



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103214482 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201310054054.1

A61K 31/4709(2006.01)

(22) 申请日 2008.03.27

A61K 31/5377(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/5386(2006.01)

60/909,857 2007.04.03 US

A61P 35/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 1/16(2006.01)

200880018702.5 2008.03.27

A61P 13/12(2006.01)

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

(56) 对比文件

地址 美国科罗拉多州

US 20050256309 A1, 2005.11.17,

(72) 发明人 谢利. 艾伦 朱莉. M. 格雷查克

US 20050272736 A1, 2005.12.08,

尼古拉斯. C. 卡兰

CN 1422268 A, 2003.06.04,

弗雷德里克. P. 马姆萨特

CN 1483028 A, 2004.03.17,

马克. C. 芒森 詹姆斯. P. 里齐

任晓岚 等. 表皮生长因子受体(!"#) 酪氨酸激酶抑制剂的研究进展. 《中国新药杂志》. 2005, 第 14 卷 (第 7 期), 第 821-826 页.

约翰. E. 鲁宾逊

斯蒂芬. T. 施拉赫特

乔治. T. 托帕洛夫 赵千

何伍 等. 小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂研究进展. 《中国药学杂志》. 2007, 第 42 卷 (第 22 期), 第 1685-1688 页.

约瑟夫. P. 莱西卡托斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

审查员 蒋薇薇

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

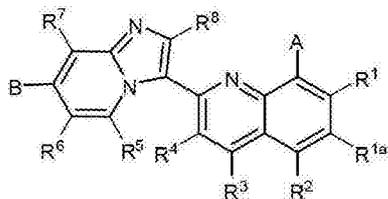
权利要求书8页 说明书59页

(54) 发明名称

作为受体酪氨酸激酶抑制剂的咪唑并 [1,2-a] 吡啶化合物

(57) 摘要

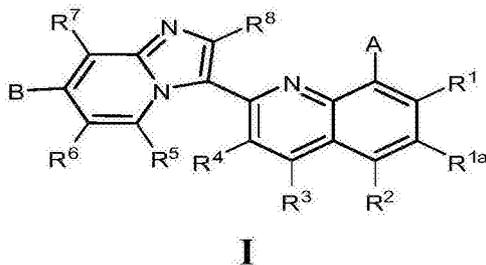
式 I 化合物是用于治疗类型 3 和类型 5 受体酪氨酸激酶介导的疾病的受体酪氨酸抑制剂, 其中 A、B、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸具有说明书中给出的意义。还已发现本发明的具体化合物为



Pim-1 的抑制剂。

I

1. 通式I的化合物或其药用盐:



I

其中:

A为-Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a})、-Z-(hetCyc^{2b})、-Z-R¹⁰或-Z-R¹¹;

Z为O或NH;

p为0、1或2;

hetCyc^{2a}为5元杂环或6元杂环,其具有一或二个独立选自N和O的环杂原子且任选被一个或两个R⁹基团取代;

hetCyc^{2b}为具有1-2个独立选自N和O的环杂原子的7-12元桥连杂二环环系;

R¹⁰为被-NR'R''取代的C₁₋₆烷基;

R¹¹为被-NR'R''取代的C₅₋₆环烷基;

B为-OR^h、hetAr²,或C₁₋₃烷基;

R¹、R²、R³和R⁴独立为H、F、Cl,或hetAr³;

R^{1a}为H、F或Cl;

R⁵、R⁶、R⁷和R⁸为H;

各个R⁹独立选自卤素、C₁₋₆烷基、-OR^a,以及-C(O)O(C₁₋₆烷基);

各个R^a独立为H或C₁₋₆烷基;

R^h为-(C₁₋₆烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)或hetCyc⁴;

hetCyc⁴为具有环氧原子的5元杂环或6元杂环;

hetAr²是具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳基环;

hetAr³为具有环氮原子和任选具有选自N和O的第二个环杂原子的5-6元杂芳基环;以及R'和R''独立为H或C₁₋₆烷基。

2. 权利要求1的化合物,其中A为-NH(hetCyc^{2a})、-NH-(CH₂)-hetCyc^{2a},或-NH-(CH₂)₂-hetCyc^{2a},其中所述hetCyc^{2a}任选被一个或两个R⁹基团取代。

3. 权利要求1的化合物,其中A为-O-hetCyc^{2a}、-O-(CH₂)-hetCyc^{2a}或-O-(CH₂)₂-hetCyc^{2a},其中所述hetCyc^{2a}任选被一个或两个R⁹基团取代。

4. 权利要求1的化合物,其中hetCyc^{2a}任选被一个或两个R⁹基团取代,所述R⁹基团独立选自F、甲基、OH、-C(O)₂Me,以及OMe。

5. 如权利要求1-3任一项定义的化合物,其中hetCyc^{2a}为吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉基环,所述吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉基环任选被一个或两个R⁹基团取代。

6. 权利要求1的化合物,其中A为-O-hetCyc^{2a},以及hetCyc^{2a}为被氟取代的哌啶基环。

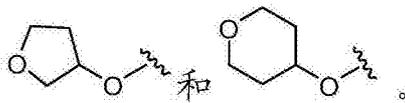
7. 权利要求1的化合物,其中A为-NH(hetCyc^{2b})或-O-(hetCyc^{2b})。

8. 权利要求7的化合物,其中hetCyc^{2b}为7-11元桥接氮杂杂环或7-11元二氮杂杂环。

9. 权利要求1的化合物,其中A为-Z-R¹⁰。

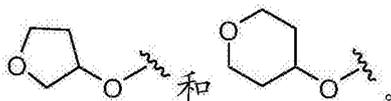
10. 权利要求1的化合物,其中A为 $-Z-R^{11}$ 。

11. 权利要求1的化合物,其中B选自 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2$ (环丙基)、乙基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、



12. 如权利要求1-3任一项定义的化合物,其中B为 $-OR^h$ 。

13. 权利要求12的化合物,其中B选自 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2$ (环丙基)、



14. 权利要求13的化合物,其中B为 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

15. 如权利要求1-3任一项定义的化合物,其中B为 $hetAr^2$ 。

16. 权利要求15的化合物,其中B选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基和嘧啶-2-基。

17. 权利要求16的化合物,其中B为吡啶-3-基。

18. 如权利要求1-3或11任一项定义的化合物,其中 R^{1a} 为H或F。

19. 如权利要求1-3或11任一项定义的化合物,其中 R^2 为H或F。

20. 如权利要求1-3或11任一项定义的化合物,其中 R^3 为H、甲基或噁唑基。

21. 如权利要求1-3或11任一项定义的化合物,其中 R^1 和 R^4 各自为氢。

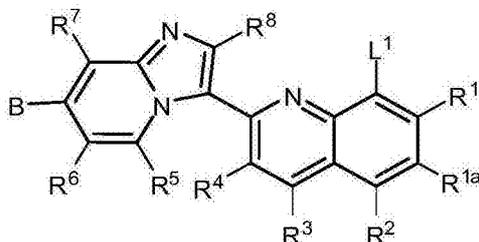
22. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-21中任一项定义的式I化合物或其药用盐,以及药用稀释剂或载体。

23. 如权利要求1-21中任一项定义的式I化合物或其药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

24. 如权利要求1-21中任一项定义的式I化合物或其药用盐在制备用于治疗纤维化的药物中的用途。

25. 制备权利要求1的化合物的方法,所述方法包括:

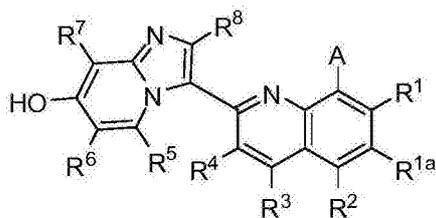
(a) 对式I化合物,其中A为 $-NH-(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-hetCyc^{2b}$ 、 $-NHR^{10}$ 或 $-NHR^{11}$ 而言,在碱的存在下,使用钯催化剂和配体将具有式II的相应化合物与具有式 $NH_2(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ 、 $H_2N-hetCyc^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 或 NH_2R^{11} 的化合物偶联,



II

在式II中 L^1 表示离去基或离去原子;或

(b) 对其中B为 $-OR^h$ 的式I化合物而言,在碱的存在下使具有式III的相应化合物与式 R^h-L^2 化合物反应,

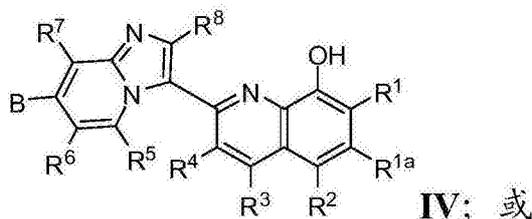


III

在式R^h-L²化合物中,L²表示离去基;或

(c)对其中B为-OR^h的式I化合物而言,在偶联剂的存在下使具有式III的相应化合物与具有式R^h-OH的化合物反应;或

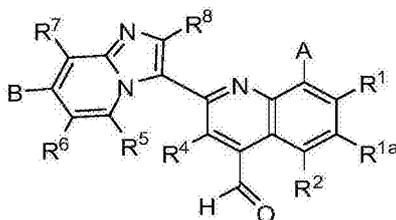
(d)对A为-O-(CH₂)_phetCyc^{2a}、-O-hetCyc^{2b}、-OR¹⁰或-OR¹¹的式I化合物而言,在合适的溶剂中使具有式IV的相应化合物与具有式HO-(CH₂)_phetCyc^{2a}、HO-hetCyc^{2b}、HOR¹⁰或HOR¹¹的相应化合物在偶联剂和三苯基磷存在下反应



IV; 或

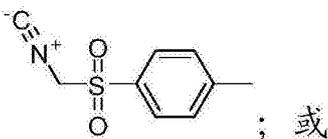
e)对A为-O-(CH₂)_phetCyc^{2a}的式I化合物而言,使式IV的化合物与具有式MeSO₂-O(CH₂)_phetCyc^{2a}的化合物在碱的存在下反应;或

(f)对R³为hetAr³且hetAr³为噁唑基的式I化合物而言,使具有式V的化合物



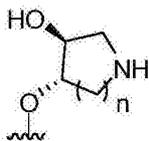
V

与具有下式的化合物在碱的存在下环化

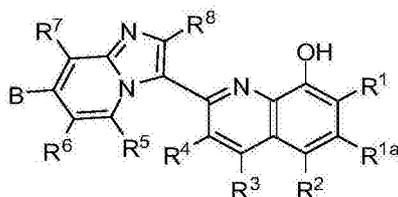


; 或

(g)对如下式I化合物,其中A为

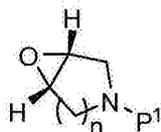


并且n为1或2而言,使具有式IV的相应化合物



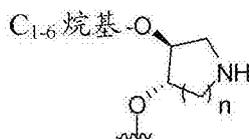
IV

与具有下式的化合物在碱的存在下反应



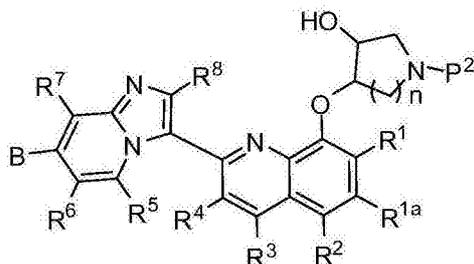
其中n为1或2,以及P¹为胺保护基;或

(h)对如下式I化合物,其中A为:



并且n为1或2而言,使具有式VII的相应化合物与具有式(C₁₋₆烷基)L³的化合物在碱的存在下反应,

在式VII中

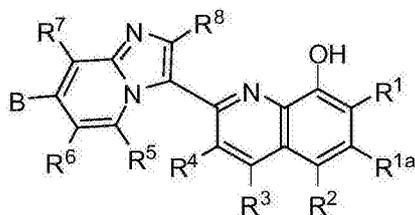


VII

n为1或2,P²为H或胺保护基;

在式(C₁₋₆烷基)L³中,L³为离去基或离去原子;或

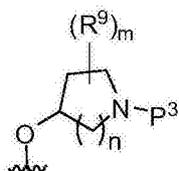
(i)对A为O-C₁₋₆烷基-NR'R''的式I化合物而言,使具有式IV的化合物与具有式L⁴-C₁₋₆烷基-NR'R''的化合物在碱的存在下以及任选在相转移催化剂存在下反应,



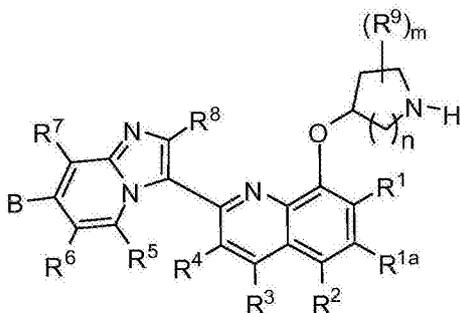
IV

在式L⁴-C₁₋₆烷基-NR'R''中,L⁴为离去基或离去原子;或

(j)对如下式I化合物,其中A为:



并且n为1或2, P³为H或C₁₋₆烷基而言, 使具有式VIII的相应化合物与具有式HC(O)P^{3a}的化合物在还原剂存在下反应,



在式HC(O)P^{3a}中P^{3a}为H或C₁₋₆烷基; 以及
除去任何一种或多种保护基, 以及任选形成盐。

26. 权利要求1的化合物, 选自:

(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-8-胺;

(S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-8-胺;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基氧基)喹啉;

(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉;

(S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)喹啉;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基甲氧基)喹啉;

8-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-2,2-二甲基丙-1-胺;

(1R,4R)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)环己胺;

(2S,4R)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯;

(2S,4S)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯;

(S)-3-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吗啉;

8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-N,N,2,2-四甲基丙-1-胺;

2-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吗啉;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉;

7-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷;

8-((顺式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

8-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

(S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基氧基)喹啉;

(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基氧基)喹啉;

(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基甲氧基)喹啉;

5-(8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)噁唑;

(反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-3-醇;

2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-4-甲氧基吡咯烷-3-基氧基)喹啉;

(反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇;

8-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

(顺式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇;

N-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-胺;

8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

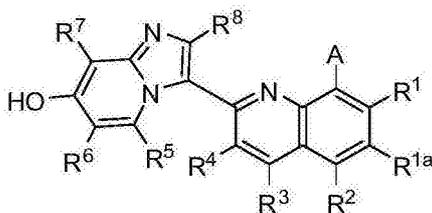
2-(7-(环丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉;

8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉;

- 2-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)乙胺；
 2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉；
 8-((反式)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 8-((反式)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(1-甲基哌啶-4-基氧基)喹啉；
 8-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)喹啉；
 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-甲基哌啶-4-基)喹啉-8-胺；
 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 8-(哌啶-4-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 2-(3-(8-(反式-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)乙醇；
 6-氟-8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(咪啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉；
 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉,和
 5-氟-8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉。

27. 化合物,其具有下式:



其中:

A为-Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a})、-Z-(hetCyc^{2b})、-Z-R¹⁰或-Z-R¹¹;

Z为O或NH;

p为0、1或2;

hetCyc^{2a}为5元杂环或6元杂环,其具有一或二个独立选自N和O的环杂原子且任选被一个或两个R⁹基团取代;

hetCyc^{2b}为具有1-2个独立选自N和O的环杂原子的7-12元桥连杂二环环系;

R¹⁰为被-NR'R''取代的C₁₋₆烷基;

R¹¹为被-NR'R''取代的C₅₋₆环烷基；

R'和R''独立为H或C₁₋₆烷基；

R¹、R²、R³和R⁴独立为H、F或hetAr³；

R^{1a}为H、F或Cl；

R⁵、R⁶、R⁷和R⁸为H；

各个R⁹独立选自卤素、C₁₋₆烷基、-OR^a，以及-C(O)O(C₁₋₆烷基)；

各个R^a独立为H或C₁₋₆烷基；以及

hetAr³为具有氮原子和任选具有选自N和O的第二个环杂原子的5-6元杂芳基环。

作为受体酪氨酸激酶抑制剂的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物

[0001] 本申请是中国申请号为200880018702.5、发明名称为“作为受体酪氨酸激酶抑制剂的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物”且申请日为2008年3月27日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2008/058395)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新颖的化合物、包含所述化合物的药物组合物、制备所述化合物的方法,以及所述化合物在治疗中的用途。更具体地,本发明涉及用于治疗 and 预防由类型3和类型5受体酪氨酸激酶介导的疾病的某些咪唑并吡啶化合物。也已发现本发明的具体化合物是Pim-1的抑制剂。

背景技术

[0003] 受体酪氨酸激酶(RTK's)包括类型3受体酪氨酸激酶(PDGF- α 、PDGFR- β 、MCSF-1R、c-kit和FLT3)和类型5受体酪氨酸激酶(VEGFR和KDR)。已知所述激酶在普通人类癌症中频繁地异常表达,这些癌症如乳腺癌(breast cancer),胃肠癌如结肠癌、直肠癌或胃癌,白血病(leukemia)和卵巢癌、支气管癌或胰腺癌(pancreatic cancer)、肾细胞癌和胶质瘤(glioma)。

[0004] FLT3(fms-样酪氨酸激酶;也已知为Flk-2)是类型3受体酪氨酸激酶(RTK)家族的成员,并推测牵涉在造血系统(hematopoietic system)中(Rosnet, et al., 1991, Genomics 9:380-385, Rosnet, et al., 1993, Blood 82:1110-1119)。已记载FLT3基因在成人和儿童白血病中异常表达,所述白血病包括急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, AML)、AML伴骨髓三系细胞异常增生(AML with trilineage myelodysplasia, AML/TMDS)、急性成淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL),和骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)。FLT3受体的激活突变已经在约35%的患有急性成髓细胞性白血病(acute myeloblastic leukemia, AML)的患者中发现,并且与预后不良(poor prognosis)相关。这些类型的突变与FLT3的酪氨酸激酶活性的组成性激活(constitutive activation)相关,并导致在配体缺失的情况下增殖和生存力信号(viability signal)。已显示表达受体的突变体形式的患者具有降低的治愈机会。除了激活突变外,对过表达的野生型FLT3的配体依赖性(自分泌或旁分泌)刺激促成了AML。由此,不断积累的证据显示了过活化(突变的)FLT3激酶活性在人类白血病和骨髓异常增生综合征中的作用。FLT3抑制剂也可用于治疗免疫相关病症并牵涉在通过其在周细胞(pericyte)中表达的血管发生的过程中。

[0005] PDGFR在早期干细胞、肥大细胞、髓样细胞(myeloid cell)、间充质细胞(mesenchymal cell)和平滑肌细胞中表达。PDGFR- β 已牵涉在髓细胞样白血病中。最近,已显示PDGFR- α 激酶结构域中的激活突变存在于胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)中(Wong et al., 2007, Histopathology 51(6):758-762)。

[0006] 此外,已显示对PDGF信号传导的阻断降低了各种实验模型中纤维化的发展

(Yoshiji et al., 2006, International Journal Molecular Medicine 17:899-904)。

[0007] 因此,已认识到受体酪氨酸激酶的抑制剂用作哺乳动物癌细胞生长的抑制剂或用于治疗免疫相关病症。

[0008] Pim激酶是包含三种不同的脊椎动物蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶(Pim-1、-2和-3)的家族,其属于钙调蛋白依赖性蛋白激酶相关的(calmodulin-dependent protein kinase-related, CAMK)类型。已报道Pim-1在各种人类淋巴瘤和急性白血病中过表达(Amson, R. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1989, 86:8857-8861)。此外,有证据显示Pim-1在前列腺癌形成(prostatic neoplasia)和人类前列腺癌中过表达(Valdman, A. et al, The Prostate, 2004, 60:367-371; Cibull, T. L. et al, J. Clin. Pathol., 2006, 59:285-288)并可用作鉴定前列腺癌的有效生物标记(Dhanasekaran, S. M. et al, Nature, 2001, 412(13): 822-826)。最近,已发现Pim-1由Flt-3上调并可在Flt-3介导的细胞存活中发挥辅助作用(Kim, K. T. et al Neoplasia, 2005, 105(4):1759-1767)。因为Flt-3本身牵涉到白血病如AML中,对Pim-1进行额外的击倒(knockdown)可以是治疗由Flt-3或各种突变导致的白血病的有用途。因此,Pim-1抑制剂可用作各种癌症如血液癌症的治疗药物。

[0009] 酪氨酸激酶抑制剂是本领域已知的。美国专利7,125,888描述了某些咪唑并[1,2-a]吡啶化合物,其在3位被吡啶基、噻唑基、噁唑基或苯基取代,并在7位任选被苯基或吡啶酮基团取代,声称所述化合物是酪氨酸激酶抑制剂。美国专利申请公开文本2005/0124637披露了某些作为受体酪氨酸激酶(包括FLT3)抑制剂的嘌呤衍生物。PCT公开号WO 01/40217和美国专利7,019,147披露了某些具有作为酪氨酸激酶抑制剂活性的苯并咪唑化合物。

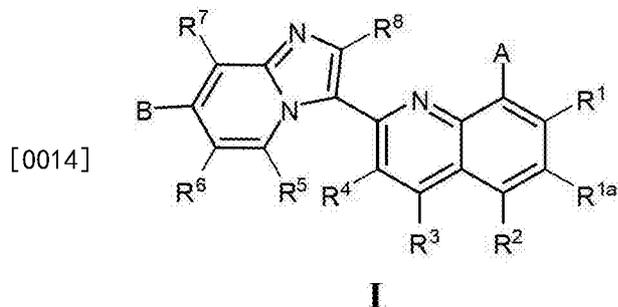
发明内容

[0010] 已发现在咪唑并吡啶环的3位带有喹啉基的某些咪唑并[1,2-a]吡啶化合物是受体酪氨酸激酶特别是类型3和类型5受体酪氨酸激酶的抑制剂,所述化合物用于治疗由类型3和类型5受体酪氨酸激酶介导的疾病,如癌症、纤维化(fibrosis)、硬化(sclerosis)、自身免疫性疾病和硬皮病(scleroderma)。

[0011] 在某些实施方案中,所述咪唑并吡啶化合物是类型3受体酪氨酸激酶抑制剂。在具体实施方案中,所述化合物是类型3受体酪氨酸激酶PDGFR和FLT3的抑制剂。

[0012] 本申请披露的咪唑并吡啶化合物的亚类也是激酶PIM-1的抑制剂。

[0013] 因此,本申请提供了通式I的化合物或其药用盐:



[0015] 其中

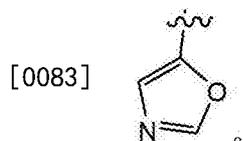
[0016] A为 $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ 、 $-Z-(hetCyc^{2b})$ 、 $-Z-R^{10}$ 或 $-Z-R^{11}$;

[0017] Z为O或NH;

- [0018] p为0、1或2；
- [0019] hetCyc^{2a}为任选被一个或多个R₉基团取代的5元杂环或6元杂环；
- [0020] hetCyc^{2b}为7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系(7-12 membered spirocyclic or bridged heterobicyclic ring system),所述7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系任选被一个或多个R₉基团取代；
- [0021] R¹⁰为被-NR'R''取代的C₁₋₆烷基；
- [0022] R¹¹为被-NR'R''取代的C₅₋₆环烷基；
- [0023] B为H、CN、-OR^h、Ar¹、hetAr²、-C(O)NRⁱR^j、-C(O)-hetCyc³、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)-hetCyc³、-C(O)(C₁₋₆烷基)-hetCyc³、-SR^k、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基-NR'R''或C₁₋₃烷基；
- [0024] R¹、R^{1a}、R²、R³和R⁴独立为H、F、Cl、CN、Me(甲基)、Et(乙基)、异丙基、环丙基、-C(O)-NR'R''、-CH₂OH或hetAr³；
- [0025] R⁵、R⁶、R⁷和R⁸独立为H、F、Cl、CN或Me；
- [0026] 各个R⁹独立选自卤素、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、-NR^aR^b、-C₁₋₆烷基-NR^aR^c、-OR^a、-C₁₋₆烷基-OR^a[任选被氨基取代]、-C(O)NR^aR^c、-C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、-NHC(O)R^e、-NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、-NHC(O)NR^fR^g、-C₁₋₆烷基-hetAr¹、-C₁₋₆烷基-hetCyc¹、氧代,以及-C(O)₂(C₁₋₆烷基)；
- [0027] 各个R^a独立为H或C₁₋₆烷基；
- [0028] 各个R^b独立为H、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基OH、C₃₋₆环烷基、-CH₂hetAr⁴、氟代C₁₋₆烷基或-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)；
- [0029] 各个R^c独立为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或芳基；
- [0030] 各个R^e独立为C₁₋₆烷基；
- [0031] 各个R^f和R^g独立为H或C₁₋₆烷基；
- [0032] R^h为H、CF₃、C₁₋₆烷基、-(C₁₋₆烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆烷基OH、-(C₁₋₆烷基)-S-(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆烷基-NR'R''、hetCyc⁴、-C₁₋₆烷基-hetCyc⁴、-C₁₋₆烷基-芳基,或-C₁₋₆烷基-hetAr⁵；
- [0033] Rⁱ为H或C₁₋₆烷基；
- [0034] R^j为C₁₋₆烷基、-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)或-C₁₋₆烷基-OH；
- [0035] R^k为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-C₁₋₆烷基-O-(C₁₋₆烷基)；
- [0036] R^m和Rⁿ独立为H或C₁₋₆烷基；
- [0037] R^x和R^y独立为H或C₁₋₆烷基；
- [0038] 或R^x和R^y与它们所连接的原子一起形成环丙基环；
- [0039] Ar¹为芳基,其任选被OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-C(O)₂(C₁₋₆烷基)或-C₁₋₆烷基-NR'R''取代；
- [0040] hetCyc¹为5-6元杂环,其任选被C₁₋₆烷基或OH取代；
- [0041] hetCyc³和hetCyc⁴独立为5元杂环或6元杂环,所述5元杂环或6元杂环任选被OH或-O(C₁₋₆烷基)取代；
- [0042] hetAr¹和hetAr²为5元杂芳基环或6元杂芳基环,所述5元杂芳基环或6元杂芳基环任选被一至三个独立选自以下的基团取代:C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤素、CN、CF₃、-OCH₂F、-OCF₃、-O(C₁₋₆烷基)、-OC₃₋₆环烷基和-NR'R''；
- [0043] hetAr³和hetAr⁴独立为5元杂芳基环或6元杂芳基环；
- [0044] hetAr⁵为任选被C₁₋₆烷基取代的5元杂芳基环或6元杂芳基环；以及

