(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113302175 A
(43)申请公布日 2021.08.24

(21)申请号 201980088541.5
(22)申请日 2019.11.07
(30)优先权数据
62/758,364 2018.11.09 US
62/916,739 2019.10.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/060350 2019.11.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/097389 EN 2020.05.14
(71)申请人 维瓦斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 安德烈·W·康拉迪
特蕾西·紫玲·汤·林
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 贺淑东
(51)Int.Cl.
C07C 63/36(2006.01)
C07C 233/64(2006.01)

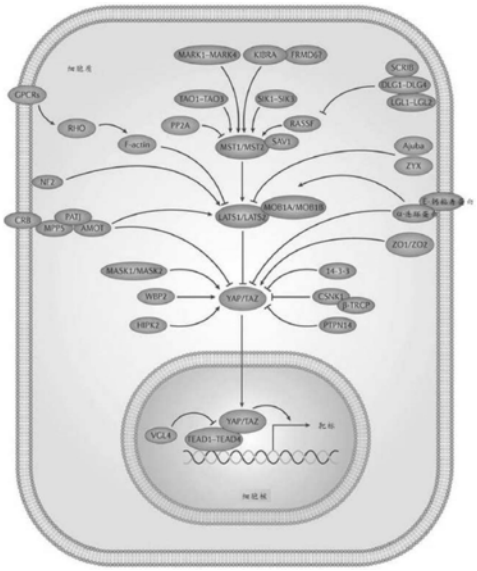
权利要求书27页 说明书347页 附图2页

(54)发明名称

双环化合物

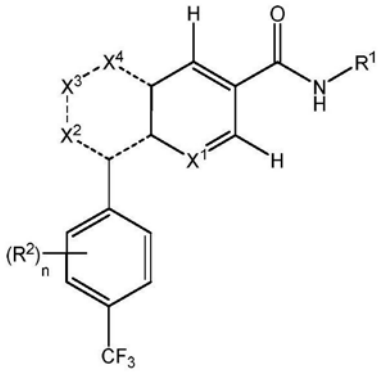
(57)摘要

本文提供了可用于治疗癌症的化合物和包含所述化合物的药物组合物。具体的癌症包括由YAP/TAZ介导的那些癌症或由YAP/TAZ与TEAD之间的相互作用调节的那些癌症。



CN 113302175 A

1.式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式(I)

其中,

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X;

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X;或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X,则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环;

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基或$-S(=O)_2R^4$;

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$;

每个--独立地为单键或双键;且

n为0、1、2、3或4。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个X^1和X^2为CR^X。

3.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

X^1为N且X^2为CR^X。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4为CR^X。

5.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为N且X^4为CR^X。

6.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为CR^X且X^4为N。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

8.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。

9.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CN$、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2C(=O)NH_2$、$-CH_2C(=O)NHCH_3$、$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CH$、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CN$、$-OCF_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_3$、$-NHC(=O)OCH_3$、$-N(CH_3)C(=O)OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-NHS(=O)_2CH_3$或$-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$。

10.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

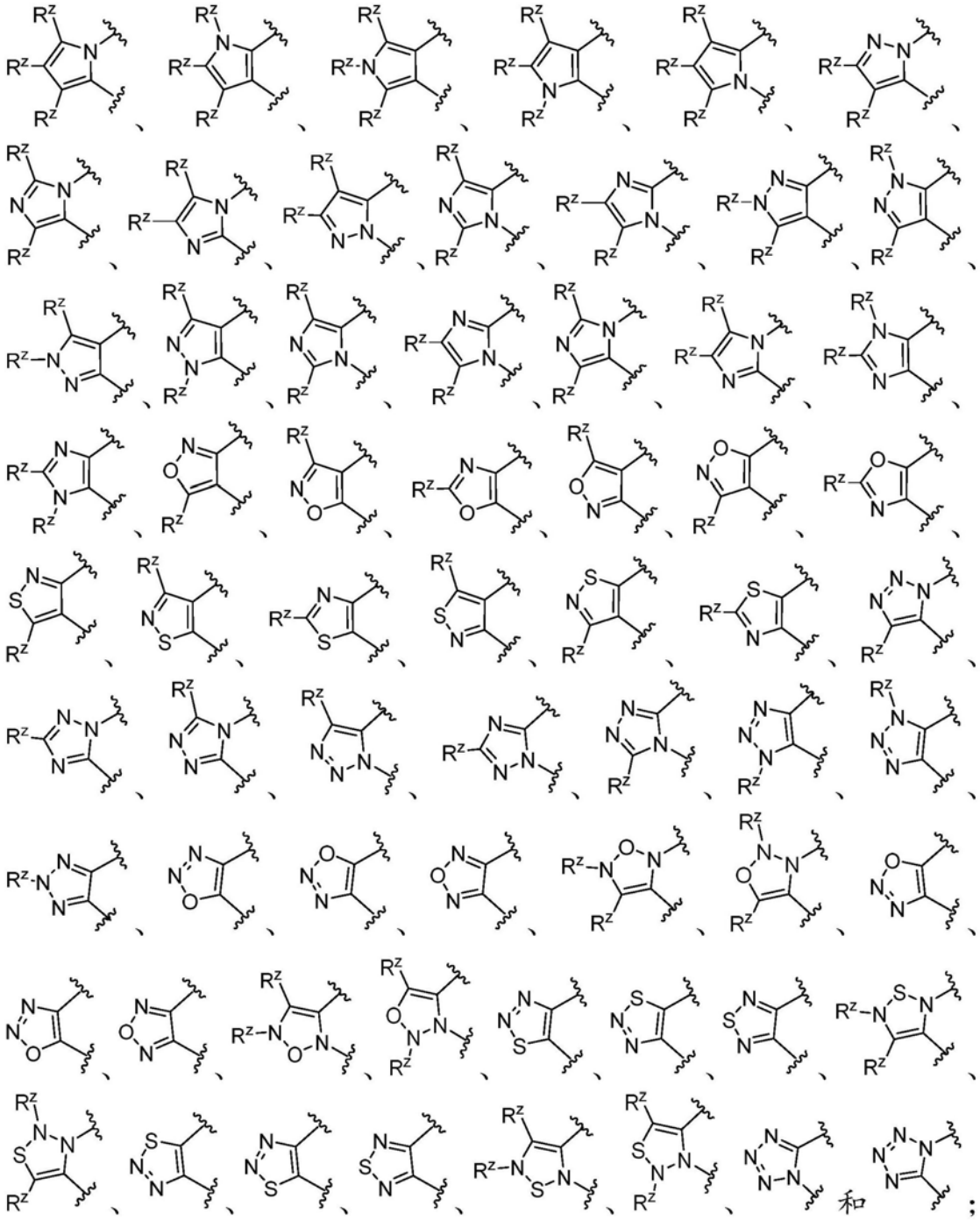
每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、环丙基、$-C\equiv CH$、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$、$-SCH_3$、环丙基氧基、$-NH_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_3$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)CH_3$或$-S(=O)_2CH_3$。

11.根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。

12.根据权利要求11所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



其中

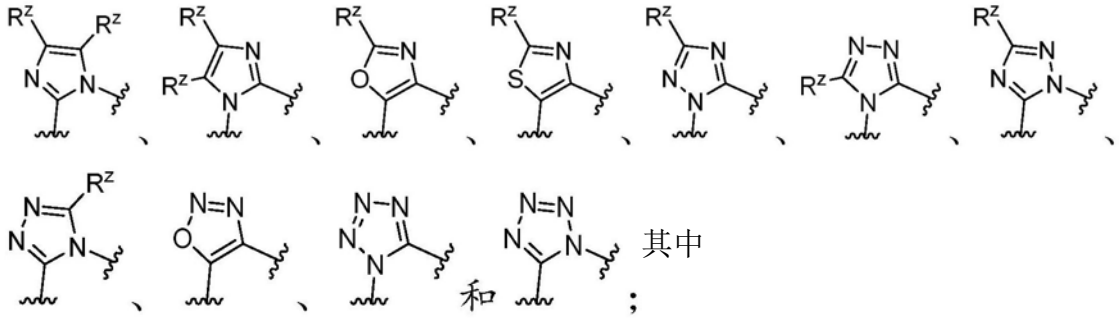
每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取

代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

13.根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自



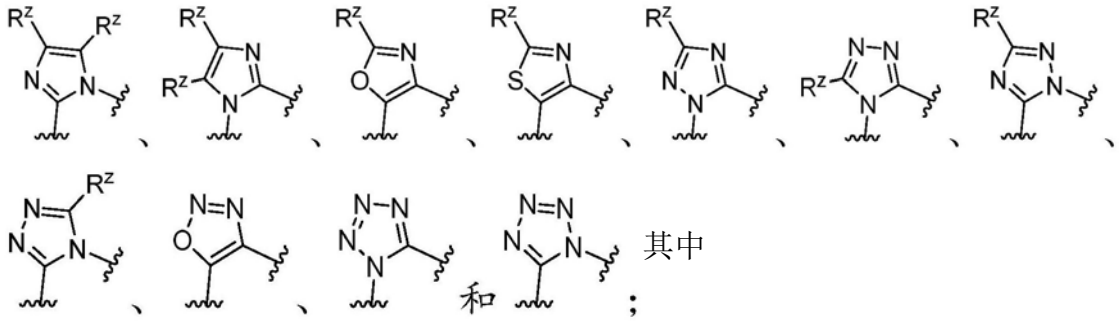
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

14.根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自

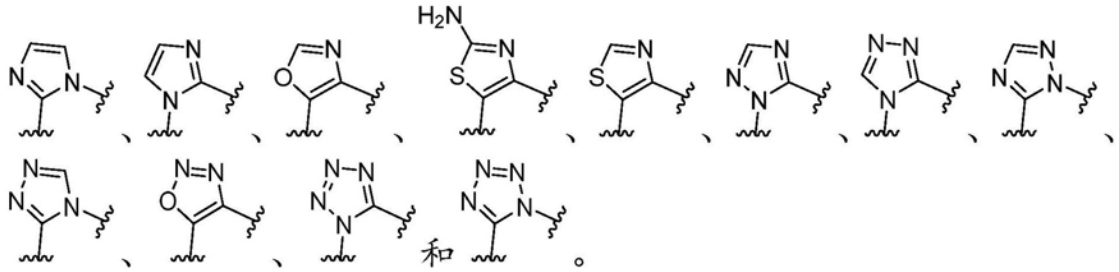


其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或$-NH_2$。

15.根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自



16.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。

17.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基所取代的C_1-C_6烷基。

18.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

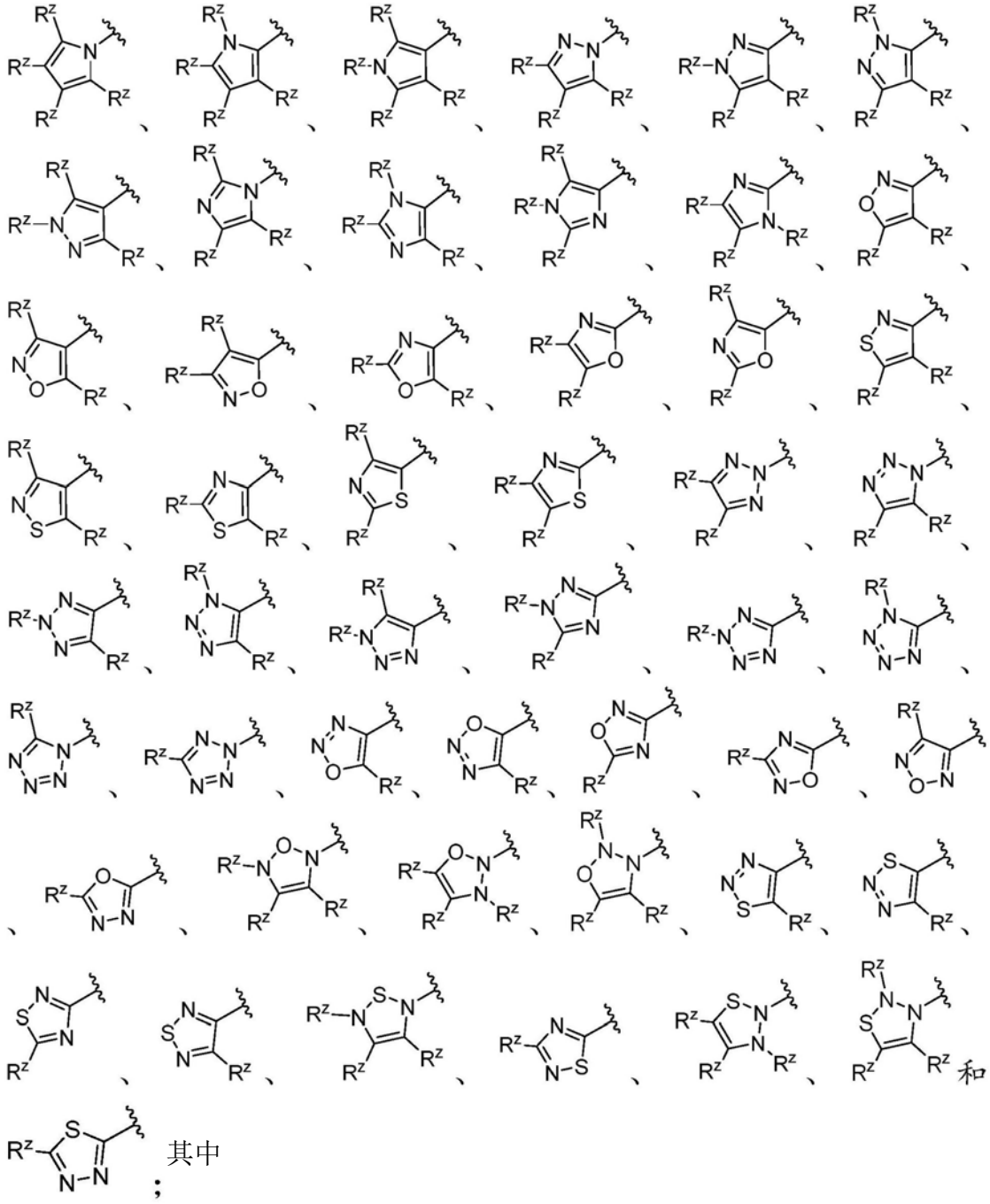
R^1为被含有至少一个N原子的5元杂环所取代的C_1-C_6烷基。

19.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被5元杂环所取代的C_1-C_6烷基，该5元杂环选自取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的异噻唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的四唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的噻二唑基以及取代或未取代的二噻唑基。

20.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被5元杂环所取代的C_1-C_6烷基，该5元杂环选自



其中；

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

21.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被取代或未取代的含有至少一个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。

22.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接

受的溶剂化物，其中：

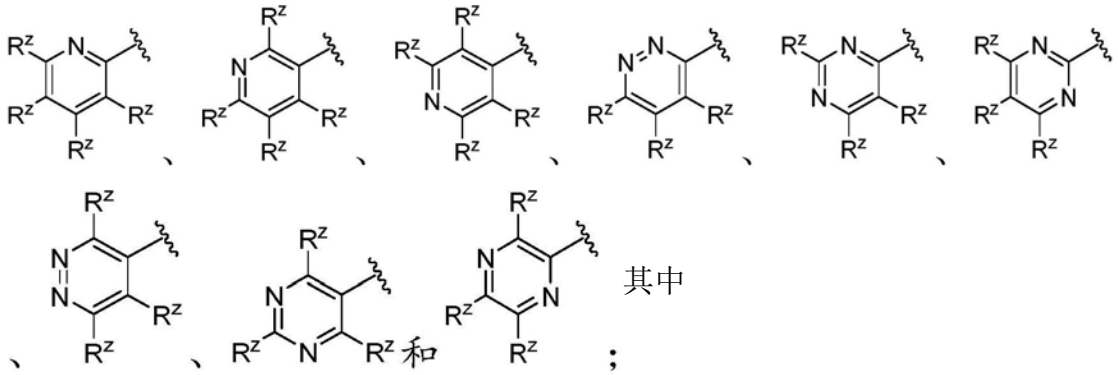
R^1为被取代或未取代的含有1或2个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。

23.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基，该6元杂芳基环选自取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、或者取代或未取代的哒嗪基。

24.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基，该6元杂芳基环选自



其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

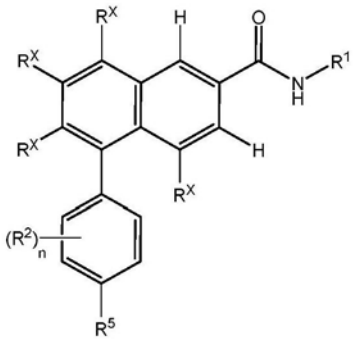
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

25.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被以下基团取代的C_1-C_6烷基：卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)R^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、-C(=O)N(R^3)$_2$、-CR^3=C(R^3)$_2$、-C≡CR^3、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、或者取代或未取代的芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

26.式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(Ia)

其中，

每个R^X独立地为氢、卤素、-OH、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、环丙基、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、环丙基氧基或$-OCF_3$；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基，其中如果C_1-C_6烷基被取代，则其被1或2个各自独立地选自-OH、$-NH_2$、氮杂环丁烷基、吡啶基和氨基吡啶基的取代基所取代；

R^2为F；

R^5为$-CF_3$；且

n为0或1。

27.根据权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、环丙基氧基或$-OCF_3$。

28.根据权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X为氢。

29.根据权利要求26-28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被6-氨基吡啶-2-基或2-氨基吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基。

30.根据权利要求26-28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被氮杂环丁烷基、-OH或$-NH_2$所取代的C_1-C_6烷基。

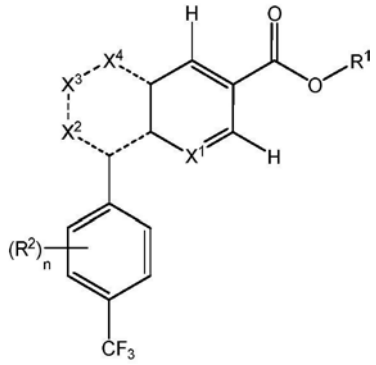
31.根据权利要求26-28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为被吡啶基和-OH所取代的C_1-C_6烷基。

32.根据权利要求26-31中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

n为0。

33.式(II)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(II)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

34.根据权利要求33所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^1和X^2为CR^X。

35.根据权利要求33所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^1为N且X^2为CR^X。

36.根据权利要求33-35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4为CR^X。

37.根据权利要求33-35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为N且X^4为CR^X。

38.根据权利要求33-35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为CR^X且X^4为N。

39.根据权利要求33-35中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为NR^X且X^4为C(=O)。

40.根据权利要求33-39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

41.根据权利要求33-39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。

42.根据权利要求33-39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CN$、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2C(=O)NH_2$、$-CH_2C(=O)NHCH_3$、$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CH$、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CN$、$-OCF_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_3$、$-NHC(=O)OCH_3$、$-N(CH_3)C(=O)OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-NHS(=O)_2CH_3$或$-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$。

43.根据权利要求33-39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

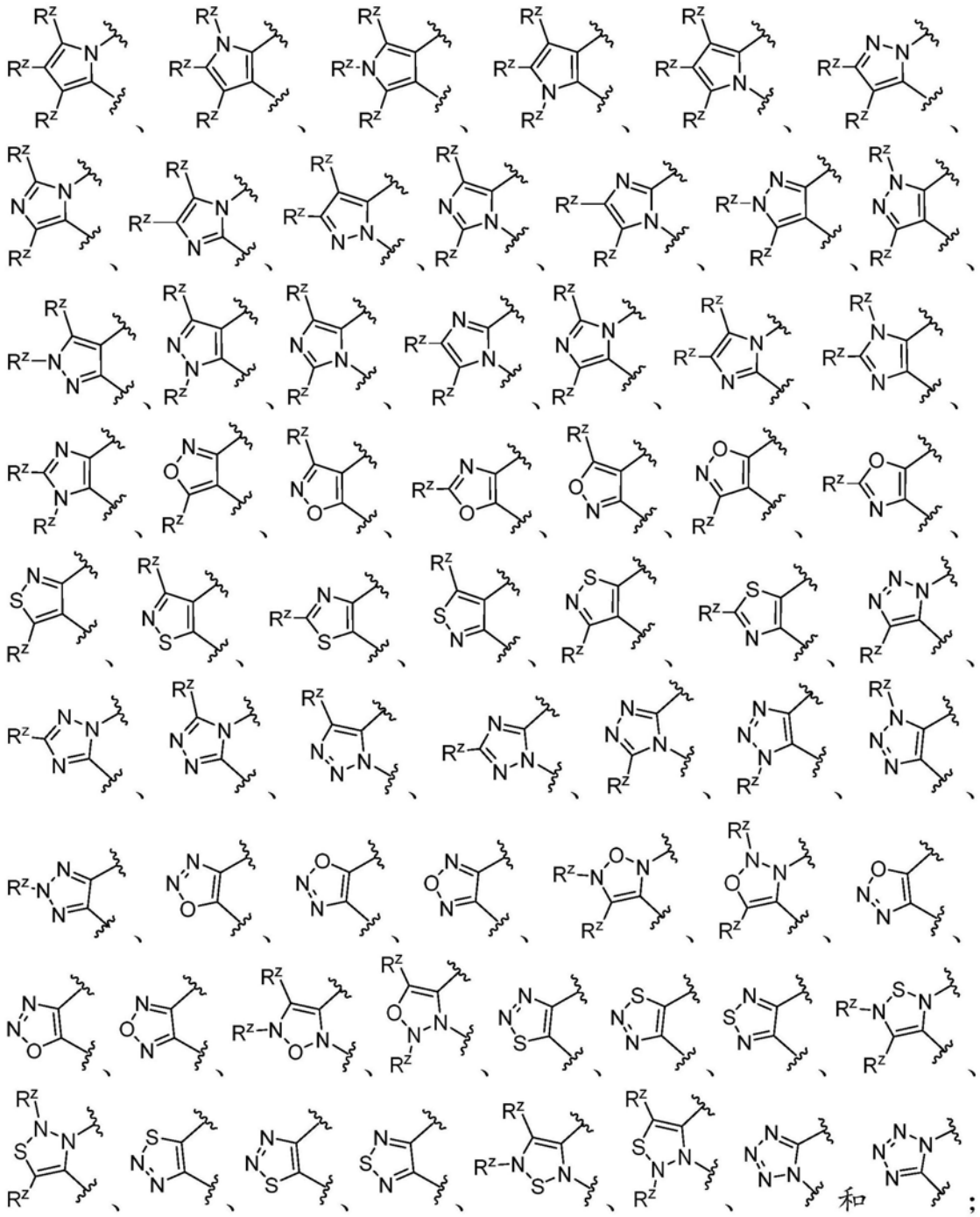
每个R^X独立地为氢、Cl、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH或$-OCH_3$。

44.根据权利要求33所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。

45.根据权利要求44所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



其中

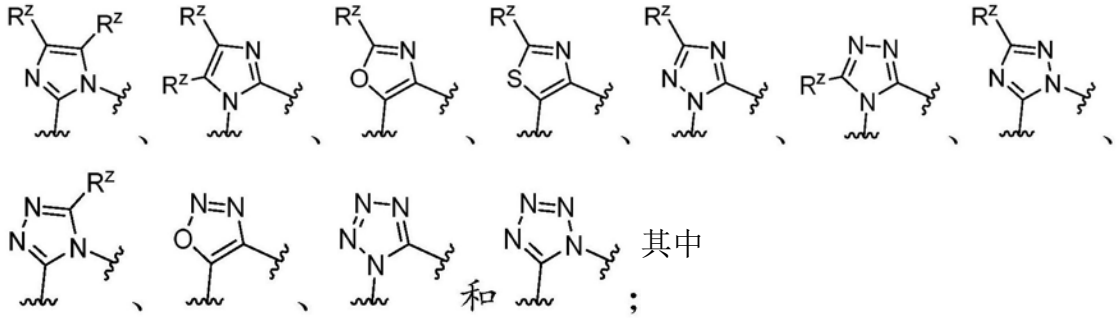
每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代

的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

46.根据权利要求44所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



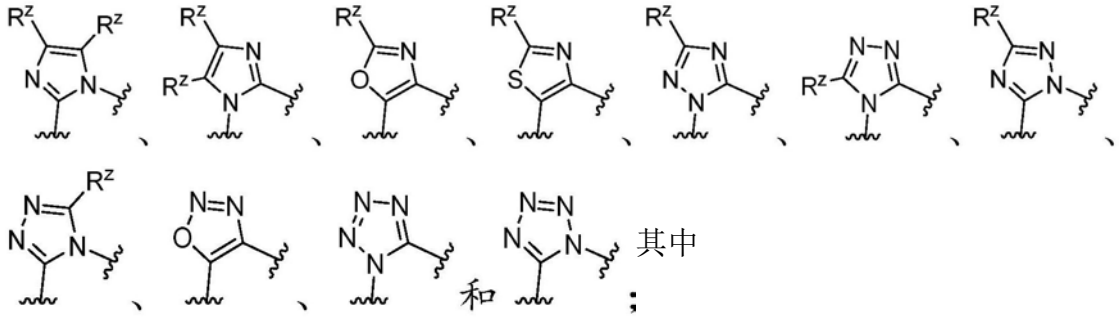
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

47.根据权利要求44所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自

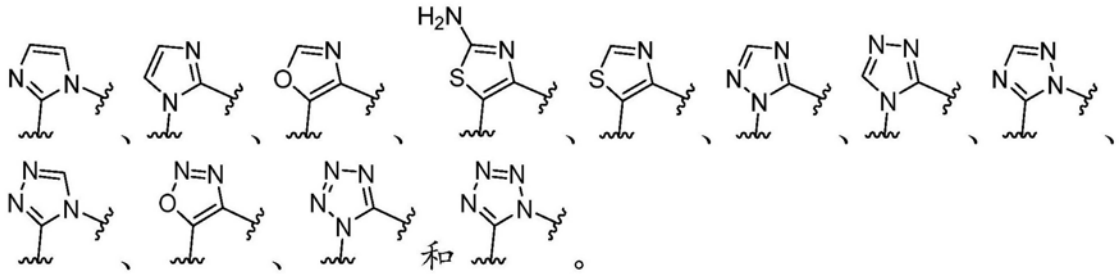


其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或-NH_2。

48.根据权利要求44所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



。

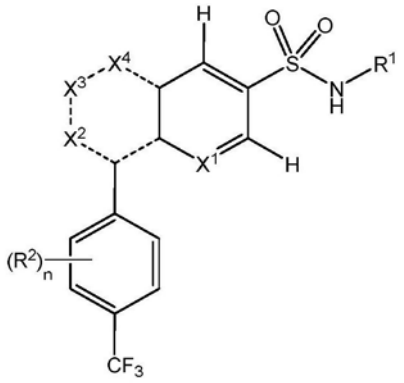
49.根据权利要求33-48中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。

50.根据权利要求33-48中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2CF_3。

51.式(III)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(III)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肼基、-OR^3、-SR^3、-CN、-C(=O)R^2、-S(=O)R^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-NR^3S(=O)$_2R^3$、-NR^3C(=O)R^3、-NR^3C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基；

每个R^2独立地为-N_3、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或-NH_2；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

52.根据权利要求51所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^1和X^2为CR^X。

53.根据权利要求51所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^1为N且X^2为CR^X。

54.根据权利要求51-53中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4为CR^X。

55.根据权利要求51-53中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为N且X^4为CR^X。

56.根据权利要求51-53中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为CR^X且X^4为N。

57.根据权利要求51-53中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为NR^X且X^4为C(=O)。

58.根据权利要求51-57中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

59.根据权利要求51-57中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。

60.根据权利要求51-57中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CN$、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2C(=O)NH_2$、$-CH_2C(=O)NHCH_3$、$-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CH$、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CN$、$-OCF_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、-

C(=O)NH_2、-C(=O)NHCH_3、-C(=O)N$(CH_3)_2$、-NH_2、-NHCH_3、-N$(CH_3)_2$、-NHC(=O)CH_3、-N(CH_3)C(=O)CH_3、-NHC(=O)OCH_3、-N(CH_3)C(=O)OCH_3、-S(=O)CH_3、-S$(=O)_2CH_3$、-NHS$(=O)_2CH_3$或-N(CH_3)S$(=O)_2CH_3$。

61.根据权利要求51-57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

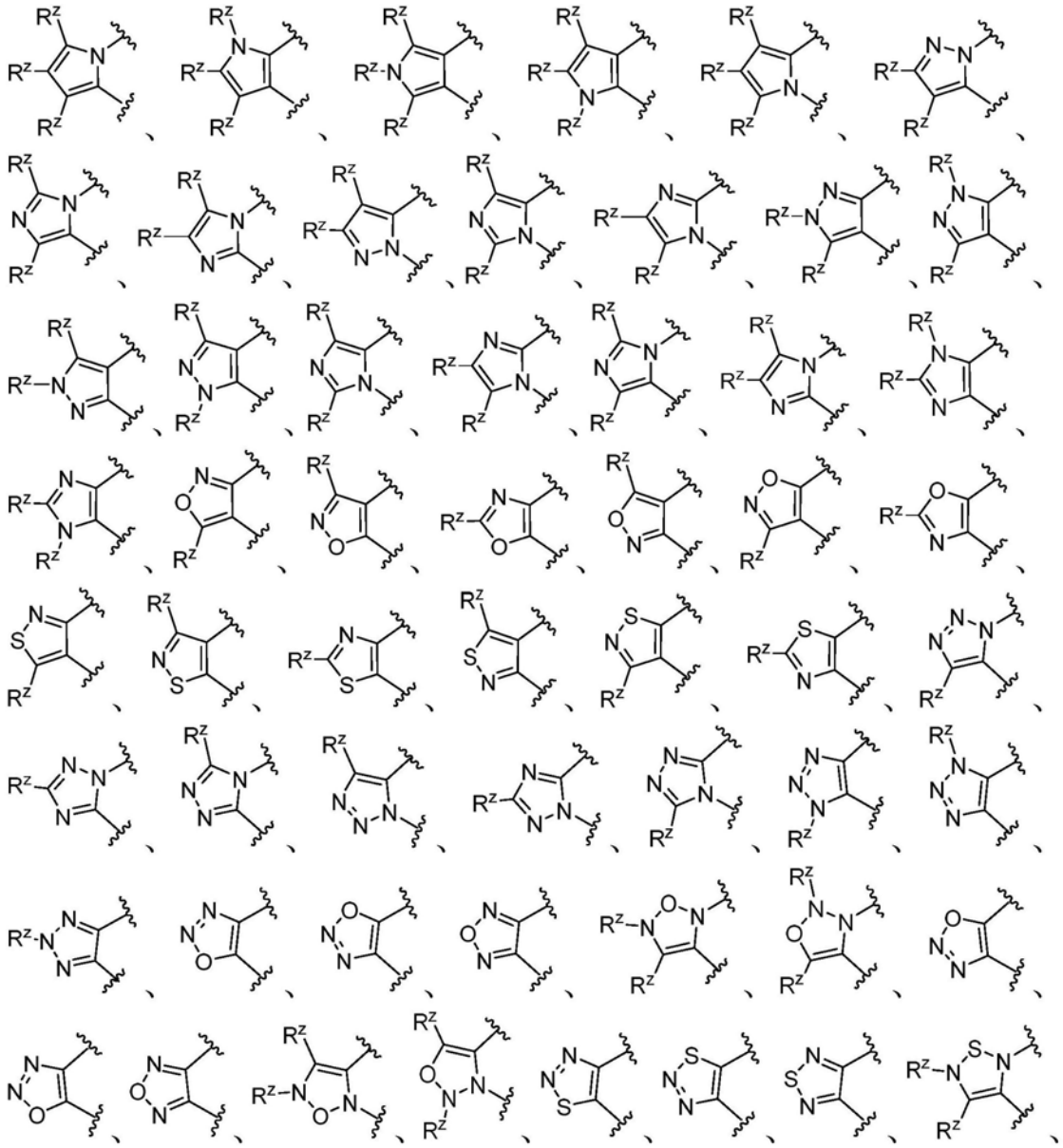
每个R^X独立地为氢、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。

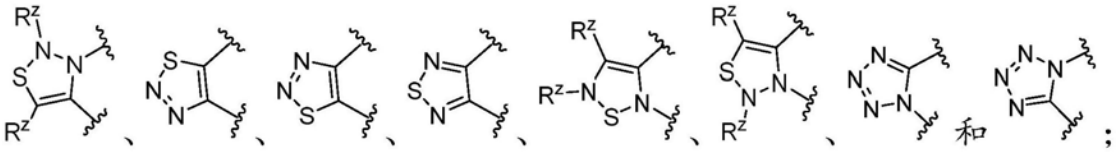
62.根据权利要求51所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X,其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。

63.根据权利要求62所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自





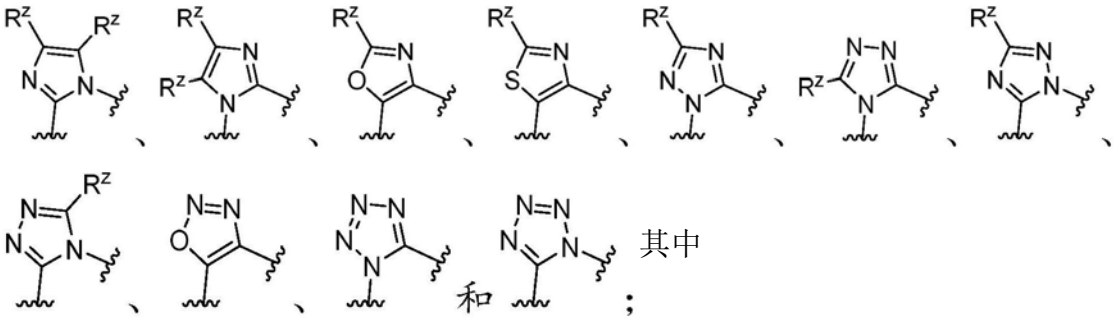
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

64.根据权利要求62所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自



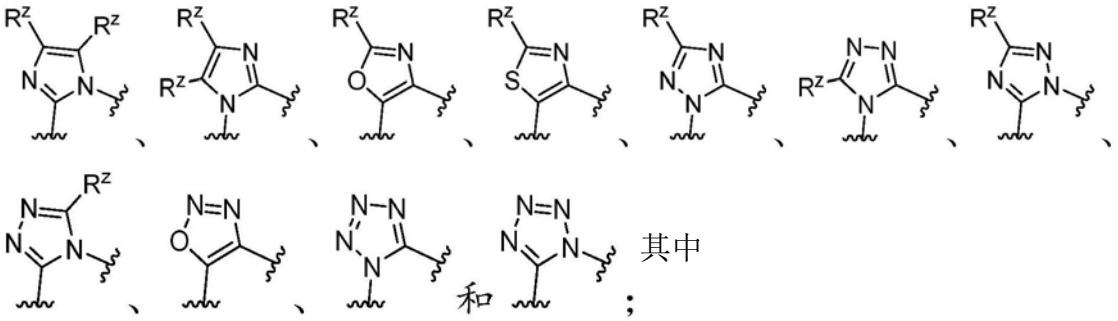
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

65.根据权利要求62所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

所述5元杂环选自



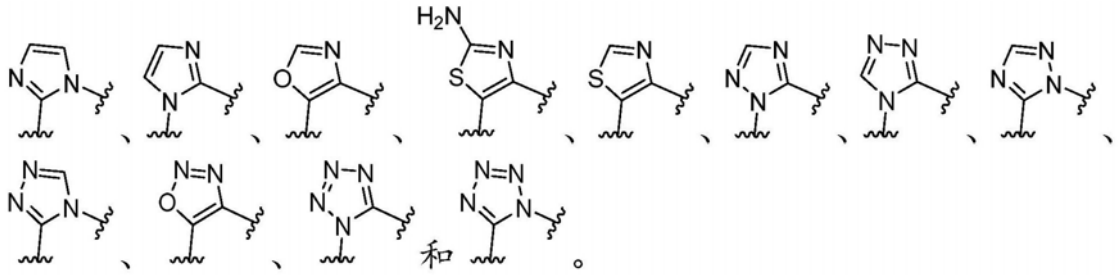
其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或$-NH_2$。

66.根据权利要求62所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化

物，其中：

所述5元杂环选自



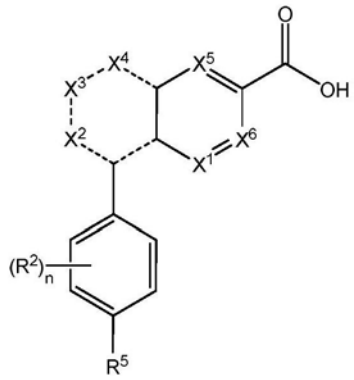
67.根据权利要求51-66中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。

68.根据权利要求51-66中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^1为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2CF_3。

69.式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(IV)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、-OR^3、-SR^3、-CN、-C(=O)R^2、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、-$NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^2独立地为-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-C(=O)OR^3、-N_3、F、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

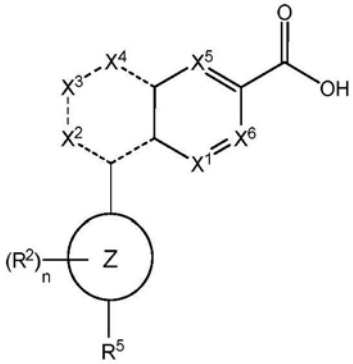
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^5为F、-SF_5、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

70.式(V)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(V)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、-OR^3、-SR^3、-CN、-C(=O)R^2、-S(=O)R^3、-S(=O)$_2R^3$、-N$(R^3)_2$、-NR^3S(=O)$_2R^3$、-NR^3C(=O)R^3、-NR^3C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

环Z为取代的含有至少一个N、O或S原子的单环5元杂环或取代的含有至少一个N原子的单环6元杂环；

每个R^2独立地为-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N$(R^3)_2$、-C(=O)OR^3、-N_3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

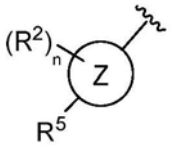
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^5为F、-SF_5、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

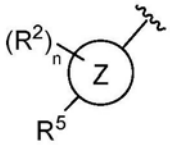
每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

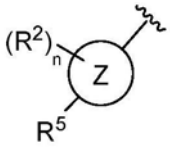
71.根据权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的含有至少一个N、O或S原子的单环5元杂环。

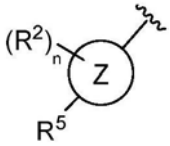
72.根据权利要求70或71所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的含有1-4个N原子、0-2个O原子和0-2个S原子的单环5元杂环。

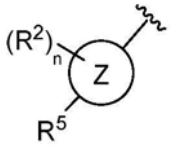
73.根据权利要求70-72中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的吡咯烷基、取代的咪唑烷基、取代的吡唑烷基、取代的噁唑烷基、取代的异噁唑烷基、取代的噻唑烷基或取代的异噻唑烷基。

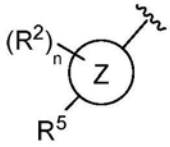
74.根据权利要求70-72中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的呋喃基、取代的吡咯基、取代的噻吩基、取代的咪唑基、取代的吡唑基、取代的噁唑基、取代的异噁唑基、取代的噻唑基、取代的异噻唑基、取代的三唑基、取代的四唑基、取代的噁二唑基、取代的噻二唑基或取代的二噻唑基。

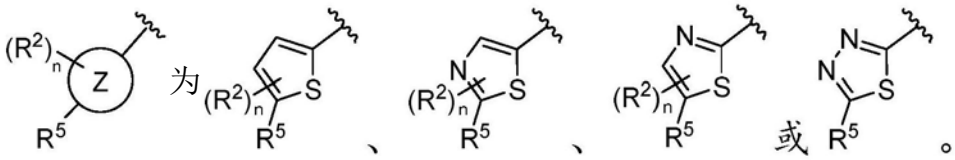
75.根据权利要求74所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的呋喃基、取代的噻吩基、取代的咪唑基、取代的噁唑基、取代的异噁唑基、取代的噻唑基、取代的异噻唑基、取代的噁二唑基、取代的噻二唑基或取代的二噻唑基。

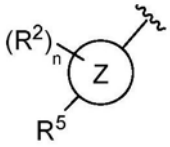
76.根据权利要求75所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的噻吩基、取代的噻唑基或取代的噻二唑基。

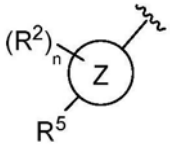
77.根据权利要求76所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为 、 、 或 。

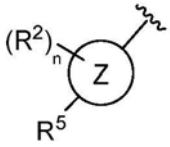
78.根据权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的含有至少一个N原子的单环6元杂芳基环。

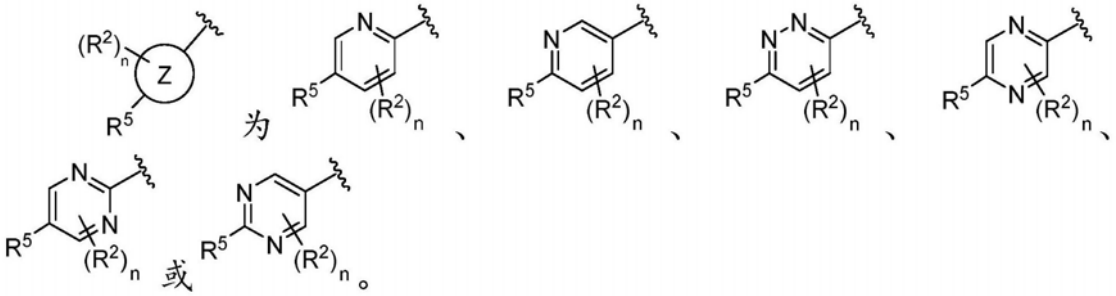
79.根据权利要求70或78所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的含有1、2或3个N原子的单环6元杂芳基环。

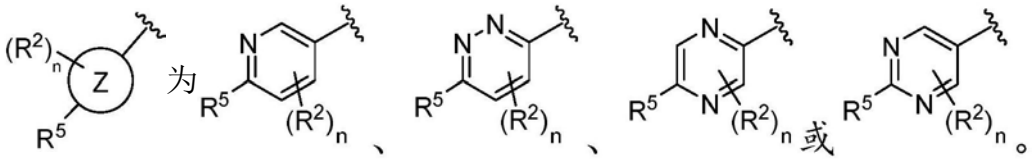
80.根据权利要求70、78或79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为取代的吡啶基、取代的吡嗪基、取代的嘧啶基、取代的哒嗪基或取代的三嗪基。

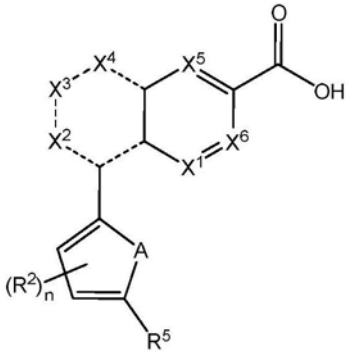
81.根据权利要求70或78-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为 、 、 、 、 、 或 。

82.根据权利要求70或78-81中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：


为 、 、 或 。

83.根据权利要求70所述的化合物，其中所述式(V)化合物具有式(Va)的结构，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：


式(Va)

其中，

A为-S-、-CH=N-或-N=CH-。

84.根据权利要求69-83中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^1和X^2为CR^X。

85.根据权利要求69-83中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^1为N且X^2为CR^X。

86.根据权利要求69-83中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^1为CR^X且X^2为N。

87.根据权利要求69-86中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^5和X^6为CR^X。

88.根据权利要求69-86中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^5为N且X^6为CR^X。

89.根据权利要求69-86中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^5为CR^X且X^6为N。

90.根据权利要求69-89中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4为CR^X。

91.根据权利要求69-89中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为N且X^4为CR^X。

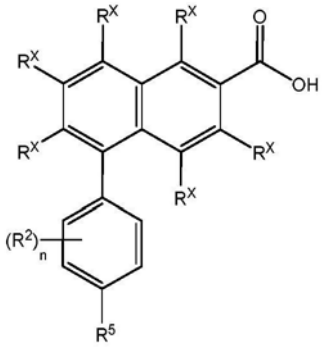
92.根据权利要求69-89中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

X^3为CR^X且X^4为N。

93.根据权利要求69-89中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

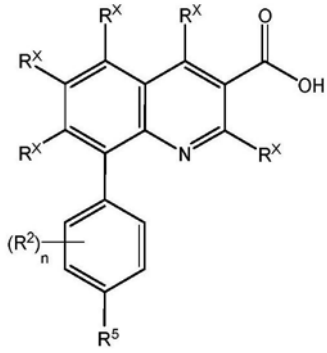
X^3为NR^X且X^4为C(=O)。

94.根据权利要求69所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中所述式(IV)化合物具有式(IVa)的结构：



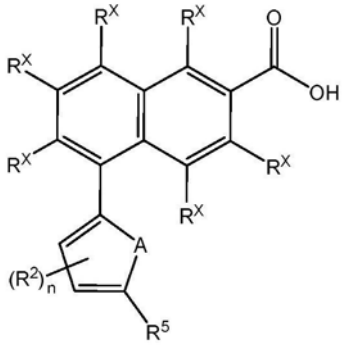
式(IVa)。

95.根据权利要求69所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中所述式(IV)化合物具有式(IVb)的结构:



式(IVb)。

96.根据权利要求83所述的化合物,其中所述式(Va)化合物具有式(Vb)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式(Vb)。

97.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中:

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

98.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接

受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。

99.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、F或Cl。

100.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、Cl、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

101.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^X独立地为氢、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$或$-OCH(CH_3)_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、环丙基氧基或环丁基氧基。

102.根据权利要求69-96中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

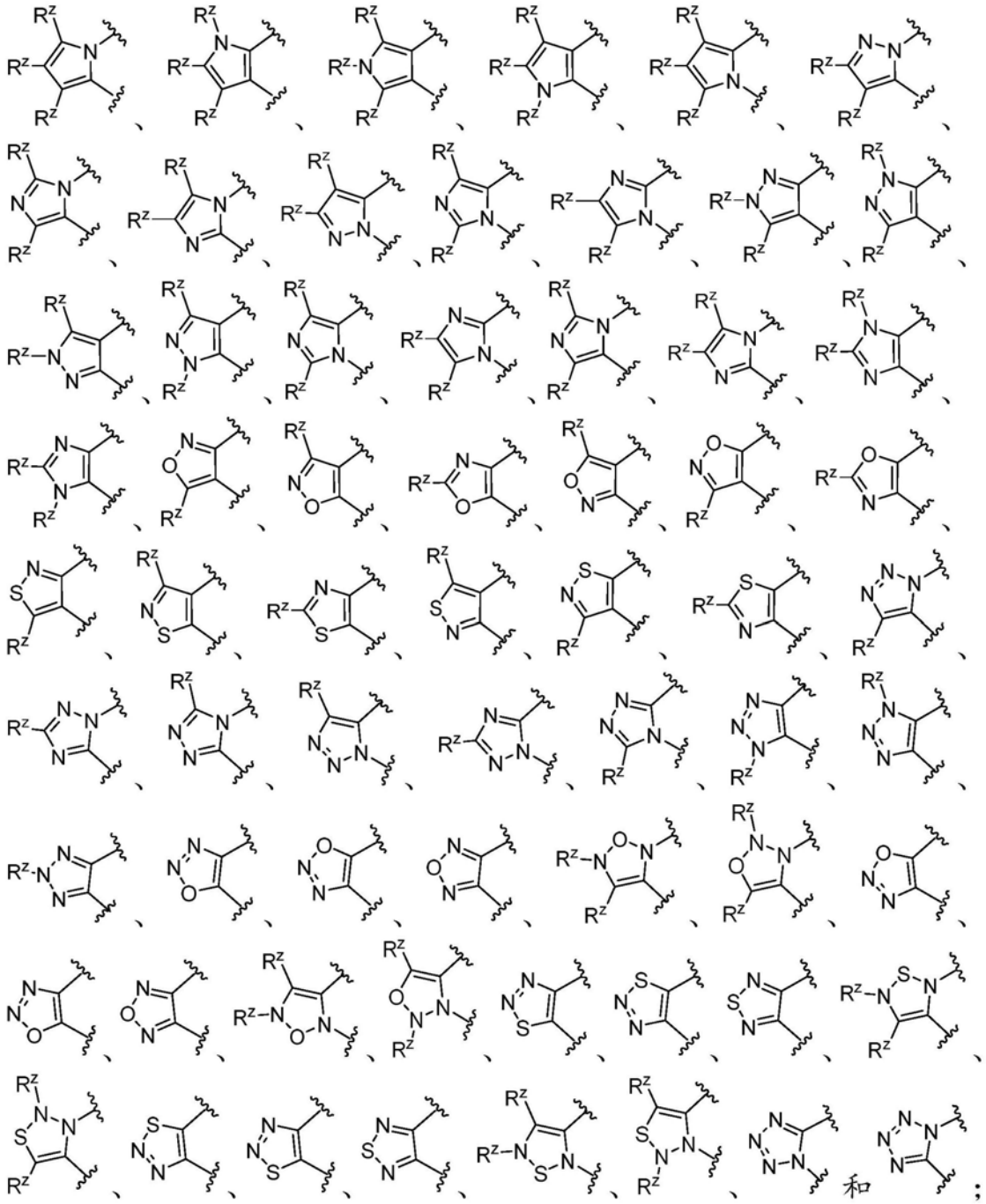
每个R^X独立地为氢、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCF_3$或环丙基氧基。

103.根据权利要求69或70所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。

104.根据权利要求103所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



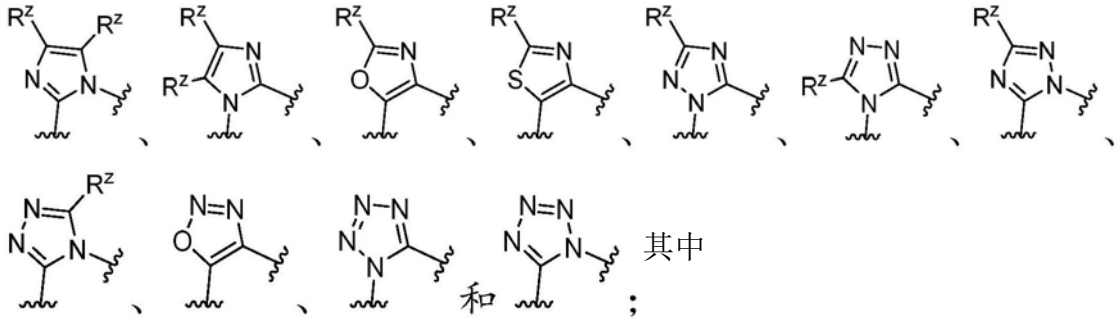
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

105.根据权利要求103所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



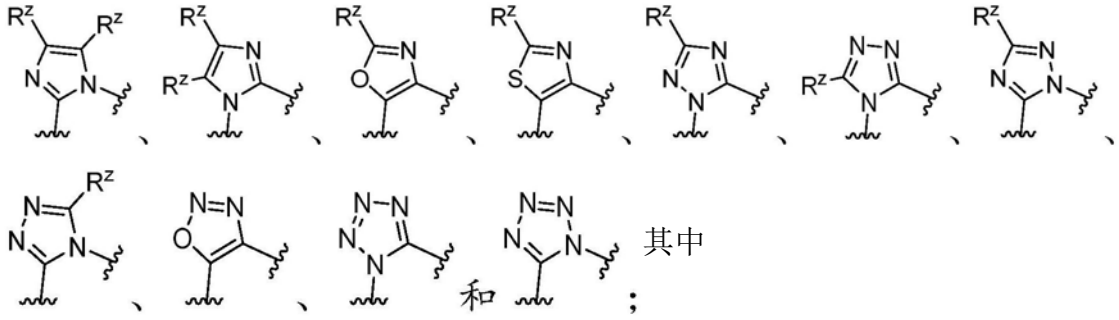
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

106.根据权利要求103所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自

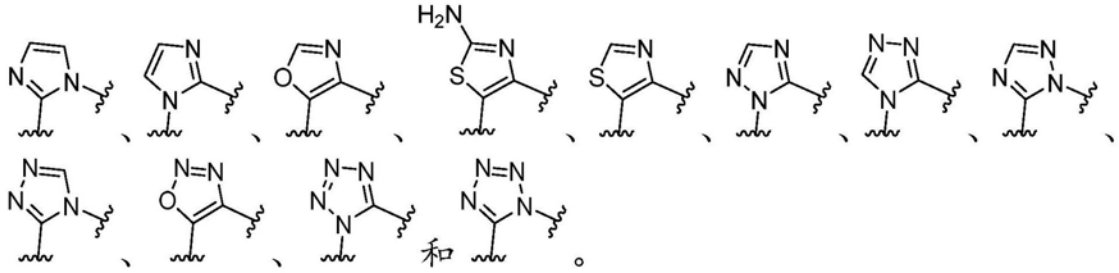


其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或$-NH_2$。

107.根据权利要求103所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

所述5元杂环选自



。

108.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为-F或$-SF_5$。

109.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基。

110.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基。

111.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为C_1-C_6烷基氧基或C_1-C_6烷基硫基，其中每一个独立地被一个或多个F所取代。

112.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CF_2CH_3、-CH_2CF_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CHF_2、-OCF_2CH_3、-OCH_2CF_3、-SCH_2F、-$SCHF_2$、-SCF_3、-SCH_2CH_2F、-SCH_2CHF_2、-SCF_2CH_3或-SCH_2CF_3。

113.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$SCHF_2$或-SCF_3。

114.根据权利要求69-107中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

R^5为-CF_3。

115.根据权利要求69-114中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^2独立地为-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、-N_3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

116.根据权利要求69-114中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^2独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-CH_2C(=O)NH_2、-CH_2C(=O)$NHCH_3$、-CH_2C(=O)N(CH_3)$_2$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-CH_2N(CH_3)$_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$或-S(=O)$_2CH_3$。

117.根据权利要求69-114中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^2独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。

118.根据权利要求69-114中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中：

每个R^2为-CH_3。

119.根据权利要求1-118中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可

接受的溶剂化物,其中所述化合物表现出不超过3μM的IC_{50}。

120.一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中所述化合物是来自表1的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

121.一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中所述化合物是来自表2的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

122.一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中所述化合物是来自表3的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

123.一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和根据权利要求1-122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

124.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括施用治疗有效量的根据权利要求1-122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

双环化合物

交叉引用

[0001] 本申请要求2018年11月9日提交的第62/758,364号美国临时专利申请和2019年10月17日提交的第62/916,739号美国临时专利申请的权益,所述临时申请各自通过引用整体并入本文。

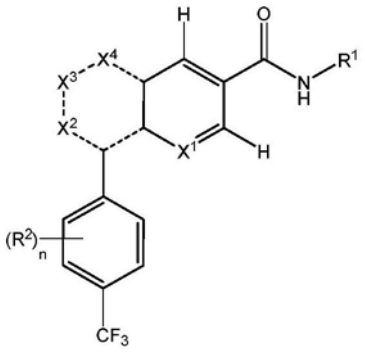
背景技术

[0002] YAP和TAZ是Hippo途径网络的转录共激活物,并且调节细胞增殖、迁移和凋亡。对Hippo途径的抑制促进YAP/TAZ易位至细胞核,其中YAP/TAZ与转录增强子缔合域(TEAD)转录因子相互作用,并共激活靶基因的表达且促进细胞增殖。YAP和TAZ的过度活化和/或Hippo途径网络的一个或多个成员的突变与许多癌症有关。本文描述了与Hippo途径网络的一个或多个成员相关的抑制剂,如YAP/TAZ的抑制剂或调节YAP/TAZ与TEAD之间相互作用的抑制剂。

发明内容

[0003] 本文提供了双环化合物和包含所述化合物的药物组合物。在一些实施方案中,本发明化合物可用于治疗癌症。

[0004] 在一方面,本公开提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式(I)

其中,

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X;

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X;或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X,则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环;

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂

芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基或-S(=O)$_2R^4$；

每个R^2独立地为-N_3、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

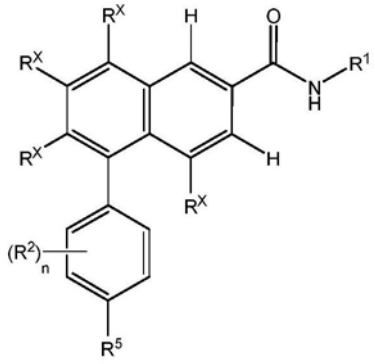
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或-NH_2；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0005] 在另一方面，本公开提供了式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(Ia)

其中，

每个R^X独立地为氢、卤素、-OH、-NH_2、-CH_3、-CH_2CH_3、环丙基、-CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3；

