



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118284601 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 02

(21) 申请号 202280076310.4

B · P · 惠特克

(22) 申请日 2022.10.17

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

21203367.4 2021.10.19 EP

专利代理师 王贵杰

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.16

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/078767 2022.10.17

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/066834 EN 2023.04.27

(71) 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利

(72) 发明人 L · 卡尔萨尼加 F · 兰卡蒂

A · 里兹 E · 吉迪尼 N · 艾欧提

R · 马祖卡托 S · 勒万托

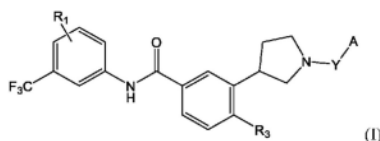
权利要求书7页 说明书89页

(54) 发明名称

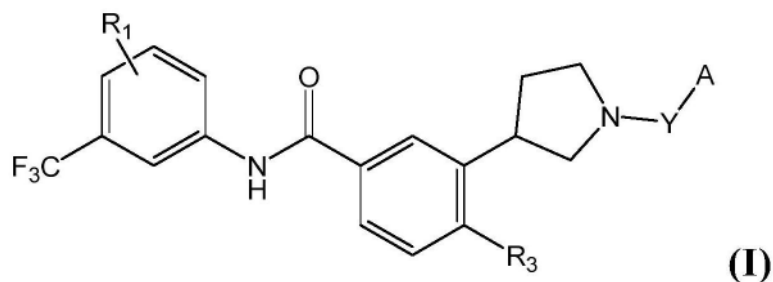
作为DDR抑制剂的吡咯烷衍生物

(57) 摘要

本发明涉及抑制盘状结构域受体的式(I)化合物(DDR抑制剂),制备这类化合物的方法,用于这类制备的中间体化合物,包含它们的药物组合物及其治疗用途。本发明化合物可以用于例如治疗多种与DDR机制相关的疾病。



1. 式 (I) 化合物



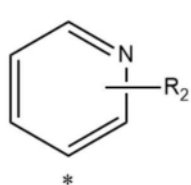
其中

Y不存在或者是-C(O)-;

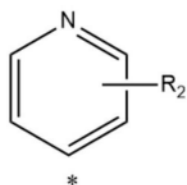
R₁是-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B或氢;

R₃是-(C₁-C₄)烷基;

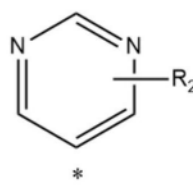
A选自A1, A2, A3和二环杂芳基B;



A1



A2



A3

其中*表示与Y的连接点,并且B被R₂取代;其中

R₂是H或选自卤素,氰基, -NR_AR_B, -C(O)NR_AR_B, -C(O)NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B, -C(O)NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -NR_AC(O)R_B, -OR_A, -NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B, -C(O)NR_A-杂环烷基, 杂环烷基, -NR_A-杂芳基, -(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基, -(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B, -O-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -O-(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基, -(C₁-C₆)卤代烷基和-(C₁-C₆)烷基;

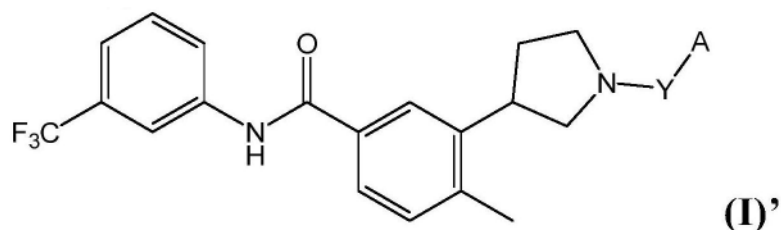
R_A、R_B和R_C独立地是-(C₁-C₆)烷基或氢;

或R_A和R_B与它们所连接的氮一起可以形成杂环烷基;

并且其中R₂的每个杂环烷基或杂芳基被一个或多个、优选1至3个独立地选自氢, 卤素, -(C₁-C₆)烷基, -(C₁-C₆)卤代烷基, -(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -OR_A, -O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B和-O-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A的取代基取代;

及其药学上可接受的盐。

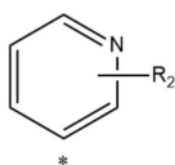
2. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物, 其中R₁是氢并且R₃是甲基, 所述化合物由式 (I)' 表示



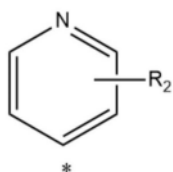
其中

Y不存在或者是-C(O)-;

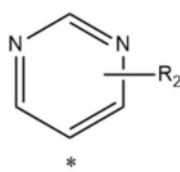
A选自A1,A2和A3



A1



A2



A3

其中*表示与Y的连接点;并且其中

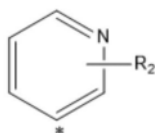
R_2 是H或选自卤素原子,氰基, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₆)烷基, -C(O)NH-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B, -C(O)NH-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -NHC(O)R_B, -O-(C₁-C₆)烷基, -NH-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -C(O)NH-杂环烷基, 杂环烷基, -(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基和-O-(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

R_A 是-(C₁-C₆)烷基;

R_B 是-(C₁-C₆)烷基;

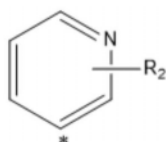
及其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的式(I)化合物, 其中Y不存在并且A是A1



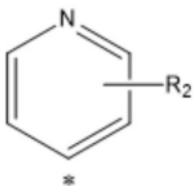
A1.

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的式(I)化合物, 其中Y是-C(O)-并且A是A1



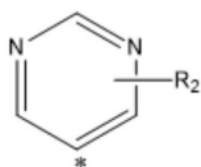
A1.

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的式(I)化合物, 其中Y不存在并且A是A2



A2

6. 根据权利要求1或权利要求2所述的式(I)化合物, 其中Y不存在并且A是A3



A3

7. 根据权利要求1所述的式(I)化合物,其中Y不存在并且A是被 R_2 取代的二环杂芳基。

8. 根据权利要求1或权利要求2所述的式(I)化合物,其选自以下中的至少一种:

N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(实施例1);

4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例2);

3-(1-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例3);

3-(1-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例4);

4-甲基-3-(1-(5-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例5);

4-甲基-3-(1-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例6);

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例7);

4-甲基-3-(1-(5-吗啉代吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例8);

N-(2-甲氧基乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例9);

N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例10);

4-甲基-3-(1-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例11);

4-甲基-3-(1-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例12);

3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例13);

4-甲基-3-(1-烟酰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例14);

(R)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例15);

(S)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例16);

5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例17)；

(R)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例18)；

(S)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例19)；

(S)-4-甲基-3-(1-(嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例20)；

3-(1-(5-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例21)；

4-甲基-3-(1-(5-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例22)；

3-(1-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例23)；

3-(1-(2-氰基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例24)；

(S)-N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(实施例25)；

(S)-N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例26)；

(R)-N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(实施例27)；

(R)-N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例28)；

(S)-3-(1-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例30)；

(S)-3-(1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例31)；

(S)-3-(1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例32)；

(S)-4-甲基-3-(1-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例33)；

(S)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例34)；

(S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例35)；

3-((S)-1-(5-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例36)；

(S)-3-(1-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-

(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例37)；

(S)-3-(1-(5-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例38)；

(S)-3-(1-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例39)；

(S)-3-(1-(5-乙酰氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例40)；

(S)-3-(1-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例41)；

(S)-3-(1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例42)；

(S)-4-甲基-3-(1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例43)；

(S)-4-甲基-3-(1-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例44)；

(S)-4-甲基-3-(1-(5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例45)；

(S)-3-(1-(5-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例46)；

(S)-3-(1-(6-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例47)；

(S)-4-甲基-3-(1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例48)；

(S)-4-甲基-3-(1-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例49)；

(S)-3-(1-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例50)；

(S)-3-(1-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例51)；

(S)-4-甲基-3-(1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例52)；

4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺(实施例53、54和55)；

(S)-5-(3-(2-甲基-5-((4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例56)；

(S)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例57)；和

(S)-5-(3-(5-((4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例58)。

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

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其用于通过吸入施用。

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

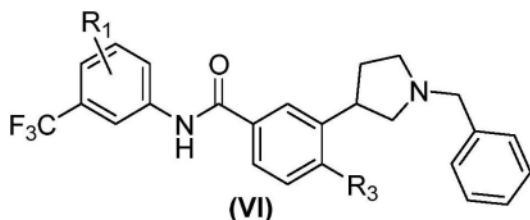
12. 根据权利要求11所述的用途的式(I)化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗与DDR失调相关的疾病、障碍或病症。

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

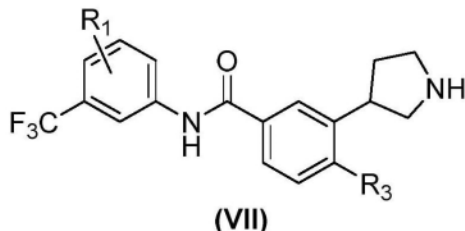
14. 根据权利要求13所述的用途的式(I)化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗纤维化,包括肺纤维化,特发性肺纤维化(IPF),肝纤维化,肾纤维化,眼纤维化,心脏纤维化,动脉纤维化和系统性硬化病。

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

16. 化合物,选自式(VI)化合物



和式(VII)化合物

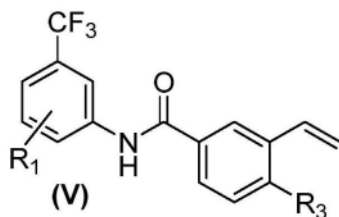


其中R1和R3如在权利要求1中所定义。

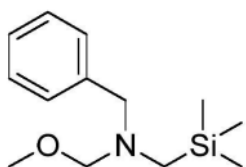
17. 如在权利要求16中所定义的式(VI)化合物和/或式(VII)化合物在制备式(I)化合物中的用途。

18. 制备如在权利要求1中所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法,包括以下步骤:

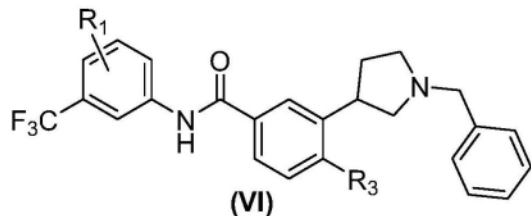
a) 使式(V)化合物



与N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺



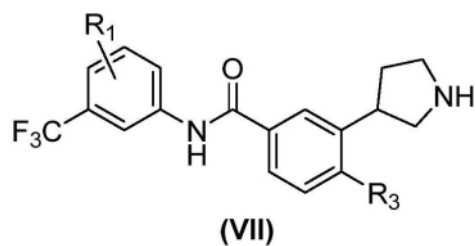
在酸催化下在溶剂存在下反应,以获得式 (VI) 化合物



其中R1和R3如在权利要求1中所定义,并且将式 (VI) 化合物转化为式 (I) 化合物。

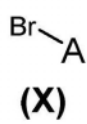
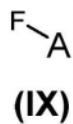
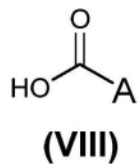
19. 根据权利要求18所述的方法,还包括以下步骤:

b) 裂解式 (VI) 化合物的苄基,以获得式 (VII) 化合物:



其通过在氢气气氛中在Pd催化剂存在下的还原来进行;和

c) 使式 (VII) 化合物与式 (VIII) 的羧酸化合物或式 (IX) 的氟化物化合物或式 (X) 的溴化物化合物反应



其中A如在权利要求1中所定义,以获得式 (I) 化合物。

作为DDR抑制剂的吡咯烷衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制盘状结构域受体(Discoidin Domain Receptors)化合物(DDR抑制剂),制备该化合物的方法,包含该化合物的药物组合物及该化合物的治疗用途。

[0002] 本发明化合物可以用于例如治疗多种与DDR机制相关的疾病。

[0003] 发明背景

[0004] 盘状结构域受体(DDR)是I型跨膜受体酪氨酸激酶(RTK)。DDR家族包含两个不同的成员:DDR1和DDR2。

[0005] DDR是RTK超家族其他成员中独特的受体,因为DDR被胶原激活,而RTK超家庭的其他成员通常被可溶性肽样生长因子激活(参见Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997;1:25-34)。此外,DDR是不寻常的RTK,也是因为它们形成非共价连接的配体独立的稳定二聚体(参见Noordeen, N.A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009;385:432-445)。

[0006] DDR1亚家族由五种膜锚定的同种型组成,并且DDR2亚家族由单一蛋白质代表。五种DDR1同种型共同具有胞外和跨膜结构域,但在胞质区不同(参见R. R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323)。

[0007] DDR受体家族已被发现参与一系列纤维化疾病,例如肺纤维化,且特别是特发性肺纤维化(IPF)。DDR1缺失在肺纤维化中的保护作用的第一个证据是由Vogel博士的研究组在2006年产生的(参见Avivi-Green C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420-427)。作者证明了DDR1缺乏小鼠在很大程度上被保护免受博来霉素(BLM)诱导的损伤。此外,与它们的野生型对应物相比,这些动物中的肌成纤维细胞扩增和细胞凋亡低得多。通过灌洗细胞计数和细胞因子ELISA证实敲除小鼠中不存在炎症。这些结果表明DDR1表达是肺部炎症和纤维化发生的先决条件。

[0008] DDR2缺乏或下调减少博来霉素诱导的肺纤维化(参见Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J等人, Mol Ther 2016;24:1734-1744)。Zhao等人证明DDR2在肺中诱导纤维化和血管生成中起关键作用,特别是DDR2与转化生长因子(TGF)- β 协同诱导肌成纤维细胞分化。此外,他们表明用针对DDR2的特异性siRNA处理损伤小鼠表现出针对肺纤维化的治疗功效。在第二个出版物中, Jia等人证实,缺乏DDR2的小鼠被保护免受博来霉素诱导的肺纤维化(参见Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295-305)。此外,无DDR2的成纤维细胞显著比野生型成纤维细胞更倾向于凋亡,这支持了其中成纤维细胞对凋亡的抗性对于纤维化进展至关重要的范例。

[0009] 文献中已经描述了一些化合物作为DDR1或DDR2拮抗剂。

[0010] 值得注意的是,拮抗DDR受体可用于治疗纤维化和由纤维化引起的疾病,障碍和病症。更甚至拮抗受体DDR1和DDR2二者在治疗上述疾病,障碍和病症中可能特别有效。

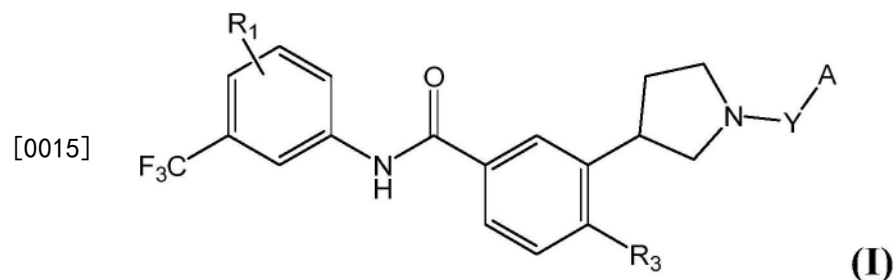
[0011] 在过去几年中已经进行了几种努力来开发可用于治疗几种疾病的新型DDR1和DDR2受体拮抗剂,并且这些化合物中的一些也在人类中显示出功效。尽管有上文引用的现有技术,但仍然存在开发受体DDR1和DDR2二者的选择性抑制剂的潜力,所述抑制剂可用于

治疗呼吸领域中与DDR受体失调相关的疾病或病症,特别是特发性肺纤维化(IPF),通过吸入途径给药,且特征在于良好的吸气特性,其对应于在肺中具有良好的活性,良好的肺滞留和低代谢稳定性,以便最大限度地减少全身暴露和相关的安全问题。

[0012] 在这个方向上,我们出人意料地发现了一系列新的式(I)化合物,如下文所述,其解决了提供用于通过吸入给药的受体DDR1和DDR2的抑制剂的问题,其相对于其他人类蛋白激酶作为DDR1和DDR2受体的选择性抑制剂具有活性。这类化合物显示出高效力,良好的吸入特性,低代谢稳定性,低全身暴露,改进的安全性和耐受性。

[0013] 发明概述

[0014] 在第一个方面,本发明涉及式(I)化合物



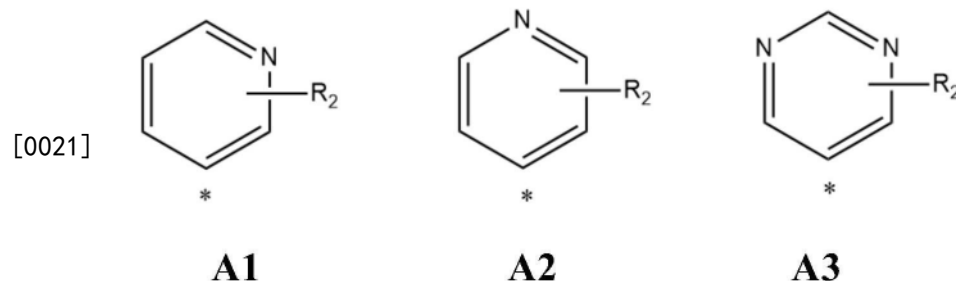
[0016] 其中

[0017] Y不存在或者是-C(O)-;

[0018] R₁是-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B或氢;

[0019] R₃是-(C₁-C₄)烷基;

[0020] A选自A1,A2,A3和二环杂芳基B;



[0022] 其中*表示与Y的连接点,并且B被R₂取代;其中

[0023] R₂是H或选自卤素,氰基,-NR_AR_B,-C(O)NR_AR_B,-C(O)NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B,-C(O)NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A,-NR_AC(O)R_B,-OR_A,-NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A,-NR_C-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B,-C(O)NR_A-杂环烷基,杂环烷基,-NR_A-杂芳基,-(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基,-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A,-O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B,-O-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A,-O-(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基,-(C₁-C₆)卤代烷基和-(C₁-C₆)烷基;

[0024] R_A、R_B和R_C独立地是-(C₁-C₆)烷基或氢;

[0025] 或R_A和R_B与它们所连接的氮一起可以形成杂环烷基;

[0026] 并且其中R₂的每个杂环烷基或杂芳基被一个或多个、优选1至3个独立地选自氢,卤素,-(C₁-C₆)烷基,-(C₁-C₆)卤代烷基,-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A,-OR_A,-O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B和-O-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A的取代基取代;

[0027] 及其药学上可接受的盐。

[0028] 在第二个方面,本发明涉及药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载

体或赋形剂混合的式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0029] 在第三个方面,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐或包含式(I)化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物,其用作药物。

[0030] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐或包含式(I)化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于预防和/或治疗与DDR失调相关的疾病、障碍或病症。

[0031] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐或包含式(I)化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

[0032] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐或包含式(I)化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化(IPF)。

[0033] 发明详述

[0034] 定义

[0035] 除非另有说明,本发明的式(I)化合物旨在包括其立体异构体,互变异构体,溶剂合物和药学上可接受的盐。

[0036] 除非另有说明,本发明的式(I)化合物旨在包括式(I)', (Ia), (Ia)', (Iaa), (Iaa)', (Iab), (Iab)', (Ib), (Ib)', (Ic), (Ic)', (Ica), (Ica)', (Id), (Id)' 和 (Ie) 化合物。

[0037] 如本申请中所用,术语“药学上可接受的盐”是指式(I)化合物的衍生物,其中通过将任何游离酸或碱性基团(如果存在的话)用常规预期为药学上可接受的任何碱或酸转化为相应的加成盐,适当修饰母体化合物。

[0038] 因此,所述盐的合适实例可包括碱性残基如氨基的无机或有机酸加成盐,以及酸残基如羧基的无机或有机碱加成盐。

[0039] 可适用于制备盐的无机碱的阳离子包括碱金属或碱土金属如钾,钠,钙或镁的离子。

[0040] 通过使起碱作用的主要化合物与无机或有机酸反应而获得的盐包括例如盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,甲磺酸,樟脑磺酸,乙酸,草酸,马来酸,富马酸,琥珀酸和柠檬酸的盐。

[0041] 术语“立体异构体”是指相同组成的异构体,其原子的空间排列不同。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。

[0042] 术语“对映异构体”是指彼此为镜像且不可重叠的一对分子结构之一。

[0043] 术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体结构组成的组合物,其中所述组合物不含旋光性。

[0044] 如本申请中所用,术语“卤素”或“卤素原子”或“卤代”包括氟,氯,溴和碘原子。

[0045] 术语“(C_x-C_y) 烷基”,其中x和y为整数,是指具有x至y个碳原子的直链或支链烷基。因此,例如,当x为1且y为4时,该术语包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基。

[0046] 术语“(C_x-C_y) 卤代烷基”,其中x和y为整数,是指具有x至y个碳原子的直链或支链烷基,其包含至少一个卤素取代基。因此,例如,当x为1且y为6时,该术语包括例如CF₃、CHF₂和C(CH₃)₂CF₃。

[0047] 术语“(C_x-C_y) 亚烷基”,其中x和y为整数,是指通过从不同碳原子上除去两个氢原子而衍生自具有x至y个碳原子的烷烃的二价饱和脂族链,例如亚甲基。

[0048] 术语“杂环烷基”是指包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的3至12个环原子的饱和或部分不饱和的单环-、二环-或螺环环系。杂环烷基的一个实例是哌嗪基。

[0049] 术语“螺环环系”是指5至12个环原子的饱和或部分不饱和的二环环系,其包含一个或多个(例如1至3个)选自N、S和O的杂原子,其中两个环仅具有一个共同的碳原子。螺环环系的实例包括螺[3.5]壬基,螺[2.3]己基,螺[2.4]庚基,2-氮杂螺[3.3]庚基,7-氮杂螺[3.5]壬基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和2-氮杂螺[3.5]壬基。

[0050] 术语“杂芳基”是指单环-或二环芳族环系,其包含5至10个环原子并包含1至4个或1至3个或1至2个独立地选自N、S和O的杂原子,并包括具有两个这样的单环-或一个这样的单环和一个单环芳基环例如苯基环的基团,它们通过共用键稠合或通过单键连接。杂芳基环体系包括吡唑基,呋喃基,噻吩基,噁唑基,异噁唑基,异噻唑基,噻唑基,咪唑基,苯并呋喃基,1H-苯并[d]咪唑基,1H-吡唑基,苯并噻吩基,苯并[c]噻吩基,喹唑啉基,蝶啶基,1H-吡唑并[5,1-c][1,2,4]三唑基,吡咯里嗪基(pyrroliziny1),中氮茛基,苯并噻唑基,吡唑并[5,1-b]噻唑基,1H-咪唑并[1,2-b]吡唑基,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,1,6-二氢吡咯并[2,3-b]吡咯基,1,4-二氢吡咯并[3,2-b]吡咯基,4H-噻吩并[3,2-b]吡咯基,异苯并呋喃基,1,2,4-三唑基,1,2,5噁二唑基,1,2,3噁二唑基,1,2,5噻二唑基,1,2,3噻二唑基,四唑基,6H-呋喃并[2,3-b]吡咯基,6H-噻吩并[2,3-b]吡咯基,4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基,苯并[d]异噻唑基,噻唑并[4,5-b]吡啶基,1,3,5-三嗪基,1,2,3,4-噻三唑基,1,2,3,4-噁三唑基,1,2,3,4-四嗪基,1,2,4,5-四嗪基,1,2,3,5-四嗪基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,7H-嘌呤基,1H-吡咯基,1-甲基-1H-吡咯基,1-甲基-1H-1,2,4-三唑基,1-甲基-1H-四唑基,吡啶基,嘧啶基,吡嗪基,哒嗪基,咪唑并[1,2-b]哒嗪基,吡唑并[1,5-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[1,5-a]嘧啶基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基。

[0051] 当提及取代基时,不在两个字母、单词或符号之间的破折号(“-”)意指表示此类取代基的连接点。

[0052] 任何复合术语,例如“-NH-(C₁-C₆) 亚烷基-OR_A”,应该按照其所源自的基团常规解释;在该实例中由OR_A基团、(C₁-C₆) 亚烷基和-NH-基团衍生而来,它们在所示序列中连接在一起并且其中序列中带有最后一个破折号“-”的基团,即该实例中的-NH-,是与式(I)化合物的残余部分的连接点。

[0053] 在本申请中羰基优选表示为-C(=O)-,作为其他常见表示如-CO-、-(CO)-或-C(=O)-的替代表示。

[0054] 每当碱性氨基或季铵基团存在于式(I)化合物中时,可以存在生理学上可接受的阴离子,其选自氯离子,溴离子,碘离子,三氟乙酸根,甲酸根,硫酸根,磷酸根,甲磺酸根,硝酸根,马来酸根,乙酸根,柠檬酸根,富马酸根,酒石酸根,草酸根,琥珀酸根,苯甲酸根,对甲苯磺酸根,双羟萘酸根和萘二磺酸根。同样,在酸性基团存在下,也可以存在相应的生理阳离子,例如包括碱金属或碱土金属离子。

[0055] 术语“K_i”表示酶-抑制剂复合物的解离常数,以摩尔单位表示。它是抑制剂与DDR1

或DDR2受体之间结合亲和力的指标。

[0056] 如上所述,本发明涉及如下文详细描述由式(I)表示的一系列化合物,其对受体DDR1和DDR2具有抑制活性。拮抗受体DDR1和DDR2可以特别有效地治疗那些其中DDR受体发挥作用的疾病,例如纤维化和与纤维化相关的任何其他疾病,障碍和病症。

[0057] 事实上,如下文实验部分中所详述的,本发明的式(I)化合物能够以实质性且有效的方式充当DDR1和DDR2受体的抑制剂。特别地,下表5显示,对于本发明化合物,在结合(以 K_i 表示)中,对DDR1或DDR2受体的抑制活性低于60nM。这证实了式(I)化合物能够抑制主要参与纤维化和由纤维化引起的疾病的DDR受体的两种同种型。因此,当涉及DDR1和DDR2时,式(I)化合物可以用于治疗纤维化,特别是肺纤维化。

[0058] 如实验部分对比化合物一节中所示,特别是表6中所示,与特征在于用氮丙啶基代替吡咯烷基环的对比化合物C1相反,本发明化合物中吡咯烷基环的存在出乎意料且显著地决定了对DDR1和DDR2受体的抑制活性的相关增加。

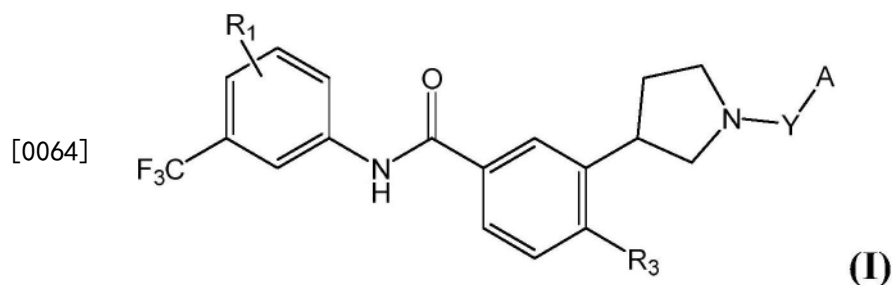
[0059] 此外,如同一实验部分所述,所报道的数据表明,与特征在于吡咯烷基环和基团A之间的 $-CH_2-$ 连接基的对比化合物C2相反,本发明化合物中这种连接基的缺失出乎意料且值得注意地决定了对DDR1和DDR2受体的抑制活性的相关增加。

