



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117062812 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 14

(21) 申请号 202280024425.9

A • 卡拉瓦兹捷克 B • P • 惠特克

(22) 申请日 2022.03.25

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

21165281.3 2021.03.26 EP

专利代理师 谭玮

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.25

(51) Int.Cl.

C07D 403/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/057939 2022.03.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/200577 EN 2022.09.29

(71) 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72) 发明人 L • 卡尔萨尼加 F • 兰卡蒂

A • 里兹 N • 艾欧提 K • C • 奈特

T • M • G • 马林斯

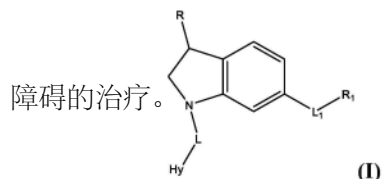
权利要求书8页 说明书130页

(54) 发明名称

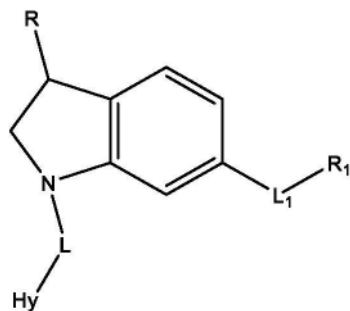
作为DDR抑制剂的吲哚啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及抑制盘状结构域受体的通式(I)的化合物(DDR抑制剂)、制备这样的化合物的方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途。本发明的化合物可以用于例如与DDR机制相关的许多



1. 式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐,



(I)

其中

R是H或-(C₁-C₄)烷基;

L选自自由-CH₂-和-C(O)-组成的组;

L₁选自自由-C(O)NH-和-NHC(O)-组成的组;

Hy是任选地被一个或多个选自-(C₁-C₄)烷基、杂环烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B的基团取代的双环杂芳基,或Hy是双环半饱和杂芳基;

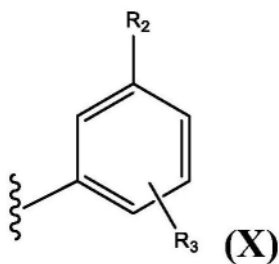
R_A是H或-(C₁-C₄)烷基;

R_B是H或-(C₁-C₄)烷基;

R₁选自自由以下组成的组:

-Het, 其是杂芳基, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: -(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-杂环烷基-NR_AR_B、-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B和芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代, 和

-X

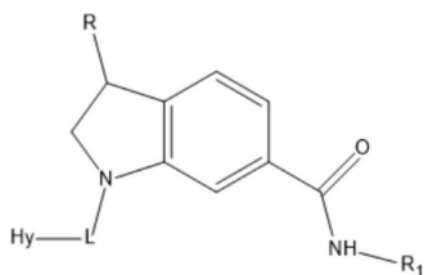


(X)

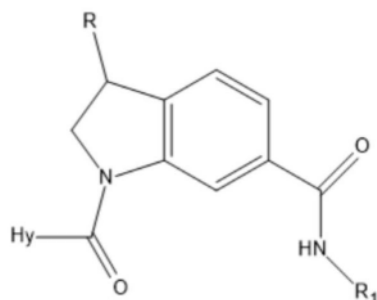
其中R₂选自自由-O(C₁-C₄)卤代烷基、卤素原子和-(C₁-C₄)卤代烷基组成的组;

R₃是H或选自自由以下组成的组: -O(C₁-C₄)烷基; -C(O)NH-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B; -C(O)-杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代; -O-杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代; -O(C₁-C₄)亚烷基-杂环烷基; -(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B; 任选地被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代的杂芳基; 和单环杂环烷基-(C₁-C₄)亚烷基-, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₄)烷基和-NR_AR_B的基团取代。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物, 其中, L₁是-C(O)NH-, 由式 (IA) 表示

**(IA).**

3. 根据权利要求2所述的式 (IA) 的化合物, 其中, L 是 -C(O)-, 由式 (IA') 表示

**(IA').**

4. 根据权利要求3所述的式 (IA') 的化合物, 其选自下述的至少一种:

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羰基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺;

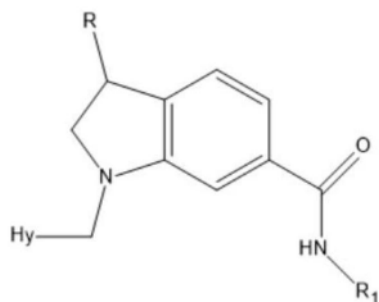
1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羰基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺;

3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基)吲哚啉-6-甲酰胺; 和

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羰基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺。

5. 根据权利要求2所述的式 (IA) 的化合物, 其中, L 是 -CH₂-, 由式 (IA'') 表示



(IA'').

6. 根据权利要求5所述的式 (IA'') 的化合物,其选自下述的至少一种:

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (异喹啉-7-基甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基)-1- ((3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-咪唑-5-基) 甲基)-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 甲基)-N- (3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N- (3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N- (3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- ((1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基)-3-甲基-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N- (3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(吗啉基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-((二甲基氨基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(2-吗啉子基乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;
N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶-6-甲酰胺;

(R)-N-(3-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(叔丁基)异噁唑-5-基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-(叔丁基)异噁唑-5-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(3-(叔丁基)异噁唑-5-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶-6-甲酰胺;

(R)-N-(2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

N-(5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-6-甲酰胺;

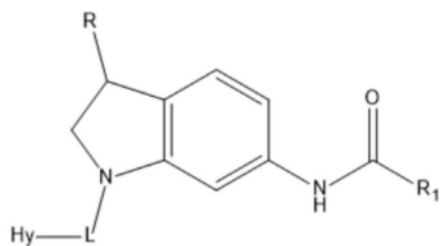
N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-((3-吗啉子基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺;

1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶-6-甲酰胺;和

1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶-6-甲酰胺。

7. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中, L_1 是-NHC(O)-,由式(1B)表示

**(IB).**

8. 根据权利要求7所述的式 (IB) 的化合物, 其选自下述的至少一种:

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基) 吡啶-6-基) -3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (苯并[d]噻唑-6-基甲基) 吡啶-6-基) -3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基) 吡啶-6-基) -3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

N- (1- ((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基) 吡啶-6-基) -3- (三氟甲基) 苯甲酰胺;

和
N- (1- ((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺。

9. 药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的根据权利要求1至8中任一项所述的式 (I) 的化合物。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物, 其用于通过吸入给药。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的式 (I) 的化合物或根据权利要求9或10所述的药物组合物, 其用于用作药物。

12. 根据权利要求11所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗与DDR的失调相关的疾病、障碍或病症。

13. 根据权利要求11或12所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

14. 根据权利要求13所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗纤维化, 包括肺纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维

化、动脉纤维化和系统性硬化。

15. 根据权利要求14所述用途的式(I)的化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化(IPF)。

作为DDR抑制剂的吡啶啉衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制盘状结构域受体 (Discoidin Domain Receptor) 的化合物 (DDR抑制剂)、制备这样的化合物的方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途。

[0002] 本发明的化合物可以用于例如与DDR机制相关的许多障碍的治疗中。

背景技术

[0003] 盘状结构域受体 (DDR) 是I型跨膜受体酪氨酸激酶 (RTK)。DDR家族包括两种不同的成员:DDR1和DDR2。

[0004] 在RTK超家族的其他成员之中,DDR是独特的受体,因为DDR被胶原活化,而RTK超家族的其他成员典型地被可溶性肽样生长因子活化 (参见Vogel,W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997;1:25-34.)。此外,DDR是不寻常的RTK,也因为它们形成非共价连接的非配体依赖性的稳定二聚体 (参见Noordeen,N.A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009;385:432-445)。

[0005] DDR1亚家族由五种膜锚定同种型组成,并且DDR2亚家族由单一蛋白质表示。这五种DDR1同种型都共同具有细胞外和跨膜结构域,但在细胞质区不同 (参见Valiathan,R.R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323)。

[0006] 已发现DDR受体家族涉及一系列纤维化疾病,诸如肺纤维化,并且特别是特发性肺纤维化 (IPF)。Vogel博士的研究小组于2006年首次提出了DDR1缺失在肺纤维化中的保护作用的证据 (参见Avivi-Green C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420-427)。作者们证明,DDR1-无效小鼠在很大程度上免受博来霉素 (BLM) 诱导的损伤。此外,与其野生型对应物相比,这些动物中的成肌纤维细胞扩增和凋亡要低得多。通过灌洗细胞计数和细胞因子ELISA证实敲除小鼠中不存在炎症。这些结果表明,DDR1表达是肺部炎症和纤维化发展的先决条件。

[0007] DDR2缺乏或下调减少博来霉素诱导的肺部纤维化 (参见Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J等人, Mol Ther 2016;24:1734-1744)。Zhao等人证明DDR2在肺部纤维化和血管生成的诱导中起关键作用,特别是DDR2与转化生长因子 (TGF) - β 协同作用以诱导成肌纤维细胞分化。此外,他们表明用针对DDR2的特异性siRNA治疗受损小鼠展现出对肺部纤维化的治疗功效。在第二篇出版物中,Jia等人表明缺乏DDR2的小鼠被保护免受博来霉素诱导的肺部纤维化 (参见Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295-305。另外,DDR2-无效成纤维细胞明显比野生型成纤维细胞更容易凋亡,证实为其中成纤维细胞对凋亡的抗性对纤维化进展至关重要的范例。

[0008] 作为DDR1或DDR2拮抗剂,已在文献中描述了一些化合物。

[0009] W02016064970 (Guangzhou) 公开了作为DDR1抑制剂的吡啶啉衍生物,其可用作用于预防和治疗炎症、肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化、皮肤瘢痕、动脉粥样硬化和癌症的治疗剂。

[0010] 值得注意的是,抑制DDR受体可以用于治疗纤维化和由纤维化导致的疾病、障碍和

病症,并且甚至更拮抗受体DDR1和DDR2两者在治疗上述疾病、障碍和病症中可能特别有效。

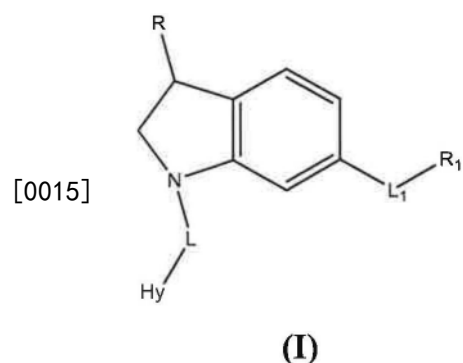
[0011] 在过去数年中,已做出若干努力来开发可用于治疗若干种疾病的新型DDR1和DDR2受体抑制剂,并且这些化合物中的一些也已在人类中显示出功效。

[0012] 尽管存在以上所引用的现有技术,但仍然存在开发可用于治疗呼吸领域中与DDR受体失调相关的疾病或病症、特别是特发性肺纤维化(IPF)的受体DDR1和DDR2两者的选择性抑制剂的潜力,其有待通过吸入途径给药并且其特征在于良好的吸入特性,该吸入特性对应于肺部中的良好活性、良好的肺部滞留和低代谢稳定性以便使全身暴露和相关的安全性问题最小化。

[0013] 在该方向上,我们已出人意料地发现一系列新的通式(I)的化合物,如本文以下所报告的,其解决了提供受体DDR1和DDR2的抑制剂用于通过吸入给药的问题,这些抑制剂作为DDR1和DDR2受体的选择性抑制剂相对于其他人蛋白激酶具有活性。这样的化合物示出高效价、良好的吸入特性、低代谢稳定性、低全身暴露、提高的安全性和耐受性。

发明内容

[0014] 在第一方面,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,



[0016] 其中

[0017] R是H或-(C₁-C₄)烷基;

[0018] L选自由-CH₂-和-C(O)-组成的组;

[0019] L₁选自由-C(O)NH-和-NHC(O)-组成的组;

[0020] Hy是任选地被一个或多个选自-(C₁-C₄)烷基、杂环烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B的基团取代的双环杂芳基,或Hy是双环半饱和杂芳基;

[0021] R_A是H或-(C₁-C₄)烷基;

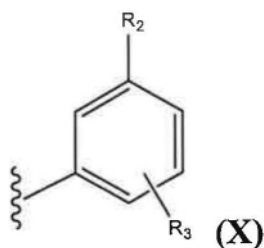
[0022] R_B是H或-(C₁-C₄)烷基;

[0023] R₁选自由以下组成的组:

[0024] -Het, 其是杂芳基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-杂环烷基-NR_AR_B、-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B和芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-(C₁-C₄)烷基取代,和

[0025] -X

[0026]



[0027] 其中 R_2 选自由 $-O(C_1-C_4)$ 卤代烷基、卤素原子和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基组成的组；

[0028] R_3 是H或选自由以下组成的组： $-O(C_1-C_4)$ 烷基； $-C(O)NH-(C_1-C_4)$ 亚烷基- NR_AR_B ； $-C(O)-$ 杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代； $-O-$ 杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代； $-O(C_1-C_4)$ 亚烷基-杂环烷基； $-(C_1-C_4)$ 亚烷基- NR_AR_B ；任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代的杂芳基；和单环杂环烷基- (C_1-C_4) 亚烷基-，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-NR_AR_B$ 的基团取代。

[0029] 在第二方面，本发明涉及药物组合物，其包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的混合物。

[0030] 在第三方面，本发明涉及式(I)的化合物和药学上可接受的盐，或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物，其用于用作药物。

[0031] 在另外的方面，本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物，其用于预防和/或治疗与DDR失调相关的疾病、障碍或病症。

[0032] 在另外的方面，本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物，其用于纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症的预防和/或治疗。

[0033] 在另外的方面，本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物，其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化(IPF)。

具体实施方式

[0034] 定义

[0035] 除非另有说明，否则本发明的式(I)的化合物还旨在包括其立体异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0036] 除非另有说明，否则本发明的式(I)的化合物还旨在包括式(IA)、(IA')、(IA'')、(IAa)、(IAa')、(IAa'S)、(IAa'')、(IAa''S)、(IAb)、(IAb')、(IAb'')、(IB)、(IBa)、(IBa')、(IBa'S)、(IBa'')、(IBa''S)、(IBb)、(IBb')、(IBb'')的化合物。

[0037] 如本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指式(I)的化合物的衍生物，其中如下适当地修饰母体化合物：用常规地认为药学上可接受的任意碱或酸，将可能存在的任意游离酸或碱性基团转化成对应的加成盐。

[0038] 所述盐的合适实例因此可以包括碱性残基诸如氨基基团的无机或有机酸加成盐，以及酸性残基诸如羧基基团的无机碱或有机碱加成盐。

[0039] 可以适当地用于制备盐的无机碱的阳离子包括碱金属或碱土金属诸如钾、钠、钙

或镁的离子。

[0040] 通过使作为碱起作用的主要化合物与无机或有机酸反应以形成盐而获得的那些包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。

[0041] 术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一种或多种有机或无机溶剂分子的物理缔合。该物理缔合包括氢键合。在某些情况下，溶剂化物将能够被分离，例如，当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。溶剂化物可以包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。

[0042] 术语“立体异构体”是指其原子在空间中的排列不同的相同构造的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。

[0043] 术语“对映异构体”是指彼此镜像且不可叠合的一对分子物种之一。

[0044] 术语“非对映异构体”是指不是镜像的立体异构体。

[0045] 术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映体物种组成的组合物，其中该组合物不具有光学活性。

[0046] 术语“互变异构体”是指化合物的两种或更多种异构体中的每一种，这些异构体平衡共存并且容易地通过分子内的原子或基团的迁移而互换。

[0047] 如本文中使用的术语“卤素”或“卤素原子”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘原子。

[0048] 术语“(C_x-C_y) 烷基”，其中x和y是整数，是指具有x至y个碳原子的直链或支链烷基基团。因此，当x是1并且y是4时，例如，该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0049] 术语“0 (C_x-C_y) 烷基”，其中x和y是整数，是指以上所定义的“(C_x-C_y) 烷基”基团，其中碳原子连接至氧原子，例如乙氧基。

[0050] 术语“(C_x-C_y) 卤代烷基”，其中x和y是整数，是指以上所定义的“(C_x-C_y) 烷基”基团，其中一个或多个氢原子被一个或多个可以相同或不同的卤素原子替代。所述“(C_x-C_y) 卤代烷基”基团的实例可以包括其中所有氢原子被卤素原子替代的卤化的、多卤化的和全卤化的烷基基团，例如三氟甲基。

[0051] 术语“0 (C_x-C_y) 卤代烷基”，其中x和y是整数，是指以上所定义的“(C_x-C_y) 卤代烷基”基团，其中碳原子被连接至氧原子。

[0052] 因此，所述“0 (C_x-C_y) 卤代烷基”的实例可以包括其中所有氢原子被卤素原子替代的卤化的、多卤化的和全卤化的0烷基基团，例如三氟甲氧基。

[0053] 术语“芳基”是指具有6个环原子的单环碳环体系，其中环是芳族的。合适的芳基单环体系的实例包括例如苯基。

[0054] 术语“杂芳基”是指含有一个或多个选自s、N和O的杂原子的单环或双环芳族基团，并且包括具有通过共享的键稠合的两个这样的单环或一个此种单环和一个单环芳基环的基团。合适的杂芳基的实例包括，例如，(咪唑并[1,2-a]吡啶基)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、苯并[d]噻唑基、1H-呋唑基、1H-苯并[d]咪唑基、异噻啉基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-苯并[d]咪唑基；1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]吡嗪基、吡唑基、吡啶基、异噻唑基、嘧啶基。

[0055] 术语“半饱和杂芳基”是指含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的双环基团，并且

包括缩合至一个或多个单环杂环烷基环的单环杂芳基。合适的半饱和杂芳基的实例包括例如2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基。

[0056] 术语“杂环烷基”是指包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的3至12个环原子的饱和或部分不饱和单环或双环体系,例如哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基。

[0057] 术语“杂环烷基-(C_x-C_y)亚烷基”是指连接至具有x至y个碳原子的直链或支链(C_x-C_y)亚烷基的杂环烷基,例如(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、吗啉基甲基、吡咯烷-1-基甲基。

[0058] 指向波浪线或曲线的键,诸如如本文结构式中所使用的 , 描绘了作为部分或取代基与母核或骨架结构的连接点的键。

[0059] 当提及取代基时,不在两个字母、单词、或符号之间的短横线/破折号(“-”)意在表示这样的取代基的连接点。

[0060] 羰基在本文中优选地表示为-C(O)-作为其他常见表示诸如-CO-、-(CO)-或-C(=O)-的替代。

[0061] 当提及式(I)的L₁的基团-C(O)NH-或-NHC(O)-时,基团的左侧破折号(“-”)是基团与吡啶母核之间的键,并且基团的右侧破折号(“-”)是基团与R₁基团之间的键。因此,当提及式(I)的L₁的-C(O)NH-时,碳键合至吡啶母核,并且氮键合至R₁基团。当提及式(I)的L₁的-NHC(O)-时,氮键合至吡啶母核,并且碳键合至R₁基团。

[0062] 每当式(I)的化合物中存在碱性氨基基团时,可以存在生理学上可接受的阴离子,其选自氯离子、溴离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、对甲苯磺酸根、双羧基酸根和羧二磺酸根。同样地,在酸性基团的存在下,也可以存在对应的生理学阳离子盐,例如包括碱金属或碱土金属离子。

[0063] 术语“半数最大抑制浓度”(IC₅₀)指示获得体外生物过程的50%抑制所需的特定化合物或分子的浓度。

[0064] 术语“K_i”指示酶-抑制剂复合物的解离常数,以摩尔单位表示。它是抑制剂与DDR1或DDR2受体之间结合亲和力的指标。

[0065] 本发明涉及至少对于常见的新母核骨架而言不同于本领域中所公开的结构的新颖的化合物。事实上,本发明涉及为吡啶衍生物的化合物,其中吡啶的氮通过如本文以下详细描述的连接基-CH₂-或-C(O)-连接至双环杂芳基环Hy,其被赋予对受体DDR1和DDR2抑制活性。

[0066] 如以下实验部分详细描述那样,本发明的式(I)的化合物能够以实质性且有效的方式充当DDR1和DDR2受体两者的拮抗剂。特别地,以下表7显示,对于本发明的化合物,对DDR1和DDR2受体任一者的亲和力和对DDR1和DDR2受体任一者的抑制活性这两方面在结合(以K_i表示)和基于细胞的测定(以IC₅₀表示)中分别低于约80nM。这证实了式(I)的化合物能够抑制主要参与纤维化和由纤维化引起的疾病的DDR受体的两种同种型。因此,当涉及DDR1和DDR2时,可以将式(I)的化合物用于治疗纤维化、特别是肺纤维化。

[0067] Guangzhou公开了四氢异喹啉-7-甲酰胺作为选择性DDR1抑制剂。

[0068] 值得注意的是,在根据本发明的式(I)的化合物中,吡咯烷的氮原子与杂芳基基团Hy之间至少吡啶部分和间隔基-CH₂-或-C(O)-的存在不可预期地且显著地决定了DDR1和

DDR2受体两者的高亲和力以及在细胞测定中对DDR1以及另外还对DDR2受体的相关抑制活性。

[0069] 此外,如实验部分、对比实施例、特别是表8中所指出,显示与特征在于在吡啶啉环与Hy基团之间的-CH₂-C(O)-连接基的实施例C1和C2的化合物相反,在本发明的化合物中在该位置处-CH₂-或-C(O)-连接基的存在出乎意料地且显著地决定了对DDR1和DDR2受体两者的抑制活性的相关增加。

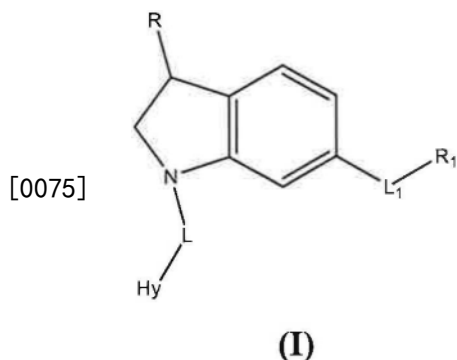
[0070] 特别地,实施例C1与本发明的实施例14和11之间的直接比较,仅对于吡啶啉基团与Hy之间的连接基不同,突出的是实施例14和11中分别存在-C(O)-和-CH₂-连接基,决定了对DDR1和DDR2受体两者的活性的不可预料且值得注意的增加。类似地,实施例C2的化合物与本发明的实施例16的化合物之间的直接比较,仅对于吡啶啉基团与Hy之间的连接基不同,突出的是-C(O)-连接基的存在,决定了对DDR1和DDR2受体两者的活性的不可预料且值得注意的增加。

[0071] 有利地,本发明的化合物被赋予非常高的效价,它们可以以相对于现有技术的化合物更低的剂量在人类中给予,从而减少在给予更高剂量的药物时可能发生的不良事件。

[0072] 除了在它们对受体DDR1和DDR2两者的抑制活性方面具有值得注意的效价之外,本发明的化合物的特征还在于是DDR1和DDR2受体相对于其他人蛋白激酶的选择性抑制剂,在于良好的吸入特性,这允许有效作用于肺房室并且同时具有低代谢稳定性,这允许使与全身暴露相关的缺点,诸如安全性和耐受性问题最小化。

[0073] 因此,当技术人员寻找可用于治疗纤维化、特别是特发性肺纤维化的合适且有效的化合物时,特别地应理解本发明的化合物通过吸入途径给予并且特征在于良好的吸入特性,其对应于对肺的良好活性、良好的肺滞留和低代谢稳定性,这使全身暴露和相关的安全性问题最小化。

[0074] 因此,在一个方面,本发明涉及通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,



[0076] 其中

[0077] R是H或-(C₁-C₄)烷基;

[0078] L选自由-CH₂-和-C(O)-组成的组;

[0079] L₁选自由-C(O)NH-和-NHC(O)-组成的组;

[0080] Hy是任选地被一个或多个选自-(C₁-C₄)烷基、杂环烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-NR_AR_B的基团取代的双环杂芳基,或Hy是双环半饱和杂芳基;

[0081] R_A是H或-(C₁-C₄)烷基;

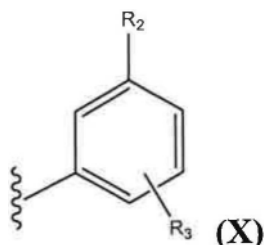
[0082] R_B是H或-(C₁-C₄)烷基;

[0083] R_1 选自由以下组成的组:

[0084] -Het, 其是杂芳基, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-(C_1-C_4)$ 亚烷基-杂环烷基- $NR_A R_B$ 、 $-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $NR_A R_B$ 和芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代, 和

[0085] -X

[0086]



[0087] 其中 R_2 选自由 $-O(C_1-C_4)$ 卤代烷基、卤素原子和 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基组成的组;

[0088] R_3 是 H 或选自由以下组成的组: $-O(C_1-C_4)$ 烷基; $-C(=O)NH-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $NR_A R_B$; $-C(=O)$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代; $-O$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代; $-O(C_1-C_4)$ 亚烷基-杂环烷基; $-(C_1-C_4)$ 亚烷基- $NR_A R_B$; 任选地被一个或多个 $-(C_1-C_4)$ 烷基取代的杂芳基; 和单环杂环烷基- $-(C_1-C_4)$ 亚烷基-, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $NR_A R_B$ 的基团取代。

[0089] 在优选实施方案中, 本发明涉及通式 (I) 的化合物, 其中 H_y 是双环杂芳基, 其中杂原子由一个或多个 N 原子表示。

[0090] 在另一优选实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 H_y 是任选地被一个或多个选自甲基、(二甲基氨基) 甲基和吗啉基的基团取代的双环杂芳基, 或 H_y 是半饱和杂芳基。

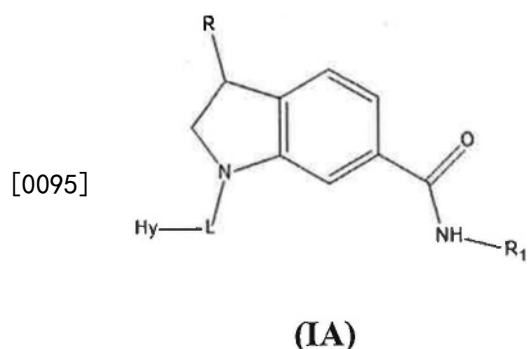
[0091] 在另一优选实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 H_y 选自由以下组成的组: (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、1H-呋唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、异喹啉-7-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、3-((二甲基氨基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-吗啉基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基和吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基。

[0092] 在另外的优选实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 Het 选自由以下组成的组: 3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基、2-((3-(二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基)-6-(三氟甲基) 吡啶-4-基、5-(三氟甲基) 吡啶-3-基、2-((二甲基氨基) 甲基)-6-(三氟甲基) 吡啶-4-基、((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-6-(三氟甲基) 吡啶-4-基、3-(叔丁基) 异噁唑-5-基、5-(叔丁基) 异噁唑-3-基、5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-(三氟甲基) 嘧啶-4-基和 5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基) 异噁唑-3-基。

[0093] 在另一特别优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 X 选自由以下组成的组: 3-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-5-(三氟甲基) 苯基、3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基、3-(三氟甲基) 苯基、3-氟-5-(三氟甲基) 苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基) 苯基、3-(三氟甲氧基) 苯基、3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基、5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-

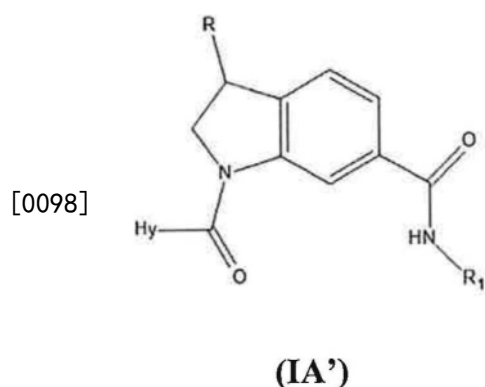
2-基)异噻唑-3-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基、4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基、4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、3-(吗啉子基甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-((二甲基氨基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基; 3-(2-吗啉子基乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基、3-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基和4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基。

[0094] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 L_1 是 $-C(O)NH-$,由式(IA)表示



[0096] 其中R、L、Hy和 R_1 如以上所定义。

[0097] 在另一优选实施方案中,本发明涉及式(IA)的化合物,其中L是 $-C(O)-$,由式(IA')表示



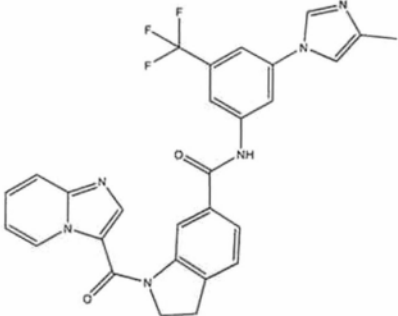
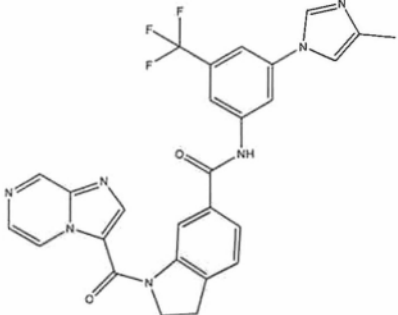
[0099] 其中R、Hy和 R_1 如以上所定义。

[0100] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式(IA')的化合物,其中 R_1 选自由3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基和3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基组成的组,和Hy选自由咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基和1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基组成的组。

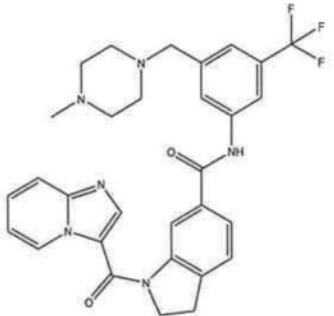
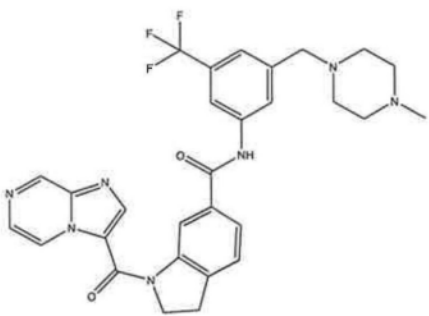
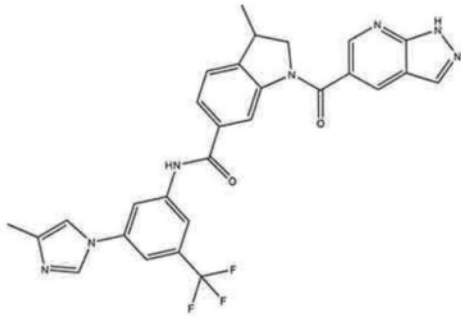
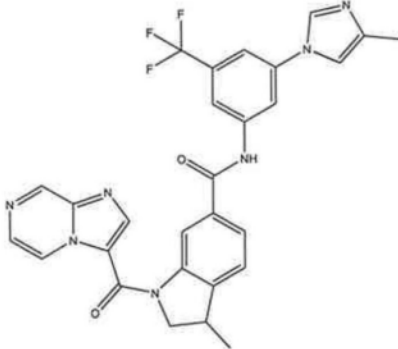
[0101] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表1中所列出的式(IA1)的化合物中的至少一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示。

[0102] 表1: 优选的式(IA')的化合物的列表

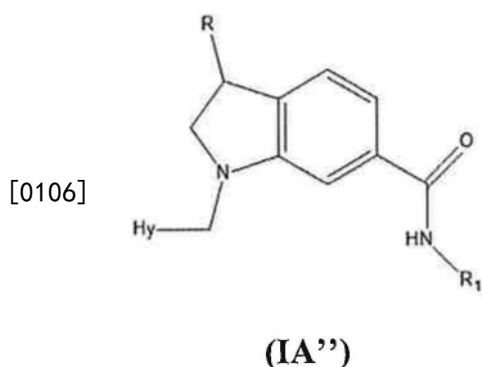
[0103]