- [0045] R'和R''独立为H或C₁₋₆烷基。
- [0046] 式I化合物包括这样的化合物,其中:
- [0047] A为-Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a})-Z-(hetCyc^{2b})-Z-R¹⁰或-Z-R¹¹;
- [0048] Z为O或NH;
- [0049] p为0、1或2;
- [0050] hetCyc_{2a}为任选被一个或多个R₉基团取代的5元杂环或6元杂环;
- [0051] hetCyc^{2b}为7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系,所述7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系任选被一个或多个R₉基团取代;
- [0052] R¹⁰为被-NR'R''取代的C₁₋₆烷基;
- [0053] R¹¹为被-NR'R''取代的C₅₋₆环烷基;
- [0054] B为H、CN、-OR^h、Ar¹、hetAr²、-C(O)NRⁱR^j、-C(O)-hetCyc³、-C(O)(C₁₋₆烷基)-hetCyc³、-SR^k、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂或-C₁₋₆烷基-NR'R'';
- [0055] R¹、R^{1a}、R²、R³和R⁴独立为H、F、Cl、CN、Me、Et、异丙基、环丙基、-C(O)-NR'R''、-CH₂OH或hetAr³;
- [0056] R⁵、R⁶和R⁷独立为H、F、Cl、CN或Me;
- [0057] 各个R⁹独立选自卤素、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、-NR^aR^b、-C₁₋₆烷基-NR^aR^c、-OR^a、-C₁₋₆烷基-OR^a[任选被氨基取代]、-C(O)NR^aR^c、-C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、-NHC(O)R^e、-NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、-NHC(O)NR^fR^g、-C₁₋₆烷基-hetAr¹、-C₁₋₆烷基-hetCyc¹、氧代,以及-C(O)O(C₁₋₆烷基);
- [0058] R^h为H、CF₃、C₁₋₆烷基、-(C₁₋₆烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆烷基OH、-(C₁₋₆烷基)-S-(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆烷基-NR'R''、hetCyc⁴、-C₁₋₆烷基-hetCyc⁴、-C₁₋₆烷基-芳基或-C₁₋₆烷基-hetAr⁵;
- [0059] Rⁱ为H或C₁₋₆烷基;
- [0060] R^j为C₁₋₆烷基、-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)或-C₁₋₆烷基-OH;
- [0061] R^k为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基);
- [0062] Ar¹为芳基,其任选被OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-C(O)₂(C₁₋₆烷基)或-C₁₋₆烷基-NR'R''取代;
- [0063] hetCyc³和hetCyc⁴独立为5元杂环或6元杂环,所述5元杂环或6元杂环任选被OH取代;
- [0064] hetAr²为5元杂芳基环或6元杂芳基环,所述5元杂芳基环或6元杂芳基环任选被一至三个独立选自以下的基团取代:C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤素、CN、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(C₁₋₆烷基)、OC₃₋₆环烷基和-NR'R'';
- [0065] hetAr³为5-6元杂芳基环;
- [0066] hetAr⁵为任选被C₁₋₆烷基取代的5元杂芳基环或6元杂芳基环;以及
- [0067] R'和R''独立为H或C₁₋₆烷基。
- [0068] 在式I的某些实施方案中,R¹为H、F、Cl、Me、Et或异丙基。
- [0069] 在式I的某些实施方案中,R¹为H、F或Cl。
- [0070] 在式I的某些实施方案中,R¹为H、Me、Et或异丙基。
- [0071] 在一个实施方案中,R¹为H。
- [0072] 在某些实施方案中,R^{1a}为H、F、Cl、CN、Me、Et,或异丙基。
- [0073] 在某些实施方案中,R^{1a}为H、F、Cl或Me。

- [0074] 在式I的某些实施方案中, R^{1a} 为H或F。
- [0075] 在一个实施方案中, R^{1a} 为H。
- [0076] 在一个实施方案中, R^{1a} 为F。
- [0077] 在式I的某些实施方案中, R^2 为H、F、Cl、Me、Et或异丙基。
- [0078] 在式I的某些实施方案中, R^2 为H、F或Cl。
- [0079] 在式I的某些实施方案中, R^2 为H、Me、Et或异丙基。
- [0080] 在一个实施方案中, R^2 为H。
- [0081] 在一个实施方案中, R^2 为F。
- [0082] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H、甲基、乙基、异丙基、环丙基或hetAr³。hetAr³的实例包括具有氮原子和任选具有选自N和O的第二个杂原子的5元杂芳基环。一个实例为噁唑基。 R^3 的具体实例为结构:



- [0084] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H、甲基、乙基、异丙基, 或噁唑基。
- [0085] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H、甲基、乙基, 或异丙基。
- [0086] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H、甲基或hetAr³。
- [0087] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H、甲基, 或噁唑基。
- [0088] 在式I的某些实施方案中, R^3 为H。
- [0089] 在式I的某些实施方案中, R^4 为H、F、Cl、Me、Et或异丙基。
- [0090] 在式I的某些实施方案中, R^4 为H、F或Cl。
- [0091] 在式I的某些实施方案中, R^4 为H、Me、Et或异丙基。
- [0092] 在一个实施方案中, R^4 为H。
- [0093] 在一个实施方案中, R^4 为F。
- [0094] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自H、F和Me。
- [0095] 在一个实施方案中, R^5 为H。
- [0096] 在一个实施方案中, R^6 为H。
- [0097] 在一个实施方案中, R^7 为H。
- [0098] 在一个实施方案中, R^8 为H。
- [0099] 在式I的某些实施方案中, R^1 和 R^4 各自为氢。
- [0100] 在式I的某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自为氢。
- [0101] 在式I的某些实施方案中, R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自为氢。
- [0102] 在式I的某些实施方案中, R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自为氢。
- [0103] 在某些实施方案中, A为 $-Z(CH_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ 。
- [0104] 在某些实施方案中, A由式 $-\text{NH}-\text{hetCyc}^{2a}$ 表示。
- [0105] 在某些实施方案中, A由式 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$ 表示。
- [0106] 在某些实施方案中, A由式 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{hetCyc}^{2a}$ 表示。
- [0107] 在某些实施方案中, A由式 $-\text{O}-\text{hetCyc}^{2a}$ 表示。
- [0108] 在某些实施方案中, A由式 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$ 表示。

- [0109] 在某些实施方案中,A由式 $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ 表示。
- [0110] $hetCyc^{2a}$ 实例包括具有一或二个独立选自N和O的杂原子的5-6元杂环。 $hetCyc^{2a}$ 的具体实例包括吡咯烷基环、哌啶基环和吗啉基环。在某些实施方案中, $hetCyc^{2a}$ 被一个或多个 R_9 基团取代。在某些实施方案中, $hetCyc^{2a}$ 是未取代的。
- [0111] 在某些实施方案中,A为 $-Z-hetCyc^{2b}$ 。
- [0112] 在某些实施方案中,A为 $-NH(hetCyc^{2b})$ 。
- [0113] 在其它实施方案中,A为 $-O-(hetCyc^{2b})$ 。
- [0114] $hetCyc^{2b}$ 的实例包括7-11元桥接氮杂杂环或7-11元二氮杂杂环。 $hetCyc^{2b}$ 的具体实例包括氮杂二环[2.2.1]庚烷、氮杂二环[3.2.1]辛烷、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、二氮杂二环[2.2.1]庚烷和二氮杂二环[3.2.1]辛烷。
- [0115] 在某些实施方案中, $hetCyc^{2b}$ 被一个或多个 R_9 基团取代。
- [0116] 在某些实施方案中, $hetCyc^{2b}$ 是未取代的。
- [0117] 在某些实施方案中, $hetCyc^{2a}$ 和 $hetCyc^{2b}$ 任选被一个或多个 R_9 基团取代,所述 R_9 基团独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- NR^aR^c 、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^a [任选被氨基取代]、 $-C(O)NR^aR^c$ 、 $-C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $-NHC(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $hetAr^1$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $hetCyc^1$ 、氧代,以及 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)。
- [0118] 作为 R_9 基团,具有式 C_{1-6} 烷基的实例包括甲基、乙基和丙基。
- [0119] 作为 R_9 基团,具有式 $-NR^aR^b$ 的实例包括这样的基团,其中 R^a 为H或Me,以及 R^b 为H、甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、环丙基、苯基或 CH_2hetAr^4 。 $hetAr^4$ 的具体实例包括具有1-2个氮原子的6元杂芳基环,例如吡啶基和嘧啶基。当 R^9 由 NR^aR^b 表示时, R^9 的具体实例包括 NH_2 和 NMe_2 。
- [0120] 在其它实施方案中, R^9 为具有式 $-NR^aR^b$ 的基团,其中 R^a 为H或 C_{1-6} 烷基,以及 R^b 为H、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}烷基)-O-(C_{1-6}烷基)$ 或 $-C_{1-6}烷基OH$ 。 R^9 的进一步具体实例包括 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-NHCH_2CH_2OMe$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 和 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 。
- [0121] 作为 R_9 基团,具有式 $-C_{1-6}烷基-NR^aR^c$ 的实例包括这样的基团,其中 R^a 为H或Me,以及 R^c 为H、甲基或环丙基。当 R^9 由 $-C_{1-6}烷基-NR^aR^c$ 表示时, R^9 的具体实例包括 CH_2NH_2 和 $CH_2CH_2NMe_2$ 。
- [0122] 作为 R_9 基团,具有式 $-OR^a$ 的实例包括这样的基团,其中 R^a 为H或 C_{1-6} 烷基。具体提及时为OH。进一步提及时为OMe。
- [0123] 作为 R_9 基团,具有任选被氨基取代的式 $(C_{1-6}烷基)OR^a$ 的实例包括这样的基团,其中 R^a 为H。所述取代基的具体实例包括 CH_2OH 。 R^9 的另一个实例为 $CH(NH_2)CH_2OH$ 。
- [0124] 作为 R_9 基团,具有式 $-C(O)NR^aR^c$ 的实例包括这样的基团,其中 R^a 为H或Me,以及 R^c 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基。 R^9 的一个具体实例为 $C(O)NHMe$ 。
- [0125] 作为 R_9 基团,具有式 $-C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 的实例包括这样的基团,其中 R^x 和 R^y 独立为H或甲基, R^a 为H或甲基,以及 R^c 为H或 C_{1-6} 烷基,例如甲基。在另一个实施方案中, R^x 和 R^y 与它们所连接的原子一起形成环丙基环。换言之, CR^xR^y 形成环丙基环。 R^9 的具体实例包括 $-C(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-C(O)CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2NMe_2$ 和 $-C(O)C(亚环丙基)NH_2$ 。
- [0126] 作为 R_9 基团,具有式 $-NHC(O)R^e$ 的实例包括这样的基团,其中 R^e 为甲基。
- [0127] 作为 R_9 基团,具有式 $-NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 的实例包括这样的基团,其中 R^m 和 R^n 独立

为H或甲基, R^a 为H或Me, 以及 R^c 为H或Me。 R^9 的具体实例包括 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 。

[0128] 作为 R_9 基团, 具有式 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 的实例包括这样的基团, 其中 R^f 和 R^g 独立为H或Me。一个具体实例包括 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0129] 作为 R_9 基团, 具有式 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-hetAr¹的实例包括这样的基团, 其中hetAr¹为具有至少一个氮原子的6元杂芳基, 例如吡啶基。 R^9 的具体实例包括 CH_2 (吡啶-2-基)和 CH_2 (吡啶-4-基)。

[0130] 作为 R_9 基团, 具有式 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-hetCyc¹的实例包括这样的基团, 其中hetCyc¹为具有1-2个氮原子的5-6元环。hetCyc¹的具体实例包括任选取代的哌嗪基环或吡咯烷基环。在某些实施方案中, hetCyc¹任选被OH或烷基如甲基取代。

[0131] 在某些实施方案中, R^9 为卤素。一个具体的实例为氟。

[0132] 在某些实施方案中, R^9 为 CF_3 。

[0133] 在某些实施方案中, R^9 为CN。

[0134] 在式I的某些实施方案中, A为 $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$, 其中hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)和 $-\text{OR}^a$ 。

[0135] 在某些实施方案中, hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自F、甲基、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$, 以及 $-\text{OMe}$ 。

[0136] 在式I的某些实施方案中, A为 Z-hetCyc^{2b} , 其中hetCyc^{2b}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基, 以及 $-\text{OR}^a$ 。

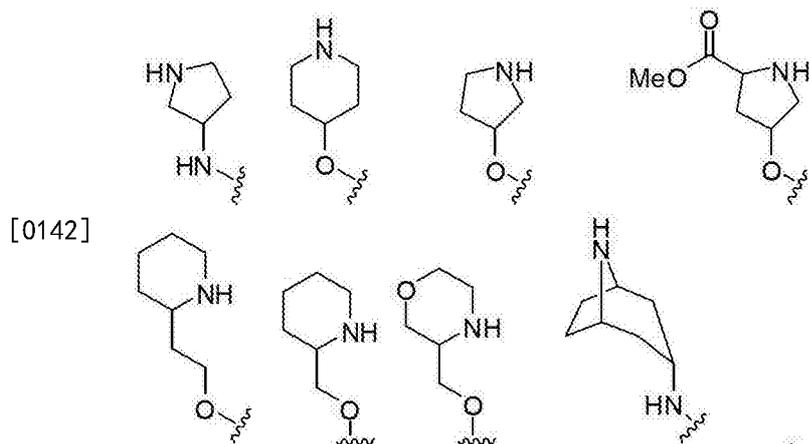
[0137] 在某些实施方案中, hetCyc^{2b}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自F、Me和OH。

[0138] 在某些实施方案中, hetCyc^{2b}是未取代的。

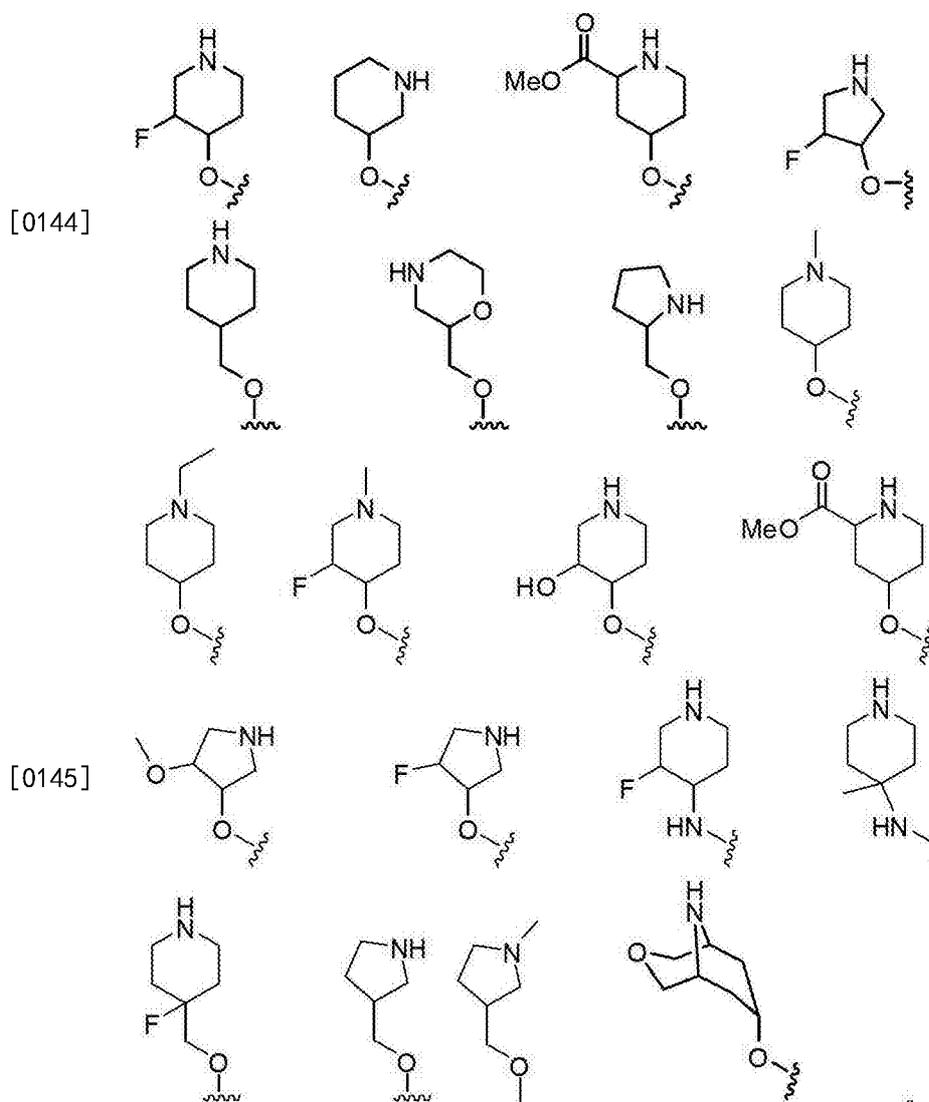
[0139] 在其它实施方案中, hetCyc^{2a}和hetCyc^{2b}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自 NH_2 、 NMe_2 、Me、OH、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 CO_2Me 。具体提及为 NH_2 。

[0140] 在其它实施方案中, hetCyc^{2a}和hetCyc^{2b}任选被一个或多个 R_9 基团取代, 所述 R_9 基团独立选自 $-\text{NH}$ -环丙基、 $-\text{NH}$ (叔丁基)、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2$ (吡啶-2-基)、 $-\text{NHCH}_2$ (吡啶-4-基)、氧代、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}$ (亚环丙基) NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{CH}_2$ -(4-甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ (3-羟基吡咯烷基)、 $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ (吡啶-2-基), 以及 $-\text{CH}_2$ (吡啶-4-基)。

[0141] 当A由式 $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ 或 $-\text{Z-hetCyc}^{2b}$ 表示时, A的具体实例包括以下结构:

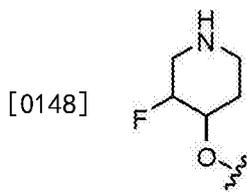


[0143] 当A基团由式 $-Z(CH_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ 或 $-Z\text{-hetCyc}^{2b}$ 表示时,A基团的其它实例包括以下结构:



[0146] 上文所示的A的实例可包括顺式和反式异构体。

[0147] 在式I的某些实施方案中,A为 $-O\text{-hetCyc}^{2a}$ 。在具体实施方案中,hetCyc²被氟取代。在具体实施方案中,hetCyc^{2a}为哌啶基环。在具体实施方案中,A为具有下式的基团:



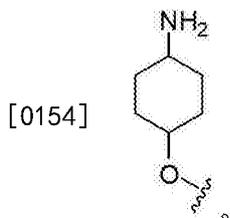
[0149] 在具体实施方案中,A基团处于反式构型。

[0150] 在某些实施方案中,A为 $-ZR^{10}$ 。在某些实施方案中,Z为O。在某些实施方案中,Z为N。

[0151] R^{10} 的具体实例包括直链和支链(C_{1-6} 烷基)基团。在某些实施方案中, R^{10} 被 $-NR'R''$ 取代。具体提及为 NH_2 。 R^{10} 的一个具体实例为 $CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ 。 R^{10} 的其它具体实例包括 $-CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2NH_2$ 。

[0152] 当A由 ZR^{10} 表示时,A的具体实例包括 $-OMe$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ 和 $-OCH_2CH_2NH_2$ 。

[0153] 在某些实施方案中,A为 $-ZR^{11}$ 。在某些实施方案中,Z为O。在某些实施方案中,A为N。在某些实施方案中, R^{11} 被 $-NR'R''$ 取代。在某些实施方案中, R' 和 R'' 独立选自H和甲基。具体提及为 NH_2 。 R^{11} 的具体实例包括氨基取代的环戊基环和氨基取代的环己基环。A的一个具体实例为:



[0155] 当A由 $-ZR^{11}$ 表示时,A的实例包括顺式和反式异构体。

[0156] 在某些实施方案中,B为CN。

[0157] 在某些实施方案中,B为H。

[0158] 在某些实施方案中,B为 $-OR^h$ 。

[0159] 在某些实施方案中,B由 $-OR^h$ 表示,其中 R^h 为H。

[0160] 在某些实施方案中,B由 $-OR^h$ 表示,其中 R^h 为 CF_3 。

[0161] 当 R^h 由 C_{1-6} 烷基表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括 $-OMe$ 、 $-OEt$ 和 $-O$ (异丁基)。

[0162] 当 R^h 由 $-(C_{1-6}烷基)-(C_{3-6}环烷基)$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括 $-O$ ($C_{1-6}烷基$)-环丙基,例如 $-OCH_2$ -环丙基。

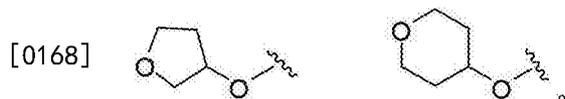
[0163] 当 R^h 由 $-(C_{1-6}烷基)-O-(C_{1-6}烷基)$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括 $-OCH_2CH_2OMe$ 和 $-OCH_2CH_2CH_2OMe$ 。

[0164] 当 R^h 由 $-C_{1-6}烷基OH$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括 $-OCH_2CH_2OH$ 。

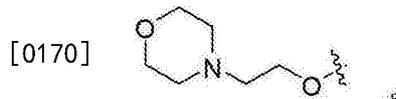
[0165] 当 R^h 由 $-(C_{1-6}烷基)-S-(C_{1-6}烷基)$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括 $-OCH_2CH_2CH_2SMe$ 。

[0166] 当 R^h 由 $-C_{1-6}烷基-NR'R''$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括这样的基团,其中 R' 和 R'' 独立为H或Me,例如, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 和 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 。 $-OR^h$ 的进一步实例包括 $-OCH_2CH_2NH_2$ 。

[0167] 当 R^h 由 $hetCyc^4$ 表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括这样的基团,其中 $hetCyc^4$ 为具有1-2个独立选自N和O的原子的5-6元杂环。在某些实施方案中, R^h 为具有环氧原子的5-6元杂环,例如,四氢呋喃基环和四氢吡喃基环。 $-OR^h$ 的实例包括:

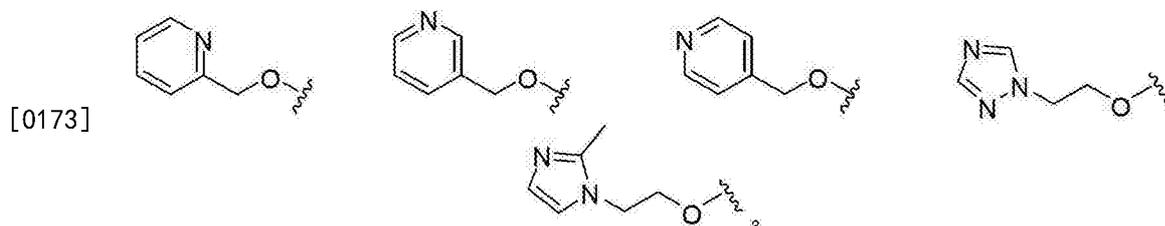


[0169] 当 R^h 由 $-C_{1-6}$ 烷基-hetCyc⁴表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括这样的基团, 其中hetCyc⁴为具有1-2个独立选自N和O的原子的5-6元杂环。 $-OR^h$ 的具体实例包括以下结构:



[0171] 当 R^h 由 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括这样的基团, 其中所述芳基为苯基, 如 $-OCH_2Ph$ 。