[0060] 有利地,本发明化合物具有非常高的效力,并且相对于现有技术的化合物,可以以较低的剂量对人给药,从而减少了在给药较高剂量药物时通常发生的不良事件。

[0061] 除了它们对受体DDR1和DDR2的抑制活性显著有效之外,本发明化合物的特征还在于相对于其他人类蛋白激酶是DDR1和DDR2受体的选择性抑制剂,良好的吸入特性,这允许对肺腔室的有效作用,并同时具有低的代谢稳定性,这允许最小化与全身暴露相关的缺点,例如安全性和耐受性问题。

[0062] 因此,当寻找可用于治疗纤维化,特别是特发性肺纤维化的合适且有效的化合物时,本发明化合物可以尤其受到重视,所述化合物通过吸入途径给药,并且其特征还在于良好的吸入特性,这对应于良好的肺活性,良好的肺滞留和低的代谢稳定性,从而最小化全身暴露和相关的安全问题。

[0063] 因此,在一个方面,本发明涉及式(I)化合物



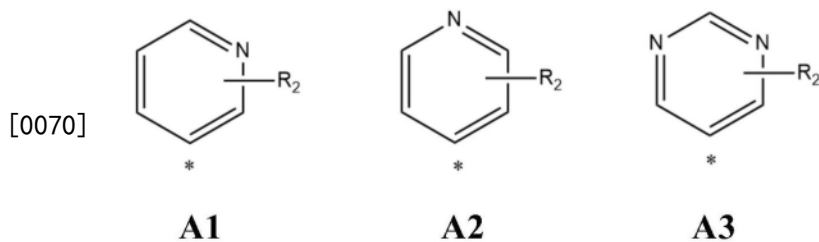
[0065] 其中

[0066] Y不存在或者是 $-C(O)-$;

[0067] R_1 是 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $NR_A R_B$ 或氢;

[0068] R_3 是 $-(C_1-C_4)$ 烷基,优选甲基;

[0069] A选自A1, A2, A3和二环杂芳基B;



[0071] 其中*表示与Y的连接点,并且B被 R_2 取代;其中

[0072] R_2 是H或选自卤素,氰基, $-\text{NR}_A\text{R}_B$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_C-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{NR}_A\text{R}_B$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_C-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$, $-\text{NR}_A\text{C}(\text{O})\text{R}_B$, $-\text{OR}_A$, $-\text{NR}_C-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$, $-\text{NR}_C-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{NR}_A\text{R}_B$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A$ -杂环烷基,杂环烷基, $-\text{NR}_A$ -杂芳基, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基-杂环烷基, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$, $-0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{NR}_A\text{R}_B$, $-0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$, $-0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基-杂环烷基, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基和 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0073] R_A 、 R_B 和 R_C 独立地是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或氢;

[0074] 或 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮一起可以形成杂环烷基;

[0075] 并且其中 R_2 的每个杂环烷基或杂芳基被一个或多个、优选1至3个独立地选自氢,卤素, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$, $-\text{OR}_A$, $-0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{NR}_A\text{R}_B$ 和 $-0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $-\text{OR}_A$ 的取代基取代;

[0076] 及其药学上可接受的盐。

[0077] 本发明的式(I)化合物的可变部分Y,A, R_1 , R_2 , R_3 , R_A , R_B 和 R_C 中的每一个的所有列出的含义必须被视为可替代选择的方案,并且可以在包括在本发明范围内的实施方案中相互组合。

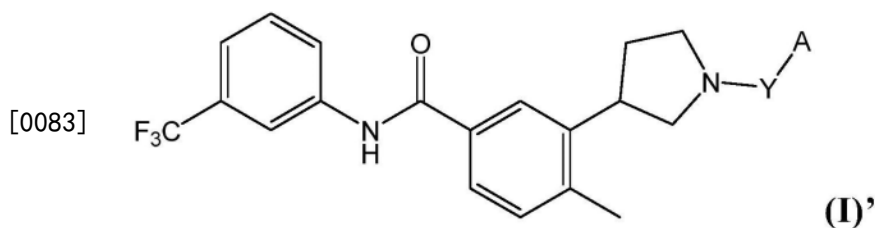
[0078] 优选的卤素本身和在 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基取代基中的卤素是氟和溴,其中氟是更优选的。

[0079] 在本发明的优选实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基-链是 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 亚烷基-链。

[0080] 在本发明的优选实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代基是 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基取代基。

[0081] R_1 和 R_2 分别是 CF_3 -取代的苯基和A的单个取代基,其中 R_1 和 R_2 可以连接到任何可利用的位置。取代基 R_1 的优选位置是 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 取代基的对位或间位。取代基 R_2 的优选位置在下面进一步描述的本发明的实施方案中概述。

[0082] 在一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基,所述化合物由式(I)'表示

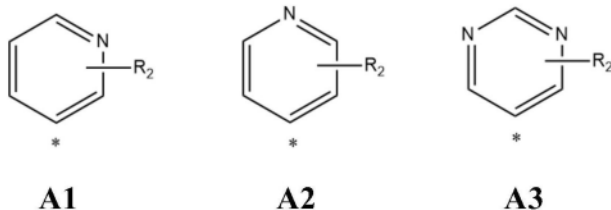


[0084] 其中

[0085] Y不存在或者是 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0086] A选自A1,A2和A3

[0087]



[0088] 其中*表示与Y的连接点;并且其中

[0089] R_2 是H或选自卤素原子, 氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B , $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基, 杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

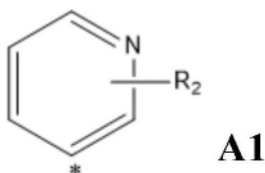
[0090] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;[0091] R_B 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0092] 及其药学上可接受的盐。

[0093] 在一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在。

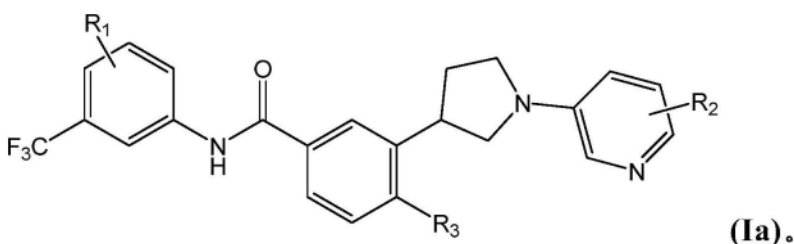
[0094] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在并且A是A1

[0095]



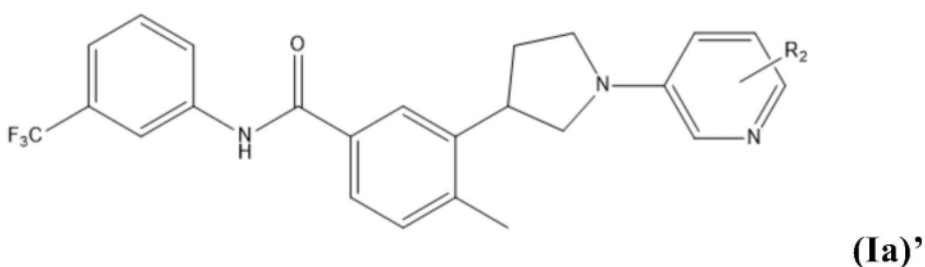
[0096] 所述化合物由式(Ia)表示

[0097]



[0098] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基,所述化合物由式(Ia)'表示

[0099]



[0100] 其中

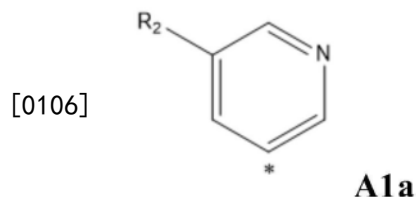
[0101] R_2 是H或选自卤素原子, 氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B , $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基, 杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代;

[0102] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

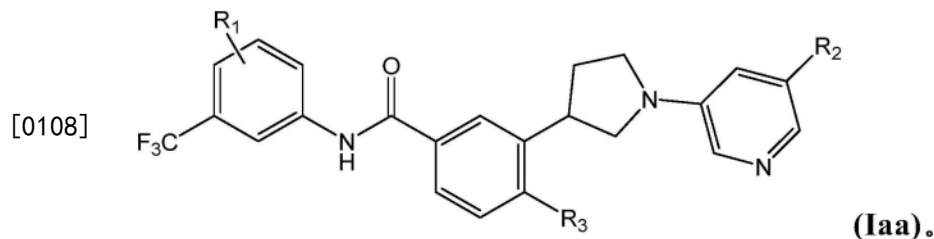
[0103] R_B 是-(C_1 - C_6)烷基;

[0104] 及其药学上可接受的盐。

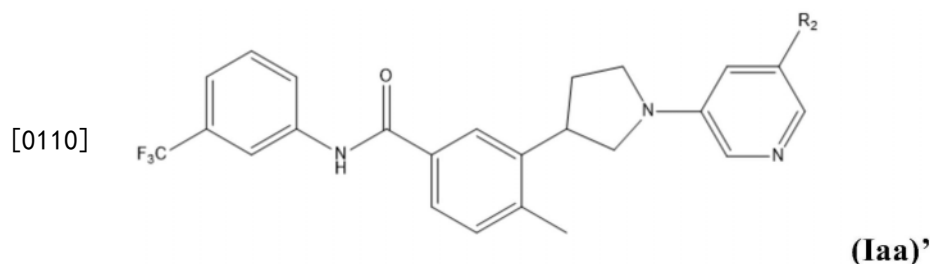
[0105] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在并且A是A1a



[0107] 所述化合物由式(Iaa)表示



[0109] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式(Iaa)化合物,其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基,所述化合物由式(Iaa)'表示



[0111] 其中

[0112] R_2 是H或选自卤素原子,氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基, $-NR_A R_B$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基, 杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个(C_1 - C_6)烷基取代;

[0113] R_A 是-(C_1 - C_6)烷基;

[0114] R_B 是-(C_1 - C_6)烷基;

[0115] 及其药学上可接受的盐。

[0116] 在进一步的优选实施方案中,本发明涉及式(Iaa)或(Iaa)'化合物,其中 R_2 是H或选自甲氧基,氰基,溴,2-吗啉代乙氧基,(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基,吗啉基,2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基,N-甲基氨基甲酰基,氨基甲酰基,吗啉代甲基和4-甲基哌嗪-1-基。本发明的其他优选实施方案是式(Iaa)化合物,其中 R_2 是H或选自2-(二甲基氨基)乙氧基,2-甲氧基乙基氨基甲酰基,乙酰氨基和1-甲基-1H-3-吡唑基。

[0117] 最优选地,本发明涉及至少一种下表1中所列的式(Iaa)化合物及其药学上可接受的盐。如表5所示,这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性。

[0118] 表1:式(Iaa)化合物的列表

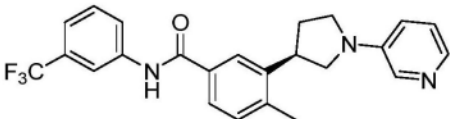
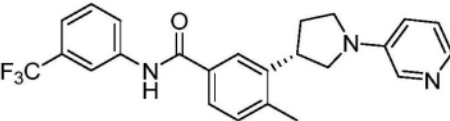
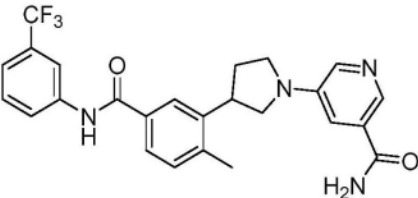
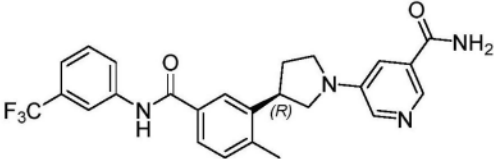
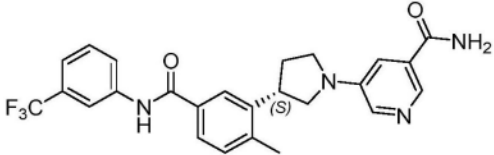
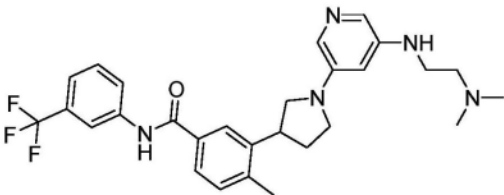
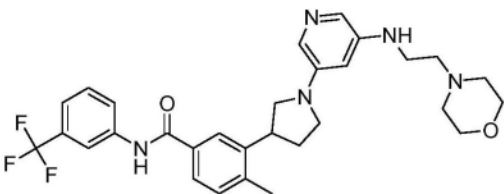
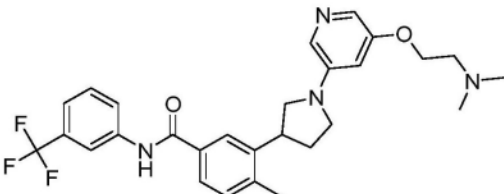
[0119]

实施例 N°	结构	化学名称
2		4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
3		3-(1-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
4		3-(1-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
5		4-甲基-3-(1-(5-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
6		4-甲基-3-(1-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0120]

7		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
8		4-甲基-3-(1-(5-吗啉代吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
9		N-(2-甲氧基乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
10		N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
11		4-甲基-3-(1-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
12		4-甲基-3-(1-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
13		3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

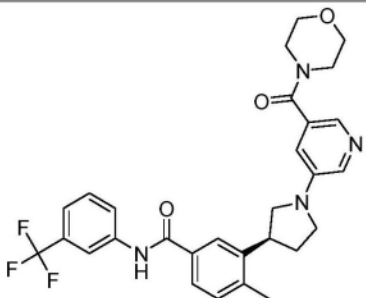
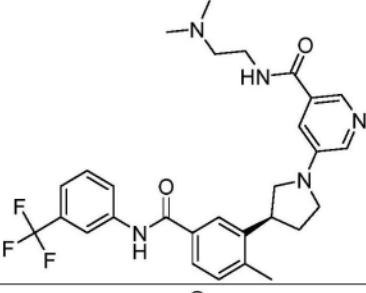
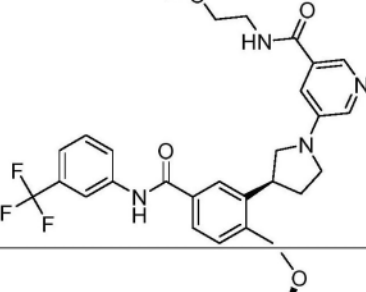
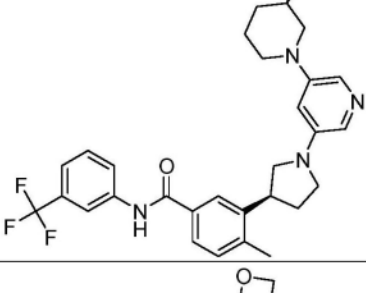
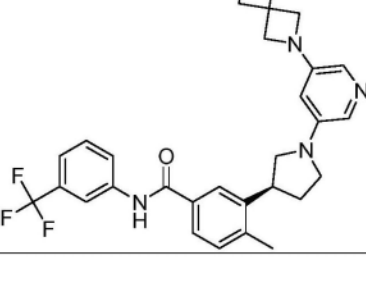
[0121]

15		(R)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
16		(S)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
17		5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲基)酰胺基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
18		(R)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲基)酰胺基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
19		(S)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲基)酰胺基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
21		3-(1-(5-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
22		4-甲基-3-(1-(5-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
23		3-(1-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0122]

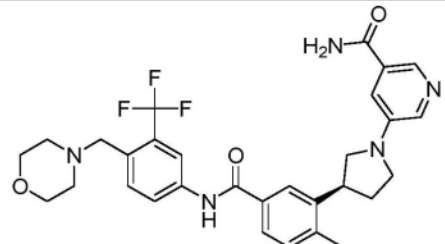
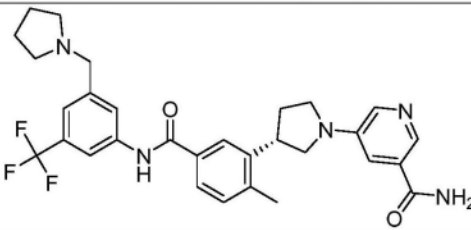
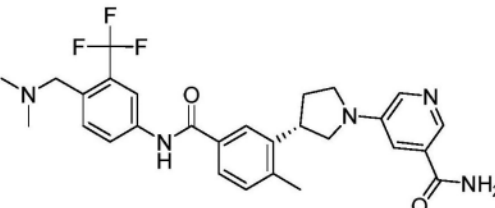
26		(S)-N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
28		(R)-N-甲基-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
30		(S)-3-(1-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
31		(S)-3-(1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
32		(S)-3-(1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0123]

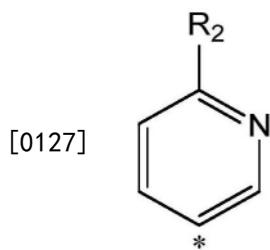
33		(S)-4-甲基-3-(1-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
34		(S)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
35		(S)-N-(2-甲氧基乙基)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
36		3-((S)-1-(5-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
37		(S)-3-(1-(5-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0124]

38		(S)-3-(1-(5-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
39		(S)-3-(1-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
40		(S)-3-(1-(5-乙酰氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
45		(S)-4-甲基-3-(1-(5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
46		(S)-3-(1-(5-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
52		(S)-4-甲基-3-(1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

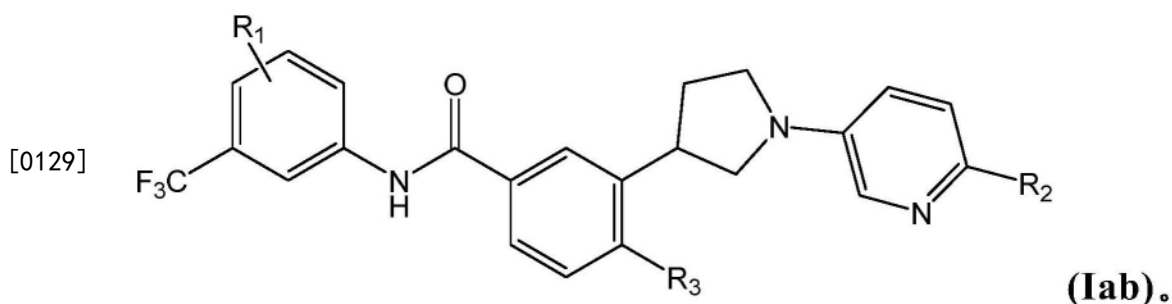
56		(S)-5-(3-(2-甲基-5-((4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
57		(S)-5-(3-(2-甲基-5-((3-(吡咯烷-1-基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺
58		(S)-5-(3-(5-((4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

[0126] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在并且A是A1b

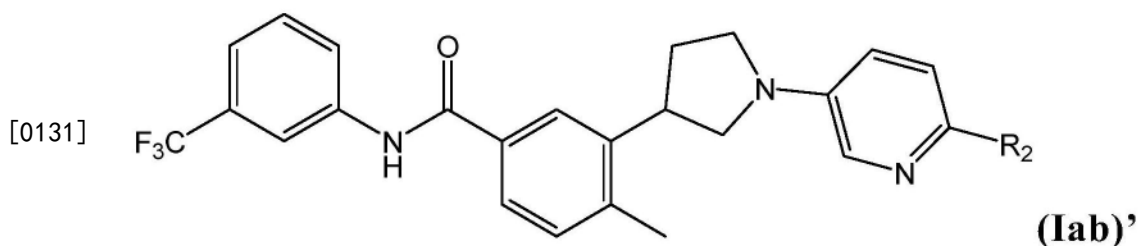


A1b

[0128] 所述化合物由式(Iab)表示



[0130] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式(Iab)化合物,其中R₁是氢并且R₃是甲基,所述化合物由式(Iab)'表示



[0132] 其中

[0133] R_2 是H或选自卤素原子, 氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $NR_A R_B$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基, 杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基取代;

[0134] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0135] R_B 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

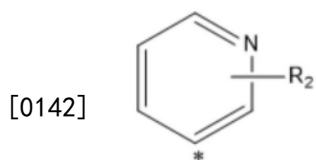
[0136] 及其药学上可接受的盐。

[0137] 最优选地, 本发明涉及至少一种列于下表1' 的式(Iab)化合物及其药学上的盐。如表5所示, 这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性。

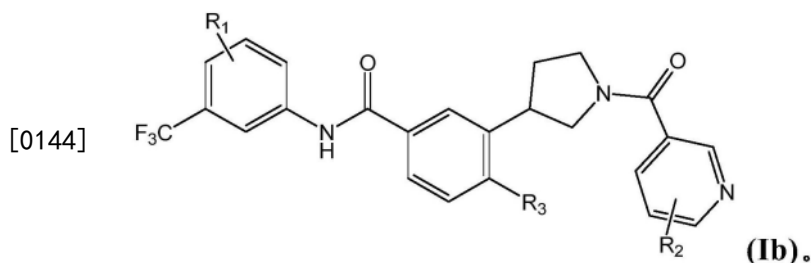
[0138] 表1': 式(Iab)化合物的列表

实施例 N°.	结构	化学名称
[0139] 44		(S)-4-甲基-3-(1-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
47		(S)-3-(1-(6-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
[0140] 50		(S)-3-(1-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
61		(S)-3-(1-(6-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

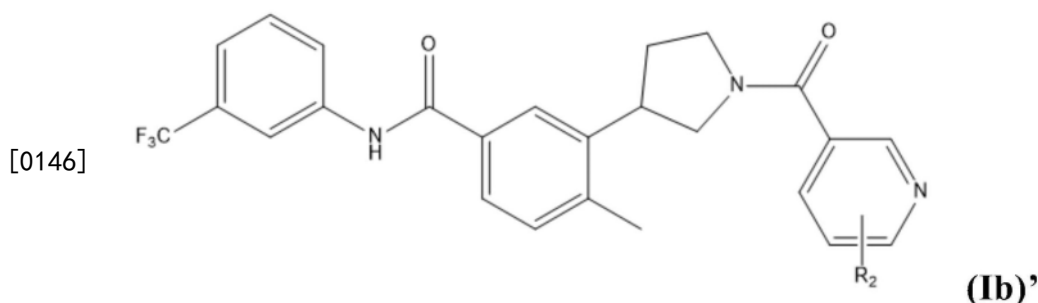
[0141] 在另一个优选实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中Y是 $-C(O)-$ 并且A是A1

**A1**

[0143] 所述化合物由式 (Ib) 表示



[0145] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式 (Ib) 化合物,其中R₁是氢并且R₃是甲基,所述化合物由式 (Ib)' 表示



[0147] 其中

[0148] R₂是H或选自卤素原子,氰基, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₆)烷基, -C(O)NH-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B, -C(O)NH-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -NHC(O)R_B, -O-(C₁-C₆)烷基, -NH-(C₁-C₆)亚烷基-OR_A, -C(O)NH-杂环烷基, 杂环烷基, -(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基和-O-(C₁-C₆)亚烷基-杂环烷基,其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

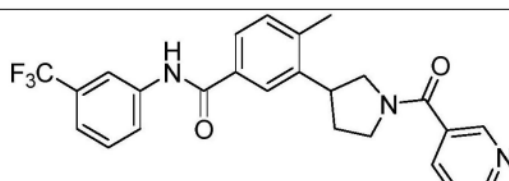
[0149] R_A是-(C₁-C₆)烷基;

[0150] R_B是-(C₁-C₆)烷基;

[0151] 及其药学上可接受的盐。

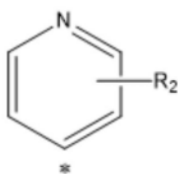
[0152] 最优选地,本发明涉及下表2中列出的式 (Ib) 化合物及其药学上可接受的盐。如表5所示,该化合物对DDR1和DDR2受体特别有活性。

[0153] 表2:式 (Ib) 化合物的列表

实施例 N°.	结构	化学名称
[0154] 14		4-甲基-3-(1-烟酰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

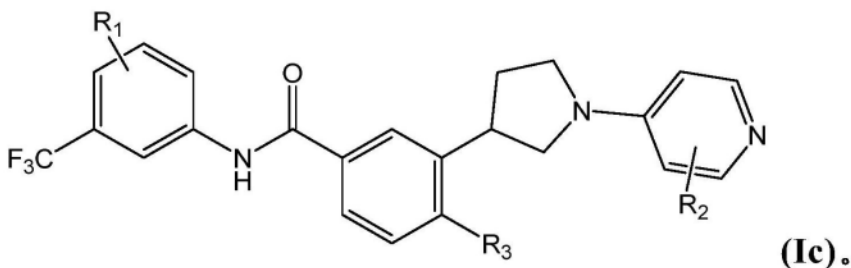
[0155] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物,其中Y不存在并且A是A2

[0156]

**A2**

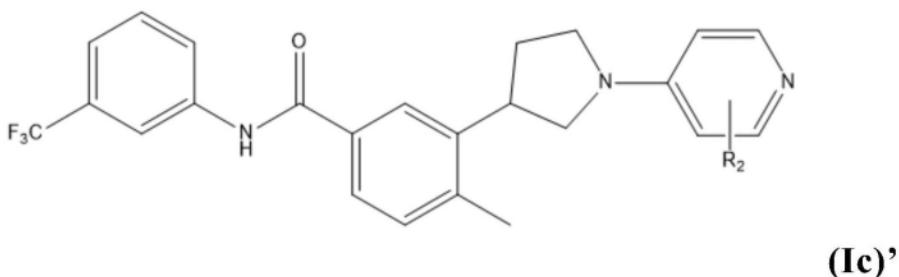
[0157] 所述化合物由式 (Ic) 表示

[0158]



[0159] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式 (Ic) 化合物,其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基,所述化合物由式 (Ic)' 表示

[0160]



[0161] 其中

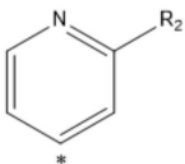
[0162] R_2 是H或选自卤素原子,氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $NR_A R_B$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基,杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基,其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

[0163] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;[0164] R_B 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

