



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114144413 B

(45) 授权公告日 2024.08.16

(21) 申请号 202080051330.7

(22) 申请日 2020.07.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114144413 A

(43) 申请公布日 2022.03.04

(30) 优先权数据
62/876065 2019.07.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/070306 2020.07.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/013735 EN 2021.01.28

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 M·J·佩克 J·W·约翰内斯
S·M·汉德 S·L·德戈斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 张宇腾 李唐

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2010222348 A1, 2010.09.02

审查员 李凤然

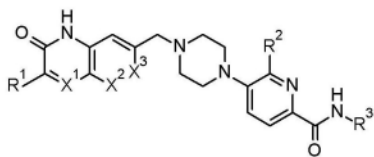
权利要求书2页 说明书49页 附图2页

(54) 发明名称

PARP1抑制剂

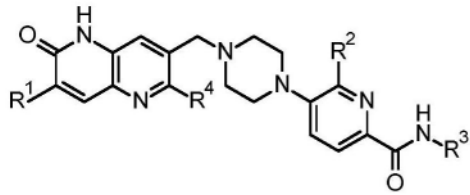
(57) 摘要

本发明涉及具有式(I)的氮杂喹诺酮化合物,及其在药物中的用途。式(I)



式(I)

1. 一种具有式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐



(Ia)

其中

R¹是C₁₋₄烷基,

R²选自H、卤代、C₁₋₄烷基和C₁₋₄氟烷基,

R³是H或C₁₋₄烷基,并且

R⁴是H。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²选自二氟甲基、三氟甲基或甲基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是H或卤代。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是乙基,R²选自H、氯和氟,并且R³是甲基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:

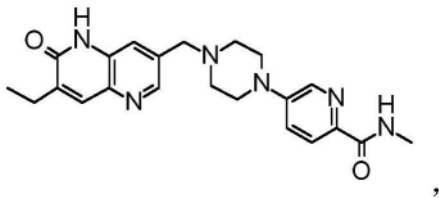
5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺、

5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺、

6-氯-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺,和

5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺,
或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是具有以下结构的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺:



或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:

6-(二氟甲基)-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺、

5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-6(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺、

5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-甲酰胺,和

N-乙基-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺,

或其药学上可接受的盐。

8. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的患者中治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌和肺癌中的任一个。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述癌症缺乏HR依赖性DNA DSB修复途径。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述癌症包含一种或多种癌细胞,所述癌细胞相对于正常细胞具有降低的或消除的通过HR修复DNA DSB的能力。

12. 根据权利要求9或10所述的用途,其中所述癌细胞具有BRCA1或BRCA2缺陷表型。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述癌细胞缺乏BRCA1或BRCA2。

14. 根据权利要求10至13中任一项所述的用途,其中所述患者对于编码HR依赖性DNA DSB修复途径的组分的基因中的突变是杂合的。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述患者对于BRCA1和/或BRCA2中的突变是杂合的。

PARP1抑制剂

[0001] 本披露涉及抑制酶的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族的经取代的氮杂喹诺酮化合物及其药学上可接受的盐。本披露还涉及这些化合物及其药学上可接受的盐,在医学,例如在治疗其中PARP1或PARP1功能的抑制具有治疗意义的疾病中的用途。本披露还涉及使用根据本公开的化合物的治疗方法和生产药物的方法。

[0002] 酶的PARP家族在许多细胞过程(如复制、重组、染色质重塑和DNA损伤修复)中发挥重要作用(O'Connor MJ, Mol Cell [分子细胞] (2015) 60(4):547-60)。

[0003] 在例如WO 2004/080976中教导了PARP抑制剂的实例及其作用机理。

[0004] PARP1和PARP2因其在DNA损伤修复中的作用而是被广泛研究的PARP。PARP1被DNA损伤断裂激活,并起着催化聚(ADP-核糖)(PAR)链添加至靶蛋白的作用。这种翻译后修饰(称为PAR基化(PARylation))介导了另外的DNA修复因子募集到DNA损伤中。

[0005] 完成该募集任务后,PARP自动PAR基化触发结合的PARP从DNA释放,从而允许使用其他DNA修复蛋白以完成修复。因此,PARP与受损位点的结合、其催化活性以及最终从DNA释放都是癌细胞应对化学治疗剂和放射疗法引起的DNA损伤的重要步骤(Bai P. Biology of poly(ADP-ribose) polymerases: the factotums of cell maintenance [聚(ADP-核糖)聚合酶的生物学:细胞维持的总管]. Mol Cell [分子细胞] 2015;58:947-58)。

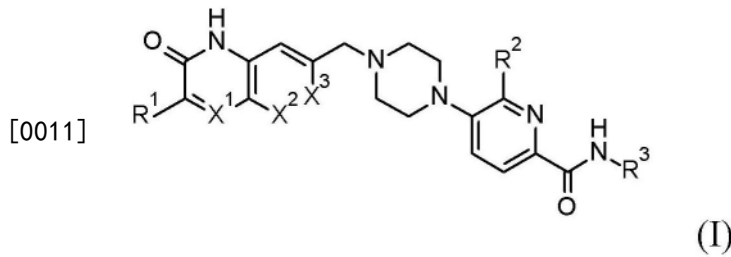
[0006] PARP家族酶的抑制已被用作通过使互补DNA修复途径失活而选择性杀伤癌细胞的策略。许多临床前和临床研究已经表明,荷BRCA1或BRCA2(参与通过同源重组(HR)而修复双链DNA断裂(DSB)的关键肿瘤抑制蛋白)的有害改变的肿瘤细胞对DNA修复酶的PARP家族的小分子抑制剂选择性敏感。此类肿瘤的同源重组修复(HRR)途径不足,并且其存活取决于PARP酶的功能。尽管PARP抑制剂疗法主要靶向BRCA突变的癌症,但是PARP抑制剂已在非BRCA突变型肿瘤中进行了临床测试,这些肿瘤表现出同源重组缺陷(HRD) (Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers [散发性癌症中'BRCAness'的标志]. Nat Rev Cancer [癌症自然评论] 2004;4:814-9)。

[0007] 据信,与其他临床PARP1/2抑制剂相比,对PARP1选择性提高的PARP抑制剂可具有功效提高和毒性降低。还据信对PARP1的选择性强抑制将导致PARP1捕获在DNA上,这通过使S期中的复制叉坍塌而导致DNA双链断裂(DSB)。还据信PARP1-DNA捕获是选择性杀伤具有HRD的肿瘤细胞的有效机制。

[0008] 因此,对于有效且安全的PARP抑制剂存在未满足的医学需求。特别是对PARP1具有选择性的PARP抑制剂。

[0009] 申请人发现,本文所述的氮杂喹诺酮令人惊讶地具有PARP抑制活性,因此可用于治疗其中PARP功能具有药理学意义的疾病和病症。此外,本文所述的氮杂喹诺酮对PARP1的选择性比其他PARP家族成员(如PARP2、PARP3、PARP5a和PARP6)出人意料地高。此外,本文所述的氮杂喹诺酮具有有利的低hERG活性。

[0010] 在本发明的一方面,申请人提供了一类具有式(I)的化合物:



[0012] 其中:

[0013] X^1 和 X^2 各自独立地选自N和C(H),

[0014] X^3 独立地选自N和C(R^4), 其中 R^4 是H或氟,

[0015] R^1 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 氟烷基,

[0016] R^2 独立地选自H、卤代、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 氟烷基, 并且

[0017] R^3 是H或 C_{1-4} 烷基,

[0018] 或其药学上可接受的盐

[0019] 条件是:

[0020] 当 X^1 是N时, 则 X^2 是C(H), 并且 X^3 是C(R^4),

[0021] 当 X^2 是N时, 则 X^1 =C(H), 并且 X^3 是C(R^4), 并且

[0022] 当 X^3 是N时, 则 X^1 和 X^2 均为C(H)。

[0023] 在一个另外的方面, 提供了药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或惰性载体。

[0024] 在一个另外的方面, 提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防其中PARP1的抑制是有益的疾病和病症。在实施例1中, 本说明书提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐, 用于在治疗癌症中使用。在实施例2中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌(例如胃癌和结肠直肠癌)、或肺癌。在实施例3中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

[0025] 在一个另外的方面, 提供了治疗其中抑制PARP1是有益的疾病或病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施例中, 所述疾病或病症是癌症。在实施例4中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌(例如胃癌和结肠直肠癌)、或肺癌。在实施例5中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

[0026] 在一个另外的方面, 提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐, 用于制备用于治疗其中PARP1的抑制是有益的疾病或病症的药物。在实施例6中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌(例如胃癌和结肠直肠癌)、或肺癌。在实施例7中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

[0027] 在一个另外的方面, 提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗其中PARP1的抑制是有益的疾病或病症的药物中的用途。在实施例8中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌(例如胃癌和结肠直肠癌)、或肺癌。在实施例9中, 癌症是乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

[0028] 在一个另外的方面, 提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐, 用于在药物

中使用。

[0029] 在一个另外的方面,具有式I的化合物呈游离碱形式。

[0030] 在一个另外的方面,提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0031] 在一个另外的方面,提供了本文披露的实例。

[0032] 在一方面,提供了具有式I的化合物(其是5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺)或其药学上可接受的盐。

[0033] 在一方面,提供了具有式I的化合物,其是5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺。

[0034] 通过阅读本说明书,本发明的另外的方面对于本领域技术人员而言将是明显的。

[0035] 众所周知,由人类ether-à-gogo相关基因(hERG)编码的心脏离子通道的阻塞是药物发现和开发的风险因素。hERG的阻塞会引起安全性问题,例如心律失常。有利地,具有式I的化合物具有低的hERG活性。在一个实施例中,提供了 $IC_{50} > 10\mu M$ 的具有式I的化合物。在一个实施例中,提供了 $IC_{50} > 20\mu M$ 的具有式I的化合物。

[0036] 为了使脱靶效应的风险最小化,期望药物分子具有对特定靶的选择性。具有式I的化合物有利地具有对PARP1的选择性超过对于PARP家族的其他成员(包括PARP2、PARP3、PARP5a和PARP6)。有利地,具有式I的化合物对PARP1具有的选择性超过PARP2。在一个实施例中,提供了具有式I的化合物对PARP1的选择性是PARP2的10倍。在一个实施例中,提供了具有式I的化合物对PARP1的选择性是PARP2的100倍。

[0037] 另一个方面提供了具有式I的化合物在制备药物中的用途,所述药物用作癌症疗法的辅助剂或用于增强肿瘤细胞的用电离辐射或化学治疗剂或基于抗体的疗法(例如免疫肿瘤学或抗体-药物偶联物)的治疗。

[0038] 其他另外的方面提供了通过抑制PARP1而改善的疾病的的治疗(包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的具有式I的化合物,优选以药物组合物的形式)、以及癌症的治疗(包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的具有式I的化合物,优选以药物组合物的形式,与电离辐射或化学治疗剂同时或依次施用)。

[0039] 在另外的方面,具有式I的化合物可用于制备用于治疗缺乏同源重组(HR)依赖性DNA DSB修复活性的癌症的药物、或用于治疗缺乏HR依赖性DNA DSB修复活性的癌症的患者(包括向所述患者施用治疗有效量的所述化合物)。

[0040] HR依赖性DNA DSB修复途径经由同源机制修复DNA中的双链断裂(DSB),以重建连续的DNA螺旋(K.K.Khanna和S.P.Jackson, Nat. Genet. [自然遗传学] 27 (3): 247-254 (2001))。HR依赖性DNA DSB修复途径的组分包括但不限于ATM(NM_000051)、RAD51(NM_002875)、RAD51L1(NM_002877)、RAD51C(NM_002876)、RAD51L3(NM_002878)、DMC1(NM_007068)、XRCC2(NM_005431)、XRCC3(NM_005432)、RAD52(NM_002879)、RAD54L(NM_003579)、RAD54B(NM_012415)、BRCA1(NM_007295)、BRCA2(NM_000059)、RAD50(NM_005732)、MRE11A(NM_005590)和NBS1(NM_002485)。HR依赖性DNA DSB修复途径中涉及的其他蛋白质包括调节因子例如EMSY(Hughes-Davies等人, Cell [细胞], 115, 第523-535页)。HR组分也描述于Wood等人, Science [科学], 291, 1284-1289 (2001)中。

[0041] 缺乏HR依赖性DNA DSB修复的癌症可以包含一种或多种癌细胞、或由其组成,这些癌细胞相对于正常细胞具有降低的或消除的通过该途径修复DNA DSB的能力,即HR依赖性

DNA DSB修复途径的活性可在一种或多种癌细胞中降低或消除。

[0042] HR依赖性DNA DSB修复途径的一种或多种组分的活性可以在患有缺乏HR依赖性DNA DSB修复的癌症的个体的一种或多种癌细胞中消除。HR依赖性DNA DSB修复途径的组分在本领域中是充分表征的(参见例如,Wood等人,Science[科学],291,1284-1289(2001))并且包括以上列出的组分。

[0043] 在一些实施例中,癌细胞可具有BRCA1和/或BRCA2缺陷表型,即在癌细胞中BRCA1和/或BRCA2活性被降低或消除。具有这种表型的癌细胞可以缺乏BRCA1和/或BRCA2,即BRCA1和/或BRCA2的表达和/或活性可以在癌细胞中降低或消除,例如通过编码核酸中的突变或多态性的方式,或通过编码调节因子的基因(例如编码BRCA2调节因子的EMSY基因)中的扩增、突变或多态性的方式(Hughes-Davies等人,Cell[细胞],115,523-535)。

[0044] BRCA1和BRCA2是已知的肿瘤抑制因子,其野生型等位基因在杂合子携带者的肿瘤中经常丢失(Jasin M.,Oncogene[癌基因],21(58),8981-93(2002);Tutt等人,Trends Mol Med.[分子医学趋势],8(12),571-6,(2002))。BRCA1和/或BRCA2突变与乳腺癌的关联在本领域中是充分表征的(Radice,P.J.,Exp Clin Cancer Res.[实验与临床癌症研究],21(3增刊),9-12(2002))。还已知编码BRCA2结合因子的EMSY基因的扩增与乳腺癌和卵巢癌有关。BRCA1和/或BRCA2中突变的携带者罹患某些癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠道癌和肺癌)的风险也较高。

[0045] 在一些实施例中,个体对于BRCA1和/或BRCA2或其调节剂中的一个或多个变异(例如突变和多态性)是杂合的。对BRCA1和BRCA2的变异的检测是本领域众所周知的,并且例如描述于EP 699 754,EP 705 903,Neuhausen,S.L.和Ostrander,E.A.,Genet.Test[基因检测],1,75-83(1992);Chappnis,P.O.和Foulkes,W.O.,Cancer Treat Res[癌症治疗研究],107,29-59(2002);Janatova M.等人,Neoplasma[赘生物],50(4),246-505(2003);Jancarkova,N.,Ceska Gynekol.,68(1),11-6(2003)中。BRCA2结合因子EMSY的扩增的确定描述于Hughes-Davies等人,Cell[细胞],115,523-535中。

[0046] 与癌症相关的突变和多态性可以通过检测变体核酸序列的存在而在核酸水平上检测,或者通过检测变体(即突变体或等位基因变体)多肽的存在而在蛋白质水平上检测。

[0047] 定义

[0048] 烷基基团和部分是直链的或支链的,例如C₁₋₈烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基或C₅₋₆烷基。烷基基团的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基以及正辛基,如甲基或正己基。

[0049] 氟烷基基团是其中一个或多个H原子被一个或多个氟原子替换的烷基基团,例如C₁₋₈氟烷基、C₁₋₆氟烷基、C₁₋₄氟烷基或C₅₋₆氟烷基。实例包括氟甲基(CH₂F-)、二氟甲基(CHF₂-)、三氟甲基(CF₃-)、2,2,2-三氟乙基(CF₃CH₂-)、1,1-二氟乙基(CH₃CHF₂-)、2,2-二氟乙基(CHF₂CH₂-)、和2-氟乙基(CH₂FCH₂-)。

[0050] 卤代意指氟、氯、溴、和碘。在一个实施例中,卤代是氟或氯。

[0051] 在本说明书中,除非另外说明,否则如在此使用的术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内,适合用于与人类和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症(与合理的益处/风险比相称)的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0052] 在本说明书中,除非另外说明,否则短语“有效量”意指一种化合物或组合物足够显著地并且有利地改变所治疗的症状和/或病症(例如,提供阳性临床反应)的量。用于药物组合物中的活性成分的有效量将随所治疗的具体病症、病症的严重程度、治疗的持续时间、同步治疗的性质、所利用的一种或多种具体活性成分、所利用的一种或多种具体药学上可接受的赋形剂/载体、以及处于主治医生的知识和专业知识范围内的类似因素而变化。

[0053] 除非另有指示,否则如本文使用的术语“治疗”是指逆转、缓解或预防此术语所适用的障碍或病症或者此障碍或病症的一个或多个症状,抑制其进展,延迟其进展,延迟其发作。除非另有指示,如本文使用的术语“治疗”是指按照如上所定义的“治疗”进行治疗的行为。术语“治疗”还包括受试者的辅助治疗和新辅助治疗。为免存疑,本文提及的“治疗”包括提及治愈性、姑息性和预防性治疗以及用于这种治疗的药物的施用。

[0054] 具有式I的化合物可以形成稳定的药学上可接受的酸或碱的盐,并且在此类情况下施用作为盐的化合物可能是适当的。酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、胆碱、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、二亚乙基二胺、乙磺酸盐、延胡索酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、2-羟乙基磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、葡甲胺、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、氨基苯磺酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐、以及十一烷酸盐。尽管其他的盐可以用于如分离或纯化产物中,但是无毒的生理学上可接受的盐是优选的。

[0055] 这些盐可以通过常规手段来形成,例如通过在溶剂或介质中(这种盐在该溶剂或介质中不溶)或在一种溶剂(例如在真空中除去水的溶剂)中使该产物的游离碱形式与一种或多种适当的酸的等效物反应,或通过冷冻干燥,或在适合的离子交换树脂上通过将一种现存的盐的阴离子交换为另一种阴离子。

[0056] 具有式I的化合物可以具有超过一个手性中心,并且应理解该申请涵盖所有个体立体异构体、对映异构体和非对映异构体及其混合物。因而,应当理解的是,在具有式I的化合物可凭借一个或多个不对称碳原子而以光学活性形式或外消旋形式存在的情况下,本申请包括了在其定义中任何这类具有上述活性的光学活性形式或外消旋形式。本申请涵盖了所有这类具有此处定义的活性的立体异构体。

[0057] 因此,贯穿本说明书,提及具有式I的化合物时,应理解该术语化合物包括作为PARP1抑制剂的非对映异构体、非对映异构体的混合物以及对映异构体。

[0058] 还应理解的是某些具有式I的化合物及其药用盐能以溶剂化连同非溶剂化形式(例如像,水合形式和无水形式)存在。应当理解的是,在此的化合物涵盖了所有这类溶剂化的形式。为了清楚起见,这包括化合物游离形式的溶剂化(例如,含水的)的形式以及化合物的盐的溶剂化(例如,含水的)的形式二者。

[0059] 如本文所述的式I旨在涵盖其组成原子的所有同位素。例如,H(或氢)包括氢的任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)、以及 ^3H (T);C包括碳的任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、以及 ^{14}C ;O包括氧的任何同位素形式,包括 ^{16}O 、 ^{17}O 、以及 ^{18}O ;N包括氮的任何同位素形式,包括 ^{13}N 、 ^{14}N 、以及 ^{15}N ;F包括氟的任何同位素形式,包括 ^{19}F 以及 ^{18}F ;等等。在一个方面,具有式I的化合物

包括此处涵盖的原子的同位素,其量对应于它们天然存在的丰度。然而,在某些情况下,可能希望的是富集处于一种正常情况下会以较低丰度存在的具体同位素中的一种或多种原子。例如,正常情况下 ^1H 以大于99.98%的丰度存在;然而,在一个方面,具有在此提出的任何化学式的化合物可以在H存在的一个或多个位置处富集 ^2H 或 ^3H 。在另一个方面中,当具有在此提出的任何化学式的化合物富集一种放射性同位素(例如, ^3H 以及 ^{14}C)时,该化合物可以用于药物和/或底物组织分布测定。应当理解的是,本申请涵盖了所有这类同位素形式。

[0060] 具有式I的化合物或其药学上可接受的盐通常会经由口服途径以如下药物制剂形式施用,这些药物制剂包含活性成分或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或这样的盐的溶剂化物,呈药学上可接受的剂型。取决于待治疗的障碍和患者,组合物可以按不同剂量施用。

[0061] 以上所述的具有式I的化合物的药物配制品可被制备用于口服施用,具体地呈片剂或胶囊形式,并且尤其涉及目的在于提供靶向结肠的药物释放的技术(Patel, M.M. Expert Opin. Drug Deliv. [关于药物递送的专家意见] 2011, 8(10), 1247-1258)。

[0062] 以上所述的具有式I的化合物的药物配制品可以方便地以单位剂型施用,并且可以通过制药领域中熟知的任何方法,例如如Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明顿药物科学], 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA. [马克出版公司, 伊斯顿, 宾夕法尼亚州], (1985)中所述的制备。

[0063] 适于口服施用的药物配制品可以包含一种或多种生理上可相容的载体和/或赋形剂,并且可以是呈固体或液体的形式。片剂和胶囊可以用粘合剂、填充剂、润滑剂和/或表面活性剂(如十二烷基硫酸钠)制备。液体组合物可以含有常规添加剂,如悬浮剂、乳化剂和/或防腐剂。液体组合物可以包封在例如明胶中以提供单位剂型。固体口服剂型包括片剂、两件式硬壳胶囊和软弹性明胶(SEG)胶囊。这种两件式硬壳胶囊可以例如通过将具有式(I)的化合物填充到明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)壳中来制备。

[0064] 干壳配制品典型地包含约40%至60% w/w浓度的明胶、约20%至30%浓度的增塑剂(如甘油、山梨糖醇或丙二醇)和约30%至40%浓度的水。也可以存在其他材料,如防腐剂、染料、遮光剂和调味剂。液体填充材料包括已经溶解、增溶或分散(使用悬浮剂进行,如蜂蜡、氢化蓖麻油或聚乙二醇4000)的固体药物或在一种媒介物或多种媒介物(如矿物油、植物油、甘油三酯、二醇、多元醇和表面活性试剂)的组合中的液体药物。