实施例 编号	结构	化学名称
12		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)- N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰 胺
13		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羰基)- N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5- (三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰 胺

[0104]

14		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
15		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
28		3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧基)吲哚啉-6-甲酰胺
29		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

[0105] 在另一优选实施方案中,本发明涉及式(IA)的化合物,其中L是-CH₂-,由式(IA'')表示



[0107] 其中R、Hy和R₁如以上所定义。

[0108] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式(IA'')的化合物,其中R₁选自由以下组成的组:3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲氧基)苯基;3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基、5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基、4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基、4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、3-(吗啉子基甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-((二甲基氨基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基;3-(2-吗啉子基乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基、3-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基、3-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基、2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-(三氟甲基)吡啶-3-基、2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、3-(叔丁基)异噁唑-5-基、5-(叔丁基)异噁唑-3-基、5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-(三氟甲基)嘧啶-4-基和4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基,和Hy选自由以下组成的组:咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、异喹啉-7-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑并[2,3-b]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-吗啉子基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基和1H-苯并[d]咪唑-5-基。

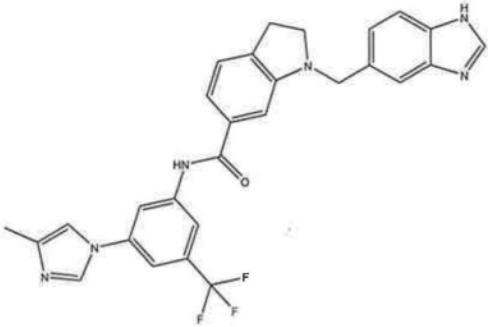
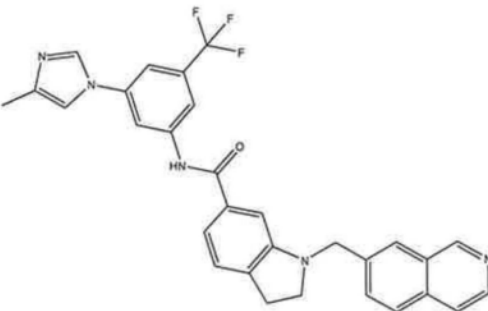
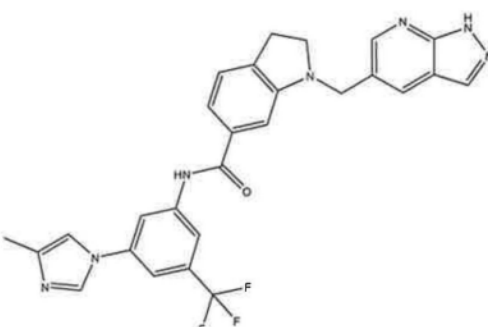
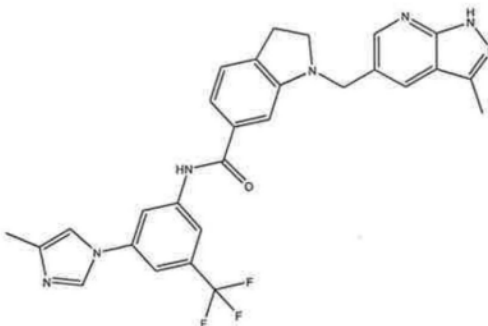
[0109] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表2中所列出的式(IA'')的化合物中的至少一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示。

[0110] 表2:优选的式(IA'')的化合物的列表

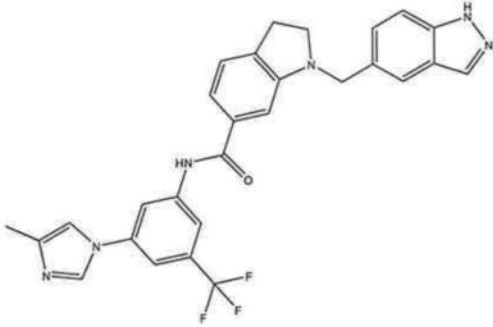
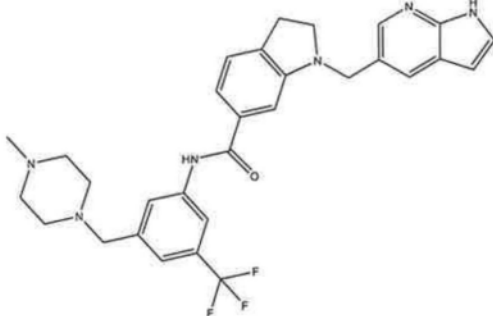
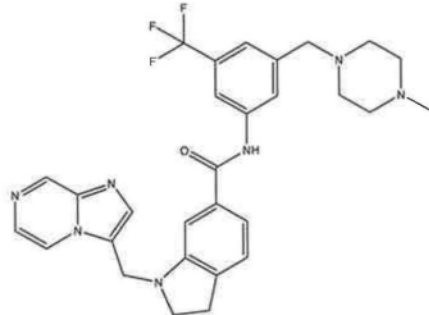
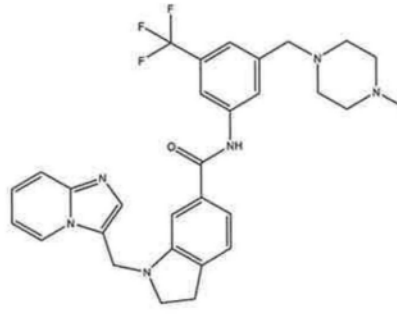
[0111]

实施例 编号	结构	化学名称
1		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
2		1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
3		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

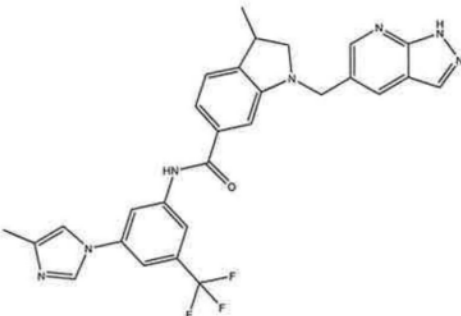
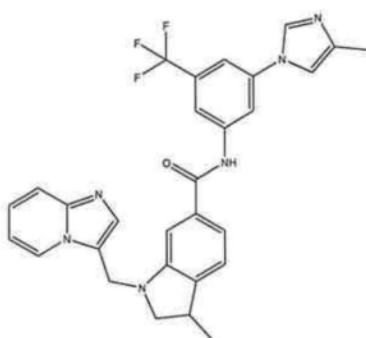
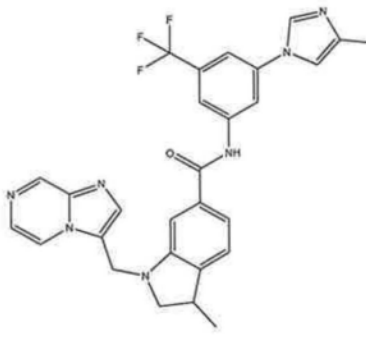
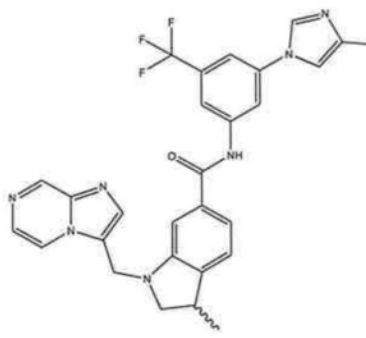
[0112]

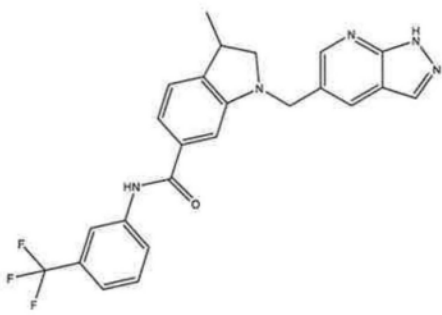
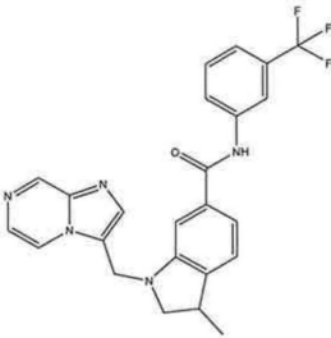
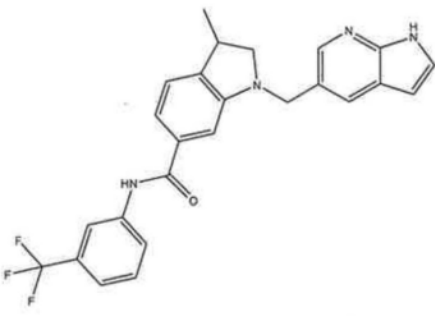
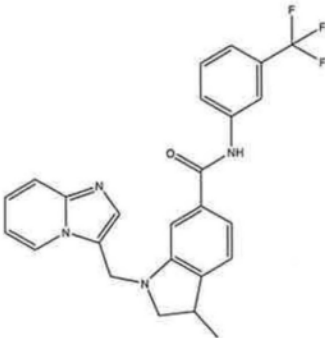
4		1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
5		1-(异喹啉-7-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
6		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
7		N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡啶-6-甲酰胺

[0113]

8		1-((1H-吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
9		1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
10		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺
11		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺

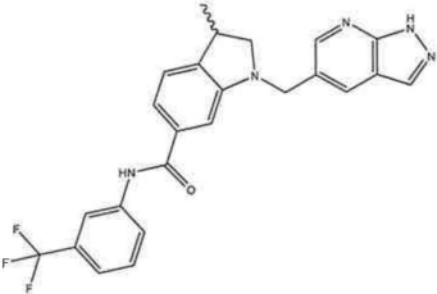
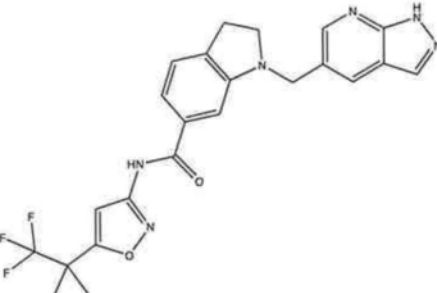
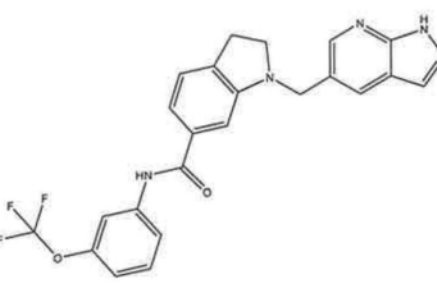
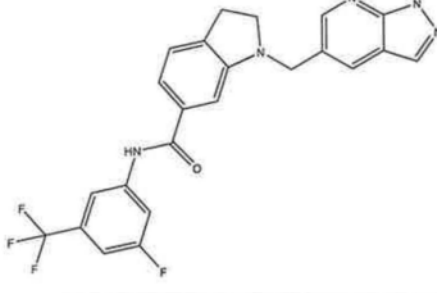
[0114]

24		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
25		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
26 外消旋体		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
27 单一对映异构体		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

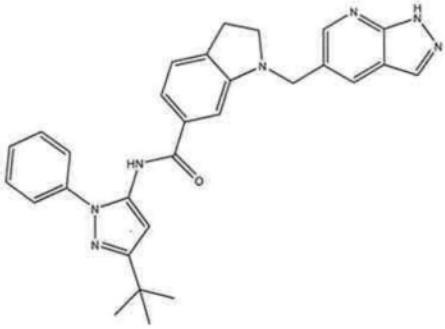
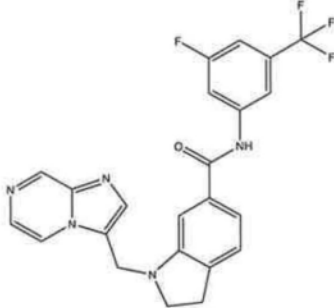
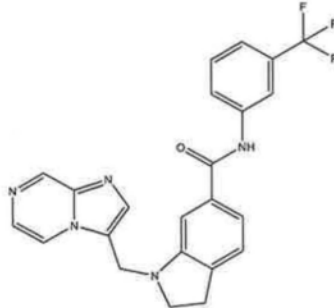
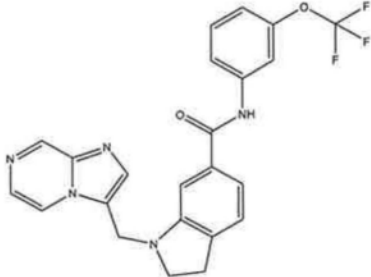
30 外消旋体		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
31		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
32		1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
33		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

[0115]

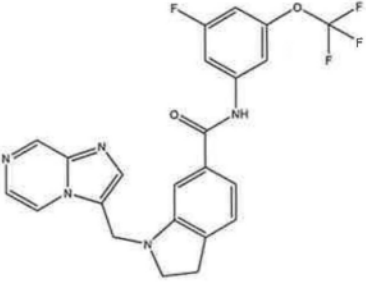
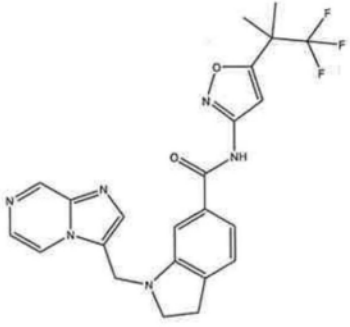
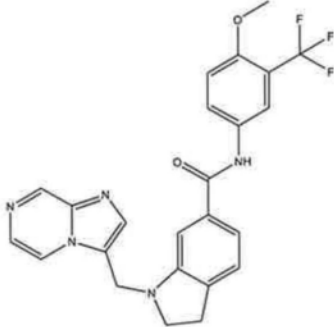
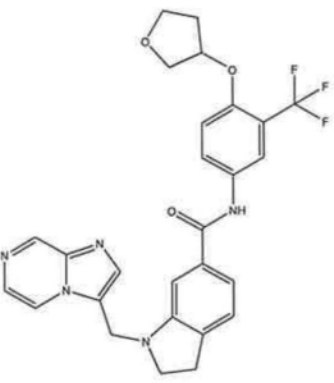
[0116]

34 单一对映异构体		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
36		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
37		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
39		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

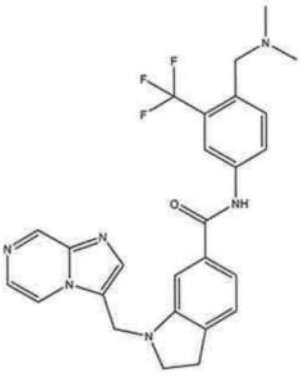
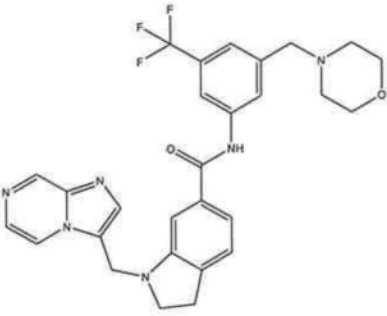
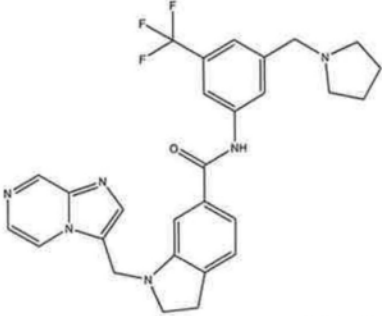
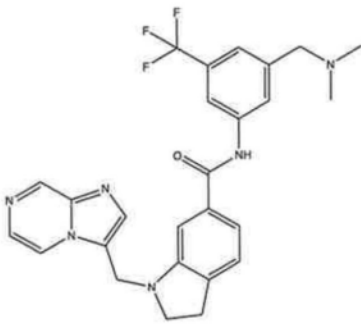
[0117]

40		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡咯啉-6-甲酰胺
41		N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡咯啉-6-甲酰胺
42		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-6-甲酰胺
43		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啉-6-甲酰胺

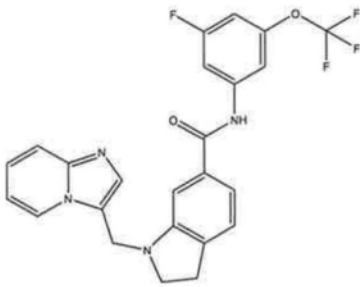
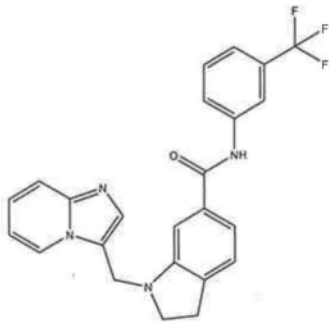
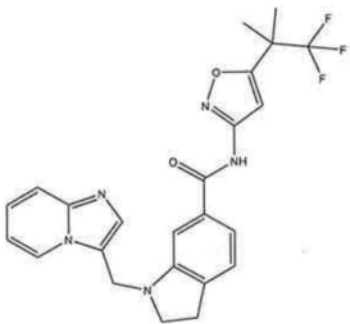
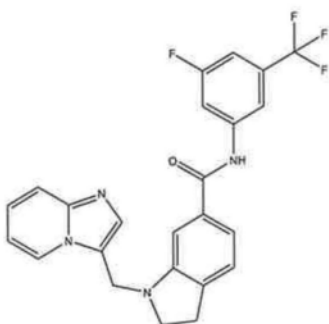
[0118]

44		N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
45		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
46		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
47		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

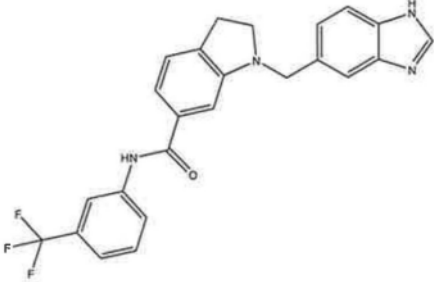
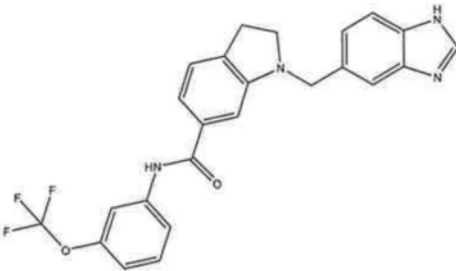
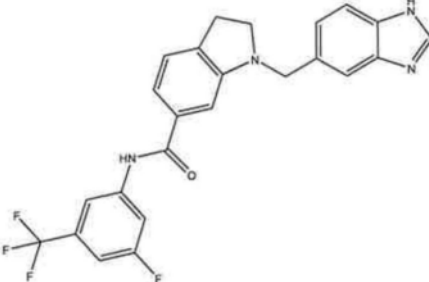
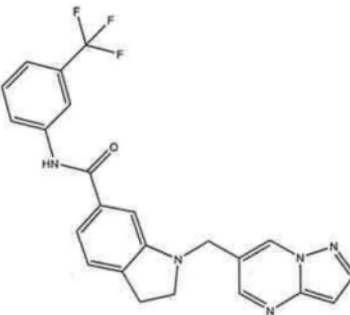
[0119]

48		N-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
49		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(吗啉子基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
50		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
51		N-(3-((二甲基氨基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺

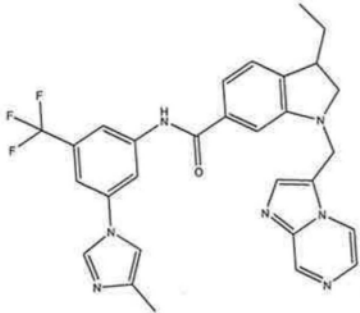
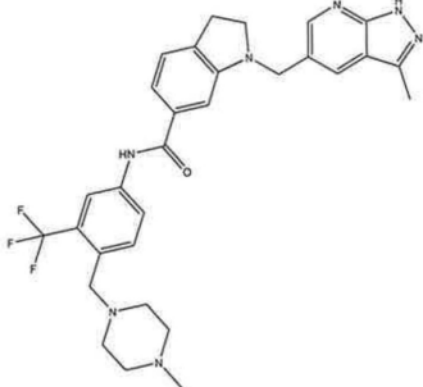
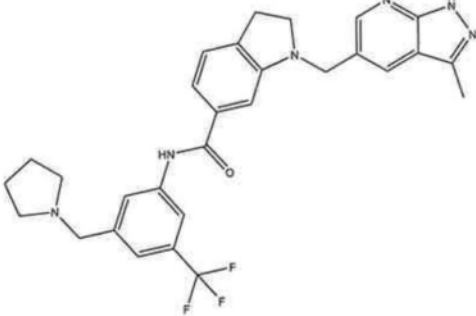
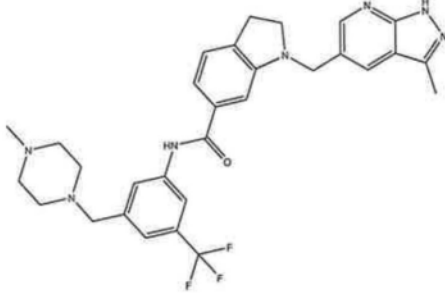
[0121]

56		N-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
57		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
58		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
59		N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺

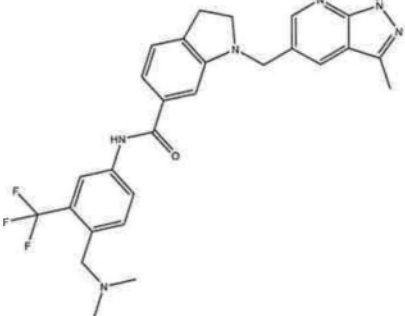
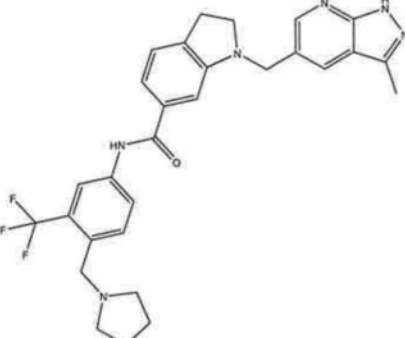
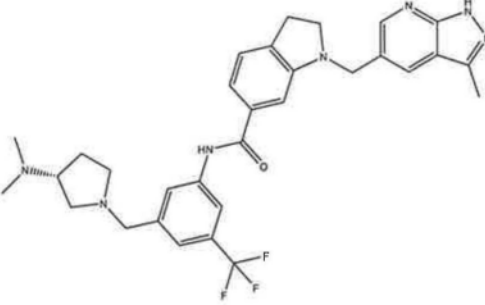
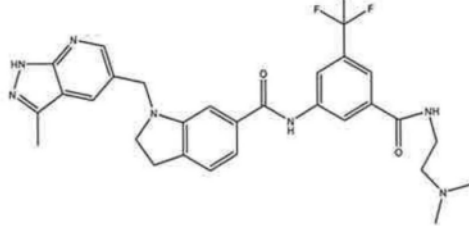
[0122]

60		1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
61		1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
62		1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
63		1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

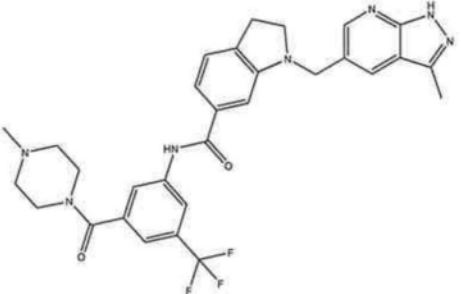
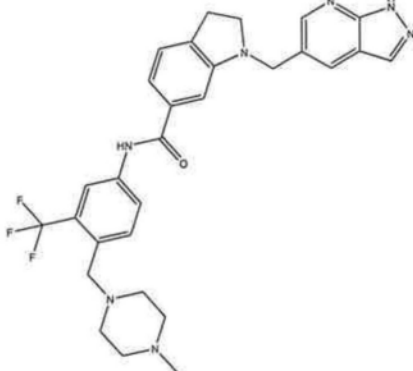
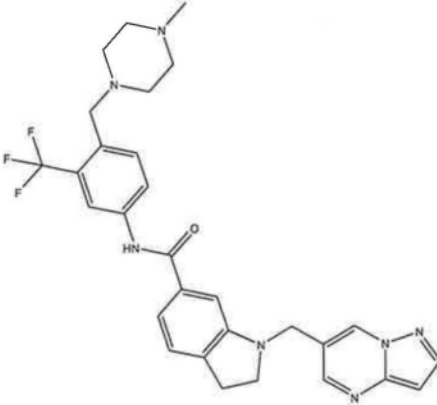
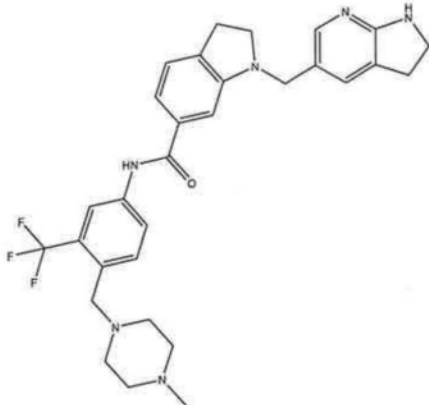
[0123]

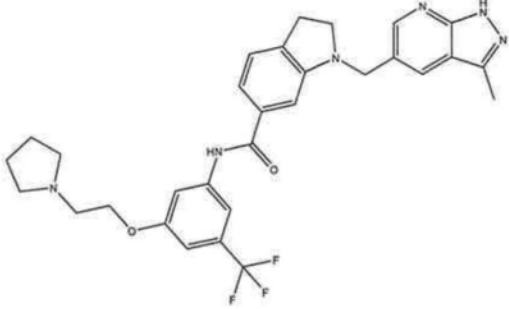
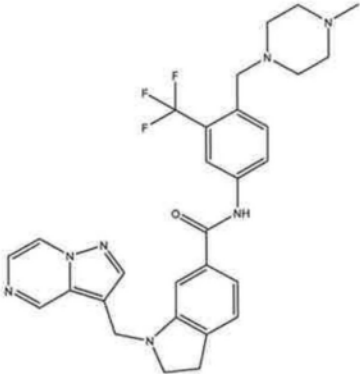
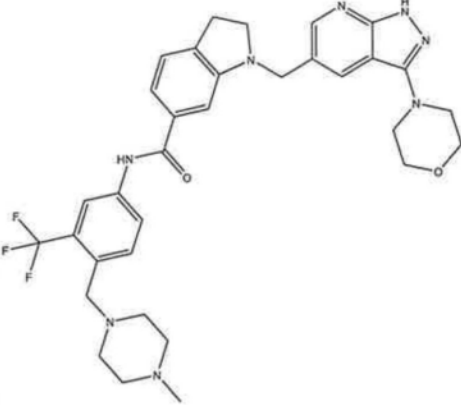
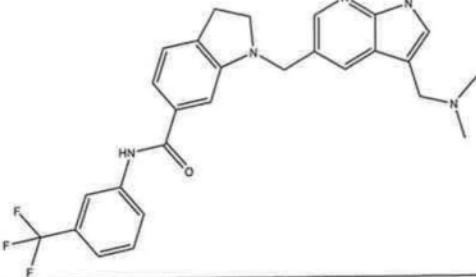
64		3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡唑啉-6-甲酰胺
65		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基吡唑-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡唑啉-6-甲酰胺
66		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡唑啉-6-甲酰胺
68		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-((4-甲基吡唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡唑啉-6-甲酰胺

[0124]

69		N-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
70		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
72		(R)-N-(3-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
73		N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酰胺

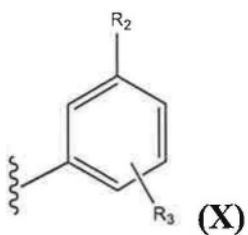
[0125]

74		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
75		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
76		N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
77		1-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

85		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺
86		N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
89		N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-((3-吗啉子基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
90		1-((3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺

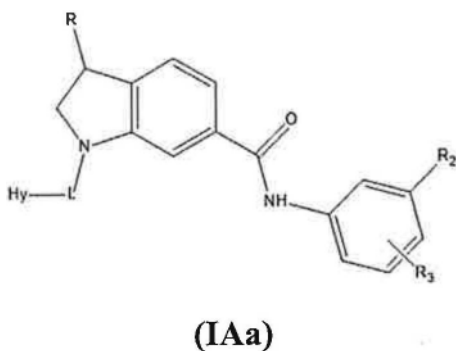
[0127] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及通式 (IA) 的化合物,其中R₁是基团X

[0128]



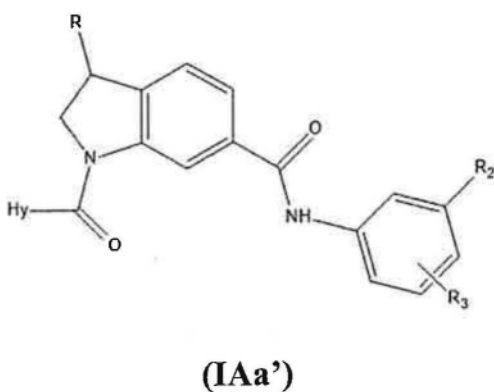
[0129] 由式 (IAa) 表示

[0130]

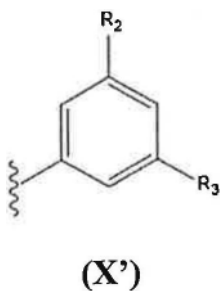
[0131] 其中R、L、Hy、R₂和R₃如以上所定义。

[0132] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及式 (IAa) 的化合物,其中L是-C(=O)-,由式 (IAa') 表示

[0133]

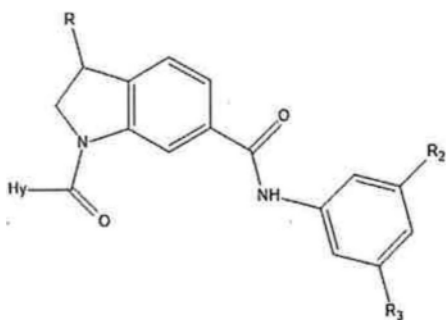
[0134] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0135] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中L是-C(=O)-, L₁是-C(=O)NH-, R₁是X'

[0136]

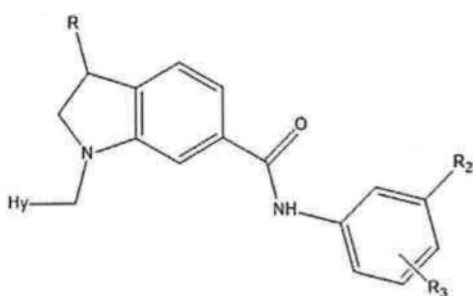


[0137] 由式 (IAa' S) 表示

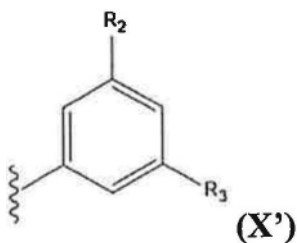
[0138]

**(IAa'S)**[0139] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0140] 在另外的特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(IAa)的化合物,其中L是-CH₂-,由式(IAa'')表示

[0141]

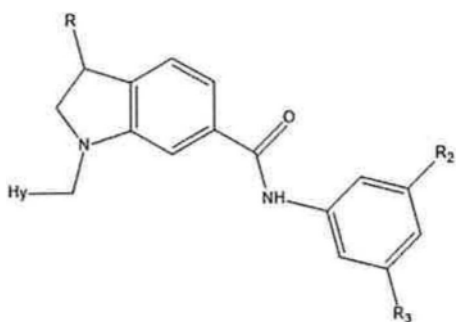
**(IAa'')**[0142] 其中R、Hy、R₁、R₂和R₃如以上所定义。[0143] 在另外的优选实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中L是-CH₂-,L₁是-C(=O)NH-,R₁是X'