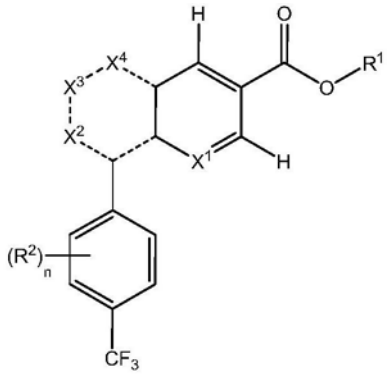
R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基，其中如果C_1-C_6烷基被取代，则其被1或2个各自独立地选自-OH、-NH_2、氮杂环丁烷基、吡啶基和氨基吡啶基的取代基所取代；

R^2为F；

R^5为-CF_3；且

n为0或1。

[0006] 在另一方面，本公开提供了式(II)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(II)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

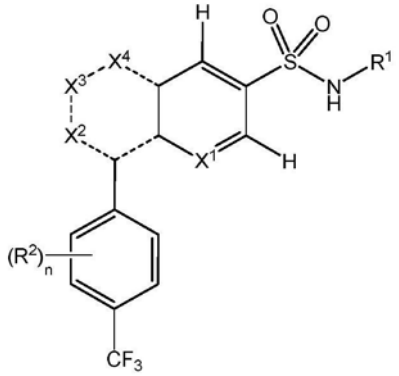
每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0007] 在另一方面，本公开提供了式(III)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(III)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

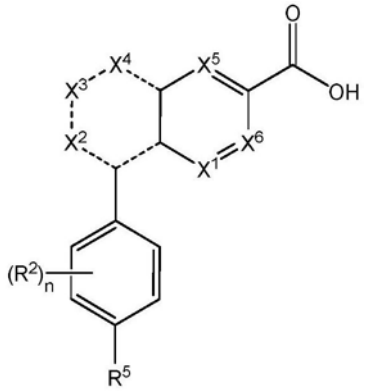
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0008] 在另一方面，本公开提供了式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(IV)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^2独立地为-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、$-N_3$、F、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

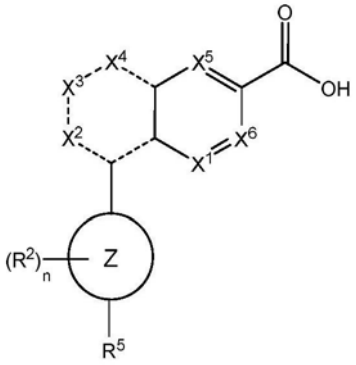
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^5为F、$-SF_5$、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0009] 在另一方面，本公开提供了式(V)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(V)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

环Z为取代的含有至少一个N、O或S原子的单环5元杂环或取代的含有至少一个N原子的单环6元杂环；

每个R^2独立地为-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、$-N_3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^5为F、$-SF_5$、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0010] 本文涉及以上针对各个变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中，基团及其取代基由相关领域技术人员选择，以提供稳定的部分和化合物。

[0011] 在另一方面，本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中所述化合物是来自表1的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0012] 在另一方面，本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中所述化合物是来自表2的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的

溶剂化物。

[0013] 在另一方面,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中所述化合物是来自表3的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0014] 在一些实施方案中,本文公开的化合物表现出不超过3μM的IC_{50}。

[0015] 在一些实施方案中,本文公开的化合物表现出不超过1μM的IC_{50}。

[0016] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0017] 在另一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

援引并入

[0018] 本说明书提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出其中每一个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0019] 在所附权利要求书中详细阐明了本公开的各个方面。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细说明和附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0020] 图1示出了Hippo信号传导网络的示意图。深灰色阴影的Hippo途径成分表示抑制YAP/TAZ活性的成分。浅灰色阴影的Hippo途径成分表示促进YAP/TAZ活性的成分。尖箭头和钝箭头分别表示激活和抑制相互作用。缩写:α-CAT(α-连环蛋白),AJUB(Ajuba),AMOT(血管动蛋白(Angiomotin)),β-TRCP(含β-转导重复序列的蛋白质),CK1(酪蛋白激酶1),CRB(Crumbs),E-CAD(E-钙粘着蛋白),EX(扩展的),GPCR(G蛋白偶联受体),HIPK(同源域相互作用蛋白激酶),KIBRA(肾脏大脑),LATS(大肿瘤抑制物),LGL(幼虫巨大致死性基因),MASK(多锚蛋白单KH),MER(膜突样蛋白(Merlin)),MOB(Mps one结合物),MST(哺乳动物不育20样),PALS(与Lin-7相关的蛋白质),PATJ(与Pals1相关的紧密连接蛋白),PP2A(蛋白磷酸酶2A),PTPN14(蛋白酪氨酸磷酸酶非受体14型),RASSF(Ras相关因子),SAV(Salvador),SCRIB(Scribble),SIK(盐诱导型激酶),TAO(一千零一个氨基酸的蛋白质),TAZ(具有PDZ结合基序的转录共激活物),TEAD(TEA域蛋白),VGL4(Vestigial-样4),WBP2(WW域结合蛋白2),YAP(Yes相关蛋白),ZO(闭锁小带),ZYX(斑联蛋白)。

[0021] 图2示出了由Gα蛋白调节的Hippo信号传导途径的示意图。

具体实施方式

某些术语

[0022] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语与所请求保护的主题所属领域的技术人员所一般了解的含义相同。应当理解,前面的一般性描述和下面的详细描述仅是示例性的和说明性的,并不是对所请求保护的任何主题的限制。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数形式的使用包括复数形式。必须指出,除非上下文另有明确说明,否则本说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式的指示

物。在本申请中，除非另有说明，否则“或”的使用意为“和/或”。此外，术语“包括”以及其他形式如“包含”、“含有”和“具有”的使用不是限制性的。

[0023] 如本文所用的，在一些实施方案中，范围和量表示为“约”特定值或范围。约还包括确切的量。因此，“约5μL”意指“约5μL”，并且还指“5μL”。通常，术语“约”包括预期在实验误差内的量。

[0024] 本文所用的章节标题仅用于组织结构的目的，而不应理解为限制所描述的主题。

[0025] 如本文所用的，术语“个体”、“受试者”和“患者”表示任何哺乳动物。在一些实施方案中，该哺乳动物是人。在一些实施方案中，该哺乳动物是非人哺乳动物。这些术语都不需要或受限于以卫生保健工作者(例如，医生、注册护士、从业护士、医师助理、护理员或临终关怀医院工作人员)的监护(例如，长期性或间歇性)为特征的情形。

[0026] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的，除非指出意思相反，否则下列术语具有以下所述的含义。

[0027] “氨基”是指-NH_2基团。

[0028] “氰基”是指-CN基团。

[0029] “硝基”是指-NO_2基团。

[0030] “氧杂”是指-O-基团。

[0031] “氧代”是指=O基团。

[0032] “硫代”是指=S基团。

[0033] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0034] “肟基”是指=N-OH基团。

[0035] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度、具有1至15个碳原子(例如，C_1-C_{15}烷基)的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，烷基包含1至13个碳原子(例如，C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中，烷基包含1至8个碳原子(例如，C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1至5个碳原子(例如，C_1-C_5烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1至4个碳原子(例如，C_1-C_4烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1至3个碳原子(例如，C_1-C_3烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1至2个碳原子(例如，C_1-C_2烷基)。在其他实施方案中，烷基包含一个碳原子(例如，C_1烷基)。在其他实施方案中，烷基包含5至15个碳原子(例如，C_5-C_{15}烷基)。在其他实施方案中，烷基包含5至8个碳原子(例如，C_5-C_8烷基)。在其他实施方案中，烷基包含2至5碳原子(例如，C_2-C_5烷基)。在其他实施方案中，烷基包含3至5个碳原子(例如，C_3-C_5烷基)。在其他实施方案中，该烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。该烷基通过单键与分子的其余部分连接。除非在本说明书中另有特别说明，否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、

-$N(R^a)C(O)OR^f$、-OC(O)-NR^aR^f、-$N(R^a)C(O)R^f$、-$N(R^a)S(O)_tR^f$(其中t为1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、-$S(O)_tR^f$(其中t为1或2)和-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环

基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0036] “烷氧基”是指式-O-烷基的通过氧原子键合的基团，其中烷基为如上定义的烷基链。

[0037] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳双键且具有2至12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中，烯基包含2至4个碳原子。该烯基通过单键与分子的其余部分连接，例如，乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在本说明书中另有特别说明，否则烯基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^f$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0038] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳三键、具有2至12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，炔基包含2至8个碳原子。在其他一些实施方案中，炔基具有2至4个碳原子。该炔基通过单键与分子的其余部分连接，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本说明书中另有特别说明，否则炔基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^f$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0039] “亚烷基”或“亚烷基链”指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价烃链，其仅由碳和氢组成，不包含不饱和度并具有1至12个碳原子，例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键与分子的其余部分连接并通过单键与基团连接。在一些实施方案中，亚烷基链与分子的其余部分以及与基团的连接点是通过亚烷基链中的一个碳或通过该链内的任意两个碳。在某些实施方案中，亚烷基包含1至8个碳原子(例如，C_1-C_8亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含1至5个碳原子(例如，C_1-C_5亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含1至4个碳原子(例如，C_1-C_4亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含1至3个碳原子(例如，C_1-C_3亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含1至2个碳原子(例如，C_1-C_2亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含1个碳原子(例如，C_1亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含5至8个碳原子(例如，C_5-C_8亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含2至5个碳原子(例如，C_2-C_5亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含3至5个碳原子(例如，C_3-C_5亚烷基)。除非在本说明书中另有特别说明，否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基甲硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)$

R^f、-N(R^a)S(O)$_t$$R^f$(其中t为1或2)、-S(O)$_tOR^a$(其中t为1或2)、-S(O)$_t$$R^f$(其中t为1或2)和-S(O)$_t$N($R^a$)$_2$(其中t为1或2),其中每个$R^a$独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个R^f独立地为烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0040] "芳基"是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和来自5至18个碳原子的碳,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、芴、茚满、茚、四氢化萘和萘等基团。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语"芳基"或前缀"芳-"(如在"芳烷基"中)意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代的芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、-R^b-CN、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)$_2$、-R^b-N(R^a)$_2$、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)$_2$、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)$_2$、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)$_t$$R^a$(其中t为1或2)、-$R^b$-S(O)$_tOR^a$(其中t为1或2)、-$R^b$-S(O)$_t$$R^a$(其中t为1或2)和-$R^b$-S(O)$_t$N($R^a$)$_2$(其中t为1或2),其中每个$R^a$独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤代基团所取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中上述取代基中的每一个均为未取代的。

[0041] "芳基氧基"是指式-O-芳基的通过氧原子键合的基团,其中芳基如上文所定义。

[0042] "芳烷基"是指式-R^c-芳基的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0043] "芳烯基"是指式-R^d-芳基的基团,其中R^d为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所定义的任选地被取代。

[0044] "芳炔基"是指式-R^e-芳基的基团,其中R^e为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所定义的任选地被取代。

[0045] "碳环基"是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团,并且在一些实施方案中包括稠环或桥环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案中,碳环基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含5至7个碳原子。该碳环基通过单键与分子的其余部分连接。在一些实施方案中,碳环基是饱和的(即仅包含单一C-C键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基基团还被称为"环烷基"。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳原子(例如,C_3-C_8环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至7个碳原子(例如,C_3-C_7环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至6个碳原子(例如,C_3-C_6环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至5个碳原子(例如,C_3-C_5环烷基)。在其他实施方案中,环

烷基包含3至4个碳原子(例如,C_3-C_4环烷基)。不饱和的碳环基还被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基基团包括,例如,金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“碳环基”意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代的碳环基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、-CN、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)_2$、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-O-R^c-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)$C(O)OR^a、-R^b-$N(R^a)$C(O)R^a、-R^b-$N(R^a)$S(O)$_tR^a$(其中t为1或2)、-R^b-S(O)$_tOR^a$(其中t为1或2)、-R^b-S(O)$_tR^a$(其中t为1或2)和-R^b-S(O)$_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中上述取代基中的每一个均为未取代的。

[0046] “碳环基烷基”是指式-R^c-碳环基的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链。该亚烷基链和碳环基基团如上文所定义的任选地被取代。

[0047] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0048] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟代基团所取代的如上定义的烷基基团,例如,三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟烷基基团的烷基部分如以上针对烷基所述任选地被取代。

[0049] “杂环基”或“杂环”是指稳定的3至18元非芳族环基团,其包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非在说明书中另有明确说明,否则杂环基基团是单环、双环、三环或四环的环系,在一些实施方案中,其包括稠合或桥连的环系。杂环基中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂环基基团是部分或完全饱和的。在一些实施方案中,杂环基通过环中的任何原子与该分子的其余部分连接。在一些实施方案中,杂环基是饱和的(即仅含有单键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的杂环基也称作“杂环烷基”。这类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“杂环基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上定义的杂环基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、-CN、-R^b-CN、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)_2$、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-O-R^c-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)$C(O)OR^a、-R^b-$N(R^a)$C(O)R^a、-R^b-$N(R^a)$S(O)$_tR^a$(其中t为1或

2)、-R^b-S(O)$_t$OR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)$_t$R^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)$_t$N(R^a)$_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中每个上述取代基均是未取代的。

[0050] “杂烷基”是指这样的烷基,其中该烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如,氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在该杂烷基的碳原子处与该分子的其余部分连接。在一个方面,杂烷基是C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中,该杂烷基基团的烷基部分如针对烷基所述任选地被取代。

[0051] “杂环基烷基”是指式-R^c-杂环基的基团,其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂环基为含氮杂环基,则该杂环基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。该杂环基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。该杂环基烷基基团的杂环基部分如上文针对杂环基所述任选地被取代。

[0052] “杂环基烷氧基”是指式-O-R^c杂环基的通过氧原子键合的基团,其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂环基为含氮杂环基,则该杂环基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。该杂环基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。该杂环基烷氧基基团的杂环基部分如上文针对杂环基所述任选地被取代。

[0053] “杂芳基”是指由包含2至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的,在一些实施方案中,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧戊环基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂䓬基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁英基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并噻吩基(benzothienyl)(benzothiopheny1)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基(1,6-naphthyridinonyl)、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-

四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语"杂芳基"意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中上述取代基中的每一个均为未取代的。

[0054] "N-杂芳基"是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基基团,并且其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

[0055] "C-杂芳基"是指如上所定义的杂芳基,其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

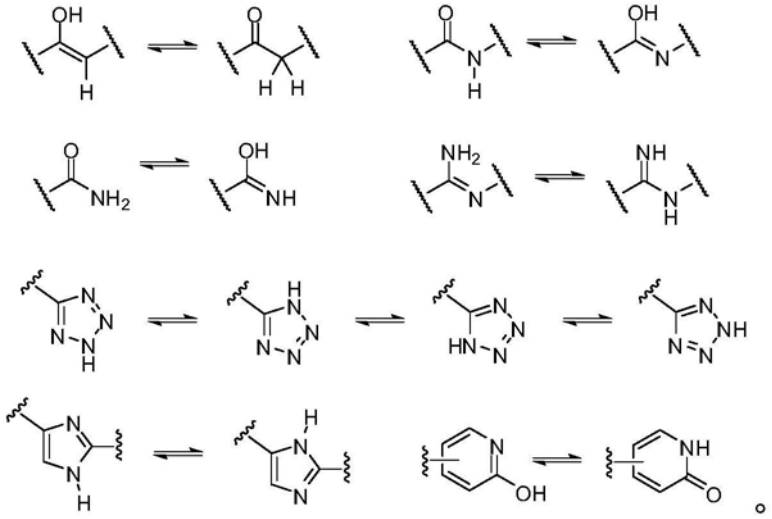
[0056] "杂芳基氧基"是指式-O-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中杂芳基如上文所定义。

[0057] "杂芳基烷基"是指式-R^c-杂芳基的基团,其中R^c为如上定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0058] "杂芳基烷氧基"是指式-O-R^c-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中R^c为如上定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0059] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,并因此产生对映异构体、非对映异构体以及根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。除非另有说明,否则本发明意在涵盖本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,除非另有说明,否则本发明意在同时包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,还意在包括所有可能的异构体,以及其外消旋形式和光学纯形式,和所有互变异构形式。术语"几何异构体"是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语"位置异构体"是指围绕中心环的结构异构体,如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0060] “互变异构体”是指这样的分子，其中质子从分子的一个原子移动到同一分子的另一原子是可能的。在某些实施方案中，本文提出的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构化的情形下，将存在互变异构体的化学平衡。互补异构体的确切比例取决于若干因素，包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括：



[0061] “可选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，并意指该描述包括该事件或情形发生的情况和其没有发生的情况。例如，“任选取代的芳基”意指芳基基团可能被取代或可能未被取代，并意指该描述包括取代的芳基基团和没有取代的芳基基团。

[0062] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。任一种本文所述化合物的药学上可接受的盐意在包括任意的和所有的药学上合适的盐形式。本文所述化合物的药学上可接受的盐任选地是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0063] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的，并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用如下有机酸形成的盐：诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等，并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见，例如，Berge S.M等人，″Pharmaceutical Salts,″Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997)，其通过引用整体并入本文)。在一些实施方案中，碱性化合物的酸加成盐通过按照熟练技术人员熟悉的方法和技术使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0064] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而

制备的。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。源于有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。源于有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺(包括天然存在的取代的胺)，环胺和碱离子交换树脂，例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

[0065] 如本文所用的，“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益的或期望的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的途径。所谓“治疗益处”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。另外，治疗益处也可以如下实现：一种或多种与该潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善，使得在患者中观察到起色，虽然在一些实施方案中该患者受该潜在病症的折磨。对于预防益处，在一些实施方案中，将所述组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者，或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者，即便尚未作出该疾病的诊断。

[0066] “前药”意在表示在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。在一些实施方案中，前药当施用于受试者时是无活性的，而在体内例如通过水解转化为活性化合物。前药化合物在哺乳动物生物体中通常具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见，例如，Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。

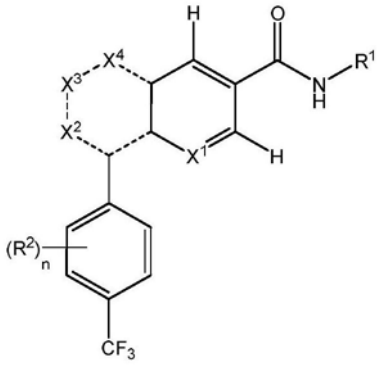
[0067] 关于前药的讨论在Higuchi,T.等人，“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S.Symposium Series,Vol.14和Bioreversible Carriers in Drug Design, ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供，两者均通过引用完全并入本文。

[0068] 术语“前药”也意在包括任何共价键合的载体，当这样的前药施用于哺乳动物受试者时，该载体在体内释放活性化合物。在一些实施方案中，如本文所述，活性化合物的前药通过以某种方式修饰在该活性化合物中存在的官能团来制备，该方式使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合到任何基团上的化合物，当将活性化合物的前药施用于哺乳动物受试者时，该任何基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的醇或胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物，等等。

化合物

[0069] 在一些实施方案中，本文公开的化合物是双环化合物。

[0070] 在一方面，本公开提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(I)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基或$-S(=O)_2R^4$；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

每个--独立地为单键或双键；且

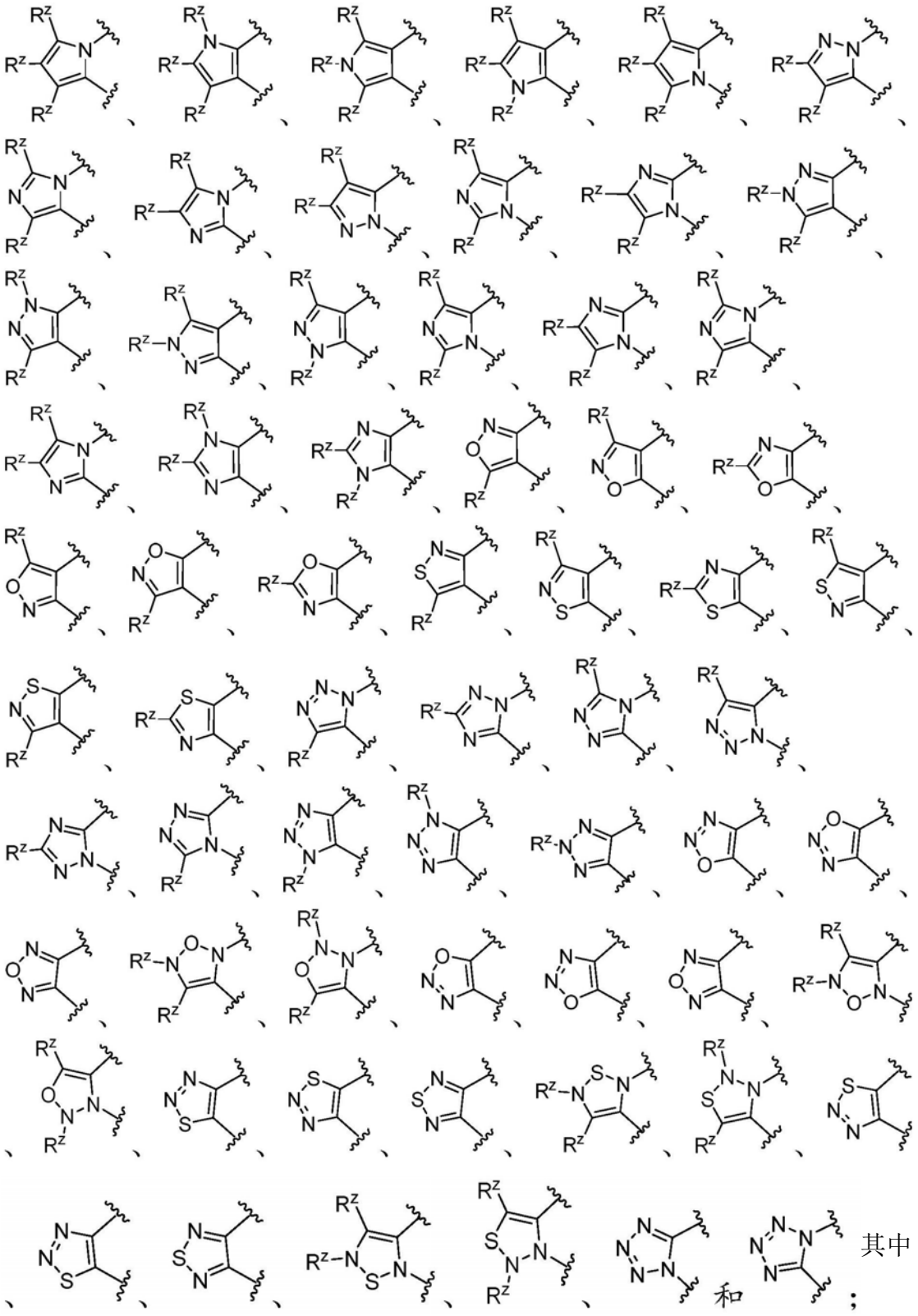
n为0、1、2、3或4。

[0071] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为CR^X。在式(I)化合物的一些实施方案中，X^1为N且X^2为CR^X。在式(I)化合物的一些实施方案中，X^1为CR^X且X^2为N。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为N。

[0072] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为CR^X。在式(I)化合物的一些实施方案中，X^3为N且X^4为CR^X。在式(I)化合物的一些实施方案中，X^3为CR^X且X^4为N。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为N。

[0073] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-CN、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)NHCH_3$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-$CH=CH_2$、-C≡CH、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHCH_3$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$N(CH_3)C(=O)CH_3$、-$NHC(=O)OCH_3$、-$N(CH_3)C(=O)OCH_3$、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$NHS(=O)_2CH_3$或-$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、-CH_3、-CH_2CH_3、环丙基、-C≡CH、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCF_3、-SCH_3、环丙基氧基、-NH_2、-$NHC(=O)CH_3$、-$N(CH_3)C(=O)CH_3$、-$NHS(=O)_2CH_3$、-$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)CH_3$或-$S(=O)_2CH_3$。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢或卤素。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F或Cl。在式(I)化合物的一些实施方案中，每个R^X为氢。

[0074] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。在式(I)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



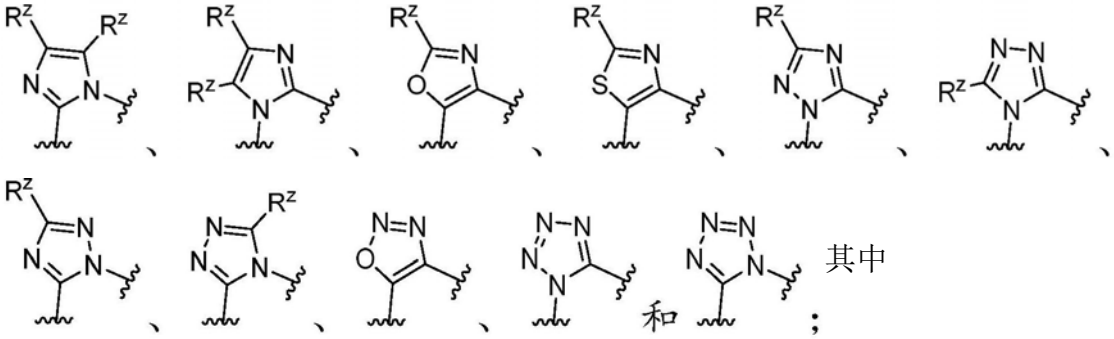
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取

代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0075] 在式(I)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：

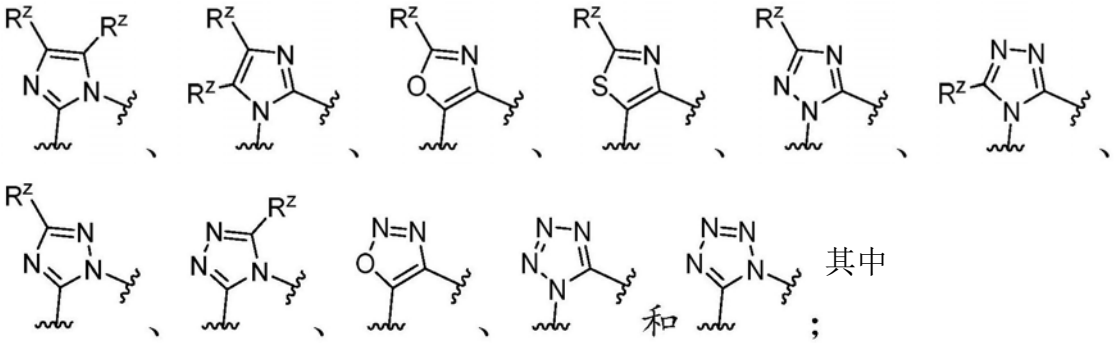


其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

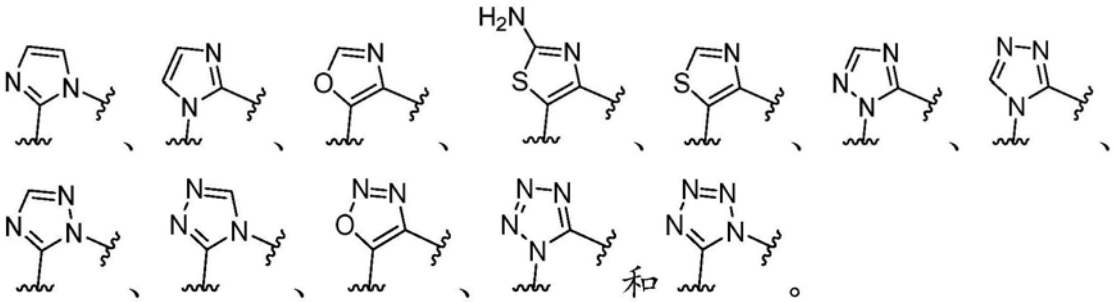
[0076] 在式(I)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



其中

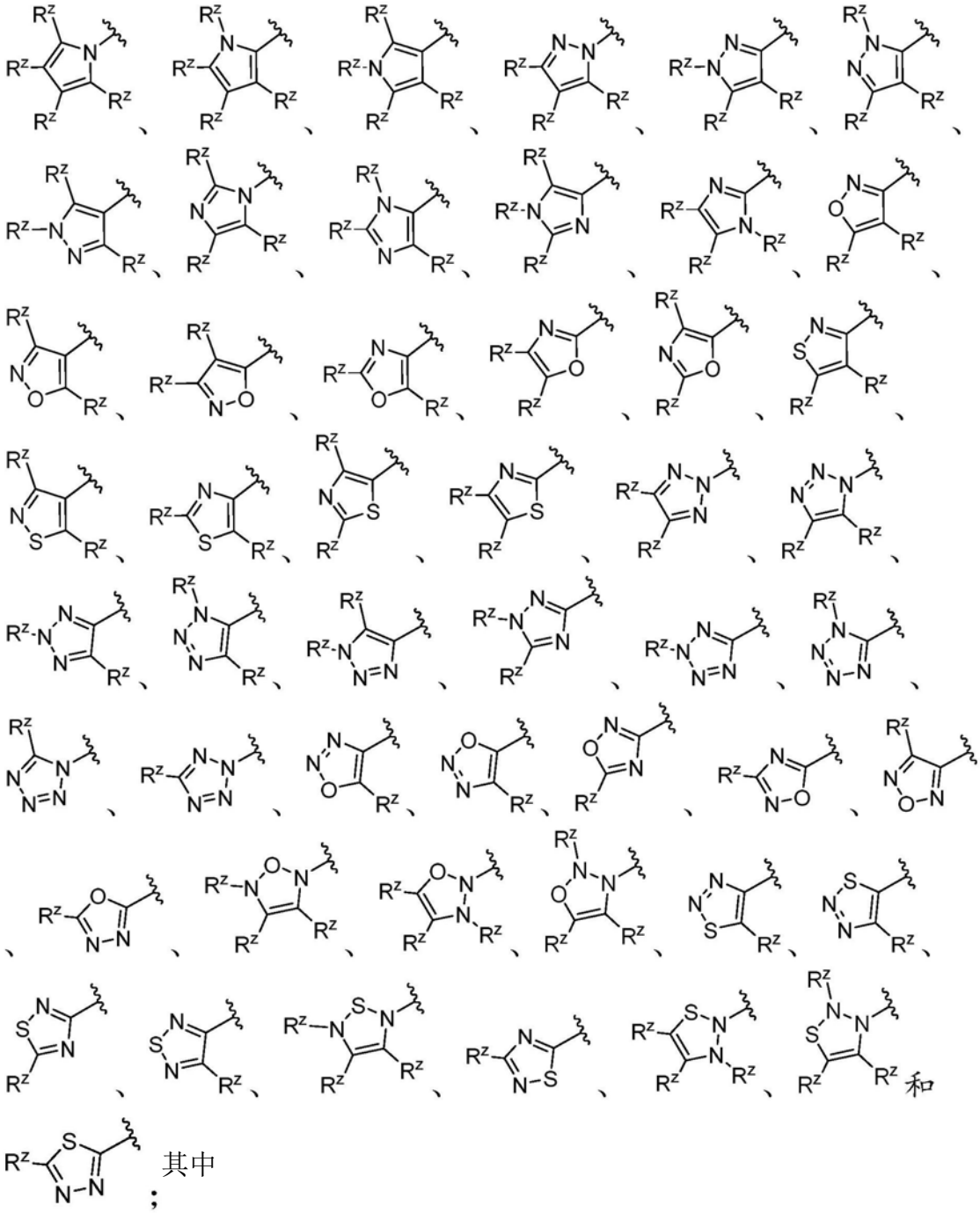
每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或-NH_2。

[0077] 在式(I)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



[0078] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。在式(I)化合

物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基所取代的C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，R^1为被含有至少一个N原子的5元杂环所取代的C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中，R^1为被5元杂环所取代的C_1-C_6烷基，该5元杂环选自取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的异噻唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的四唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的噻二唑基以及取代或未取代的二噻唑基。在式(I)化合物的一些实施方案中，R^1为被5元杂环所取代的C_1-C_6烷基，该5元杂环选自：



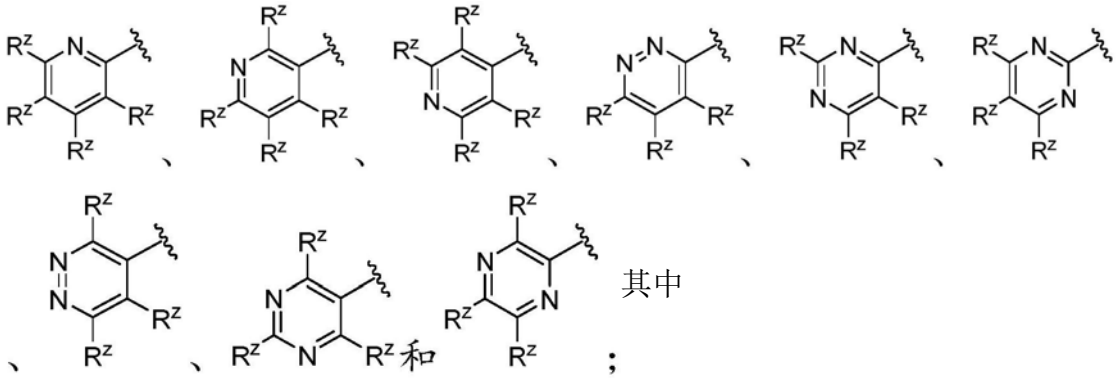
其中：

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或

未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0079] 在式(I)化合物的一些实施方案中,R^1为被取代或未取代的含有至少一个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^1为被取代或未取代的含有1或2个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^1为被6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基,该6元杂芳基环取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、或者取代或未取代的哒嗪基。在式(I)化合物的一些实施方案中,R^1为被6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基,该6元杂芳基环选自



其中

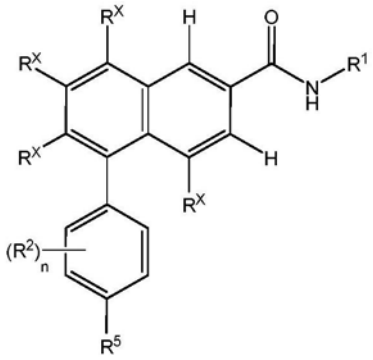
每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0080] 在式(I)化合物的一些实施方案中,R^1为被以下基团取代的C_1-C_6烷基:卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)R^3$、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、-$C(=O)N(R^3)_2$、-$CR^3=C(R^3)_2$、-$C\equiv CR^3$、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、或者取代或未取代的芳基;每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0081] 在式(I)化合物的一些实施方案中,n为0、1、2或3。在式(I)化合物的一些实施方案中,n为0、1或2。在式(I)化合物的一些实施方案中,n为1或2。在式(I)化合物的一些实施方案中,n为0或1。在式(I)化合物的一些实施方案中,n为0。

[0082] 在另一方面,本公开提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式(Ia)

其中，

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肼基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基或$-S(=O)_2R^4$；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、F、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

R^5为F、$-SF_5$、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0083] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，

每个R^X独立地为氢、卤素、-OH、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、环丙基、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、环丙基氧基或$-OCF_3$；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基，其中如果C_1-C_6烷基被取代，则其被1或2个各自独立地选自-OH、$-NH_2$、氮杂环丁烷基、吡啶基和氨基吡啶基的取代基所取代；

R^2为F；

R^5为$-CF_3$；且

n为0或1。

[0084] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、-CH_3、-CH_2CH_3、环丙基、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCF_3、-SCH_3、环丙基氧基、-NH_2、-NHC(=O)CH_3、-N(CH_3)C(=O)CH_3、-NHS(=O)$_2CH_3$、-N(CH_3)S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)CH_3或-S(=O)$_2CH_3$。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、环丙基、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-SCH_3、环丙基氧基、-NH_2、-NHC(=O)CH_3、-N(CH_3)C(=O)CH_3、-NHS(=O)$_2CH_3$、-N(CH_3)S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)CH_3或-S(=O)$_2CH_3$。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OH、-NH_2、-CH_3、-CH_2CH_3、环丙基、-CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、-CN、-CH_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$或-OCF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl或-CH_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^X为氢。

[0085] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的含有至少一个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的含有1或2个N原子的单环6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被6元杂芳基环所取代的C_1-C_6烷基，该6元杂芳基环选自取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、或者取代或未取代的哒嗪基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的吡啶基所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被以下基团所取代的C_1-C_6烷基：取代或未取代的吡啶-2-基、取代或未取代的吡啶-3-基、或者取代或未取代的吡啶-4-基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的吡啶-2-基或者取代或未取代的吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶-2-基或吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基，该吡啶-2-基或吡啶-3-基被1、2或3个各自独立地选自F、Cl、-OH、-CN和-NH_2的取代基所取代。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶-2-基或吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基，该吡啶-2-基或吡啶-3-基被-OH、-CN或-NH_2所取代。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶-2-基或吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基，该吡啶-2-基或吡啶-3-基被-NH_2所取代。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被6-氨基吡啶-2-基或2-氨基吡啶-3-基所取代的C_1-C_6烷基。

[0086] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被1、2、3或4个取代基所取代的C_1-C_6烷基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、-OR^3、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、-C(=O)N(R^3)$_2$、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；其中每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被1、2、3或4个取代基所取代的C_1-C_6烷基，该取代基各自独立地选自F、Cl、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶

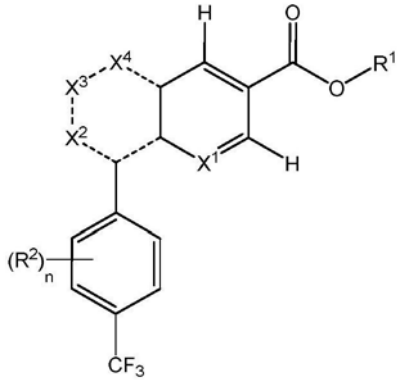
基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-NHC(=O)CH_3、-$N(CH_3)$C(=O)CH_3、-NHC(=O)OCH_3、-$N(CH_3)$C(=O)OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-NHS(=O)$_2CH_3$或-$N(CH_3)$S(=O)$_2CH_3$。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基，其中如果C_1-C_6烷基被取代，则其被1或2个各自独立地选自-OH、-NH_2、氮杂环丁烷基、吡啶基和氨基吡啶基的取代基所取代。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被1、2或3个取代基所取代的C_1-C_6烷基，该取代基各自独立地选自F、Cl、氮杂环丁烷基、吡啶基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCF_3或-NH_2。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被氮杂环丁烷基、-OH或-NH_2所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被-OH或-NH_2所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被氮杂环丁烷基所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被取代或未取代的吡啶基和-OH所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶基和-OH所取代的C_1-C_6烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^1为被吡啶-2-基和-OH所取代的C_1-C_6烷基。

[0087] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^2独立地为F、-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^2独立地为F或-OCF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，每个R^2为F。

[0088] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-F或-SF_5。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-F。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-SF_5。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基、取代的C_1-C_4烷基氧基或取代的C_1-C_4烷基硫基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_4卤代烷基。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_4烷基氧基或C_1-C_4烷基硫基，其中每一个独立地被一个或多个F所取代。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CF_2CH_3、-CH_2CF_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CHF_2、-OCF_2CH_3、-OCH_2CF_3、-SCH_2F、-$SCHF_2$、-SCF_3、-SCH_2CH_2F、-SCH_2CHF_2、-SCF_2CH_3或-SCH_2CF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$SCHF_2$或-SCF_3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，R^5为-CF_3。

[0089] 在式(Ia)化合物的一些实施方案中，n为0、1、2或3。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，n为0、1或2。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，n为1或2。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，n为0或1。在式(Ia)化合物的一些实施方案中，n为0。

[0090] 在另一方面，本公开提供了式(II)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(II)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

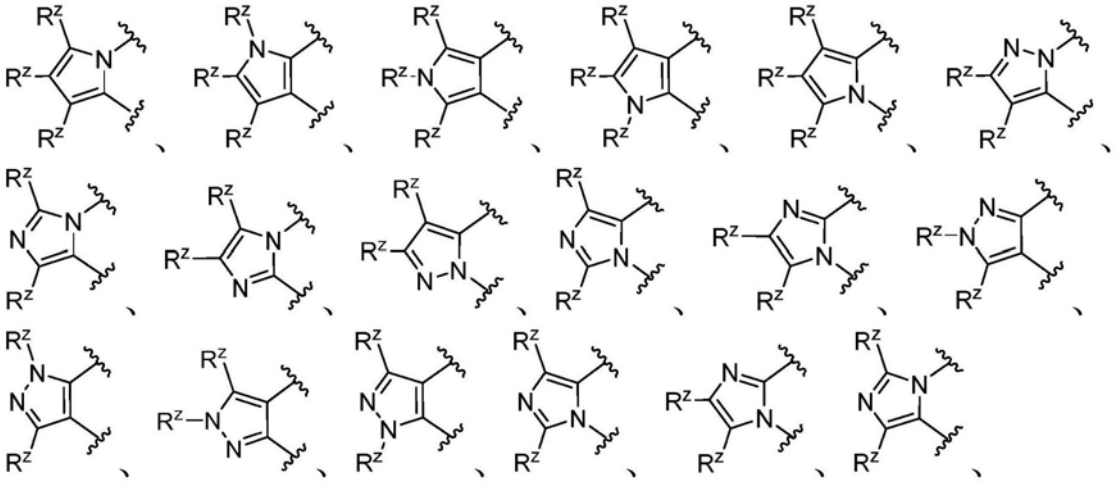
[0091] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为CR^X。在式(II)化合物的一些实施方案中，X^1为N且X^2为CR^X。在式(II)化合物的一些实施方案中，X^1为CR^X且X^2为N。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为N。

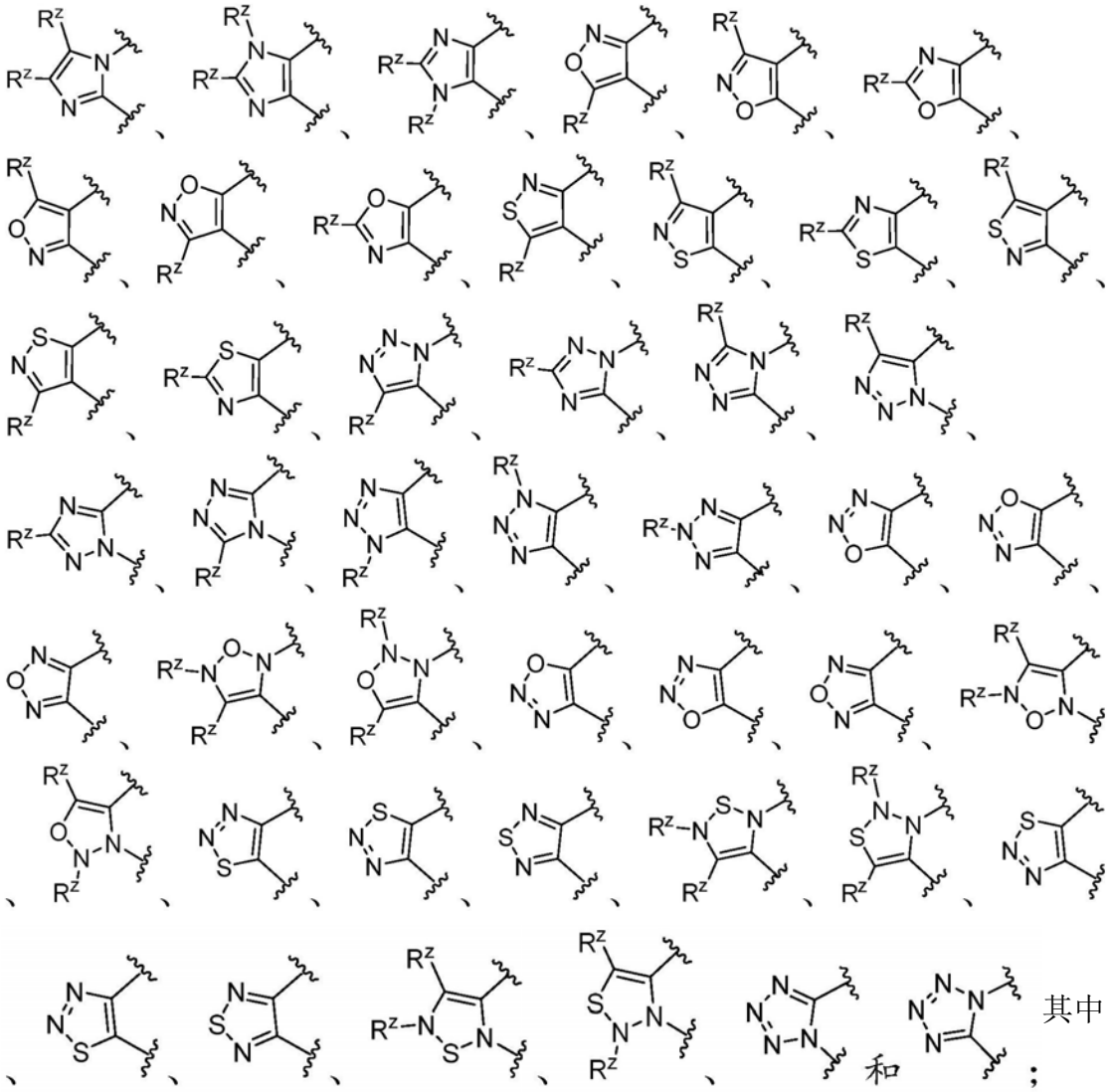
[0092] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为CR^X。在式(II)化合物的一些实施方案中，X^3为N且X^4为CR^X。在式(II)化合物的一些实施方案中，X^3为CR^X且X^4为N。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为N。在式(II)化合物的一些实施方案中，X^3为NR^X且X^4

为C(=O)。

[0093] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-CN、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)NHCH_3$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-$CH=CH_2$、-C≡CH、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHCH_3$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$N(CH_3)C(=O)CH_3$、-$NHC(=O)OCH_3$、-$N(CH_3)C(=O)OCH_3$、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$NHS(=O)_2CH_3$或-$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢或卤素。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F或Cl。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R^X为氢。

[0094] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。在式(II)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环时，该5元杂环选自：



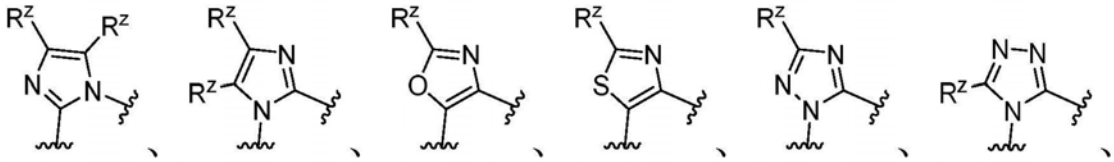


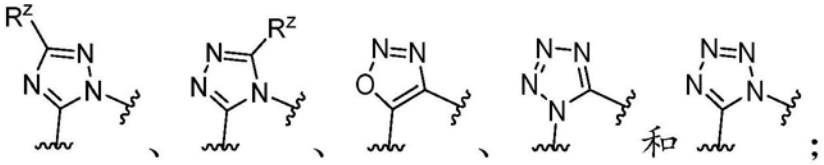
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0095] 在式(II)化合物的一些实施方案中,当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环,该5元杂环选自:

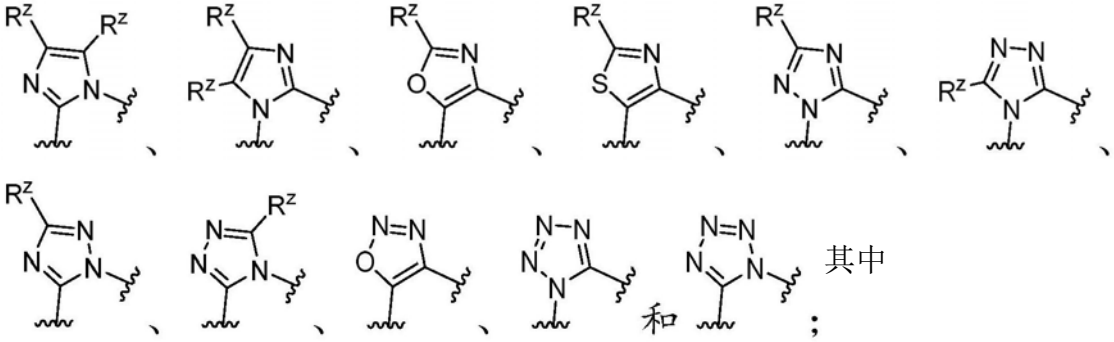



其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

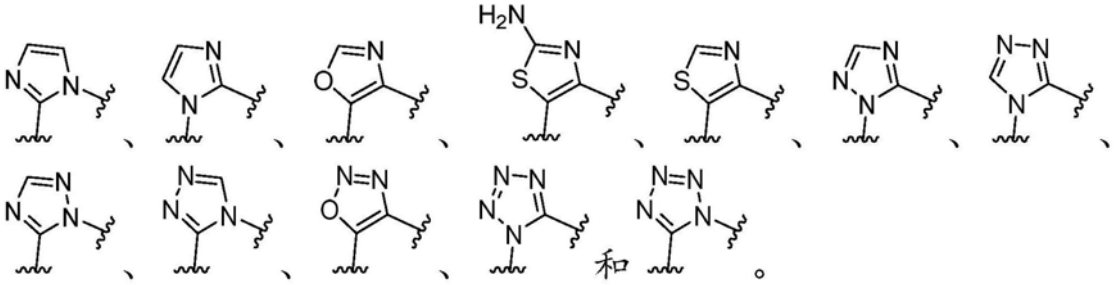
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0096] 在式(II)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：


其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或$-NH_2$。

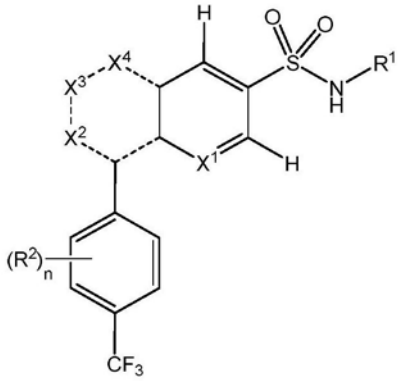
[0097] 在式(II)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



[0098] 在式(II)化合物的一些实施方案中，R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，R^1为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$或$-CH_2CF_3$。

[0099] 在式(II)化合物的一些实施方案中，n为0、1、2或3。在式(II)化合物的一些实施方案中，n为0、1或2。在式(II)化合物的一些实施方案中，n为1或2。在式(II)化合物的一些实施方案中，n为0或1。在式(II)化合物的一些实施方案中，n为0。

[0100] 在另一方面，本公开提供了式(III)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(III)

其中，

每个X^1和X^2独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基；

每个R^2独立地为$-N_3$、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基或$-NH_2$；

每个--独立地为单键或双键；且

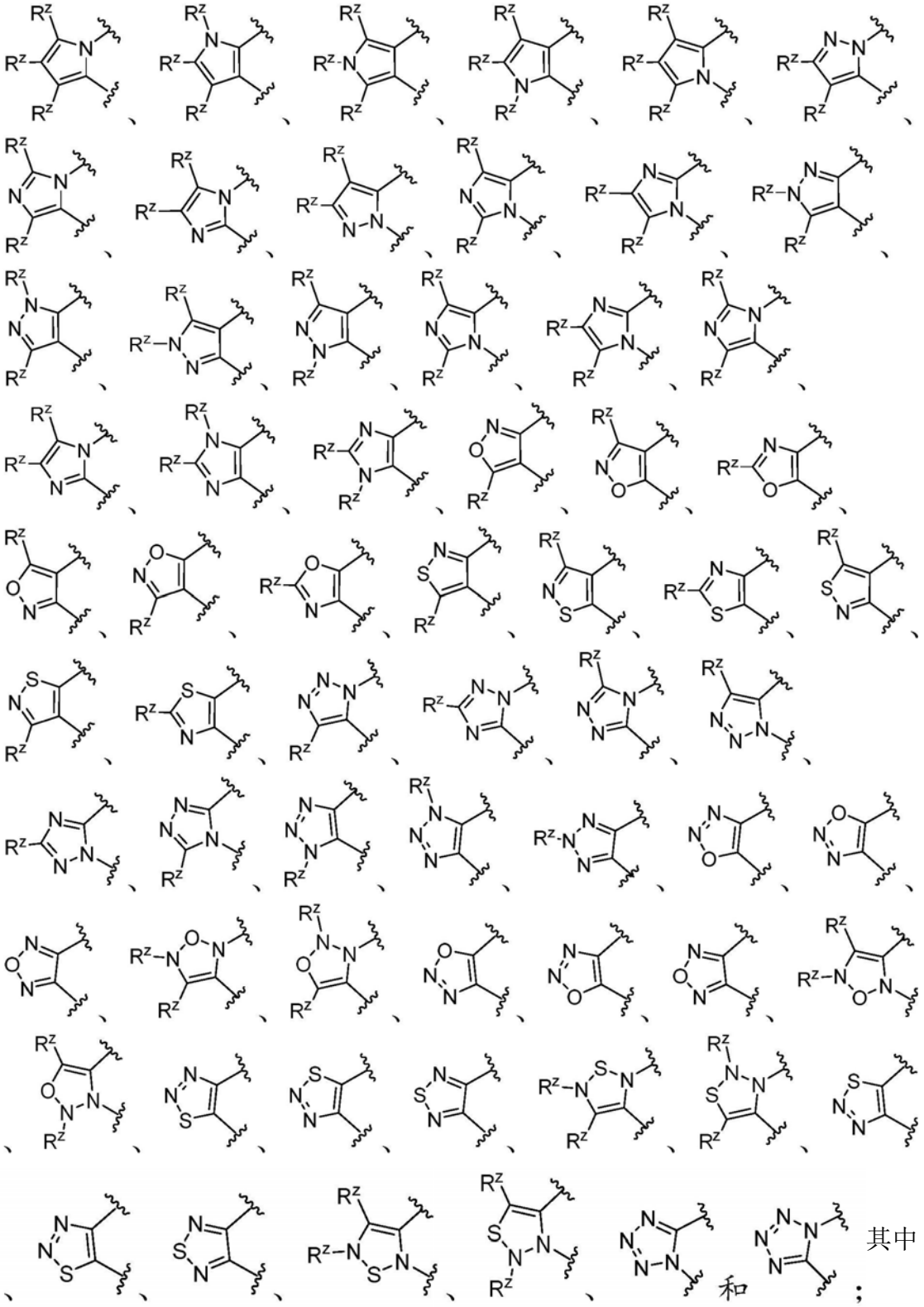
n为0、1、2、3或4。

[0101] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为CR^X。在式(III)化合物的一些实施方案中，X^1为N且X^2为CR^X。在式(III)化合物的一些实施方案中，X^1为CR^X且X^2为N。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为N。

[0102] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为CR^X。在式(III)化合物的一些实施方案中，X^3为N且X^4为CR^X。在式(III)化合物的一些实施方案中，X^3为CR^X且X^4为N。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为N。在式(III)化合物的一些实施方案中，X^3为NR^X且X^4为C(=O)。

[0103] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-CN、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-S(=O)R^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F、Cl、Br、I、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)NHCH_3$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH=CH_2、-C≡CH、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四唑基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHCH_3$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$N(CH_3)C(=O)CH_3$、-$NHC(=O)OCH_3$、-$N(CH_3)C(=O)OCH_3$、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$NHS(=O)_2CH_3$或-$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OCH_3、-OCH_2CH_3、环丙基氧基或-OCF_3。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢或卤素。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F或Cl。在式(III)化合物的一些实施方案中，每个R^X为氢。

[0104] 在式(III)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。在式(III)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



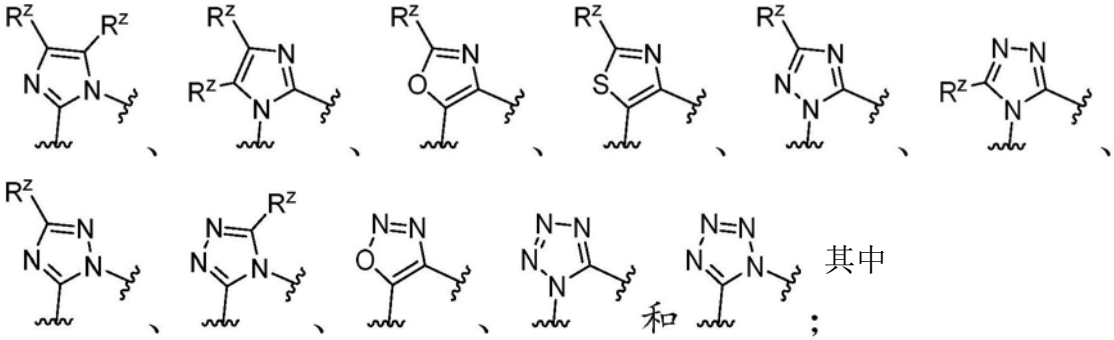
其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取

