) 氧基)-2-甲基丙-2-醇(中间体42) (87mg, 0.467mmol), 然后添加HATU (222mg, 0.583mmol) 和DIEA (0.204mL, 1.167mmol)。在室温搅拌24h后, 在减压下去除溶剂, 残余物溶于10% MeOH/DCM (50mL), 且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50% 乙腈(含有0.1% TFA)/水(含有0.1% TFA)) 以提供标题化合物(120mg, 57% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (s, 6H), 1.32-1.58 (m, 4H), 2.00-2.24 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.85-4.03 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 7.15 (t, J=73Hz, 1H), 7.81-7.98 (m, 2H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.20 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 427 (M+1)。

[2712] 实施例61

[2713] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)喹啉-3-甲酰胺

[2714]



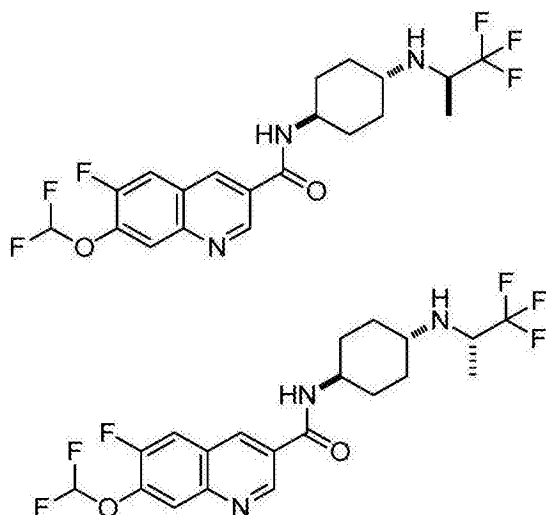
[2715] 在室温将DIEA (0.536mL, 3.07mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (0.1577g, 0.613mmol) 在DMF (2.5mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.303g, 0.797mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加外消旋N2-(2,2,2-三氟乙基)螺[3.3]庚烷-2,6-二胺二盐酸盐(中间体57) (0.190g, 0.675mmol) 且将反应混合物搅拌3h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1% 氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(4:1) 洗脱以得到外消旋7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)喹啉-3-甲酰胺(0.1510g, 52.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.68-1.82 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 3H), 4.35 (h, J=8Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (d, J=11Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 8.94 (d, J=8Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=448。

[2716] 实施例62和63

[2717] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺和7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

基) 喹啉-3-甲酰胺

[2718]



[2719] 将外消旋7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(实施例57)(0.1269g,0.282mmol)通过超临界流体色谱法经手性ES Industries CC4柱分离为其对映异构体,用MeOH:二氧化碳(1:9)洗脱以得到7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0358g,28.2%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0281g,22.1%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

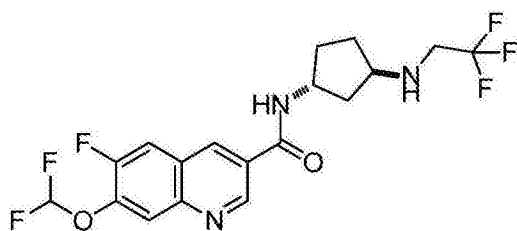
[2720] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.11(q,J=11Hz,2H),1.15(d,J=7Hz,3H),1.36(dq,J=13,3Hz,2H),1.78(t,J=6Hz,1H),1.82-2.02(m,4H),2.42-2.54(m,1H),3.26-3.42(m,1H),3.70-3.84(m,1H),7.58(t,J=73Hz,1H),7.97(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=11Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=450。

[2721] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.11(q,J=11Hz,2H),1.15(d,J=7Hz,3H),1.36(dq,J=13,3Hz,2H),1.78(t,J=6Hz,1H),1.82-2.02(m,4H),2.42-2.54(m,1H),3.26-3.42(m,1H),3.70-3.84(m,1H),7.58(t,J=73Hz,1H),7.97(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=11Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=450。

[2722] 实施例64

[2723] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1R,3R)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环戊基)喹啉-3-甲酰胺

[2724]

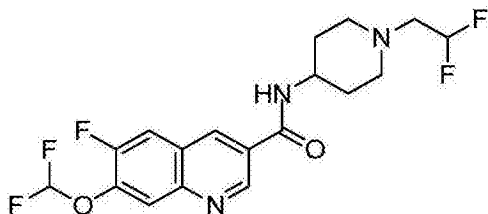


[2725] 在室温将DIEA (0.282mL, 1.616mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.1385g, 0.539mmol) 在DMF (2.411mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.266g, 0.700mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(1R,3R)-N1-(2,2,2-三氟乙基)环戊烷-1,3-二胺二盐酸盐(中间体58) (0.151g, 0.592mmol) 且将反应混合物搅拌3h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(4:1)洗脱以得到标题化合物(0.1283g, 53.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.32-1.44 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.78 (t, J=7Hz, 2H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.39 (q, J=7Hz, 1H), 3.14-3.32 (m, 3H), 4.42 (h, J=7Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (d, J=11Hz, 1H), 8.71 (d, J=7Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=422。

[2726] 实施例65

[2727] N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2728]

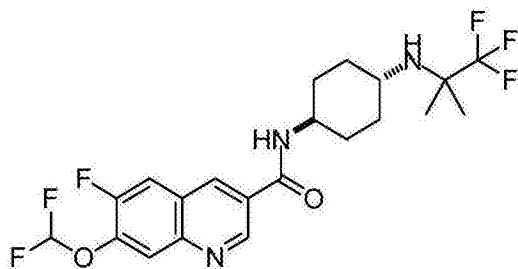


[2729] 在室温将DIEA (0.208mL, 1.189mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.1019g, 0.396mmol) 在DMF (1.774mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.196g, 0.515mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺(中间体59) (0.072g, 0.436mmol) 且将反应混合物搅拌17h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物(0.0742g, 44.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.59 (dq, J=11, 3Hz, 2H), 1.82 (br d, J=10Hz, 2H), 2.26 (dd, J=12, 10Hz, 2H), 2.72 (dt, J=16, 4Hz, 2H), 2.92 (br d, J=12Hz, 2H), 3.74-3.88 (m, 1H), 6.14 (tt, J=56, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.67 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[2730] 实施例66

[2731] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2732]



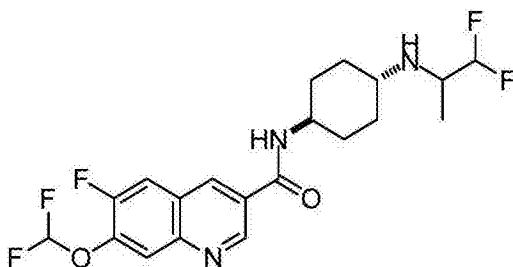
[2733] 在室温将DIEA (0.237mL, 1.354mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.1161g, 0.451mmol) 在DMF (2.021mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU

(0.223g, 0.587mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-N1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基) 环己烷-1,4-二胺 (中间体60) (0.101g, 0.451mmol) 且将反应混合物搅拌17h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (7:3) 洗脱以得到标题化合物 (0.0563g, 25.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.20 (s, 6H), 1.21 (q, J=10Hz, 2H), 1.39 (q, J=14Hz, 2H), 1.76-1.92 (m, 5H), 2.56-2.68 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.60 (d, J=8Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=464.

[2734] 实施例67

[2735] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基) 氨基) 环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2736]

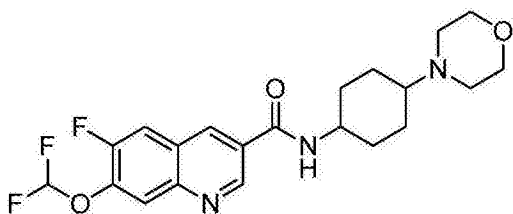


[2737] 在室温将DIEA (11.55mL, 66.1mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (3.40g, 13.22mmol) 在DMF (21.5mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (6.54g, 17.19mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基) 环己烷-1,4-二胺 (中间体61) (2.67g, 13.88mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH: EtOAc (1:49) 洗脱, 然后进一步通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (4.68g, 78% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.11 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 4Hz, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.90-3.06 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 5.77 (dt, J=56, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=432.

[2738] 实施例68

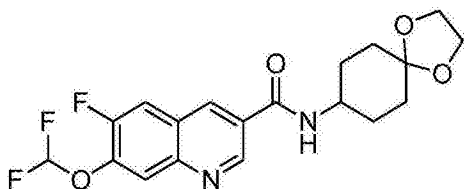
[2739] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-吗啉代环己基) 喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[2740]



[2741] A. 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 喹啉-3-甲酰胺

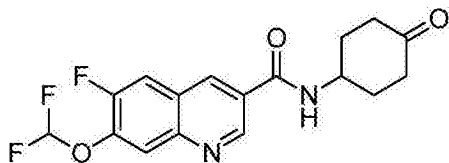
[2742]



[2743] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(1.404g, 5.46mmol, 中间体15)和HATU(2.180g, 5.73mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加DIEA(1.049mL, 6.01mmol)且将混合物在室温搅拌1h。将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-胺(1.030g, 6.55mmol)在DMF(2mL)中的溶液通过注射器添加且持续搅拌。1h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(0.9981g, 46%产率), 其为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.58-1.91(m, 6H), 2.06-2.15(m, 2H), 3.94-4.03(m, 4H), 4.08-4.22(m, 1H), 6.17(d, J=8Hz, 1H), 6.76(t, J=72Hz, 1H), 7.63(d, J=10Hz, 1H), 7.95(d, J=8Hz, 1H), 8.50(d, J=2Hz, 1H), 9.18(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 397(M+H)。

[2744] B. 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-氧代环己基)喹啉-3-甲酰胺

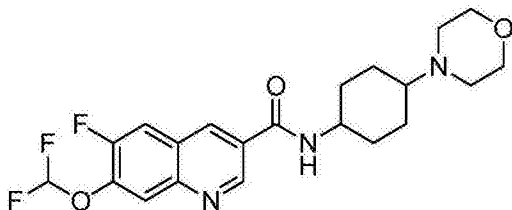
[2745]



[2746] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)喹啉-3-甲酰胺(1.216g, 3.07mmol)在丙酮(25mL)中的浆液中添加1N HCl(9.2mL, 9.2mmol)且混合物在回流加热。10h后将混合物冷却, 倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(0.893g, 83%产率), 其为无色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.85(qd, J=12, 5Hz, 2H), 2.38-2.66(m, 6H), 4.54(tdt, J=11, 7, 4Hz, 1H), 6.19(d, J=7Hz, 1H), 6.76(t, J=72Hz, 1H), 7.65(d, J=10Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.54(d, J=2Hz, 1H), 9.21(s, 1H)。MS(ESI) m/z 353(M+H)。

[2747] C. 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-吗啉代环己基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[2748]

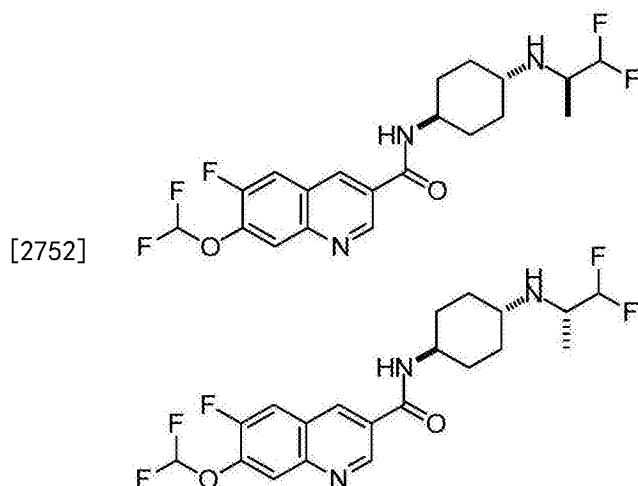


[2749] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(4-氧代环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.050g, 0.142mmol)和吗啉(0.015mL, 0.170mmol)在1:1MeOH/CH₂Cl₂+5%HOAc(3mL)中的溶液中添加MP-BH₃CN(0.182g, 0.426mmol)且将混合物在室温搅拌(平板振荡器)。20h后树脂通过过滤去除且用MeOH洗涤。将滤液和洗涤物真空浓缩且残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱, 含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0509g, 67%产率), 其为无色固体。¹H NMR指示顺/反异构体的混合物(约10:1, 未指定主要/次要)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.34-1.52(m, 2H), 1.52-1.68(m, 2H), 2.06(d, J=11Hz, 2H), 2.16(d, J=11Hz, 2H), 3.05-3.19(m,

2H), 3.20-3.33 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.69 (t, J=12Hz, 2H), 3.85 (tdt, J=12, 8, 4Hz, 1H), 4.02 (d, J=11Hz, 2H), 7.60 (t, J=7Hz, 1H), 7.99 (d, J=8Hz, 1H), 8.16 (d, J=11Hz, 1H), 8.75 (d, J=8Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H), 9.79 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 424 (M+H, 母体)。

[2750] 实施例69和70

[2751] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺



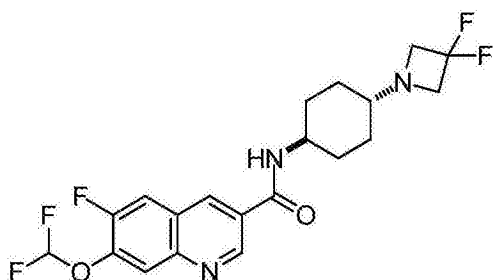
[2753] 将外消旋7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(实施例67)(4.68g, 10.85mmol)通过超临界流体色谱法经手性AD柱分离为其对映异构体,用MeOH:二氧化碳(1:4)洗脱以得到7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(1.66g, 33.7%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(1.79g, 36.3%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

[2754] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.11 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 4Hz, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.90-3.06 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 5.77 (dt, J=56, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=432。

[2755] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.11 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 4Hz, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.90-3.06 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 5.77 (dt, J=56, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=432。

[2756] 实施例71

[2757] N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

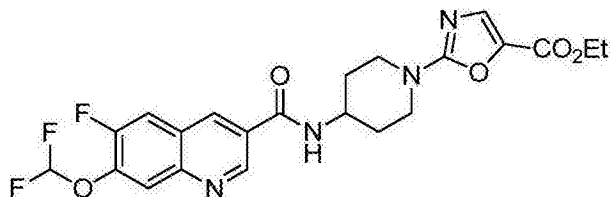


[2758]

[2759] 在室温将DIEA (0.367mL, 2.102mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1081g, 0.420mmol) 在DMF (1.735mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.208g, 0.546mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基) 环己烷胺 (中间体62) (0.084g, 0.441mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.1139g, 59.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.36 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.78 (br d, J=12Hz, 2H), 1.89 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 2.13 (br t, J=11Hz, 1H), 3.54 (t, J=12Hz, 4H), 3.72-3.86 (m, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=430。

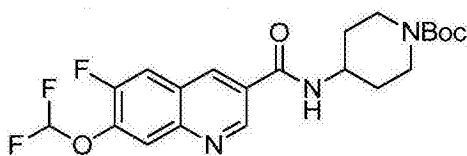
[2760] 实施例72

[2761] 2-(4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)哌啶-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



[2762]

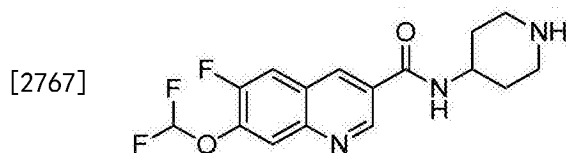
[2763] A. 4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2764]

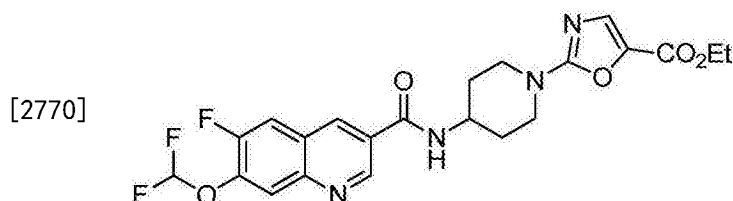
[2765] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.262g; 1.02mmol) 和 HATU (0.245g; 0.122mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.20mL; 1.1mmol), 且将混合物在室温搅拌1h。将4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯在DMF (1mL) 中的浆液通过注射器添加且混合物在室温搅拌过夜。18h后将混合物倒入半饱和NaHCO₃且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.175g, 39% 产率), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42-1.55 (m, 11H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.93 (t, J=12Hz, 2H), 4.05-4.31 (m, 3H), 6.22 (d, J=8Hz, 1H), 6.75 (t, J=72Hz, 1H), 7.64 (d, J=10Hz, 1H), 7.96 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (d, J=2Hz, 1H), 9.20 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 440 (M+H)。

[2766] B. 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[2768] 向4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯啉-1-甲酸叔丁酯(0.175g, 0.398mmol)在DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(1mL)且将混合物在室温搅拌30分钟。挥发物真空去除。残余物在DCM/1N NaOH之间分配且分离层。水层用DCM(2X)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩得到标题化合物(0.1165g,86%产率),其为无色固体。MS (ESI) m/z 330 (M+H)。

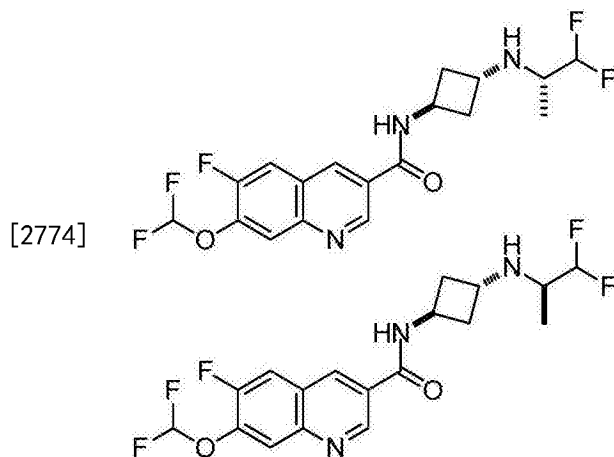
[2769] C.2-(4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯啉-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



[2771] 将7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(吡咯啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0542g,0.160mmol)、2-氯噁唑-5-甲酸乙酯(0.028g,0.160mmol)和K₂CO₃(0.044g,0.319mmol)在MeCN(4mL)中的混合物在加热器中在80℃搅拌。15h后将混合物冷却,倒入水中且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱,含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0657g,86%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.35(t,J=7Hz,3H),1.69(qd,J=12,4Hz,2H),2.22(dd,J=13,3Hz,2H),3.22-3.34(m,2H),4.23-4.41(m,5H),6.60-7.08(m,2H),7.59(s,1H),7.74(d,J=10Hz,1H),8.08(d,J=7Hz,1H),8.80(d,J=1Hz,1H),9.35(s,1H)。MS (ESI) m/z 479 (M+H)。

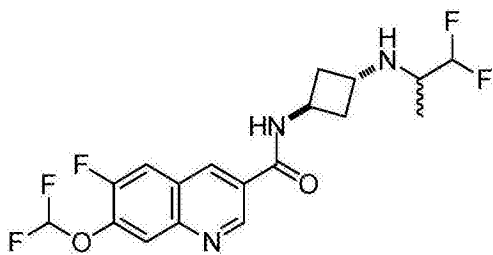
[2772] 实施例73和74

[2773] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺



[2775] A.7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2776]



[2777] 在室温将DIEA (0.524mL, 3.00mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1543g, 0.600mmol) 在DMF (2.47mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.297g, 0.780mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基) 环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐 (中间体63) (0.149g, 0.630mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:99) 洗脱以得到标题化合物 (0.1638g, 64.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (d, J=7Hz, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.46 (h, J=7Hz, 1H), 5.80 (dt, J=54, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.02 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[2778] B. 手性分离

[2779] 外消旋7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺 (0.1527g, 0.379mmol) 通过手性色谱法经手性IC柱分离为其对映异构体, 用乙醇:己烷 (1:9) 洗脱以得到7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺 (0.0646g, 40.2% 产率), 其为洗脱的首个对映异构体, 和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺 (0.0641g, 39.9% 产率), 其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

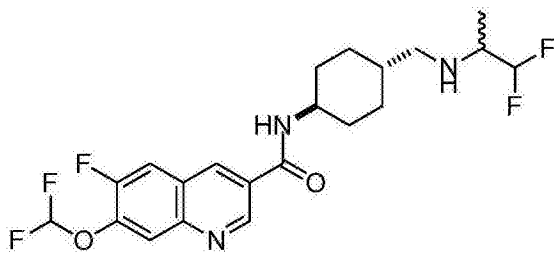
[2780] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (d, J=7Hz, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.46 (h, J=7Hz, 1H), 5.80 (dt, J=54, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.02 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[2781] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环丁基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (d, J=7Hz, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.46 (h, J=7Hz, 1H), 5.80 (dt, J=54, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.02 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[2782] 实施例75

[2783] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2784]

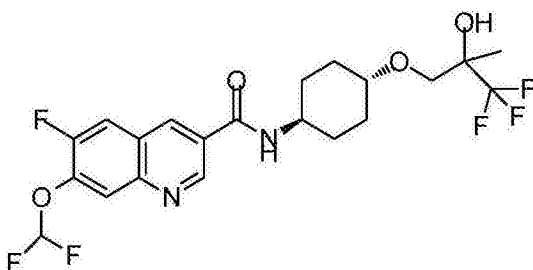


[2785] 在室温将DIEA (0.518mL, 2.97mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐 (中间体15) (0.1525g, 0.593mmol) 在DMF (2.447mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.293g, 0.771mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己烷胺 (中间体64) (0.128g, 0.623mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:499) 洗脱以得到标题化合物 (0.177g, 63.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.98 (q, J=13Hz, 2H), 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 3H), 1.62 (br s, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 5.81 (dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=446.

[2786] 实施例76

[2787] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2788]

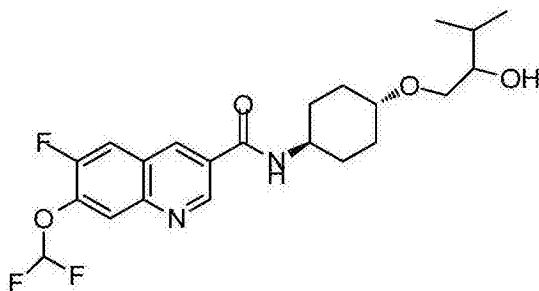


[2789] 向3-((反式-4-氨基环己基)氧基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇 (中间体47) (50mg, 0.180mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐 (中间体15) (40mg, 0.156mmol), 然后添加HATU (89mg, 0.233mmol) 和DIEA (0.163mL, 0.933mmol)。将反应在室温搅拌24h。在减压下去除溶剂且残余物吸收至Celite®。粗产物通过反相色谱法纯化 (10-100%乙腈 (含有0.1%TFA)/水 (含有0.1%TFA)) 以得到标题化合物 (30mg, 32%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.18-1.50 (m, 7H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.42-3.63 (m, 3H), 3.78-3.98 (m, 1H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=3Hz, 1H), 9.26 (d, J=3Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 481 (M+1)。

[2790] 实施例77

[2791] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2800]

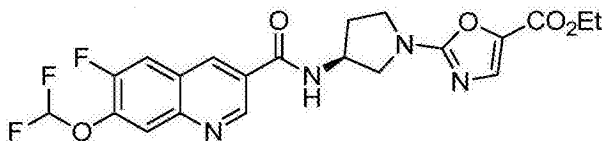


[2801] 向1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-3-甲基丁-2-醇(中间体66)(50mg,0.248mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(40mg,0.156mmol),然后添加HATU(89mg,0.233mmol)和DIEA(0.081mL,0.467mmol)。将反应在室温搅拌24h。在减压下去除溶剂,残余物吸收至Celite®且通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以得到标题化合物(70mg,81%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.77-0.99(m,6H),1.17-1.52(m,4H),1.64-1.69(m,1H),1.92-1.93(m,2H),2.00-2.13(m,2H),3.18-3.48(m,4H),3.76-3.90(m,1H),7.59(t,J=72Hz,1H),7.98(d,J=8Hz,1H),8.16(d,J=11Hz,1H),8.63(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 441(M+1)。

[2802] 实施例80

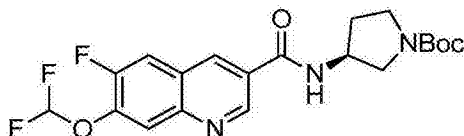
[2803] (S)-2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯三氟乙酸盐

[2804]



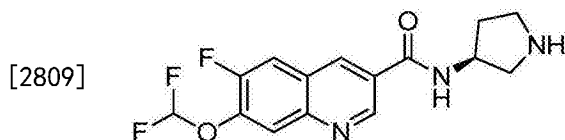
[2805] A. (S)-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2806]



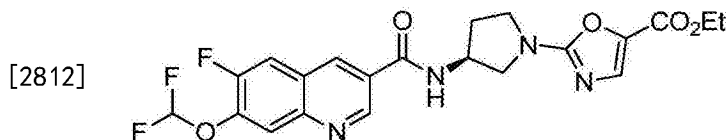
[2807] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.203g,0.789mmol)和HATU(0.315g,0.829mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.145mL,0.829mmol)且将混合物搅拌1h。添加(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.176g,0.947mmol)在DMF(1mL)中的溶液且持续搅拌。20h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,EtOAc/己烷,梯度洗脱)得到标题化合物(0.289g,86%产率),其为黄色胶状物。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.41(s,9H),1.88-2.01(m,1H),2.08-2.20(m,1H),3.26(m,1H),3.33(s,1H),3.44(dt,J=11,7Hz,1H),3.59(ddd,J=15,116Hz,1H),4.49(dt,J=11,6Hz,1H),7.59(t,J=73Hz,1H),7.98(d,J=8Hz,1H),8.15(d,J=11Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),8.96(d,J=6Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 426(M+H),370([M+H]-异丁烯)。

[2808] B. (S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[2810] 将(S)-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.277g, 0.651mmol)在DCM(5mL)和TFA(1mL)中的混合物在室温搅拌2h。将挥发物真空去除且残余物在DCM/1N NaOH之间分配。水层用DCM(2X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩以得到标题化合物(0.179g, 85%产率), 其为淡黄色固体, 使用而不用进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ_{ppm} 1.66-1.76(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.69-2.81(m, 2H), 2.89-3.01(m, 2H), 4.31-4.41(m, 1H), 7.59(t, J=73Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.13(d, J=11Hz, 1H), 8.78(d, J=7Hz, 1H), 8.82(d, J=2Hz, 1H), 9.28(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 326(M+H)。

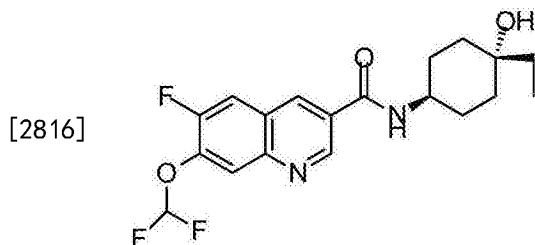
[2811] C. (S)-2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯三氟乙酸盐



[2813] 将(S)-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0858g, 0.264mmol)、2-氯噁唑-5-甲酸乙酯(0.038mL, 0.290mmol)和K₂CO₃(0.073g, 0.528mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在140℃经受微波加热30分钟。冷却后将混合物过滤, 倒入水中且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱, 含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.1175g, 77%产率), 其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ_{ppm} 1.25(t, J=7Hz, 3H), 2.12(ddt, J=12, 7, 5Hz, 1H), 2.24-2.36(m, 1H), 3.56-3.75(m, 3H), 3.84(dd, J=11, 6Hz, 1H), 4.23(q, J=7Hz, 2H), 4.61-4.70(m, 1H), 7.59(t, J=73Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.82(d, J=2Hz, 1H), 9.06(d, J=6Hz, 1H), 9.28(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 465(M+H, 母体)。

[2814] 实施例81

[2815] 7-(二氟甲氧基)-N-((1r, 4r)-4-乙基-4-羟基环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺



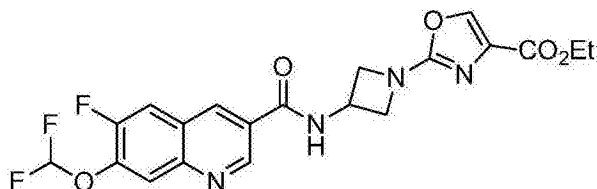
[2817] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15)(50mg, 0.194mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加(1r, 4r)-4-氨基-1-乙基环己醇(参见WO 2010 027097)(30.6mg, 0.214mmol), 然后添加HATU(111mg, 0.292mmol)和DIEA(0.102mL, 0.583mmol)。在室温搅拌24h后, 在减压下去除溶剂, 残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL), 且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水(含有0.2%NH₄OH))以得到

标题化合物 (50mg, 67% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.85 (t, J=7Hz, 3H) 1.36-1.57 (m, 6H) 1.62-1.73 (m, 2H) 1.78-1.83 (m, 2H) 3.87-4.00 (m, 1H) 4.06 (s, 1H) 7.59 (t, J=73Hz, 1H) 7.98 (d, J=8Hz, 1H) 8.15 (d, J=11Hz, 1H) 8.55 (d, J=8Hz, 1H) 8.78 (d, J=2Hz, 1H) 9.25 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 383 (M+1)。

[2818] 实施例82

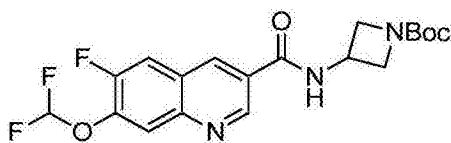
[2819] 2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯

[2820]



[2821] A. 3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

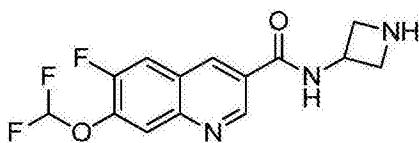
[2822]



[2823] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15) (0.205g, 0.797mmol) 和 HATU (0.318g, 0.837mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加DIEA (0.146mL, 0.837mmol) 且将混合物搅拌1h。添加3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.137g, 0.797mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液且持续搅拌。1h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.257g, 78% 产率), 其为黄色泡沫。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.40 (s, 9H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.17 (t, J=8Hz, 2H), 4.66-4.78 (m, 1H), 7.60 (t, J=73Hz, 1H), 7.99 (d, J=8Hz, 1H), 8.16 (d, J=11Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H), 9.38 (d, J=7Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 412 (M+H)。

[2824] B. N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

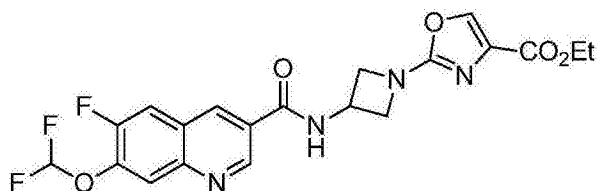
[2825]



[2826] 将3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.246g, 0.598mmol) 在DCM (5mL) 和TFA (1mL) 中的溶液在室温搅拌。90分钟后将挥发物真空去除。残余物在DCM/1N NaOH之间分配。水层用DCM (2X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩得到标题化合物 (0.156g, 84% 产率), 其为灰白色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 3.53-3.67 (m, 4H), 4.76 (sxt, J=7Hz, 1H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.26 (d, J=7Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 312 (M+H)。

[2827] C. 2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯

[2828]

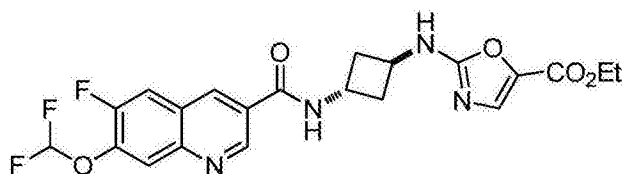


[2829] 将N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.0759g, 0.244mmol)、2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(0.047g, 0.268mmol)和K₂CO₃(0.067g, 0.488mmol)在无MeCN(7mL)中的混合物经受微波在140℃加热30分钟。冷却后将混合物过滤,将滤液倒入水中且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱,含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0778g, 71%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.26(t, J=7Hz, 3H), 4.16(dd, J=8, 6Hz, 2H), 4.23(q, J=7Hz, 2H), 4.44(t, J=8Hz, 2H), 4.95(qt, J=7, 6Hz, 1H), 7.60(t, J=7.2Hz, 1H), 8.00(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=11Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.85(d, J=2Hz, 1H), 9.31(d, J=2Hz, 1H), 9.49(d, J=7Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 451 (M+H)。

[2830] 实施例83

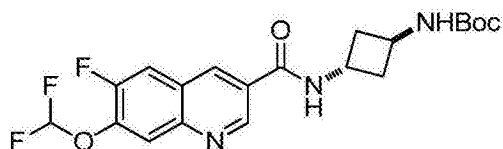
[2831] 2-((反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基)噁唑-5-甲酸乙酯