[0144]

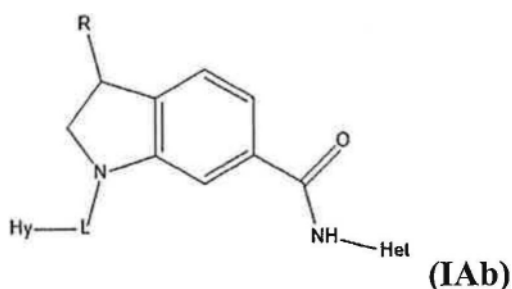
**(X')**

[0145] 由式(IAa''S)表示

[0146]

**(IAa''S)**[0147] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0148] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中L₁是-C(=O)NH-,R₁是Het,由式(IAb)表示

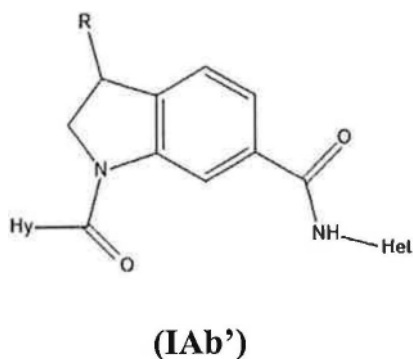
[0149]



[0150] 其中R、L、Hy和Het如以上所定义。

[0151] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及通式(IAb)的化合物,其中L是-C(=O)-,由式(IAb')表示

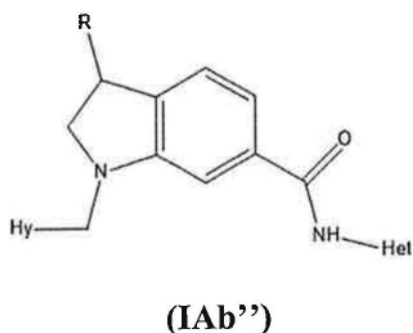
[0152]



[0153] 其中R、Hy和Het如以上所定义。

[0154] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(IAb)的化合物,其中L是-CH₂-,由式(IAb'')表示

[0155]



[0156] 其中R、Hy和Het如以上所定义。

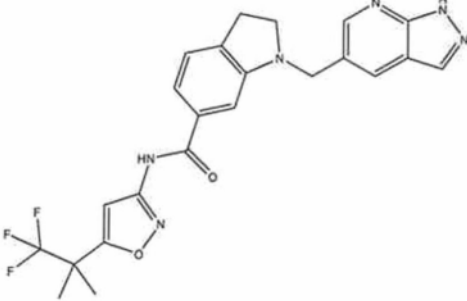
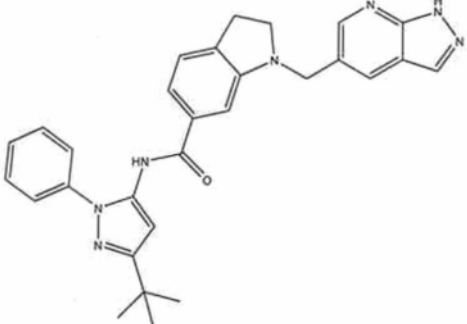
[0157] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式(IAb'')的化合物,其中Het选自由以下组成的组:3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基、2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-(三氟甲基)吡啶-3-基、2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基、3-(叔丁基)异噁唑-5-基、5-(叔丁基)异噁唑-3-基、5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-(三氟甲基)嘧啶-4-基和5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)。

[0158] 在另一优选实施方案中,本发明涉及式(IAb'')的化合物,其中Hy选自由以下组成的组:1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基和咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基。

[0159] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表3中所列出的式(IAb'')的化合物中的至少

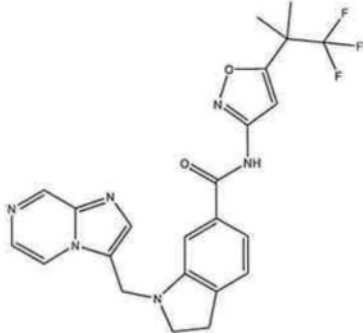
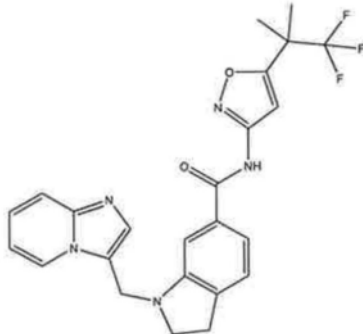
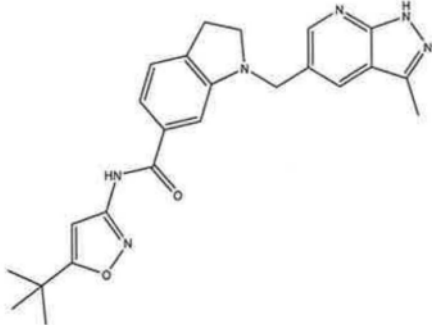
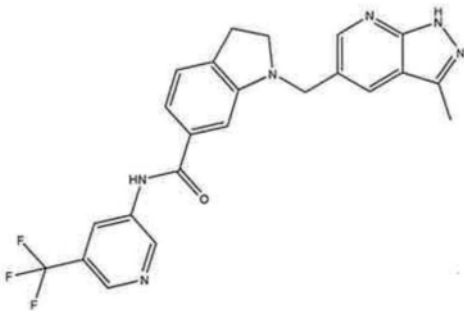
一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示。

[0160] 表3:式(IAb”)的化合物的列表

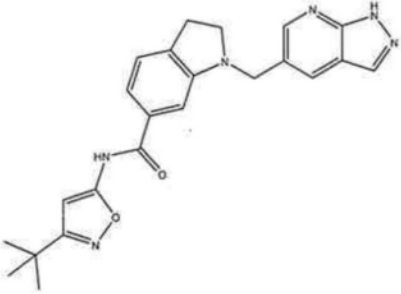
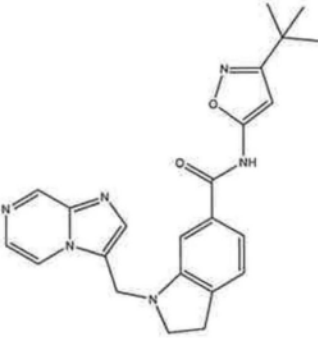
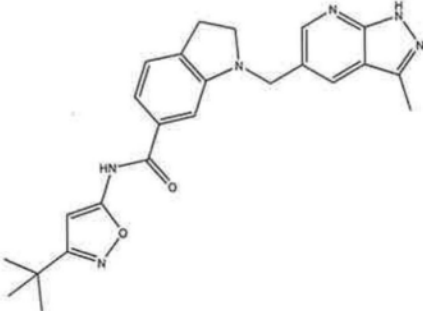
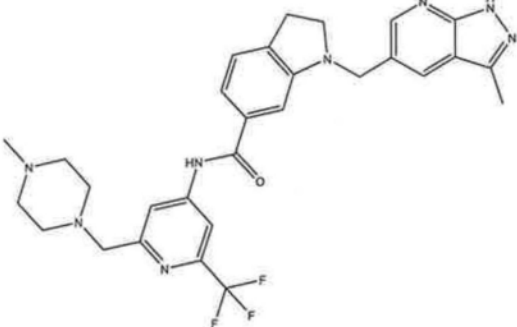
实施例 编号	结构	化学名称
36		1-((1H-吡唑并[3,4-b] 吡啶-5-基)甲基)-N-(5- (1,1,1-三氟-2-甲基丙烷 -2-基)异噁唑-3-基)吲 哚啉-6-甲酰胺
40		1-((1H-吡唑并[3,4-b] 吡啶-5-基)甲基)-N-(3- (叔丁基)-1-苯基-1H-吡 唑-5-基)吲哚啉-6-甲酰 胺

[0161]

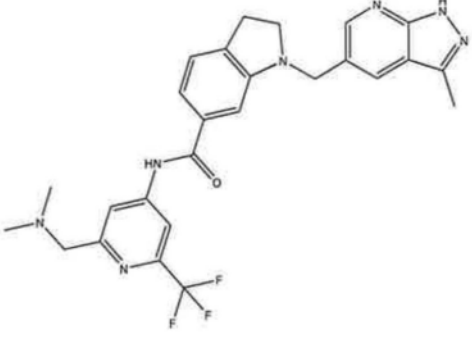
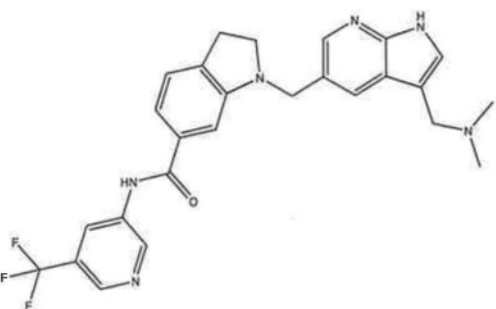
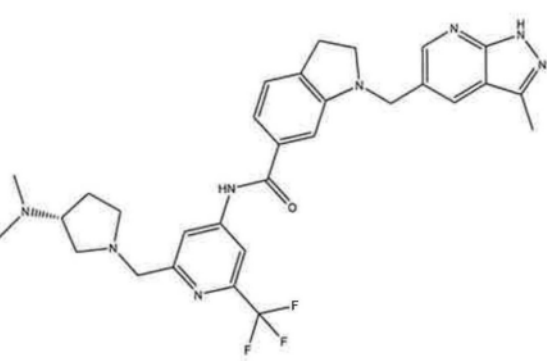
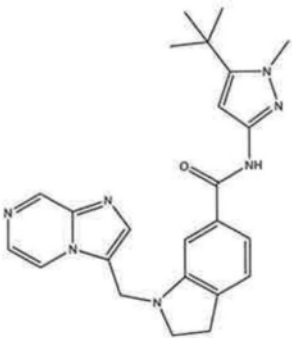
[0162]

45		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
58		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)异噁唑-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
67		N-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
71		1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺

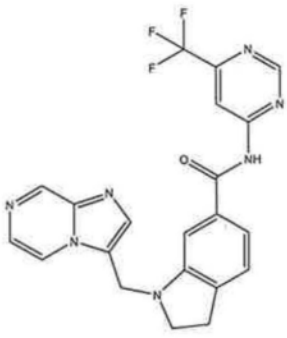
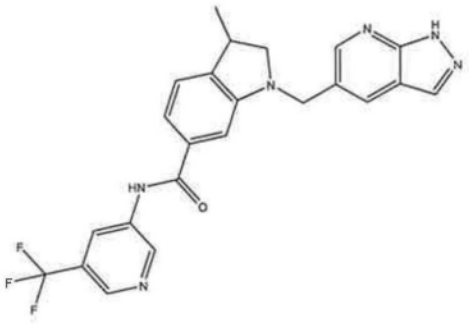
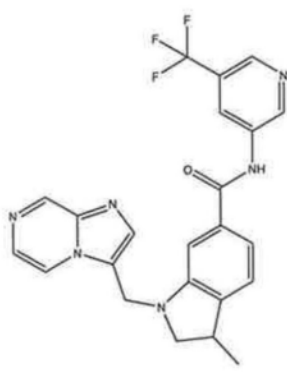
[0163]

78		1-((1H-吡唑并[3,4-b] 吡啶-5-基)甲基)-N-(3- (叔丁基)异噁唑-5-基) 吲哚啉-6-甲酰胺
79		N-(3-(叔丁基)异噁唑- 5-基)-1-(咪唑并[1,2-a] 吡嗪-3-基甲基)吲哚啉 -6-甲酰胺
80		N-(3-(叔丁基)异噁唑- 5-基)-1-((3-甲基-1H-吡 唑并[3,4-b]吡啶-5-基) 甲基)吲哚啉-6-甲酰胺
81		1-((3-甲基-1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-5-基)甲 基)-N-(2-((4-甲基哌 嗪-1-基)甲基)-6-(三 氟甲基)吡啶-4-基)吲 哚啉- 6-甲酰胺

[0164]

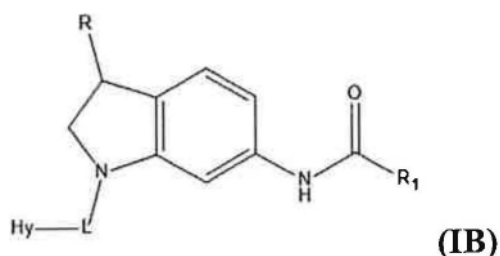
82		N-(2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡咯啉-6-甲酰胺
83		1-((3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯啉-6-甲酰胺
84		(R)-N-(2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吡咯啉-6-甲酰胺
87		N-(5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)吡咯啉-6-甲酰胺

[0165]

88		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吲哚啉-6-甲酰胺
91		1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺
92		1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺

[0166] 在另一优选实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 L_1 是-NHC(O)-,由式(IIb)表示

[0167]



[0168] 其中R、L、Hy和 R_1 如以上所定义。

[0169] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表4中所列出的式(IIb)的化合物中的至少一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示。

[0170] 表4:式(IIb)的化合物的列表

[0171]

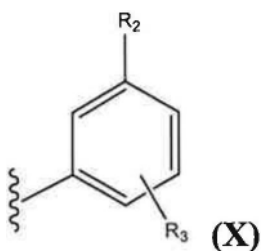
实施例 编号	结构	化学名称
16		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
17		N-(1-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
18		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
19		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
20		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羧基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0172]

21		N-(1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
22		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
23		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
35		N-(1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
38		N-(1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

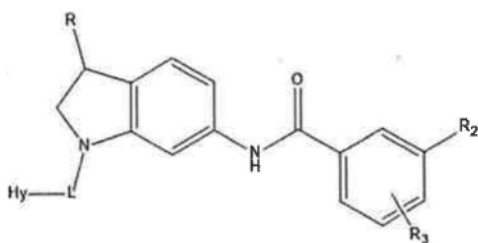
[0173] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 L_1 是 $-NHC(O)-$, R_1 是基团X

[0174]



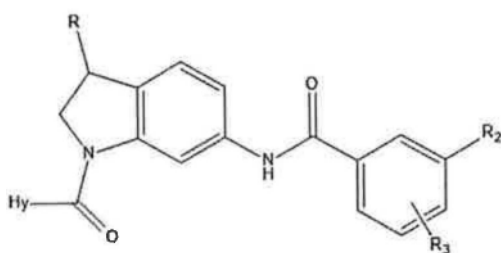
[0175] 由式(IBa)表示

[0176]

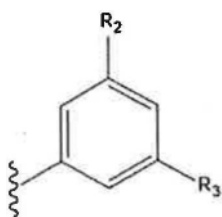
**(IBa)**[0177] 其中R、L、Hy、R₂和R₃如以上所定义。

[0178] 在另外的优选实施方案中,本发明涉及通式 (IBa) 的化合物,其中L是-C(O)-,由式 (IBa') 表示

[0179]

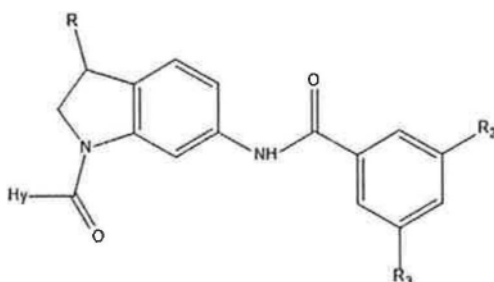
**(IBa')**[0180] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0181] 在另一优选实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中L₁是-NHC(O)-,L是-C(O)-,R₁是X'

[0182]

**(X')**

[0183] 由式 (IBa' S) 表示

[0184]

**(IBa'S)**[0185] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0186] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式 (IBa' S) 的化合物,其中R₂是三氟甲基;R₃是4-甲基-1H-咪唑-1-基和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基;和Hy选自由1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基和1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基组成的组。

[0187] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表5中所列出的式(1Ba' S)的化合物中的至少一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示。

[0188] 表5:式(1Ba' S)的化合物的列表

[0189]

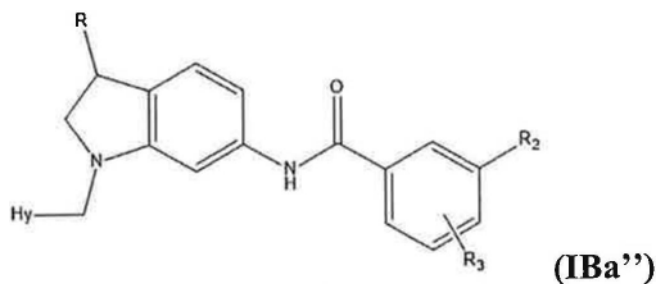
实施例 编号	结构	化学名称
19		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
20		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0190]

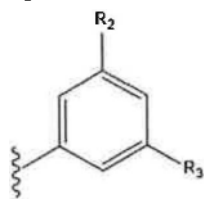
21		N-(1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基)吲哚啉-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
16		N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0191] 在另一特别优选的实施方案中,本发明涉及式(1Ba)的化合物,其中L是-CH₂- ,由式(1Ba'')表示

[0192]

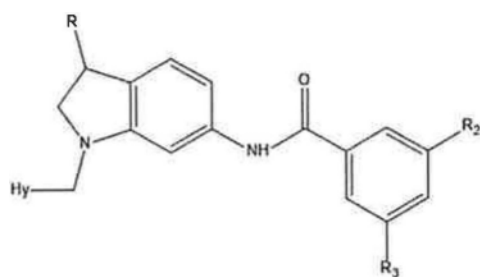
[0193] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0194] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中L₁是-NHC(O)-,L是-CH₂-,R₁是X'

[0195]



[0196] 由式(IBa''S)表示

[0197]

[0198] 其中R、Hy、R₂和R₃如以上所定义。[0199] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式(IBa''S)的化合物,其中R₂是三氟甲基;R₃是H或选自由4-甲基-1H-咪唑-1-基和4-(甲基哌嗪-1-基)甲基组成的组;和Hy选自由咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基;苯并[d]噻唑-6-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基和1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基组成的组。

[0200] 根据优选实施方案,本发明涉及以下表6中所列出的式(IBa''S)的化合物中的至少一种及其药学上可接受的盐。这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性,如表7中所示

[0201] 表6:式(IBa''S)的化合物的列表

[0202]

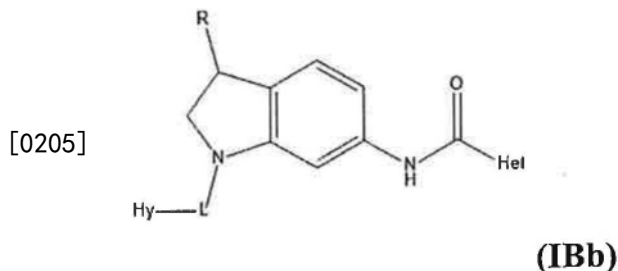
实施例 编号	结构	化学名称
17		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
18		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0203]

22		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
23		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
35		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺
38		N-(1-(4-(4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-基)-3-((4-甲基-1H-咪唑并[5,1-b]噻唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

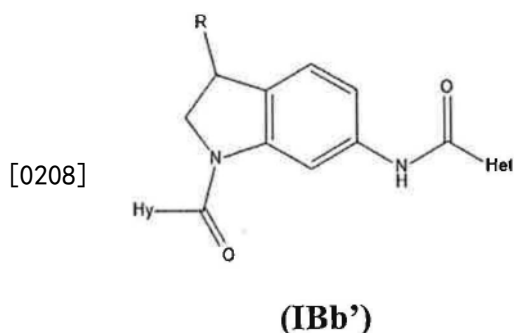
[0204] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 L_1 是 $-NHC(O)-$, R_1 是

Het, 由式 (IBb) 表示



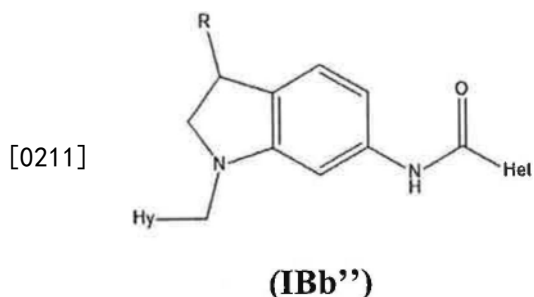
[0206] 其中R、L、Hy和Het如以上所定义。

[0207] 在另一优选实施方案中, 本发明涉及通式 (IBb) 的化合物, 其中L是 $-C(=O)-$, 由式 (IBb') 表示



[0209] 其中R、Hy和Het如以上所定义。

[0210] 在另一优选实施方案中, 本发明涉及通式 (IBb) 的化合物, 其中L是 $-CH_2-$, 由式 (IBb'') 表示



[0212] 其中R、Hy和Het如以上所定义。

[0213] 应清楚地理解, 本发明的任意化合物可以被多于一个通式所涵盖。例如, 但不限于此, 化合物可以被式 (IA'') 和式 (IAb'') 两者涵盖, 因为它们具有均为 CH_2 的L以及均为 $-C(=O)NH-$ 的 L_1 。

[0214] 本发明的化合物, 包括以上所列出的所有化合物, 可以使用以下通用方法和程序或通过使用本领域普通技术人员容易获得的稍加修改的方法由容易获得的起始原料制备。虽然可以在本文中示出或描述本发明的具体实施方案, 但本领域技术人员将认识到, 可以使用本文所描述的方法或通过使用其他已知方法、试剂和起始原料来获得本发明的所有实施方案或方面。当给出典型的或优选的方法条件 (即反应温度、时间、反应物的摩尔比率、溶剂、压力等) 时, 除非另有说明, 否则也可以使用其他方法条件。虽然最佳反应条件可以根据所使用的特定反应物或溶剂而变化, 但这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序容易地确定。

[0215] 在一些情况下,根据一般化学原理,在需要时采用通常已知的保护基团(PG)来遮蔽或保护敏感性或反应性部分(Protective group in organic syntheses,第3版,T.W.Greene,P.G.M.Wuts)。

[0216] 已出人意料地发现本发明的式(I)的化合物有效地抑制受体DDR1和DDR2两者。有利地,受体DDR1和DDR2的抑制可以导致涉及DDR受体的疾病或病症的有效治疗。

[0217] 在该方面,现在已发现本发明的式(I)的化合物具有表示为对DDR1和DDR2的抑制常数 K_i 低于80nM的抑制性药物效价,如本实验部分中所示。优选地,本发明的化合物具有低于50nM的对DDR1和DDR2的 K_i 。甚至更优选地,本发明的化合物具有低于25nM的对DDR1和DDR2的 K_i 。

[0218] 另外,已发现本发明的式(I)的化合物对DDR1和DDR2受体任一者的亲和力和对DDR1和DDR2受体任一者的抑制活性两者在结合(以 K_i 表示)和基于细胞的测定(以 IC_{50} 表示)中分别低于约80nM,如本实验部分所示。优选地,本发明的化合物具有低于50nM的对DDR1和DDR2受体的 K_i 和/或 IC_{50} 。甚至更优选地,本发明的化合物具有低于25nM的对DDR1和DDR2受体的 K_i 和/或 IC_{50} 。

[0219] 在一个方面,本发明涉及根据以上所公开的任意实施方案的式(I)的化合物,其用于用作药物。

[0220] 在优选实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其用于治疗与DDR失调相关的疾病、障碍、或病症。

[0221] 在另一方面,本发明涉及如以上所描述的式(I)的化合物在制备用于治疗与DDR失调相关的障碍的药物中的用途。

[0222] 在优选实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防和/或治疗与DDR受体机制相关的疾病、障碍或病症。在一个实施方案中,本发明涉及可用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍、或病症的式(I)的化合物。

[0223] 如本文中所使用的,术语“纤维化”或“纤维化障碍”是指与细胞和/或纤维连接蛋白和/或胶原的异常积累和/或成纤维细胞募集增加相关的病症,并且包括但不限于单个器官或组织,诸如心脏、肾脏、肝脏、关节、肺、胸膜组织、腹膜组织、皮肤、角膜、视网膜、肌肉骨骼和消化道的纤维化。

[0224] 优选地,如以上所描述的式(I)的化合物可用于治疗和/或预防纤维化,诸如肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、动脉纤维化和系统性硬化。

[0225] 更优选地,如以上所描述的式(I)的化合物用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。

[0226] 在一个方面,本发明还涉及用于预防和/或治疗与DDR受体机制相关的障碍的方法,所述方法包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的如以上所描述的式(I)的化合物。

[0227] 在另外的方面,本发明涉及如以上所描述的式(I)的化合物用于治疗与DDR受体机制相关的障碍的用途。

[0228] 在另一方面,本发明涉及如以上所描述的式(I)的化合物在制备用于治疗与DDR受体机制相关的障碍的药物中的用途。

[0229] 在另外的方面,本发明涉及用于预防和/或治疗与DDR受体1和2的失调相关的障碍

或病症的方法,所述方法包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的如以上所描述的式(I)的化合物。

[0230] 在另外的方面,本发明涉及如以上所描述的式(I)的化合物用于治疗与DDR受体1和2失调相关的疾病、障碍或病症的用途。

[0231] 如本文所使用的,关于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其他药学活性剂的“安全和有效量”意指足以治疗患者的病症但足够低以避免严重副作用的化合物的量,并且其仍可以由技术人员常规确定。

[0232] 可以将式(I)的化合物给予一次或根据给药方案给予,其中在给定时间段内以不同的时间间隔给予多个剂量。典型的日剂量可以根据所选择的给药途径而变化。

[0233] 本发明还涉及药物组合物,其包含与至少一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的根据任意其实施方案的式(I)的化合物。

[0234] 在一个实施方案中,本发明涉及与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物的药物组合物,这些载体或赋形剂例如是在Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,第XVII版,Mack Pub.,N.Y.,U.S.A中描述的那些。

[0235] 本发明的化合物和它们的药物组合物的给药可以根据患者的需要来完成,例如,口服、经鼻、肠胃外(皮下、静脉内、肌内、胸骨内和通过输注)和通过吸入。

[0236] 优选地,将本发明的化合物口服或通过吸入给予。

[0237] 在一个优选实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是固体口服剂型,诸如片剂、软胶囊、胶囊、胶囊型片剂、颗粒剂、锭剂和整装散剂。

[0238] 在一个实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是片剂。

[0239] 可以将本发明的化合物单独给予或与各种药学上可接受的载体、稀释剂(诸如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和已知的赋形剂(包括悬浮剂、增溶剂、缓冲剂、粘结剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、矫味剂、润滑剂等)组合给予。

[0240] 在另外的实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是液体口服剂型,诸如水性和非水性溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这样的液体剂型还可以含有合适的已知惰性稀释剂诸如水和合适的已知赋形剂诸如防腐剂、润湿剂、甜味剂、矫味剂以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的药剂。

[0241] 在另外的实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是可吸入配制剂,诸如可吸入粉剂、含推进剂的计量气雾剂或不含推进剂的可吸入制剂。

[0242] 对于作为干燥粉剂给药,可以利用由现有技术已知的单剂量或多剂量吸入器。在该情况下,可以将粉剂填充在明胶、塑料或其他胶囊、药筒或泡罩包装中或填充在储器中。

[0243] 可以将对本发明的化合物化学上惰性的稀释剂或载体,例如乳糖或适用于改进可呼吸级分的任意其他添加剂添加至本发明的粉末状化合物中。

[0244] 含有推进剂气体诸如氢氟烃的吸入气雾剂可以含有呈溶液或分散形式的本发明的化合物。推进剂驱动的制剂还可以含有其他成分,诸如共溶剂、稳定剂和任选地其他赋形剂。

[0245] 包含本发明的化合物的不含推进剂的可吸入制剂可以呈在水性、醇性或水醇性介质中的溶液剂或混悬剂的形式,并且它们可以通过由现有技术已知的喷射或超声喷雾器或通过软雾喷雾器递送。

[0246] 可以将本发明的化合物作为单独的活性剂或与其他药物活性成分组合给予。

[0247] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素,尤其包括待治疗的特定疾病、症状的严重程度、给药途径等。

[0248] 本发明还涉及包含药物组合物的装置,该药物组合物包含呈单剂量或多剂量干燥粉剂吸入器或定量吸入器的形式的根据本发明的式(I)的化合物。

[0249] 以上针对式(I)的化合物所描述的所有优选基团或实施方案可以彼此组合并且经必要的变更也适用。

[0250] 本发明的化合物,包括以上所列出的所有化合物,可以使用以下通用方法和程序或通过使用本领域普通技术人员容易获得的稍加修改的方法由容易获得的起始原料制备。虽然可以在本文中示出或描述本发明的具体实施方案,但本领域技术人员将认识到,可以使用本文所描述的方法或通过使用其他已知方法、试剂和起始原料来获得本发明的所有实施方案或方面。当给出典型的或优选的方法条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比率、溶剂、压力等)时,除非另有说明,否则也可以使用其他方法条件。虽然最佳反应条件可以根据所使用的特定反应物或溶剂而变化,但这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序容易地确定。

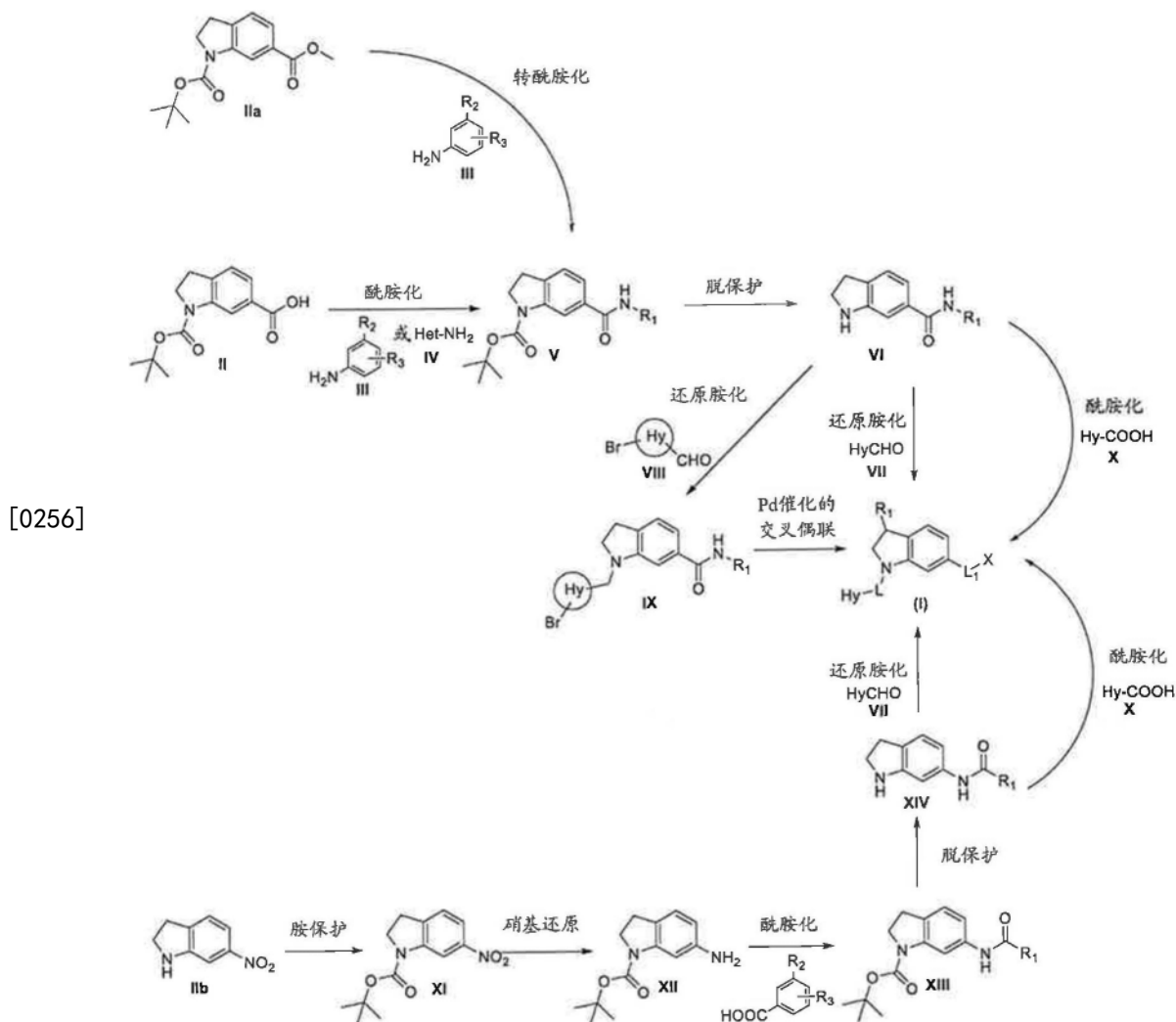
[0251] 因此,以下所描述并在以下方案中报告的方法不应被视为限制可用于制备本发明的化合物的合成方法的范围。