代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0105] 在式(III)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：

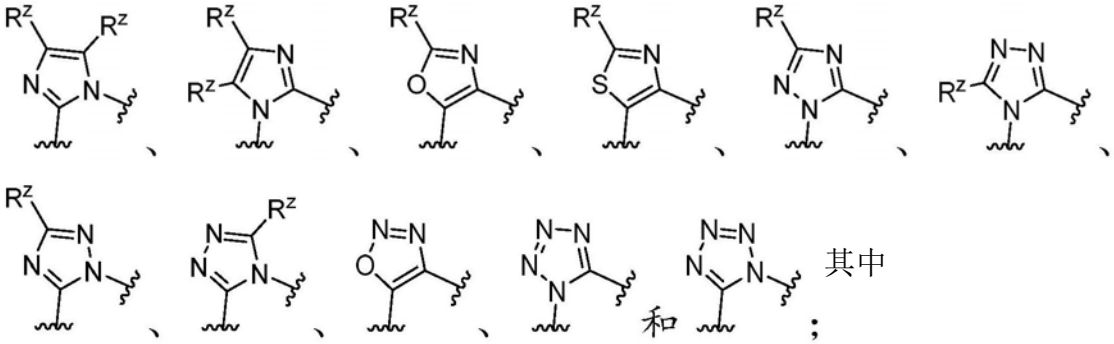


其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-C(=O)OR^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

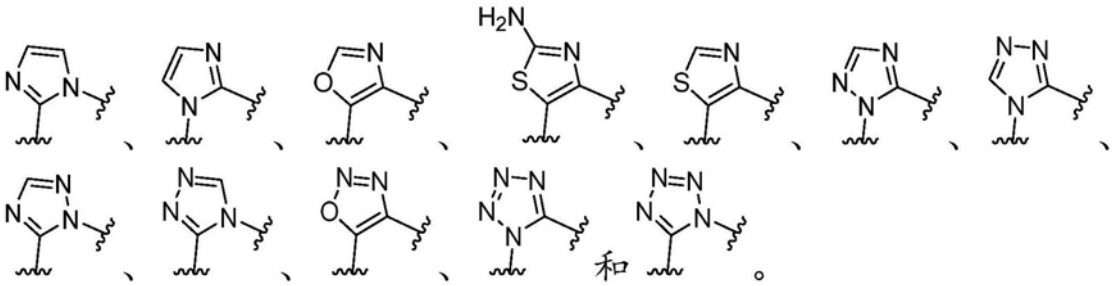
[0106] 在式(III)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



其中

每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或-NH_2。

[0107] 在式(III)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：

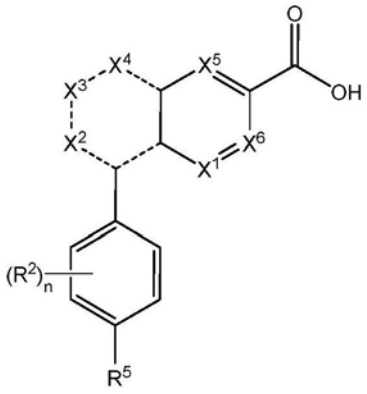


[0108] 在式(III)化合物的一些实施方案中，R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。在式(III)化合物的一些实施方案中，R^1为-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH(CH_3)$_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-CH_2CH

$(CH_3)_2$、-CH(CH_3) (CH_2CH_3)、-C$(CH_3)_3$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2CF_3。

[0109] 在式(III)化合物的一些实施方案中，n为0、1、2或3。在式(III)化合物的一些实施方案中，n为0、1或2。在式(III)化合物的一些实施方案中，n为1或2。在式(III)化合物的一些实施方案中，n为0或1。在式(III)化合物的一些实施方案中，n为0。

[0110] 在另一方面，本公开提供了式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(IV)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、-OR^3、-SR^3、-CN、-C(=O)R^2、-S(=O)R^3、-S(=O)$_2R^3$、-N$(R^3)_2$、-$NR^3S(=O)_2R^3$、-$NR^3C(=O)R^3$、-$NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^2独立地为-CN、-OR^3、-SR^3、-S(=O)$_2R^3$、-N$(R^3)_2$、-C(=O)OR^3、-N_3、F、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

R^5为F、-SF_5、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

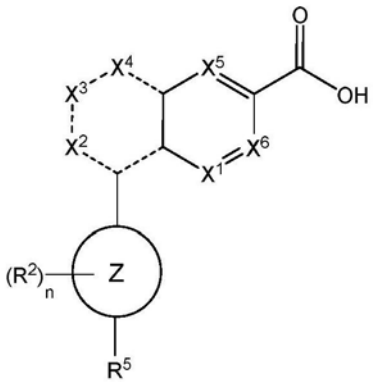
每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

[0111] 在一些实施方案中，式(IV)化合物不是4-(4-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-7-甲酸。

[0112] 在另一方面，本公开提供了式(V)化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受

的溶剂化物：



式(V)

其中，

每个X^1、X^2、X^5和X^6独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；

每个X^3和X^4独立地为N、NR^X、C(=O)或CR^X；或者如果X^3和X^4均各自独立地为NR^X或CR^X，则这两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环；

每个R^X独立地为氢、卤素、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肼基、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-C(=O)R^2$、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、$-NR^3C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

环Z为取代的含有至少一个N、O或S原子的单环5元杂环或取代的含有至少一个N原子的单环6元杂环；

每个R^2独立地为-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、$-N_3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

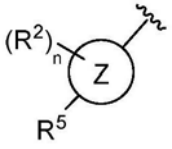
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

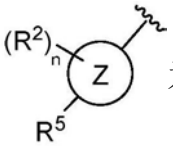
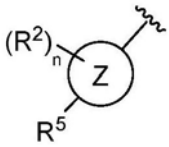
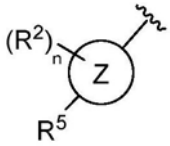
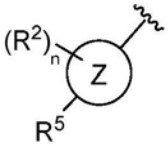
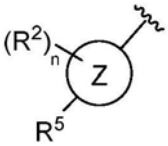
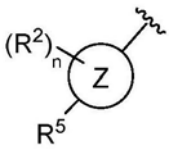
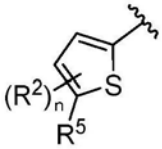
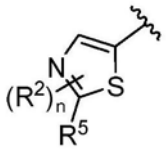
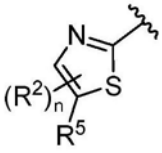
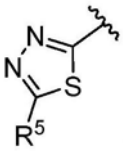
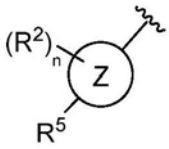
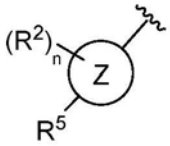
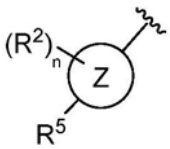
R^5为F、$-SF_5$、取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基；

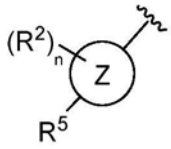
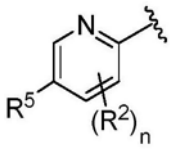
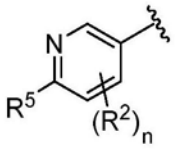
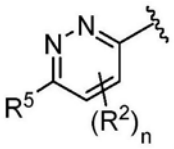
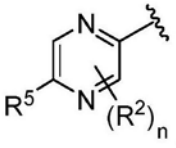
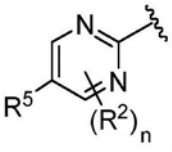
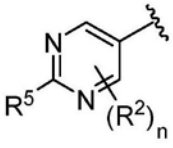
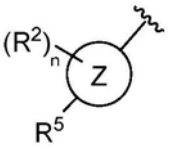
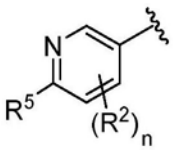
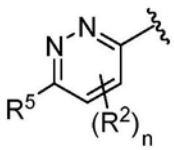
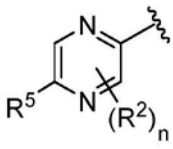
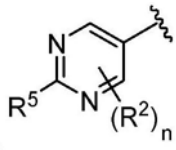
每个--独立地为单键或双键；且

n为0、1、2、3或4。

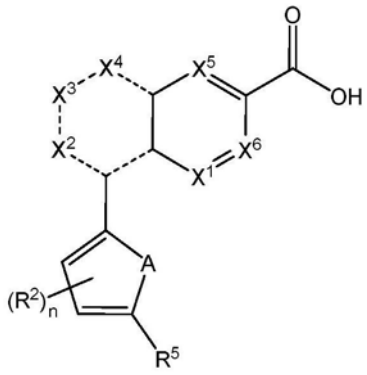
[0113] 在式(V)化合物的一些实施方案中，当X^1、X^3、X^5和X^6为CH；且X^2和X^4为N时，环Z不是吡唑。

[0114] 在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的含有至少一个N、O或S原

子的单环5元杂环。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的含有1-4个N原子、0-2个O原子和0-2个S原子的单环5元杂环。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的吡咯烷基、取代的咪唑烷基、取代的吡唑烷基、取代的噁唑烷基、取代的异噁唑烷基、取代的噻唑烷基或取代的异噻唑烷基。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的呋喃基、取代的吡咯基、取代的噻吩基、取代的咪唑基、取代的吡唑基、取代的噁唑基、取代的异噁唑基、取代的噻唑基、取代的异噻唑基、取代的三唑基、取代的四唑基、取代的噁二唑基、取代的噻二唑基或取代的二噻唑基。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的呋喃基、取代的噻吩基、取代的咪唑基、取代的噁唑基、取代的异噁唑基、取代的噻唑基、取代的异噻唑基、取代的噁二唑基、取代的噻二唑基或取代的二噻唑基。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的噻吩基、取代的噻唑基或取代的噻二唑基。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为  、  、  或  。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的含有至少一个N原子的单环6元杂芳基环。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的含有1、2或3个N原子的单环6元杂芳基环。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为取代的吡啶基、取代的吡嗪基、取代的嘧啶基、取代的哒嗪基或取代

的三嗪基。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为  、  、  、  、  或  。在式(V)化合物的一些实施方案中，  为  、  、  或  。

[0115] 在一些实施方案中，式(V)化合物具有式(Va)的结构，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：



式(Va)

其中，

A为-S-、-CH=N-或-N=CH-。

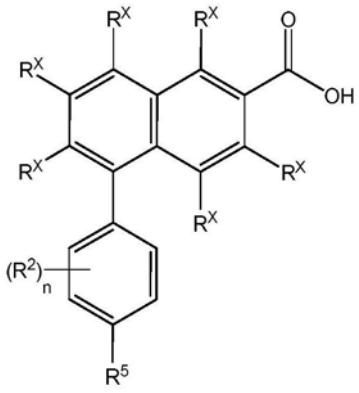
[0116] 在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^1为N且X^2为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^1为CR^X且X^2为N。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^1为CR^X且X^2为N。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，每个X^1和X^2为N。

[0117] 在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，每个X^5和X^6为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^5为N且X^6为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^5为CR^X且X^6为N。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，每个X^5和X^6为N。

[0118] 在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，每个X^3和X^4为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^3为N且X^4为CR^X。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案中，X^3为CR^X且X^4为N。在式(IV)、式(V)或式(Va)化合物的一些实施方案

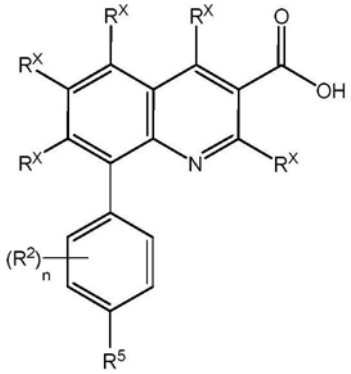
中，X^3为NR^X且X^4为C(=O)。

[0119] 在一些实施方案中，式(IV)化合物具有式(IVa)的结构：



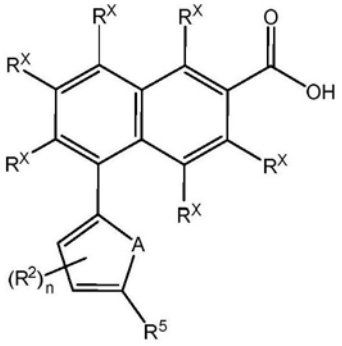
式(IVa)。

[0120] 在一些实施方案中，式(IV)化合物具有式(IVb)的结构：



式(IVb)。

[0121] 在一些实施方案中，式(Va)化合物具有式(Vb)的结构，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：

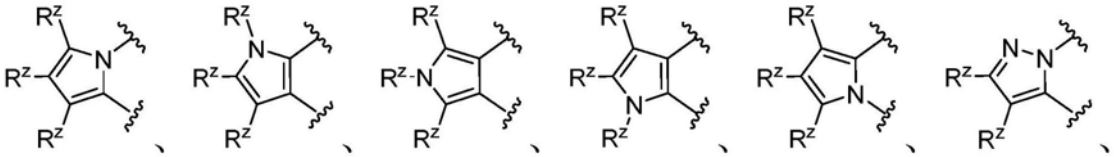


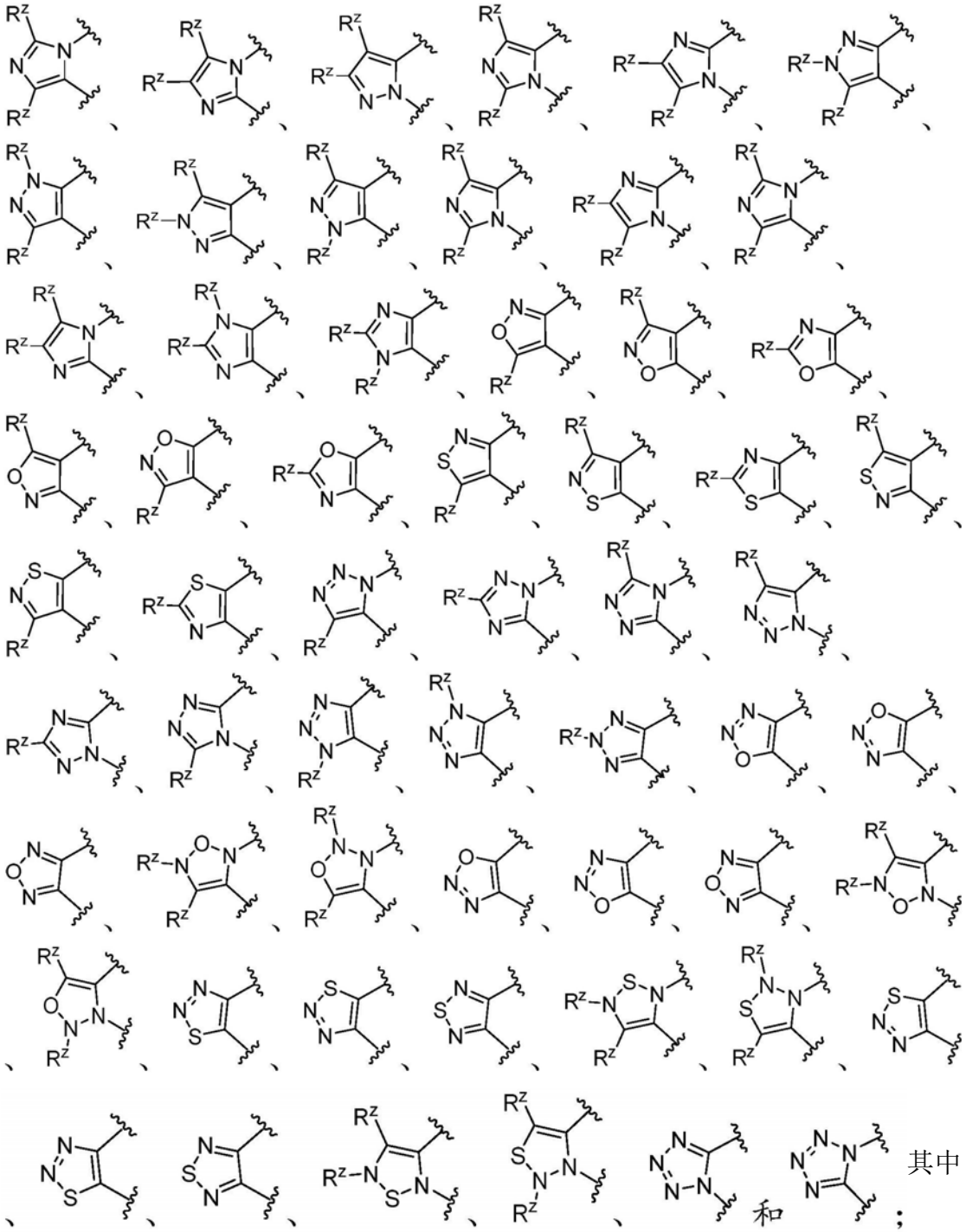
式(Vb)。

[0122] 在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、$-OR^3$、$-SR^3$、-CN、$-S(=O)R^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-NR^3S(=O)_2R^3$、$-NR^3C(=O)R^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_2-C_4烯基、取代或未取代的C_2-C_4炔基、或者取代或未取代的C_1-C_6杂烷基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。在式(IV)、式

(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、卤素、-OR^3、-SR^3、-S(=O)R^3、-S(=O)$_2R^3$、-N(R^3)$_2$、-NR^3S(=O)$_2R^3$、-NR^3C(=O)R^3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_2-C_4炔基；且每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、或者取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、Cl或-OH。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-CH(CH_3)$_2$。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$或-OCH(CH_3)$_2$、-OCF_3、-OCH_2CF_3、环丙基氧基或环丁基氧基。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCF_3或环丙基氧基。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢或卤素。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X独立地为氢、F或Cl。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^X为氢。

[0123] 在式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中、每个X^3和X^4独立地为NR^X或CR^X，其中所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环。在式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



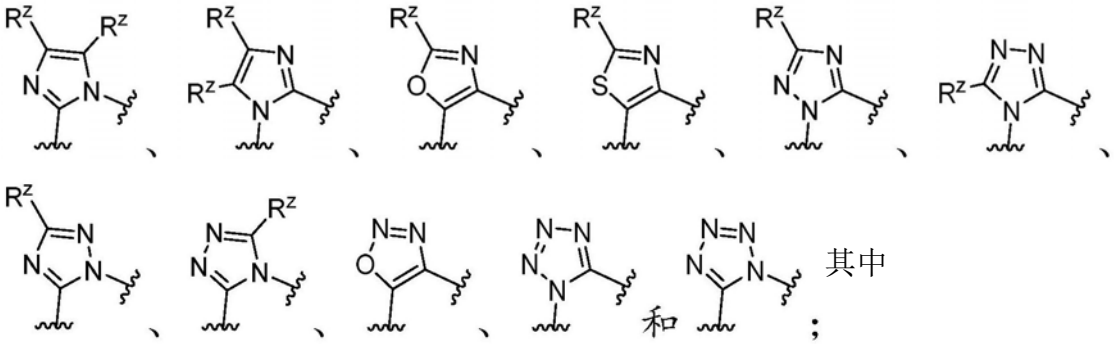


其中

每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、$-OR^3$、$-SR^3$、$-S(=O)_2R^3$、$-N(R^3)_2$、$-C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

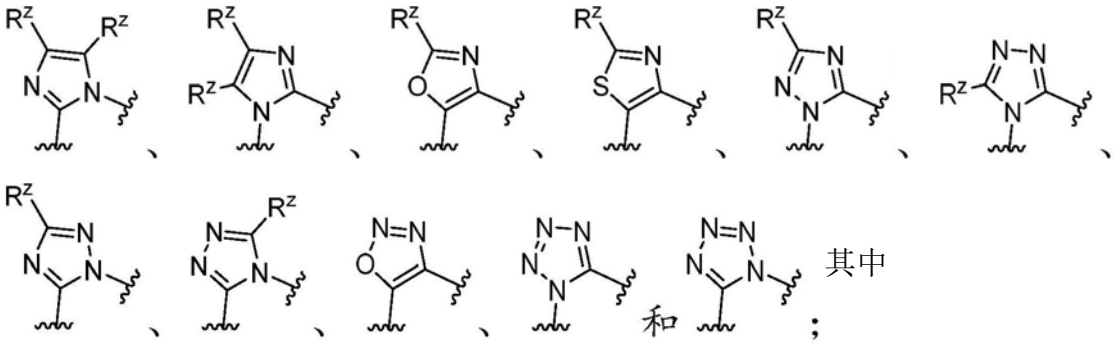
[0124] 在式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



每个R^z独立地为氢、卤素、-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；且

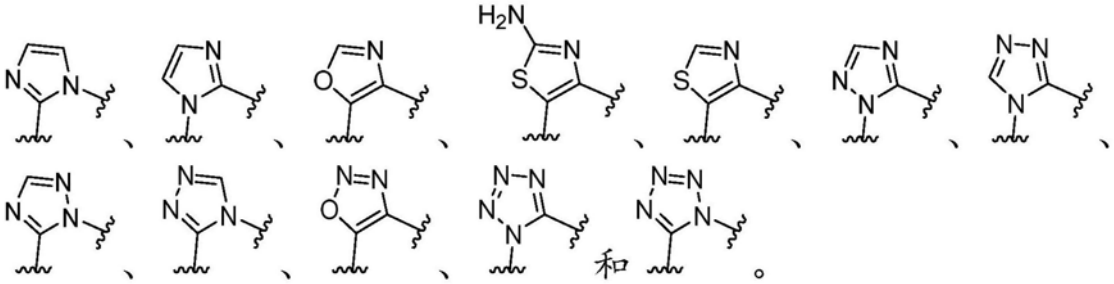
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

[0125] 在式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



每个R^z独立地为氢、F、Cl、-CN或-NH_2。

[0126] 在式(IV)或式(V)化合物的一些实施方案中，当所述两个R^X与它们所连接的居间原子一起形成5元杂环，该5元杂环选自：



[0127] 在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-F或-SF_5。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-F。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-SF_5。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基。在

式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_6卤代烷基、取代的C_1-C_6烷基氧基或取代的C_1-C_6烷基硫基。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_6烷基氧基或C_1-C_6烷基硫基，其中每一个独立地被一个或多个F所取代。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CF_2CH_3、-CH_2CF_3、-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CHF_2、-OCF_2CH_3、-OCH_2CF_3、-SCH_2F、-$SCHF_2$、-SCF_3、-SCH_2CH_2F、-SCH_2CHF_2、-SCF_2CH_3或-SCH_2CF_3。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-CHF_2、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$SCHF_2$或-SCF_3。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为C_1-C_6卤代烷基。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，R^5为-CF_3。

[0128] 在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^2独立地为-CN、-OR^3、-SR^3、-$S(=O)_2R^3$、-$N(R^3)_2$、-$C(=O)OR^3$、-N_3、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基；且

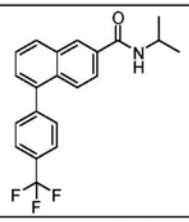
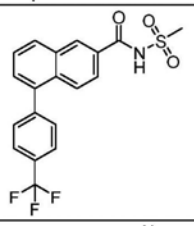
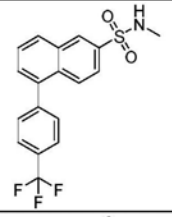
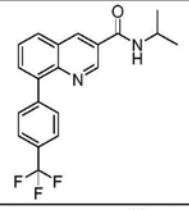
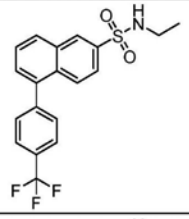
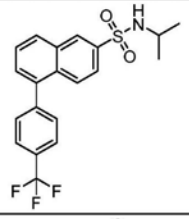
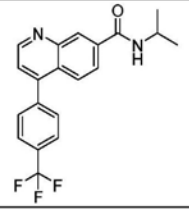
每个R^3独立地为氢、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、或者取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基。

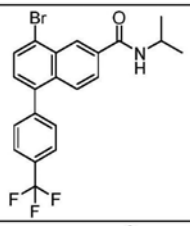
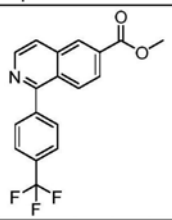
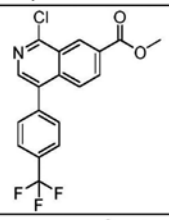
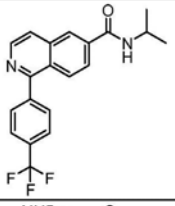
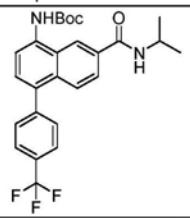
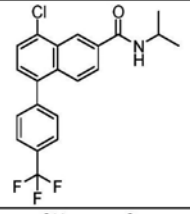
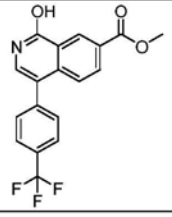
[0129] 在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^2独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2C(=O)NH_2$、-$CH_2C(=O)NHCH_3$、-$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、-CN、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2OH、-OCH_2CN、-OCF_3、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$或-$S(=O)_2CH_3$。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^2独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH或-OCH_3。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，每个R^2为-CH_3。在式(IV)、式(IVa)或式(IVb)化合物的一些实施方案中，每个R^2为F。

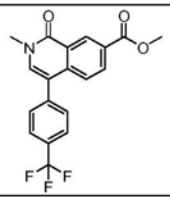
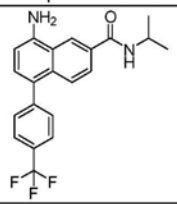
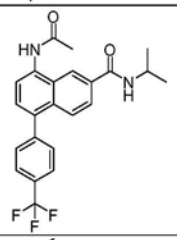
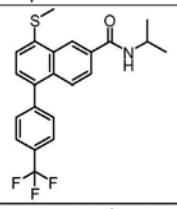
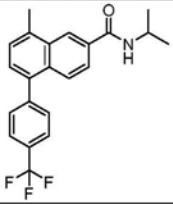
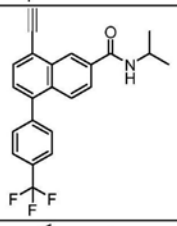
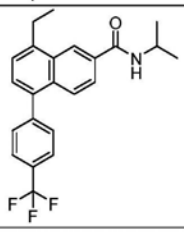
[0130] 在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，n为0、1、2或3。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，n为0、1或2。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，n为1或2。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，n为0或1。在式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物的一些实施方案中，n为0。

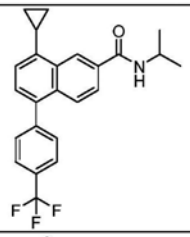
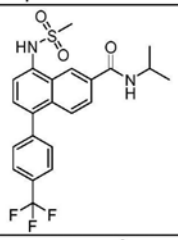
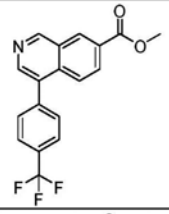
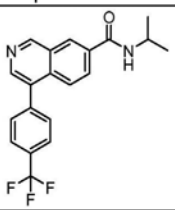
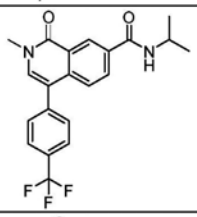
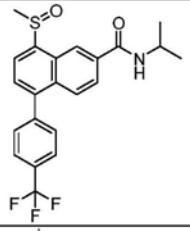
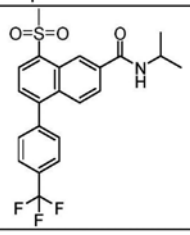
[0131] 在另一方面，本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中该化合物是来自表1的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

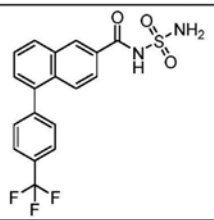
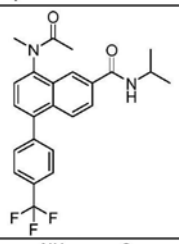
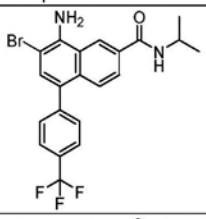
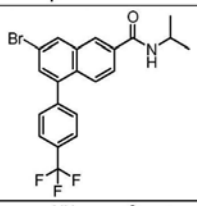
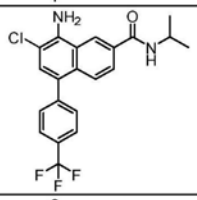
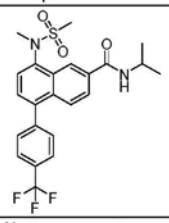
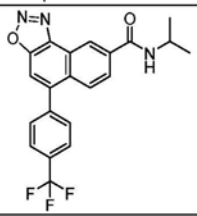
表1

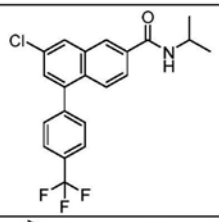
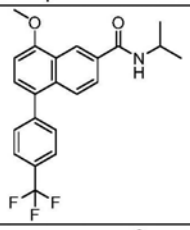
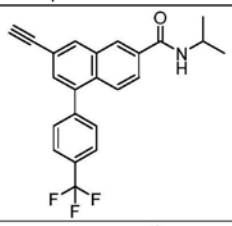
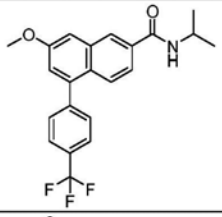
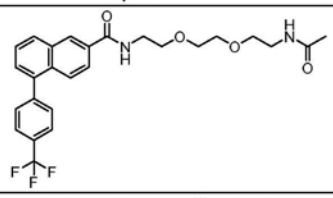
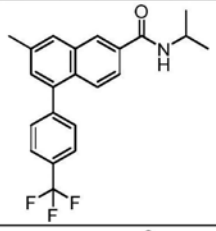
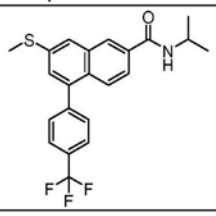
化合物编号	结构	名称
1		N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
2		N-(甲基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
3		N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺
4		N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
5		N-乙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺
6		N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺
7		N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-甲酰胺

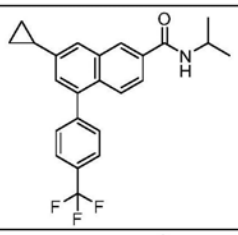
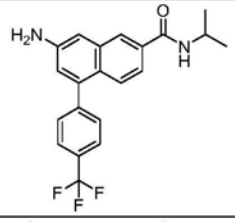
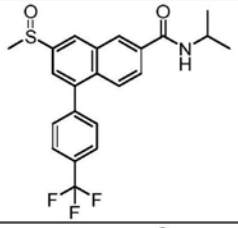
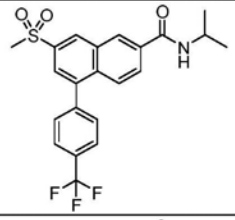
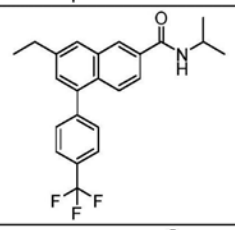
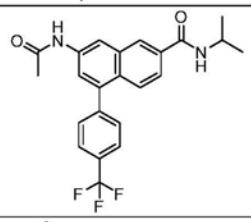
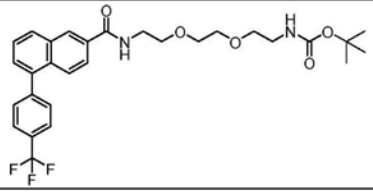
化合物编号	结构	名称
8		8-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
9		1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酸甲酯
10		1-氯-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯
11		N-异丙基-1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酰胺
12		(7-(异丙基氨基甲酰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯
13		8-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
14		1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-异喹啉-7-甲酸甲酯

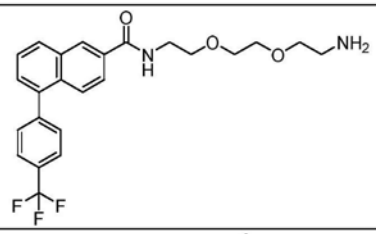
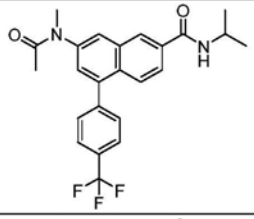
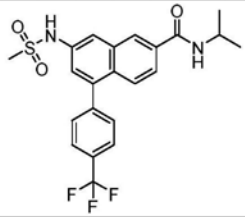
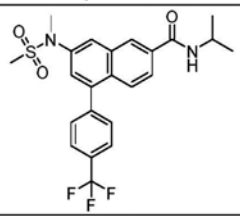
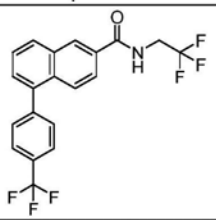
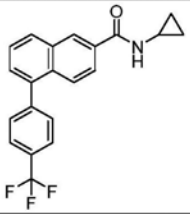
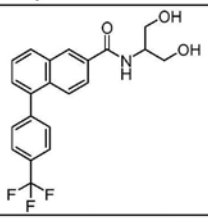
化合物编号	结构	名称
15		2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯
16		8-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
17		8-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
18		N-异丙基-8-甲基硫基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
19		N-异丙基-8-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
20		8-乙炔基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
21		8-乙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

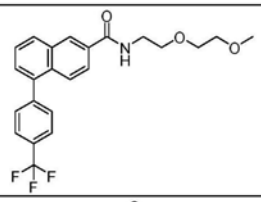
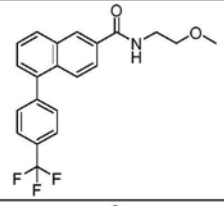
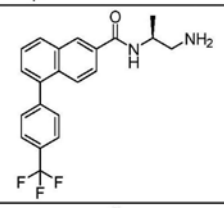
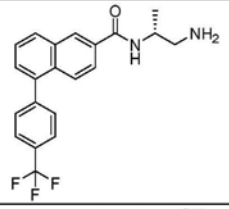
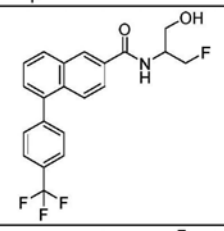
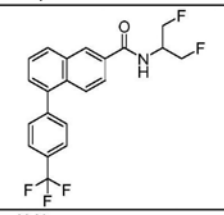
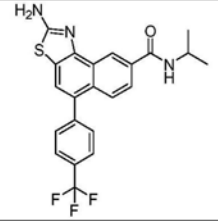
化合物编号	结构	名称
22		8-环丙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
23		N-异丙基-8-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
24		4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯
25		N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酰胺
26		N-异丙基-2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酰胺
27		N-异丙基-8-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
28		N-异丙基-8-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

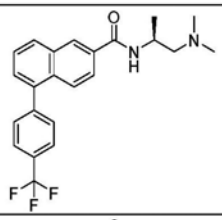
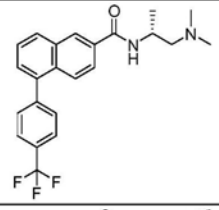
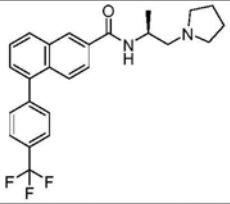
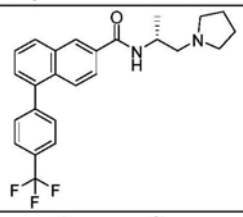
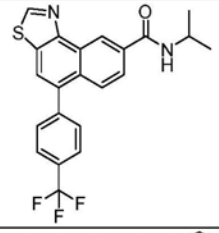
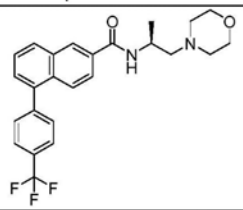
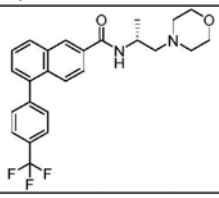
化合物编号	结构	名称
29		N-氨基磺酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
30		N-异丙基-8-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
31		8-氨基-7-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
32		7-溴-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
33		8-氨基-7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
34		N-异丙基-8-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
35		N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯并[e][1,2,3]苯并噁二唑-8-甲酰胺

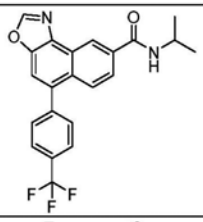
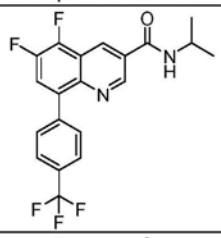
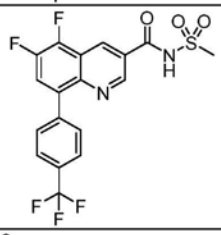
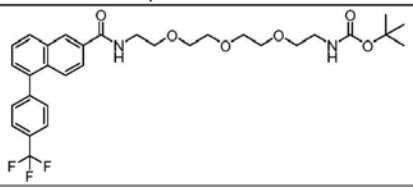
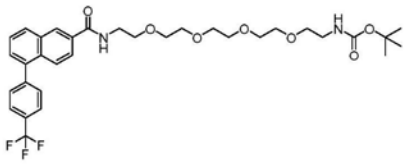
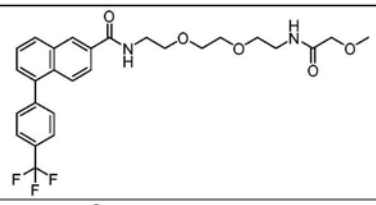
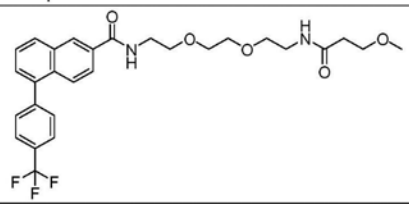
化合物编号	结构	名称
36		7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
37		N-异丙基-8-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
38		7-乙炔基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
39		N-异丙基-7-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
40		N-(2-(2-(2-乙酰胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
41		N-异丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
42		N-异丙基-7-(甲基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

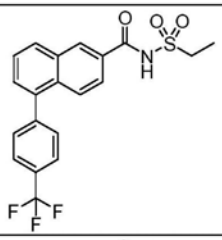
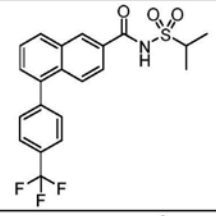
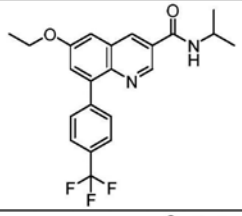
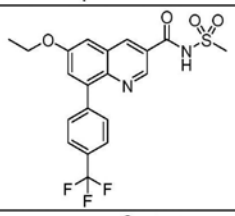
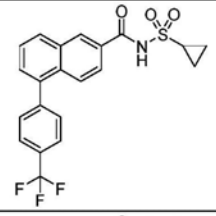
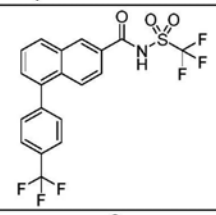
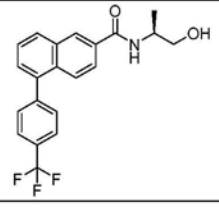
化合物编号	结构	名称
43		7-环丙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
44		7-氨基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
45		N-异丙基-7-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
46		N-异丙基-7-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
47		7-乙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
48		7-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
49		(2-(2-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

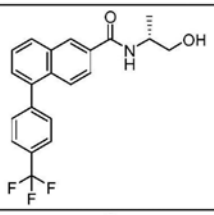
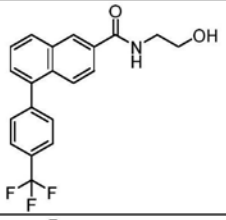
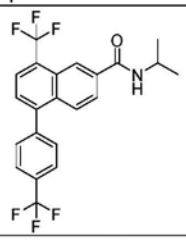
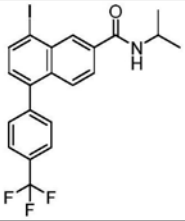
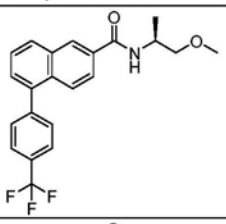
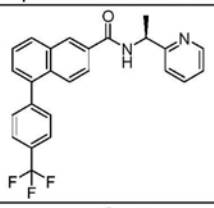
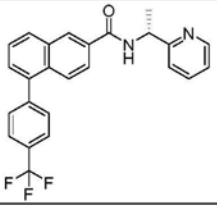
化合物编号	结构	名称
50		N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
51		N-异丙基-7-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
52		N-异丙基-7-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
53		N-异丙基-7-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
54		N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
55		N-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
56		N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

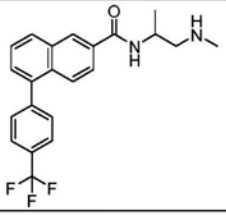
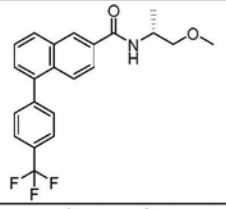
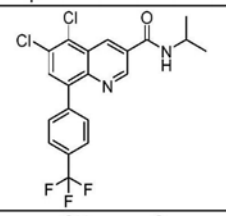
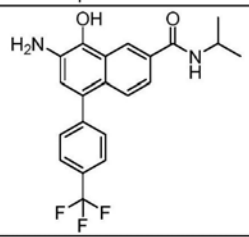
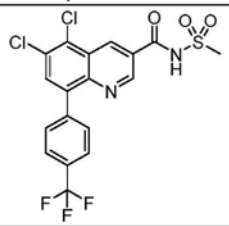
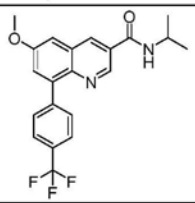
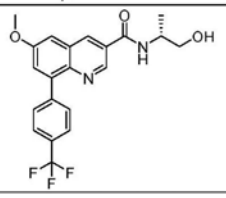
化合物编号	结构	名称
57		N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
58		N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
59		(S)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
60		(R)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
61		N-(1-氟-3-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
62		N-(1,3-二氟丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
63		2-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺

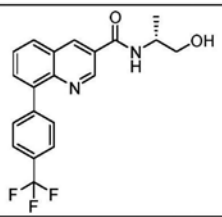
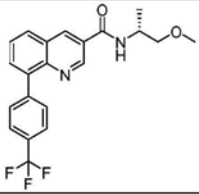
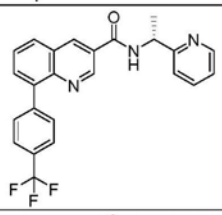
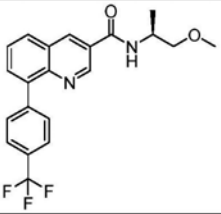
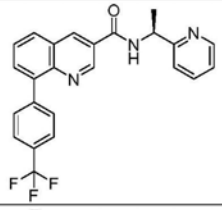
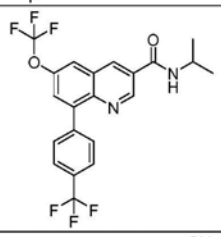
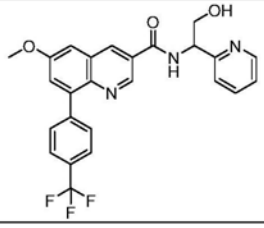
化合物编号	结构	名称
64		(S)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
65		(R)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
66		(S)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
67		(R)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
68		N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺
69		(S)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
70		(R)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

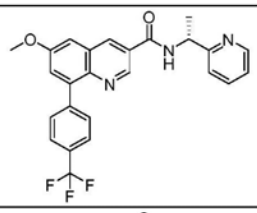
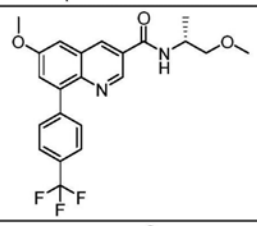
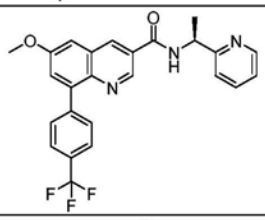
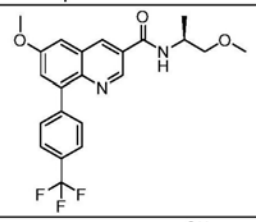
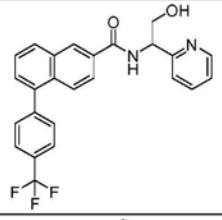
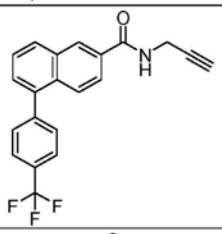
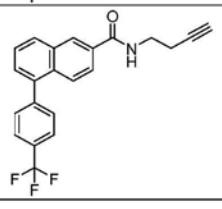
化合物编号	结构	名称
71		N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噁唑-8-甲酰胺
72		5,6-二氟-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
73		5,6-二氟-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
74		(1-氧代-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯
75		(1-氧代-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)-5,8,11,14-四氧杂-2-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酸叔丁酯
76		N-(4-氧代-2,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
77		N-(5-氧代-2,9,12-三氧杂-6-氮杂十四烷-14-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

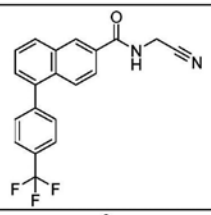
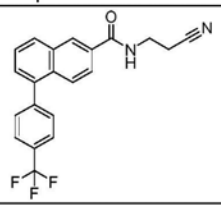
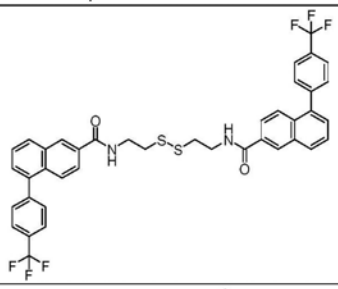
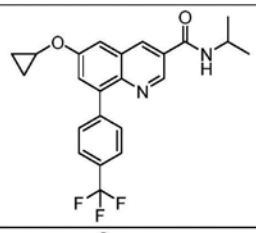
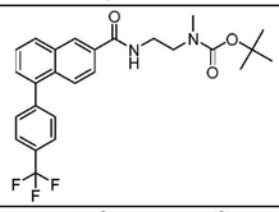
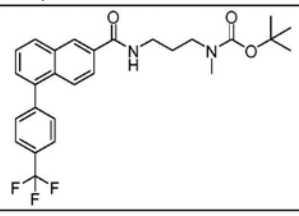
化合物编号	结构	名称
78		N-(乙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
79		N-(异丙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
80		6-乙氧基-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
81		6-乙氧基-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
82		N-(环丙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
83		5-(4-(三氟甲基)苯基)-N-((三氟甲基)磺酰基)-2-萘甲酰胺
84		(S)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

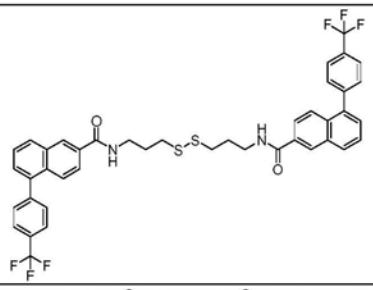
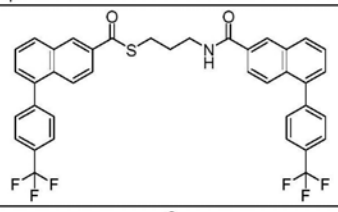
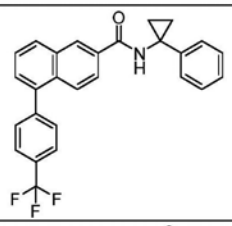
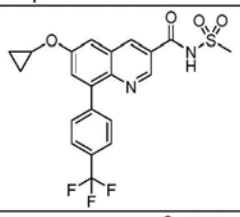
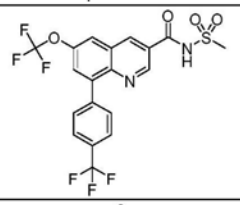
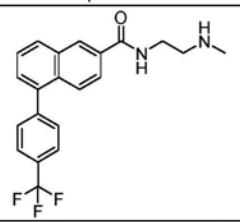
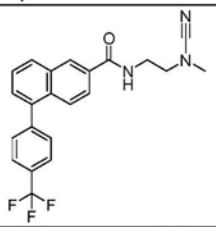
化合物编号	结构	名称
85		(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
86		N-(2-羟基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
87		N-异丙基-8-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
88		8-碘-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
89		(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
90		(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
91		(R)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

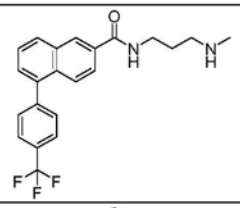
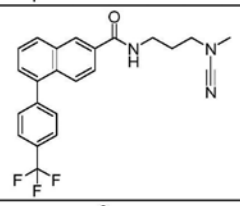
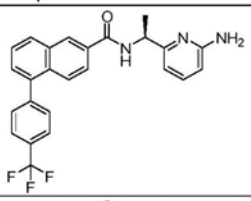
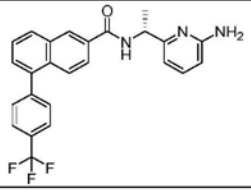
化合物编号	结构	名称
92		N-(1-(甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
93		(R)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
94		5,6-二氯-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
95		7-氨基-8-羟基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
96		5,6-二氯-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
97		*N*-异丙基-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
98		*N*-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
99		(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
100		(*R*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
101		(*R*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
102		(*S*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
103		(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
104		*N*-异丙基-6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
105		*N*-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
106		6-甲氧基-*N*-[(1*R*)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
107		6-甲氧基-*N*-[(1*R*)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
108		6-甲氧基-*N*-[(1*S*)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
109		6-甲氧基-*N*-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
110		N-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
111		N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
112		N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

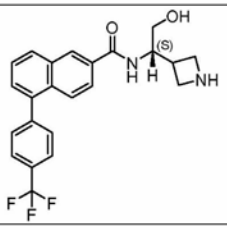
化合物编号	结构	名称
113		N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
114		N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
115		N,N'-(二硫烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)
116		6-环丙氧基-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
117		甲基(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯
118		甲基(3-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

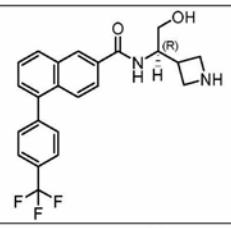
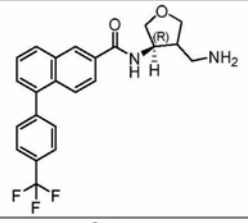
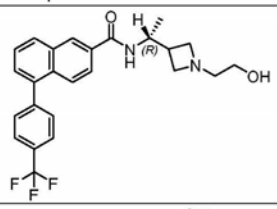
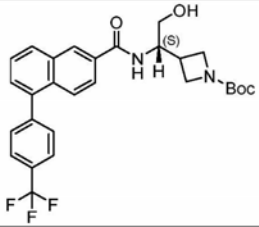
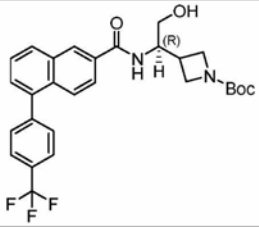
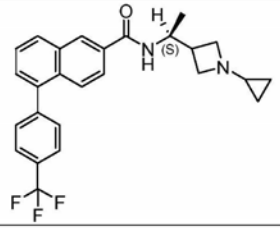
化合物编号	结构	名称
119		N,N'-(二硫烷二基双(丙烷-3,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)
120		S-(3-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基) 5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-硫代甲酸酯
121		N-(1-苯基环丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
122		6-环丙氧基-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
123		N-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲氧基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
124		N-(2-(甲基氨基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
125		N-(2-(N-甲基氰胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

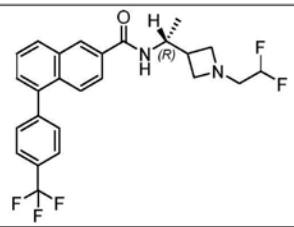
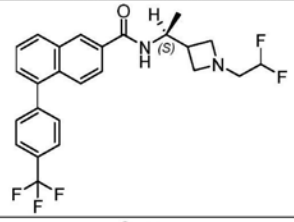
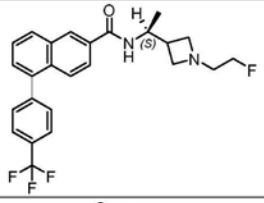
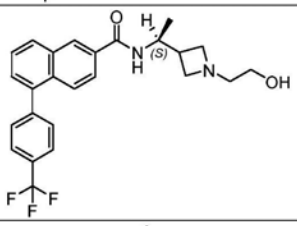
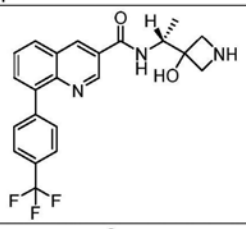
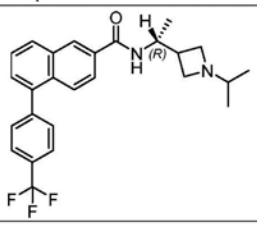
化合物编号	结构	名称
126		N-(3-(甲基氨基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
127		N-(3-(N-甲基氰胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
128		(S)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
129		(R)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

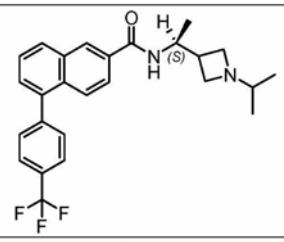
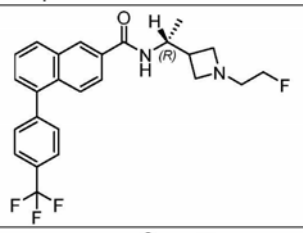
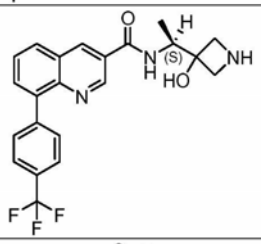
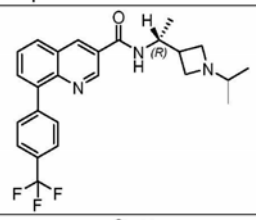
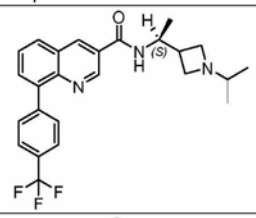
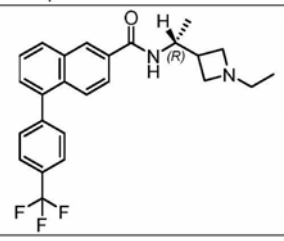
[0132] 在另一方面，本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物，其中该化合物是来自表2的化合物，或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

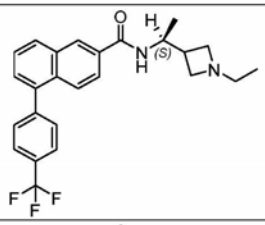
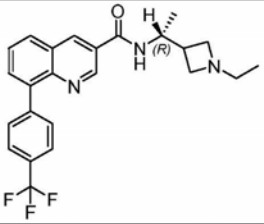
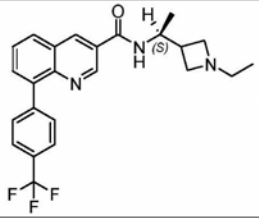
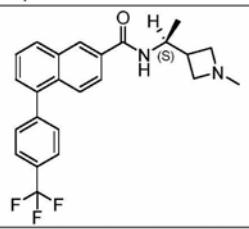
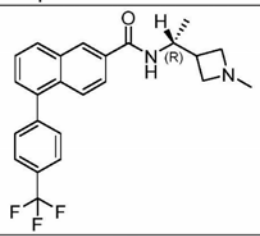
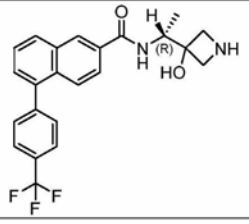
表2

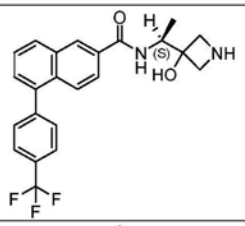
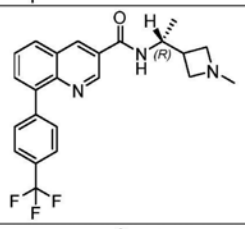
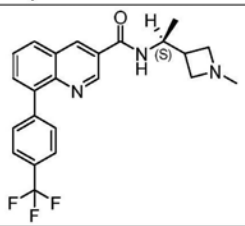
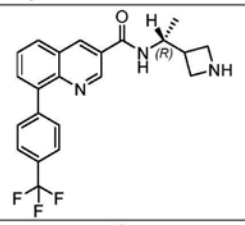
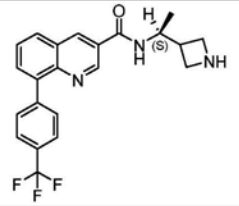
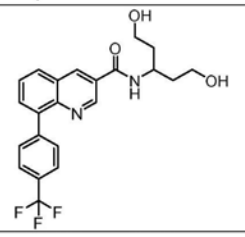
化合物编号	结构	名称
130		*N*-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