[2832]



[2833] A. (反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

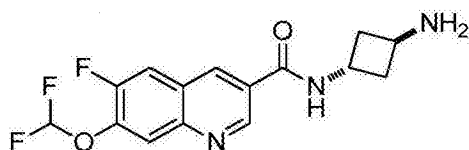
[2834]



[2835] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.210g, 0.817mmol)和HATU(0.326g, 0.857mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.150mL, 0.857mmol)且将混合物搅拌1h。添加(反式-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.152g, 0.817mmol)在DMF(1mL)中的溶液且持续搅拌。1h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(0.357g, 103%产率), 其为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.39(s, 9H), 2.22-2.39(m, 4H), 4.14(sxt, J=7Hz, 1H), 4.40-4.51(m, 1H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.59(t, J=7.2Hz, 1H), 7.99(d, J=8Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.81(d, J=2Hz, 1H), 9.10(d, J=7Hz, 1H), 9.28(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 426 (M+H)。

[2836] B. N-(反式-3-氨基环丁基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

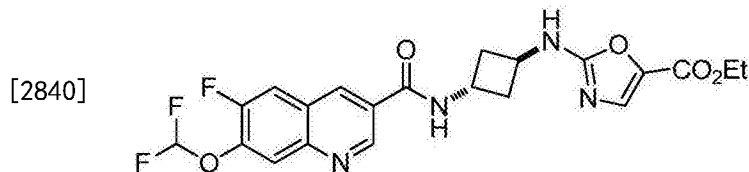
[2837]



[2838] 将(反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

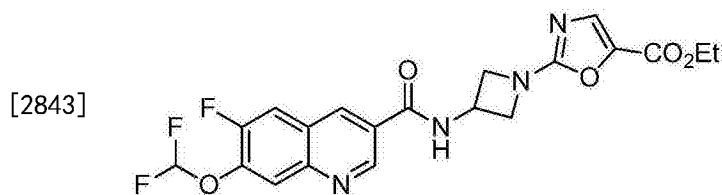
(0.357g, 0.839mmol) 在DCM (5mL) 和TFA (1mL) 中的溶液在室温搅拌。90分钟后将挥发物真空去除。残余物在DCM/1N NaOH之间分配。水层用DCM (2X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩得到标题化合物(0.168g, 62%产率), 其为黄色粉末, 使用而不用进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.83 (br s, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 8.98 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 326 (M+H)。

[2839] C.2-((反式-3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环丁基)氨基)噁唑-5-甲酸乙酯

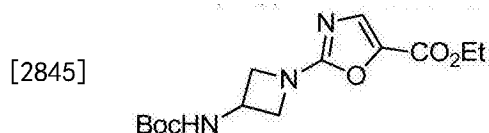


[2841] 将N-(反式-3-氨基环丁基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.0820g, 0.252mmol)、2-氯噁唑-5-甲酸乙酯(0.037mL, 0.28mmol)和K₂CO₃(0.070g, 0.50mmol)在无水MeCN(7mL)中的混合物经受微波在140℃加热30分钟。冷却后将混合物过滤, 将滤液倒入水中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱, 含有0.1% TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0991g, 85%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.25 (t, J=7Hz, 3H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 4.22 (q, J=7Hz, 2H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 7.37-7.81 (m, 2H), 7.99 (d, J=8Hz, 1H), 8.16 (d, J=11Hz, 1H), 8.63 (d, J=7Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=7Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 465 (M+H)。

[2842] 实施例84:2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



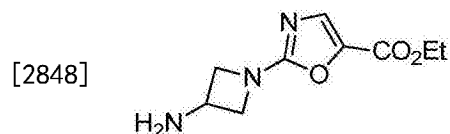
[2844] A.2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



[2846] 将氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(1.00g, 4.79mmol)、2-氯噁唑-5-甲酸乙酯(0.633mL, 4.79mmol)和K₂CO₃(1.987g, 14.38mmol)在无水MeCN(15mL)中的混合物在加热器中在80℃搅拌。8h后将混合物冷却, 倒入水中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(0.860g, 58%产率), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.06 (dd, J=9, 5Hz, 2H), 4.31 (q, J=7Hz, 2H), 4.50 (t, J=

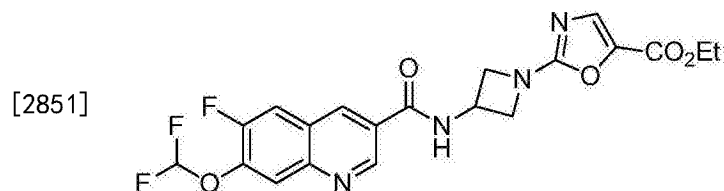
=8Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 312 (M+H)。

[2847] B. 2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



[2849] 向2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯(0.850g, 2.73mmol)在DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(3mL)且将混合物在室温搅拌。10h后将挥发物真空去除且残余物在饱和Na₂CO₃/DCM之间分配。水层用DCM(2X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩得到标题化合物(0.532g, 92%产率), 其为无色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.31 (q, J=7Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 2H), 7.51 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 212 (M+H)。

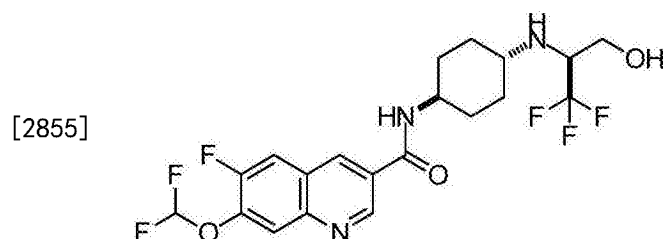
[2850] C. 2-(3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯



[2852] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.641g, 2.493mmol)和HATU(0.995g, 2.62mmol)在DMF(6mL)中的溶液中滴加DIEA(0.457mL, 2.62mmol), 且将混合物在室温搅拌1h。添加2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯(0.526g, 2.493mmol)在DMF(2mL)中的溶液且将混合物在室温搅拌。15h后混合物转移至EtOAc/水且搅拌直到完全溶解。分离层且水层用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(0.916g, 82%产率), 其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.26 (t, J=7Hz, 3H), 4.19-4.28 (m, 4H), 4.52 (t, J=8Hz, 2H), 4.98 (qt, J=8, 5Hz, 1H), 7.41-7.79 (m, 2H), 8.00 (d, J=8Hz, 1H), 8.17 (d, J=11Hz, 1H), 8.85 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H), 9.51 (d, J=7Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 451 (M+H)。

[2853] 实施例85

[2854] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺



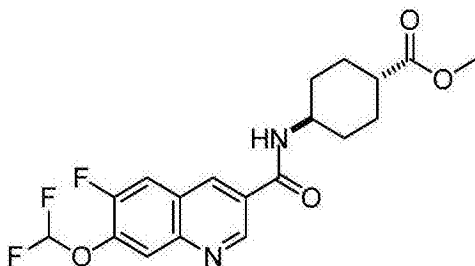
[2856] 在室温将DIEA(0.356mL, 2.038mmol)添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.1048g, 0.408mmol)在DMF(1.003mL)中的溶液中。然后, 添加HATU(0.201g, 0.530mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(S)-2-((反式-4-氨基环己基)

氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中间体67)(0.097g,0.428mmol)且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(9:1)洗脱以得到标题化合物(0.1243g,62.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.13(q,J=12Hz,2H),1.37(dq,J=13,3Hz,2H),1.84-2.02(m,5H),2.48-2.58(m,1H),3.22-3.34(m,1H),3.44-3.52(m,1H),3.58-3.68(m,1H),3.72-3.86(m,1H),4.98(t,J=6Hz,1H),7.58(t,J=73Hz,1H),7.97(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=11Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=466。

[2857] 实施例86

[2858] 反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸甲酯

[2859]

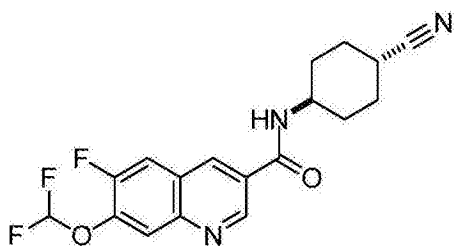


[2860] 在室温将DIEA(0.364mL,2.086mmol)添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.1073g,0.417mmol)在DMF(1.026mL)中的溶液中。然后添加HATU(0.206g,0.542mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后,添加反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯(0.069g,0.438mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(7:3)洗脱以得到标题化合物(0.1122g,64.5%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.39(dq,J=13,3Hz,2H),1.45(dq,J=13,3Hz,2H),1.96(br t,J=10Hz,4H),2.26-2.36(m,1H),3.60(s,3H),3.74-3.86(m,1H),7.58(t,J=73Hz,1H),7.97(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=11Hz,1H),8.66(d,J=8Hz,1H),8.78(d,J=2Hz,1H),9.25(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=397。

[2861] 实施例87

[2862] N-(反式-4-氰基环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2863]



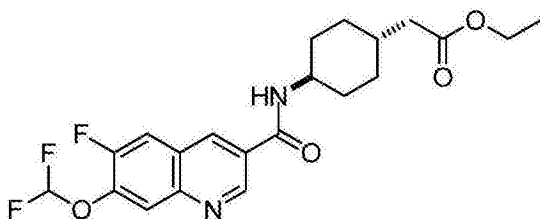
[2864] 在室温将DIEA(0.678mL,3.88mmol)添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.1998g,0.777mmol)在DMF(1.91mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.384g,1.010mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后,添加反式-4-氨基环己烷甲腈盐酸盐(0.131g,0.816mmol)且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(7:3)洗脱以得到标题化合物(0.2076g,69.9%产率)。¹H NMR(400MHz,

CD_3SOCD_3) δ 1.40 (dq, $J=12, 3\text{Hz}$, 2H), 1.64 (dq, $J=13, 3\text{Hz}$, 2H), 1.92 (dd, $J=13, 3\text{Hz}$, 2H), 2.06 (dd, $J=10, 3\text{Hz}$, 2H), 2.71 (tt, $J=12, 4\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 7.58 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.24 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=364$ 。

[2865] 实施例88

[2866] 2-(反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)乙酸乙酯

[2867]

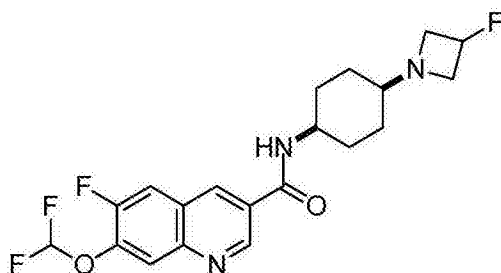


[2868] 在室温将DIEA (0.533mL, 3.05mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1570g, 0.611mmol) 在DMF (1.50mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.302g, 0.794mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 乙酸乙酯盐酸盐 (0.142g, 0.641mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (3:2) 洗脱以得到标题化合物 (0.1449g, 53.1% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.10 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.18 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.37 (dq, $J=13, 3\text{Hz}$, 2H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.74 (br d, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.90 (br d, $J=13\text{Hz}$, 2H), 2.21 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.84 (m, 1H), 4.05 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.58 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.25 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=425$ 。

[2869] 实施例89

[2870] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2871]



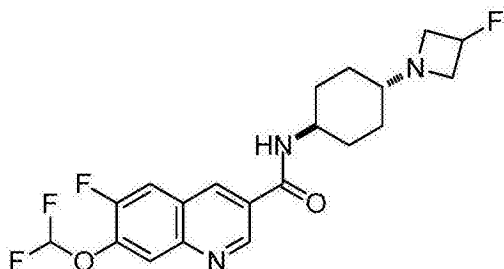
[2872] 在室温将DIEA (0.286mL, 1.635mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1051g, 0.409mmol) 在DMF (1.077mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.233g, 0.613mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加顺-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基) 环己烷胺 (中间体68) (0.084g, 0.490mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH: EtOAc (1:9) 洗脱以得到标题化合物 (0.0867g, 49.0% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.38-1.48 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.71 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.82-3.94 (m, 1H), 5.12 (dp, $J=58, 5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.25 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=425$ 。

=8Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=412.

[2873] 实施例90

[2874] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2875]

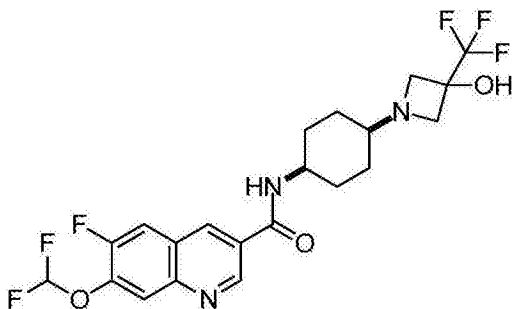


[2876] 在室温将DIEA (0.289mL, 1.653mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1063g, 0.413mmol) 在DMF (1.089mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.236g, 0.620mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺 (中间体69) (0.085g, 0.496mmol) 且将反应混合物搅拌3h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:4) 洗脱以得到标题化合物 (0.1078g, 60.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.35 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.77 (br d, J=12Hz, 2H), 1.88 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 2.02 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.77 (qt, J=7, 4Hz, 1H), 5.10 (dp, J=58, 5Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=412.

[2877] 实施例91

[2878] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(顺-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2879]



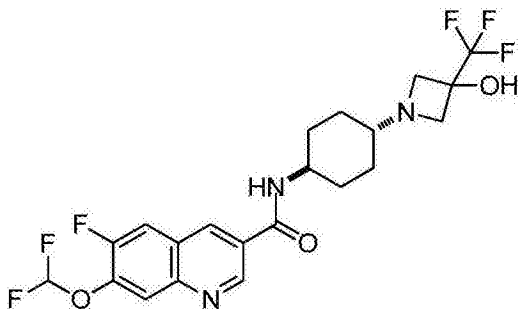
[2880] 在室温将DIEA (0.295mL, 1.688mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1085g, 0.422mmol) 在DMF (1.112mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.241g, 0.633mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加1-(顺-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇 (中间体70) (0.121g, 0.506mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (4:1) 洗脱以得到标题化合物 (0.1589g, 74.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.45 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.48-1.64 (m, 4H), 1.70 (q, J=11Hz, 2H), 2.24-2.34 (m, 1H), 3.07 (d, J=9Hz, 2H), 3.48 (d, J=9Hz,

2H), 3.82-3.94 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.57 (t, J=73Hz, 1H), 7.96 (d, J=8Hz, 1H), 8.12 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=478.

[2881] 实施例92

[2882] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2883]

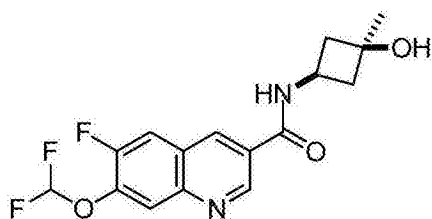


[2884] 在室温将DIEA (0.294mL, 1.685mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1083g, 0.421mmol) 在DMF (1.11mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.240g, 0.632mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加1-(反式-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇 (中间体71) (0.120g, 0.505mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:12) 洗脱以得到标题化合物 (0.1501g, 70.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (dq, J=13Hz, 2H), 1.35 (q, J=14Hz, 2H), 1.77 (br d, J=11Hz, 2H), 1.88 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 2.04 (tt, J=11, 4Hz, 1H), 3.12 (d, J=9Hz, 2H), 3.48 (d, J=9Hz, 2H), 3.77 (qt, J=7, 4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.14 (d, J=11Hz, 1H), 8.61 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=478.

[2885] 实施例93

[2886] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[2887]



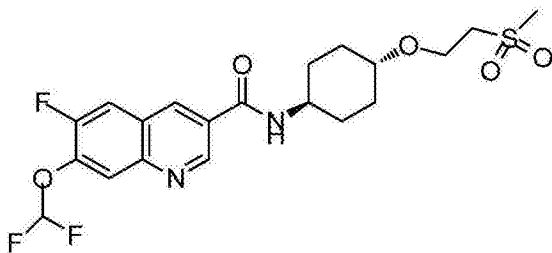
[2888] 在室温将DIEA (0.304mL, 1.741mmol) 添加至7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐 (中间体15) (0.1119g, 0.435mmol) 在DMF (1.146mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.248g, 0.653mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐 (中间体51) (0.090g, 0.653mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0189g, 11.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 3H), 2.13 (dt, J=9, 2Hz, 2H), 2.32 (dt, J=8, 3Hz, 2H), 4.02 (h, J=8Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (d, J=11Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 8.99 (d, J=7Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=

341.

[2889] 实施例94

[2890] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2891]

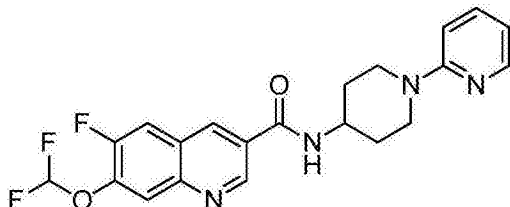


[2892] 在室温向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15)(48mg, 0.187mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIEA(0.098mL, 0.560mmol)、HATU(106mg, 0.280mmol)和反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺(中间体72)(49.6mg, 0.224mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),吸收至Celite®且通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水,含0.2%NH₄OH)以得到标题化合物(30mg, 35%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.19-1.49(m, 4H), 1.92-1.94(m, 2H), 2.04-2.06(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.27-3.38(m, 3H), 3.70-3.90(m, 3H), 7.59(t, J=73Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.15(d, J=11Hz, 1H), 8.64(d, J=8Hz, 1H), 8.79(d, J=2Hz, 1H), 9.26(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 461(M+1)。

[2893] 实施例95

[2894] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2895]

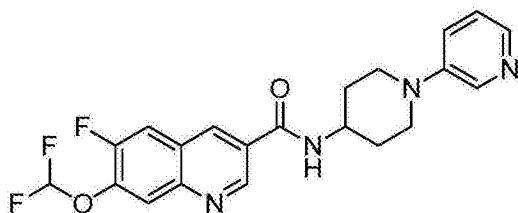


[2896] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体15)(0.1071g, 0.416mmol)和HATU(0.166g, 0.437mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.076mL, 0.437mmol),且将混合物在室温搅拌。1h后一次性添加1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺(0.081g, 0.458mmol)且持续搅拌。18h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法纯化(MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0936g, 54%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.57(qd, J=12, 4Hz, 2H), 1.91(dd, J=12, 3Hz, 2H), 2.93-3.03(m, 2H), 4.09-4.21(m, 1H), 4.32(d, J=13Hz, 2H), 6.61(ddd, J=7, 5, 1Hz, 1H), 6.88(d, J=9Hz, 1H), 7.39-7.79(m, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.09-8.17(m, 2H), 8.69(d, J=8Hz, 1H), 8.81(d, J=2Hz, 1H), 9.27(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 417(M+H)。

[2897] 实施例96

[2898] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2899]

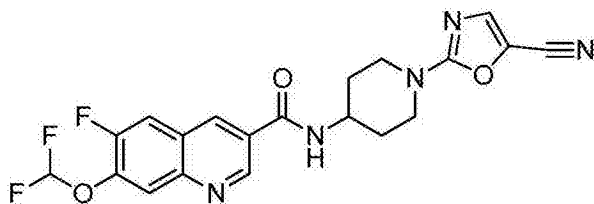


[2900] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (0.1012g, 0.394mmol) 和 HATU (0.157g, 0.413mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液中添加DIEA (0.072mL, 0.413mmol), 且将混合物在室温搅拌。1h后一次性添加1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺 (0.077g, 0.433mmol) 且持续搅拌。18h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。将残余物通过反相快速色谱法纯化(MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0947g, 58%产率), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.63-1.76 (m, 2H), 1.95 (dd, J=12, 2Hz, 2H), 2.92 (dt, J=11, 2Hz, 2H), 3.83 (d, J=13Hz, 2H), 4.01-4.15 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.59 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.34 (d, J=3Hz, 1H), 8.73 (d, J=8Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 417 (M+H)。

[2901] 实施例97

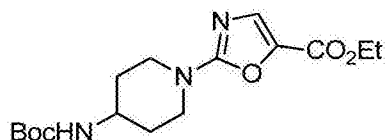
[2902] N-(1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2903]



[2904] A. 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯

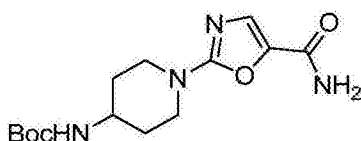
[2905]



[2906] 将哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 4.99mmol)、2-氯噁唑-5-甲酸乙酯 (0.659mL, 4.99mmol) 和K₂CO₃ (1.380g, 9.99mmol) 在无水MeCN (12mL) 中的混合物在加热器中在80℃搅拌。15h后将混合物冷却, 倒入水中且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱)得到标题化合物(1.685g, 99%产率), 其为无色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 11H), 2.04 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 3.16 (ddd, J=14, 12, 3Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 4.17 (dt, J=14, 3Hz, 2H), 4.31 (q, J=7Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 340 (M+H)。

[2907] B. (1-(5-氨基甲酰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

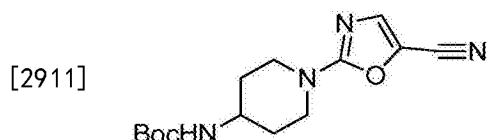
[2908]



[2909] 向厚壁玻璃压力容器添加2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)噁唑-5-甲酸

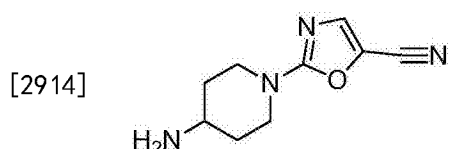
乙酯 (1.10g, 3.24mmol)、NaCN 的小晶体 (约 0.010g) 和 NH_3 在 MeOH 中的溶液 (30mL, 210mmol) 且用聚四氟乙烯衬套密封。将混合物在油浴中在 80°C 搅拌 30h。将挥发物真空去除且残余物在饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$ 之间分配。水层用 EtOAc (2X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩以得到标题化合物 (0.959g, 3.09mmol, 95% 产率), 其为黄色固体, 使用而不用进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 1.30–1.43 (m, 11H), 1.78 (dd, $J=13, 3\text{Hz}$, 2H), 3.09 (ddd, $J=13, 12, 3\text{Hz}$, 2H), 3.42–3.57 (m, 1H), 3.93–4.02 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 311 (M+H)。

[2910] C. (1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



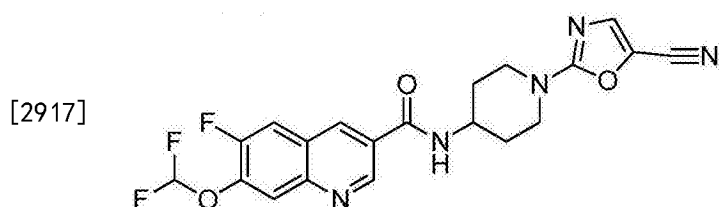
[2912] 向烘干的小瓶添加 (1-(5-氨基甲酰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.317g, 1.021mmol)、PhMe (3mL)、苯基硅烷 (0.126mL, 1.021mmol) 和 TBAF 在 THF 中的溶液 (0.051mL, 0.051mmol) 且用卷边的顶部密封。在添加 TBAF 过程中观察到 N.B. 气体逸出。将混合物在油浴中在 80°C 搅拌 45 分钟。将挥发物真空去除且残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 得到标题化合物 (0.058g, 19% 产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37–1.51 (m, 11H), 2.00–2.11 (m, 2H), 3.18 (ddd, $J=14, 12, 3\text{Hz}$, 2H), 3.68 (br s, 1H), 4.12 (dt, $J=14, 3\text{Hz}$, 2H), 4.47 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 293 (M+H)。

[2913] D. 2-(4-氨基哌啶-1-基)噁唑-5-甲腈



[2915] 向 (1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.058g, 0.198mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中添加 TFA (1mL) 且将混合物在室温搅拌 1h。将挥发物真空去除且残余物在 DCM/1N NaOH 之间分配。水层用 DCM (2X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩得到 2-(4-氨基哌啶-1-基)噁唑-5-甲腈 (0.0312g, 82% 产率), 其为黄色半固体, 将其使用而不用进一步纯化。MS (ESI) m/z 193 (M+H)。

[2916] E. N-(1-(5-氰基噁唑-2-基)哌啶-4-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺



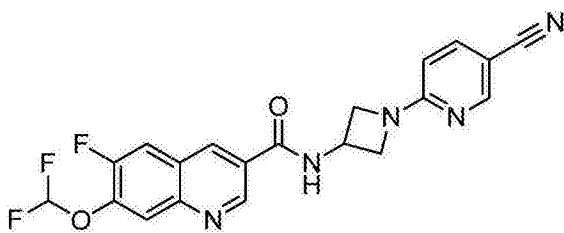
[2918] 向 7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺酸盐 (中间体 15) (0.046g; 0.18mmol) 和 HATU (0.071g; 0.19mmol) 在无水 DMF (2mL) 中的溶液中添加 DIEA (0.033mL; 0.19mmol) 且将混合物在室温搅拌 90 分钟。将 2-(4-氨基哌啶-1-基)噁唑-5-甲腈 (0.031g; 0.16mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液通过注射器添加且将混合物在室温搅拌 15h。将混合物倒入饱和 NaHCO_3 且用 EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩。残余物通过制

备型HPLC纯化(C18柱,含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0479g, 68%产率),其为黄色薄膜。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.55-1.70(m,2H),1.98(dd,J=13,3Hz,2H),3.24-3.37(m,2H),4.01-4.21(m,3H),7.59(t,J=73Hz,2H),7.96-8.02(m,2H),8.16(d,J=11Hz,1H),8.76(d,J=7Hz,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 432(M+H)。

[2919] 实施例98

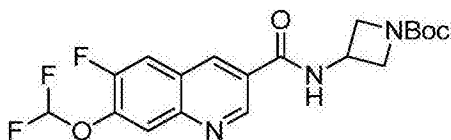
[2920] N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2921]



[2922] A.3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

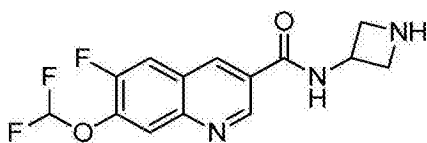
[2923]



[2924] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15)(0.257g,0.999mmol)和HATU(0.399g,1.049mmol)在DMF(3mL)中的浆液中添加DIEA(0.183mL,1.049mmol),且将溶液在氮气下搅拌1h。添加一次性3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.181g,1.049mmol)且将混合物搅拌过夜。18h后将混合物倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(EtOAc/己烷梯度)得到标题化合物(0.317g,77%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.40(s,9H),3.91(dd,J=8,6Hz,2H),4.17(t,J=8Hz,2H),4.66-4.78(m,1H),7.59(t,J=73Hz,1H),7.99(d,J=8Hz,1H),8.16(d,J=11Hz,1H),8.84(d,J=2Hz,1H),9.30(d,J=2Hz,1H),9.38(d,J=7Hz,1H)。MS(ESI)m/z 412(M+H)。

[2925] B.N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

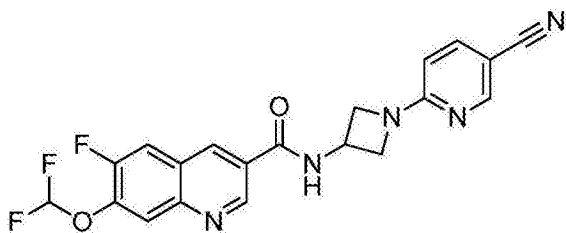
[2926]



[2927] 向3-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.297g,0.722mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL)且将混合物搅拌过夜。18h后将挥发物真空去除。残余物在DCM/饱和NaHCO₃之间分配且分离层。水层用DCM(2X)萃取。将合并的有机物洗涤(水,盐水),用Na₂SO₄干燥,且真空浓缩得到N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.197g,88%产率),其为褐色固体,使用而不用进一步纯化。MS(ESI)m/z 312(M+H)。

[2928] C.N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2929]

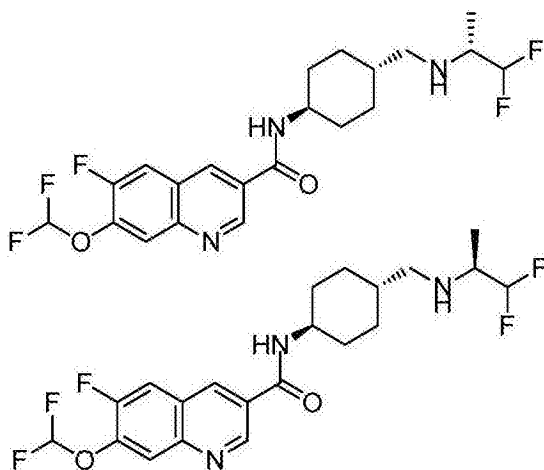


[2930] 向烘干的小瓶添加N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.0566g, 0.182mmol)、6-溴烟腈(0.033g; 0.182mmol)、K₂CO₃(0.050g; 0.36mmol)和DMF(3mL)。将混合物在加热器中在80℃搅拌3h。冷却后将混合物倒入饱和NaHCO₃,与EtOAc混合且使之区分。所得固体通过过滤收集且在布氏漏斗上干燥得到标题化合物(0.0318g, 42%产率),其为无色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 4.13(dd, J=9, 5Hz, 2H), 4.45(t, J=9Hz, 2H), 4.94(m, J=5Hz, 1H), 6.52(d, J=9Hz, 1H), 7.60(t, J=73Hz, 1H), 7.86(dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.99(d, J=8Hz, 1H), 8.16(d, J=11Hz, 1H), 8.49(dd, J=2, 1Hz, 1H), 8.88(d, J=2Hz, 1H), 9.32(d, J=2Hz, 1H), 9.56(br s, 1H)。MS(ESI) m/z 414 (M+H)。

[2931] 实施例99和100

[2932] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺

[2933]



[2934] 将外消旋7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(实施例75)(0.1674g, 0.376mmol)通过超临界流体色谱法在手性ADH柱上分离为其对映异构体,用MeOH:二氧化碳(1:4含0.1%氢氧化铵)洗脱以得到7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.0558g, 31.7%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺(0.0598g, 33.9%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

[2935] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ0.98(q, J=13Hz, 2H), 1.02(d, J=7Hz, 3H), 1.24-1.40(m, 3H), 1.59(br s, 1H), 1.78-1.90(m, 2H), 1.91(br d, J=10Hz, 2H), 2.36-2.52(m, 2H), 2.74-2.88(m, 1H), 3.78(qt, J=8, 4Hz, 1H), 5.80(dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.58(t, J=73Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.13(d, J=11Hz, 1H), 8.62(d, J=8Hz, 1H), 8.78(d, J=

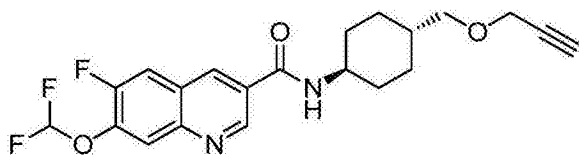
2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=446.

[2936] 7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)甲基)环己基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺: ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.98 (q, J=13Hz, 2H), 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 3H), 1.59 (br s, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.91 (br d, J=10Hz, 2H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 1H), 3.78 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 5.80 (dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.58 (t, J=73Hz, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (d, J=11Hz, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=446.