[0172] 当 R^h 由 $(C_{1-6}$ 烷基)-hetAr⁵表示时, $-OR^h$ 的具体实例包括这样的基团, 其中hetAr⁵为具有1-3个氮原子的5元杂芳基环或6元杂芳基环。实例包括吡啶基环、三唑基环和吡唑基环。在某些实施方案中, hetAr⁵被选自 C_{1-6} 烷基的基团取代。 $-OR^h$ 的具体实例包括以下结构:

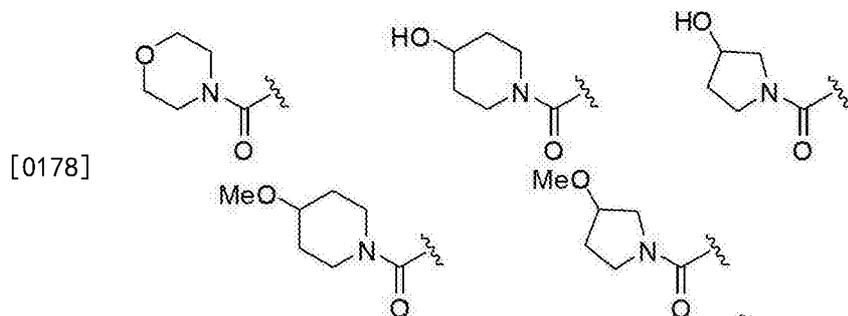


[0174] 在式I的某些实施方案中, B为 $-OR^h$, 其中 R^h 为 $-(C_{1-6}$ 烷基)- $O-(C_{1-6}$ 烷基)、hetCyc⁴或 $-(C_{1-6}$ 烷基)- $(C_{3-6}$ 环烷基)。

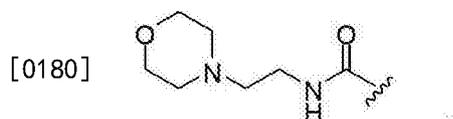
[0175] 在式I的某些实施方案中, B为 $-OR^h$, 其中 R^h 为 $-(C_{1-6}$ 烷基)- $O-(C_{1-6}$ 烷基)、具有一个环氧原子的5-6元杂环, 或 $-CH_2$ (环丙基)。

[0176] 在某些实施方案中, B为 $-C(O)NR^iR^j$ 。在某些实施方案中, R^i 为H。在某些实施方案中, R^j 为 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。在其它实施方案中, R^j 为 $-(C_{1-6}$ 烷基) $O(C_{1-6}$ 烷基), 例如 $-(C_{1-6}$ 烷基)OMe。在其它实施方案中, R^j 为 $-C_{1-6}$ 烷基OH例如 $-C_{1-6}$ 烷基OH。B的具体实例包括 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OMe$ 和 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 。一个其它实例包括 $-C(O)NMe_2$ 。

[0177] 在某些实施方案中, B为 $-C(O)$ -hetCyc³。hetCyc³的实例为5-6元杂环, 其具有1-2个独立选自N和O的原子。B的具体实例包括以下结构:



[0179] 在某些实施方案中, B为 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基-hetCyc³。在其它实施方案中, B为 $-C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基-hetCyc³。hetCyc³的实例包括具有1-2个独立选自N和O的原子的5-6元杂环。在某些实施方案中, hetCyc³被OH或OMe取代。B的一个具体实例包括以下结构:



[0181] 在某些实施方案中,B为hetAr²。hetCyc²的实例包括具有1-2个氮原子的5-6元杂芳基环。在某些实施方案中,hetAr²被-O(C₁₋₆烷基)如甲氧基取代。B的具体实例包括吡啶-3-基、吡啶-4-基和4-甲氧基吡啶-3-基。实例还包括任选被C₁₋₆烷基例如甲基取代的吡啶基。一个具体实例包括4-甲基吡啶-3-基。当B由hetAr²表示时B的其它实例包括嘧啶基,如嘧啶-2-基和嘧啶-5-基。

[0182] 在某些实施方案中,B为-SR^k。在某些实施方案中,R^k为3-6元碳环。在其它实施方案中,R^k为-(C₁₋₆烷基)O(C₁₋₆烷基),例如-(C₁₋₆烷基)OCH₃。B的具体实例包括-S-环己基和-S(CH₂CH₂)OCH₃。

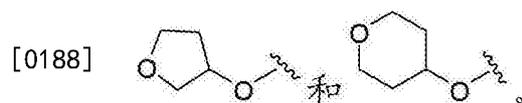
[0183] 在某些实施方案中,B为Ar¹。在某些实施方案中,Ar¹为苯基,其是未取代的或被以下基团取代:OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-C(O)₂(C₁₋₆烷基)或-C₁₋₆烷基-NR'R''。B的具体实例包括苯基、羟基苯基、3-甲氧基苯基、4-(甲基氨基)苯基,或4-(甲氧基羰基)苯基。

[0184] 在某些实施方案中,B为-(C₁₋₆烷基)-NR'R''。具体实例包括-CH₂NHMe和-CH₂NMe₂。

[0185] 在某些实施方案中,B为-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂,例如-SO₂NMe₂。

[0186] 在某些实施方案中,B为C₁₋₃烷基。一个具体实例为乙基。

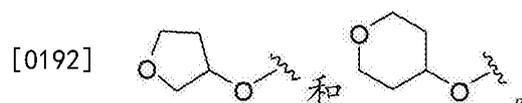
[0187] 在式I的某些实施方案中,B选自-OR^h、C₁₋₃烷基、hetAr²和hetCyc⁴。在某些实施方案中,B选自-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(环丙基)、乙基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、4-甲基吡啶-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、



[0189] 在式I的某些实施方案中,B选自-OR^h。

[0190] 在某些实施方案中,R^h为-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)、-(C₁₋₆烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-C₁₋₆烷基OH或hetCyc⁴。

[0191] 在式I的某些实施方案中,B选自-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(环丙基)、



[0193] 在式I的某些实施方案中,B为-OCH₂CH₂OCH₃。

[0194] 在式I的某些实施方案中,B为hetAr²。

[0195] 在某些实施方案中,B为吡啶基环或嘧啶基环。

[0196] 在式I的某些实施方案中,B选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基,或嘧啶-2-基。

[0197] 在式I的某些实施方案中,B为吡啶-3-基。

[0198] 式I化合物包括这样的化合物,其中:

[0199] A为-Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a})、-Z-(hetCyc^{2b})、-Z-R¹⁰或-Z-R¹¹;

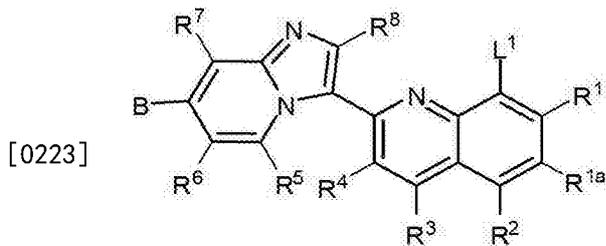
[0200] Z为O或NH;

[0201] p为0、1或2;

[0202] hetCyc^{2a}为具有1-2个独立选自N和O的环杂原子的5-6元杂环,其中hetCyc^{2a}任选被一个或多个R₉基团取代;

[0203] hetCyc^{2b}为具有1-2个独立选自N和O的环杂原子的7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系,其中hetCyc^{2b}任选被一个或多个R₉基团取代;

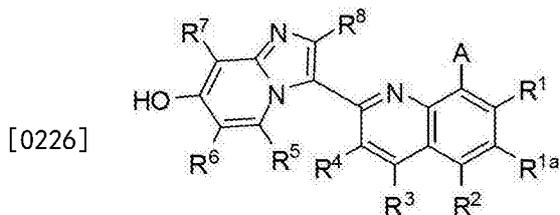
- [0204] R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基- $NR'R''$ ；
- [0205] R^{11} 为被 $-NR'R''$ 取代的 C_{5-6} 环烷基；
- [0206] B为 $-OR^h$ 、 C_{1-3} 烷基，或吡啶基；
- [0207] R^1 、 R^{1a} 、 R^2 ，以及 R^4 独立为H或F；
- [0208] R^3 为H、F或hetAr³；
- [0209] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立为H或F；
- [0210] 各个 R^9 独立选自卤素、 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基、OH，以及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)；
- [0211] R^h 为 $-(C_{1-6}$ 烷基)- $O-(C_{1-6}$ 烷基)、具有一个环氧原子的5-6元杂环，或环丙基甲基；
- [0212] hetAr³为具有1-2个独立选自N和O的环杂原子的5元杂芳基环或6元杂芳基环；以及
- [0213] R' 和 R'' 独立为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0214] 本申请使用的术语“卤素”包括F、Cl、Br和I。
- [0215] 本申请使用的术语“ C_{1-6} 烷基”分别是指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2,2-二甲基丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。
- [0216] 术语“ $-(C_{1-6}$ 烷基)- $(C_{3-6}$ 环烷基)”是指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基，其中一个氢原子被3-6元环烷基代替。
- [0217] 已发现本发明的某些化合物为类型3受体酪氨酸激酶抑制剂并用于治疗癌症，如血液癌症（例如白血病，如AML）、乳腺癌、结肠癌、胶质瘤，纤维化（包括肝纤维化和肺纤维化）和硬皮病。
- [0218] 应该理解的是，本发明的某些化合物可含有一个或多个不对称中心，因此可呈异构体混合物（如外消旋混合物）形式或对映异构体纯的形式制备和分离。
- [0219] 还应该理解的是，式I化合物或其盐可呈溶剂化物的形式分离，因此任何所述溶剂化物都包括在本发明的范围中。
- [0220] 式I化合物包括其药用盐。此外，式I化合物还包括所述化合物的其它盐，这些盐未必是药用盐，并且可用作制备和/或纯化式I化合物和/或分离式I化合物的对映异构体的中间体。
- [0221] 根据另一个方面，本发明提供了制备如本申请定义的式I化合物或其盐的方法，所述方法包括：
- [0222] (a)对式I化合物，其中A为 $-NH-(CH_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ 、 $-HN-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 $-NHR^{10}$ 或 $-NHR^{11}$ 而言，在碱的存在下，使用钯催化剂和配体将具有式II的相应化合物与具有 $NH_2(CH_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$ 、 $H_2N-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 或 NH_2R^{11} 的化合物偶联，



II

[0224] 在式II中L¹表示离去基或离去原子;或

[0225] (b)对其中B为-OR^h的式I化合物而言,在碱的存在下使具有式III的相应化合物

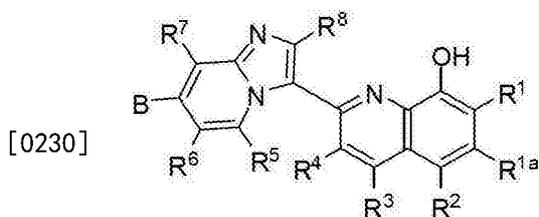


III

[0227] 与式R^h-L²化合物反应,其中L²表示离去基;或

[0228] (c)对其中B为-OR^h的式I化合物而言,在偶联剂的存在下使具有式III的相应化合物与具有式R^h-OH的化合物反应;或

[0229] (d)对A为-O-(CH₂)_nhetCyc^{2a}、-O-hetCyc^{2b}、-OR¹⁰或-OR¹¹的式I化合物而言,在合适的溶剂中使具有式IV的相应化合物

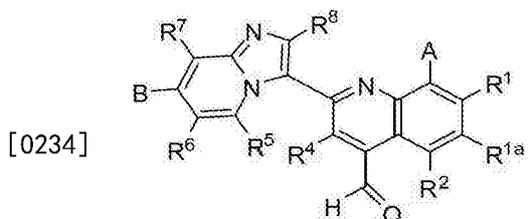


IV

[0231] 与具有式HO-(CH₂)_nhetCyc^{2a}、HO-hetCyc^{2b}、HOR¹⁰或HOR¹¹的相应化合物在偶联剂和三苯基磷存在下反应;或

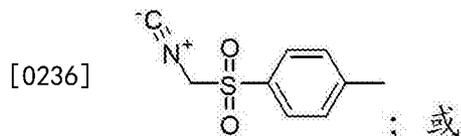
[0232] e)对A为-O-(CH₂)_nhetCyc^{2a}的式I化合物而言,使式IV的化合物与具有式MeSO₂-O(CH₂)_nhetCyc^{2a}的化合物在碱的存在下反应;或

[0233] (f)对R³为hetAr³且hetAr³为噁唑基的式I化合物而言,使具有式V的化合物

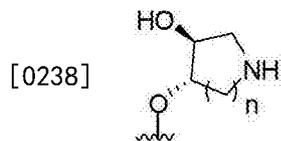


V

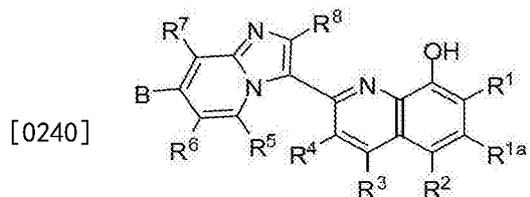
[0235] 与具有下式的化合物在碱的存在下环化



[0237] (g)对如下式I化合物,其中A为

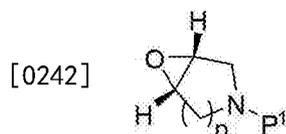


[0239] 并且n为1或2而言,使具有式IV的相应化合物



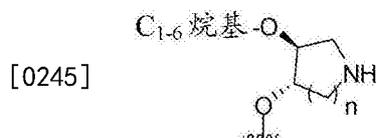
IV

[0241] 与具有下式的化合物在碱的存在下反应

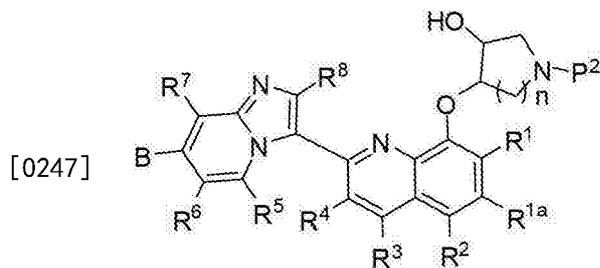


[0243] 其中n为1或2,以及P¹为胺保护基;或

[0244] (h)对如下式I化合物而言,其中A为:



[0246] 并且n为1或2,使具有式VII的相应化合物与具有式(C₁₋₆烷基)L³的化合物在碱的存在下反应,

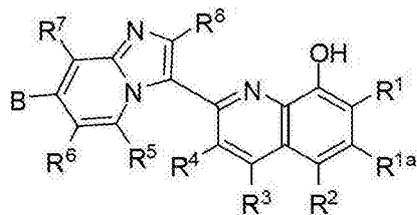


VII

[0248] 在式VII中,n为1或2,P²为H或胺保护基;

[0249] 在式(C₁₋₆烷基)L³中,L³为离去基或离去原子;或

[0250] (i)对A为-O-C₁₋₆烷基-NR'R''的式I化合物而言,使具有式IV的化合物

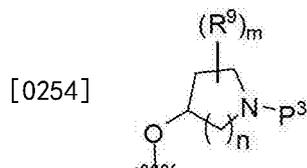


IV

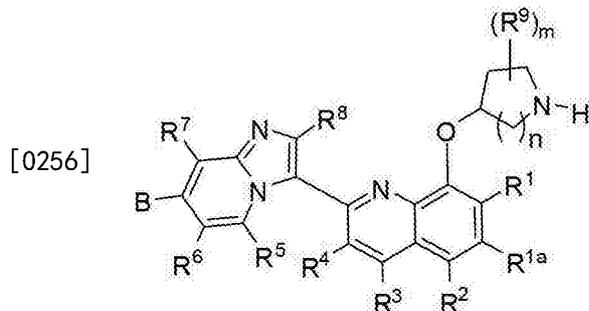
[0251] 与具有式 L^4-C_{1-6} 烷基-NR'R''的化合物在碱的存在下以及任选在相转移催化剂存在下反应；

[0252] 在式 L^4-C_{1-6} 烷基-NR'R''中， L^4 为离去基或离去原子；或

[0253] (j)对如下式I化合物而言，其中A为：



[0254] 并且n为1或2， P^3 为H或 C_{1-6} 烷基，使具有式VIII的相应化合物



[0257] 与具有式 $HC(O)P^{3a}$ 的化合物在还原剂存在下反应；

[0258] 在式 $HC(O)P^{3a}$ 中 P^{3a} 为H或 C_{1-6} 烷基；以及

[0259] 除去任何一种或多种保护基，以及任选形成盐。

[0260] 提及方法(a)时，离去原子 L^1 可以是，例如卤素原子，如Br或I。可供选择地， L^1 可以是离去基，如烷基磺酰基氧基，例如，三氟甲磺酸酯基，或芳基磺酰基氧基或烷基磺酰基氧基，如甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。合适的钯催化剂包括Pd(0)和Pd(II)催化剂，例如 $Pd_2(dba)_3$ 和 $Pd(OAc)_2$ 。合适的配体包括rac-BINAP或DIPHOS。所述碱可以是例如碱金属碳酸盐或碱金属醇盐，如例如碳酸铯或叔丁醇钠。适宜的溶剂包括非质子溶剂，如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)或甲苯。式(II)化合物与 $HNR^{10}R^{11}$ 的偶联可适宜地在 $0^\circ C$ 和回流温度之间的温度，更具体地在回流的温度进行。

[0261] 提及方法(b)时，离去原子 L^1 可以是例如卤素原子，如Br、Cl或I。可供选择地， L^1 可以是离去基，例如芳基磺酰基氧基或烷基磺酰基氧基，如甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。所述碱可以是例如碱金属氢化物或碱金属碳酸盐，如氢化钠、氢化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。适宜的溶剂包括非质子溶剂，如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)、DMF或丙酮。反应可适宜地在 -78 至 $100^\circ C$ 的温度进行。

[0262] 提及方法(c)时，偶联剂可以是本领域技术人员已知的任何一种或多种合适试剂，例如，DEAD和 PPh_3 。适宜溶剂包括非质子溶剂如醚(例如四氢呋喃)。反应可适宜地在 -78 至

100° C的温度进行。

[0263] 提及方法(d)时,偶联剂可以是本领域技术人员已知的任何一种或多种合适试剂,例如,DEAD和PPh₃。适宜溶剂包括非质子溶剂如醚(例如四氢呋喃)。反应可适宜地在-78至100° C的温度进行。

[0264] 提及方法(e)时,所述碱可以是例如碱金属氢化物或碱金属碳酸盐,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。适宜的溶剂包括非质子溶剂,如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或丙酮。反应可适宜地在环境温度至100° C的温度进行。

[0265] 提及方法(f)时,述碱可以是例如碱金属氢化物或碱金属碳酸盐,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。适宜的溶剂包括醇,如甲醇。反应可适宜地在环境温度至100° C的温度进行。

[0266] 提及方法(g)时,所述碱可以是例如碱金属氢化物或碱金属碳酸盐,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。适宜的溶剂包括非质子溶剂,如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或丙酮。反应可适宜地在环境温度至100° C的温度进行。

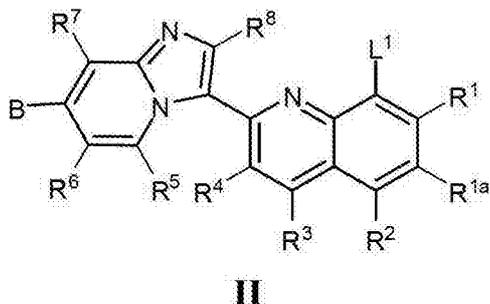
[0267] 提及方法(h)时,所述碱可以是例如碱金属氢化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。适宜的溶剂包括非质子溶剂,如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或丙酮。离去原子L³可以是例如卤素原子,如Br、Cl或I。可供选择地,L³可以是离去基,例如芳基磺酰基氧基或烷基磺酰基氧基,如甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。

[0268] 提及方法(i)时,所述碱可以是例如,碱金属氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂或氢氧化铯。适宜的溶剂包括非质子溶剂,如醚(例如四氢呋喃或对二氧杂环己烷)、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或丙酮。离去原子L⁴可以是例如卤素原子,如Br、Cl或I。可供选择地,L⁴可以是离去基,例如芳基磺酰基氧基或烷基磺酰基氧基,如甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。反应任选在相转移催化剂如四丁基碘化铵存在下进行。反应可适宜地在环境温度至100° C的温度进行。

[0269] 提及方法(j)时,合适的还原剂包括硼氢化物试剂,如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

[0270] 用于上述方法的合适的胺保护基包括任何适宜的胺保护基,例如Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc中所述的保护基。胺保护基的实例包括酰基和烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(BOC)。

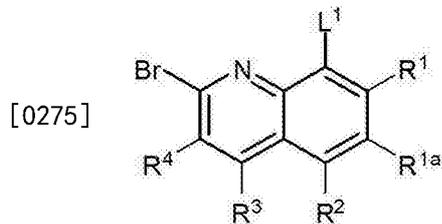
[0271] 式II化合物



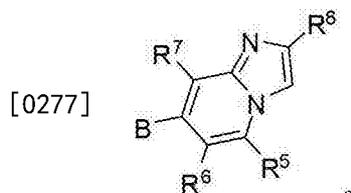
[0272]

[0273] 可如下制备:

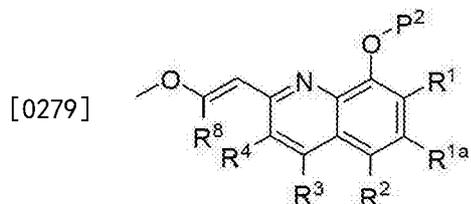
[0274] 使用钯催化剂(如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃或Pd(OAc)₂)和钯配体(例如rac-BINAP或DIPHOS),在合适的碱例如碱金属碳酸盐或碱金属醇盐碱(例如碳酸铯、碳酸钾或叔丁醇钠)存在下,在合适的溶剂(如甲苯或二氧杂环己烷)中在约环境温度至回流的温度,使具有下式的相应的2,8-二溴喹啉化合物



[0276] 与具有下式的相应化合物反应

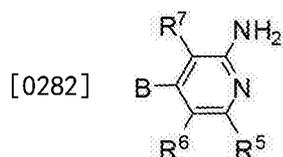


[0278] 式IV化合物可如下制备:使具有下式的化合物



[0280] 其中P²表示醇保护基,如叔丁基二甲基甲硅烷基,

[0281] 与具有下式的化合物



[0283] 在N-溴代琥珀酰亚胺或N-氯代琥珀酰亚胺存在下在合适的溶剂(如THF)中反应。

[0284] 相信式(II)、(III)和(IV)化合物是新颖的,并提供这些化合物作为本发明的另一方面。

[0285] 测试化合物作为PDGFR抑制剂的能力可通过实施例A中描述的测定来证实。

[0286] 测试化合物作为FLT3抑制剂的能力可通过实施例B中描述的测定来证实。

[0287] 式I化合物用于治疗由类型3和/或类型5受体酪氨酸激酶介导的疾病和病症。在具体的实施方案中,本发明化合物是一种或多种类型3受体酪氨酸激酶例如PDGFR和FLT3的抑制剂。例如,本发明化合物用于治疗纤维化(包括肺、肝和肾纤维化)、硬皮病,和癌症,包括血液恶性肿瘤(hematological malignancy)。

[0288] 本申请使用的术语治疗包括预防以及对现存病症的治疗。

[0289] 血液恶性肿瘤的实例包括,例如白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病(也称为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)),以及骨髓瘤,例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞样白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞样白血病(CML)、慢性中性粒细

胞性白血病(chronic neutrophilic leukemia,CNL)、急性未分化性白血病(acute undifferentiated leukemia,AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large-cell lymphoma,ALCL)、前淋巴细胞性白血病(prolymphocytic leukemia,PML)、青少年骨髓单核细胞性白血病(juvenile myelomonocytic leukemia,JMML)、成人T-细胞ALL、AML伴骨髓三系细胞异常增生(AML/TMDS)、混合性白血病(mixed lineage leukemia,MLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生病(myeloproliferative disorders,MPD)和多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)。

[0290] 可用本发明化合物治疗的PDGFR导致的或依赖性癌症的具体实例包括隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans,DFSB)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome,HES)、多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)和胃肠道间质瘤(GIST)。

[0291] FLT3抑制剂也可用于治疗免疫相关病症,如骨髓移植排斥、实体器官移植后排斥(solid organ rejection after transplant)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)、关节炎、再生障碍性贫血(aplastic anemia)、贝切特病(Behcet's disease)、格雷夫斯病(Graves'disease)、溶血性贫血(hemolytic anemia)、高IgE综合征(hyper IgE syndrome)、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP)、多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、1型糖尿病、重症肌无力(Myasthenia gravis)和牛皮癣。

[0292] 本发明的具体化合物是Pim-1的抑制剂,因此用于治疗由Pim-1介导的疾病和病症,如癌症如血液癌症。

[0293] 因此,本发明另一个方面提供了在哺乳动物中治疗由类型3和/或类型5受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症的方法,所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的一种或多种式I化合物或其药用盐或前药,以治疗或预防所述病症。