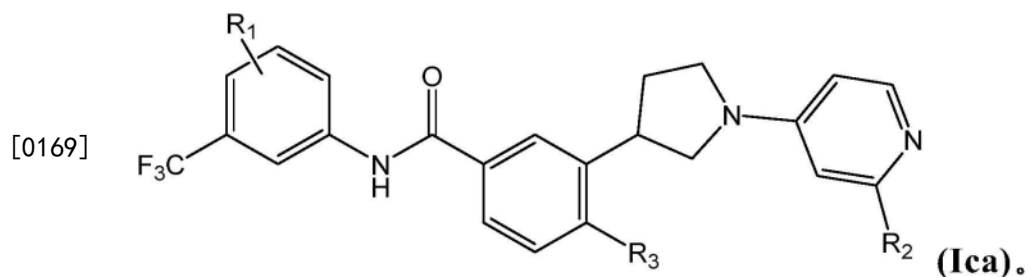
[0165] 及其药学上可接受的盐。

[0166] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式 (Ic) 化合物,其中A是A2a

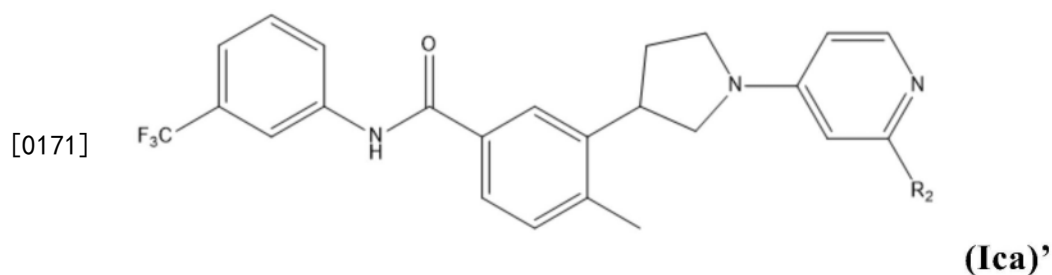
[0167]

**A2a**

[0168] 所述化合物由式 (Ica) 表示



[0170] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式 (Ica) 化合物,其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基,所述化合物由式 (Ica)' 表示



[0172] 其中

[0173] R_2 是H或选自卤素原子,氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基, $-NR_A R_B$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基- OR_A , $-C(O)NH$ -杂环烷基,杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基,其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

[0174] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0175] R_B 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0176] 及其药学上可接受的盐。

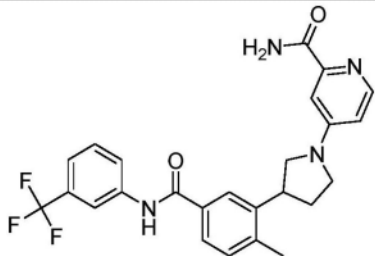
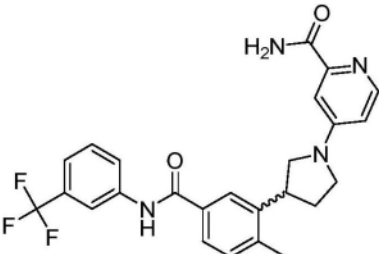
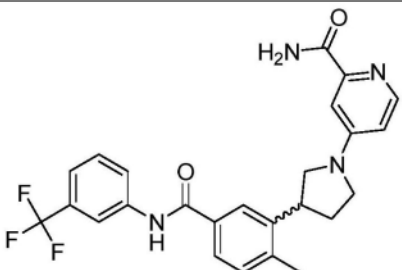
[0177] 在甚至更优选实施方案中,本发明涉及式 (Ica) 或 (Ica)' 化合物,其中 R_2 是H,N-甲基氨基甲酰基,氨基甲酰基,氰基或乙酰氨基。

[0178] 74最优选地,本发明涉及下表3中列出的至少一种式 (Ica) 化合物及其药学上可接受的盐。如表5所示,这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性。

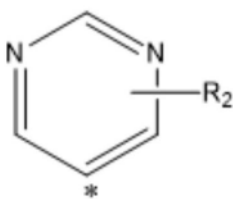
[0179] 表3: 式 (Ica) 化合物的列表

实施例 N°	结构	化学名称
1		N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺
24		3-(1-(2-氰基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
25		(S)-N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺
27		(R)-N-甲基-4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺
41		(S)-3-(1-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0180]

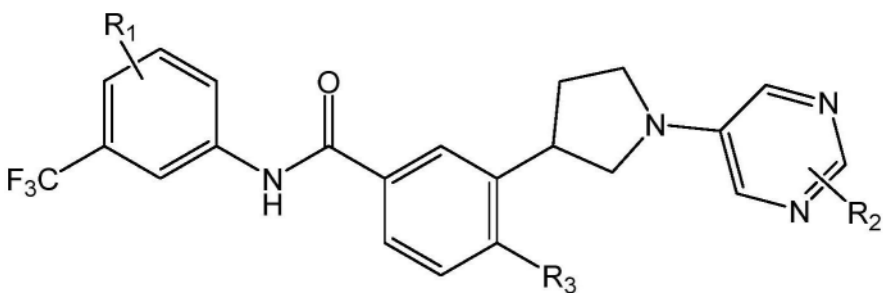
53		4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺
54		4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺 第一洗脱
55		4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺 第二洗脱

[0182] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在并且A是A3



A3

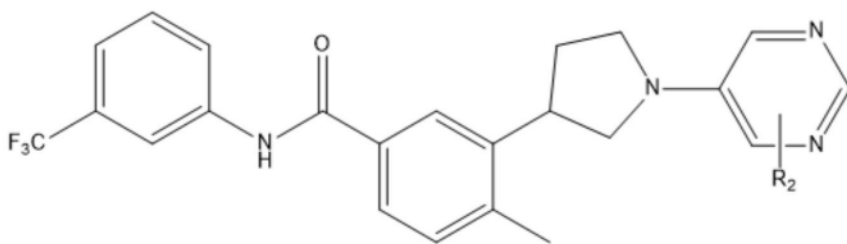
[0184] 所述化合物由式(Id)表示



(Id).

[0186] 在一个更优选实施方案中,本发明涉及式(Id)化合物,其中R₁是氢并且R₃是甲基,所述化合物由式(Id)'表示

[0187]



(Id)'

[0188] 其中

[0189] R_2 是H或选自卤素原子, 氰基, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 烷基, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基, $-NR_A R_B$, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基, $-OR_A$, $-NHC(O)R_B$, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-NH-(C_1-C_6)$ 亚烷基, $-OR_A$, $-C(O)NH$ -杂环烷基, 杂环烷基, $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-杂环烷基, 其中每个所述杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

[0190] R_A 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0191] R_B 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

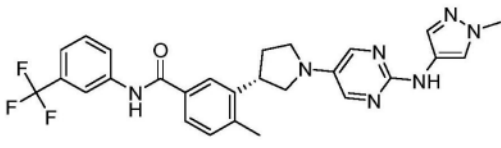
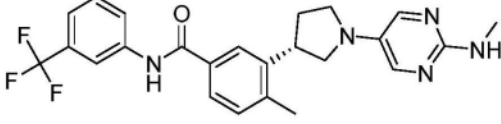
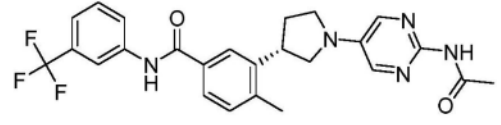
[0192] 及其药学上可接受的盐。

[0193] 最优选地, 本发明涉及下表4中列出的至少一种式 (Id) 化合物及其药学上可接受的盐。如表5所示, 这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性。

[0194] 表4: 式 (Id) 化合物的列表

[0195]

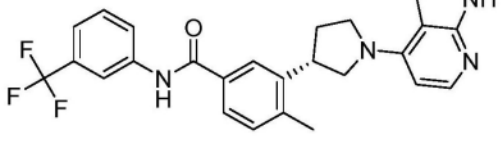
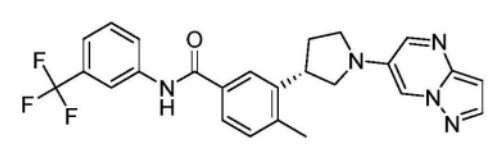
实施例 N°.	结构	化学名称
20		(S)-4-甲基-3-(1-(嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

48		(S)-4-甲基-3-(1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
[0196] 49		(S)-4-甲基-3-(1-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
51		(S)-3-(1-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0197] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中Y不存在并且A是被R₂取代的二环杂芳基,如上文所定义,其被称为式(Ie)化合物。

[0198] 更优选地,本发明涉及下表4a中列出的至少一种式(Ie)化合物及其药学上可接受的盐。如表5所示,这些化合物对受体DDR1和DDR2特别有活性。

[0199] 表4a: 式(Ie)化合物的列表

实施例 N°.	结构	化学名称
[0200] 42		(S)-3-(1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺
[0201] 43		(S)-4-甲基-3-(1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0202] 本发明化合物,包括上文列出的所有化合物,可以使用以下通用方法和过程或通过使用本领域普通技术人员容易获得的略微修改的方法由容易获得的原材料制备。尽管本申请中可能示出或描述了本发明的特定实施方案,但是本领域技术人员将认识到,本发明的所有实施方案或方面可以使用本申请中所述的方法或通过使用其他已知的方法、试剂和原材料来获得。当给出典型或优选的工艺条件(即反应温度,时间,反应物的摩尔比,溶剂,

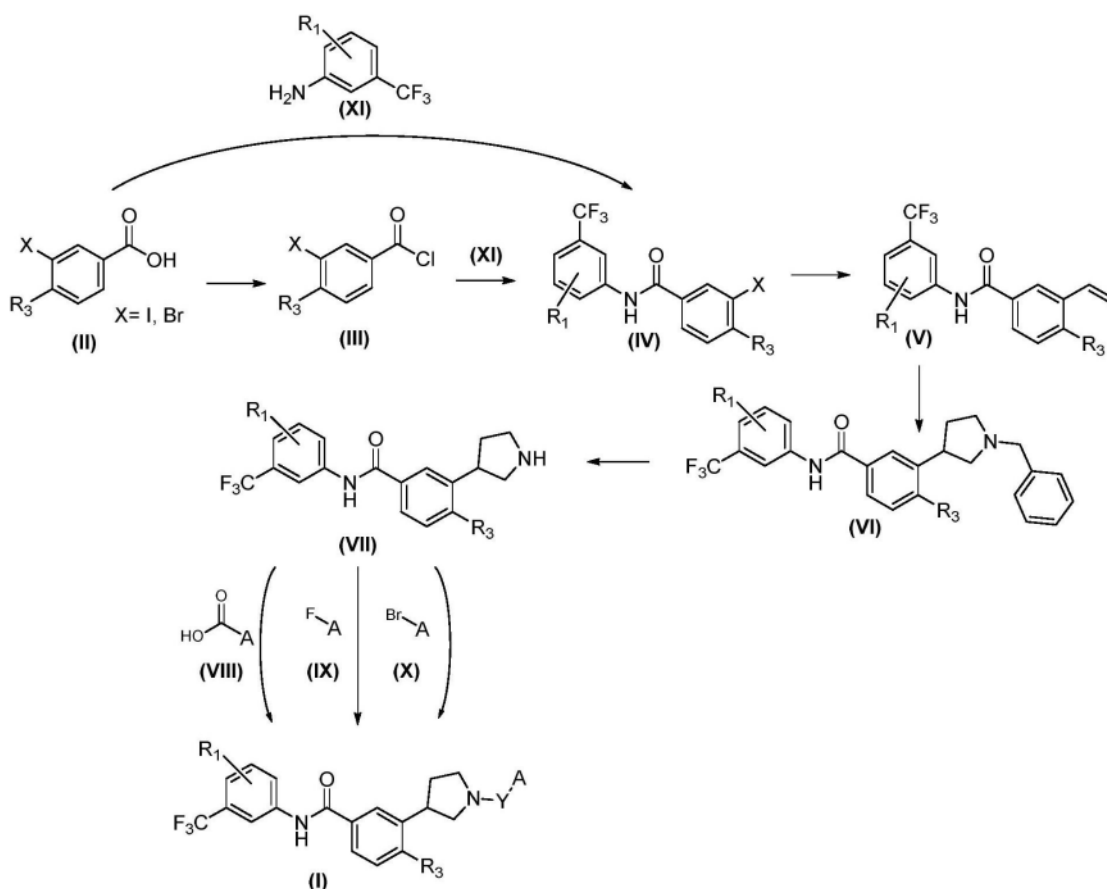
压力等)时,也可以使用其他工艺条件,另有说明的除外。虽然最优反应条件可以根据所用的特定反应物或溶剂的不同而变化,但是本领域技术人员可以通过常规优化方法容易地确定这些条件。因此,下述方法不应被视为限制可用于制备本发明化合物的合成方法的范围。

[0203] 在一些情况下,根据化学的一般原理(Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T.W. Greene, P.G.M. Wuts),当需要掩蔽或保护敏感或反应性部分时,可以使用通常已知的保护基(PG)。

[0204] 式(I)化合物可以根据如下文所述的方案1至5来制备,其提供了用于制备所有实施例的至少一种非限制性合成路线。

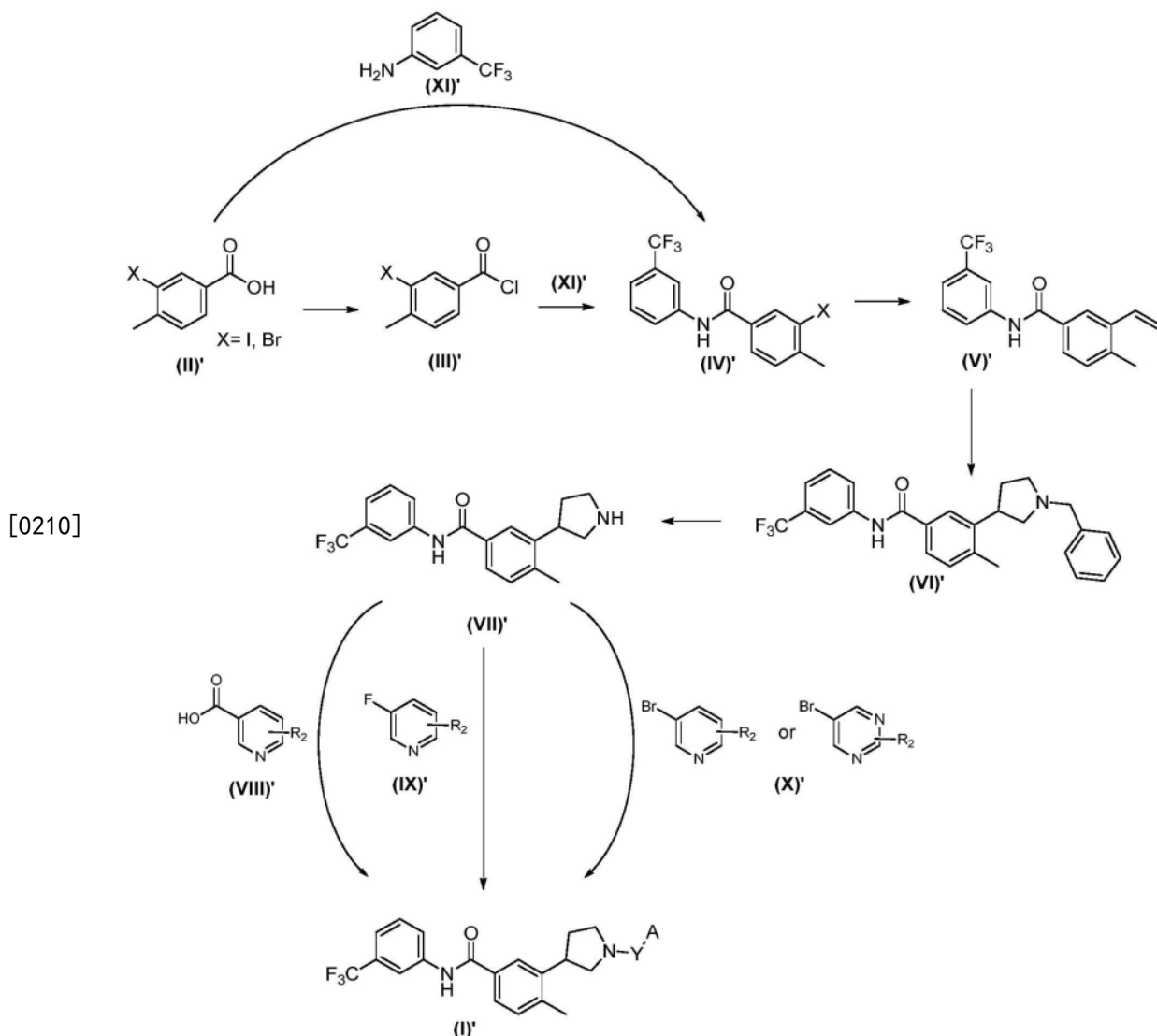
[0205] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物可以如方案1中所述由市售的化合物(II)起始而制备。

[0206] 方案1



[0208] 在一个优选实施方案中,由如上文所定义的式(I)'表示的其中 R_1 是氢并且 R_3 是甲基的式(I)化合物可以如方案2中所述由市售的化合物(II)'起始而制备。

[0209] 方案2



[0211] 式(IV)或(IV)'化合物可以分别由式(II)或(II)'化合物制备,通过使用草酰氯或亚硫酰氯在合适的溶剂例如DMF或DCM中将其转化为酰氯(III)或(III)',并随后使用合适的碱例如DIPEA在合适的溶剂例如DCM中在室温下与芳基胺(XI)或(XI)'进行酰胺偶联来进行。在一种不同的方法中,式(IV)或(IV)'化合物可以通过在合适的酰胺偶联反应条件下由式(II)或(II)'化合物起始的一步合成来制备。例如,式(II)或(II)'化合物和芳基胺(XI)或(XI)'可以在活化剂例如HATU或TBTU存在下与有机碱例如DIPEA或TEA在合适的有机溶剂例如DCM或DMF中且在通常室温左右的温度下反应几小时至过夜的时间。

[0212] 可以由式(IV)或(IV)'化合物通过离去基团X上的钯催化的交叉偶联获得式(V)或(V)'化合物,其中X可以是溴化物或碘化物。例如,该反应可以通过使式(IV)或(IV)'化合物与三氟(乙烯基)硼酸钾按照经典的Suzuki方法,在合适的有机溶剂例如二噁烷或THF中,在无机碱例如 K_2PO_4 或 Cs_2CO_3 存在下,使用合适的钯催化体系例如 $Pd_2(dppf)Cl_2$ 或另一种钯源/膦基配体,在高温(约100℃)下反应几小时来进行。

[0213] 1,3-偶极环加成可以通过使式(V)或(V)'的 α,β -不饱和化合物与1,3-偶极或合适的前体例如偶氮甲碱叶立德例如N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺在酸催化例如TFA催化下在溶剂例如二噁烷中反应来进行。式(VI)或(VI)'化合物可以通过在氢

气氛典型地7-10bar下,在合适的催化剂例如Pd/C存在下,在合适的溶剂例如但不限于EtOH或MeOH中,在室温至60°C的温度下还原几小时而转化为式(VII)或(VII)'的脱苄基化合物。

[0214] 其中Y是-C(O)-的式(I)或(I)'化合物可以使用一步合成来制备,该合成是由式(VII)或(VII)'化合物和式(VIII)或(VIII)'的羧酸化合物起始,在合适的酰胺偶联反应条件下,在活化剂例如HATU或TBTU存在下,使用有机碱例如DIPEA或TEA,在合适的有机溶剂例如DCM或DMF中,在通常室温左右的温度下,在几个小时到过夜的时间内来进行。

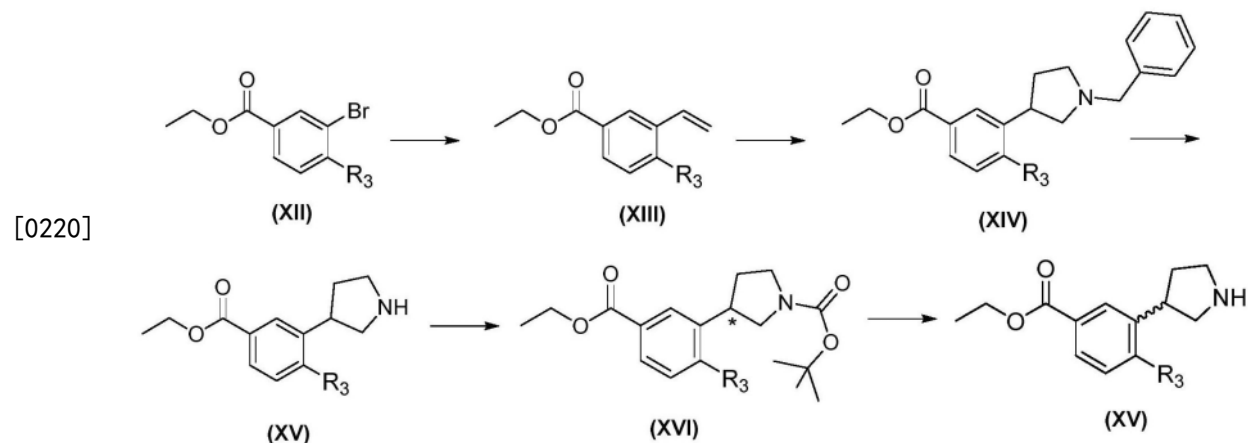
[0215] 不同的是, (VII)或(VII)'化合物可以转化为其中Y不存在的式(I)或(I)'化合物,通过进行Buchwald交叉偶联反应,使用(X)或(X)'的溴化物化合物,在合适的有机溶剂例如二噁烷或甲苯或DMA中,在无机碱例如K₂PO₄或Cs₂CO₃存在下,与合适的钯催化体系例如Pd(dba)₂/RuPhos或另一种钯源/膦基配体在100至150°C的可变温度下反应几个小时至过夜的时间来进行。

[0216] 在一种不同的方法中,式(VII)或(VII)'化合物可以转化为其中Y不存在的式(I)或(I)'化合物,通过进行亲核芳族取代,使用式(IX)或(IX)'的氟化物化合物,在合适的有机溶剂例如DMSO中,在无机碱例如Cs₂CO₃或K₂CO₃存在下,在80至110°C的可变温度下反应几小时至过夜的时间来进行。

[0217] 在本说明书中,式(I)'化合物是式(I)化合物的一个实施方案。类似地,式(II)'或(III)'或(IV)'或(V)'或(VI)'或(VII)'或(VIII)'或(IX)'或(X)'化合物分别是式(II)或(III)或(IV)或(V)或(VI)或(VII)或(VIII)或(IX)或(X)化合物的一个实施方案。

[0218] 式(I)或(I)'化合物包含一个立体异构源(stereogenic)中心,它是与苯基部分相连的吡咯烷环的碳原子。分别根据方案1或2中描述的方法制备的式(I)或(I)'化合物以外消旋混合物的形式提供。式(VI)或(VI)'和式(VII)或(VII)'的中间体化合物以外消旋混合物的形式提供。外消旋混合物的分离可以通过手性拆分方法例如手性纯化来实现。式(I)或(I)'化合物的两种单一对映异构体及其外消旋混合物都包括在本发明的范围内。

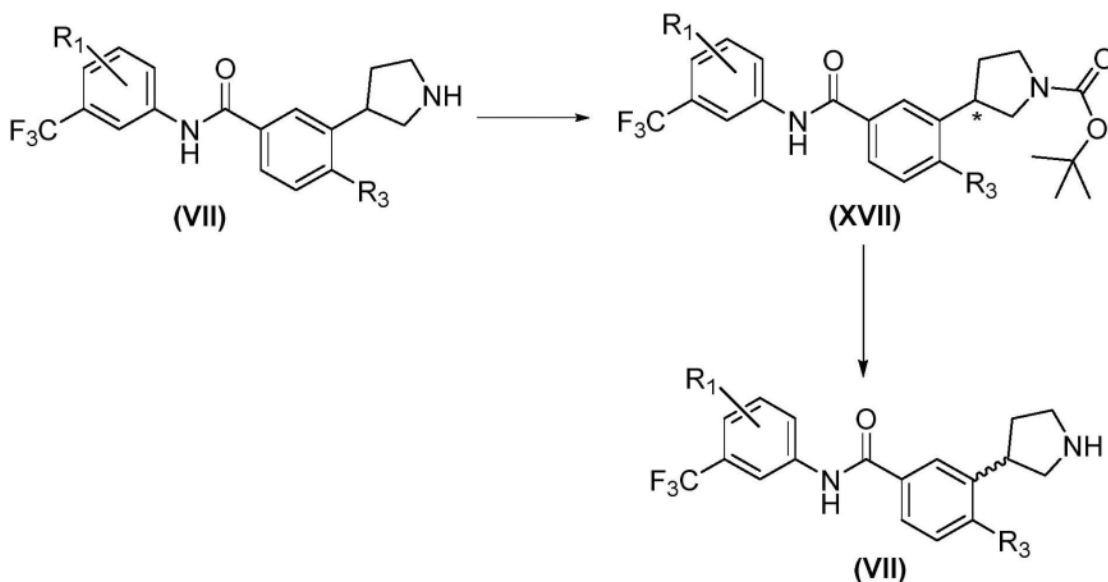
[0219] 方案3



[0221] 在一种不同的方法中,如方案3所示,式(XV)的中间体化合物可以通过由市售的式(XII)化合物起始而获得。式(XIII)化合物可以通过钯催化的交叉偶联反应由式(XII)化合物来制备。该反应可以通过使式(XII)化合物与三氟(乙烯基)硼酸钾按照经典的Suzuki方法,在合适的有机溶剂例如二噁烷中,在无机碱例如Cs₂CO₃存在下,使用合适的钯催化体系

例如 $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2$,在高温(约 100°C)下反应几小时来进行。1,3-偶极环加成可以通过使式(XIII)的 α,β -不饱和化合物与1,3-偶极或合适的前体例如偶氮甲碱叶立德例如N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺在酸催化例如TFA催化下在合适的溶剂例如二噁烷中反应来进行。所得式(XIV)化合物可以通过在氢气气氛典型地4bar下,在合适的催化剂例如Pd/C存在下,在合适的溶剂例如但不限于EtOH中,在室温至 60°C 的温度下还原几小时而转化为式(XV)的脱苄基化合物。Boc保护的式(XVI)化合物可以通过使式(XV)化合物与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下使用有机碱例如TEA在合适的溶剂例如DCM中反应来制备。式(XIV)、(XV)和(XVI)化合物以外消旋混合物的形式提供(在方案中用实心键表示)。在方案3中的式(XVI)化合物中,立体异构源中心,即与苄基部分连接的吡咯烷环的碳原子,用*表示。式(XVI)化合物的外消旋混合物的分离通过手性拆分方法例如手性纯化来实现,得到单一对映异构体形式的式(XVI)化合物(方案3中未描述)。然后,通过在外消旋条件例如酸性条件下例如通过使用有机酸例如TFA除去Boc保护基,可以由式(XVI)化合物的单一对映异构体获得单一对映异构体形式的式(XV)化合物(在方案3中用波浪键描述)。