[0065] 在治疗性治疗人类时,具有式I的化合物或其药学上可接受的盐的合适的每日剂量是约0.0001-100mg/kg体重。

[0066] 口服配制品是优选的,特别是片剂或胶囊,其可以通过本领域技术人员已知的方法配制,以提供0.1mg至1000mg范围内的活性化合物的剂量。

[0067] 附图简要说明

[0068] 图1示出了实例4(形式A)的X射线粉末衍射

[0069] 图2示出了实例4(形式A)的DSC轨迹

[0070] 实例

[0071] 现在将通过参考以下非限制性实例来进一步解释本申请的化合物。

[0072] 一般实验条件

[0073] 除非另有说明,否则使用Bruker 300MHz、400MHz或500MHz光谱仪,在27°C下获得

^1H NMR光谱;化学位移以百万分率(ppm, δ 单位)表示,并参考溶剂的残留单 ^1H 同位素体(CHCl_3 :7.24ppm; CH_2Cl_2 :5.32ppm; $\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_2\text{H}$:2.49ppm)。耦合常数是以赫兹(Hz)为单位给出。分裂模式描述了明显的多重性,并被指定为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多峰)和brs(宽峰)。LC-MS使用装有Waters SQD质谱仪的Waters UPLC或装有Shimadzu 2020质谱仪的Shimadzu LC-20AD LC-20XR LC-30AD进行。除非另有说明,否则报告的分子离子对应于 $[\text{M}+\text{H}]^+$;对于具有多个同位素模式的分子(Br、Cl等),除非另有说明,否则报告的值是对于最低同位素质量获得的值。

[0074] 使用以下进行快速色谱法:在来自BiotageTM的SP1TM纯化系统上、来自ISCO的CombiFlash[®]Rf或在来自赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)的Gilson上,使用正相二氧化硅FLASHTM(40M、25M或12M)或SNAPTMKP-Sil筒(340、100、50或10)、来自Agela的快速柱硅胶-CS柱,使用C18-快速柱的直相快速色谱法,或使用标准快速色谱法。通常,所有使用的溶剂都是可商购的并且是分析级的。无水溶剂常规用于反应。在这些实例中使用的相分离器是ISOLUTE[®]相分离柱。使用来自先进化学发展股份有限公司(Advanced Chemistry Development, Inc.) (ACD/实验室)的ACD/名称12.01来命名以下命名的中间体和实例。起始材料是从商业来源获得的或通过文献路线制备的。

[0075] X射线粉末衍射(XRPD)分析

[0076] XRPD分析使用Bruker D8衍射仪进行,该衍射仪可商购自布鲁克AXS公司(Bruker AXS IncTM) (麦迪逊,威斯康星州)。该XRPD光谱通过将用于分析的材料样品(约10mg)安装在单硅晶体晶片支架上(例如,布鲁克硅零背景X射线衍射样品架)并且借助于显微镜载片将该样品铺展成薄层获得。将该样品以30转/分钟旋转(以改善计数统计)并且用由在40kV和40mA下操作的铜制长细聚焦管产生的具有1.5406埃(即,约1.54埃)的波长的X射线来照射。以 θ - θ 模式中在从 5° 至 40° 的 $2-\theta$ 的范围内,使样品每 0.02° 的 $2-\theta$ 增量(连续扫描模式)暴露1秒。D8的运行时间为15min。

[0077] XRPD 2θ 值可在合理的范围内变化,例如在 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内变化,并且当由于各种各样的原因(包括例如优选的方向)对基本上相同的晶体形式进行测量时XRPD强度可能变化。XRPD的原理被描述于出版物中,例如Giacovazzo, C.等人(1995) Fundamentals of Crystallography [晶体的基本原理], Oxford University Press [牛津大学出版社]; Jenkins, R. 和 Snyder, R.L. (1996) Introduction to X-Ray Powder Diffractometry [X射线粉末衍射的介绍], John Wiley & Sons [约翰威利父子公司], 纽约; Klug, H.P. 和 Alexander, L.E. (1974) X-ray Diffraction Procedures [X射线衍射程序], John Wiley & Sons [约翰威利父子公司], 纽约。

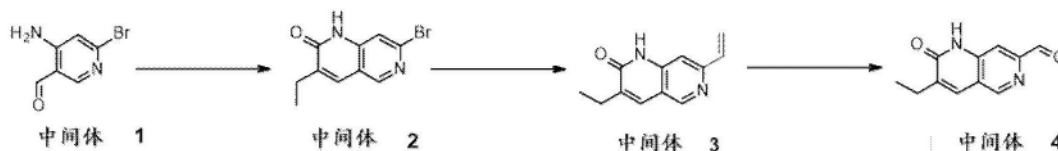
[0078] DSC分析

[0079] 对于根据标准方法制备的样品,使用可获得自TAINSTRUMENTS[®] (纽卡斯尔,特拉华州)的Q SERIESTM Q1000 DSC热量计进行DSC分析。将样品(大约2mg)称量到铝样品盘中并且转移到该DSC中。将该仪器用氮气以50mL/min吹扫并且使用 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的动态加热速率收集在 22°C 与 300°C 之间的数据。将热数据使用标准软件(例如,来自TAINSTRUMENTS[®]的通用v.4.5A)进行分析。

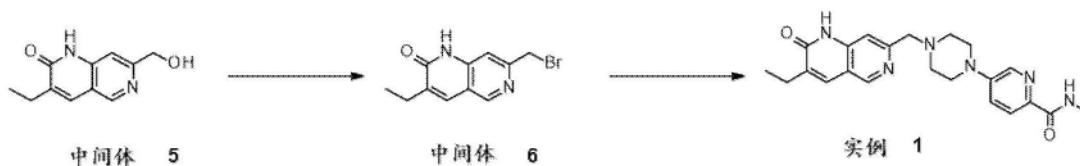
[0080] 使用了以下缩写:AcOH=乙酸;aq=水性;BAST=双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫;Boc₂O=二碳酸二叔丁酯;Boc=叔丁氧基羰基;CDCl₃=氘代氯仿;CD₃OD=氘代甲醇;

CH₃NO₂=硝基甲烷;DCE=1,2-二氯乙烷;DCM=二氯甲烷;DEA=二乙胺;DEAD=偶氮二甲酸二乙酯;戴斯-马丁高碘烷=1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮;DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=2,6-二甲基氨基吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砜;DMSO-d₆=氘代二甲亚砜;DPPA=叠氮磷酸二苯酯;dppf=1,1'-双(联苯基膦基)二茂铁;DIAD=二-异丙基(E)-二氮烯-1,2-二甲酸酯;DSC=差示扫描量热法;DTAD=二-叔丁基(E)-二氮烯-1,2-二甲酸酯;ee=对映异构体过量;eq.=当量;ESI=电喷雾电离;Et₂O=二乙醚;EtOAc或EA=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;FA=甲酸;格拉布斯(Grubbs)催化剂(1,3-二三甲苯基咪唑啉-2-亚基)(三环己基膦)二氯化钨;h=小时;HATU=(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3-氧化-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶基)甲亚胺离子六氟磷酸盐;HCl=盐酸;H₂O₂=过氧化氢;HP=高压;IPA=异丙醇;LC=液相色谱;LiClO₄=高氯酸锂;mmol=毫摩尔;mCPBA=间氯过氧苯甲酸;MeOH=甲醇;min=分钟;MeCN或CH₃CN=乙腈;MeNO₂=硝基甲烷;MS=质谱;NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;NMR=核磁共振;Pd/C=钯碳;Pd₂dba₃=三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0);PdCl₂(dppf)=1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯;PE=石油醚;PPh₃=三苯基膦;rt=室温;Rt或RT=保留时间;Ruphos Pd G3=(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸酯;sat=饱和的;SFC=超临界流体色谱法;T3P=2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物;TBTU=2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐;TFA=三氟乙酸;THF=四氢呋喃;TLC=薄层色谱法;TMS=三甲基甲硅烷基;Xantphos=4,5-双(联苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨;CBr₄=四溴化碳;HCl=盐酸;HBr=氢溴酸;Cs₂CO₃=碳酸铯;MgSO₄=硫酸镁;NaHCO₃=碳酸氢钠;DDQ=2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌;SOCl₂=亚硫酰氯;DIBAL-H=氢化二异丁基铝;NH₄HCO₃=碳酸氢铵;BINAP=2,2'-双(联苯基膦基)-1,1'-联萘基。

[0081] 起始材料和中间体的合成



[0082]



[0083] 中间体2:7-溴-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮

[0084] 在0℃下,将丁酰氯(0.143mL,1.37mmol)滴加至4-氨基-6-溴-吡啶-3-甲醛(中间体1250mg,1.24mmol)、DIPEA(1.086mL,6.22mmol)和DMAP(30.4mg,0.25mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在rt下搅拌4h。添加超过2eq的丁酰氯并将反应继续另外的24h。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩以给出粗产物。添加1.5mL MeOH并将固体(产物)过滤出,用1mL MeOH洗涤以给出呈白色固体的7-溴-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体2,167mg,53.1%)。

[0085] ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.17 (3H, t), 2.45-2.50 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 7.35 (1H,

s), 7.82 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.09 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 252

[0086] 中间体3:3-乙基-7-乙烯基-1H-1,6-萘啶-2-酮

[0087] 将PdCl₂(dppf) (37.6mg, 0.05mmol) 添加至7-溴-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体2, 130mg, 0.51mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.105mL, 0.62mmol)和K₂CO₃(213mg, 1.54mmol)在1,4-二噁烷(4mL)/水(1.333mL)中的搅拌混合物中,并将所得混合物在90℃下搅拌1h。将该反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并浓缩以给出粗产物。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至20%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈黄色固体的3-乙基-7-乙烯基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体3, 93mg, 90%)。

[0088] ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.53 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 5.49 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.84 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.00 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 201

[0089] 中间体4:3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-甲醛

[0090] 将在H₂O中的四氧化锇(0.024mL, 3.00μmol)添加至3-乙基-7-乙烯基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体3, 30mg, 0.15mmol)、2,6-二甲基吡啶(0.035mL, 0.30mmol)和高碘酸钠(128mg, 0.60mmol)在THF(1mL)/水(0.200mL)中的溶液中并在rt下搅拌过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取并将滤液浓缩至干燥。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至15%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈淡黄色泡沫的3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-甲醛(中间体4, 24.00mg, 79%)。

[0091] ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.20 (3H, t), 2.55-2.62 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 7.73 (1H, s), 7.95 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.32 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 203

[0092] 中间体5:3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,6-萘啶-2-酮

[0093] 在0℃下,将硼氢化钠(61.4mg, 1.62mmol)缓慢添加至3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-甲醛(中间体4, 82mg, 0.41mmol)在甲醇(2mL)中的搅拌溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌1h。在真空下除去甲醇并将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至35%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈浅黄色固体的3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体5, 68.0mg, 82%)。

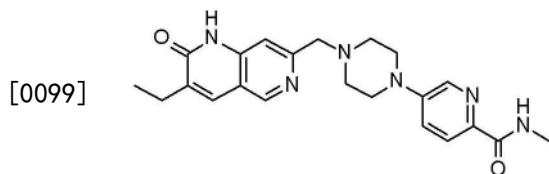
[0094] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.52-2.55 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 4.59 (2H, br s), 5.52 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.71 (1H, s), 12.01 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 205

[0095] 中间体6:7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮

[0096] 在0℃下,将CBr₄(928mg, 2.80mmol)添加至3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体5, 381mg, 1.87mmol)和三苯膦(734mg, 2.80mmol)在CH₂Cl₂(18.656mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在0℃下搅拌2小时。将反应浓缩,并将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至15%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈白色固体的7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体6, 386mg, 77%) (含有三苯基膦氧化物,难于分离)。将此化合物未经进一步纯化用于下一步骤。

[0097] m/z (ES⁺) [M]⁺ = 267

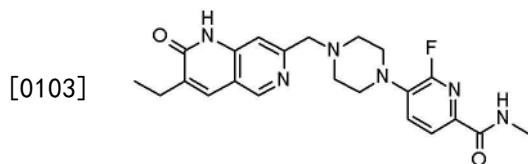
[0098] 实例1:5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡

啶-2-甲酰胺

[0100] 在20℃下,将DIPEA (0.059mL, 0.34mmol) 添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体6, 30mg, 0.11mmol) 和N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体13, 42.8mg, 0.15mmol) 在乙腈(1mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去并将所得粗材料通过反相色谱法(RediSep Rf **Gold®** C18, 水中0%至90%乙腈, 0.1% NH₄OH作为添加剂) 进行进一步纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈浅黄色固体的5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例1, 23.60mg, 51.7%)。

[0101] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, br t), 2.54 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 2.67 (4H, br s), 2.79 (3H, br d), 3.38 (4H, br s), 3.75 (2H, br s), 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, br dd), 7.77-7.88 (2H, m), 8.29 (1H, br d), 8.40 (1H, br d), 8.75 (1H, s), 11.60-12.11 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 407

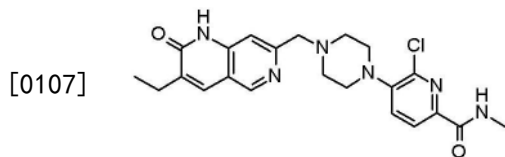
[0102] 实例2: 5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0104] 在20℃下,将DIPEA (0.082mL, 0.47mmol) 添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,6-萘啶-2-酮(中间体6, 25mg, 0.09mmol) 和6-氟-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺HCl(中间体23, 28.3mg, 0.10mmol) 在乙腈(2mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至20% MeOH) 进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈浅黄色固体的5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例2, 17.00mg, 42.8%)。

[0105] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, t), 2.52-2.55 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 2.64 (4H, br s), 2.77 (3H, d), 3.20 (4H, br s), 3.70 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, d), 8.31-8.49 (1H, m), 8.73 (1H, s), 11.93 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 425

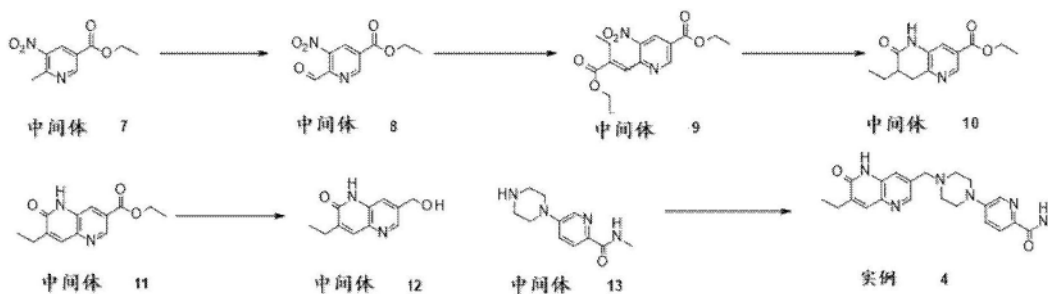
[0106] 实例3: 6-氯-5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0108] 在20℃下,将DIPEA (0.082mL, 0.47mmol) 添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,6-萘

啉-2-酮(中间体6,25mg,0.09mmol)和6-氯-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体47,33.7mg,0.10mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至20%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈白色固体的6-氯-5-[4-[(3-乙基-2-氧代-1H-1,6-萘啶-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例3,19.20mg,46.5%)。

[0109] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, t), 2.53 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 2.66 (4H, br s), 2.80 (3H, d), 3.15 (4H, br s), 3.72 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.43 (1H, br d), 8.74 (1H, s), 11.93 (1H, s); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$ 。



[0110]

[0111] 中间体8:乙基6-甲酰基-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯

[0112] 将乙基6-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(中间体7,10g,47.58mmol)和二氧化硒(7.92g,71.36mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在110℃下搅拌20h。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并将硅藻土用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液浓缩,并将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为已烷中的0%至70%乙酸乙酯)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈棕色油状物的乙基6-甲酰基-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(中间体8,9.70g,91%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿- d) 1.48 (3H, t), 4.54 (2H, q), 8.81 (1H, d), 9.51 (1H, d), 10.32 (1H, s); m/z (ES^+) $[\text{M}]^+ = 224$ 。

[0113] 中间体9:乙基6-[(E)-2-乙氧基羰基丁-1-烯基]-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(E/Z异构体的混合物)

[0114] 在0℃下用加料漏斗向氢化钠(9.63g,240.89mmol)(60%,在矿物油中)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加乙基2-(二乙氧基磷酰基)丁酸酯(60.8g,240.89mmol)以给出灰色的混合物。将所得混合物在0℃下搅拌10min并经10分钟加温至室温并在40℃下搅拌持续5分钟。将反应混合物冷却至-78℃,并然后向该冷却的反应混合物中缓慢添加乙基6-甲酰基-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(中间体8,22.5g,100.37mmol)在100ml THF中的溶液。将混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以给出粗产物。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为已烷中的0%至50%乙酸乙酯)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的乙基6-[(E)-2-乙氧基羰基丁-1-烯基]-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(中间体9,24.30g,75%)(E/Z异构体的1:1混合物)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿- d) 1.13 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.45 (6H, q), 2.57 (2H, qd), 2.66 (2H, q), 4.11-4.24 (2H, m), 4.32 (2H, q), 4.45-4.56 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.86 (2H, dd), 9.26 (1H, d), 9.43 (1H, d); m/z (ES^+) $[\text{M}]^+ = 322$

[0115] 中间体10:乙基7-乙基-6-氧代-7,8-二氢-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯将乙基6-[(E)-2-乙氧基羰基丁-1-烯基]-5-硝基-吡啶-3-甲酸酯(E/Z异构体的1:1混合物)(中间体9,

3.75g, 11.63mmol)、Pd/C(1.857g, 1.75mmol)(10%) 在乙醇(30mL)中的混合物脱气,用H₂(气囊)充满,并将反应在室温下在H₂气氛搅拌过夜。将混合物通过硅藻土床过滤并将硅藻土床用乙醇洗涤。浓缩后,将在二噁烷(15ml)中的4M HCl添加至将所得残余物并将混合物在室温下搅拌30min。将混合物用乙醚稀释并将固体过滤出,用二乙醚洗涤,并在真空下干燥以得到呈白色固体的乙基7-乙基-6-氧代-7,8-二氢-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯(中间体10, 2.260g, 78%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 0.94(3H, t), 1.33(3H, t), 1.41-1.51(1H, m), 1.69-1.81(1H, m), 2.41-2.48(1H, m), 2.94(1H, dd), 3.20(1H, dd), 4.35(2H, t), 7.67(1H, d), 8.61(1H, d), 10.32(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 249。

[0116] 中间体11:乙基7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯

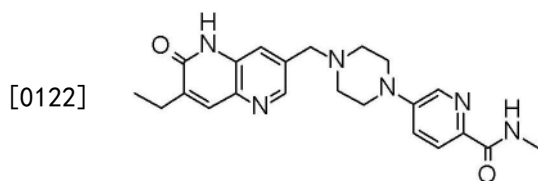
[0117] 将乙基7-乙基-6-氧代-7,8-二氢-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯(中间体10, 2.26g, 9.10mmol) 溶解于1,4-二噁烷(40mL)中,添加DDQ(2.273g, 10.01mmol)并将混合物在回流下搅拌3h。在减压下除去溶剂,添加饱和NaHCO₃溶液并将残余物在室温下搅拌1hr。将固体过滤出,用水随后10ml二乙醚洗涤。将所得固体在真空下干燥得到呈淡棕色固体的乙基7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯(中间体11, 1.738g, 78%)。

[0118] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.14-1.28(3H, m), 1.35(3H, t), 2.58(2H, q), 4.38(2H, q), 7.83(1H, s), 8.17(1H, s), 8.90(1H, s), 12.05(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 247。

[0119] 中间体12:3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮

[0120] 在0°C下经45分钟的时间段在氮下,将氢化铝锂(2M, 在THF(29.2mL, 58.47mmol)中)滴加至在四氢呋喃(150mL)中的乙基7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-甲酸酯(中间体11, 7.2g, 29.24mmol)中。将所得混合物在0°C下搅拌1.5小时。将反应混合物通过滴加1M aq HCl(29mL)淬灭。将反应混合物浓缩并将固体用水(约150ml)和29ml 1M HCl溶液稀释给出黄色悬浮液。通过过滤收集固体,用水、二乙醚洗涤并干燥以产生呈黄色固体的粗产物(被一些无机盐污染)。将此固体悬浮于甲醇和DCM的混合物(2:1)(400ml)中并加热至回流。将固体滤出。将此固体重悬于甲醇/DCM混合物中并重复此程序5次以从此混合物中除去大部分产物。然后将合并的滤液浓缩直至约100ml,并将固体通过过滤收集,用乙醚洗涤,在真空下干燥以产生呈黄色固体的3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体12, 4.35g, 72.8%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.18(3H, t), 2.52-2.56(2H, m), 4.61(2H, d), 5.44(1H, t), 7.61(1H, s), 7.74(1H, s), 8.37(1H, s), 11.87(1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 205.3

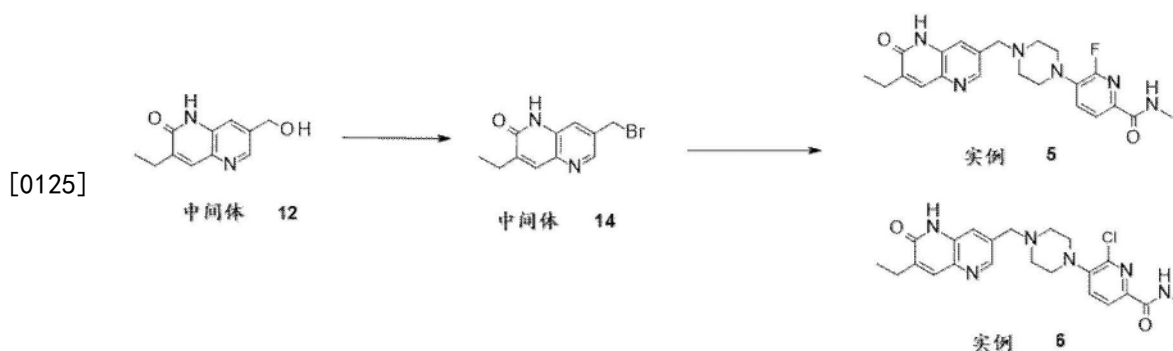
[0121] 实例4:5-4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0123] 在0°C下,将亚硫酸氯(6.41mL, 88.14mmol)滴加至3-乙基-7-(羟基甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体12, 3g, 14.69mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.114mL, 1.47mmol)在CH₂Cl₂(60mL)中的悬浮液中并将所得溶液在室温下搅拌6小时。将混合物浓缩至干燥以给出粗制7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体17)。

[0124] 在20°C下,将DIPEA(12.83mL, 73.45mmol)添加至7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘

啶-2-酮(中间体17,粗制,来自以上)、碘化钾(0.488g,2.94mmol)和N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体13,4.31g,14.69mmol)在乙腈(50.00mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在80℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去。将粗材料用水稀释,用NaHCO₃水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩以给出粗产物。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至15%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈灰白色部分结晶固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例4,3.93g,65.8%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 1.19(3H,t),2.53-2.59(6H,m),2.79(3H,d),3.33-3.39(4H,m),3.66(2H,s),7.39(1H,dd),7.64(1H,s),7.76(1H,s),7.83(1H,d),8.27(1H,d),8.36-8.40(1H,m),8.41(1H,d),11.85(1H,s);m/z(ES⁺)[M]⁺=406。