[0294] 本发明另一个方面提供了在哺乳动物中治疗由Pim-1介导的疾病或医学病症的方法,所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的一种或多种式I化合物或其药用盐或前药,以治疗或预防所述病症。

[0295] 术语“有效量”表示当给予需要所述治疗的哺乳动物时足以实现以下效果的化合物的量:(i)治疗或预防由类型3受体酪氨酸激酶介导的疾病、病症或障碍;(ii)减轻(attenuate)、改善(ameliorate)或消除具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状;或(iii)预防本申请所述的具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状,或延迟所述症状的发作。

[0296] 对应于所述量的式I化合物的量将取决于各种因素而变化,如具体化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的哺乳动物的特性(例如重量),然而所述量常规地可由本领域技术人员确定。

[0297] 本申请使用的术语“哺乳动物”是指患有本申请所述的疾病或面临发展所述疾病危险的温血动物,包括但不限于,豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠,以及灵长类,包括人类。

[0298] 本发明化合物可与以相同或不同机理发挥作用的一种或多种额外的药物组合使用,这些药物例如抗炎化合物、抗纤维化化合物或化学治疗。

[0299] 本发明化合物可通过任何常规途径例如给药至胃肠道(例如经直肠或口服)、鼻、肺、肌肉组织或脉管系统,或透皮给药(transdermally)或经皮给药(dermally)。所述化合

物可呈任何常规给药形式给药,例如片剂、粉末剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。所述组合物可含有药物制剂中常见的组分,如稀释剂、载体、pH调节剂、增甜剂、填充剂(bulking agent)和其它活性剂。若肠胃外给药是期望时,所述组合物可以是无菌的并呈适于注射或输注的溶液或混悬液形式。所述组合物形成了本发明的另一方面。

[0300] 根据另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含如上文定义的式I化合物或其药用盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包括式I化合物以及药用稀释剂或载体。

[0301] 根据另一个方面,本发明提供了式I化合物或其药用盐,其用于治疗,如治疗类型3受体酪氨酸激酶介导的病症。

[0302] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其药用盐,其用于治疗癌症。

[0303] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其药用盐,其用于治疗纤维化。

[0304] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物或其药用盐,其用于治疗硬皮病。

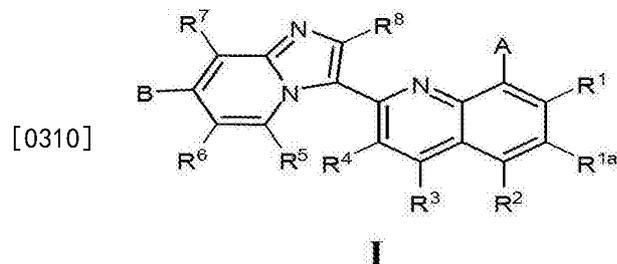
[0305] 根据另一个方面,本发明提供了式I化合物或其药用盐,其用于治疗,如治疗Pim-1介导的病症。

[0306] 根据另一个方面,本发明提供了式I化合物或其药用盐在制备用于治疗类型3受体酪氨酸激酶介导的病症的药物中的用途。

[0307] 根据另一个方面,本发明提供了式I化合物或其药用盐在制备用于治疗如Pim-1介导的病症的药物中的用途。

[0308] 本发明还涉及以下项:

[0309] 1. 通式I的化合物或其药用盐:



[0311] 其中:

[0312] A为-Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a})-Z-(hetCyc^{2b})-Z-R¹⁰或-Z-R¹¹;

[0313] Z为O或NH;

[0314] p为0、1或2;

[0315] hetCyc^{2a}为任选被一个或多个R₉基团取代的5元杂环或6元杂环;

[0316] hetCyc^{2b}为7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系,所述7-12元螺环或7-12元桥连杂二环环系任选被一个或多个R₉基团取代;

[0317] R¹⁰为被-NR'R''取代的C₁₋₆烷基;

[0318] R¹¹为被-NR'R''取代的C₅₋₆环烷基;

[0319] B为H、CN、-OR^h、Ar¹、hetAr²、-C(O)NRⁱR^j、-C(O)-hetCyc³、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)-hetCyc³、-C(O)(C₁₋₆烷基)-hetCyc³、-SR^k、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基-NR'R''或C₁₋₃烷基;

[0320] R¹、R²、R³和R⁴独立为H、F、Cl、CN、Me、Et、异丙基、环丙基、-C(O)-NR'R''、-CH₂OH或hetAr³;

- [0321] R^{1a} 为H、F、Cl或Me;
- [0322] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立为H、F、Cl、CN或Me;
- [0323] 各个 R^9 独立选自卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- NR^aR^c 、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^a [任选被氨基取代]、 $-C(O)NR^aR^c$ 、 $-C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $-NHC(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基-hetAr¹、 $-C_{1-6}$ 烷基-hetCyc¹、氧代,以及 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基);
- [0324] 各个 R^a 独立为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0325] 各个 R^b 独立为H、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基OH、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2$ hetAr⁴、氟代 C_{1-6} 烷基或- $(C_{1-6}$ 烷基)-O- $(C_{1-6}$ 烷基),
- [0326] 各个 R^c 独立为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或芳基;
- [0327] 各个 R^e 独立为 C_{1-6} 烷基;
- [0328] 各个 R^f 和 R^g 独立为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0329] R^h 为H、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}$ 烷基)- $(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-(C_{1-6}$ 烷基)-O- $(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基OH、 $-(C_{1-6}$ 烷基)-S- $(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基- $NR'R''$ 、hetCyc⁴、 $-C_{1-6}$ 烷基-hetCyc⁴、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基,或 $-C_{1-6}$ 烷基-hetAr⁵;
- [0330] R^i 为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0331] R^j 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}$ 烷基)-O- $(C_{1-6}$ 烷基)或 $-C_{1-6}$ 烷基-OH;
- [0332] R^k 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-O- $(C_{1-6}$ 烷基);
- [0333] R^m 和 R^n 独立为H或 C_{1-6} 烷基;
- [0334] R^x 和 R^y 独立为H或 C_{1-6} 烷基,
- [0335] 或 R^x 和 R^y 与它们所连接的原子一起形成环丙基环;
- [0336] Ar¹为芳基,其任选被OH、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)_2(C_{1-6}$ 烷基)或 $-C_{1-6}$ 烷基- $NR'R''$ 取代;
- [0337] hetCyc¹为5-6元杂环,其任选被 C_{1-6} 烷基或OH取代;
- [0338] hetCyc³和hetCyc⁴独立为5元杂环或6元杂环,所述5元杂环或6元杂环任选被OH或- $O(C_{1-6}$ 烷基)取代;
- [0339] hetAr¹和hetAr²是5元杂芳基环或6元杂芳基环,所述5元杂芳基环或6元杂芳基环任选被一至三个独立选自以下的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、CN、 CF_3 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-OC_{3-6}$ 环烷基和 $-NR'R''$;
- [0340] hetAr³和hetAr⁴独立为5-6元杂芳基环;
- [0341] hetAr⁵为任选被 C_{1-6} 烷基取代的5元杂芳基环或6元杂芳基环;以及
- [0342] R' 和 R'' 独立为H或 C_{1-6} 烷基。
- [0343] 2. 项1的化合物,其中A为 $-NH(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$,或 $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$,其中所述hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代。
- [0344] 3. 项1的化合物,其中A为 $-O-hetCyc^{2a}$ 、 $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ 或 $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$,其中所述hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代。
- [0345] 4. 如项1-3中任一项定义的化合物,其中hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代,所述 R_9 基团独立选自卤素、 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基,以及 $-OR^2$ 。
- [0346] 5. 项4的化合物,其中hetCyc^{2a}任选被一个或多个 R_9 基团取代,所述 R_9 基团独立选自F、甲基、OH、 $-C(O)_2Me$,以及OMe。
- [0347] 6. 如项1-5中任一项定义的化合物,其中hetCyc^{2a}为吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉

基环,所述吡咯烷基环、哌啶基环或吗啉基环任选被一个或多个R₉基团取代。

[0348] 7. 项1的化合物,其中A为-O-hetCyc^{2a},以及hetCyc^{2a}为被氟取代的哌啶基环。

[0349] 8. 项1的化合物,其中A为-NH(hetCyc^{2b})或-O-(hetCyc^{2b}),其中所述hetCyc^{2b}任选被一个或多个R₉基团取代。

[0350] 9. 项8的化合物,其中hetCyc^{2b}为7-11元桥接氮杂杂环或7-11元二氮杂杂环,所述7-11元桥接氮杂杂环或7-11元二氮杂杂环任选被一个或多个R₉基团取代。

[0351] 10. 项8-9中任一项的化合物,其中R⁹选自卤素、C₁₋₆烷基、OH,以及-O(C₁₋₆烷基)。

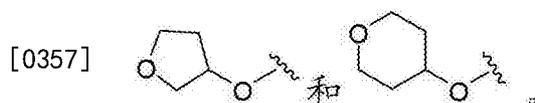
[0352] 11. 项8-10中任一项的化合物,其中R⁹选自F、Me和OH。

[0353] 12. 项1的化合物,其中A为-Z-R¹⁰。

[0354] 13. 项1的化合物,其中A为-Z-R¹¹。

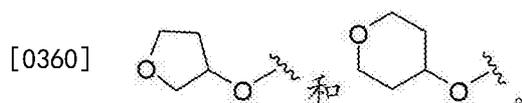
[0355] 14. 如项1-13中任一项定义的化合物,其中B选自-OR^h、C₁₋₃烷基和hetAr²。

[0356] 15. 项14的化合物,其中B选自-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(环丙基)、乙基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、



[0358] 16. 如项1-13中任一项定义的化合物,其中B为-OR^h。

[0359] 17. 项16的化合物,其中B选自-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(环丙基)、



[0361] 18. 项17的化合物,其中B为-OCH₂CH₂OCH₃。

[0362] 19. 如项1-13中任一项定义的化合物,其中B为hetAr²。

[0363] 20. 项19的化合物,其中B选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基和嘧啶-2-基。

[0364] 21. 项20的化合物,其中B为吡啶-3-基。

[0365] 22. 如项1-21中任一项定义的化合物,其中R^{1a}为H或F。

[0366] 23. 如项1-22中任一项定义的化合物,其中R²为H或F。

[0367] 24. 如项1-23中任一项定义的化合物,其中R³为H、甲基或噁唑基。

[0368] 25. 如项1-24中任一项定义的化合物,其中R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自为氢。

[0369] 26. 如项1-25中任一项定义的化合物,其中R¹和R⁴各自为氢。

[0370] 27. 如项1-26中任一项定义的式I化合物或其药用盐,其用于治疗癌症。

[0371] 28. 如项1-26中任一项定义的式I化合物或其药用盐,其用于治疗纤维化。

[0372] 29. 一种药物组合物,其包含如项1-26中任一项定义的式I化合物或其药用盐,以及药用稀释剂或载体。

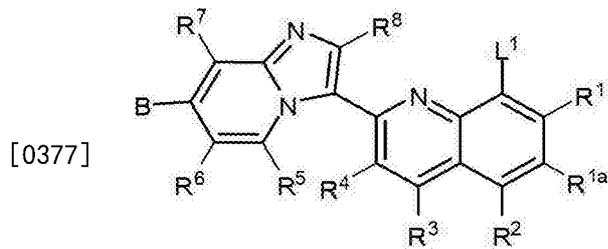
[0373] 30. 在哺乳动物中治疗癌症的方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的如项1-26中任一项定义的式I化合物或其药用盐。

[0374] 31. 在哺乳动物中治疗纤维化的方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的如项1-26中任一项定义的式I化合物或其药用盐。

[0375] 32. 制备项1的化合物的方法,所述方法包括:

[0376] (a) 对式I化合物,其中A为-NH-(CH₂)_n(hetCyc^{2a})、-NH-hetCyc^{2b}、-NHR¹⁰或-NHR¹¹而

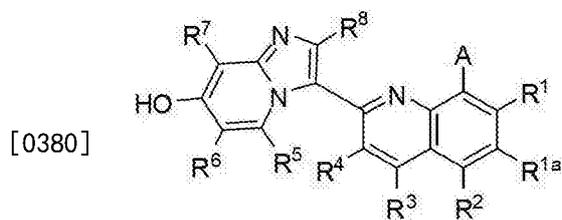
言,在碱的存在下,使用钯催化剂和配体将具有式II的相应化合物与具有式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n$ (hetCyc^{2a})、 $\text{H}_2\text{N-hetCyc}^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 或 NH_2R^{11} 的化合物偶联,



II

[0378] 在式II中 L^1 表示离去基或离去原子;或

[0379] (b)对其中B为 $-\text{OR}^h$ 的式I化合物而言,在碱的存在下使具有式III的相应化合物与式 R^h-L^2 化合物反应,

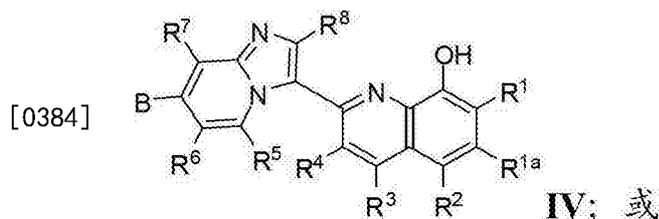


III

[0381] 在式 R^h-L^2 化合物中, L^2 表示离去基;或

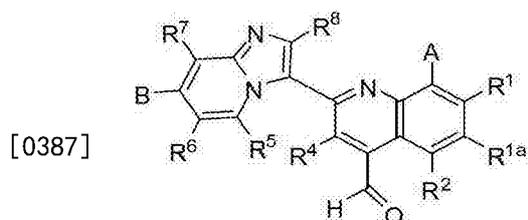
[0382] (c)对其中B为 $-\text{OR}^h$ 的式I化合物而言,在偶联剂的存在下使具有式III的相应化合物与具有式 R^h-OH 的化合物反应;或

[0383] (d)对A为 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ 、 $-\text{O-hetCyc}^{2b}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{OR}^{11}$ 的式I化合物而言,在合适的溶剂中使具有式IV的相应化合物与具有式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ 、 HO-hetCyc^{2b} 、 HOR^{10} 或 HOR^{11} 的相应化合物在偶联剂和三苯基膦存在下反应



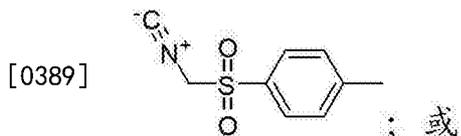
[0385] e)对A为 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ 的式I化合物而言,使式IV的化合物与具有式 $\text{MeSO}_2-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ 的化合物在碱的存在下反应;或

[0386] (f)对 R^3 为 hetAr^3 且 hetAr^3 为噁唑基的式I化合物而言,使具有式V的化合物

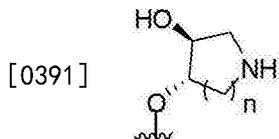


V

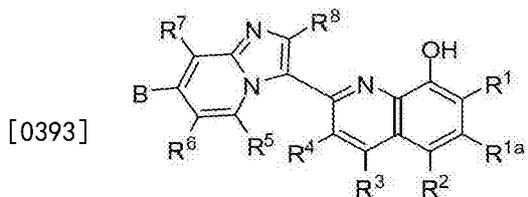
[0388] 与具有下式的化合物在碱的存在下环化



[0390] (g)对如下式I化合物,其中A为

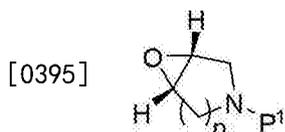


[0392] 并且n为1或2而言,使具有式IV的相应化合物



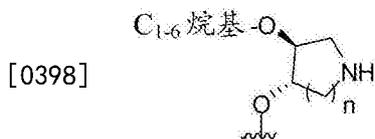
IV

[0394] 与具有下式的化合物在碱的存在下反应



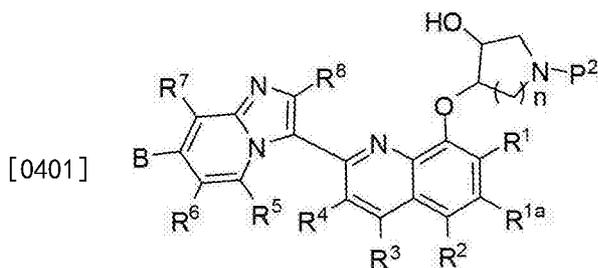
[0396] 其中n为1或2,以及P¹为胺保护基;或

[0397] (h)对如下式I化合物,其中A为:



[0399] 并且n为1或2而言,使具有式VII的相应化合物与具有式(C₁₋₆烷基)L³的化合物在碱的存在下反应,

[0400] 在式VII中

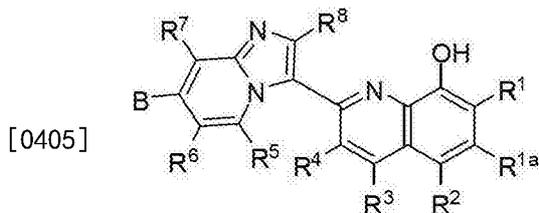


VII

[0402] n为1或2,P²为H或胺保护基;

[0403] 在式(C₁₋₆烷基)L³中,L³为离去基或离去原子;或

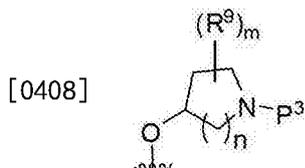
[0404] (i)对A为O-C₁₋₆烷基-NR'R''的式I化合物而言,使具有式IV的化合物与具有式L⁴-C₁₋₆烷基-NR'R''的化合物在碱的存在下以及任选在相转移催化剂存在下反应,



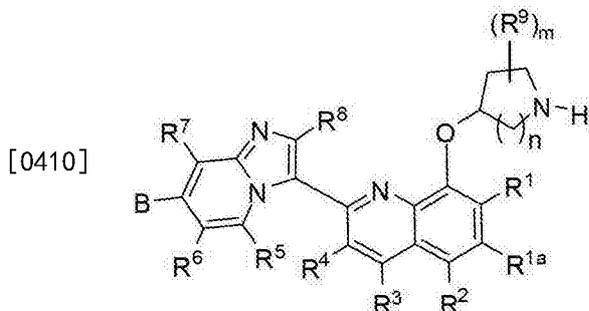
IV

[0406] 在式 L^4-C_{1-6} 烷基-NR'R''中, L^4 为离去基或离去原子;或

[0407] (j)对如下式I化合物,其中A为:



[0409] 并且n为1或2, P^3 为H或 C_{1-6} 烷基而言,使具有式VIII的相应化合物与具有式 $HC(O)P^{3a}$ 的化合物在还原剂存在下反应,



[0411] 在式 $HC(O)P^{3a}$ 中 P^{3a} 为H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0412] 除去任何一种或多种保护基,以及任选形成盐。

具体实施方式

[0413] 实施例

[0414] 以下实施例阐述了本发明。在下文所述的实施例中,除非另有说明,所有温度以摄氏度列出。除非另有说明,试剂购于商业供应商,如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge,并且不经进一步纯化就使用。四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二氯甲烷、甲苯和二氧杂环己烷以Sure密封瓶的形式购于Aldrich并购得即用。

[0415] 下文列出的反应通常在氮气或氩气的正压力下进行或用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行,反应烧瓶通常配有橡胶隔片用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃仪器烘干和/或加热干燥。

[0416] 1H NMR光谱在 $CDCl_3$ 、 CD_3OD 、 D_2O 或 d_6 -DMSO溶液(记录为ppm)中获得,使用四甲基硅烷(0.00ppm)或残留溶剂($CDCl_3$:7.25ppm; CD_3OD :3.31ppm; D_2O :4.79ppm; d_6 -DMSO:2.50ppm)作为参比标准。当记录峰的多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双双峰)、dt(双三峰)。当给出偶合常数时,其以赫兹Hertz(Hz)形式记录。

[0417] 实施例A

[0418] 细胞PDGFR测定

[0419] 本发明化合物抑制PDGF诱导的PDGFR磷酸化能力通过使用小鼠NIH3T3细胞测定。

[0420] 将于补充有10%胎牛血清的DMEM中的25,000细胞加到96孔细胞培养板的每孔中。将板在37°C/5%CO₂孵育器中孵育6-8小时。然后将板洗涤,并用不含血清的DMEM孵育,然后将细胞返回至37°C/5%CO₂孵育器中孵育16-20小时。

[0421] 以0.5%DMSO的最终浓度加入化合物测试溶液,然后将细胞在37°C/5%CO₂孵育器中孵育1小时。然后加入PDGF-BB配体(75ng/mL),孵育15分钟。将细胞用PBS洗涤,然后在PBS中在3.7%甲醛中固定10分钟。随后将其在PBS/0.2%Triton X-100中洗涤,然后在100%MeOH中渗透10分钟。将细胞在Odyssey阻断缓冲液(LI-COR Biosciences)中阻断1小时。将磷酸化的PDGFRβ的抗体和全部PDGFRβ加到细胞中,然后孵育3小时。用PBS/0.2%TritonX-100洗涤后,将细胞用荧光标记的二级抗体(山羊-抗-兔IgG-IRDye800和山羊-抗-小鼠IgG-Alexa Fluor680)再孵育一小时。然后将细胞用PBS洗涤,并使用Odyssey红外成像系统(LI-COR Biosciences)在两种波长下都进行荧光分析。将荧光化的PDGFR信号与总PDGFR信号进行归一化。在该测定中本发明化合物具有小于10μM的IC₅₀。

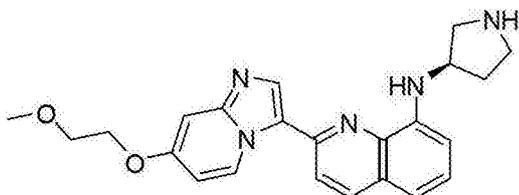
[0422] 实施例B

[0423] 细胞FLT3测定

[0424] 对人类RS4;11细胞中FLT3配体(FL)诱导的磷酸化FLT3的抑制如下测量。将于RPMI/10%FCS中的细胞以1百万细胞/孔的浓度铺板于96孔V形底板中。历时一小时将稀释的化合物以0.5%DMSO的最终浓度加入。将FL以50ng/ml的最终浓度加入。孵育15分钟后,将细胞通过离心沉淀,然后再悬浮于溶胞缓冲液中。磷酸-FLT3通过标准ELISA操作(R&D Systems;DYC368)检测。简而言之,在冰上20分钟后,将溶胞产物加到96孔板中,所述板用总FLT3的捕捉抗体(capture antibody)涂覆。磷酸-FLT3通过将抗体加到与HRP耦联的磷酸酪氨酸中来检测。加入底物并停止溶解后,在A450对信号进行读数。在该测定中本发明化合物具有小于10μM的IC₅₀。

[0425] 实施例1

[0426]



[0427] (R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-8-胺

[0428] 步骤1A:2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶的制备:将2-氯-4-硝基吡啶(43.6g, 275.0mmol)和2-甲氧基乙醇(325.6ml, 425mmol)的混合物冷却至0°C。加入2-甲基丙-2-醇钾(Potassium 2-methylpropan-2-olate)(35.73g, 302.5mmol),对得到的混合物进行搅拌,同时历时2小时温热至环境温度。反应混合物减压浓缩接着用500ml水稀释。得到的混合物用250ml二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经MgSO₄干燥,然后减压浓缩,得到期望的化合物,其为金色油状物。(50.2g, 97%收率)检测MS APCI(+)*m/z*188和189.9(每种同位素的M+1)。

[0429] 步骤1B:4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺的制备:使稳定的氮气流通过2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(50.17g, 267.4mmol)、Pd₂dba₃(4.897g, 5.348mmol)、XPPOS(5.099g,

10.70mmol)和四氢呋喃(445.7ml)的混合物10分钟。向得到的脱气的混合物中加入二(三甲基硅烷基)氨基锂(561.5ml, 561.5mmol)。加入后,将得到的混合物加热至60°C并保持18小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后用1N盐酸(200mL)稀释。得到的溶液用500ml甲基叔丁基醚洗涤两次。水层的pH用6N NaOH调节至11,然后用二氯甲烷(3x500ml)萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(35g, 78%收率)。检测MS APCI(+)*m/z*169(M+1)。

[0430] 步骤1C:7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备:将4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺(20.0g, 119mmol)、2-氯乙醛(32.2ml, 250mmol)和四氢呋喃(100mL)的混合物在密封的管中加热至75°C,保持3天。将反应混合物减压浓缩并溶于乙酸乙酯中。得到的溶液用碳酸氢钠洗涤两次。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(23.5g, 定量收率)。检测MSAPCI(+)*m/z*193(M+1)。