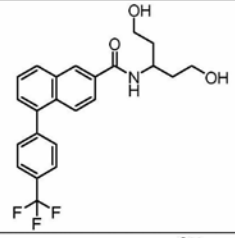
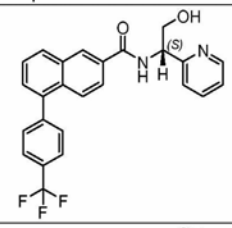
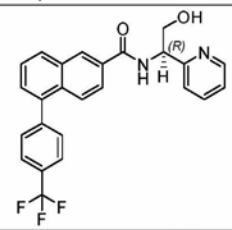
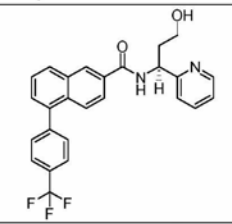
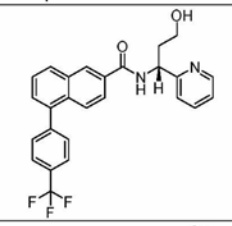
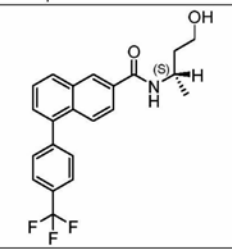
化合物编号	结构	名称
131		*N*-[(1R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
132		*N*-[(3R)-4-(氨基甲基)四氢呋喃-3-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
133		(R)-*N*-(1-(1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
134		3-[(1S)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基] 氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
135		3-[(1R)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基] 氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
136		N-[(1S)-1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

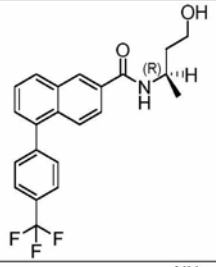
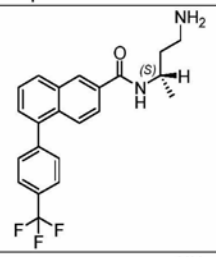
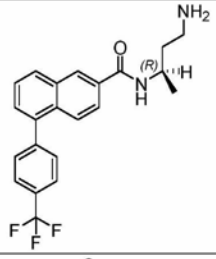
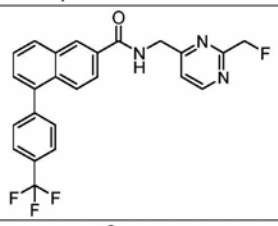
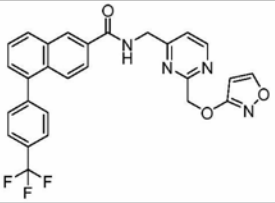
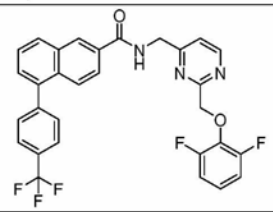
化合物编号	结构	名称
137		(*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
138		N-[(1S)-1-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
139		N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
140		N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
141		(R)-*N*-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
142		N-[(1R)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

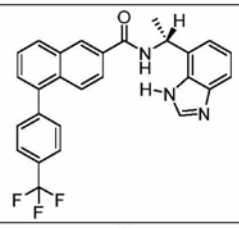
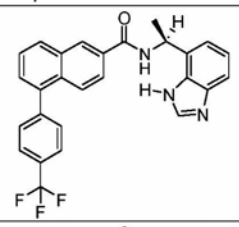
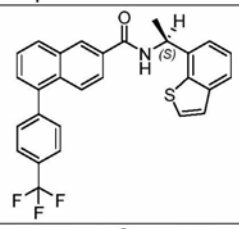
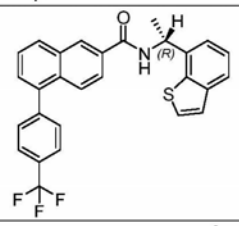
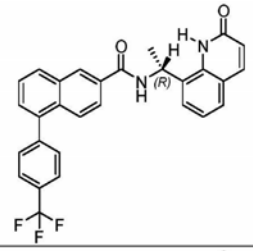
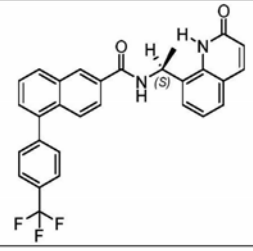
化合物编号	结构	名称
143		*N*-[(1*S*)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
144		(*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
145		N-[(1S)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
146		*N*-[(1*R*)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
147		*N*-[(1*S*)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
148		*N*-[(1*R*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

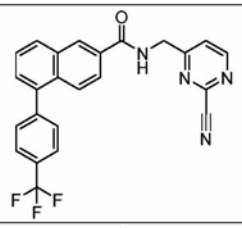
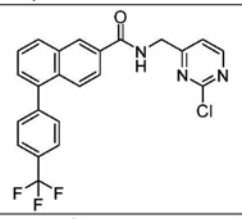
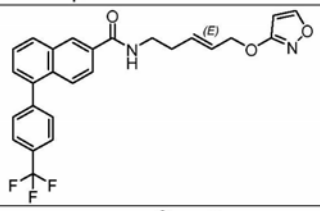
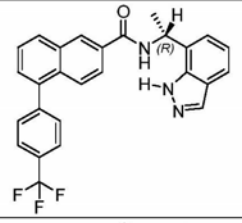
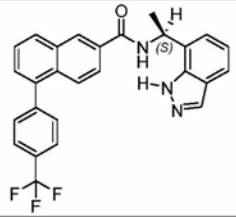
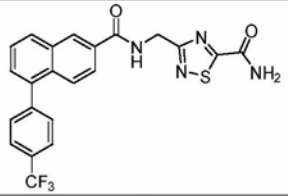
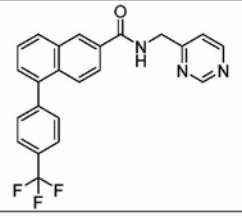
化合物编号	结构	名称
149		*N*-[(1*S*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
150		*N*-[(1*R*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
151		*N*-[(1*S*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
152		N-[(1S)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
153		N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
154		(R)-*N*-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

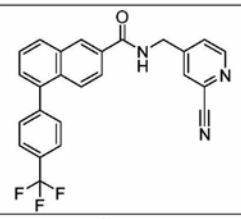
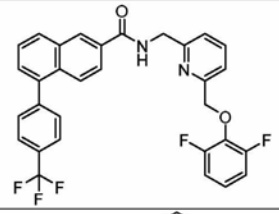
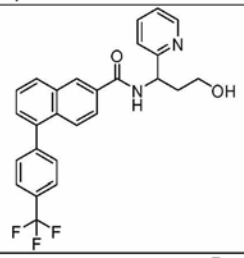
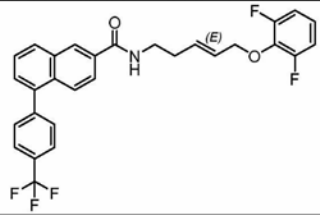
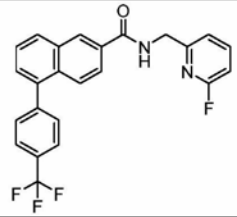
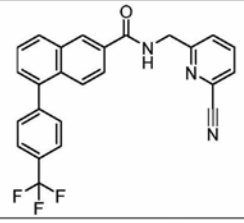
化合物编号	结构	名称
155		(S)-*N*-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
156		*N*-[(1*R*)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
157		*N*-[(1*S*)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
158		*N*-[(1*R*)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
159		*N*-[(1*S*)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
160		*N*-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

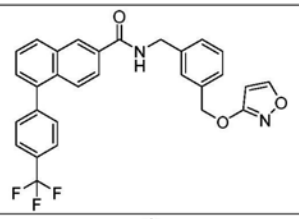
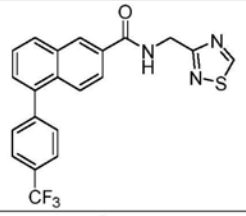
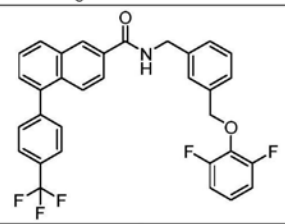
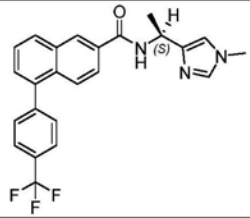
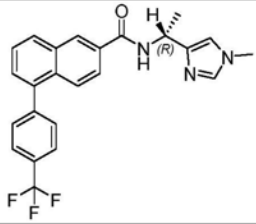
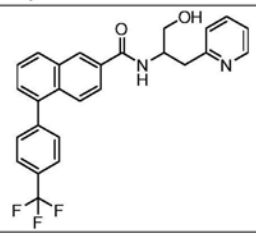
化合物编号	结构	名称
161		*N*-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
162		N-[(1S)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
163		N-[(1R)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
164		(*S*)-*N*-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
165		(*R*)-*N*-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
166		N-[(1S)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

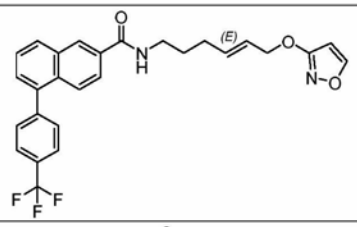
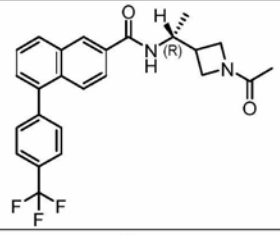
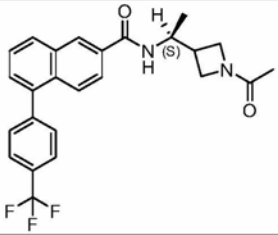
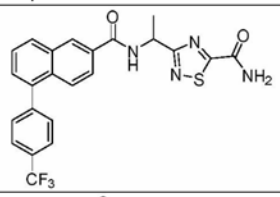
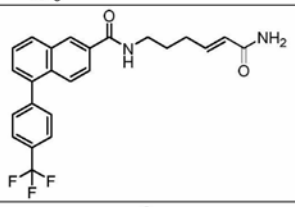
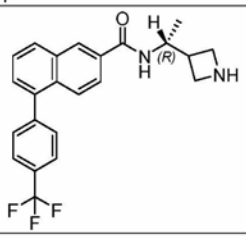
化合物编号	结构	名称
167		N-[(1R)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
168		(*S*)-*N*-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
169		(*R*)-*N*-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
170		*N*-((2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
171		*N*-((2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
172		N-((2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

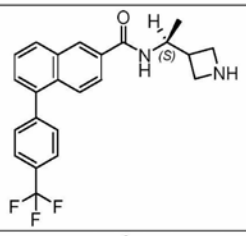
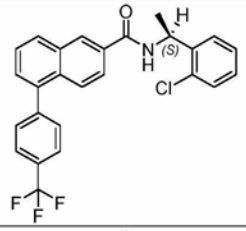
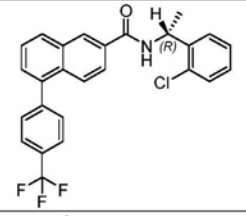
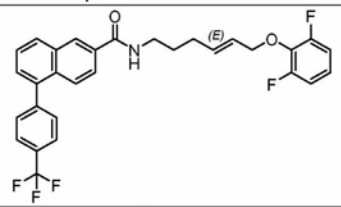
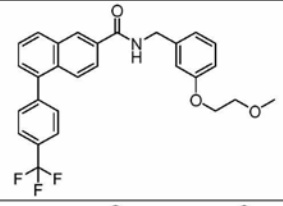
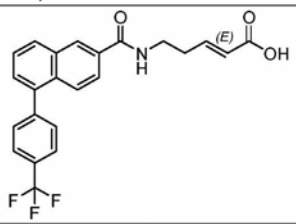
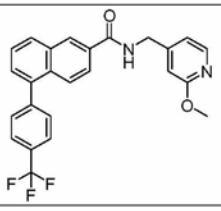
化合物编号	结构	名称
173		N-[(1R)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
174		N-[(1S)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
175		*N*-[(*1S*)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
176		*N*-[(*1R*)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
177		N-[(1R)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
178		N-[(1S)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

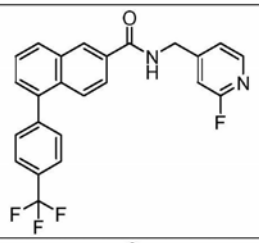
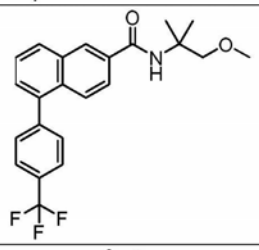
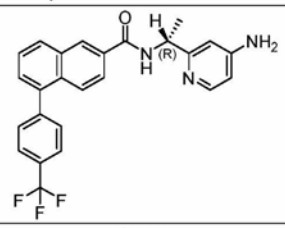
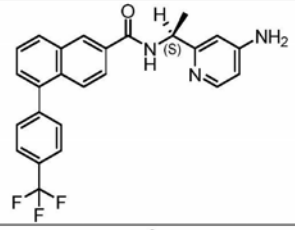
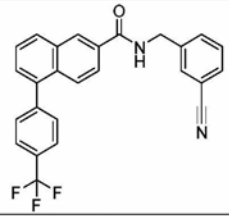
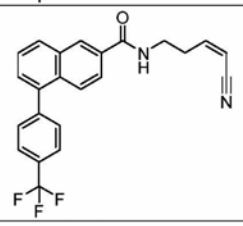
化合物编号	结构	名称
179		*N*-((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
180		*N*-((2-氯嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
181		*N*-[(E)-5-异噁唑-3-基氧基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
182		N-[(1R)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
183		N-[(1S)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
184		3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺
185		N-(嘧啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

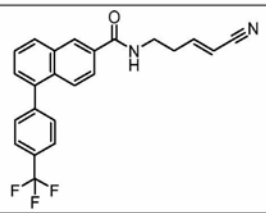
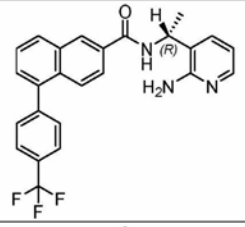
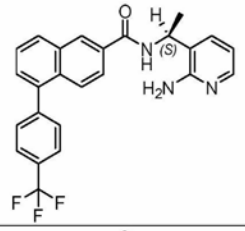
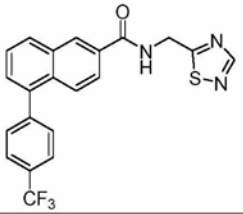
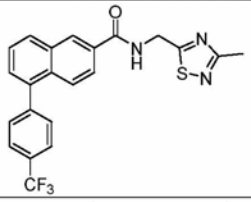
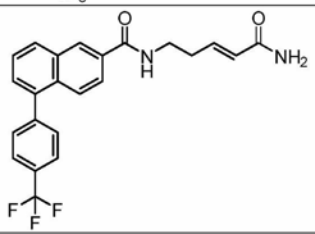
化合物编号	结构	名称
186		N-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
187		N-((6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
188		N-[3-羟基-1-(2-吡啶基)丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
189		*N*-[(*E*)-5-(2,6-二氟苯氧基)戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
190		N-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
191		N-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

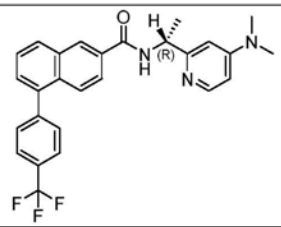
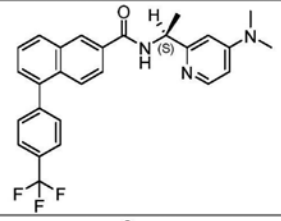
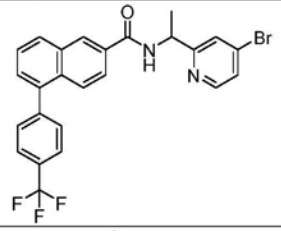
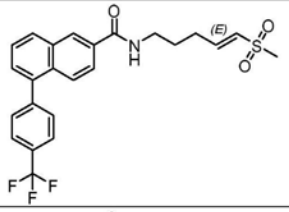
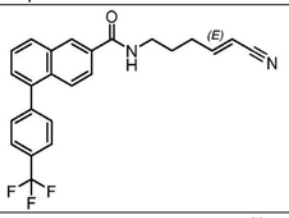
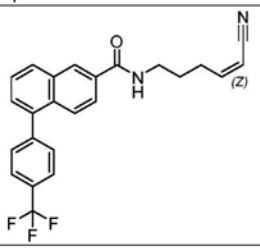
化合物编号	结构	名称
192		N-(3-((异噁唑-3-基氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
193		*N*-((1,2,4-噻二唑-3-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
194		N-(3-((2,6-二氟苯氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
195		(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
196		(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
197		N-(1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

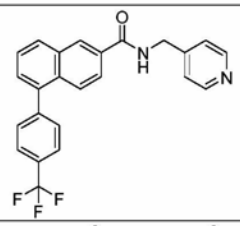
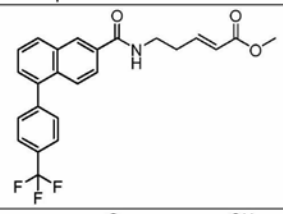
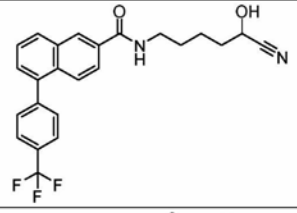
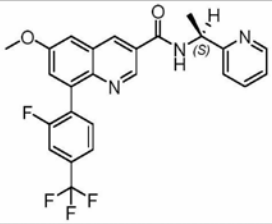
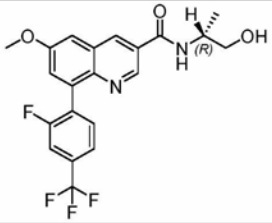
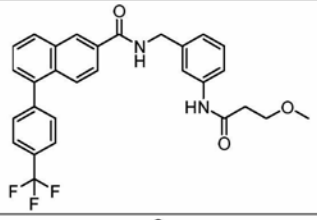
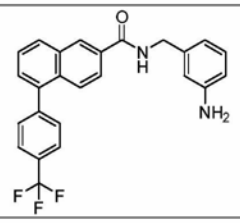
化合物编号	结构	名称
198		*N*-[(*E*)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
199		(R)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
200		(S)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
201		3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺
202		*N*-[(*E*)-6-氨基-6-氧代-己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
203		(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

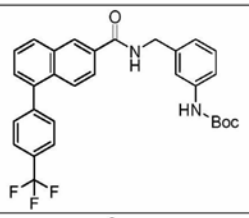
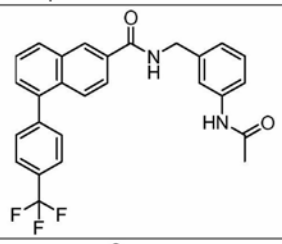
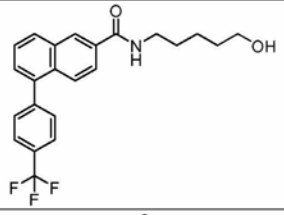
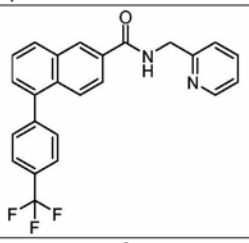
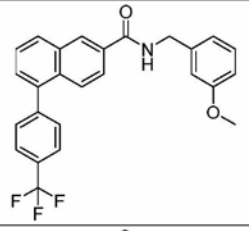
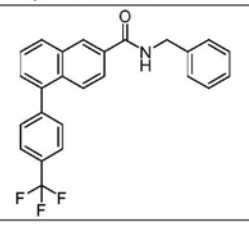
化合物编号	结构	名称
204		(S)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
205		(S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
206		(R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
207		*N*-[(*E*)-6-(2,6-二氟苯氧基)己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
208		N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
209		(*E*)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸
210		N-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

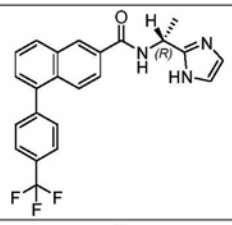
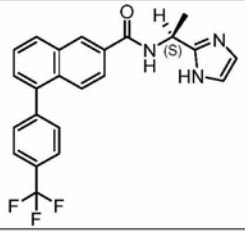
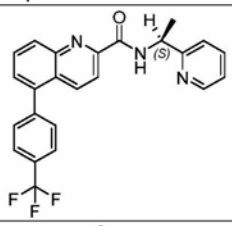
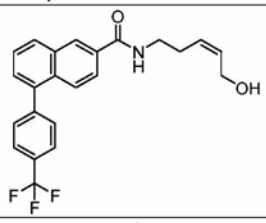
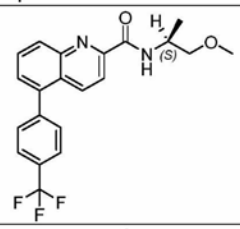
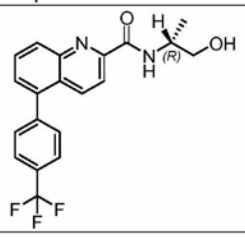
化合物编号	结构	名称
211		N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
212		*N*-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
213		(R)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
214		(S)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
215		N-(3-氰基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
216		*N*-[(*Z*)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

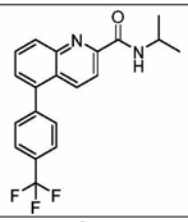
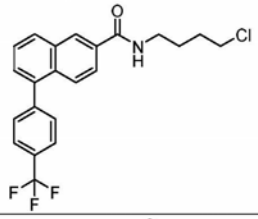
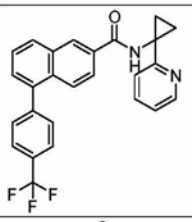
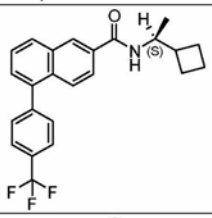
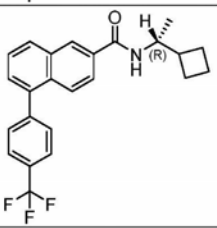
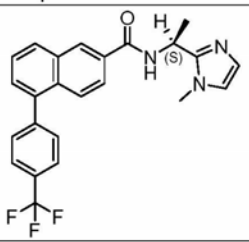
化合物编号	结构	名称
217		*N*-[(*E*)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
218		(R)-*N*-[1-(2-氨基-3-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
219		(S)-N-(1-(2-氨基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
220		*N*-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
221		*N*-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
222		N-[(E)-5-氨基-5-氧代-戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

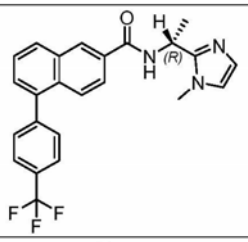
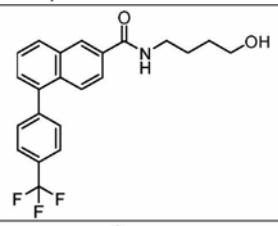
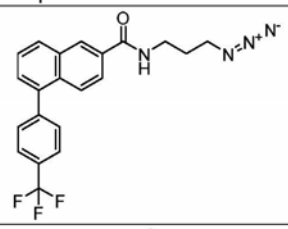
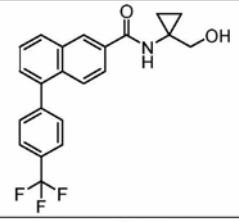
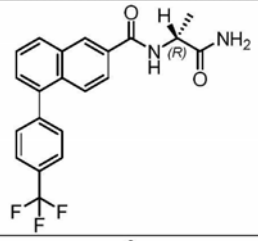
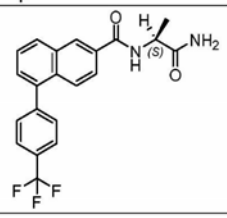
化合物编号	结构	名称
223		(R)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
224		(S)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
225		N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
226		*N*-[(*E*)-5-甲基磺酰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
227		N-[(E)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
228		*N*-[(Z)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

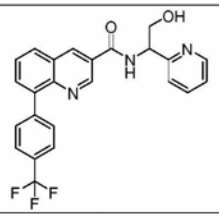
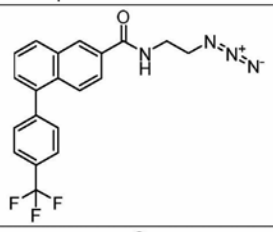
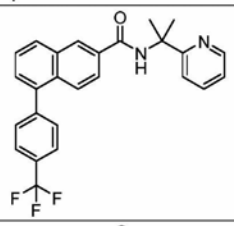
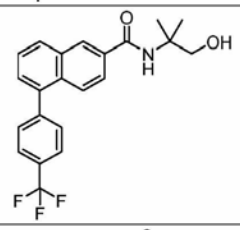
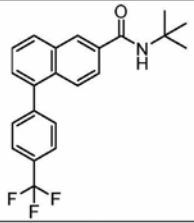
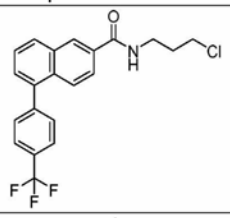
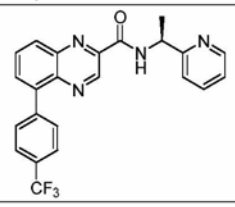
化合物编号	结构	名称
229		N-(吡啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
230		(E)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸甲酯
231		N-(5-氰基-5-羟基-戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
232		(*S*)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)喹啉-3-甲酰胺
233		(*R*)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
234		N-(3-(3-甲氧基丙酰胺基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
235		N-(3-氨基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

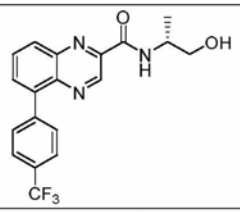
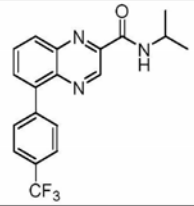
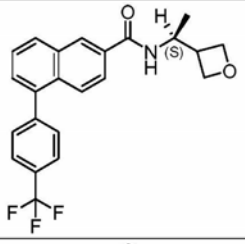
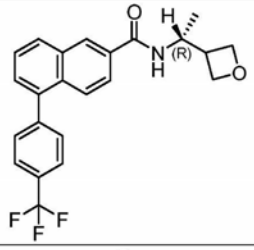
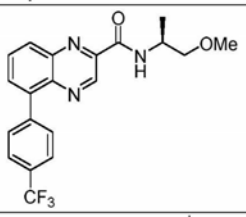
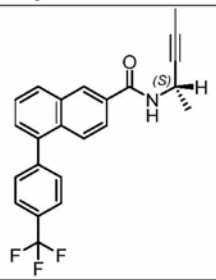
化合物编号	结构	名称
236		(3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯
237		N-(3-乙酰胺基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
238		N-(5-羟基戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
239		N-(吡啶-2-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
240		N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
241		N-苄基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

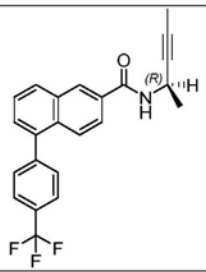
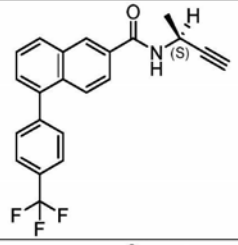
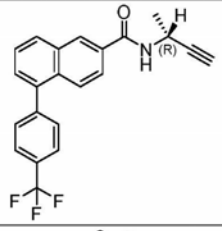
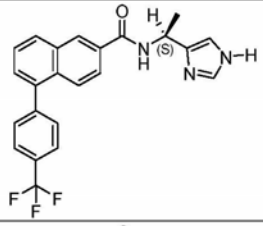
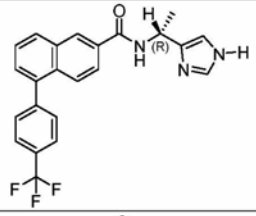
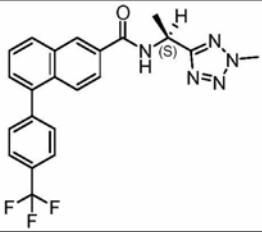
化合物编号	结构	名称
242		(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
243		(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
244		(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺
245		N-[(E)-5-羟基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
246		(*S*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺
247		(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

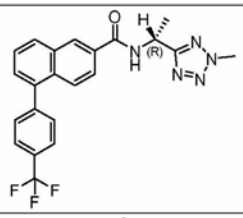
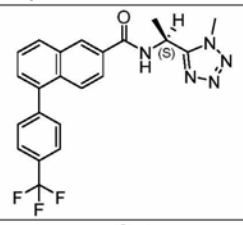
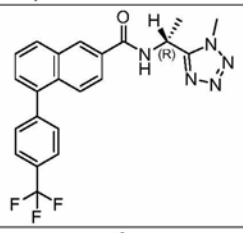
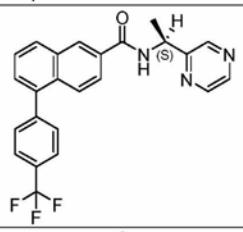
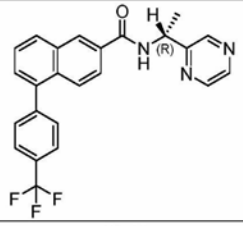
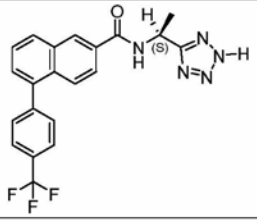
化合物编号	结构	名称
248		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺
249		*N*-(4-氯丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
250		N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
251		(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
252		(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
253		(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

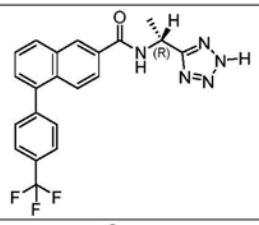
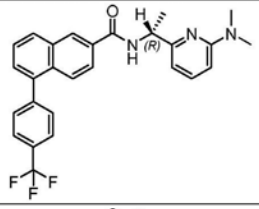
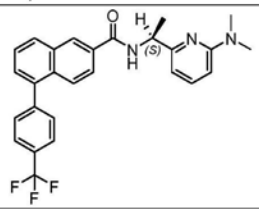
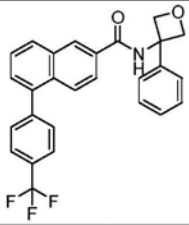
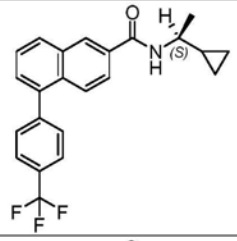
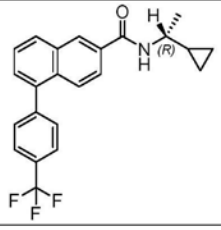
化合物编号	结构	名称
254		(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
255		*N*-(4-羟基丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
256		*N*-(3-叠氮基丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
257		*N*-(1-(羟基甲基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
258		(R)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
259		(S)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

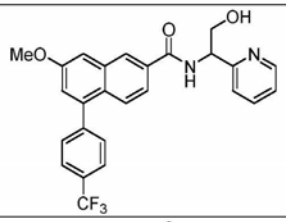
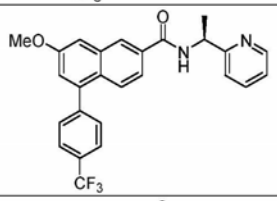
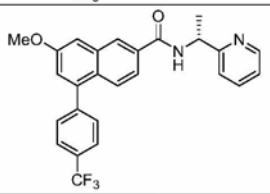
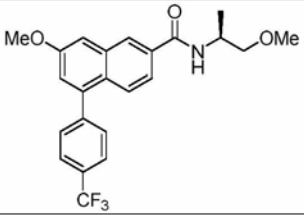
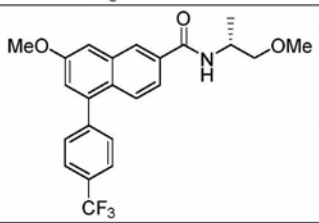
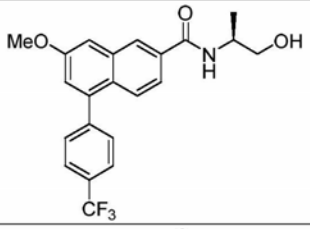
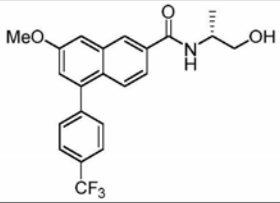
化合物编号	结构	名称
260		N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
261		*N*-(2-叠氮基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
262		*N*-(2-(吡啶-2-基) 丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
263		*N*-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
264		*N*-(叔丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
265		*N*-(3-氯丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
266		(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

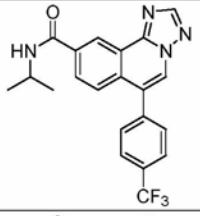
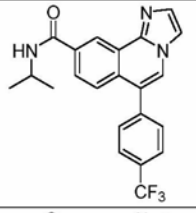
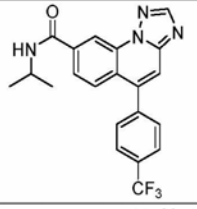
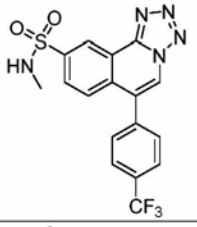
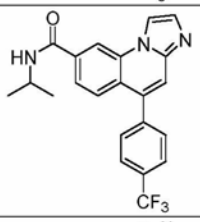
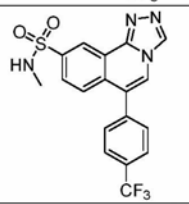
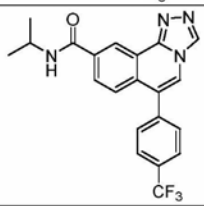
化合物编号	结构	名称
267		(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
268		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
269		(S)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
270		(R)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
271		(*S*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺
272		(S)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

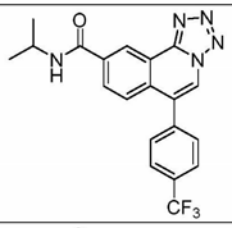
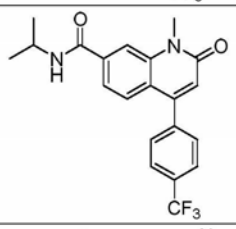
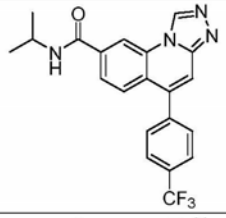
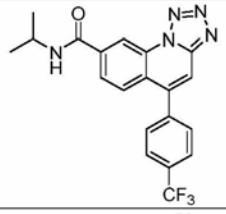
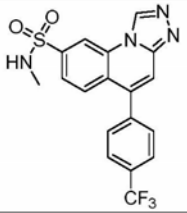
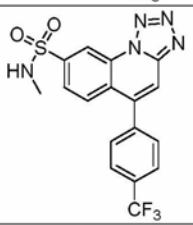
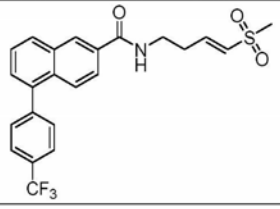
化合物编号	结构	名称
273		(R)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
274		(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
275		(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
276		(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
277		(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
278		(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

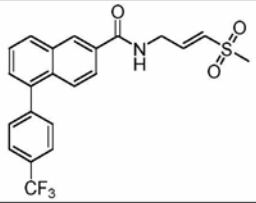
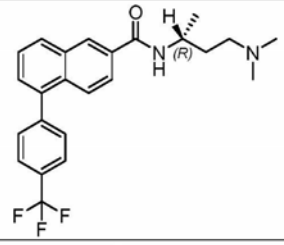
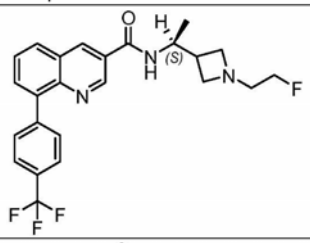
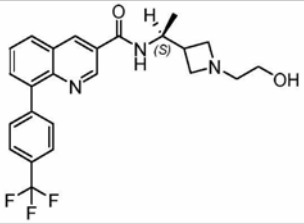
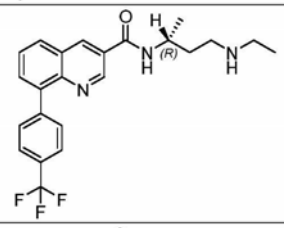
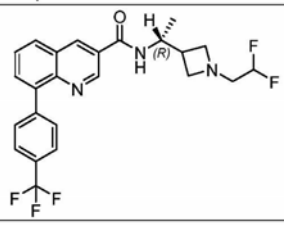
化合物编号	结构	名称
279		(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
280		(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
281		(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
282		(S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
283		(R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
284		(S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

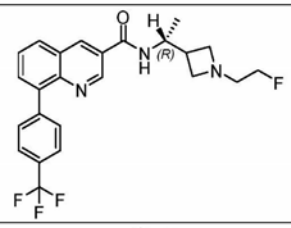
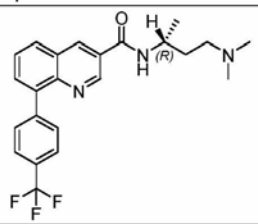
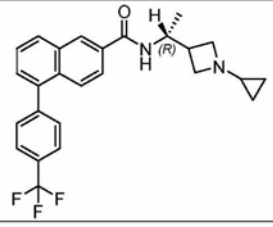
化合物编号	结构	名称
285		(R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
286		(R)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
287		(S)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
288		N-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
289		(S)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
290		(R)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

化合物编号	结构	名称
291		*N*-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
292		(*S*)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
293		(*R*)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
294		(*S*)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
295		(*R*)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
296		(*S*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
297		(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

化合物编号	结构	名称
298		*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺
299		*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酰胺
300		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺
301		*N*-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-磺酰胺
302		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酰胺
303		*N*-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-磺酰胺
304		*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酰胺

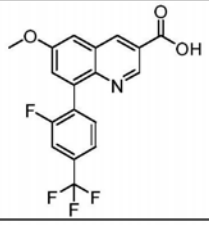
化合物编号	结构	名称
305		*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺
306		*N*-异丙基-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酰胺
307		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺
308		*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺
309		*N*-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-磺酰胺
310		*N*-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-磺酰胺
311		(*E*)-*N*-(4-(甲基磺酰基)丁-3-烯-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

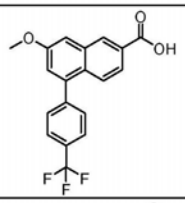
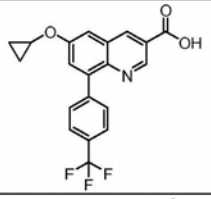
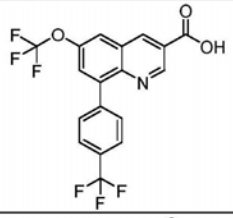
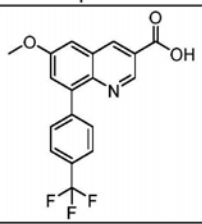
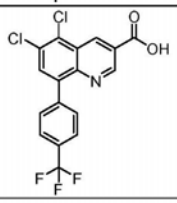
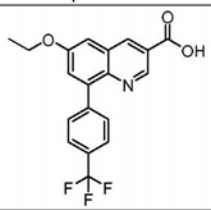
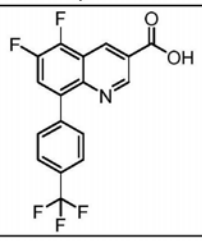
化合物编号	结构	名称
312		(*E*)-*N*-(3-(甲基磺酰基)烯丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺
313		*N*-[(1*R*)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺
314		N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
315		N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
316		*N*-[(1*R*)-3-(乙基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
317		(*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

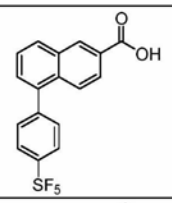
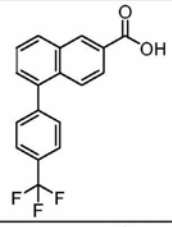
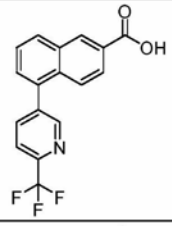
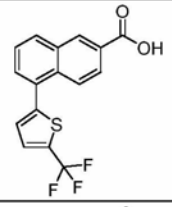
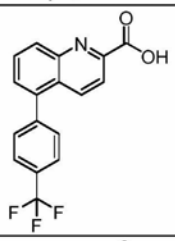
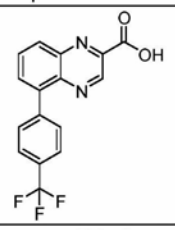
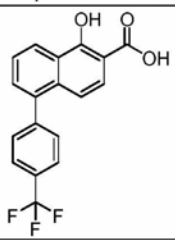
化合物编号	结构	名称
318		(*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺
319		*N*-[(1*R*)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺
320		(R)-*N*-(1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

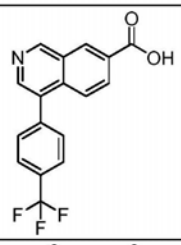
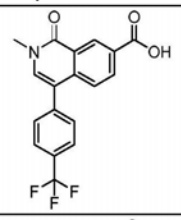
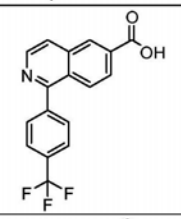
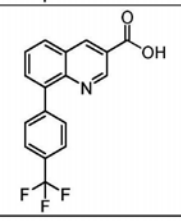
[0133] 在另一方面,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物,其中该化合物是来自表3的化合物,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

表3

化合物编号	结构	名称
321		8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸

化合物编号	结构	名称
322		7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸
323		6-环丙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸
324		6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基) 苯基] 喹啉-3-甲酸
325		6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸
326		5,6-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸
327		6-乙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸
328		5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

化合物编号	结构	名称
329		5-[4-(五氟-硫基)苯基]萘-2-甲酸
330		5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸
331		5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-萘甲酸
332		5-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]萘-2-甲酸
333		5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酸
334		5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸
335		1-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸

化合物编号	结构	名称
336		4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸
337		2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酸
338		1-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-6-甲酸
339		8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

化合物的制备

[0134] 在本文所述的反应中使用的化合物根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购获得的化学品”获自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0135] 本领域普通技术人员已知的方法通过各种参考书和数据库来确定。详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供参考的合适的参考

书籍和论文包括,例如,"Synthetic Organic Chemistry",John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure",第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供参考的其他合适的参考书籍和论文包括,例如,Fuhrhop,J.和Penzlin G."Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials",第二次修订增补版(Second,Revised and Enlarged Edition)(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V."Organic Chemistry,An Intermediate Text"(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations"第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J."Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure"第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编者)"Modern Carbonyl Chemistry"(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S."Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G."Organic Chemistry"第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,"Intermediate Organic Chemistry"第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;"Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia"(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley&Sons,超过55卷;以及"Chemistry of Functional Groups"John Wiley&Sons,73卷。

[0136] 在一些情况下,特定的和类似的反应物通过由美国化学学会(American Chemical Society)的化学文摘服务(Chemical Abstract Service)编制的已知化学品索引来确定,该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库(联系美国化学学会(Washington,D.C)以获得更多细节)获得。目录中的已知但不可商购获得的化学品由定制化学合成室(houses)制备,其中许多标准化学供应室(例如,上文列出的那些)提供定制合成服务。针对本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth"Handbook of Pharmaceutical Salts",Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0137] 在一些实施方案中,本文公开的化合物如实施例部分所述制备。

本文公开的化合物的其他形式

异构体

[0138] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有的顺式、反式、顺、反、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的通式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构

型存在。本文所述的化合物包括所有的非对映异构、对映异构和差向异构形式，及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中，由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中，通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物，分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体，从而将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中，本文公开了可分离的复合物(例如，结晶非对映异构体盐)。在一些实施方案中，非对映异构体具有不同的物理性质(例如，熔点、沸点、溶解度、反应性等)并通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中，非对映异构体通过手性色谱法，或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中，随后通过不会导致外消旋化的任何实用手段，连同拆分剂一起回收光学纯的对映异构体。

标记的化合物

[0139] 在一些实施方案中，本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类同位素标记的化合物治疗疾病的方法。因此，在一些实施方案中，本文公开的化合物包括同位素标记的化合物，除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子所替代外，该同位素标记的化合物与本文所列举的那些化合物相同。在一些实施方案中，掺入本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，诸如分别为^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。含有以上提到的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述化合物及其代谢物、药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物均在本公开的范围内。某些同位素标记的化合物，例如其中掺入了放射性同位素如^{3}H和^{14}C的那些化合物在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。氚(即^{3}H)和碳-14(即，^{14}C)同位素由于其易于制备和可检测性而是特别优选的。此外，由于更好的代谢稳定性，例如，延长的体内半衰期或降低的剂量需求，使得用重同位素(如氘，即^{2}H)取代产生了某些治疗优势。在一些实施方案中，通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0140] 在一些实施方案中，本文所述的化合物通过其他手段进行标记，该手段包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

药学上可接受的盐

[0141] 在一些实施方案中，本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0142] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有酸性或碱性基团，因此与一些无机或有机碱以及无机和有机酸中的任意碱或酸反应，以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中，这些盐在本公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或通过使处于游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

溶剂化物

[0143] 在一些实施方案中，本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本公开提供了通过施

用此类溶剂化物治疗疾病的方法。本公开进一步提供了通过以药物组合物的形式施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。

[0144] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且在一些实施方案中，溶剂化物在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物，或者当溶剂为醇时形成醇化物。在一些实施方案中，本文所述化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言，本文所述化合物的水合物通过采用包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂，从水性/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备。在一些实施方案中，本文提供的化合物以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常，对于本文提供的化合物和方法而言，溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

前药

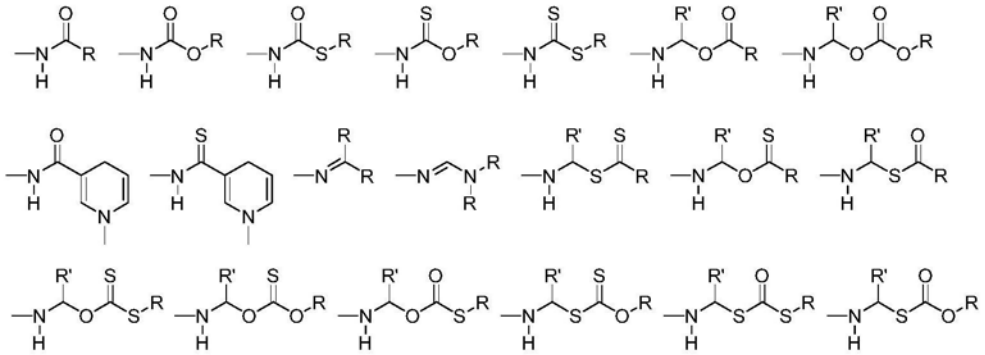
[0145] 在一些实施方案中，本文描述的化合物以前药形式存在。本公开提供了通过施用这类前药来治疗疾病的方法。本公开还提供了通过以药物组合物形式施用这类前药来治疗疾病的方法。

[0146] 在一些实施方案中，前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如，两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价连接至本公开的化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸，还包括4-羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸(cirtulline)、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。在其他实施方案中，前药包括其中核酸残基或两个或更多个(例如，两个、三个或四个)核酸残基的寡核苷酸与本公开的化合物共价连接的化合物。

[0147] 本文所述化合物的药学上可接受的前药包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、金属盐和磺酸酯。在一些实施方案中，具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物被转化为前药。例如，游离羧基被衍生为酰胺或烷基酯。在某些情况下，所有这些前药部分都包含基团，包括但不限于醚、胺和羧酸官能团。

[0148] 羟基前药包括酯，例如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磺酸酯、硫酸酯和含二硫化物的酯、醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧羰基，如Advanced Drug Delivery Reviews 1996,19,115中所概述的。

[0149] 胺衍生的前药包括但不限于以下基团和基团的组合：



以及磺酰胺类和膦酰胺类。

[0150] 在某些情况下,任何芳环部分上的位点易发生各种代谢反应,因此在芳环结构上引入适当的取代基能减少、最小化或消除该代谢途径。

代谢物

[0151] 在一些实施方案中,本文所述的化合物易受多种代谢反应的影响。因此,在一些实施方案中,向结构中引入合适的取代基将减少、最小化或消除代谢途径。在特定的实施方案中,仅举例而言,用于减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适的取代基为卤素或烷基。

[0152] 在另外的或进一步的实施方案中,本文所述的化合物在施用于有需要的生物体时被代谢以产生代谢物,该代谢物随后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

药物组合物

[0153] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文中也为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂,或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中描述的标准药学实践而选择的,该文献的公开内容通过引用整体并入本文。

[0154] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果该载体与该组合物的其他成分相容并且对该组合物的接受者(即,受试者)无害,则该载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0155] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的载体和式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0156] 另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的载体和式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(V)、式(Va)或式(Vb)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物组成的药物组合物。

[0157] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的掺杂中间体或副产物。

[0158] 这些制剂包括适于口服、直肠、局部、颊部、肠胃外(例如,皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、直肠、阴道或气雾剂给药的制剂,但在任何给定情况下最合适的给药形式将取决于正在治疗的病况的程度和严重性以及所使用的具体化合物的性质。例如,公开的组合物被配制成单位剂量和/或配制用于口服或皮下给药。

[0159] 在一些情况下,示例性的药物组合物以药物制品的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式使用,其中包含作为活性成分的、与适于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合的一种或多种公开的化合物。在一些实施方案中,该活性成分与例如通常无毒的、药学上可接受的载体复合,其用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳剂、悬浮液以及适合应用的其他任何形式。药物组合物内包含其量足以对疾病的过程或状况产生期望的效果的活性目标化合物。

[0160] 在一些情况下，为了制备固体组合物如片剂，将主要的活性成分与药物载体(例如常规的片剂成分，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)和其他药物稀释剂(例如水)混合，以形成包含公开的化合物或其无毒的药学上可接受的盐或无毒性药学上可接受的溶剂化物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀时，意指将活性成分均匀地分散在整个组合物中，以使该组合物容易地细分成等效的单位剂型，如片剂、丸剂和胶囊。

[0161] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末、颗粒等)中，本发明的组合物与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下任何物质相混合：(1)填充剂或增充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2)粘合剂，例如，羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3)保湿剂，如甘油；(4)崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5)溶解阻滞剂，如石蜡；(6)吸收加速剂，如季铵化合物；(7)润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8)吸收剂，如高岭土和膨润土；(9)润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和(10)着色剂。在一些实施方案中，在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该组合物还包含缓冲剂。还采用相似类型的固体组合物作为使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0162] 在一些情况下，片剂通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制而制成。压制的片剂使用粘合剂(例如，明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如，羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制的片剂通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的本组合物的混合物进行模制来制备。任选地对片剂和其他固体剂型如糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂进行刻痕或采用包衣和壳如药物配制领域公知的肠溶衣和其他包衣来制备。

[0163] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉剂。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了本发明的组合物之外，所述液体剂型还任选地含有本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0164] 除了本发明的组合物之外，悬浮液还任选地含有悬浮剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和失水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0165] 在一些实施方案中，用于直肠或阴道给药的制剂以栓剂呈现，其通过混合本发明的组合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体(包括，例如，可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐)来制备，且其在室温下为固体，而在体温下为液体，从而将在体腔内熔融并释放活性剂。

[0166] 本发明组合物用于经皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性成分任选地在无菌条件下与药学上可接受的载体混合，并且在一些实施方案中与需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0167] 在一些实施方案中，除本发明的组合物外，软膏、糊剂、乳膏和凝胶还含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌，或其混合物。

[0168] 在一些实施方案中，除本发明的组合物外，粉末和喷雾剂还含有赋形剂，如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。喷雾剂另外含有常规的推进剂，如氯氟烃和挥发性的未取代烃，如丁烷和丙烷。

[0169] 或者，本文公开的组合物和化合物通过气雾剂来施用。这是通过制备含有该化合物的水性气雾剂、脂质体制品或固体颗粒来实现的。可使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。在一些实施方案中，使用声波喷雾器，因为它们使得药剂暴露于剪切力(这导致包含在本发明组合物中的化合物降解)最小化。通常，通过将本发明组合物的水性溶液或悬浮液与常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气雾剂。载体和稳定剂随特定目标组合物的要求而变化，但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普郎尼克(Pluronics)或聚乙二醇)、无毒的蛋白质如血清白蛋白、失水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲液、盐、糖或糖醇。气雾剂通常由等渗溶液来制备。

[0170] 适合于肠胃外给药的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂或无菌粉末组合的本发明组合物，该无菌粉末在临使用前被重建成无菌可注射溶液或分散液，其任选地含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0171] 在药物组合物中使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)，及其合适的混合物、植物油如橄榄油，以及可注射的有机酯如油酸乙酯和环糊精。在一些实施方案中，例如，通过使用包衣材料，如卵磷脂，在分散液的情况下通过维持所需要的粒径，以及通过使用表面活性剂，保持适当的流动性。

[0172] 还涉及包含所公开的化合物和肠溶性材料及其药学上可接受的载体或赋形剂的肠溶药物制剂。肠溶性材料是指在胃的酸性环境中基本上不溶，而在特定pH的肠液中基本可溶的聚合物。小肠是胃和大肠之间的胃肠道(肠)的部分，并包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH约为5.5，空肠的pH约为6.5，而远端回肠的pH约为7.5。相应地，肠溶性材料不是可溶性的，例如，直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示例性的肠溶性材料包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素六氢邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素马来酸酯、乙酸纤维素丁酸酯、乙酸纤维素丙酸酯、甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物，天然树脂，如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂(copal collophorium)，以及几种可商购获得的肠溶分散系统(例如，Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。上述各材料的溶解性或者是已知的或者是在体外容易确定的。前述内容是可能的材料的列表，但是受益于本公开的本领

域技术人员将认识到其并不全面,并且有其他肠溶材料满足本公开的目的。

[0173] 在一些实施方案中,包含至少一种本文所述化合物的组合物的剂量根据患者(例如,人)的状况,即疾病的阶段、一般健康状态、年龄以及医学领域技术人员用来确定剂量的其他因素而不同。

[0174] 在一些情况下,药物组合物以医学领域技术人员所确定的适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的给药持续时间和频率将取决于诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和给药方法等因素。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无疾病和/或总体存活时间,或症状严重程度的减轻)的量提供组合物。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0175] 在一些实施方案中,口服剂量一般在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天一至四次或更多次。

Hippo信号传导网络

[0176] Hippo信号传导网络(也称为Salvador/Warts/Hippo(SWH)途径)是细胞增殖、死亡和分化的主要调节物。在一些实施方案中,Hippo信号传导途径的主要功能是负调节转录共激活物Yes相关蛋白(YAP)及其旁系同源物,具有PDZ结合基序的转录共激活物(TAZ;也称为WWTR1)(图1)。Hippo激酶级联通过促进YAP/TAZ的细胞质保留和降解来磷酸化并抑制YAP/TAZ,从而抑制在YAP/TAZ控制下调节的生长促进功能。在未磷酸化/去磷酸化的状态下,YAP(也称为YAP1或YAP65)与TAZ一起被转运到细胞核中,在其中它们与TEAD转录因子家族相互作用,从而上调促进增殖和迁移的基因,并抑制凋亡。在一些情况下,参与增殖、迁移和抗凋亡的这些基因的失调上调导致癌症的发展。在一些情况下,YAP/TAZ的过表达与癌症有关。

[0177] Hippo信号传导途径的其他核心成员分别包括丝氨酸/苏氨酸激酶MST1/2(果蝇中Hippo/Hpo的同源物)、Lats1/2(Warts/Wts的同源物)及其衔接蛋白Sav1(Salvador/Sav的同源物)和Mob(MOBKL1A和MOBKL1B;Mats的同源物)(图1)。通常,MST1/2激酶与支架蛋白Sav1复合,后者又磷酸化并激活Lats1/2激酶。Lats1/2也被支架蛋白Mob激活。然后,活化的Lats1/2使YAP或其旁系同源物TAZ磷酸化并失活。YAP/TAZ的磷酸化导致它们的核输出、在细胞质内的保留以及被泛素蛋白酶体系统的降解。

[0178] 在一些情况下,Lats1/2使YAP在[HXRXXS]共有基序处磷酸化。YAP包含五个[HXRXXS]共有基序,其中X表示任何氨基酸残基。在一些情况下,Lats1/2使YAP在一个或多个共有基序处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使YAP在所有五个共有基序处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2在S127氨基酸位置处磷酸化。YAP S127的磷酸化促进14-3-3蛋白结合,并导致YAP的细胞质隔离。YAP在S127位置处的突变由此破坏其与14-3-3的相互作用,随后促进核易位。