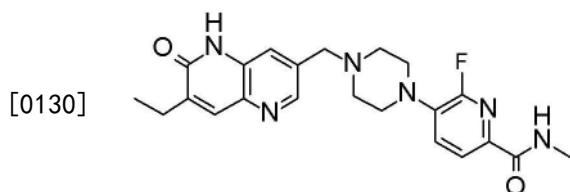


[0126] 中间体14:7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮

[0127] 在0℃下,将CBr₄(219mg,0.66mmol)添加至3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体12,90mg,0.44mmol)和三苯膦(173mg,0.66mmol)在CH₂Cl₂(4mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在0℃下搅拌2小时。将反应在真空下浓缩并将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至15%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体14,84mg,71.4%)(含有三苯基膦氧化物,难于分离)。将此化合物未经进一步纯化用于下一步骤。

[0128] m/z(ES⁺)[M]⁺=267

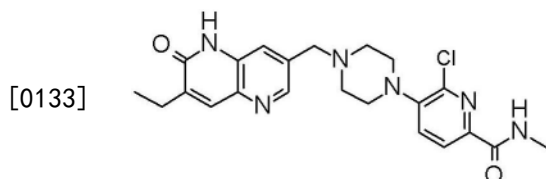
[0129] 实例5:5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



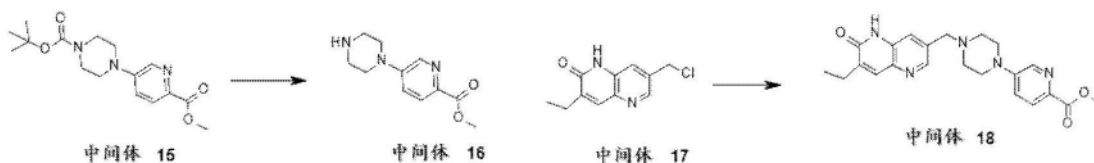
[0131] 在20℃下,将DIPEA(0.082mL,0.47mmol)添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体14,25mg,0.09mmol)和6-氟-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体23,32.0mg,0.10mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至20%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到浅黄色固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例5,13.00mg,33%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 1.19(3H,t),2.55(2H,m,与溶剂DMSO峰重叠),2.58(4H,br

d), 2.77 (3H, d), 3.19 (4H, br s), 3.67 (2H, s), 7.57 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, d), 8.32-8.49 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 425$ 。

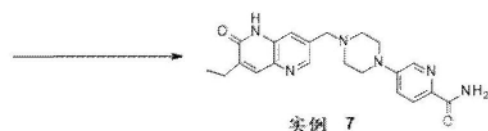
[0132] 实例6: 6-氯-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0134] 在20℃下,将DIPEA (0.082mL, 0.47mmol) 添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体14, 25mg, 0.09mmol) 和6-氯-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺(中间体48, 26.2mg, 0.10mmol) 在乙腈(2mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液在70℃下搅拌2小时。将溶剂在真空下除去。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至20% MeOH) 进行纯化。将产物级分在减压下浓缩以得到呈浅黄色固体的6-氯-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例6, 19.80mg, 48.0%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) 1.19 (3H, t), 2.55 (2H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 2.58-2.65 (4H, m), 2.79 (3H, d), 3.13 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 7.63 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, d), 8.34-8.50 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 441$ 。



[0135]



[0136] 中间体16: 甲基5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸酯

[0137] 将在二噁烷中的HCl (4.67mL, 18.67mmol) 添加至叔丁基4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体15, 600mg, 1.87mmol) 在MeOH(1mL) 中的搅拌溶液中, 并将所得溶液在rt下搅拌18小时。将溶剂在真空下除去以给出呈淡黄色固体的甲基5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸酯2HCl(中间体16, 543mg, 99%)。

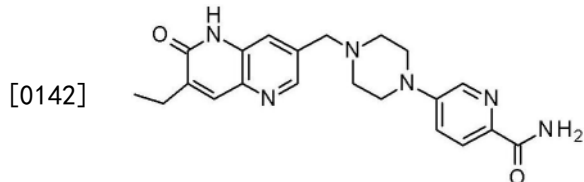
[0138] ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) 3.20 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 3.85 (3H, s), 7.58 (1H, br d), 7.99 (1H, br d), 8.43 (1H, br s), 9.73 (2H, br), 11.29-11.75 (1H, br); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 222$

[0139] 中间体18: 甲基5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸酯

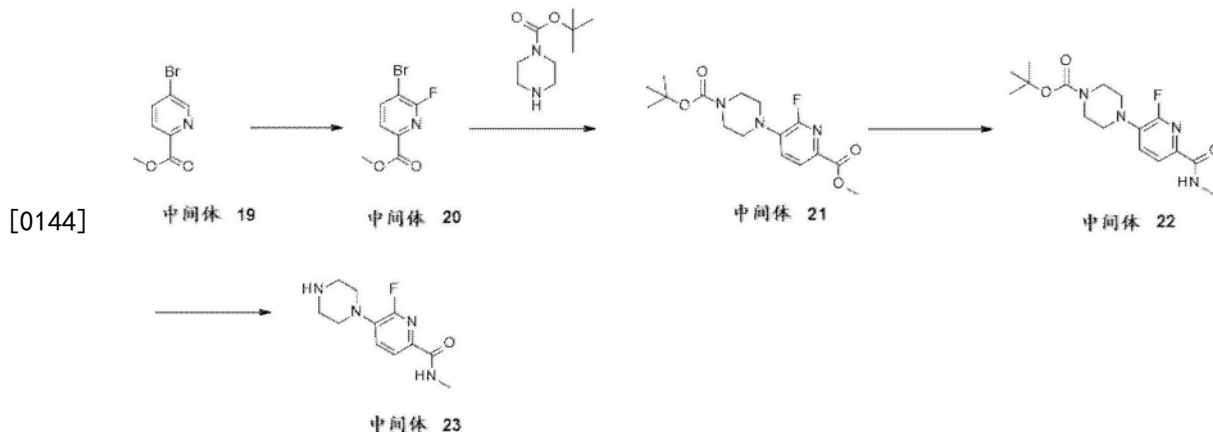
[0140] 在20℃下,将DIPEA (944μl, 5.40mmol) 添加至7-(氯甲基)-3-乙基-1H-1,5-萘啶-2-酮HCl(中间体17, 200mg, 0.77mmol)、碘化钠(11.57mg, 0.08mmol) 和甲基5-哌嗪-1-基吡啶-2-甲酸酯2HCl(中间体16, 250mg, 0.85mmol) 在乙腈(6774μl) 的搅拌溶液中。将所得溶液在80℃下搅拌3小时。将溶剂在真空下除去,添加0.4mL饱和碳酸氢钠溶液和1.5mL乙腈并将反应搅拌10min。过滤出固体,用2mL水随后1mL乙腈洗涤以给出呈灰白色固体的甲基5-[4-

[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸酯(中间体18,158mg, 50.2%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, br t), 2.54-2.61 (6H, m), 3.40 (4H, br s), 3.66 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.35 (1H, br dd), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, br d), 8.28-8.47 (2H, m), 12.03 (1H, br); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 408

[0141] 实例7:5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



[0143] 将甲醇中的氨(4mL, 28.00mmol)添加至甲基5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酸酯(中间体18, 60mg, 0.15mmol)中,并将所得溶液加热至50℃持续24h(密封管)。将反应冷却至室温并将固体过滤出并用2mL甲醇洗涤以给出呈淡棕色固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例7, 88mg, 90%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.56 (6H, m, 与溶剂DMSO峰重叠), 3.35 (4H, br d), 3.66 (2H, s), 7.30 (1H, br s), 7.40 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.76 (2H, s), 7.85 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.41 (1H, d), 11.61-11.98 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 393。



[0145] 中间体20:甲基5-溴-6-氟-吡啶-2-甲酸酯

[0146] 将烘箱干燥的烧瓶用在乙腈(60mL)中的甲基5-溴吡啶-2-甲酸酯(中间体19, 6g, 27.77mmol)填充。添加氟化银(II)(14.18g, 97.21mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过滤纸过滤并用DCM洗涤。将滤液浓缩以给出淡棕色固体。将残余物悬浮于DCM和饱和NH₄Cl溶液的混合物中并将白色悬浮液过滤出。将有机层分离,并将水层用DCM(100ml x 2)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得的残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至25%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到甲基5-溴-6-氟-吡啶-2-甲酸酯(中间体20, 5.98g, 产率90%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 4.01 (3H, s), 7.93 (1H, d), 8.15 (1H, t); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 234。

[0147] 中间体21;叔丁基4-(2-氟-6-甲氧基苄基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯

[0148] 在80℃下,将叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(13.11g, 70.41mmol)、甲基5-溴-6-氟-吡啶-2-甲酸酯(中间体20, 10.985g, 46.94mmol)、RuphosPd-G3(2.5g, 2.99mmol)和Cs₂CO₃(38g,

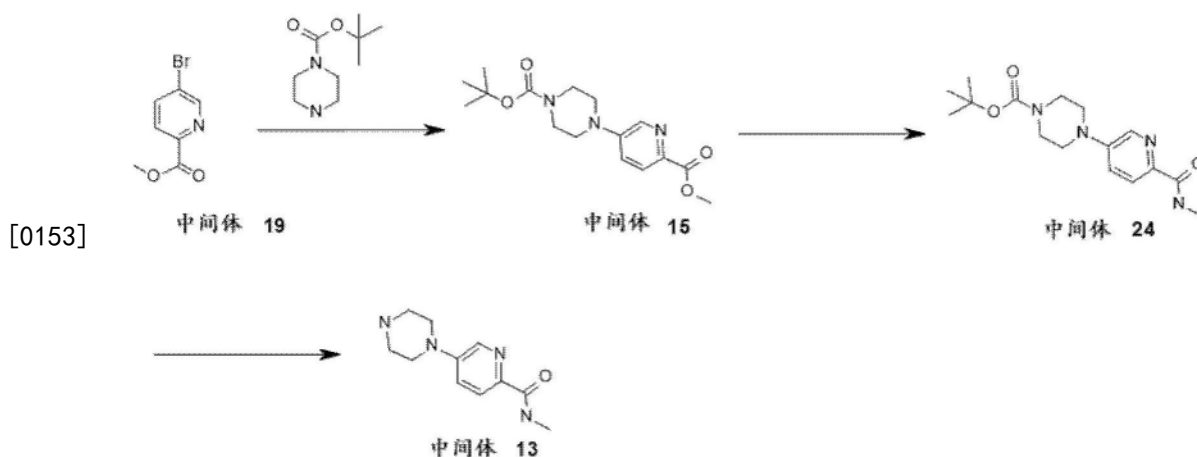
116.63mmol) 在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物在N₂下搅拌过夜。将混合物用水和乙酸乙酯稀释,将各层分离。将水层用DCM(100ml x 2)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至100%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈黄色固体的叔丁基4-(2-氟-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体21,14.00g,88%);¹H NMR(500MHz,氯仿-d) 1.51(9H, s),3.16-3.32(4H,m),3.58-3.72(4H,m),3.98(3H,s),7.29-7.34(1H,m),8.00(1H,d);m/z (ES⁺) [M+H]⁺=340。

[0149] 中间体22:叔丁基4-[2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0150] 将在甲胺(120mL,36.80mmol,33wt%,在乙醇中)中的叔丁基4-(2-氟-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体21,12.49g,36.80mmol)在r.t下搅拌24hr(密封管)。在减压下除去溶剂。将残余物溶解于DCM中并通过硅胶床过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩并在真空下干燥以得到呈黄色固体的叔丁基4-[2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体22,12.45g,100%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 1.42(9H,s),2.77(3H,d),3.04-3.16(4H,m),3.43-3.56(4H,m),7.59(1H,dd),7.80-7.93(1H,m),8.41(1H,q);m/z (ES⁺) [M+H]⁺=340。

[0151] 中间体23:6-氟-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺

[0152] 在0℃下,将HCl(4M,在二噁烷中,100ml,400.00mmol)添加至叔丁基4-[2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体22,12.5g,36.94mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中。将反应搅拌5h,在这期间将温度加温至室温以给出黄色悬浮液。将悬浮液用乙醚稀释,过滤出固体并用乙醚洗涤。将此固体在真空下干燥以得到呈淡黄色固体的6-氟-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体23,11.42g,99%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 2.8(d,J=4.6Hz,3H)3.3(br s,4H)3.4(br d,J=4.4Hz,4H)7.6-7.7(m,1H)7.9(d,J=8.1Hz,1H)8.4(br d,J=4.4Hz,1H)9.0-9.3(m,2H);m/z (ES⁺) [M+H]⁺=239



[0154] 中间体15;叔丁基4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯

[0155] 将Ruphos Pd G3(4.07g,4.86mmol)添加至甲基5-溴吡啶-2-甲酸酯(中间体19,30g,138.87mmol)、叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(27.2g,145.81mmol)、Cs₂CO₃(90g,277.73mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的脱气的混合物中,并将混合物在110℃下在N₂气氛下搅拌6hr。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用乙酸乙酯萃取(150ml x 3)。将合并的有机层经无水

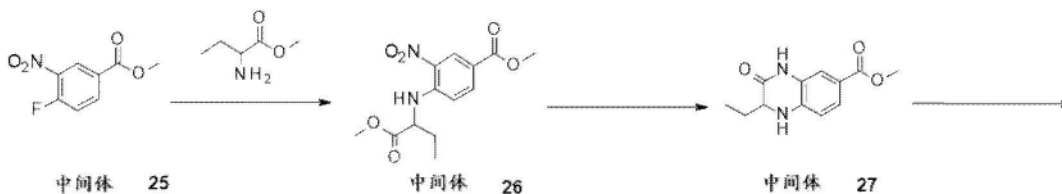
Na₂SO₄干燥并过滤。向此滤液中添加3-(二亚乙基三氨基)丙基官能化的硅胶(12g, 1.3mmol/g加载)并将混合物在r.t下搅拌1hr。将混合物过滤,并将滤液浓缩至约100ml。将结晶的黄色固体过滤出,用乙醚洗涤并在真空下干燥以得到呈黄色固体的叔丁基4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体15, 26.36g, 82mmol, 59.1%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 1.50 (9H, s), 3.31-3.42 (4H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 3.98 (3H, s), 8.04 (1H, d), 8.37 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 322。

[0156] 中间体24:叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

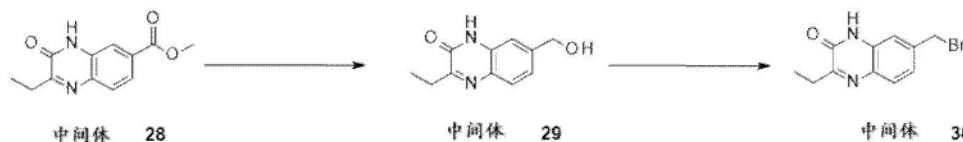
[0157] 将甲胺(100ml, 1155.26mmol, 40%, 在水中)添加至叔丁基4-(6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体15, 36g, 112.02mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中,并将反应在室温下搅拌4h以给出白色悬浮液。将混合物浓缩,将残余物在饱和NH₄Cl溶液与DCM之间分配,将各层分离。将水层用DCM萃取,将有机层合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以给出呈黄色固体的叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体24, 35.9g, 100%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 1.49 (9H, s), 3.02 (3H, d), 3.26-3.35 (4H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 7.23 (1H, dd), 7.81 (1H, br d), 8.07 (1H, d), 8.16 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 321。

[0158] 中间体13:甲酸酯N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺

[0159] 将HCl (4M, 在二噁烷中, 150ml, 600.00mmol)添加至叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体24, 35.9g, 112.05mmol)在MeOH(50mL)中的悬浮液中,并将所得橙色悬浮液在r.t下搅拌4hr。在减压下除去约80ml的溶剂,并将混合物用乙醚和己烷(200ml, 1/1)稀释。将固体通过过滤收集,用己烷洗涤,干燥,并在真空下干燥以得到呈黄色固体的N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl盐(中间体13, 37.0g, 100%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.79 (3H, d), 3.22 (4H, br s), 3.53-3.67 (4H, m), 7.51 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, br s), 9.19-9.49 (2H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 221



[0160]



[0161] 中间体26:甲基4-(1-甲氧基羰基丙基氨基)-3-硝基-苯甲酸酯

[0162] 将碳酸氢钠(27.0g, 321.39mmol)分批添加至甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯(中间体25, 16g, 80.35mmol)、和甲基2-氨基丁酸酯HCl(14.81g, 96.42mmol)在THF(100mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过添加水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,将有机层经MgSO₄干燥并浓缩至干燥以给出呈亮黄色固体的甲基4-(1-甲氧基羰基丙基氨基)-3-硝基-苯甲酸酯(中间体26, 22.86g, 96%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 0.91 (3H, t), 1.75-2.12 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.63-4.82

(1H,m), 7.15(1H,d), 8.00(1H,dd), 8.52-8.76(2H,m)。

[0163] 中间体27: 甲基2-乙基-3-氧代-2,4-二氢-1H-喹喔啉-6-甲酸酯

[0164] 将Pd/C (4.15g, 3.90mmol) 分批添加至甲基4-(1-甲氧基羰基丙基氨基)-3-硝基-苯甲酸酯(中间体26, 23.1g, 77.97mmol) 在MeOH(300mL) 中的搅拌溶液中, 并将所得浆液在H₂气氛下在室温下搅拌30h。将甲醇在真空下除去, 添加150mL DMF并将混合物搅拌10min。将钯催化剂在硅藻土上过滤出, 用50mL DMF洗涤(材料在有机溶剂(像MeOH/DCM/EtOAc) 中具有非常低的溶解度)。将滤液在Genevac中浓缩以给出呈灰色固体的甲基2-乙基-3-氧代-2,4-二氢-1H-喹喔啉-6-甲酸酯(中间体27, 15.80g, 87%)。将材料通过NMR分析, 并不经纯化直接用于下一步骤。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 0.91(3H, t), 1.63-1.73(2H, m), 3.75(3H, s), 3.90(1H, td), 6.71(1H, d), 6.84(1H, s), 7.33(1H, d), 7.41(1H, dd), 10.39(1H, s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 235。

[0165] 中间体28: 甲基2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-甲酸酯

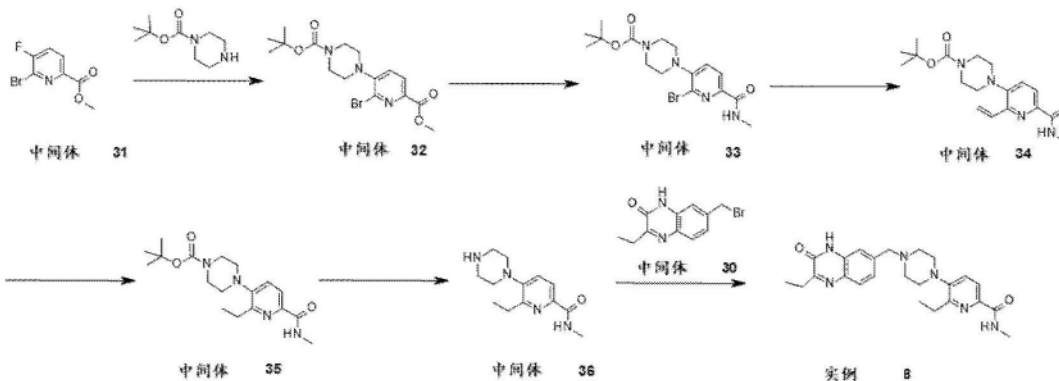
[0166] 将DDQ (15.87g, 69.92mmol) 添加至甲基2-乙基-3-氧代-2,4-二氢-1H-喹喔啉-6-甲酸酯(中间体27, 15.6g, 66.59mmol) 在1,4-二噁烷(150mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物缓慢添加至饱和NaHCO₃水溶液(约500ml) 中并在室温下搅拌20min。将沉淀物过滤, 用水(100ml) 洗涤并干燥以产生呈灰白色固体的甲基2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-甲酸酯(中间体28, 11.40g, 73.7%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.23(3H, t), 2.83(2H, q), 3.89(3H, s), 7.73-7.86(2H, m), 7.89(1H, d), 12.45(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 233。

[0167] 中间体29: 3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-喹喔啉-2-酮

[0168] 在0℃下经50分钟的时间段在氮气气氛下, 将氢化铝锂(2M, 在THF(49.1mL, 98.17mmol) 中) 滴加至甲基2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-甲酸酯(中间体28, 11.4g, 49.09mmol) 在四氢呋喃(350mL) 中的浆液中。将所得混合物在0℃下搅拌1.5小时。在0℃下, 将反应混合物缓慢倾倒入1M HCl水溶液(300mL) 中。将反应混合物用乙酸乙酯(约300ml X 2) 萃取随后用DCM/甲醇(5:1) (150ml x 3) 萃取。将合并的有机层浓缩至300ml中, 并用乙醚(200ml) 稀释以给出悬浮液。将固体通过过滤收集, 用乙醚洗涤, 在真空下干燥以产生3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-喹喔啉-2-酮(中间体29, 8.00g, 80%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.22(3H, t), 2.80(2H, q), 4.59(2H, s), 5.19-5.61(1H, m), 7.19(1H, dd), 7.28(1H, s), 7.66(1H, d), 12.28(1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 205。

[0169] 中间体30: 7-(溴甲基)-3-乙基-1H-喹喔啉-2-酮

[0170] 将溴化氢(60ml, 48wt%, 在水中) 添加至3-乙基-7-(羟基甲基)-1H-喹喔啉-2-酮(中间体29, 7.8g, 38.19mmol) (产生澄清棕色溶液) 并将混合物在80℃下搅拌8hr, 将反应混合物冷却至室温, 倾倒入150mL冰水中以给出灰白色沉淀物。将固体在真空下过滤, 并用水随后用二乙醚洗涤, 并干燥以给出呈米黄色固体的纯度为80%的7-(溴甲基)-3-乙基-1H-喹喔啉-2-酮(中间体30, 11.10g, 84%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.20(3H, t), 2.79(2H, q), 4.79(2H, s), 7.27-7.38(2H, m), 7.69(1H, d), 12.34(1H, br s); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 267.0。



[0171]