[0431] 步骤2A:N-(2-溴苯基)肉桂酰胺的制备:在0°C向2-溴苯胺(200.0g, 1163mmol)、吡啶(188.1ml, 2325mmol)和无水二氯甲烷(1000ml)的混合物中缓慢加入肉桂酰氯(193.7g, 1163mmol)。对得到的混合物进行搅拌,同时温热至环境温度过夜。得到的混合物用碳酸氢钠(1000ml)、10%硫酸氢钠(1000ml)、碳酸氢钠(1000ml)和盐水(1000ml)洗涤。有机层经MgSO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物,其为固体(172.3g, 98%收率)。检测MS ESI(+)*m/z*224和226(每种同位素的M+1)。

[0432] 步骤2B:8-溴喹啉-2(1H)-酮的制备:将N-(2-溴苯基)肉桂酰胺(172.3g, 570.3mmol)、氯化铝(456g, 342mmol)和氯苯(1000ml)的混合物在100°C搅拌7小时,接着冷却至环境温度过夜。得到的混合物倒在2kg冰上,然后历时1小时使其温热至环境温度。得到的混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压浓缩。得到的固体用1000ml己烷研磨。将固体真空干燥,得到标题化合物(83g, 65%收率)。检测MS ESI(+)*m/z*224和226(每种同位素的M+1)。

[0433] 步骤2C:2,8-二溴喹啉的制备:将8-溴喹啉-2(1H)-酮(5g, 22mmol)和磷酰溴(phosphoryl tribromide)(13g, 45mmol)的混合物加热至140°C并保持三小时。得到的混合物倒在100g冰和100ml水上。将得到的混合物搅拌1小时,将得到的固体过滤,得到标题化合物(5.1g, 80%收率)。检测MS APCI(+)*m/z*286、288和290(每种同位素组合的M+1)。

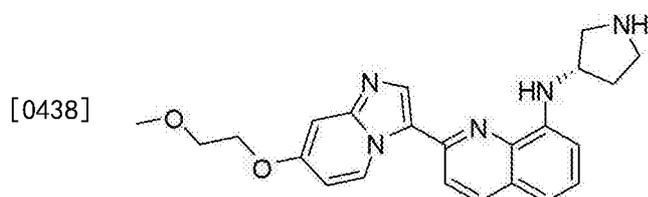
[0434] 步骤2D:8-溴-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:将2,8-二溴喹啉(22.4g, 78.0mmol)、7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(15.0g, 78.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.51g, 3.90mmol)、K₂CO₃(21.6g, 156mmol)和Pd(OAc)₂(0.876g, 3.90mmol)、二氧杂环己烷(312mL)和水(3ml)的混合物加热至100°C并保持18小时。得到的混合物用二氯甲烷(500ml)稀释并过滤。将滤液减压浓缩,向得到的油状物中加入乙酸乙酯(100ml)和甲基叔丁基醚(100ml)。将得到的混合物搅拌过夜。过滤以收集得到的固体,得到标题化合物(22.2g, 72%收率)。检测MS ESI(+)*m/z*398和400(每种同位素的M+1)。

[0435] 步骤2E:(R)-3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备:使氩气流通过8-溴-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(0.100g, 0.2511mmol)、(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.05537ml, 0.3264mmol)、Cs₂CO₃(0.1145g, 0.3515mmol)、Pd(OAc)₂(0.01127g, 0.05022mmol)和rac-BINAP(0.01564g, 0.02511mmol)于甲苯(1mL)中的混合物15分钟。将混

合物加热至100°C并保持18小时。然后使混合物冷却至环境温度,加入二氯甲烷。搅拌30分钟后,得到的对混合物进行过滤,将滤液浓缩得到标题化合物,其为油状物。检测MS APCI(+) m/z 504.1(M+1)。

[0436] 步骤F:(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-8-胺的制备:向(R)-3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.127g,0.252mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.389mL,5.04mmol)。得到的混合物在环境温度搅拌2小时。将二氯甲烷中的反应混合物减压浓缩,然后用二氯甲烷稀释。得到的溶液用饱和碳酸氢钠洗涤两次,然后用盐水溶液洗涤两次。有机层经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。经快速柱色谱(40:1 CH₂Cl₂/MeOH至20:1CH₂Cl₂/MeOH至10:1 CH₂Cl₂/MeOH)纯化,得到标题化合物(53mg,52%收率)。检测MS APCI(+) m/z 404.3(M+1)。

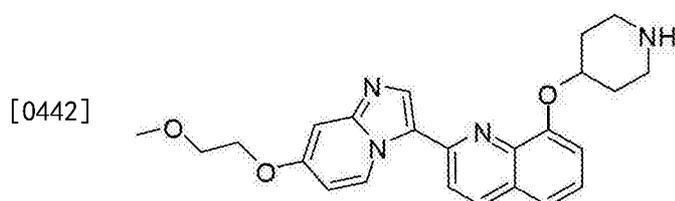
[0437] 实施例2



[0439] (S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)喹啉-8-胺

[0440] 使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,根据对实施例1的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 404.3(M+1)。

[0441] 实施例3



[0443] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基氧基)喹啉

[0444] 步骤A:8-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)喹啉-2-甲醛:在无水N₂的气氛下将8-羟基喹啉-2-甲醛(5.00g,28.9mmol)和咪唑(4.32g,63.5mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中。然后将反应混合物冷却至0°C,加入叔丁基二甲基硅氯化物(4.94g,31.8mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜,然后在二氯甲烷和水之间分配。有机层用水和饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。经快速色谱(2:1己烷/二氯甲烷,之后是1:1己烷/二氯甲烷)纯化,得到6.50g,78%期望的产物,其为油状物。

[0445] 步骤B:(E)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(2-甲氧基乙烯基)喹啉:在无水N₂的气氛下将甲氧基甲基三苯基氯化磷(3.94g,11.5mmol)悬浮于无水THF(25mL)中。冷却至0°C后,加入叔丁醇钾(1.41g,12.5mmol)。将溶液在0°C搅拌5分钟,然后温热至环境温度。15分钟后,加入8-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)喹啉-2-甲醛(3.00g,10.4mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜,然后真空浓缩。加入乙醚(200mL),将混合物在环境温度搅拌1小时,然后过滤。沉淀用乙醚洗涤,收集滤液并真空浓缩。将得到的残余物溶于乙醚(50mL)中,

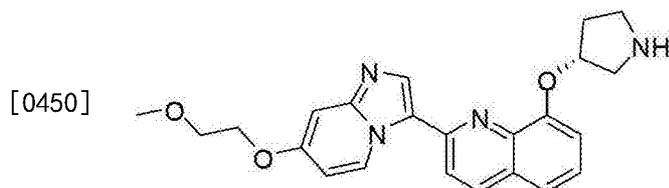
向其中加入己烷(50mL)。将得到的混合物搅拌1小时,然后过滤。真空浓缩滤液,得到3.12g(95%)期望的产物,其为顺式-反式异构体的混合物。

[0446] 步骤C:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇:将(E)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(2-甲氧基乙烯基)喹啉(1.90g,6.02mmol)溶于THF(20mL)和水(3mL)的溶液中。将N-溴代琥珀酰亚胺(1.13,6.32mmol)加到反应混合物中。判断反应结束(由MS监测)后,加入4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺(1.01g,6.02mmol)。然后将反应混合物加热至回流并保持5小时,然后冷却至环境温度。向反应混合物中加入10mL1.0M四丁基氟化铵于THF中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌1小时,然后用水稀释。混合物用1:4乙酸异丙酯:二氯甲烷萃取。合并的有机相干燥(硫酸钠),过滤并减压浓缩。残余物经快速色谱(用100%EtOAc至10%MeOH(w/6%NH₄OH)/EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到700mg期望的产物,其为红色固体。

[0447] 步骤D:4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:将2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(0.030g,0.0895mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.0198g,0.0984mmol)、三苯基膦(0.0352g,0.134mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(0.0211ml,0.134mmol)在无水THF(1mL)中混合。反应混合物在环境温度搅拌过夜,然后用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。残余物经快速柱色谱(二氯甲烷,之后是40:1二氯甲烷/MeOH)纯化,得到29.0mg期望的产物,其为棕色残余物。

[0448] 步骤E:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基氧基)喹啉:将三氟乙酸(0.0862ml,1.12mmol)加到4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.029g,0.0559mmol)于二氯甲烷(0.50mL)中的溶液中。在环境温度搅拌过夜后,将反应混合物减压浓缩,然后在二氯甲烷和饱和NaHCO₃之间分配。有机层用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。残余物经快速柱色谱(40:1二氯甲烷/MeOH,之后是5:1二氯甲烷/MeOH,接着是2:1二氯甲烷/MeOH)纯化,得到10.0mg期望的化合物。检测MS APCI(+)*m/z*419.2(M+1)。

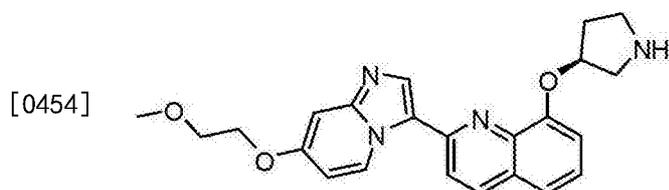
[0449] 实施例4



[0451] (R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[0452] 使用(S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+)*m/z*405.2(M+1)。

[0453] 实施例5

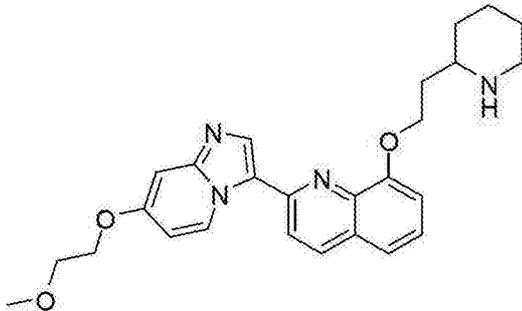


[0455] (S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[0456] 使用(R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 405.2(M+1)。

[0457] 实施例6

[0458]

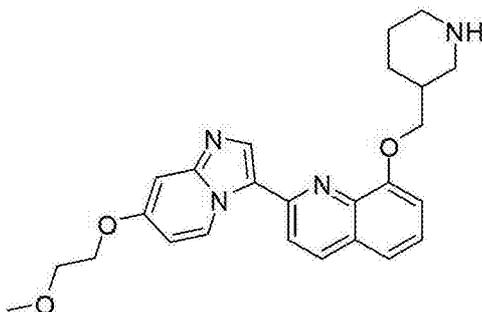


[0459] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)喹啉

[0460] 使用适当的胺保护的2-(哌啶-2-基)乙醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 447.3(M+1)。

[0461] 实施例7

[0462]

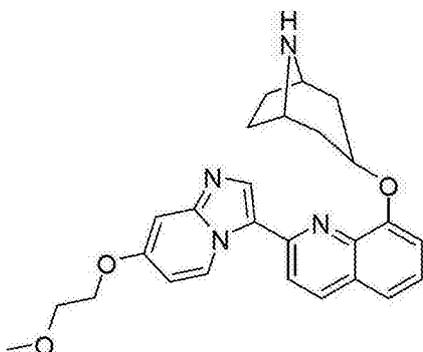


[0463] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基甲氧基)喹啉

[0464] 使用适当的胺保护的哌啶-3-基甲醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 433.3(M+1)。

[0465] 实施例8

[0466]

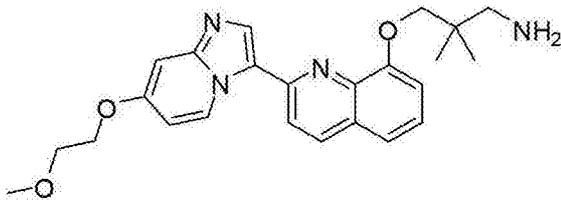


[0467] 8-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0468] 使用胺保护的8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 445.2(M+1)。

[0469] 实施例9

[0470]

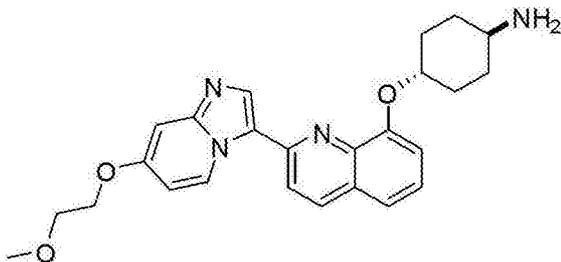


[0471] 3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-2,2-二甲基丙-1-胺

[0472] 使用适当的胺保护的3-氨基-2,2-二甲基丙-1-醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 421.2(M+1)。

[0473] 实施例10

[0474]

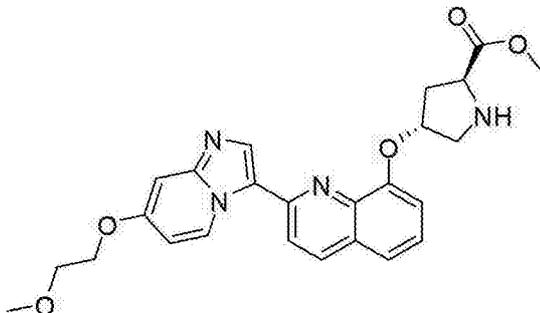


[0475] (1R,4R)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)环己胺

[0476] 使用适当的胺保护的(1R,4R)-4-氨基环己醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 433.1(M+1)。

[0477] 实施例11

[0478]

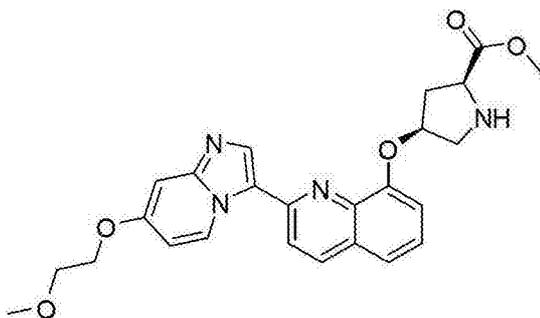


[0479] (2S,4R)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯

[0480] 使用适当的胺保护的(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 463.2(M+1)。

[0481] 实施例12

[0482]

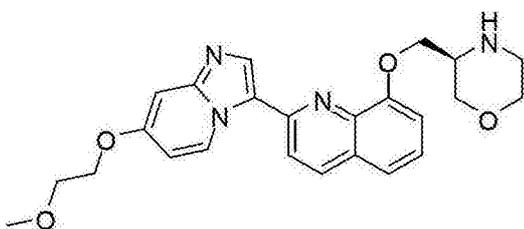


[0483] (2S,4S)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯

[0484] 使用适当的胺保护的(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯,根据对实施例3的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 463.2(M+1)。

[0485] 实施例13

[0486]

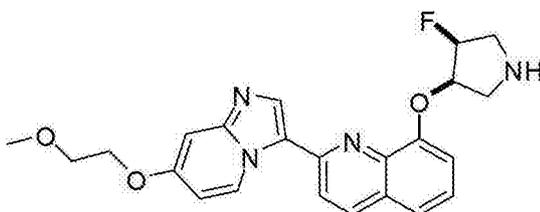


[0487] (S)-3-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吗啉

[0488] 使用适当的胺保护的(R)-吗啉-3-基甲醇,根据对实施例3的操作制备。检测MS ESI(+) m/z 435.2(M+1)。

[0489] 实施例14

[0490]



[0491] 8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉盐酸盐

[0492] 步骤A:6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸苄酯的制备:将2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸苄酯(11.0g,54.1mmol,商购于Aldrich)和3-氯过氧苯甲酸(3-chlorobenzoperoxoic acid)(17.3g,70.4mmol)加到150mL氯仿中,加热至46°C并保持20小时。将混合物冷却,加入二氯甲烷,反应混合物用NaHCO₃和Na₂S₂CO₃的饱和溶液洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到10.5g(88%经分离的收率)期望的化合物,其为油状物,其直接用于下一步。

[0493] 步骤B:(反式)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯的制备:将6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸苄酯(10.5g,47.9mmol)和吡啶-HF(14.2g,144.0mmol)加到含有二氯甲烷的Teflon瓶中,然后剧烈搅拌过夜。20小时后,历时几分钟将反应混合物缓慢和小心地用过量NaHCO₃饱和溶液淬灭,然后搅拌一小时,然后分离有机层,用NaHCO₃和盐水溶液洗涤。

合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发,得到油状物。该残余油状物在硅胶上(使用乙酸乙酯-己烷洗脱)纯化,得到2.0g(17%经分离的收率)期望的产物,其为油状物。

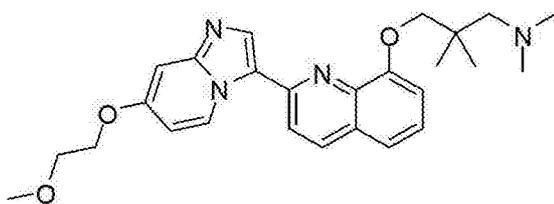
[0494] 步骤C:(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯的制备:将(反式)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯(2.0g,8.36mmol)加到二氯甲烷中,然后冷却至0°C。先后加入甲磺酰氯(1.30mL,16.7mmol)和三乙胺(2.3mL,16.7mmol),将反应混合物在剧烈搅拌下温热至环境温度过夜。第二天,加入额外的二氯甲烷,反应混合物用NaHCO₃饱和溶液洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发。粗油状物在硅胶(使用乙酸乙酯和己烷)上纯化,得到2.0g(70%经分离的收率)期望的产物,其为油状物。

[0495] 步骤D:(顺式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯的制备:将2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(1.75g,5.22mmol)、(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(1.99g,6.3mmol)和碳酸铯(3.40g,10.4mmol)加到含有二甲基乙酰胺的密封管中,然后搅拌下加热至100°C过夜。真空浓缩并加热,除去二甲基乙酰胺,加入氯仿,该有机相用水温和洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发。粗物质在硅胶(使用6%氢氧化铵的甲醇溶液和二氯甲烷洗脱)上纯化,得到三种主要产物,进一步通过柱纯化(开始为喹啉酚(quinoline phenol)、产物和未鉴定的副产物)不能将它们分开。检测MSAPCI(+)*m/z*557.3(M+1)。该粗产物直接进行脱保护步骤。

[0496] 步骤E:8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉盐酸盐的制备:将粗制的(顺式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(1.0g,2.0mmol)和钯/碳(1g,50%基于摩尔)加到乙醇和1%HCl(v/v)的混合物中,剧烈搅拌下置于气球中的氢气气氛下。18小时后,粗混合物通过硅藻土,用乙醇冲洗几次,将收集的滤液蒸发。粗物质在硅胶(使用6%氢氧化铵的甲醇溶液和二氯甲烷洗脱)上纯化,得到游离碱产物,当先与HCl/二氯甲烷接触,随后在乙醚中沉淀时,得到150mg(16%经分离的收率)高纯产物。检测MSAPCI(+)*m/z*423.3(M+1)。

[0497] 实施例15

[0498]

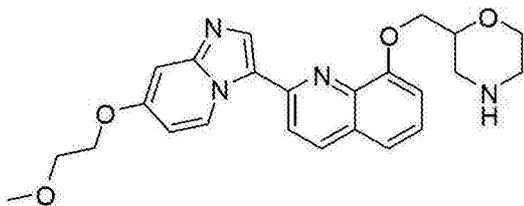


[0499] 3-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-N,N,2,2-四甲基丙-1-胺

[0500] 用3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇(50mg,0.15mmol)代替4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,根据实施例3制备。检测MS ESI(+)*m/z*449.2(M+1)。

[0501] 实施例16

[0502]

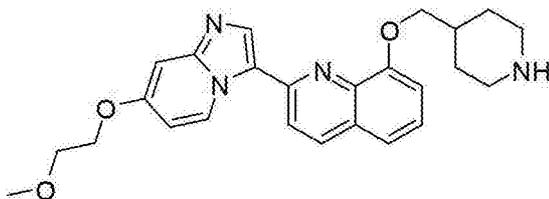


[0503] 2-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吗啉

[0504] 向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇[如实施例3,步骤C中制备;50mg,0.15mmol]于无水DMA(2mL)中的溶液中先后加入碳酸铯(150mg,0.45mmol)和2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(130mg,0.45mmol)。非均相混合物在100℃搅拌16小时,然后使其冷却。混合物用水(20mL)处理,然后用EtOAc萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用CH₂Cl₂至1%MeOH/CH₂Cl₂至2%MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱)纯化,得到2-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,其为胶状物。将其溶于CH₂Cl₂(4mL)中,然后用TFA(1mL)处理。在环境温度搅拌2小时后,将混合物浓缩。残余物用乙醚研磨,过滤并真空干燥,得到29.1mg(76%)期望的产物,为其二TFA盐,其为粉末。检测MSESI(+)*m/z*435.3(M+1)。

[0505] 实施例17

[0506]

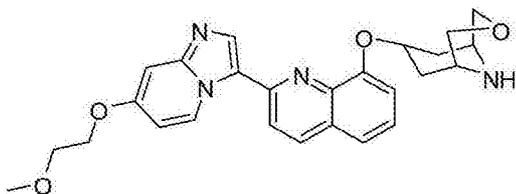


[0507] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉

[0508] 使用4-((甲基磺酰基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,根据对实施例16的操作制备。检测MS ESI(+)*m/z*433.1(M+1)。

[0509] 实施例18

[0510]

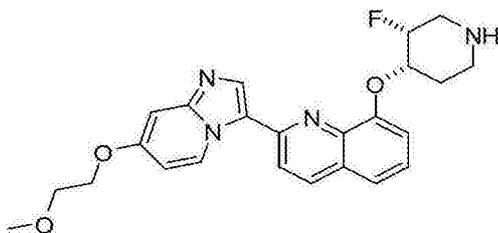


[0511] 7-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷

[0512] 使用7-(甲基磺酰基氧基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,根据对实施例16的操作制备。检测MS APCI(+)*m/z*461.2(M+1)。

[0513] 实施例19

[0514]

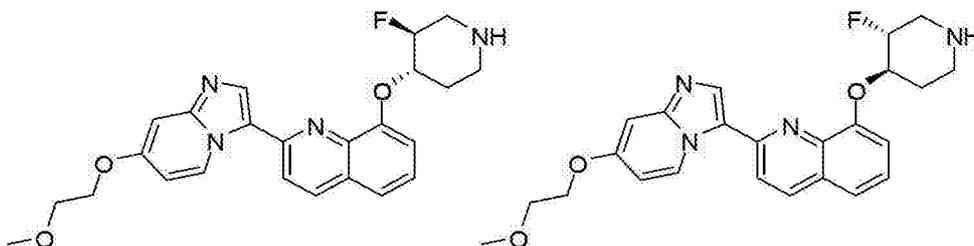


[0515] 8-((顺式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0516] 使用(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,根据对实施例16的操作制备。检测MSESI(+) m/z 437.2(M+1)。

[0517] 实施例20

[0518]



[0519] 8-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉和8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0520] 步骤A:4-(三甲基甲硅烷基氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的制备:向4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(52.6g, 264mmol)于无水DMF(140mL)中的溶液中先后加入TMSCl(40.2mL, 317mmol)和三乙胺(88.3mL, 634mmol)。得到的非均相混合物温热至80°C,并搅拌16小时。冷却的混合物用己烷(500mL)稀释,用饱和NaHCO₃(3x300mL)和盐水(200mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到68g(95%)期望的产物,其为油状物。

[0521] 步骤B:3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:在环境温度历时10分钟向4-(三甲基甲硅烷基氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(64.4g, 237mmol)于无水ACN(1.5L)中的溶液中滴加Selectfluor(二(四氟硼酸)[1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂[2,2,2]辛烷])(92.5g, 261mmol),此时观测到稍微放热(至40°C)。将得到的混合物搅拌2小时,然后浓缩至干,在EtOAc和盐水之间分配。水层用EtOAc萃取,合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到51g(99%)期望的产物,其为固体。

[0522] 步骤C:3-氟哌啶-4-酮盐酸盐的制备:向3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(52.66g, 242mmol)于EtOAc(1L)的混浊溶液中加入4M HCl/二氧杂环己烷(303mL, 1212mmol)。将混合物在环境温度搅拌16小时。经过滤收集得到的沉淀,用EtOAc洗涤,并真空干燥,得到37g(99%)期望的产物,其为固体。

[0523] 步骤D:3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:在0°C向3-氟哌啶-4-酮盐酸盐(35.66g, 232.2mmol)于THF(800mL)中的混悬液中加入NaHCO₃(46.81g, 557.3mmol)于水(800mL)中的溶液。大部分鼓泡消退后,历时30分钟将得到的溶液用氯甲酸(萘-2-基甲基)酯(56.36g, 255.4mmol)于THF(300mL)中的溶液逐滴处理。历时16小时在刷

烈搅拌下使混合物温热至环境温度。混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用甲醇研磨,得到的固体过滤并真空干燥,得到41.8g(60%)期望的产物,其为乳色粉末。