[0179] 另外的磷酸化发生在YAP的S381氨基酸位置处。YAP在S381位置处和TAZ中相应位点上的磷酸化引发这两种蛋白质由降解基序中的CK1δ/ε引起的进一步磷酸化事件,然后发出与β-TRCP E3泛素连接酶相互作用的信号,从而导致YAP的多泛素化和降解。

[0180] 在一些情况下,Lats1/2使TAZ在[HXRXXS]共有基序处磷酸化。TAZ包含四个[HXRXXS]共有基序,其中X表示任何氨基酸残基。在一些情况下,Lats1/2使TAZ在一个或多

个共有基序处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使TAZ在所有四个共有基序处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2在S89氨基酸位置处磷酸化。TAZ S89的磷酸化促进14-3-3蛋白结合,并导致TAZ的细胞质隔离。TAZ在S89位置处的突变由此破坏其与14-3-3的相互作用,随后促进核易位。

[0181] 在一些实施方案中,磷酸化的YAP/TAZ在细胞质中积累,并经历$SCF^{\beta\text{-}TRCP}$介导的泛素化和随后的蛋白酶体降解。在一些情况下,含有Skp、Cullin、F-box的复合物(SCF复合物)是包含F-box家族成员蛋白质(例如Cdc4)、Skp1(一种桥接蛋白质)和RBX1(其含有与E2-泛素缀合酶相互作用的小RING Finger域)的多蛋白质E3泛素连接酶复合物。在一些情况下,F-box家族包含超过40个成员,其中示例性成员包括含有F-box/WD重复序列的蛋白1A(FBXW1A、βTrCP1、Fbxw1、hsSlimb、plkappaBalpha-E3受体亚单位)和S期激酶相关蛋白2(SKP2)。在一些实施方案中,SCF复合物(例如$SCF^{\beta TrCP1}$)与E1泛素激活酶和E2泛素缀合酶相互作用,以催化泛素转移至YAP/TAZ底物。示例性的E1泛素激活酶包括由以下基因编码的酶:UBA1、UBA2、UBA3、UBA5、UBA5、UBA7、ATG7、NAE1和SAE1。示例性的E2泛素缀合酶包括由以下基因编码的酶:UBE2A、UBE2B、UBE2C、UBE2D1、UBE2D2、UBE2D3、UBE2E1、UBE2E2、UBE2E3、UBE2F、UBE2G1、UBE2G2、UBE2H、UBE2I、UBE2J1、UBE2J2、UBE2K、UBE2L3、UBE2L6、UBE2M、UBE2N、UBE2O、UBE2Q1、UBE2Q2、UBE2R1、UBE2R2、UBE2S、UBE2T、UBE2U、UBE2V1、UBE2V2、UBE2Z、ATG2、BIRC5和UFC1。在一些实施方案中,泛素化的YAP/TAZ进一步经历通过26S蛋白酶体的降解过程。

[0182] 在一些实施方案中,Hippo途径由几个不同家族的调节物在上游调节(图1)。在一些情况下,Hippo途径受G蛋白及其偶联受体、Crumbs复合物、MST激酶上游的调节物和粘着连接点的调节。

YAP/TAZ与TEAD的相互作用

[0183] 在一些实施方案中,未磷酸化和/或去磷酸化的YAP/TAZ在细胞核中积累。在细胞核内,YAP/TAZ与TEAD家族的转录因子(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)相互作用,以激活参与抗凋亡和增殖的基因,例如CTFG、Cyr61和FGF1。

[0184] 在一些实施方案中,本文公开的化合物调节YAP/TAZ与TEAD之间的相互作用。在一些实施方案中,本文公开的化合物与TEAD、YAP或TAZ结合,并阻止YAP/TAZ与TEAD之间的相互作用。

G-蛋白/GPCR介导的YAP/TAZ调节

[0185] 在一些实施方案中,Hippo途径由G蛋白偶联受体(GPCR)和G蛋白(也称为鸟嘌呤核苷酸结合蛋白)家族的蛋白质调节(图2)。G蛋白是通过GPCR将细胞外刺激物传递到细胞内的分子开关。在一些情况下,存在两类G蛋白:单体小GTP酶;和异三聚体G蛋白复合物。在一些情况下,后一类复合物由alpha(G_α)、beta(G_β)和gamma(G_γ)亚单位组成。在一些情况下,存在几类G_α亚单位:$G_{q/11}\alpha$、$G_{12/13}\alpha$、$G_{i/o}\alpha$(G抑制性,G其他)和$G_s\alpha$(G刺激性)。

[0186] 在一些情况下,$G_i\alpha$(G抑制性)、$G_o\alpha$(G其他)、$G_{q/11}\alpha$和$G_{12/13}\alpha$偶联的GPCR激活YAP/TAZ并促进核易位。在其他情况下,$G_s\alpha$(G刺激性)偶联的GPCR抑制YAP/TAZ活性,从而导致YAP/TAZ降解。

[0187] 在一些情况下,$G_i\alpha$(G抑制性)、$G_o\alpha$(G其他)、$G_{q/11}\alpha$和$G_{12/13}\alpha$偶联的GPCR通过抑制Lats1/2活性激活YAP/TAZ。相比之下,$G_s\alpha$在一些实施方案中诱导Lats1/2活性,从而促进

YAP/TAZ降解。

G_q家族

[0188] $G_q\alpha$(也称为$G_{q/11}$蛋白)参与肌醇三磷酸(IP_3)信号转导途径以及通过激活磷脂酶C(PLC)从细胞内储存中的钙(Ca^{2+})释放。活化的PLC将磷脂酰肌醇4,5-双磷酸(PIP_2)水解为二酰基甘油(DAG)和IP_3。在一些情况下,对于肌细胞,IP_3然后通过细胞质扩散到ER或肌质网(SR)中,然后与肌醇三磷酸受体(InsP3R)结合,后者是Ca^{2+}通道。在一些情况下,该结合触发Ca^{2+}通道的开放,从而增加Ca^{2+}向细胞质中的释放。

[0189] 在一些实施方案中,与$G_q\alpha$相互作用的GPCR包括但不限于5-羟基色胺受体(5-HT受体)类型5-HT_2和5-HT_3;α-1肾上腺素能受体;血管升压素1型受体1A和IB;1型血管紧张素II受体;降钙素受体;组胺H1受体;代谢型谷氨酸受体,I组;毒蕈碱受体M_1、M_3和M_5;以及痕量胺相关受体1。

[0190] 在一些情况下,存在几种类型的$G_q\alpha$:G_q、$G_{q/11}$、$G_{q/14}$和$G_{q/15}$。G_q蛋白由GNAQ编码。$G_{q/11}$由GNA11编码。$G_{q/14}$由GNA14编码。$G_{q/15}$由GNA15编码。

[0191] 在一些情况下,$G_q\alpha$基因的突变或修饰与癌症相关。实际上,研究表明,$G_q\alpha$中的突变促进葡萄膜黑素瘤(UM)的肿瘤发生。在一些情况下,已检测到约80%的UM病例在GNAQ和/或GNA11中含有突变。

[0192] 在一些情况下,$G_q\alpha$基因的突变或修饰与先天性疾病相关。在一些情况下,在先天性疾病如葡萄酒色痣(Port-Wine Stain)和/或Sturge-Weber综合征中观察到$G_q\alpha$的突变。在一些情况下,约92%的葡萄酒色痣病例在GNAQ中具有突变。在一些情况下,约88%的Sturge-Weber综合征在GNAQ中具有突变。

$G_{12/13}$家族

[0193] $G_{12/13}\alpha$通过鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)调节细胞中的肌动蛋白细胞骨架重塑并调节细胞过程。GEF参与小GTP酶的激活,小GTP酶在多种细胞内信号传导途径中充当分子开关。小GTP酶的实例包括Ras相关的GTP酶超家族(例如Rho家族,如Cdc42),其参与细胞分化、增殖、细胞骨架组织化、囊泡运输和细胞核转运。

[0194] 在一些实施方案中,与$G_{12/13}\alpha$相互作用的GPCR包括但不限于嘌呤能受体(例如$P2Y_1$、$P2Y_2$、$P2Y_4$、$P2Y_6$);毒蕈碱乙酰胆碱受体M1和M3;凝血酶的受体[蛋白酶激活受体(PAR)-1,PAR-2];血栓烷(TXA2);鞘氨醇1-磷酸(例如$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$和$S1P_5$);溶血磷脂酸(例如LPA_1、LPA_2、LPA_3);血管紧张素II(AT1);5-羟色胺(5-HT_{2c}和5-HT_4);促生长素抑制素(sst_5);内皮素(ET_A和ET_B);胆囊收缩素(CCK_1);血管升压素受体;D_5多巴胺受体;fMLP甲酰基肽受体;GAL_2甘丙肽受体;EP_3前列腺素类受体;A_1腺苷受体;α_1肾上腺素能受体;BB_2铃蟾肽受体;B_2缓激肽受体;钙传感受体;KSHV-ORF74趋化因子受体;NK_1速激肽受体;和促甲状腺激素(TSH)受体。

[0195] 在一些情况下,$G_{12/13}\alpha$被进一步细分为分别由GNA12和GNA13编码的G_{12}和G_{13}型。

$G_{i/o}$家族

[0196] $G_{i/o}\alpha$(G抑制性,G其他)(也称为G_i/G_0或G_i蛋白)通过抑制腺苷酸环化酶活性抑制由三磷酸腺苷(ATP)产生3',5'-环AMP(cAMP),该腺苷酸环化酶活性将ATP转化为cAMP。

[0197] 在一些实施方案中,与$G_i\alpha$相互作用的GPCR包括但不限于5-羟基色胺受体(5-HT受体)类型5-HT_1和5-HT_5;毒蕈碱乙酰胆碱受体,如M_2和M_4;腺苷受体,如A_1和A_3;肾上腺素能受

体，如α_{2A}、α_{2B}和α_{2C}；apelin受体；钙传感受体；大麻素受体CB1和CB2；趋化因子CXCR4受体；多巴胺D_2、D_3和D_4；$GABA_B$受体；谷氨酸受体，如代谢型谷氨酸受体2(mGluR2)、代谢型谷氨酸受体3(mGluR3)、代谢型谷氨酸受体4(mGluR4)、代谢型谷氨酸受体6(mGluR6)、代谢型谷氨酸受体7(mGluR7)和代谢型谷氨酸受体8(mGluR8)；组胺受体，如H_3和H_4受体；褪黑素受体，如1型褪黑素受体(MT1)、2型褪黑素受体(MT2)和3型褪黑素受体(MT3)；烟酸受体，如NIACR1和NIACR2；阿片样物质受体，如δ、κ、μ和伤害感受肽受体；前列腺素受体，如前列腺素E受体1(EP_1)、前列腺素E受体3(EP_3)、前列腺素F受体(FP)和血栓烷受体(TP)；促生长素抑制素受体sst1、sst2、sst3、sst4和sst5；和痕量胺相关受体8。

[0198] 在一些情况下，存在几种类型的$G_i\alpha$：$G_i\alpha1$、$G_i\alpha2$、$G_i\alpha3$、$G_i\alpha4$、$G_o\alpha$、G_t、G_{gust}和G_z。$G_i\alpha1$由GNAI1编码。$G_i\alpha2$由GNAI2编码。$G_i\alpha3$由GNAI3编码。$G_o\alpha$，即a_o亚单位，由GNAO1编码。G_t由GNAT1和GNAT2编码。G_{gust}由GNAT3编码。G_z由GNAZ编码。

G_s家族

[0199] $G_s\alpha$(也称为G刺激性G_s alpha亚单位或G_s蛋白)通过激活腺苷酸环化酶来激活cAMP依赖性途径，腺苷酸环化酶将三磷酸腺苷(ATP)转化为3',5'-环AMP(cAMP)和焦磷酸。在一些实施方案中，与$G_s\alpha$相互作用的GPCR包括但不限于于5-羟基色胺受体(5-HT受体)类型5-HT_4、5-HT_6和5-HT_7；促肾上腺皮质激素受体(ACTH受体)(也称为黑皮质素受体2或MC2R)；腺苷受体类型A_{2a}和A_{2b}；精氨酸血管升压素受体2(AVPR2)；β-肾上腺素能受体β_1、β_2和β_3；降钙素受体；降钙素基因相关肽受体；促肾上腺皮质激素释放激素受体；多巴胺受体D_1样家族受体，如D_1和D_5；促卵泡激素受体(FSH-受体)；胃抑制性多肽受体；胰高血糖素受体；组胺H_2受体；黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体；黑皮质素受体，如MC1R、MC2R、MC3R、MC4R和MC5R；甲状旁腺激素受体1；前列腺素受体类型D_2和I_2；促胰液素受体；促甲状腺素受体；痕量胺相关受体1；和箱形水母视蛋白。

[0200] 在一些情况下，存在两种类型的$G_s\alpha$：G_s和G_{olf}。G_s由GNAS编码。G_{olf}由GNAL编码。

Hippo信号传导网络的其他调节物

[0201] 在一些实施方案中，Hippo信号传导途径的其他调节物是Crumbs(Crb)复合物。Crumbs复合物是细胞极性和细胞形状的关键调节物。在一些情况下，Crmbs复合物包含跨膜CRB蛋白，这些跨膜CRB蛋白组装在细胞极性中起作用的多蛋白质复合物。在一些情况下，CRB复合物募集血管动蛋白(AMOT)衔接蛋白家族的成员，这些成员与Hippo途径成分相互作用。在一些情况下，研究表明AMOT直接与YAP结合，促进YAP磷酸化，并抑制其核定位。

[0202] 在一些情况下，Hippo信号传导途径的其他调节物包括MST激酶家族的调节物。MST激酶监测肌动蛋白细胞骨架的完整性。在一些情况下，调节物包括TAO激酶和细胞极性激酶PAR-1。

[0203] 在一些情况下，Hippo信号传导途径的其他调节物包括粘着连接的分子。在一些情况下，E-钙粘着蛋白(E-cad)通过调节MST活性抑制YAP核定位和活性。在一些实施方案中，E-cad相关蛋白α-连环蛋白通过在细胞质中隔离YAP/14-3-3复合物来调节YAP。在其他情况下，Ajuba蛋白家族成员与Lats1/2激酶活性相互作用，从而防止YAP/TAZ的失活。

[0204] 在一些实施方案中，与YAP/TAZ直接或间接相互作用的其他蛋白质包括但不限于膜突样蛋白(Merlin)、原钙粘蛋白Fat 1、MASK1/2、HIPK2、PTPN14、RASSF、PP2A、盐诱导性激酶(SIK)、Scribble(SCRIB)、Scribble相关蛋白Discs large(Dlg)、KIBRA、PTPN14、NPHP3、

LKB1、Ajuba和ZO1/2。

[0205] 在一些实施方案中，本文所述的化合物是具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)的抑制剂。在一些实施方案中，本文所述的化合物增加具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)的磷酸化或减少具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)的去磷酸化。在一些实施方案中，所述化合物增加具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)的泛素化或减少具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)的脱泛素化。

[0206] 在一些实施方案中，本文公开的化合物是Hippo途径所涵盖或与之相关的一种或多种蛋白质的抑制剂。在一些情况下，所述一种或多种蛋白质包括图1和/或图2中所示的蛋白质。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G-蛋白和/或其偶联的GPCR的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G-蛋白的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是以下蛋白质的抑制剂：$G_q\alpha$家族蛋白质，如G_q、$G_{q/11}$、$G_{q/14}$和$G_{q/15}$；$G_{12/13}\alpha$家族的蛋白质，如G_{12}和G_{13}；或$G_i\alpha$家族的蛋白质，如$G_i\alpha1$、$G_i\alpha2$、$G_i\alpha3$、$G_i\alpha4$、$G_o\alpha$、G_t、G_{gust}和G_z。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_q的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_{q/11}$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_{q/14}$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_{q/15}$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_{12}的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_{13}的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_i\alpha1$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_i\alpha2$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_i\alpha3$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_i\alpha4$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是$G_o\alpha$的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_t的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_{gust}的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是G_z的抑制剂。

[0207] 在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Hippo途径的核心蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Sav1的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Mob的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是YAP的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是TAZ的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是TEAD的抑制剂。

[0208] 在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是与泛素化和蛋白酶体降解途径相关的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是蛋白酶体降解途径蛋白质(例如，26S蛋白酶体)的抑制剂。

[0209] 在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Ras蛋白质超家族的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Rho蛋白质家族的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是Cdc42的抑制剂。

[0210] Cdc42是小GTP酶的Ras超家族的成员。具体而言，Cdc42属于GTP酶的Rho家族，其中该家族的成员参与多种关键的细胞过程，如基因转录、细胞-细胞粘附和细胞周期进程。Cdc42参与细胞生长和极性，并且在一些情况下，Cdc42被鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)激活。在一些情况下，Cdc42的抑制剂是本文公开的化合物。

[0211] 在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是脱泛素化酶的抑制剂。在一些实施方案

中，Hippo途径的抑制剂是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶的抑制剂。在一些实施方案中，Hippo途径的抑制剂是泛素特异性蛋白酶的抑制剂。USP47是半胱氨酸蛋白酶的泛素特异性蛋白酶(USP/UBP)超家族的成员。在一些实施方案中，本文公开的化合物是USP47的抑制剂。

[0212] 本文提供的其他实施方案包括一个或多个上述特定实施方案的组合。

疾病

癌症

[0213] 在一些实施方案中，本文公开的化合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中，该癌症通过激活具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)来介导。在一些实施方案中，该癌症通过调节YAP/TAZ与TEAD的相互作用来介导。在一些实施方案中，该癌症的特征在于突变Gα-蛋白。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白选自G12、G13、Gq、G11、Gi、Go和Gs。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G12。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G13。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gq。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G11。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gi。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Go。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gs。

[0214] 在一些实施方案中，所述癌症是实体瘤。在一些情况下，该癌症是血液系统恶性肿瘤。在一些情况下，该实体瘤是肉瘤或癌。在一些情况下，该实体瘤是肉瘤。在一些情况下，该实体瘤是癌。

[0215] 示例性的肉瘤包括但不限于小泡型横纹肌肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、成釉细胞瘤、血管肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、软组织的透明细胞肉瘤、去分化脂肪肉瘤、硬纤维瘤、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、上皮样纤维肉瘤、上皮样血管内皮瘤、上皮样肉瘤、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤、肾外横纹肌样瘤、骨外粘液样软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纤维肉瘤、巨细胞瘤、血管外皮细胞瘤、婴儿型纤维肉瘤、炎性成肌纤维细胞瘤、卡波西肉瘤、骨平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、骨脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、骨恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、恶性间叶瘤、恶性周围神经鞘瘤、间充质软骨肉瘤、粘液纤维肉瘤、粘液样脂肪肉瘤、粘液炎性成纤维细胞肉瘤、伴血管周围上皮样细胞分化的肿瘤、骨肉瘤、骨旁骨肉瘤、伴血管周围上皮样细胞分化的肿瘤、骨膜骨肉瘤、多形性脂肪肉瘤、多形性横纹肌肉瘤、PNET/骨外尤因肿瘤、横纹肌肉瘤、圆细胞脂肪肉瘤、小细胞骨肉瘤、孤立性纤维瘤、滑膜肉瘤和毛细血管扩张性骨肉瘤。

[0216] 示例性的癌包括但不限于腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、间变性癌、大细胞癌、小细胞癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌(即，胆管上皮癌)、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、原发性不明癌(CUP)、食管癌、眼癌、输卵管癌、胃肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、口癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺病、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。在一些情况下，所述肝癌是原发性肝癌。

[0217] 在一些情况下，所述癌症选自葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌和脑膜瘤。在一些情况下，该癌症是葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌或脑膜瘤。在一些情况下，该癌症是葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌或肝癌。在一些情况下，该癌症是葡萄膜黑素

瘤。在一些情况下，该癌症是间皮瘤。在一些情况下，该癌症是食管癌。在一些情况下，该癌症是肝癌。在一些情况下，该癌症是原发性肝癌。

[0218] 在一些情况下，所述癌症是血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中，该血液系统恶性肿瘤是白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、T细胞恶性肿瘤或B细胞恶性肿瘤。在一些情况下，血液系统恶性肿瘤是T细胞恶性肿瘤。示例性的T细胞恶性肿瘤包括但不限于未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成年T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾γ-δT细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤和治疗相关的T细胞淋巴瘤。

[0219] 在一些情况下，血液系统恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。示例性的B细胞恶性肿瘤包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高危型CLL和非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施方案中，该癌症为滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

[0220] 在一些情况下，所述癌症是复发性或难治性癌症。在一些实施方案中，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性实体瘤。在一些实施方案中，该复发性或难治性实体瘤是复发性或难治性肉瘤或复发性或难治性癌。在一些实施方案中，该复发性或难治性癌包括腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、间变性癌、大细胞癌、小细胞癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌(即，胆管上皮癌)、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、原发性不明癌(CUP)、食管癌、眼癌、输卵管癌、胃肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、口癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺病、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0221] 在一些情况下，所述复发性或难治性癌症选自复发性或难治性葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌和脑膜瘤。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌或脑膜瘤。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌或肝癌。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性葡萄膜黑素瘤。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性间皮瘤。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性食管癌。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性肝癌。在一些情况下，该复发性或难治性癌症是复发性或难治性原发性肝癌。

[0222] 在一些实施方案中，所述复发性或难治性癌症是复发性或难治性血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中，复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性白血病、复发性或难治性淋巴瘤、复发性或难治性骨髓瘤、复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性或难

治性霍奇金淋巴瘤、复发性或难治性T细胞恶性肿瘤或复发性或难治性B细胞恶性肿瘤。在一些情况下，复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在一些情况下，复发性或难治性血液系统恶性肿瘤是复发性或难治性B细胞恶性肿瘤，例如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性白血病(SLL)、高危型CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施方案中，该癌症为滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

[0223] 在一些情况下，所述癌症是转移的癌症。在一些情况下，该转移癌症是转移的实体瘤。在一些情况下，该转移的实体瘤是转移的肉瘤或转移的癌。在一些实施方案中，该转移癌包括腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、间变性癌、大细胞癌、小细胞癌、肛门癌、阑尾癌、胆管癌(即，胆管上皮癌)、膀胱癌、脑瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、原发性不明癌(CUP)、食管癌、眼癌、输卵管癌、胃肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、口癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺病、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0224] 在一些情况下，所述转移的癌症选自转移的葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌和脑膜瘤。在一些情况下，该转移的癌症是转移的葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌、肝癌、乳腺癌、肝细胞癌、肺腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、结直肠癌、胃癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、肉瘤、尤因肉瘤、头颈癌、前列腺癌或脑膜瘤。在一些实施方案中，该转移的癌症是转移的葡萄膜黑素瘤、间皮瘤、食管癌或肝癌。在一些情况下，该转移的癌症是转移的葡萄膜黑素瘤。在一些情况下，该转移的癌症是转移的间皮瘤。在一些情况下，该转移的癌症是转移的食管癌。在一些情况下，该转移的癌症是转移的肝癌。在一些情况下，该转移的癌症是转移的原发性肝癌。

[0225] 在一些情况下，所述转移的癌症是转移的血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中，该转移的血液系统恶性肿瘤是转移的白血病、转移的淋巴瘤、转移的骨髓瘤、转移的非霍奇金淋巴瘤、转移的霍奇金淋巴瘤、转移的T细胞恶性肿瘤或转移的B细胞恶性肿瘤。在一些情况下，转移的血液系统恶性肿瘤是转移的T细胞恶性肿瘤。在一些情况下，转移的血液系统恶性肿瘤是转移的B细胞恶性肿瘤，例如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性白血病(SLL)、高危型CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施方案中，该癌症为滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

[0226] 在一些实施方案中，所述癌症选自恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、许旺细胞瘤和皮肤

神经纤维瘤。

先天性疾病

[0227] 在一些实施方案中，本文公开的化合物可用于治疗先天性疾病。在一些实施方案中，该先天性疾病通过激活具有PDZ结合基序的转录共激活物/Yes相关蛋白转录共激活物(TAZ/YAP)来介导。在一些实施方案中，该先天性疾病的特征在于突变Gα-蛋白。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白选自G12、G13、Gq、G11、Gi、Go和Gs。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G12。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G13。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gq。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是G11。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gi。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Go。在一些实施方案中，该突变Gα-蛋白是Gs。

[0228] 在一些实施方案中，所述先天性疾病是遗传异常、子宫内环境、与形态发生有关的错误、感染、亲本种系上的表观遗传修饰或染色体异常的结果。示例性的先天性疾病包括但不限于Sturge-Weber综合征、葡萄酒色痣、Holt-Oram综合征、腹壁缺损、Becker肌营养不良(BMD)、生物素酶缺乏症、Charcot-Marie-Tooth(CMT)、唇裂、腭裂、先天性肾上腺增生、先天性心脏缺损、先天性甲状腺功能减退、先天性肌营养不良、囊性纤维化、唐氏综合征、杜氏肌营养不良、脆性X染色体综合征、Friedreich共济失调、半乳糖血症、血红蛋白病、Krabbe病、肢带肌营养不良、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症、重症肌无力、神经管缺损、苯丙酮尿症、庞皮病、重度联合免疫缺陷(SCID)、Stickler综合征(或遗传性进行性关节眼病)、脊髓性肌萎缩和18号染色体三体性。在一些实施方案中，该先天性疾病是Sturge-Weber综合征或葡萄酒色痣。在一些实施方案中，该先天性疾病是Sturge-Weber综合征。在一些实施方案中，该先天性疾病是葡萄酒色痣。

实施例

[0229] 这些实施例仅为了说明性目的而提供，而不是限制本文提供的权利要求书的范围。

缩写列表

[0230] 如上所用的，在整个公开内容中，除非另有说明，否则下列缩写应理解为具有以下含义：

ACN或MeCN	乙腈
Ac	乙酰基
Bn	苄基
BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
t-Bu	叔丁基
Cy	环己基
℃	摄氏度
DBA或dba	二苄亚基丙酮
DCE	二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA或DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶

DMF	二甲基甲酰胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMSO	二甲基亚砜
Dppf或dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EA或EtOAc	乙酸乙酯
eq	当量
Et	乙基
Et2O	二乙醚
EtOH	乙醇
g	克
h	小时
HPLC	高效液相色谱法
Hz	赫兹
LAH	氢化铝锂
LCMS	液相色谱质谱法
m/z	质荷比
M	摩尔浓度
Me	甲基
MeI	甲基碘
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	兆赫
umol	微摩尔
uL	微升
mL	毫升
mmol	毫摩尔
MS	质谱法
MsCl	甲磺酰氯
MW	微波辐射
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
NMM	N-甲基-吗啉
NMP	N-甲基-吡咯烷-2-酮
NMR	核磁共振
PE	石油醚
Ph	苯基
prep-HPLC	制备型高压液相色谱法
prep-TLC	制备型薄层色谱法
Py	吡啶
RP-HPLC	反相-高压液相色谱法

RT 保留时间

TEA 三乙胺

TFA 三氟乙酸

THF 四氢呋喃

TLC 薄层色谱法

TMSCl 三甲基甲硅烷基氯化物

Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

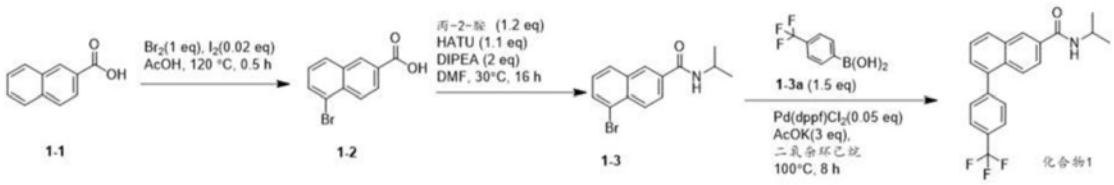
XPhos 2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯

XPhos Pd G II 氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)

I.化学合成

[0231] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按从商业供应商接收时原样使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。没有对产率进行优化。反应时间是近似值,并且没有优化。除非另外指出,否则柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行。相同的化合物可以具有不同的注释。

实施例1:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物1)



步骤1:5-溴-2-萘甲酸

[0232] 向化合物1-1(4g,23.23mmol,1eq)在AcOH(20mL)中的沸腾溶液中添加含有I_2(117.9mg,0.46mmol,93uL,0.02eq)的Br_2(3.71g,23.23mmol,1.20mL,1eq)。添加后,将溶液在120℃下回流0.5hr。在冷却过程中形成白色沉淀物。将混合物过滤,用乙酸(15mL)、然后用水(15mL)洗涤。将收集的滤饼在甲醇(50mL)中研磨并过滤,真空干燥,得到呈白色固体的化合物1-2(2.4g,9.56mmol,41.15%产率),其直接使用而无需纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(d,J=1.5Hz,1H),8.21(t,J=8.0Hz,2H),8.17-8.11(m,1H),8.03(d,J=7.0Hz,1H),7.54(t,J=8.0Hz,1H)。

步骤2:5-溴-N-异丙基-2-萘甲酰胺

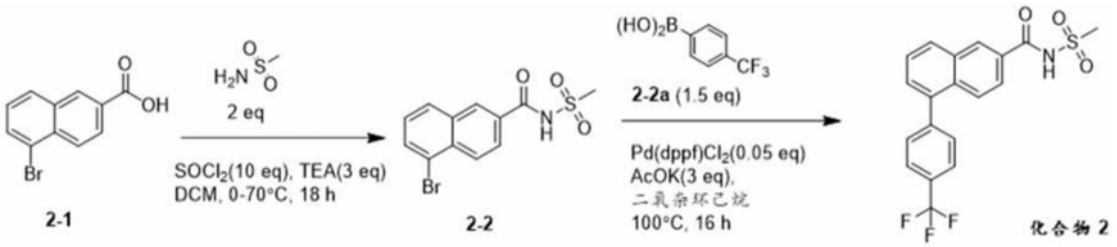
[0233] 在30℃下向化合物1-2(1g,3.98mmol,1eq)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(1.03g,7.97mmol,1.39mL,2eq)和HATU(1.67g,4.38mmol,1.1eq)。搅拌10min后,添加丙-2-胺(282.5mg,4.78mmol,0.41mL,1.2eq),并将溶液在30℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到47%的所需产物。将溶液用50mL EA稀释,依次用0.5M HCl(20mL*2)和盐水(20mL)洗涤两次,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至2:1),得到呈白色固体的化合物1-3(0.6g,2.05mmol,51.56%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35-8.25(m,2H),7.95-7.84(m,3H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),6.09(br s,1H),4.38(qd,J=6.6,13.7Hz,1H),1.35(d,J=6.5Hz,6H)。

步骤3:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0234] 将化合物1-3(0.2g,0.68mmol,1eq)、1-3a(195.0mg,1.03mmol,1.5eq)、Pd(dppf)

Cl_2(25.04mg,34.2umol,0.05eq)和KOAc(201.5mg,2.05mmol,3eq)在二氧杂环己烷(5mL)中的混合物用氮气鼓泡1min,密封,并在100℃下搅拌8hr。LCMS显示形成48%的所需产物。将混合物过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。收集所需级分并在真空下除去大部分有机溶剂。将剩余的混合物冻干至干,得到呈白色固体的标题化合物(176.88mg,0.49mmol,71.48%产率)。LCMS(ESI):RT=0.826min,针对$C_{21}H_{18}F_3NO$计算的质量357.13,m/z实测值358.0$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),8.45(d,J=7.5Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.97-7.90(m,3H),7.80(d,J=8.5Hz,1H),7.78-7.66(m,3H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),4.24-4.07(m,1H),1.22(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例2:N-(甲基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物2)



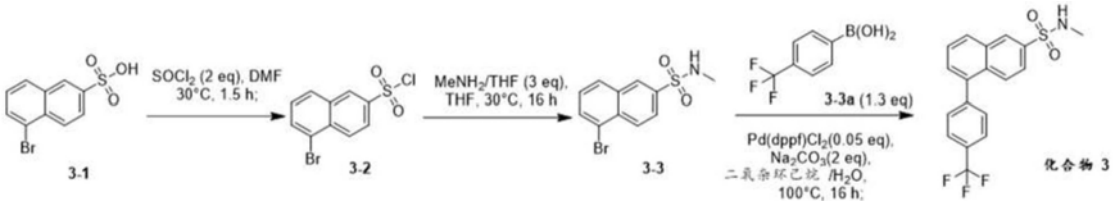
步骤1:5-溴-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺

[0235] 将化合物2-1(0.3g,1.19mmol,1eq)和$SOCl_2$(1.42g,11.95mmol,0.87mL,10eq)在DCM(5mL)中的混合物在70℃下搅拌2h。然后将溶液浓缩,得到残余物,将其快速溶解在DCM(5mL)中。冷却至0℃后,添加TEA(362.7mg,3.58mmol,0.50L,3eq)和甲磺酰胺(227.3mg,2.39mmol,2eq),并将所得混合物在25℃下保持16hr。LCMS显示检测到46%的所需产物。将混合物用水(5mL)猝灭,用EA(60mL)稀释,并分离。有机层用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。将残余物用乙酸乙酯:石油醚=1:1的混合物溶液(20mL)研磨,得到呈白色固体的化合物2-2(0.4g,粗品),其直接使用而无需进一步纯化。^1H NMR显示其为的起始材料和所需产物的1:1混合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),8.47(s,1H),8.24-8.16(m,2H),8.11-8.01(m,4H),7.88(dd,J=7.4,11.7Hz,2H),7.43(q,J=8.2Hz,2H),2.89(s,3H)。

步骤2:N-(甲基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0236] 将化合物2-2(0.3g,0.91mmol,1eq)、2-2a(260.4mg,1.37mmol,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(33.4mg,46umol,0.05eq)和AcOK(269.1mg,2.74mmol,3eq)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物用氮气鼓泡1min,密封,并在100℃下搅拌16hr。LCMS显示反应完全并形成40%的所需产物。将反应过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物(20mg)。然后将其再次通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(5.31mg,12.27umol,1.34%产率)。LCMS(ESI):RT=1.411min,针对$C_{19}H_{14}F_3NO_3S$计算的质量393.06,m/z实测值394.0$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(d,J=1.5Hz,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),8.03-7.97(m,1H),7.89-7.80(m,3H),7.72-7.62(m,3H),7.59-7.54(m,1H),3.30(s,3H),3.23(s,1H)。

实施例3:N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺(化合物3)



步骤1:5-溴萘-2-磺酰氯

[0237] 向化合物3-1(300mg,1.04mmol,1eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中逐滴添加$SOCl_2$(248.6mg,2.09mmol,0.15mL,2eq)。然后将反应混合物在30℃下搅拌1.5h。将混合物倒入冰水(20mL)中,然后用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体的化合物3-2(310mg,1.01mmol,97.1%产率),其直接用于下一步。

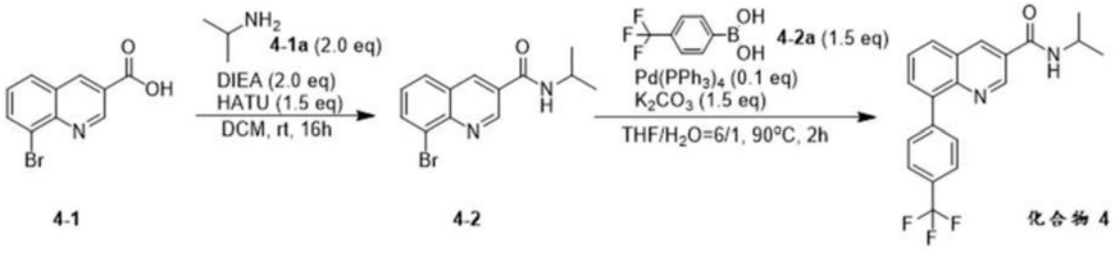
步骤2:5-溴-N-甲基萘-2-磺酰胺

[0238] 向$MeNH_2$(在THF中2.0M,1.52mL,3eq)在THF(1mL)中的30℃溶液中逐滴添加在THF(2mL)中的化合物3-2(310mg,1.01mmol,1eq)。将反应混合物在30℃下搅拌16h。将混合物用水(20mL)稀释,并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体的化合物3-3(270mg,0.81mmol,79.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.706min,针对$C_{11}H_{10}BrNO_2S$计算的质量298.96,m/z实测值299.7$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(d,J=1.8Hz,1H),8.33(d,J=9.0Hz,1H),7.91-7.84(m,3H),7.40(t,J=7.8Hz,1H),4.38(d,J=4.8Hz,1H),2.64(d,J=5.5Hz,3H)。

步骤3:N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺

[0239] 将化合物3-3(100mg,0.33mmol,1eq)、化合物3-3a(82.3mg,0.43mmol,1.3eq)、Pd(dppf)Cl_2(12.2mg,16.7umol,0.05eq)和Na_2CO_3(70.6mg,0.67mmol,2eq)在二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)中的30℃混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2下于100℃搅拌16h。LCMS显示起始材料被完全消耗并且形成72%的所需产物。将混合物浓缩,得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(PE:EA=1:1),得到呈白色固体的标题化合物(90.9mg,0.24mmol,73.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.810min,针对$C_{18}H_{14}F_3NO_2S$计算的质量365.07,m/z实测值365.9$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=1.5Hz,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),7.98-7.90(m,3H),7.84-7.74(m,4H),7.69(d,J=7.0Hz,1H),7.63(brs,1H),2.45(s,3H)。

实施例4:N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物4)



步骤1:8-溴-N-异丙基喹啉-3-甲酰胺

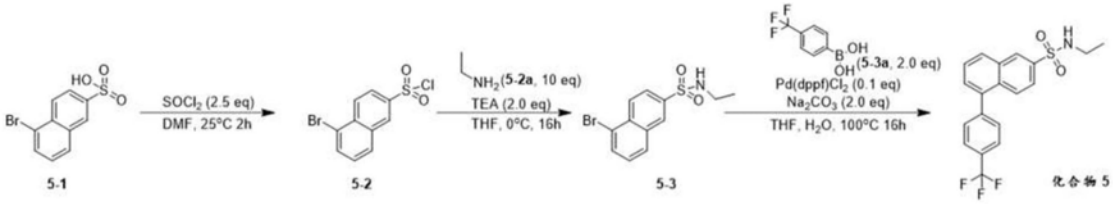
[0240] 向化合物4-1(100mg,0.40mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(226.3mg,0.60mmol,1.5eq)、DIEA(102.5mg,0.80mmol,0.14mL,2eq)和化合物4-1a(46.9mg,0.80mmol,68uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS指示检测到66%的所需产物。将反应混合物用EA(20mL)稀释。有机相用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产

物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯＝1/0至9:1)。获得呈白色固体的化合物4-2(55mg，0.18mmol，47.3％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.33(d，J＝2.26Hz，1H)，8.58(d，J＝2.02Hz，1H)，8.15(dd，J＝7.40，1.13Hz，1H)，7.90(dd，J＝8.16，1.13Hz，1H)，7.49(t，J＝7.92Hz，1H)，6.08(br s，1H)4.28-4.46(m，1H)，1.34(d，J＝6.52Hz，7H)。

步骤2:N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0241] 向化合物4-2(50mg，0.17mmol，1eq)在THF(3mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Pd$(PPh_3)_4$(19.7mg，17umol，0.1eq)、K_2CO_3(35.36mg，0.25mmol，1.5eq)和化合物4-2a(48.6mg，0.25mmol，1.5eq)。将混合物在90℃下搅拌2hr。LCMS显示检测到42％的所需产物。将反应混合物过滤，并将滤液真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(25.14mg，70.15umol，41.1％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.786min，针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O$计算的质量358.13m/z实测值359.0$[M+H]^+$；^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.26(d，J＝2.26Hz，1H)，8.66(d，J＝2.26Hz，1H)，7.99(dd，J＝8.02，1.25Hz，1H)，7.81-7.87(m，3H)，7.76-7.80(m，2H)，7.70-7.75(m，1H)，6.08(br d，J＝6.27Hz，1H)，4.35-4.44(m，1H)，1.35(d，J＝6.52Hz，6H)。

实施例5:N-乙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺(化合物5)



步骤1:5-溴萘-2-磺酰氯

[0242] 在25℃下向化合物5-1(500mg，1.74mmol，1.0eq)在DMF(5mL)中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(517.9mg，4.35mmol，0.31mL，2.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物倒入水(20mL)中，并用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈黄色油状物的化合物5-2(500mg，粗品)，其用于下一步而无需进一步纯化。

步骤2:5-溴-N-乙基萘-2-磺酰胺

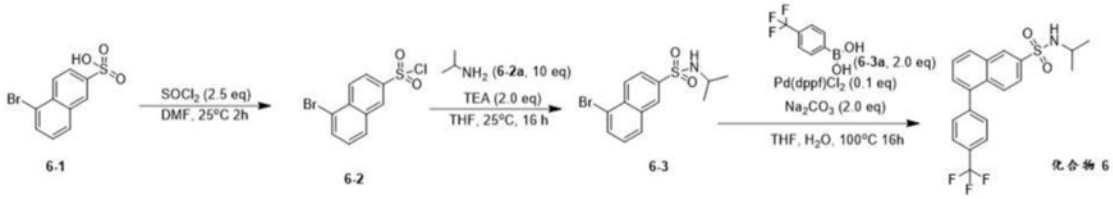
[0243] 向化合物5-2(200mg，0.65mmol，1.0eq)在THF(5mL)中的溶液中添加TEA(132.4mg，1.31mmol，0.18mL，2.0eq)和5-2a(295.0mg，6.55mmol，0.43mL，10.0eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS显示反应物2被完全消耗，并检测到50％的所需MS。将反应混合物倒入水(10mL)中并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈黄色固体的化合物5-3(150mg，粗品)，其用于下一步而无需进一步纯化。LCMS(ESI):RT＝0.734min，针对$C_{12}H_{12}BrNO_2S$计算的质量312.98，m/z实测值313.8$[M+H]^+$

步骤3:N-乙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺

[0244] 向化合物5-3(150mg，0.48mmol，1.0eq)在H_2O(1mL)和THF(5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(34.9mg，47.7umol，0.1eq)、Na_2CO_3(101.2mg，0.95mmol，2.0eq)和5-3a(181.3mg，0.95mmol，2.0eq)。将混合物在100℃下搅拌16hr。LCMS显示反应物5-3被完全消耗，并检测到约50％的所需MS。通过HPLC监测反应。将反应混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(19.52mg，51.5umol，10.8％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.828min，针对$C_{19}H_{16}F_3NO_2S$计算的质量379.09，m/z实测值379.9$[M+H]^+$；^{1}HNMR(400MHz，

$CDCl_3$)δ8.52(d,J＝1.8Hz,1H),8.04(d,J＝8.0Hz,1H),7.95(d,J＝8.8Hz,1H),7.84-7.76(m,3H),7.73-7.66(m,1H),7.64-7.57(m,3H),4.41(br d,J＝5.8Hz,1H),3.13-3.03(m,2H),1.13(t,J＝7.2Hz,3H)。

实施例6:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺(化合物6)



步骤1:5-溴萘-2-磺酰氯

[0245] 在25℃下向化合物6-1(500mg,1.74mmol,1.0eq)在DMF(5mL)中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(517.9mg,4.35mmol,0.31mL,2.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物倒入水(20mL)中并用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物6-2(500mg,粗品)。

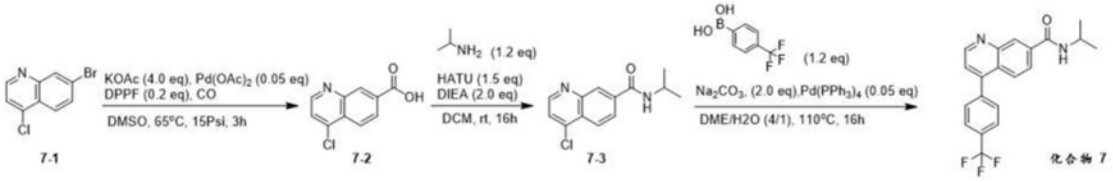
步骤2:5-溴-N-异丙基萘-2-磺酰胺

[0246] 向化合物6-2(200mg,0.65mmol,1.0eq)在THF(5mL)中的溶液中添加TEA(132.4mg,1.31mmol,0.18mL,2.0eq)和6-2a(386.9mg,6.55mmol,0.56mL,10.0eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS显示反应物被完全消耗,并检测到50%的所需MS。将反应混合物倒入水(10mL)中并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色固体的化合物6-3(160mg,粗品)。LCMS(ESI):RT＝0.765min,针对$C_{13}H_{14}BrNO_2S$计算的质量326.99,m/z实测值329.7$[M+H]^+$。

步骤3:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺

[0247] 向化合物6-3(160mg,0.49mmol,1.0eq)在H_2O(1mL)和THF(5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(35.6mg,48.75umol,0.1eq)、Na_2CO_3(103.3mg,0.97mmol,2.0eq)和6-3a(185.1mg,0.97mmol,2.0eq)。将混合物在100℃下搅拌16hr。将反应混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(27.02mg,68.68umol,14.1%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.849min,针对$C_{20}H_{18}F_3NO_2S$计算的质量393.10,m/z实测值393.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J＝1.8Hz,1H),8.04(d,J＝8.3Hz,1H),7.94(d,J＝9.0Hz,1H),7.84-7.76(m,3H),7.73-7.66(m,1H),7.64-7.56(m,3H),4.40(br d,J＝7.3Hz,1H),3.61-3.49(m,1H),2.78(s,1H),1.11(d,J＝6.5Hz,6H)。

实施例7:N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-甲酰胺(化合物7)



步骤1:4-氯喹啉-7-甲酸

[0248] 在N_2下向化合物7-1(0.2g,0.82mmol,1eq)、KOAc(323.7mg,3.30mmol,4eq)和DPPF

(91.4mg,0.16mmol,0.2eq)在DMSO(4mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(9.2mg,41.2umol,0.05eq)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫数次。将混合物在CO(15psi)下于65℃搅拌3小时。LCMS显示检测到30%的所需产物。将反应用EA(40mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物用EA(20mL)研磨并过滤,得到呈粉红色固体的化合物7-2(98mg,0.46mmol,55.92%产率)。

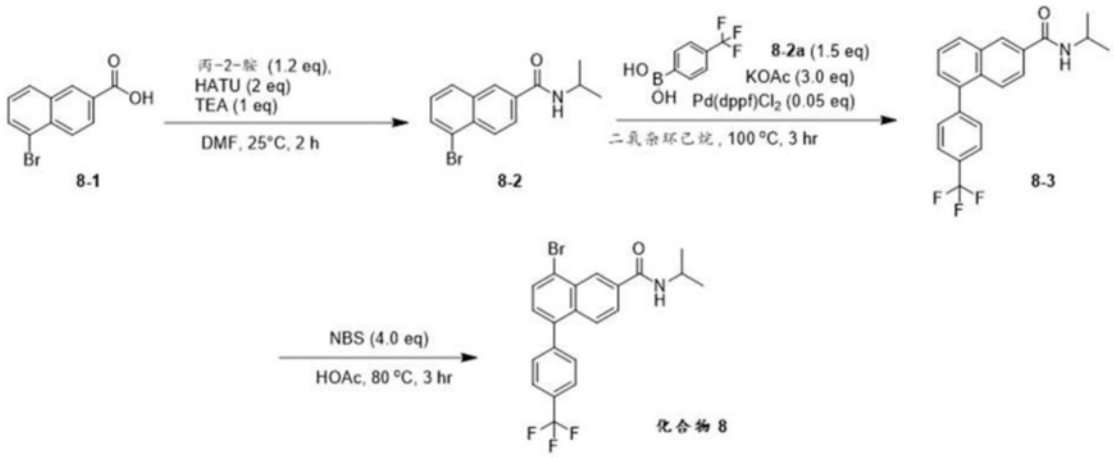
步骤2:4-氯-N-异丙基-喹啉-7-甲酰胺

[0249] 向化合物7-2(98mg,0.47mmol,1eq)和HATU(269.2mg,0.70mmol,1.5eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加丙-2-胺(33.4mg,0.56mmol,48.6uL,1.2eq)和DIEA(122mg,0.94mmol,0.16mL,2eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到93%的所需产物。将反应用DCM(20mL)稀释并用水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:1至1:0),得到呈黄色固体的化合物7-3(40mg,0.16mmol,33.02%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.85(d,J=4.4Hz,1H),8.40(d,J=1.2Hz,1H),8.31(d,J=8.8Hz,1H),8.12(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.57(d,J=4.8Hz,1H),6.19(br,1H),4.40-4.25(m,1H),1.33(d,J=6.8Hz,6H)。

步骤3:N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-甲酰胺

[0250] 向化合物7-3(40mg,0.16mmol,1eq)在DME(2.4mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(9.2mg,8.0umol,0.05eq)。然后添加在H_2O(0.6mL)和[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(38.1mg,0.2mmol,1.25eq)中的Na_2CO_3(34.0mg,0.32mmol,2eq)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于110℃搅拌16小时。LCMS显示30%的起始材料材料得到保留,并且检测到16%的所需产物。将反应用EA(15mL)稀释并用水(2*6mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.03mg,5.66umol,3.52%产率)。LCMS(ESI):RT=0.709min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O$计算的质量358.13,m/z实测值359.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.05(d,J=4.2Hz,1H),8.47(d,J=1.5Hz,1H),8.02(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,2H),7.66(d,J=8.0Hz,2H),7.43(d,J=4.2Hz,1H),6.20(d,J=7.6Hz,1H),4.32-4.43(m,1H),1.35(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例8:8-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物8)



步骤1:5-溴-N-异丙基-2-萘甲酰胺

[0251] 向化合物8-1(11g,43.81mmol,1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(33.32g,

87.62mmol,2eq)和Et_3N(4.43g,43.81mmol,6.10mL,1eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加丙-2-胺(3.11g,52.57mmol,4.52mL,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完成。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5:1)。获得呈黄色固体的化合物8-2(11g,37.65mmol,85.9%产率)。

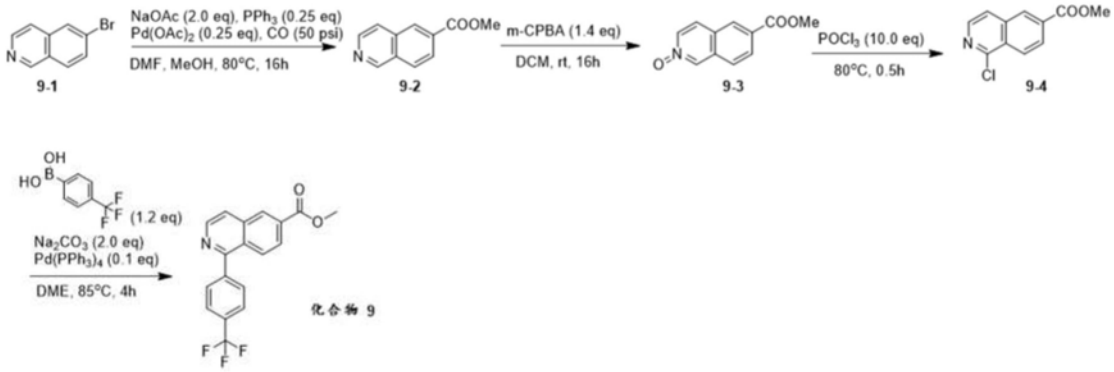
步骤2:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0252] 将化合物8-2(1g,3.42mmol,1eq)、化合物8-2a(975.0mg,5.13mmol,1.5eq)、KOAc(1.01g,10.2mmol,3eq)、Pd(dppf)Cl_2(125.2mg,0.17mmol,0.05eq)在二氧杂环己烷(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃下搅拌3hr。将残余物倒入H_2O(50mL)中并搅拌5min。水相用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈白色固体的化合物8-3(920mg,2.57mmol,75.2%产率)。

步骤3:8-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0253] 向化合物8-3(150mg,0.41mmol,1eq)在HOAc(5mL)中的溶液中添加NBS(298.8mg,1.68mmol,4eq)。将混合物在80℃下搅拌3hr。将混合物冷却至室温。然后添加冰水(20mL),并用NaOH水溶液(2M)将混合物中和至pH=7.5。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(42.7mg,96.9umol,23%产率)。LCMS(ESI):RT=0.938min,针对$C_{21}H_{17}BrF_3NO$计算的质量436.26,m/z实测值437.7$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=1.3Hz,1H),8.64(d,J=7.5Hz,1H),8.07(d,J=7.5Hz,1H),8.01(dd,J=1.5,8.8Hz,1H),7.94(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.50(d,J=7.8Hz,1H),4.18(qd,J=6.7,13.8Hz,1H),1.22(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例9:1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酸甲酯(化合物9)



步骤1:异喹啉-6-甲酸甲酯

[0254] 向化合物9-1(2g,9.6mmol,1eq)、NaOAc(1.58g,19.2mmol,2eq)和PPh_3(630.3mg,2.4mmol,0.25eq)在DMF(20mL)和MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd(OAc)$_2$(539.5mg,2.4mmol,0.25eq)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫数次。将混合物在CO(50psi)下于80℃搅拌16小时。LCMS显示检测到76%的所需产物。除去MeOH。残余物用EA(30mL)稀释并用盐水(2*15mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物直接用于下一步。获得呈黄色固体的化合物9-2(1.6g,8.55mmol,88.91%产率)。

步骤2:2-氧代异喹啉-2-鎓-6-甲酸甲酯

[0255] 在0℃下向化合物9-2(1.3g,6.9mmol,1eq)在DCM(15mL)中的溶液中分批添加m-CPBA(1.95g,9.6mmol,1.38eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到40%的所需产物。将反应用EA(50mL)稀释,并用饱和Na_2CO_3(3*15mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物9-3(0.7g,2.72mmol,39.19%产率)作为黄色固体直接用于下一步。LCMS证实获得所需产物。

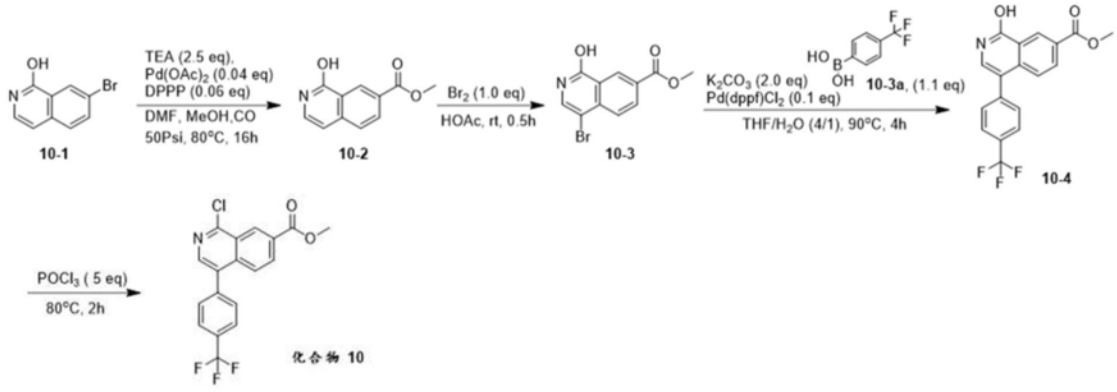
步骤3:2-氧代异喹啉-2-鎓-6-甲酸甲酯

[0256] 将化合物9-3(0.7g,3.4mmol,1eq)分批添加到$POCl_3$(3mL)中,并将反应在80℃下加热0.5hr。LCMS显示检测到29%的所需产物。将反应倒入水(10mL)中,用饱和$NaHCO_3$将pH调节至7,并用EA(2*15mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10～1:5),得到呈白色固体的化合物9-4(260mg,0.94mmol,17.03%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.59(d,J=1.25Hz,1H),8.44-8.35(m,2H)8.27(dd,J=8.78,1.51Hz,1H),7.72(d,J=5.52Hz,1H)。

步骤4:1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酸甲酯

[0257] 将化合物9-4(60mg,0.27mmol,1eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(61.7mg,0.32mmol,1.2eq)、Na_2CO_3(57.3mg,0.54mmol,2eq)和Pd(PPh_3)$_4$(31.8mg,27umol,0.1eq)在DME(3mL)中的混合物脱气,然后在N_2下于85℃加热4小时。LCMS显示检测到28%的所需产物。将反应浓缩。残余物用EA(20mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(12mg,35.35umol,13.06%产率)。LCMS(ESI):RT=0.815min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_2$计算的质量331.08,m/z实测值331.9[M+H]$^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(s,1H),8.75(d,J=5.52Hz,1H),8.17(d,J=5.77Hz,1H),8.12(s,2H),7.90-8.00(m,4H),3.96(s,3H)。