[2937] 实施例101

[2938] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2939]

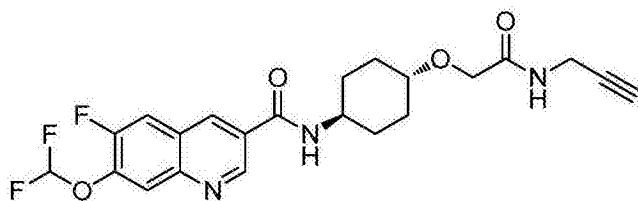


[2940] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (30mg, 0.12mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加DIEA (0.06mL, 0.35mmol) 和HATU (53mg, 0.12mmol)。搅拌5分钟后添加反式-4-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环己烷胺盐酸盐(中间体73) (24mg, 0.12mmol)。将反应在室温搅拌过夜, 在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-50% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (32mg, 67% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 0.99-1.17 (m, 2H), 1.29-1.45 (m, 2H), 1.54 (d, J=3Hz, 1H), 1.80 (d, J=12Hz, 2H), 1.93 (d, J=10Hz, 2H), 3.29 (d, J=6Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.71-3.89 (m, 1H), 4.12 (d, J=2Hz, 2H), 7.59 (t, J=73Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 8.15 (d, J=11Hz, 1H), 8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 407 (M+1)。

[2941] 实施例102

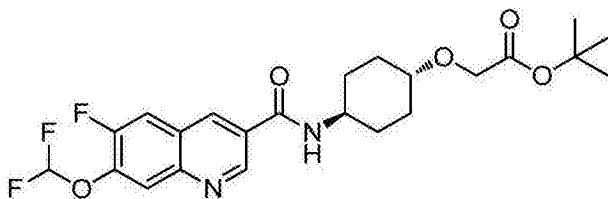
[2942] 7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[2943]



[2944] A. 2-((反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯

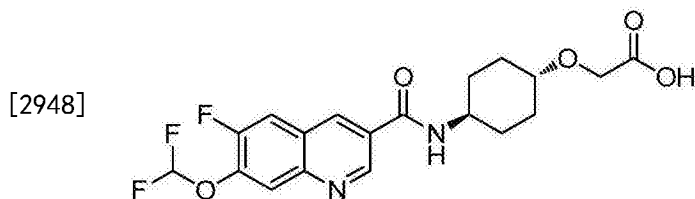
[2945]



[2946] 向7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸盐(中间体15) (150mg, 0.58mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.31mL, 1.75mmol) 和HATU (266mg, 0.70mmol)。搅拌5分钟后2-

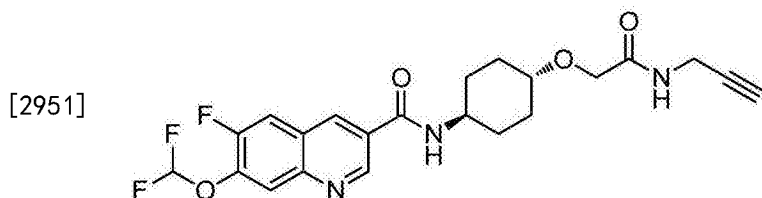
((反式-4-氨基环己基)氧基)乙酸叔丁酯(中间体80)(134mg,0.583mmol)作为在DMF(1mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌过夜,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-50%(3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为淡黄色固体(195mg,71%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.22-1.40(m,4H),1.44(s,9H),1.93(d,J=11Hz,2H),2.05(d,J=11Hz,2H),3.34-3.38(m,1H),3.77-3.88(m,1H),4.01(s,2H),7.59(t,J=73Hz,1H),7.98(d,J=8Hz,1H),8.15(d,J=11Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 469(M+1)。

[2947] B.2-((反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)氧基)乙酸三氟乙酸盐



[2949] 向2-((反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(185mg,0.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(5mL)且将反应在室温搅拌过夜。将混合物浓缩以得到标题化合物,其为黄色固体(220mg,109%)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.16-1.45(m,4H),1.90(d,J=11Hz,2H),2.03(d,J=11Hz,2H),3.25-3.38(m,1H),3.71-3.88(m,1H),4.02(s,2H),7.58(t,J=74Hz,1H),7.96(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=11Hz,1H),8.62(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 413(M+1)。

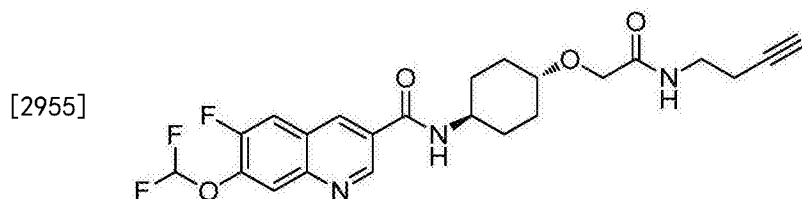
[2950] C.7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺



[2952] 向2-((反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)氧基)乙酸三氟乙酸盐(100mg,0.243mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.17mL,0.97mmol)和HATU(184mg,0.49mmol)。搅拌5分钟后,添加丙-2-炔-1-胺(26.7mg,0.485mmol)。将反应在室温搅拌过夜,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-60%(3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(54mg,50%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.25-1.48(m,4H),1.87-1.97(m,2H),2.06(d,J=9Hz,2H),3.06(t,J=2Hz,1H),3.31-3.36(m,1H),3.81(d,J=7Hz,1H),3.87(dd,J=6,2Hz,2H),3.90(s,2H),7.57(t,J=73Hz,1H),7.96(d,J=8Hz,1H),8.05(t,J=6Hz,1H),8.13(d,J=11Hz,1H),8.62(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 450(M+1)。

[2953] 实施例103

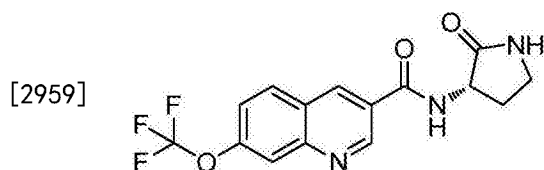
[2954] N-(反式-4-(2-(丁-3-炔-1-基氨基)-2-氧代乙氧基)环己基)-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰胺



[2956] 向2-((反式-4-(7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酰氨基)环己基)氧基)乙酸三氟乙酸盐(实施例102,步骤B)(155mg,0.38mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.26mL,1.50mmol)和HATU(286mg,0.75mmol)。搅拌5分钟后,添加丁-3-炔-1-胺(52.0mg,0.752mmol)。将反应在室温搅拌过夜,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-65%(3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(129mg,74%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.24-1.47(m,4H),1.88-1.96(m,2H),2.06(d,J=10Hz,2H),2.32(td,J=7,3Hz,2H),2.82(t,J=3Hz,1H),3.22(q,J=7Hz,2H),3.32-3.38(m,1H),3.81(dd,J=7,3Hz,1H),3.88(s,2H),7.37-7.78(m,2H),7.96(d,J=8Hz,1H),8.13(d,J=11Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.24(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z464(M+1)。

[2957] 实施例104

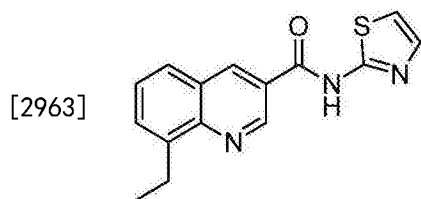
[2958] (S)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺



[2960] 将7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体16)(33mg,0.128mmol)在DMF(2mL)中的溶液用HATU(53.7mg,0.141mmol)处理,然后用DIEA(0.067mL,0.385mmol)处理。将反应混合物搅拌3分钟,然后添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(14.13mg,0.141mmol)。将反应混合物在21℃再搅拌3hr,然后在氮气流下蒸发。将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(3.3mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ2.24(m,1H),2.63(m,1H),3.47(m,3H),7.65(dd,J=9,2Hz,1H),7.97(s,1H),8.22(d,J=9Hz,1H),8.46(br s,1H),8.89(d,J=2Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 340[M+H]⁺。

[2961] 实施例105

[2962] 8-乙基-N-(噻唑-2-基)喹啉-3-甲酰胺



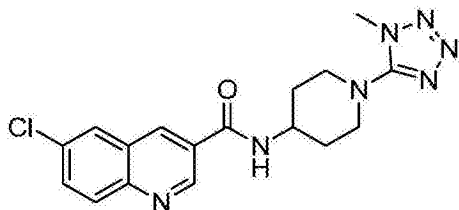
[2964] 向8-乙基喹啉-3-甲酸(100mg,0.497mmol)和HATU(189mg,0.497mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.260mL,1.491mmol)且将反应混合物在21℃搅拌3分钟。添加噻唑-

2-胺 (49.8mg, 0.497mmol) 且反应混合物在21℃搅拌3h。反应混合物真空浓缩且残余物溶于DCM, 装载至氨基丙基 (NH₂) 离子交换SPE柱 (5g) 且用1:1MeOH/DCM洗脱。将洗脱级分合并并且真空蒸发。将残余物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (85mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.45 (t, J=7Hz, 3H), 3.39 (q, J=7Hz, 2H), 7.03 (d, J=4Hz, 1H), 7.19 (d, J=4Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7, 3Hz, 2H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.53 (d, J=2Hz, 1H), 12.11 (br s, 1H); LCMS ES+ve m/z 284 [M+H]⁺.

[2965] 实施例106

[2966] 6-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2967]

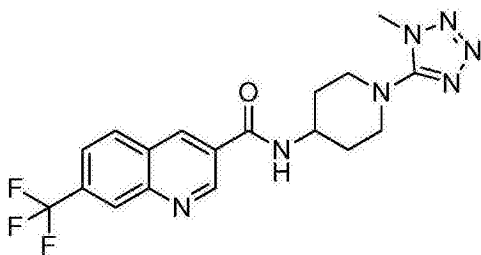


[2968] 在室温将6-氯喹啉-3-甲酸 (100mg, 0.482mmol)、HATU (201mg, 0.530mmol) 和DIEA (0.252mL, 1.445mmol) 在DMF (5mL) 中搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺 (中间体39) (88mg, 0.482mmol) 且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto制备型HPLC纯化 (Waters XBridge C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (84.7mg, 47.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.98 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 7.87 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 8.11 (d, J=9Hz, 1H), 8.24 (d, J=2Hz, 1H), 8.76 (d, J=7Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 372 [M+H]⁺.

[2969] 实施例107

[2970] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺

[2971]

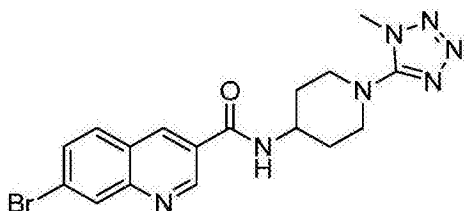


[2972] 在室温, 将7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸 (100mg, 0.415mmol, 中间体16)、HATU (173mg, 0.456mmol) 和DIEA (0.217mL, 1.244mmol) 在DMF (5mL) 中搅拌5min。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐 (中间体39) (76mg, 0.415mmol) 且将反应混合物在室温搅拌15h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化 (Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸) 以得到标题化合物 (116.8mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.80 (m, 2H), 1.99 (dd, J=13, 3Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.69 (d, J=13Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 7.97 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 8.37 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.84 (d, J=8Hz, 1H), 8.97 (d, J=2Hz, 1H), 9.41 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 406 [M+H]⁺.

[2973] 实施例108

[2974] 7-溴-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2975]

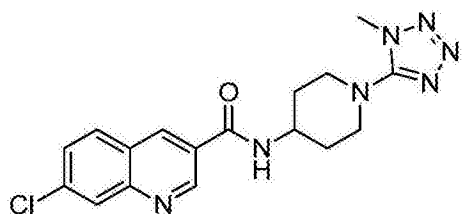


[2976] 7-溴喹啉-3-甲酸 (1.3g, 5.16mmol), 1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐 (中间体39) (1.03g, 5.67mmol) 和 DIEA (2.7mL, 15.47mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物用 HATU (2.16g, 5.67mmol) 处理且将混合物在室温搅拌 3h。混合物蒸发至干且残余物通过二氧化硅柱色谱纯化, 使用 0-15% MeOH 在 DCM 中的梯度液以得到标题化合物 (1.6g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.78 (q, J=12Hz, 2H), 1.97 (d, J=11Hz, 2H), 3.17 (t, J=12Hz, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (br s, 1H), 7.86 (d, J=9Hz, 1H), 8.10 (d, J=9Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.78 (d, J=8Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); ES+ve m/z 416, 418 [M+H]⁺。

[2977] 实施例109

[2978] 7-氯-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2979]

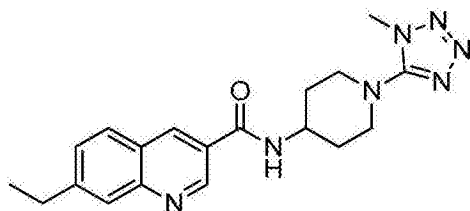


[2980] 在室温, 将 7-氯喹啉-3-甲酸 (100mg, 0.482mmol)、HATU (201mg, 0.530mmol) 和 DIEA (0.252mL, 1.445mmol) 在 DMF (2mL) 中搅拌 5 分钟。添加 1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐 (中间体39) (88mg, 0.482mmol) 且将反应混合物在室温搅拌 15h。粗反应混合物通过 Mass-Directed Auto-制备型 HPLC 纯化 (Waters SunFire C18 柱, CH₃CN/水+0.1% 甲酸) 以得到标题化合物 (110.8mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.98 (d, J=10Hz, 2H), 3.17 (t, J=11Hz, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 7.74 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.75 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 372 [M+H]⁺。

[2981] 实施例110

[2982] 7-乙基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2983]



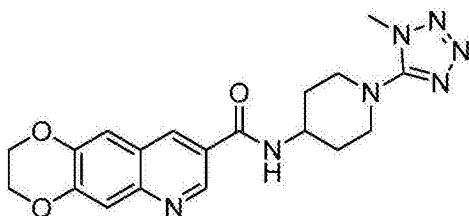
[2984] 将 7-溴-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例108) (90mg, 0.216mmol)、乙基硼酸 (70mg, 0.947mmol)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) (14mg, 0.020mmol) 和磷酸钾 (125mg, 0.59mmol) 在水 (1mL) 中的混合物用 DMF (3mL) 处理且混合物在密封瓶中通过微波在 120℃ 加热 40 分钟。粗混合物蒸发至干且将残余物通过 Mass-Directed Auto-制备型 HPLC 纯化 (Waters SunFire C18 柱, CH₃CN/水+0.1% 甲酸) 以得到标题化合物 (15mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31 (t, J=8Hz, 3H), 1.66-1.87 (m, 2H), 1.97

(m, 2H), 2.87 (q, J=8Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.01 (d, J=8Hz, 1H), 8.68 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H)。LCMS ES+ve m/z 366 [M+H]⁺。

[2985] 实施例111

[2986] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酰胺

[2987]

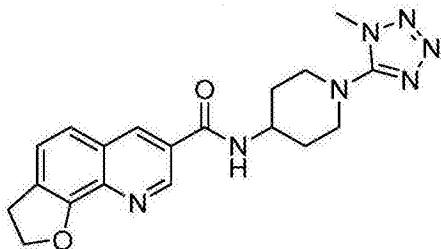


[2988] 在室温,将2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-g]喹啉-8-甲酸锂(中间体17)(50mg,0.216mmol)、HATU(90mg,0.238mmol)和DIEA(0.113mL,0.649mmol)在DMF(2mL)中搅拌5分钟。添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-yl)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(39.4mg,0.216mmol)且将反应混合物在室温搅拌2h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto制备型HPLC纯化(Waters XBridge C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物,其为白色固体(37.7mg,44.1%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.46 (m, 4H), 7.34 (d, J=9Hz, 1H), 7.61 (d, J=9Hz, 1H), 8.66 (d, J=7Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.20 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 396 [M+H]⁺。

[2989] 实施例112

[2990] N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺

[2991]

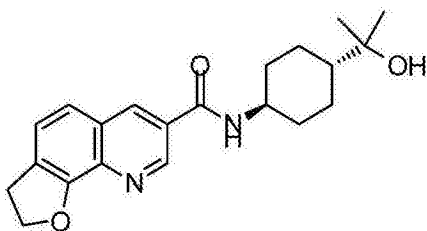


[2992] 将2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酸(中间体18)(60mg,0.279mmol)、1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺盐酸盐(中间体39)(67.1mg,0.307mmol)和DIEA(0.146mL,0.836mmol)的混合物在DMF(5mL)中的溶液用HATU(127mg,0.335mmol)处理且将混合物在室温搅拌3h。混合物蒸发至干,然后产物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(44mg,41.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.79 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.79 (t, J=9Hz, 2H), 7.58 (dd, J=16, 8Hz, 2H), 8.68 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 380 [M+H]⁺。

[2993] 实施例113

[2994] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-h]喹啉-7-甲酰胺

[2995]

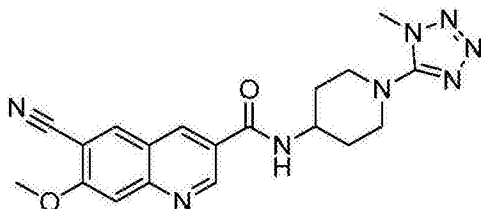


[2996] 向8,9-二氢呋喃并[2,3-h]喹啉-3-甲酸(中间体18)(45mg,0.209mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIEA(0.110mL,0.627mmol)、HATU(119mg,0.314mmol)和2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(36.2mg,0.230mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL)且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水,含0.2%NH₄OH)以得到标题化合物(35mg,47%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.94-1.46(m,11H),1.72-1.90(m,2H),1.93-2.01(m,2H),3.44(t,J=9Hz,2H),3.72-3.83(m,1H),4.05(s,1H),4.78(t,J=9Hz,2H),7.57(q,J=8Hz,2H),8.52(d,J=8Hz,1H),8.73(d,J=2Hz,1H),9.14(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 355(M+1)。

[2997] 实施例114

[2998] 6-氰基-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[2999]

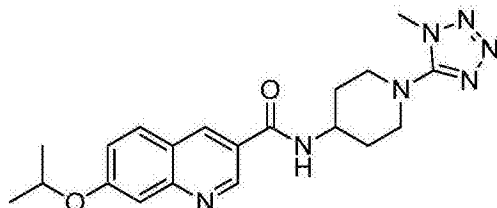


[3000] 6-氯-7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例32)(35.4mg,0.088mmol)、锌(0.691mg,10.57μmol)、氰化锌(6.21mg,0.053mmol)、Pd₂(dba)₃(1.013mg,1.762μmol)和1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁(1.953mg,3.52μmol)的混合物通过微波在密封瓶中在150℃加热2h。添加额外量的锌(0.691mg,10.57μmol)、氰化锌(6.21mg,0.053mmol)、Pd₂(dba)₃(1.013mg,1.762μmol)和1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁(1.953mg,3.52μmol)且反应混合物通过微波在180℃再加热2h。将反应混合物过滤且滤液通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(6.4mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.78(m,2H),1.97(m,2H),3.16(m,2H),3.68(d,J=13Hz,2H),3.90(s,3H),4.09(s,3H),4.08-4.18(m,1H),7.69(s,1H),8.72(s,1H),8.75(d,J=7Hz,1H),8.84(d,J=2Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H);LCMS ES+ve m/z 393[M+H]⁺。

[3001] 实施例115

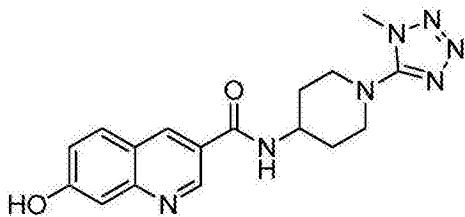
[3002] 7-异丙氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[3003]



[3004] A.7-羟基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

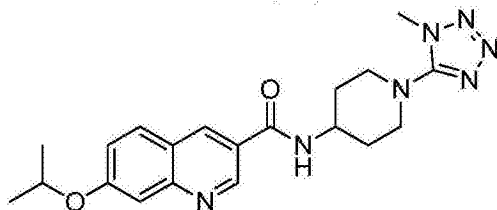
[3005]



[3006] 向7-羟基喹啉-3-甲酸(中间体19) (40mg, 0.211mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加HATU (88mg, 0.233mmol) 和DIEA (82mg, 0.634mmol)。将反应混合物在室温搅拌5分钟, 然后添加1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡咯啉-4-胺盐酸盐(中间体39) (38.5mg, 0.211mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(7.6mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.78 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.68 (d, J=13Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 7.24 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.29 (d, J=2Hz, 1H), 7.92 (d, J=9Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.56 (d, J=7Hz, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.15 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 354 [M+H]⁺。

[3007] B. 7-异丙氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡咯啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[3008]

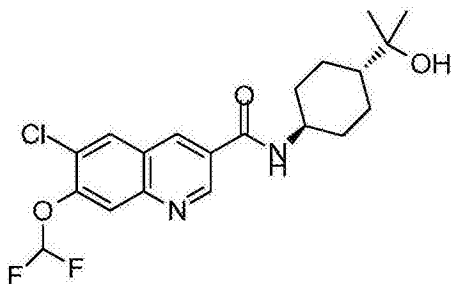


[3009] 在室温, 将7-羟基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡咯啉-4-基)喹啉-3-甲酰胺(20mg, 0.057mmol)、氢氧化钠(2.264mg, 0.057mmol)和2-碘代丙烷(19.24mg, 0.113mmol)在DMF (2mL) 中搅拌2h。粗反应混合物通过Mass-Directed Auto-制备型HPLC纯化(Waters SunFire C18柱, CH₃CN/水+0.1%甲酸)以得到标题化合物(4.0mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (d, J=6Hz, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (m, br, 1H), 4.89 (quin, J=6Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.98 (d, J=9Hz, 1H), 8.61 (d, J=7Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.21 (d, J=2Hz, 1H); LCMS ES+ve m/z 396 [M+H]⁺。

[3010] 实施例116

[3011] (6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺, 三氟乙酸盐

[3012]

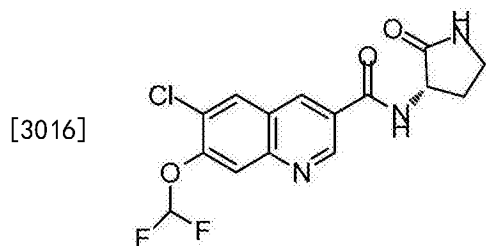


[3013] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (50mg, 0.183mmol) 在DMF (20mL) 和THF (20mL) 中的悬浮液中添加EDC (105mg, 0.548mmol)、HOBt (84mg, 0.548mmol) 和

2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(34.5mg,0.219mmol)。在室温搅拌2h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至**Celite®**。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈,(含有0.1%TFA)/水,含有(0.1%TFA))以提供标题化合物(60mg,80%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.99-1.23(m,9H),1.27-1.36(m,2H),1.84(d,J=12Hz,2H),1.94(d,J=10Hz,2H),3.62-3.85(m,1H),7.60(t,J=72Hz,1H),7.93(s,1H),8.43(s,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 413(M+1)。

[3014] 实施例117

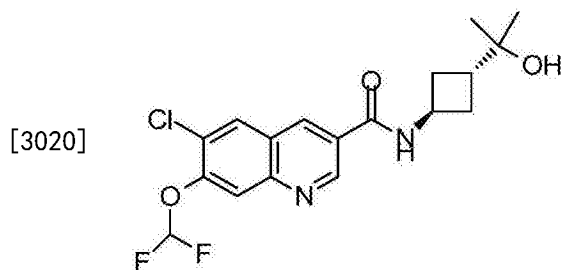
[3015] (S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺,三氟乙酸盐



[3017] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(0.5g,1.827mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(1.042g,2.74mmol)、DIEA(0.957mL,5.48mmol)和(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.220g,2.193mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM且吸收至**Celite®**。粗反应物然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(550mg,64%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.93-2.18(m,1H),2.38-2.43(m,1H),3.17-3.34(m,2H),4.60-4.64(m,1H),7.63(t,J=72Hz,1H),7.92-8.03(m,2H),8.48(s,1H),8.84(d,J=2Hz,1H),9.12(d,J=8Hz,1H),9.32(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 356(M+1)。

[3018] 实施例118

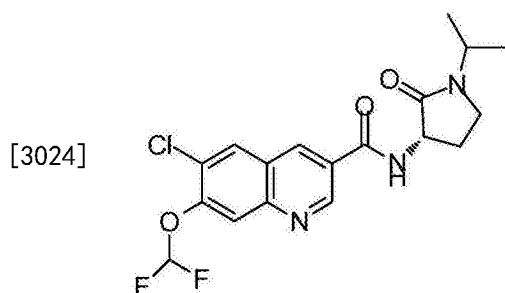
[3019] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺



[3021] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(250mg,0.914mmol)在DMF(20mL)和THF(20mL)中的溶液中添加EDC(525mg,2.74mmol)、HOBt(370mg,2.74mmol)和2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇(中间体41)(177mg,1.371mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM,吸收至硅胶上,且通过硅胶色谱法纯化(10-75%EtOAc/己烷)以提供标题化合物(215mg,61%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.96-1.09(m,6H),1.98-2.15(m,2H),2.20-2.38(m,3H),4.24(s,1H),4.32-4.46(m,1H),7.60(t,J=72Hz,1H),7.93(s,1H),8.43(s,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),8.99(d,J=7Hz,1H),9.30(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 385(M+1)。

[3022] 实施例119

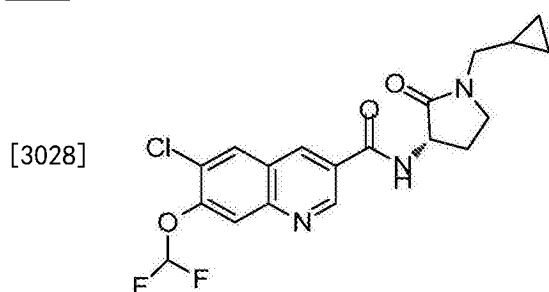
[3023] (S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-异丙基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[3025] 在0℃向(S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(实施例117)(60mg,0.169mmol)在DMF(50mL)中的悬浮液中添加氢化钠(27.0mg,0.675mmol)。在室温搅拌20分钟后,添加2-碘代丙烷(0.337mL,0.337mmol)且所得反应在室温搅拌72h。溶液用EtOAc稀释且用饱和NH₄Cl(25mL)淬灭。水层用EtOAc(3x20mL)萃取,有机层合并,且吸收至硅胶上。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以提供标题化合物(40mg,46%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.08(d,J=7Hz,3H),1.12(d,J=7Hz,3H),1.84-2.00(m,1H),2.30-2.42(m,1H),3.23-3.26(m,1H),3.36-3.39(m,1H),4.13-4.19(m,1H),4.65-4.72(m,1H),7.61(t,J=72Hz,1H),7.94(s,1H),8.45(s,1H),8.83(d,J=2Hz,1H),9.13(d,J=8Hz,1H),9.31(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 398(M+1)。

[3026] 实施例120

[3027] (S)-6-氯-N-(1-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

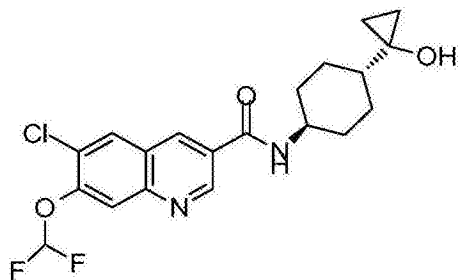


[3029] 在0℃向(S)-6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(实施例117)(50mg,0.141mmol)在DMF(50mL)中的悬浮液中添加氢化钠(16.87mg,0.422mmol)。在室温搅拌20分钟后,添加(溴甲基)环丙烷(0.169mL,0.169mmol)且所得反应在室温搅拌24h。溶液用EtOAc稀释且用饱和NH₄Cl(25mL)淬灭。水层用EtOAc(3x20mL)萃取,有机层合并,且吸收至硅胶上。粗物质然后通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以提供标题化合物(16mg,28%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.19-0.22(m,2H)0.43-0.57(m,2H)0.84-1.01(m,1H)1.87-2.09(m,1H)2.33-2.46(m,1H)2.99-3.08(m,1H)3.11-3.20(m,1H)3.40-3.53(m,2H)4.65-4.79(m,1H)7.61(t,J=72Hz,1H)7.94(s,1H)8.45(s,1H)8.83(d,J=2Hz,1H)9.15(d,J=8Hz,1H)9.31(d,J=2Hz,1H)MS(ESI)m/z 410(M+1)。

[3030] 实施例121

[3031] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(1-羟基环丙基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3032]

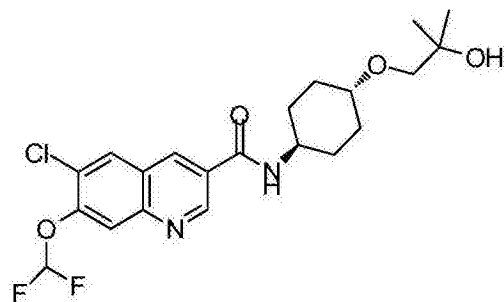


[3033] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (60mg, 0.268mmol) 在DMF (20mL) 和THF (20mL) 中的溶液中添加HOBt (123mg, 0.805mmol)、EDC (154mg, 0.805mmol) 和1-(反式-4-氨基环己基) 环丙醇(中间体46) (48.0mg, 0.322mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM,用饱和NaHCO₃ (20mL) 洗涤,吸收至硅胶,且通过硅胶色谱法纯化(10-75%EtOAc/己烷) 以提供标题化合物(40mg, 37%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 0.29-0.41 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.85-1.00 (m, 1H), 1.24-1.48 (m, 4H), 1.62-1.82 (m, 2H), 1.92-1.94 (m, 2H), 3.3-3.76 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 7.60 (t, J=72Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 411 (M+1)。

[3034] 实施例122

[3035] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3036]

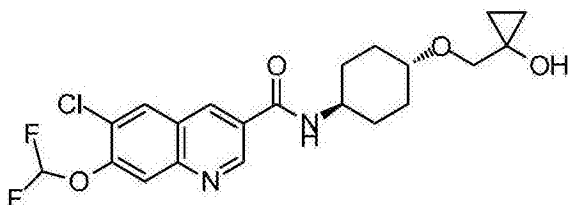


[3037] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (50mg, 0.183mmol) 在DMF (10mL) 和THF (10mL) 中的溶液中添加EDC (105mg, 0.548mmol)、HOBt (84mg, 0.548mmol) 和1-((反式-4-氨基环己基) 氧基)-2-甲基丙-2-醇(中间体42) (51.3mg, 0.274mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM (50mL), 且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA)) 以提供标题化合物(65mg, 64%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.05 (s, 6H), 1.20-1.46 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.01 (d, J=9Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.74-3.91 (m, 1H), 7.60 (t, J=73Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 443 (M+1)。

[3038] 实施例123

[3039] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1-羟基环丙基) 甲氧基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3040]

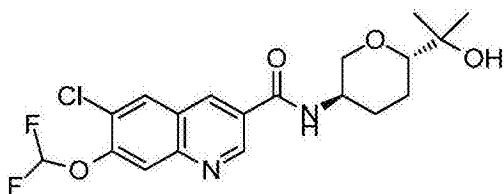


[3041] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(75mg,0.27mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.14mL,0.82mmol)和HATU(125mg,0.33mmol)。搅拌5分钟后添加1-(((反式-4-氨基环己基)氧基)甲基)环丙醇盐酸盐(中间体74)(66.9mg,0.302mmol)。将反应在室温搅拌2.5h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-65%(3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(68mg,56%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.37-0.58(m,4H),1.19-1.30(m,2H),1.31-1.43(m,2H),1.89(d,J=11Hz,2H),2.02(d,J=10Hz,2H),3.40(s,2H),3.73-3.89(m,1H),5.22(s,1H),7.59(t,J=72,1H),7.91(s,1H),8.42(s,1H),8.59(d,J=8Hz,1H),8.75(s,1H),9.25(s,1H)。MS(ESI)m/z 441(M+1)。

[3042] 实施例124

[3043] 外消旋6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3044]

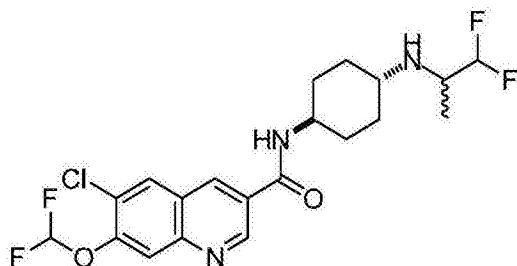


[3045] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(90mg,0.33mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.17mL,0.94mmol)和HATU(150mg,0.4mmol)。搅拌5分钟后外消旋2-((2S,5R)-5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)丙-2-醇盐酸盐(中间体49)(55mg,0.35mmol)作为在DMF(1mL)中的溶液添加。将反应在室温搅拌2.5h,在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-80%(3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物,其为白色固体(94mg,69%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 1.03(s,3H),1.08(s,3H),1.31-1.46(m,1H),1.58(qd,J=12,4Hz,1H),1.80(d,J=13Hz,1H),2.01(d,J=12Hz,1H),2.94-3.02(m,1H),3.14(t,J=10Hz,1H),3.83-4.02(m,2H),4.24(s,1H),7.60(t,J=73Hz,1H),7.92(s,1H),8.43(s,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.78(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 415,417(M+1)。

[3046] 实施例125

[3047] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3048]

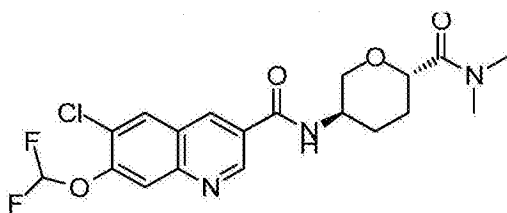


[3049] 在室温将DIEA (0.524mL, 3.00mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (0.1641g, 0.600mmol) 在DMF (1.475mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.296g, 0.780mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基) 环己烷-1,4-二胺(中间体61) (0.121g, 0.630mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:49) 洗脱以得到标题化合物 (0.1719g, 60.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 1.11 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.34 (dq, J=11, 4Hz, 2H), 1.48 (br t, J=6Hz, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 5.77 (dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.62 (t, J=73Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=448。