[0252] 式(I)的化合物,包括所有化合物或上文所列出的化合物中的至少一种,通常可以根据以下所示方案中详述的程序,使用通常已知的方法制备。

[0253] 在本发明的第一实施方案中,其中 R_1 、L、 L_1 、Hy和X如以上所定义的式(I)的化合物可以如方案1中所描述那样制备。

[0254] 式(I)的化合物可以如根据后文所描述的方案1制备,提供用于制备所有实施例的至少一种非限制性合成路线。

[0255] 方案1



[0257] 根据方案1, 中间体V可以在从中间体II开始的一步合成之后, 在合适的酰胺偶联反应条件下制备。例如, 可以使中间体II在试剂诸如T3P或HATU (其使羧酸配偶物活化用于随后与胺反应) 的存在下与适当的胺III或IV反应; 在合适的有机溶剂诸如DCM或DMF中与有机碱诸如DIPEA或TEA并且通常在大约室温的温度反应达几小时至过夜的时间。可替代地, 中间体III可以通过使中间体II在TCFH和1-甲基咪唑的存在下反应以得到瞬时活化的酰基咪唑啉鎓中间体, 可以使该酰基咪唑啉鎓中间体与适当的胺III或IV在合适的溶剂诸如DMF中在室温反应来获得。

[0258] 在不同的方法中,可以在中间体IIa与适当的胺III之间进行直接转酰胺化以获得中间体V,使用例如丁基锂作为碱,在合适的有机溶剂诸如THF或二噁烷中并且在范围从室温至-78°C的温度进行几个小时。

[0259] 中间体V可以通过在酸性条件诸如三氟乙酸下在合适的溶剂诸如但不限于DCM中在室温将BOC-保护的胺脱保护几个小时而转化成中间体VI,并且随后中间体VI可以与适当的醛VII通过在合适的溶剂诸如DCM或EtOH中在酸诸如乙酸和配位剂诸如钛酸四异丙醇酯(如果需要的话)的存在下用合适的脱水剂诸如 Mg_2SO_4 (如果需要的话)在室温用合适的还原剂诸如 $Na(OAc)_3BH$ 或 $NaCNBH_3$ 施加还原胺化条件而转化成式(I)的化合物。

[0260] 不同地,式(I)的化合物可以在使羧酸配偶物活化的试剂诸如TBTU或HATU或T3P的存在下,在有机碱诸如DIPEA或TEA的存在下,在合适的有机溶剂诸如DCM或DMF中并且在通

常约室温的温度,由中间体VI经由与适当的羧酸X的酰胺化条件来制备。

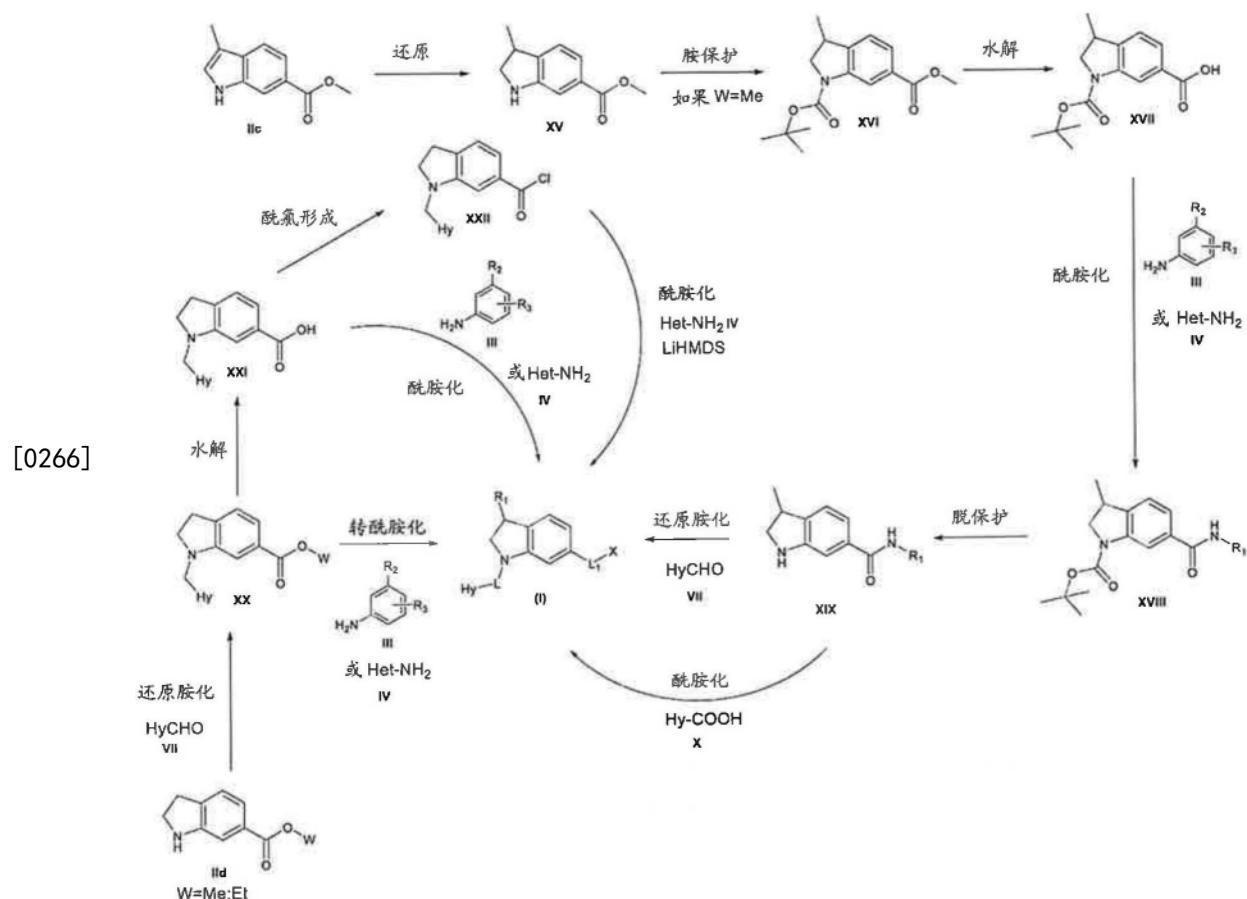
[0261] 在不同的方法中,式(I)的化合物可以由中间体VI通过如下获得:施加如以上所描述的还原胺化条件与适当的溴代醛VII以得到中间体IX,随后使用合适的钯催化剂诸如RuPhos Pd G3,在合适的溶剂诸如二噁烷和合适的碱诸如LiHMDS中,在合适的温度例如80℃,采用合适的胺的钯催化交联条件。

[0262] 中间体XII可以由中间体IIb如此制备:在室温使用合适的保护剂诸如但不限于Boc酸酐,在合适的溶剂诸如DCM或DMF和合适的碱诸如DIPEA或TEA中,用合适的促进剂诸如DMAP保护胺,随后在室温使用合适的氢源诸如H₂在合适的溶剂诸如乙酸乙酯中用合适的催化剂诸如钯/碳还原硝基基团。中间体XII可以经历施加以上所描述的合适的酰胺化条件与适当的羧酸的酰胺化,随后如以上所描述那样进行Boc脱保护以得到中间体XIV,可以使中间体XIV在如以上所描述的还原胺化条件下与适当的醛VII反应以得到式(I)的化合物。

[0263] 不同地,中间体XIV可以经历使用以上所描述的条件与适当的羧酸X的酰胺化以获得式(I)的化合物。

[0264] 在另一实施方案中,式(I)的化合物可以根据方案2制备。

[0265] 方案2



[0267] 根据方案2,中间体XV可以由中间体IIc如此制备:使用合适的氢源,例如三乙基硅烷,在酸性条件诸如三氟乙酸下,在合适的有机溶剂诸如THF中并且在通常约0℃的温度施加还原条件达几小时至过夜的时间。可以对中间体XV进行几小时至过夜的时间的胺保护,以在适当的保护基团诸如BOC酸酐的存在下,用合适的有机碱诸如DIPEA或TEA,用合适的活化剂诸如DMAP,在合适的有机溶剂诸如DCM中,并且在通常约室温的温度得到中间体XVI。

[0268] 酯XVI的水解可以在碱性条件诸如氢氧化锂中,在合适的有机溶剂诸如MeOH中,并且在通常约室温的温度进行。中间体XVIII可以在合适的酰胺偶联反应条件下由中间体XVI制备。例如,可以使中间体XVII在使羧酸配偶物活化用于随后与胺诸如T3P或HATU反应的试剂的存在下,用有机碱诸如DIPEA或TEA,在合适的有机溶剂诸如DCM或DMF中,并且在通常约室温的温度与适当的胺III或IV反应几小时至过夜的时间。

[0269] 可以通过在适当的酸性条件诸如三氟乙酸下,在合适的溶剂诸如但不限于DCM中在室温将BOC-保护的胺脱保护几个小时而将中间体XVIII转化成中间体XIX。

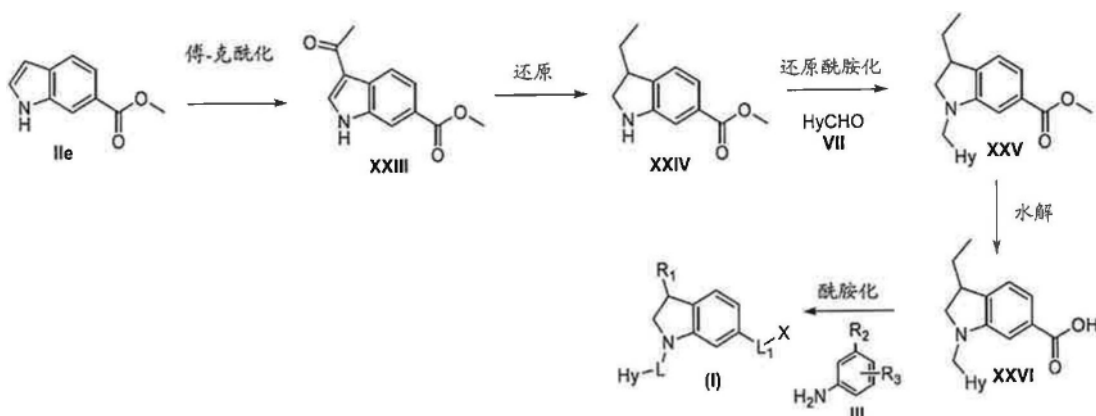
[0270] 然后式(I)的化合物可以在如以上所描述的合适的酰胺偶联条件下由中间体XIX与适当的羧酸X获得。可替代地,中间体XIX可以通过用合适的还原剂诸如Na(OAc)₃BH或NaCNBH₃,在合适的溶剂诸如DCM或EtOH中,在酸诸如乙酸和配位剂诸如钛酸四异丙酯(如果需要的话)的存在下,用适当的脱水剂诸如Mg₂SO₄(如果需要的话),在室温施加还原胺化条件,用适当的醛VII转化成式(I)的化合物。

[0271] 在不同的方法中,中间体XXI可以使用以上所描述的条件由中间体Iid与适当的醛VII进行还原胺化,随后在室温使用适当的水性无机碱诸如LiOH或NaOH在合适的溶剂诸如MeOH或EtOH中进行酯的水解来制备。

[0272] 式(I)的化合物可以由中间体XX如此获得:使用合适的碱诸如丁基锂或LDA,在合适的有机溶剂诸如THF或二噁烷中,在范围从室温至-78℃的温度用适当的胺III或IV施加转酰胺化条件几个小时。可替代地,可以由中间体XXI在合适的酰胺偶联反应条件下与适当的胺III或IV在使羧酸配偶物活化用于随后与胺诸如T3P或HATU反应的试剂的存在下,用有机碱诸如DIPEA或TEA,在合适的有机溶剂诸如DCM或DMF中,并且在通常约室温的温度达几小时至过夜的时间来获得式(I)的化合物。在不同的方法中,可以由中间体XXI通过使用适当的氯化剂诸如亚硫酸氯或草酰氯,在适当的溶剂诸如DCM中,在例如范围从0℃至室温的温度施加酰氯形成条件,随后在适当的温度诸如-78℃在适当的溶剂诸如THF中例如用LiHMDS处理胺IV来进行酰胺化而获得式(I)的化合物。

[0273] 在另外的实施方案中,式I的化合物可以根据方案3制备。

[0274] 方案3



[0276] 根据方案3,中间体XXIII可以由中间体IIe,使用适当的路易斯酸诸如AlCl₃,在适当的溶剂诸如DCM中用适当的酰氯诸如乙酰氯施加傅-克(Friedel-Craft)酰化条件来制备。可以使用合适的氢源,例如三乙基硅烷,在酸性条件诸如三氟乙酸下,在合适的有机溶剂诸如THF中并且在通常约0℃的温度达几小时至过夜的时间来进行中间体XXIII的还原,

以获得中间体XXIV。可以通过用合适的还原剂诸如 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 或 NaCNBH_3 ,在合适的溶剂诸如DCM或EtOH中,在酸诸如乙酸和配位剂诸如钛酸四异丙酯(如果需要的话)的存在下,用适当的脱水剂诸如 Mg_2SO_4 (如果需要的话),在室温施加还原胺化条件,将中间体XXIV用适当的醛VII转化成中间体XXV。酯XXV的水解可以在碱性条件诸如氢氧化锂中,在合适的有机溶剂诸如MeOH中,并且在通常约室温的温度进行。可以从中间体XXVI出发,在适当的氯化试剂诸如 POCl_3 或亚硫酰氯的存在下在溶剂诸如吡啶或DCM中在5℃或室温以得到相应的酰氯,将其在室温用适当的胺III在合适的溶剂诸如DCM中直接处理来获得式(I)的化合物。

[0277] 通过以下实施例说明本申请中所描述的本发明的各个方面,这些实施例并不意味着以任意方式限制本发明。

[0278] 实施例和中间体的制备

[0279] 化合物的化学名称由PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21用Structure To Name Place IUPAC Name生成。

[0280] 在实验部分中未描述其合成的所有试剂是可商购的、或是已知的化合物或可以由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[0281] 在随后的程序中,起始原料中的一些通过“中间体”或“实施例”编号来识别,在步骤编号上注明。这仅用于帮助熟练的化学师而提供。

[0282] “相似”或“类似”程序意指这样的程序可以涉及微小变化,例如反应温度、试剂/溶剂量、反应时间、后处理条件或色谱纯化条件。

[0283] 缩写-含义

[0284] t_r = 保留时间;Boc = 叔丁氧羰基; $(\text{BOC})_2\text{O}$ = Boc酸酐,二碳酸二叔丁酯;TEA = 三乙胺;HATU = (二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺鎓六氟磷酸盐;TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐;DMAP = 4-二甲基氨基吡啶;DMF = 二甲基甲酰胺;EtOAc = 乙酸乙酯;ee = 对映异构体过量;RT或rt = 室温;THF = 四氢呋喃; SOCl_2 = 亚硫酰氯;DCM = 二氯甲烷;MeOH = 甲醇;LCMS = 液相色谱/质谱;HPLC = 高压液相色谱;PrepHPLC = 制备型高效液相色谱;Int. = 中间体;TLC = 薄层色谱;d-DMSO = 氘代二甲亚砜。NMR = 核磁共振;DIPEA = N,N-二异丙基乙胺;UPLC = 超高效液相色谱;tBu XPhos = 2-(2-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ = [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);STAB = 三乙酰氧基硼氢化钠; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = 乙酸钯(II);AcOH = 乙酸;Py = 吡啶;T3P = 丙烷磷酸环酐; NaBH_3CN = 氰基硼氢化钠; Na_2SO_4 = 硫酸钠;pTLC = 制备型薄层色谱;FCC = 快速柱色谱;nBuLi = 正丁基锂;ACN = 乙腈; NaHCO_3 = 碳酸氢钠的15%或饱和溶液(饱和水溶液);RuPhos Pd G3: (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II),第3代,SCX = 强阳离子交换;SFC = 超临界流体色谱;SM = 起始原料;eq. = 当量。

[0285] Xphos Pd G2 = (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II),第2代;Xphos Pd G3 = (2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II),第3代。

[0286] 通用实验细节和方法

[0287] NMR表征:

[0288] 在400MHz(质子频率)下操作的Varian MR-400光谱仪上记录 ^1H NMR光谱,其配备

有：用于逆向检测的自屏蔽Z-梯度线圈5mm 1H/nX宽带探头、氘数字锁定通道单元、具有激发偏置频移的正交数字检测单元，可替代地，在Bruker Avance III HD 400MHz或Bruker Fourier 300MHz上记录¹H NMR光谱。化学位移报告为相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的 δ 值，以ppm为单位。耦合常数(J值)以赫兹(Hz)为单位给出，并且多重度使用以下缩写报告(s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br=宽峰，nd=未确定)。

[0289] 在一些情况下，来自酰胺键或胺键(可交换质子)的信号NH不可见。在一些情况下，吡啶环的CH₂的信号可能被遮挡在水的信号下或在DMSO的信号下。在一些情况下，来自吡咯烷或1-甲基哌嗪环的CH₂的信号可能被遮挡在水或DMSO的信号下。在少数情况下，来自CH₃基团的信号可能被遮挡在水或DMSO的信号下。

[0290] LC/UV/MS分析方法

[0291] 估计LC/MS保留时间受 ± 0.5 min的实验误差的影响。

[0292] 方法1：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从80%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0293] 方法2:Acquity UPLC HSS C18柱，100x2.1mm，1.8 μ m(加保护柱)，维持在40℃。流动相：MeCN(0.1%甲酸)在水(0.1%甲酸)中，从5%至95%，在5.6min内。流速：0.4ml/min。波长：210-400nm DAD.UPLC+Waters DAD+Waters SQD2，单四极杆UPLC-MS

[0294] 方法3：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从95%至20%，在4.75min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0295] 方法4：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50 mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从90%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0296] 方法5：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从70%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0297] 方法6:Acquity CSH C18柱，50mm x 2.1mm 1.7 μ m，维持在40℃；流动相：洗脱液B(MeCN/水95:5+0.05% HCOOH)在洗脱液A(水/MeCN 95:5+0.05% HCOOH)中，从1%至99.9%，在1.5min内。流速：1mL/min。波长：210-400nm DAD.UPLC+Waters PDA+Waters QDA。

[0298] 方法7：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从80%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0299] 方法8：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(无甲酸)在MeCN(无甲酸)中，从60%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-340nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0300] 方法9：**Kinetex®**XB-C18柱，4.6x50mm，2.6 μ m，维持在25℃。流动相：水(0.1%甲酸)在MeCN(0.1%甲酸)中，从60%至5%，在3.90min内；流速：1.0ml/min；波长：190-350nm DAD.Dionex UHPLC Ultimate 3000，带有DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC质谱仪。

[0301] 方法10: **Kinetex®**XB-C18柱, 4.6x50 mm, 2.6 μ m, 维持在25℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从70%至5%, 在3.90min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-350nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC质谱仪。

[0302] 方法11: **Kinetex®**XB-C18柱, 4.6x50mm, 2.6 μ m, 维持在25℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从80%至5%, 在3.90min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-340nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0303] 方法12: **Kinetex®**XB-C18柱, 4.6x50 mm, 2.6 μ m, 维持在25℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从75%至5%, 在3.90min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-340nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus

[0304] 方法13: ACQUITY UPLC BEH C8柱, 42.1x150mm, 1.7 μ m, 维持在55℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从80%至10%, 在7.00min内; 流速: 0.5ml/min; 波长: 190-340nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0305] 方法14: **Kinetex®**XB-C18柱, 4.6x50 mm, 2.6 μ m, 维持在25℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从50%至5%, 在3.90min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-350nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC-质谱仪

[0306] 方法15: Gemini-NX C18柱, 4.6x150 mm, 3 μ m, 维持在35℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从80%至5%, 在8.50min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-340nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus。

[0307] 方法16: **Kinetex®**XB-C18柱, 4.6x50mm, 2.6 μ m, 维持在25℃。流动相: 水 (0.1% 甲酸) 在MeCN (0.1% 甲酸) 中, 从60%至5%, 在3.90min内; 流速: 1.0ml/min; 波长: 190-340nm DAD。Dionex UHPLC Ultimate 3000, 带有DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC质谱仪。

[0308] 方法20: Acquity UPLC BEH C18, 100x2.1mm, 1.7 μ m, 维持在40℃。流动相: MeCN (0.1% 甲酸) 在水 (0.1% 甲酸) 中, 从5%至80%, 在1.5min内; 流速: 1.5ml/min; 波长: 210-400nm DAD。Acquity H-Class UPLC, 带有PDA检测器和Qda

[0309] 方法21: Acquity BEH UPLC柱, 2.1x50mm, 1.7 μ m, 维持在40℃。流动相: MeCN (0.03% 氨) 在水 (0.03% 氨) 中, 从8%至97%, 在1.5min内; 流速: 0.8ml/min; 波长: 210-400nm DAD。Acquity H-Class UPLC, 带有PDA检测器和QDa。

[0310] 方法22: Waters Sunfire C18柱, 4.6x50mm, 3.5 μ m, 维持在40℃。流动相: 在水中的MeCN+10mM碳酸氢铵, 从5至95%, 在2.5min内。流速: 2.0ml/min。波长: 210-400nm DAD。Waters 2795分离模块+Waters DAD+Micromass ZQ, 单四极杆LC-MS

[0311] 手性超临界流体色谱(SFC)分离方案

[0312] 使用Waters Thar Prep100制备型SFC系统 (P200 CO₂泵, 2545改性剂泵, 2998UV/VIS检测器, 具有堆叠进样模块的2767液体处理器) 通过超临界流体色谱(SFC) 实现化合物的非对映异构体分离。Waters 2767液体处理器用作自动进样器和级分收集器。基于在未改性或碱性条件下的甲醇、乙醇或异丙醇溶剂体系选择适当的等度方法。所使用的标准SFC方法是改性剂、CO₂、100mL/min、120巴背压, 40℃柱温。在碱性条件下所使用的改性剂是二乙胺 (0.1% V/V)。在酸性条件下所使用的改性剂是甲酸 (0.1% V/V) 或三氟乙酸 (0.1% V/V)。SFC纯化由Waters Fractionlynx软件通过在210-400nm下监测并且在收集阈值 (典型地

260nm) 下触发来控制。通过SFC (具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统) 分析收集的级分。通过真空离心浓缩含有期望产物的级分。

[0313] 超临界流体色谱-质谱分析条件:

[0314] 方法17: 在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS, 使用YMC AMYLOSE-C柱, 用45% IPA/CO₂ (具有0.1% 二乙胺), 在100mL/min, 120巴背压, 40℃柱温等度运行。

[0315] 方法18: SFC-MS在Gilson制备型LC系统 (Gilson Pump-333; Gilson151; Gilson Valvemat 6位置) 上, 使用Lux C1 (21.2mm x250mm, 5μm) 柱, 在21mL/min、30℃柱温以等度运行 (50:50 己烷:EtOH, 0.2% v/v NH₃) 进行。

[0316] 方法19: SFC-MS在Gilson制备型LC系统上使用Lux C1 (4.6mm x250mm, 5μm) 柱, 在1mL/min、30℃柱温以等度运行 (50:50 己烷:EtOH, (0.2% v/v NH₃) 进行。

[0317] 在未描述起始原料的制备的情况下, 这些起始原料是可商购的、在文献中已知的、或本领域技术人员使用标准程序容易获得的。所有溶剂均购自商业来源并且不经另外的纯化来使用。

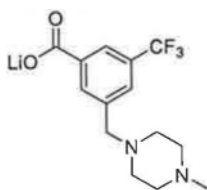
[0318] 除非另有说明, 否则制备型HPLC使用反相 (C18) 制备型HPLC在碱性条件 (ACN+0.1% NH₃, H₂O+0.1% NH₃) 和酸性条件 (ACN+0.1% FA, H₂O+0.1% FA) 两者下进行, 在最后一种情况下, 将残余物用NaHCO₃ (15% 水溶液) 研磨, 然后将沉淀物通过肖特 (Schott) 漏斗过滤, 用水冲洗, 转移至小瓶并且在室温高真空干燥过夜, 或者可替代地利用SCX (NH) 来获得产物的游离碱。

[0319] 薄层色谱在Merck硅胶60F254 TLC板上进行。制备型薄层色谱 (pTLC) 用Uniplat 1000微米或500微米硅胶板进行。

[0320] 除非文中另有说明, 否则快速色谱 (FCC) 在Interchim PuriFlash 450和520Plus 系统或Isolera™快速纯化系统上使用预装填的硅胶柱进行。

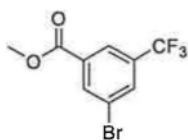
[0321] 中间体的制备

[0322] 3-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基]-5-(三氟甲基) 苯甲酸锂-中间体1的制备



[0323]

[0324] 步骤1; 3-溴-5-(三氟甲基) 苯甲酸甲酯-中间体2



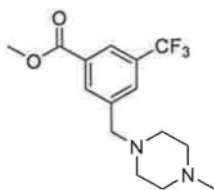
[0325]

[0326] 在0℃, 向3-溴-5-(三氟甲基) 苯甲酸 (75.0g, 279mmol) 在MeOH (282mL) 中的溶液中滴加SOCl₂ (81.0mL, 1115mmol)。接下来, 将反应混合物在回流下搅拌过夜, 其后在真空下去除挥发物。向残余物中添加水 (200mL) 并且将水层用EtOAc (2×250mL) 萃取。将合并的有机层用NaHCO₃的饱和溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩, 以提供标题化合物 (74.5g, 94%)。

[0327] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (dt, J=1.8, 0.8Hz, 2H), 8.13 (td, J=1.6, 0.8Hz,

1H), 3.90 (s, 3H)。

[0328] 步骤2; 3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯-中间体3



[0329]

[0330] 将中间体2 (47.5g, 168mmol)、Cs₂CO₃ (164g, 503mmol)、三氟((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾 (potassium 1-methyl-4-trifluoroboratomethylpiperazine, 40.6g, 184.6mmol) 悬浮于THF (100mL) 和水 (11mL) 的混合物中。将悬浮液脱气, 然后添加Pd (OAc)₂ (3.76g, 16.8mmol) 和XPhos (16.0g, 33.5mmol) 并且将反应在80℃进行24h。将反应混合物用水 (100mL) 稀释并且用EtOAc (2×150mL) 萃取。将合并的有机相浓缩并且在真空下干燥, 以提供粗品, 将其通过柱色谱法用DCM/MeOH 9:1洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (25.3g, 48%)。

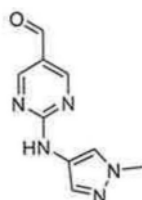
[0331] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.07 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.15 (s, 3H)。

[0332] 步骤3; 3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸锂-中间体1

[0333] 将中间体3 (25.3g, 80.0mmol) 溶解在MeOH (700mL) 中。向反应混合物中添加1M LiOH溶液 (3.8g, 160mL) 并且在RT搅拌过夜。将溶剂在真空下去除并且将粗原料用乙醚 (2×) 研磨并过滤。收集固体, 以得到标题化合物 (26.0g, 100%)。

[0334] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.32 (s, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[0335] 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲醛-中间体4的制备



[0336]

[0337] 步骤1; 2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲醛-中间体4

[0338] 将2-氯嘧啶-5-甲醛 (50mg, 0.351mmol) 溶解于THF (3.5) 中, 然后添加1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (41mg, 0.421mmol)、TEA (0.1ml, 0.719mmol) 和THF (3.5mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物以添加DCM和盐水淬灭。分离各相并且将水层用DCM (×2) 洗涤。将所有合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将粗原料通过FCC用己烷/乙酸乙酯1:1洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (35mg, 39%)。

[0339] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.92-8.79 (m, 2H), 7.99 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

[0340] 3-(吗啉子基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体5的制备

[0341]



[0342] 步骤1; 4-(3-硝基-5-(三氟甲基)苄基)吗啉—中间体6

[0343]

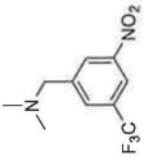
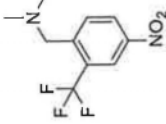
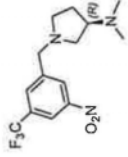


[0344] 将3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醛 (150mg, 0.685mmol) 和吗啉 (0.066mL, 0.753mmol) 溶解于DCM (6.8mL) 中, 添加异丙醇钛 (IV) (389.4mg, 1.37mmol) 和乙酸。将反应混合物在室温搅拌1h。添加STAB (290mg, 1.37mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌, 直到LCMS指示起始原料消耗。将反应混合物在DCM与饱和NaHCO₃ (水溶液) 之间分配, 并且将混合物通过硅藻土床过滤。将水相用2×DCM萃取, 并且将合并的有机相用饱和NaCl水溶液 (水溶液) 洗涤, 分离并且在真空下浓缩, 以得到标题化合物 (197mg, 99%)。

[0345] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H)

[0346] 使合适的相应胺反应, 如对于中间体6步骤1所描述那样制备以下化合物。

[0347]

中间体 编号	化学 名称	结构	醛量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
7	N,N-二甲基-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)甲 胺		0.20 g	84 mg, (37%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 - 8.37 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.29 (s, 6H) LCMS (方法 21) t _R = 1.50 min, m/z 249 [M+H] ⁺
8	N,N-二甲基-1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)甲 胺		0.125 g	132 mg (Y=93%)	SCX 柱	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) LCMS (方法 21) t _R = 1.58 min, m/z 249 [M+H] ⁺
44	(R)-N,N-二甲基-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-胺		0.75 g	0.78 g (Y=72%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), {3.86 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.53 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H). LCMS(方法 20): t _R 0.81 m/z 318 [M+H] ⁺

[0348] 步骤2;3-(吗啉子基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体5

[0349] 向钯(10%,在碳上)(10wt%)中添加中间体6(153mg,0.527mmol)在乙醇(5ml)中

的溶液。将烧瓶抽空并且用氩气(×3)吹扫,然后抽空并且用氢气(×3)吹扫。将反应混合物在室温搅拌,直到LCMS指示起始原料消耗。将反应混合物用DCM稀释并且通过硅藻土过滤。将滤饼用DCM洗涤,并且将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(134mg,98%)。

[0350] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.44-3.43 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H)。