[0172] 中间体32:叔丁基4-(2-溴-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯

[0173] 将叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(中间体31, 2.57g, 13.80mmol)、甲基6-溴-5-氟-吡啶-2-甲酸酯(1.9g, 8.12mmol)和碳酸钾(1.459g, 10.55mmol)在DMF(20mL)中的混合物在110℃下搅拌5小时, LCMS指示完全转化。将混合物冷却至r.t., 用DCM和水稀释, 将各层分离。将水层用DCM萃取两次并将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得的残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至50%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈淡黄色固体的叔丁基4-(2-溴-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体32, 2.200g, 67.7%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) 1.50(9H, s), 3.05-3.20(4H, m), 3.58-3.72(4H, m), 3.98(3H, s), 7.31(1H, d), 8.06(1H, d); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400$ 。

[0174] 中间体33:叔丁基4-[2-溴-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0175] 将密封的压力容器用叔丁基4-(2-溴-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体32, 2.2g, 5.50mmol)和甲胺(22ml, 176.72mmol)(33w.t%, 在乙醇中)填充, 并将混合物在60℃下加热2小时, LCMS指示完全转化。将混合物浓缩, 并将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至80%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈白色固体的叔丁基4-[2-溴-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体33, 2.200g, 100%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) 1.50(9H, s), 3.02(3H, d), 3.05-3.14(4H, m), 3.56-3.74(4H, m), 7.36(1H, d), 7.68(1H, br d), 8.11(1H, d); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$ 。

[0176] 中间体34:叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-乙烯基-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0177] 将叔丁基4-[2-溴-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体33, 200mg, 0.50mmol)、三丁基(乙烯基)锡烷(0.161ml, 0.55mmol)和第二代XPhos Pd循环(19.71mg, 0.03mmol)在1,4-二噁烷(5ml)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌2.5hr, LCMS指示完全转化。将混合物用DCM稀释, 用饱和 NH_4Cl 洗涤, 将有机层干燥(无水 Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将所得的残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至80%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈白色固体的叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-乙烯基-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体34, 174mg, 100%)。 m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347$

[0178] 中间体35:叔丁基4-[2-乙基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

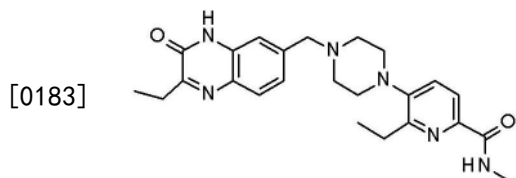
[0179] 将Pd/C(53.5mg, 0.05mmol)(10wt%干重, 湿加载)添加至叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-乙烯基-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体34, 174mg, 0.50mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中。将烧瓶脱气并用 H_2 (气囊)重填充。将混合物在r.t下搅拌过夜。LCMS指示反应未完成。添加更多的Pd/C(53.5mg, 0.05mmol), 并将所得混合物在r.t下在 H_2 气氛下搅拌5hr。

将混合物通过硅藻土垫过滤,用甲醇洗涤,将滤液浓缩至干燥以产生呈无色残余物的叔丁基4-[2-乙基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体35,172mg,98%)。¹H NMR (500MHz,氯仿-d) 1.37 (3H,t), 1.51 (9H,s), 2.82-2.95 (6H,m), 3.05 (3H,d), 3.57-3.73 (4H,m), 7.39 (1H,d), 7.93-8.13 (2H,m); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 348

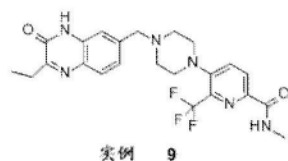
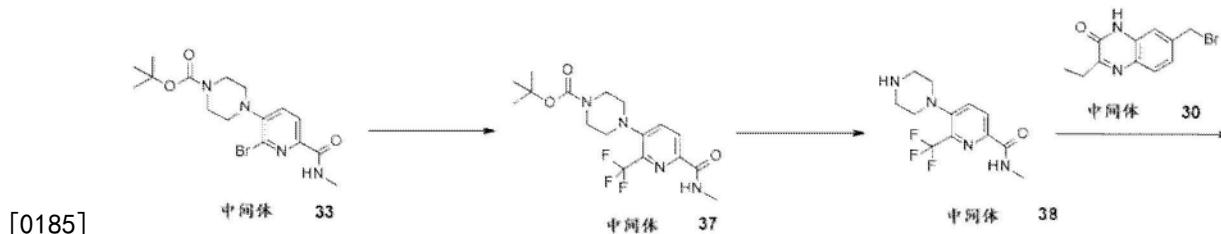
[0180] 中间体36:6-乙基-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺

[0181] 将叔丁基4-[2-乙基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体35, 172mg, 0.49mmol)在HCl (4M,在二噁烷中, 8ml, 32.00mmol)中的混合物在r.t下搅拌1hr以给出白色悬浮液。将混合物用乙醚稀释并将固体过滤出并在真空下干燥以给出呈淡黄色固体的6-乙基-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl (中间体36, 159mg, 100%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.31 (3H,t), 2.74-2.86 (5H,m), 3.00-3.14 (4H,m), 3.24 (4H,br s), 7.57 (1H,d), 7.82 (1H,d), 8.43 (1H,br d), 9.20 (2H,br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 249。

[0182] 实例8:6-乙基-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹啶啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0184] 将DIPEA (0.203mL, 1.17mmol)添加至6-乙基-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl (中间体36, 75mg, 0.23mmol)和7-(溴甲基)-3-乙基-1H-喹啶啉-2-酮(中间体30, 69.3mg, 0.23mmol)在乙腈(3mL)中的悬浮液中。将所得混合物在60°C下搅拌3hr, LCMS指示完全转化。将混合物冷却至r.t, 浓缩, 将残余物在Gilson反相柱(用0%至95% ACN/水/0.1% TFA洗脱, 运行15min, 从5至9min收集)上进行纯化。将含有产物的级分浓缩并然后将残余物溶解于甲醇和DCM中。300mg的四烷基碳酸氢铵-聚合物键联(40-90目, 2.5-3.5mmol/g), 并将混合物在r.t下搅拌10min。然后将混合物过滤并用甲醇洗涤。将滤液浓缩, 重新溶解于水/CAN的混合物中并将此混合物冻干至干燥以产生呈淡黄色固体的6-乙基-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹啶啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例8, 60.0mg, 59.1%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H,t), 1.30 (3H,t), 2.54-2.69 (2H,m), 2.72-2.86 (7H,m), 2.93 (4H,br s), 3.26 (2H,s), 3.64 (2H,s), 7.17-7.33 (2H,m), 7.52 (1H,d), 7.69 (1H,br d), 7.80 (1H,d), 8.40 (1H,br d), 12.25 (1H,br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 435。



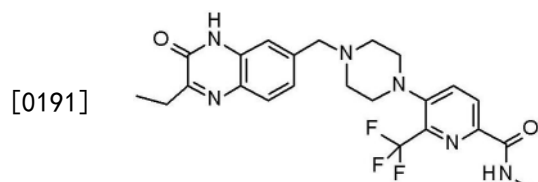
[0186] 中间体37:叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0187] 在室温下,氟化银(I) (176mg, 1.39mmol) 在DMF (2mL) 中的良好搅拌的混合物中添加三甲基(三氟甲基)硅烷(0.247mL, 1.67mmol)。将混合物搅拌20min,随后向其中添加铜粉(133mg, 2.09mmol)。将反应混合物搅拌4h后变为蓝色(指示形成CuCF₃)。将叔丁基4-(2-溴-6-甲氧基羰基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体33, 150mg, 0.38mmol)添加至混合物中,并将所得深色混合物在90°C下搅拌18hr给出棕色悬浮液。LCMS指示完全转化。将混合物用乙酸乙酯稀释并将过滤出固体。将滤液用水洗涤随后用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得的残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为已烷中的0%至70%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈黄色残余物的叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体37, 146mg, 100%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 1.50 (9H, s), 2.93-3.03 (4H, m), 3.05 (3H, d), 3.55-3.69 (4H, m), 7.71 (1H, d), 7.81 (1H, br d), 8.33 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 389。

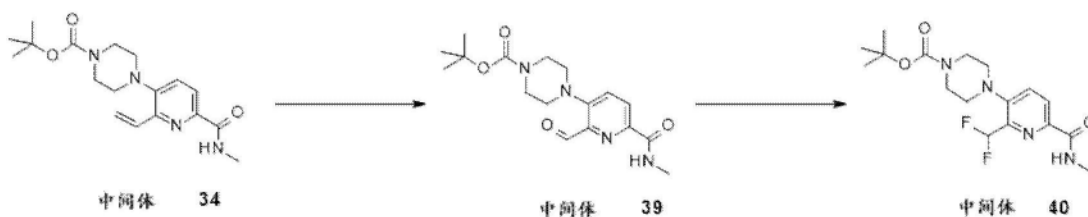
[0188] 中间体38:N-甲基-5-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0189] 将叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体37, 146mg, 0.38mmol) 在HCl (4M, 在二噁烷, 8ml, 32.00mmol) 中的混合物在r. t下搅拌2hr。LCMS指示完全转化。将溶剂浓缩至体积2ml, 将混合物用乙醚/己烷(15ml, 5/1) 稀释。过滤出固体并在真空下干燥以得到呈粉色固体的N-甲基-5-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体38, 127mg, 94%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.83 (3H, d), 3.21 (8H, br s), 8.09 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.46 (1H, br d), 9.08 (2H, br d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 289。

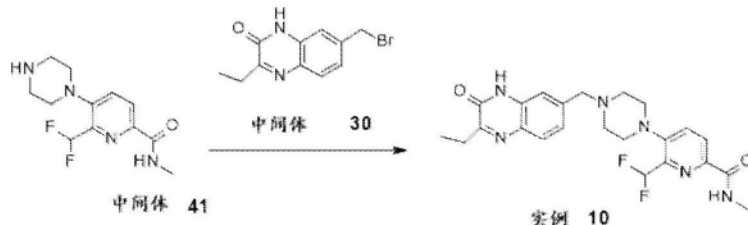
[0190] 实例9:5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0192] 将DIPEA(0.121mL, 0.69mmol)添加至N-甲基-5-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体38, 50mg, 0.14mmol)和7-(溴甲基)-3-乙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体30, 46.2mg, 0.14mmol)在乙腈(3mL)中的悬浮液中,并将混合物在60°C下搅拌3hr。将混合物冷却至r. t, 浓缩, 将残余物在Gilson反相柱(用0%至95%ACN/水/0.1%TFA洗脱)上进行纯化。将含有产物的级分在室温下浓缩。然后将残余物溶解于甲醇和DCM中, 随后添加250mg的四烷基碳酸氢铵聚合物键联(40-90目, 2.5-3.5mmol/g)并将混合物在室温下搅拌10min。然后将固体过滤出, 用甲醇洗涤并将滤液浓缩以给出固体。然后将此固体重新溶解于水/CH₃CN的混合物中并冻干至干燥以得到呈白色固体的5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实例9, 40.0mg, 60.9%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 1.40 (3H, t), 2.70 (4H, br s), 2.98-3.08 (5H, m), 3.12 (4H, br s), 3.72 (2H, br s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.79-7.88 (2H, m), 8.33 (1H, d), 11.06 (1H, br s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 475。



[0193]

[0194] 中间体39:叔丁基4-[2-甲酰基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0195] 将在 H_2O 中的四氧化锇(0.050mL, 6.35 μ mol)添加至叔丁基4-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-乙烯基-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体34, 110mg, 0.32mmol)、2,6-二甲基吡啶(0.074mL, 0.64mmol)和高碘酸钠(272mg, 1.27mmol)在THF(5mL)/水(1mL)/叔丁醇(0.304mL, 3.18mmol)中的溶液中,并将混合物在rt下搅拌过夜以给出黄色悬浮液。LCMS和TLC指示完全转化。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩后,将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至100%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈黄色固体的叔丁基4-[2-甲酰基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体39, 100mg, 90%)。 1H NMR(500MHz, 氯仿-d) 1.50(9H, s), 3.07(3H, d), 3.14-3.29(4H, m), 3.66-3.79(4H, m), 7.49(1H, d), 7.86(1H, br d), 8.28(1H, d), 10.10(1H, s)。m/z(ES^+) $[M+H]^+ = 349$ 。

[0196] 中间体40:叔丁基4-[2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

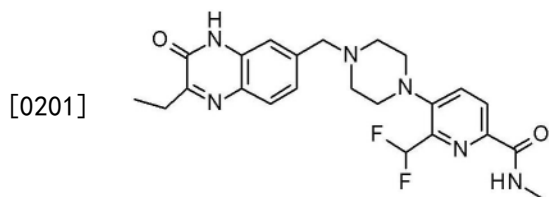
[0197] 将在 CH_2Cl_2 (2mL)中的叔丁基4-[2-甲酰基-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体39, 99mg, 0.28mmol)冷却至 $0^\circ C$,添加DAST(0.710mL, 0.71mmol)(1M, 在DCM中)并将所得混合物在室温下搅拌3hr。TLC和LCMS指示完全转化。将反应滴加饱和 $NaHCO_3$ 溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以给出粗产物。将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为己烷中的0%至100%EtOAc)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈灰白色固体的叔丁基4-[2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体40, 94mg, 89%)。 1H NMR(500MHz, 氯仿-d) 1.51(9H, s), 2.89-3.03(4H, m), 3.06(3H, d), 3.54-3.73(4H, m), 6.82-7.16(1H, m), 7.64(1H, d), 7.94(1H, br d), 8.29(1H, d); m/z(ES^+) $[M+H]^+ = 371$ 。

[0198] 中间体41:6-(二氟甲基)-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺

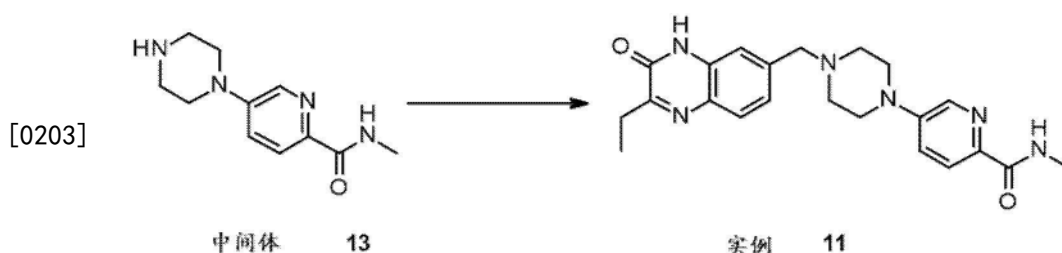
[0199] 将叔丁基4-[2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体40, 92mg, 0.25mmol)在1,4-二噁烷(6mL, 24.00mmol)中的HCl 4M中的混合物在r.t下搅拌1.5hr,给出橙色悬浮液,将混合物用乙醚稀释,过滤,将固体重新溶解于甲醇中,浓缩至干燥以产生呈橙色固体的6-(二氟甲基)-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体41, 56.0mg, 65.7%)。 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.83(3H, d), 3.03-3.23(5H, m), 3.30(4H, br s), 7.06-7.49(1H, m), 7.92(1H, d), 8.13(1H, d), 8.43(1H, br d), 9.00(2H, br d); m/z

(ES⁺) [M+H]⁺ = 271。

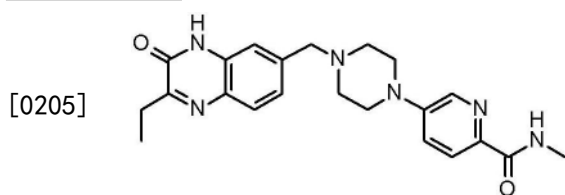
[0200] 实例10:6-(二氟甲基)-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0202] 将DIPEA (0.127mL, 0.73mmol) 添加至6-(二氟甲基)-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl (中间体41, 50mg, 0.15mmol) 和7-(溴甲基)-3-乙基喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体30, 48.6mg, 0.15mmol) 在乙腈 (3mL) 中的悬浮液中。将所得混合物在60°C下搅拌3hr, LCMS指示完全转化。将混合物浓缩, 并将残余物在Gilson反相柱 (用0%至95%ACN/水/0.1%TFA洗脱) 上进行纯化。将含有产物的级分在室温下浓缩。然后将残余物溶解于甲醇和DCM中, 随后添加250mg四烷基碳酸氢铵聚合物键联 (40-90目, 2.5-3.5mmol/g), 并将混合物在室温下搅拌10min。然后将固体过滤出, 用甲醇洗涤并将滤液浓缩以给出固体。将此固体然后重新溶解于水/CH₃CN的混合物中, 并冻干至干燥以得到呈黄色固体的6-(二氟甲基)-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例10, 50.0mg, 75%)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 1.40 (3H, t), 2.72 (4H, br s), 2.97-3.17 (9H, m), 3.73 (2H, s), 6.84-7.15 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, br d), 8.29 (1H, d), 11.32-11.62 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 457。

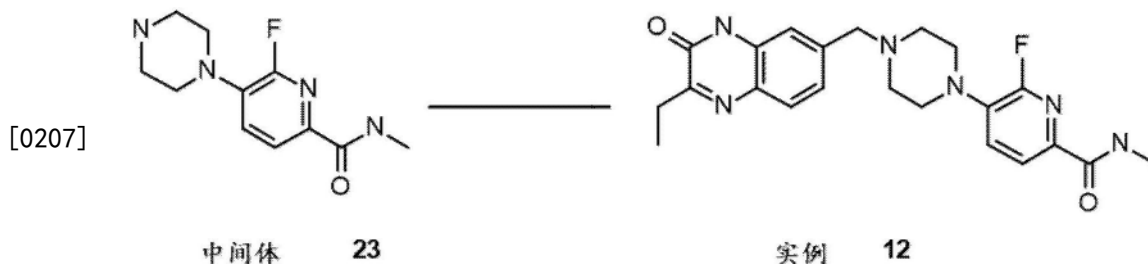


[0204] 实例11:5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺

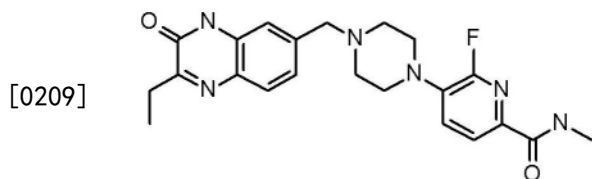


[0206] 在20mL小瓶中添加7-(溴甲基)-3-乙基喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体30, 0.147g, 0.55mmol) 和N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl (中间体13, 0.161g, 0.55mmol)。将小瓶密封, 抽空, 并用N₂重填充。将乙腈 (3mL) 和DIPEA (0.481mL, 2.75mmol) 添加至小瓶中并放置在预加热至70°C的加热块中。将反应混合物在相同的温度下搅拌2小时并冷却至室温。在真空下将反应的体积减少至其初始体积的1/3, 并添加NaHCO₃水溶液 (2mL)。将反应混合物搅拌30min, 过滤并将固体用水 (50mL) 洗涤。将粗产物通过快速二氧化硅色谱法 (使用DCM中的0%-30%MeOH) 进行纯化以产生呈淡黄色固体的5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例11, 93.0mg, 41.6%)。¹H NMR

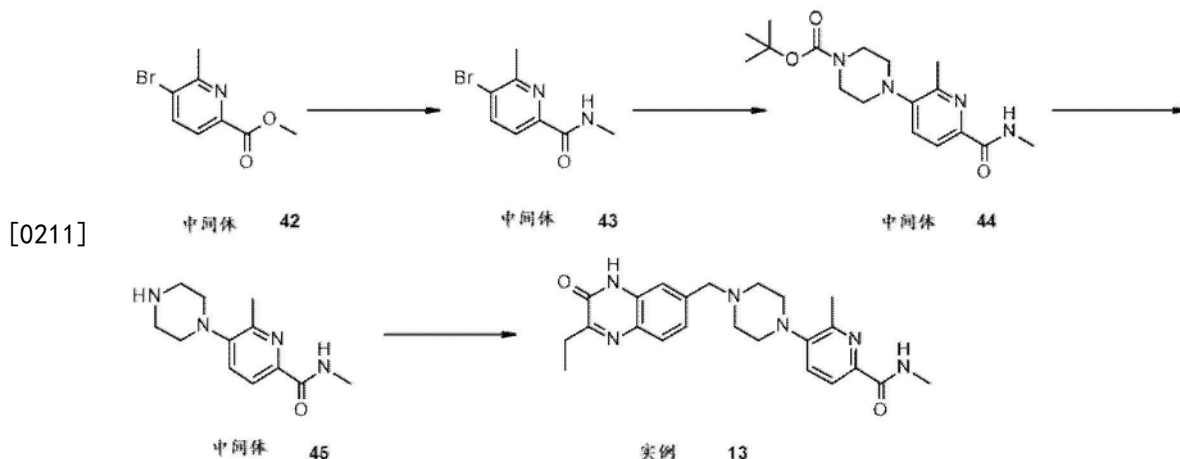
(500MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, t), 2.52-2.60 (4H, m), 2.73-2.85 (5H, m), 3.30 (4H, m, overlapped with water peak), 3.62 (2H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.23-8.31 (1H, m), 8.39 (1H, br d), 12.13-12.36 (1H, m); m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 407$ 。



[0208] 实例12:5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹啶啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0210] 将7-(溴甲基)-3-乙基喹啶啉-2(1H)-酮(中间体30, 150mg, 0.56mmol)添加至在NMP (2mL) 中的6-氟-N-甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺(中间体23, 60mg, 0.25mmol)和DIPEA (0.270mL, 1.55mmol) 中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 5 μ m, 19x 150mm; 流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3 , 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 流动相B:ACN; 流速:20mL/min; 梯度:8min内28%B至38%B; 254; 220nm; RT:8.02min) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹啶啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例12, 9mg, 42.9%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.33 (3H, t), 2.65-2.72 (4H, m), 2.87-2.95 (5H, m), 3.26-3.30 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.90 (1H, dd); ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -73.40; m/z (ES^+) $[M+H]^+ = 425$ 。



[0212] 中间体43:5-溴-N,6-二甲基吡啶酰胺

[0213] 将甲胺在THF (20mL, 40.00mmol) 中的2M溶液添加至甲基5-溴-6-甲基吡啶甲酸酯(中间体42, 2.0g, 8.69mmol) 中, 并将所得混合物在80℃下搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.1% NH_4HCO_3) 中的5%至80%MeOH) 进行纯化。将

纯级分蒸发至干燥以得到呈浅黄色固体的5-溴-N,6-二甲基吡啶酰胺(中间体43,1.5g,75%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ2.65(3H,s),2.82(3H,d),7.75(1H,d),8.17(1H,d),8.57-8.76(1H,m);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=229