[0524] 步骤E:的制备:(顺式)-3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯:在0°C历时30分钟向3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(41.75g,138.6mmol)于无水THF(800mL)中的混悬液中滴加L-Selectride(346mL,1.0M,346mmol),此时形成黄色溶液。将溶液温热至环境温度并搅拌16小时。混合物冷却至0°C,然后用甲醇(160mL)和2N NaOH(350mL)处理,接着滴加30%H₂O₂(160mL),此时观察到放热。在0°C再搅拌1小时后,然后在环境温度搅拌3小时,混合物用EtOAc萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物在大硅胶填料(用己烷:EtOAc,1:1洗脱)上纯化,得到26.78g(64%)期望的产物,其为固体。

[0525] 2g步骤E的物质的样品经手性HPLC分离(3cm x250mm Chiral Technologies IA柱;流动相15%乙醇,85%己烷;流速28mL/min;50mg/mL注射;254和220nm),得到第一洗脱峰(峰1,616mg,Rt17.70min),>99%ee,和第二洗脱峰(峰2,639mg,Rt22.12min),>99%ee,两者都是白色固体。获自峰1的物质任意指定为(3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯。获自峰2的物质任意指定为(3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯。

[0526] 步骤F:(3S,4R)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯和(3R,4S)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:在0°C向3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(峰1)、(616mg,2.03mmol)于无水CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中先后加入三乙胺(368μL,2.64mmol)和甲磺酰氯(173μL,2.23mmol)。历时16小时使混合物缓慢温热至环境温度,然后用Et₃N(200μL)和甲磺酰氯(100μL)处理,并再搅拌1小时。混合物在CH₂Cl₂(30mL)和饱和NaHCO₃(30mL)之间分配,水层用CH₂Cl₂萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱纯化(己烷:EtOAc,2:1),得到540mg(70%)期望的产物,其为固体。

[0527] 指定为峰2的步骤E的化合物(639mg,2.11mmol)以相同方式处理,得到616mg(77%)期望的产物,其为白色固体。

[0528] 步骤G:(3S,4S)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯和(3R,4R)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(如实施例3中所述制备,390mg,1.16mmol)于无水DMF(5mL)中的溶液中先后加入碳酸铯(1.14g,3.49mmol)和3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(峰1)(532mg,1.40mmol)。将非均相混合物温热至90°C并搅拌6小时。冷却的混合物用水(50mL)处理,然后用EtOAc萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用CH₂Cl₂至2%MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱)纯化,得到293mg(41%)峰1期望的产物,其为玻璃状物。检测MS APCI(+)
m/z621.2(M+1)。

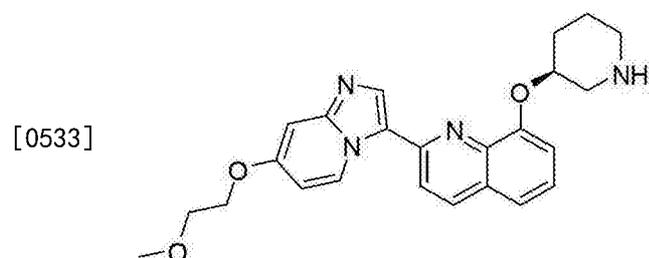
[0529] (峰2)3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(450mg,1.34mmol)以相同方式处理,得到325mg(39%)峰2期望的产物,其为淡黄色玻璃状物。检测MS APCI(+)
m/z621.2(M+1)。

[0530] 步骤H:8-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-

a]吡啶-3-基)喹啉和8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:向(峰1)3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(293mg,0.47mmol)于EtOH:EtOAc(20mL)的1:1混合物中加入10%Pd/C(湿的, Degussa类型, 30mg)。混合物用氩气吹洗, 然后将其在H₂气球下搅拌16小时。混合物再次用20mg催化剂处理, 再装填, 然后再氢化16小时。混合物通过GF滤纸过滤并真空浓缩。残余物经快速柱色谱(使用CH₂Cl₂至2%MeOH/CH₂Cl₂至5%MeOH/CH₂Cl₂的梯度洗脱)纯, 得到128mg(62%)期望的产物, 其为固体。检测MS APCI(+) m/z437.2(M+1)。

[0531] (峰2)3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(325mg,0.52mmol)以相同方式处理, 得到128mg(56%)期望的产物, 其为淡黄色固体。检测MS APCI(+)m/z437.2(M+1)。手性HPLC分析证实ee值得到了维持, 最终峰的洗脱顺序与步骤E的那些醇的洗脱顺序一致。

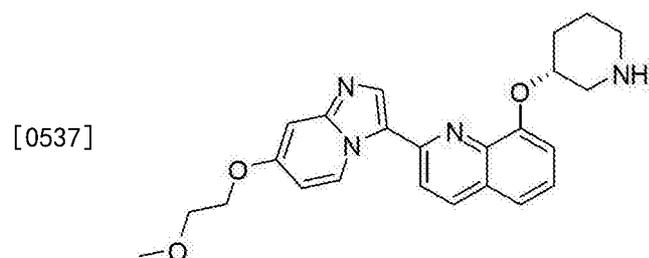
[0532] 实施例21



[0534] (S)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基氧基)喹啉

[0535] 使用(R)-3-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯, 根据对实施例16的操作制备。检测MS ESI(+)m/z419.1(M+1)。

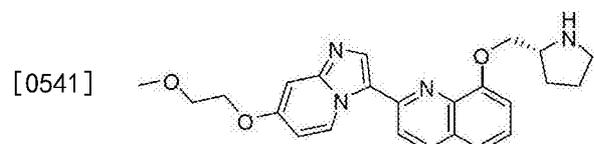
[0536] 实施例22



[0538] (R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-3-基氧基)喹啉

[0539] 使用(S)-3-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯, 根据对实施例16的操作制备。检测MS ESI(+)m/z419.1(M+1)。

[0540] 实施例23



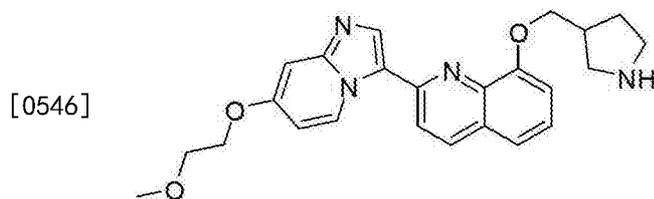
[0542] (R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉

基)喹啉

[0543] 步骤A:(R)-2-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备:用(R)-2-(甲苯磺酰基氧基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯代替(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸苄酯,根据对实施例14步骤D的操作制备。

[0544] 步骤B:(R)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉的制备:将(R)-2-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(241mg,0.47mmol)溶于10mL氯仿中,接着加入4.0M HCl于二氧杂环己烷(4.65ml,9.3mmol)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌30小时,此时经LC/TLC检测所有原料都耗尽。将反应混合物真空浓缩,接着进行快速柱色谱(用1-20% MeOH/DCM的梯度洗脱)纯化,浓缩时得到油状物。粗油状物用1000 μ L 4.0M HCl的二氧杂环己烷溶液处理,得到期望的产物(80mg,41%收率)。检测MS APCI(+) m/z 419.1(M+1)。

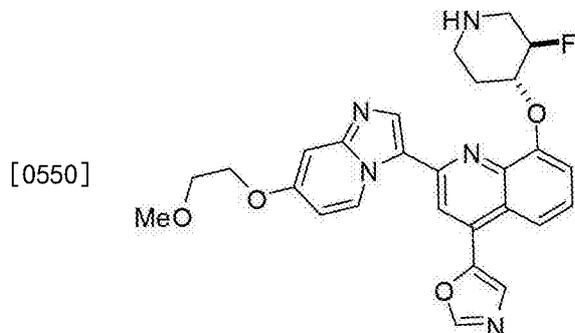
[0545] 实施例24



[0547] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(吡咯烷-3-基甲氧基)喹啉

[0548] 向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇[如实施例16中所述制备;204mg,0.61mmol]于无水DMA(5mL)中的溶液中先后加入碳酸铯(0.60g,1.8mmol)和3-((甲基磺酰基氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(221mg,0.79mmol)。非均相混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌20小时,然后使其冷却。混合物用水(50mL)处理,然后用氯仿和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(386mg,122%收率),其为粘稠油状物。检测MS ESI(+) m/z 519.1(M+1)。将该油状物(315mg)溶于CH₂Cl₂(2mL)中,然后用TFA(1mL)处理。在环境温度搅拌2小时后,将混合物浓缩。残余物用过量(20ml)饱和碳酸氢钠水溶液处理,得到的混合物用氯仿和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粘稠油状物。油状物经硅胶柱色谱(用7N NH₃/MeOH-氯仿洗脱)纯化,得到标题化合物(74mg,36%两步收率),其为固体。检测MS ESI(+) m/z 419.3(M+1)。

[0549] 实施例25



[0551] 5-(8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡

啉-3-基)喹啉-4-基)噁唑

[0552] 1.2-乙炔基-6-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0553] 步骤1A: 2-碘-6-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯的制备: 在 -20°C 向2-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(24.1g, 108mmol)于无水 Et_2O (100mL)中的溶液中滴加叔丁基锂(140ml, 237mmol)。澄清溶液在加入结束时变得混浊。将反应混合物在 -20°C 搅拌3小时, 然后用液态 $\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 浴冷却至 -100°C 。将碘(27.4g, 108mmol)/ Et_2O (250mL)加到溶液中。加入 I_2 后, 反应混合物缓慢温热至环境温度过夜。然后将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (饱和的, 200mL)加到反应混合物中并分离各相。水溶液用 Et_2O 萃取, 合并的有机层干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。加入DCM(50mL), 接着加入己烷(200mL)。将溶液浓缩以除去DCM。将产物粉碎, 然后经过滤收集, 并用己烷(100mL)洗涤, 得到粗产物(58%)。

[0554] 步骤1B: 2-甲氧基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向2-碘-6-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(10.36g, 29.67mmol)、乙炔基三甲基甲硅烷(3.20g, 32.63mmol)、碘化亚铜(I)(0.28g, 1.483mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.04g, 1.48mmol)于THF(100mL)中的溶液中加入三乙胺(3.60g, 35.6mmol), 接着搅拌过夜。然后将粗反应混合物浓缩, 混合物快速通过硅胶(10:1Hex/ EtOAc), 得到期望的产物(98%)。

[0555] 步骤1C: 2-乙炔基-6-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向2-甲氧基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基氨基甲酸叔丁酯(4.21g, 13.2mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (9.11g, 65.9mmol)。将反应混合物搅拌30分钟, 然后过滤并用DCM(50mL)洗涤。合并的有机层浓缩, 然后用DCM(20mL)稀释, 过滤, 再次用DCM(50mL)洗涤, 然后浓缩。残余物通过硅胶垫进行快速色谱(10:1己烷/ EtOAc (500mL))纯化, 得到期望的产物(62%)。

[0556] 2. N-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-甲酰胺的制备:

[0557] 步骤2A: 7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啉-3-羧酸乙酯的制备: 将2-氯-3-氧代丙酸乙酯(5.1g, 33.9mmol, 按Heterocycles 1991, pg.699制备)和4-(2-甲氧基乙氧基)吡啉-2-胺(5.70g, 33.9mmol)溶于EtOH(50mL)中, 然后加热至回流过夜。粗反应混合物浓缩, 然后经快速柱色谱(EtOAc/MeOH 10:0至10:1)纯化, 得到期望的产物(57%)。

[0558] 步骤2B: 7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啉-3-羧酸的制备: 向7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啉-3-羧酸乙酯(5.01g, 19.0mmol)于THF/EtOH(32/6mL)中的溶液中加入氢氧化锂(37.9ml, 37.9mmol), 然后将反应混合物搅拌过夜。将HCl(57mmol, 2M的乙醚溶液)加到混合物中, 接着浓缩, 得到期望的产物。

[0559] 步骤2C: N-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-甲酰胺的制备: 向EDCI(2.196g, 11.45mmol)和HOBT- H_2O (1.754g, 11.45mmol)于DMF(50mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.480g, 11.45mmol), 接着加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐(1.117g, 11.45mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 接着浓缩以除去大部分DMF。粗混合物用饱和 NaHCO_3 (20mL)/ EtOAc (40mL)稀释。水相用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到期望的产物(72%)。

[0560] 3.5-(8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)喹啉-4-基)噁唑的制备:

[0561] 步骤3A: 2-甲氧基-6-(3-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)-3-氧代丙-1-炔基)苯基氨基甲酸叔丁酯的制备: 在 -78°C 向2-乙炔基-6-甲氧基苯基氨基甲酸叔

丁酯(1.77g, 7.18mmol)于THF(40mL)中的溶液中加入丁基锂(0.919g, 14.4mmol),然后将反应混合物搅拌1小时。然后将N-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(1.67g, 5.98mmol)于THF(55mL)中的溶液滴加到反应混合物中。加入后,移除冷却浴,然后将反应混合物温热至环境温度。在环境温度搅拌2小时后,将反应混合物倒入冷的饱和的NH₄Cl(40mL)和EtOAc(50mL)中。分离各相,水相用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用DCM研磨,得到产物,其为固体。将DCM溶液浓缩,然后经快速柱色谱(EtOAc/MeOH10:0至10:1)纯化,得到期望的产物。

[0562] 步骤3B:4-碘-8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:向2-甲氧基-6-(3-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-氧代丙-1-炔基)苯基氨基甲酸叔丁酯(2.51g, 5.39mmol)和碘化钠(16.2g, 108mmol)中加入乙酸/甲酸(5mL/5mL)。反应器用氮气吹洗,然后加热至60°C并保持3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,用H₂O/DCM(50mL/100mL)稀释,接着用DCM萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物经快速柱色谱(EtOAc/MeOH10:1)纯化,得到期望的产物(92%)。

[0563] 步骤3C:8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-乙烯基喹啉的制备:向4-碘-8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(898mg, 1.89mmol)于NMP(10mL)中的溶液中加入Pd₂dba₃(87mg, 0.09mmol)、三(呋喃-2-基)膦(88mg, 0.37mmol)和三丁基(乙烯基)锡烷(659mg, 2.1mmol)。反应烧瓶用氮气吹洗,然后将反应混合物在80°C搅拌2小时。粗混合物用EtOAc(30mL)稀释,然后用H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物经快速柱色谱(EtOAc/己烷8:1)纯化,得到期望的产物(80%)。

[0564] 步骤3D:1-(8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)乙-1,2-二醇的制备:在0°C向8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-乙烯基喹啉(656mg, 1.75mmol)于DCM(20mL)中的溶液中滴加三乙基苄基氯化铵(504mg, 2.62mmol)和KMnO₄(414mg, 2.62mmol)于DCM(40mL)中的溶液,将反应混合物在0°C搅拌2小时。然后将反应混合物温热至环境温度,用3%NaOH(30mL)处理。混合物通过硅藻土过滤,然后用DCM(100mL)洗涤,接着用DCM萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到期望的产物(44%)。

[0565] 步骤3E:8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-甲醛的制备:向硅胶(1.5g)/DCM(5mL)中滴加高碘酸钠(131μl, 0.850mmol),加入后得到浆料。将1-(8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)乙-1,2-二醇(232mg, 0.567mmol)于DCM(3mL)中的溶液加到浆料中,接着搅拌30分钟。然后对混合物进行过滤,用DCM(10mL)洗涤,并浓缩,得到期望的产物(100%)。

[0566] 步骤3F:5-(8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)噁唑的制备:向8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-甲醛(210mg, 0.556mmol)和1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯(130mg, 0.668mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中加入K₂CO₃(154mg, 1.11mmol),接着加热至回流并保持3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,浓缩,经快速柱色谱(EtOAc/MeOH10:1)纯化,得到期望的产物(73%)。检测MS APCI(+)*m/z*417.2(M+1)。

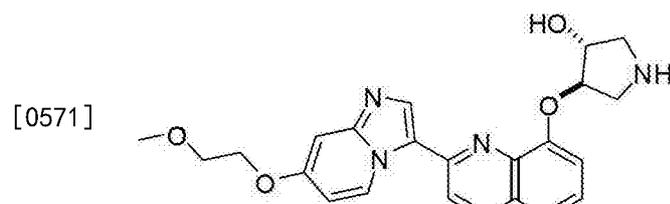
[0567] 步骤3G:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(噁唑-5-基)喹

啉-8-醇的制备:向5-(8-甲氧基-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)噁唑(80mg, 0.19mmol)于DMF(3mL)中的溶液中加入乙硫醇钠(162mg, 1.9mmol)。将反应小瓶密封,加热至150°C并保持2小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并浓缩。残余物经快速柱色谱(DCM/MeOH10:1)纯化,得到期望的产物(39%)。

[0568] 步骤3H:(反式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(噁唑-5-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(噁唑-5-基)喹啉-8-醇(9mg, 0.02mmol)于DMA(2mL)中的溶液中加入(顺式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(13mg, 0.04mmol)和Cs₂CO₃(22mg, 0.07mmol)。将反应小瓶密封,加热至106°C并保持4小时。将反应混合物冷却至环境温度并浓缩。粗残余物经快速柱色谱(DCM/MeOH10:1)纯化,得到期望的产物(3%)。

[0569] 步骤3I:5-(8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-4-基)噁唑的制备:向(反式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(噁唑-5-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4mg, 0.007mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL),接着搅拌30分钟。粗反应混合物浓缩,然后经快速柱色谱(DCM/MeOH/NH₄OH10:1:0.1)纯化,得到期望的产物(60%)。检测MS APCI(+) m/z504.2(M+1)。

[0570] 实施例26



[0572] (反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-3-醇

[0573] 1,6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:

[0574] 步骤1A:2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将氯甲酸(萘-2-基甲基)酯(31.93g, 144.7mmol)加到2,5-二氢-1H-吡咯(10g, 144.7mmol)于1:1饱和NaHCO₃(400mL)和THF(400mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物搅拌12小时,浓缩至较小的体积,用饱和NaHCO₃稀释,用CH₂Cl₂萃取,用1N HCl洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到27.5g期望的产物,其为固体。

[0575] 步骤1B:6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将mCPBA(4.203g, 17.04mmol)加到2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(2.15g, 8.52mmol)于氯仿(35mL)中的溶液中,然后将反应混合物搅拌4天。反应混合物用饱和NaHCO₃和氯仿稀释,有机层用CHCl₃洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱(用1% EtOAc/DCM至15%EtOAc/DCM的梯度洗脱)纯化,得到期望的产物,其为固体(1.0g)。

[0576] 2,2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备:

[0577] 步骤2A:8-(苄基氧基)喹啉-2-醇的制备:向烧瓶中加入喹啉-2,8-二醇(20.0g, 124.1mmol)、K₂CO₃(17.15g, 124.1mmol)、苄基溴(14.76mL, 124.1mmol)和DMF(124.1mL, 124.1mmol)。将混合物加热至65°C过夜,然后倒入1000mL水中并搅拌5小时。过滤,然后用

1000ml乙醚洗涤,得到26.5g(85%收率)期望的产物。

[0578] 步骤2B:8-(苄基氧基)-2-氯喹啉的制备:将烧瓶中装入8-(苄基氧基)喹啉-2-醇(26.5g,105mmol)和DCE(105ml,105mmol)。滴加草酰氯(18.4ml,211mmol),然后加入几滴DMF(0.5ml,105mmol)。将反应混合物加热至85°C并过夜。将反应混合物冷却至环境温度,然后浓缩为油状物。将DCM(300mL)加到油状物中,有机层用300mL饱和NaHCO₃洗涤。分离各层,有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩为油状物。油状物从甲苯中结晶,得到28.4g期望的产物(定量收率)。

[0579] 步骤2C:8-(苄基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:将8-(苄基氧基)-2-氯喹啉(5.0g,18.5mmol)、7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(3.56g,18.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.07g,0.927mmol)、K₂CO₃(5.12g,37.1mmol)和Pd(OAc)₂(0.208g,0.927mmol)加到二氧杂环己烷(74.1ml,18.5mmol)和水(0.735ml,40.8mmol)中,然后在氮气下加热至100°C并过夜。然后将反应混合物用DCM稀释,加入碳(5g),接着进行过滤,滤液浓缩,然后用1:1EtOAc/MTBE(30mL)研磨。将得到的固体搅拌5小时,然后过滤以分离期望的产物,其为固体(5.4g,69%收率)。

[0580] 步骤2D:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备:将8-(苄基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(5.00g,11.8mmol)在MeOH(118ml)中浆化。加入甲酸铵(7.41g,117mmol)和Pd(OH)₂/C(0.82g,0.59mmol)。将反应混合物加热至回流并保持2小时。将反应混合物冷却至20°C,然后将甲酸加到浆料中,直到固体进入溶液中。对得到的混合物进行过滤,然后用100ml10%甲酸/甲醇洗涤。将滤液浓缩为油状物。向油状物中加入过量的NH₃/甲醇,将得到的固体浓缩至干。加入水,将固体搅拌1小时(经pH检测pH为6.5-7.0)。经过滤收集固体,然后吸收到甲苯中并浓缩至干。将固体真空干燥12小时,得到3.8g(96%收率)期望的产物。

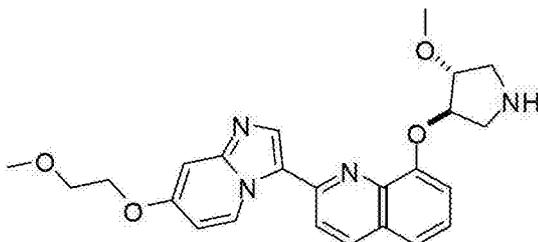
[0581] 3-(反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-3-醇的制备:

[0582] 步骤3A:(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将Cs₂CO₃(0.2201g,1.141mmol)加到2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(0.294g,0.878mmol)和(顺式)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.260g,0.966mmol)于DMF(4.5mL)中的溶液中。将反应混合物加热至100°C过夜,然后冷却,并倒入30mL冰水中。该混合物用25%IPA/CH₂Cl₂萃取,有机层经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱(用1%至25%MeOH(含有6%NH₄OH)/EtOAc的梯度洗脱)纯化,收集到223mg期望的产物。检测MS APCI(+)*m/z*605.1(M+1)。

[0583] 步骤3B:(反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-3-醇的制备:向25mL烧瓶中装入(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.100g,0.165mmol)、EtOH(1.6mL),THF(1.6mL)、2N HCl(0.2mL)和10%Degussa类型的Pd/C(0.018g,0.017mmol),然后将反应混合物置于H₂气球下并搅拌2小时。将反应混合物过滤(GF/F滤纸),滤纸用2N HCl和THF洗涤,水相用DCM洗涤,用饱和NaHCO₃中和,然后用DCM萃取。有机层干燥并浓缩,得到14mg期望的产物。检测MS APCI(+)*m/z*421.2(M+1)。

[0584] 实施例27

[0585]



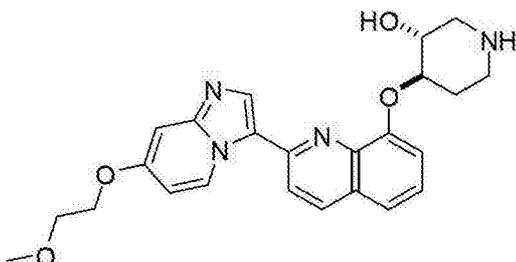
[0586] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-4-甲氧基吡咯烷-3-基氧基)喹啉

[0587] 步骤A:(反式)-3-甲氧基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将氢化钠(0.017g,0.43mmol)加到(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.117g,0.194mmol)于DMF(1mL)中的溶液中。将反应混合物冷却至0°C并搅拌20分钟。加入碘甲烷(0.012ml,0.194mmol),然后移除冰浴。将反应混合物搅拌1小时。加入水,反应混合物用CHCl₃萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,得到54mg期望的产物。检测MS APCI(+)*m/z*619.1(M+1)。

[0588] 步骤B:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-4-甲氧基吡咯烷-3-基氧基)喹啉的制备:向烧瓶中装入(反式)-3-甲氧基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.054g,0.087mmol)、2N HCl(0.1mL)、THF(1mL)、EtOH(1mL)和10%Degussa类型Pd/C(0.0186g,0.0175mmol),然后反应混合物置于H₂气球下并搅拌3小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃中和并过滤(GF/F滤纸)。滤饼用CHCl₃和水洗涤。分离各层,水相用氯仿洗涤,有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,得到24mg期望的产物。检测MS APCI(+)*m/z*435.2(M+1)。

[0589] 实施例28

[0590]



[0591] (反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇

[0592] 步骤A:氯甲酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将萘-2-基甲醇(51.2g,324mmol)于无水THF(1L)中的溶液用光气(205mL,20%的甲苯溶液,388mmol)处理。将溶液在环境温度搅拌45分钟,然后浓缩,得到期望的产物,其为固体,将其真空干燥,然后直接用于下一步。

[0593] 步骤B:5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将氯甲酸(萘-2-基甲基)酯(11.00g,49.85mmol)溶于THF(25mL)中,然后将其滴加到冷却的(0°C)1,2,3,6-四氢吡啶(3.79ml,41.5mmol)和NaHCO₃(4.18g,49.8mmol)于水(88mL)中的溶液中。在反应混合物中立即形成沉淀,因此在加入后,加入额外的THF(63mL)以增溶反应混合物。将溶液从溶