实施例10:1-氯-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯(化合物10)



步骤1:1-羟基异喹啉-7-甲酸甲酯

[0258] 在N_2下向化合物10-1(0.5g,2.23mmol,1eq)、Et_3N(564.5mg,5.58mmol,0.77mL,2.5eq)和DPPP(55.2mg,0.13mmol,0.06eq)在DMF(5mL)和MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd(OAc)$_2$(20mg,89.26umol,0.04eq)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫数次。将混合物在CO(50psi)下于80℃搅拌16小时。LCMS显示检测到94%的所需产物。将反应过滤并去除MeOH。残余物用EA 40mL)稀释并用盐水(3*20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物10-2(400mg,1.97mmol,88.21%产率)作为灰白色固体直接用于下一步。HNMR证实获得所需产

物。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.08(br s,1H),9.08(d,J=1.76Hz,1H),8.28(dd,J=8.41,1.88Hz,1H),7.61(d,J=8.28Hz,1H),6.58(d,J=7.28Hz,1H),4.02-3.87(m,3H)。

步骤2:4-溴-1-羟基-异喹啉-7-甲酸甲酯

[0259] 将Br_2(220.2mg,1.38mmol,71.04uL,1eq)和HOAc(2mL)的混合物逐滴添加到化合物10-2(280mg,1.38mmol,1eq)和HOAc(10mL)的混合物中并在25℃下搅拌30分钟。LCMS显示53%的起始材料得到保留,并且检测到45%的所需产物。将反应用水(20mL)稀释并过滤。获得呈黄色固体的化合物10-3(350mg,1.24mmol,89.95%产率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

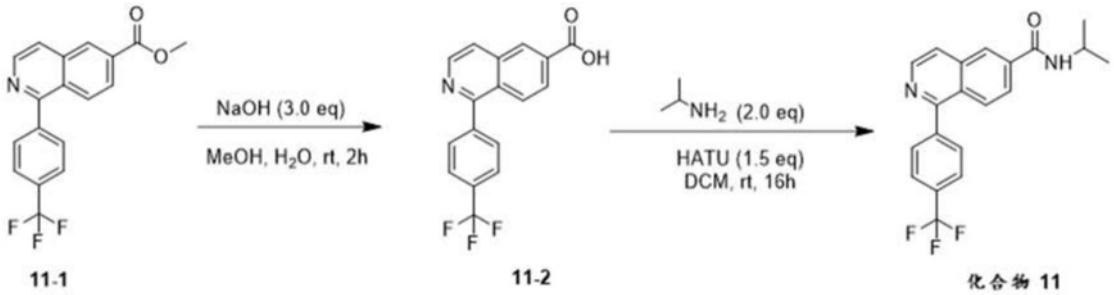
步骤3:1-羟基-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯

[0260] 在N_2下向化合物10-3(330mg,1.17mmol,1eq)、化合物10-3a(244.40mg,1.29mmol,1.1eq)和K_2CO_3(323.3mg,2.34mmol,2eq)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(85.6mg,0.11mmol,0.1eq)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于90℃搅拌4小时。LCMS显示36%的所需产物被消耗。将反应浓缩。残余物用EA(15mL)稀释并用水(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10～1:5),得到呈白色固体的化合物10-4(70mg,177.37umol,15.16%产率)。

步骤4:1-氯-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯

[0261] 将化合物10-4(70mg,0.2mmol,1eq)在$POCl_3$(1.5mL)中的溶液在80℃下加热2hr。LCMS显示检测到81%的所需产物。将反应倒入水(5mL)中,用饱和$NaHCO_3$将pH调节至7,并用EA(2*10mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10),得到呈白色固体的标题化合物(46mg,0.12mmol,59.90%产率)。LCMS(ESI):RT=0.946min,针对$C_{18}H_{11}ClF_3NO_2$计算的质量365.04,m/z实测值365.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.19(d,J=1.00Hz,1H),8.38-8.30(m,2H),7.90(d,J=8.78Hz,1H),7.85(d,J=8.03Hz,2H),7.64(d,J=8.03Hz,2H),4.06(s,3H)。

实施例11:N-异丙基-1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酰胺(化合物11)



步骤1:1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酸

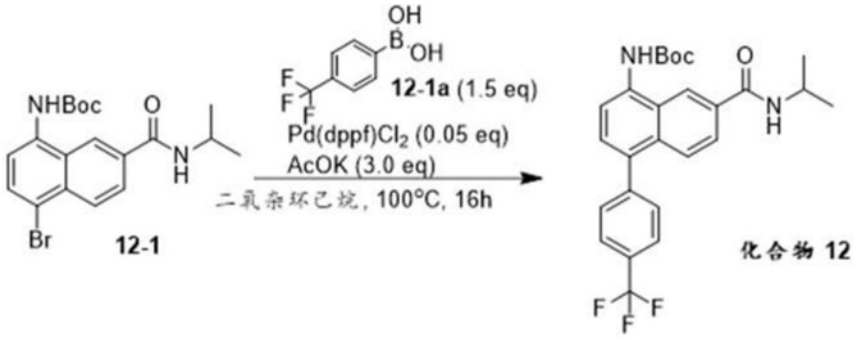
[0262] 向化合物11-1(45mg,0.13mmol,1eq)在MeOH(3mL)和H_2O(3mL)中的溶液中添加NaOH(16.3mg,0.4mmol,3eq)。将反应在25℃下搅拌2hr。LCMS显示检测到90%的所需产物。将反应浓缩。用1N HCl水溶液将残余物的pH调节至4-5,并用EA(20mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物11-2(40mg,0.11mmol,83.5%产率)作为呈白色固体直接用于下一步。

步骤2:N-异丙基-1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酰胺

[0263] 向化合物11-2(40mg,0.12mmol,1eq)和HATU(71.9mg,0.18mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加异丙胺(14.9mg,0.25mmol,22uL,2eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到71%所需产物。将反应用EA(30mL)稀释并用盐水(3*10mL)洗涤。有机层经

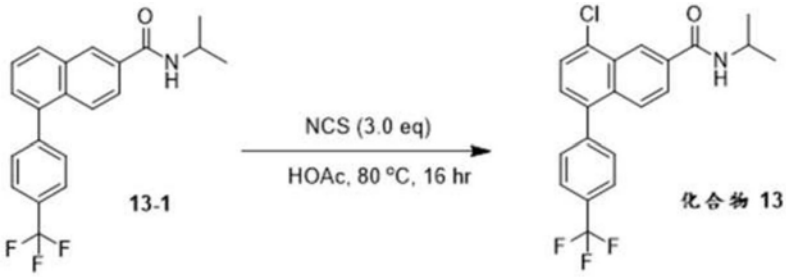
Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(14.67mg，40.94umol，32.47％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.737min，针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O$计算的质量358.13，m/z实测值359.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.70(d，J＝5.52Hz，1H)，8.62(d，J＝7.78Hz，1H)，8.54(s，1H)，8.05-8.00(m，3H)，7.94(q，J＝8.28Hz，4H)，4.26-4.10(m，1H)，1.22(d，J＝6.53Hz，6H)。

实施例12：(7-(异丙基氨基甲酰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物12)



[0264] 向化合物12-1(220mg，0.54mmol，1eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(19.8mg，27.0umol，0.05eq)、AcOK(159.0mg，1.62mmol，3eq)和化合物12-1a(153.9mg，0.81mmol，1.5eq)。将混合物在100℃下搅拌16hr。LCMS显示起始材料被完全消耗，并且检测到70％的所需产物。将反应混合物过滤并真空浓缩。残余物用EA(20mL)稀释，用盐水(5mL*2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝1/0至4:1)。获得呈白色固体的标题化合物(300mg，0.55mmol，53.8％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.935min，针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O_3$计算的质量472.20m/z实测值495.1$[M+Na]^+$；^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δ8.55(s，1H)，8.07(br d，J＝7.78Hz，1H)，7.86(d，J＝8.78Hz，1H)，7.75(d，J＝8.04Hz，2H)，7.64(d，J＝9.04Hz，1H)，7.57(d，J＝8.04Hz，2H)，7.48(d，J＝8.04Hz，1H)，7.13(br s，1H)，6.07(br d，J＝8.28Hz，1H)，4.36(dq，J＝13.62，6.76Hz，1H)，1.59(s，9H)，1.32(d，J＝6.54Hz，6H)。

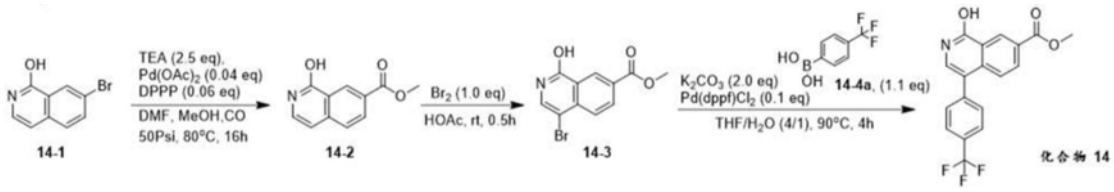
实施例13：8-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物13)



[0265] 向化合物13-1(300mg，0.83mmol，1eq)在HOAc(5mL)中的溶液中添加NCS(336.2mg，2.52mmol，3eq)。将混合物在80℃下搅拌16hr。然后添加冰水(20mL)，并用NaOH水溶液(2M)将混合物中和至pH＝7.5。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化，得到85mg粗产物。然后将粗产物通过手性SFC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(51.8mg，0.13mmol，15.7％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.934min，针对$C_{21}H_{17}ClF_3NO$计算的质量391.1，m/z实测值391.9$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.77(d，J＝1.5Hz，1H)，8.66(d，J＝7.8Hz，1H)，8.02(dd，J＝1.8，

8.8Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.86(dd,J=8.4,13.9Hz,2H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),4.23-4.10(m,1H),1.22(d,J=6.5Hz,6H),1.16(d,J=6.5Hz,1H)。

实施例14:1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-异喹啉-7-甲酸甲酯(化合物14)



步骤1:1-羟基异喹啉-7-甲酸甲酯

[0266] 在N_2下向化合物14-1(0.5g,2.23mmol,1eq)、Et_3N(564.5mg,5.58mmol,0.8mL,2.5eq)和DPPP(55.2mg,0.13mmol,0.06eq)在DMF(5mL)和MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd(OAc)$_2$(20mg,89.3umol,0.04eq)。将悬浮液在真空下脱气,并用CO吹扫数次。将混合物在CO(50psi)下于80℃搅拌16小时。LCMS显示检测到94%的所需产物。将反应过滤并除去MeOH。残余物用EA(40mL)稀释并用盐水(3*20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物14-2(400mg,1.97mmol,88.2%产率)作为灰白色固体直接用于下一步。HNMR证实获得所需产物。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)11.08(br s,1H),9.08(d,J=1.76Hz,1H),8.28(dd,J=8.41,1.88Hz,1H),7.61(d,J=8.28Hz,1H),6.58(d,J=7.28Hz,1H),4.02-3.87(m,3H)。

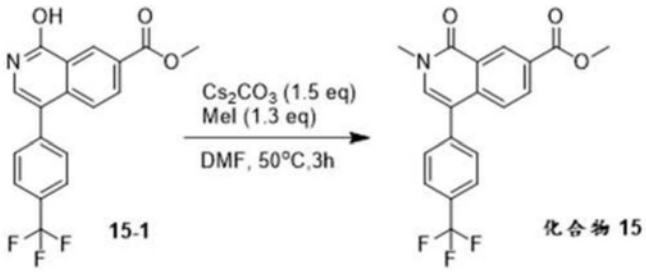
步骤2:4-溴-1-羟基-异喹啉-7-甲酸甲酯

[0267] 将Br_2(220.2mg,1.38mmol,71uL,1eq)和HOAc(2mL)的混合物逐滴添加到化合物14-2(280mg,1.38mmol,1eq)和HOAc(10mL)的混合物中,并在25℃下搅拌30分钟。LCMS显示53%的起始材料得到保留,并检测到45%的所需产物。将反应用水(20mL)稀释并过滤。化合物14-3(350mg,1.24mmol,89.9%产率)作为黄色固体直接用于下一步。

步骤3:1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-异喹啉-7-甲酸甲酯

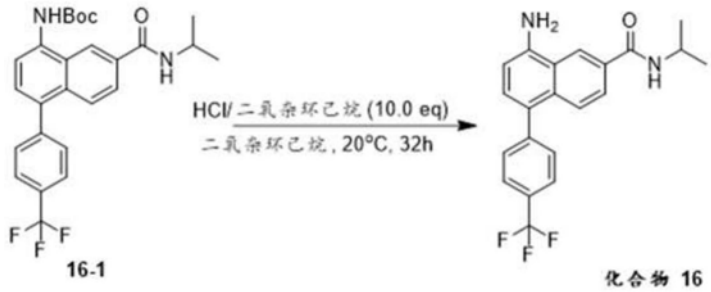
[0268] 在N_2下向化合物14-3(1.9g,6.74mmol,1eq)、化合物14-4a(1.41g,7.41mmol,1.1eq)和K_2CO_3(1.86g,13.47mmol,2eq)在THF(40mL)和H_2O(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(492.8mg,0.67mmol,0.1eq)。将悬浮液在真空下脱气,并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于90℃搅拌4小时。LCMS显示36%的所需产物被消耗。将反应浓缩。残余物用EA(100mL)稀释并用水(2*30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10～1:5),得到呈白色固体的标题化合物(480mg,1.24mmol,18.47%产率)。LCMS(ESI):RT=0.802min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_3$计算的质量347.08,m/z实测值347.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(br,1H),8.89(s,1H),8.20(dd,J=8.4,1.0Hz,2H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.40(s,1H),3.92(s,3H)。

实施例15:2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯(化合物15)



[0269] 向化合物15-1(50mg,0.14mmol,1eq)和Cs_2CO_3(70.4mg,0.21mmol,1.5eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加MeI(26.5mg,0.18mmol,11.6uL,1.3eq)。将反应在50℃下加热3hr。LCMS显示检测到所需产物,并且HPLC显示检测到80%的所需产物。将反应用EA(15mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(25mg,69.19umol,48%产率)。LCMS(ESI):RT=0.837min,针对$C_{19}H_{14}F_3NO_3$计算的质量361.09,m/z实测值362.1$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.20(d,J=2.0Hz,1H),8.23(d,J=8.4,2.0Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.60-7.50(m,3H),7.18(s,1H),3.99(s,3H),3.70(s,3H)。

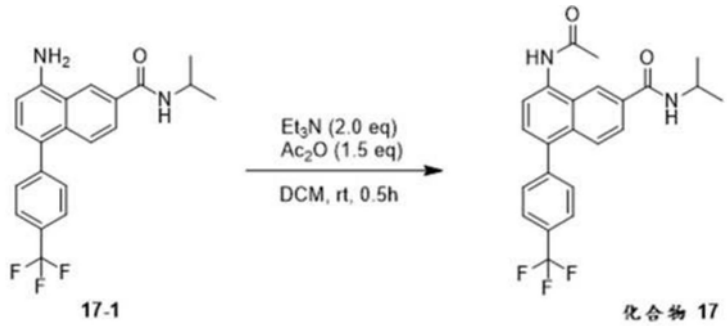
实施例16:8-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物16)



16-1 化合物 16

[0270] 向化合物16-1(20mg,42.3umol,1eq)在二氧杂环己烷(0.5mL)中的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(4M,0.1mL,10eq)。将混合物在20℃下搅拌32h。LCMS显示起始材料被完全消耗,并检测到76%的所需产物。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈浅黄色固体的标题化合物(8mg,21.5umol,50.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.826min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.14m/z实测值372.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.48(s,1H)7.78(d,J=8.76Hz,1H)7.66(br d,J=7.88Hz,2H)7.61(br d,J=8.88Hz,1H)7.48(br d,J=7.88Hz,2H)7.26(d,J=7.64Hz,1H)6.96(d,J=7.50Hz,1H)6.12(br d,J=7.38Hz,1H)4.20-4.30(m,1H)1.21(d,J=6.50Hz,6H)。

实施例17:8-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物17)

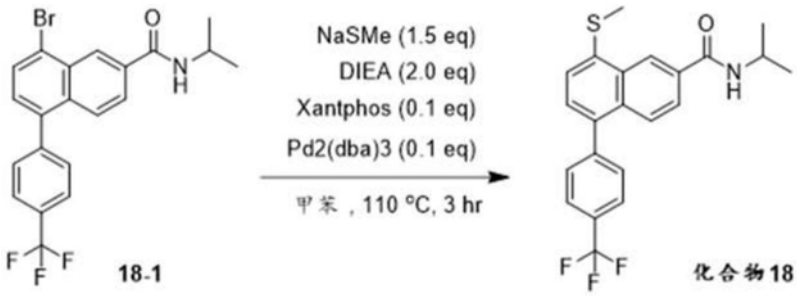


17-1 化合物 17

[0271] 向化合物17-1(50mg,0.14mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TEA(27.2mg,0.27mmol,37.4uL,2eq)和乙酸乙酰酯(20.6mg,0.2mmol,18.9uL,1.5eq)。将混合物在20℃下搅拌1hr。LCMS显示检测到85%的所需产物。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(28mg,64.9umol,48.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.787min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16m/z实测值437.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.49(s,1H),7.91-8.12(m,2H),7.70-7.82(m,3H),7.60(br s,1H),7.51(br d,J=

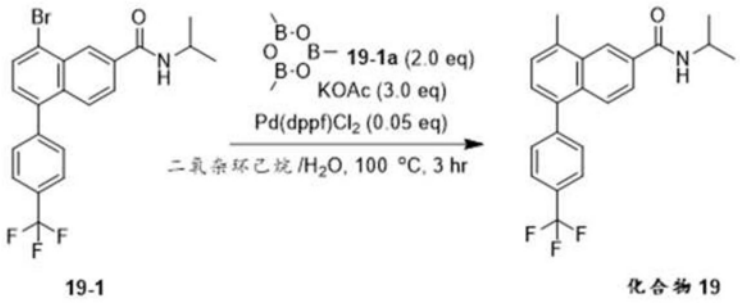
7.76Hz,2H),7.44(br d,J=7.76Hz,1H),6.24(br d,J=7.64Hz,1H),4.33(dq,J=13.59,6.74Hz,1H),2.39(s,3H),1.32(d,J=6.50Hz,6H)。

实施例18:N-异丙基-8-甲基硫基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物18)



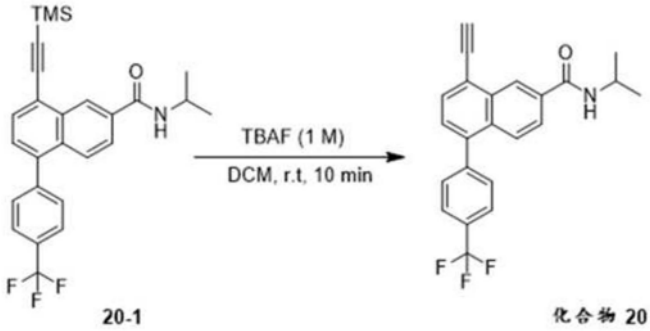
[0272] 将化合物18-1(100mg,0.23mmol,1eq)、NaSMe(24.1mg,0.34mmol,21.9uL,1.5eq)、Xantphos(13.2mg,22.9umol,0.1eq)、$Pd_2(dba)_3$(20.9mg,22.9umol,0.1eq)和DIPEA(59.2mg,0.46mmol,79.8uL,2eq)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在110℃下搅拌3hr。将残余物倒入H_2O(50mL)中并搅拌5min。水相用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(42.8mg,0.11mmol,46.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.927min,针对$C_{22}H_{20}F_3NOS$计算的质量403.1,m/z实测值404.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=1.4Hz,1H),8.56(d,J=7.6Hz,1H),7.98(dd,J=1.6,8.9Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.52(m,2H),4.17(q,J=6.7,13.8Hz,1H),2.69(s,3H),1.22(d,J=6.6Hz,6H)。

实施例19:N-异丙基-8-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物19)



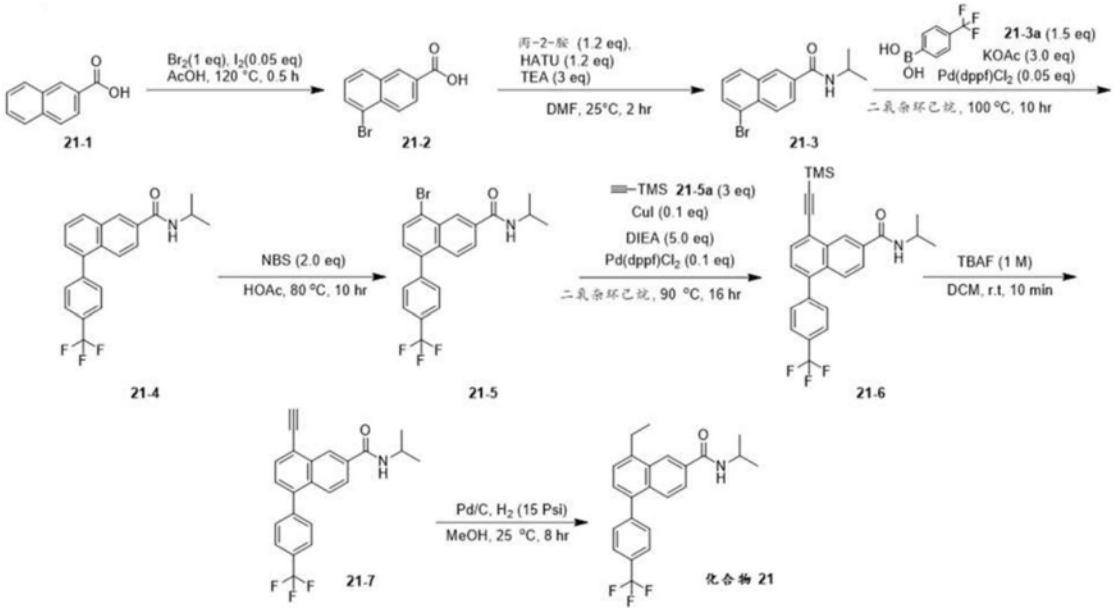
[0273] 在N_2下向化合物19-1(0.05g,0.11mmol,1eq)和19-1a(28.7mg,0.22mmol,32uL,2eq)在二氧杂环己烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加KOAc(33.7mg,0.34mmol,3eq)、Pd(dppf)Cl_2(4.1mg,5.7umol,0.05eq)。将混合物在100℃下搅拌3hr。LCMS显示反应完全。将混合物用EA(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(6.38mg,17.1umol,14.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.915min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO$计算的质量371.40,m/z实测值372.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.65(s,1H),7.90-7.82(m,4H),7.67(d,J=8.1Hz,2H),7.52(d,J=7.3Hz,1H),7.45(d,J=7.1Hz,1H),4.35-4.26(m,1H),2.85(s,3H),1.33(d,J=6.6Hz,6H)。

实施例20:8-乙炔基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物20)



[0274] 向化合物20-1(0.03g,66.1umol,1eq)在DCM(1mL)中的混合物中添加TBAF(1M,66.1uL,1eq)。将混合物在25℃下搅拌10min。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(8.9mg,23.3umol,35.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.908min,针对$C_{23}H_{18}F_3NO$计算的质量381.39,m/z实测值382.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.92(s,1H),7.91-7.85(m,5H),7.70(br d,J=7.9Hz,2H),7.54(d,J=7.4Hz,1H),4.30(td,J=6.6,13.2Hz,1H),4.14(s,1H),1.32(d,J=6.6Hz,6H)。

实施例21:8-乙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物21)



步骤1:5-溴萘-2-甲酸

[0275] 在N_2下向化合物21-1(5g,29.04mmol,1eq)在AcOH(50mL)中的混合物中添加I_2(368.5mg,1.45mmol,0.29mL,0.05eq)和Br_2(4.64g,29.04mmol,1.50mL,1eq)。将混合物在120℃下搅拌0.5hr。将混合物用H_2O(100mL)猝灭,将混合物过滤,并用PE(100mL*3)洗涤滤饼。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物21-2(18g,粗品)。

步骤2:5-溴-N-异丙基-萘-2-甲酰胺

[0276] 向化合物21-2(9g,35.85mmol,1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(16.36g,43.01mmol,1.2eq)和Et_3N(10.88g,107.54mmol,14.97mL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加丙-2-胺(2.54g,43.01mmol,3.70mL,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用

盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5:1)。获得呈白色固体的化合物21-3(20g,51.34mmol,71.6%产率)。

步骤3:N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0277] 在N_2下向化合物21-3(6g,20.54mmol,1eq)和[4-(三氟甲基)苯基]硼酸21-3a(5.85g,30.80mmol,1.5eq)在二氧杂环己烷(5mL)中的混合物中添加KOAc(6.05g,61.61mmol,3eq)、Pd(dppf)Cl_2(751.3mg,1.03mmol,0.05eq)。将混合物在100℃下搅拌10hr。将混合物用EA(30mL)猝灭,将混合物过滤,并用EA(20mL*3)洗涤滤饼。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10:1),得到残余物。获得呈白色固体的化合物21-4(6.12g,17.13mmol,27.8%产率)。

步骤4:8-溴-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0278] 在N_2下向化合物21-4(2.5g,7.0mmol,1eq)在AcOH(10mL)中的混合物中添加NBS(2.49g,13.99mmol,2eq)。将混合物在80℃下搅拌10hr。将混合物用NaOH(4M,100mL)猝灭,并将混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5:1)。获得呈黄色固体的化合物21-5(3g,6.8mmol,48.6%产率)。

步骤5:N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-8-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)萘-2-甲酰胺

[0279] 向化合物21-5(0.2g,0.45mmol,1eq)和乙炔基(三甲基)硅烷21-5a(135.0mg,1.3mmol,0.19mL,3eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(33.5mg,45.8mmol,0.1eq)、CuI(8.7mg,45.8umol,0.1eq)和DIPEA(296.2mg,2.2mmol,0.39mL,5eq)。将混合物在100℃下搅拌10hr。LCMS显示反应完全。将混合物用EA(30mL)猝灭,将混合物过滤,并用EA(20mL*3)洗涤滤饼。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至8:1)。获得呈黄色固体的化合物21-6(0.15g,0.33mmol,72.1%产率)。

步骤6:8-乙炔基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

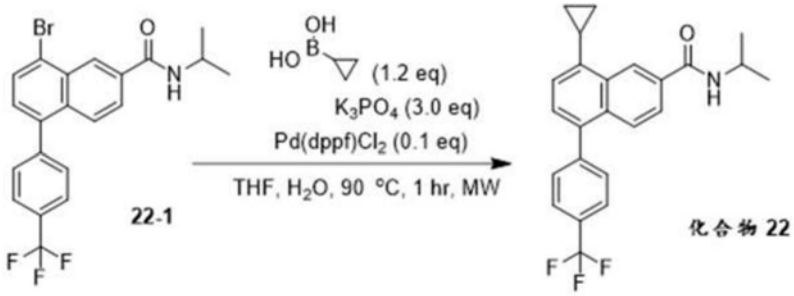
[0280] 向化合物21-6(0.1g,0.22mmol,1eq)在DCM(1mL)中的混合物中添加TBAF(1M,0.22mL,1eq)。将混合物在25℃下搅拌10min。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至8:1)。获得呈黄色固体的化合物21-7(61mg,0.15mmol,72.5%产率)。

步骤7:8-乙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0281] 在N_2下向化合物21-7(30mg,0.078mmol,1eq)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(30mg,10%wet)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌8hr。LCMS显示反应完全。将反应溶液过滤,并将滤液真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(9.5mg,24.6umol,31.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.939min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO$计算的质量385.17,m/z实测值386.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.66(s,1H),8.50(d,J=7.6Hz,1H),7.96-7.88(m,3H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.71

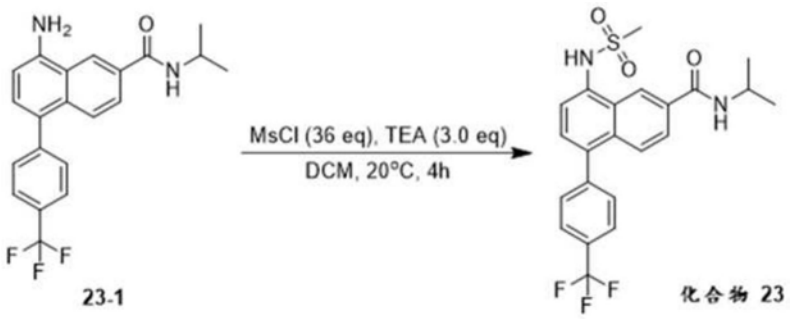
(d,J＝8.0Hz,2H),7.58-7.47(m,2H),4.19(br d,J＝7.1Hz,1H),3.24(q,J＝7.4Hz,2H),1.39(t,J＝7.4Hz,3H),1.23(d,J＝6.6Hz,6H)。

实施例22:8-环丙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物22)



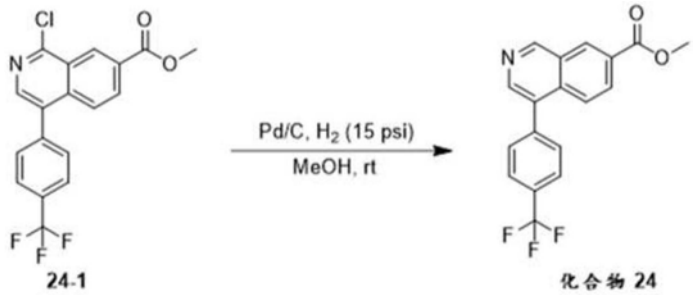
[0282] 将化合物22-1(100mg,0.22mmol,1eq)、环丙基硼酸(23.6mg,0.27mmol,1.2eq)、K_3PO_4(145.9mg,0.68mmol,3eq)、H_2O(4.1mg,0.22mmol,4.13uL,1eq)和Pd(dppf)Cl_2(16.77mg,22.9umol,0.1eq)在THF(5mL)中的混合物在N_2气氛下采用微波于90℃搅拌1h。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(6mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(6mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(35mg,87.1umol,38.0%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.953min,针对$C_{24}H_{22}F_3NO$计算的质量397.17,m/z实测值398.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝0.82-0.86(m,2H)1.13-1.18(m,2H)1.23(d,J＝6.50Hz,6H)2.59-2.65(m,1H)4.15-4.22(m,1H)7.38(d,J＝7.50Hz,1H)7.45-7.49(m,1H)7.70(d,J＝8.00Hz,2H)7.81(d,J＝8.88Hz,1H)7.88-7.98(m,3H)8.49(d,J＝7.75Hz,1H)8.98(s,1H)。

实施例23:N-异丙基-8-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物23)



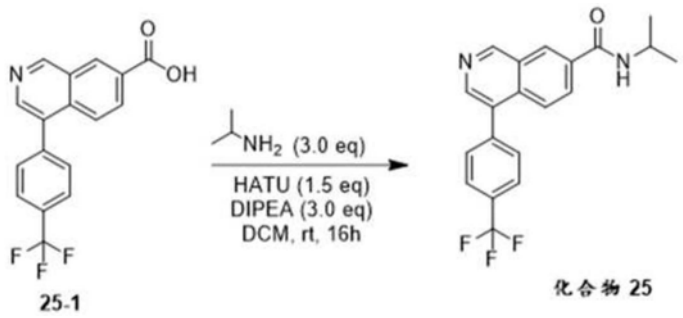
[0283] 在0℃下向化合物23-1(30mg,80.6umol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TEA(24.5mg,0.24mmol,34uL,3eq)和甲磺酰氯(0.34g,2.97mmol,0.2mL,36eq)。将混合物在20℃下搅拌4hr。LCMS显示起始材料被完全消耗,并且检测到约50%的所需质量。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈浅黄色固体的标题化合物(10mg,22.2umol,27.5%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.819min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3S$计算的质量450.12m/z实测值473.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73-8.76(m,1H)7.88-7.92(m,1H)7.77-7.84(m,4H)7.59(d,J＝8.00Hz,2H)7.52(d,J＝7.75Hz,2H)6.29(br d,J＝7.50Hz,1H)4.31-4.40(m,1H)3.14(s,3H)1.32(d,J＝6.50Hz,6H)。

实施例24:4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯(化合物24)



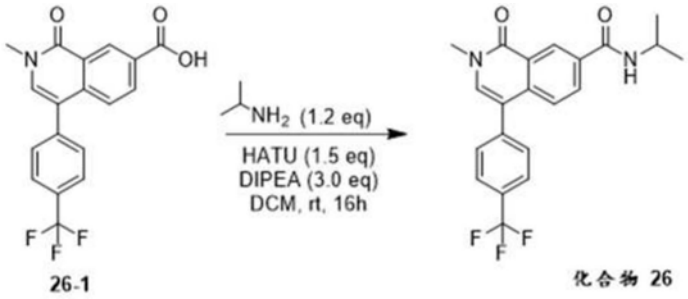
[0284] 在N_2下向化合物24-1(140mg,0.38mmol,1eq)在MeOH(3mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg,50%purity)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌3小时。LCMS显示检测到84%的所需产物。将反应混合物过滤并浓缩。20mg粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(4.42mg,12.67umol,3.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.786min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_2$计算的质量330.08,m/z实测值331.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.43(s,1H),8.85(d,J=1.38Hz,1H),8.61(s,1H),8.30(dd,J=8.88,1.75Hz,1H),7.92(d,J=8.88Hz,1H),7.85(d,J=8.00Hz,2H),7.67(d,J=8.00Hz,2H),4.00-4.09(m,3H)。

实施例25:N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酰胺(化合物25)



[0285] 向化合物25-1(50mg,0.16mmol,1eq)和DIEA(61.1mg,0.47mmol,82uL,3eq)在DCM(4mL)中的溶液中添加异丙胺(27.9mg,0.47mmol,41uL,3eq),随后添加HATU(89.8mg,0.24mmol,1.5eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到45%的所需产物。将反应用DCM(15mL)稀释并用水(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.33mg,6.24umol,3.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.722min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O$计算的质量358.13,m/z实测值359.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.41(s,1H),8.58(s,1H),8.47(s,1H),8.09(dd,J=8.91,1.63Hz,1H),7.92(d,J=8.78Hz,1H),7.84(d,J=8.03Hz,2H),7.67(d,J=8.03Hz,2H),6.09(s,1H),4.33-4.47(m,1H),1.36(d,J=6.53Hz,6H)。

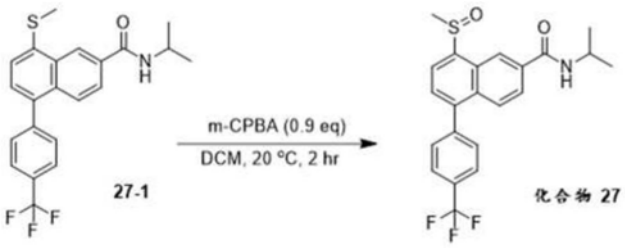
实施例26:N-异丙基-2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物26)



26-1 化合物 26

[0286] 向化合物26-1(13mg,37.4umol,1eq)和异丙胺(2.6mg,44.9umol,4uL,1.2eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(21.3mg,56.1umol,1.5eq)和DIEA(14.5mg,0.11mmol,19.5uL,3eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到58%的所需产物。将反应用EA(20mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(3.15mg,8.11umol,21.6%产率)。HNMR和LCMS证实获得所需产物。LCMS(ESI):RT=0.782min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.14,m/z实测值389.1$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.76(d,J=1.88Hz,1H),8.23(dd,J=8.51,2.00Hz,1H),7.78(d,J=8.13Hz,2H),7.58(dd,J=12.26,8.38Hz,3H),7.18(s,1H),6.26(br d,J=6.63Hz,1H),4.30-4.41(m,1H),3.72(s,3H),1.33(d,J=6.63Hz,6H)。

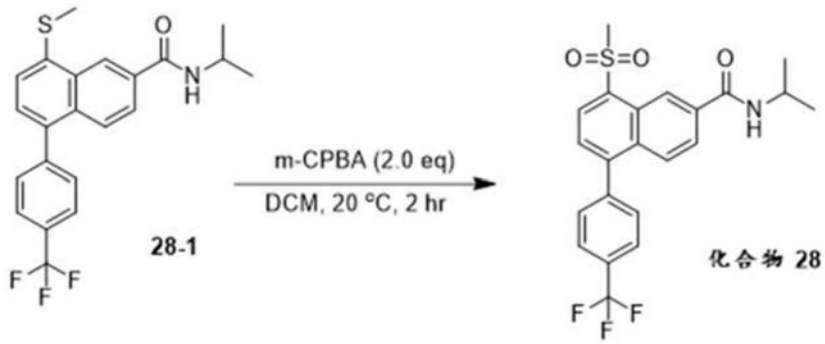
实施例27:N-异丙基-8-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物27)



27-1 化合物 27

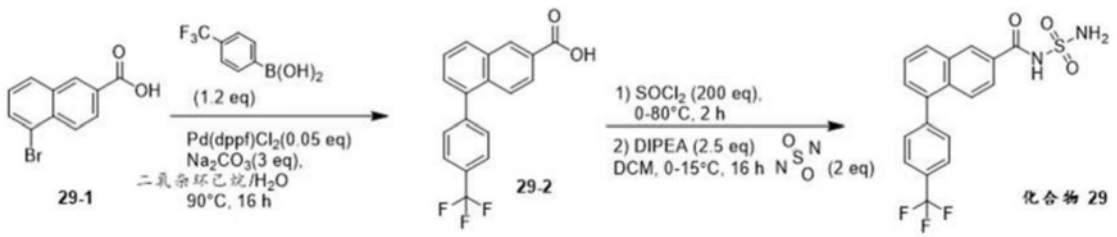
[0287] 向化合物27-1(120mg,0.3mmol,1eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加m-CPBA(47.1mg,0.3mmol,0.9eq)。将混合物在20℃下搅拌2hr。LCMS显示反应物被完全消耗,并检测到约83%的所需化合物(m/z=441.9;RT:0.78min)。将反应混合物用DCM(30mL)稀释。该溶液依次用饱和Na_2SO_3(20mL*2)、$NaHCO_3$(20mL*2)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(65.8mg,0.2mmol,52.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.790min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2S$计算的质量419.1,m/z实测值442.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=1.3Hz,1H),8.23(d,J=7.5Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,9.0Hz,1H),7.99-7.89(m,3H),7.86-7.74(m,3H),4.17(m,1H),2.93(s,3H),1.23(dd,J=2.6,6.6Hz,6H)。

实施例28:N-异丙基-8-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物28)



[0288] 向化合物28-1(120mg,0.3mmol,1eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加m-CPBA(104.8mg,0.6mmol,2eq)。将混合物在20℃下搅拌2hr。LCMS显示反应物被完全消耗,并检测到约72%的所需化合物(m/z=436.0;RT:0.82min)。将反应混合物用DCM(30mL)稀释。该溶液依次用饱和Na_2SO_3(20mL*2)、$NaHCO_3$(20mL*2)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(45.8mg,0.1mmol,35.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.825min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_3S$计算的质量435.1,m/z实测值436.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,J=1.3Hz,1H),8.58(d,J=7.6Hz,1H),8.38(d,J=7.6Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.9Hz,1H),8.00-7.91(m,3H),7.78(t,J=7.5Hz,3H),4.26-4.10(m,1H),3.49(s,3H),1.23(d,J=6.6Hz,6H)。

实施例29:N-氨基磺酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物29)



步骤1:5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸

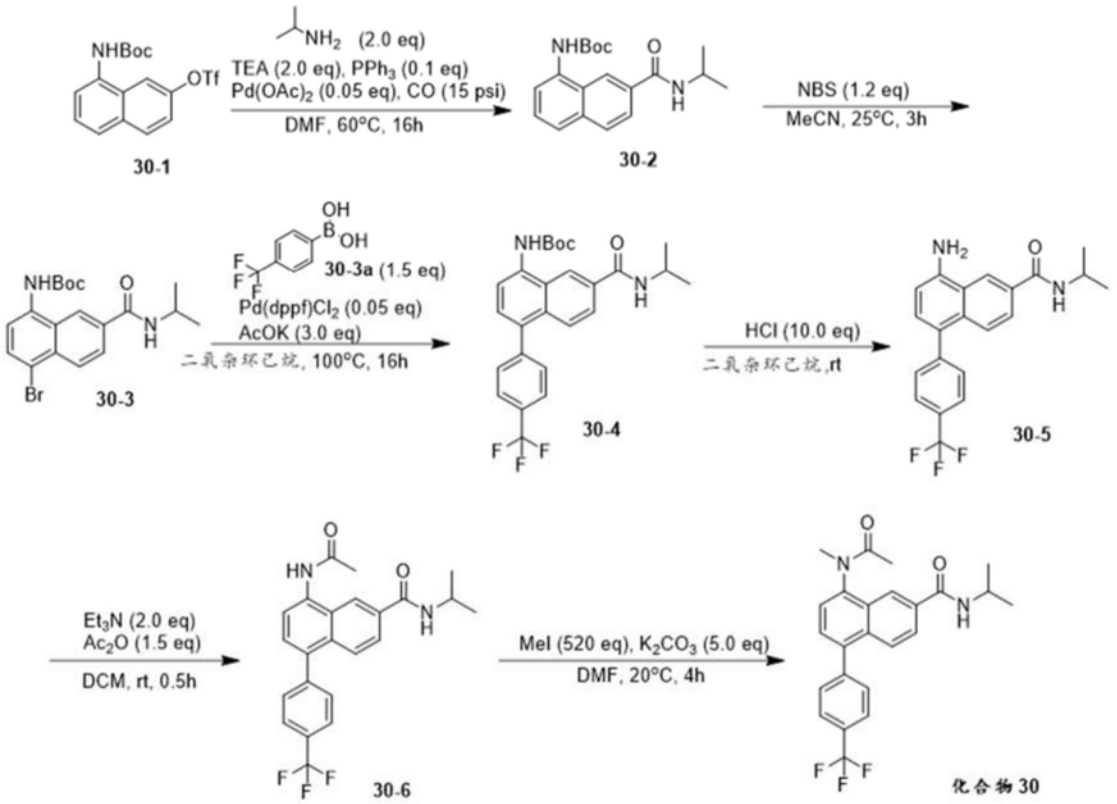
[0289] 在20℃下向化合物29-1(0.5g,1.99mmol,1eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(453.9mg,2.39mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(633.2mg,5.97mmol,3eq)在二氧杂环己烷(7mL)和H_2O(1.3mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(72.9mg,99umol,0.05eq)。将混合物脱气,并用氮气再填充三次,然后在90℃下搅拌16hr。LCMS显示没有起始材料得到保留,检测到48%的所需产物。将混合物浓缩以除去有机溶剂,用水(10mL)稀释,用1M NaOH调节至pH~11,并用EA(15mL*2)萃取。用1M HCl将分离的水层调节至pH~2,并用EA(25mL*3)萃取。然而,将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,仅得到50mg残余物。然后将上述部分合并,浓缩,用DCM:MeOH的7:1溶液(30mL)稀释并过滤。将滤液浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰色固体的化合物29-2(0.21g,0.66mmol,33.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.21(d,J=8.1Hz,1H),8.00(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.62(d,J=6.5Hz,1H)。

步骤2:N-氨基磺酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0290] 将化合物29-2(80mg,0.25mmol,1eq)和$SOCl_2$(6.02g,50.59mmol,3.7mL,200eq)的溶液在80℃下加热2h,然后真空浓缩,得到残余物,将其快速溶解在DCM(3mL)中。在0℃下将所得溶液逐滴添加到磺酰胺(48.6mg,0.51mmol,30uL,2eq)和DIPEA(81.7mg,0.63mmol,

0.1mL,2.5eq)在DCM(3mL)中的溶液中。然后将所得混合物在15℃下搅拌16hr。LCMS显示没有起始材料得到保留,并检测到53%的所需产物。将混合物用1mL水猝灭,然后浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(28.1mg,69umol,27.3%产率)。LCMS(ESI):RT=1.615min,针对$C_{18}H_{13}F_3N_2O_3S$计算的质量394.06,m/z实测值395.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.08(s,1H),8.70(d,J=1.3Hz,1H),8.36(s,1H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),7.99-7.92(m,3H),7.85(d,J=9.0Hz,1H),7.78-7.71(m,3H),7.67-7.56(m,3H)。

实施例30:N-异丙基-8-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物30)



步骤1:(7-(异丙基氨基甲酰基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0291] 向化合物30-1(2.0g,5.11mmol,1eq)在DMF(20mL)中的溶液中添加TEA(1.03g,10.22mmol,1.4mL,2eq)、PPh_3(134.0mg,0.51mmol,0.1eq)、$Pd(OAc)_2$(57.4mg,0.26mmol,0.05eq)和丙-2-胺(604.1mg,10.22mmol,0.88mL,2eq)。将反应混合物用CO吹扫,然后加热至60℃,并在CO气氛下搅拌16hr。LCMS显示检测到45%的所需产物。将反应混合物过滤并真空浓缩。残余物用EA(20mL)稀释并用盐水(5mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4:1)。获得呈白色固体的化合物30-2(700mg,2.07mmol,40.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),7.98(br d,J=7.04Hz,1H),7.86(d,J=8.54Hz,1H),7.70(dd,J=8.54,1.25Hz,1H),7.62(d,J=8.28Hz,1H),7.50-7.56(m,1H),7.12(br s,1H),6.18(br d,J=7.04Hz,1H),4.29-4.42(m,1H),1.57(s,9H),1.31(d,J=6.54Hz,6H)。

步骤2:(4-溴-7-(异丙基氨基甲酰基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0292] 向化合物30-2(500mg,1.52mmol,1eq)在MeCN(5mL)中的溶液中添加NBS(325.2mg,

1.83mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示检测到97%的所需产物。将反应混合物真空浓缩。残余物用EA(20mL)稀释,用盐水(5mL*2)洗涤,并将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4:1)。获得呈黄色固体的化合物30-3(420mg,1.03mmol,67.7%产率)。

步骤3:(7-(异丙基氨基甲酰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0293] 向化合物30-3(220mg,0.54mmol,1eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(19.8mg,27.0umol,0.05eq)、AcOK(159.0mg,1.62mmol,3eq)和化合物30-3a(153.9mg,0.81mmol,1.5eq)。将混合物在100℃下搅拌16hr。LCMS显示起始材料被完全消耗,并检测到70%的所需产物。将反应混合物过滤并真空浓缩。残余物用EA(20mL)稀释,用(5mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4:1)。获得呈白色固体的化合物30-4(300mg,0.55mmol,53.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.935min,针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O_3$计算的质量472.20m/z实测值495.1$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),8.07(br d,J=7.78Hz,1H),7.86(d,J=8.78Hz,1H),7.75(d,J=8.04Hz,2H),7.64(d,J=9.04Hz,1H),7.57(d,J=8.04Hz,2H),7.48(d,J=8.04Hz,1H),7.13(br s,1H),6.07(br d,J=8.28Hz,1H),4.36(dq,J=13.62,6.76Hz,1H),1.59(s,9H),1.32(d,J=6.54Hz,6H)。

步骤4:8-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0294] 向化合物30-4(20mg,42.3umol,1eq)在二氧杂环己烷(0.5mL)中的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(4M,0.1mL,10eq)。将混合物在20℃下搅拌32h。LCMS显示起始材料被完全消耗,并检测到76%的所需产物。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈浅黄色固体的化合物30-5(8mg,21.5umol,50.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.826min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.14m/z实测值372.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H)7.78(d,J=8.76Hz,1H)7.66(br d,J=7.88Hz,2H)7.61(br d,J=8.88Hz,1H)7.48(br d,J=7.88Hz,2H)7.26(d,J=7.64Hz,1H)6.96(d,J=7.50Hz,1H)6.12(br d,J=7.38Hz,1H)4.20-4.30(m,1H)1.21(d,J=6.50Hz,6H)。

步骤5:8-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

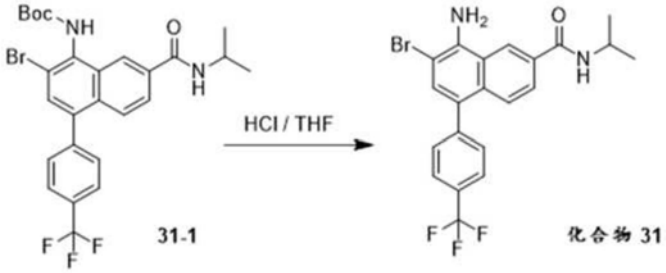
[0295] 向化合物30-5(50mg,0.14mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TEA(27.2mg,0.27mmol,37.4uL,2eq)和乙酸乙酰酯(20.6mg,0.2mmol,18.9uL,1.5eq)。将混合物在20℃下搅拌1hr。LCMS显示检测到85%的所需产物。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的30-6(28mg,64.9umol,48.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.787min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16m/z实测值437.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49(s,1H),7.91-8.12(m,2H),7.70-7.82(m,3H),7.60(br s,1H),7.51(br d,J=7.76Hz,2H),7.44(br d,J=7.76Hz,1H),6.24(br d,J=7.64Hz,1H),4.33(dq,J=13.59,6.74Hz,1H),2.39(s,3H),1.32(d,J=6.50Hz,6H)。

步骤6:N-异丙基-8-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0296] 向化合物30-6(5mg,12.1umol,1eq)在DMF(0.2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(8.34mg,60.3umol,5eq)和MeI(0.89g,6.27mmol,0.39mL,520eq)。将混合物在20℃下搅拌4hr。LCMS显示检测到56%的所需产物。将反应混合物过滤。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色

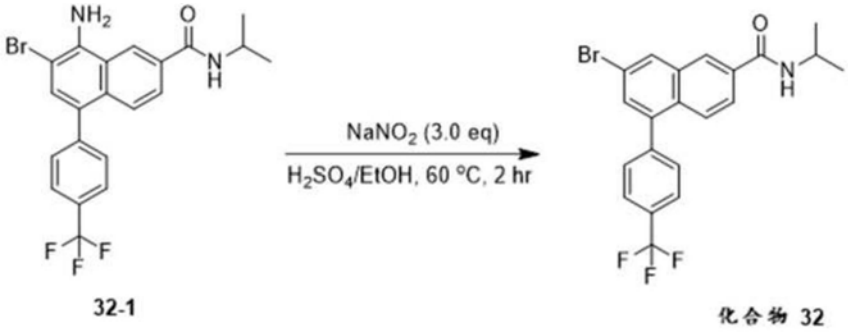
固体的标题化合物(3.5mg,8.2umol,67.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.824min,针对$C_{24}H_{23}F_3N_2O_2$计算的质量428.17m/z实测值429.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(s,1H),7.93(s,2H),7.81(d,J=8.00Hz,2H),7.62(d,J=7.88Hz,2H),7.51(q,J=7.50Hz,2H),6.19(br d,J=7.63Hz,1H),4.30-4.43(m,1H),3.44(s,3H),1.87(s,3H),1.34(d,J=6.63Hz,6H)。

实施例31:8-氨基-7-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物31)



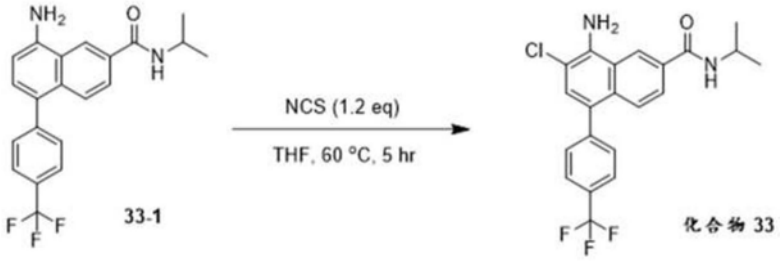
[0297] 将化合物31-1(0.41g,0.74mmol,1eq)在HCl/EtOAc(4M,7.44mL,40eq)中的混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示反应完全。将混合物真空浓缩,得到呈白色固体的粗产物(0.35g,粗品,HCl)。该粗产物用于下一步而无需更多纯化。粗产物(40mg)通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(14.7mg,30.1umol,HCl)。LCMS(ESI):RT=1.069min,针对$C_{21}H_{18}BrF_3N_2O$计算的质量450.06,m/z实测值453.4[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(d,J=1.3Hz,1H),8.28(d,J=7.6Hz,1H),7.91(dd,J=1.5,8.9Hz,1H),7.86(d,J=8.1Hz,2H),7.74(d,J=8.9Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,2H),7.53(s,1H),4.17(qd,J=6.8,13.8Hz,1H),1.24(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例32:7-溴-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物32)



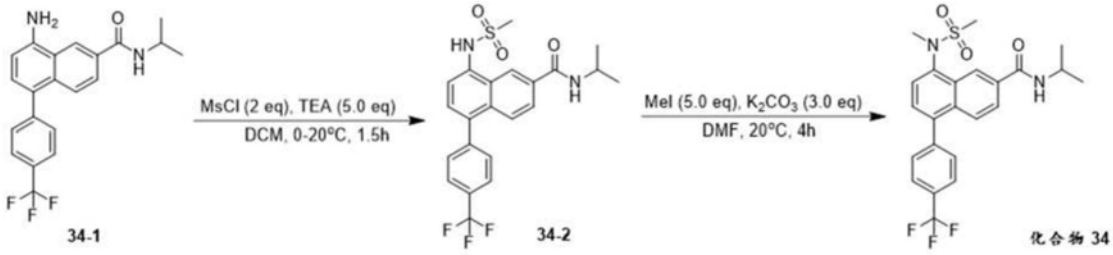
[0298] 向化合物32-1(650mg,1.44mmol,1eq)在EtOH(2mL)中的溶液中添加H_2SO_4(1.20g,12.19mmol,0.65mL,8.47eq)和亚硝酸钠(298.1mg,4.32mmol,3eq)。将混合物在60℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(5mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至1:1),得到呈白色固体的粗产物(180mg,0.30mmol,20.9%产率)。40mg粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(26mg)。LCMS(ESI):RT=0.949min,针对$C_{21}H_{17}BrF_3NO$计算的质量435.04,m/z实测值437.7[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.08-1.29(m,1H)1.21(d,J=6.53Hz,5H)4.15(dq,J=13.80,6.69Hz,1H)7.67-7.79(m,1H)7.71(d,J=2.01Hz,1H)7.76(d,J=8.53Hz,2H)7.89-7.99(m,3H)8.39-8.52(m,3H)。

实施例33:8-氨基-7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物33)



[0299] 在N_2下向化合物33-1(0.05g,0.13mmol,1eq)在THF(2mL)中的混合物中添加NCS(21.5mg,0.16mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用HCl(4M,20mL)猝灭,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(6.8mg,15.2umol,11.3%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.903min,针对$C_{21}H_{18}ClF_3N_2O$计算的质量406.83,m/z实测值406.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.68(s,1H),7.93-7.80(m,5H),7.66(br d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),7.51-7.46(m,1H),4.29(td,J=6.6,13.2Hz,1H),1.33(d,J=6.5Hz,7H)。

实施例34:N-异丙基-8-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物34)



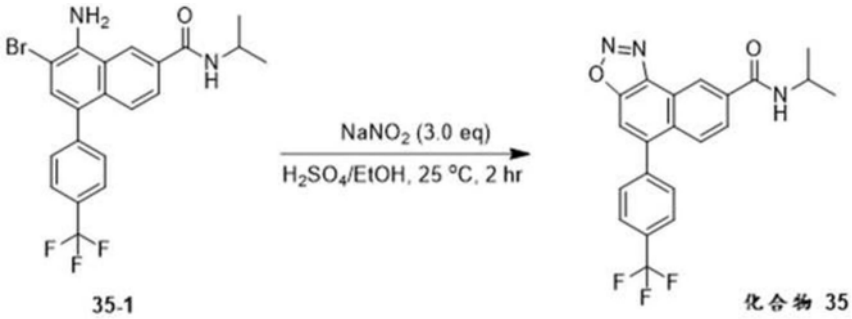
步骤1:N-异丙基-8-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0300] 在0℃下向化合物34-1(120mg,0.32mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TEA(163mg,0.64mmol,0.2mL,5eq)和甲磺酰氯(0.07g,4.02mmol,50uL,2eq)。将混合物在20℃下搅拌1.5hr。LCMS显示起始材料被完全消耗,并检测到20%所需产物。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物34-2(14mg,31.08umol,9.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.813min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3S$计算的质量450.12m/z实测值473.0$[M+Na]^+$。