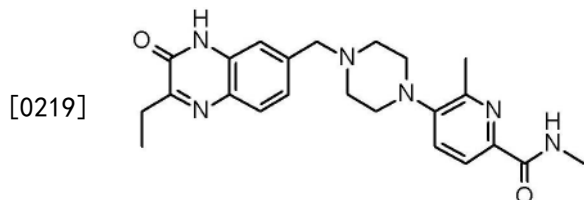
[0214] 中间体44:叔丁基4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0215] 在氮下,将5-溴-N,6-二甲基吡啶酰胺(中间体43,1.0g,4.37mmol)添加至在甲苯(20mL)中的叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(0.894g,4.80mmol)、BINAP(0.272g,0.44mmol)、Pd(OAc)₂(0.098g,0.44mmol)和Cs₂CO₃(3.56g,10.91mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌16小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H)中的5%至30% MeOH)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈棕色固体的叔丁基4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体44,1.2g,82%)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ1.50(9H,s),2.58(3H,s),2.92-3.00(7H,m),3.62(4H,m),7.50(1H,d),7.88(1H,d);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=335。

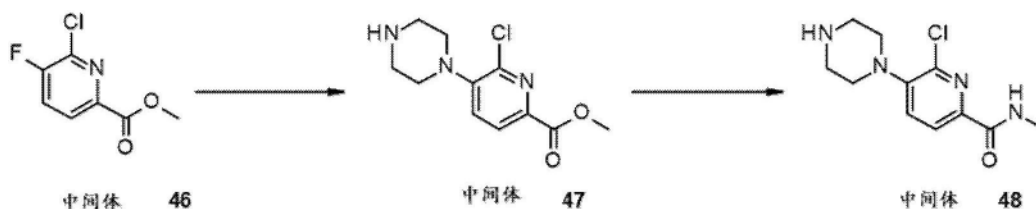
[0216] 中间体45:N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺

[0217] 将叔丁基4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体44,1.18g,3.53mmol)添加至在1,4-二噁烷(10mL,329.15mmol)中的4M HCl溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将沉淀物通过过滤收集,用石油醚(5mL x 2)、Et₂O(5mL x 2)洗涤,并在真空下干燥以得到呈黄色固体的N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体45,0.77g,81%)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ2.86(3H,s),3.02(3H,s),3.42-3.54(8H,m),8.29(2H,d);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=235。

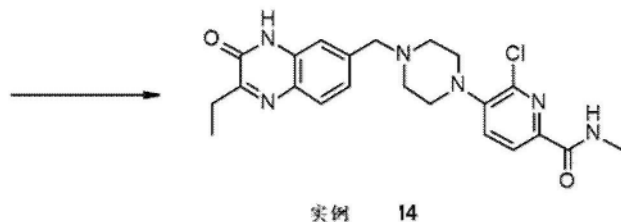
[0218] 实例13:5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0220] 将7-(溴甲基)-3-乙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体30,100mg,0.37mmol)添加至在NMP(2mL)中的N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体45,90mg,0.33mmol)和DIPEA(0.36mL,2.05mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱30x150mm,5um;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内30%B至40%B;254;220nm;RT:6.43min)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例13,68.7mg,43.6%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.33(3H,t),2.55(3H,s),2.71(4H,s),2.87-2.99(5H,m),3.05(4H,t),3.73(2H,s),7.35(1H,s),7.38(1H,d),7.49(1H,d),7.77(1H,d),7.87(1H,d);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=421。



[0221]



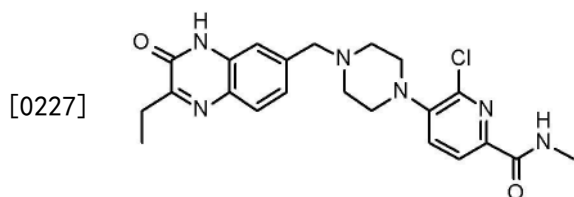
[0222] 中间体47:甲基6-氯-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸酯

[0223] 将哌嗪(1.0g, 11.61mmol)添加至在MeCN(30mL)中的甲基6-氯-5-氟吡啶甲酸酯(中间体46, 1.0g, 5.28mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.1%NH₄HCO₃)中的5%至60%MeCN)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈红色油状物的甲基6-氯-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸酯(中间体47, 1.28g, 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.81-2.91(4H, m), 3.04-3.08(4H, m), 3.85(3H, s), 7.61(1H, d), 8.00(1H, d)(未显示NH质子); m/z(ES⁺) [M+H]⁺ = 256。

[0224] 中间体48:6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺

[0225] 将甲胺在THF(40mL, 80.00mmol)中的2M溶液添加至甲基6-氯-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸酯(中间体47, 1.26g, 4.93mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.1%NH₄HCO₃)中的5%至60%MeCN)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈浅黄色油状物的6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体48, 1.12g, 89%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 2.79(3H, d), 2.85-2.89(4H, m), 2.97-3.02(4H, m), 7.63(1H, d), 7.94(1H, d), 8.45(1H, q)(哌嗪-未显示NH质子); m/z(ES⁺) [M+H]⁺ = 255。

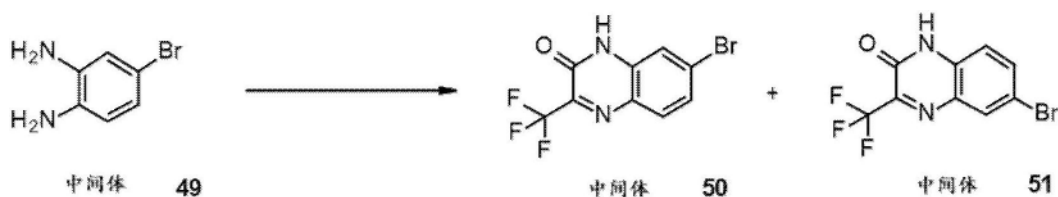
[0226] 实例14:6-氯-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



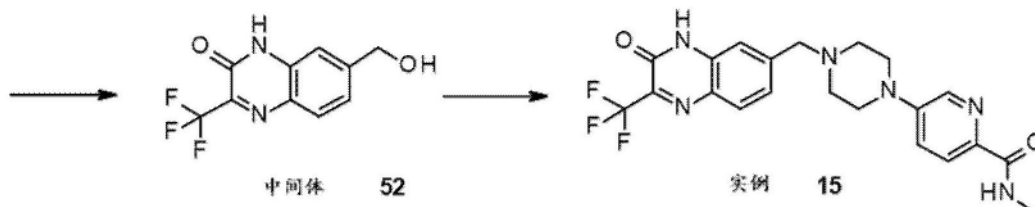
[0227]

[0228] 将7-(溴甲基)-3-乙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体30, 200mg, 0.75mmol)添加至在NMP(2mL)中的6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体48, 100mg, 0.39mmol)和DIPEA(0.358mL, 2.05mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:8min内30%B至40%B;254;220nm;RT:7.3min)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的6-氯-5-[4-[(2-乙基-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例14, 52.6mg, 30.4%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.33(3H, t), 2.71(4H, s), 2.87-2.96(5H, m),

3.23 (4H, s), 3.73 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.62 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.00 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 441。



[0229]



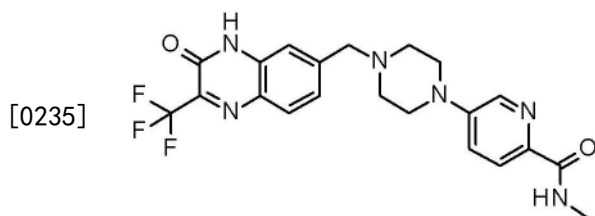
[0230] 中间体50:7-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮

[0231] 将4-溴苯-1,2-二胺(中间体49, 0.9g, 4.81mmol)添加至在甲苯(10mL)中的甲基3,3,3-三氟-2-氧代丙酸酯(0.9g, 5.77mmol)中。将所得混合物在100℃下搅拌60分钟。在减压下除去溶剂。将粗产物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为石油醚中的0%至50%EtOAc)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的7-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮和6-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体50+中间体51, 1.28g, 45.4%)的区域异构混合物。将区域异构体的混合物分离,并且未说明¹H NMR谱;m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 295。

[0232] 中间体52:7-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮

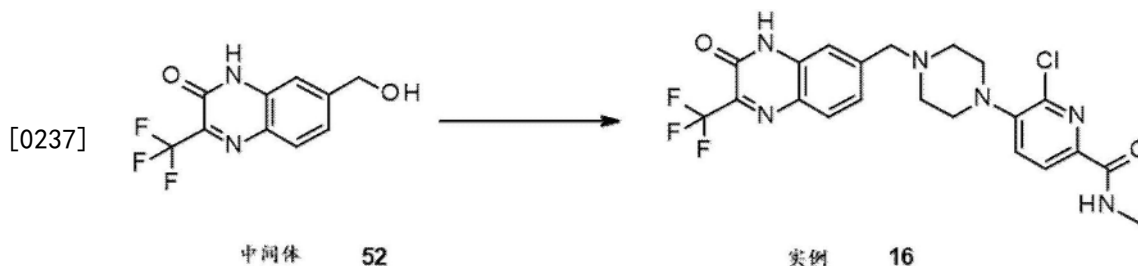
[0233] 将Pd(Ph₃P)₄(0.3g, 0.26mmol)添加至7-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮和6-溴-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体50+中间体51, 1.2g, 2.05mmol)和(三丁基甲基)甲醇(1.2g, 3.74mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃下在氮下搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.1% HCO₂H)中的5%至50%MeCN)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的7-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体52, 0.32g, 64.0%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆,) δ4.63(2H, d), 5.52(1H, t), 7.30(1H, dd), 7.38(1H, d), 7.83(1H, d), 13.05(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 245。

[0234] 实例15:N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺

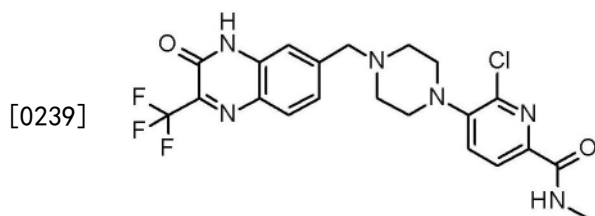


[0236] 将33% HBr在AcOH(3mL, 18.23mmol)中的溶液添加至7-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体52, 111mg, 0.45mmol)中。将所得的混合物在80℃下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将DIEA(0.5mL, 2.86mmol)和N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体13, 100mg, 0.45mmol)添加至在NMP(3mL)中的上述混合物中。将所得的混合物在80℃下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱, 30×

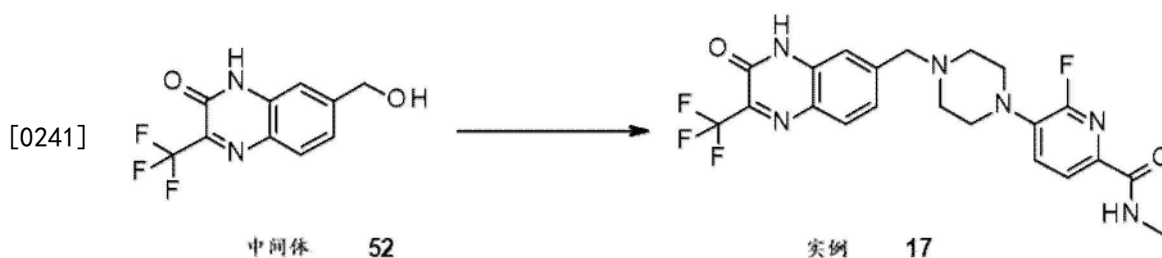
150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内22B至32B;254;220nm;RT:5.77)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例15,44.0mg,21.71%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 2.55-2.62(m,4H),2.78(d,3H),3.34-3.38(t,4H),3.69(s,2H),7.34-7.44(m,3H),7.80-7.91(m,2H),8.27(d,1H),8.36-8.41(m,1H),12.97(s,1H); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -68.36;m/z(ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=447$ 。



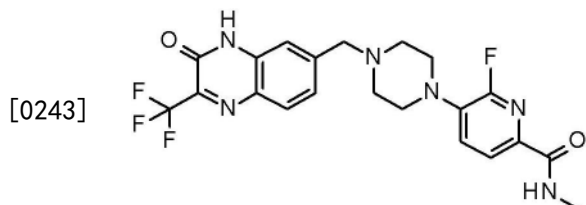
[0238] 实例16:6-氯-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



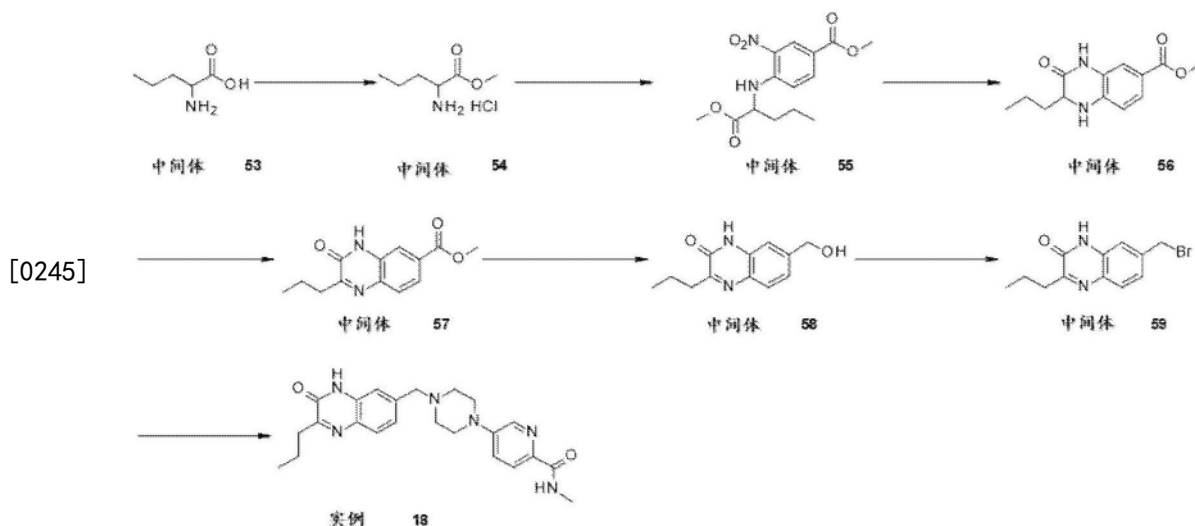
[0240] 将在AcOH中的33% HBr(3mL,18.23mmol)添加至7-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体52,43.1mg,0.18mmol)中。将所得的混合物在80°C下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将DIPEA(0.5mL,2.86mmol)和6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体48,45mg,0.18mmol)添加至在NMP(5mL)中的上述混合物中。将所得的混合物在80°C下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:10B至50B,在7min内;254;220nm;RT:6.75)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的6-氯-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例16,22.00mg,25.9%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 2.56-2.64(s,4H),2.79(d,3H),3.09-3.17(m,4H),3.71(s,2H),7.36-7.42(m,2H),7.67(d,1H),7.88(d,1H),7.94(d,1H),8.39-8.44(m,1H),12.89(s,1H); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO) δ -68.41;m/z(ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=481$ 。



[0242] 实例17:6-氟-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



[0244] 将在AcOH中的33% HBr (3mL, 55.25mmol) 添加至7-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体52, 102mg, 0.42mmol)中。将所得的混合物在80℃下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体23, 100mg, 0.42mmol)和DIPEA(0.5mL, 2.86mmol)添加至在NMP(5mL)中的上述混合物中。将所得的混合物在80℃下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱: XBridge Prep OBD C18柱, 30×150mm 5μm; 流动相A: 水(10MMOL/L NH₄HCO₃), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在8min内15B至40B; 254; 220nm; RT: 7.2)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的6-氟-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(三氟甲基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例17, 66.0mg, 33.9%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.55-2.69(m, 4H), 2.77(d, 3H), 3.15-3.23(m, 4H), 3.69(s, 2H), 7.33-7.46(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.78-7.93(m, 2H), 8.37-8.42(m, 1H), 12.99(s, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -68.36, -72.52; m/z(ES⁺) [M+H]⁺=465。



[0246] 中间体54: 甲基2-氨基戊酸酯盐酸盐

[0247] 在0℃下, 将SOCl₂(17mL, 232.94mmol)滴加至在MeOH(200mL)中的2-氨基戊酸(中间体53, 10.0g, 85.36mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌18小时。将溶剂在减压下除去以得到呈白色固体的甲基2-氨基戊酸酯盐酸盐(中间体54, 15.78g, 110%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.88(3H, t), 1.19-1.51(2H, m), 1.67-1.83(2H, m), 3.74(3H, s), 3.89-3.93(1H, m), 8.64(3H, s); m/z(ES⁺) [M+H]⁺=132。

[0248] 中间体55: 甲基4-(1-甲氧基-1-氧代戊烷-2-基氨基)-3-硝基苯甲酸酯

[0249] 将碳酸氢钠(20.0g, 238.08mmol)添加至在THF(160mL)中的甲基2-氨基戊酸酯盐酸盐(中间体54, 15.57g, 92.88mmol)和甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯(9.0g, 45.19mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将反应混合物用EtOAc(150mL)稀释, 并依次用水(100mL x 1)、饱和NaHCO₃(100mL x 1)和饱和盐水(100mL x 1)洗涤。将有机层

经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发以得到呈黄色油状物的甲基4-(1-甲氧基-1-氧代戊烷-2-基氨基)-3-硝基苯甲酸酯(中间体55,14.09g,100%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 0.89(3H,t),1.26-1.41(2H,m),1.84-1.94(2H,m),3.73(3H,s),3.83(3H,s),4.68-4.75(1H,m),7.12(1H,d),8.00(1H,d),8.60(1H,d),8.63(1H,d);m/z(ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+=311$ 。

[0250] 中间体56:甲基3-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0251] 将 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%wt,1.58g,2.25mmol)添加至在MeOH(300mL)中的甲基4-((1-甲氧基-1-氧代戊烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯(中间体55,14.05g,45.28mmol)中。将所得混合物在室温下在 H_2 下搅拌30小时。将反应混合物过滤。将沉淀物用DMF(100mL)洗涤并将滤液蒸发至干燥以得到粗产物。将粗产物用DCM(10mL)洗涤并在真空下干燥以得到呈白色固体的甲基3-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体56,9.12g,81%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 0.87(3H,t),1.32-1.46(2H,m),1.57-1.64(2H,m),3.74(3H,s),3.88-3.93(1H,m),6.70(1H,d),6.83(1H,d),7.32(1H,d),7.40(1H,dd),10.38(1H,s);m/z(ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+=249$ 。

[0252] 中间体57:甲基3-氧代-2-丙基-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

[0253] 将DDQ(9.42g,41.50mmol)添加至在1,4-二噁烷(200mL)中的甲基3-氧代-2-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体56,9.12g,36.73mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (200mL)稀释。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。将沉淀物通过过滤收集,用水(1000mL)洗涤,并在真空下干燥以得到呈灰白色固体的甲基3-氧代-2-丙基-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体57,7.86g,87%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 0.98(3H,t),1.68-1.80(2H,m),2.75-2.83(2H,m),3.89(3H,s),7.73-7.85(2H,m),7.88(1H,d),12.45(1H,s);m/z(ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+=247$ 。

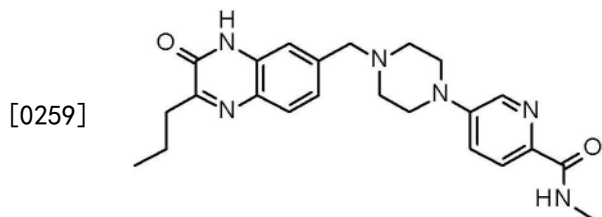
[0254] 中间体58:7-(羟基甲基)-3-丙基喹啉-2(1H)-酮

[0255] 在 0°C 下,将DIBAL-H在THF(100mL,100.00mmol)中的1M溶液滴加至在THF(200mL)中的甲基3-氧代-2-丙基-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体57,7.81g,31.71mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用MeOH(5mL)和饱和水性酒石酸单钾单钠四水合物溶液(20mL)淬灭,将有机层蒸发以得到呈白色固体的7-(羟基甲基)-3-丙基喹啉-2(1H)-酮(中间体58,1.2g,17.34%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 0.97(3H,t),1.36-1.77(2H,m),2.71-2.79(2H,m),4.59(2H,s),5.39(1H,s),7.18(1H,dd),7.27(1H,d),7.65(1H,d),12.30(1H,s);m/z(ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+=219$ 。

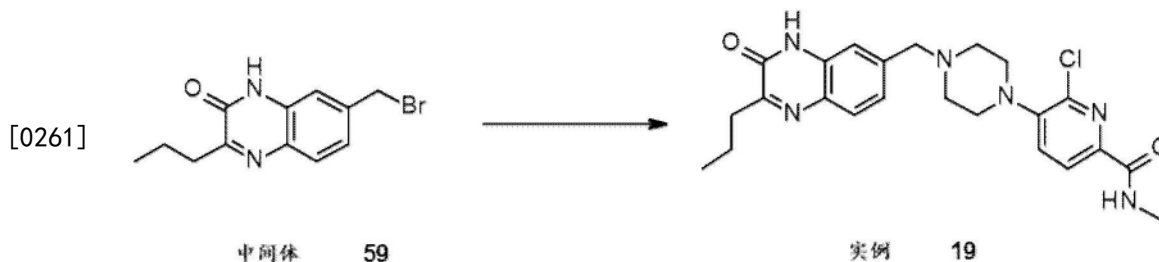
[0256] 中间体59:7-(溴甲基)-3-丙基喹啉-2(1H)-酮

[0257] 将在AcOH中的33% HBr (74.6 μl ,1.37mmol)添加至7-(羟基甲基)-3-丙基喹啉-2(1H)-酮(中间体58,300mg,1.37mmol)中。将所得的混合物在 80°C 下搅拌1小时。将溶剂在减压下除去以得到呈棕色固体的7-(溴甲基)-3-丙基喹啉-2(1H)-酮(中间体59,600mg,155%)(粗产物是不纯的并含有AcOH和其他杂质)。将产物不经进一步纯化用于下一步骤。 ^1H NMR谱不干净,并且未说明;m/z(ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+=282$ 。

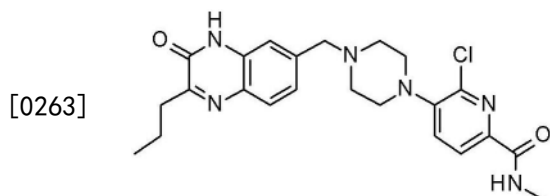
[0258] 实例18:N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