槽中移除,温热至环境温度并保持16小时。将反应混合物真空浓缩,然后加入二氯甲烷。分离混合物,水层用二氯甲烷洗涤,合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到期望的产物,其为油状物(11g)。

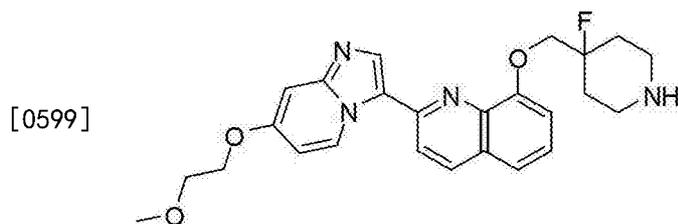
[0594] 步骤C:7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将mCPBA(13.02g,58.13mmol)于二氯甲烷(50mL)中的混悬液滴到冷却的(0°C)5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(萘-2-基甲基)酯(11g,41.5mmol)于二氯甲烷(33mL)中的溶液中。将溶液温热至环境温度,然后搅拌过夜。将反应混合物用5%K₂CO₃淬灭,然后分离各层。有机相用5%K₂CO₃、饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩(9.5g)。

[0595] 步骤D:(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:

[0596] 将2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(0.10g,0.309mmol)在DMA(1.0mL)中浆化,然后用Cs₂CO₃(0.201g,0.618mmol)处理。10分钟后,加入7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.100g,0.355mmol)。将反应混合物温热至90°C并搅拌40小时。反应混合物冷却至环境温度,然后滴到饱和NH₄Cl(5mL)中。加入氯仿(25mL),然后分离各层。水层用CHCl₃洗涤,合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱(用1至20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,得到期望的产物(111mg)。检测MS ESI(+)*m/z*619.2(M+1)。

[0597] 步骤E:(反式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇的制备:将(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.045g,0.072mmol)溶于95%EtOH/乙酸乙酯(1:1,2mL)中,然后用10%Pd/C(Degeussa类型,20mg)处理。将反应混合物用氩气吹洗,然后在气球压力下与氢气气氛接触。19小时后,反应混合物用氮气吹洗,然后用新制催化剂(约5mg)处理,再次与氢气气氛接触5小时。反应混合物通过尼龙膜(0.45μm)过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱(用1-20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化。真空浓缩后回收固体。固体溶于MeOH(2mL)中,然后用4M HCl/二氧杂环己烷(0.5mL)处理。搅拌10分钟后,将溶液真空浓缩,然后再溶于MeOH中,再浓缩三次。将该物质溶于MeOH(1mL)中,然后滴加到Et₂O(40mL)中。形成沉淀,搅拌20分钟后,经过滤收集该沉淀,用Et₂O洗涤,然后在氮气层下干燥(15mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ10.72(d,1H),8.75(s,1H),8.45(d,1H),8.11(d,1H),7.65-7.59(m,2H),7.49-7.43(m,1H),7.43-7.38(m,2H),4.94-4.87(m,1H),4.48-4.43(m,2H),4.37-4.32(m,1H),3.89-3.84(m,2H),3.64-3.57(m,1H),3.49-3.40(m,1H),3.46(s,3H),3.37-3.31(m,1H),2.58-2.48(m,1H),2.27-2.18(m,1H)。检测MS APCI(+)*m/z*435.1(M+1)。

[0598] 实施例29



[0600] 8-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

基)喹啉

[0601] 步骤A: 4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将4-氟-1,4-哌啶二羧酸-4-乙酯1-(1,1-二甲基乙基)酯(0.40g, 1.45mmol)溶于THF(1.5mL)中, 冷却至0°C, 用氢化铝锂(1M的THF溶液, 2.90ml, 2.90mmol)处理。反应混合物在0°C搅拌2小时, 然后温热至环境温度并保持3小时。将反应混合物通过依次加入水(110 μ L)、15%NaOH(110 μ L)和水(330 μ L)淬灭。然后搅拌20分钟。浆料用乙酸乙酯稀释并过滤。将滤液真空浓缩, 得到期望的产物(0.303g)。

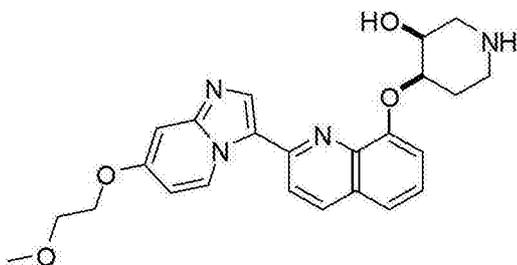
[0602] 步骤B: 4-氟-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.150g, 0.643mmol)溶于二氯甲烷(1.8mL)中, 然后冷却至0°C。溶液先后用三乙胺(0.134ml, 0.964mmol)和甲磺酰氯(0.0547ml, 0.707mmol)处理。反应混合物在0°C搅拌2小时, 然后用二氯甲烷稀释, 用饱和NH₄Cl淬灭并分离。有机层用饱和NH₄Cl、6%NaHCO₃洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到期望的产物(200mg)。

[0603] 步骤C: 4-氟-4-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(0.050g, 0.149mmol)溶于DMA(0.5mL)中, 然后用Cs₂CO₃(0.097g, 0.29mmol)处理。搅拌几分钟后, 加入4-氟-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.053g, 0.171mmol)。将混合物加热至90°C并保持40小时。将全部反应混合物施加到SiO₂柱上, 然后用1-20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱, 得到期望的产物(11mg)。检测MS ESI(+)*m/z* 551.1(M+1)。

[0604] 步骤D: 8-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备: 将4-氟-4-((2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.011g, 0.020mmol)溶于二氧杂环己烷(0.5mL)中, 然后用4M氯化氢/二氧杂环己烷(0.126ml, 0.504mmol)处理。将反应混合物在环境温度搅拌24小时。将混合物真空浓缩, 再溶解, 然后从MeOH再浓缩三次。粗物质负载到SiO₂柱上, 然后用1至20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱, 得到期望的产物(3mg)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.67(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.41-7.33(m, 2H), 7.09-6.98(m, 2H), 6.90-6.84(m, 1H), 4.29-4.16(m, 3H), 3.87-3.79(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.23-3.10(m, 3H), 2.29-2.15(m, 1H), 2.14-1.94(m, 2H), 0.93-0.81(m, 1H)。检测MS APCI (+)*m/z* 451.2(M+1)。

[0605] 实施例30

[0606]



[0607] (顺式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇

[0608] 步骤A: (顺式)-3-(苯甲酰基氧基)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡

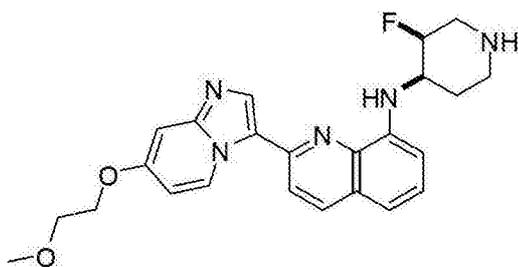
啉-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将(反式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(实施例28,步骤A-D;0.075g,0.121mmol)溶于THF(0.50mL)中,然后用苯甲酸(0.022g,0.181mmol)、PPh₃(0.036g,0.139mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(0.026mL,0.133mmol)处理。混合物在环境温度搅拌40小时,然后将全部反应混合物施加到SiO₂柱上,用1-20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱。(75mg)。检测MS ESI(+)m/z723.2(M+1)。

[0609] 步骤B:(顺式)-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:将(顺式)-萘-2-基甲基-3-(苯甲酰基氧基)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.075g,0.103mmol)溶于THF/MeOH/水(2:2:1,0.5mL)中,然后冷却至0°C。溶液用LiOH·H₂O(0.008g,0.2mmol)处理,在环境温度搅拌5天。将反应混合物用饱和NH₄Cl淬灭并真空浓缩。残余物用CHCl₃稀释并分离。水层(pH约8)用CHCl₃再萃取3次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。该物质经硅胶色谱(用1-20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,得到期望的产物(31.2mg)。检测MS ESI(+)m/z619.1(M+1)。

[0610] 步骤C:(顺式)-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-3-醇的制备:将(顺式)-萘-2-基甲基-3-羟基-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(0.030g,0.048mmol)溶于EtOH(1mL)中,用10%钯/碳(Degussa类型,50mg)处理,置于氢气气氛下(气球压力)并搅拌3天。反应混合物通过尼龙膜过滤并真空浓缩。混合物经制备性TLC(10cm x20cm x0.5mm)纯化,用20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯洗脱。将回收的产物溶于MeOH中,然后用4M HCl/二氧杂环己烷处理,之后真空浓缩。残余物再溶于MeOH中,然后再浓缩三次。残余物在MeOH(0.3mL)中浆化,然后滴加到Et₂O(20mL)中。得到的固体过滤,然后在N₂下干燥,得到期望的产物(3mg)。检测MSESI(+)m/z435.1(M+1)。

[0611] 实施例31

[0612]



[0613] N-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-胺

[0614] 1. 三氟甲磺酸2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基酯的制备:

[0615] 步骤1A:8-(苄基氧基)喹啉-2-醇的制备:向烧瓶中加入喹啉-2,8-二醇(20.0g,124.1mmol)、K₂CO₃(17.15g,124.1mmol)、苄基溴(14.76mL,124.1mmol)和DMF(124.1mL,124.1mmol)。将混合物加热至65°C过夜,然后倒入1000mL水中并搅拌5小时。经过滤收集固体,然后用1000mL乙醚洗涤,得到26.5g(85%收率)期望的产物。

[0616] 步骤1B:8-(苄基氧基)-2-氯喹啉的制备:向烧瓶中装入8-(苄基氧基)喹啉-2-醇

(26.5g, 105mmol)和DCE(105ml, 105mmol)。滴加草酰氯(18.4ml, 211mmol), 然后加入几滴DMF(0.5ml, 105mmol)。将反应混合物加热至85°C并过夜。将反应混合物冷却至环境温度, 然后浓缩为油状物。将DCM(300mL)加到油状物中, 有机层用300mL饱和NaHCO₃洗涤。分离各层, 有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩为油状物。残余物从甲苯中结晶, 得到28.4g期望的产物(定量收率)。

[0617] 步骤1C:8-(苄基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备: 将8-(苄基氧基)-2-氯喹啉(5.0g, 18.5mmol)、7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(3.56g, 18.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.07g, 0.927mmol)、K₂CO₃(5.12g, 37.1mmol)和Pd(OAc)₂(0.208g, 0.927mmol)加到二氧杂环己烷(74.1ml, 18.5mmol)和水(0.735ml, 40.8mmol)中, 然后将反应混合物在氮气下加热至100°C并过夜。将反应混合物用DCM稀释, 加入碳(5g), 接着进行过滤。浆料浓缩, 滤液用1:1EtOAc/MTBE(30mL)研磨。将得到的固体搅拌5小时, 然后过滤以分离期望的产物, 其为固体(5.4g, 69%收率)。

[0618] 步骤1D:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备: 将8-(苄基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(5.0g, 11.75mmol)在MeOH(117.5ml)中浆化。加入甲酸铵(7.410g, 117.5mmol)和Pd(OH)₂/C(0.8252g, 0.5876mmol)。将反应混合物加热至回流并保持2小时, 然后冷却至20°C, 然后将甲酸加到浆料中, 直到固体进入溶液中。对混合物进行过滤, 滤纸用10%甲酸/甲醇洗涤。将滤液浓缩为油状物。向油状物中加入过量的NH₃/甲醇, 将得到的固体浓缩至干。将水加到固体中, 然后将浆料搅拌1小时(pH试纸检测pH为6.5-7.0), 经过滤收集固体, 然后吸收到甲苯中并浓缩至干。将固体真空干燥12小时, 得到3.8g(96%收率)期望的产物。

[0619] 2.N-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-胺的制备:

[0620] 步骤2A:3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将3-氟-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯[van Niel, M.B.; et al.; J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104](52.27g, 241mmol)溶于无水MeOH(600mL)中, 冷却至0°C, 然后历时15分钟用硼氢化钠(37.8g, 361mmol)分批处理。在0°C搅拌30分钟后, 将混合物在环境温度搅拌4小时。将混合物减压浓缩, 残余物在饱和氯化铵溶液(400mL)和EtOAc(400mL)之间分配。水层用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到期望的产物, 其为稠厚的油状物, 静置时缓慢固化(52.7g)。

[0621] 步骤2B:(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(52.76g, 241mmol)于无水二氯甲烷(1L)中的溶液冷却至0°C, 然后先后用三乙胺(43.6mL, 313mmol)和甲磺酰氯(20.5mL, 265mmol)处理。溶液缓慢温热至环境温度并搅拌14小时。混合物在饱和NaHCO₃(400mL)和二氯甲烷(400mL)之间分配。水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相用1N HCl和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱(用己烷:EtOAc洗脱)纯化, 得到期望的产物(7.24g)。

[0622] 步骤2C:(顺式)-4-叠氮基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备: 将叠氮化钠(4.045g, 62.22mmol)加到(反式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.700g, 12.44mmol)于DMF(25mL)中的溶液中。将反应混合物加热至115°C并保持24小时。将混合物冷却, 用水和二氯甲烷稀释。分离后, 有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到期望的产

物(定量收率)。

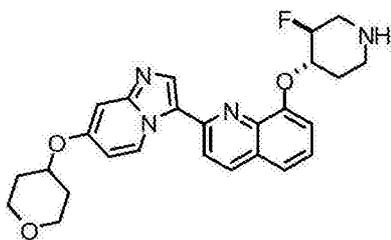
[0623] 步骤2D:(顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:将钨/碳(10%,0.876g,0.823mmol)加到(顺式)-4-叠氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.01g,8.23mmol)于THF和EtOH(1:1,82mL)中的溶液中。将反应混合物置于氢气气氛(气球压力)下并搅拌2小时。混合物通过GF/F滤纸过滤并真空浓缩。胺在Varian Bond Elut SCX柱上纯化,先后用二氯甲烷和含有6%NH₄OH水溶液的MeOH溶液洗脱。将第二次洗脱液真空浓缩,得到期望的产物(642mg)。检测MS ESI(+)m/z218.8(M+1)。

[0624] 步骤2E:(顺式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:将(顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.040g,0.18mmol)与三氟甲磺酸2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基酯(步骤1A-1D;0.065g,0.140mmol)、微粒化Cs₂CO₃(0.064g,0.197mmol)、BINAP-外消旋体(0.0087g,0.014mmol)和Pd₂dba₃(0.0064g,0.0070mmol)混合。混合物用甲苯(0.75mL)处理,用氩气脱气,加热至回流并保持16小时。将反应混合物冷却,用CHCl₃稀释,然后经硅胶色谱(用1-20%(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,得到期望的产物(82mg)。检测MS ESI(+)m/z536.1(M+1)。

[0625] 步骤2F:N-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-胺的制备:将(顺式)-3-氟-4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.050g,0.093mmol)溶于MeOH(1mL)中,溶液用4M氯化氢/二氧杂环己烷(0.583mL,2.33mmol)处理。混合物在环境温度搅拌4小时,然后真空浓缩。残余物再溶解,然后从MeOH再浓缩三次。该物质经硅胶色谱(用(6%NH₄OH/MeOH)/乙酸乙酯洗脱)纯化,得到期望的产物(16mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.89(d,1H),8.14(s,1H),8.05(d,1H),7.77(d,1H),7.38-7.29(m,1H),7.08(d,1H),7.02(s,1H),6.85-6.74(m,2H),6.30(d,1H),4.89(d,J=49Hz,1H),4.26-4.19(m,2H),3.87-3.78(m,2H),3.79-3.69(m,1H),3.54-3.42(m,1H),3.48(s,3H),3.27-3.18(m,1H),3.04-2.87(dd,1H),2.79(t,1H),2.17-2.09(m,1H),2.00-1.86(brd,1H),1.81-1.67(m,1H),1.30-1.22(m,1H)。

[0626] 实施例32

[0627]



[0628] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0629] 1.(反式)-4-(2-氯喹啉-8-基氧基)-3-氟哌啶-1-羧酸苄酯的制备:

[0630] 步骤1A:(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:向喹啉-8-醇(3.50g,24.1mmol)于60mL DMF中的溶液中加入碳酸铯(23.6g,72.3mmol),接着加入(顺式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.24g,27.7mmol)。反应混合物在100°C沙浴中加热,并搅拌20小时。将反应混合物冷却至环境温度,通过顶端覆盖有压缩硅藻土的GF/F滤纸过滤,用DMF冲洗并浓缩。将粗产物在硅胶(Biotage40M,9:1DCM:EtOAc)直到洗脱

出产物,然后2:1DCM:EtOAc)上纯化,得到(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.701g,2.02mmol,42%收率)。检测LC/MS ESI(+) m/z 347(M+1)。

[0631] 步骤1B:8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉二盐酸盐的制备:向(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.4g,15.6mmol)于100mL DCM中的溶液中加入纯净的TFA(24.0mL,311.78mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌4小时,之后将其浓缩。将得到的残余物溶于40mL DCM中,然后将该溶液通过滴液漏斗滴加到烧瓶中,所述烧瓶中含有剧烈搅拌的60mL2MHC1于500mL乙醚中的溶液,这引起沉淀。通过使固体通过中等孔的玻璃釉料漏斗过滤,用氮气压力将溶液挤压通过釉料,从而分离固体,用醚冲洗,并真空干燥,得到8-(反式-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉二盐酸盐(6.6g,21mmol),其为固体,其不经进一步纯化就用于下一步。检测LC/MS ESI(+) m/z 247(M+H)⁺。

[0632] 步骤1C:(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备:向0°C的8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉二盐酸盐(6.6g,26.8mmol)和TEA(18.7mL,134.0mmol)于134mL DCM中的溶液中加入氯甲酸苄酯(4.4mL,29.5mmol)。将反应混合物在0°C搅拌15分钟,然后温热至环境温度,然后再搅拌16小时。加入水,混合物用DCM萃取。合并的萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗产物在硅胶上(Biotage40M,用4:1己烷:乙酸乙酯负载,用500mL冲洗,然后用梯度变为1:1己烷:乙酸乙酯)纯化,得到(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(5.2g,13.67mmol,51.01%收率),其为油状物。检测MS APCI(+) m/z 381(M+1)。

[0633] 步骤1D:8-((反式)-1-(苄基氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉1-氧化物的制备:向0°C(反式)-3-氟-4-(喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(1.0g,2.63mmol)于20mL CHCl₃和2mL MeOH中的溶液中以4X250mg批次加入77%max.mCPBA。反应混合物搅拌20分钟,然后加入另外2X250mg批次77%max.mCPBA(共77%max.mCPBA(1.51g,6.57mmol))。将反应混合物搅拌10分钟,温热至环境温度,然后再搅拌3小时,之后将其冷却至0°C。以4等份加入另外2当量77%max.mCPBA,反应混合物温热至环境温度,然后再搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0°C,然后先后加入饱和Na₂S₂O₃和饱和NaHCO₃。将混合物搅拌10分钟,然后温热至环境温度,然后再搅拌30分钟。加入固体NaCl,混合物用CHCl₃萃取。合并的萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并真空干燥,得到8-((反式)-1-(苄基氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉1-氧化物(1.0g,2.52mmol,96.0%收率),其不经进一步纯化就用于下一步。

[0634] 步骤1E:(反式)-4-(2-氯喹啉-8-基氧基)-3-氟哌啶-1-羧酸苄酯的制备:向0°C4mL1:1DMF:甲苯的溶液中加入纯净的POCl₃(0.360mL,3.94mmol)。将反应混合物温热至环境温度,搅拌10分钟,然后冷却至0°C。将8-((反式)-1-(苄基氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉1-氧化物(1.04g,2.62mmol)于1.2mL1:1DMF:甲苯中的溶液通过注射器滴加到反应混合物中,反应混合物在110°C沙浴中加热并搅拌1小时。反应混合物冷却至环境温度,然后滴加到搅拌的冰/饱和NaHCO₃混合物中。将混合物搅拌20分钟,然后用DCM萃取,合并的萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗产物在硅胶(Biotage 40S,用12:1己烷:乙酸乙酯负载,冲洗300mL,然后梯度变为5:1己烷:乙酸乙酯)上纯化,得到(反式)-4-(2-氯喹啉-8-基氧基)-3-氟哌啶-1-羧酸苄酯(0.563g,1.36mmol,51.7%收率),其为糖浆。检测MS APCI(+) m/z 415(M+1)。

[0635] 2.8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,

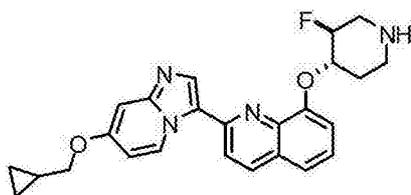
2-a]吡啶-3-基)喹啉二盐酸盐的制备:

[0636] 步骤2A:7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备:使用四氢-2H-吡喃-4-醇代替2-甲氧基乙醇,根据对实施例1,步骤1A-C的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 219(M+1)。

[0637] 步骤2B:(反式)-3-氟-4-(2-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备:根据用于实施例1,步骤D的操作制备,使用7-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶代替7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶和(反式)-4-(2-氯喹啉-8-基氧基)-3-氟哌啶-1-羧酸苄酯代替2,8-二溴喹啉。检测MS APCI(+) m/z 597(M+1)。

[0638] 实施例33

[0639]

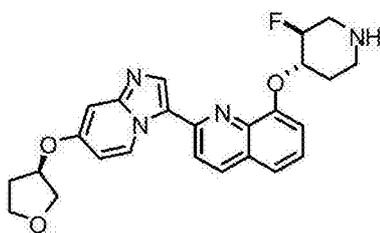


[0640] 2-(7-(环丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉

[0641] 使用环丙基甲醇代替四氢-2H-吡喃-4-醇,根据实施例32的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 433(M+1)。

[0642] 实施例34

[0643]

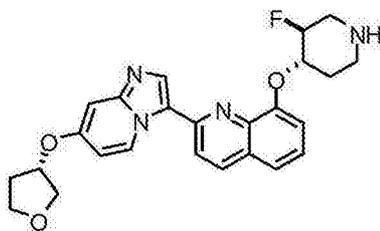


[0644] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0645] 使用(R)-四氢呋喃-3-醇代替四氢-2H-吡喃-4-醇,根据实施例32的操作制备。标题化合物分离为非对映异构体的1:1混合物。检测MS APCI(+) m/z 449(M+1)。

[0646] 实施例35

[0647]

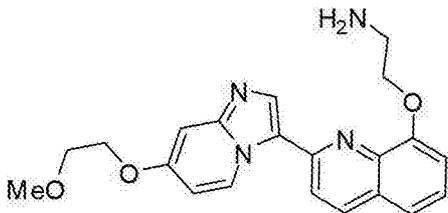


[0648] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0649] 使用(S)-四氢呋喃-3-醇代替四氢-2H-吡喃-4-醇,根据实施例32的操作制备。标题化合物分离为1:1的反式非对映异构体的混合物。检测MS APCI(+) m/z 449(M+1)。

[0650] 实施例36

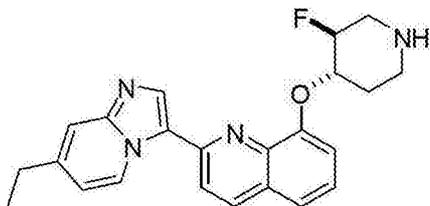
[0651]

[0652] 2-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)乙胺

[0653] 向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(50mg, 0.15mmol)于DMF(3mL)中的溶液中加入4埃分子筛(2g)、2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.18mmol)、叔丁基碘化铵(3mg)和氢氧化铯水合物(50mg, 0.30mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用EtOAc/H₂O(10mL/10mL)稀释。水层用EtOAc萃取。合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到粗产物,即N-Boc-保护的产物,向其中加入DCM(1mL)和TFA(1mL)。将该混合物搅拌30分钟,然后浓缩。残余物经硅胶色谱(用DCM/MeOH/NH₄OH(10:1:0.1)洗脱)纯化,得到期望的产物(20mg)。检测APCI(+)*m/z*379.2(M+1)。

[0654] 实施例37

[0655]

[0656] 2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉[0657] 1.2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备:

[0658] 步骤1A:7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备:将4-乙基吡啶-2-胺(3.21g, 8.19mmol)和氯乙醛(50%水溶液,2.6ml,10.5mmol)于EtOH(10ml)中的混合物剧烈回流12小时。将反应混合物浓缩,残余物悬浮于饱和碳酸氢钠水溶液中。水溶液中的混合物用CH₂Cl₂和EtOAc萃取,合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到期望的产物(1.18g,98%收率),其为粘稠油状物。检测MS APCI(+)*m/z*147.2(M+1)。