步骤2:N-异丙基-8-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0301] 向化合物34-2(14mg,31umol,1eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加K_2CO_3(12.9mg,93umol,3eq)和MeI(2.5mg,15umol,5eq)。将混合物在20℃下搅拌4hr。LCMS显示起始材料被完全消耗,并检测屋82%的所需产物。将反应混合物过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(5mg,10.33umol,33.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.829min,针对$C_{23}H_{23}F_3N_2O_3S$计算的质量464.14m/z实测值487.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(s,1H),7.87(s,2H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.65(d,J=7.5Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),6.14(br d,J=7.3Hz,1H),4.40-4.30(m,1H),3.49(s,3H),3.13(s,3H),1.37-1.31(m,6H)。

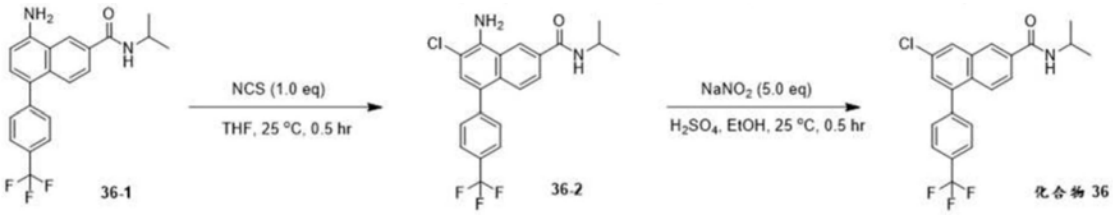
实施例35:N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯并[e][1,2,3]苯并噁二唑-8-甲酰胺(化合物35)



35-1 化合物 35

[0302] 向化合物35-1(500mg,1.11mmol,1eq)在EtOH(5mL)中的溶液中添加H_2SO_4(184.0mg,1.84mmol,0.1mL,1.66eq)和亚硝酸钠(229.3mg,3.32mmol,3.0eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,并用NaOH(4M)将混合物调节至pH 8。将混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3:1),得到呈红色固体的标题化合物(210mg,0.52mmol,47.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.785min,针对$C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$计算的质量399.12,m/z实测值400.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.23(d,J=6.53Hz,6H)4.20-4.30(m,1H)5.91(br d,J=7.03Hz,1H)6.63(s,1H)7.32-7.40(m,2H)7.45(d,J=8.03Hz,2H)7.71(d,J=8.03Hz,2H)7.80(d,J=1.25Hz,1H)。

实施例36:7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物36)



36-1 36-2 化合物 36

步骤1:8-氨基-7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

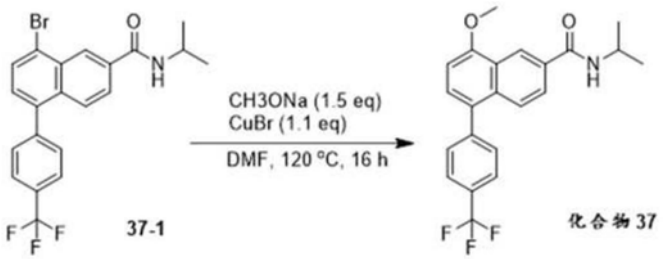
[0303] 向化合物36-1(0.05g,0.13mmol,1eq)在THF(3mL)中的混合物中添加NCS(17.9mg,0.13mmol,1eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用HCl(4M,10mL)猝灭,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5:1)。获得呈黄色固体的化合物36-2(30mg,73.3umol,54.6%产率)。

步骤2:7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0304] 向化合物36-2(0.02g,49.1umol,1eq)在EtOH(2mL)和H_2SO_4(4.9mg,49.1umol,2.67uL,1eq)中的混合物中添加$NaNO_2$(16.9mg,0.24mmol,5eq)和H_2O(4.4mg,0.24mmol,4.4uL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(10mL)猝灭,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.7mg,7.0umol,14.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.933min,针对$C_{21}H_{17}ClF_3NO$计算的质量391.81,m/z实测值391.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(d,J=1.5Hz,1H),8.11(d,J=1.8Hz,1H),7.92-7.85(m,3H),7.85-7.80(m,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=2.0Hz,1H),

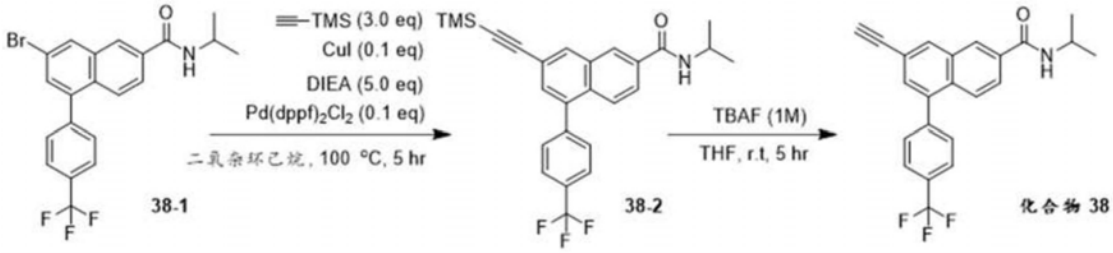
4.35-4.23(m,1H),1.31(d,J＝6.5Hz,6H)。

实施例37:N-异丙基-8-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物37)



[0305] 向化合物37-1(200mg,0.5nmol,1eq)和CuBr(72.3mg,0.5mmol,15.4uL,1.1eq)在DMF(3mL)中的溶液中添加CH_3ONa(0.13M,5.3mL,1.5eq)。将混合物在120℃下搅拌16hr。LCMS显示反应物被完全消耗,并检测到约74%的所需化合物(m/z＝388.0;RT:0.89min)。然后添加冰水(20mL),并用HCl水溶液(2M)将混合物中和至pH＝4～5。用乙酸乙酯(25mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(61.6mg,0.2mmol,34.7%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.900min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.1,m/z实测值388.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.53(d,J＝7.0Hz,1H),7.99-7.86(m,2H),7.79(d,J＝8.5Hz,1H),7.70(d,J＝7.3Hz,2H),7.52(d,J＝8.0Hz,1H),7.16(d,J＝8.0Hz,1H),4.22-4.13(m,1H),4.16(m,1H),4.08(s,3H),1.21(d,J＝6.0Hz,6H)。

实施例38:7-乙炔基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物38)



步骤1:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-2-萘甲酰胺

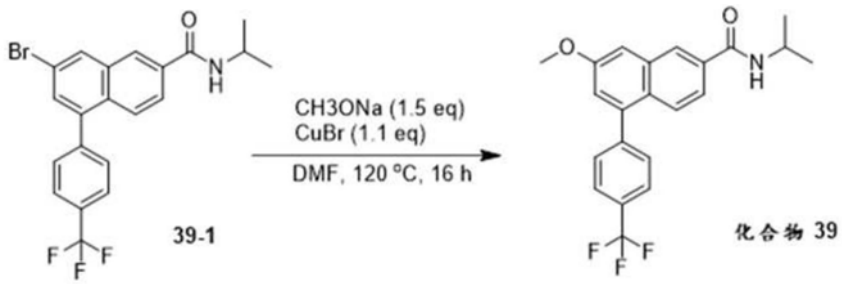
[0306] 将化合物38-1(50mg,0.11mmol,1eq)、乙炔基(三甲基)硅烷(33.7mg,0.34mmol,47.6uL,3eq)、Pd(dppf)Cl_2(8.3mg,11.4umol,0.1eq)、CuI(2.1mg,11.4umol,0.1eq)和DIPEA(74.0mg,0.57mmol,99.8uL,5eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃下搅拌3hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈黄色固体的化合物38-2(80mg,粗品),其用于下一步而无需进一步纯化。

步骤2:7-乙炔基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0307] 向化合物38-2(80mg,0.17mmol,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(1M,0.17mL,1.0eq)。将混合物在25℃下搅拌10min。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(5mg,12.9umol,7.3%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.909min,针对$C_{23}H_{18}F_3NO$计算的质量

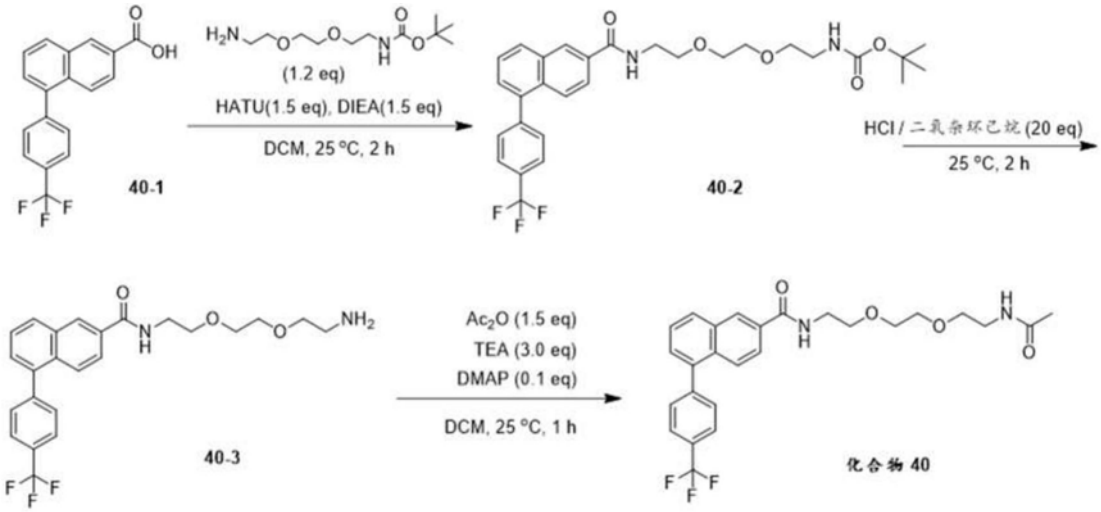
381.39,m/z实测值381.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(d,J=1.6Hz,1H),8.21(s,1H),7.94-7.81(m,4H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.58(d,J=1.5Hz,1H),4.33-4.24(m,1H),3.71(s,1H),1.31(d,J=6.6Hz,6H)。

实施例39:N-异丙基-7-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物39)



[0308] 向化合物39-1(100mg,0.2mmol,1eq)和CuBr(36.2mg,0.3mmol,8uL,1.1eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加CH_3ONa(0.13M,2.6mL,1.5eq)。将混合物在120℃下搅拌16hr。LCMS显示反应物被完全消耗,并检测到约67%的所需化合物(m/z=388.0;RT:0.89min)。然后添加冰水(20mL),并用HCl水溶液(2M)将混合物中和至pH=4~5。用乙酸乙酯(25mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(26.7mg,68.9umol,30.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.901min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.1,m/z实测值388.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.74-7.61(m,4H),7.43(d,J=2.3Hz,1H),7.19(d,J=2.5Hz,1H),4.27(m,1H),4.01-3.94(m,1H),3.97(s,2H),1.29(d,J=6.8Hz,6H)。

实施例40:N-(2-(2-(2-乙酰胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物40)



步骤1:(2-(2-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0309] 向化合物40-1(0.05g,0.16mmol,1eq)和N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(47.1mg,0.19mmol,1.2eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(90.2mg,0.24mmol,1.5eq)和DIEA(30.7mg,0.24mmol,41.3uL,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。为了处理该反应,向溶液中添加H_2O(25mL)。

将混合物用乙酸乙酯(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL*2)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝1/1至＝0:1)。获得呈白色固体的化合物40-2(0.3g，粗品)。

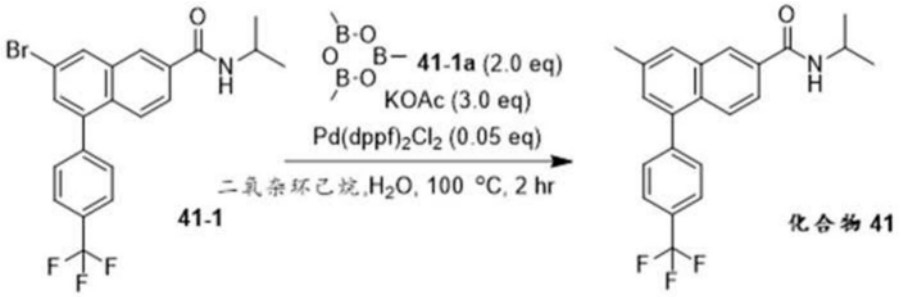
步骤2:N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0310] 向化合物40-2(0.3g，0.55mmol，1eq)的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(3mL)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示起始材料被消耗，并检测到所需质量。将反应混合物真空浓缩，得到粗产物。将反应混合物用于下一步而无需纯化。获得呈白色固体的化合物40-3(0.2g，0.45mmol，81.6％产率)。

步骤3:N-(2-(2-(2-乙酰胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0311] 向化合物40-3(0.06g，0.13mmol，1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加Ac_2O(20.6mg，0.20mmol，18.9uL，1.5eq)、DMAP(16.4mg，0.13mmol，0.1eq)和TEA(40.8mg，0.40mmol，56.1uL，3eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗，并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(20mL)。将混合物用乙酸乙酯(25mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL*2)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(19.9mg，40.9umol，30.4％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.794min，针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O_4$计算的质量488.5，m/z实测值389.1$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.77(brt，J＝5.4Hz，1H)，8.57(s，1H)，8.12(d，J＝8.3Hz，1H)，7.92(d，J＝8.0Hz，3H)，7.81(d，J＝9.0Hz，1H)，7.77-7.77(m，1H)，7.78-7.67(m，2H)，7.60(d，J＝7.3Hz，1H)，3.60-3.55(m，5H)，3.55-3.52(m，2H)，3.51-3.44(m，2H)，3.40(t，J＝5.9Hz，2H)，3.21-3.12(m，1H)，3.21-3.12(m，1H)，1.78(s，3H)。

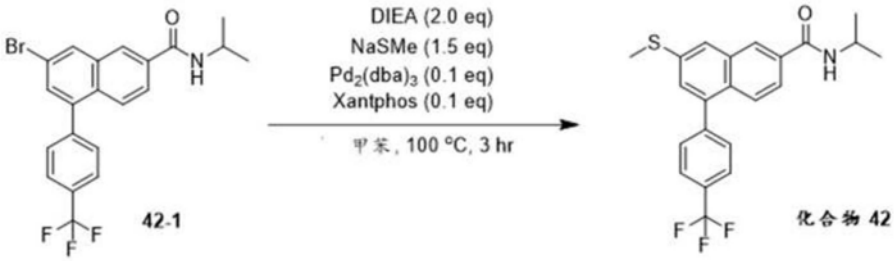
实施例41:N-异丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物41)



[0312] 将化合物41-1(50mg，0.11mmol，1eq)、化合物41-1a(28.7mg，0.22mmol，32uL，2eq)、KOAc(33.7mg，0.34mmol，3eq)和Pd(dppf)Cl_2(4.1mg，5.7umol，0.05eq)在二氧杂环己烷(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气，并用N_2吹扫3次，然后将混合物在N_2气氛下于100℃搅拌2hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释，并用HCl(4M)将混合物调节至pH 4。将该混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(6mg，15.9umol，13.9％产率)。LCMS(ESI):RT＝1.037min，针对$C_{22}H_{20}F_3NO$计算的质量371.4，m/z实测值372.1$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.36(s，1H)，7.88-7.80(m，4H)，7.79(s，2H)，7.68(d，J＝8.0Hz，2H)，7.42(d，J＝1.3Hz，1H)，4.28(td，J＝6.6，13.2Hz，1H)，4.36-

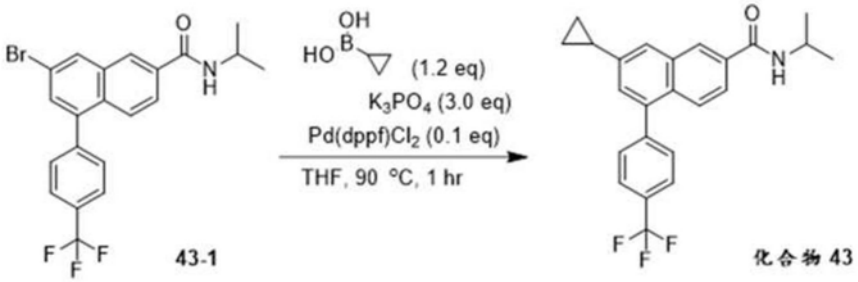
4.21(m,1H),2.59(s,3H),1.31(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例42:N-异丙基-7-(甲基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物42)



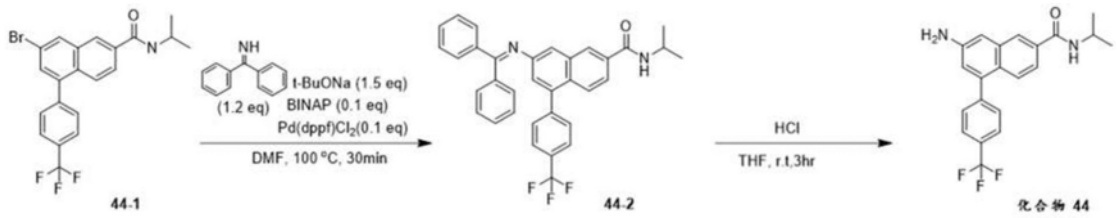
[0313] 将化合物42-1(50mg,0.11mmol,1eq)、甲硫醇钠(12mg,0.17mmol,10.9uL,1.5eq)、$Pd_2(dba)_3$(10.5mg,11.4umol,0.1eq)、Xantphos(6.6mg,11.4umol,0.1eq)和DIPEA(29.6mg,0.22mmol,39.9uL,2eq)在甲苯(3mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2气氛下于100℃搅拌3hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,并将混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(4.3mg,10.7umol,9.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.925min,针对$C_{22}H_{20}F_3NOS$计算的质量403.46,m/z实测值403.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.89-7.82(m,3H),7.81-7.73(m,2H),7.69(br d,J=7.8Hz,2H),7.42(d,J=1.8Hz,1H),4.28(td,J=6.6,13.2Hz,1H),2.66(s,3H),1.31(d,J=6.5Hz,8H)。

实施例43:7-环丙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物43)



[0314] 将化合物43-1(50mg,0.11mmol,1eq)、环丙基硼酸(11.8mg,0.13mmol,1.2eq)、Pd(dppf)Cl_2(8.3mg,0.01mmol,0.1eq)、H_2O(2.0mg,0.11mmol,2.0uL,1eq)和K_3PO_4(72.9mg,0.34mmol,3eq)在THF(5mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC和SFC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(5mg,12.4umol,10.8%产率)。LCMS(ESI):RT=1.054min,针对$C_{24}H_{22}F_3NO$计算的质量397.43,m/z实测值398.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ0.73-0.80(m,2H),0.96-1.03(m,2H),1.19(d,J=6.53Hz,6H),2.00-2.11(m,1H),4.12-4.20(m,1H),7.17(d,J=1.76Hz,1H),7.56(d,J=8.03Hz,2H),7.62-7.67(m,3H),7.73(d,J=8.03Hz,2H),8.24(s,1H)。

实施例44:7-氨基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物44)



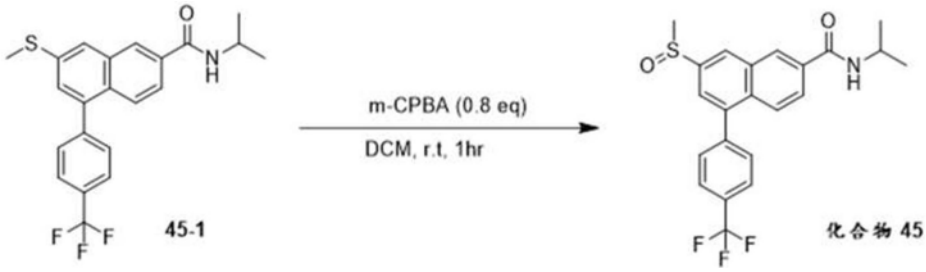
步骤1:7-(二苯亚甲基氨基)-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0315] 将化合物44-1(140mg,0.32mmol,1eq)、二苯基甲胺(69.7mg,0.38mmol,64.6uL,1.2eq)、t-BuONa(46.2mg,0.48mmol,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(23.4mg,0.03mol,0.1eq)和BINAP(19.9mg,0.03mol,0.1eq)在DMF(3mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫3次,然后采用微波将混合物在100℃下搅拌30min。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*5)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4:1)。获得呈黄色固体的化合物44-2(140mg,0.14mmol,44.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.008min,针对$C_{34}H_{27}F_3N_2O$计算的质量536.59,m/z实测值537.0$[M+H]^+$。

步骤2:7-氨基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0316] 向化合物44-2(140mg,0.26mmol,1eq)在THF(3mL)中的溶液中添加HCl(12M,0.14mL,6.44eq),并将混合物在25℃下搅拌3hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释,并用$NaHCO_3$将混合物调节至pH 7。将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)和制备型HPLC纯化。获得呈红色固体的标题化合物(65mg,0.17mmol,66.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.778min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.38,m/z实测值373.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.21(d,J=6.63Hz,6H)2.29-2.40(m,1H)4.10-4.19(m,1H)7.19(s,1H)7.16-7.18(m,1H)7.40(br s,1H)7.57-7.73(m,4H)7.92(d,J=8.13Hz,2H)8.30(s,1H)8.36(br d,J=7.75Hz,1H)。

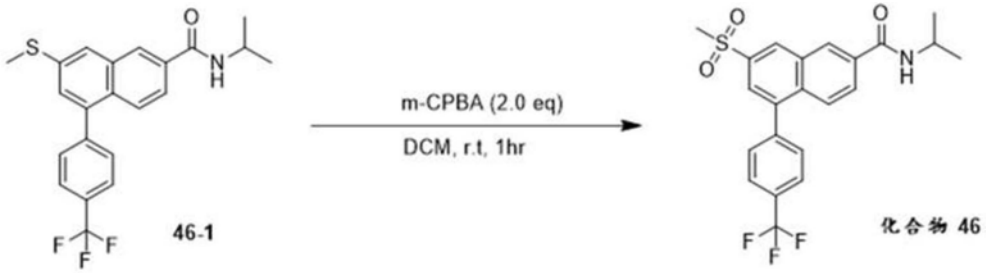
实施例45:N-异丙基-7-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物45)



[0317] 将化合物45-1(15mg,0.03mmol,1eq)和m-CPBA(6.4mg,0.02mmol,0.8eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(6mL)稀释,并将混合物用EA(8mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(8mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(2mg,4.7umol,12.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.780min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2S$计算的质量419.46,m/z实测值420.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ1.21(d,J=6.53Hz,6H)2.85(s,3H)4.18(quin,J=6.59Hz,1H)7.61-7.71(m,2H)7.68-7.69(m,1H)7.76-7.85(m,3H)7.87-7.95(m,

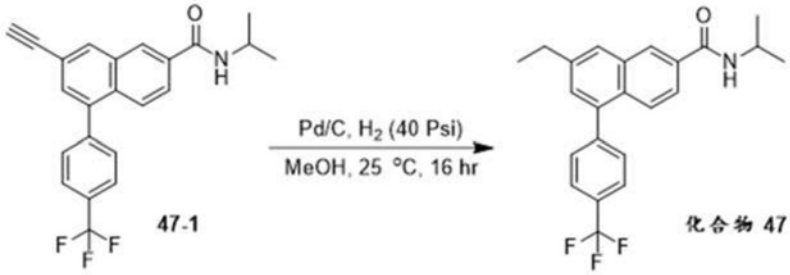
1H)8.33(s,1H)8.48(d,J＝1.26Hz,1H)。

实施例46:N-异丙基-7-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物46)



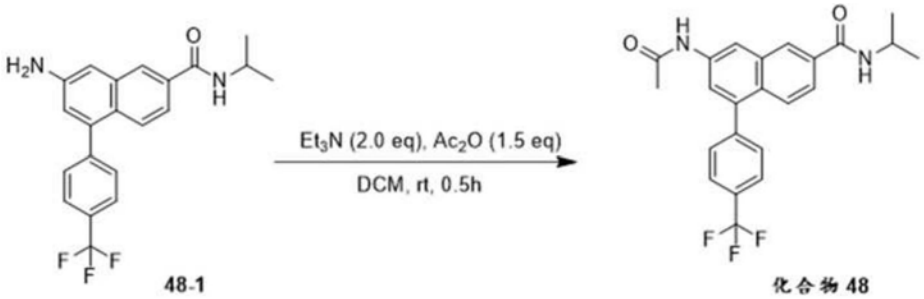
[0318] 将化合物46-1(15mg,0.03mmol,1eq)和m-CPBA(16.0mg,0.07mmol,2eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(6mL)稀释,并将混合物用EA(8mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(8mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(7mg,15.9umol,42.8%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.828min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_3S$计算的质量435.46,m/z实测值436.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ1.31-1.34(m,1H)1.32-1.32(m,1H)1.32-1.32(m,1H)3.29(s,3H)4.24-4.33(m,1H)7.77(d,J＝8.03Hz,2H)7.92(d,J＝8.03Hz,2H)7.97(d,J＝8.78Hz,1H)8.01(d,J＝1.76Hz,1H)8.10(dd,J＝8.78,1.76Hz,1H)8.55(br d,J＝7.28Hz,1H)8.67(d,J＝1.51Hz,1H)8.75(s,1H)。

实施例47:7-乙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物47)



[0319] 将化合物47-1(80mg,0.20mmol,1eq)、Pd/C(35mg,10%,1.00eq)和H_2(0.42mg,0.20mmol,1eq)在MeOH(5mL)中的混合物脱气,并用H_2吹扫3次,然后将混合物在H_2气氛下于25℃搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(9mg,23.1umol,11.0%产率)。LCMS(ESI):RT＝1.072min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO$计算的质量385.42,m/z实测值386.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ＝8.40(s,1H),7.85(br d,J＝9.3Hz,3H),7.80(s,2H),7.69(d,J＝7.8Hz,2H),7.46(d,J＝1.5Hz,1H),4.29(td,J＝6.6,13.1Hz,1H),2.91(q,J＝7.5Hz,2H),1.39(t,J＝7.5Hz,3H),1.33-1.33(m,1H),1.32(d,J＝6.8Hz,5H)。

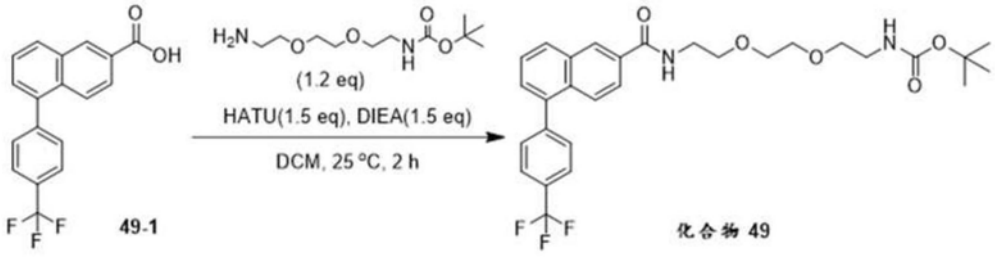
实施例48:7-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物48)



48-1 化合物48

[0320] 将化合物48-1(20mg,53.7umol,1eq)、TEA(10.9mg,0.10mmol,14.9uL,2eq)和Ac_2O(8.22mg,80.5umol,7.55uL,1.5eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌30min。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(12mg,28.9umol,53.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.803min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.42,m/z实测值415.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(d,J=2.0Hz,1H),8.36(s,1H),8.37-8.33(m,1H),7.85(d,J=8.3Hz,2H),7.77(s,1H),7.77(br d,J=19.6Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),7.65-7.62(m,1H),4.27(quin,J=6.6Hz,1H),2.21(s,3H),1.30(d,J=6.5Hz,6H)。

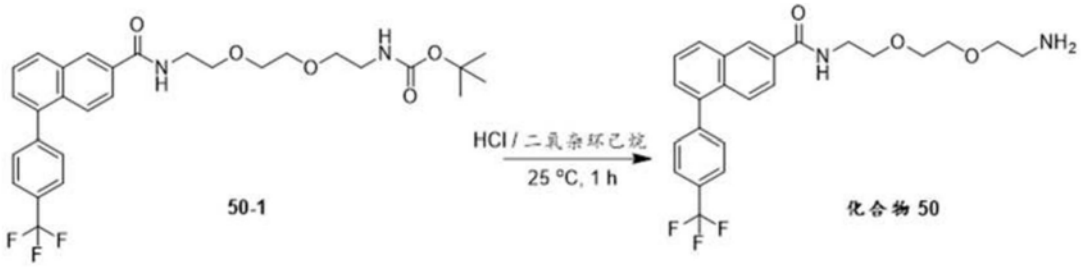
实施例49:(2-(2-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物49)



49-1 化合物 49

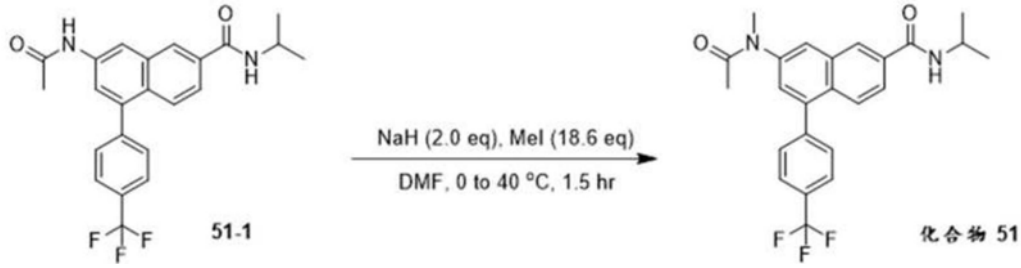
[0321] 向化合物49-1(50mg,0.16mmol,1eq)和N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(47.1mg,0.19mmol,1.2eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(90.2mg,0.24mmol,1.5eq)和DIEA(30.7mg,0.24mmol,41.3uL,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(30mL)。将混合物用乙酸乙酯(35mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(16.8mg,30.6umol,19.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.889min,针对$C_{29}H_{33}F_3N_2O_5$计算的质量546.58,m/z实测值569.1$[M+Na]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(br t,J=5.5Hz,1H),8.56(s,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),8.15-8.09(m,1H),7.96-7.90(m,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.60(d,J=7.0Hz,1H),6.76(br s,1H),3.62-3.46(m,8H),3.41-3.35(m,3H),3.05(q,J=5.9Hz,2H),1.36(s,9H)。

实施例50:N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物50)



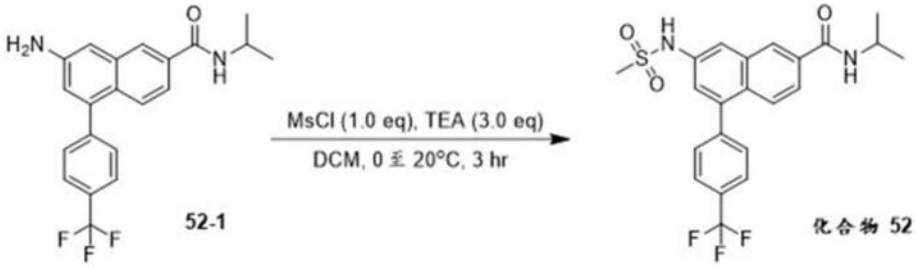
[0322] 将化合物50-1(50mg,91.5umol,1eq)添加到HCl/二氧杂环己烷(4mL)中。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(7.72mg,17.3umol,18.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.727min,针对$C_{24}H_{25}F_3N_2O_3$计算的质量446.46,m/z实测值447.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(br t,J=5.4Hz,1H),8.60(d,J=1.3Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),8.04-8.00(m,1H),7.98-7.89(m,4H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.62-7.58(m,1H),3.63-3.59(m,8H),3.54-3.48(m,2H),2.94(br d,J=5.3Hz,2H)。

实施例51:N-异丙基-7-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物51)



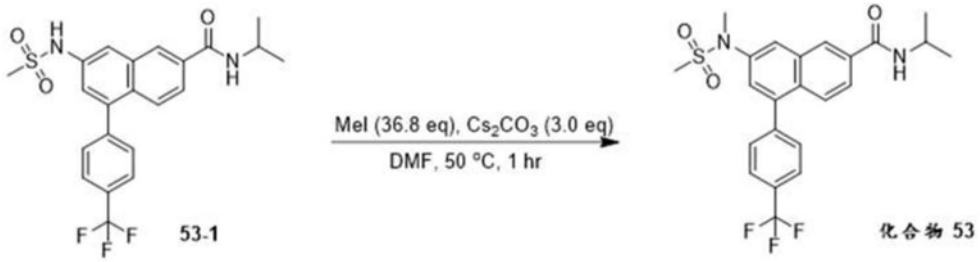
[0323] 在0℃下向化合物51-1(66mg,0.15mmol,1eq)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(12.7mg,0.31mmol,60%,2eq)。将混合物在0℃下搅拌30min。然后向混合物中添加MeI(0.42g,2.96mmol,0.18mL,18.6eq),并将混合物在40℃下搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(12mg,27.4umol,17.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.808min,针对$C_{24}H_{23}F_3N_2O_2$计算的质量428.45,m/z实测值429.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.04(br s,1H),7.97-7.86(m,4H),7.75(br d,J=7.8Hz,2H),7.55(d,J=1.8Hz,1H),4.29(td,J=6.6,13.2Hz,1H),3.41(br s,1H),3.43-3.38(m,1H),3.43-3.37(m,1H),2.07-1.90(m,3H),1.32(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例52:N-异丙基-7-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物52)



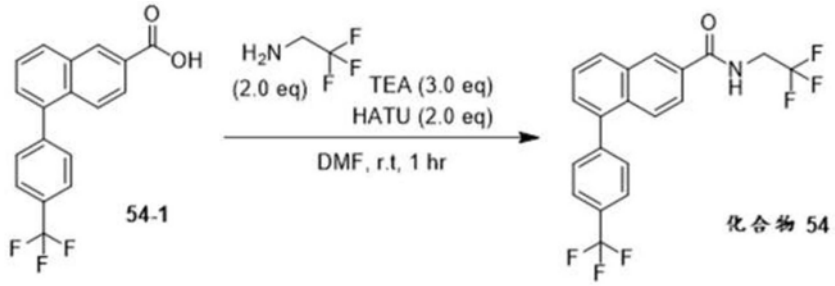
[0324] 在0℃下将甲磺酰氯(9.23mg,80.5umol,6.2uL,1eq)添加到化合物52-1(30mg,80.5umol,1eq)和TEA(24.46mg,0.24mmol,33.6uL,3eq)在DCM(1mL)中的混合物中,然后将混合物在20℃下搅拌3hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,21.9umol,27.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.808min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3S$计算的质量450.47,m/z实测值451.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),7.82(d,J=2.0Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.69-7.67(m,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=2.3Hz,1H),4.16(quin,J=6.5Hz,1H),2.98(s,3H),1.19(d,J=6.8Hz,6H)。

实施例53:N-异丙基-7-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物53)



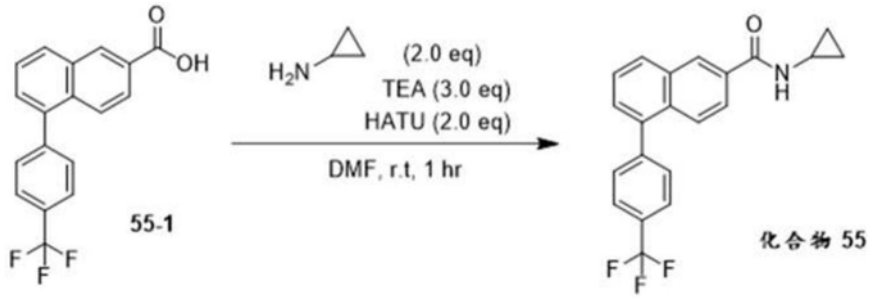
[0325] 向化合物53-1(38mg,84.3umol,1eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(82.4mg,0.25mmol,3eq)和MeI(0.44g,3.10mmol,0.19mL,36.8eq)。将混合物在50℃下搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,21.5umol,25.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.844min,针对$C_{23}H_{23}F_3N_2O_3S$计算的质量464.50,m/z实测值465.0$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),8.13(d,J=2.0Hz,1H),7.93-7.82(m,4H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.67(d,J=2.3Hz,1H),4.29(q,J=6.6Hz,1H),3.49(s,2H),3.46(s,1H),3.00(s,1H),3.04-2.93(m,1H),3.06-2.93(m,1H),3.05-2.89(m,1H),1.32(d,J=6.5Hz,4H),1.34-1.28(m,1H),1.35-1.28(m,1H)。

实施例54:N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物54)



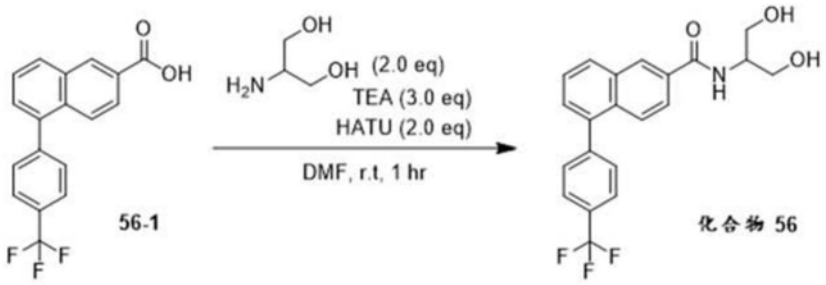
[0326] 向化合物54-1(0.05g,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120.2mg,0.31mmol,2eq)和Et_3N(47.9mg,0.47mmol,66uL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加2,2,2-三氟乙胺(31.3mg,0.31mmol,24.8uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(19mg,48umol,30.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.895min,针对$C_{20}H_{13}F_6NO$计算的质量397.31,m/z实测值397.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.33(t,J=6.3Hz,1H),8.63(d,J=1.5Hz,1H),8.16(d,J=8.0Hz,1H),7.99-7.91(m,3H),7.85(d,J=9.0Hz,1H),7.77-7.70(m,3H),7.63(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.22-4.12(m,2H)。

实施例55:N-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物55)



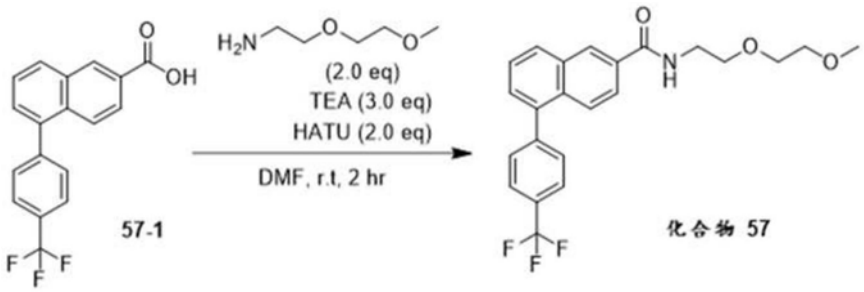
[0327] 向化合物55-1(0.05g,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120.2mg,0.31mmol,2eq)和Et_3N(47.9mg,0.47mmol,66uL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加环丙胺(18mg,0.31mmol,21.9uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(23mg,64.9umol,41.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.854min,针对$C_{21}H_{16}F_3NO$计算的质量355.35,m/z实测值355.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.67(br d,J=3.5Hz,1H),8.52(s,1H),8.11(br d,J=8.0Hz,1H),7.92(br d,J=8.5Hz,3H),7.83-7.66(m,4H),7.58(br d,J=6.8Hz,1H),2.92(td,J=3.5,7.0Hz,1H),0.80-0.68(m,2H),0.63(br d,J=3.0Hz,2H)..。

实施例56:N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物56)



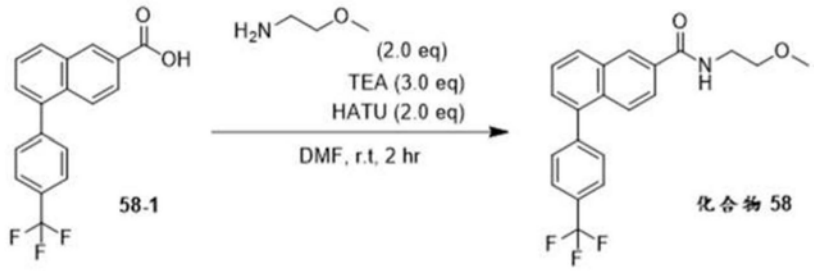
[0328] 向化合物56-1(0.05g,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120.2mg,0.31mmol,2eq)和Et_3N(47.9mg,0.47mmol,66.0uL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加2-氨基丙烷-1,3-二醇(28.8mg,0.31mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(5.9mg,15.1umol,9.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.756min,针对$C_{21}H_{18}F_3NO_3$计算的质量389.37,m/z实测值390.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(s,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.84(m,4H),7.72-7.65(m,3H),7.58(d,J=6.8Hz,1H),4.25(t,J=5.6Hz,1H),3.80(d,J=5.8Hz,4H)。

实施例57:N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物57)



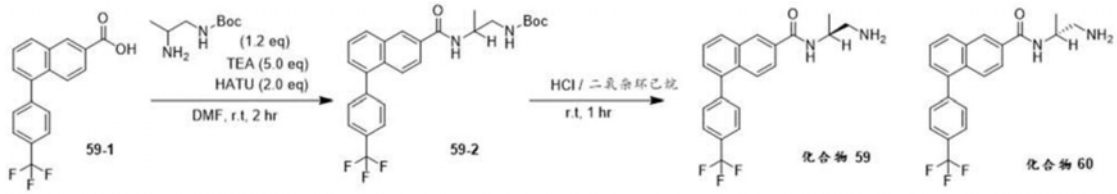
[0329] 向化合物57-1(0.05g,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120.2mg,0.31mmol,2eq)和Et_3N(47.9mg,0.47mmol,66.0uL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺(37.6mg,0.31mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(9.56mg,22.9umol,14.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.843min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO_3$计算的质量417.42,m/z实测值440.0$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(t,J=5.8Hz,1H),8.59-8.55(m,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.96-7.90(m,3H),7.83-7.68(m,4H),7.60(d,J=7.0Hz,1H),3.61-3.54(m,4H),3.52-3.44(m,4H),3.24(s,3H)。

实施例58:N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物58)



[0330] 向化合物58-1(0.05g,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(120.2mg,0.31mmol,2eq)和Et_3N(47.9mg,0.47mmol,66.0uL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加2-甲氧基乙胺(23.7mg,0.31mmol,27.4uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(21.1mg,56.5umol,35.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.840min,针对$C_{21}H_{18}F_3NO_2$计算的质量373.37,m/z实测值373.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.83(m,4H),7.74-7.65(m,3H),7.58(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),3.64(s,4H),3.42(s,3H)。

实施例59:(S)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物59)和(R)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物60)



步骤1:(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

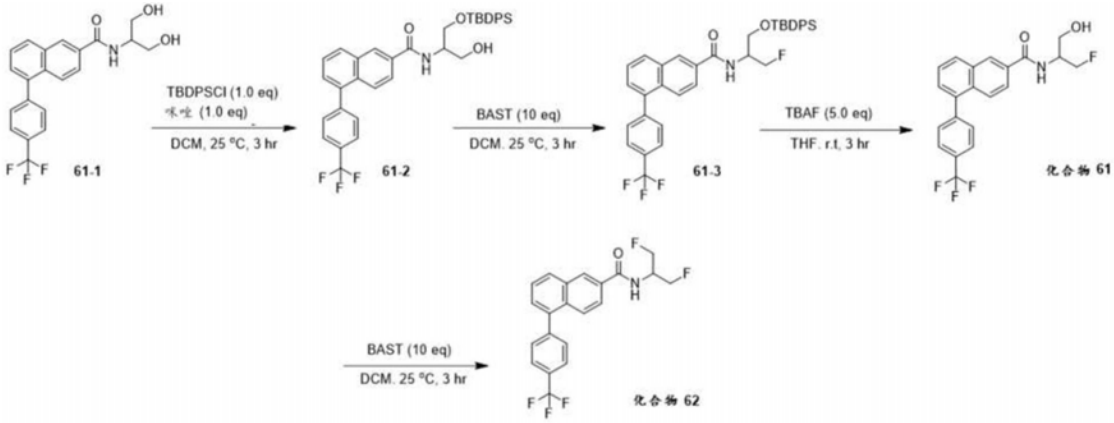
[0331] 向化合物59-1(0.1g,0.31mmol,1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(240.4mg,0.63mmol,2eq)和Et_3N(159.9mg,1.58mmol,0.22mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加N-(2-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(66.1mg,0.37mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1:1)。获得呈黄色固体的化合物59-2(0.08g,0.16mmol,53.5%产率)。

步骤2:(S)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和(R)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0332] 向化合物59-2(80mg,0.16mmol,1eq)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(4M,3.00mL,70.87eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到外消旋化合物(61mg)。通过SFC分离该外消旋化合物。获得呈白色固体的化合物59(18.8mg,50.6umol,29.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.727min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.38,m/z实测值373.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.81-7.70(m,4H),7.59-7.53(m,3H),7.45(d,J=6.9Hz,1H),4.13(d,J=6.8Hz,1H),2.73(d,J=6.5Hz,2H),1.19(d,J=

6.8Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物60(16.1mg,43.2umol,25.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.735min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.38,m/z实测值373.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.81-7.70(m,4H),7.60-7.53(m,3H),7.45(d,J=6.8Hz,1H),4.12(q,J=6.7Hz,1H),2.72(d,J=6.3Hz,2H),1.19(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例60:N-(1-氟-3-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物61)和N-(1,3-二氟丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物62)



步骤1:N-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0333] 向化合物61-1(1.86g,4.78mmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加咪唑(325.3mg,4.78mmol,1eq)和TBDPSCl(1.31g,4.78mmol,1.23mL,1eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物61-2(1.6g,2.55mmol,53.3%产率)。

步骤2:N-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-氟丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0334] 向化合物61-2(0.8g,1.27mmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加BAST(2.82g,12.74mmol,2.79mL,10eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物61-3(0.81g,粗品)。

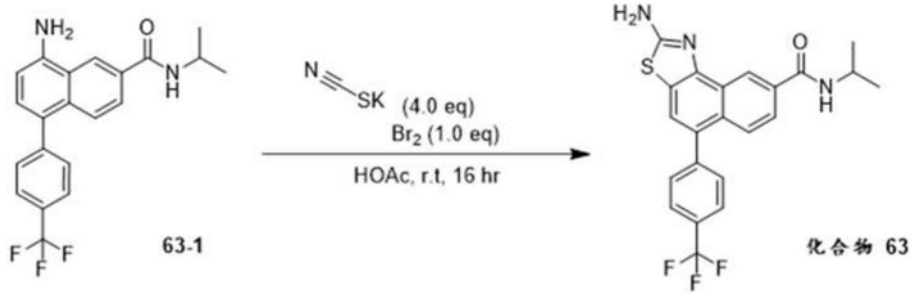
步骤3:N-(1-氟-3-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0335] 向化合物61-3(0.6g,0.95mmol,1eq)在THF(1mL)中的溶液中添加TBAF(1M,4.76mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1:1)。获得呈黄色油状物的化合物61(0.212g,0.54mmol,56.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.768min,针对$C_{21}H_{17}F_4NO_2$计算的质量391.36,m/z实测值372.0$[M-FH]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),8.07(d,J=7.7Hz,1H),8.00(d,J=8.9Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,3H),7.73-7.66(m,3H),7.59(d,J=6.8Hz,1H),4.67-4.58(m,1H),4.53-4.42(m,2H),3.77(t,J=4.8Hz,2H)。

步骤4:N-(1,3-二氟丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

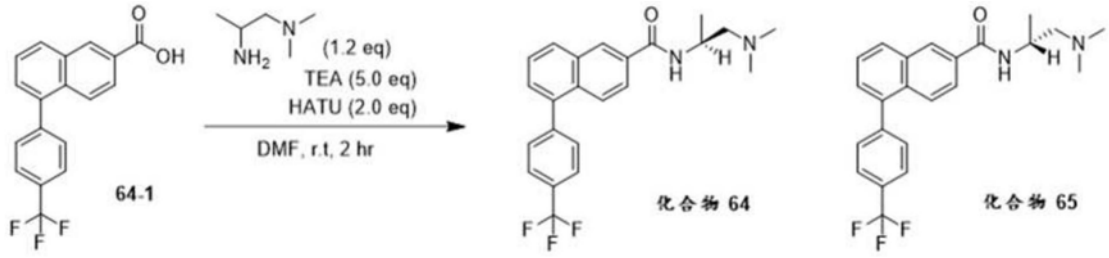
[0336] 向化合物61(0.1g,0.25mmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加BAST(565.3mg,2.56mmol,0.55mL,10eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。LCMS和HPLC显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物62(4.38mg,10.5umol,4.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.885min,针对$C_{21}H_{16}F_5NO$计算的质量393.35,m/z实测值373.9$[M-FH]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),8.07(d,J=8.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.5,9.0Hz,1H),7.91-7.80(m,3H),7.74-7.64(m,3H),7.59(d,J=6.3Hz,1H),4.75-4.46(m,5H),3.30-3.25(m,1H),3.22(s,1H)。

实施例61:2-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺(化合物63)



[0337] 向化合物63-1(50mg,0.13mmol,1eq)和硫氰合钾(52.2mg,0.54mmol,52.2uL,4eq)在HOAc(2mL)中的溶液中添加Br_2(21.5mg,0.13mmol,6.9uL,1eq)。将混合物在19℃下搅拌16hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(15mL)。将混合物用乙酸乙酯(25mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(1.67mg,3.6umol,2.6%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.821min,针对$C_{22}H_{18}F_3N_3OS$计算的质量429.46,m/z实测值430.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.91(s,1H),7.96-7.93(m,3H),7.90-7.87(m,1H),7.88(d,J=7.8Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),4.30(q,J=6.6Hz,1H),1.33(d,J=6.6Hz,7H)。

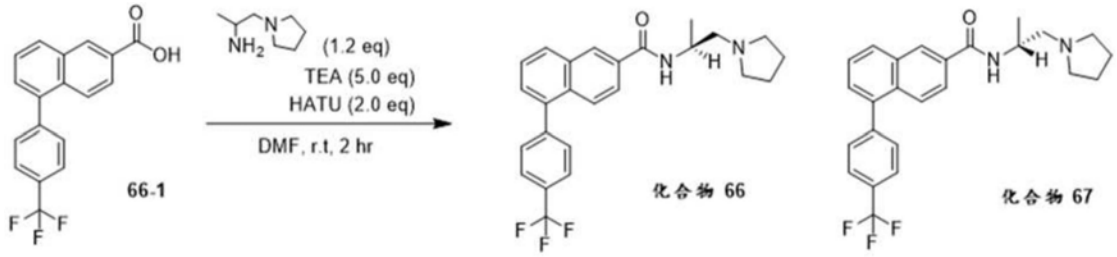
实施例62:(S)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物64)和(R)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物65)



[0338] 向化合物64-1(0.2g,0.63mmol,1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(480.8mg,1.26mmol,2eq)和Et_3N(319.9mg,3.16mmol,0.44mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加N1,N1-二甲基丙烷-1,2-二胺(77.5mg,0.75mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。

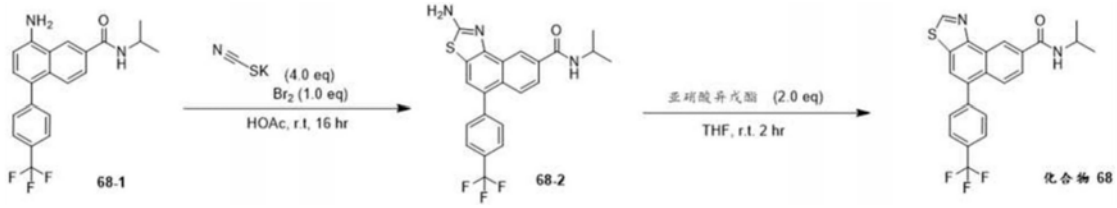
残余物通过制备型HPLC纯化，得到外消旋化合物(51mg)。通过SFC分离该外消旋化合物。获得呈白色固体的化合物64(10.8mg，27.1umol，4.2％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.747min，针对$C_{23}H_{23}F_3N_2O$计算的质量400.44，m/z实测值401.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.40(s，1H)，7.96(br d，J＝8.0Hz，1H)，7.82-7.71(m，4H)，7.60-7.52(m，3H)，7.48-7.43(m，1H)，4.30(td，J＝6.2，8.3Hz，1H)，2.57(dd，J＝9.0，12.5Hz，1H)，2.25(dd，J＝5.4，12.7Hz，1H)，2.23-2.19(m，6H)，1.17(d，J＝6.5Hz，3H)。获得呈白色固体的化合物65(13.8mg，34.6umol，5.4％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.736min，针对$C_{23}H_{23}F_3N_2O$计算的质量400.44，m/z实测值401.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.40(s，1H)，7.95(t，J＝6.5Hz，1H)，7.82-7.69(m，4H)，7.60-7.51(m，3H)，7.45(br t，J＝6.8Hz，1H)，4.30(br d，J＝8.3Hz，1H)，2.60-2.52(m，1H)，2.27-2.23(m，1H)，2.22(d，J＝3.5Hz，6H)，1.17(d，J＝6.5Hz，3H)。

实施例63：(S)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物66)和(R)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物67)



[0339] 向化合物66-1(0.12g，0.37mmol，1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(288.5mg，0.75mmol，2eq)和Et_3N(191.9mg，1.90mmol，0.26mL，5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加1-吡咯烷-1-基丙-2-胺(58.3mg，0.45mmol，1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭，并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化，得到外消旋化合物(42mg)。通过SFC分离该外消旋化合物。获得呈白色固体的化合物66(4.8mg，11.2umol，2.9％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.768min，针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O$计算的质量426.47，m/z实测值427.1$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.43-8.38(m，1H)，7.96(d，J＝8.3Hz，1H)，7.82-7.71(m，4H)，7.61-7.53(m，3H)，7.46(d，J＝6.5Hz，1H)，4.35-4.26(m，1H)，2.73(dd，J＝8.7，12.4Hz，1H)，2.62-2.54(m，2H)，2.51(br dd，J＝1.9，6.9Hz，2H)，2.45-2.40(m，1H)，1.71(br s，4H)，1.19(d，J＝6.5Hz，3H)。获得呈白色固体的化合物67(6.2mg，14.1umol，3.7％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.757min，针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O$计算的质量426.47，m/z实测值427.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.40(d，J＝1.5Hz，1H)，7.96(d，J＝8.3Hz，1H)，7.82-7.72(m，4H)，7.61-7.53(m，3H)，7.46(d，J＝6.7Hz，1H)，4.35-4.26(m，1H)，2.73(dd，J＝8.8，12.3Hz，1H)，2.62-2.55(m，2H)，2.54-2.47(m，2H)，2.44(dd，J＝5.3，12.3Hz，1H)，1.71(br s，4H)，1.19(d，J＝6.5Hz，3H)。

实施例64：N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1，2-d]噻唑-8-甲酰胺(化合物68)



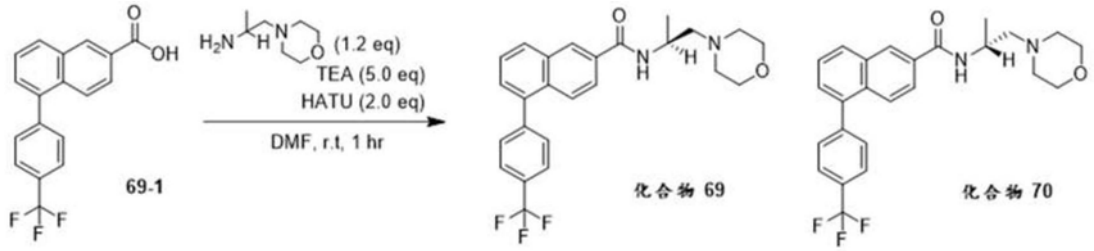
步骤1:2-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺

[0340] 向化合物68-1(0.2g,0.53mmol,1eq)和硫氰合钾(208.7mg,2.15mmol,0.20mL,4eq)在HOAc(2mL)中的溶液中添加Br_2(85.8mg,0.53mmol,27.6uL,1eq)。将混合物在19℃下搅拌16hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈白色固体的化合物68-2(200mg,0.46mmol,86.7%产率)。

步骤2:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺

[0341] 向化合物68-2(0.15g,0.34mmol,1eq)在THF(3mL)中的溶液中添加亚硝酸异戊酯(81.8mg,0.69mmol,94.0uL,2eq)。将混合物在19℃下搅拌2hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(30mL)。将混合物用乙酸乙酯(35mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(60mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈褐色固体的标题化合物(36.27mg,87.5umol,25.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.879min,针对$C_{22}H_{17}F_3N_2OS$计算的质量414.44,m/z实测值415.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),9.37(d,J=1.5Hz,1H),8.70(d,J=7.8Hz,1H),8.34(s,1H),8.05(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),4.21(qd,J=6.7,13.9Hz,1H),1.24(d,J=6.5Hz,7H)。