[0222] 方案4

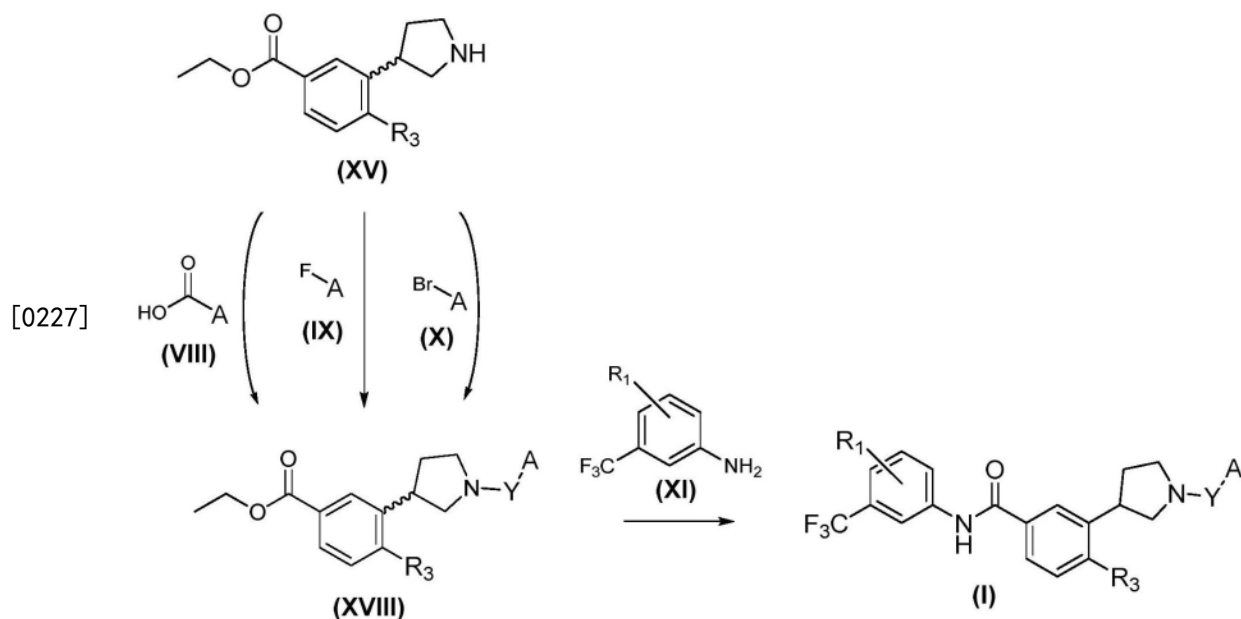


[0223]

[0224] 类似地,如方案4所示,式(XVII)化合物可以通过使式(VII)化合物与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下使用有机碱例如TEA在合适的溶剂例如DCM中反应来制备。式(XVII)化合物以外消旋混合物的形式提供(在方案中使用实心键描述)。式(XVII)化合物的外消旋混合物的分离通过手性拆分方法例如手性纯化来实现,得到单一对映异构体形式的式(XVII)化合物(未在方案3中描述)。然后,通过在外消旋条件例如酸性条件下例如通过使用有机酸例如TFA除去Boc保护基,可以由式(XVII)化合物的单一对映异构体获得单一对映异构体形式的式(VII)化合物(在方案4中用波浪键描述)。

[0225] 然后,单一对映异构体形式的式(I)化合物或式(I)'化合物可以通过由如上所述以及分别如方案3和方案4中所示获得的式(XV)的中间体化合物的单一对映异构体或式(VII)的中间体化合物的单一对映异构体起始来获得。

[0226] 方案5



[0228] 类似于方案1所述,式(XV)的中间体化合物的单一对映异构体可以分别与式(VIII)的羧酸化合物或式(IX)的氟化物化合物或式(X)的溴化物化合物在上述条件下反应,得到单一对映异构体形式的式(XVIII)化合物。作为最后一步,式(XVIII)化合物与合适的式(XI)的芳基胺在强碱例如BuLi、LiHMDS或LDA存在下,在合适的溶剂例如THF中进行转酰胺基反应,得到单一对映异构体形式的式(I)化合物。

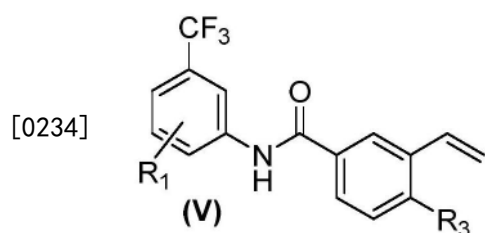
[0229] 在一种不同的方法中,单一对映异构体形式的式(I)化合物可以由式(VII)化合物的单一对映异构体与式(VIII)的羧酸化合物或式(IX)的氟化物或式(X)的溴化物在参考方案1所述的条件下反应来获得。

[0230] 式(I)化合物可以进一步反应,将官能团转化为不同的官能团,从而获得另一种式(I)化合物。例如,腈或氰基基团可在合适的有机溶剂例如DMSO中在过氧化物如过氧化氢存在下转化为酰胺基团(参见例如由实施例4起始的实施例17的制备)。

[0231] 在一种不同的方法中,官能团向不同官能团的转化可以作为中间步骤进行,例如在根据方案5并且涉及式(XVII)的中间体化合物的式(I)化合物的制备中。在官能团的这种转化之后,作为最后一步,式(XVII)化合物可以与合适的式(XI)的芳基胺进行转酰胺基反应,从而提供式(I)化合物。

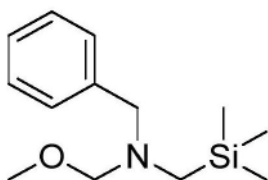
[0232] 因此,本发明提供了制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0233] a) 使式(V)化合物



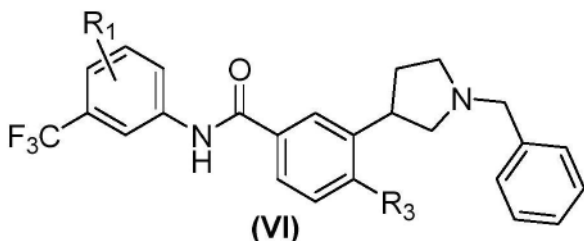
[0235] 与N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺

[0236]



[0237] 在酸催化下在溶剂存在下反应,以获得式 (VI) 化合物

[0238]

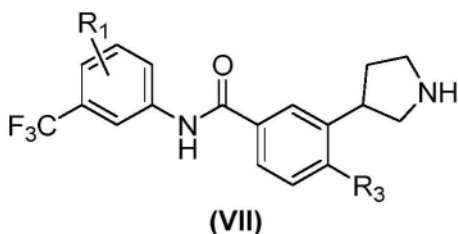


[0239] 其中R1和R3如上文所定义,并且将式 (VI) 化合物转化为式 (I) 化合物。

[0240] 在一个优选实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0241] a) 裂解式 (VI) 化合物的苄基,以获得式 (VII) 化合物:

[0242]

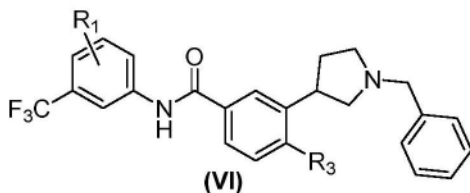


[0243] 其通过在氢气气氛中在Pd催化剂存在下的还原来进行;和

[0244] b) 使式 (VII) 化合物与式 (VIII) 的羧酸化合物或式 (IX) 的氟化物化合物或式 (X) 的溴化物化合物反应,以获得式 (I) 化合物。

[0245] 因此,本发明提供式 (VI) 化合物,

[0246]

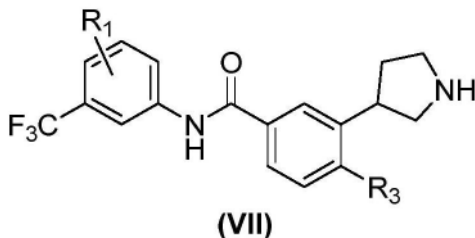


[0247] 其中R1和R3如上文所定义。

[0248] 本发明还提供了如上文所定义的式 (VI) 化合物在式 (I) 化合物的制备中的用途。

[0249] 本发明还提供式 (VII) 化合物,

[0250]



[0251] 其中R1和R3如上文所定义。

[0252] 本发明还提供了如上文所定义的式 (VII) 化合物在式 (I) 化合物的制备中的用途。

[0253] 因此,本发明提供了如上文所定义的式 (VI) 化合物和/或式 (VII) 化合物在式 (I)

化合物的制备中的用途。

[0254] 令人惊讶地发现,本发明的式(I)化合物有效地抑制受体DDR1和DDR2二者。有利地,受体DDR1和DDR2的抑制可以导致其中涉及DDR受体的疾病或病症的有效治疗。

[0255] 在这方面,现已发现,如本实验部分中所示,本发明的式(I)化合物具有以对DDR1和DDR2的抑制常数 K_i 表示的60至25nM的拮抗剂药物效力。优选地,本发明化合物具有的对DDR1和DDR2的 K_i 为25至10nM。甚至更优选地,本发明化合物具有的对DDR1和DDR2的 K_i 低于10nM。

[0256] 在一个方面,本发明涉及用作药物的根据以上公开的任何实施方案的式(I)化合物。

[0257] 在一个优选实施方案中,本发明涉及用于治疗与DDR失调相关的疾病、障碍或病症的式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0258] 在另一个方面,本发明涉及如上所述的式(I)化合物及其药学上可接受的盐在制备用于治疗与DDR失调相关的疾病的药物中的用途。

[0259] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗与DDR受体机制相关的疾病、障碍或病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个更优选实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其可用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

[0260] 如本申请中所用,术语“纤维化”或“纤维化病症”是指与细胞和/或纤连蛋白和/或胶原蛋白的异常蓄积和/或成纤维细胞募集增加相关的病症,并且包括且不限于个体器官或组织如心脏,肾,肝,关节,肺,胸膜组织,腹膜组织,皮肤,角膜,视网膜,肌肉骨骼和消化道的纤维化。

[0261] 优选地,如上所述的式(I)化合物可用于治疗和/或预防纤维化,例如肺纤维化,特发性肺纤维化(IPF),肝纤维化,肾纤维化,眼纤维化,心脏纤维化,动脉纤维化和系统性硬化症。

[0262] 更优选地,如上所述的式(I)化合物可用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。

[0263] 在一个方面,本发明还涉及用于预防和/或治疗与DDR受体机制相关的疾病的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的如上所述的式(I)化合物。

[0264] 在另一个方面,本发明涉及如上所述的式(I)化合物用于治疗与DDR受体机制相关的病症的用途。

[0265] 在另一个方面,本发明涉及如上所述的式(I)化合物在制备用于治疗与DDR受体机制相关的病症的药物中的用途。

[0266] 在另一个方面,本发明涉及用于预防和/或治疗与DDR受体1和受体2失调相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的如上所述的式(I)化合物。

[0267] 在另一个方面,本发明涉及如上所述的式(I)化合物用于治疗与DDR受体1和受体2失调相关的疾病、障碍或病症的用途。

[0268] 如本申请中所用,关于式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其他药物-活性剂的“安全和有效的量”意指足以治疗患者病症但低以足够避免严重副作用的化合物的量,并且其仍然可以由本领域技术人员通过常规方法确定。

[0269] 式(I)化合物可以一次施用或根据给药方案施用,其中,在给定的一段时间期限内以不同的时间间隔施用多个剂量。典型的日剂量可以根据所选择的施用途径的不同而变化。

[0270] 本发明还涉及药物组合物,其包含与至少一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的根据其任一实施方案的式(I)化合物。

[0271] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的药物组合物,所述载体或赋形剂例如在Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A中所述的那些。

[0272] 本发明化合物及其药物组合物的施用可以根据患者需要完成,例如通过口服,鼻内,肠胃外(皮下,静脉内,肌内,胸骨内和通过输注)和通过吸入。

[0273] 优选地,本发明化合物通过口服或吸入施用。

[0274] 在一个优选实施方案中,包含式(I)化合物的药物组合物为固体口服剂型,例如片剂,软胶囊,胶囊,胶囊形片剂,颗粒,锭剂和散装粉末。

[0275] 在一个实施方案中,包含式(I)化合物的药物组合物为片剂。

[0276] 本发明化合物可以单独施用或与各种药学上可接受的载体,稀释剂(例如蔗糖,甘露糖醇,乳糖,淀粉)和已知的赋形剂组合施用,所述赋形剂包括助悬剂,增溶剂,缓冲剂,粘合剂,崩解剂,防腐剂,着色剂,矫味剂,润滑剂等。

[0277] 在另一个实施方案中,包含式(I)化合物的药物组合物为液体口服剂型,例如水溶液和非水溶液,乳剂,混悬剂,糖浆剂和酏剂。此类液体剂型还可以包含合适的已知惰性稀释剂(例如水)和合适的已知赋形剂(例如防腐剂,润湿剂,甜味剂,调味剂)以及用于乳化和/或悬浮本发明化合物的试剂。

[0278] 在另一个实施方案中,包含式(I)化合物的药物组合物为可吸入制剂,例如可吸入粉末,含抛射剂的计量气雾剂或不含抛射剂的可吸入制剂。

[0279] 对于作为干粉施用,可以使用现有技术已知的单剂量或多剂量吸入器。在这种情况下,可以将粉末填充在明胶,塑料或其他胶囊,药筒或泡罩包装中或储存器中。

[0280] 可以将对本发明化合物呈化学惰性的稀释剂或载体,例如乳糖或适于改善可吸入分数的任何其他添加剂加到粉末状的本发明化合物中。

[0281] 包含抛射剂气体如氢氟烷烃的吸入气雾剂可以包含溶液或分散形式的本发明化合物。抛射剂驱动的制剂还可以包含其他成分,例如共溶剂,稳定剂和任选的其他赋形剂。

[0282] 包含本发明化合物的不含抛射剂的可吸入制剂可以是在水,醇或水醇介质中的溶液或混悬液的形式,并且它们可以通过现有技术已知的喷射或超声雾化器或通过软雾雾化器递送。

[0283] 本发明化合物可以作为唯一的活性剂或与其他药物活性成分组合施用。

[0284] 本发明化合物的剂量取决于多种因素,其中包括待治疗的具体疾病,症状的严重程度,施用途径等。

[0285] 本发明还涉及包含药物组合物的装置,该药物组合物包含根据本发明的式(I)化合物,该装置呈单剂量或多剂量干粉吸入器或定量吸入器的形式。

[0286] 上文对于式(I)化合物所述的所有优选基团或实施方案可以彼此组合,并且必要的调整也可以彼此适用。

[0287] 本申请中描述的本发明的各方面通过以下实施例进行说明,这些实施例并不意味着以任何方式限制本发明。

[0288] 实验部分

[0289] 化合物的化学名称使用PerkinElmer ChemDraw Professional19.1.1.21的Structure To Name Place IUPAC Name产生。在实验部分中没有描述其合成的所有试剂或者是市售的,或者是已知的化合物,或者可以由本领域技术人员通过已知的方法由已知的化合物形成。

[0290] 在随后的方法中,一些原材料通过“中间体”或“实施例”编号进行识别,并标明步骤编号。这仅为本领域化学家提供帮助。

[0291] “相似的”或“类似的”方法是指这种方法可以包括微小的变化,例如反应温度,试剂/溶剂量,反应时间,后处理条件或色谱纯化条件。

[0292] 缩写

[0293] TEA=三乙胺;CV=柱体积;DMF=二甲基甲酰胺;DMA=二甲基乙酰胺;Et₂O=乙醚;THF=四氢呋喃;DCM=二氯甲烷;ACN=乙腈;MeOH=甲醇;EtOH=乙醇;tBu=叔丁基;EtOAc=乙酸乙酯;Boc=叔丁氧基羰基;rt/RT=室温;LC-MS=液相色谱法/质谱法;MW=微波;SCX=固体阳离子交换;DMSO-d₆=氘代二甲亚砜;SFC=超临界流体色谱法;CDCl₃=氘代氯仿;NMR=核磁共振;DIPEA=二异丙基乙胺;HCOOH=甲酸;TBTU=O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐;UPLC=超高效液相色谱法;Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);RuPhos=2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯;BINAP=2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘;t_R=保留时间;Pd(dba)₂=双(二亚苄基丙酮)钯(0);STAB=三乙氧基硼氢化钠;AcOH=乙酸;FCC=快速柱色谱法;SM=原材料;eq.=当量;ee=对映异构体过量;h=小时;min=分钟;Pd-171=RuPhos Pd(巴豆基)Cl;Pd-170=Pd(巴豆基)(XPhos)Cl;XPhos=2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;XPhos Pd G3=甲磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);H₂O₂=过氧化氢。

[0294] 通用实验细节

[0295] NMR表征:

[0296] 在400MHZ(质子频率)下操作的Varian MR-400光谱仪(配备有:用于反向检测的自屏蔽Z梯度线圈5mm 1H/nX宽带探头,氘数字锁定通道单元,具有发射器偏移频移的正交数字检测单元)上记录¹H NMR光谱。化学位移报告为相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的以ppm计的δ值。偶合常数(J值)以赫兹(Hz)给出,并且使用以下缩写报告多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,dd=双重双重峰,dt=双重三重峰,m=多重峰,br=宽峰,nd=未测定)。

[0297] LC/UV/MS分析方法

[0298] 估计LC/MS保留时间受到±0.5min的实验误差影响。

[0299] 方法1:Acquity CSH C18柱,50mm x 2.1mm 1.7μm,保持在40℃;流动相:洗脱剂B(MeCN/水95:5+0.05%HCOOH)在洗脱剂A(水/MeCN 95:5+0.05%HCOOH)中,从1%至99.9%,在1.5min内。流速:1mL/min。波长:210-400nm DAD.UPLC+WatersTMPDA+WatersTMQDA。

[0300] 方法2:Acquity CSH C18柱,50mm x 2.1mm 1.7μm,保持在40℃;流动相:洗脱剂B

(MeCN/水95:5+0.05% HCOOH) 在洗脱剂A (水/MeCN 95:5+0.05% HCOOH) 中,从1%至99.9%,在3.5min内。流速:1mL/min。波长:210-400nm DAD。UPLC+WatersTMPDA+WatersTMQDA。

[0301] 方法3:WatersTMAcquity QSM, Acquity UPLC CSH C18柱, 50mm x 2.1mm 1.7 μm , 保持在50℃; 流动相:洗脱剂A (HCOONH_4 0.025M pH 3), 洗脱剂B (ACN+0.1%FA)。梯度模式:从0至5.50min洗脱剂B从20%增加至80%,从5.50至7.50min保持在80%,从7.50至8min从80%减少至20%,并且从8min其保持在20%直到10min结束。流速:0.35mL/min。波长:210-400nm DAD。UPLC+WatersTMPDA+Xevo TQS MS仪器。

[0302] 方法4:WatersTMAcquity QSM, Kinetex C8柱, 100mm x 2.1mm 1.7 μm , 保持在55℃; 流动相:洗脱剂A (HCOONH_4 0.025M pH 3), 洗脱剂B (ACN+0.1%FA)。梯度模式:从0至3min洗脱剂B从1%增加至30%,从3至6.50min从30%增加至50%,从6.50至7.50min从50%增加至80%,从7.50至8min保持在80%,从8至8.10min从80%减少至1%,并且从8.10min其保持在1%直到10min结束。流速:0.5mL/min。波长:210-400nm PAD。UPLC+WatersTMPDA+Xevo TQS MS仪器。

[0303] 手性超临界流体色谱法 (SFC) 分离方案

[0304] 化合物的非对映异构体分离通过使用Gilson制备型LC系统的超临界流体色谱法 (SFC) 来实现。

[0305] 或者,使用WatersTMThar Prep100制备型SFC系统 (P200 CO_2 泵、2545改性剂泵、2998UV/VIS检测器、带堆叠进样模块 (Stacked Injection Module) 的2767液体处理器) 通过超临界流体色谱法 (SFC) 来实现化合物的非对映异构体分离。

[0306] 从重构的最终样品中分析了两种对映异构体。

[0307] 超临界流体色谱法-质谱法分析条件

[0308] 方法5:SFC-MS在Gilson制备型LC系统上进行 (Gilson泵-333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6位置), 使用Reprosil AMS (20mm x 250mm, 5 μm) 柱, 等度运行 (20:80MeOH: CO_2 (0.2% v/v NH_3), 流速50mL/min, BPR 100BarG, 检测器波长210nm, 注射体积1500 μL (213mg), 40℃柱温度。

[0309] 方法6:SFC-MS在Gilson制备型LC系统上进行, 使用AMS (4.6mm x 250mm, 5 μm) 柱, 等度运行 (20:80MeOH: CO_2 (0.2% v/v NH_3), 检测器波长210-400nm, 注射体积1.0 μL , BPR 125BarG, 4mL/min, 40n℃柱温度。

[0310] 方法7:Acquity BEH C18 (2.1mm x 50mm, 1.7 μm), 保持在60℃; 流速1.0mL/min; 检测器波长220-300nm; 注射体积1.0 μL ; 流动相洗脱剂B MeCN, 洗脱剂A水 (0.1% v/v TFA), 从2%至98%, 在2min内。流速:1mL/min。波长:220-300nm。

[0311] 方法8:Acquity UPLC BEH Shield RP18柱, 100x2.1mm, 1.72 μm (加保护柱), 保持在40℃。流动相:MeCN在水中+10nM碳酸氢铵, 在5.6min内从5%至95%。流速:0.4mL/min。波长:210-400nm DAD。UPLC+WatersTMDAD+WatersTMSQD2, 单四极杆UPLC-MS。

[0312] 方法9:Acquity UPLC HSS C18柱, 100x2.1mm, 1.8 μm (加保护柱), 保持在40℃。流动相:MeCN (0.1% 甲酸) 在水 (0.1% 甲酸) 中, 在5.6min内从5%至95%。流速:0.4mL/min。波长:210-400nm DAD。UPLC+WatersTMDAD+WatersTMSQD2, 单四极杆UPLC-MS。

[0313] 方法10:SFC-MS在具有WatersTMSQD的WatersTM/Thar SFC系统上进行, 使用LUX Cellulose-1 (20x250mm, 5 μm) 柱, 等度运行 (50:50异丙醇 (NH_4OH 0.1%): CO_2), 流速100mL/

min, 120bar, 40℃柱温度, DAD波长265nm。

[0314] 方法11: SFC-MS在Gilson制备型LC系统上进行(Gilson泵-333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6位置), 使用Chiralcel OD-H(30mm x 250mm, 5μm)柱, 等度运行(10:90 MeOH:CO₂), 流速180mL/min, BPR 120BarG, 检测器波长237nm, 注射体积1500μL (135mg), 40℃柱温度。

[0315] 方法12: SFC-MS在Gilson制备型LC系统上进行, 使用Lux C1(4.6mm x 250mm, 5μm)柱, 等度运行(20:80 MeOH(0.2% v/v NH₃):CO₂), 检测器波长210-400nm, 注射体积1.0mL, BPR 125BarG, 流速4mL/min, 40℃柱温度。

[0316] 方法13: WatersTM Acquity CSH UPLC柱, 2.1x50mm, 1.7μm, 保持在40℃。流动相: MeCN(0.1%甲酸)在水(0.1%甲酸)中, 从3%至99%, 在1.5min内; 流速: 1.0mL/min; 波长: 200-400nm DAD。Acquity H-Class UPLC, 具有PDA检测器和QDa质谱仪。

[0317] 方法14: Acquity BEH UPLC柱, 2.1x50mm, 1.7μm, 保持在40℃。流动相: MeCN(0.03%氨)在水(0.03%氨)中, 在1.5min内从8%至97%; 流速: 0.8mL/min; 波长: 210-400nm DAD。具有PDA检测器的Acquity H-Class UPLC和QDa。

[0318] IR和VCD光谱法方案

[0319] 用振动圆二色性(VCD)光谱法测定了3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的两种对映异构体的立体化学。通过对比由实验获得的VCD光谱和由计算模拟的光谱, 可以确信地指定对映异构体对的绝对构型, 而无需事先知道它们的相对立体化学。IR光谱用于帮助指定相对立体化学。IR和VCD差异光谱进一步确认了两种对映异构体的指认。

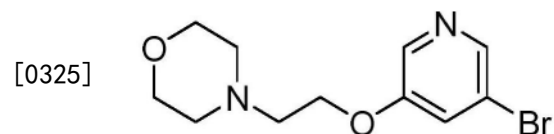
[0320] IR和VCD光谱法

[0321] 在室温下用ChiralIR w/DualPEM光谱仪在BioTools Inc.记录IR和VCD。PEM针对1400cm⁻¹进行了优化, 并且始终使用4cm⁻¹的分辨率。在所有实验中, 使用配有BaF₂窗口的100μm光程池研究了浓度为7.1mg/100μL CDCl₃的溶液。记录每种对映异构体的溶液光谱24小时。因为两种对映异构体都可用, 所以使用虚拟外消旋体的光谱进行基线校正。

[0322] 在没有描述原材料的制备的情况下, 这些是市售的, 在文献中已知的或本领域技术人员使用标准程序容易获得的。所有溶剂都是从商业来源购买的, 并且在没有额外纯化的情况下使用。快速色谱法(FCC)在Biotage[®] IsoleraTM上进行(梯度A:B洗脱剂A:H₂O:ACN:HC00H 95:5:0.1, 洗脱剂B:H₂O:ACN:HC00H 5:95:0.1), 然后使用SCX(NH)获得产品的游离碱, 除非另有说明。当提到使用“相似”或“类似”程序时, 如本领域技术人员所理解的, 这种程序可以包括微小的变化, 例如反应温度、试剂/溶剂量、反应时间、后处理条件或色谱纯化条件。除非另有说明, 所有最终化合物都是以游离碱的形式获得的。

[0323] 用于中间体制备的通用方法和实施例

[0324] 中间体1的制备: 4-(2-((5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)吗啉

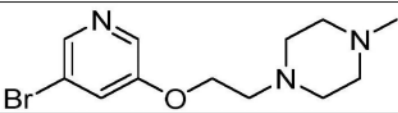


[0326] 在惰性气氛下, 将氢化钠矿物油60% (78mg, 3.25mmol) 添加到搅拌的2-吗啉代乙-1-醇(354mg, 2.7mmol)的ACN(7mL)溶液中。将反应混合物搅拌1h, 然后一次性添加3-溴-5-

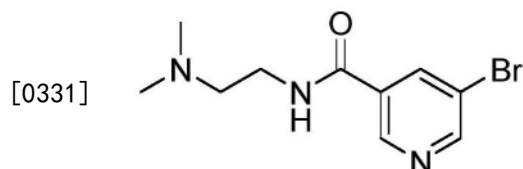
氟吡啶 (440mg, 2.500mmol)。在室温下搅拌反应混合物,直到LC-MS显示原材料消耗掉。将反应混合物在水和DCM之间分配,并用DCM (10mL×2) 再萃取水相。将合并的有机相通过疏水性玻璃料过滤,然后真空浓缩,得到标题化合物 (546mg, 1.90mmol, 76% 收率), 其直接用于下一步。

[0327] LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 0.16\text{min}$, $m/z (M+1) = 288.82$

[0328] 以下中间体2通过如中间体1所述的芳族亲核取代制备,使用相应的溴衍生物。

中间体 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据/试剂量/纯化	
[0329] 2		315mg (84%)
	LC-MS: 方法 1 $t_R = 0.31\text{min}$; $m/z (M+1) = 301.86$ 3-溴-5-氟吡啶: 0.22g (1eq.) 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-醇: 0.217g (1.2eq.)	