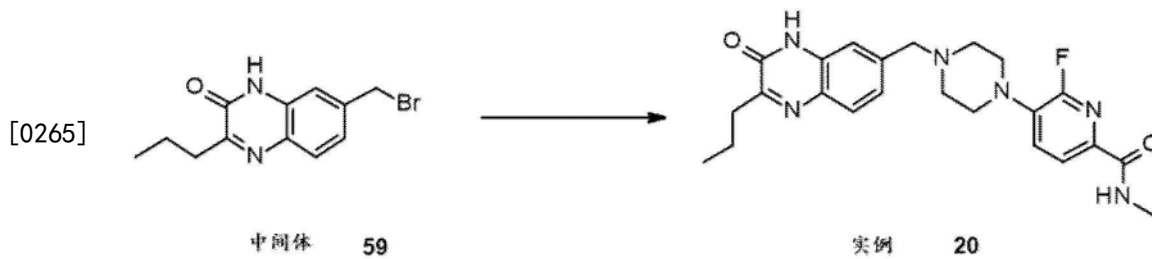
[0260] 将DIPEA (200 μ L, 1.15mmol) 添加至在NMP (3mL) 中的7-(溴甲基)-3-丙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体59, 200mg, 0.71mmol) 和N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体13, 80mg, 0.36mmol)。将所得的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 19x250mm, 10 μ m; 流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3 , 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B:ACN; 流速:20mL/min; 梯度:38B至50B, 在7min内; 254/220nm; RT:6.20) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例18, 71.0mg, 46.5%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97 (3H, t), 1.66-1.80 (2H, m), 2.55-2.61 (4H, m), 2.73-2.85 (5H, m), 3.33-3.40 (4H, m), 3.62 (2H, s), 7.19-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.35-8.45 (1H, m), 12.26 (1H, s); m/z (ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421$ 。



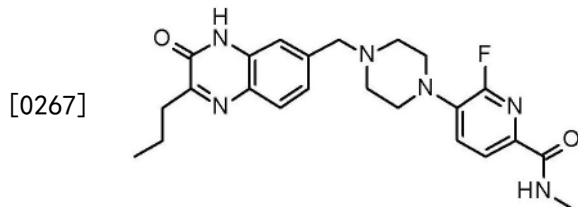
[0262] 实例19:6-氯-N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



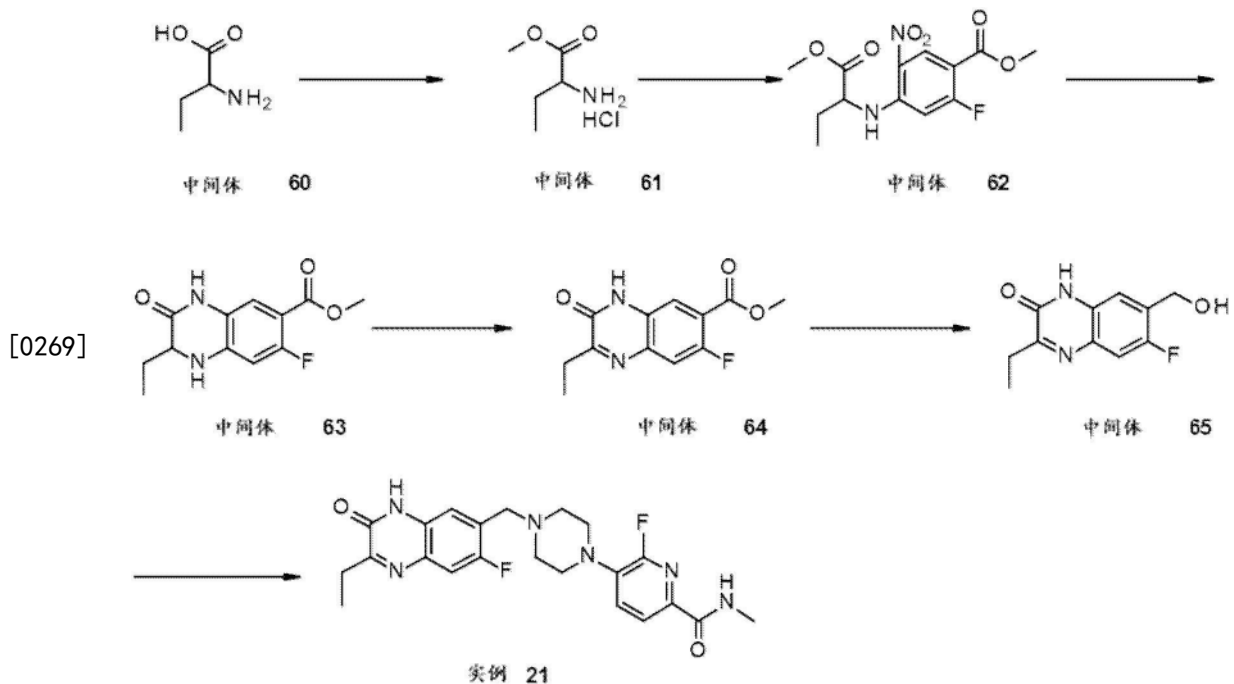
[0264] 将DIPEA (200 μ L, 1.15mmol) 添加至在NMP (3mL) 中的7-(溴甲基)-3-丙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体59, 200mg, 0.71mmol) 和6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体48, 80mg, 0.31mmol) 中。将所得的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 19x250mm, 10 μ m; 流动相A:水(0.1% HCO_2H), 流动相B:ACN; 流速:20mL/min; 梯度:在7min内18B至30B; 254/220nm; RT:5.93) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的6-氯-N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹喔啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例19, 52.0mg, 36.4%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.71-2.85 (5H, m), 3.06-3.12 (4H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.40-8.50 (1H, m), 12.27 (1H, s); m/z (ES $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455$ 。



[0266] 实例20:6-氟-N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹喔啉-6-基) 甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



[0268] 将DIPEA (500 μ l, 2.86mmol) 添加至在NMP (3mL) 中的7-(溴甲基)-3-丙基喹喔啉-2(1H)-酮(中间体59, 200mg, 0.71mmol) 和6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺2HCl(中间体23, 100mg, 0.32mmol) 中。将所得的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:SunFire C18 OBD Prep柱, 100 \AA , 5 μ m, 19mm x 250mm; 流动相A: 水(0.1% HCO₂H), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在13min内10B至20B; 254/220nm; RT: 12.13) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的6-氟-N-甲基-5-[4-[(3-氧代-2-丙基-4H-喹喔啉-6-基) 甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例20, 71.0mg, 50.4%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.97(3H, t), 1.66-1.78(2H, m), 2.54-2.60(4H, m), 2.71-2.83(5H, m), 3.14-3.25(4H, m), 3.62(2H, s), 7.19-7.33(2H, m), 7.57(1H, dd), 7.68(1H, d), 7.85(1H, dd), 8.37-5.43(1H, m), 12.27(1H, s); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -72.51; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 439。



[0270] 中间体61: 甲基2-氨基丁酸酯盐酸盐

[0271] 在0℃下,将SOCl₂ (17mL, 232.94mmol) 滴加至在MeOH (100mL) 中的2-氨基丁酸(中间体60, 10.0g, 96.97mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌18小时。将溶剂在减压下除去以得到呈白色固体的甲基2-氨基丁酸酯盐酸盐(中间体61, 14.84g, 100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ0.91 (3H, t), 1.75-1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.93 (1H, t), 8.72 (3H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 118

[0272] 中间体62: 甲基2-氟-4-(1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基氨基)-5-硝基苯甲酸酯

[0273] 将DIPEA (4.02mL, 23.03mmol) 添加至在NMP (10mL) 中的甲基2,4-二氟-5-硝基苯甲酸酯 (1.0g, 4.61mmol) 和甲基2-氨基丁酸酯盐酸盐(中间体61, 0.707g, 4.61mmol) 中。将所得混合物在室温搅拌5小时。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.1% NH₄HCO₃) 中的5%至80% MeCN) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈黑色固体的甲基2-氟-4-(1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基氨基)-5-硝基苯甲酸酯(中间体62, 1.2g, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ0.88 (3H, t), 1.78-2.03 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 7.06 (1H, d), 8.66-8.72 (2H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 315。

[0274] 中间体63: 甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0275] 在氢下,将甲基2-氟-4-((1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸酯(中间体62, 1.15g, 3.66mmol) 添加至在MeOH (300mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 中的20wt% Pd(OH)₂ (500mg, 0.71mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌3天。反应未完成。将反应混合物过滤。将有机层蒸发以得到呈棕色胶状物的粗产物甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体63, 0.780g, 85%)。将该粗产物未进一步纯化即直接用于下一步骤。粗产物不干净,并且未说明¹H NMR谱; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 253。

[0276] 中间体64: 甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

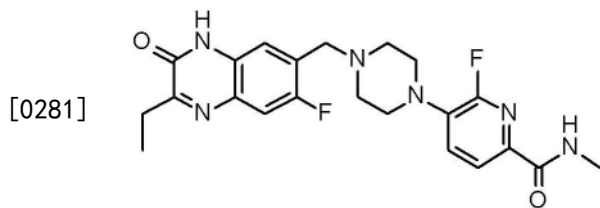
[0277] 将甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体63, 760mg, 3.01mmol) 添加至在DCM (20mL) 中的DDQ (821mg, 3.62mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌2小时。反应完成。将所得混合物在减压下浓缩以获得棕色固体。将NaHCO₃饱和水溶液 (10mL) 添加至固体中并在室温下搅拌1小时。将沉淀物过滤并用另外的NaHCO₃水溶液 (10mL x 5) 漂洗。将固体在真空下干燥以得到呈棕色固体的甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体64, 750mg, 99%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ1.20 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.87 (3H, s), 7.65 (1H, d), 7.76 (1H, d), 12.42 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 251。

[0278] 中间体65: 3-乙基-6-氟-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮

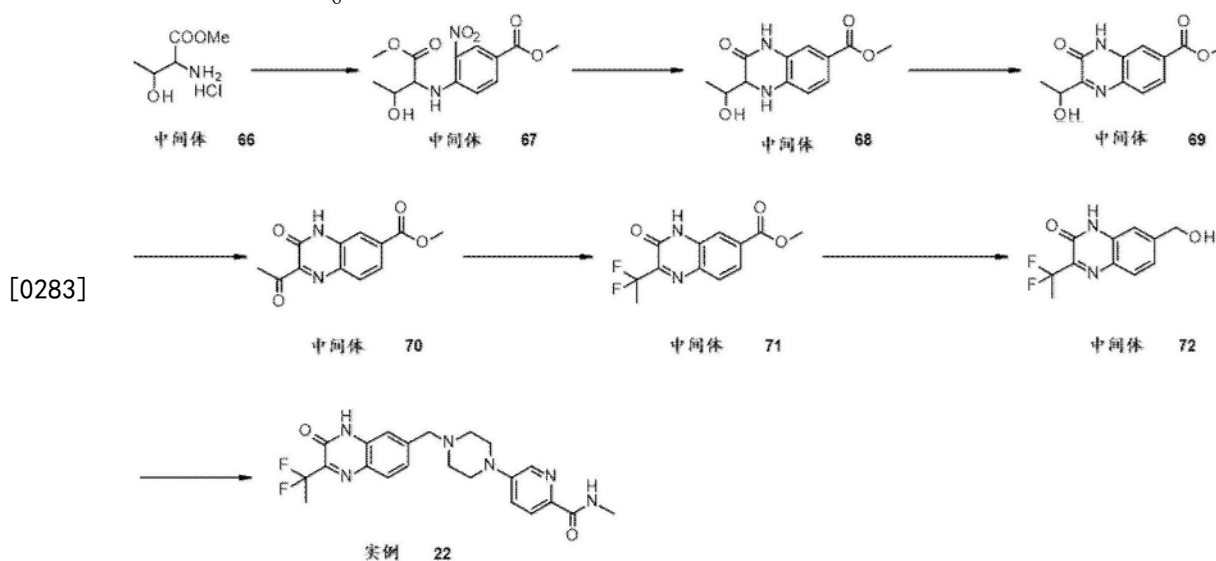
[0279] 将二异丁基氢化铝在THF (15.35mL, 15.35mmol) 中的1M溶液分批添加至在THF (300mL) 中的甲基2-乙基-7-氟-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体64, 640mg, 2.56mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。反应完成。在0℃下,将反应混合物用饱和酒石酸钠钾水溶液 (20mL) 和MeOH (10mL) 淬灭。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物过滤并用THF (50mL x 3) 洗涤。将有机层蒸发至干燥以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H) 中的5%至60% MeOH) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的3-乙基-6-氟-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体65, 110mg, 19.37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.21 (3H, t), 2.80 (2H, q), 4.63 (2H, d), 5.49 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, d), 12.36 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 223。

[0280] 实例21: 5-[4-[(2-乙基-7-氟-3-氧代-4H-喹啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-

N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0282] 将3-乙基-6-氟-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体65, 50mg, 0.23mmol)添加至在AcOH(2mL, 12.15mmol)中的33% HBr中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空下蒸发以得到7-(溴甲基)-3-乙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮(粗产物)。将该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。将DIPEA(0.196mL, 1.13mmol)添加至在NMP(2mL)中的7-(溴甲基)-3-乙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮和6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体23, 70mg, 0.29mmol)中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物通过制备型HPLC(柱: Sunfire prep C18柱, 30x150mm, 5μm; 流动相A: 水(0.1% HCO₂H), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在8min内10B至35B; 254/220nm; RT: 7.37)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的5-[4-[(2-乙基-7-氟-3-氧代-4H-喹啉-6-基)甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例21, 55.0mg, 53.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, t), 2.61 (4H, m), 2.73-2.85 (5H, m), 3.18 (4H, m), 3.68 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.51-7.61 (2H, m), 7.84 (1H, dd), 8.13 (0.29H, s), 8.38 (1H, m), 12.29 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -72.53, -124.31; m/z (ES+) [M+H]⁺ = 443。



[0284] 中间体67: 甲基4-(3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基氨基)-3-硝基苯甲酸酯

[0285] 将DIPEA(8.77mL, 50.22mmol)添加至在DMF(20mL)中的甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯(2.0g, 10.04mmol)和甲基2-氨基-3-羟基丁酸酯盐酸盐(中间体66, 2.04g, 12.05mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并依次用饱和NH₄Cl水溶液(100mL x 1)、和盐水(100mL x 4)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发以得到呈黄色固体的所希望的产物甲基4-((3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯(中间体67, 2.9g, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.27 (3H, m), 3.64-3.74 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.08-4.44 (1H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 7.03-

7.15 (1H, m), 7.90-8.03 (1H, m), 8.62-8.69 (1H, m), 8.73-8.89 (1H, m); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 313。

[0286] 中间体68: 甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0287] 在氩下, 将20% Pd(OH)₂/C (0.648g, 0.92mmol) 添加至在MeOH (300mL) 中的甲基4-((3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯(中间体67, 2.88g, 9.22mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。反应完成。将该反应混合物通过硅藻土过滤。将有机层蒸发以得到呈灰色固体的甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体68, 2.290g, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (3H, m), 2.81 (1H, d), 3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.78 (1H, d), 6.70-6.86 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 10.38 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 251。

[0288] 中间体69: 甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

[0289] 将DDQ (2.265g, 9.98mmol) 添加至在DCM (100mL) 中的甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体68, 2.27g, 9.07mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成。将反应混合物在减压下浓缩以获得棕色固体。将NaHCO₃饱和水溶液(100mL) 添加至固体并在室温下搅拌1小时。将沉淀物过滤并用另外的NaHCO₃水溶液(30mL x 3) 漂洗。将固体在真空下干燥以得到呈灰色固体的甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体69, 2.24g, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (3H, d), 3.88 (3H, s), 4.94 (1H, q), 7.69 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.90 (1H, d) (2 protons are not shown); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 249。

[0290] 中间体70: 甲基2-乙酰基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

[0291] 将戴斯-马丁高碘烷 (2.56g, 6.04mmol) 添加至在DCM (30mL) 中的甲基2-(1-羟基乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体69, 1.0g, 4.03mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物蒸发以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H) 中的5% 至30% MeCN) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈浅黄色固体的甲基2-乙酰基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体70, 0.62g, 62.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.58 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.84 (1H, dd), 7.91-8.03 (2H, m), 12.86 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 247。

[0292] 中间体71: 甲基2-(1,1-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

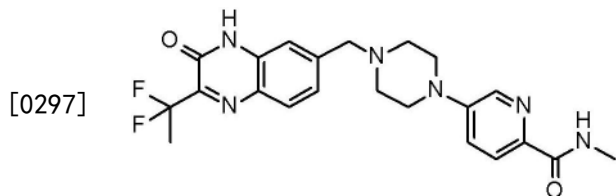
[0293] 将BAST (1.35mL, 7.31mmol) 添加至在DCM (20mL) 中的甲基2-乙酰基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体70, 600mg, 2.44mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物蒸发, 以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H) 中的5% 至30% MeCN) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的甲基2-(1,1-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体71, 174mg, 26.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.07 (3H, t), 3.91 (3H, s), 7.84 (1H, dd), 7.92-7.99 (2H, m), 12.90 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -93.26; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 269。

[0294] 中间体72: 3-(1,1-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮

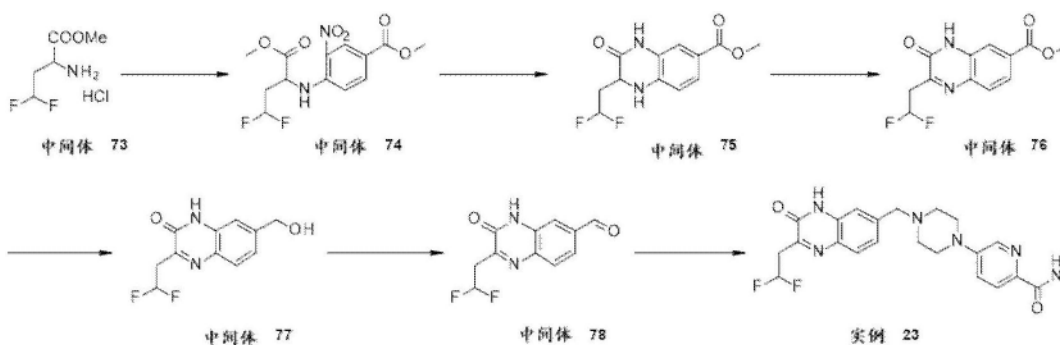
[0295] 在0°C 下, 1M 二异丁基氢化铝在THF (2.39mL, 2.39mmol) 中的溶液添加至在THF (50mL) 中的甲基2-(1,1-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体71, 160mg, 0.60mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在0°C 下, 将反应混合物用饱和酒石酸钠

钾水溶液 (3mL) 和 MeOH (1mL) 淬灭。将所得混合物搅拌 1 小时。将反应混合物过滤并用 THF (10mL x 3) 洗涤。将有机层蒸发以得到粗产物 3-(1,1-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体 72, 120mg, 84%)。将该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, t), 4.63 (2H, s), 5.47 (1H, s), 7.26 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.78 (1H, d), 12.75 (1H, br s); m/z (ES+) [M+H]⁺ = 241。

[0296] 实例 22: 5-[4-[[2-(1,1-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0298] 将 3-(1,1-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体 72, 60mg, 0.25mmol) 添加至在乙酸 (2mL, 12.15mmol) 中的 33% HBr 中。将所得混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下蒸发以得到 7-(溴甲基)-3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮 (粗产物)。将该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。将 DIPEA (0.218mL, 1.25mmol) 添加至在 NMP (3mL) 中的 7-(溴甲基)-3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮 (粗产物) 和 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (中间体 13, 60mg, 0.27mmol) 中。将所得的混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩并通过制备型 HPLC (柱: XBridge Shield RP18 OBD 柱, 30x150mm, 5μm; 流动相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O), 流动相 B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 7min 内 13B 至 33B; 254; 220nm; RT: 5.70) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的 5-[4-[[2-(1,1-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例 22, 47.8mg, 43.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (3H, t), 2.52-2.62 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.30-3.40 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.32-7.42 (3H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.27 (1H, d), 8.34-8.42 (1H, m), 12.70 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -92.74; m/z (ES+) [M+H]⁺ = 443。



[0300] 中间体 74: 甲基 4-((4,4-二氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯

[0301] 将 DIPEA (8.77mL, 50.22mmol) 添加至在 DMF (20mL) 中的 甲基 4-氟-3-硝基苯甲酸酯 (2.0g, 10.04mmol) 和 甲基 2-氨基-4,4-二氟丁酸酯盐酸盐 (中间体 73, 2.0g, 10.55mmol) 中。将所得混合物在 40°C 下搅拌 8 小时。将反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并依次用饱和 NH₄Cl (100mL x 1)、和盐水 (100mL x 4) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发以得到呈黄色固体的所希望的产物 甲基 4-((4,4-二氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲

酸酯(中间体74, 2.5g, 74.9%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ2.50-2.76(2H, m), 3.71(3H, s), 3.82(3H, s), 4.95(1H, q), 6.22(1H, tt), 7.18(1H, d), 7.99(1H, dd), 8.63(1H, d), 8.66(1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 333。

[0302] 中间体75: 甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0303] 在氢下, 将20% Pd(OH)₂/C (0.465g, 0.66mmol) 添加至在MeOH (300mL) 中的甲基4-((4,4-二氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯(中间体74, 2.2g, 6.62mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将该反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液蒸发以得到呈黄色固体的甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体75, 1.64g, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.24-2.32(2H, m), 3.76(3H, s), 4.10-4.18(1H, m), 6.27(1H, tt), 6.73(1H, d), 6.89(1H, s), 7.37(1H, d), 7.44(1H, dd), 10.58(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 271。

[0304] 中间体76: 甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

[0305] 将DDQ (1.478g, 6.51mmol) 添加至在DCM (100mL) 中的甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体75, 1.6g, 5.92mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下除去以获得棕色固体。将NaHCO₃饱和水溶液(100mL) 添加至固体并在室温下搅拌1小时。将沉淀物过滤并用另外的NaHCO₃水溶液(30mL x 3) 漂洗。将固体在真空下干燥以得到呈灰白色固体的甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体76, 1.58g, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.46(2H, td), 3.90(3H, s), 6.57(1H, t), 7.79-7.92(3H, m), 12.68(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 269。

[0306] 中间体77: 3-(2,2-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮

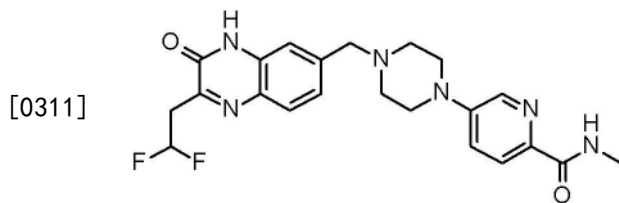
[0307] 在0℃下, 将二异丁基氢化铝在THF (22.37mL, 22.37mmol) 中的1M溶液分批添加至在THF (100mL) 中的甲基2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体76, 1.0g, 3.73mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在0℃下, 将反应混合物用饱和酒石酸钠钾水溶液(20mL) 和MeOH (10mL) 淬灭。将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物过滤并用THF (30mL x 3) 洗涤。将有机层蒸发以得到呈红色固体的3-(2,2-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮(0.72g, 80%) (粗产物)。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H) 中的5%至60% MeOH) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈红色固体的3-(2,2-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体77, 500mg, 69.4%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ3.42(2H, td), 4.61(2H, s), 5.42(1H, brs), 6.56(1H, tt), 7.23(1H, dd), 7.32(1H, d), 7.71(1H, d), 12.55(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 241。