[3050] 实施例126

[3051] 外消旋6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3r,6s)-6-(二甲基氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3052]

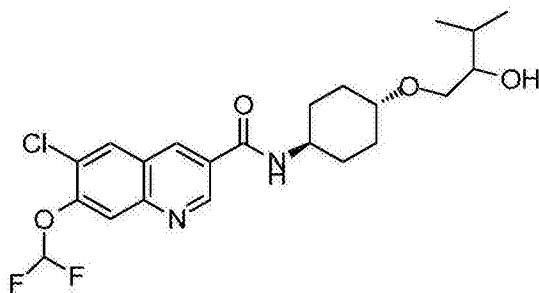


[3053] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (70mg, 0.27mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加DIEA (0.13mL, 0.77mmol) 和HATU (117mg, 0.31mmol)。搅拌5分钟后, 5-氨基-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺盐酸盐(中间体75) (53.4mg, 0.256mmol) (外消旋, 顺式和反式异构体的混合物) 作为在DMF (1mL) 和DIEA (0.03mL) 中的溶液添加。将反应在室温搅拌过夜, 在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-10% (3:1MeOH-DCM梯度)) 以得到标题化合物, 其为白色固体 (56mg, 51%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.19-1.26 (m, 1H), 1.59-1.80 (m, 3H), 2.04 (d, J=11Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.88-4.02 (m, 2H), 4.11 (t, J=6Hz, 1H), 7.60 (t, J=73Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.65 (d, J=7Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 428 (M+1)。

[3054] 实施例127

[3055] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基-3-甲基丁氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3056]

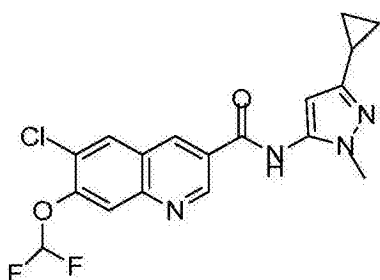


[3057] 向1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-3-甲基丁-2-醇(中间体66)(50mg,0.248mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(40mg,0.146mmol),然后添加HATU(83mg,0.219mmol)和DIEA(0.077mL,0.439mmol)。反应在室温搅拌24h。在减压下去除溶剂,残余物吸收至Celite®且通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以得到标题化合物(55mg,66%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.85(dd,J=13,7Hz,6H),1.14-1.51(m,5H),1.65-1.69(m,1H),1.91-1.94(m,2H),2.03-2.04(m,2H),3.14-3.51(m,4H),3.72-3.95(m,1H),7.63(t,J=73Hz,1H),7.95(s,1H),8.46(s,1H),8.63(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.29(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 457(M+1)。

[3058] 实施例128

[3059] 6-氯-N-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[3060]

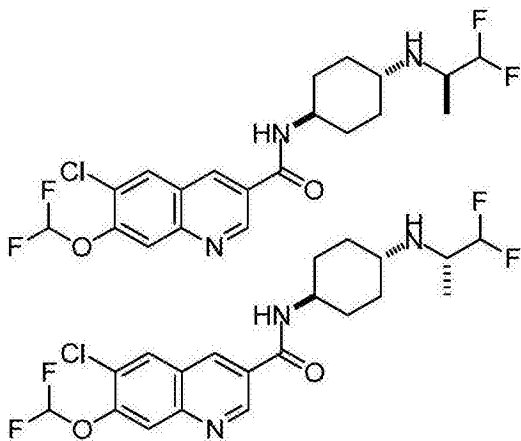


[3061] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(50mg,0.183mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(27.6mg,0.201mmol),然后添加HATU(104mg,0.274mmol)和DIEA(0.096mL,0.548mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL),且吸收至Celite®。粗物质然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水(含有0.2%NH₄OH))以得到标题化合物(40mg,56%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δppm 0.59-0.73(m,2H),0.80-0.92(m,2H),1.75-1.89(m,1H),3.33(s,3H),6.03(s,1H),7.66(t,J=73Hz,1H),7.99(s,1H),8.52(s,1H),8.95(d,J=2Hz,1H),9.39(d,J=2Hz,1H),10.67(br s,1H)。MS(ESI)m/z 393(M+1)。

[3062] 实施例129和130

[3063] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺和6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3064]



[3065] 外消旋6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(实施例125)(0.1591g,0.355mmol)通过超临界流体色谱法在手性Phenomenex Ce112柱上分离为其对映异构体,用MeOH:二氧化碳(2:9)洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0416g,24.8%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0501g,29.9%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

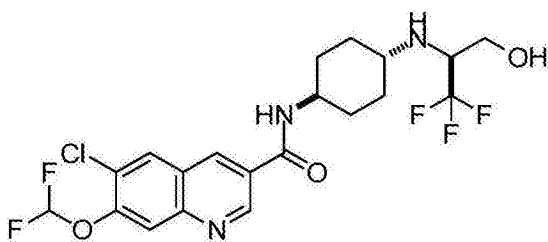
[3066] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.03(d,J=7Hz,3H),1.14(dq,J=13,3Hz,2H),1.37(dq,J=11,4Hz,2H),1.48(br t,J=6Hz,1H),1.84-1.98(m,4H),2.42-2.56(m,1H),2.92-3.06(m,1H),3.70-3.84(m,1H),5.77(dt,J=57,4Hz,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.93(s,1H),8.44(s,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=448.

[3067] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.03(d,J=7Hz,3H),1.14(dq,J=13,3Hz,2H),1.37(dq,J=11,4Hz,2H),1.48(br t,J=6Hz,1H),1.84-1.98(m,4H),2.42-2.56(m,1H),2.92-3.06(m,1H),3.70-3.84(m,1H),5.77(dt,J=57,4Hz,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.93(s,1H),8.44(s,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=448.

[3068] 实施例131

[3069] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3070]



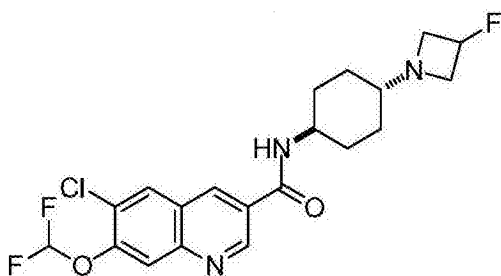
[3071] 在室温将DIEA(0.499mL,2.86mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(0.1564g,0.572mmol)在DMF(1.406mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.283g,

0.743mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后,添加(S)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中间体67)(0.136g,0.600mmol)且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩且残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(9:1)洗脱以得到标题化合物(0.1125g,38.8%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.13(q,J=11Hz,2H),1.37(dq,J=13,3Hz,2H),1.82-2.00(m,5H),2.46-2.58(m,1H),3.22-3.34(m,1H),3.44-3.54(m,1H),3.58-3.68(m,1H),3.72-3.86(m,1H),4.98(t,J=6Hz,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.93(s,1H),8.44(s,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=482。

[3072] 实施例132

[3073] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3074]

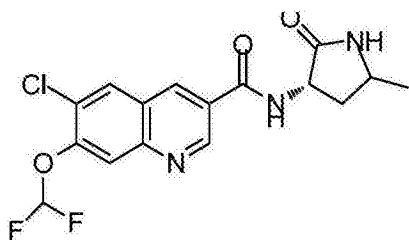


[3075] 在室温将DIEA(0.330mL,1.891mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(0.1035g,0.378mmol)在DMF(0.931mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.187g,0.492mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后,添加反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺(中间体69)(0.068g,0.397mmol)且将反应混合物搅拌3h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:4)洗脱以得到标题化合物(0.0759g,43.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.02(dq,J=13,3Hz,2H),1.35(dq,J=12,3Hz,2H),1.77(br d,J=12Hz,2H),1.88(dd,J=13,3Hz,2H),1.96-2.08(m,1H),2.96-3.10(m,2H),3.46-3.58(m,2H),3.77(qt,J=7,4Hz,1H),5.10(dp,J=58,5Hz,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.93(s,1H),8.44(s,1H),8.62(d,J=8Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.27(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=428。

[3076] 实施例133

[3077] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S)-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3078]



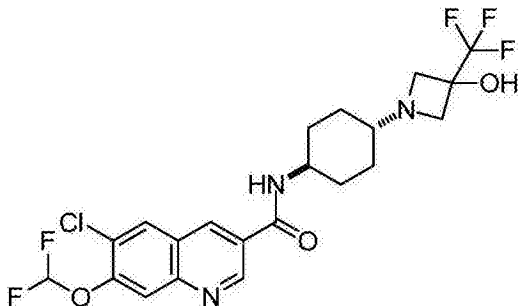
[3079] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(115mg,0.420mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加(3S)-3-氨基-5-甲基吡咯烷-2-酮盐酸盐(中间体76)(63.3mg,0.420mmol),然后添加HATU(240mg,0.630mmol)和DIEA(0.440mL,2.52mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,将残余物溶于10%MeOH/DCM且吸收至硅胶上。粗物质然后通过

硅胶色谱法纯化 (DCM至10%MeOH/DCM) 以得到标题化合物 (40mg, 48%产率), 其为非对映异构体的混合物. ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 1.18 (dd, $J=6, 2\text{Hz}$, 6H), 1.58-1.64 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 7.63 (t, $J=73\text{Hz}$, 2H), (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 8.05 (d, $J=15\text{Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H), 8.80-8.88 (m, 2H), 9.10 (dd, $J=16, 8\text{Hz}$, 2H), 9.32 (dd, $J=3, 2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z 370 ($M+1$).

[3080] 实施例134

[3081] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3082]

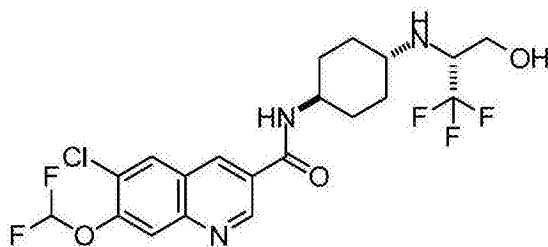


[3083] 在室温将DIEA (0.347mL, 1.986mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (中间体20) (0.1087g, 0.397mmol) 在DMF (0.977mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.196g, 0.516mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加1-(反式-4-氨基环己基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇 (中间体71) (0.099g, 0.417mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:15) 洗脱以得到标题化合物 (0.1020g, 48.4%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.01 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.35 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.77 (br d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.88 (dd, $J=13, 3\text{Hz}$, 2H), 2.04 (tt, $J=11, 4\text{Hz}$, 1H), 3.11 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 3.48 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 3.77 (qt, $J=8, 4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.62 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.63 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.27 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=494$ 。

[3084] 实施例135

[3085] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3086]

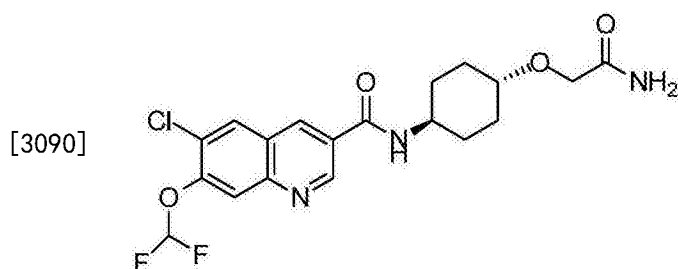


[3087] 在室温将DIEA (0.328mL, 1.880mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (中间体20) (0.1029g, 0.376mmol) 在DMF (0.925mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.186g, 0.489mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇 (中间体65) (0.089g, 0.395mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物

浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(9:1)洗脱以得到标题化合物(0.0835g, 43.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.12 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.82-2.02 (m, 5H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.20-3.36 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.78 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 5.00 (t, J=6Hz, 1H), 7.62 (t, J=73Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 482。

[3088] 实施例136

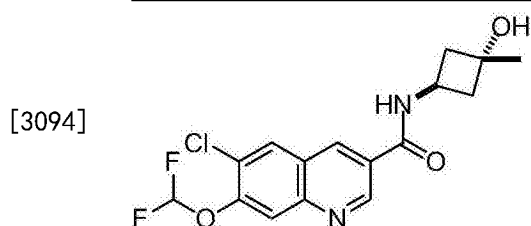
[3089] N-(反式-4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)环己基)-6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺



[3091] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(60mg, 0.219mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(125mg, 0.329mmol)、DIEA(0.115mL, 0.658mmol)和2-((反式-4-氨基环己基)氧基)乙酰胺(39.7mg, 0.230mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM(50mL)且吸收至Celite®。粗反应物然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水(含有0.1% NH₄OH))以得到标题化合物(35mg, 37%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.20-1.49 (m, 4H) 1.90-1.93 (m, 2H) 2.03-2.09 (m, 2H) 3.23-3.31 (m, 1H) 3.77-3.84 (m, 3H) 7.05 (br s, 1H) 7.23 (br s, 1H) 7.60 (t, J=73Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.61 (d, J=7Hz, 1H) 8.77 (d, J=2Hz, 1H) 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 428 (M+1)。

[3092] 实施例137

[3093] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺

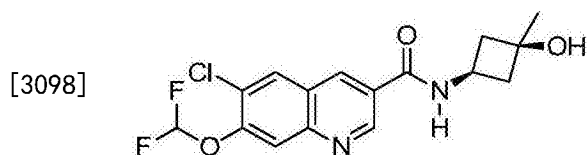


[3095] 在室温将DIEA(7.22mL, 41.3mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(3.23g, 11.80mmol)在DMF(11.80mL)中的溶液中。然后,添加HATU(5.84g, 15.35mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(中间体51)(1.949g, 14.17mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。添加EtOAc且溶液用碳酸氢钠和水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:DCM 1:12洗脱,然后进一步通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱以得到标题化合物(0.9141g, 20.6%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.29 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.26-2.36 (m,

2H), 4.54 (h, J=7Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 8.94 (d, J=7Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=357.

[3096] 实施例138

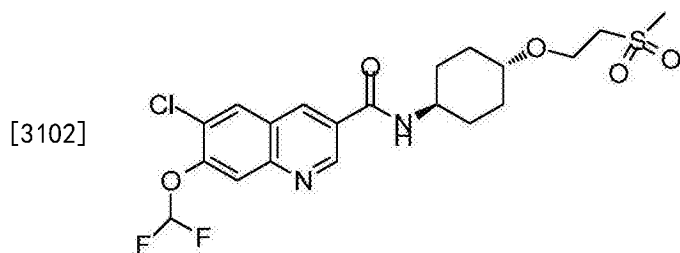
[3097] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺



[3099] 将(顺-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(中间体52) (14.644g, 72.8mmole) 溶于MeOH (225mL) 且添加HCl (4M在1,4-二噁烷中的溶液, 79.0mL, 316mmole)。该溶液在室温搅拌过夜且浓缩。添加6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (17.320g, 63.3mmole) 且将混合物溶于DMF (225mL)。添加DIEA (33.0mL, 189mmole), 然后滴加丙基膦酸酐 (T₃P, 乙酸乙酯中的50%溶液, 43.5mL, 73.1mmol)。所得混合物在室温搅拌过夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液(400mL) 和水(400mL) (注意, 发泡) 且将混合物用EtOAc (8x 150mL) 萃取。合并的有机物用硫酸镁干燥且浓缩。残余物分为4等份且通过硅胶色谱法纯化, 用50% EtOAc/庚烷洗脱。首先洗脱顺式(所需的) 异构体。当观察到反式异构体洗脱时, 将溶剂变更为100%乙酸乙酯。汇集纯的级分且浓缩。汇集混合的级分, 浓缩且使用上述条件重新进行硅胶色谱法。纯的产物从异丙醇重结晶以得到标题化合物 (15.086g, 67%产率), 其为白色固体。¹H NMR (CD₃SOCD₃): δ 1.27 (s, 3H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 2H), 4.02 (s, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.60 (t, J=72Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 8.97 (d, J=7Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 357 (M+1)。

[3100] 实施例139

[3101] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

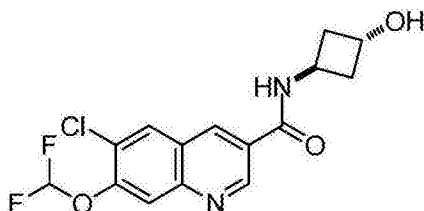


[3103] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (48mg, 0.175mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.092mL, 0.526mmol)、HATU (100mg, 0.263mmol) 和反式-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)环己烷胺(中间体72) (46.6mg, 0.211mmol)。在室温搅拌24h后, 在减压下去除溶剂, 残余物溶于MeOH/DCM, 吸收至Celite® 且通过反相色谱法纯化(10-50% 乙腈/水(含有0.2% NH₄OH)) 以得到标题化合物 (40mg, 48%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.18-1.55 (m, 4H), 1.92-1.93 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 3H), 3.77-3.97 (m, 3H), 7.62 (t, J=72Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 477 (M+1)。

[3104] 实施例140

[3105] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-羟基环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[3106]

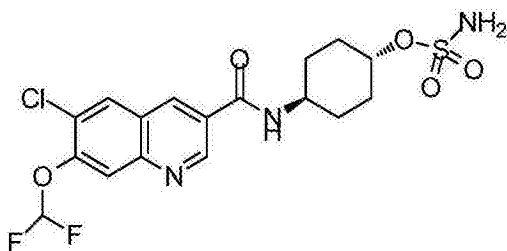


[3107] 在室温将DIEA (0.174mL, 0.994mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (0.0544g, 0.199mmol) 在DMF (0.489mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.098g, 0.258mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-3-氨基环丁醇盐酸盐 (0.026g, 0.209mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH: EtOAc (1:49) 洗脱以得到标题化合物 (0.0373g, 52.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.14-2.24 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 8.98 (d, J=7Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=343.

[3108] 实施例141

[3109] 反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基) 环己基氨基磺酸酯

[3110]

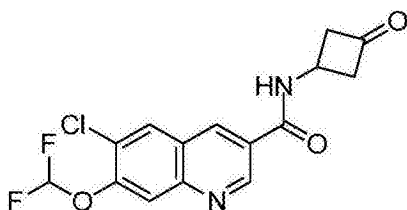


[3111] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (48mg, 0.175mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.092mL, 0.526mmol)、HATU (100mg, 0.263mmol) 和反式-4-氨基环己基氨基磺酸酯(中间体77) (40.9mg, 0.211mmol)。在室温搅拌24h后, 在减压下去除溶剂, 残余物溶于10% MeOH/DCM, 吸收至Celite® 且通过反相色谱法纯化(10-50% 乙腈/水(含有0.2% NH₄OH)) 以得到标题化合物 (40mg, 51% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.40-1.71 (m, 4H), 1.97-1.99 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 2H), 3.81-3.96 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.63 (t, J=73Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 450 (M+1)。

[3112] 实施例142

[3113] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[3114]

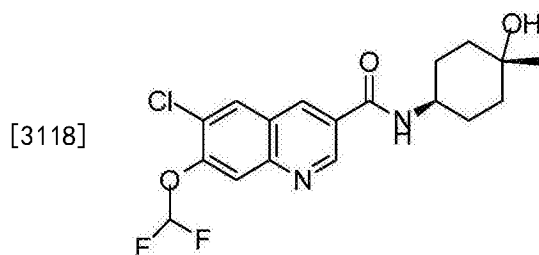


[3115] 在室温将DIEA (0.510mL, 2.92mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (0.1599g, 0.584mmol) 在DMF (1.438mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.289g, 0.760mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加3-氨基环丁酮盐酸盐 (0.075g,

0.614mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:己烷(4:1)洗脱以得到标题化合物(0.1097g,49.6%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.20-3.30(m,2H),3.40-3.50(m,2H),4.54-4.66(m,1H),7.62(t,J=73Hz,1H),7.95(s,1H),8.46(s,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.30(d,J=6Hz,1H),9.33(d,J=2Hz,1H); LC-MS(LC-ES)M+H=341.

[3116] 实施例143

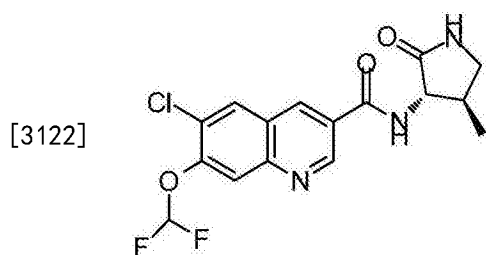
[3117] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺



[3119] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(100mg,0.365mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(208mg,0.548mmol)、DIEA(0.191mL,1.096mmol)和(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇(参见WO 2010027097)(51.9mg,0.402mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM且吸收至硅胶上。粗反应物然后通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以得到标题化合物(125mg,44%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ ppm 1.17(s,3H),1.39-1.72(m,6H),1.79-1.91(m,2H),3.82-3.99(m,1H),4.30(s,1H),7.63(t,J=73Hz,1H),7.95(s,1H),8.46(s,1H),8.57(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 385(M+1)。

[3120] 实施例144

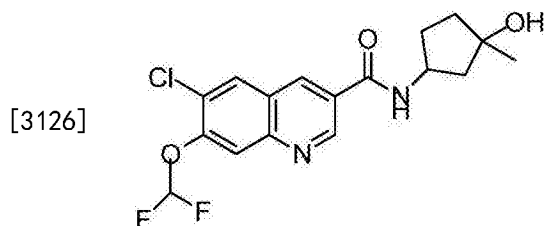
[3121] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺



[3123] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(900mg,3.29mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加(3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮(中间体78)(413mg,3.62mmol),然后添加HATU(1876mg,4.93mmol)和DIEA(1.723mL,9.87mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10%MeOH/DCM且吸收至硅胶上。粗反应物然后通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以得到标题化合物(550mg,45%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.12(d,J=7Hz,3H),2.39-2.49(m,1H),2.91(t,J=9Hz,1H),3.33-3.42(m,1H),4.33(dd,J=11,9Hz,1H),7.63(t,J=72Hz,1H),7.87(s,1H),7.96(s,1H),8.48(s,1H),8.85(d,J=2Hz,1H),9.03(d,J=9Hz,1H),9.34(d,J=2Hz,1H)。MS(ESI)m/z 370(M+1)。

[3124] 实施例145

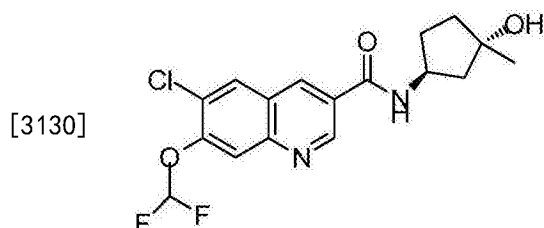
[3125] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺



[3127] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(100mg, 0.365mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加HATU(208mg, 0.548mmol)、DIEA(0.191mL, 1.096mmol)和3-氨基-1-甲基环戊醇(44mg, 0.382mmol)。在室温搅拌24h后,在减压下去除溶剂,残余物溶于10% MeOH/DCM(50mL)且吸收至 **Celite®**。粗反应物然后通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈(含有0.1% TFA)/水(含有0.1% TFA))以得到标题化合物(30mg, 17%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.21-1.32(m, 3H), 1.44-1.61(m, 1H), 1.66-1.91(m, 3H), 1.95-2.12(m, 2H), 4.33(dd, J=15, 8Hz, 1H), 7.62(t, J=73Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.73(d, J=7Hz, 1H), 8.80(d, J=2Hz, 1H), 9.29(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 371 (M+1)。

[3128] 实施例146

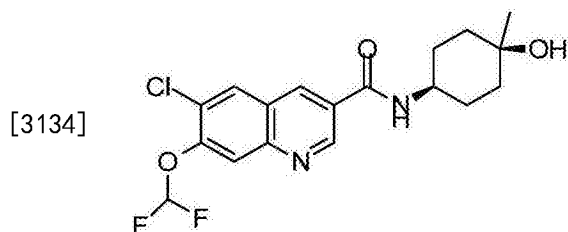
[3129] 外消旋6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1S, 3S)-3-羟基-3-甲基环戊基)喹啉-3-甲酰胺



[3131] 向烧瓶添加外消旋((1R, 3R)-3-羟基-3-甲基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(参见; WO 2011156610)(42mg, 0.195mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液,然后添加HCl(4.0M在1,4-二噁烷中, 2.439mL, 9.75mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应浓缩。向该粗的胺盐酸盐添加6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(53.4mg, 0.195mmol)在DMF(5mL)中的溶液然后添加HATU(111mg, 0.293mmol)和DIEA(0.204mL, 1.171mmol)。在室温搅拌过夜后,在减压下去除溶剂,且粗物质吸收至 **Celite®**。然后将其通过反相色谱法纯化(10-50%乙腈/水(含有0.2% NH₄OH))以得到标题化合物(30mg, 42%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.29(s, 3H), 1.53-1.68(m, 3H), 1.69-1.79(m, 1H), 1.99-2.05(m, 1H), 2.13-2.26(m, 1H), 4.37(s, 1H), 4.49-4.65(m, 1H), 7.62(t, J=72Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.72(d, J=7Hz, 1H), 8.78(d, J=2Hz, 1H), 9.29(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 371 (M+1)。

[3132] 实施例147

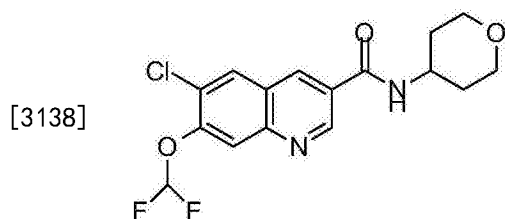
[3133] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s, 4s)-4-羟基-4-甲基环己基)喹啉-3-甲酰胺



[3135] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (50mg, 0.183mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中添加HATU (104mg, 0.274mmol)、DIEA (0.096mL, 0.548mmol) 和(1s, 4s)-4-氨基-1-甲基环己醇(参见WO 2010027097) (26.0mg, 0.201mmol)。在室温搅拌24h后, 在减压下去除溶剂, 残余物溶于10% MeOH/DCM (50mL) 且吸收至Celite®。粗反应物然后通过反相色谱法纯化(10-50% 乙腈/水(含有0.2% NH₄OH)) 以得到标题化合物(20mg, 28% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.13 (s, 3H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 4H), 1.71-1.89 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 7.63 (t, J=72Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 385 (M+1)。

[3136] 实施例148

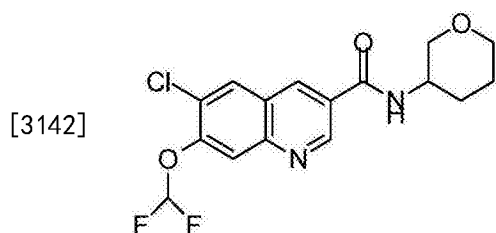
[3137] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[3139] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (100mg, 0.365mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-4-胺 (37.0mg, 0.365mmol), 然后添加DIEA (0.255mL, 1.462mmol)。然后, 通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P, 50% 在EtOAc中) (465mg, 0.731mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。添加饱和NaHCO₃溶液以调节pH至8。混合物重复用EtOAc萃取直到通过TLC观察(10% MeOH/DCM) 在有机层中无产物。将合并的萃取物浓缩, 吸收至硅胶上, 且通过硅胶色谱法纯化(DCM至10% MeOH/DCM) 以得到标题化合物(40mg, 31% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.54-1.64 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.99-4.12 (m, 1H), 7.61 (t, J=72Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.71 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 357 (M+1)。

[3140] 实施例149

[3141] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-3-甲酰胺

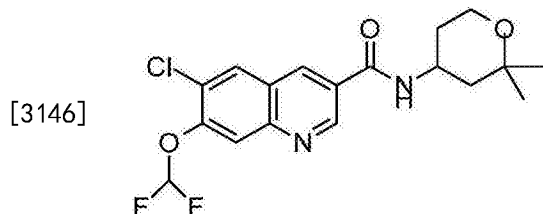


[3143] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20) (100mg, 0.365mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-3-胺 (37.0mg, 0.365mmol) 和DIEA (0.255mL, 1.462mmol)。然后, 通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P, 50% 在EtOAc中) (465mg, 0.731mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。添加饱和NaHCO₃溶液以调节pH至8。混合物重复用EtOAc萃取直到通过TLC观察(10% MeOH/DCM) 在有机层中无产物。将合并的萃取物浓缩, 吸收至硅胶上, 且通过硅胶色谱法纯化(DCM至10% MeOH/DCM) 以得到标题化合物(90mg, 64% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.53-1.78 (m, 3H), 1.95-1.97 (m, 1H), 3.19-3.24 (m,

1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 357 (M+1)。

[3144] 实施例150

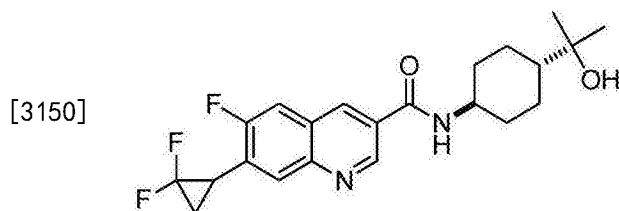
[3145] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酰胺



[3147] 在室温向6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体20)(100mg, 0.365mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.255mL, 1.462mmol)和2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(47.2mg, 0.365mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P, 50%在EtOAc中)(465mg, 0.731mmol)且将反应在室温搅拌过夜。添加饱和NaHCO₃溶液以调节pH至8。混合物重复用EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。将合并的萃取物浓缩,吸收至硅胶上,且通过硅胶色谱法纯化(DCM至5%MeOH/DCM)以得到标题化合物(90mg, 64%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.16-1.29 (m, 6H), 1.36-1.58 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 3.60-3.76 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.63 (t, J=72Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 385 (M+1)。

[3148] 实施例151

[3149] 7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

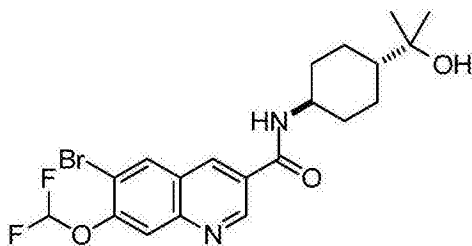


[3151] 向7-(2,2-二氟环丙基)-6-氟喹啉-3-甲酸(中间体21)(0.059g, 0.221mmol)和HATU(0.088g, 0.232mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.042mL, 0.243mmol)。将混合物在室温搅拌1h且一次性添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.042g, 0.265mmol)。1h后将混合物倒入水中且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱, 含有0.1%TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.0518g, 58%产率), 其为橙色胶状物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.18 (s, 6H), 1.22-1.50 (m, 6H), 1.91-2.19 (m, 6H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.88 (tt, J=12, 4Hz, 1H), 7.82 (d, J=10Hz, 1H), 7.97 (d, J=7Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.23 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 407 (M+H)。

[3152] 实施例152

[3153] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3154]

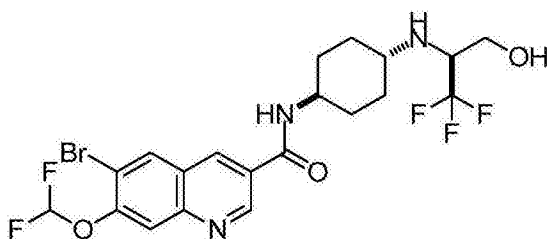


[3155] 在室温将DIEA (0.212mL, 1.215mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基) 喹啉-3-甲酸 (中间体22) (0.0773g, 0.243mmol) 在DMF (0.598mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.120g, 0.316mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇盐酸盐 (0.049g, 0.255mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC 纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (9:1) 洗脱以得到标题化合物 (0.0330g, 28.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.32 (br q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=11Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=457。

[3156] 实施例153

[3157] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3158]

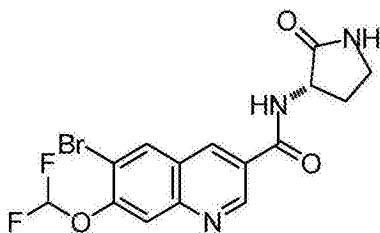


[3159] 在室温将DIEA (0.303mL, 1.732mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基) 喹啉-3-甲酸 (中间体22) (0.1102g, 0.346mmol) 在DMF (0.852mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.171g, 0.450mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(S)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇 (中间体67) (0.082g, 0.364mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC 纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (9:1) 洗脱以得到标题化合物 (0.0454g, 23.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.13 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.84-2.02 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.78 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.98 (t, J=6Hz, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=526。

[3160] 实施例154

[3161] (S)-6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3162]

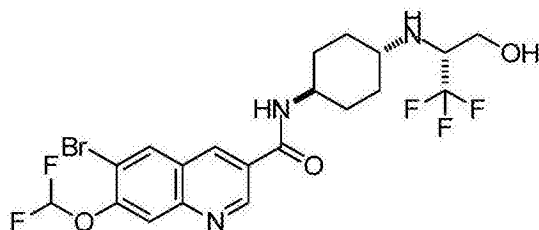


[3163] 在室温将DIEA (0.267mL, 1.530mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体22) (0.0973g, 0.306mmol) 在DMF (0.753mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.151g, 0.398mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.032g, 0.321mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水(5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:6) 洗脱以得到标题化合物(0.0387g, 30.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.98-2.10 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 2H), 4.62 (q, J=10Hz, 1H), 7.62 (t, J=73Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=8Hz, 1H), 9.32 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=400.