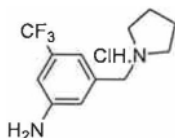
[0351] 从先前在步骤1中描述的合适的相应中间体7和8开始,如对于中间体5步骤2所描述那样制备以下化合物。

[0352]

中间体 编号	化学名称	结构	硝基衍生物 的量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
9	3-((二甲基 氨基)甲基)- 5-(三氟甲 基)苯胺		0.084 g	0.067 g (Y=91%)	不经进一步纯化而使用	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.24 - 2.24 (m, 6H) LCMS (方法 B) t _R = 1.26 min, m/z 219 [M+H] ⁺
10	4-((二甲基 氨基)甲基)- 3-(三氟甲 基)苯胺		0.13 g	104 mg (Y=90%)	不经进一步纯化而使用	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.24 (s, 6H) LCMS (方法 B) t _R = 1.26 min, m/z 174 [M+H] ⁺
45	(R)-1-(3-氨 基-5-(三氟 甲基)苄基)- N,N-二甲基 吡咯烷-3-胺		0.78 g	0.71 g (Y=99%)	不经进一步纯化而使用	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (dd, J=6.8, 8.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H) LCMS (方法 21) t _R : 1.22 min, m/z 288 [M+H] ⁺

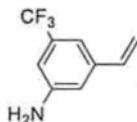
[0353] 3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体11的制备

[0354]



[0355] 步骤1; 3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯胺-中间体12

[0356]



[0357] 将3-氨基-5-溴三氟甲苯 (2.50g, 10.4mmol, 1.00eq)、乙烯基硼酸频哪醇酯 (2.10mL, 12.5mmol, 1.20eq)、XPhos PdG3 (441mg, 0.521mmol, 0.05eq)、XPhos (497mg, 1.04mmol, 0.1eq) 和 K_3PO_4 (5527mg, 26.0mmol, 2.5eq) 的混合物悬浮于1,4-二噁烷 (45mL) 和水 (5mL) 中。将反应混合物用氩气鼓泡15min, 然后在80℃搅拌1.5h。使反应混合物冷却至室温并且在水与EtOAc之间分配。将水相用2×EtOAc萃取, 并且将合并的有机相用饱和NaCl (水溶液) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并且浓缩。将残余物通过FCC用在环己烷中的EtOAc 0-30% 洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (1.54g, 79%)。

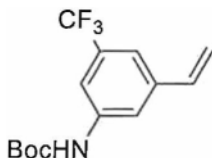
[0358] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (dd, $J=11.0$, 17.5Hz, 1H), 5.75 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.86 (brs, 2H)

[0359] 使合适的相应溴化物反应, 如对于中间体12步骤1中所描述那样制备以下中间体C。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下, 在修改涉及色谱纯化条件 (例如prepHPLC或快速色谱) 或催化剂 (例如XPhos Pd G3或XPhos Pd G2) 的情况下, 表中报告了这样的变化。

中间体 编号	中间体 化学名称	结构	溴化物 的量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
[0360] 46	3-(三氟甲基)-4-乙 烯基苯胺		2.5 g	1.12g, (Y=57%)	FCC	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=2.5$, 8.5 Hz, 1H) 5.58 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=1.0$, 11.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H)

[0361] 步骤2; N-[3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯基]氨基甲酸叔丁酯-中间体13

[0362]

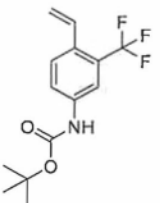


[0363] 向中间体12 (500mg, 2.67mmol, 1.00eq) 和二碳酸二叔丁酯 (0.77mL, 3.34mmol, 1.25eq) 的混合物中添加甲苯 (5mL)。将反应混合物在100℃搅拌19h, 然后冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物用庚烷稀释并且部分地浓缩, 导致致密沉淀物的形成。将悬浮液在真空下过滤, 以提供标题化合物 (488mg, 64%)。将滤液在真空下浓缩, 并且将残余物通过

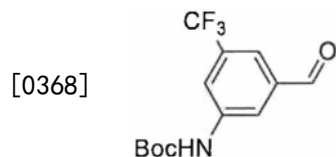
FCC用在环己烷中的EtOAc0-10%洗脱来纯化,以得到标题化合物(150mg,20%)。合并产量=638mg,84%。

[0364] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=11.0$, 17.5Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

[0365] 如对于中间体13步骤2中所描述那样制备以下中间体47。

中间体 编号	中间体 化学名称	结构	胺的量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
[0366] 47	(3-(三氟甲基)-4-乙烯基苯基)氨基甲酸叔丁酯		1.12 g	1.91 (>100%)	FCC	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)

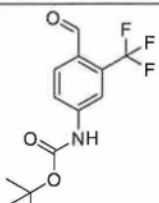
[0367] 步骤3;N-[3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酸叔丁酯-中间体14



[0369] 在-78℃,向中间体13(488mg,1.70mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液通臭氧30min,此时观察到浅蓝色。添加二甲基硫醚(0.62mL,8.49mmol,5.00eq),并且使反应混合物温热至室温并且搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过柱色谱法在硅胶(乙酸乙酯/环己烷,0至20%)上纯化,以得到标题化合物(278mg,57%)。

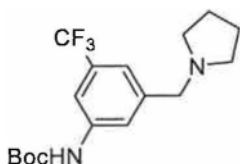
[0370] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

[0371] 如对于中间体14步骤3中所描述那样制备以下中间体48。

中间体 编号	化学名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
[0372] 48	(4-甲酰基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯		1.72 g	1.19 g, (Y=39%)	FCC	LCMS (方法 20) $t_R=1.59$ min, m/z [M-H] ⁻ =288

[0373] 步骤4;N-[3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酸叔丁酯-中间体15

[0374]



[0375] 向中间体14 (140mg, 0.484mmol, 1.00eq) 在DCM (3.5mL) 中的溶液中添加吡咯烷 (440μL, 0.532mmol, 1.10eq)、乙酸 (83μL, 1.45mmol, 3.00eq) 和异丙醇钛 (IV) (290μL, 0.968mmol, 2.00eq)。将反应混合物在室温搅拌1h。添加STAB (205mg, 0.968mmol, 2.00eq), 并且将反应混合物在室温搅拌另外1.5h。将反应混合物在饱和NaHCO₃ (水溶液) 与EtOAc之间分配。将水相用3×EtOAc重新萃取, 并且将合并的有机相用水、饱和NaCl (水溶液) 洗涤, 分离并且在真空下浓缩, 以提供标题化合物。

[0376] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。

[0377] 如对于中间体15步骤4中所描述那样制备以下中间体49。在接下来的步骤中使用中间体49而无需进一步纯化。

[0378]

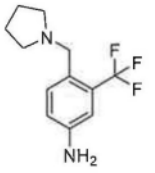
中间体 编号	化学 名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	分析数据
49	(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯		0.3 g	0.3 g (Y=89%)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 1.82 - 1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)

[0379] 步骤5; 3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体11

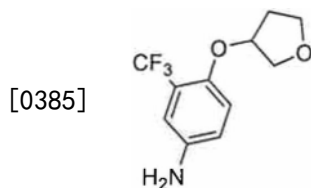
[0380] 向中间体15 (186mg, 0.540mmol, 1.0eq) 在MeOH (3.0ml) 中的溶液中添加在二噁烷中的4MHC1 (0.41ml, 1.62mmol, 3.0eq)。将反应混合物在室温搅拌2h。添加另一份在二噁烷中的4MHC1 (0.41mL, 1.62mmol, 3.00eq), 并且将反应混合物在室温搅拌另外4h。添加在二噁烷中的4MHC1 (0.41mL, 1.62mmol, 3.00eq), 并且将反应混合物搅拌另外12h。将反应混合物在真空下浓缩, 以得到标题化合物的HCl盐 (140mg, 90%)。

[0381] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H)

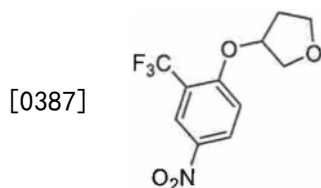
[0382] 如对于中间体11步骤5中所描述那样制备以下中间体50。

中间体 编号	化学名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	分析数据
[0383] 50	4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯胺		0.31 g	0.28 g. HCl 盐 (Y>100%)	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 4H)

[0384] 4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯胺-中间体16的制备



[0386] 步骤1; 3-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)四氢呋喃-中间体17



[0388] 在惰性气氛下,将氢化钠(60%,在矿物油中,158mg,6.60mmol)添加至3-羟基四氢呋喃(0.53g,6.00mmol)在乙腈(13ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1h,然后一次性添加2-氟-5-硝基三氟甲苯(0.69mL,5.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌,直到LCMS指示起始原料消耗。将反应混合物在水与DCM之间分配,并且将水相用DCM($\times 2$)重新萃取。将合并的有机相分离并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.52g,99%)。

[0389] ^1H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.42 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 3H), 2.35-2.19 (m, 2H)

[0390] 从合适的相应醇开始,如对于中间体17步骤1所描述那样制备以下化合物。

[0391]

中间体 编号	化学名称	结构	量	产物量 (收率)	纯化方 法	分析数据
18	1-(2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)吡咯烷		0.69 ml	1.42 g (Y=94%)	无进一步纯化	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.32 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.68 - 2.62 (4H, m), 1.81 (4H, m). LCMS (方法 20 t _R = 0.81 min, m/z (M+1) ⁺ = 305

[0392] 步骤2; 4-((四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯胺-中间体16

[0393] 将所需的中间体17 (1.52g, 5.48mmol) 和铁粉 (1.53g, 27.4mmol) 合并并在乙酸 (18ml) 和甲醇 (18ml) 中。将反应混合物在50℃搅拌, 直到LCMS指示起始原料消耗。使反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩。将残余物在DCM与饱和Na₂CO₃ (水溶液) 之间分配。将合并的有机相分离并且在真空中浓缩。将残余物装载到IsoluteSCX柱上, 用DCM/MeOH洗涤, 然后用2MNH₃/MeOH洗脱。将洗脱液浓缩, 以得到标题化合物 (1.10g, 75%)。

[0394] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.79-6.79 (m, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)

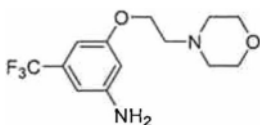
[0395] 从合适的相应硝基衍生物开始, 经由如对于中间体16所描述的确基残基的还原来制备以下化合物。

[0396]

中间体 编号	化学名称	结构	硝基衍 生物量	产物量 (收率)	纯化方 法	分析数据
19	4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺		中间体 18: 1.5 g	1.13 g (Y=83%)	SCX 柱	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.50 (br.s, 2H), 2.93 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 4H), 1.81 (m, 4H). LCMS (方法 22 t _R = 1.20 min, m/z (M+1) ⁺ = 275

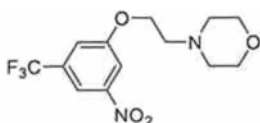
[0397] 3-(2-吗啉子基乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体20的制备

[0398]



[0399] 步骤1; 4-(2-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基)乙基)吗啉-中间体21

[0400]



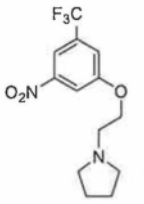
[0401] 向3-硝基-5-(三氟甲基)苯酚 (480.5mg, 2.32mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (12ml) 中

的溶液中添加4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(431mg, 2.32mmol) (1.20eq), 随后添加碳酸铯(1.5g, 4.64mmol)。将混合物在80℃搅拌, 直到LCMS指示起始原料消耗。将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取($\times 2$)。将有机相合并, 并且浓缩。

[0402] 将残余物通过FCC用在环己烷中的EtOAc 0-100%洗脱来纯化, 以得到标题化合物(0.6g, 97%)。

[0403] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.34 (dd, $J=5.6$, 5.6Hz, 2H), 3.58 (dd, $J=4.6$, 4.6Hz, 4H), 2.74 (dd, $J=5.6$, 5.6Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.51 (ddd, $J=5.5$, 5.5, 4.3Hz, 4H)。

[0404] 如对于中间体21步骤1中所描述那样制备以下中间体51。

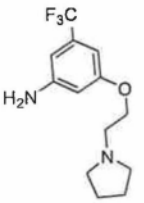
中间体 编号	化学 名称	结构	衍生物量	产物量 (收率)	纯化方法	分析 数据
[0405] 51	1-(2-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基)乙基)吡咯烷		0.26 g	0.36 g (Y=83%)	无进一步纯化	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.94 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 4.23 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 4H)。

[0406] 步骤2; 3-(2-吗啉子基乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺-中间体20

[0407] 在一种氮气气氛下, 向中间体21 (100mg, 0.312mmol) 在乙醇 (3ml) 中的溶液中依次添加1-甲基-1,4-环己二烯 (881mg, 9.36mmol) 和钯/碳 (10%) (33mg, 0.312mmol), 并且将反应混合物在80℃搅拌, 直到LCMS指示起始原料的消耗。使反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土垫过滤, 将其用乙醇和乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下浓缩, 以得到标题化合物 (84mg, 93%)。

[0408] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.52 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 6.36 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.72 (m, 4H), 2.79 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.59-2.55 (m, 4H)。

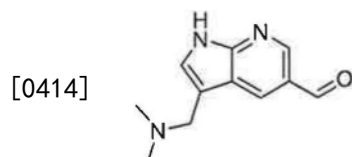
[0409] 如对于中间体20步骤2中所描述那样制备以下中间体52。

中间体 编号	中间体 化学名称	结构	硝基衍 生物量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
[0410] 52	3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺		0.36 g	0.31 g (Y=90%)	无进一步纯化	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.83 - 1.79 (m, 4H)。

[0411] 3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛的制备

[0412] 中间体53

[0413] 步骤1;3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



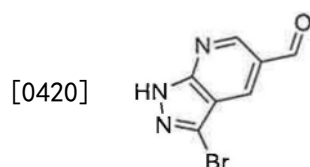
[0415] 将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(100mg,0.684mmol,1.00eq)和N,N-二甲基亚甲基亚胺鎓碘化物(190mg,1.03mmol,1.50eq)合并并在乙腈(5.00mL)中并且在80℃在搅拌下加热过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物溶解于水(20.00mL)中,用1N NaOH将pH调节至12并且用DCM萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料过滤并且将溶剂真空浓缩。将所得材料用1:1环己烷/乙醚洗涤并且过滤,以得到标题化合物(64mg,46%)。

[0416] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 10.05-10.05 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)

[0417] 3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛的制备

[0418] 中间体54

[0419] 步骤1;3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛

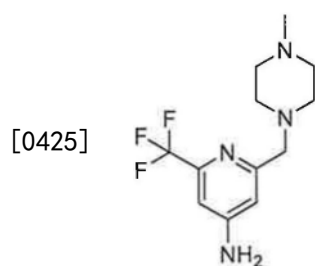


[0421] 在20℃,向1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(650mg,4.42mmol,1.00eq)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(983mg,5.52mmol,1.25eq)。将反应混合物在室温搅拌18h。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(100mL)稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将原料用水研磨并且真空干燥,以得到标题化合物(1.02g,99.2%收率)

[0422] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 14.61-14.58 (m, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.13 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)

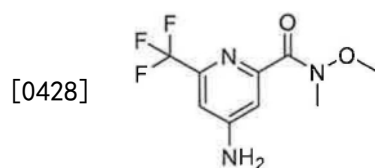
[0423] 2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺的制备

[0424] 中间体55



[0426] 步骤1;4-氨基-N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶甲酰胺

[0427] 中间体56

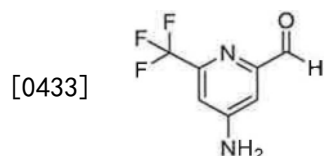


[0429] 向4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶甲酸(445mg, 2.16mmol)和HATU(1.6g, 4.32mmol)在DMF中的混合物(0.1M浓度)中添加N,N-二异丙基乙胺(2.9mL, 17.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟,然后添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(232 mg, 2.37mmol)。将反应混合物在rt搅拌直到LCMS指示起始原料消耗,然后浓缩。通过柱色谱法在硅胶(80g柱,环己烷(+0.1% NEt₃)中的0-50%EtOAc)上进行纯化,得到标题化合物(369mg, 68%)。

[0430] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ6.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

[0431] 步骤2;4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶甲醛

[0432] 中间体57



[0434] 向在冰/水浴中冷却的中间体56(308mg, 1.24mmol)在THF(4.82mL)中的搅拌溶液滴加LiAlH₄(2M, 在THF中, 0.62mL, 1.24mmol), 将内部温度维持在低于6℃。将反应混合物搅拌1h并且用无水乙醚(5mL)稀释。添加水(47μL)、15%NaOH_(水溶液)(47μL)和水(141μL), 使反应混合物温热至室温并且搅拌15min。添加无水MgSO₄, 将反应混合物搅拌15min, 过滤并且将滤液真空浓缩, 以得到中间体57(252mg, >100%), 将其不经纯化用于下一步骤中。

[0435] LCMS(方法21) t_R:0.95min, m/z (M+1); 191

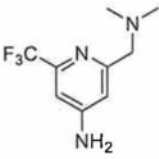
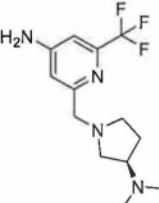
[0436] 步骤3;2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺

[0437] 中间体55

[0438] 向中间体57(126mg, 0.663mmol)在DCM中的溶液(0.1M浓度)中添加甲基哌嗪(0.074mL, 0.663mmol)、异丙醇钛(IV)(376.87mg, 1.326mmol, 2.00eq)和乙酸(114μL, 1.988mmoleq)。将反应混合物在室温搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(281mg, 1.325mmol)并且将反应混合物在室温搅拌, 直到LCMS指示起始原料消耗。通过柱色谱法在硅胶(在DCM中的0-10%2M NH₃/MeOH)上进行纯化, 得到标题化合物(85mg, 46%)。

[0439] 使用适当的可商购胺, 从中间体57开始, 如对于中间体55步骤3中所描述那样制备以下中间体。

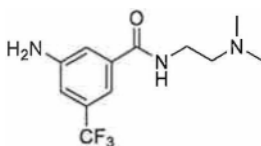
[0440]

中间体 编号	化学 名称	结构	反应 物量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析 数据
58	2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺		0.126 g	0.065 g (Y=44%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.78 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.18 (s, 6H).
59	(R)-2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺		0.25 g	0.37 (Y=98%)	无进一步纯化	LCMS (方法 21) t _R : 1.00 min, m/z (M+H) ⁺ =289

[0441] 3-氨基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[0442] 中间体60

[0443]

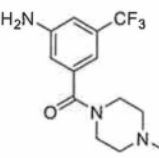


[0444] 步骤1: 3-氨基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺中间体60向所需的羧酸(0.25g, 1.21mmol)和HATU(0.9, 2.43mmol)在DMF中的混合物(0.1M浓度)中添加N,N-二异丙基乙胺(639μL, 3.66)。将反应混合物在室温搅拌15分钟,然后添加N,N-二甲基乙二胺(0.13gmg, 1.46mmol)。将反应混合物在室温搅拌直到LCMS指示起始原料消耗,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法在硅胶(12g柱,在DCM中的0-10% 2M NH₃/MeOH)上纯化,以得到标题化合物(237mg, 71%)。

[0445] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.51 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.44 (q, J=6.3Hz, 假定2H, 与水峰重叠), 2.75 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.46 (s, 6H)

[0446] 改变相应的可商购胺,如对于中间体60所描述那样制备以下中间体。

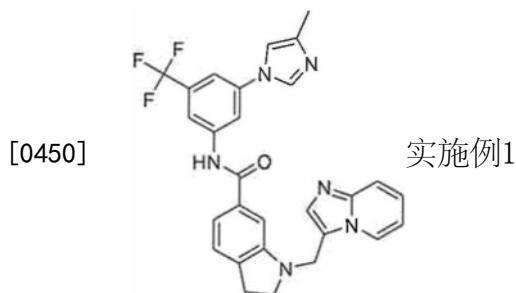
[0447]

中间体 编号	化学 名称	结构	苯甲酸 的量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析 数据
61	(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮		0.25 g	0.18 g (Y=51%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.20 (3H, s)

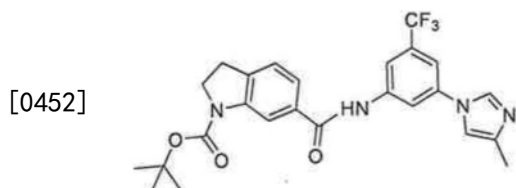
[0448] 实施例的制备

[0449] 实施例1; 化合物1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-

基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



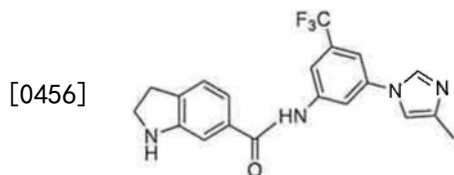
[0451] 步骤1; 6-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-1-甲酸叔丁酯-中间体22



[0453] 将1-(叔丁氧基羰基)吡啶-6-甲酸(1g, 3.80mmol)和3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(0.916g, 3.80mmol)溶解于DCM(2ml)中。添加在乙酸乙酯(4.48ml, 7.60mmol)中的DIPEA(1.990ml, 11.39mmol)和50%T3P。将反应混合物在20℃搅拌20小时。将反应混合物用DCM(10ml)稀释, 接下来添加水(5ml)。分离各相, 将有机层用柠檬酸(5%水溶液, 2×10ml)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗原料经由柱色谱法用DCM/MeOH(从100%的DCM开始至在DCM中的5%的MeOH)洗脱来纯化。获得200mg的纯的期望产物。获得1.4g的期望产物和起始原料(酸)的混合物。将该原料溶解于DCM(100ml)中并且用 Na_2CO_3 (3×50ml)和盐水(100ml)洗涤以去除残留的酸。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到标题化合物(1.01g, 55%)。

[0454] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 2.18 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 8H)。

[0455] 步骤2; N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺-中间体23



[0457] 将中间体22(1.01g, 2.076mmol)溶解于DCM(5ml)中, 然后添加三氟乙酸(1.440ml, 18.68mmol)。将反应混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物用DCM(10ml)稀释, 添加 NaHCO_3 (饱和水溶液)。使混合物在室温搅拌30分钟(观察到鼓泡)。将各层分离。将有机层用 NaHCO_3 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空下蒸发。进一步使用材料而不经另外的纯化。获得作为游离碱的标题化合物(900mg, 100%)。

[0458] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.31 (dd, $J=4.2, 2.1\text{Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 2.18 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 8H)。

=1.3Hz, 1H), 3.47 (d, J=8.5Hz, 3H), 2.98 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.20 (d, J=1.0Hz, 3H)。

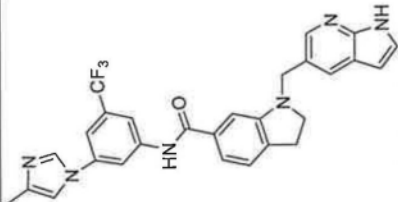
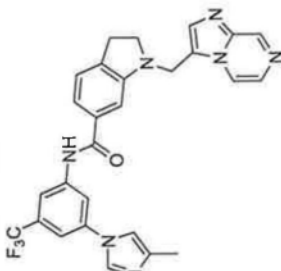
[0459] 步骤3; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例1)

[0460] 将N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(0.1g, 0.259mmol)溶解于DCM(2ml)中,然后添加咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(0.038g, 0.259mmol)、NaCNBH₃(0.024g, 0.388mmol)和AcOH(0.030ml, 0.518mmol)。将反应混合物在20℃搅拌18小时。将反应混合物蒸发,然后用DCM(5ml)稀释,接下来添加水(5ml)。分离各层,将有机层用K₂CO₃(饱和水溶液)2×10ml洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗原料经由制备型HPLC用ACN+0.1%NH₃·H₂O+0.1%NH₃洗脱来纯化,以提供标题化合物(28mg, 21%)。

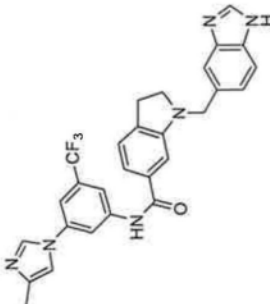
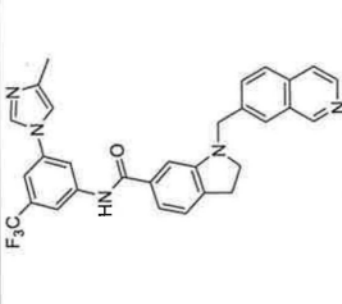
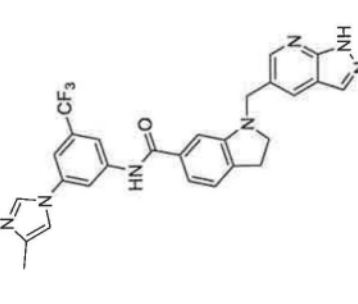
实施例编号	分析数据
[0461] 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.39 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 3) t _R = 3.10 min; m/z (M+1)=517.02

[0462] 在步骤3中从合适的相应的可商购甲醛开始,如对于实施例1步骤1-3所描述那样,经由还原胺化制备以下化合物;如果用STAB代替NaCNBH₃作为还原剂,则其在表中连同当量(eq.)一起指示。

[0463]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
2		0.10 g	0.027 g (Y=20%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.99 min; m/z (M+1) = 517.6
3		0.10 g	0.050 g (Y=37%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.79 min; m/z (M+1) = 518.15

[0464]

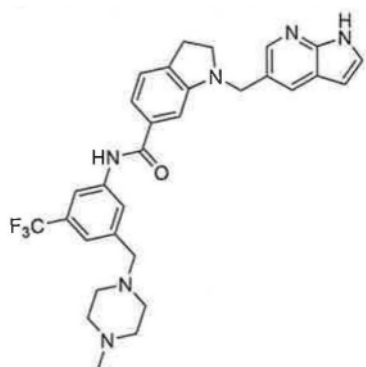
4		0.10 g 1eq. STAB	0.040 g (Y=30%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 4) t _R = 2.037 min; m/z (M+1) = 517.07
5		0.10 g 1eq. STAB	0.037 g (Y=27%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 7) t _R = 1.98 min; m/z (M+1) = 528.16
6		0.10 g 4eq. STAB	0.084 g (Y=62%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.99 min; m/z (M+1) = 518.16

[0465]

7		0.10 4eq. STAB	0.078 g (Y=55.5%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.21 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 2.053 min; m/z (M+1) = 532.14
8		0.10 2eq. STAB	0.040 g (Y=30%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 12) t _R = 2.88 min; m/z (M+1) = 576.87

[0466] 实施例9: 1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-((4-甲基咪唑-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺的制备

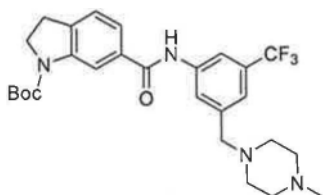
[0467]



实施例9

[0468] 步骤1: 6-((3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-1-甲酸叔丁酯-中间体24

[0469]



[0470] 在干燥的(热风枪/真空/N₂循环)、双颈25mL烧瓶中,将3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯胺(0.542g, 1.983mmol)溶解于无水THF(15mL)中并且冷却至-78℃,然后滴加丁基锂(0.793mL, 1.983mmol)。将溶液搅拌15分钟,然后滴加吡啶-1,6-二甲酸1-(叔丁基)6-甲基酯(0.275g, 0.992mmol)在无水THF(1mL)中的溶液。将混合物搅拌16h,同时将温度从-78℃升高至室温。添加水(50mL),然后用EtOAc(3×10mL)进行萃取。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干。将粗品在FCC(Biotage® Sfär KP-Amino D-Duo)上洗脱系统DCM/MeOH从100:0至90:10纯化,以提供标题化合物(518mg, 100%)。

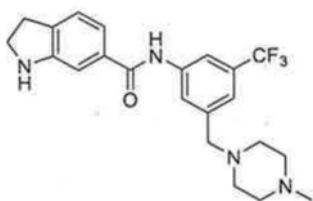
[0471] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ=10.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (t, 2H, J=8.7Hz), 3.14 (t, 2H, J=8.7Hz), 2.33 (bs, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 9H) ppm

[0472] 改变相应的可商购胺,按照对于中间体24的合成所使用的相同程序制备以下中间体62。

[0473]

中间体 编号	化学 名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析 数据
62	6-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-1-甲酸叔丁酯		1.5g	1.70 g (Y: 77%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.09 – 8.00 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 7.8, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H).