[0308] 中间体78: 2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲醛

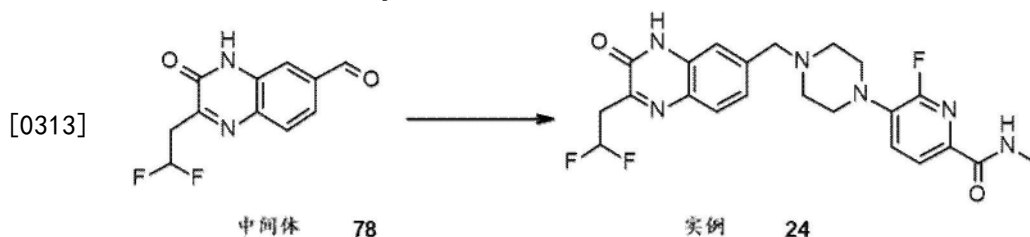
[0309] 将戴斯-马丁高碘烷(530mg, 1.25mmol) 添加至在DCM (5mL) 中的3-(2,2-二氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体77, 200mg, 0.83mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物蒸发以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H) 中的5%至30% MeCN) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲醛(中间体78, 160mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.47(2H, td), 6.58(1H, tt), 7.77-7.85(2H, m), 7.90-7.98(1H, m), 10.09(1H, s), 12.79(1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 239。

[0310] 实例23: 5-[4-[[2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-

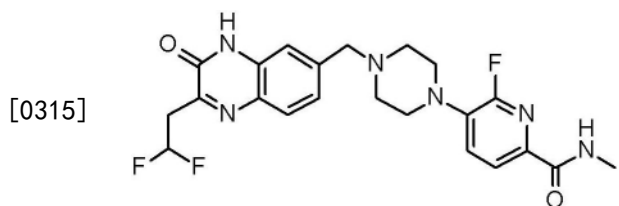
N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0312] 将异丙氧基钛 (65.6mg, 0.23mmol) 添加至在THF (2mL) 中的2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲醛 (中间体78, 55mg, 0.23mmol) 和N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (中间体13, 60mg, 0.23mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌2分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (196mg, 0.92mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用MeOH (0.1mL) 淬灭。将反应混合物蒸发以得到粗产物, 将该粗产物通过制备型HPLC (柱: XBridge Shield RP18 OBD柱, 30x150mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.05% NH₃H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内13B至33B; 254; 220nm; RT: 5.70) 进行纯化。将含有希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的5-[4-[[2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例23, 8.76mg, 8.57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.32-3.48 (6H, m), 3.64 (2H, s), 6.55 (1H, tt), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.37 (1H, m), 12.49 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -114.29; m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 443。

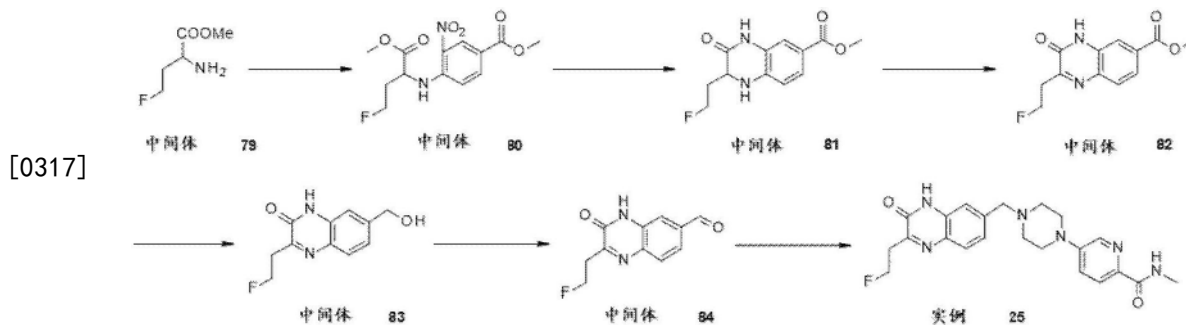


[0314] 实例24: 5-[4-[[2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0316] 将异丙氧基钛 (59.7mg, 0.21mmol) 添加至在THF (2mL) 中的2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲醛 (中间体78, 50mg, 0.21mmol) 和6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (中间体23, 50.0mg, 0.21mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌2分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (178mg, 0.84mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。反应完成。将反应混合物用MeOH (0.1mL) 淬灭。将反应混合物蒸发, 以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (柱: Sunfire prep C18柱, 30x150, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.1% HCO₂H), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内2B至27B; 254/220nm; RT: 6.78) 进行纯化。将含有希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的5-[4-[[2-(2,2-二氟乙基)-3-氧代-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-6-氟-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例24, 21.72mg, 22.13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.54-2.61 (4H, m), 2.76 (3H, d), 3.14-3.22 (4H, m), 3.41 (2H, td), 3.64

(2H, s), 6.39-6.71 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.82-7.86 (1H, m), 8.13 (0.16H, s), 8.37 (1H, m), 12.49 (1H, s); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -72.52, -114.29; m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=461$ 。



[0318] 中间体80: 甲基4-(4-氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基氨基)-3-硝基苯甲酸酯

[0319] 将DIPEA (8.77mL, 50.22mmol) 添加至在DMF (20mL) 中的甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯 (2.0g, 10.04mmol) 和甲基2-氨基-4-氟丁酸酯盐酸盐 (中间体79, 1.81g, 10.55mmol) 中。将所得混合物在40℃下搅拌8小时。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 并依次用饱和 NH_4Cl (100mL x 1)、和盐水 (100mL x 4) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发以得到呈黄色固体的所希望的产物甲基4-((4-氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯 (中间体80, 2.5g, 79%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.25-2.35 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.36-4.58 (1H, m), 4.56-4.74 (1H, m), 4.84 (1H, q), 7.14 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 8.63 (1H, d), 8.67 (1H, d); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=315$ 。

[0320] 中间体81: 甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0321] 在氢下, 将20% Pd(OH) $_2$ /C (0.547g, 0.78mmol) 添加至在MeOH (300mL) 中的甲基4-((4-氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯甲酸酯 (中间体80, 2.45g, 7.80mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。反应完成。将该反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液蒸发以得到呈灰色固体的甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯 (中间体81, 1.9g, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.91-2.19 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.49-4.73 (2H, m), 6.73 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 10.46 (1H, s); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=253$ 。

[0322] 中间体82: 甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

[0323] 将DDQ (1.83g, 8.07mmol) 添加至在DCM (100mL) 中的甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯 (中间体81, 1.85g, 7.33mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下除去以获得棕色固体。将 NaHCO_3 饱和水溶液 (100mL) 添加至固体中, 并在室温下搅拌1小时。将沉淀物过滤并用另外的 NaHCO_3 水溶液 (30mL x 3) 漂洗。将固体在真空下干燥以得到呈灰色固体的甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯 (中间体82, 1.8g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (2H, dt), 3.89 (3H, s), 4.90 (2H, dt), 7.76-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, d), 12.55 (1H, s); m/z (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=251$ 。

[0324] 中间体83: 3-(2-(2-氟乙基)-7-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮

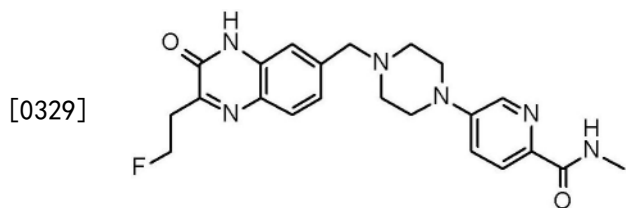
[0325] 在0℃下, 将二异丁基氢化铝在THF (15.99mL, 15.99mmol) 中的1M溶液分批添加至在THF (100mL) 中的甲基2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯 (中间体82, 1.0g, 4.00mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在0℃下, 将反应混合物用饱和酒

石酸钾水溶液 (20mL) 和 MeOH (10mL) 淬灭。将所得混合物搅拌 1 小时。将反应混合物过滤并用 THF (30mL x 3) 洗涤。将有机层蒸发以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法 (洗脱梯度为水 (0.4% HCO₂H) 中的 5% 至 60% MeOH) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈棕色固体的 3-(2-氟乙基)-7-(羟基甲基) 喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体 83, 0.49g, 55.2%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (2H, dt), 4.60 (2H, d), 4.90 (2H, dt), 5.41 (1H, t), 7.21 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.68 (1H, d), 12.42 (1H, s); m/z (ES+) [M+H]⁺ = 223。

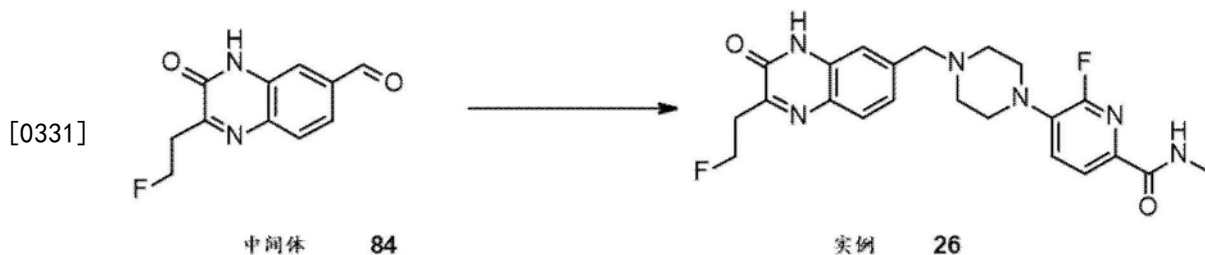
[0326] 中间体 84: 2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-甲醛

[0327] 将戴斯-马丁高碘烷 (229mg, 0.54mmol) 添加至在 DCM (3mL) 中的 3-(2-氟乙基)-7-(羟基甲基) 喹喔啉-2(1H)-酮 (中间体 83, 100mg, 0.45mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发, 以得到粗产物。将粗产物通过反相色谱法 (洗脱梯度为水 (0.4% HCO₂H) 中的 5% 至 30% MeCN) 进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的 2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-甲醛 (中间体 84, 93mg, 94%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.20-3.28 (2H, m), 4.90 (2H, dt), 7.74-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, d), 10.06 (1H, s), 12.66 (1H, s); m/z (ES+) [M+H]⁺ = 221。

[0328] 实例 25: 5-[4-[[2-(2-氟乙基)-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺

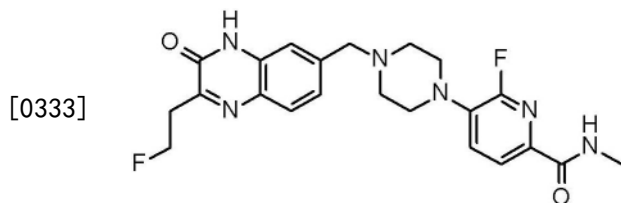


[0330] 将异丙氧基钛 (64.5mg, 0.23mmol) 添加至在 THF (3mL) 中的 2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-6-甲醛 (中间体 84, 50mg, 0.23mmol) 和 N-甲基-5-(哌嗪-1-基) 吡啶酰胺 (中间体 13, 50.0mg, 0.23mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌 2 分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (192mg, 0.91mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。在另一批次中重复此步骤, 并合并两批次进行纯化。将合并的反应混合物通过制备型 HPLC (柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30×150mm 5μm; 流动相 A: 水 (10MMOL/L NH₄HCO₃), 流动相 B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 7min 内 20B 至 35B; 254/210nm; RT: 6.38) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的 5-[4-[[2-(2-氟乙基)-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例 25, 4.83mg, 2.54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.53-2.59 (4H, m), 2.78 (3H, d), 3.17 (1H, t), 3.23 (1H, t), 3.32-3.38 (4H, m), 3.63 (2H, s), 4.83 (1H, t), 4.95 (1H, t), 7.25-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.37 (1H, d), 12.36 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -217.70; m/z (ES+) [M+H]⁺ = 425。

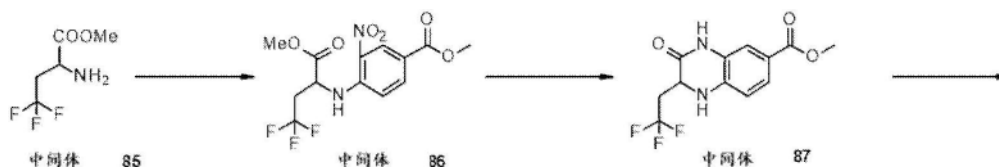


[0332] 实例 26: 6-氟-5-[4-[[2-(2-氟乙基)-3-氧代-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-

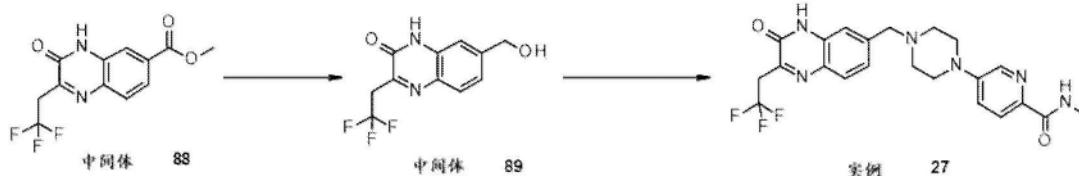
基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0334] 将异丙氧基钛 (90mg, 0.32mmol) 添加至在THF (3mL) 中的2-(2-氟乙基)-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲醛 (中间体84, 70mg, 0.32mmol) 和6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (中间体23, 76mg, 0.32mmol) 中。将所得混合物在室温下搅拌2分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (269mg, 1.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用MeOH (0.1mL) 淬灭。将反应混合物蒸发, 以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (柱: XBridge Prep OBD C18柱, 30×150mm 5um; 流动相A: 水 (10MMOL/L NH₄HCO₃), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在8min内28B至35B; 254/210nm; RT: 7) 将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到粗产物。将粗产物进一步通过制备型HPLC (柱: Xselect CSH OBD柱30*150mm 5um, n; 流动相A: 水 (0.1% HCO₂H), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内5B至20B; 254; 220nm; RT: 6.83) 进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的6-氟-5-[4-[[2-(2-氟乙基)-3-氧代-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (实例26, 3.79mg, 2.65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.55-2.60 (4H, m), 2.76 (3H, d), 3.14-3.25 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.89 (2H, dt), 7.24-7.31 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.24 (0.174H, s), 8.38 (1H, d), 12.37 (1H, s); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -72.51, -217.71; (ES⁺) [M+H]⁺ = 443。



[0335]



[0336] 中间体86: 甲基3-硝基-4-(4,4,4-三氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基氨基)苯甲酸酯

[0337] 将DIPEA (8.77mL, 50.22mmol) 添加至在DMF (20mL) 中的甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯 (2.0g, 10.04mmol) 和甲基2-氨基-4,4,4-三氟丁酸酯盐酸盐 (中间体85, 2.2g, 10.55mmol) 中。将所得混合物在50℃下搅拌10小时。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 并依次用饱和水性NH₄Cl (100mL x 1)、和盐水 (100mL x 4) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发以得到呈黄色固体的所希望的产物甲基3-硝基-4-((4,4,4-三氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)苯甲酸酯 (中间体86, 3.0g, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.99-3.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.18 (1H, td), 7.28 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 8.65 (1H, d), 8.71 (1H, d); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 351。

[0338] 中间体87:甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯

[0339] 在氢下,将20%Pd(OH)₂/C(0.601g,0.86mmol)添加至在MeOH(300mL)中的甲基3-硝基-4-((4,4,4-三氟-1-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)苯甲酸酯(中间体86,3.0g,8.57mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将该反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体87,2.3g,93%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ2.64-2.83(2H,m),3.76(3H,s),4.32-4.37(1H,m),6.78(1H,d),6.90(1H,d),7.37(1H,d),7.43(1H,dd),10.64(1H,s);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=289。

[0340] 中间体88:甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯

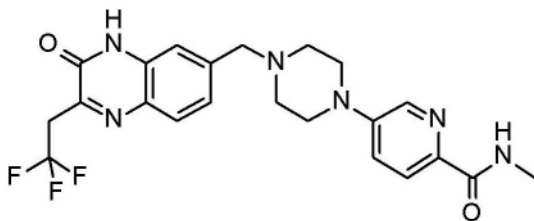
[0341] 将DDQ(1.975g,8.70mmol)添加至在DCM(100mL)中的甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸酯(中间体87,2.28g,7.91mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下除去以获得棕色固体。将NaHCO₃饱和水溶液(100mL)添加至固体中,并在室温下搅拌1小时。将沉淀物过滤并用另外的NaHCO₃水溶液(30mL x 3)漂洗。将固体在真空下干燥以得到呈棕色固体的甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体88,2.2g,97%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ3.88-3.98(5H,m),7.81(1H,dd),7.86-7.94(2H,m),12.75(1H,s);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=287。

[0342] 中间体89:7-(羟基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-2(1H)-酮

[0343] 在0℃下,将二异丁基氢化铝在THF(20.96mL,20.96mmol)中的1M溶液分批添加至在THF(100mL)中的甲基3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢喹啉-6-甲酸酯(中间体88,1.0g,3.49mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在0℃下,将反应混合物用饱和酒石酸钠钾水溶液(20mL)和MeOH(10mL)淬灭。将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物过滤并用THF(30mL x 3)洗涤。将有机层蒸发以得到灰白色固体,将该固体通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为水(0.4% HCO₂H)中的5%至55% MeOH)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈黄色固体的7-(羟基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-2(1H)-酮(中间体89,650mg,72.2%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ3.88(2H,q),4.62(2H,d),5.45(1H,t),7.24(1H,dd),7.33(1H,d),7.73(1H,d),12.62(1H,s);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=259。

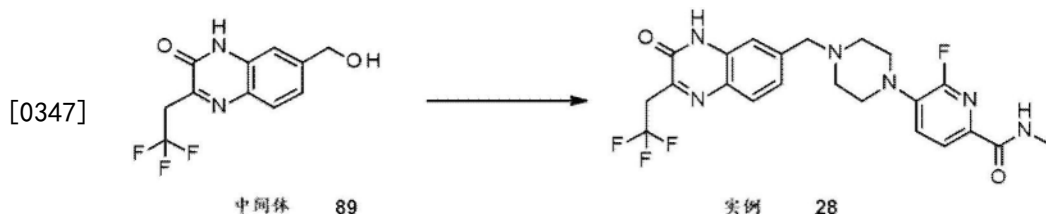
[0344] 实例27:N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-4H-喹啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺

[0345]

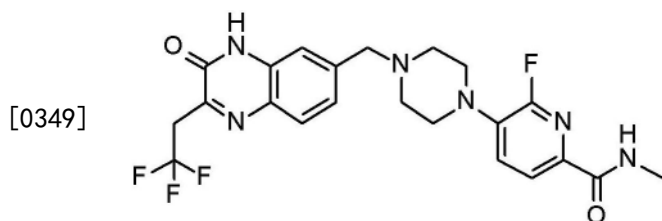


[0346] 将7-(羟基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-2(1H)-酮(中间体89,50mg,0.19mmol)添加至在AcOH(2mL,12.15mmol)中的33% HBr中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空下蒸发以得到7-(溴甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-2(1H)-酮(粗产物)。将该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。将DIPEA(0.169mL,0.97mmol)添加至在NMP(2mL)中的7-(溴甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹啉-2(1H)-酮(粗产物)和N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体13,50mg,0.23mmol)中,。将所得的混合物在80℃下搅拌1

小时。将反应混合物浓缩,通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30x150,5um;流动相A:水(0.1% HCO_2H),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10B至25B;254/220nm;RT:6.57)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例27,41.5mg,46.6%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 2.56(4H,m),2.78(3H,d),3.35(4H,m),3.65(2H,s),3.88(2H,q),7.29-7.42(3H,m),7.79(2H,m),8.25-8.30(1H,m),8.38(1H,m),12.60(1H,br s); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -61.53; m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =461。

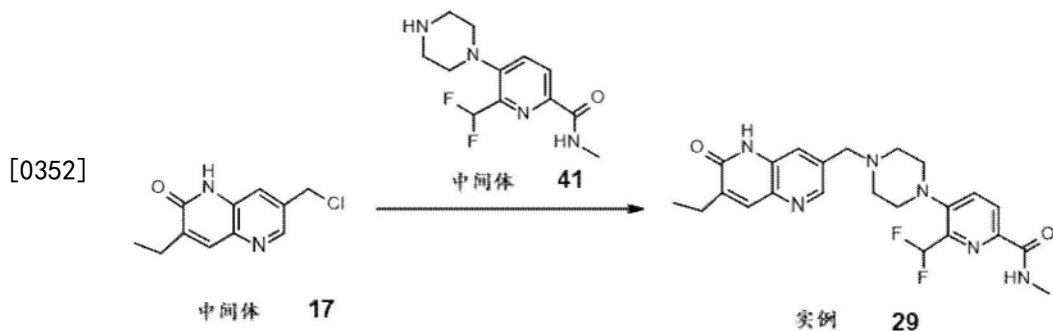


[0348] 实例28:6-氟-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



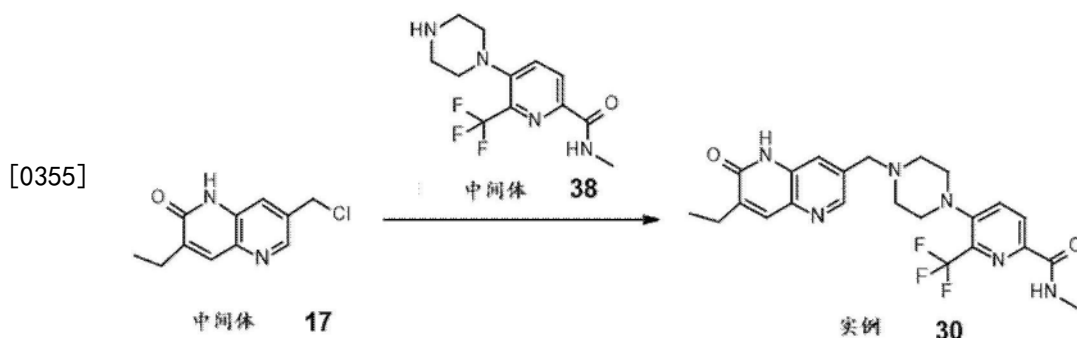
[0350] 将7-(羟基甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮(中间体89,60mg,0.23mmol)添加至在AcOH(2mL,12.15mmol)中的33% HBr 中。将所得混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应混合物在真空下蒸发以得到7-(溴甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮(粗产物)。将该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。将DIPEA(0.203mL,1.16mmol)添加至在NMP(2mL)中的7-(溴甲基)-3-(2,2,2-三氟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮(粗产物)和6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(中间体23,60mg,0.25mmol)中。将所得混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将所得混合物通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30x150,5um;流动相A:水(0.1% HCO_2H),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内12B至30B;254/220nm;RT:6.25)进行纯化。将含有所希望的化合物的级分蒸发至干燥以得到呈灰白色固体的6-氟-N-甲基-5-[4-[[3-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-4H-喹喔啉-6-基]甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例28,49.0mg,43.3%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 2.53-2.63(4H,m),2.76(3H,d),3.15-3.22(4H,m),3.65(2H,s),3.88(2H,q),7.28-7.35(2H,m),7.57(1H,dd),7.76(1H,d),7.84(1H,dd),8.17(0.185H,s),8.38(1H,m),12.57(1H,s); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -61.54,-72.52; m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =479。