[3164] 实施例155

[3165] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3166]

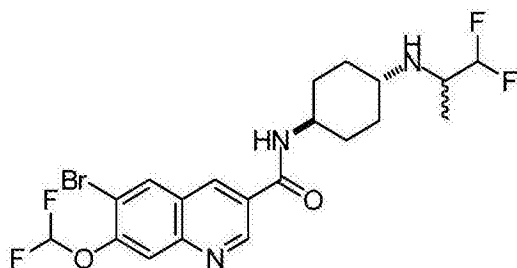


[3167] 在室温将DIEA (0.239mL, 1.368mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体22) (0.0870g, 0.274mmol) 在DMF (0.673mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.135g, 0.356mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加(R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中间体65) (0.062g, 0.274mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水(5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(9:1) 洗脱以得到标题化合物(0.0365g, 24.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.13 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.84-2.02 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.78 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.98 (t, J=6Hz, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=526.

[3168] 实施例156

[3169] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3170]

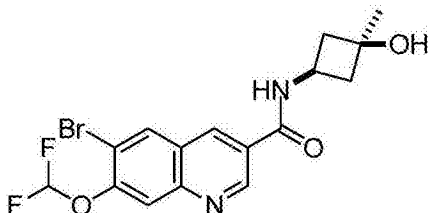


[3171] 在室温将DIEA (0.586mL, 3.35mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体22) (0.2133g, 0.671mmol) 在DMF (1.650mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.331g, 0.872mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基) 环己烷-1,4-二胺(中间体61) (0.129g, 0.671mmol) 且将反应混合物搅拌4h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:49) 洗脱以得到标题化合物 (0.1238g, 35.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (d, J=7Hz, 3H), 1.11 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (dq, J=12, 3Hz, 2H), 1.48 (br s, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 1H), 3.77 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 5.77 (dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (d, J=8Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=492.

[3172] 实施例157

[3173] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[3174]

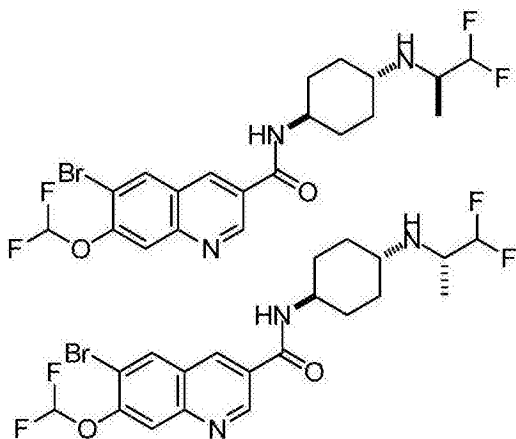


[3175] 在室温将DIEA (0.288mL, 1.649mmol) 添加至6-溴-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(中间体22) (0.1049g, 0.330mmol) 在DMF (0.811mL) 中的溶液中。然后, 添加HATU (0.163g, 0.429mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(中间体51) (0.045g, 0.330mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0176g, 12.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 3H), 2.13 (dt, J=9, 2Hz, 2H), 2.33 (dt, J=8, 2Hz, 2H), 4.02 (h, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 8.97 (d, J=7Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=401.

[3176] 实施例158和159

[3177] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺和6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-(((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3178]



[3179] 外消旋6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(实施例156)(0.1147g,0.233mmol)通过超临界流体色谱法在手性ADH柱上分离为其对映异构体,用MeOH:二氧化碳(2:3)洗脱以得到6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0451g,37.4%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0456g,37.8%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

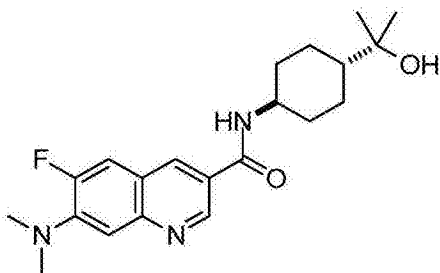
[3180] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((R)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.03(d,J=7Hz,3H),1.11(q,J=12Hz,2H),1.37(dq,J=12,3Hz,2H),1.50(br s,1H),1.84-1.98(m,4H),2.46-2.56(m,1H),2.92-3.06(m,1H),3.77(qt,J=8,4Hz,1H),5.78(dt,J=57,4Hz,1H),7.62(t,J=73Hz,1H),7.89(s,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.61(s,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=492.

[3181] 6-溴-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-4-((S)-1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.03(d,J=7Hz,3H),1.11(q,J=12Hz,2H),1.37(dq,J=12,3Hz,2H),1.47(br s,1H),1.84-1.98(m,4H),2.46-2.56(m,1H),2.92-3.06(m,1H),3.77(qt,J=8,4Hz,1H),5.77(dt,J=57,4Hz,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.89(s,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.60(s,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=492.

[3182] 实施例160

[3183] 7-(二甲基氨基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3184]



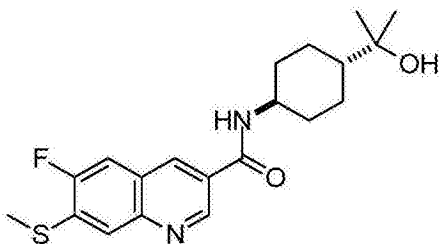
[3185] 在室温将DIEA(0.172mL,0.986mmol)添加至7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐(中间体23)(0.0462g,0.197mmol)在DMF(0.485mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.097g,

0.256mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.034g,0.217mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:16)洗脱以得到标题化合物(0.0444g,57.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.09(q,J=13Hz,2H),1.12-1.24(m,1H),1.31(q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=12Hz,2H),1.92(br d,J=10Hz,2H),2.98(s,3H),2.98(s,3H),3.66-3.80(m,1H),4.03(s,1H),7.31(d,J=9Hz,1H),7.76(d,J=14Hz,1H),8.43(d,J=8Hz,1H),8.58(d,J=2Hz,1H),9.10(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=374.

[3186] 实施例161

[3187] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3188]

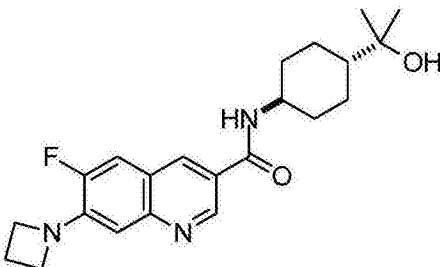


[3189] 在室温将DIEA(0.063mL,0.362mmol)添加至6-氟-7-(甲基硫基)喹啉-3-甲酸氨盐(中间体24)(0.0172g,0.072mmol)在DMF(0.242mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.036g,0.094mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.013g,0.080mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:32)洗脱以得到标题化合物(0.0231g,80%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=12Hz,2H),1.94(br d,J=10Hz,2H),2.66(s,3H),3.75(qt,J=8,4Hz,1H),4.04(s,1H),7.87(d,J=7Hz,1H),7.89(d,J=11Hz,1H),8.55(d,J=8Hz,1H),8.71(d,J=2Hz,1H),9.19(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=377.

[3190] 实施例162

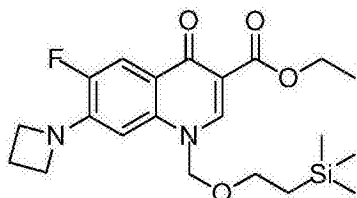
[3191] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3192]



[3193] A.7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

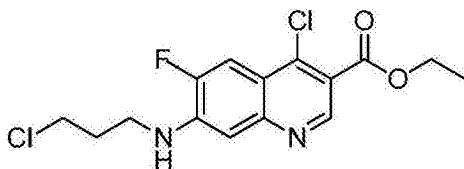
[3194]



[3195] 在室温将氮杂环丁烷 (0.307g, 5.37mmol) 添加至 6,7-二氟-4-氧代-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体 23, 步骤 A) (1.03g, 2.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (7.55mL) 中的溶液中, 然后添加 DIEA (1.407mL, 8.06mmol) 且反应混合物在 100℃ 加热 42h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (7:3) 洗脱以得到标题化合物 (0.7151g, 60.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.08 (s, 9H), 0.85 (t, J=8Hz, 2H), 1.26 (t, J=7Hz, 3H), 2.36 (p, J=7Hz, 2H), 3.57 (t, J=8Hz, 2H), 4.09 (dt, J=7, 2Hz, 4H), 4.20 (q, J=7Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.54 (d, J=8Hz, 1H), 7.65 (d, J=13Hz, 1H), 8.62 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=421.

[3196] B. 4-氯-7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

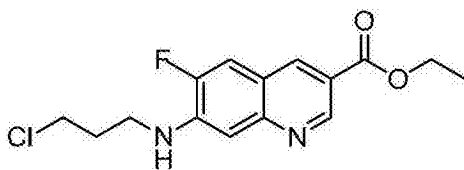
[3197]



[3198] 在室温将三氯氧化磷 (6.32mL, 68.0mmol) 添加至 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-4-氧代-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (0.7151g, 1.700mmol), 然后反应混合物在 105℃ 加热 2h。将反应混合物倒入冰中, 用 5N 氢氧化钠淬灭, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (3:7) 洗脱以得到标题化合物 (0.1816g, 26.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 2.09 (p, J=7Hz, 2H), 3.41 (q, J=6Hz, 2H), 3.77 (t, J=6Hz, 2H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 7.01 (br t, J=4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8Hz, 1H), 7.88 (d, J=13Hz, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=345.

[3199] C. 7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

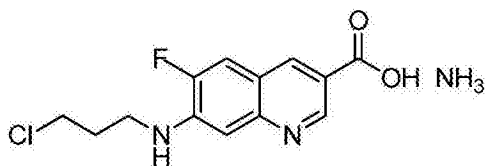
[3200]



[3201] 在室温将二(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.018g, 0.026mmol) 添加至 4-氯-7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.1816g, 0.526mmol) 在乙腈 (5.26mL) 中的溶液中, 然后添加三乙基硅烷 (0.118mL, 0.737mmol) 且反应混合物在 70℃ 加热 16h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用 DCM 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc: 己烷 (3:7) 洗脱以得到标题化合物 (0.0986g, 57.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 2.09 (p, J=7Hz, 2H), 3.39 (q, J=6Hz, 2H), 3.77 (t, J=6Hz, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 6.84 (br t, J=4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8Hz, 1H), 7.81 (d, J=12Hz, 1H), 8.67 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=311.

[3202] D.7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐

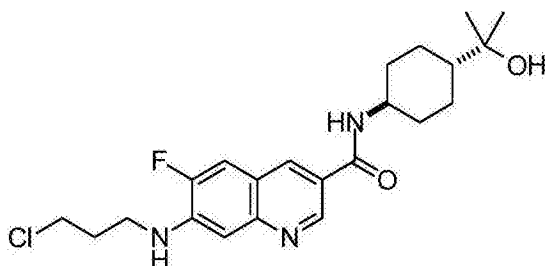
[3203]



[3204] 在室温将氢氧化锂 (0.021g, 0.892mmol) 添加至7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.0924g, 0.297mmol) 在MeOH (5.29mL) 和水 (0.661mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0538g, 57.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ2.09 (p, J=7Hz, 2H), 3.39 (q, J=6Hz, 2H), 3.77 (t, J=6Hz, 2H), 6.78 (br t, J=4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8Hz, 1H), 7.77 (d, J=12Hz, 1H), 8.64 (d, J=2Hz, 1H), 9.05 (d, J=2Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=281。

[3205] E.7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

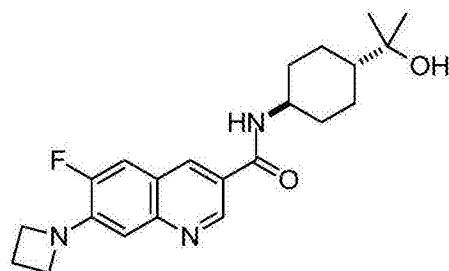
[3206]



[3207] 在室温将DIEA (0.153mL, 0.875mmol) 添加至7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟喹啉-3-甲酸 (0.0495g, 0.175mmol) 在DMF (0.584mL) 中的溶液中。然后,添加HATU (0.087g, 0.228mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (0.030g, 0.193mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0431g, 55.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.04 (s, 6H), 1.06-1.26 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 2.09 (p, J=7Hz, 2H), 3.37 (q, J=7Hz, 2H), 3.73 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 3.77 (t, J=7Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 6.62 (br t, J=4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8Hz, 1H), 7.66 (d, J=12Hz, 1H), 8.33 (d, J=8Hz, 1H), 8.50 (d, J=2Hz, 1H), 9.03 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=422。

[3208] F.7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3209]



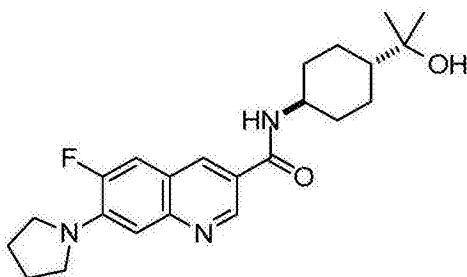
[3210] 在室温将氢化钠 (10.44mg, 0.261mmol) 添加至7-((3-氯丙基)氨基)-6-氟-N-(反

式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0367g,0.087mmol)在DMF(1.740mL)中的溶液中,然后反应混合物在80℃加热4h。反应混合物用MeOH淬灭且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱以得到标题化合物(0.0186g,52.7%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.26(m,3H),1.30(q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=12Hz,2H),1.91(br d,J=10Hz,2H),2.37(p,J=7Hz,2H),3.72(tq,J=8,4Hz,1H),4.02(s,1H),4.12(dt,J=7,2Hz,4H),6.85(d,J=9Hz,1H),7.68(d,J=12Hz,1H),8.36(d,J=8Hz,1H),8.53(d,J=2Hz,1H),9.05(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=386.

[3211] 实施例163

[3212] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3213]

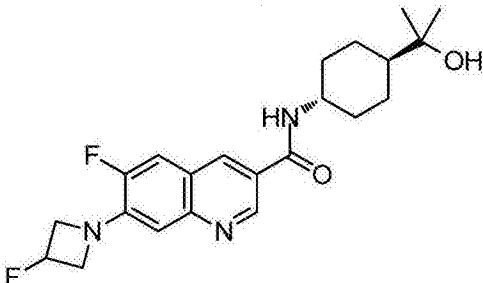


[3214] 在室温将DIEA(0.164mL,0.941mmol)添加至6-氟-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺盐(中间体25)(0.0522g,0.188mmol)在DMF(0.627mL)中的溶液中。然后,添加HATU(0.093g,0.245mmol)且将反应混合物搅拌5min。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.033g,0.207mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:12)洗脱以得到标题化合物(0.0444g,56.1%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.04-1.24(m,3H),1.30(q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=11Hz,2H),1.91(br d,J=10Hz,2H),1.96(dt,J=5,3Hz,4H),3.52(dt,J=7,3Hz,4H),3.73(qt,J=8,4Hz,1H),4.03(s,1H),7.03(d,J=9Hz,1H),7.69(d,J=14Hz,1H),8.34(d,J=8Hz,1H),8.51(d,J=2Hz,1H),9.04(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=400.

[3215] 实施例164

[3216] 6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3217]



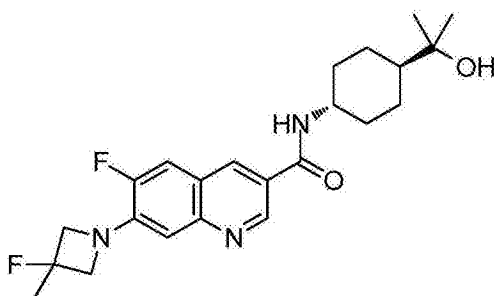
[3218] 在室温将DIEA(0.153mL,0.877mmol)添加至6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺盐(中间体26)(0.0411g,0.146mmol)在DMF(1.461mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.034g,0.219mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(T₃P)(0.174mL,0.292mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物倒入

饱和碳酸氢钠,用EtOAc (3X) 萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc (1:12) 洗脱以得到标题化合物 (0.0125g, 20.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.14 (m, 3H), 1.30 (br q, J=8Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 3.36-3.80 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.53 (dtt, J=58, 6, 3Hz, 1H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.74 (d, J=13Hz, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 8.56 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404.

[3219] 实施例165

[3220] 6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3221]

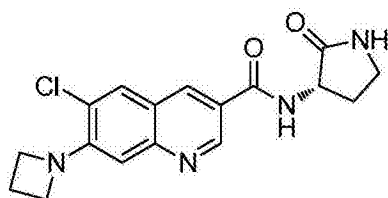


[3222] 在室温将DIEA (0.132mL, 0.754mmol) 添加至6-氟-7-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体27) (0.0371g, 0.126mmol) 在DMF (1.256mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (0.030g, 0.188mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.150mL, 0.251mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用EtOAc (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0225g, 40.7% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.30 (br q, J=12Hz, 2H), 1.65 (d, J=22Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.16-4.30 (m, 4H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.74 (d, J=13Hz, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 8.56 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=418.

[3223] 实施例166

[3224] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[3225]

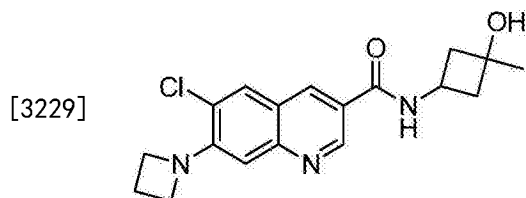


[3226] 向烘干的10mL小瓶添加7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸 (中间体28) (0.051g, 0.194mmol) 和无水DMF (2mL)。DIEA (0.036mL, 0.204mmol) 通过注射器添加。添加HATU (0.078g, 0.204mmol) 且将混合物在氮气下搅拌。1h后, 一次性添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮 (0.021g, 0.214mmol)。1h后, 将溶液倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc (3X) 萃取。将合并的有机物洗涤 (水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化 (C18柱, 含有

0.1% TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.046g, 52%产率), 其为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.93-2.10 (m, 1H), 2.26-2.46 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 2H), 4.30 (t, J=7Hz, 4H), 4.52-4.70 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 8.98 (d, J=8Hz, 1H), 9.19 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 345 (M+H, 母体)。

[3227] 实施例167

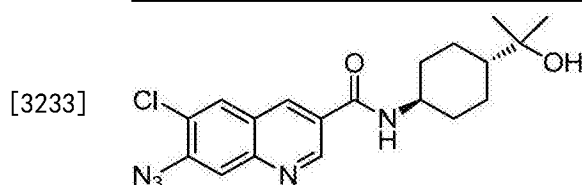
[3228] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐



[3230] 向烘干的10mL小瓶添加7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯喹啉-3-甲酸(中间体28)(0.100g, 0.381mmol)、HATU(0.152g, 0.400mmol)和无水DMF(4mL)。通过注射器添加DIEA(0.070mL, 0.400mmol)。1h后, 添加3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(中间体51)(0.052g, 0.381mmol)和DIEA(0.070mL, 0.400mmol)在DMF(1mL)中的溶液。搅拌过夜后, 将溶液倒入饱和NaHCO₃且用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物洗涤(水, 盐水), 用Na₂SO₄干燥, 且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(C18柱, 含有0.1% TFA改性剂的MeCN/水梯度)得到标题化合物(0.149g, 85%产率), 其为橙色胶状物。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.29 (d, J=4Hz, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.25-2.44 (m, 4H), 4.02 (dq, J=15, 8Hz, 1H), 4.33 (t, J=7Hz, 4H), 4.53 (dq, J=15, 8Hz, 1H), 6.84 (d, J=2Hz, 1H), 8.17 (d, J=2Hz, 1H), 8.82-8.95 (m, 2H), 9.20 (dd, J=5, 2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 346 (M+H, 母体)。

[3231] 实施例168

[3232] 7-叠氮基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

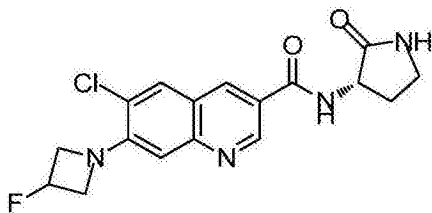


[3234] 向7-叠氮基-6-氯喹啉-3-甲酸(中间体29)(100mg, 0.40mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.28mL, 1.61mmol)和2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(95mg, 0.60mmol)。5分钟后, 添加正丙基膦酸酐(T₃P)(0.48mL, 0.80mmol)(50重量%的EtOAc溶液)且将反应在室温搅拌过夜。反应在饱和碳酸氢钠中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-60% (3:1 EtOAc:EtOH)-己烷梯度)以得到标题化合物, 其为白色固体(52mg, 33%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.01-1.05 (m, 6H), 1.07-1.23 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.83 (d, J=11Hz, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.57 (d, J=8Hz, 1H), 8.72 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 388 (M+1)。

[3235] 实施例169

[3236] (S)-6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3237]

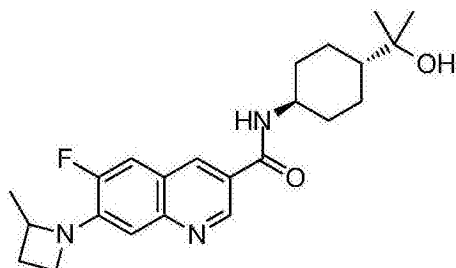


[3238] 在室温向6-氯-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸(中间体30)(40mg, 0.143mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.100mL, 0.570mmol)和(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(15.69mg, 0.157mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P)(50%在EtOAc中)(181mg, 0.285mmol)且反应在室温搅拌48h。添加饱和NaHCO₃溶液以调节pH至8。混合物重复用10%THF/EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。将合并的萃取物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以得到标题化合物(40mg, 77%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ_{ppm} 1.94-2.10(m, 1H), 2.30-2.44(m, 1H), 3.21-3.29(m, 2H), 4.19-4.34(m, 2H), 4.42-4.68(m, 3H), 5.35-5.61(m, 1H), 7.05(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.61(d, J=2Hz, 1H), 8.89(d, J=8Hz, 1H), 9.14(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 363(M+1)。

[3239] 实施例170

[3240] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3241]

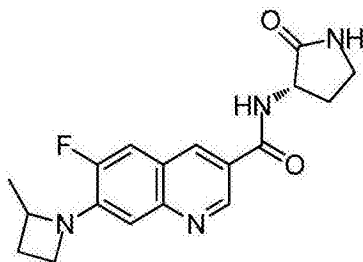


[3242] 在室温将DIEA(0.388mL, 2.224mmol)添加至6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐(中间体31)(0.1028g, 0.371mmol)在DMF(3.71mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.070g, 0.445mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(T₃P)(0.441mL, 0.741mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:13)洗脱以得到标题化合物(0.0813g, 52.1%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ_{ppm} 1.04(s, 6H), 1.04-1.24(m, 3H), 1.30(br q, J=12Hz, 2H), 1.43(d, J=6Hz, 3H), 1.83(br d, J=11Hz, 2H), 1.92(br d, J=10Hz, 2H), 1.96-2.08(m, 1H), 2.44-2.56(m, 1H), 3.66-3.78(m, 1H), 3.90(q, J=8Hz, 1H), 4.03(s, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.46(h, J=7Hz, 1H), 6.93(d, J=9Hz, 1H), 7.70(d, J=13Hz, 1H), 8.38(d, J=8Hz, 1H), 8.54(d, J=2Hz, 1H), 9.06(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=400。

[3243] 实施例171

[3244] 6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3245]

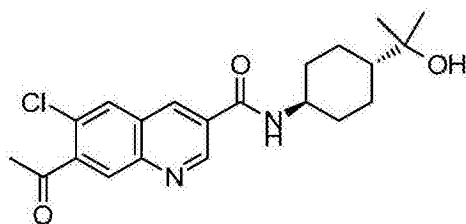


[3246] 在室温将DIEA (0.381mL, 2.181mmol) 添加至6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基) 喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体31) (0.1008g, 0.364mmol) 在DMF (3.64mL) 中的溶液中。然后, 添加 (S)-3-氨基吡咯烷-2-酮 (0.044g, 0.436mmol) 且将反应混合物搅拌5min。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.433mL, 0.727mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH: EtOAc (1:3) 洗脱以得到标题化合物 (0.1170g, 89% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.43 (d, J=6Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.92 (q, J=8Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.47 (h, J=6Hz, 1H), 4.60 (q, J=10Hz, 1H), 6.94 (d, J=9Hz, 1H), 7.72 (d, J=13Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.58 (d, J=2Hz, 1H), 8.85 (d, J=8Hz, 1H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=343。

[3247] 实施例172

[3248] 7-乙酰基-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3249]

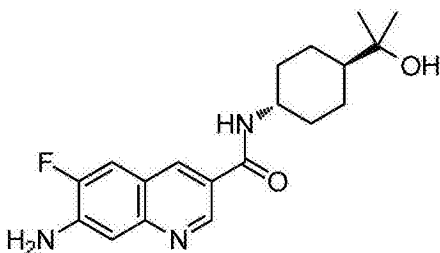


[3250] 向7-乙酰基-6-氯喹啉-3-甲酸 (中间体32) (120mg, 0.48mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加DIEA (0.25mL, 1.44mmol) 和HATU (219mg, 0.58mmol)。搅拌10分钟后添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (113mg, 0.721mmol)。将反应在室温搅拌过夜, 在水中淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-65% (3:1EtOAc: EtOH)-己烷梯度) 以得到黄色固体, 将其用DCM研磨以得到标题化合物, 其为白色固体 (112mg, 60% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.04 (s, 6H), 1.07-1.22 (m, 3H), 1.26-1.38 (m, 2H), 1.84 (d, J=11Hz, 2H), 1.95 (d, J=10Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.65-3.84 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.65 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 389 (M+1)。

[3251] 实施例173

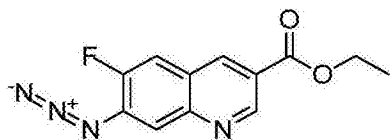
[3252] 7-氨基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3253]



[3254] A.7-叠氮基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯

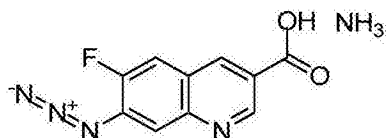
[3255]



[3256] 在室温将叠氮化钠 (0.275g, 4.23mmol) 添加至6,7-二氟喹啉-3-甲酸乙酯 (中间体 26, 步骤B) (0.5021g, 2.117mmol) 在二甲基亚砜 (5.29mL) 中的溶液中且反应混合物在100℃在微波中加热1h。将反应混合物溶于DCM, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc:己烷 (1:4) 洗脱以得到标题化合物 (0.4914g, 85% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.95 (d, J=8Hz, 1H), 8.16 (d, J=11Hz, 1H), 8.96 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=261.

[3257] B.7-叠氮基-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐

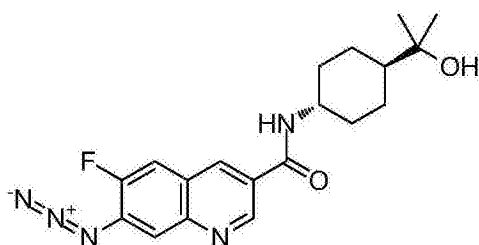
[3258]



[3259] 在室温将氢氧化锂 (0.029g, 1.200mmol) 添加至7-叠氮基-6-氟喹啉-3-甲酸乙酯 (0.1041g, 0.400mmol) 在MeOH (3.56mL) 和水 (0.444mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌1h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱以得到标题化合物 (0.0935g, 89% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.97 (d, J=12Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=231.

[3260] C.7-叠氮基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

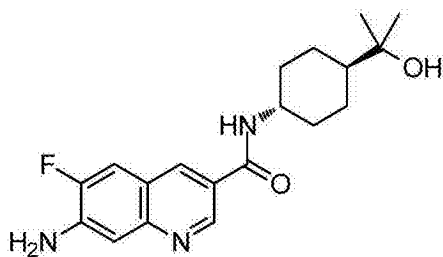
[3261]



[3262] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (0.068g, 0.431mmol) 添加至7-叠氮基-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐 (0.0895g, 0.359mmol) 在DMF (3.59mL) 中的溶液中。然后, 添加DIEA (0.376mL, 2.155mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.428mL, 0.718mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc洗脱以得到标题化合物 (0.0675g, 48.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.31 (br q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 3.66-3.82 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.92 (d, J=8Hz, 1H), 8.03 (d, J=12Hz, 1H), 8.57 (d, J=8Hz, 1H), 8.73 (d, J=2Hz, 1H), 9.22 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=372.

[3263] D.7-氨基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3264]

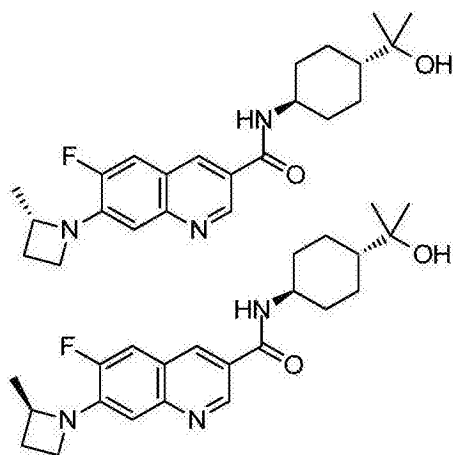


[3265] 在室温将三苯基膦(0.120g,0.457mmol)添加至7-叠氨基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0566g,0.152mmol)在THF(1.451mL)和水(0.073mL)中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌16h,然后在65℃搅拌24h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱以得到标题化合物(0.0213g,38.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.04-1.24(m,3H),1.30(br q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=11Hz,2H),1.91(br d,J=10Hz,2H),3.66-3.78(m,1H),4.03(s,1H),6.16(br s,2H),7.16(d,J=9Hz,1H),7.63(d,J=12Hz,1H),8.31(d,J=8Hz,1H),8.48(d,J=2Hz,1H),8.99(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=346。

[3266] 实施例174和175

[3267] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺和6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3268]



[3269] 将外消旋6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例170)(0.0763g,0.191mmol)在手性OZ柱上分离为其对映异构体,用乙醇:己烷(7:3)洗脱以得到6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0383g,47.7%产率),其为洗脱的首个对映异构体,和6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0375g,46.7%产率),其为洗脱的最后的对映异构体。该结构通过振动圆二色性指定。

[3270] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺:¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.04-1.24(m,3H),1.30(br q,J=12Hz,2H),1.43(d,J=6Hz,3H),1.83(br d,J=11Hz,2H),1.92(br d,J=10Hz,2H),1.96-2.08(m,1H),2.44-2.56(m,1H),3.66-3.78(m,1H),3.90(q,J=8Hz,1H),4.03(s,1H),4.10-4.20(m,1H),4.46(h,J=7Hz,1H),6.93(d,J=9Hz,1H),7.70(d,J=13Hz,1H),8.38(d,J=

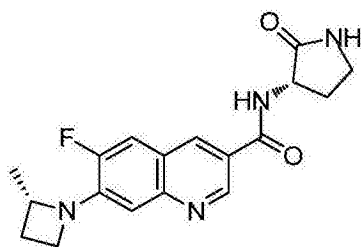
8Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=400.

[3271] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺: ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.30 (br q, J=12Hz, 2H), 1.43 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.90 (q, J=8Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.46 (h, J=7Hz, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 1H), 7.70 (d, J=13Hz, 1H), 8.38 (d, J=8Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=400.

[3272] 实施例176

[3273] 6-氟-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3274]

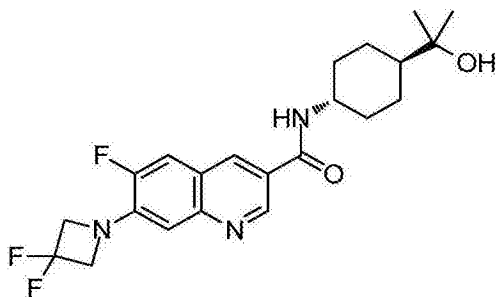


[3275] 非对映异构体6-氟-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(实施例171) (0.1072g, 0.313mmol) 通过手性Ce112/OZ柱分离为其非对映异构体, 用乙醇:己烷(2:1)洗脱以得到6-氟-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0464g, 41.1%产率), 其为洗脱的第一个非对映异构体。结构通过振动圆二色性指定。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.43 (d, J=6Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.92 (q, J=8Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.47 (h, J=6Hz, 1H), 4.60 (q, J=10Hz, 1H), 6.94 (d, J=9Hz, 1H), 7.72 (d, J=13Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.58 (d, J=2Hz, 1H), 8.85 (d, J=8Hz, 1H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=343.