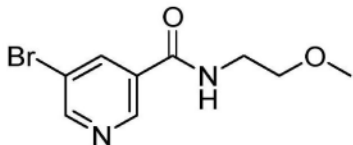
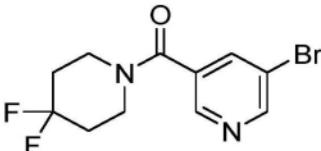
[0330] 中间体3的制备: 5-溴-N-(2-(二甲基氨基)乙基)烟酰胺



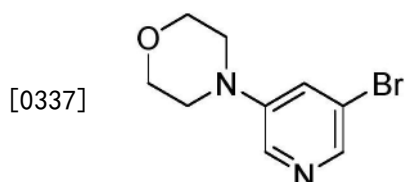
[0332] 在20mL小瓶中,将5-溴烟酸 (200mg, 0.990mmol), N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺 (131mg, 1.485mmol) 和TBTU (477mg, 1.485mmol) 溶于DCM (2mL) 中,然后一次性添加DIPEA (0.345mL, 1.980mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。粗产物用饱和 NH_4Cl 溶液 (1×10mL)、饱和 NaHCO_3 溶液 (1×10mL) 和盐水 (1×15mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥并在减压下干燥。通过反相FCC对粗产物进行纯化。将相关的级分合并并加载到Isolute SCX-2柱上,用MeOH洗涤,并将产物用2N甲醇氨洗脱。真空浓缩残余物,得到标题化合物 (60mg, 0.220mmol, 收率 22.27%)。

[0333] LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 0.21\text{min}$, $m/z (M+1) = 273.78$

[0334] 以下中间体4和中间体22通过如中间体3所述的酰胺偶联制备,使用相应的溴衍生物。

中间体 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据	
4		150mg (58%)
	LC-MS: 方法 1 $t_R = 0.56\text{min}$; $m/z (M+1) = 260.79$ 5-溴烟酸: 0.20g (1eq.) 2-甲氧基乙胺: 0.089g (1.2eq.)	
22		150mg (50%)
	LC-MS: 方法 1 $t_R = 0.79\text{min}$; $m/z (M+1) = 360.82$ 5-溴烟酸: 0.20g (1eq.) 4,4-二氟哌啶: 0.144g (1.2eq.)	

[0336] 中间体5的制备:4-(5-溴吡啶-3-基)吗啉

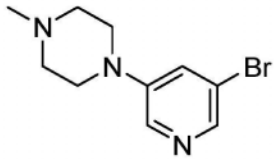
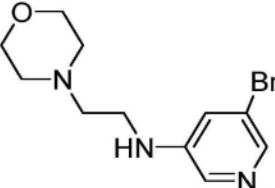
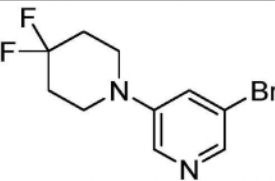


[0338] 在氮气氛下,向40mL圆底烧瓶中装入3-溴-5-氟吡啶(300mg,1.705mmol)的DMSO(2mL)溶液、吗啉(220mg,2.56mmol)和 K_2CO_3 (704mg,5.09mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜并用水(10mL)淬灭。将所得溶液用EtOAc(3×10mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(2×10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过FCC用庚烷中的EtOAc 0-50%洗脱来纯化残余物,得到标题化合物(170mg,0.699mmol,41%收率)。

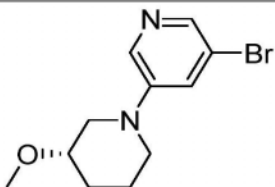
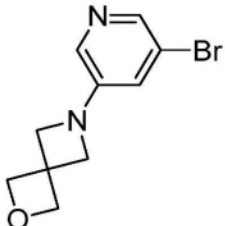
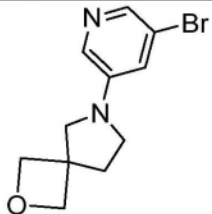
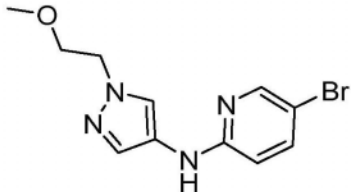
[0339] LC-MS(ESI, m/z):方法1 $t_R = 0.66\text{min}$, $m/z (M+1) = 245.05$

[0340] 以下中间体6、23-27和29通过如中间体5所述的芳族亲核取代反应制备,使用相应的溴代衍生物。

[0341]

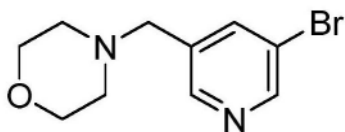
中间体 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据	
6		262mg (60%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.16\text{min}$; m/z (M+2) = 258.05 3-溴-5-氟吡啶: 0.30g (1eq.) 1-甲基-哌嗪: 0.254g (1.5eq.)	
23		133mg (82%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.19\text{min}$; m/z (M+1) = 288.10 3-溴-5-氟吡啶: 0.10g (1eq.) 2-吗啉代乙-1-胺: 0.081g (1.1eq.)	
24		194mg (41%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.98\text{min}$; m/z (M+1) = 278.8 3-溴-5-氟吡啶: 0.30g (1eq.) 4,4-二氟哌啶: 0.248gr (1.2eq.)	

[0342]

25		171mg (37%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.82\text{min}$; $m/z (M+2) = 273.1$ 3-溴-5-氟吡啶: 0.30g (1eq.) (S)-3-甲氧基-哌啶: 0.234g (1.2eq.)	
26		53mg (31%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.62\text{min}$; $m/z (M+2) = 257.1$ 3-溴-5-氟吡啶: 0.116g (1eq.) 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷草酸盐: 0.125g (1eq.)	
27		59mg (56%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.61\text{min}$; $m/z (M+1) = 270.9$ 3-溴-5-氟吡啶: 0.150g (1eq.) 2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷半草酸盐	
29		55mg (16%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.73\text{min}$; $m/z (M+1) = 298.08$ 5-溴-2-氟吡啶: 0.2g (1eq.) 1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-胺: 0.16 (1eq.)	

[0343] 中间体7的制备:4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉

[0344]

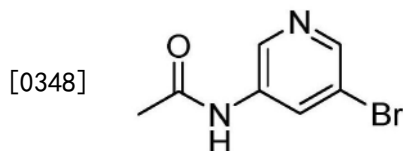


[0345] 向5-溴烟醛(300mg, 1.613mmol)在DCM(3mL)和DMF(1mL)的混合物中的溶液中添加吗啉(155mg, 1.774mmol)、三异丙氧基氯化钛(IV)(841mg, 3.23mmol)和AcOH(291mg,

4.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加STAB(684mg, 3.23mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌, 直到LC-MS显示原材料消耗掉。将反应混合物在DCM和饱和 NaHCO_3 (aq)之间分配, 并将混合物通过硅藻土床过滤。水相用2×DCM萃取, 合并的有机相用饱和NaCl水溶液(aq)洗涤, 通过疏水玻璃料并真空浓缩, 得到标题化合物(92mg, 0.358mmol, 22.18%收率)。

[0346] LC-MS (ESI, m/z): 方法1 $t_R=0.16\text{min}$, m/z (M+1) = 258.80

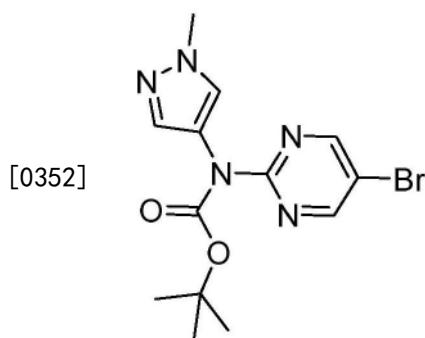
[0347] 中间体28的制备: N-(5-溴吡啶-3-基)乙酰胺



[0349] 向5-溴吡啶-3-胺(1g, 5.78mmol)的DCM(30mL)溶液中添加乙酸酐(1.745mL, 18.50mmol), 然后添加DIPEA(2.73mL, 15.61mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。将溶液用 NaHCO_3 饱和溶液稀释并用DCM萃取。将有机层用 MgSO_4 在减压下干燥。在硅胶FCC(庚烷中的乙酸乙酯0-80%)上纯化粗产物, 得到标题化合物(1.1g, 5.12mmol, 88%)。

[0350] LC-MS (ESI, m/z): 方法1 $t_R=0.56\text{min}$, m/z (M+1) = 216.83

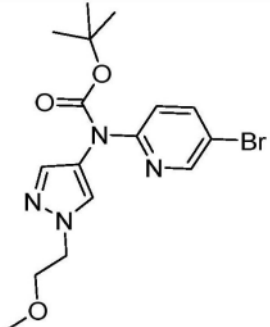
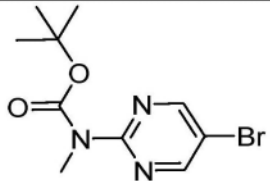
[0351] 中间体30的制备: (5-溴嘧啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯



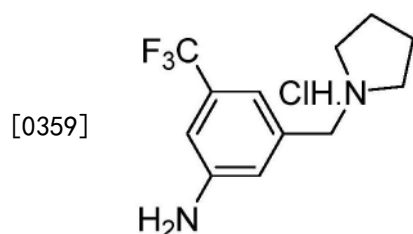
[0353] 将5-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(315mg, 1.24mmol)溶于DCM(3mL)中, 然后添加Boc-酸酐(0.576mL, 2.48mmol)、TEA(0.518mL, 3.72mmol)和DMAP(7.57mg, 0.062mmol)的溶液。将溶液在室温下搅拌过夜。将其用DCM(6mL)稀释并用水洗涤。在FCC(庚烷中的EtOAc 0-60%)上进行纯化。合并适当的级分并在真空下蒸发, 得到所需化合物(333mg, 0.940mmol, 76%收率)。

[0354] LC-MS (ESI, m/z): 方法1 $t_R=0.87\text{min}$, m/z (M+1) = 355.87

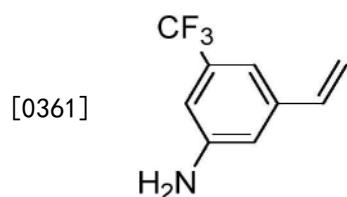
[0355] 以下中间体如中间体30所述制备, 使用相应的溴代衍生物。

中间体 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据	
[0356] 31		65mg (88%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.02\text{min}$; $m/z (M+1) = 398.95$ 中间体 29: 0.055g (1eq.) Boc-酸酐: 0.081g (2eq.)	
[0357] 32		450mg (98%)
[0357]	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.5\text{min}$; $m/z (M+1) = 288.14$ 5-溴-N-甲基嘧啶-2-胺: 0.3g (1eq.) Boc-酸酐: 0.522g (1.5eq.)	

[0358] 中间体33的制备:3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺盐酸盐



[0360] 步骤1:3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯胺(中间体34)

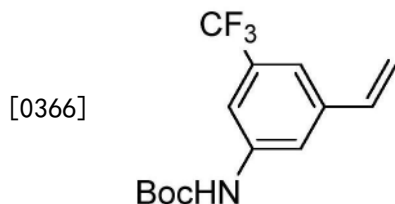


[0362] 将3-氨基-5-溴三氟甲苯(2.50g, 10.4mmol), 乙烯基硼酸频哪醇酯(2.10mL, 12.5mmol), XPhos Pd G3(441mg, 0.521mmol), Xphos(497mg, 1.04mmol)和 K_3PO_4 (5527mg, 26.0mmol)的混合物悬浮于1,4-二噁烷(45mL)和水(5mL)中。将反应混合物用氩气喷射15min,然后在80℃下搅拌1.5h。使反应混合物达到室温并在水和EtOAc之间分配。将有机相用饱和NaCl(水溶液)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过FCC在硅胶(0-30%EtOAc在环己烷中)上纯化残余物,得到所需化合物(1.54g, 79%)。

[0363] LC-MS (ESI, m/z): 方法13 $t_R = 1.45\text{min}$, $m/z (M+1) = 188$

[0364] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H) , 6.85 (s, 1H) , 6.79 (s, 1H) , 6.64 (dd, $J=11.0$, 17.5Hz, 1H) , 5.75 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H) , 5.30 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) , 3.86 (br s, 2H)

[0365] 步骤2: N-[3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯基]氨基甲酸叔丁酯 (中间体35)

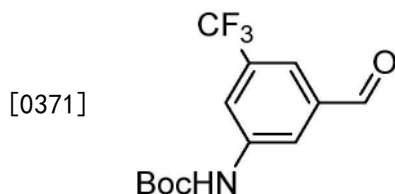


[0367] 向中间体34 (500mg, 2.67mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (0.77mL, 3.34mmol) 的混合物中添加甲苯 (5mL)。将反应混合物在 100°C 下搅拌 19h, 然后冷却至室温并真空浓缩。将残余物用庚烷稀释并过滤, 部分浓缩, 形成致密沉淀物。将悬浮液在真空下过滤, 得到标题化合物 (488mg, 64%)。

[0368] LC-MS (ESI, m/z): 方法14 $t_R=1.76\text{min}$, m/z (M-1) = 286

[0369] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.54 (m, 2H) , 7.32 (s, 1H) , 6.69 (dd, $J=11.0$, 17.5Hz, 1H) , 6.56 (s, 1H) , 5.81 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H) , 5.35 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) , 1.53 (s, 9H)

[0370] 步骤3: N-[3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酸叔丁酯 (中间体36)



[0372] 将中间体35 (488mg, 1.70mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液在 -78°C 下用臭氧喷射 30min, 此时观察到浅蓝色。添加二甲基硫 (0.62mL, 8.49mmol), 使反应混合物升温至室温并搅拌 1h。真空浓缩反应混合物, 通过硅胶柱色谱 (0-20% EtOAc 在环己烷中) 纯化残余物, 得到标题化合物 (278mg, 57%)。

[0373] LC-MS (ESI, m/z): 方法14 $t_R=1.60\text{min}$, m/z (M-1) = 288

[0374] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 7.98 (s, 1H) , 7.80 (s, 1H) , 6.76 (s, 1H) , 1.54 (s, 9H)。

[0375] 步骤4: N-[3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酸叔丁酯 (中间体37)



[0377] 向中间体36 (140mg, 0.484mmol) 的 DCM (3.5mL) 溶液中添加吡咯烷 (440 μL , 0.532mmol)、乙酸 (83 μL , 1.45mmol) 和异丙醇钛 (IV) (290 μL , 0.968mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (205mg, 0.968mmol) 并将反应混合物在室温下再搅拌 1.5h。将反应混合物在饱和 NaHCO_3 (aq) 和 EtOAc 之间分配。将有机相用水、饱和 NaCl (水溶液) 洗涤, 通过疏水性玻璃料过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 其未经进一步纯化用于

下一步。

[0378] LC-MS (ESI, m/z): 方法14 $t_R = 1.75 \text{ min}$, $m/z (M+1) = 345$

[0379] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。

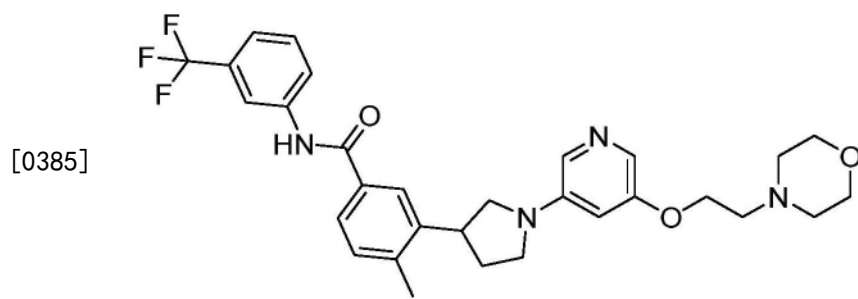
[0380] 步骤5: 3-(吡咯烷-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺(中间体33)

[0381] 向中间体37 (186mg, 0.540mmol) 的MeOH (3.00mL) 溶液中添加4M HCl的二噁烷 (0.41mL, 1.62mmol) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 得到标题化合物的HCl盐 (140mg, 90%)。

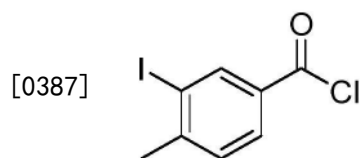
[0382] LC-MS (ESI, m/z): 方法14 $t_R = 1.39 \text{ min}$, $m/z (M+1) = 245$

[0383] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H)。

[0384] 实施例5: 4-甲基-3-(1-(5-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

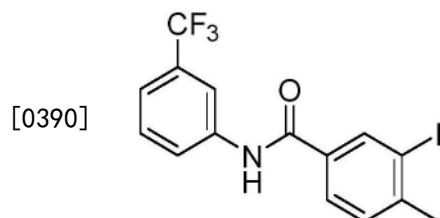


[0386] 步骤1: 3-碘-4-甲基苯甲酰氯(中间体8)



[0388] 在氩气氛下, 将3-碘-4-甲基苯甲酸 (14.35g, 54.8mmol) 溶于DCM (100mL) 中。添加DMF (0.085mL), 然后在0℃下逐滴添加草酰氯 (6.95mL, 82mmol)。使反应混合物升温至室温并在氩气氛下搅拌2h。通过LC-MS (样品用MeOH淬灭) 监测反应进程, 2h后完全转化。蒸发溶剂, 粗产物未经进一步纯化用于下一步。

[0389] 步骤2: 3-碘-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(中间体9)

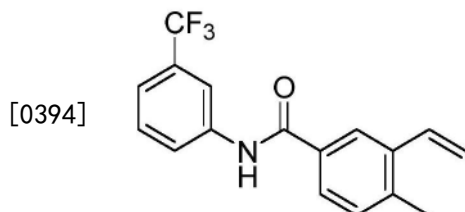


[0391] 将中间体8 (15.36g, 54.8mmol) 溶于THF (50mL) 中, 并将该溶液添加到3-(三氟甲基)苯胺 (6.84mL, 54.8mmol), 4-二甲基氨基吡啶 (1.338g, 10.95mmol), N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (11.45mL, 65.7mmol) 的THF (50mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物在真空下浓缩。将粗物质溶于水中并用DCM (x3) 萃取。就全部合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,

过滤并浓缩。粗产物用于下一步,未经其他纯化(100%,54.8mmol)。

[0392] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dt, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 2.48 (s, 3H)。

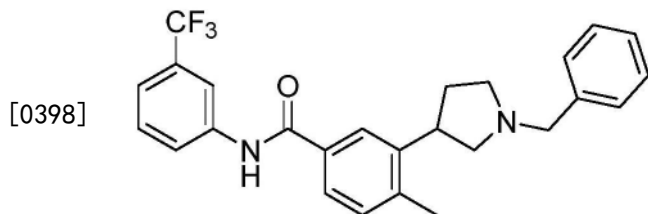
[0393] 步骤3: 4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)-3-乙烯基苯甲酰胺(中间体10)



[0395] 将中间体9 (15g, 37.0mmol), 三氟(乙烯基)硼酸钾 (5.95g, 44.4mmol), K_2CO_3 (10.23g, 74.0mmol) 置于烘箱干燥的400mL反应器中,并在氩气气氛下通过注射器加入1,4-二噁烷(150mL)。将溶液充满氩气(10min),然后添加Pd(dppf) Cl_2 (0.361g, 0.494mmol)。将管密封并在110℃下加热18h。将反应混合物在硅藻土垫上过滤并在减压下干燥,将残余物溶解在200mL AcOEt中并用 NH_4Cl (1x100mL), NaHCO_3 (1x100mL) 和盐水 (1x150mL) 洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。通过FCC纯化粗产物(在10CV洗脱剂A:正庚烷洗脱剂B:AcOEt中从100:0至40:60的梯度),收集适当的级分并干燥,得到标题化合物(8g, 26.2mmol, 71%)。

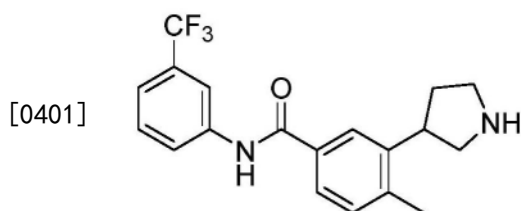
[0396] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dt, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=17.5, 11.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (dd, $J=17.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.41 (dd, $J=11.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0397] 步骤4: 3-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(中间体11)



[0399] 将中间体10 (14.00g, 45.9mmol), N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺 (10.89g, 45.9mmol) 和含有0.01%的TFA (0.035mL, 0.459mmol) 的二噁烷(100mL)的混合物置于密闭容器中并在120℃下加热3h。在真空下除去溶剂。用AcOEt和水稀释反应混合物。分离有机层,水层用AcOEt (2x) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物直接用于下一步骤或通过直接相FCC(庚烷100%至庚烷/AcOEt=6:4)纯化,得到标题产物(7g, 16mmol, 35%收率)。

[0400] 步骤5: 4-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(中间体12)



[0402] 用氮气吹扫Parr反应器,并加入钯/C 5R39 JM 5% (4g,0.940mmol,2.5wt%)。再一次用氮气吹扫该系统并置于真空下。然后添加中间体11 (10g,22.81mmol) 在MeOH (300mL) 中的溶液,再一次用氮气吹扫该体系。然后将溶液置于氢气气氛 (7bar) 下,加热至 $40 \pm ^\circ\text{C}$ 并搅拌2h。将反应混合物和反应器冲洗液通过硅藻土过滤,并浓缩得到粗产物,该粗产物未经进一步纯化即用于下一步。

[0403] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (br d, $J=8.11\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=7.89, 1.75\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.89\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.11\text{Hz}$, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.55 (dd, $J=11.07, 8.00\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=10.96, 9.21\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H)。

[0404] 步骤6: 4-甲基-3-((1-(5-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (实施例5)

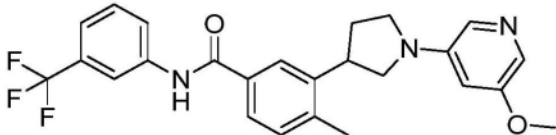
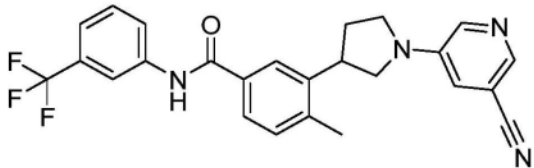
[0405] 将4-(2-((5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)吗啉 (124mg, 0.431mmol), 中间体12 (100mg, 0.287mmol), CsCO_3 (281mg, 0.861mmol), RuPhos (26.8mg, 0.057mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10.50mg, 0.014mmol) 的混合物装入配有磁力搅拌棒且配有密封盖的20mL MW小瓶中。将容器排空并用Ar回填,然后通过注射器加入DMA (4mL)。将溶液在 120°C 下加热并搅拌2h。过滤反应混合物,并用EtOH洗涤滤液,在真空下减少溶液,并通过反相FCC纯化残留的粗产物 (梯度A:B为100:0至60:40, 10CV, 洗脱剂A: H_2O :ACN:HCOOH 95:5:0.1, 洗脱剂B: H_2O :ACN:HCOOH 5:95:0.1)。将相关的级分合并并加载到Isolute SCX-2柱上,用MeOH洗涤,并将产物用2N甲醇氨洗脱。真空浓缩残余物,得到标题化合物 (11mg, 0.020mmol, 收率6.91%)。

[0406] ^1H NMR (丙酮, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=2.1, 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.51 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.16 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.77 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.5-3.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.37 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.72 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.23-2.50 (m, 6H)。

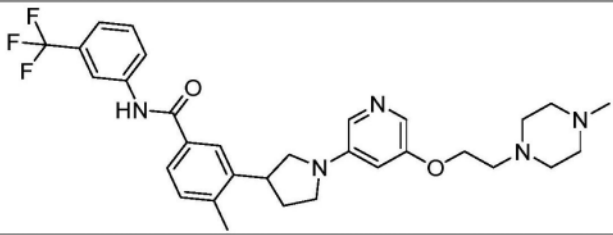
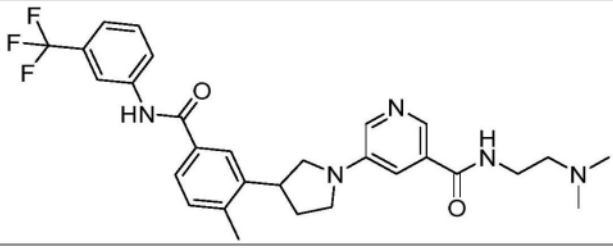
[0407] LC-MS (ESI): 方法4 $t_{\text{R}}=5.36\text{min}$; m/z ($M+1$) = 555.2;

[0408] 以下化合物如实施例5步骤1-6所述制备,在步骤6中使用相应的市售溴代中间体;这样的方法可能涉及微小的变化,例如反应温度、反应时间、后处理条件。在某些情况下,当修饰涉及催化剂、配体 (例如 $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ 代替 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2/\text{RuPhos}$) 或溶剂,表格中报告了这样的变化。

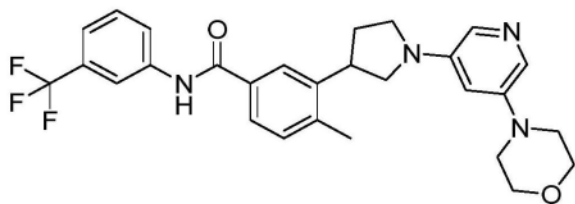
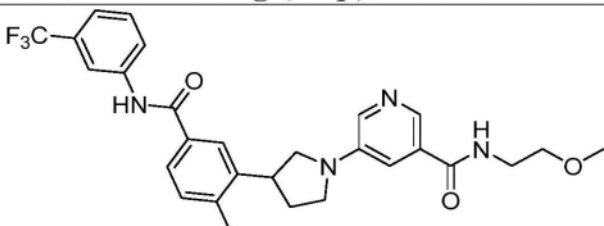
[0411]

		15mg (12%)
3	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.88\text{min}$; $m/z (M+1) = 456.27$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.42 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.38 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H)。 3-溴-5-甲氧基吡啶: 54mg (1.1eq.) 中间体 12: 100mg (1eq.); RuPhos: 27mg $\text{Pd}(\text{dba})_2$: 13mg DMA: 2mL; FCC, SCX	
		30mg (19%)
4	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.29\text{min}$; $m/z (M+1) = 451.27$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.81 (br d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.55 (br t, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.39-7.20 (m, 3 H), 3.23-4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 0.76-1.54 (m, 1H)。 5-溴烟腈: 63mg (1.1eq.) 中间体 12: 120mg (1eq.) RuPhos: 32mg $\text{Pd}(\text{dba})_2$: 63mg DMA: 2mL; FCC, SCX	