[0474] 步骤2; N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺-中间体25



[0475]

[0476] 将中间体24 (0.514g, 0.991mmol) 溶解于DCM (12ml) 和2,2,2-三氟乙酸 (3.04ml, 39.6mmol) 的3:1混合物中。将溶液在室温搅拌1h。蒸发溶剂。将粗品用水 (20mL) 稀释, 然后将pH调节至约7-8。经由相分离器用DCM (2×20mL) 萃取产物。然后将有机相浓缩至干, 以得到标题化合物 (415mg, 100%)。

[0477] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 10.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.01 (s, 1H), 4.04 (q, 1H, J = 5.1Hz), 3.49 (s, 2H), 3.44 (t, 2H, J = 8.7Hz), 2.94 (t, 2H, J = 8.7Hz), 2.34-2.27 (m, 8H), 2.13 (s, 3H) ppm按照对于中间体25所报道的相同程序制备中间体63。表中报告了色谱纯化条件的修改。

[0478]

中间体 编号	化学 名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
63	N-(3-(三 氟甲基)苯 基)吲哚啉 -6-甲酰胺		1.94 g	0.37 g (Y=86%)	FCC	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (ddt, J = 7.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

[0479] 步骤3; 1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例9)

[0480] 将中间体25 (0.1g, 0.239mmol) 溶解于DCM (2ml) 中, 然后添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 (0.035g, 0.239mmol)、 NaCNBH_3 (0.023g, 0.358mmol) 和AcOH (0.027ml, 0.478mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用DCM (5ml) 稀释并且用水 (5ml) 洗涤。将有机层用 K_2CO_3 (饱和水溶液, 2×10ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。

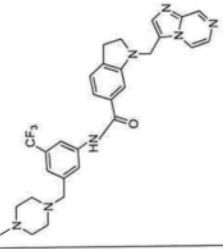
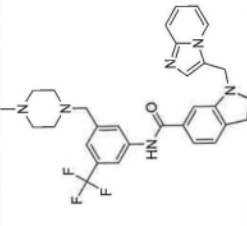
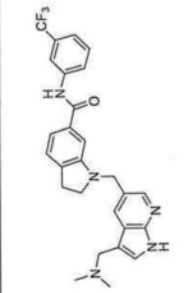
[0481] 将粗原料经由制备型HPLC用ACN+0.1%FA、 H_2O +0.1%FA洗脱来纯化。将残余物用 NaHCO_3 (15%水溶液) 研磨, 将沉淀物通过肖特 (Schott) 漏斗过滤, 用水冲洗, 转移至小瓶并且在室温高真空干燥过夜以提供标题化合物 (17mg, 13%)。

[0482]

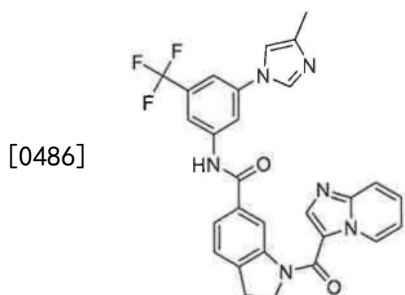
实施例编号	分析数据
9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 8H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.91 min; m/z (M+1) = 549.07

[0483] 在步骤3中从合适的相应的可商购或合成甲醛开始并且使用NaCNBH₃或STAB作为还原剂,如对于实施例9步骤1-3所描述那样,经由还原胺化制备以下化合物。在一些情况下,异丙醇钛(IV)与还原剂一起使用。表中报告了这些修改。

[0484]

实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
10		0.10g 4eq STAB	0.060 g (Y=46%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 19.1 Hz, 7H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.70 min; m/z (M+1) = 550.19
11		0.10 g 1.5 当量 NaCNBH ₃	0.030 g (Y=23%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 3) t _R = 3.06 min; m/z (M+1) = 549.03
90		0.028 g STAB, Ti(OiPr) ₄ 中间体 53	0.022 g (Y = 32%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.75 min; m/z (M+1) = 494.3

[0485] 实施例12; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



实施例12

[0487] 步骤1; N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(甲基氨基甲酰基)异烟碱酰基)吡啶-6-甲酰胺(实施例12)

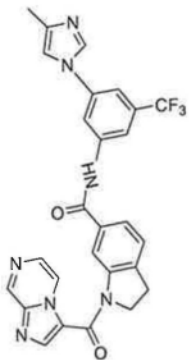
[0488] 将咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(0.040g, 0.246mmol)溶解于DMF(2.5ml)中, 然后添加TBTU(0.079g, 0.246mmol)、TEA(0.069ml, 0.492mmol)。将混合物在室温搅拌~15min, 然后添加中间体23(0.095g, 0.246mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0489] 将反应混合物用DCM(5ml)和水(5ml)稀释。将混合物在室温搅拌15分钟, 然后分离各相, 将有机层用水(2×15ml)和盐水(2×5ml)洗涤, 接着经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩至干。粗原料在有机溶剂中具有低溶解度。将残余物用H₂O研磨过夜, 过滤并且在高真空下干燥, 以得到标题化合物(43mg, 33%)。

实施例编号	分析数据
[0490] 12	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.89 – 7.64 (m, 3H), 7.53 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 7.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.61 min; m/z (M+1) = 530.94

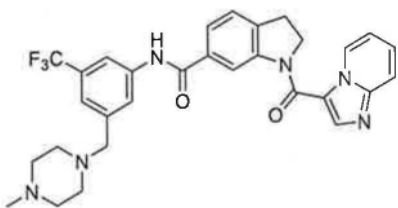
[0491] 在步骤1中从合适的相应的可商购酸开始, 如对于实施例12步骤1所描述那样, 经由酰胺化制备以下化合物。

[0492]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
13		0.10 g	0.062 g (Y=45%)	Prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 – 8.23 (m, 2H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.80 min; m/z (M+1) = 532.1

[0493] 实施例14; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备

[0494]



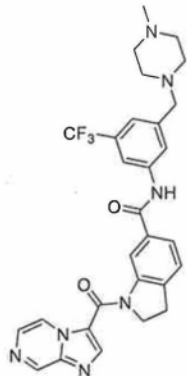
[0495] 实施例14

[0496] 步骤1; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺

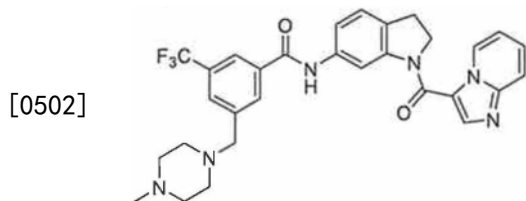
[0497] 将咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(0.012g, 0.072mmol)和HATU(0.030g, 0.079mmol)溶解于无水DCM(3ml)和DMF(1.000ml)的3:1溶液中, 然后一次性添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.027ml, 0.158mmol)。将溶液在室温搅拌10分钟, 然后一次性添加中间体25(0.03g, 0.072mmol)。在室温维持搅拌16h。用DCM(10mL)稀释之后, 将混合物用饱和NH₄Cl(10mL)、饱和NaHCO₃(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗品通过反相色谱法用95:5:0.1至5:95:0.1的H₂O/MeCN/HCO₂H洗脱来纯化, 以得到呈甲酸盐的标题化合物(9mg, 22%)。

实施例编号	分析数据
[0498] 14	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.55 (s, 1H), 9.34 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.69 (br d, J=1.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.72 (br dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.47 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 4.58 (br t, J=8.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 6H), 2.17 ppm (s, 3H) LC-MS (ESI): (方法 6) t _R = 0.62 min; m/z (M+1)= 562.77

[0499] 在步骤1中从合适的相应的可商购酸开始并且使用TBTU作为偶联剂,如对于实施例14步骤1所描述那样,经由酰胺化制备以下化合物。

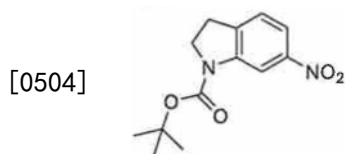
实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
[0500] 15		0.10 g	0.050 g (Y=37%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 – 8.09 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.37 (d, J = 17.2 Hz, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.71 min; m/z (M+1)= 564.15

[0501] 实施例16; N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吡咯啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备



实施例16

[0503] 步骤1; 6-硝基吡咯啉-1-甲酸叔丁酯-中间体26

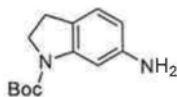


[0505] 将BOC酸酐 (26.6 g, 122mmol)、6-硝基吡咯啉 (20g, 122mmol)、DMAP (1.5 g, 12.18mmol)、TEA (51ml, 365mmol)、DCM (244ml) 置于烧瓶中。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下去除溶剂。用DCM进行萃取。再次去除溶剂。将粗产物通过FCC用己烷/乙酸乙酯9:1洗脱来纯化,以得到标题化合物 (29g, 90%)。

[0506] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.84 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 4.01 (dd, J=9.2, 8.2Hz, 2H), 3.19 (t, J=8.7Hz, 2H), 1.54 (s, 9H)。

[0507] 步骤2;6-氨基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯-中间体27

[0508]

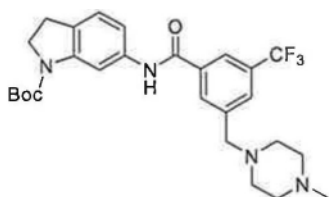


[0509] 将中间体26 (29.13g, 110mmol) 装入3颈圆底容器中。使用水泵抽空空气并且用Ar吹扫-重复步骤3次。其后,添加10wt.% 钯/碳 (2.91g, 27.3mmol) 和乙酸乙酯 (551ml)。将反应混合物用氩气吹扫并且使用水泵去除-接着用H₂吹扫。将混合物在氢气气氛中在rt搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且浓缩,以得到标题化合物 (27g, 100%)。

[0510] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.05 (s, 1H), 6.80 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.13 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 4.92 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.82 (dd, J=9.2, 7.9Hz, 2H), 2.86 (t, J=8.5Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0511] 步骤3;6-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯-中间体28

[0512]

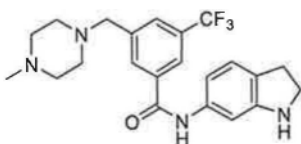


[0513] 将中间体27 (6.45g, 21.34mmol) 置于烧瓶中,然后添加HATU (16.23g, 42.7mmol)、DIPEA (14.91ml, 85mmol)、DMF (53.4ml) 和二氯甲烷 (160ml)。将反应混合物在rt搅拌30min。这时间之后添加6-氨基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯 (5g, 21.34mmol)。继续搅拌过夜。用水和DCM完成萃取。在减压下去除有机相。将粗产物通过FCC用己烷/乙酸乙酯9:1洗脱来纯化,以提供标题化合物 (10.4g, 92%)。

[0514] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=17.0Hz, 2H), 8.15 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.05 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (s, 8H), 1.52 (s, 9H)。

[0515] 步骤4;N-(吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺-中间体29

[0516]



[0517] 将中间体28 (1.938g, 3.74mmol) 溶解于DCM (37.4ml) 中,并且添加TFA (2.59ml, 33.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃和盐水 (10mL) 洗涤。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干。将粗原料经由FCC用DCM/MeOH, 95:5洗脱来纯化。将纯级分用水、盐水和5%柠檬酸洗涤,并且最后将有机相经Na₂SO₄干燥并且在真空下蒸发,以得到标题化合物 (770mg, 48%)。

[0518] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.16 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.04 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 5.619s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.88 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.37 (d, J=22.8Hz, 8H), 2.16 (s, 3H)。

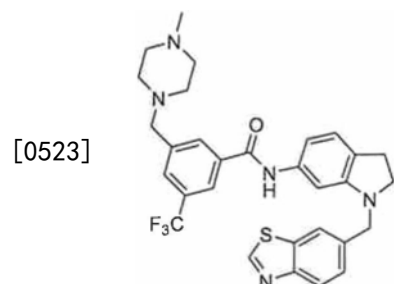
[0519] 步骤5;N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吲哚啉-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-

基) 甲基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺 (实施例16)

[0520] 将咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(0.012g,0.072mmol)和HATU(0.030g,0.079mmol)溶解于无水DCM/DMF(5ml/1ml)的3:1溶液中,然后一次性添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.027ml,0.158mmol)。将溶液在室温搅拌10分钟,然后一次性添加中间体29(0.03g,0.072mmol)。在室温维持搅拌16h。将混合物用DCM(10mL)稀释,然后用饱和NH₄Cl(10mL)、饱和NaHCO₃(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干。将粗原料经由反相色谱法用95:5:0.1至5:95:0.1的H₂O/MeCN/HCO₂H洗脱来纯化,以提供呈甲酸盐的标题化合物(31mg,71%)。

实施例编号	分析数据
[0521] 16	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 10.49 (s, 1H), 9.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.29 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (br td, J=6.9, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (br t, J=8.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.19 (br t, J=8.1 Hz, 2H), 2.34-2.48 (m, 7H), 2.18 ppm (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 6) t _R = 0.65 min; m/z (M+1)= 562.9

[0522] 实施例17;N- (1- (苯并[d]噻唑-6-基甲基) 吡啶-6-基) -3- ((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺的制备

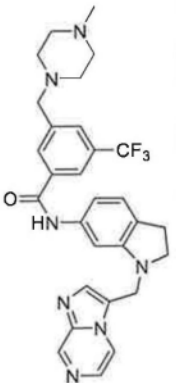


实施例17

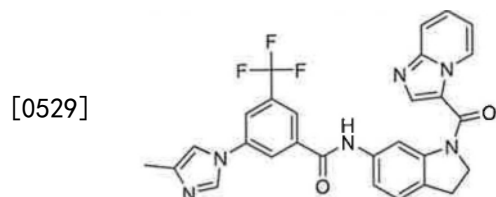
[0524] 将中间体29(0.1g,0.239mmol)溶解于无水DCM(2.4ml)中,然后添加苯并[d]噻唑-6-甲醛(0.039g,0.239mmol)、随后添加AcOH(0.027ml,0.478mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。接下来添加NaBH₃CN(0.023g,0.35)并且将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物通过添加NaHCO₃的饱和水溶液淬灭。分离各相并且将水层用DCM(×2)洗涤。将收集的有机相经Na₂SO₄干燥并且在真空下去除溶剂。将粗原料通过柱色谱法用DCM/MeOH9:1洗脱并且通过制备型HPLC用ACN、H₂O+0.05%NH₃洗脱来纯化,以得到标题化合物(20mg,15%)。

实施例编号	分析数据
[0525] 17	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 22.1 Hz, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R = 1.82 min; m/z (M+1)= 566.07

[0526] 在步骤1中从合适的相应的可商购醛开始并且使用STAB作为还原剂,如对于实施例17步骤1所描述那样,经由还原胺化制备以下化合物。

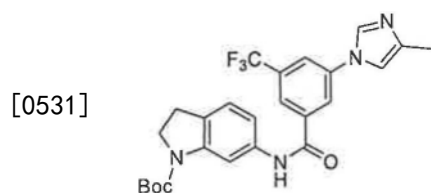
实施例 编号	结构	反应物 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
[0527] 18		0.10 g 2eq STAB	0.080 g (Y=56%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 21.7 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.71 min; m/z (M+1)= 548.04

[0528] 实施例19;N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)吡啶-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备



实施例19

[0530] 步骤1;6-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯-中间体30



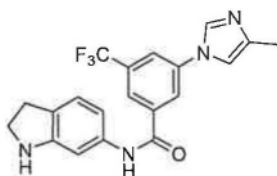
[0532] 将3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.15g,4.27mmol)、6-氨基吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.27mmol)、HATU(4.87g,12.80mmol)、DIPEA(4.47ml,25.6mmol)置于烧瓶中,然后添加DMF(0.907ml)和DCM(2.721ml)。将反应混合物在rt搅拌过夜。

[0533] 用水和DCM完成萃取。将溶剂经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗原料通过FCC用己烷/乙酸乙酯1:1洗脱来纯化,以得到标题化合物(2.2g,90%)。

[0534] ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ10.52 (s, 1H) , 9.55 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 8.43 (d, J=8.1Hz, 2H) , 8.15 (s, 2H) , 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H) , 4.01-3.90 (m, 2H) , 3.06 (t, J=8.5Hz, 2H) , 2.36 (d, J=1.2Hz, 3H) , 1.52 (s, 9H) 。

[0535] 步骤2;N-(吡啶-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺-中间体31

[0536]



[0537] 将中间体30 (1.87g, 3.84mmol) 溶解在DCM (38.4ml) 中。然后添加TFA (2.67ml, 34.6mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。用NaHCO₃洗涤之后, 将DCM经Na₂SO₄干燥。在减压下去除溶剂。将粗产物通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化。其后, 用水、盐水和5%柠檬酸进行萃取, 以得到标题化合物 (1.09g, 53%)。

[0538] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.5Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.4Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0539] 步骤3; N- (1- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基) 吡啶-6-基) -3- (4-甲基-1H-咪唑-1-基) -5- (三氟甲基) 苯甲酰胺 (实施例19)

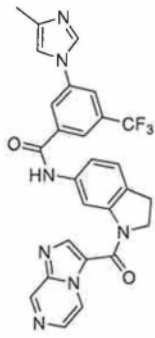
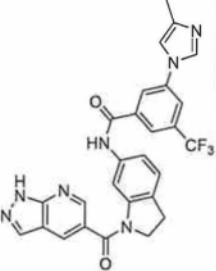
[0540] 将咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸 (42.0mg, 0.259mmol)、中间体31 (100mg, 0.259mmol)、TBTU (0.083g, 0.259mmol)、TEA (72.1μl, 0.518mmol) 置于小瓶中, 并且添加DMF (2.5ml)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用饱和溶液NaHCO₃碱化。用DCM完成萃取。将溶剂经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗产物通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化, 以提供标题化合物 (98mg, 69%)。

[0541]

实施例编号	分析数据
19	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.31 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 13) t _R = 3.10 min; m/z (M+1) = 531.02

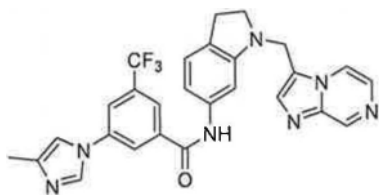
[0542] 在步骤3中从合适的相应的可商购酸开始, 如对于实施例19步骤1-3所描述那样, 经由酰胺化制备以下化合物。

[0543]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
20		0.10 g	0.045 g (Y=32%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.17 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.79 min; m/z (M+1) = 532.14
21		0.10 g	0.020 g (Y=14%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.94 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.75 min; m/z (M+1) = 529.83

[0544] 实施例22; N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[0545]



实施例22

[0546] 步骤1; N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-基)-3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(实施例22)

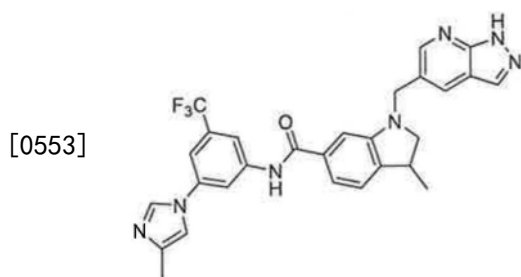
[0547] 向烧瓶装入中间体31(100mg, 0.259mmol)、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛(38.1mg, 0.259mmol)、硫酸镁(62.3mg, 0.518mmol)和DCM(2.6ml)。添加乙酸(29.6μl, 0.518mmol)。将反应混合物在rt搅拌2h, 然后添加STAB(110mg, 0.518mmol)并且将混合物搅拌过夜。添加新鲜部分的STAB(110mg, 0.518mmol)并且继续搅拌另外一天。将混合物通过添加饱和NaHCO₃淬灭。分离各相并且将水层用DCM(×2)洗涤。将所有合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗原料通过柱色谱法用DCM/MeOH 95:05洗脱来纯化, 以得到标题化合物(75mg, 53%)。

实施例编号	分析数据
[0548] 22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.26 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 11) t _R = 1.78 min; m/z (M+1) = 518.00

[0549] 在步骤1中从合适的相应的可商购醛开始,使用NaBH₃CN作为还原剂,如对于实施例22步骤1所描述那样,经由酰胺化制备以下化合物。

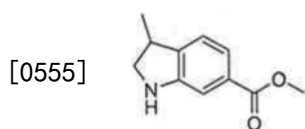
实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
[0551] 23		0.10 g	0.035 g (Y=25%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 3) t _R = 3.07 min; m/z (M+1) = 517.07

[0552] 实施例24; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



实施例24

[0554] 步骤1; 3-甲基吡啶-6-甲酸甲酯-中间体32



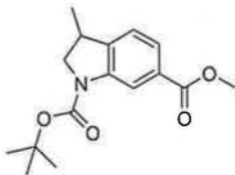
[0556] 将3-甲基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(1.5g, 7.93mmol)、三氟乙酸(4.86ml, 63.1mmol)、三乙基硅烷(5.06ml, 31.7mmol)置于烧瓶中,并且添加THF(30ml)。将反应混合物在0℃搅拌过夜。添加NaHCO₃的饱和溶液,用DCM进行萃取。将溶剂经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将

粗原料通过FCC用己烷/乙酸乙酯9:1洗脱来纯化,以得到标题化合物(950mg,62%)。

[0557] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (td, $J=8.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.02 (td, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0558] 步骤2;3-甲基吲哚啉-1,6-二甲酸1-(叔丁基)-6-甲基酯-中间体33

[0559]

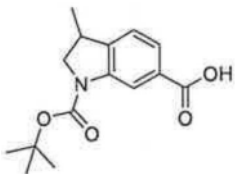


[0560] 将中间体32(950mg,4.97mmol)、BOC酸酐(1084mg,4.97mmol)、DMAP(61mg,0.497mmol)、三乙胺(2.077ml,14.90mmol)置于烧瓶中,并且添加DCM(50ml)。将反应混合物在rt搅拌过夜。用DCM完成萃取。将溶剂经 Na_2SO_4 干燥并且在减压下去除。将粗原料通过FCC用己烷:/乙酸乙酯4:1洗脱来纯化,以得到标题化合物(970mg,67%)。

[0561] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.28 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0562] 步骤3;1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基吲哚啉-6-甲酸-中间体34

[0563]

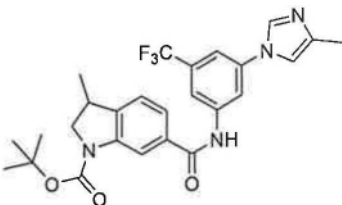


[0564] 将中间体33(0.95g,3.26mmol)、氢氧化锂1M(4.89ml,4.89mmol)、MeOH(32.6ml)置于烧瓶中,并且在室温搅拌过夜。这时间之后再添加0.7当量的1M LiOH,并且继续搅拌至次日。在减压下去除溶剂。将作为锂盐的粗原料用于下一步骤而不经进一步纯化(1.09g,100%)。可替代地,通过用5%的柠檬酸水溶液萃取去除盐化物以得到定量收率的标题化合物。

[0565] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.41 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.24 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0566] 步骤4;3-甲基-6-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯-中间体35

[0567]



[0568] 向中间体34(1.5g,5.41mmol)、3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(1.305g,5.41mmol)和DIPEA(5.67ml,32.5mmol)在无水DCM(54.1ml)中的溶液中添加T3P(4.83ml,8.11mmol)。将反应在rt搅拌过夜。将反应混合物用DCM(5ml)稀释,并且添加水。然后分离各相,并将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH,

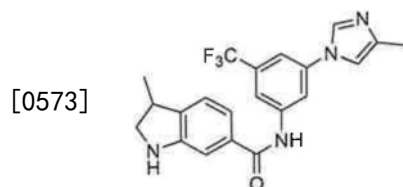
95:5洗脱来纯化,以得到标题化合物(1.7g,61%)。

[0569] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.50 (q, $J=8.7, 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.18 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0570] 从中间体34开始,改变相应的胺,如对于中间体35步骤4所描述那样,经由酰胺化制备以下中间体64。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下,在修改涉及偶联剂(例如TCFH和1-甲基咪唑而不是T3P)或色谱纯化条件(例如prepHPLC或快速色谱法)的情况下,表中报告了这样的变化。

中间体 编号	化学 名称	结构	反应物量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
[0571] 64	3-甲基-6- ((5-(三氟甲 基)吡啶-3- 基)氨基甲 酰基)吲哚 啉-1-甲酸 叔丁酯		0.30 克 1eq 胺 1-甲基咪 唑 TCFH ACN	0.34 g (Y:75%)	FCC	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.69 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.61 (dd, $J=1.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (m, 3H)。

[0572] 步骤5;3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺-中间体36

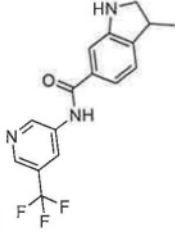


[0574] 将中间体35(1.71g,3.42mmol)溶解在DCM(34.2ml)中。然后添加TFA(2.369ml,30.7mmol)。将反应混合物在rt搅拌2天。将反应混合物用DCM(5ml)稀释,并且添加NaHCO₃饱和水溶液。然后分离各相,并将有机层经Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将粗产物通过FCC用DCM:MeOH 95:5洗脱来纯化,以提供标题化合物(1.07g,76%)。

[0575] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.05 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.19 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0576] 如对于中间体36步骤5中所描述那样,经由酸性裂解制备以下中间体65。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下,在修改涉及色谱纯化条件(例如用SCX代替FCC)的情况下,表中报告了这样的变化。

[0577]

中间体 编号	化学 名称	结构	反应物 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析 数据
65	3-甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吲哚啉-6-甲酰胺		0.34 g	0.21 g (Y=80%)	SCX	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.22 (dd, J=1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (dt, J=1.0, 8.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (dt, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H).

[0578] 步骤6; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例24)

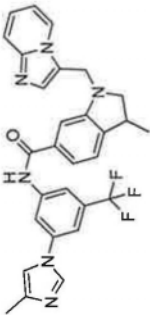
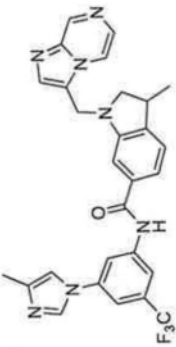
[0579] 将1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(36.7mg, 0.250mmol)、中间体36(100mg, 0.250mmol)、乙酸(28.6μl, 0.499mmol)、硫酸镁(60.1mg, 0.499mmol)和DCM(2.5ml)置于烧瓶中。将反应混合物在rt搅拌2h。这时间之后,添加STAB(212mg, 0.999mmol)。继续搅拌至次日。将反应混合物用DCM稀释,并且添加NaHCO₃饱和水溶液。然后分离各相,并将有机层经Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将粗原料通过FCC用DCM:MeOH 9:1洗脱来纯化,以得到标题化合物(105mg, 77%)。

[0580]

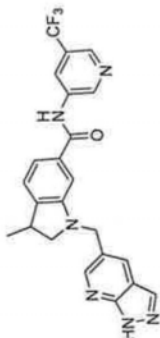
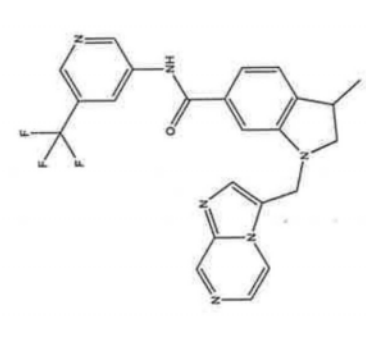
实施例编号	分析数据
24	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 4.63 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 2.14 min; m/z (M+1) = 532.16

[0581] 在步骤6中从合适的相应的可商购醛和步骤5中相应的胺开始,如对于实施例24步骤1-6所描述那样,经由还原胺化制备以下化合物。在一些情况下,在修改涉及添加异丙醇钛(IV)或色谱纯化条件(例如制备型HPLC或快速色谱法)的情况下,表中报告了这样的变化。

[0582]

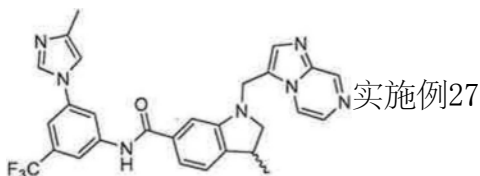
实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
25		0.10 g	0.075 g (Y=55%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.86 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.78 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 2.38 min; m/z (M+1) = 531.21
26		0.10 g	0.090 g (Y=63%)	FCC 和 prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.91 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.95 min; m/z (M+1) = 532.14

[0583]

91		0.033 g 醛 STAB Ti(OiPr) ₄ , AcOH, DCM	0.025 g (Y=52%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=0.7, 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.56 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H) LC-MS (ESI): (方法 J) t _R = 4.61 min; m/z (M+1) = 453.3
92		0.033 g 醛 STAB Ti(OiPr) ₄ , AcOH, DCM	0.028 g (Y: 59%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.82 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 4.21 min; m/z (M+1) = 453.3

[0584] 实施例27; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺(单一对映异构体)的制备

[0585]



[0586] 步骤1; 1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺(实施例27)的制备

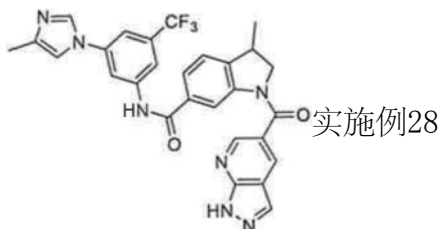
[0587] 将一定量的分离的外消旋实施例26(65mg)溶解于EtOH中至5mg/mL,然后按照方法18通过手性HPLC(SFC手性分离)纯化。使用旋转蒸发仪将第二洗脱对映异构体的合并级分蒸发至接近干燥。将所得固体用DCM转移到最终容器中,将其在35℃在压缩空气流下去除,然后在35℃和5mbar下在真空烘箱中储存以得到标题化合物(23.10mg)。

[0588]

实施例编号	分析数据
27	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R =1.96 min; m/z (M+1)= 532.20 手性分析(SFC 方法 19): t _R 10.43 min, ee 100%

[0589] 实施例28; 3-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羰基)吡啶-6-甲酰胺的制备

[0590]

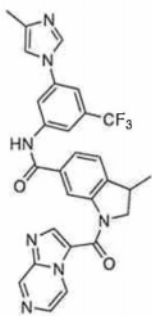


[0591] 将中间体36(0.1g, 0.250mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(0.041g, 0.250mmol)、TEA(69.6μl, 500mmol)、TBTU(0.08g, 0.250mmol)置于小瓶中,并且添加DMF(2.5ml)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后将温度升至80℃并且继续搅拌至次日。用水和DCM完成萃取。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗产物通过FCCDCM/MeOH;9:1并且通过制备型HPLC用ACN、H₂O+0.05%NH₃洗脱来纯化,以提供标题化合物(15mg, 11%)。

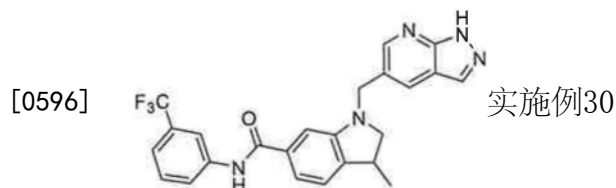
[0592]

实施例编号	分析数据
28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.96 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.34 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R =1.91 min; m/z (M+1)= 545.97

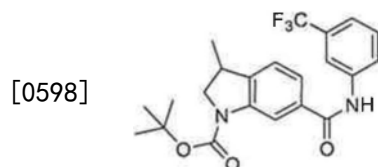
[0593] 在步骤1中从合适的相应的可商购酸开始,如对于实施例28步骤1所描述那样,经由酰胺化制备以下化合物。

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析 数据
[0594] 29		0.10 g	0.120 g (Y=88%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.77 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 1.95 min; m/z (M+1) = 546.15

[0595] 实施例30; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺的制备



[0597] 步骤1; 3-甲基-6-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯-中间体37

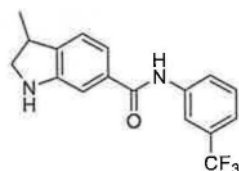


[0599] 向1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基吲哚啉-6-甲酸(935mg, 3.37mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(543mg, 3.37mmol)和DIPEA(3.53ml, 20.23mmol)在无水DCM(33.7ml)中的溶液中添加T3P(3.01ml, 5.06mmol)。将反应在rt搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并且将该混合物用DCM(2×20ml)萃取。将有机溶剂经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH, 95:5洗脱来纯化,以得到标题化合物(560mg, 39%)。

[0600] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.6Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.3Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0601] 步骤2; 3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺-中间体38

[0602]



[0603] 将中间体37 (560mg, 1.332mmol) 溶解于DCM (13.32ml) 中, 并且添加TFA (0.924ml, 11.99mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释, 并且添加NaHCO₃饱和水溶液。然后分离各相, 并将有机层经Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将粗原料通过FCC用DCM:MeOH 99:1洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (375mg, 86%)。

[0604] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.64 (td, J=8.9, 1.3Hz, 1H), 3.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.04 (td, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0605] 步骤3; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺 (实施例30)

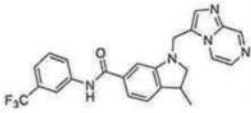
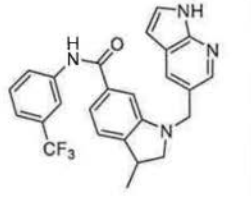
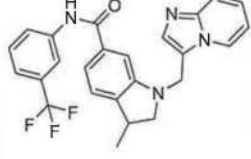
[0606] 将1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (32.2mg, 0.219mmol)、中间体38 (70mg, 0.219mmol)、乙酸 (25.02μl, 0.437mmol)、硫酸镁 (52.6mg, 0.437mmol) 和DCM (2185μl) 置于烧瓶中。将反应混合物在rt搅拌2h。这时间之后, 添加STAB (185mg, 0.874mmol)。继续搅拌至次日。将反应用NaHCO₃碱化。用DCM完成萃取。然后分离各相, 并将有机层经Na₂SO₄干燥和在真空下浓缩。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化, 以提供标题化合物 (17mg, 89%)。

[0607]

实施例编号	分析数据
30	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 8) t _R = 2.91 min; m/z (M+1) = 452.15

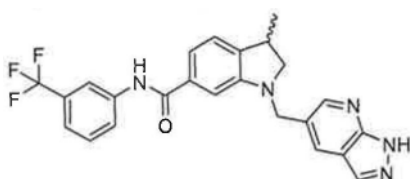
[0608] 在步骤3中从合适的相应的可商购醛开始, 如对于实施例30步骤1-3所描述那样, 经由还原胺化制备以下化合物。

[0609]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
31		0.07 g	0.055 g (Y=55%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =3.04 min; m/z (M+1)= 452.11
32		0.07 g	0.080 g (Y=79%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 8) t _R =2.90 min; m/z (M+1)= 451.20
33		0.07 g	0.080 g (Y=81%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.38 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =1.84 min; m/z (M+1)= 451.12

[0610] 实施例34; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺(单一对映异构体)的制备

[0611]



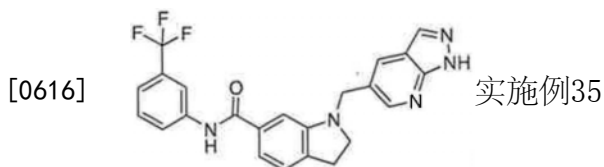
实施例34

[0612] 步骤1; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-3-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例34)

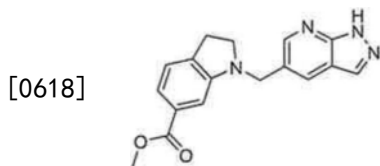
[0613] 通过手性制备型SFC分离70mg的外消旋实施例30获得作为单一异构体的标题化合物。在制备型手性分离之后,使用旋转蒸发仪将第二洗脱对映异构体的合并级分蒸发至干,以得到标题化合物(11mg,15.6%)。

实施例编号	分析数据
[0614] 34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H - 部分地被 D ₂ O 遮蔽), 2.90 (t, 1H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS(方法 2): t _R = 5.10 min, m/z 452.4 [M+H] ⁺ 手性分析(SFC 方法 17): t _R = 1.8 min, ee 91.2%.