[3276] 实施例177

[3277] 7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3278]



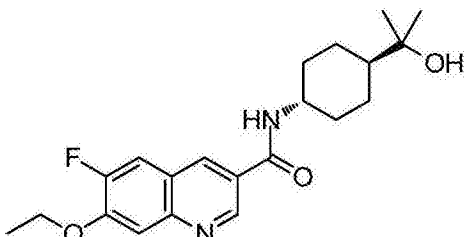
[3279] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.020g, 0.128mmol)添加至7-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-氟喹啉-3-甲酸三氟乙酸盐(中间体33) (0.0422g, 0.107mmol) 在DMF (1.068mL) 中的溶液中。然后, 添加DIEA (0.112mL, 0.641mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(T_3P) (0.127mL, 0.214mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)

洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc (1:99)洗脱以得到标题化合物 (0.0143g, 30.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.26 (m, 3H), 1.31 (br q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.57 (dt, J=13, 2Hz, 4H), 7.12 (d, J=9Hz, 1H), 7.81 (d, J=13Hz, 1H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 8.60 (d, J=2Hz, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=422.

[3280] 实施例178

[3281] 7-乙氧基-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3282]

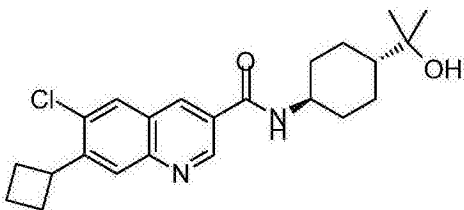


[3283] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (0.051g, 0.324mmol) 添加至7-乙氧基-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体34) (0.0682g, 0.270mmol) 在DMF (2.70mL) 中的溶液中。然后, 添加DIEA (0.283mL, 1.622mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.322mL, 0.541mmol) 且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:24) 洗脱以得到标题化合物 (0.0497g, 46.6%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.31 (br q, J=12Hz, 2H), 1.43 (t, J=7Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10Hz, 2H), 3.66-3.80 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.30 (q, J=7Hz, 2H), 7.61 (d, J=8Hz, 1H), 7.90 (d, J=12Hz, 1H), 8.49 (d, J=8Hz, 1H), 8.67 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=375.

[3284] 实施例179

[3285] 6-氯-7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

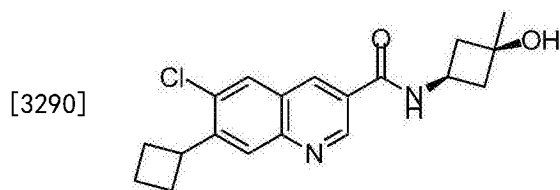
[3286]



[3287] 在室温向6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸 (中间体35) (20mg, 0.076mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加DIEA (0.053mL, 0.306mmol) 和2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (14.42mg, 0.092mmol)。然后, 通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (50%在EtOAc中) (97mg, 0.153mmol) 且将反应在室温搅拌过夜。去除溶剂且添加饱和NaHCO₃溶液 (10mL)。混合物重复用10% THF/EtOAc萃取直到通过TLC观察 (10% MeOH/DCM) 在有机层中无产物。将合并的萃取物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化 (DCM至10% MeOH/DCM) 以得到标题化合物 (15mg, 49%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ ppm 1.03 (s, 6H), 1.07-1.22 (m, 4H), 1.26-1.38 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.71 (d, J=2Hz, 1H), 9.24 (d, J=2Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 401 (M+1)。

[3288] 实施例180

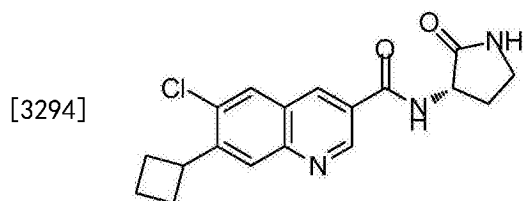
[3289] 6-氯-7-环丁基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)喹啉-3-甲酰胺



[3291] 在室温向6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸(中间体35)(50mg,0.191mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.200mL,1.146mmol)和3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(中间体51)(26.3mg,0.191mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T_3P)(50%在EtOAc中)(243mg,0.382mmol)且将反应在室温搅拌过夜。去除溶剂且添加饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10mL)。混合物重复用10%THF/EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。合并的萃取物吸收至Celite®且通过反相色谱法纯化(10-100%乙腈(含有0.1%TFA)/水(含有0.1%TFA))以得到标题化合物(30mg,34%)。 1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 1.30(s,3H), 1.81-1.92(m,1H), 2.04-2.18(m,3H), 2.24(m,2H), 2.31-2.40(m,2H), 2.43-2.50(m,3H), 3.88(m,1H), 3.99-4.10(m,1H), 8.00(s,1H), 8.20(s,1H), 8.77(d, $J=2$ Hz,1H), 8.96(d, $J=7$ Hz,1H), 9.28(d, $J=2$ Hz,1H)。MS(ESI) m/z 345(M+1)。

[3292] 实施例181

[3293] (S)-6-氯-7-环丁基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

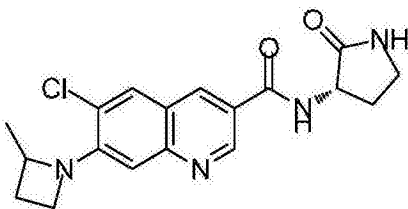


[3295] 在室温向6-氯-7-环丁基喹啉-3-甲酸(中间体35)(20mg,0.076mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.080mL,0.459mmol)和(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(7.65mg,0.076mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T_3P)(50%在EtOAc中)(97mg,0.153mmol)且将反应在室温搅拌过夜。去除溶剂且添加饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10mL)。混合物重复用10%THF/EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。将合并的萃取物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以得到标题化合物(18mg,69%产率)。 1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 1.81-1.92(m,1H), 2.00-2.15(m,2H), 2.20-2.32(m,2H), 2.37-2.49(m,3H), 3.27(d, $J=12$ Hz,2H), 3.84-3.94(m,1H), 4.59-4.69(m,1H), 7.92(s,1H), 8.01(s,1H), 8.23(s,1H), 8.78(d, $J=2$ Hz,1H), 9.07(d, $J=8$ Hz,1H), 9.29(d, $J=2$ Hz,1H)。MS(ESI) m/z 344(M+1)。

[3296] 实施例182

[3297] 6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3298]

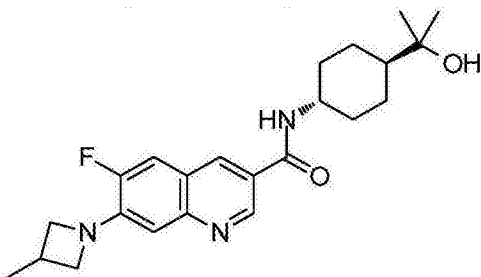


[3299] 在室温向6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸(中间体36)(50mg, 0.181mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.126mL, 0.773mmol)和(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(19.90mg, 0.0199mmol)。然后,通过缓慢滴加添加正丙基膦酸酐(T₃P)(50%在EtOAc中)(230mg, 0.361mmol)且反应在室温搅拌48h。添加饱和NaHCO₃溶液以调节pH至8。混合物重复用10%THF/EtOAc萃取直到通过TLC观察(10%MeOH/DCM)在有机层中无产物。将合并的萃取物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化(DCM至10%MeOH/DCM)以得到标题化合物(45mg, 69%)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δppm 1.37(d, J=6Hz, 3H), 1.91-2.09(m, 2H), 2.30-2.50(m, 2H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.51-4.66(m, 2H), 7.05(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.60(d, J=2Hz, 1H), 8.88(d, J=8Hz, 1H), 9.13(d, J=2Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 359(M+1)。

[3300] 实施例183

[3301] 6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3302]

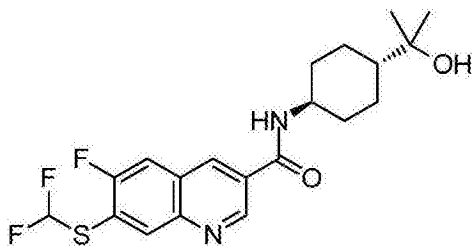


[3303] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.049g, 0.313mmol)添加至6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐(中间体37)(0.0724g, 0.261mmol)在DMF(2.61mL)中的溶液中。然后,添加DIEA(0.274mL, 1.567mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(T₃P)(0.311mL, 0.522mmol)且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95-100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(1:19)洗脱为标题化合物(0.0919g, 84%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04(s, 6H), 1.04-1.24(m, 3H), 1.26(d, J=7Hz, 3H), 1.30(q, J=12Hz, 2H), 1.83(br d, J=12Hz, 2H), 1.91(br d, J=10Hz, 2H), 2.84(o, J=7Hz, 1H), 3.69(t, J=6Hz, 2H), 3.66-3.78(m, 1H), 4.03(s, 1H), 4.24(dt, J=8, 2Hz, 2H), 6.84(d, J=9Hz, 1H), 7.68(d, J=13Hz, 1H), 8.36(d, J=8Hz, 1H), 8.53(d, J=2Hz, 1H), 9.05(d, J=2Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H=400。

[3304] 实施例184

[3305] 7-((二氟甲基)硫基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3306]

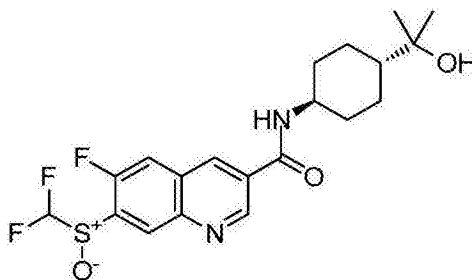


[3307] 在室温将DIEA (0.136mL, 0.776mmol) 添加至7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体38) (0.0563g, 0.194mmol) 在DMF (0.647mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.040g, 0.252mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.231mL, 0.388mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc: 己烷 (9:1) 洗脱以得到标题化合物 (0.0615g, 73.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.26 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=11Hz, 2H), 1.95 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68-3.84 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.71 (t, J=55Hz, 1H), 8.10 (d, J=9Hz, 1H), 8.37 (d, J=7Hz, 1H), 8.66 (d, J=8Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=413。

[3308] 实施例185

[3309] 7-((二氟甲基) 亚磺酰基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3310]

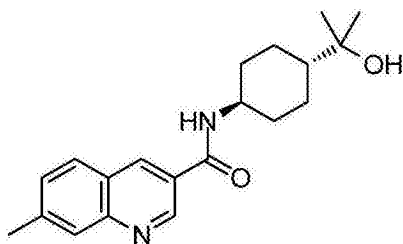


[3311] 在室温将间氯过苯甲酸 (0.040g, 0.178mmol) 添加至7-((二氟甲基) 硫基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺 (实施例184) (0.0565g, 0.137mmol) 在DCM (13.70mL) 中的溶液中。然后, 将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5:95-100:0) 洗脱, 然后进一步通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (20:80:60:40) 洗脱以得到标题化合物 (0.0205g, 33.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6H), 1.06-1.26 (m, 3H), 1.33 (q, J=12Hz, 2H), 1.85 (br d, J=11Hz, 2H), 1.96 (br d, J=10Hz, 2H), 3.70-3.84 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 7.27 (t, J=53Hz, 1H), 8.20 (d, J=10Hz, 1H), 8.40 (d, J=6Hz, 1H), 8.71 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=429。

[3312] 实施例186

[3313] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-7-甲基喹啉-3-甲酰胺

[3314]

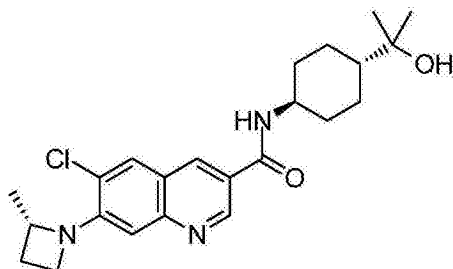


[3315] 在室温将DIEA (0.391mL, 2.240mmol) 添加至7-甲基喹啉-3-甲酸 (0.0699g, 0.373mmol) 在1,4-二噁烷 (1.245mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.065g, 0.411mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.445mL, 0.747mmol) 且将反应混合物搅拌44h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯 (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:24) 洗脱以得到标题化合物 (0.0937g, 73.0% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.94 (br d, J=11Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.75 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.52 (d, J=8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.50 (d, J=8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327。

[3316] 实施例187

[3317] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基) 喹啉-3-甲酰胺

[3318]

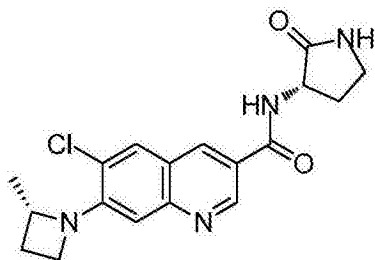


[3319] 在室温将DIEA (0.159mL, 0.909mmol) 添加至 (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基) 喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体81) (0.0445g, 0.151mmol) 在1,4-二噁烷 (1.136mL) 和DMF (0.379mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.026g, 0.167mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.180mL, 0.303mmol) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯 (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH:EtOAc (1:19) 洗脱以得到标题化合物 (0.0360g, 54.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.37 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.92 (br d, J=10Hz, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 3.73 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 3.83 (q, J=8Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.54 (h, J=6Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 8.56 (d, J=2Hz, 1H), 9.11 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416。

[3320] 实施例188

[3321] 6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基) 喹啉-3-甲酰胺

[3322]

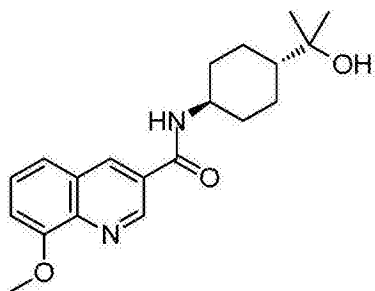


[3323] 在室温将DIEA (0.142mL, 0.813mmol) 添加至 (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基) 喹啉-3-甲酸氨盐 (中间体81) (0.0398g, 0.135mmol) 在1,4-二噁烷 (1.016mL) 和DMF (0.339mL) 中的溶液中。然后, 添加 (S)-3-氨基吡咯烷-2-酮 (0.020g, 0.203mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (T₃P) (0.161mL, 0.271mmol) 且将反应混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩。残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水 (5: 95: 100: 0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用MeOH: EtOAc (1: 4) 洗脱以得到标题化合物 (0.0504g, 98% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37 (d, J=6Hz, 3H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.34-2.52 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.85 (q, J=7Hz, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.50-4.66 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.60 (d, J=2Hz, 1H), 8.89 (d, J=8Hz, 1H), 9.14 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=359。

[3324] 实施例189

[3325] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-8-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3326]

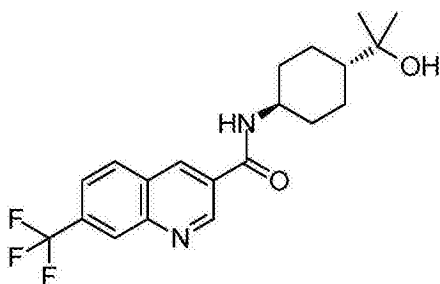


[3327] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.406mL, 2.324mmol) 添加至8-甲氧基喹啉-3-甲酸 (0.0787g, 0.387mmol) 在1,4-二噁烷 (1.291mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.091g, 0.581mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.461mL, 0.775mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯 (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇: 乙酸乙酯 (1: 19) 洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-8-甲氧基喹啉-3-甲酰胺 (0.0703g, 0.195mmol, 50.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.22 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=11Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 3.75 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.55 (d, J=8Hz, 1H), 8.71 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=343。

[3328] 实施例190

[3329] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酰胺

[3330]

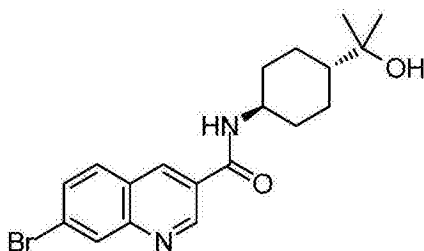


[3331] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.412mL,2.361mmol)添加至7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸(0.0949g,0.394mmol)在1,4-二噁烷(1.312mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.074g,0.472mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.468mL,0.787mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌14小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺(0.0263g,0.066mmol,16.69%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.05(s,6H),1.06-1.26(m,3H),1.33(q,J=13Hz,2H),1.85(br d,J=11Hz,2H),1.96(br d,J=10Hz,2H),3.77(qt,J=8,4Hz,1H),4.05(s,1H),7.95(dd,J=8,1Hz,1H),8.35(d,J=8Hz,1H),8.43(s,1H),8.68(d,J=8Hz,1H),8.92(d,J=2Hz,1H),9.37(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=381。

[3332] 实施例191

[3333] 7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3334]

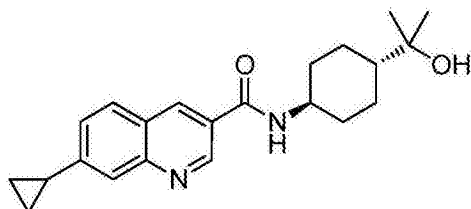


[3335] 在室温将N,N-二-异丙基乙基胺(0.644mL,3.69mmol)添加至7-溴喹啉-3-甲酸(0.1550g,0.615mmol)在1,4-二噁烷(2.050mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.116g,0.738mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.732mL,1.230mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:99)洗脱以得到7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0684g,0.166mmol,27.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=11Hz,2H),1.95(br d,J=10Hz,2H),3.75(qt,J=8,4Hz,1H),4.04(s,1H),7.83(dd,J=9,2Hz,1H),8.07(d,J=9Hz,1H),8.30(d,J=2Hz,1H),8.59(d,J=8Hz,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=392。

[3336] 实施例192

[3337] 7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3338]

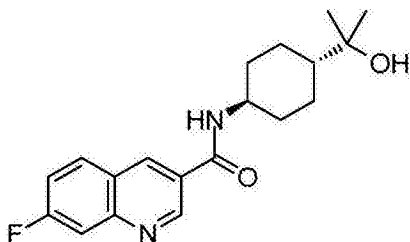


[3339] 在室温将碳酸铯 (0.070g, 0.216mmol) 添加至 7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0528g, 0.135mmol, 实施例191) 在甲苯 (2.159mL) 和水 (0.540mL) 中的溶液中, 然后添加环丙基三氟硼酸钾 (0.024g, 0.162mmol) 且反应混合物用氮气吹洗。然后, 添加 [1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II)-二氯甲烷加合物 (0.022g, 0.027mmol) 且反应混合物在 100℃ 加热 16 小时。冷却后, 将反应混合物倒入盐水, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱以得到 7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0230g, 0.062mmol, 45.9% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.84-0.92 (m, 2H), 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 5H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 2.14-2.34 (m, 1H), 3.74 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, J=9Hz, 1H), 8.49 (d, J=8Hz, 1H), 8.70 (d, J=2Hz, 1H), 9.19 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=352。

[3340] 实施例193

[3341] 7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3342]

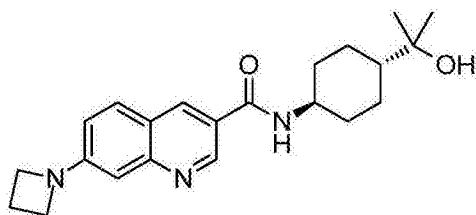


[3343] 在室温将 N,N-二-异丙基乙基胺 (0.636mL, 3.64mmol) 添加至 7-氟喹啉-3-甲酰胺 (0.1160g, 0.607mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.023mL) 中的溶液中。然后, 添加 2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇 (0.115g, 0.728mmol) 且将反应混合物搅拌 5 分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.722mL, 1.214mmol, 50% 在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯 (3X) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱以得到 7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.1829g, 0.526mmol, 87% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=11Hz, 2H), 1.95 (br d, J=10Hz, 2H), 3.75 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.63 (dt, J=9, 3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=10, 2Hz, 1H), 8.20 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=331。

[3344] 实施例194

[3345] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3346]

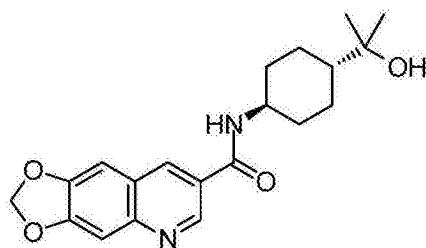


[3347] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.222mL,1.269mmol)添加至7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0524g,0.159mmol,实施例193)在乙醇(0.793mL)中的溶液中。然后,添加氮杂环丁烷(0.086mL,1.269mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热3小时且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:9)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0353g,0.091mmol,57.5%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.30(q,J=12Hz,2H),1.83(d,J=11Hz,2H),1.91(d,J=10Hz,2H),2.38(q,J=7Hz,2H),3.73(qt,J=8,4Hz,1H),4.00(t,J=7Hz,4H),4.03(s,1H),6.70(d,J=2Hz,1H),6.91(dd,J=9,2Hz,1H),7.82(d,J=9Hz,1H),8.29(d,J=8Hz,1H),8.53(d,J=2Hz,1H),9.05(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=368。

[3348] 实施例195

[3349] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-甲酰胺

[3350]

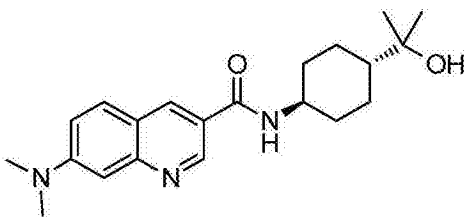


[3351] 在室温将N,N-二-异丙基乙基胺(0.198mL,1.133mmol)添加至[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-甲酸(0.0410g,0.189mmol)在1,4-二噁烷(0.629mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.036g,0.227mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.225mL,0.378mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:49)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-甲酰胺(0.0684g,0.182mmol,97%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.31(q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=12Hz,2H),1.92(br d,J=10Hz,2H),3.73(qt,J=8,4Hz,1H),4.04(s,1H),6.24(s,2H),7.39(s,1H),7.42(s,1H),8.43(d,J=8Hz,1H),8.56(d,J=2Hz,1H),9.02(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=357。

[3352] 实施例196

[3353] 7-(二甲基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3354]

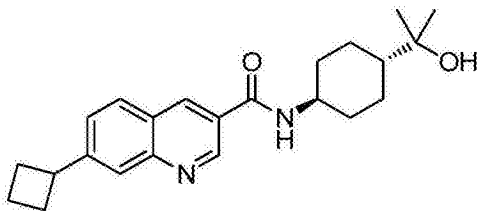


[3355] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.114mL, 0.655mmol) 添加至7-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0541g, 0.164mmol, 实施例193) 在乙醇 (0.819mL) 中的溶液中。然后, 添加2.0M二甲基胺 (0.819mL, 1.637mmol) 在甲醇中的溶液且反应混合物在120℃在微波中加热5小时且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯 (1:9) 洗脱以得到7-(二甲基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0399g, 0.107mmol, 65.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (d, J=11Hz, 2H), 1.92 (d, J=10Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.73 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 6.99 (d, J=2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.82 (d, J=9Hz, 1H), 8.29 (d, J=8Hz, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 9.05 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 356。

[3356] 实施例197

[3357] 7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3358]

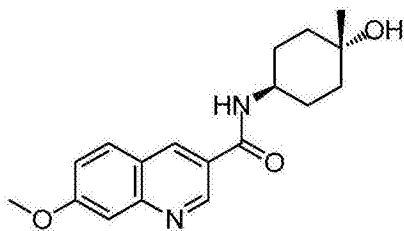


[3359] 在室温碳酸铯 (0.078g, 0.240mmol) 添加至7-溴-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0587g, 0.150mmol, 实施例191) 在甲苯 (2.400mL) 和水 (0.600mL) 中的溶液中, 然后添加环丁基三氟硼酸钾 (0.029g, 0.180mmol) 且反应混合物用氮气吹洗。然后, 添加[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷加合物 (0.025g, 0.030mmol) 且反应混合物在100℃加热16小时。冷却后, 将反应混合物倒入盐水, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 然后进一步通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0116g, 0.030mmol, 20.04%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.01 (d, J=8Hz, 1H), 8.51 (d, J=8Hz, 1H), 8.73 (d, J=2Hz, 1H), 9.22 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367。

[3360] 实施例198

[3361] N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3362]

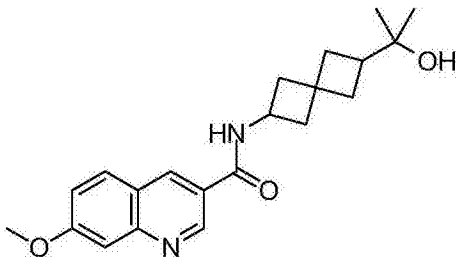


[3363] 在室温将(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇(0.059g,0.454mmol)添加至7-甲氧基喹啉-3-甲酸(0.0768g,0.378mmol)在1,4-二噁烷(1.890mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.396mL,2.268mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.450mL,0.756mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:16)洗脱以得到N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.0613g,0.185mmol,49.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.16(s,3H),1.40-1.56(m,4H),1.56-1.66(m,2H),1.76-1.86(m,2H),3.80-3.92(m,1H),3.94(s,3H),4.29(s,1H),7.31(dd,J=9,2Hz,1H),7.44(d,J=2Hz,1H),7.98(d,J=9Hz,1H),8.41(d,J=8Hz,1H),8.69(d,J=2Hz,1H),9.17(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=315。

[3364] 实施例199

[3365] N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3366]

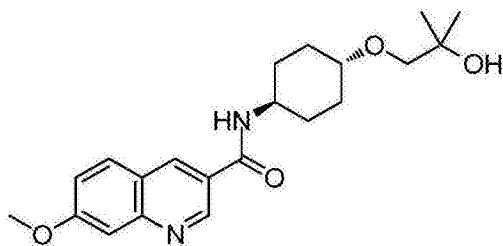


[3367] 在室温将2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(0.102g,0.601mmol,中间体82)添加至7-甲氧基喹啉-3-甲酸(0.1018g,0.501mmol)在1,4-二噁烷(2.505mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.525mL,3.01mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.596mL,1.002mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:49)洗脱以得到N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.1376g,0.369mmol,73.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.94(s,3H),0.96(s,3H),1.66-1.76(m,1H),1.86-2.04(m,4H),2.11(q,J=9Hz,2H),2.12-2.22(m,1H),2.36-2.46(m,1H),3.94(s,3H),3.99(s,1H),4.33(h,J=8Hz,1H),7.31(dd,J=9,2Hz,1H),7.44(d,J=2Hz,1H),7.97(d,J=9Hz,1H),8.70(t,J=2Hz,1H),8.77(d,J=7Hz,1H),9.18(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=355。

[3368] 实施例200

[3369] N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3370]

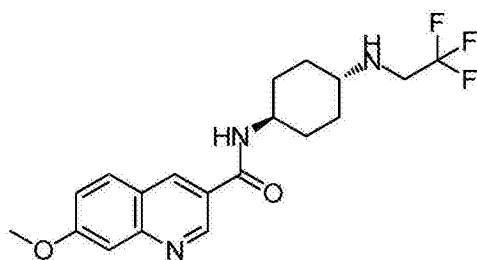


[3371] 在室温将1-((反式-4-氨基环己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(0.085g,0.453mmol,中间体42)添加至7-甲氧基喹啉-3-甲酸(0.0767g,0.377mmol)在1,4-二噁烷(1.887mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二-异丙基乙基胺(0.396mL,2.265mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.449mL,0.755mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:24)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.0734g,0.187mmol,49.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.06(s,6H),1.26(q,J=13Hz,2H),1.39(q,J=13Hz,2H),1.90(br d,J=10Hz,2H),2.02(br d,J=10Hz,2H),3.17(s,2H),3.18-3.28(m,1H),3.81(qt,J=8,4Hz,1H),3.94(s,3H),4.21(s,1H),7.31(dd,J=9,2Hz,1H),7.44(d,J=2Hz,1H),7.98(d,J=9Hz,1H),8.45(d,J=8Hz,1H),8.69(d,J=2Hz,1H),9.18(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=373。

[3372] 实施例201

[3373] 7-甲氧基-N-(反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3374]

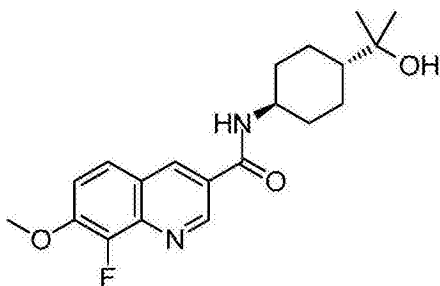


[3375] 在室温将反式-N1-(2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.080g,0.296mmol,中间体83)添加至7-甲氧基喹啉-3-甲酸(0.0601g,0.296mmol)在1,4-二噁烷(1.479mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二-异丙基乙基胺(0.310mL,1.775mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.352mL,0.592mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:32)洗脱以得到7-甲氧基-N-(反式-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0510g,0.127mmol,42.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.11(q,J=14Hz,2H),1.36(q,J=12Hz,2H),1.91(br t,J=14Hz,4H),2.20(q,J=8Hz,1H),2.36-2.48(m,1H),3.18-3.30(m,2H),3.78(qt,J=8,4Hz,1H),3.94(s,3H),7.31(dd,J=9,2Hz,1H),7.44(d,J=2Hz,1H),7.97(d,J=9Hz,1H),8.45(d,J=8Hz,1H),8.69(d,J=2Hz,1H),9.18(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=382。

[3376] 实施例202

[3377] 8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3378]

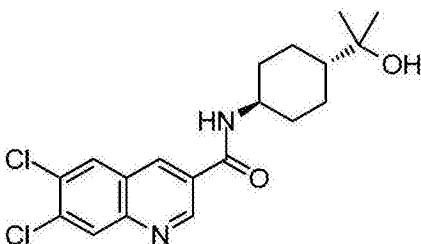


[3379] 在室温将N,N-二-异丙基乙基胺(0.221mL,1.265mmol)添加至8-氟-7-甲氧基喹啉-3-甲酸,N,N,N-三乙基乙铵盐(0.0741g,0.211mmol)在1,4-二噁烷(0.703mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.040g,0.253mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.251mL,0.422mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:24)洗脱以得到8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.0722g,0.190mmol,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.26(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=11Hz,2H),1.94(br d,J=10Hz,2H),3.75(qt,J=8,4Hz,1H),4.03(s,3H),4.04(s,1H),7.72(t,J=9Hz,1H),7.93(dd,J=9,1Hz,1H),8.52(d,J=8Hz,1H),8.78(s,1H),9.23(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=361。

[3380] 实施例202A

[3381] 6,7-二氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3382]

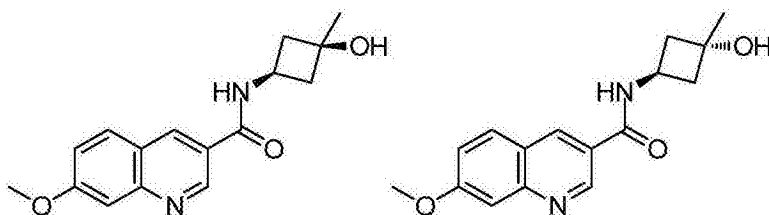


[3383] 在室温将N,N-二-异丙基乙基胺(0.326mL,1.866mmol)添加至6,7-二氯喹啉-3-甲酸(0.0753g,0.311mmol)在1,4-二噁烷(1.037mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.059g,0.373mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.370mL,0.622mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱以得到6,7-二氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.0551g,0.137mmol,44.1%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=11Hz,2H),1.95(br d,J=10Hz,2H),3.75(qt,J=8,4Hz,1H),4.04(s,1H),8.37(s,1H),8.48(s,1H),8.63(d,J=8Hz,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.28(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=381。

[3384] 实施例203

[3385] N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺和N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3386]



[3387] 在室温将3-氨基-1-甲基环丁醇的顺/反混合物(0.082g,0.813mmol,中间体51)添加至7-甲氧基喹啉-3-甲酸(0.1376g,0.677mmol)在1,4-二噁烷(3.39mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二-异丙基乙基胺(0.710mL,4.06mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.806mL,1.354mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:10)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法在手性ADH柱上纯化,用乙醇:己烷(2:3)洗脱以得到N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.0523g,0.174mmol,25.6%产率)和N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.0502g,0.167mmol,24.60%产率)。