[0351] 实例29:6-(二氟甲基)-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



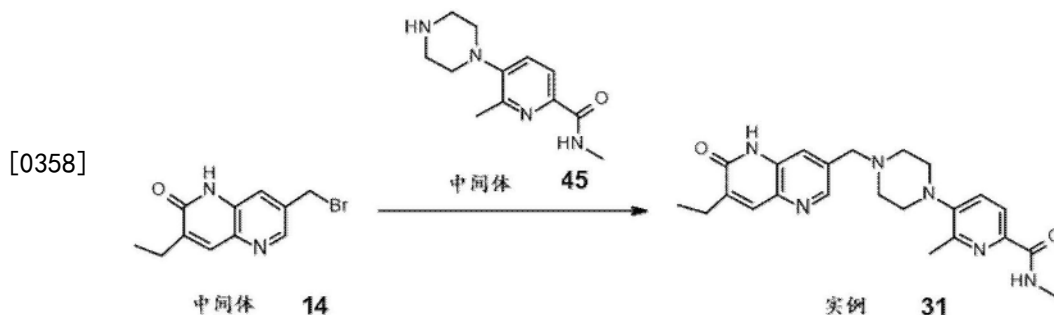
[0353] 在20℃下,将DIPEA (330 μ l, 1.89mmol) 添加至7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮HCl(中间体17, 70mg, 0.27mmol)、碘化钠(4.05mg, 0.03mmol)和6-(二氟甲基)-N-甲基-5-吡啶-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体41, 102mg, 0.30mmol)在乙腈(2.4mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在50℃下搅拌3小时。将溶剂在真空下除去并添加50mL水随后3mL饱和NaHCO₃。将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩后,将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至30%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈浅黄色固体的6-(二氟甲基)-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例29, 52.0mg, 42%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.54-2.58 (2H, m), 2.63 (4H, br s), 2.84 (3H, d), 3.03 (4H, br t), 3.68 (2H, s), 7.14 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.32-8.45 (2H, m), 11.86 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 457。

[0354] 实例30:5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-1-基]-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

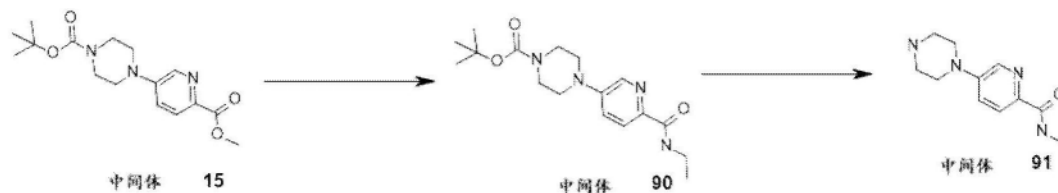


[0356] 在20℃下,将DIPEA (330 μ l, 1.89mmol) 添加至7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮HCl(中间体17, 70mg, 0.27mmol)、碘化钠(4.05mg, 0.03mmol)和N-甲基-5-吡啶-1-基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体38, 107mg, 0.30mmol)在乙腈(2.4mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在50℃下搅拌3小时。将溶剂在真空下除去并添加50mL水随后3mL饱和NaHCO₃。将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩后,将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至30%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈浅黄色固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-1-基]-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实例30, 58.0mg, 45%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, t), 2.54-2.62 (6H, m), 2.83 (3H, d), 3.04 (4H, br t), 3.67 (2H, s), 7.62 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.31-8.48 (2H, m), 11.85 (1H, s); m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 475。

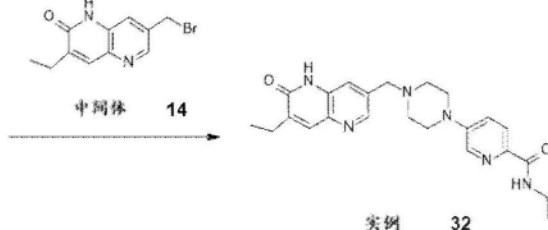
[0357] 实例31:5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]吡啶-1-基]-N6-二甲基-吡啶-2-甲酰胺



[0359] 在20℃下,将DIPEA(0.366mL,2.10mmol)添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体14,80mg,0.30mmol)和N,6-二甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体45,101mg,0.33mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在70℃下搅拌3小时。将溶剂在真空下除去并添加50mL水随后3mL饱和NaHCO₃。将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩后,将所得残余物通过快速二氧化硅色谱法(洗脱梯度为DCM中的0%至30%MeOH)进行纯化。将产物级分在减压下浓缩至干燥以得到呈浅黄色固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-甲酰胺(实例31,36.0mg,29%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 1.19(3H,t),2.50(3H,s),2.54-2.57(2H,m),2.57-2.64(4H,m),2.81(3H,d),2.96(4H,br s),3.68(2H,s),7.49(1H,d),7.63(1H,d),7.76(1H,s),7.80(1H,d),8.35-8.47(2H,m),11.85(1H,br s);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=421。



[0360]



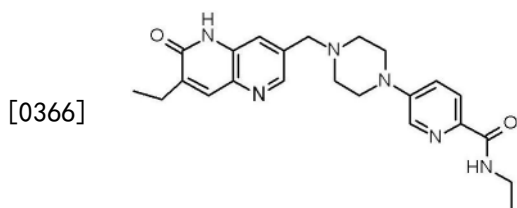
[0361] 中间体90:叔丁基4-[6-(乙基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯

[0362] 将在甲醇中的乙胺(7M,7.78mL,15.56mmol)添加至叔丁基4-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体15,500mg,1.56mmol)的溶液中,并将所得溶液在50℃下搅拌18小时。将溶剂在真空下除去并将样品进一步干燥以得到叔丁基4-[6-(乙基氨基甲酰基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(中间体90,0.495g,95%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 1.11(3H,t),1.43(9H,s),3.27-3.32(6H,m),3.44-3.52(4H,m),7.42(1H,dd),7.85(1H,d),8.28(1H,d),8.44(1H,br t)。

[0363] 中间体91:N-乙基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺

[0364] 将在二噁烷中的HCl(0.473mL,15.58mmol)缓慢添加至叔丁基4-(6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(中间体90,521mg,1.56mmol)在甲醇(10mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在室温下搅拌17小时。将反应浓缩,并将固体干燥以给出N-乙基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体91,421mg,88%);m/z(ES⁺)[M+H]⁺=235

[0365] 实例32:N-乙基-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺



[0367] 在20℃下,将DIPEA (0.320mL, 1.83mmol)添加至7-(溴甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体14, 70mg, 0.26mmol)、和N-乙基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-甲酰胺2HCl(中间体91, 89mg, 0.29mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中,并将所得溶液在70℃下搅拌3小时。将溶剂在真空下除去并添加50mL水随后3mL饱和NaHCO₃。将混合物用乙酸乙酯萃取。浓缩后,将粗产物通过反相色谱法(柱:XbridC18),洗脱梯度为水(具有0.2%NH₄OH)中的20%至50% MeCN)进行纯化。将纯级分蒸发至干燥以得到呈白色固体的N-乙基-5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]吡啶-2-甲酰胺(实例32, 28.0mg, 25%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.10 (3H, t), 1.19 (3H, t), 2.52-2.55 (2H, m), 2.55-2.59 (4H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.34 (4H, br d), 3.66 (2H, s), 7.40 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.36-8.46 (2H, m), 11.74-11.94 (1H, m); m/z (ES⁺) [M]⁺ = 420。

[0368] 实例4,形式A

[0369] 在实例4中,通过在减压下蒸发甲醇/二氯乙烷溶液获得呈部分结晶固体的5-[4-[(7-乙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺。如此获得的结晶材料被表征为结晶形式A。

[0370] 在结晶度较差的情况下,可以通过在环境温度或环境温度下或在50℃下,将20mg粗样品悬浮于0.20ml的水、甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯或其他溶剂中持续1天,获得结晶形式A。

[0371] 将形式A通过XRPD进行分析并且将结果如下列表(表1)并且在图1中示出。

[0372] 表1. 针对形式A的XRPD峰

[0373]

角度 (2θ ± 0.2°)	强度 (%)
8.3	100.0
12.4	30.9
19.4	26.5
20.4	25.8
26.3	19.2
21.2	17.4
20.8	14.8
22.8	14.1
16.8	14.0
10.2	13.2
18.4	10.8
11.4	9.9

28.1	8.4
18.0	8.4
25.2	8.2
24.9	6.7
16.5	6.4
17.3	5.3
22.1	4.0
29.3	3.3
24.3	2.7
30.3	2.5
38.2	2.0
33.9	1.4
14.2	1.4
13.7	1.4
33.0	1.3
36.5	1.2
39.2	1.2

[0374] 形式A的特征在于提供使用CuK α 辐射测量的以下2 θ 值中的至少一者:8.3、12.4、和19.4°。

[0375] 通过热技术对形式A进行分析。DSC分析表明,形式A具有在254°C开始并且在255°C达到峰的熔点。形式A的代表性DSC轨迹图示于图2中。

[0376] 生物学测定

[0377] 可以采用以下测试程序来确定本文所述化合物的抑制性质。

[0378] PARP荧光各向异性结合测定

[0379] 将重组全长6HIS标记的PARP1蛋白用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释至6nM,并用等体积的2nM荧光探针(用50mM Tris pH 8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释)孵育四小时。探针的最终DMSO浓度保持在1% (v/v)以下。

[0380] 将重组全长PARP2蛋白用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释至6nM,并用等体积的2nM荧光探针(用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释)孵育四小时。探针的最终DMSO浓度保持在1% (v/v)以下。

[0381] 将重组全长PARP3蛋白用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释至100nM,并用等体积的6nM荧光探针(用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释)孵育四小时。探针的最终DMSO浓度保持在1% (v/v)以下。

[0382] 将重组PARP5a结合结构域用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释至160nM,并用等体积的6nM荧光探针(用50mM Tris pH 8、0.001%Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释)孵育四小时。探针的最终DMSO浓度保持在1% (v/v)以

下。

[0383] 将重组全长GST标记的PARP6蛋白用50mM Tris pH 8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释至160nM,并用等体积的6nM荧光探针(用50mM Tris pH 8、0.001% Triton X100、10mM MgCl₂、150mM NaCl稀释)孵育四小时。探针的最终DMSO浓度保持在1% (v/v)以下。

[0384] 在存在测试化合物或溶剂对照的情况下,使用BMG Pherastar FS[®]测量了与蛋白质结合时探针的荧光各向异性,并确定了对各向异性的影响。计算不同测试化合物浓度的%抑制值,并将其拟合到四参数对数图以确定IC₅₀值。必要时,化合物K₁可以使用Anal Biochem. [分析生物化学]1980年9月1日;107(1):220-39定义的Munson Rodbard方程、根据IC₅₀值确定,并且其基于与相关PARP蛋白结合的探针的已知K_p。

[0385] hERG电生理测定

[0386] 使用Nanion Syncropatch 768PE从稳定转染的CHO hKv11.1细胞获得电生理记录(均在RT下进行)。以6个化合物板(每个在不同的浓度下)添加测试化合物、媒介物或阳性对照,以允许向细胞给予累积剂量(10mM、3.167mM、1mM、0.3167mM、0.1mM、0.03167mM)。将6001的化合物重悬于90μl的参比缓冲液(以mM计,NaCl 80、KCL 4、CaCl 5、MgCl 1、NMDG Cl 60、D-葡萄糖一水合物5、HEPES 10(pH 7.4HCL,298mOsm)),最终化合物浓度为39.6μM、13.2μM、4.4μM、1.46μM、0.48μM、0.16μM。对于每次Nanion Syncropatch 768PE运行,使用Syncropatch液体处理系统进行的所有液体添加来测量在存在细胞外溶液(以mM计,NaCl 80、KCL 4、CaCl 5、MgCl 1、NMDG Cl 60、D-葡萄糖一水合物5、HEPES 10(pH 7.4 HCL、298mOsm))时每个孔中的电流振幅。将40μL外部溶液(以mM计,HBPS、CaCl22、MgCl21(pH 7.4、NaOH))添加至384孔多孔介质电阻记录芯片中,并将内部缓冲液(以mM计,KF 130、KCl 20、MgCl21、EGTA 10、HEPES 10、Escin 25(均来自西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich);使用10M KOH使得达到pH 7.2-7.30,320mOsm)灌注至板的底部。以1e6个细胞/ml的密度将20μL的保持在约9℃的细胞分配到芯片的每个孔中,随后添加20μL的密封增强剂(以mM计,NaCl 80、KCl 3、CaCl 10、HEPES 10、MgCl 1(pH 7.4 NaOH))。执行洗涤步骤,残余体积为40μL。在添加测试化合物之前,分配40μL的参比缓冲液以建立稳定的基线,并在3min后进行40μL去除步骤,重复此步骤。分配40μL的浓度1(0.16μM)化合物,“实时”记录3min暴露,然后去除40μL。对另外5个后续化合物板重复此步骤,以生成累积曲线分析。所有数据均进行漏电扣除,2个脉冲至-80mV 100ms,100ms延迟。然后,将向外的K⁺电流从-90mV的保持电势通过电压阶跃诱发到+60mV,每个脉冲以2Hz的频率以15s的脉冲间隔传送。

[0387] PARP增殖测定(4天的化合物给药)

[0388] 在完全培养基中收获密度分别为1.875E4个细胞/ml和6.25E4个细胞/ml的DLD1细胞和BRCA2(-/-)DLD1细胞,使用Multidrop Combi将它们以40μL/孔接种到384孔板(格瑞纳公司(Greiner),克雷姆斯明斯特(Kremsmunster),奥地利;781090)中,然后在37℃、5%CO₂下孵育过夜。第二天(第1天),使用Multidrop Combi将sytox绿(sytox green)(5ul,2uM)和皂苷(10ul,0.25%储备液)添加至第0天的板中,使用黑色胶盖密封板,并在RT下孵育>3hr。使用装有4x物镜的Cell Insight(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))对细胞成像。使用Echo 555添加测试化合物,并将其置于保持在37℃、5%CO₂下的培养箱中,并孵育4天。在第5天,向板中添加sytox绿(5ul,2uM),然后添加皂苷(10ul,0.25%储备液),使用黑色胶盖

密封板并在RT下孵育>3hr。使用4x物镜读取Cell Insight上的所有细胞。通过评估针对第0天和第5天的板的、Cell Insight输出的总细胞数,确定Genedata中的增殖速率。

[0389]

实例 编号	PARP1 IC50 (μ M)	PARP2 IC50 (μ M)	PARP3 IC50 (μ M)	PARP5a IC50 (μ M)	PARP6 IC50 (μ M)	BRCA2 -/ DLD-1增 殖4天IC50 (μ M)	WT DLD-1增 殖4天IC50 (μ M)	hERG IC50 (μ M)
1	0.003	1.7	4	> 100	34	0.010	> 30	> 40
2	0.004	0.88	9.9	20	14	0.008	> 30	> 40
3	0.005	1.3	12	> 100	14	0.004	> 30	22
4	0.004	> 1.5	4.7	> 100	19	> 0.017	> 30	> 40
5	0.002	0.65	7.1	> 100	23	0.006	> 30	> 40
6	0.003	0.84	9.3	> 100	8.2	0.006	> 30	> 40
7	0.002	1.3	2.6	94	22	4.14		
8	0.003	11	55	93	18	0.011	> 19	> 40
9	0.009	22	> 100	> 100	47	0.010	17	> 40
10	0.005	17	48	56	26	0.006	> 30	> 40
11	0.005	4	13	> 100	22	0.184	> 30	> 40
12	0.004	1.6	19	89	11	0.008	> 30	> 40
13	0.007	8.5	30	> 100	30	0.005	> 26	> 40
14	0.004	2.9	30	50	11	0.006	> 30	> 40
15	0.011	3.6	35	> 100	80	0.090	> 30	> 40
16	0.007	3.3	74	61	31	0.018	> 22	> 40
17	0.007	1.7	96	> 100	59	0.020	> 30	> 40
18	0.031	17	> 100	> 100	> 29	4.90	> 30	5.2
19	0.015	> 100	> 100	> 100	> 29	0.015	> 30	21
20	0.014	28	> 100	> 100	> 100	0.016	> 24	38
21	0.004	9.5	> 100	> 100	33	0.016	> 30	> 40
22	0.006	1	2.6	26	16	0.012	> 30	> 40
23	0.004	4.4	60	60	> 100		4.2	36
24	0.003	5.1	> 100	93	> 100	0.010	14	37
25	0.002	6	43	> 100	> 100		> 25	> 40
26	0.005	6.7	> 100	> 100	> 100	0.005	23	> 40
27	0.007	16	> 100	71	> 100	10.3	> 10	26
28	0.006	14	> 100	> 29	> 100	0.027	> 30	> 40
29	0.004	6.1	9.9	> 100	14	0.007	> 30	> 40
31	0.003	7.6	4.5	> 100	10	0.004	> 30	> 40
32	0.005	3.7	2.6	> 100	28			> 40
33	0.003	2.1	1.9	> 100	10			> 40

[0390] 表2

实例4 (形式A) 的XRPD衍射图

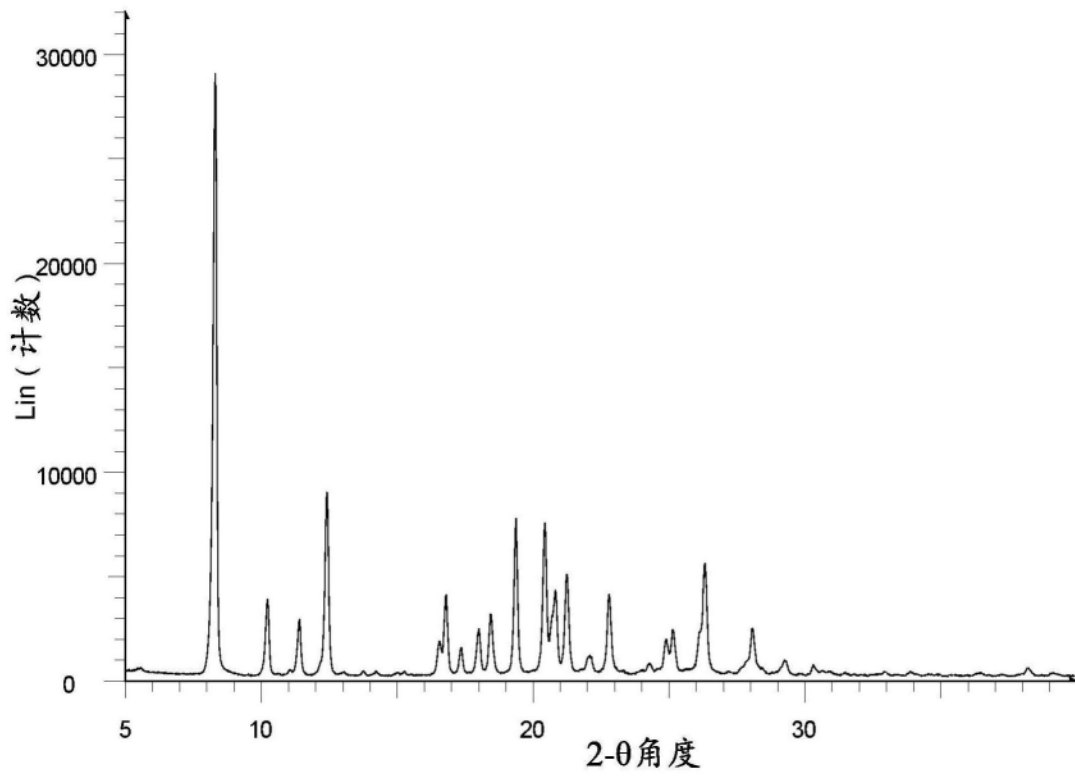


图1

实例4 (形式A) 的DSC轨迹

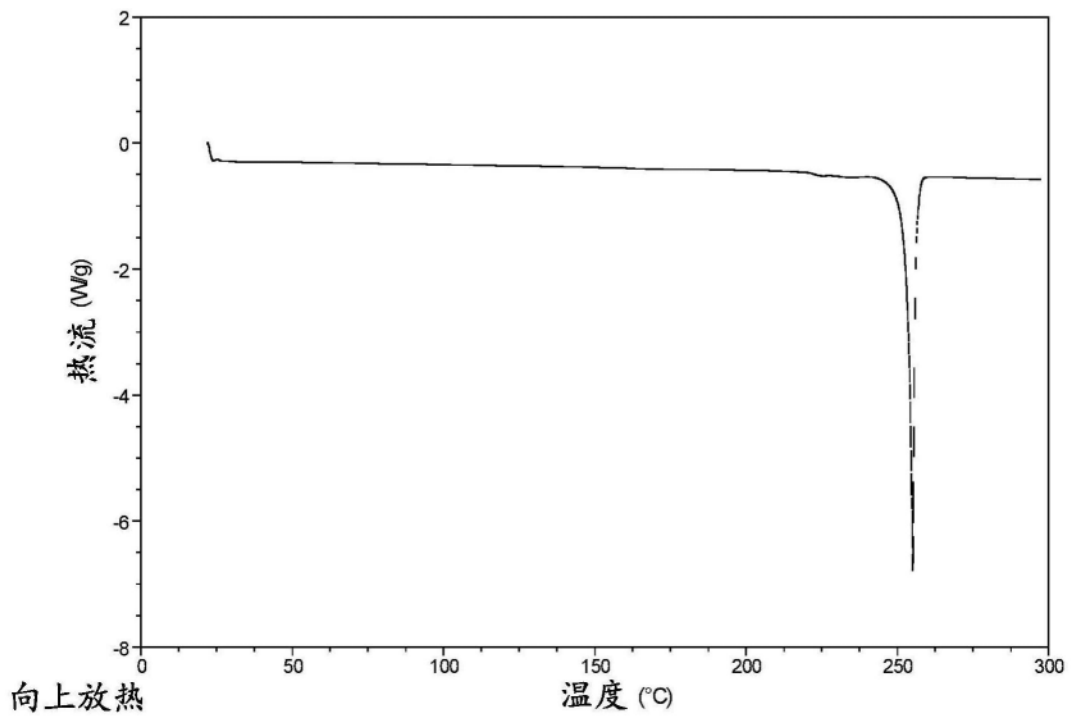


图2