[0615] 实施例35; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺的制备



[0617] 步骤1; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酸甲酯-中间体39



[0619] 将吲哚啉-6-甲酸甲酯(1g,5.64mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(0.830g,5.64mmol)、乙酸(0.646ml,11.29mmol)、硫酸镁(1.358g,11.29mmol)溶解于DCM(56.4ml)中。将反应混合物在室温搅拌2h。这时间之后,添加STAB(2.392g,11.29mmol)。继续搅拌过夜。添加NaHCO₃的饱和溶液并且用DCM进行萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗原料通过FCC用己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱来纯化,以得到标题化合物(571mg,32.7%)。

[0620] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.27 (dd, J=7.5, 1.4Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (t, J=8.4Hz, 2H)。

[0621] 步骤2; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例35)

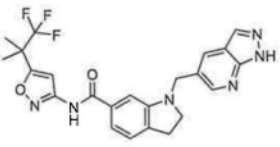
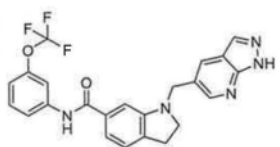
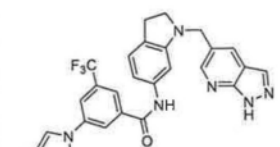
[0622] 在氩气流下,将3-(三氟甲基)苯胺(85μl,0.681mmol)在无水THF(1135μl)中的溶液冷却至-78℃。接下来,添加nBuLi(2.5M,在己烷中)(272μl,0.681mmol)。将混合物搅拌25分钟,然后滴加中间体39(70mg,0.227mmol)在无水THF(1135μl)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌0.5h并且缓慢温热至室温。将反应混合物在室温搅拌过夜。添加水并且用DCM进行萃取。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥并且在减压下去除。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化,以提供标题化合物(77.4mg,77%)。

[0623]

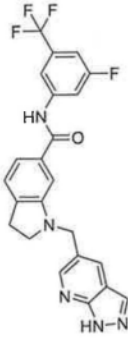
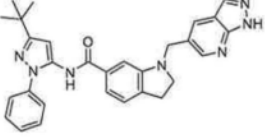
实施例编号	分析数据
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.64 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 9) t _R =2.56 min; m/z (M+1)= 438.04

[0624] 在步骤2中从合适的相应的可商购胺开始,如对于实施例35步骤1-2所描述那样,经由转酰胺化制备以下化合物。

[0625]

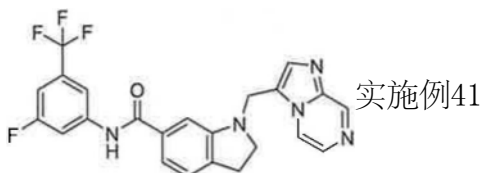
实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
36		0.07 g	0.040 g (Y=36.7%)	FCC, 然后 prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.61 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =3.03 min; m/z (M+1)=471.74
37		0.07 g	0.073 g (Y=70.5 %)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.64 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 8) t _R =2.74 min; m/z (M+1)=454.12
38		0.10 g	0.093 g (Y=66.8 %)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.64 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.90

[0626]

					(t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 15) t _R = 5.65 min; m/z (M+1) = 518.13
39		0.07 g	0.077 g (Y=74.1%)	用 DCM、 MeOH 研磨， 随后过 滤	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.64 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 8) t _R = 2.94 min; m/z (M+1) = 456.13
40		0.07 g	0.020 g (Y=17.5%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.56 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI): (方法 8) t _R = 2.62 min; m/z (M+1) = 492.23

[0627] 实施例41; N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺的制备

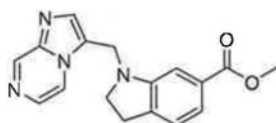
[0628]



[0629]

步骤1; 1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酸甲酯-中间体40

[0630]



[0631] 在氩气下, 将吡啶-6-甲酸乙酯盐酸盐 (0.5g, 2.340mmol)、咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛 (0.344g, 2.340mmol) 和硫酸镁 (0.563g, 4.68mmol) 置于烧瓶中。添加无水DCM

(23.40ml), 随后添加AcOH (0.268ml, 4.68mmol)。将反应混合物在RT搅拌2h。接下来添加STAB (1.736g, 8.19mmol), 并且将反应混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释, 并且添加NaHSO₃的10%水溶液。将该混合物搅拌20min并且将各相分离。将有机相用NaHSO₃的10%水溶液洗涤三次以去除醛的残余物。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下浓缩。将粗产物经由FCC用DCM/MeOH, 1:0-1:1洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (0.319g, 44.2%)

[0632] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (t, J=8.3Hz, 2H), 2.92 (t, J=8.3Hz, 2H)。

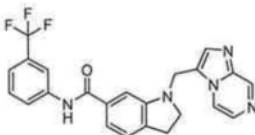
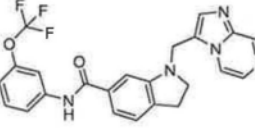
[0633] 步骤2; N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺 (实施例41)

[0634] 将3-氟-5-(三氟甲基)苯胺 (0.095ml, 0.730mmol) 在无水THF (1.216ml) 中的溶液冷却至-78℃。接下来, 添加nBuLi (2.5M, 在己烷中) (0.243ml, 0.608mmol)。将混合物搅拌25分钟, 然后滴加中间体40 (0.075g, 0.243mmol) 在无水THF (1.2ml) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌并且缓慢温热至室温。将反应混合物在室温搅拌过夜。将水和乙酸乙酯添加至反应混合物中。分离这两个层并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗产物经由制备型HPLC用ACN、H₂O+0.05%NH₃洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (0.061g, 55%收率)。

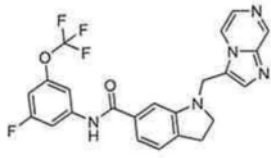
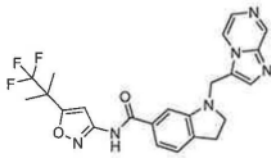
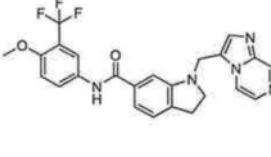
实施例编号	分析数据
[0635] 41	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R = 3.05 min; m/z (M+1) = 456.11

[0636] 在步骤2中从合适的相应的可商购胺开始, 如对于实施例41步骤1-2所描述那样, 经由转酰胺化制备以下化合物。

[0637]

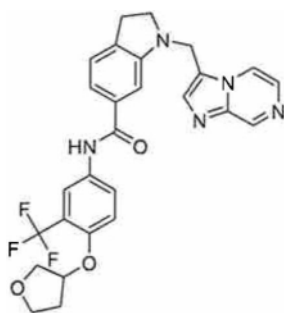
实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
42		0.075 g	0.061 g (Y=57.3%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =2.76 min; m/z (M+1)=438.11
43		0.07 g	0.035 g (Y=34 %)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 16)

[0638]

44		0.05 g	0.046 g (Y=60 %)	prep HPLC	$t_R=2.89$ min; m/z (M+1)=454.03 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 14) $t_R=2.18$ min; m/z (M+1)=472.03
45		0.05 g	0.058 g (Y=76 %)	prep HPLC	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.24 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H). LC-MS (ESI): (方法 10) $t_R=2.68$ min; m/z (M+1)=471.26
46		0.07 g	0.060 g, (Y=56.5)	prep HPLC	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 10) $t_R=2.59$ min; m/z (M+1)=468.02

[0639] 实施例47; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-[4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-6-甲酰胺

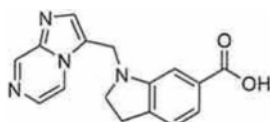
[0640]



实施例47

[0641] 步骤1; 1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吲哚啉-6-甲酸-中间体41

[0642]



[0643] 将中间体40 (68mg, 0.21mmol) 和NaOH 1N (0.6ml) 在rt搅拌2h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用水洗涤, 过滤并且在真空下干燥, 以得到标题化合物 (65mg, 100%)。

[0644] 步骤2; 1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-[4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]吲哚啉-6-甲酰胺 (实施例47)

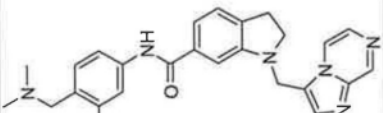
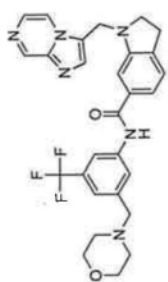
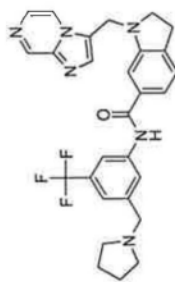
[0645] 向中间体41 (65mg, 0.221mmol) 和HATU (100.8mg, 0.26) 在DMF (0.6ml) 中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺 (85.68mg, 129.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟, 然后添加中间体16 (55mg, 0.221mmol)。将反应混合物在室温搅拌直到LCMS指示起始原料消耗, 然后浓缩。将水和乙酸乙酯添加至反应混合物中。分离这两个层并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗产物经由反相制备型HPLC用ACN/H₂O (10mM NH₄CO₃) 洗脱来纯化, 以得到标题化合物 (15.28mg, 13.1%)。

[0646]

实施例编号	分析数据
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (dd, J=6.0, 8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H) LCMS (方法 2) t _R = 4.12min, m/z 524.3 [M+H] ⁺

[0647] 在步骤2中从合适的相应的胺开始, 如对于实施例47步骤1-2所描述那样, 经由酰胺化制备以下化合物。

[0648]

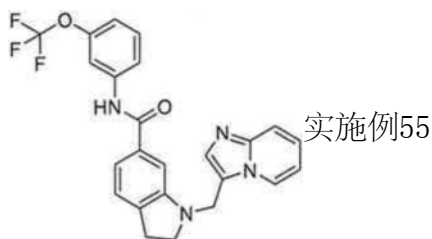
实施例 编号	结构	SM 量(g)	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
48		0.060	0.013 g (Y=19%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (1H, s), 9.11 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.50 (1H, dd, J=1.5, 4.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.87 (1H, s), 7.73 - 7.70 (1H, m), 7.41 - 7.33 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.80 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.27 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=8.3 Hz), 2.20 (6H, s) LCMS (方法 2) t _R = 2.93 min, m/z 495 [M+H] ⁺
49		0.100	0.010 g (Y=13%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.27 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 4H) LCMS (方法 2) t _R = 3.13 min, m/z 537.3 [M+H] ⁺
50		0.10	0.012 g (Y=16%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 4H) LCMS (方法 2) t _R = 3.21 min, m/z 521.4 [M+H] ⁺

[0649]

51		0.10	0.005 g (Y=7%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H) LCMS (方法 2) t _R = 3.09 min, m/z 495.3 [M+H] ⁺
52		0.04	0.007 g (Y=31%)	prep HPLC(Luna Phenyl-Hexyl 21.2x150mm, 10um 20-80% MeOH / H2O (0.1% FA), 20ml/min, 室温), 然后冻干	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 4H) LCMS (方法 2) t _R = 3.36 min, m/z 551 [M+H] ⁺
53		0.04	0.009 g (Y=12%)	prep HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10um 5- 60% ACN / H2O (0.1% FA), 20ml/min, 室温	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.6, 4.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.26 (t, J=10.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 4H) LCMS (方法 2) t _R = 3.24min, m/z 567 [M+H] ⁺
54		0.06	0.007 g (Y=5%)	prep HPLC 甲酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 3.26 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 2H), 2H). 酮。 LCMS (方法 2) t _R = 3.17min, m/z 551.4 [M+H] ⁺

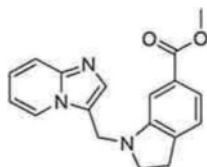
[0650] 实施例55; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备

[0651]



[0652] 步骤1; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吡啶-6-甲酸甲酯-中间体42

[0653]



[0654] 将吡啶-6-甲酸甲酯 (1g, 5.64mmol)、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛 (0.825g, 5.64mmol)、乙酸 (0.646ml, 11.29mmol)、硫酸镁 (1.358g, 11.29mmol) 和DCM (56.4ml) 置于烧瓶中, 将反应混合物在室温搅拌2h, 然后添加STAB (2.392g, 11.29mmol)。继续搅拌至次日。添加NaHCO₃饱和溶液。用DCM进行萃取。在减压下去除溶剂。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化, 以提供标题化合物 (760mg, 43%)。

[0655] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dt, J=6.9, 1.2Hz, 1H), 7.60 (dt, J=9.1, 1.1Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (td, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20 (t, J=8.3Hz, 2H), 2.91 (t, J=8.3Hz, 2H)。

[0656] 步骤2; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-6-甲酰胺 (实施例55)

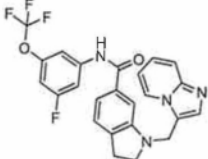
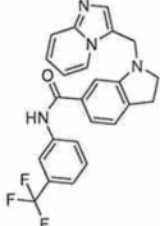
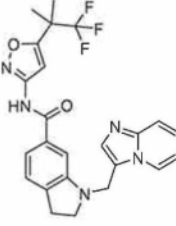
[0657] 将3-(三氟甲氧基)苯胺 (121mg, 0.683mmol) 在无水THF (1139μl) 中的溶液冷却至-78℃。接下来, 添加nBuLi (2.5M, 在己烷中) (228μl, 0.569mmol)。将混合物搅拌25分钟, 然后滴加中间体42 (70mg, 0.228mmol) 在无水THF (1139μl) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌并且缓慢温热至室温。将反应混合物在室温搅拌过夜。将水和DCM添加至反应混合物中。分离两个层并且将水层用DCM再次萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗原料通过FCC用DCM/MeOH 95:5洗脱来纯化, 以提供标题化合物 (87mg, 84%)。

[0658]

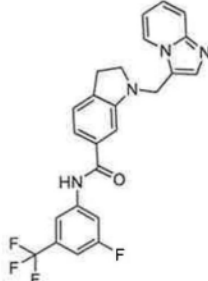
实施例编号	分析数据
55	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R = 2.23 min; m/z (M+1) = 453.12

[0659] 在步骤2中从合适的相应的可商购胺开始, 如对于实施例55步骤1-2所描述那样, 经由转酰胺化制备以下化合物。

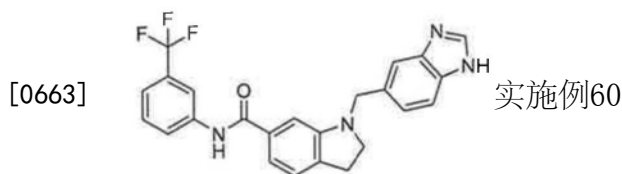
[0660]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方 法	分析数据
56		0.07 g	0.045 g (Y=41%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =1.94 min; m/z (M+1)=471.06
57		0.07 g	0.068 g (Y=68%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 1) t _R =2.16 min; m/z (M+1)=437.13
58		0.07 g	0.025 g (Y=23%)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H).

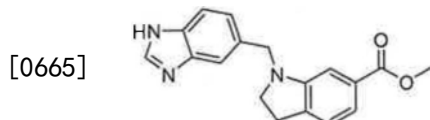
[0661]

					LC-MS (ESI): (方法 1) t _R =2.14 min; m/z (M+1)=470.12
59		0.07 g	0.025 g (Y=23%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 3H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 5) t _R =1.85 min; m/z (M+1)=455.06

[0662] 实施例60; 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



[0664] 步骤1; 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吲哚啉-6-甲酸甲酯-中间体43



[0666] 在氩气下, 将吲哚啉-6-甲酸甲酯盐酸盐 (1.5g, 7.02mmol)、1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (1.026g, 7.02mmol) 和硫酸镁 (1.690g, 14.04mmol) 置于烧瓶中。添加无水DCM (46.8ml), 随后添加AcOH (0.804ml, 14.04mmol)。将反应混合物在RT搅拌2h。接下来添加STAB (5.21g, 24.57mmol), 并且将反应混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释, 并且添加NaHSO₃的10%水溶液。将该混合物搅拌20min并且将各相分离。将有机相用NaHSO₃的10%水溶液洗涤三次。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下浓缩。将粗产物经由快速柱色谱法用DCM/MeOH, 1:0-1:1洗脱来纯化。将所获得的固体用水研磨以得到标题化合物 (1.068g, 49.5%收率)。

[0667] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.9, 1.5Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 2.97 (t, J = 8.5Hz, 2H)。

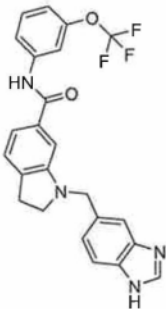
[0668] 步骤2; 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺 (实施例60)

[0669] 将3-(三氟甲基)苯胺 (0.091ml, 0.732mmol) 在无水THF (1.220ml) 中的溶液冷却至-78℃。接下来, 添加nBuLi (2.5M, 在己烷中) (0.244ml, 0.610mmol)。将混合物搅拌25分钟, 然后滴加中间体43 (0.075g, 0.244mmol) 在无水THF (1.2ml) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌并且缓慢温热至室温。将反应混合物在室温搅拌过夜。将水和乙酸乙酯添加至反应混合物中。分离两个层并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干。将粗产物经由制备型HPLC用ACN、H₂O+0.05%NH₃洗脱来纯化, 以提供标题化合物 (0.044g, 41.3%收率)。

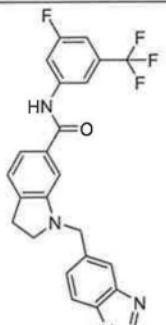
实施例编号	分析数据
[0670] 60	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 10) t _R =1.81 min; m/z (M+1)=437.05

[0671] 在步骤2中从合适的相应的可商购胺开始, 如对于实施例60步骤1-2所描述那样, 经由转酰胺化制备以下化合物。

[0672]

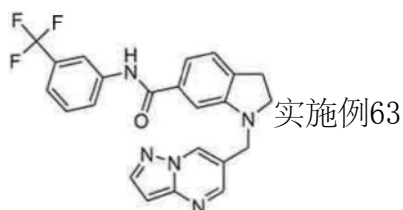
实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
61		0.07 g	0.032 g (Y=31 %)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 10) t _R = 1.88 min; m/z (M+1) = 453.07

[0673]

实施例 编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化 方法	分析数据
62		0.075 g	0.061 g (Y=55 %)	prep HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.39 (t, 3H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 10) t _R = 1.99 min; m/z (M+1) = 454.79

[0674] 实施例63; 1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺的制备

[0675]



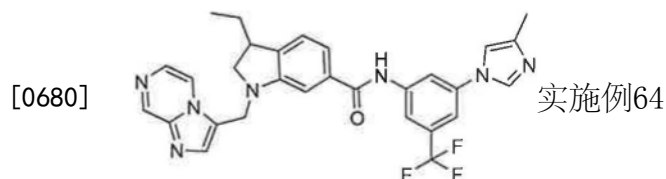
[0676] 步骤1; 1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(实施例63)

[0677] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲醛(24mg, 0.163mmol)、N-(3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺(50mg, 0.163mmol)(从1-(叔丁氧基羰基)-吲哚啉-6-甲酸开始, 如实施例32步骤1-2中所描述那样获得)在MeOH(5ml)中的溶液中添加异丙醇钛(IV)(139mg, 0.489), 并且将混合物回流2h。将反应冷却至室温并且添加NaBH₃CN(26mg, 0.407mmol), 并且在室温继续搅拌过夜。将反应用水淬灭, 通过硅藻土过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC用ACN/H₂O(0.1%FA)洗脱来纯化, 以得到标题化合物(15mg, 39%)。

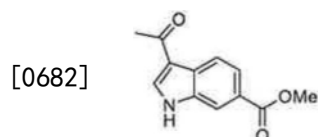
[0678]

实施例编号	分析数据
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.17 - 9.16 (m, 1H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.42 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.3 Hz, 2H). LCMS(方法 2): t _R = 5.10 min, m/z 438.3 [M+H] ⁺ .

[0679] 实施例64;3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



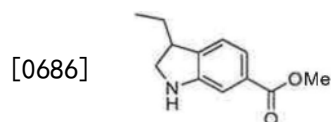
[0681] 步骤1;3-乙酰基-1H吡啶-6-甲酸甲酯-中间体66



[0683] 向氯化铝(9.13g,68.5mmol,2.40eq)和乙酰氯(2.4mL,34.3mmol,1.20eq)在DCM(100.00mL)中的悬浮液中添加吡啶-6-甲酸甲酯(5.00g,28.5mmol,1.00eq),并且将混合物在室温搅拌1h。将混合物倒在冰上并且用乙酸乙酯($\times 3$)萃取(需要通过Celite过滤)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并且干燥(Na_2SO_4)。将溶剂蒸发,并且将残余物在醚下研磨并且过滤以得到标题化合物(1.19g,18%)

[0684] LCMS(方法21报告) $t_R = 1.04\text{min}$, $m/z (M+1) = 218.1$

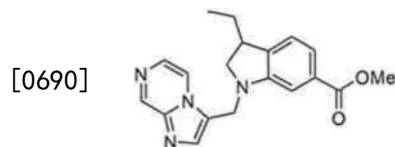
[0685] 步骤2;3-乙基吡啶-6-甲酸甲酯-中间体67



[0687] 将三乙基硅烷(14mL,90.3mmol,18.0eq)添加至中间体66(1.09g,5.02mmol,1.00eq)在TFA(16mL,0.214mol,42.6eq)中的悬浮液中,并且将混合物搅拌18h。将混合物真空浓缩并且将残余物在 NaHCO_3 溶液与DCM之间分配。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并且蒸发。将残余物通过FCC用在环己烷中的50%EtOAc洗脱来纯化,以得到标题化合物(0.31g,29%)

[0688] ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 7.43(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25(s, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.81(s, 1H), 3.74-3.69(m, 1H), 3.30-3.19(m, 2H), 1.91-1.809m, 1H), 1.65-1.52(m, 1H), 1.01-0.96(m, 3H)。

[0689] 步骤3;3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酸甲酯中间体-68

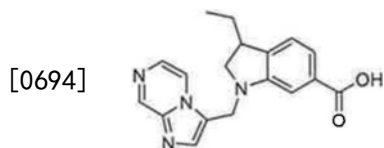


[0691] 将STAB(613mg,2.89mmol,2.00eq)添加至咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛(266mg,1.81mmol,1.25eq)、中间体67(297mg,1.45mmol,1.00eq)、乙酸(15uL)和硫酸镁(697mg,5.79mmol,4.00eq)在DCM(5.00mL)中的混合物中,并且将混合物搅拌5h。将混合物在 NaHCO_3 溶液与DCM($\times 3$)之间分配。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并且蒸发。将残余物通过FCC用在DCM中的1%的MeOH洗脱来纯化,以得到标题化合物(382mg,83%)。

[0692] ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 9.14(s, 1H), 8.08(d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.78(m, 1H), 7.53(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.35(m, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 4.70-

4.65 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.92-3.91 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)。

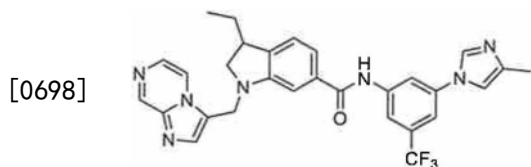
[0693] 步骤4;乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)吡啶-6-甲酸-中间体69



[0695] 将LiOH (54mg, 2.27mmol, 2.00eq) 添加至中间体68 (382mg, 1.14mmol, 1.00eq) 在MeOH (2.00mL) 和水 (0.50mL) 中的溶液中, 并且将混合物在50℃搅拌64h。将混合物冷却至室温并且添加HCl (1M; 2.27mL, 2.27mmol)。将反应混合物冷冻干燥。将所得材料通过FCC在硅胶 (40g柱, 0-100% DCM/MeOH 1:5, 在DCM中) 上纯化, 以得到标题化合物 (249mg, 61%)。

[0696] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.38 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.93 (t, J=8.1Hz, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 3H)。

[0697] 步骤5;3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺-中间体70



[0699] 将亚硫酸氯 (0.79mL, 10.9mmol, 50.0eq) 添加至中间体69 (70mg, 0.217mmol, 1.00eq) 中, 并且将混合物搅拌10分钟。将混合物真空干燥至干, 以得到中间体酰氯。将原料悬浮于DCM (2mL) 中并且添加3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺 (105mg, 0.434mmol, 2.00eq), 并且将混合物搅拌20分钟并且放置过夜。将混合物真空干燥至干并且将残余物通过SCX-2 (10g) 柱并且用MeOH (30mL) 洗脱, 随后用2M甲醇氨溶液 (50mL) 洗脱。将氨溶液洗脱液合并, 并且真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (7.96mg, 6.7%)。

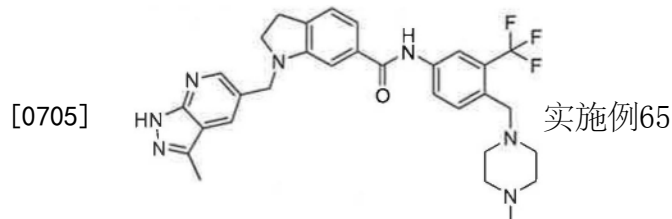
[0700] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.50 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.87 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 3H)。

[0701] 步骤6:3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺 (实施例64)

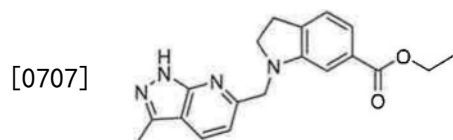
[0702] 通过对中间体70的外消旋混合物运行手性制备型SFC纯化 (Waters/Thar SFC系统与Waters SQD, 使用具有40/60IPA (0.1% 二乙胺) /庚烷的YMC Cellulose-C柱, 以1.0mL/min等度运行) 来获得作为单一对映异构体 (第2洗脱的) 的实施例64。

实施例编号	分析数据
[0703] 64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.31 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.96 (dd, J=7.5, 8.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) t_R =3.64 min; m/z (M+1)= 546.5 手性分析 (DFC, 以上所描述的方法): t_R 9.8 min, ee >99.9%

[0704] 实施例65; 3-乙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备



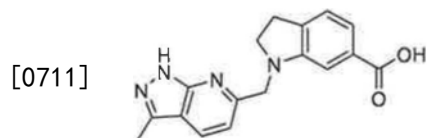
[0706] 步骤1; 1-((3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)甲基)吡啶-6-甲酸乙酯-中间体71



[0708] 将STAB(1108mg, 5.23mmol, 2.00eq)添加至3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(527mg, 3.27mmol, 1.25eq)、吡啶-6-甲酸乙酯(500mg, 2.61mmol, 1.00eq)、乙酸(15 μ L)和硫酸镁(1259mg, 10.5mmol, 4.00eq)在DCM(15.00mL)中的混合物中,并且将混合物在室温搅拌5h。将混合物在NaHCO₃溶液与DCM($\times$ 3)之间分配。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并且蒸发。将残余物在醚下研磨并且过滤,以得到标题化合物(785mg, 89%)。

[0709] LCMS(方法21) t_R =1.41min, m/z (M+1)=337.2

[0710] 步骤2; 1-((3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)甲基)吡啶-6-甲酸-中间体72



[0712] 将NaOH(192mg, 4.80mmol, 2.13eq)添加至中间体71(758mg, 2.25mmol, 1.00eq)在MeOH(10.00mL)和水(0.50mL)中的溶液中,并且将混合物在50℃搅拌64h。将混合物冷却至室温并且滴加1M HCl(4.8mL, 4.80mmol, 2.13eq),导致固体沉淀,将其过滤出并且用丙酮(4mL)洗涤以得到标题化合物(652mg, 94%)。

[0713] LCMS(方法21) t_R 0.77min, m/z (M+1)=309.2

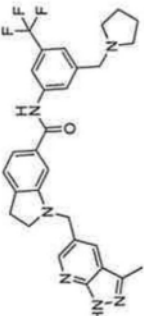
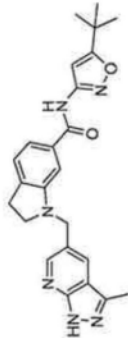
[0714] 步骤3; 1-((3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺(实施例65)

[0715] 向中间体72 (50mg, 0.162mmol) 和HATU (74mg, 0.194mmol) 在DMF中的混合物 (0.1M 浓度) 中添加N,N-二异丙基乙胺 (84mL, 0.480mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟, 然后添加4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯胺 (53mg, 0.195mmoleq)。将反应混合物施加至MeOH预处理的5gIsolute SCX-II柱, 用MeOH洗涤, 然后用2M NH₃/MeOH洗脱。将2M NH₃/MeOH洗脱液真空浓缩。通过反相制备型HPLC (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10μm 40-100% MeOH/H₂O (10mM NH₄HCO₃), 20mL/min, 室温) 纯化, 得到标题化合物 (33.59mg, 36%)。

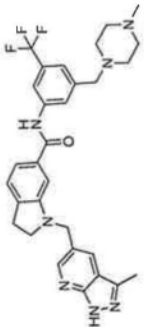
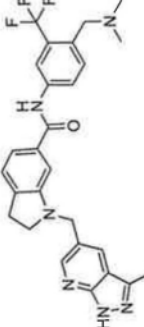
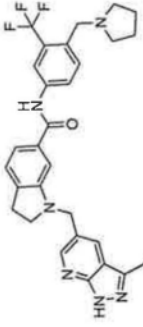
实施例编号	分析数据
[0716] 65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 7H), 2.17 (s, 3H). LCMS (方法 2) t _R = 3.52 min, m/z (M+1)= 564.5

[0717] 在步骤3中使用先前合成的或可商购的胺, 如对于实施例65步骤1-3所描述那样, 经由酰胺化制备以下化合物。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下, 在修改涉及偶联剂 (例如, TCFH和甲基咪唑)、溶剂或色谱纯化条件的情况下, 表中报告了这样的变化。

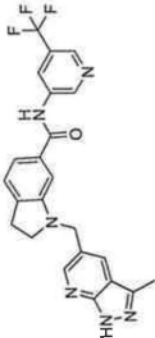
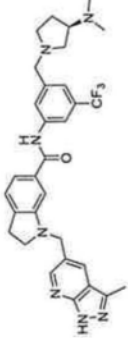
[0718]

实施例编号	结构	SM 量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
66		0.050 g 的 中间体 72 1.2 eq. 胺	0.076 g, (Y=8%)	Prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 4H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.54 min min; m/z (M+1) = 535.3
67		0.050 g 的 中间体 72 1.2eq 胺 1-甲基咪唑 TCFH DMF	0.019 g, (Y=28%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 - 13.19 (m, 1H), 11.13 - 11.11 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 - 4.49 (m, 2H), 3.35 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (s, 9H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 4.92 min; m/z (M+1) = 448.3