[3388] N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3389] ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.28(s,3H),2.10-2.16(m,2H),2.28-2.36(m,2H),3.94(s,3H),4.02(h, $J=8\text{Hz}$,1H),4.98(s,1H),7.31(dd, $J=9,2\text{Hz}$,1H),7.44(d, $J=2\text{Hz}$,1H),7.97(d, $J=9\text{Hz}$,1H),8.72(d, $J=2\text{Hz}$,1H),8.82(d, $J=7\text{Hz}$,1H),9.19(d, $J=2\text{Hz}$,1H); LC-MS(LC-ES) $M+H=287$ 。

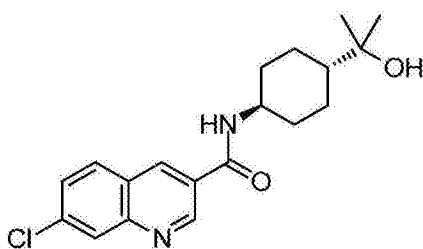
[3390] N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[3391] ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.29(s,3H),2.06-2.12(m,2H),2.26-2.34(m,2H),3.94(s,3H),4.54(h, $J=8\text{Hz}$,1H),4.86(s,1H),7.31(dd, $J=9,2\text{Hz}$,1H),7.44(d, $J=2\text{Hz}$,1H),7.98(d, $J=9\text{Hz}$,1H),8.70(d, $J=2\text{Hz}$,1H),8.79(d, $J=7\text{Hz}$,1H),9.18(d, $J=2\text{Hz}$,1H); LC-MS(LC-ES) $M+H=287$ 。

[3392] 实施例204

[3393] 7-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3394]



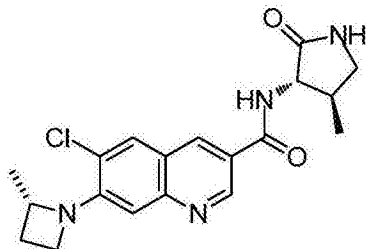
[3395] 在室温将N,N-二-异丙基乙基胺(0.511mL,2.93mmol)添加至7-氯喹啉-3-甲酸(0.1013g,0.488mmol)在1,4-二噁烷(1.626mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.092g,0.586mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.581mL,0.976mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:99)洗脱以得到7-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(0.1265g,0.346mmol,71.0%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04(s,6H),1.04-1.26(m,3H),1.32(q, $J=12\text{Hz}$,2H),1.84(br d, $J=11\text{Hz}$,2H),1.95(br d, $J=10\text{Hz}$,

2H), 3.75 (qt, $J=8, 4\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=9, 2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.27 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=347$ 。

[3396] 实施例205

[3397] 6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3398]

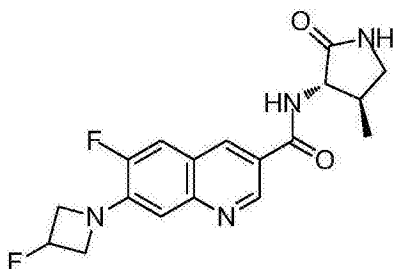


[3399] 在室温将 (3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮 (0.019g, 0.169mmol, 中间体78) 添加至 (S)-6-氯-7-((2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺盐 (0.0383g, 0.130mmol, 中间体81) 在1,4-二噁烷 (0.543mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.109mL) 中的溶液中。然后, 添加N,N-二-异丙基乙基胺 (0.137mL, 0.782mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.155mL, 0.261mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯 (1:4) 洗脱以得到6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0309g, 0.079mmol, 60.4%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.09 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.38 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.88 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.33 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.29 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.56 (h, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.61 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.15 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=373$ 。

[3400] 实施例206

[3401] 6-氟-7-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3402]

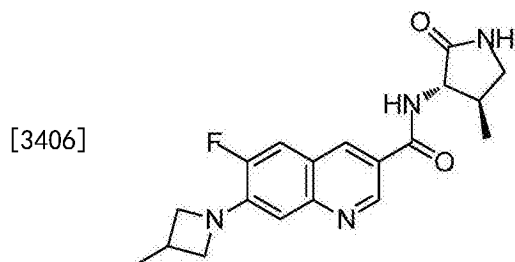


[3403] 在室温将 (3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮 (0.053g, 0.466mmol, 中间体78) 添加至6-氟-7-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺盐 (0.0820g, 0.292mmol, 中间体26) 在1,4-二噁烷 (1.215mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.243mL) 中的溶液中。然后, 添加N,N-二-异丙基乙基胺 (0.306mL, 1.749mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.347mL, 0.583mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物浓

缩。残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:6)洗脱以得到6-氟-7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0383g,0.101mmol,34.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.09(d,J=7Hz,3H),2.36-2.50(m,1H),2.88(t,J=9Hz,1H),3.33(t,J=9Hz,1H),4.20(br dd,J=14,10Hz,2H),4.29(dd,J=10,9Hz,1H),4.40-4.54(m,2H),5.42-5.64(m,1H),6.99(d,J=13Hz,1H),7.77(d,J=13Hz,1H),7.82(s,1H),8.62(d,J=2Hz,1H),8.81(d,J=9Hz,1H),9.12(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=361。

[3404] 实施例207

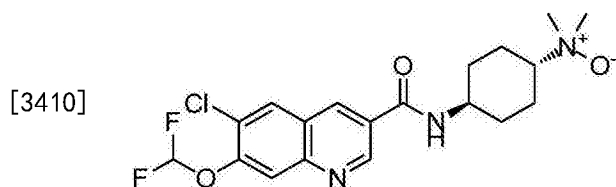
[3405] 6-氟-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺



[3407] 在室温将(3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮(0.035g,0.304mmol,中间体78)添加至6-氟-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酸氨盐(0.0842g,0.304mmol,中间体37)在1,4-二噁烷(1.265mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.253mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.318mL,1.822mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.362mL,0.607mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:4)洗脱以得到6-氟-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0510g,0.136mmol,44.8%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.08(t,J=7Hz,3H),1.26(d,J=7Hz,3H),2.36-2.48(m,1H),2.80-2.92(m,1H),2.88(t,J=9Hz,1H),3.33(t,J=9Hz,1H),3.70(t,J=6Hz,2H),4.25(dt,J=8,2Hz,2H),4.29(dd,J=11,9Hz,1H),6.85(d,J=9Hz,1H),7.70(d,J=13Hz,1H),7.82(s,1H),8.58(d,J=2Hz,1H),8.77(d,J=9Hz,1H),9.09(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=357。

[3408] 实施例208

[3409] 反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺



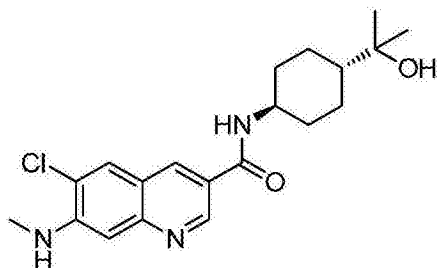
[3411] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.578mL,3.31mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(0.1509g,0.551mmol,中间体20)在N,N-二甲基甲酰胺(2.76mL)中的溶液中。然后,添加反式-4-氨基-N,N-二甲基环己烷氧化胺(0.140g,0.717mmol,中间体84)且将反

应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.657mL,1.103mmol,50%在乙酸乙酯中)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用具有5%氢氧化铵的甲醇洗脱以得到反式-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)-N,N-二甲基环己烷氧化胺(0.0389g,0.089mmol,16.2%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.42 (q, J=13Hz, 2H), 1.57 (q, J=11Hz, 2H), 2.02 (br d, J=11Hz, 2H), 2.30 (br d, J=12Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 7.63 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (d, J=7Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=414。

[3412] 实施例209

[3413] 6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3414]

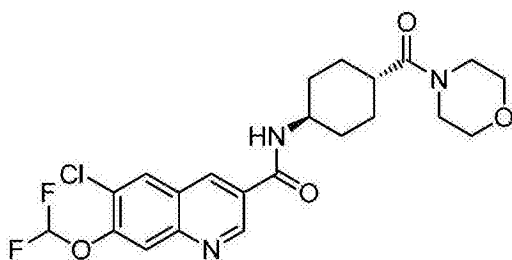


[3415] 将6-氯-7-氟-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(中间体85)(52mg,0.143mmol)、甲胺(0.035mL,0.285mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.124mL,0.713mmol)悬浮于乙腈(1.064mL)且回流过夜且随后通过LC-MS监测。加热过夜后可在溶液中观察到固体。然后将过量(~20eq)的胺添加至反应,然后将其再次在115℃加热15小时。将残余物纯化,使用硅胶色谱法,用0-80%乙酸乙酯:己烷洗脱以得到标题化合物(34mg,0.086mmol,60%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 1.13-1.52 (m, 12H), 1.90-2.18 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.88 (t, J=11Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=376。

[3416] 实施例210

[3417] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(吗啉-4-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3418]



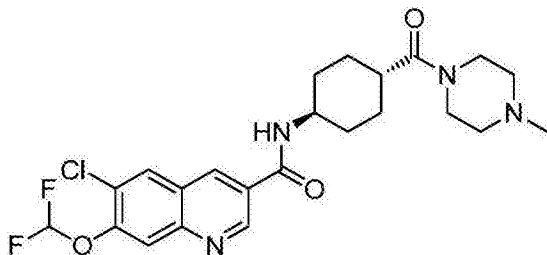
[3419] 向(反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰氨基)环己烷甲酸(中间体86)(40mg,0.100mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.017mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(26.3μL,0.150mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(47.7mg,0.125mmol)。将混合物搅拌3-5分钟,然后添加吗啉(26μL,0.301mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(26.3μL,0.150mmol)。所得混合物在室温搅拌过夜且随后通过LC-MS监测。然后将水添加至烧瓶且产物随后作为沉淀析出。混合物然后通过真空过滤且干燥以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(吗啉-4-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(27mg,0.055mmol,

55%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.53 (q, J=12Hz, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.90 (d, J=14Hz, 2H), 2.15 (d, J=12Hz, 2H), 2.70 (t, J=12Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 8H), 3.97 (t, J=12Hz, 1H), 6.94-7.44 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=468。

[3420] 实施例211

[3421] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3422]

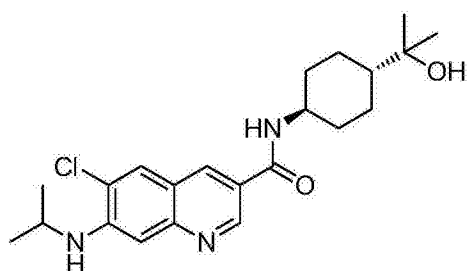


[3423] 向(反式)-4-(6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺基)环己烷甲酸(43mg, 0.108mmol)(中间体86)在N,N-二甲基甲酰胺(1.017mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.028mL, 0.162mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(51.2mg, 0.135mmol)。将混合物搅拌3-5分钟,然后添加1-甲基哌嗪(0.036mL, 0.323mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.028mL, 0.162mmol)。所得溶液在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。将水添加至烧瓶且产物随后作为沉淀析出。混合物然后通过真空过滤且干燥以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(13.6mg, 0.028mmol, 26%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.53 (q, J=12Hz, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.90 (d, J=14Hz, 2H), 2.15 (d, J=12Hz, 2H), 2.70 (t, J=12Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.54-3.76 (m, 8H), 3.97 (t, J=12Hz, 1H), 6.94-7.44 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=481。

[3424] 实施例212

[3425] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酰胺

[3426]



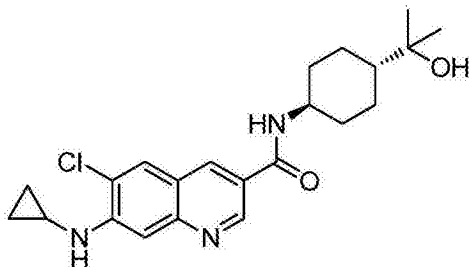
[3427] 向6-氯-7-(异丙基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯(中间体87)(88mg, 0.316mmol)在甲醇(3.850mL):四氢呋喃(3.85mL)溶液中的溶液中添加氢氧化钠(63.1mg, 1.579mmol)在水(1.5mL)中的溶液。将反应在室温搅拌30分钟,然后溶液用1M盐酸酸化至pH为~5且白色沉淀保留在溶液中。将白色沉淀真空干燥过滤且添加至圆底烧瓶。粗中间体溶于N,N-二甲基甲酰胺,然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.083mL, 0.474mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(150mg, 0.395mmol)。搅拌5分钟后,添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(74.5mg, 0.474mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.083mL,

0.474mmol) 且反应随后通过LC-MS监测。添加水至反应混合物以析出产物,将其真空过滤以得到标题化合物(81mg,0.201mmol,64%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ1.09-1.52 (m,19H), 1.89-2.20 (m,4H), 3.77-4.02 (m,2H), 7.10 (s,1H), 7.98 (s,1H), 8.51 (s,1H), 9.05 (s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[3428] 实施例213

[3429] 6-氯-7-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3430]

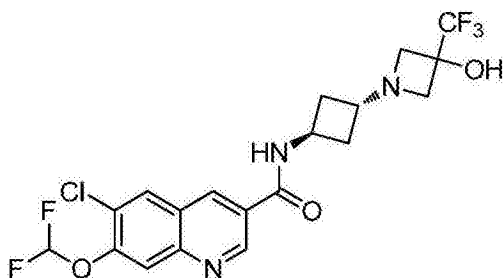


[3431] 向6-氯-7-(环丙基氨基)喹啉-3-甲酸(54mg,0.206mmol)(中间体88)在N,N-二甲基甲酰胺(0.827mL)中的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.054mL,0.308mmol),然后一次性添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(98mg,0.257mmol)。约5分钟后,添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(48.5mg,0.308mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.054mL,0.308mmol)。将反应在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。去除N,N-二甲基甲酰胺且将所得混合物溶于其中保留沉淀的乙腈:水混合物。将固体通过真空过滤以得到6-氯-7-(环丙基氨基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(48mg,0.116mmol,56%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ0.55-0.76 (m,2H), 0.86-1.04 (m,2H), 1.14-1.55 (m,12H), 1.88-2.20 (m,5H), 2.61 (tt, J=7.4Hz, 1H), 3.33 (dt, J=3.2Hz, 1H), 3.79-3.98 (m,1H), 7.51 (s,1H), 7.95 (s,1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=402。

[3432] 实施例214

[3433] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-3-(3-羟基-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[3434]



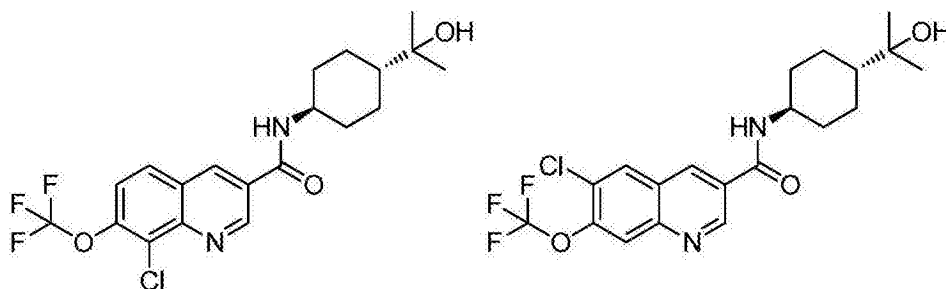
[3435] 在室温将3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(179mg,1.007mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3-氧代环丁基)喹啉-3-甲酰胺(311.9mg,0.915mmol)(中间体89)在1,2-二氯乙烷(4.577mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌5分钟,然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.160mL,0.915mmol)和4Å分子筛(200mg)。将反应在室温搅拌3小时然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(194mg,0.915mmol)。所得溶液然后在室温搅拌且随后通过LC-MS监测。反应通过Celite®过滤且将碳酸氢钠添加至烧瓶。然后将产物用二氯甲烷萃取且用硫酸镁干燥。烧瓶中一些固体不会溶解于二氯甲烷或水。分别地,添加甲醇,其溶解固体。LC-MS测定固体

包含产物和不需要的材料。将这种目前溶于甲醇的材料添加至包含原始二氯甲烷有机物和硫酸镁的Erlenmeyer烧瓶。再搅拌5分钟后将溶液过滤且真空浓缩得到标题化合物(>13mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.82-1.92 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.39 (br d, J=10Hz, 2H), 3.54 (br d, J=10Hz, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.68 (t, J=Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.19 (br d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=466。

[3436] 实施例215

[3437] 8-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺和6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[3438]



[3439] 将由6-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(23.00mg, 0.079mmol)和8-氯-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(23mg, 0.079mmol)(中间体90)的~1:1混合物组成的白色粉末溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)且在室温搅拌。向该搅拌溶液添加N,N-二异丙基乙基胺、2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(8.90mg, 0.0570mmol)和正丙基膦酸酐(0.250mL, 0.786mmol, 50%在乙酸乙酯中)。淡黄色溶液通过TLC/LC-MS监测,完成后(45min),将水(1mL)添加至搅拌溶液。所得悬浮液与乙酸乙酯(30mL)一起转移至分液漏斗。有机层随后用1M盐酸(2X, 30mL)、饱和碳酸氢钠(2X, 30mL)和水(30mL)洗涤。收集有机层,用硫酸钠干燥,且真空浓缩至干。进一步使用反相制备型HPLC纯化(Agilent, C18, 乙腈:水)得到8-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺(23.0mg, 0.0530mmol, 67.7%产率)和6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺(5mg, 0.012mmol, 14.71%产率)。

[3440] 8-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[3441] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99-1.26 (m, 9H), 1.27-1.43 (m, 2H), 1.87 (d, J=11Hz, 2H), 1.98 (d, J=10Hz, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=9, 1Hz, 1H), 8.28 (d, J=9Hz, 1H), 8.71 (d, J=8Hz, 1H), 8.98 (d, J=2Hz, 1H), 9.43 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=431。

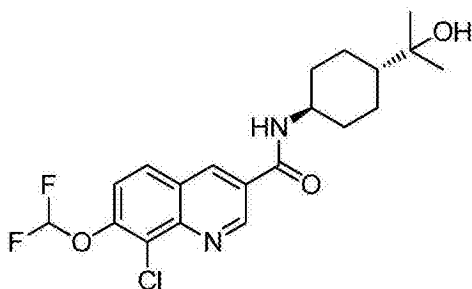
[3442] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[3443] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05-1.25 (m, 9H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.87 (d, J=12Hz, 2H), 1.97 (d, J=10Hz, 2H), 3.78 (br s, 1H), 4.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (d, J=8Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=431。

[3444] 实施例216

[3445] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3446]

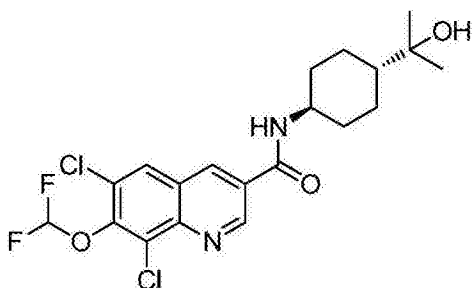


[3447] 向8-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(23mg,0.084mmol)(中间体91)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(13.2mg,0.0840mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(10.9mg,0.0840mmol),然后添加正丙基膦酸酐(0.136mL,0.252mmol,50%在乙酸乙酯中)。通过LC-MS观察起始材料消耗后(20min),反应随后用水(1mL)淬灭且再搅拌10分钟。然后将该混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,转移至125mL分液漏斗且用1M盐酸(50mL,2X)、饱和碳酸氢钠(50mL,2X)和水(50mL,2X)洗涤。收集有机层,用硫酸钠干燥,且真空浓缩以得到褐色固体。通过柱色谱法实现进一步纯化(12g ISCO,二氧化硅,己烷:乙酸乙酯)以得到标题化合物,其为白色粉末(30.0mg,0.0730mmol,86%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.06(s,6H),1.10-1.28(m,3H),1.34(q,J=12Hz,2H),1.86(d,J=12Hz,2H),1.98(br d,J=12Hz,2H),3.68-3.88(m,1H),4.08(s,1H),7.52(t,J=72Hz,1H),7.76(d,J=9Hz,1H),8.22(d,J=9Hz,1H),8.66(d,J=8Hz,1H),8.92(d,J=2Hz,1H),9.39(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=413。

[3448] 实施例217

[3449] 6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3450]



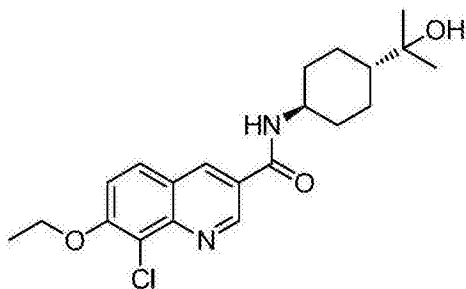
[3451] 向6,8-二氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(35.0mg,0.114mmol)(中间体92)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(17.9mg,0.114mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加正丙基膦酸酐(0.123mL,0.227mmol,50%在乙酸乙酯中),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.0400mL,0.227mmol)。通过LC-MS观察起始材料消耗后(15min),该反应用水淬灭(1mL)且再搅拌10分钟。然后将混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,转移至125mL分液漏斗且用1M盐酸(50mL,2X)、饱和碳酸氢钠(50mL,2X)和水(50mL,2X)洗涤。收集有机层,用硫酸钠干燥,真空浓缩至最少体积,且通过二氧化硅色谱法纯化(0-100%己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且通过蒸发浓缩至干以得到标题化合物,其为白色粉末(37.0mg,0.0720mmol,63.3%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04-1.40(m,9H),1.34(q,J=12Hz,2H),1.87(d,J=12Hz,2H),1.98(d,J=12Hz,2H),3.77(m,1H),4.06(br s,1H),7.34(t,J=72Hz,1H),8.50(s,1H),8.73(d,J=8Hz,1H),8.88(d,J=2Hz,1H),9.40(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)

M+H=447。

[3452] 实施例218

[3453] 8-氯-7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3454]

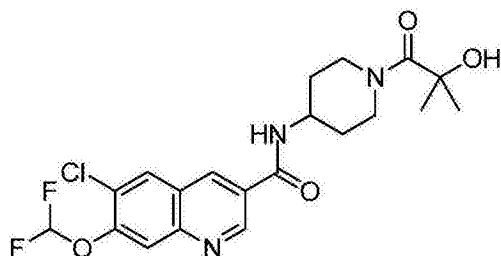


[3455] 向8-氯-7-乙氧基喹啉-3-甲酸(115mg, 0.457mmol)(中间体93)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(71.9mg, 0.457mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加正丙基膦酸酐(0.494mL, 0.914mmol, 50%在乙酸乙酯中), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.160mL, 0.914mmol)。通过LC-MS观察起始材料消耗后(30min), 反应随后用水淬灭(1mL)且再搅拌1分钟。然后将该混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释, 转移至125mL分液漏斗且用1M盐酸(50mL, 2X)、饱和碳酸氢钠(50mL, 2X)和水(50mL, 2X)洗涤。收集有机层, 用硫酸钠干燥, 且通过蒸发浓缩至干。从乙酸乙酯重结晶得到标题化合物, 其为白色固体(127mg, 0.325mmol, 71.1%产率) ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.26 (m, 9H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.44 (t, J=7Hz, 3H), 1.87 (d, J=12Hz, 2H), 1.97 (d, J=12Hz, 2H), 3.62-3.89 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 7.72 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.29 (d, J=2.3Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=391。

[3456] 实施例220

[3457] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺

[3458]

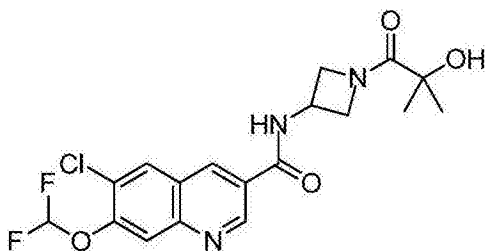


[3459] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.128mL, 0.735mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(0.0670g, 0.245mmol, 中间体20)在N,N-二甲基甲酰胺(1.224mL)中的溶液中。然后, 添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.093g, 0.245mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(0.050g, 0.269mmol, 中间体94)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0760g, 0.163mmol, 66.7%产率) ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.33 (s, 6H), 1.38-1.60 (m, 2H), 1.89 (d, J=12Hz, 2H), 2.64-3.22 (m, 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.20-4.90 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.68 (d, J=8Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=442。

[3460] 实施例221

[3461] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3462]

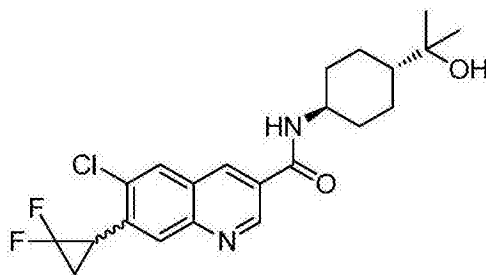


[3463] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.150mL,0.858mmol)添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(0.0783g,0.286mmol,中间体20)在1,4-二噁烷(1.431mL)中的溶液中。然后,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.109g,0.286mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加1-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(0.045g,0.286mmol,中间体95)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0952g,0.219mmol,76%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.26(s,6H),3.90(d,J=8Hz,1H),4.17(t,J=8Hz,1H),4.32-4.44(m,1H),4.64-4.76(m,2H),5.07(s,1H),7.61(t,J=73Hz,1H),7.95(s,1H),8.45(s,1H),8.83(s,1H),9.33(s,1H),9.38(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=414。

[3464] 实施例222

[3465] 6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3466]

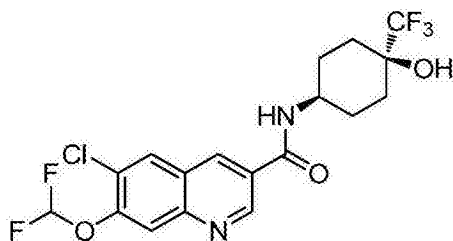


[3467] 在5mL小瓶中悬浮6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)喹啉-3-甲酸(24mg,0.085mmol)(中间体96)在N,N-二甲基甲酰胺(0.564mL)中的溶液,然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.022mL,0.127mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(40.2mg,0.106mmol)。搅拌5分钟后,将2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(19.96mg,0.127mmol)和另一部分N,N-二异丙基乙基胺(0.022mL,0.127mmol)添加至反应混合物,将其搅拌过夜。将水(3mL)添加至反应混合物且形成棕色沉淀。将沉淀真空过滤以得到6-氯-7-(2,2-二氟环丙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺,其为棕色固体(10mg,0.024mmol,28%产率)。LC-MS(LC-ES)M+H=423。

[3468] 实施例223

[3469] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((顺)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3470]

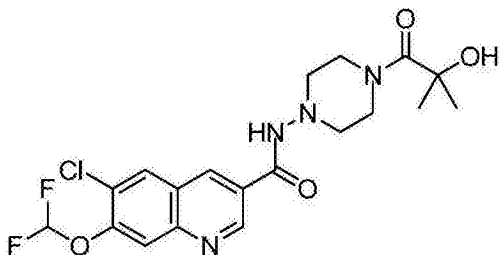


[3471] 将6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(20mg, 0.073mmol) (中间体20) 悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(0.487mL), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.019mL, 0.110mmol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(34.7mg, 0.091mmol)。搅拌5分钟后, 将(顺)-4-氨基-1-(三氟甲基)环己醇(20.08mg, 0.110mmol) 和另一部分N,N-二异丙基乙基胺(0.019mL, 0.110mmol) 添加至反应混合物。起始材料消耗后将溶液汽提至留下水层且用乙酸乙酯(3X, 5mL) 萃取。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且真空浓缩以得到粗橙色油状物。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(0:1至1:1) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((顺)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺(19mg, 0.043mmol, 59%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.63-2.06 (m, 8H), 3.86-4.07 (m, 1H), 6.92-7.49 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=439。

[3472] 实施例224

[3473] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲酰胺

[3474]

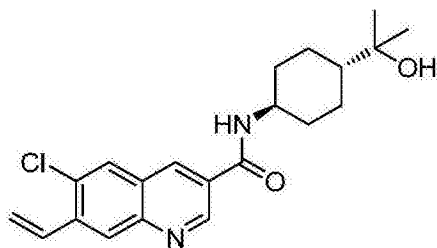


[3475] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.213mL, 1.221mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(0.0835g, 0.305mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺(1.526mL) 中的溶液中。然后, 添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(0.116g, 0.305mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加1-(4-氨基哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮盐酸盐(0.082g, 0.366mmol, 中间体97) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈: 水(5:95:100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇: 乙酸乙酯(0:1至1:4) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲酰胺(0.0476g, 0.102mmol, 33.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.33 (s, 6H), 2.93 (br s, 4H), 3.42-4.22 (m, 4H), 5.43 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=443。

[3476] 实施例225

[3477] 6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-乙烯基喹啉-3-甲酰胺

[3478]

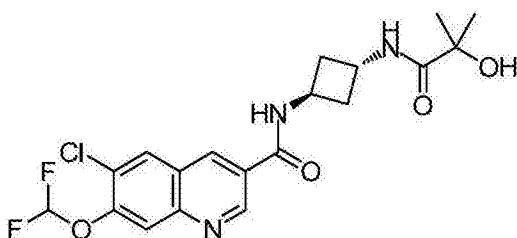


[3479] 在5mL小瓶中悬浮6-氯-7-乙烷基喹啉-3-甲酸(40mg, 0.171mmol) (中间体98) 在N,N-二甲基甲酰胺(1.218mL) 中的溶液, 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.045mL, 0.257mmol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(81mg, 0.214mmol)。搅拌5分钟后, 将2-((反式)-4-氨基环己基) 丙-2-醇(40.4mg, 0.257mmol) 和另一部分N,N-二异丙基乙基胺(0.045mL, 0.257mmol) 添加至反应混合物。起始材料消失后, 产物使用乙酸乙酯(3X, 10mL) 萃取。有机相用盐水和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且真空浓缩以得到6-氯-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基) 环己基)-7-乙烷基喹啉-3-甲酰胺, 其为白色固体(28mg, 0.075mmol, 44% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.43 (m, 11H), 1.77-2.02 (m, 4H), 3.66-3.85 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.65 (d, J=12Hz, 1H), 6.20 (d, J=18Hz, 1H), 7.18 (dd, J=17, 11Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.62 (d, J=8Hz, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=373。

[3480] 实施例226

[3481] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基) 环丁基) 喹啉-3-甲酰胺

[3482]

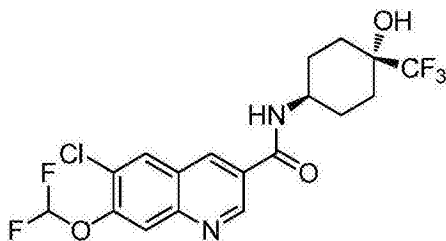


[3483] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.218mL, 1.251mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基) 喹啉-3-甲酸(0.0856g, 0.313mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺(1.564mL) 中的溶液中。然后, 添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.119g, 0.313mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加N-(反式-3-氨基环丁基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺盐酸盐(0.065g, 0.313mmol, 中间体99) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1% 氢氧化铵的乙腈: 水(5:95:100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇: 乙酸乙酯(0:1至1:19) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(反式-3-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基) 环丁基) 喹啉-3-甲酰胺(0.0584g, 0.130mmol, 41.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.24 (s, 6H), 2.28-2.46 (m, 4H), 4.36-4.54 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.61 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.95 (d, J=7Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.11 (d, J=7Hz, 1H), 9.32 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=428。

[3484] 实施例227

[3485] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-羟基-4-(三氟甲基) 环己基) 喹啉-3-甲酰胺

[3486]

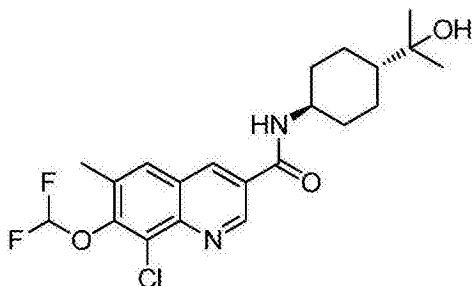


[3487] 在5mL小瓶中悬浮6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸(50mg,0.183mmol)(中间体20)在N,N-二甲基甲酰胺(1.218mL)中的溶液,然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.048mL,0.274mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(87mg,0.228mmol)。搅拌5分钟后,将(反式)-4-氨基-1-(三氟甲基)环己醇(50.2mg,0.274mmol)和另一部分N,N-二异丙基乙基胺(0.048mL,0.274mmol)添加至反应混合物。起始材料消耗后溶液用水稀释且用乙酸乙酯(3X,5mL)萃取。合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤,且真空浓缩以得到粗橙色油状物。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:1)洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-羟基-4-(三氟甲基)环己基)喹啉-3-甲酰胺,其为白色固体(69mg,0.157mmol,86%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.49-2.05(m,8H),4.04-4.21(m,1H),5.78(s,1H),7.37-7.87(m,1H),7.96(s,1H),8.49(s,1H),8.64(d,J=7Hz,1H),8.77(d,J=2Hz,1H),9.26(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=439。