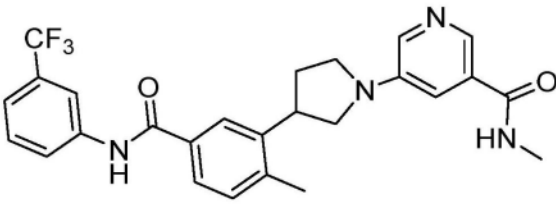
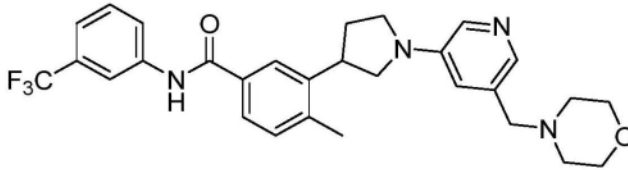
[0412]

		13mg (8%)
6	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.14\text{min}$; m/z (M+1) = 568.28 ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.52 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.15 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 3.76 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.59 (br dd, J=3.0, 8.4 Hz, 1H), 3.48 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.8 Hz, 3H), 2.58 (br s, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 3H), 2.27 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。 1-(2-((5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-甲基哌嗪: 95mg (1.1eq.) 中间体 12: 100mg (1eq.); FCC, SCX	
7		15mg (19%)

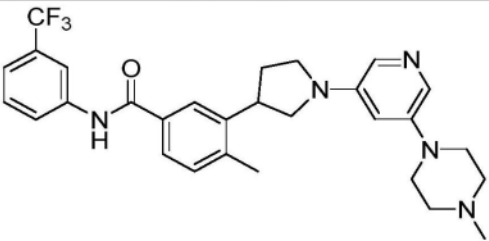
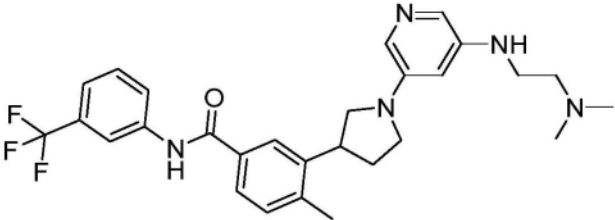
[0413]

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.45\text{min}$; $m/z (M+1) = 540.20$ ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.22 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, $J=1.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.63 (br dd, $J=3.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.5-3.6 (m, 5H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.50 (s, 3 H), 2.46 (s, 1H), 2.2-2.3 (s, 8H) 5-溴-N-(2-(二甲基氨基)乙基)烟酰胺: 39mg (1.1eq.) 中间体 12: 50mg (1eq.); FCC, SCX	
8	 15mg (16%)	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.09\text{min}$; $m/z (M+1) = 511.30$ ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.46 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.74 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 6H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 4-(5-溴吡啶-3-基)吗啉: 70mg (1eq.) 中间体 12: 100mg (1eq.); FCC, SCX
9	 12mg (10%)	

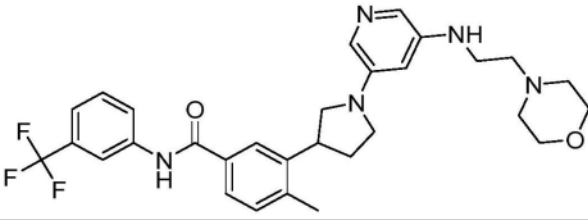
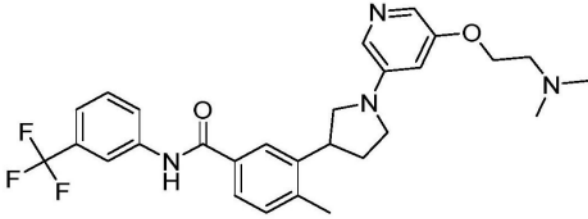
[0414]

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.71\text{min}$; $m/z (M+1) = 527.20$ ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (br t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.40 - 3.94 (m, 9H), 3.35 (s, 3H), 2.42-2.57 (m, 4H), 2.26-2.29 (m, 1H) 5-溴-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺: 60mg (1eq.) 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX	
10	 15mg (15%)	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.54\text{min}$; $m/z (M+1) = 483.17$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.80 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.83 (dd, $J=1.5$, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.65 (dt, $J=3.1$, 8.8 Hz, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.89 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.5-2.5 (m, 1H), 2.29 (br dd, $J=9.2$, 12.1 Hz, 1H)。 5-溴-N-甲基烟酰胺: 48mg (1eq.) 中间体 12: 71mg (1eq.); FCC, SCX
11	 14mg (12%)	

[0415]

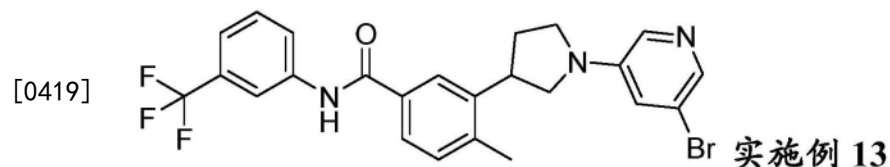
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.72\text{min}$; $m/z (M+1) = 525.30$ ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.30 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8$, 7.9 Hz 1H), 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.59 (dt, $J=4.1$, 8.6 Hz 1H), 3.5-3.5 (m, 4H), 2.40 - 2.56 (m, 8H), 2.2-2.3 (m, 1H). 4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉: 59mg (1eq.) 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX	
12	 19mg (23%) LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.83\text{min}$; $m/z (M+1) = 524$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.81 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.82 (dd, $J=1.8$, 7.9 Hz 1H), 7.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.77 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.36 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.21-3.30 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H) 1-(5-溴吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪: 40mg (1eq.) 中间体 12: 54mg (1eq.); FCC, SCX	
21	 16mg (14%)	

[0416]

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 4.82\text{min}$; $m/z (M+1) = 512.2$ ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.32 (br s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J=1.8$, 7.9 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.3-7.4 (m, 4H), 6.40 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 5H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H) N1-(5-溴吡啶-3-基)-N2,N2-二甲基乙-1,2-二胺: 56mg (1eq.)v 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX	
22		15mg (12%)
	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.6\text{min}$; $m/z (M+1) = 554.4$ ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.33 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J=1.8$, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.40-3.81 (m, 8H), 2.68 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.5-2.6 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.23 (br dd, 1H, $J=8.3$, 12.3 Hz) 中间体 23: 72mg (1eq.) 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX	
23		45mg (38%)

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.06\text{min}$; $m/z (M+1) = 513.2$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.4 (m, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.3-7.4 (m, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.49 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.51 (br d, 1H, $J=6.4$ Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 2.44 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.22 (s, 6H) 2-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺: 56mg (1eq.) 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX
[0417]	11mg (10%) 24 LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.25\text{min}$; $m/z (M+1) = 451.3$ ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.12 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H, $J=1.5, 7.9$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J=2.4, 6.1$ Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.27 (br dd, 1H, $J=8.8, 12.3$ Hz) 4-溴吡啶甲腈: 50mg (1eq.) 中间体 12: 80mg (1eq.); FCC, SCX

[0418] 实施例13:3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备



[0420] 步骤1:3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯

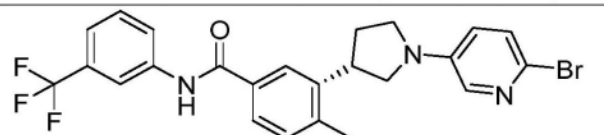
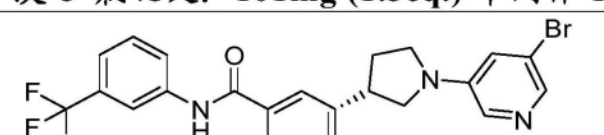
甲酰胺

[0421] 将3-溴-5-氟吡啶(672mg, 3.82mmol)和中间体12(133mg, 0.382mmol)溶于DMSO(2mL)中,并一次性添加Cs₂CO₃(249mg, 0.764mmol)。将混合物在80℃下搅拌72h。将粗产物用50mL盐水稀释,并将溶液用THF萃取,将有机层用MgSO₄干燥,在减压下过滤,得到粗产物,将其通过硅胶FCC(EtOAc在正庚烷中从100:0至0:100)纯化,得到标题产物(173mg, 0.343mmol, 90%收率)。

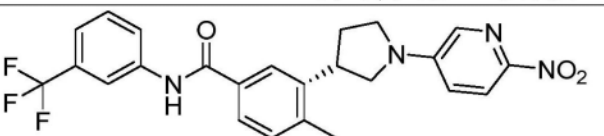
[0422] ¹H NMR(丙酮, 400MHz) δ9.73(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.0-8.1(m, 3H), 7.90(s, 1H), 7.83(dd, 1H, J=1.8, 7.9Hz), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz), 7.43(d, 1H, J=7.5Hz), 7.38(d, 1H, J=7.9Hz), 7.12(t, 1H, J=2.2Hz), 3.91(br d, 1H, J=8.1Hz), 3.8-3.9(m, 1H), 3.6-3.7(m, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.42(t, 1H, J=8.8Hz), 2.52(s, 3H), 2.4-2.5(m, 1H), 2.32(br d, 1H, J=9.4Hz)。

[0423] LC-MS ESI: 方法4 t_R=6.04min; m/z (M+1)=505.07

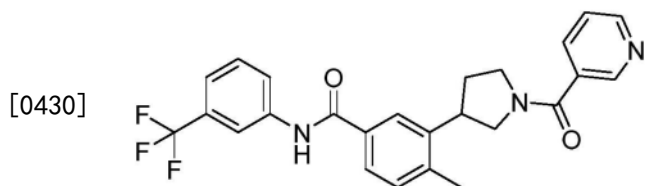
[0424] 以下化合物如实施例13步骤1所述制备。

实施例	结构	产物量(收率)
N°	分析数据/试剂量	
[0425] 61		54mg (19%)
	LC-MS (ESI): 方法 2 t _R = 2.73min; m/z (M+1) = 506.92 2-溴-5-氟吡啶: 101mg (1.5eq.) 中间体 17: 200mg (1eq.)	
62		80mg (55%)
[0426]	(S)-3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 LC-MS (ESI): 方法 2 t _R = 2.73min; m/z (M+1) = 506.91 3-溴-5-氟吡啶: 253mg (5eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.)	

[0427] 如实施例13步骤1所述制备以下中间体:

中间体	结构	产物量(收率)
N°	分析数据/试剂量	
[0428] 38		89mg (66%)
	LC-MS (ESI): 方法 2 t _R = 1.26min; m/z (M+1) = 471.03 5-氟-2-硝基吡啶: 82mg (2eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.)	

[0429] 实施例14: 4-甲基-3-(1-烟酰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备



实施例 14

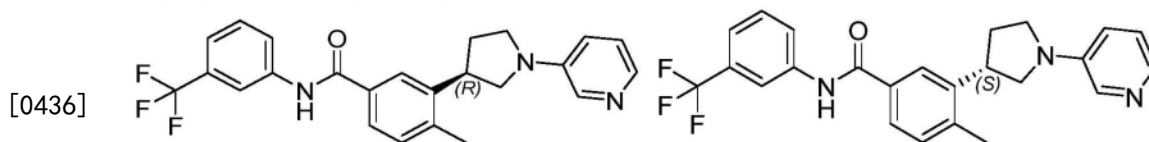
[0431] 步骤1: 4-甲基-3-(1-烟酰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0432] 将烟酰氯盐酸盐 (38.3mg, 0.215mmol) 溶于吡啶 (2mL) 中, 然后添加中间体12 (75mg, 0.215mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中添加水和DCM。将混合物搅拌10min, 然后进行相分离。使用DCM (3x) 萃取水层。将合并的有机层用5%柠檬酸水溶液洗涤, 用2x饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 最后用水洗涤。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 然后蒸发得到残余物, 将其通过FCC反相纯化 (梯度A:B为100:0至60:40, 10CV, 洗脱剂A:H₂O:ACN:HCOOH 95:5:0.1, 洗脱剂B:H₂O:ACN:HCOOH 5:95:0.1)。将相关的级分合并并加载到Isolute SCX-2柱上, 用MeOH洗涤, 并将产物用2N甲醇氨洗脱。真空浓缩残余物, 得到标题化合物 (32mg, 0.071mmol, 收率32.8%)。

[0433] ¹H NMR (丙酮, 400MHz) δ 9.6-9.9 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (br dd, J=3.6, 15.7Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.9-8.2 (m, 3H), 7.80 (br dd, J=7.9, 18.6Hz, 1H), 7.57 (br t, J=7.6Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 3H), 3.54-4.15 (m, 5H), 2.51 (s, 2H), 2.09-2.40 (m, 3H)。

[0434] LC-MS (ESI): 方法1 t_R=1.05min; m/z (M+1)=454.12

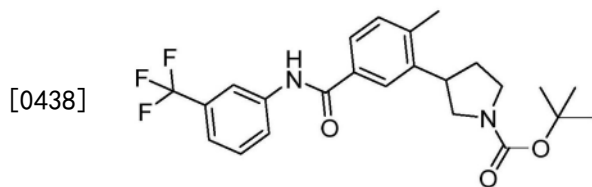
[0435] 实施例15和实施例16: (R)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺和(S)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备



实施例 15

实施例 16

[0437] 步骤1: 3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体13)



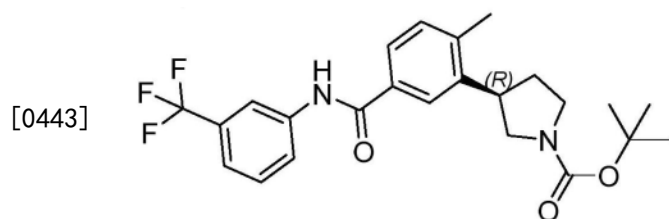
[0439] 在室温下, 向中间体12 (6.40g, 18.37mmol) 的DCM (150mL) 溶液中添加二碳酸二叔丁酯 (4.81g, 22.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。通过FCC (0-30% EtOAc 在正庚烷中) 纯化残余物, 得到标题化合物 (3.93g, 8.76mmol, 47.7% 收率)。

[0440] ¹H NMR (丙酮, 400MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.04-2.10 (m,

1H), 1.45 (s, 9H)。

[0441] LC-MS (ESI): 方法2 $t_R = 2.67\text{min}$; $m/z (M+1-tBu) = 393.0$

[0442] 步骤2: 3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体14)



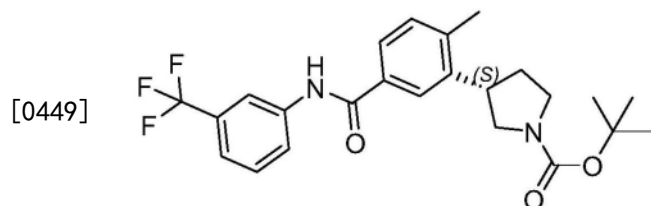
[0444] 将中间体13(外消旋混合物)(3.93g, 8.76mmol)溶解在142mg/mL的MeOH溶液中, 然后按照方法5通过手性SFC进行纯化。然后使用旋转蒸发器将第一洗脱的对映异构体的合并级分蒸发至接近干燥。然后将所得固体转移到具有MeOH的最终容器中, 在35°C的压缩空气流下除去MeOH, 然后在35°C和5mbar下储存在真空烘箱中直至恒重, 得到标题化合物(250mg, 0.557mmol)。

[0445] 手性分析(SFC方法6): t_R 1.16min, ee 100%

[0446] LC-MS (ESI): 方法7 $t_R = 1.79\text{min}$; $m/z (M+1-tBu) = 393.3$

[0447] IR和VCD光谱法: 指定为构型R。

[0448] 步骤3: 3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体15)



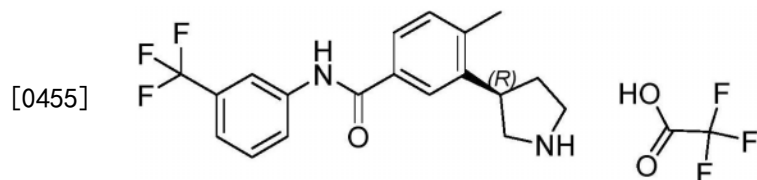
[0450] 按照步骤2进行相同的手性SFC分离, 蒸发合并的第二洗脱对映异构体级分, 得到标题化合物(1.88g)。

[0451] 手性分析(SFC方法6): t_R 2.46min, ee 99.8%

[0452] LC-MS (ESI): 方法7 $t_R = 1.79\text{min}$; $m/z (M+1-tBu) = 393.3$

[0453] IR和VCD光谱法: 指定为构型S。

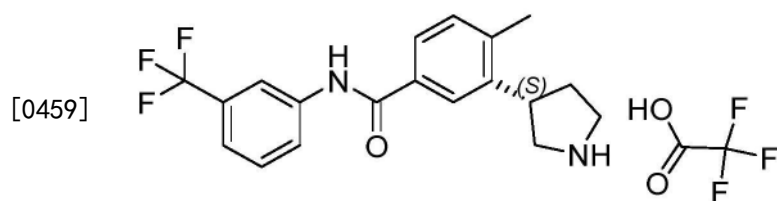
[0454] 步骤4: (R)-4-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(中间体16)



[0456] 将中间体14(250mg, 0.557mmol)置于40mL小瓶中, 然后逐滴添加三氟乙酸(500μL, 6.49mmol)。

[0457] 将混合物在室温下搅拌10min。添加EtOH并减压蒸发溶剂, 得到所需产物, 其未经进一步纯化(215mg, 0.557mmol, 100%收率)。

[0458] 步骤5: (S)-4-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(中间体17)



[0460] 按照步骤4所述的方法,由中间体15起始,得到标题产物(250mg,0.541mmol,95%收率)。

[0461] 步骤6: (R)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例15)

[0462] 中间体16(60mg,0.156mmol)和3-溴吡啶(37.0mg,0.234mmol)如实施例5步骤6所述反应,得到标题化合物(20.3mg,0.048mmol,收率30.6%)。

[0463] ^1H NMR (ACN- d_3 ,400MHz) δ 8.88 (br s,1H),8.14 (s,1H),8.03 (d,J=2.8Hz,1H),7.8-7.9 (m,3H),7.73 (dd,J=1.9,8.0Hz,1H),7.54 (t,J=8.0Hz,1H),7.43 (d,J=7.9Hz,1H),7.37 (d,J=7.9Hz,1H),7.16 (dd,J=4.6,8.6Hz,1H),6.95 (ddd,J=1.3,3.0,8.4Hz,1H),3.86 (dd,J=7.2,9.0Hz,1H),3.7-3.8 (m,1H),3.4-3.6 (m,3H),2.49 (s,3H),2.4-2.5 (m,1H),2.2-2.3 (m,1H)。

[0464] LC-MS (ESI):方法4 t_R =5.40min; m/z (M+1)=426.29

[0465] 步骤7: (S)-4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例16)

[0466] 中间体17(70mg,0.151mmol)和3-溴吡啶(36.0mg,0.227mmol)如实施例5步骤6所述反应,得到标题化合物(43.2mg,0.090mmol,59.9%收率)。

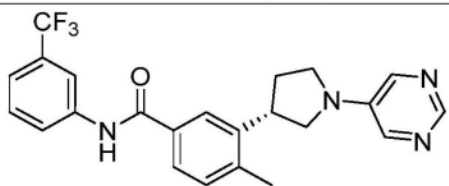
[0467] ^1H NMR (ACN- d_3 ,400MHz) δ 8.91 (br s,1H),8.15 (s,1H),8.02 (d,J=2.9Hz,1H),7.8-7.9 (m,3H),7.73 (dd,J=1.5,7.9Hz,1H),7.54 (t,J=8.0Hz,1H),7.43 (d,J=7.9Hz,1H),7.37 (d,J=8.1Hz,1H),7.18 (dd,J=4.7,8.4Hz,1H),6.98 (dd,J=2.4,8.1Hz,1H),3.8-3.9 (m,1H),3.7-3.8 (m,1H),3.4-3.6 (m,3H),2.49 (s,3H),2.4-2.5 (m,1H),2.1-2.4 (m,1H)。

[0468] LC-MS (ESI):方法3 t_R =3.82min; m/z (M+1)=426.20

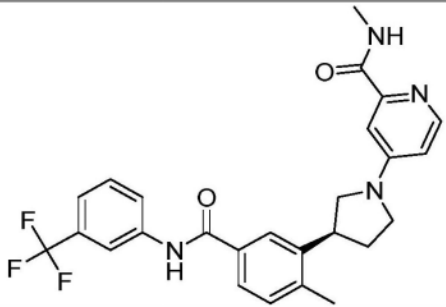
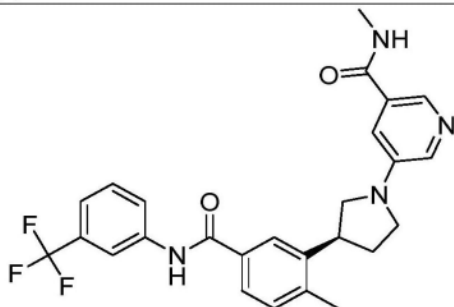
[0469] 以下化合物如实施例5步骤6所述制备,使用相应的市售或合成的溴代中间体。

[0470] 所使用的方法可能涉及微小的变化,例如反应温度、反应时间、后处理条件,在一些情况下,涉及催化剂、配体(例如Pd-171代替Pd(dppf) Cl_2 /RuPhos)或溶剂(二噁烷代替DMA)的改性。

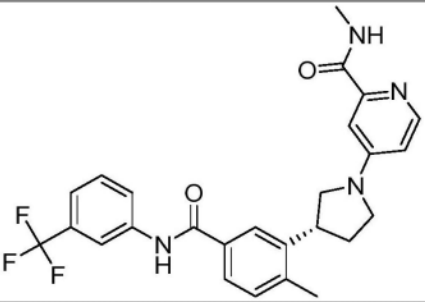
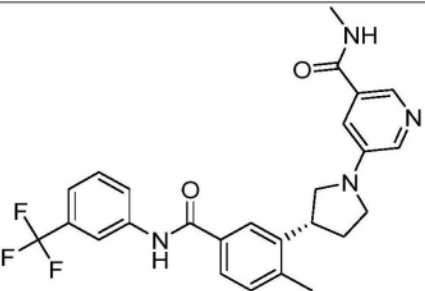
[0471]

实施例 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据/试剂量/纯化	
20		21mg (20%)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.7$ m/z (M+1) = 427.40 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (dd, $J=2.0$, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.63 (dt, $J=3.5$, 8.7 Hz, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-溴嘧啶: 46mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	

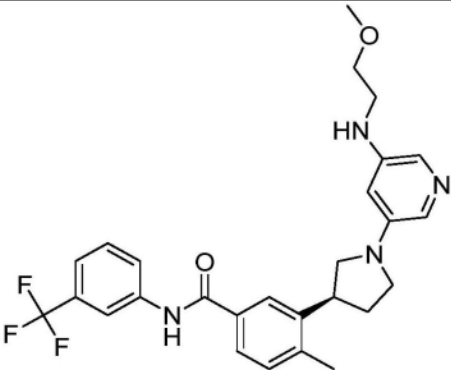
[0472]

		33mg (26%)
25	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.8$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.12 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.63 (dd, 1H, J=2.4, 5.7 Hz), 3.85 (td, 2H, J=7.6, 15.5 Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 4-溴-N-甲基吡啶酰胺: 56mg (1.0eq.) 中间体 17: 120mg (1eq.); FCC/SCX-2	
26		29mg (29%)
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 483.20 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.19 (br s, 1H), 8.00-8.12 (m, 2H), 7.88 (br s, 2H), 7.73 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 7.50 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H), 2.40-2.62 (m, 4H), 2.28 (br d, 1H, J=8.3 Hz) 5-溴-N-甲基烟酰胺: 45mg (1.0eq.) 中间体 17: 97mg (1eq.); FCC/SCX-2	

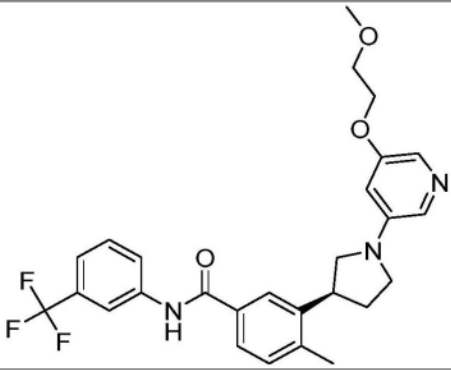
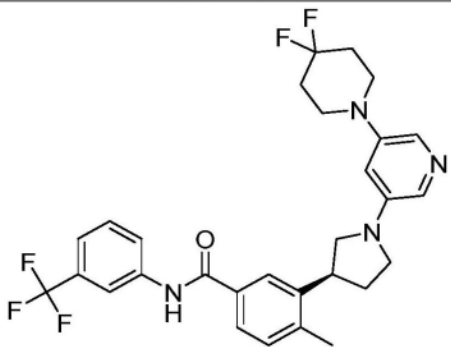
[0473]

		35mg (34%)
27	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 3.6$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J=5.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.65 (dd, 1H, J=2.5, 5.8 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.5-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 4-溴-N-甲基吡啶酰胺: 47mg (1.0eq.) 中间体 16: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2	
28		32mg (28%)

[0474]

	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 483.20 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.19 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.63 (dt, 1H, J=3.7, 8.8 Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.45-2.58 (m 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-溴-N-甲基烟酰胺: 51mg (1.0eq.) 中间体 16: 110mg (1eq.); FCC/SCX-2	
29		19mg (21%)
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 499.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.30 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.27 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.71 (t, 1H, J=8.4 Hz), 3.3-3.6 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.32-2.53 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺: 43mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	

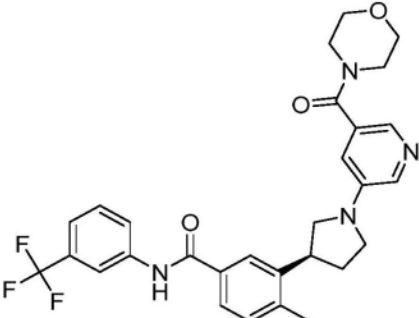
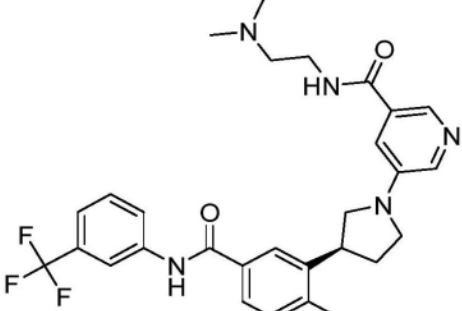
[0475]