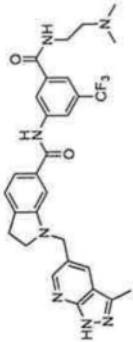
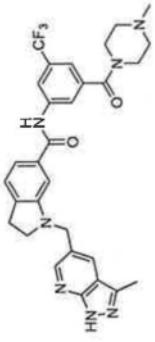
[0719]

68		0.050 g 的 中间体 72 1.2 eq 胺	0.011 mg, (Y=12%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) $t_R = 3.55$ min; m/z (M+1)= 564.5
69		0.050 g 的 中间体 72 1.2 eq 胺	0.015 g, (Y=18%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 8.05 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H). LC-MS (ESI): (方法 2) $t_R = 3.33$ min; m/z (M+1)= 509.3
70		0.050 g 的 中间体 72 1 eq 胺	0.019 g, (Y=22%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 4H). LC-MS (ESI): (方法 2) $t_R = 3.49$ min; m/z (M+1)= 535.3

[0720]

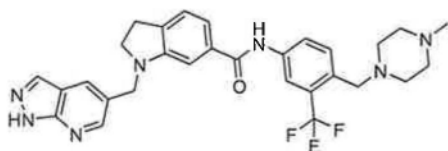
71		0.036 g 的 中间体 72 1.2 eq 胺	0.003 g (Y=5%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 4.33 min; m/z (M+1) = 453.4
72		0.086 g 的 中间体 72 1 eq 胺 TCFH, 1- 甲基咪唑 DMF	0.076 (Y=47%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.08 (m, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H). LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 3.13 min; m/z (M+1) = 578.4

[0721]

73		0.086 g 的 中间体 72 1.1 eq 胺 TCFH, 1- 甲基咪唑 DMF	0.006 g (Y=7%)	prep HPLC, SCX	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.68 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 3.00 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.46 (br s, 2H), 2.23 (s, 6H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.35 min; m/z (M+1) = 566.2
74		0.05 g 的中 间体 72 1.1 当量的 胺 TCFH, 1- 甲基咪唑 DMF	0.02 g (Y: 26%)	prep HPLC, SCX	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). LCMS(方法 2): t _R 3.28 min, m/z 578.2 [M+H] ⁺ ,

[0722] 实施例75; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺的制备

[0723]



实施例75

[0724] 步骤1;叔丁基6-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-1-甲酰胺-中间体73

[0725]

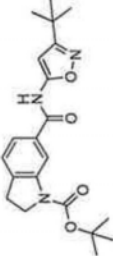
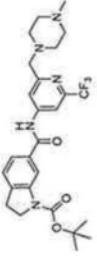
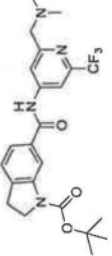
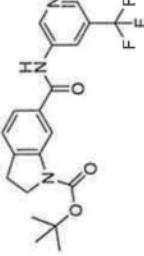
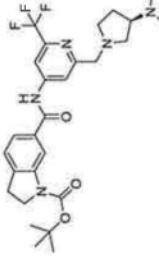


[0726] 向1-叔丁氧基羰基吡啶-6-甲酸 (1.00g, 3.80mmol) 和4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯胺 (1.25g, 4.56mmol) 在DMF (10mL) 中的悬浮液中添加1-甲基咪唑 (1.1mL, 13.3mmol) 和TCFH (1.60g, 5.70mmol)。将反应混合物在rt搅拌24h。将混合物在盐水 (3×10mL) 与EtOAc (10mL) 之间分配。将有机相干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。将残余物通过FCC用在DCM中的10%的2M NH₃/MeOH洗脱来纯化,以得到标题化合物 (2.22g, 100%)

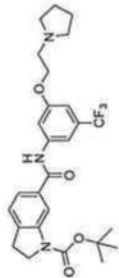
[0727] LCMS (方法21) $t_R = 1.72\text{min}$, $m/z (M+1) = 519$

[0728] 使用适当的、可商购的或先前合成的胺,如对于中间体73步骤1所描述那样,经由酰胺化制备以下中间体。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下,在修改涉及偶联剂 (例如TCFH和1-甲基咪唑被HATU和DIPEA替代)、溶剂 (DMF被ACN替代) 或色谱纯化条件 (例如prepHPLC或快速色谱法) 的情况下,表中报告了这样的变化。

[0729]

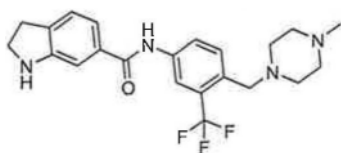
中间体 编号	中间体名称	结构	反应物量	产物量 (收率)	纯化方法	分析数据
74	6-((3-(叔丁基)异噻唑-5-基)氨基甲酸酯基)咪唑啉-1-甲酸叔丁酯		0.025 g 1.4 胺	0.02 g (Y: 54%)	FCC	LCMS (方法 21) - t _R = 1.68 min; m/z (M+1) = 386.4
75	6-((2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸酯基)咪唑啉-1-甲酸叔丁酯		0.08 g 1eq 中间 体 N ACN	0.054 g (Y: 34%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.23 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 10H), 2.27 (brs, 3H), 1.53 (brs, 9H)
76	6-((2-((二甲基氨基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸酯基)咪唑啉-1-甲酸叔丁酯		0.08 g 1eq 中间 体 N ACN	0.07 g (Y=53%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.54 (s, 9H).
77	6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯基)咪唑啉-1-甲酸叔丁酯		0.78 g 1.05eq 胺 ACN	1.08 g (Y=81%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 9.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.59 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 1.53
78	(R)-6-((2-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸酯基)咪唑啉-1-甲酸叔丁酯		0.3 g 1.05eq 中 间体 R ACN	0.1 g (Y = 18%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.17 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 3H), 2.60 -

[0730]

						2.55 (m, 1H), 2.42 (dd, J=5.6, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).
79	6-((3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-1-甲酸叔丁酯		0.18 g 1eq 中间 体 I HATU, 当量 DIPEA DMF	0.1 g (Y=27%)	FCC	无数据

[0731] 步骤2;N-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)吡啶-6-甲酰胺(中间体80)

[0732]



[0733] 将三氟乙酸 (3.3mL, 42.8mmol) 添加至中间体73 (2.22g, 4.28mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中, 并且将混合物搅拌4h。将混合物真空浓缩并且将残余物通过SCX-2 (25g) 柱并且用MeOH (30mL) 洗脱, 随后用2M甲醇氨溶液 (50mL) 洗脱。将氨溶液洗脱液真空蒸发, 以得到残余物, 将其在醚下研磨并且过滤以得到标题化合物 (1.47g, 82%)。

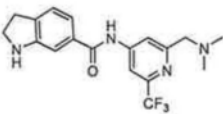
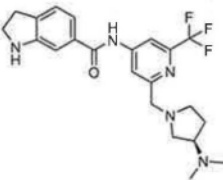
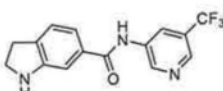
[0734] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.28-10.26 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 8.01 (dd, $J=1.9$, 8.5Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (dt, $J=1.4$, 8.6Hz, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 8H), 2.16-2.15 (m, 3H)

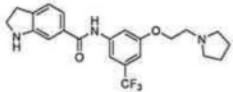
[0735] 如对于中间体80步骤2所描述那样, 经由酸性裂解制备以下中间体。此种程序可能涉及微小变化。在一些情况下, 在修改涉及色谱纯化条件 (例如prepHPLC或快速色谱法) 的情况下, 表中报告了这样的变化。

[0736]

中间 体编 号	中间体名称	结构	量 试剂	量 产物 (收率)	纯化 方法	分析数据
81	N-(3-(叔丁基)异噁唑-5-基)吡啶-6-甲酰胺		0.985 g	0.4 g (Y: 55%)	无纯化	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.46 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.28 - 1.27 (s, 9H).
82	N-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-6-(三氟甲基))		0.05 g	0.02 g (Y=49%)	SCX	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1H),

[0737]

	吡啶-4-基) 喹啉-6-甲 酰胺					7.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (dt, J=1.5, 8.6 Hz, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 8H), 2.17 (s, 3H)
83	N-(2-((二甲 基氨基)甲 基)-6-(三氟 甲基)吡啶- 4-基)喹啉 -6-甲酰胺		0.073 g	0.02 g (Y=33%)	SCX	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (dt, J=1.7, 8.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).
84	(R)-N-(2- ((3-(二甲 基氨基)吡咯 烷-1-基)甲 基)-6-(三氟 甲基)吡啶- 4-基)喹啉 -6-甲酰胺		0.11 g	0.09 g (Y=99%)	SCX	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 4H), 2.39 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).
85	N-(5-(三氟 甲基)吡啶- 3-基)喹啉 -6-甲酰胺		1 g	0.67 g (Y = 88%)	SCX	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 10.55 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.49

						(dt, J=1.8, 8.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.6 Hz, 2H)
[0738]	86	N-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺		0.1 g	0.04 g (Y = 50%)	FCC LCMS (方法 22) t_R : 1.69 min, m/z (M+1)= 420.3

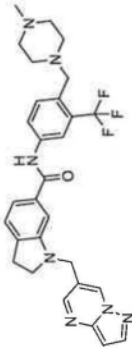
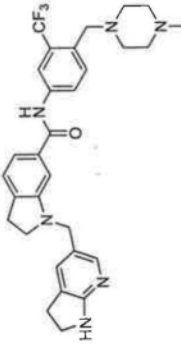
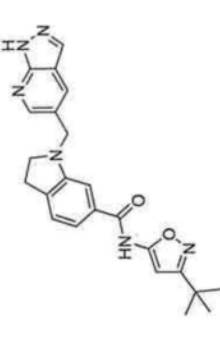
[0739] 步骤3; 1-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-6-甲酰胺, 实施例75

[0740] 将三乙酰氧基硼氢化钠(50.4mg, 0.238mmol)添加至1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(22mg, 0.149mmol)、中间体80(50mg, 0.119mmol)、乙酸(0.0001mmol, 7mL eq)和 $MgSO_4$ (117.32mg, 0.476mmol)在DCM(15.00mL)中的混合物中, 并且将混合物在室温搅拌直至LCMS指示起始原料的消耗。将混合物在饱和 $NaHCO_3$ (水溶液)与DCM之间分配, 然后用DCM重新萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并且真空浓缩。将粗产物通过反相HPLC(Xbridge Phenyl 19x150mm, 10 μ m 40-100% MeOH/ H_2O (10mM NH_4CO_3), 20ml/min, RT)纯化, 以得到标题化合物(50mg, 76%)。

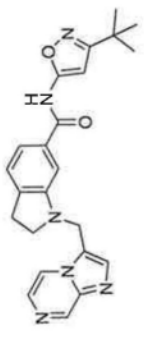
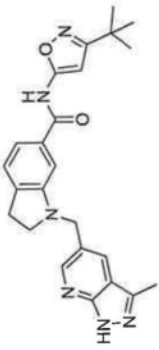
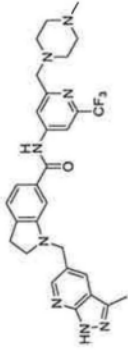
实施例编号	分析数据
[0741] 75	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.65 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 8H), 2.17 (s, 3H) LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 3.46 min; m/z (M+1) = 550.2

[0742] 在步骤2中从所描述的相应中间体和步骤3中的合适的相应可商购的或合成的甲醛开始, 如对于实施例75步骤1-3所描述那样, 经由还原胺化制备以下化合物。这样的程序可能涉及微小变化。在一些情况下, 在修改涉及还原剂(例如STAB替代 $NaBH_3CN$)、溶剂(DCM被MeOH替代)、使用异丙醇钛(IV)或色谱纯化条件(例如prepHPLC或快速色谱法)的情况下, 表中报告了这样的变化。

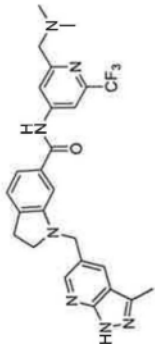
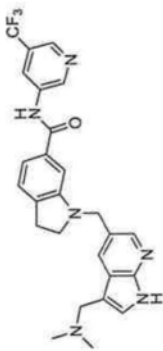
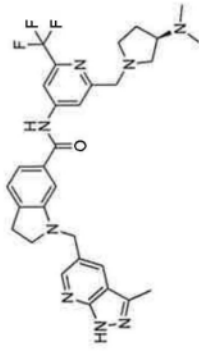
[0743]

实施例 编号	结构	反应物量	产物量 (收率)	纯化方 法	分析数据
76		0.04 g	0.033 g (Y: 62%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=0.9, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.42 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 8H), 2.18 - 2.16 (m, 3H) LC-MS (ESI): (方法 2) t _R =3.54 min; m/z (M+1)= 550.4
77		0.06 g	0.04 g (Y=54%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=1.6, 5.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 4H), 2.39 - 2.34 (m, 6H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 2.67 min; m/z (M+1)= 551.2
78		0.030 g	0.024 g (Y: 54%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.68 - 13.64 (m, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H). [2H (3.35)] LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 4.60 min; m/z (M+1)= 417.6

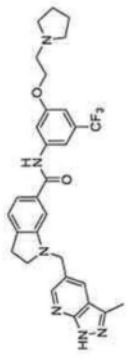
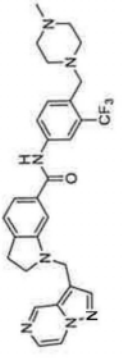
[0744]

79		0.050 g	0.050 g (Y: 68%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 7.46 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 4.23 min; m/z (M+1) = 417.2
80		0.05 g	0.009 g (Y = 31%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 - 13.20 (m, 1H), 11.72 - 11.68 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.30 - 1.29 (m, 9H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 4.72 min; m/z (M+1) = 431.2
81		0.02 g NaBH ₃ CN, Ti(OiPr) ₄ , AcOH 碱 DCM/MeOH	0.009 g (Y = 31%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.46 min; m/z (M+1) = 565.4

[0745]

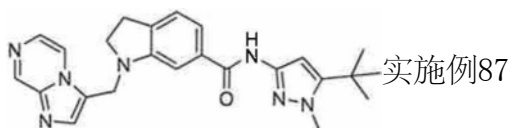
82		0.02 g NaBH ₃ CN, Ti(OiPr) ₄ , AcOH 醚 DCM/MeOH	0.006 g (Y = 21%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (s, 6H) LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.35 min; m/z (M+1)= 510.5
3		0.06 g STAB Ti(OiPr) ₄ , AcOH, 醚 DCM	0.04 g (Y = 43%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.45 (d, J=1.4 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.23 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H) LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.59 min; m/z (M+1)= 495.4
84		0.09 g STAB Ti(OiPr) ₄ , AcOH, 醚 DCM	0.036 g (Y = 29%)	prep HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.37 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (dd, J=6.4, 8.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 3H of LC-MS (ESI): (方法 2) t _R = 3.03 min; m/z (M+1)= 579.4

[0746]

85		0.016 g NaBH_3CN , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, 醛 MeOH	0.008 g (Y=12%)	prep HPLC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 1.72 - 1.68 (m, 4H). LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 3.86 min; m/z (M+1) = 565.2
86		0.06 g NaBH_3CN , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, 醛 MeOH	0.01 g (Y = 27%)	prep HPLC	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=1.5, 4.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 3H), 7.90 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.43 - 2.41 (m, 4H), 2.35 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 3.44 min; m/z (M+1) = 550.5

[0747] 实施例87; N-(5-(叔丁基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)吡啶-6-甲酰胺的制备:

[0748]



[0749] 将中间体41 (40%, 100mg, 0.136mmol) 悬浮于亚硫酸氯 (6.42mmol, 0.46mL) 中, 并且将反应混合物在50℃搅拌2h。使反应混合物冷却至室温并且真空浓缩。将残余物悬浮在甲苯中并且重新浓缩, 以得到中间体酰氯。

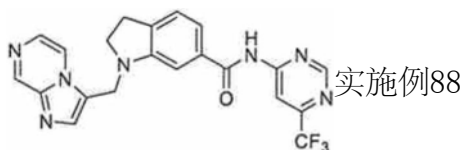
[0750] 向5-叔丁基-1-甲基-吡唑-3-胺 (31mg, 0.204mmol) 在吡啶中的溶液 (0.1M浓度) 中添加酰氯。将反应混合物在40℃搅拌, 直到LCMS指示起始原料消耗。将反应混合物蒸发, 溶解于MeOH (1mL) 中并且装载到SCX-2 (5g) 柱上, 将其用MeOH洗涤。将化合物使用甲醇氨 (2M) 洗脱并且将碱性溶液蒸发。通过反相制备型HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10um 20-80% 乙腈/水 (10mM NH_4HCO_3), 20ml/min, RT) 纯化, 随后冻干, 得到标题化合物 (3.3mg, 6%)。

[0751]

实施例编号	分析数据
87	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.11 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) LCMS (方法 2) $t_R=3.50$ min, m/z (M+1)= 430.3

[0752] 实施例88;- (咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)-N-(6-三氟甲基)嘧啶-4-基) 吡啶-6-甲酰胺的制备

[0753]



[0754] 将亚硫酸氯 (0.40mL, 5.44mmol, 40.0eq) 添加至中间体41中, 并且将混合物在室温搅拌15分钟。将混合物真空干燥至干, 并且将残余物悬浮于干燥的DCM (2.00mL) 中。在单独的烧瓶中, 在-78℃, 将在THF中的1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (0.30mL, 0.299mmol, 2.20eq) 滴加至6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (27mg, 0.163mmol, 1.20eq) 在干燥四氢呋喃 (2.00mL) 中的溶液中, 并且将混合物搅拌15分钟, 然后在-78℃滴加至酰氯的悬浮液中。使反应混合物温热至室温并且搅拌1h。将溶剂蒸发, 并且将残余物溶解在MeOH (1mL) 中并且通过SCX-2 (10g) 柱并且用MeOH (30mL) 洗脱, 随后用2M甲醇氨溶液 (20mL) 洗脱。将氨溶液洗脱液合并, 并且真空浓缩。将残余物 (113mg) 溶解在9:1DMSO:水 (1.0mL) 中, 并且通过反相制备型HPLC (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10um 40-100% MeOH/ H_2O (10mM NH_4CO_3), 20ml/min) 经受纯化, 以得到标题化合物 (13.04mg, 21.04%)。

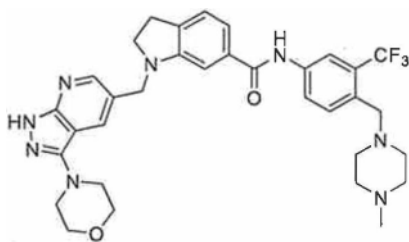
[0755]

实施例编号	分析数据
88	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.61 - 11.58 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.11 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H). LC-MS (ESI): (方法 2) $t_R=4.19$ min; m/z (M+1)= 440

[0756] 实施例89;N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-1-[(3-吗啉子

基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]吡啶-6-甲酰胺的制备

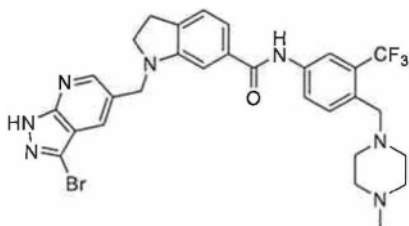
[0757]



实施例89

[0758] 步骤1: 1-[(3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]-N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-6-甲酰胺-中间体87

[0759]



[0760] 向中间体54 (74mg, 0.33mmol, 1.1eq) 在DCM中的溶液 (0.1M浓度) 中添加中间体80 (125mg, 0.30mmol, 1eq)、异丙醇钛 (IV) (170.53mg, 0.060mmol) 和乙酸 (63mL, 0.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。添加STAB (127.16mg, 0.6mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌直到LCMS指示起始原料消耗以得到中间体87 (180mg, 0.229mmol, 77%)。不经进一步纯化而进入下一步骤。

[0761] LCMS (方法22): $t_R = 1.69\text{min}$, $m/z (M+1) = 628/630$

[0762] 步骤2: N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-1-[(3-吗啉子基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲基]吡啶-6-甲酰胺 (实施例75)

[0763] 将中间体87 (80%, 70mg, 0.0891mmol) 和吗啉 (0.0086mL, 0.0980mmol) 在1,4-二噁烷 (3.00mL) 中的溶液用 N_2 鼓泡。滴加1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (0.45mL, 0.446mmol) 并且将所得溶液脱气, 然后添加RuPhosPdG3 (7.5mg, 8.91 μmol , 0.1000eq)。将混合物加盖并且加热至80 $^{\circ}\text{C}$ 持续1h。将该样品冷却至室温并且用 H_2O (1mL) 淬灭。将混合物萃取到EtOAc (3 $\times$ 5mL) 中, 将合并的有机物干燥 ($MgSO_4$) 并且蒸发。将残余物通过制备型HPLC (Sunfire C18 19 $\times$ 150mm, 10 μm 5-60% ACN/ H_2O (0.1% FA), 20mL/min, 室温) 纯化。将所得材料溶解于在DCM中的10% MeOH中并且施加至2g SCX柱。将柱用50:50 MeOH:DCM洗涤, 并且随后将产物用在MeOH (20mL) 中的1N NH_3 洗脱。将溶剂在高真空下蒸发, 以得到标题化合物 (12mg, 21%)。

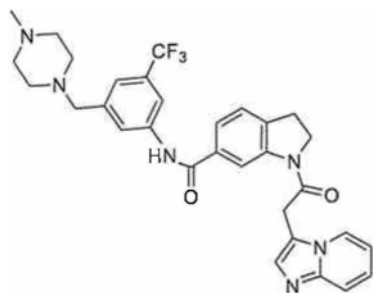
[0764]

实施例编号	分析数据
89	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.48 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (dd, $J=4.7, 4.7$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96 (dd, $J=8.3, 8.3$ Hz, 2H), 2.66 - 2.12 (m, 11H) LCMS (方法 2) t_R 3.43 min, $m/z (M+1)$ 635.42

[0765] 当 L_1 是-C(O)NH-或-NHC(O)-时, 对比的新合成的化合物在吡啶环与Hy基团之间具有-C(O)CH₂-连接基而不是-C(O)-或CH₂-连接基。

[0766] 实施例C1: 1-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰基)-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-6-甲酰胺

[0767]



实施例C1

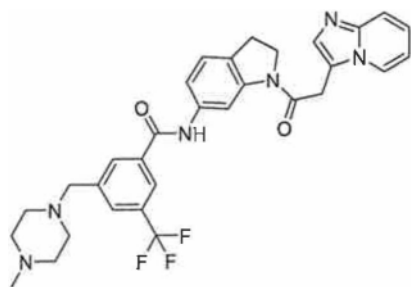
[0768] 将2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸(0.042g,0.239mmol)溶解于DMF(2.4ml)中,然后添加TBTU(0.077g,0.239mmol)、TEA(0.067ml,0.478mmol)。将混合物在室温搅拌15min,然后添加中间体25(0.1g,0.239mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用DCM(5ml)和水(5ml)稀释。将混合物在室温搅拌15分钟,然后分离各相,将有机层用盐水(2×15ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩至干。将粗原料用戊烷和DCM 97/3的混合物研磨。将残余物经由制备型HPLC用ACN+0.1%NH₃·H₂O+0.1%NH₃洗脱来纯化,以提供标题化合物(26mg,19%)。

[0769]

实施例编号	分析数据
C1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 6.92 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32 (d, J = 27.0 Hz, 8H), 2.14 (s, 3H)。2个质子被隐藏在水下。 LC-MS (ESI): (方法 3) t _R = 2.95 min; m/z (M+1) = 576.9

[0770] 实施例C2: N-(1-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰基)吡啶-6-基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0771]



实施例C2

[0772] 将2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸(37.9mg,0.215mmol)、中间体29(90mg,0.215mmol)和TEA(0.060ml,0.430mmol)溶解于DMF(0.2ml)和DCM(0.6ml)中,然后添加TBTU(69.1mg,0.215mmol)。反应在RT进行16h。将反应混合物用DCM稀释,然后用水(1×5mL)和盐水(1×5mL)萃取。将合并的水相用DCM萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩至干。将粗原料通过FCC用100:0至80:20的DCM/MeOH洗脱来纯化,以得到标题化合物(83mg,67%)

实施例编号	分析数据
[0773] C2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.91 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 8H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (方法 3) t _R = 2.96 min; m/z (M-1) = 575.1

[0774] 本发明的化合物的药理学活性

[0775] 体外测定

[0776] 结合测定

[0777] DDR1和DDR2结合测定使用Life Technologies LanthaScreen™ 萤光酶结合测定进行。将化合物与5nM DDR1 (Carna Biosciences) 或5nM DDR2 (Life Technologies) 在室温在测定缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA和0.01% BRIJ35) 中的分别含有20nM或10nM激酶示踪剂178和2nM钨标记的抗GST抗体 (Life Technologies) 的白色384孔OptiPlate (PerkinElmer) 中温育1小时。使用Tecan Spark 20M读板器获得在340nm处激发之后665nm/615nm的荧光发射比率。IC₅₀值在GraphPad Prism 7.0软件中使用4个参数模型: log (抑制剂) 相对于响应来确定。IC₅₀值使用Cheng-Prusoff方程 ($K_i = IC_{50} / (1 + [\text{示踪剂}] / K_d)$) 转换为K_i。

[0778] 基于DDR1细胞的测定

[0779] 根据制造商的说明书, 通过**PathHunter®** U2OSDDR1测定 (Eurofins DiscoverX) 评价化合物对DDR1受体活化的抑制。简而言之, 将U2OS-DDR1细胞以5000个细胞/孔的密度接种在白色384孔板中, 并且在37℃和5% CO₂下温育2小时。然后用不同浓度下的化合物处理细胞并且温育30分钟, 然后用牛II型胶原蛋白20μg/ml刺激并且在37℃和5% CO₂温育过夜。根据由DiscoverX提供的方案制备PathHunter检测试剂, 并且将20μl/孔的该混合物添加至每个孔中。在黑暗中将板温育1小时之后, 用读板器采集发光信号。将原始数据归一化为媒介物对照 (归一化为0%) 和阳性对照 (归一化为100%; 用20μg/ml胶原蛋白II处理的细胞), 并且在GraphPad Prism 8.0软件中计算IC₅₀参数, 使用具有可变斜率的反曲剂量-响应曲线拟合。

[0780] 基于DDR2细胞的测定

[0781] 通过磷酸化-ELISA测定在HEK293T-DDR2重组细胞中评价化合物对DDR2磷酸化的抑制。简而言之, 将HEK293T-DDR2细胞以250,000个细胞/孔的密度接种在聚-D-赖氨酸涂覆的24孔板中, 并且在37℃和5% CO₂下在DMEM+10% FBS中温育1.5小时。其后, 将培养基更换为无血清DMEM, 并且将细胞温育3小时。然后, 以不同浓度添加测试化合物, 30分钟之后, 用50μg/ml的牛II型胶原蛋白刺激另外的3小时。对于DDR2磷酸化-ELISA测定 (DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems), 通过添加60μl/孔的根据制造商的说明书制备的裂解缓冲液来获得蛋白质提取物。通过BCA测定来确定样品中的蛋白质浓度, 并且按照R&D Systems指示确定磷酸化-DDR2的水平。将原始数据归一化为最大抑制对照 (归一化为0%) 和阳性对照 (归一化为100%; 用20μg/ml胶原蛋白II处理的细胞), 并且在GraphPad Prism 8.0软件中计算IC₅₀参数, 使用具有可变斜率的反曲剂量-响应曲线拟合。

[0782] 各个化合物的结果在以下表7中提供, 其中将化合物根据其对DDR1和DDR2受体的

结合亲和力 (Ki) 和根据它们对DDR1和DDR2受体的抑制活性的效价 (IC50) 进行分类。

[0783]

实施例编号	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50 DDR2
1	+++	+++	+++	+
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+
4	+++	+++	++	-
5	++	+	++	-
6	+++	+++	+++	+
7	+++	+++	+++	++
8	++	++	+	-
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	++	-
11	+++	+++	+	-
12	+++	+++	+	-
13	+++	+++	+	-
14	+++	+++	++	-
15	+++	+++	+	-
16	+++	+++	++	-
17	+++	+++	++	-
18	+++	+++	++	-
19	+++	+++	++	-
20	+++	+++	++	-
21	+++	+++	++	+++
22	+++	+++	+++	++
23	+++	+++	+	-

[0784]

24	++	++	+++	-
25	+++	++	++	-
26	+++	+++	++	-
27	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	+++	++
29	+++	+++	+	-
30	+++	+++	+++	-
31	+++	+++	+++	+
32	++	++	+++	-
33	+++	++	+	-
34	+++	+++	+++	++
35	+++	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++	+
37	+++	+++	+++	+++
38	+++	+++	+++	+
39	++	+++	+++	++
40	++	+++	++	-
41	+++	+++	++	-
42	+++	+++	+++	-
43	+++	+++	++	-
44	+++	+++	+++	-
45	+++	+++	++	-
46	+++	++	+	-
47	+++	+++	++	-
48	+++	+++	++	-
49	+++	+++	+	-
50	+++	+++	++	-
51	+++	+++	++	-
52	+++	+++	+	-
53	+++	+++	+	-
54	+++	+++	+	-
55	+++	++	+++	-
56	+++	+++	++	-
57	++	+	++	-
58	++	+++	+++	-
59	+++	+++	+++	+
60	+++	+	+	-
61	++	++	+	-

[0785]

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	+++	+++	+	-
89	+++	+++	+++	+
90	+++	+++	+++	-
91	+++	+++	+++	-
92	+++	+++	++	-

[0786] +:Ki介于50与80nM之间

[0787] ++:Ki在25至50nM

[0788] +++:Ki低于25nM

[0789] +:IC50介于50与80nM之间

[0790] ++:IC50介于25与50nM之间

[0791] +++:IC50低于25nM

[0792] -:不适用

[0793] 正如可以理解的,表7的化合物,即本发明的化合物,示出作为DDR1和DDR2受体的拮抗剂的良好活性。因此,本发明的化合物可以有效地用于治疗与DDR受体相关的疾病、障

碍或病症,诸如纤维化,例如肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、动脉纤维化和系统性硬化。

[0794] 对比实施例

[0795] 在以上所描述的相同结合测定中测试实施例C1和C2的化合物。

[0796] 表8

[0797]

实施例编号	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	58000	58000
C2	600	58000

[0798] 如表7中所示,本发明的化合物具有低于80nM并且对大多数化合物而言低于50nM或甚至低于25nM的以Ki表示的对DDR1和DDR2受体的结合亲和力和以IC₅₀表示的对DDR1和DDR2受体的抑制效价两者。相反地,如表8中所示,对比实施例C1和C2具有对DDR1受体而言高于600nM的结合亲和力,甚至C1具有对DDR1受体而言58000的结合亲和力,并且C1和C2两者而言具有对DDR2受体的58000的结合亲和力。这些数据表明,与特征在于吡啶啉环与Hy基团之间的-CH₂-C(O)-连接基的实施例C1和C2的化合物相反,在本发明化合物中的该位置处-CH₂-或-C(O)-连接基的存在出乎意料地且显著地决定了对DDR1和DDR2受体的抑制活性的相关增加。特别地,实施例C1的化合物与本发明的实施例14和11的化合物之间的直接比较(仅对于吡啶啉基团与Hy之间的连接基不同),实施例14和11中分别存在-C(O)-和-CH₂-连接基的特点决定了对DDR1和DDR2受体两者的活性的出乎意料且值得注意的增加。

[0799] 类似地,实施例C2的化合物与本发明的实施例16的化合物之间的直接比较(仅对于吡啶啉基团与Hy之间的连接基不同),存在-C(O)-连接基的特点,决定了对DDR1和DDR2受体两者的活性的出乎意料且有价值的增加。