[3488] 实施例228

[3489] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-6-甲基喹啉-3-甲酰胺

[3490]

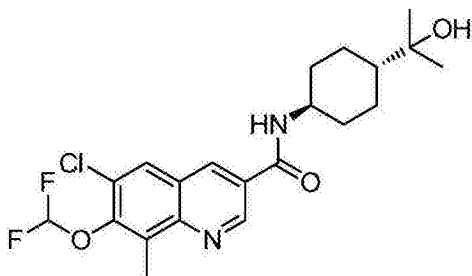


[3491] 向2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(54.7mg,0.348mmol)和8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲基喹啉-3-甲酸(0.100g,0.348mmol)(中间体102)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.0610mL,0.348mmol),然后添加正丙基膦酸酐(111mg,0.348mmol,50%在乙酸乙酯中)。通过LC-MS观察起始材料消耗后(30.0min),该反应用水(1mL)淬灭且再搅拌分钟。然后将该混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,转移至125mL分液漏斗且用1M盐酸(50mL,2X)、饱和碳酸氢钠(50mL,2X)和水(50mL,2X)洗涤。收集有机层,用硫酸钠干燥,且通过蒸发浓缩至最少体积以得到褐色浓缩物。然后将该浓缩物装载至ISCO柱且通过色谱法纯化(二氧化硅,12g ISCO,(1:0至7:3)己烷:乙酸乙酯)。所需产物用(9:1)至(7:3)己烷:乙酸乙酯洗脱。将纯的级分收集且真空浓缩至干以得到标题化合物,其为白色粉末(130.0mg,0.295mmol,85%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.99-1.27(m,9H),1.35(q,J=12Hz,2H),1.87(d,J=12Hz,2H),1.98(d,J=11Hz,2H),2.50(s,3H),3.64-3.86(m,1H),4.08(s,1H),7.28(t,J=7.2Hz,1H),8.05(s,1H),8.67(d,J=8Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),9.34(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=427。

[3492] 实施例229

[3493] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺

[3494]

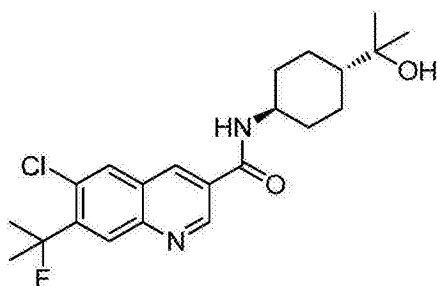


[3495] 向2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(49.2mg,0.313mmol)和6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-甲基喹啉-3-甲酸(90.0mg,0.313mmol)(中间体101)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.057mL,0.344mmol),然后添加正丙基膦酸酐(0.365mL,0.626mmol,50%在乙酸乙酯中)。通过LC-MS观察起始材料消耗后(30min),该反应用水淬灭(1mL)且再搅拌1分钟。然后将该混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,转移至125mL分液漏斗且用1M盐酸(50mL,2X)、饱和碳酸氢钠(50mL,2X)和水(50mL,2X)洗涤。收集有机层,用硫酸钠干燥,且通过蒸发浓缩至最少体积以得到褐色浓缩物。然后将该浓缩物装载至ISC0柱且通过二氧化硅色谱法纯化(1:0至7:3己烷:乙酸乙酯)。将纯的级分收集且通过蒸发干燥以得到标题化合物,其为白色粉末(123mg,0.288mmol,92%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.97-1.26(m,9H),1.34(q,J=12Hz,2H),1.86(d,J=11Hz,2H),1.97(d,J=10Hz,2H),2.74(s,3H),3.67-3.85(m,1H),4.08(s,1H),7.22(t,J=72Hz,1H),8.31(s,1H),8.66(d,J=8Hz,1H),8.80(d,J=2Hz,1H),9.33(d,J=2.01Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=427。

[3496] 实施例230

[3497] 6-氯-7-(2-氟丙-2-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3498]



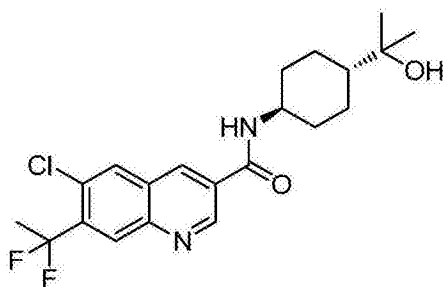
[3499] 向6-氯-7-(2-氟丙-2-基)喹啉-3-甲酸(25mg,0.093mmol)(中间体103)在N,N-二甲基甲酰胺(0.200mL)中的溶液中添加0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(44.4mg,0.117mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.024mL,0.140mmol)。将反应搅拌5分钟,然后添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(22.03mg,0.140mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.024mL,0.140mmol)。起始材料消耗后反应在乙酸乙酯中稀释且用水洗涤。有机物用硫酸镁干燥,过滤,且真空浓缩以得到淡黄色固体。粗物质通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:0)洗脱以得到6-氯-7-(2-氟丙-2-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺,其为淡黄色/白色固体(13mg,0.032mmol,34%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ0.97-1.42(m,11H),1.80-1.97(m,10H),3.70-3.84(m,1H),4.09(s,

1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=407.

[3500] 实施例231

[3501] 6-氯-7-(1,1-二氟乙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3502]

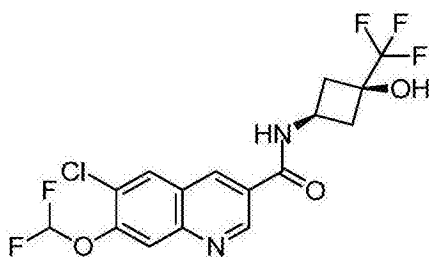


[3503] 向6-氯-7-(1,1-二氟乙基)喹啉-3-甲酸 (26.4mg, 0.097mmol) (中间体104) 在N,N-二甲基甲酰胺 (0.200mL) 中的溶液中添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (46.2mg, 0.121mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.025mL, 0.146mmol)。将反应搅拌5分钟, 然后添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇 (22.92mg, 0.146mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.025mL, 0.146mmol)。该反应用~20mL乙酸乙酯稀释且用水洗涤 (3X 5mL)。有机物经硫酸镁洗涤, 过滤, 且真空浓缩以得到粗的淡黄色固体。粗混合物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (0:1至1:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 洗脱以得到6-氯-7-(1,1-二氟乙基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺, 其为白色固体 (23mg, 0.053mmol, 55% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.43 (m, 11H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.19 (t, J=19Hz, 3H), 3.77 (td, J=8, 3Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.71 (d, J=8Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.35 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=411。

[3504] 实施例232

[3505] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺

[3506]



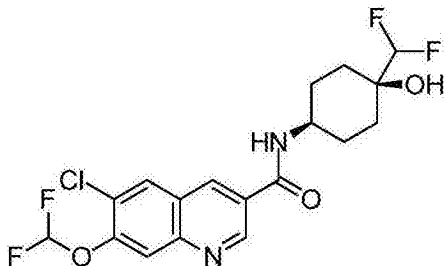
[3507] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.202mL, 1.159mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (0.0793g, 0.290mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺 (0.966mL) 中的溶液中。然后, 添加(1s,3s)-3-氨基-1-(三氟甲基)环丁-1-醇盐酸盐 (0.056g, 0.290mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.345mL, 0.580mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0779g, 0.180mmol, 62.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.39 (br t, J=10Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 4.20 (h, J=7Hz, 1H), 6.73

(s, 1H), 7.62 (t, J=73Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.23 (d, J=7Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=411。

[3508] 实施例233

[3509] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3510]

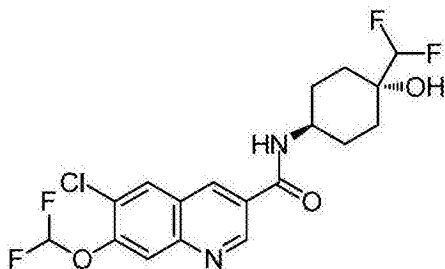


[3511] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.185mL, 1.057mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (0.0723g, 0.264mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺 (0.881mL) 中的溶液中。然后, 添加(1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (0.061g, 0.370mmol, 中间体105) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.315mL, 0.528mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0945g, 0.213mmol, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.40-1.52 (m, 2H), 1.64 (br d, J=12Hz, 2H), 1.68-1.82 (m, 4H), 3.81 (h, J=8Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.69 (t, J=56Hz, 1H), 7.62 (t, J=73Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.72 (d, J=8Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=421。

[3512] 实施例234

[3513] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3514]



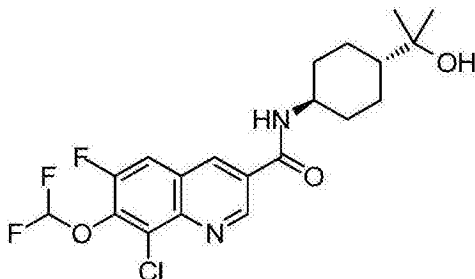
[3515] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.208mL, 1.191mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (0.0815g, 0.298mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺 (0.993mL) 中的溶液中。然后, 添加(1r,4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (0.059g, 0.357mmol, 中间体106) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.355mL, 0.596mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.1200g, 0.271mmol, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38-1.52 (m, 2H), 1.70 (br d, J=9Hz, 2H), 1.78-1.94 (m, 4H), 4.08

(br s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.72 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=421$ 。

[3516] 实施例235

[3517] 8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3518]

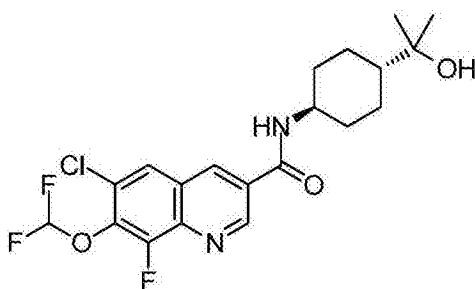


[3519] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.098mL, 0.561mmol) 添加至8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟喹啉-3-甲酸锂 (0.0409g, 0.140mmol, 中间体108) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.403mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.026g, 0.168mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.167mL, 0.281mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到8-氯-7-(二氟甲氧基)-6-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0377g, 0.083mmol, 59.3%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.32 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.84 (br d, $J=11\text{Hz}$, 2H), 1.95 (br d, $J=11\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 7.38 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.35 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=431$ 。

[3520] 实施例236

[3521] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺

[3522]



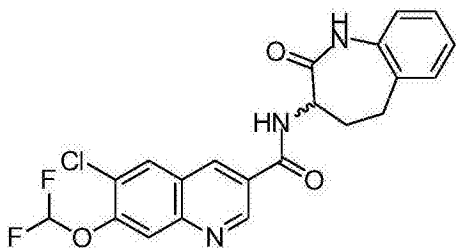
[3523] 在室温, 将N,N-二异丙基乙基胺 (0.105mL, 0.599mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟喹啉-3-甲酸锂 (0.0437g, 0.150mmol, 中间体107) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.499mL) 中的溶液中。然后, 添加2-(反式-4-氨基环己基) 丙-2-醇 (0.028g, 0.180mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.178mL, 0.300mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-8-氟-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)喹啉-3-甲酰胺 (0.0374g, 0.082mmol, 55.0%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.32 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.84 (br d, $J=12\text{Hz}$, 2H),

1.95 (br d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 7.39 (t, $J=72\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.33 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=431$ 。

[3524] 实施例237

[3525] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)喹啉-3-甲酰胺

[3526]



[3527] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺 (0.298mL, 1.705mmol) 添加至6-氯-7-(二氟甲氧基)喹啉-3-甲酸 (0.1166g, 0.426mmol, 中间体20) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.420mL) 中的溶液中。然后, 添加3-氨基-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2-酮 (0.090g, 0.511mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐 (0.507mL, 0.852mmol, 50%在乙酸乙酯中) 且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用含有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95:100:0) 洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷 (0:1至1:9) 洗脱, 然后从乙酸乙酯重结晶以得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (0.1705g, 0.375mmol, 88%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.44 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 4.42-4.54 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.01 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.30 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.92 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=431$ 。

[3528] 实施例238-胶囊组合物

[3529] 用于施用本发明化合物的口服剂型是通过用下表1中所示比例的成分填充标准两块硬明胶胶囊而制备的。

[3530] 表1

成分	量
7-甲氧基-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例1的化合物)	7 mg
乳糖	53 mg
滑石	16 mg
硬脂酸镁	4 mg

[3532] 实施例239-可注射的肠胃外组合物

[3533] 用于施用本发明的化合物的可注射形式通过将1.7%重量的(S)-7-甲氧基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例2的化合物) 在10%体积的丙二醇水溶液中搅拌而制备。

[3534] 实施例240片剂组合物

[3535] 如下表2中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和本发明的H-PGDS抑制剂以显示的比例与10%明胶溶液混合并造粒。将湿颗粒过筛、干燥、与淀粉、滑石和硬脂酸混合,过筛并压成片剂。

[3536] 表2

成分	量
7-(二氟甲氧基)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)喹啉-3-甲酰胺 (实施例4的化合物)	12 mg
[3537] 硫酸钙二水合物	30 mg
蔗糖	4 mg
淀粉	2 mg
滑石	1 mg
硬脂酸	0.5 mg

[3538] 生物测试

[3539] H-PGDS RapidFire™高通量质谱测试

[3540] H-PGDS RapidFire™质谱测试监测前列腺素H₂ (PGH₂) 经由造血前列腺素D合成酶(H-PGDS) 转化成前列腺素D₂ (PGD₂)。在本文所述测试模式中,通过环氧合酶-2对花生四烯酸的作用原位形成底物(PGH₂)。这第一步设置得很快,并在~10μM产生PGH₂的爆发。然后通过H-PGDS酶将PGH₂进一步转化为PGD₂。反应用氯化锡(II)在柠檬酸中淬灭,其将任何剩余的PGH₂转化为更稳定的PGF₂α。然后在RapidFire™高通量固相萃取系统(Agilent)上读取平板,该系统包含与三重四极质谱仪(AB SCIEX)相连的固相萃取步骤。测量作为底物替代物的PGD₂和PGF₂α的相对水平并计算转换百分比。抑制剂表征为降低PGH₂至PGD₂的转化的化合物。

[3541] H-PGDS蛋白的表达和纯化

[3542] 通过PCR扩增全长人H-PGDS cDNA(Invitrogen Ultimate ORF IOH13026),其中加入5' 6-His标签和TEV蛋白酶切割位点。将PCR产物用NdeI和XhoI消化并连接到pET22b+(MerckNovagen®)中。使用补充有1%甘油的自动诱导Overnight Express™Instant TB培养基(Merck Novagen)在大肠杆菌菌株BL21(DE3*)中进行表达。培养物首先在37℃生长,当OD₆₀₀达到2.0时,温度降至25℃。再过18小时后通过离心收获细胞。在裂解缓冲液(20mM Tris-Cl pH 7.5,300mM NaCl,20mM咪唑,5mMβ-巯基乙醇,10%甘油)中将10g大肠杆菌细胞沉淀悬浮至总体积80mL。将1mg/mL蛋白酶抑制剂(Protease Inhibitor Cocktail Set III,MerckCalbiochem®)和1mg/mL溶菌酶加入到细胞悬液中。然后用微量探针(50%振幅,10秒开/关)超声处理悬液5分钟(UltraSonic Processor VCX 750,Cole-Parmer Instrument Co.),然后以100,000g离心90分钟(在4℃)。将上清液加载到Ni-NTA HiTrap柱(5mL,GE Healthcare,在裂解缓冲液中预平衡)上。用10倍柱体积的裂解缓冲液洗涤柱子并

用含有500mM咪唑的裂解缓冲液洗脱。在3500g和4℃使用10kDa离心过滤器(来自Millipore的具有Ultracel-10膜的Amicon Ultra-15离心过滤器单元)浓缩汇集的蛋白质峰级分。使用50mM Tris pH 7.5、50mM NaCl、1mM二硫苏糖醇、1mM MgCl₂,在HiLoad 26/600Superdex 75制备级柱(GE Healthcare Life Sciences)上使用凝胶过滤色谱法进一步纯化浓缩蛋白。合并含有蛋白质的级分,如上所述浓缩,并储存在-80℃。

[3543] 环氧合酶-2 (COX-2) 蛋白的表达和纯化

[3544] 通过PCR扩增全长人COX-2基因(登录号L15326)以产生含有框内FLAG标签的EcoRI-HindIII片段。将其亚克隆到pFastBac 1 (Invitrogen)中。根据由Invitrogen描述BAC-BAC方案将COX2 FLAG质粒重组到杆状病毒基因组中。根据制造商的方案,使用Cellfectin (Invitrogen)转染入草地贪夜蛾(Sf9)昆虫细胞。在波生物反应器内将超级Sf9细胞在EX420培养基(SAFC Biosciences)中培养至约 1.5×10^6 细胞/mL的密度。以5的感染复数(MOI)加入重组病毒,使培养继续3天。使用连续进料离心机收集细胞,所述离心机在2500g下在冷却下以约2L/min的速率运行。将得到的细胞浆液在罐中重新离心(2500g,20分钟,4℃)并将细胞浆储存在-80℃。在含有20个完全的不含EDTA的蛋白酶抑制剂混合物片(Roche Applied Science)的20mM Tris-Cl pH7.4、150mM NaCl、0.1mM EDTA、1.3%w/v正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的缓冲液中重新悬浮342g细胞浆至终体积为1600mL。用MSE探针超声波发生器的中等尖端以10u振幅以500毫升批次超声处理悬浮液8×5秒,随后在温和搅拌下于4℃培养90分钟。将溶解产物在Sorvall SLA1500转子中于4℃以12000rpm离心45分钟。将上清液(1400mL)加入到420mL 20mM Tris-Cl pH7.4、150mM NaCl、0.1mM EDTA中以将正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的浓度降低至1%w/v。将稀释的上清液在具有150mL抗-FLAG M2琼脂糖亲和凝胶(Aldrich-Sigma)的滚转机上培养过夜,该抗-FLAG M2琼脂糖亲和凝胶用20mM Tris-Cl pH7.4、150mM NaCl、0.1mM EDTA、1%w/v正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(纯化缓冲液)预平衡。通过在500mL锥形Corning离心机罐中,在4℃下在Sorvall RC3外旋转头中以2000rpm离心10分钟使抗Flag M2琼脂糖珠成团。丢弃上清液(未结合的级分),并将珠子在纯化缓冲液中重悬至原始体积的一半,并如上重新离心。然后将珠子装入BioRad Econo Column (5cm直径)并在4℃用1500mL纯化缓冲液洗涤。用纯化缓冲液中的100μg/mL三重FLAG肽(Aldrich-Sigma)洗脱结合的蛋白质。收集六种级分,每种0.5柱体积。将0.5柱体积的纯化缓冲液加入柱中后,流动保持10分钟,然后洗脱。合并含有COX-2的级分,形成约1mg/mL的蛋白质浓度。将蛋白质在Vivaspin 20离心浓缩器(截留分子量10kDa)上进一步浓缩至2.4mg/mL,然后在-80℃储存。

[3545] 测试化合物板制备

[3546] 将测试化合物在DMSO中稀释至1mM,并通过384孔HiBase平板(Greiner Bio-one)进行1:3的11点连续稀释。然后使用Echo™声学分配器(Labcyte Inc)将100nL这种稀释系列转移至384孔v-基板(Greiner Bio-one)中以形成测定板。将100nL的DMSO加入第6和18栏的每个孔中用作对照栏。

[3547] 测定方法

[3548] 将在50mM Tris-Cl pH 7.4、10mM MgCl₂和0.1%Pluronic F-127(全部Sigma-Aldrich)的缓冲液中稀释的5μL含有10nM H-PGDS酶、1.1μM COX-2酶和2mM还原谷胱甘肽(Sigma-Aldrich)的5μL酶溶液使用Multidrop Combi®分配器(Thermo Fisher

Scientific) 加入到除了第18栏之外的每个孔中。将5μL不含H-PGDS的酶溶液加入测定板第18栏的每个孔中以产生100%抑制对照孔。

[3549] 在加入酶溶液后立即将在50mM Tris-Cl pH 7.4和10mM MgCl₂ (全部Sigma-Aldrich) 的缓冲液中稀释的含有4μM Hemin (Sigma-Aldrich) 的2.5μL辅因子溶液使用MultidropCombi[®]分液器添加至每孔。然后使用MultidropCombi[®]分液器将2.5μL含有在HPLC级水 (Sigma-Aldrich) 中稀释的80μM花生四烯酸 (Sigma-Aldrich) 和1mM氢氧化钠 (Sigma-Aldrich) 的底物溶液加入到每个孔中, 以引发反应。

[3550] 测定板在室温下孵育达反应线性阶段的持续时间 (通常1分钟30秒-2分钟, 这个时间应定期检查)。恰好在这段时间后, 通过使用MultidropCombi[®]分液器 (Thermo Fisher Scientific) 向所有孔添加在200mM柠檬酸 (用0.1mM NaOH溶液调节至pH3.0) 中包含32.5mM SnCl₂ (Sigma-Aldrich) 的30μL淬灭溶液将反应淬灭。最初将SnCl₂制备成相当于在HPLC水 (Sigma-Aldrich) 中600mM的悬浮液并且以小体积加入足够浓盐酸 (Sigma-Aldrich) 直至溶解。分析前将测试板以1000rpm离心5分钟。

[3551] 使用与三重四极杆质谱仪 (AB SCIEX) 偶联的RapidFire[™]高通量固相萃取系统 (Agilent) 分析测试板以测量PGF_{2α}和PGD₂产物的相对峰面积。使用RapidFire[™]积分仪软件对峰进行积分, 然后如下所示计算底物至PGD₂产物的百分比转化率:

[3552] $\% \text{转化} = ((\text{PGD}_2 \text{峰面积}) / (\text{PGD}_2 \text{峰面积} + \text{PGF}_{2\alpha} \text{峰面积})) \times 100$ 。

[3553] 使用以下形式的四参数曲线拟合, 在Activitybase软件 (IDBS) 内进一步分析数据:

[3554]
$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

[3555] 其中a是最小值, b是Hill斜率, c是IC₅₀, d是最大值。数据在下表3中表示为平均pIC₅₀。

[3556] 表3

实施例#	效力范围
1	**
2	**

[3557]

[3558]

3	**
4	**
5	**
6	**
7	**
8	**
9	**
10	**
11	**
12	**
13	**
14	***
15	***
16	**
17	**
18	***
19	**
20	***
21	***
22	**
23	**
24	**
25	**
26	***
27	**
28	**
29	**
30	**
31	*
32	**
33	**
34	***
35	***
36	**
37	***
38	***
39	***
40	**
41	**
42	***
43	***
44	***
45	**

[3559]

46	*
47	**
48	**
49	**
50	**
51	**
52	*
53	**
54	**
55	**
56	**
57	**
58	**
59	**
60	**
61	**
62	**
63	***
64	**
65	**
66	***
67	**
68	**
69	**
70	***
71	**
72	**
73	**
74	**
75	**
76	**
77	**
78	**
79	**
80	**
81	**
82	**
83	**
84	**
85	**
86	***
87	**
88	**

[3560]

89	*
90	**
91	*
92	**
93	*
94	**
95	***
96	**
97	**
98	**
99	**
100	**
101	***
102	**
103	**
104	*
105	*
106	*
107	*
108	**
109	*
110	**
111	**
112	**
113	**
114	*
115	*
116	***
117	***
118	***
119	**
120	**
121	***
122	***
123	***
124	***
125	***
126	**
127	***
128	**
129	***
130	***
131	***

[3561]

132	***
133	**
134	***
135	***
136	***
137	**
138	**
139	***
140	**
141	***
142	**
143	***
144	***
145	**
146	**
147	**
148	**
149	**
150	**
151	**
152	***
153	***
154	***
155	***
156	***
157	**
158	***
159	***
160	***
161	***
162	***
163	*
164	***
165	**
166	***
167	***
168	**
169	***
170	**
171	**
172	***
173	*
174	**

[3562]

175	*
176	**
177	**
178	**
179	***
180	**
181	***
182	**
183	**
184	**
185	**
186	*
187	***
188	**
189	*
190	*
191	**
192	***
193	-
194	***
195	*
196	***
197	**
198	*
199	***
200	**
201	**
202	**
202A	**
203A	*
203B	*
204	*
205	***
206	**
207	*
208	**
209	***
210	***
211	**
212	***
213	***
214	***
215A	*

[3563]

215B	***
216	**
217	***
218	**
220	***
221	*
222	**
223	**
224	**
225	**
226	**
227	**
228	**
229	**
230	***
231	***
232	***
233	**
234	**
235	**
236	***
237	***

[3564] 说明*=pIC₅₀ 6.0-7.0,**=pIC₅₀ 7.1-8.0,***=pIC₅₀>8.0

[3565] 实施例2的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.2。

[3566] 实施例15的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.1。

[3567] 实施例20的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.1。

[3568] 实施例25的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.6。

[3569] 实施例36的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.8。

[3570] 实施例46的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为6.9。

[3571] 实施例59的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.3。

[3572] 实施例116的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.6。

[3573] 实施例118的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.0。

[3574] 实施例138的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行

中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.7。

[3575] 实施例142的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.4。

[3576] 实施例150的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.4。

[3577] 实施例160的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.4。

[3578] 实施例165的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.2。

[3579] 实施例177的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.7。

[3580] 实施例187的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.2。

[3581] 实施例193的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为5.7。

[3582] 实施例204的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为6.8。

[3583] 实施例214的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为8.2。

[3584] 实施例222的化合物大体根据上述H-PGDS测定进行测试,且在至少一个实验运行中显示对H-PGDS的H-PGDS pIC₅₀值为7.2。

[3585] 对肌肉损伤的功能性反应的体内测试

[3586] 在麻醉下,将小鼠的右后肢限制在膝盖处,并将脚连接到电动脚踏板/力传感器。将针电极插入上肢、坐骨神经的任一侧,并施加足以引起最大肌肉收缩的电流。当肢体处于最大刺激下时,通过移动脚板来延长跖屈肌而产生肌肉紧张。这被重复60次以使下肢的肌肉疲劳。然后定期重复麻醉、肢体固定和肢体刺激,以测量恢复肢体中的最大等长力。对每种测试条件测试7至9只动物。

[3587] 在载体处理的雄性C57Bl/6N小鼠(10-12周龄)的离心收缩诱导的肌肉疲劳在损伤后24小时显著降低(~35%)最大等长扭矩(isometric torque),并且全功能恢复需要约~5周。相反,在离心收缩挑战之前10分钟开始(P0)给予1、3和10mg/kg BID的实施例6化合物的动物表现出恢复动力学的加速。3和10mg/kg BID的实施例6化合物也都减少损伤的初始程度,如通过方案启动后24小时的等距肢体力量测定。参见图1。

[3588] 还在杜氏肌营养不良症的临床前模型的中年(8月龄)雄性C57BL/mdx小鼠中评估离心收缩诱导的肌肉损伤后的力量缺乏和恢复动力学。在这种无肌营养不良素的背景中,该方案引起了更大的功能缺陷(~75%)和延长的恢复间隔,如离心载体对照中所示。用H-PGDS抑制剂(实施例48的化合物)治疗(30mg/kg BID)显著减弱了在24小时时的力量不足,并且改善了这些脆弱肌肉中功能恢复的速度和程度。见图2。

[3589] 虽然以上说明了本发明的优选实施方案,但应该理解的是,本发明不限于在此公开的确切说明,并且保留落入所附权利要求范围内的所有修改的权利。

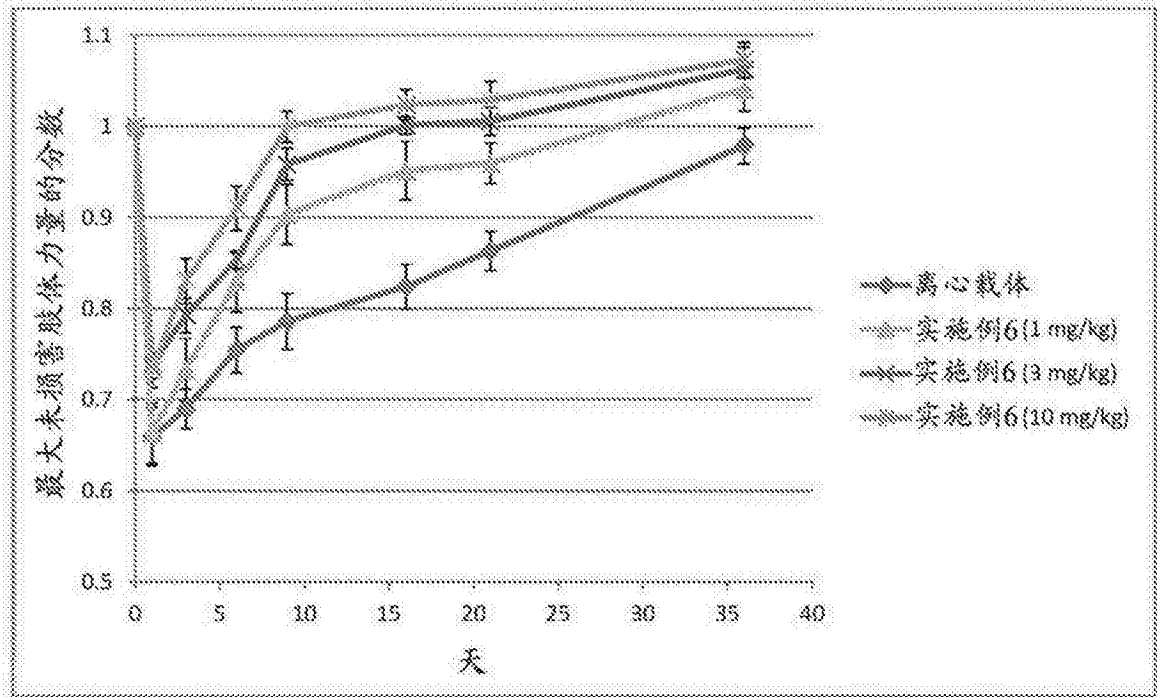


图1

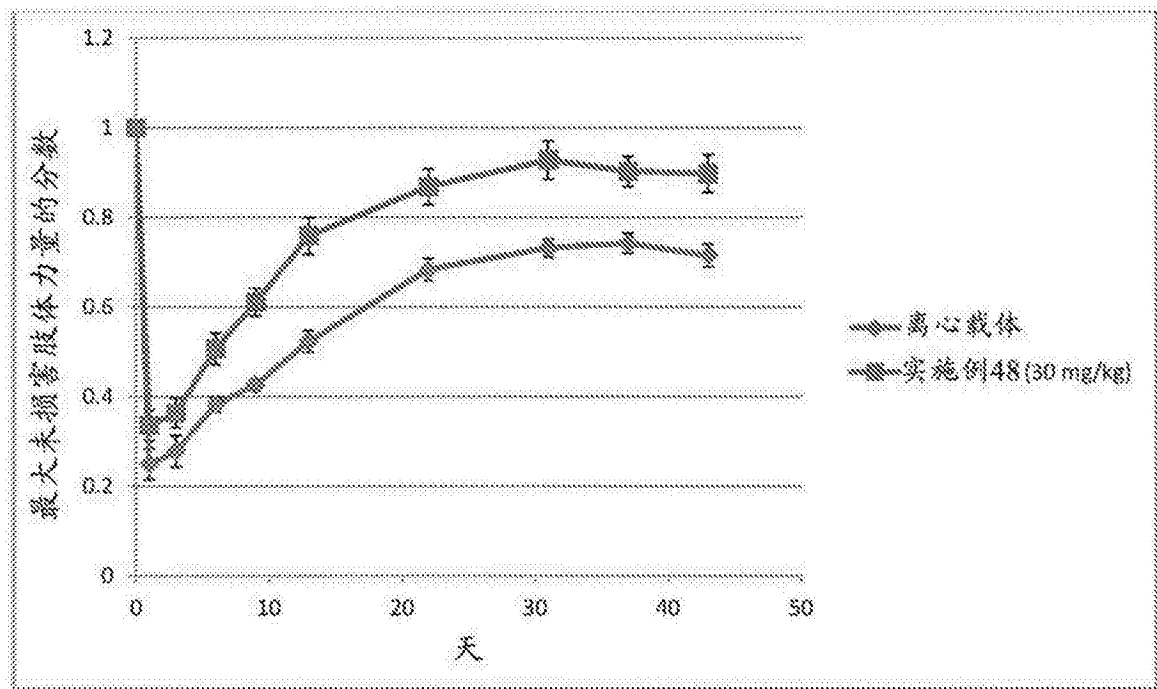


图2