[0659] 步骤1B:8-(苄基氧基)-2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:将7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.18g,8.06mmol)、8-苄基氧基-2-氯喹啉(2.17g,8.06mmol)、碳酸钾(2.23g,16.2mmol)、醋酸钯(II)(90.5mg,0.40mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(466mg,0.40mmol)、1,4-二氧杂环己烷(33ml)和水(0.33ml)的混合物在氮气气氛下加热过夜。反应混合物用水稀释,用CH₂Cl₂和EtOAc萃取,合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到期望的产物(3.45g),其为固体。检测MS APCI(+)*m/z*380.2(M+1)。

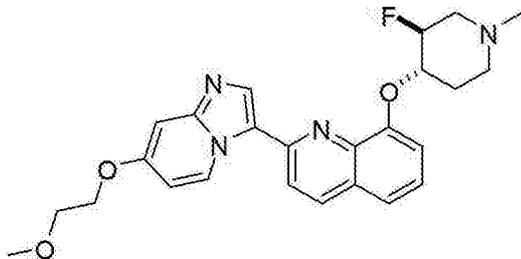
[0660] 步骤1C:2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备:将8-(苄基氧基)-2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(3.06g,8.06mmol)、Pearlman催化剂(20%wt Pd,283mg)和甲酸铵(5.08g,80.6mmol)于MeOH(50ml)中的混悬液在氮气下脱气,然后在80°加热三小时,接着在环境温度搅拌过夜。反应混合物倒入过量水中,然后用CH₂Cl₂和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物经硅胶色谱(用MeOH/CH₂Cl₂洗脱)纯化,得到原料和期望产物的混合物。使该混合物再接受原有的反应条件并回流四小时。将反应混合物倒入过量水中,然后用CH₂Cl₂和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过

滤并浓缩,得到标题化合物(768mg,33%收率),其为固体。检测MS APCI(+) m/z 290.3(M+1)。

[0661] 步骤2:2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉的制备:使用(顺式)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-((甲基磺酰基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,以及使用2-(7-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇代替2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇,根据对实施例16的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 391.2(M+1)。

[0662] 实施例38

[0663]

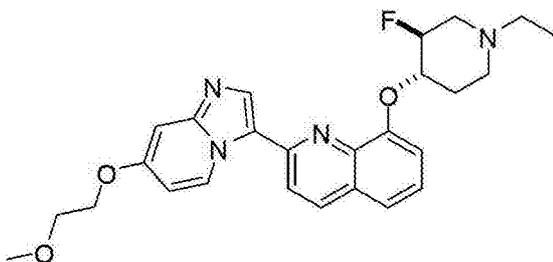


[0664] 8-((反式)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0665] 向8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(实施例20;185mg,0.42mmol)于 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中先后加入甲醛(316 μL ,37%的水溶液,4.2mmol)、乙酸(30 μL ,0.51mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(270mg,1.27mmol)。将混合物在环境温度剧烈搅拌48小时,然后用10% K_2CO_3 水溶液(20mL)处理并搅拌10分钟。混合物用 CH_2Cl_2 萃取,合并的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用梯度洗脱(CH_2Cl_2 至2%MeOH/ CH_2Cl_2 至5%MeOH/ CH_2Cl_2))纯化,然后溶于 CHCl_3 (5mL)中,用4N HCl/二氧杂环己烷(2mL)处理。在环境温度搅拌20分钟后,将混合物浓缩。残余物用乙醚研磨,过滤并真空干燥,得到136mg(61%)期望的产物,其为二HCl盐,其为固体。检测MSAPCI(+) m/z 451.2(M+1)。

[0666] 实施例39

[0667]

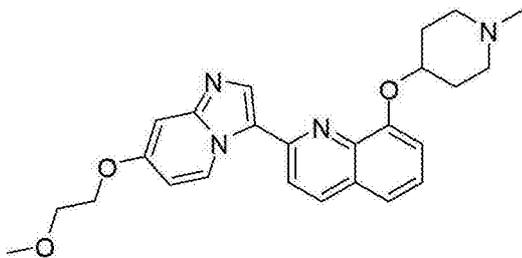


[0668] 8-((反式)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0669] 从8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉开始,使用乙醛代替甲醛,根据对实施例29的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 465.1(M+1)。

[0670] 实施例40

[0671]

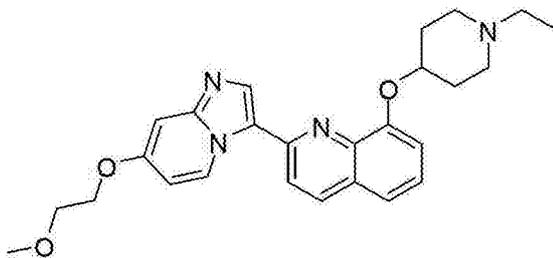


[0672] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(1-甲基哌啶-4-基氧基)喹啉

[0673] 使用2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-(哌啶-4-基氧基)喹啉(如实施例3中所述制备)代替8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉,根据对实施例38的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 433.2(M+1)。

[0674] 实施例41

[0675]

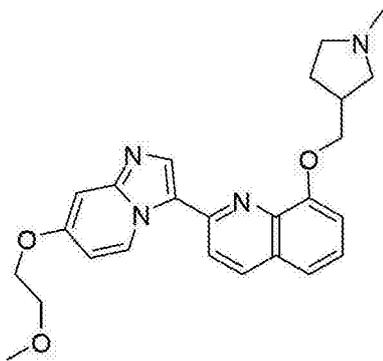


[0676] 8-(1-乙基哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0677] 使用乙醛代替甲醛,根据对实施例38的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 447.1(M+1)。

[0678] 实施例42

[0679]



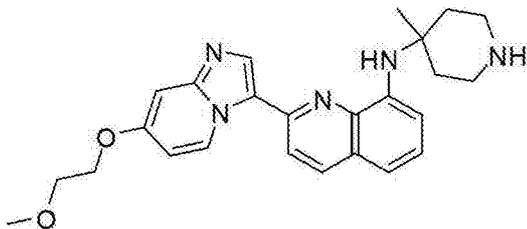
[0680] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-8-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)喹啉

[0681] 在环境温度在氮气气氛下向2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(300mg, 0.90mmol)于无水THF(15ml)中的溶液中加入三苯基膦(352mg, 1.34mmol)、(1-甲基吡咯烷-3-基)甲醇(155mg, 1.34mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(0.21ml, 1.34mmol)。反应混合物在氮气气氛下在环境温度搅拌过夜。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)处理,然后用CH₂Cl₂和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱(用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱)纯化,得到部分纯化的产物。

该物质经硅胶色谱(用10%7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂洗脱)纯化,得到标题化合物(34.2mg,9%收率),其为固体。检测MS ESI(+)*m/z*433.2(M+1)。

[0682] 实施例43

[0683]



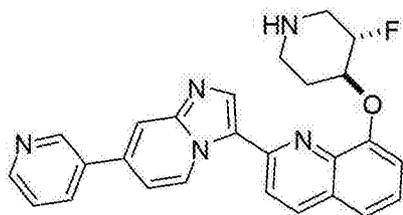
[0684] 2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-甲基哌啶-4-基)喹啉-8-胺

[0685] 步骤A:4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:使用4-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(Barth,W.E.; et al.;WO 0140217)代替(顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯,根据对实施例31,步骤2E的操作制备。检测MS APCI(+)*m/z*532.1(M+1)。

[0686] 步骤B:2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-甲基哌啶-4-基)喹啉-8-胺的制备:使用4-(2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯,根据对实施例31,步骤2F的操作制备。¹H NMR (400MHz,CD₃OD)δ;8.3(d,J=7.5Hz,1H),8.25-8.18(m,2H),7.94(d,J=8.6Hz,1H),7.37(t,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=8.3Hz,1H),7.11-7.05(m,2H),6.91(dd,1H),4.30-4.24(m,2H),3.85-3.79(m,2H),3.45(s,3H),3.43-3.30(m,4H),2.57-2.46(m,2H),2.11-1.99(m,2H),1.59(s,3H)。检测MS APCI(+)*m/z*432.0(M+1)。

[0687] 实施例44

[0688]



[0689] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0690] 步骤A:7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶的制备:将4-溴吡啶-2-胺(1.00g,5.78mmol)和2-氯乙醛(50%wt水溶液,1.83ml,14.45mmol)于无水乙醇(9.5ml)中的溶液回流12小时,然后使其冷却至环境温度并过夜。反应混合物减压浓缩,然后小心地再悬浮于饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)中。得到的混合物用DCM和EtOAc充分萃取,合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到1.31g固体。固体经硅胶色谱(用3%MeOH-氯仿洗脱)纯化,得到期望的化合物(0.808g,71%收率)。检测MS APCI(+)*m/z*197.1和199.1(各种同位素的M+1)。

[0691] 步骤B:7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备:将碳酸钾(0.351g,2.54mmol)、吡啶-3-基硼酸(68.6mg,0.558mmol)、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(0.100g,0.508mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(29.3mg,0.025mmol)于6.5mL水:二甲基甲酰胺:乙腈的1:1:4.5混合物中的混悬液在氮气气氛下充分脱气,然后在60℃加热18小时。将反应混合物倒入水(50ml)中,

然后用二氯甲烷和EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到固体。固体经硅胶色谱(用6%MeOH-氯仿洗脱)纯化,得到期望的化合物(74.1mg,75%收率)。检测MS APCI(+) m/z 196.3(M+1)。

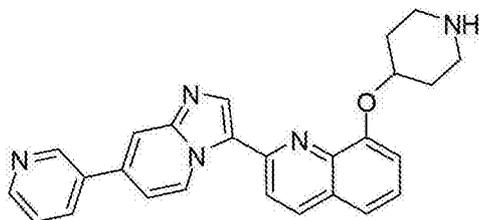
[0692] 步骤C:2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备:使用7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶代替7-(2-甲氧基乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶,根据对实施例31,步骤1A至1D的操作制备。

[0693] 步骤D:反式-3-氟-4-(2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备:将2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(30.2mg,0.089mmol)、顺式-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(39.8mg,0.134mmol)和 CS_2CO_3 (43.6mg,0.134mmol)于DMA(7.78mg,0.089mmol)中的混合物加热至100°C并保持1小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后用水和EtOAc稀释。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经制备性TLC(用10%MeOH/0.5% NH_4OH /DCM洗脱)纯化,得到期望的产物(22mg,46%收率)。

[0694] 步骤E:8-(反式-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:在环境温度将反式-3-氟-4-(2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(22mg,0.041mmol)加到2mLDCM中。加入TFA(2mL),然后将反应混合物搅拌1小时,然后用DCM和水稀释。混合物用1N NaOH胺洗涤,然后用DCM萃取,接着用20%IPA/氯仿萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经制备性TLC(用15%MeOH/0.5% NH_4OH /DCM洗脱)纯化,得到期望的产物,其为薄膜(5.6mg,31%收率)。检测MS APCI(+) m/z 440.1(M+1)。

[0695] 实施例45

[0696]

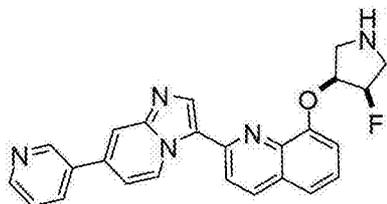


[0697] 8-(哌啶-4-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0698] 该化合物是在根据实施例44制备的化合物的纯化期间分离的。检测MS APCI(+) m/z 422.1(M+1)。

[0699] 实施例46

[0700]



[0701] 8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0702] 步骤A:(反式)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:向塑料(HDPE)瓶中装入6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸(萘-2-基甲基)酯(945mg,

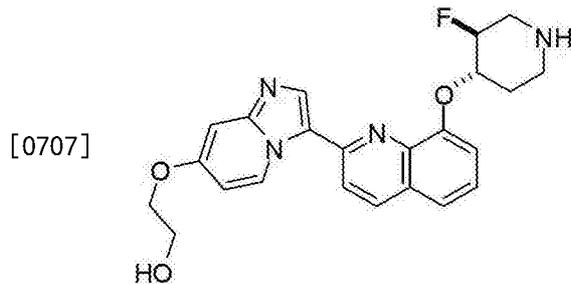
3.509mmol)和HF-吡啶(264 μ L, 10.527mmol)于DCM(17.55mL, 3.509mmol)中的溶液,然后将反应混合物在环境温度搅拌36小时。将反应混合物缓慢用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,然后用水和DCM稀释。反应混合物用DCM萃取,合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到产物,其为油状物(237mg, 23.3%收率)。

[0703] 步骤B:(反式)-3-氟-4-(甲苯磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:向烧瓶中装入(反式)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(237mg, 0.819mmol)、TEA(0.343mL, 2.458mmol)和DMAP(10.0mg, 0.082mmol)于DCM(4.3mL, 0.86mmol)中的溶液。将反应混合物冷却至0°C,加入4-甲基苯-1-磺酰氯(234mg, 1.23mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,然后用DCM萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物经快速柱色谱(用0-5%MeOH/DCM洗脱)纯化,得到产物,其为油状物(160mg, 44%收率)。

[0704] 步骤C:(顺式)-3-氟-4-(2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备:向烧瓶中装入2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(97.7mg, 0.289mmol)、(反式)-3-氟-4-(甲苯磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(160mg, 0.361mmol)和Cs₂CO₃(282mg, 0.866mmol)于DMF(1443 μ L, 0.289mmol)中的溶液。混合物加热至70°C并保持4小时,然后用水和EtOAc稀释。水层用EtOAc萃取,合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,得到期望的产物(50mg, 28%收率)。检测MS APCI(+)m/z610.2(M+1)。

[0705] 步骤D:8-((顺式)-4-氟吡咯烷-3-基氧基)-2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:将顺式-3-氟-4-(2-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)吡咯烷-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(2.0mg, 0.003mmol)于1mLDCM中的溶液冷却至0°C,然后加入1mL TFA。将得到的混合物在环境温度搅拌16小时,然后浓缩。残余物经制备性TLC(用含有15%MeOH/0.5%NH₄OH的氯仿洗脱)纯化,得到标题化合物,其为薄膜(1.1mg, 78%收率)。检测MS APCI(+)m/z426.2(M+1)。

[0706] 实施例47



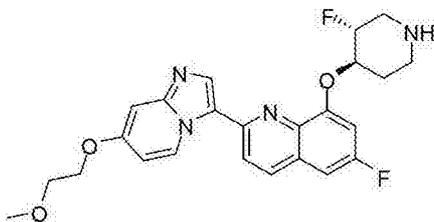
[0708] 2-(3-(8-(反式-3-氟哌啶-4-基氧基)喹啉-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)乙醇

[0709] 向含有8-(反式-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉(根据实施例20制备;0.062g, 0.14mmol)的烧瓶中加入CH₂Cl₂(14mL),然后将溶液冷却至-78°C。滴加BBr₃(1.0M的CH₂Cl₂溶液,0.71mL, 0.71mmol),将反应混合物在-78°C搅拌1小时,然后历时2.0小时缓慢温热至0°C,然后温热至环境温度并搅拌0.5小时。反应混合物通过加入饱和NaHCO₃溶液(15mL)淬灭,并分离各层。水相用CH₂Cl₂萃取,合并的有机相用盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥。对混合物进行过滤并真空浓缩,经由柱色谱(6%NH₄OH/MeOH/

CH₂Cl₂, 2%至20%线性梯度)纯化,得到0.015g(0.25%)标题化合物,其为固体。检测MS APCI (+)m/z423.2[M+H]⁺。

[0710] 实施例48

[0711]



[0712] 6-氟-8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[12-a]吡啶-3-基)喹啉

[0713] 步骤1A:6-氟-2-甲基喹啉-8-醇的制备:将2-氨基-5-氟苯酚(13.0g,102mmol)溶于6N HCl(78mL)中,然后加热至回流。历时1小时将溶液用1mL批次的(E)-丁-2-烯醛(8.8ml,107mmol)处理。将反应混合物回流加热13小时。将反应混合物冷却,然后用浓NH₄OH调节至pH8。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,搅拌30分钟,然后通过尼龙膜(0.45μm)过滤。分离滤液,水溶液用乙酸乙酯洗涤。合并的有机物用饱和NaHCO₃、饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到稠厚的深色油状物(19g)。检测MS APCI(+)m/z178.1(M+1)。

[0714] 步骤1B:6-氟-2-甲基-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉的制备:将6-氟-2-甲基喹啉-8-醇(19.0g,107mmol)溶于二氯甲烷(300mL)中,然后用1H-咪唑(10.9g,160mmol)和三氟甲磺酸三异丙基甲硅烷基酯(33.1ml,123mmol)处理。将反应混合物在环境温度搅拌13小时。反应混合物用饱和NH₄Cl淬灭并分离。有机层用饱和NH₄Cl洗涤两次,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩(35g)。

[0715] 步骤1C:6-氟-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉-2-甲醛的制备:将6-氟-2-甲基-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉(1.76g,5.29mmol)溶于二氧杂环己烷(58mL)和水(0.49mL)中。将反应混合物用二氧化硒(0.76g,6.8mmol)处理,然后将混合物加热至回流并保持13小时。混合物冷却,通过GF/F滤纸过滤。滤得的固体用Et₂O洗涤,然后将所使用滤液真空浓缩。粗混合物进行硅胶色谱(用1-5%Et₂O/己烷的梯度洗脱)纯化,得到(0.515g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ10.19(s,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.14-7.08(m,1H),7.06-7.00(m,1H),1.52-1.41(m,3H),1.16(d,18H)。

[0716] 步骤1D:6-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉的制备:将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(8.355g,24.37mmol)溶于THF(130mL)中,冷却至0°C,用1M KOtBu于THF(26.5ml,26.5mmol)中的溶液逐滴处理。将混合物温热,在环境温度搅拌15分钟。加入6-氟-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉-2-甲醛(7.70g,22.1mmol)于THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌10小时。混合物真空浓缩,然后直接施加到SiO₂柱上,用1-4%Et₂O/己烷的不连续梯度洗脱,得到(4.75g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.74(d,J=13Hz,1H),7.23(d,J=8.6Hz,1H),6.93(dd,J₁=2.8Hz,J₂=8.7Hz,1H),6.88(dd,J₁=2.7Hz,J₂=10.2Hz,1H),6.02(d,J=12.5Hz,1H),3.77(s,3H),1.47-1.38(m,3H),1.15(d,18H)。

[0717] 步骤2A:2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶的制备:将2-氯-4-硝基吡啶(43.6g,275mmol)和2-甲氧基乙醇(325ml,425mmol)的混合物冷却至0°C。加入2-甲基丙-2-醇钾

(35.73g, 302.5mmol), 对得到的混合物进行搅拌, 同时历时2小时温热至环境温度。反应混合物减压浓缩, 接着用500ml水稀释。得到的混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥, 然后减压浓缩, 得到期望的化合物, 其为金色油状物(50.2g)。检测MS APCI(+)*m/z*188和189.9(每种同位素的M+1)。

[0718] 步骤2B: 4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺的制备: 将稳定的氮气流通过2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(50.1g, 267mmol)、Pd₂dba₃(4.89g, 5.34mmol)、XPHOS(5.09g, 10.7mmol)和四氢呋喃(445ml)的混合物10分钟。向得到的脱气的混合物中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂(561ml, 561mmol)。加入后, 将得到的混合物加热至60°C并保持18小时。将反应混合物冷却至环境温度, 然后用1N盐酸(200mL)稀释。得到的溶液用500ml甲基叔丁基醚洗涤两次。水层的pH用6N NaOH调节至11, 然后用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压浓缩, 得到标题化合物(35g)。检测MS APCI(+)*m/z*169(M+1)。

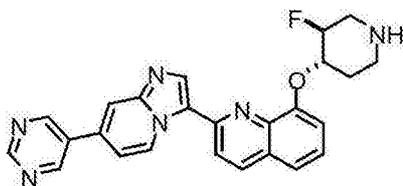
[0719] 步骤2C: 6-氟-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇的制备: 将6-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-8-(三异丙基甲硅烷基氧基)喹啉(2.5g, 6.6mmol)溶于THF(10.3mL)和水(2.6mL)中, 然后冷却至0°C。溶液用新鲜重结晶的N-溴代琥珀酰亚胺(1.24g, 6.99mmol)于THF(7mL)和水(1.75mL)中的溶液逐滴处理。反应混合物在0°C搅拌20分钟, 然后温热, 并在环境温度搅拌2.5小时。将反应混合物用4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺(1.12g, 6.65mmol)处理, 然后将混合物加热至回流过夜。混合物冷却, 在烧瓶中形成固体。加入氯仿(50mL)、乙酸乙酯(300mL)和水(50mL), 以分散固体, 经过滤收集未溶解的固体, 然后用乙酸乙酯和水洗涤, 然后风干, 得到(1.2g)。检测MS APCI(+)*m/z*354.1(M+1)。

[0720] 步骤A: (3R,4R)-3-氟-4-(6-氟-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯的制备: 将(3R,4S)-3-氟-4-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(170mg, 0.44mmol)(实施例20, 步骤F, 得自峰2)、6-氟-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-醇(173mg, 0.49mmol)和Cs₂CO₃(290mg, 0.89mmol)称量到烧瓶中, 然后悬浮于10mL DMA中。然后将反应混合物加热至90°C并过夜。然后将反应混合物冷却至环境温度, 接着用水和EtOAc后处理。合并的有机相真空浓缩, 接着经快速柱色谱(1-10%MeOH/DCM)纯化, 得到期望的产物, 其为棕色半固体(270mg, 0.43mmol, 95%)。检测MS APCI(+)*m/z*639.2和640.1(M+1/+3)。

[0721] 步骤B: 6-氟-8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备: 将湿的10%Pd/C(45mg, 0.042mmol)加到(3R,4R)-3-氟-4-(6-氟-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸(萘-2-基甲基)酯(270mg, 0.42mmol)于1:1EtOH/EtOAc(10mL)和500μL6N HCl混合物的溶液中。混合物用H₂吹洗, 然后在氢气气球下搅拌48小时。混合物通过GF滤纸过滤, 除去沉淀形式的期望的产物盐和钯催化剂。合并的固体用30mL MeOH洗涤到烧杯中, 随后通过GF滤纸过滤除去钯。有机相真空浓缩, 接着经快速柱色谱(1-20%MeOH/DCM(4%NH₄OH))纯化。将得到的固体溶于氯仿中, 然后与四当量的4M HCl/二氧杂环己烷接触。然后分离到期望的产物, 其为二盐酸盐。检测MS APCI(+)*m/z*455.2(M+1)。

[0722] 实施例49

[0723]



[0724] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-3-基)喹啉

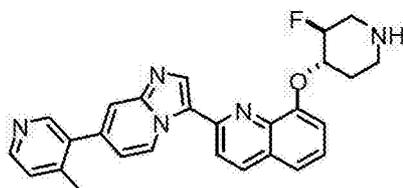
[0725] 步骤A: 7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-3-基硼酸代替吡啶-3-基硼酸,根据对实施例44,步骤B的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 197(M+1)。

[0726] 步骤B: 反式-3-氟-4-(2-(7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备:使用7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉代替7-(吡啶-3-基)喹啉,根据实施例44,步骤C至D的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 575(M+1)。

[0727] 步骤C: 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(0.005g, 0.009mmol)于0.80mL 1:1 THF:EtOH中的溶液中加入5% Pd/C(0.009g, 0.004mmol)。将氢气鼓泡通过反应混合物,在环境温度将反应混合物在氢气气球下搅拌15小时。然后将反应混合物通过压缩硅藻土真空过滤,用MeOH冲洗,将滤液浓缩,然后真空干燥。将得到的固体溶于1mL DCM中,然后将该溶液滴加到剧烈搅拌的1mL 2M HCl于10mL乙醚中的溶液中,这引起沉淀。将混合物浓缩并真空干燥,得到标题化合物,其为二盐酸盐(0.002g, 0.003mmol, 40%收率),其为固体。检测MS APCI(+) m/z 441(M+1)。

[0728] 实施例50

[0729]



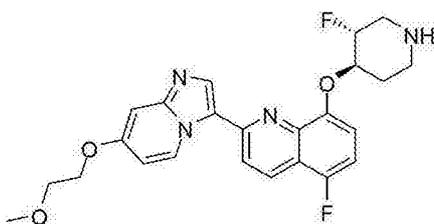
[0730] 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉

[0731] 步骤A: (反式)-3-氟-4-(2-(7-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-8-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备:使用4-甲基-吡啶-3-基硼酸代替吡啶-3-基硼酸,根据实施例44,步骤A至D的操作制备。检测MS APCI(+) m/z 588(M+1)。

[0732] 步骤B: 8-((反式)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(4-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉的制备:Cbz基团可使用对实施例49,步骤C所述的条件除去,得到标题化合物。

[0733] 实施例51

[0734]



[0735] 5-氟-8-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基氧基)-2-(7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基)喹啉

[0736] 使用2-氨基-4-氟苯酚代替2-氨基-5-氟苯酚,根据实施例48的操作制备。