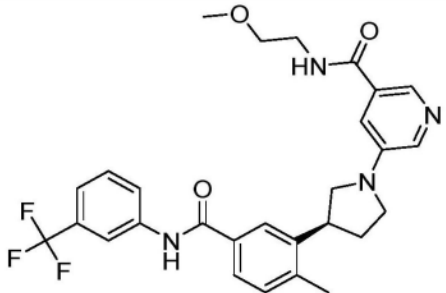
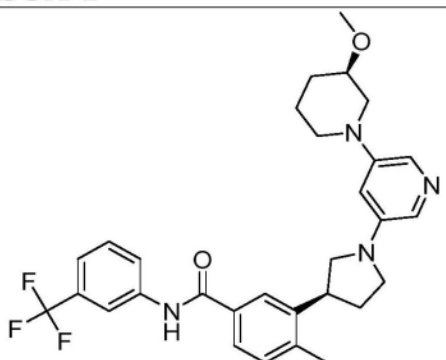
		19mg (21%)
30	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.2$ m/z (M+1) = 500.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺: 43mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	
31		13mg (13%)

[0476]

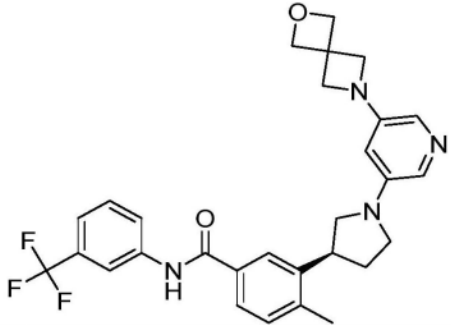
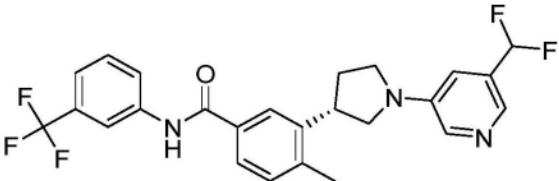
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.7$ m/z (M+1) = 545.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.56 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.73 (t, 1H, J=8.3 Hz), 3.3-3.6 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H) 中间体 24: 51mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2
32	20mg (19%) LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.0$ m/z (M+1) = 573.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 5H), 2.42-2.53 (m, 4H), 2.46 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 2.2-2.4 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H) 中间体 22: 56mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2

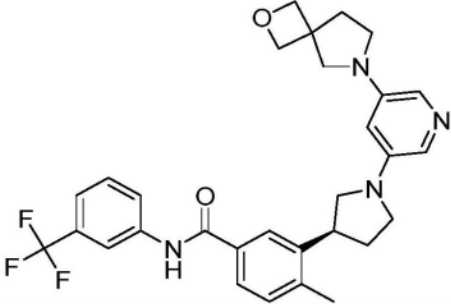
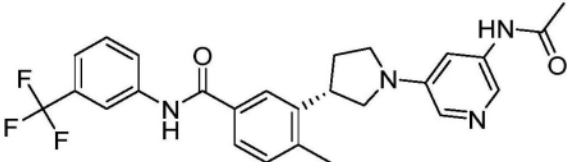
[0477]

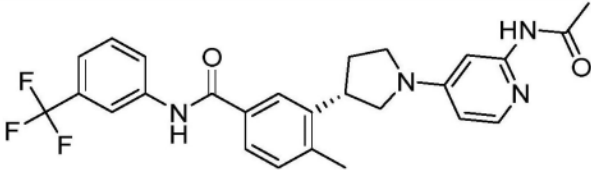
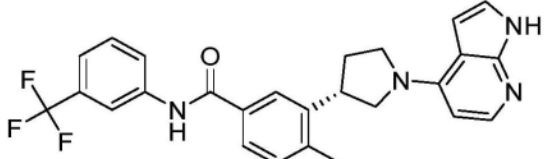
		20mg (20%)
33	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.6$ m/z (M+1) = 539.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.37-3.98 (m, 13H), 3.4-3.7 (m, 7H), 2.39-2.54 (m, 4H), 2.46 (br d, 1H, J=4.6 Hz), 2.25 (br dd, 1H, J=8.4, 12.2 Hz) (5-溴吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮: 62mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	
34		15mg (12%)

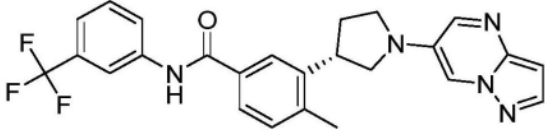
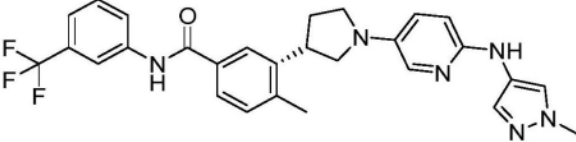
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.6$ m/z (M+1) = 540.40 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.88 (br s, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 4H), 2.59 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.2-2.3 (m, 2H) 中间体 3: 94mg (1.5eq.) 中间体 17: 80mg (1eq.); FCC/SCX-2	
[0478]		14mg (12%)
	35 LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.1$ m/z (M+1) = 527.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.21 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.44-3.71 (m, 7H), 3.35 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H) 中间体 4: 59mg (1eq.) 中间体 17: 80mg (1eq.); FCC/SCX-2	
36		20mg (20%)

[0479]

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.0$ m/z (M+1) = 539.40 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=1.4, 8.0 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.56 (br dd, 2H, J=4.2, 9.9 Hz), 3.3-3.5 (m, 7H), 2.8-3.0 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.21 (qd, 1H, J=8.4, 12.1 Hz), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.4-1.7 (m, 2H) (S)-3-溴-5-(3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶 中间体 25: 50mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	
37		9mg (9%)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.2$ m/z (M+1) = 523.30 ^1H NMR (MEOH-d_4, 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.05 (s, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.54 (br d, 1H, J=3.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.34-2.58 (m, 4H), 2.22 (br d, 1H, J=8.6 Hz) 6-(5-溴吡啶-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 中间体 26: 47mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	
38		47mg (43%)

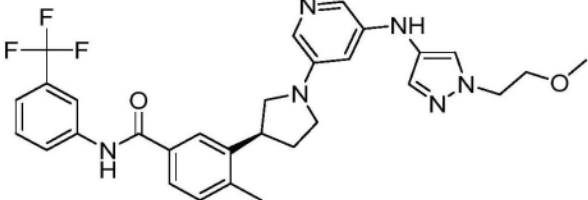
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.4$ m/z (M+1) = 476.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.89 (br s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.54 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.79 (t, 1H, J=60.0 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.26 (dd, 1H, J=8.7, 12.2 Hz) 3-溴-5-(二氟甲基)吡啶: 72mg (1.5eq.) 中间体 17: 80mg (1eq.); FCC/SCX-2	
[0480]		9mg (9%)
39	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.8$ m/z (M+1) = 537.40 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.21-7.43 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 4.5-4.8 (m, 4H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 5H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H) 6-(5-溴吡啶-3-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷 中间体 27: 50mg (1.0eq.) 中间体 17: 85mg (1eq.); FCC/SCX-2	
40		21mg (22%)

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.9$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.02 (s, 3H) N-(5-溴吡啶-3-基)乙酰胺 中间体 28: 65mg (1.5eq.) 中间体 17: 70mg (1eq.); FCC/SCX-2	
[0481]		15mg (15%)
41	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.8$ m/z (M+1) = 483.40 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (br d, 1H, J=8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.3-6.3 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.18 (br dd, 1H, J=9.0, 11.8 Hz), 2.01 (s, 3H) N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺: 65mg (1.5eq.) 中间体 17: 70mg (1eq.); FCC/SCX-2	
42		37mg (28%)

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.3$ m/z (M+1) = 465.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 9.47 and 9.65 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J=3.7 Hz), 6.67 (d, 1H, J=3.5 Hz), 6.09 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H) 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶: 85mg (1.5eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2	
[0482]		34mg (26%)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.5$ m/z (M+1) = 466.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.94 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.90 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 6.33 (d, 1H, J=2.2 Hz), 5.91 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.47 (br dd, 1H, J=8.0, 10.4 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (dtd, 1H, J=3.4, 6.5, 12.4 Hz), 2.27 (ddd, 2H, J=9.5, 12.1, 17.8 Hz) 6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶: 85mg (1.5eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2	
44		11mg (20%)

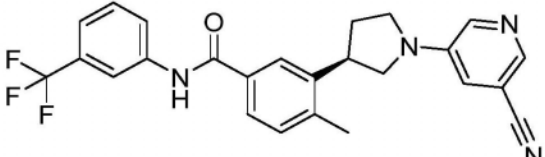
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.4$ m/z (M+1) = 521.20 ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=2.9 Hz), 7.54 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.0-7.0 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.51 (dt, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (br dd, 1H, J=3.5, 12.1 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H) 1-甲基吡唑-4-胺: 16mg (1.5eq.); 实施例 61: 54mg (1eq.); FCC
[0483] 45	16mg (39%) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.1$ m/z (M+1) = 521.30 ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.32 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (t, 1H, J=2.3 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H, J=3.3, 8.8 Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 1-甲基吡唑-4-胺: 12mg (1.5eq.) 实施例 62: 40mg (1eq.); FCC

[0484]

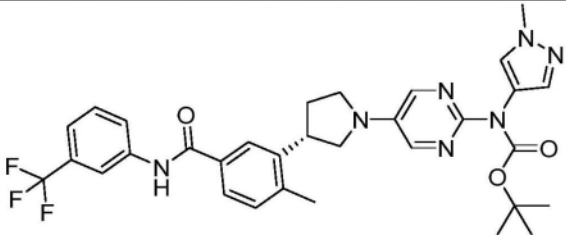
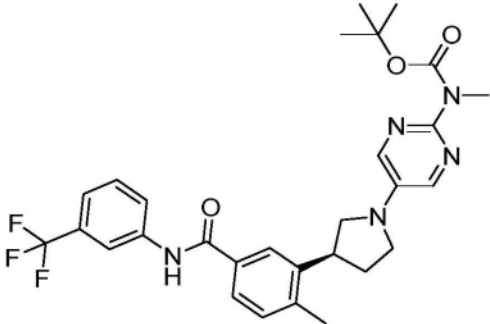
		7mg (16%)
46	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.2$ m/z (M+1) = 565.30 ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (t, 1H, J=2.3 Hz), 4.22 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-胺: 17mg (1.5eq.) (S)-3-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺: 40mg (1eq.); FCC	

[0485] 以下中间体和/或实施例如实施例5步骤6所述制备。

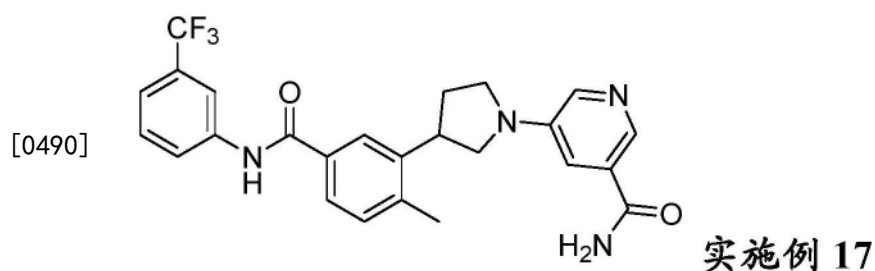
[0486]

化合物 N°	结构 分析数据/试剂量/纯化	产物量(收率)
中间体 18/ 实施例		33mg (28%)

63	(R)-3-(1-(5-氟基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.29\text{min}$; $m/z (M+1) = 451.27$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.81 (br d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.55 (br t, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.39-7.20 (m, 3 H), 3.23-4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 0.76-1.54 (m, 1H)。 5-溴烟腈: 71mg (1.5eq.) 中间体 16: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2
[0487] 中间体 19/ 实施例 64	90mg (92%) (S)-3-(1-(5-氟基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.29\text{min}$; $m/z (M+1) = 451.27$ ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.81 (br d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.55 (br t, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.39-7.20 (m, 3 H), 3.23-4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 0.76-1.54 (m, 1H)。 5-溴烟腈: 59mg (1.5eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2
中间体 39	53mg (49%)

[0488]	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.33\text{min}$; $m/z (M+1) = 665.48$ 中间体 31: 65mg (1.5eq.); 中间体 17: 57mg (1eq.); FCC/SCX-2	
	中间体 40 	60mg (34%)
	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.26\text{min}$; $m/z (M+1) = 622.16$ 中间体 30: 65mg (1.5eq.); 中间体 17: 100mg (1eq.); FCC	
	中间体 41 	60mg (38%)
	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.26\text{min}$; $m/z (M+1) = 566.09$ 中间体 32: 0.124g (1.5eq.) 中间体 17: 100mg (1eq.); FCC/SCX-2	

[0489] 实施例17: 5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺的制备



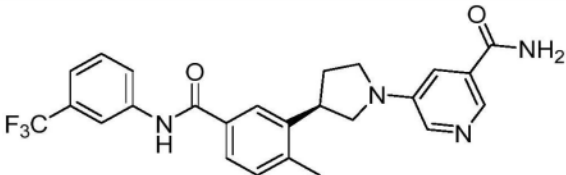
[0491] 步骤1: 5-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺

[0492] 向圆底烧瓶中添加实施例4 (30mg, 0.067mmol) 和 K_2CO_3 (33.5mg, 0.243mmol), 然后用氩气冲洗。添加 DMSO (0.50mL), 然后逐滴添加 30wt% 的 H_2O_2 水溶液 (8.99 μ L, 0.088mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h。添加水 (10mL) 和 AcOEt (15mL), 搅拌反应 15min。分离各层并再次用 AcOEt (2 $\times$ 10mL) 萃取水层。合并有机物, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过 FCC 在硅胶 (DCM/MeOH 从 100:7 至 10:1) 上纯化, 得到标题产物, 将其再次在 FCC (NH 柱 28g, DCM/MeOH 95:5) 上纯化, 得到标题化合物 (9mg, 0.019mmol, 收率 28.8%)。

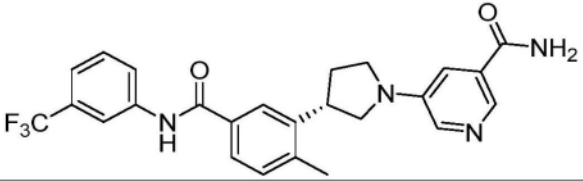
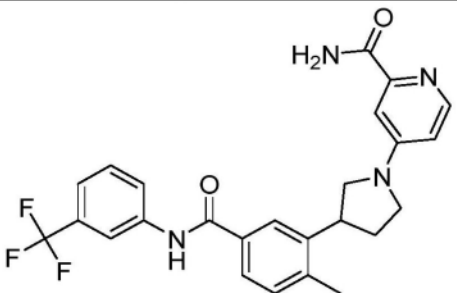
[0493] ^1H NMR (丙酮, 400MHz) δ 9.83 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0-8.2 (m, 3H), 7.83 (dd, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 6.72 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.66 (dt, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.43 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (ddd, $J=3.1, 6.1, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H)。

[0494] LC-MS ESI: 方法4 $t_{\text{R}}=6.08\text{min}$; m/z ($M+1$) = 469.2

[0495] 以下化合物如实施例17步骤1所述制备, 使用相应的中间体, 为单一对映异构体或外消旋混合物的形式; 此类方法可能涉及微小的变化, 例如反应温度、试剂/溶剂量、反应时间、后处理和色谱纯化条件 (例如仅SCX)。

实施例 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据/试剂量/纯化	
[0496] 18		27mg (77%)

[0497]

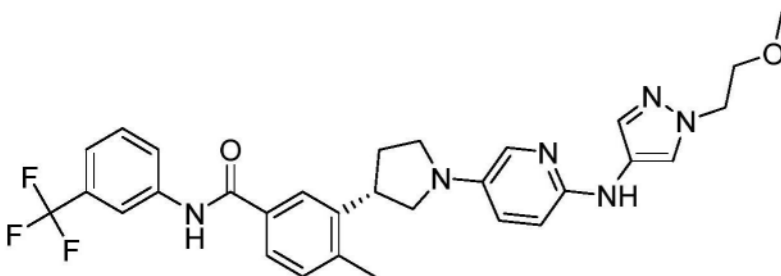
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 3.88\text{min}$; $m/z (M+1) = 469.10$ ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.93 (br s, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H), 7.91 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.1 (m, 1H). 中间体 18: 33mg; SCX	
19		21mg (36%)
53		10mg (12%)

[0498]

LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.50\text{min}$; $m/z (M+1) = 469.20$
 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.30 (br s, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.74 (br d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H)
实施例 24: 80mg; FCC

[0499] 实施例47: (S)-3-(1-(6-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

[0500]

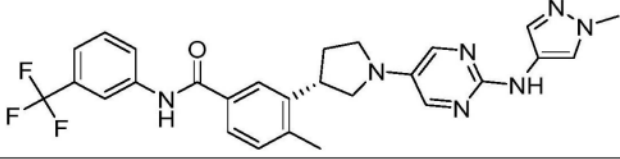
**实施例 47**

[0501] 将中间体39 (53mg, 0.080mmol) 溶于三氟乙酸 (1mL, 12.98mmol) 中, 并将混合物在室温下搅拌1h。添加NaOH 2M (7.5mL) 和DCM。分离有机层并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发后得到标题化合物 (33mg, 0.06mol, 73% 收率)。

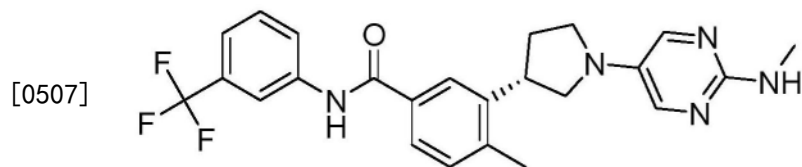
[0502] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (br d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H, $J=2.8, 9.0\text{Hz}$), 6.59 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.14 (t, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 1H)

[0503] LC-MS (ESI): 方法4 $t_R = 6.59\text{min}$; $m/z (M+1) = 565.3$

[0504] 以下化合物按照实施例47的方法制备, 从相应的被保护的中间体起始。

实施例 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据/试剂量	
[0505] 48		21mg (42%)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.7$ m/z (M+1) = 522.30 ^1H NMR (丙酮, 400 MHz) δ 9.74 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.56 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.9 Hz), 3.88 (dd, 1H, J=7.6, 9.1 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 1H, J=8.3 Hz), 3.57 (dt, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (ddd, 1H, J=3.6, 7.1, 8.6 Hz), 2.2-2.3 (m, 1H) 中间体 40: 60mg (1.0eq.) TFA: 0.0037mL (5eq.)	

[0506] 实施例49: (S)-4-甲基-3-(1-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备



实施例 49

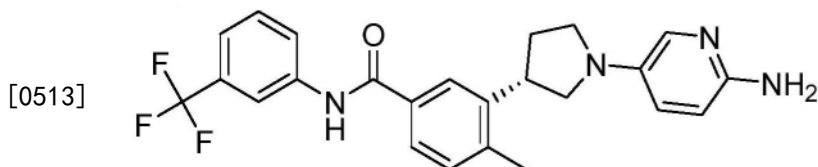
[0508] 将中间体41 (60mg, 0.108mmol) 溶于1mL的HCl 4M的二噁烷溶液中,并在室温下搅拌。

[0509] 将粗产物蒸发至干,溶于1mL的MeOH (+20% DMSO) 中并通过制备型HPLC纯化。收集相关级分并将其装入SCX柱,用MeOH洗涤,并用甲醇氨洗脱产物。将溶液干燥,得到所需产物 (13.2mg, 0.029mmol, 收率10.1%)。

[0510] ^1H NMR (ACN- d_3 , 400MHz) δ 8.88 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.9-7.9 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.71 (dd, 1H, J=2.0, 7.9Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.35 (d, 1H, J=7.9Hz), 5.00 (br d, 1H, J=4.2Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 2.84 (d, 3H, J=5.0Hz), 2.48 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H)。

[0511] LC-MS ESI: 方法4 $t_R = 7.36$ min; m/z (M+1) = 456.3

[0512] 实施例50: (S)-3-(1-(6-氨基嘧啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

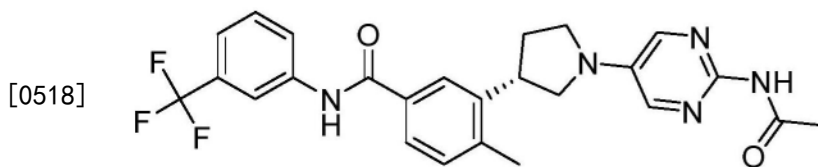
**实施例 50**

[0514] 将中间体 38 (89mg, 0.189mmol), 氯化铵 (364mg, 6.81mmol) 和铁 (127mg, 2.270mmol) 溶于 2-丙醇 (2mL) 和水 (1.0mL) 中。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 1h, 然后将其在 EtOAc 中稀释并用 NaHCO₃ 饱和溶液洗涤。在真空下蒸发有机相。通过 FCC 反相纯化得到所需产物 (24mg, 0.054mmol, 29%)。

[0515] ¹H NMR (丙酮, 400MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.79 (br d, 1H, J=8.1Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.40 (br d, 1H, J=7.7Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.91 (dd, 1H, J=2.7, 8.9Hz), 6.50 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.59 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J=8.2Hz), 3.47 (dt, 1H, J=3.4, 8.5Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.27 (t, 1H, J=8.3Hz), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H)。

[0516] LC-MS ESI: 方法 4 t_R=6.0min; m/z (M+1)=441.3

[0517] 实施例 51: (S)-3-(1-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

**实施例 51**

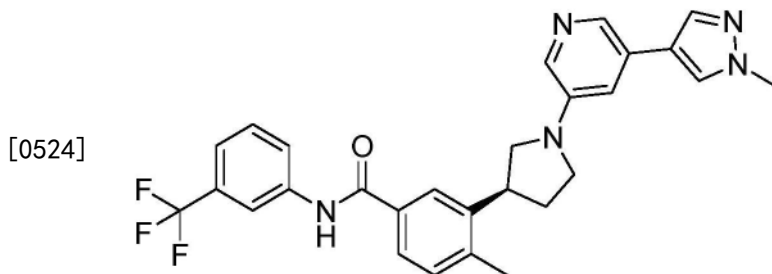
[0519] 将实施例 50 (40mg, 0.091mmol) 溶于 DCM (3mL) 中, 然后添加 DIPEA (0.047mL, 0.272mmol) 和乙酰氯 (7.11mg, 0.091mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。

[0520] 将溶液用饱和 NH₄Cl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤并在真空下蒸发。通过反相 FCC 纯化粗产物, 然后将相关级分碱化至 pH 8-9, 并将产物用 DCM 萃取, 得到标题化合物 (11.1mg, 0.023mmol, 25.3% 收率)。

[0521] ¹H NMR (ACN-d₃, 400MHz) δ 8.90 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.91 (br d, 1H, J=8.1Hz), 7.84 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 3.3-3.9 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。

[0522] LC-MS ESI: 方法 4 t_R=6.6min; m/z (M+1)=484.3

[0523] 实施例 52: (S)-4-甲基-3-(1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

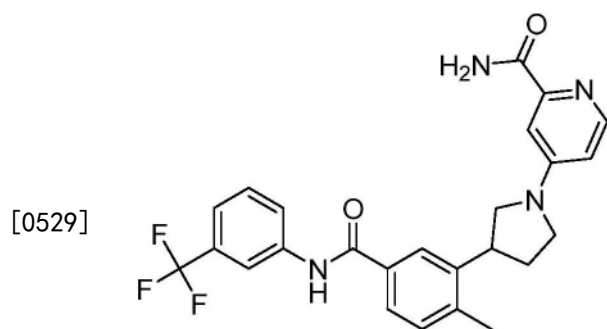
**实施例 52**

[0525] 在小瓶中装入 K_3PO_4 (211mg, 0.993mmol), 实施例62 (167mg, 0.331mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (152mg, 0.73mmol), Pd-170 (11.15mg, 0.017mmol), THF (2mL) 和水 (2.0mL)。用Ar回填溶液, 然后在50℃下搅拌溶液1h。将溶液过滤, 用EtOAc稀释并用 $NaHCO_3$ 饱和溶液洗涤。

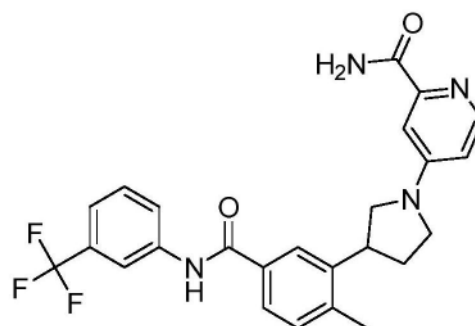
[0526] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J=1.8, 7.9$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H)。

[0527] LC-MS ESI: 方法4 $t_R=6.4$ min; m/z (M+1) = 506.4

[0528] 实施例54和实施例55: 4-(3-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)吡啶酰胺的制备-第一洗脱和第二洗脱异构体



实施例 54 (第一洗脱)



实施例 55 (第二洗脱)

[0530] 通过手性SFC分离实施例53的外消旋混合物的异构体 (10mg)。然后将合并的单一一对映异构体的级分使用旋转蒸发器, 然后在真空烘箱中, 蒸发至接近干燥, 得到两种单一一对映异构体。

[0531] 实施例54

[0532] 第一洗脱异构体 (1.0mg, 2.10 μ mol, 10%)。

[0533] LC-MS (ESI): 方法8 $t_R=4.95$ min; m/z (M+1) = 469.4

[0534] 手性分析 (SFC方法10): t_R 2.36min, ee 100%

[0535] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H)。

[0536] 实施例55

[0537] 第二洗脱异构体 (1.0mg, 2.10 μ mol, 10%)。

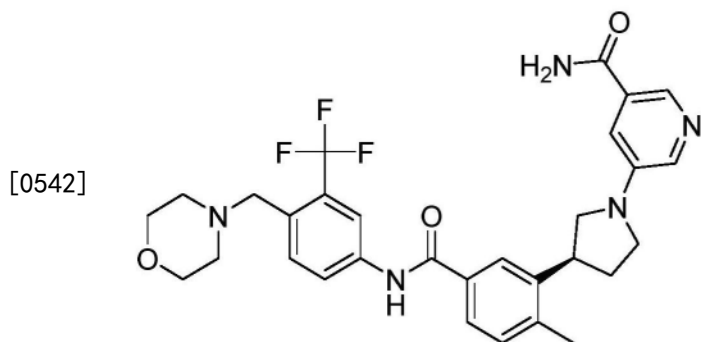
[0538] LC-MS (ESI): 方法9 $t_R=3.80$ min; m/z (M+1) = 469.5

[0539] 手性分析 (SFC方法10): t_R 3.61min, ee 99.78%

[0540] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=1.6, 7.7$ Hz,

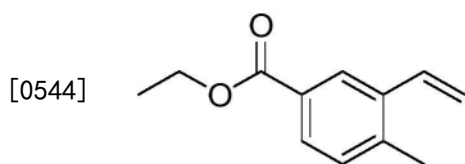
1H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.4, 5.7Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.68-3.40 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H)。

[0541] 实施例56: (S)-5-(3-(2-甲基-5-((4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺的制备



实施例 56

[0543] 步骤1: 4-甲基-3-乙烯基苯甲酸乙酯(中间体42)

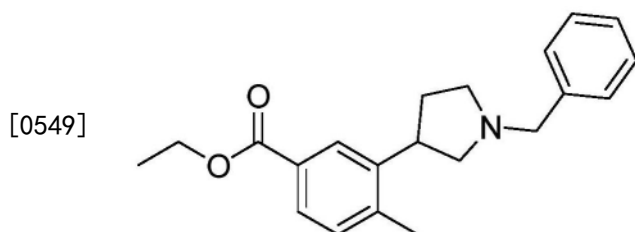


[0545] 按照中间体10的方法,由3-溴-4-甲基苯甲酸乙酯(100g, 411mmol)起始来制备中间体42。在硅胶上通过FCC纯化后,得到标题化合物(61.5g, 323mmol, 79%收率)。

[0546] LC-MS (ESI): (方法2) $t_R = 2.23\text{min}$; $m/z (M+1) = 190.9$

[0547] ^1H NMR (CHLOROFORM- d , 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J=1.5, 7.9Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.94 (dd, 1H, J=11.0, 17.5Hz), 5.7-5.8 (m, 1H), 5.38 (dd, 1H, J=0.9, 11.0Hz), 4.39 (q, 2H, J=7.0Hz), 2.40 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.1Hz)。

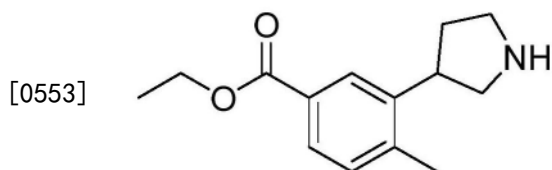
[0548] 步骤2: 3-(1-苄基吡咯烷-3-基)-4-甲基苯甲酸乙酯(中间体43)



[0550] 按照中间体11的方法,由中间体42(78.4g, 412mmol)和N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(73.4g, 309mmol)起始来制备中间体43。在真空下除去溶剂,粗产物未经进一步纯化用于下一步。

[0551] LC-MS (ESI): (方法2) $t_R = 1.07\text{min}$; $m/z (M+1) = 324.0$

[0552] 步骤3: 4-甲基-3-(吡咯烷-3-基)苯甲酸乙酯(中间体44)

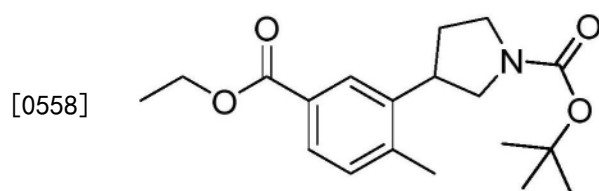


[0554] 用氮气吹扫1L反应器,并加入钨/C 10(50%湿)(21.88g,10.28mmol)。再次用氮气吹扫该系统并置于真空下。然后添加中间体43(133g,411mmol)的EtOH(500mL)溶液。然后将该溶液置于氢气气氛(4bar)下,升温至60℃并搅拌8h。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩,然后将粗产物溶解在Et₂O中并用HCl 1N以定量收率萃取。

[0555] LC-MS (ESI): (方法2) $t_R=0.69\text{min}$; $m/z (M+1)=233.9$

[0556] ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J=1.5, 7.9\text{Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 4.37 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.31 (ddd, 2H, $J=4.6, 8.6, 11.0\text{Hz}$), 3.17 (td, 1H, $J=7.6, 11.0\text{Hz}$), 2.93 (dd, 1H, $J=8.1, 10.7\text{Hz}$), 2.42 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.40 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0557] 步骤4: 3-(5-(乙氧基羰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体45)



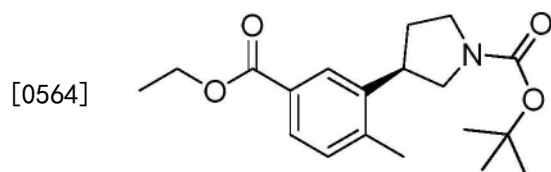
[0559] 按照中间体13的方法,由中间体44(20.35g,87mmol)起始来制备中间体45。通过硅胶FCC纯化后,得到标题化合物(24.5g,73.5mmol,收率84%)。

[0560] LC-MS (ESI): (方法1) $t_R=1.35\text{min}$; $m/z (M+1-tBu): 277.9$

[0561] 步骤5: (R)-3-(5-(乙氧基羰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体46a)和(S)-3-(5-(乙氧基羰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体46b)

[0562] 将作为外消旋混合物的中间体45(20.1g,0.060mol)溶解在甲醇中至90mg/mL,然后按照方法11通过SFC进行纯化。然后使用旋转蒸发器将第一洗脱(中间体46a)和第二洗脱(中间体46b)的合并级分蒸发至接近干燥。然后将所得固体转移到具有DCM的最终容器中,在35℃的压缩空气流下除去DCM,然后在35℃和5mbar下储存在真空烘箱中直至恒重。

[0563] 第一洗脱对映异构体(中间体46a)

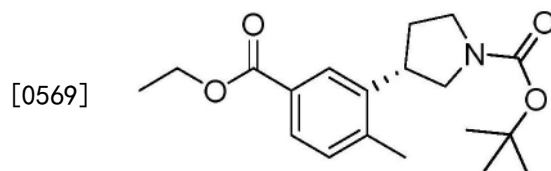


[0565] 量:9.6g

[0566] 手性分析(SFC方法12): $t_R 1.238\text{min}$, ee 100%

[0567] LC-MS (ESI): 方法7 $t_R=1.723\text{min}$; $m/z (M+1-tBu)=278.2$

[0568] 第二洗脱对映异构体(中间体46b)



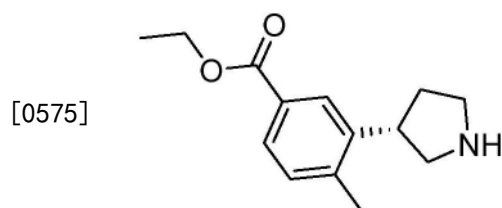
[0570] 量:9.2g

[0571] 手性分析(SFC方法12): $t_R 1.562\text{min}$, ee 100%

[0572] LC-MS (ESI): 方法7 $t_R=1.722\text{min}$; $m/z (M+1-tBu)=278.2$

[0573] 中间体14和15分别由中间体46a和46b起始在无外消旋条件下合成。中间体14和15的绝对构型通过IR和VCD光谱确定(见实施例15和16),因此中间体46a和46b的绝对构型被明确指定。

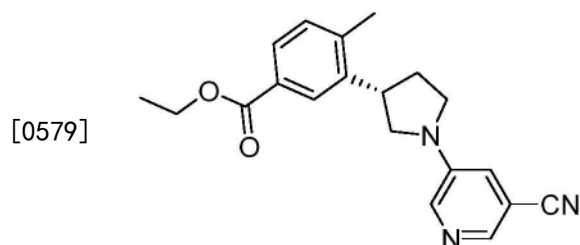
[0574] 步骤5: (S)-4-甲基-3-(吡咯烷-3-基)苯甲酸乙酯(中间体47)



[0576] 按照中间体16的方法,由中间体46b(4.800g,14.40mmol)起始来制备中间体47,得到所需产物(3.40g,14.57mmol,100%收率)。

[0577] LC-MS(ESI):方法1 $t_R=0.5\text{min}$; $m/z(M+1)=234.1$

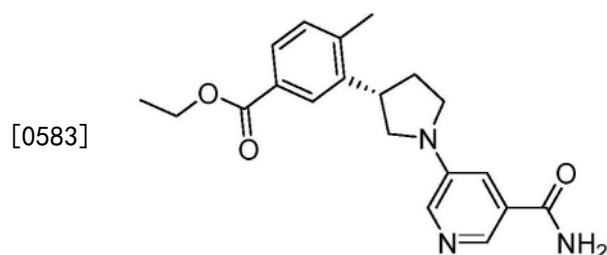
[0578] 步骤6: (S)-3-(1-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基苯甲酸乙酯(中间体48)



[0580] 按照实施例5步骤6的方法,由中间体47(3.4g,14.57mmol)和5-溴烟腈(4.00g,21.86mmol)起始来制备中间体48。通过FCC(0-40%EtOAc在庚烷中)纯化,得到标题化合物(3.3g,9.84mmol,68%收率)。

[0581] LC-MS(ESI):方法1 $t_R=1.2\text{min}$; $m/z(M+1)=336.0$

[0582] 步骤7: (S)-3-(1-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-4-甲基苯甲酸乙酯(中间体49)



[0584] 按照实施例17的方法,由中间体48(2g,5.96mmol)起始来制备中间体49。用水淬灭反应,然后将沉淀的白色固体过滤,用水洗涤并干燥过夜,得到所需产物(2.14g,6.06mmol,100%收率)。

[0585] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.23(t, $J=7.13\text{Hz}$,3H) 2.04-2.17(m,1H) 2.36-2.44(m,1H) 2.46(s,3H) 3.34(br d, $J=2.41\text{Hz}$,1H) 3.41-3.55(m,2H) 3.73-3.82(m,2H) 4.24(q, $J=7.09\text{Hz}$,2H) 7.33-7.35(m,1H) 7.37(s,1H) 7.45(br s,1H) 7.73(dd, $J=7.89,1.75\text{Hz}$,1H) 7.81(d, $J=1.53\text{Hz}$,1H) 8.03(br s,1H) 8.10(d, $J=2.85\text{Hz}$,1H) 8.32(d, $J=1.53\text{Hz}$,1H)

[0586] LC-MS(ESI):方法1 $t_R=0.69\text{min}$; $m/z(M+1)=354.3$

[0587] 步骤8: (S)-5-(3-(2-甲基-5-((4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰

基) 苯基) 吡咯烷-1-基) 烟酰胺 (实施例56)

[0588] 在氮气下, 将4-(吗啉-4-基甲基)-3-(三氟甲基) 苯胺 (184mg, 0.7mmol) 溶于无水 THF (5mL) 中, 将混合物在-78℃下搅拌15min, 然后在5min内逐滴添加溶于己烷 (0.191mL, 0.478mmol) 中的2.5M丁基锂, 并将反应物在-78℃下搅拌1h。

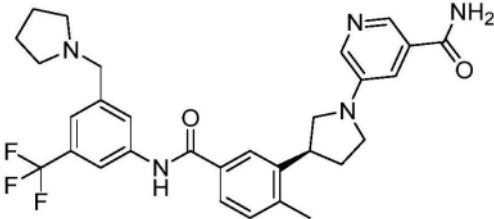
[0589] 用10min逐滴添加中间体49 (50mg, 0.14mmol) 的THF (5mL) 溶液, 在室温下升高温度, 并将反应物搅拌1h。添加水以淬灭反应, 并通过减压蒸发溶剂。将固体溶解在EtOAc中并用NH₄Cl饱和溶液洗涤。在真空下蒸发有机相。通过FCC纯化后, 将相关级分合并并加载到 Isolute SCX-2柱上, 用MeOH洗涤, 并用2N甲醇氨洗脱产物。真空浓缩残余物, 得到标题化合物 (16mg, 0.028mmol, 20%收率)。

[0590] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.35 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.07 (d, 1H, J=2.6Hz), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.42 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 13H), 2.1-2.4 (m, 5H)

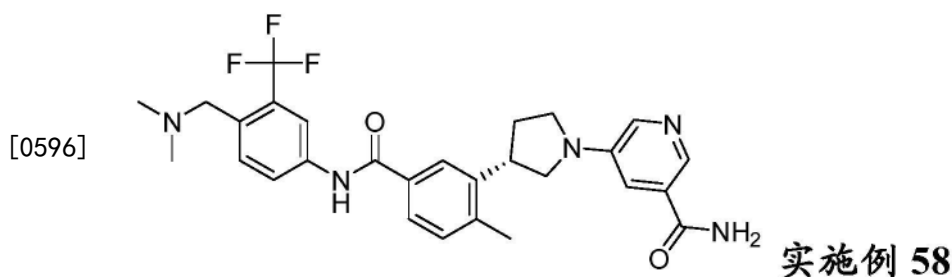
[0591] LC-MS (ESI): 方法4 t_R=4.28min; m/z (M+1)=568.3

[0592] 以下化合物按照实施例56步骤8的方法, 由相应的胺起始来制备。

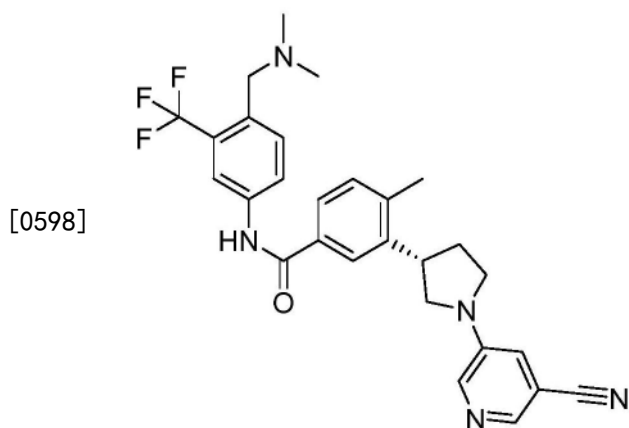
[0593]

实施例	结构	产物量(收率)
[0594] 57		40mg (51%)
	LC-MS (ESI): 方法 4 t_R = 4.6 m/z (M+1) = 552.40 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J=2.6 Hz), 8.0-8.0 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.31 (bs, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 5H), 2.2-2.5 (m, 7H), 1.67 (br s, 4H) 中间体 33: 156mg (4.5eq.) 中间体 49: 50mg (1.0eq.); FCC/SCX-2	

[0595] 实施例58: (S)-5-(3-(5-((4-((二甲基氨基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基苯基) 吡咯烷-1-基) 烟酰胺的制备



[0597] 步骤1: (S)-3-(1-(5-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺(中间体50/实施例65)



[0599] 将4-[(二甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯胺(195mg, 0.89mmol)溶于无水THF(2mL)中。吹扫小瓶并用氩气回填。然后添加LiHMDS溶液(1.118mL, 1.118mmol)并将混合物在室温下搅拌6h。然后将中间体48(150mg, 0.447mmol)溶解在THF(2mL)中并添加到该溶液中。在室温下搅拌所得溶液。将溶剂蒸发并将所得固体溶解在EtOAc中,用H₂O或饱和NaHCO₃溶液洗涤。在FCC上纯化得到所需产物(126mg, 0.25mmol, 55%收率)。

[0600] LC-MS(ESI):方法1 t_R = 0.75min; m/z (M+1) = 508.4

[0601] 步骤2: (S)-5-(3-(5-((4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡咯烷-1-基)烟酰胺(实施例58)

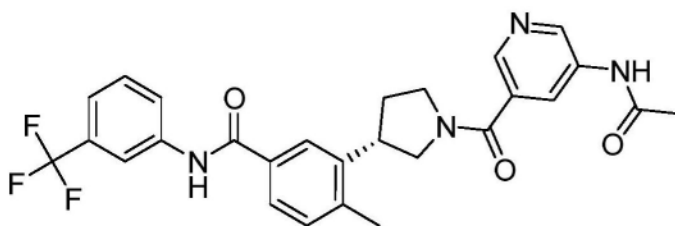
[0602] 按照中间体49的方法,由中间体50(126mg, 0.25mmol)起始来制备实施例58。从水中沉淀并用乙醚洗涤后,得到所需产物(77mg, 0.147mmol, 59%收率)。

[0603] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.35(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.07(d, 1H, J = 2.4Hz), 8.0-8.0(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.76(d, 1H, J = 7.9Hz), 7.65(d, 1H, J = 8.3Hz), 7.43(br s, 1H), 7.34(d, 1H, J = 7.9Hz), 7.31(br s, 1H), 3.76(br d, 2H, J = 4.4Hz), 3.5-3.6(m, 1H), 3.3-3.5(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.4-2.4(m, 1H), 2.2-2.2(m, 1H), 2.14(s, 6H)

[0604] LC-MS(ESI):方法4 t_R = 4.57min; m/z (M+1) = 526.3

[0605] 实施例59: (S)-3-(1-(5-乙酰氨基烟酰基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

[0606]

**实施例 59**

[0607] 按照中间体3的方法,由中间体17 (100mg, 0.287mmol) 和5-乙酰氨基烟酸 (130mg, 0.722mmol) 起始来制备实施例59。将残余物通过反相FCC纯化,并将其装入SCX柱,用MeOH洗涤并用甲醇氨洗脱,得到所需产物 (29.2mg, 0.057mmol, 20% 收率)。

[0608] ^1H NMR (ACN- d_3 , 600MHz) δ 8.8-8.9 (m, 2H), 8.59 (dd, 2H, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 8.47 (br s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.87 (br d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48 (dt, 2H, $J=4.4, 7.9\text{Hz}$), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 3.96 (dd, 1H, $J=7.6, 12.0\text{Hz}$), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

[0609] LC-MS (ESI): 方法4 $t_R=6.25\text{min}$; m/z ($M+1$) = 511.2

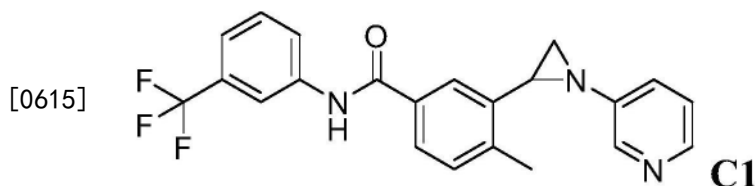
[0610] 以下化合物按照实施例59的方法,由相应的羧酸起始来制备。

实施例 N°	结构	产物量(收率)
	分析数据/试剂量	
[0611] 60		15mg (11%)
[0612]	(S)-3-(1-(5-氨基烟酰基)吡咯烷-3-基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.68\text{min}$; m/z ($M+1$) = 469.3 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.95 (br d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 8.19 (s, 2H), 8.0-8.1 (m, 4H), 7.96 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.57 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (br d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.37 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10 (t, 2H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.01 (dd, 1H, $J=7.6, 11.7\text{Hz}$), 3.8-3.8 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H) 5-氨基烟酸: 48mg (1.2eq.) 中间体 17: 100mg (1.0eq.)	

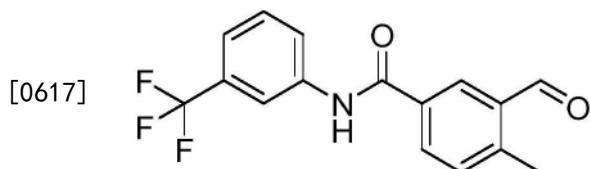
[0613] 对比新合成的化合物,其特征在于具有替代吡咯烷基环(C1)的氮丙啶基或在吡咯

烷基环和基团A(C2)之间的-CH₂-连接基,制备如下:

[0614] 化合物C1:4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)氮丙啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺的制备

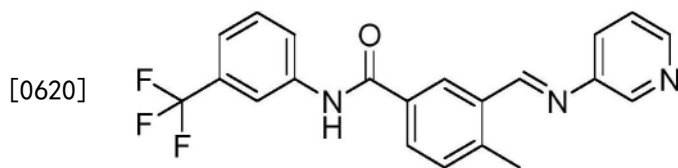


[0616] 步骤1:3-甲酰基-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(中间体20)



[0618] 将中间体10(4.00g,13.10mmol)溶于EtOH(50mL)中,然后在-78℃下引入臭氧(0.629g,13.10mmol)。在LC-MS中的SM消失后,添加AcOH(3.23mL,56.3mmol)和锌(0.857g,13.10mmol),将反应混合物加热至室温,并搅拌1h。过滤并除去溶剂后,添加DCM和H₂O。将有机层分离,用Na₂SO₄干燥并蒸发。粗产物通过FCC纯化(梯度A:B从100:0至50:50,洗脱剂A:正庚烷,洗脱剂B:丙酮),得到标题化合物(2.3g,7.49mmol,57.1%收率)。

[0619] 步骤2:(E)-4-甲基-3-((吡啶-3-基亚氨基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(中间体21)



[0621] 将3-氨基吡啶和中间体20(50mg,0.163mmol)溶于无水DCM(2.0mL)中,添加2滴乙酸(0.00mmol)。然后添加分子筛4A,并将反应物在80℃下搅拌48h。将粗产物过滤并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,该化合物未经进一步纯化即用于下一步。

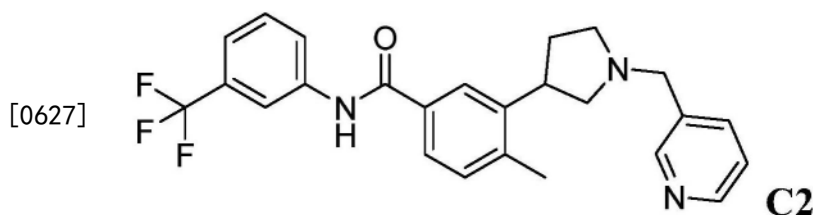
[0622] 步骤3:4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)氮丙啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(化合物C1)

[0623] 在氮气下用三甲基碘化亚砷(48.1mg,0.219mmol)、氢化钠(5.24mg,0.219mmol)和无水DMSO(3mL)制备叶立德溶液。在搅拌下,在室温下添加中间体21(69.8mg,0.182mmol)在无DMSO(3mL)中的溶液,然后将该溶液在室温下搅拌1h。并在60℃下反应2h。粗产物通过直接相FCC(梯度A:B为100:0至60:40,洗脱剂A:正庚烷,洗脱剂B:丙酮)纯化,得到标题化合物(58mg,0.146mmol,42.6%)。

[0624] ¹H NMR(CAN-d₃,400MHz) δ8.95(br s,1H),8.44(d,J=2.6Hz,1H),8.23(dd,J=1.3,4.8Hz,1H),8.16(s,1H),7.98(d,J=1.5Hz,1H),7.93(br d,J=8.1Hz,1H),7.80(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.4-7.5(m,2H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.25(dd,J=4.6,8.1Hz,1H),3.41(dd,J=3.3,6.6Hz,1H),2.6-2.6(m,1H),2.51(s,3H),2.37(dd,J=0.7,3.3Hz,1H)

[0625] LC-MS(ESI):方法3 t_R=7.65min;m/z(M+1)=398.2

[0626] 化合物C2: 4-甲基-3-(1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0628] 将中间体12 (50mg, 0.144mmol) 溶于DMF (1mL) 中, 然后添加3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐 (37.0mg, 0.215mmol) 和TEA (0.080mL, 0.574mmol)。将反应物在室温下搅拌4h。将粗产物直接在反相FCC (梯度A:B从100:0至0:100。洗脱剂A: H₂O:ACN:HCOOH 95:5:0.1, 洗脱剂B: H₂O:ACN:HCOOH 5:95:0.1) 上纯化。将相关的级分合并并加载到Isolute SCX-2柱上, 用MeOH洗涤, 并将产物用2N甲醇氨洗脱。真空浓缩残余物, 得到标题化合物 (13mg, 0.030mmol, 20.6% 收率)。

[0629] ¹H NMR (丙酮, 400MHz) δ 7.21-8.69 (m, 12H), 3.7-4.3 (m, 3H), 2.99-3.33 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0630] LC-MS (ESI): 方法3 t_R = 5.25min; m/z (M+1) = 440.2

[0631] 本发明化合物的药理学活性

[0632] 体外测定

[0633] 结合测定

[0634] 使用Life Technologies LanthaScreen™ 铈激酶结合测定进行了DDR1和DDR2结合测定。将化合物与5nM DDR1 (Carna Biosciences) 或5nM DDR2 (Life Technologies) 在室温下在白色384孔Optiplate (PerkinElmer) 中孵育1h, 所述Optiplate分别包含在测定缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA和0.01% BRIJ35) 中的20nM或10nM激酶示踪剂178和2nM铈标记的抗-GST抗体 (Life Technologies)。使用Tecan Spark 20M读板器获得在340nm激发后665nm/615nm荧光发射的比率。在GraphPad Prism7.0软件中, 使用4参数模型: log (抑制剂) 与响应, 确定了IC₅₀值。使用Cheng-Prusoff方程 ($K_i = IC_{50} / (1 + [示踪剂] / K_d)$), 将IC₅₀值转换为K_i。

[0635] 下表5中提供了个体化合物的结果, 其中, 在结合中根据其对DDR1和DDR2的抑制活性的效力 (nM) 将化合物进行了分类:

[0636] 表5

[0637]

实施例 No.	Ki DDR1	Ki DDR2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	++	+
5	+++	+
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+
9	+++	++
10	+++	++
11	+++	++
12	+++	++
13	++	+
14	+++	+++
15	++	+
16	+++	+++
17	+++	++
18	+++	++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+
22	+++	++
23	+++	+++
24	+	-
25	+++	+++

[0638]

26	+++	+++
27	+++	+
28	+++	++
30	+++	++
31	+++	-
32	+	-
33	+++	++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+
37	+++	++
38	+++	++
39	++	-
40	+++	+++
41	+++	+++
42	++	+
43	+	+
44	++	+
45	+++	++
46	+++	++
47	++	+
48	+++	+++
49	+++	++
50	+++	+
51	+++	++
52	+++	+++
53	+++	+++
54	+++	+++

[0639]

55	++	+
56	+++	++
57	+++	+++
58	+++	++

[0640] -: Ki高于60nM

[0641] +: Ki为25至60nM

[0642] ++: Ki为25nM至10nM

[0643] +++: Ki低于10nM

[0644] 正如可以理解的,表5的化合物,即本发明化合物,显示出作为DDR1和DDR2拮抗剂的良好活性。因此,本发明化合物可以有效地用于治疗与DDR受体相关的疾病、障碍或病症,例如纤维化,例如肺纤维化,特发性肺纤维化(IPF),肝纤维化,肾纤维化,眼纤维化,心脏纤维化,动脉纤维化和系统性硬化症。

[0645] 对比化合物

[0646] 化合物C1和C2的化合物在上述相同的结合测定中进行测试。

[0647] 表6

[0648]

实施例No	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	174	305
C2	571	764

[0649] 如表5所示,本发明的化合物对DDR1和DDR2受体的结合亲和力(以Ki表示)低于60nm,并且对大多数化合物低于25nm或甚至低于10nm,而对比化合物C1对DDR1受体的结合亲和力高于170nm,对于C2甚至为571,并且C1对DDR2受体的结合亲和力高于300,对于C2甚至为764。

[0650] 这些数据表明,与特征在于用氮丙啶基代替吡咯烷基环的对比化合物C1相反,本发明化合物中吡咯烷基环的存在出乎意料且显著地决定了对DDR1和DDR2受体的抑制活性的相关增加。

[0651] 作为进一步的证据,与特征在于吡咯烷基环和基团A之间的-CH₂连接基的对比化合物C2相反,本发明化合物中不存在这种连接基出乎意料地且值得注意地决定了对DDR1和DDR2受体的抑制活性的相关增加。