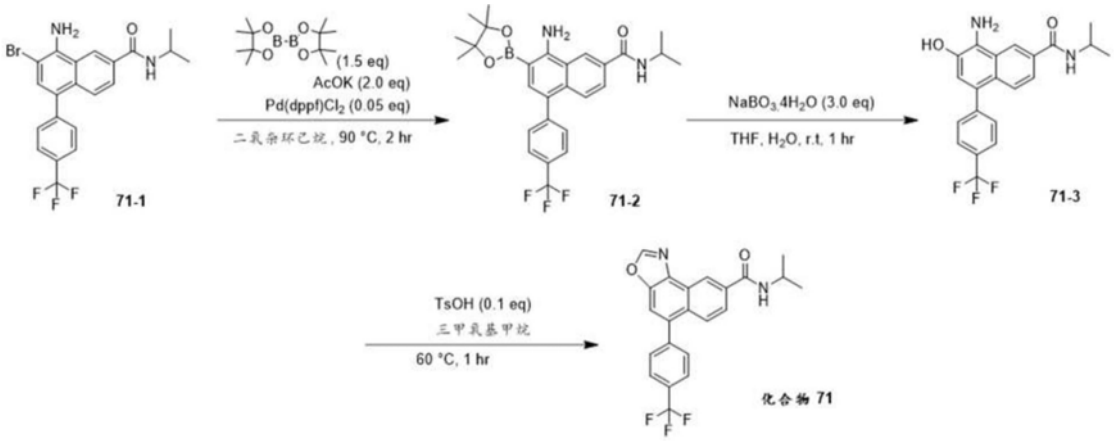
实施例65:(S)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物69)和(R)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物70)



[0342] 向化合物69-1(0.2g,0.63mmol,1eq)在DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(480.8mg,1.26mmol,2eq)和Et_3N(319.9mg,3.16mmol,0.44mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加1-吗啉代丙-2-胺(109.4mg,0.75mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。LCMS和HPLC显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到外消旋化合物(50mg)。通过SFC分离该外消旋化合物。获得呈白色固体的化合物69(12.5mg,26.9umol,4.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.751min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$计算的质量442.47,m/z实测值443.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.97(br d,J=8.1Hz,1H),7.82-7.70(m,4H),7.65-7.52(m,3H),7.51-7.42(m,1H),3.61(br s,4H),3.55-3.41(m,1H),3.35-3.26(m,1H),2.81(br d,J=6.5Hz,1H),2.67-2.45(m,4H),1.09-0.99(m,3H)。获得呈白色固体的化合物70(10.2mg,23.0umol,3.6%产

率)。LCMS(ESI):RT=0.760min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$计算的质量442.47,m/z实测值443.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.09(br d,J=8.0Hz,1H),7.95-7.80(m,4H),7.78-7.65(m,3H),7.63-7.57(m,1H),3.81-3.68(m,4H),3.61(dd,J=8.0 7.1,13.6Hz,1H),3.42(br dd,J=8.0 6.5,13.6Hz,1H),2.93(br d,J=8.0 6.9Hz,1H),2.81-2.58(m,4H),1.19-1.11(m,3H)。

实施例66:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噁唑-8-甲酰胺(化合物71)



步骤1:8-氨基-N-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0343] 向化合物71-1(200mg,0.44mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(168.8mg,0.66mmol,1.5eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加AcOK(86.9mg,0.88mmol,2eq)和Pd(dppf)Cl_2(16.2mg,22.1umol,0.05eq)。将混合物在90℃下搅拌2hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(15mL)。将混合物用乙酸乙酯(25mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈黄色油状物的化合物71-2(100mg,粗品)。

步骤2:8-氨基-7-羟基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

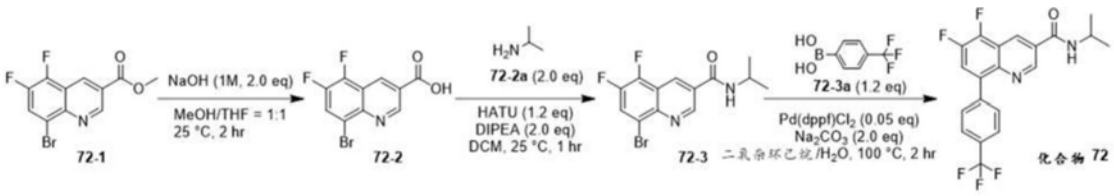
[0344] 向化合物71-2(100mg,0.20mmol,1eq)在THF(2mL)中的溶液中添加四水合3-氧化二氧杂环丙硼烷钠(92.6mg,0.60mmol,0.11mL,3eq)和H_2O(0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(15mL)。将混合物用乙酸乙酯(25mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈褐色固体的化合物71-3(90mg,粗品)。

步骤3:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噁唑-8-甲酰胺

[0345] 向化合物71-3(90mg,0.23mmol,1eq)在三甲氧基甲烷(491.8mg,4.63mmol,0.50mL,20eq)中的溶液中添加TsOH(3.9mg,23.1umol,0.1eq)。将混合物在60℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗,并检测到所需质量。向溶液中添加H_2O(3mL)。将混合物用乙酸乙酯(5mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(6mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到产物(5mg)。HPLC显示检测到约54%所需产物。通过SFC纯化该产物。获得呈白色固体的标题化合物(1mg,2.4umol,1.0%产率)。LCMS(ESI):RT=

0.856min,针对$C_{22}H_{17}F_3N_2O_2$计算的质量398.38,m/z实测值399.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.93(s,1H),8.60(s,1H),7.84(s,3H),7.78(d,J=8.1Hz,2H),7.64(d,J=8.1Hz,2H),4.20(quin,J=6.6Hz,1H),1.22(d,J=6.6Hz,8H)。

实施例67:5,6-二氟-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物72)



步骤1:8-溴-5,6-二氟喹啉-3-甲酸

[0346] 向化合物72-1(140mg,0.46mmol,1.0eq)在MeOH(2mL)和THF(2mL)中的溶液中逐滴添加NaOH溶液(1M,0.93mL,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=2,然后用EA(20mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的化合物72-2(120mg,89%产率)。

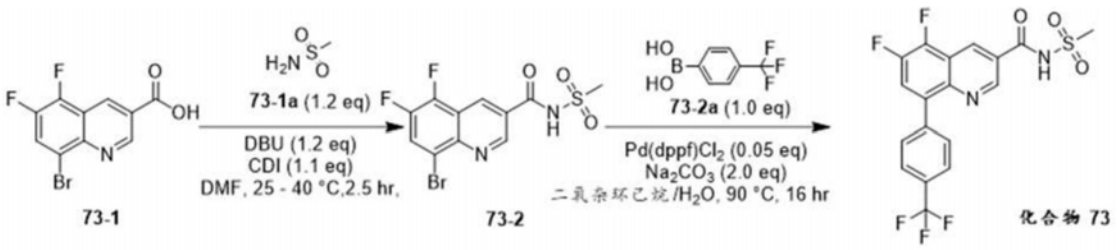
步骤2:8-溴-5,6-二氟-N-异丙基喹啉-3-甲酰胺

[0347] 向化合物72-2(30mg,0.10mmol,1.0eq)、DIPEA(27mg,0.20mmol,2.0eq)和化合物72-2a(12.3mg,0.20mmol,2.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(47.5mg,0.12mmol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈白色固体的化合物72-3(30mg,87%产率)。

步骤3:5,6-二氟-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0348] 在N_2下向化合物72-3(30mg,91umol,1.0eq)、化合物72-3a(21mg,0.11mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(19mg,0.18mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.3mg,4.6umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于100℃搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(12.80mg,35%产率)。LCMS(ESI):RT=0.890min,针对$C_{20}H_{15}F_5N_2O$计算的质量394.11,m/z实测值394.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(d,J=2.0Hz,1H),8.83(d,J=2.0Hz,1H),7.77(s,4H),7.72(dd,J=8.5,10.8Hz,1H),6.11(d,J=7.3Hz,1H),4.44-4.32(m,1H),1.35(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例68:5,6-二氟-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物73)



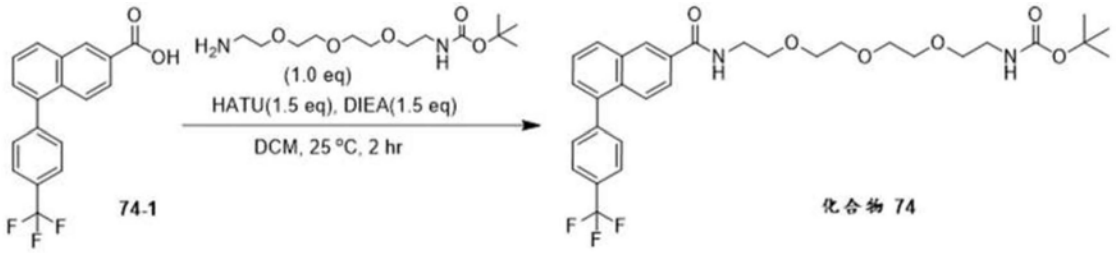
步骤1:8-溴-5,6-二氟-N-(甲基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺

[0349] 向化合物73-1(20mg,69umol,1.0eq)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加CDI(12mg,76umol,1.1eq)。将反应混合物在40℃下搅拌30min。将反应冷却至25℃,然后添加DBU(13mg,83umol,1.2eq)和化合物73-1a(8mg,83umol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈黄色固体的化合物73-2(22mg,粗品)。

步骤2:5,6-二氟-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0350] 在N_2下向化合物73-2(30mg,82umol,1.0eq)、化合物73-2a(16mg,82umol,1.0eq)和Na_2CO_3(17.4mg,0.16mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.0mg,4.1umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.66mg,6.9%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.946min,针对$C_{18}H_{11}F_5N_2O_3S$计算的质量430.04,m/z实测值431.0 $[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(dd,J=2.1,12.7Hz,2H),8.25(dd,J=8.5,11.3Hz,1H),7.90(s,4H),3.47-3.45(m,1H),3.46(s,4H)。

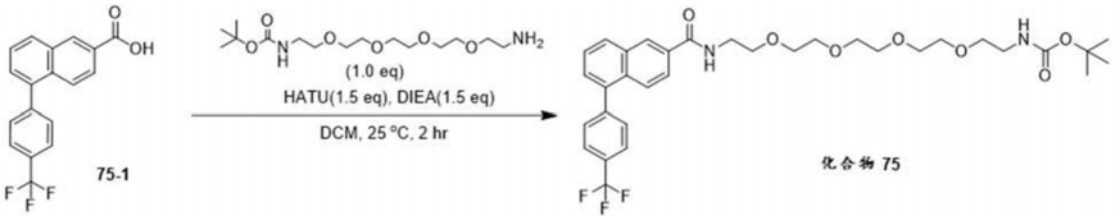
实施例69:(1-氧代-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物74)



[0351] 将化合物74-1(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)和DIEA(30.6mg,0.23mmol,41.3uL,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加N-[2-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(46.2mg,0.15mmol,1eq),并将混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色固体的标题化合物(30mg,50.7umol,32.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.828min,针对$C_{31}H_{37}F_3N_2O_6$计算的质量590.63,m/z实测值613.1 $[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ1.33-1.46(m,9H),3.17(t,J=5.57Hz,2H),3.45(t,J=5.50Hz,2H),3.54-3.59(m,2H),3.62(br s,1H),3.63-3.69

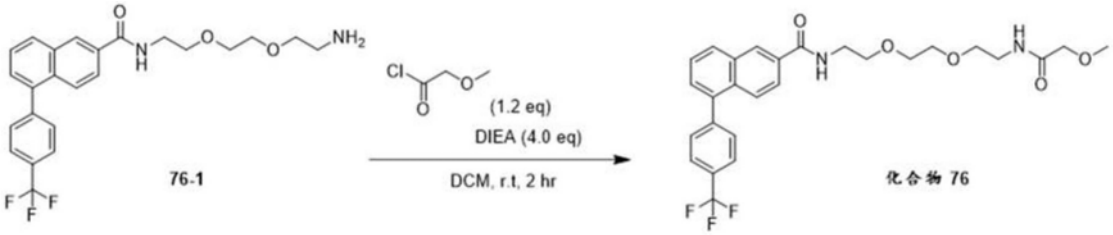
(m,1H),3.63-3.68(m,1H),3.63-3.68(m,1H),3.70-3.71(m,2H),3.71-3.75(m,2H),4.78-4.95(m,9H),7.58(dd,J=7.07,0.94Hz,1H),7.65-7.72(m,3H),7.82-7.93(m,1H),7.83-7.91(m,3H),8.08(d,J=8.26Hz,1H),8.50(s,1H)。

实施例70:(1-氧代-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)-5,8,11,14-四氧杂-2-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物75)



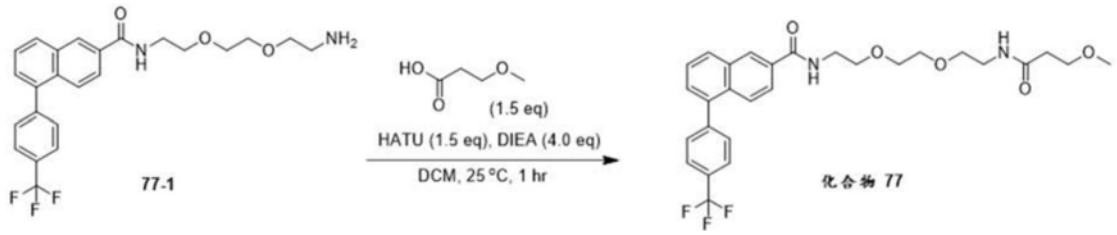
[0352] 将化合物75-1(50mg,0.15mmol,1eq)、DIEA(30.6mg,0.23mmol,41.3uL,1.5eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加N-[2-[2-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(53.1mg,0.15mmol,1eq),并将混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色油状物的标题化合物(25mg,39.3umol,24.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.886min,针对$C_{33}H_{41}F_3N_2O_7$计算的质量634.68,m/z实测值657.1$[M+Na]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ1.43(s,9H),3.18(t,J=5.52Hz,2H),3.44(t,J=5.52Hz,2H),3.49-3.54(m,2H),3.54-3.59(m,2H),3.59-3.63(m,2H),3.64-3.68(m,4H),3.69(s,3H),3.71-3.76(m,2H),7.59(d,J=7.03Hz,1H),7.64-7.74(m,3H),7.81-7.94(m,4H),8.09(d,J=8.28Hz,1H),8.51(s,1H)。

实施例71:N-(4-氧代-2,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物76)



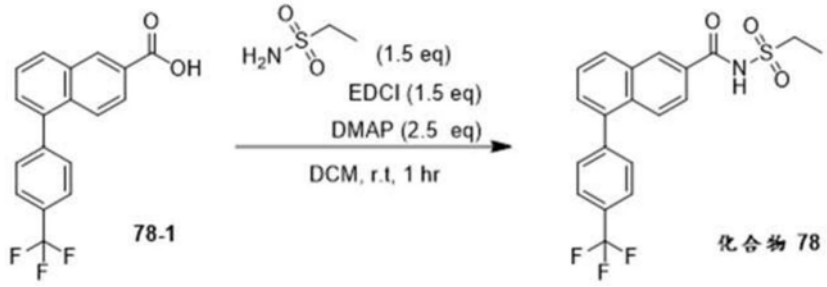
[0353] 将化合物76-1(50mg,0.11mmol,1eq)、2-甲氧基乙酰氯(14.5mg,0.13mmol,12.2uL,1.2eq)和DIEA(57.9mg,0.44mmol,78.0uL,4eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下再搅拌2hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色油状物的标题化合物(12mg,22.6umol,20.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.828min,针对$C_{27}H_{29}F_3N_2O_5$计算的质量518.52,m/z实测值519.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.90-7.83(m,4H),7.72-7.65(m,3H),7.58(dd,J=0.9,7.1Hz,1H),3.84(s,2H),3.75-3.71(m,2H),3.70-3.65(m,6H),3.61-3.56(m,2H),3.44-3.39(m,2H),3.37(s,3H),3.33(td,J=1.6,3.3Hz,5H)。

实施例72:N-(5-氧代-2,9,12-三氧杂-6-氮杂十四烷-14-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物77)



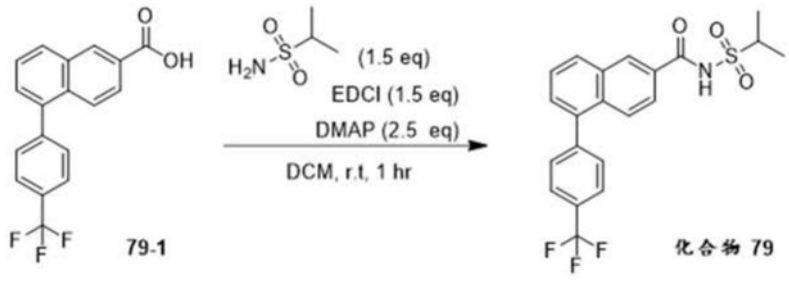
[0354] 将3-甲氧基丙酸(17.4mg,0.16mmol,15.7uL,1.5eq)、HATU(63.8mg,0.16mmol,1.5eq)和DIEA(57.9mg,0.44mmol,78.0uL,4eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加化合物77-1(50mg,0.11mmol,1eq),并将混合物再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色油状物的标题化合物(10mg,18.5umol,16.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.899min,针对$C_{28}H_{31}F_3N_2O_5$计算的质量532.56,m/z实测值533.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(d,J=1.3Hz,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.83(m,4H),7.72-7.67(m,1H),7.66(s,1H),7.72-7.65(m,1H),7.58(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),3.76-3.63(m,8H),3.61-3.54(m,1H),3.57(td,J=5.9,7.5Hz,3H),3.36(t,J=5.5Hz,2H),3.34-3.32(m,3H),3.29(s,3H),2.41(t,J=6.1Hz,2H)。

实施例73:N-(乙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物78)



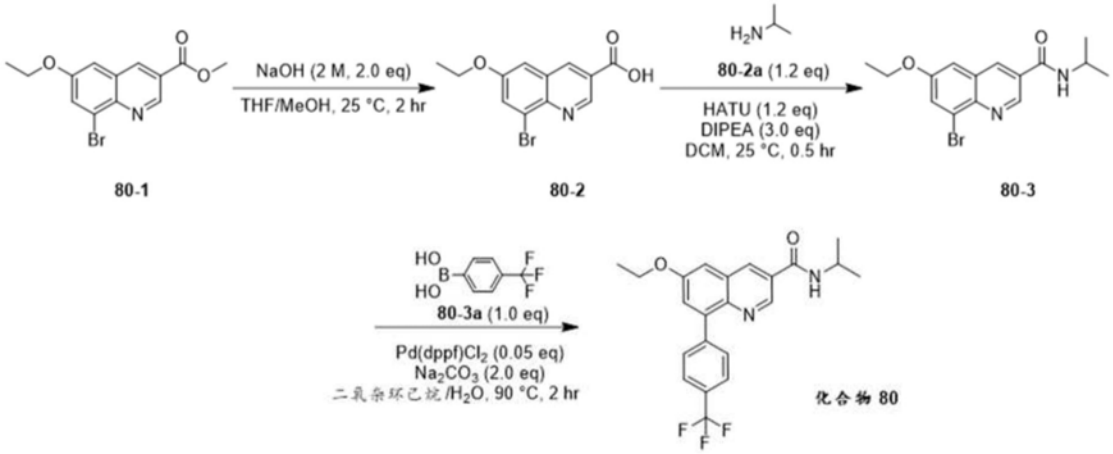
[0355] 向78-1(100mg,0.31mmol,1eq)和乙基磺酰胺(51.7mg,0.47mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加EDCI(90.9mg,0.47mmol,1.5eq)和DMAP(96.5mg,0.79mmol,2.5eq)。将混合物在19℃下搅拌1hr。LCMS和HPLC显示起始材料被消耗。向溶液中添加H_2O(8mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物(18mg)。将残余物通过SFC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(7.2mg,17.7umol,5.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),8.07-8.02(m,1H),7.91(d,J=8.0Hz,2H),7.77-7.71(m,3H),7.64(s,1H),7.54(s,1H),3.18(q,J=7.1Hz,2H),1.15(t,J=7.4Hz,3H)。

实施例74:N-(异丙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物79)



[0356] 向化合物79-1(50mg,0.15mmol,1eq)和丙烷-2-磺酰胺(29.2mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加EDCI(45.4mg,0.23mmol,1.5eq)和DMAP(48.2mg,0.39mmol,2.5eq)。将混合物在19℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗。向溶液中添加H_2O(10mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(12mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(12.3mg,29.2umol,18.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.28-12.20(m,1H),8.75(s,1H),8.20(d,J=7.8Hz,1H),7.98-7.92(m,3H),7.86(s,1H),7.75(d,J=7.8Hz,3H),7.69-7.65(m,1H),3.92-3.83(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,6H)。

实施例75:6-乙氧基-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物80)



步骤1:8-溴-6-乙氧基喹啉-3-甲酸

[0357] 向化合物80-1(150mg,0.484mmol,1.0eq)在THF(1.5mL)和MeOH(1.5mL)中的溶液中逐滴添加NaOH溶液(2M,0.48mL,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。残余物用水(10mL)稀释,然后将残余物用HCl(1M)调节至pH=6。用EA(40mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的化合物80-2(130mg,90%产率)。LCMS(ESI):RT=0.829min,针对$C_{12}H_{10}BrNO_3$计算的质量294.98,m/z实测值296.0$[M+H]^+$。

步骤2:8-溴-6-乙氧基-N-异丙基喹啉-3-甲酰胺

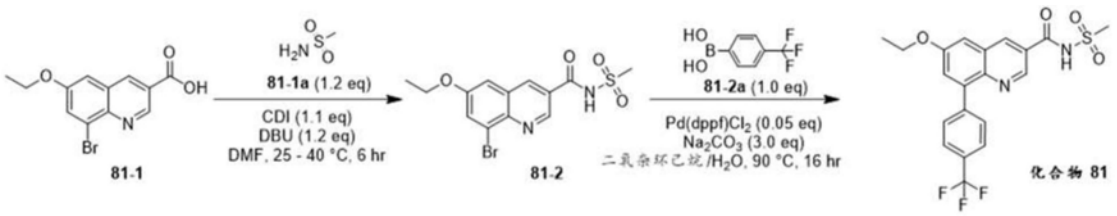
[0358] 向化合物80-2(40.0mg,0.13mmol,1eq)、化合物80-2a(9.6mg,0.16mmol,1.2eq)和DIPEA(52.3mg,0.40mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(61.6mg,0.16mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1),得到呈白色固体的化合物80-3(40mg,87%产率)。

步骤3:6-乙氧基-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0359] 向化合物80-3(40mg,0.12mmol,1.0eq)、化合物80-3a(23mg,0.12mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(25mg,0.24mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(4.3mg,5.9umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌2hr。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水

(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(20.00mg,41%产率)。LCMS(ESI):RT=1.008min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量402.16,m/z实测值403.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.05(d,J=2.3Hz,1H),8.53(d,J=2.1Hz,1H),7.83-7.78(m,2H),7.78-7.73(m,2H),7.48(d,J=2.8Hz,1H),7.18(d,J=2.8Hz,1H),6.05(d,J=7.5Hz,1H),4.43-4.32(m,1H),4.21(q,J=6.9Hz,2H),1.53(t,J=6.9Hz,3H),1.33(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例76:6-乙氧基-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物81)



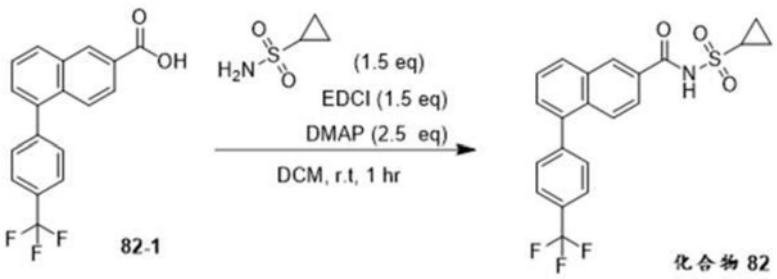
步骤1:8-溴-6-乙氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺

[0360] 向化合物81-1(40mg,0.14mmol,1eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加CDI(24mg,0.15mol,1.1eq)。将反应混合物在40℃下搅拌30min。将反应冷却至25℃,然后添加DBU(25mg,0.16mmol,1.2eq)和化合物81-1a(15mg,0.16mmol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌5.5小时。将反应混合物减压浓缩。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=4。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=1:0至10:1),得到呈白色固体的化合物81-2(40mg,粗品)。

步骤2:6-乙氧基-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

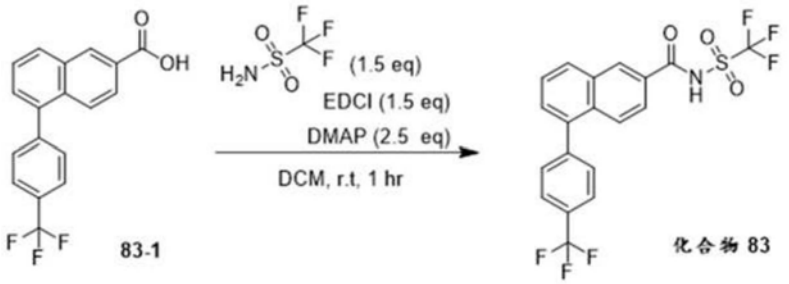
[0361] 向化合物81-2(40mg,0.11mmol,1eq)、化合物81-2a(20mg,0.11mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(34mg,0.32mmol,3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.9mg,5.4umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。残余物用水(5mL)稀释,然后将残余物用HCl(1M)调节至pH=5。用EA(20mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(10.10mg,19%产率)。LCMS(ESI):RT=0.959min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O_4S$计算的质量438.09,m/z实测值439.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(br s,1H),9.08(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.3Hz,1H),7.92-7.82(m,4H),7.63-7.59(m,2H),4.27(q,J=7.0Hz,2H),3.45(s,3H),1.45(t,J=6.9Hz,3H)。

实施例77:N-(环丙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物82)



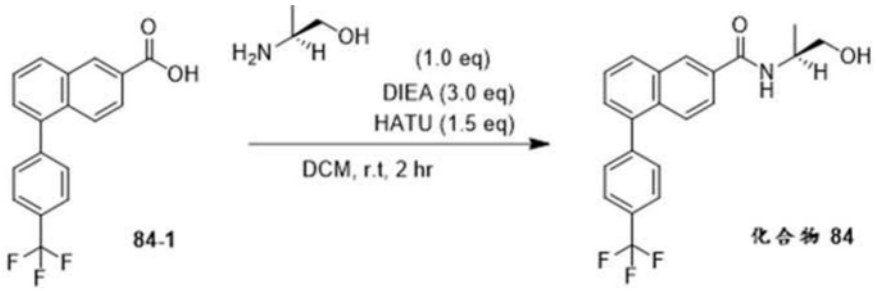
[0362] 向化合物82-1(50mg,0.15mmol,1eq)和环丙烷磺酰胺(28.7mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加EDCI(45.4mg,0.23mmol,1.5eq)和DMAP(48.2mg,0.39mmol,2.5eq)。将混合物在19℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗。向溶液中添加H_2O(10mL)。将混合物用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。HPLC显示检测到约100%的所需质量。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(14.6mg,34.9umol,22.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.874min,针对$C_{21}H_{16}F_3NO_3S$计算的质量419.42,m/z实测值419.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(d,J=1.5Hz,1H),8.17(d,J=8.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.8,8.9Hz,1H),7.93(d,J=8.1Hz,2H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.73-7.68(m,1H),7.65-7.60(m,1H),3.19-3.09(m,1H),1.16-1.01(m,4H)。

实施例78:5-(4-(三氟甲基)苯基)-N-((三氟甲基)磺酰基)-2-萘甲酰胺(化合物83)



[0363] 向化合物83-1(50mg,0.15mmol,1eq)和三氟甲磺酰胺(35.3mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加EDCI(45.4mg,0.23mmol,1.5eq)和DMAP(48.2mg,0.39mmol,2.5eq)。将混合物在19℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗。向溶液中添加H_2O(9mL)。将混合物用乙酸乙酯(12mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(6.0mg,13.4umol,8.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81-8.78(m,1H),8.61(d,J=1.3Hz,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.9Hz,1H),7.91(d,J=8.3Hz,2H),7.79-7.71(m,3H),7.69-7.60(m,1H),7.55(d,J=6.0Hz,1H),7.26-6.94(m,1H)。

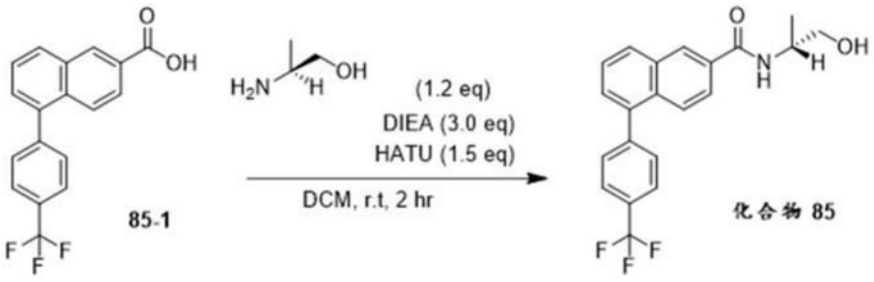
实施例79:(S)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物84)



[0364] 将化合物84-1(60mg,0.18mmol,1eq)、HATU(108.2mg,0.28mmol,1.5eq)和DIEA(73.5mg,0.56mmol,99.1uL,3eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加(2S)-2-氨基丙-1-醇(14.2mg,0.18mmol,14.7uL,1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA

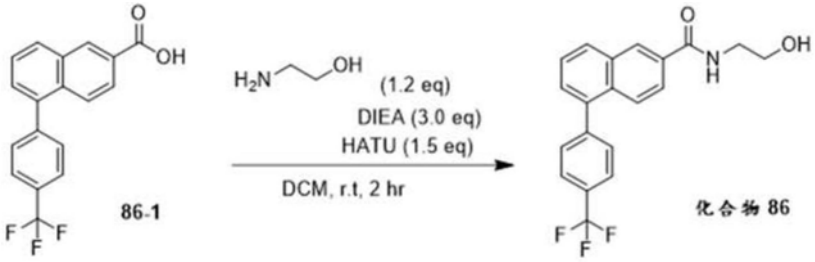
(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(50mg,0.13mmol,69.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.931min,针对$C_{21}H_{18}F_3NO_2$计算的质量373.37,m/z实测值374.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(d,J=1.5Hz,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.96-7.90(m,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.62-7.56(m,1H),4.12-4.04(m,1H),3.52(br dd,J=5.9,10.7Hz,1H),2.45(br s,1H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例80:(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物85)



[0365] 将化合物85-1(70mg,0.22mmol,1eq)、HATU(126.2mg,0.33mmol,1.5eq)和DIEA(85.8mg,0.66mmol,0.11mL,3eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加2-氨基丙-1-醇(19.9mg,0.26mmol,21.1uL,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(52mg,0.13mmol,62.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.924min,针对$C_{21}H_{18}F_3NO_2$计算的质量373.37,m/z实测值374.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.11(s,1H),7.96-7.90(m,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.76-7.67(m,3H),7.59(d,J=6.5Hz,1H),4.11-4.03(m,1H),4.12(s,1H),3.57-3.47(m,1H),3.52(dd,J=5.8,10.5Hz,1H),3.41(br s,1H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。

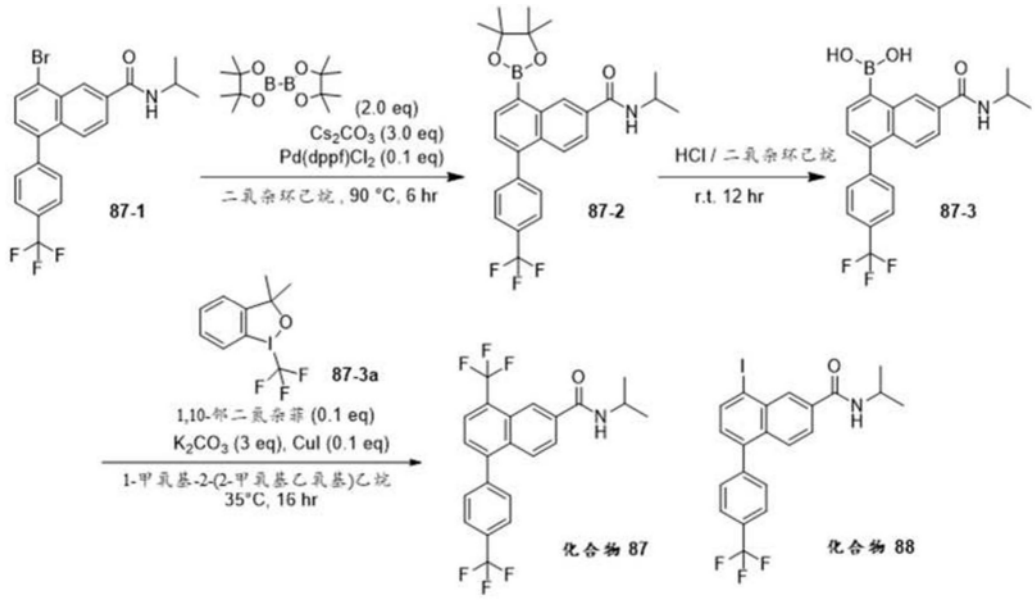
实施例81:N-(2-羟基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物86)



[0366] 将化合物86-1(70mg,0.22mmol,1eq)、HATU(126.2mg,0.33mmol,1.5eq)和DIEA(85.8mg,0.66mmol,0.11mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加2-氨基乙醇(16.2mg,0.26mmol,16.0uL,1.2eq),并将混合物再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(36mg,0.10mmol,45.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.898min,针对$C_{20}H_{16}F_3NO_2$计算的质量359.34,m/z实测值360.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δ8.67(br t,J=5.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.98-7.89(m,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.59(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.78(br s,1H),3.61-3.51(m,2H),3.45-3.39(m,2H)。

实施例82:N-异丙基-8-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物87)和8-碘-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物88)



步骤1:N-异丙基-8-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0367] 在25℃和N_2下向化合物87-1(0.4g,0.91mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(465.6mg,1.83mmol,2eq)在二氧杂环己烷(3mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(896.2mg,2.75mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(67.0mg,91.6umol,0.1eq)。将混合物加热至90℃并搅拌6hr。LCMS显示起始材料被完全消耗以及一个具有所需质量的主峰。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,得到粗化合物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至3:1),得到呈黄色固体的化合物87-2(250mg,0.20mmol,22.5%产率)。

步骤2:(7-(异丙基氨基甲酰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)硼酸

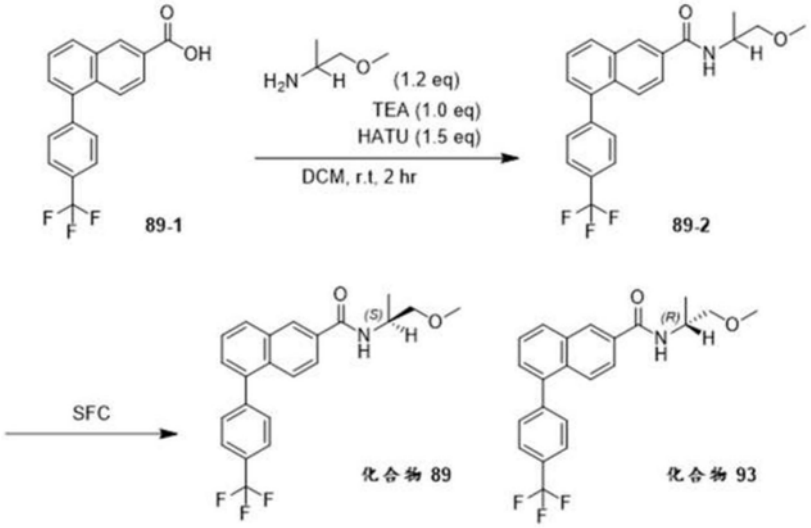
[0368] 在25℃下向化合物87-2(0.2g,0.41mmol,1eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(1M,2.07mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌12hr。LCMS显示起始材料被完全消耗以及一个具有所需质量的主峰。通过加水(10mL)猝灭反应混合物,并用EA(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1),得到呈黄色油状物的化合物87-3(50mg,53.5umol,12.9%产率)。

步骤3:N-异丙基-8-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和8-碘-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0369] 在25℃和N_2下向化合物87-3(20mg,49.8umol,1eq)和化合物87-3a(24.6mg,74.7umol,1.5eq)在1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(1mL)中的混合物中添加1,10-邻二氮杂菲(0.89mg,4.9umol,0.1eq)、CuI(0.94mg,5umol,0.1eq)和K_2CO_3(20.6mg,0.15mmol,3eq)。将混合物加热至35℃并搅拌16hr。LCMS显示起始材料被完全消耗以及一个具有所需

质量的主峰。通过加水(10mL)猝灭反应混合物,并用EA(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。化合物87(4mg,9.4umol,18.8%产率)呈白色固体。LCMS(ESI):RT=0.929min,针对$C_{22}H_{17}F_6NO$计算的质量425.37,m/z实测值425.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,1H),8.60(br d,J=7.6Hz,1H),8.16(d,J=7.6Hz,1H),8.09(dd,J=1.3,8.9Hz,1H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),4.17(qd,J=6.9,13.9Hz,1H),1.21(d,J=6.5Hz,6H)。化合物88(3.5mg,7.0umol,14.0%产率)呈白色固体。LCMS(ESI):RT=0.949min,针对$C_{21}H_{17}F_3INO$计算的质量483.27,m/z实测值483.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.56(m,2H),8.31(d,J=7.5Hz,1H),7.96(dd,J=1.4,8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.76(d,J=8.8Hz,1H),7.72(br d,J=7.9Hz,2H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),4.17(qd,J=6.7,13.7Hz,1H),1.22(d,J=6.5Hz,6H)。

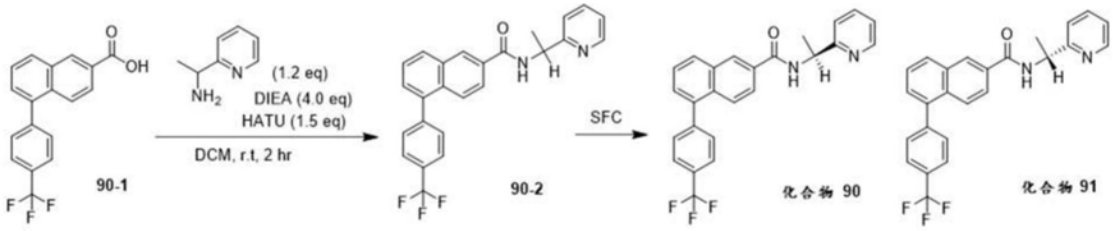
实施例83:(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物89)和(R)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物93)



[0370] 将化合物89-1(200mg,0.63mmol,1eq)、TEA(63.9mg,0.63mmol,88uL,1eq)和HATU(360.6mg,0.94mmol,1.5eq)在DCM(5mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-甲氧基丙-2-胺(67.6mg,0.75mmol,80uL,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1),得到呈白色固体的化合物89-2(90mg),其进一步通过SFC分离,得到标题化合物。获得呈白色固体的化合物89(28mg,70.8umol,11.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.991min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.39,m/z实测值388.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(d,J=1.5Hz,1H),8.46(d,J=8.1Hz,1H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),7.96-7.90(m,3H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.77-7.72(m,2H),7.69(d,J=8.1Hz,1H),7.60(dd,J=0.9,7.1Hz,1H),4.27(spt,J=6.9Hz,1H),3.49-3.42(m,1H),3.35(br s,1H),3.30(s,3H),1.19(d,J=6.8Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物93(18mg,46.4umol,72.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.875min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.39,m/z实测值388.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.96(d,J=8.1Hz,1H),7.77-7.72(m,4H),7.60-7.53(m,3H),7.47-7.44(m,1H),4.29(sxt,J=6.4Hz,1H),

3.47-3.41(m,1H),3.39-3.33(m,1H),3.30(s,3H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例84:(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物90)和(R)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物91)



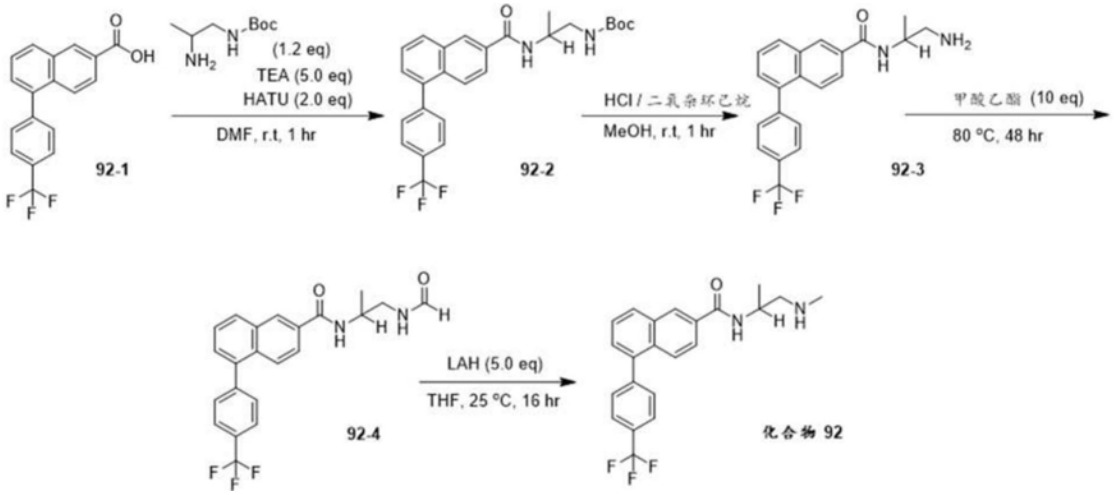
步骤1:N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0371] 将化合物90-1(200mg,0.63mmol,1eq)、HATU(360.6mg,0.94mmol,1.5eq)和DIEA(326.9mg,2.53mmol,0.44mL,4eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-(2-吡啶基)乙胺(92.7mg,0.75mmol,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈黄色油状物的化合物90-2(200mg,0.46mmol,72.9%产率)。

步骤2:(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和(R)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0372] 通过SFC纯化化合物90-2(90mg,0.21mmol,1eq)。获得呈白色固体的化合物90(20mg,47.5umol,22.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.881min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O$计算的质量420.43,m/z实测值421.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.56-8.51(m,2H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.93-7.78(m,5H),7.72-7.63(m,3H),7.56(d,J=6.1Hz,1H),7.51(d,J=7.9Hz,1H),7.31(dd,J=4.8,6.6Hz,1H),5.32(q,J=7.0Hz,1H),1.63(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物91(30mg,71.3umol,33.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.896min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O$计算的质量420.43,m/z实测值421.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.57-8.54(m,2H),8.08(d,J=7.9Hz,1H),7.95-7.81(m,4H),7.95-7.79(m,1H),7.70-7.64(m,2H),7.71-7.64(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.40(dd,J=5.5,6.8Hz,1H),5.37-5.28(m,1H),1.65(d,J=7.5Hz,3H)。

实施例85:N-(1-(甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物92)



步骤1:(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0373] 向化合物92-1(0.5g,1.58mmol,1eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(1.20g,3.16mmol,2eq)和TEA(799.8mg,7.90mmol,1.10mL,5eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。向混合物中添加N-(2-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(330.5mg,1.90mmol,1.2eq),并将混合物在25℃下搅拌0.5hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(15mL)猝灭,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物92-2(0.650g,粗品)。

步骤2:N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0374] 向化合物92-2(0.65g,1.38mmol,1eq)在MeOH(3mL)中的溶液中添加HCl/二氧杂环己烷(4M,2.60mL,7.56eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物用H_2O(25mL)猝灭,并用NaOH(4M)调节至pH 8。将混合物用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)。获得呈黄色固体的化合物92-3(0.45g,1.21mmol,87.8%产率)。

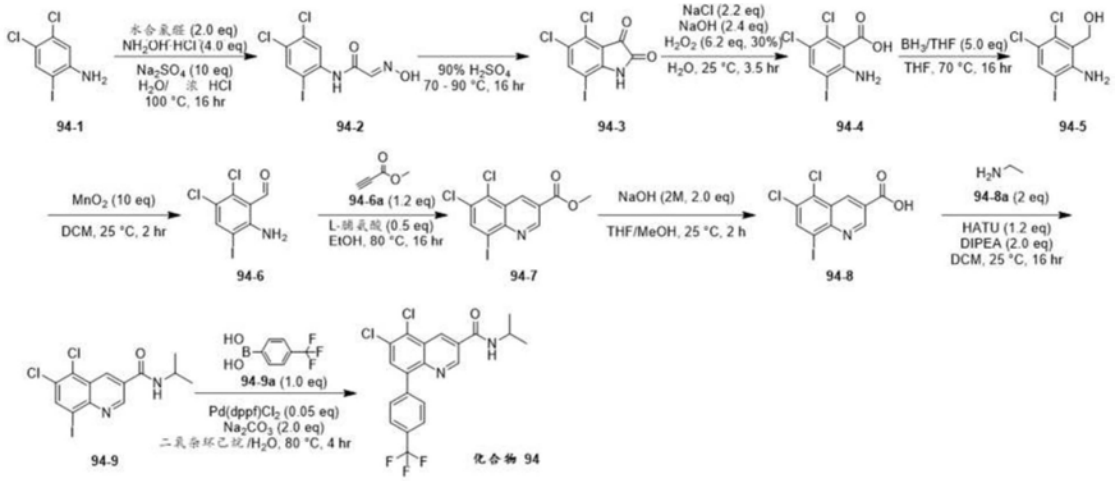
步骤3:N-(1-甲酰胺基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0375] 向化合物92-3(0.1g,0.26mmol,1eq)的混合物中添加甲酸乙酯(198.9mg,2.69mmol,0.21mL,10eq),并将混合物在80℃下搅拌48hr。LCMS显示反应具有所需MS。将混合物真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0:1),得到呈黄色固体的化合物92-4(0.01g,24.9umol,9.3%产率)。

步骤4:N-(1-(甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0376] 向化合物92-4(0.02g,49.9umol,1eq)在THF(1mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(9.4mg,0.24mmol,5eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色固体的化合物(8mg)。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈无色油状物的标题化合物(1.2mg,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.738min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O$计算的质量386.41,m/z实测值387.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.57(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.95(d,J=1.8Hz,1H),7.93-7.83(m,3H),7.74-7.66(m,3H),7.65-7.58(m,1H),3.28-3.13(m,2H),2.82-2.75(m,3H),1.43(d,J=6.8Hz,3H),1.20(s,1H)。

实施例86:5,6-二氯-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物94)



步骤1:(2E)-N-(4,5-二氯-2-碘苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

[0377] 向化合物94-1(8.0g,28mmol,1.0eq)在H_2O(160mL)中的溶液中添加浓HCl(1.28mL)、Na_2SO_4(39.5g,0.28mol,10eq)、水合氯醛(9.2g,55.5mmol,2.0eq)和盐酸羟胺(7.7g,111mol,4.0eq)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用EA(100mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈褐色固体的化合物94-2(1.7g,17%产率)。

步骤2:4,5-二氯-7-碘吲哚啉-2,3-二酮

[0378] 在70℃下将化合物94-2(1.7g,4.74mmol,1.0eq)分批添加到90%H_2SO_4水溶液(20mL)中。将混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入冰水,然后用EA(30mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈红色固体的化合物94-3(1.5g,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(s,1H),8.20(s,1H)。

步骤3:2-氨基-5,6-二氯-3-碘苯甲酸

[0379] 将化合物94-3(1.5g,4.4mmol,1.0eq)、NaCl(564mg,9.65mmol,2.2eq)和NaOH(420mg,0.70mmol,2.4eq)在H_2O(75mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。缓慢添加H_2O_2(2.61mL,27.2mmol,30%,6.2eq),随后添加NaOH水溶液(在H_2O中的420mg NaOH(75mL))。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=5。将悬浮液用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈灰色固体的化合物94-4(920mg,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,1H)。

步骤4:(2-氨基-5,6-二氯-3-碘苯基)甲醇

[0380] 在25℃下向化合物94-4(920mg,2.77mmol,1.0eq)在THF(1.0mL)中的溶液中添加BH_3.THF(1M,14mL,5.0eq)。将反应混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,然后添加MeOH(20mL)。将混合物搅拌10min,然后将反应混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈白色固体的化合物94-5(750mg,85%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(s,1H),4.97(s,2H)。

步骤5:2-氨基-5,6-二氯-3-碘苯甲醛

向化合物94-5(750mg,2.36mmol,1.0eq)在DCM(10mL)中的溶液中添加MnO_2(2.05g,23.59mmol,10eq)。将反应在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,然后将滤液减

压浓缩,得到呈黄色固体的化合物94-6(720mg,96%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.39(s,1H),7.91(s,1H)。

步骤6:5,6-二氯-8-碘喹啉-3-甲酸甲酯

将化合物94-6(720mg,2.28mmol,1.0eq)、化合物94-6a(230mg,2.73mmol,1.2eq)和L-脯氨酸(131mg,1.14mmol,0.5eq)在EtOH(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用DCM(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1),得到呈黄色固体的化合物94-7(800mg,91%产率)。

步骤7:5,6-二氯-8-碘喹啉-3-甲酸

[0381] 向甲基化合物94-7(300mg,0.78mmol,1.0eq)在THF(2mL)和MeOH(2mL)中的溶液中逐滴添加NaOH溶液(1M,1.6mL,2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用HCl(1M)酸化至pH=5,然后用EA(25mL*3)萃取该悬浮液。将合并的有机层减压浓缩,得到呈黄色固体的化合物94-8(270mg,97%产率)。

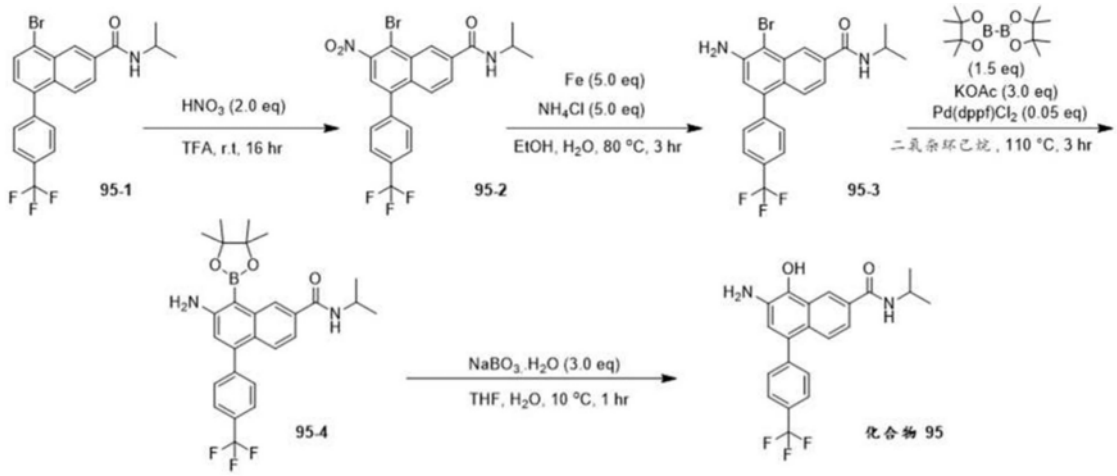
步骤8:5,6-二氯-8-碘喹啉-3-甲酸

[0382] 向化合物94-8(50.0mg,0.14mmol,1.0eq)、DIPEA(35.1mg,0.27mmol,2.0eq)和化合物94-8a(16mg,0.272mmol,2.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(62.0mg,0.16mmol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌16小时。LC-MS显示起始材料得到保留,并且检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1),得到呈浅黄色固体的化合物94-9(45mg,80%产率)。

步骤9:5,6-二氯-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0383] 在N_2下向化合物94-9(45.0mg,0.11mmol,1eq)、化合物94-9a(20.9mg,0.11mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(23.3mg,0.22mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(4.0mg,5.5umol,0.05eq)。将反应混合物在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于80℃搅拌4小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(17.5mg,35%产率)。LCMS(ESI):RT=1.075min,针对$C_{20}H_{15}Cl_2F_3N_2O$计算的质量426.05,m/z实测值427.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(d,J=2.3Hz,1H),8.96(d,J=2.3Hz,1H),7.88(s,1H),7.77(s,4H),6.16(d,J=7.0Hz,1H),4.44-4.33(m,1H),1.36(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例87:7-氨基-8-羟基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物95)



步骤1:8-溴-N-异丙基-7-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0384] 向化合物95-1(210mg,0.48mmol,1eq)在TFA(3mL)中的溶液中添加HNO_3(93.3mg,0.96mmol,67uL,65%,2eq)。将混合物在15℃下搅拌16hr。然后添加冰水(30mL),并用NaOH(4M)将混合物中和至pH=9-10。用乙酸乙酯(20mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物95-2(91.4mg,0.18mmol,39.4%产率)。

步骤2:7-氨基-8-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0385] 将化合物95-2(85mg,0.17mmol,1eq)、Fe(49.3mg,0.88mmol,5eq)、NH_4Cl(47.2mg,0.88mmol,31uL,5eq)在EtOH(5mL)和H_2O(1mL)的混合物中的混合物在80℃下搅拌3hr。将反应混合物过滤,并用EtOH(10mL*3)洗涤滤饼,将滤液真空浓缩,得到粗产物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色固体的化合物95-3(76.4mg,粗品)。

步骤3:7-氨基-N-异丙基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

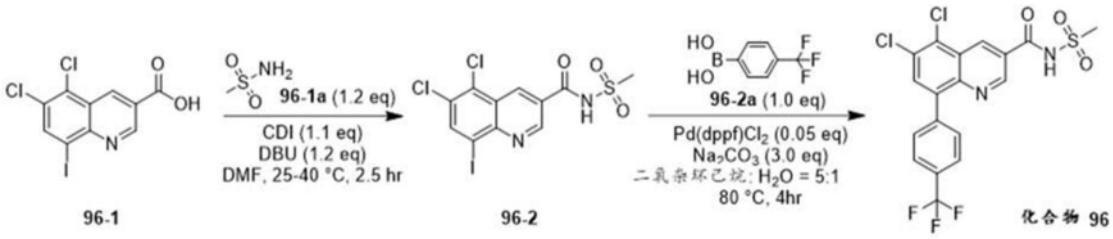
[0386] 将化合物95-3(75mg,0.16mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(63.3mg,0.24mmol,1.5eq)、KOAc(48.9mg,0.49mmol,3eq)、$Pd(dppf)Cl_2$(6.08mg,8.3umol,0.05eq)在二氧杂环己烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2气氛下于110℃搅拌3hr。将残余物倒入H_2O(30mL)中并搅拌5min。用EA(10mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色固体的化合物95-4(68mg,0.11mmol,71.4%产率)。

步骤4:7-氨基-8-羟基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0387] 向化合物95-4(50mg,0.10mmol,1eq)在THF(1mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加四水合3-氧化二氧杂环丙硼烷钠(46.3mg,0.30mmol,58uL,3eq)。将混合物在10℃下搅拌1hr。将残余物倒入H_2O(20mL)中并搅拌5min。用EA(10mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(23.8mg,54.9umol,54.7%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.765min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.38,m/z实测值398.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.48(br s,1H),8.54(s,1H),8.23(br d,J=8.0Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.70-7.61(m,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.00(d,J=9.0Hz,1H),6.66(s,1H),4.12(qd,J=6.5,13.6Hz,

1H),1.22-1.12(m,1H),1.17(d,J=6.5Hz,5H)。

实施例88:5,6-二氯-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物96)



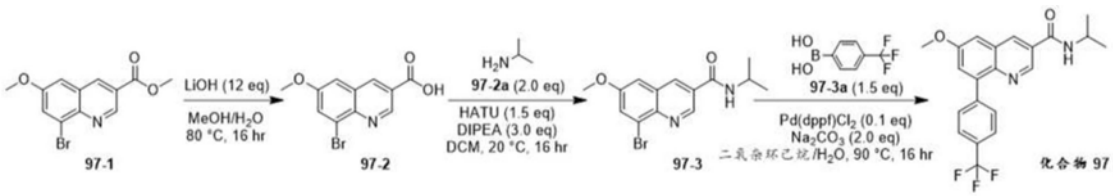
步骤1:5,6-二氯-8-碘-N-(甲基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺

[0388] 向化合物96-1(50.0mg,0.13mmol,1.0eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加CDI(24.2mg,0.14mmol,1.1eq)。将反应混合物在40℃下搅拌30min。将反应冷却至25℃,然后添加DBU(24.8mg,0.16mmol,1.2eq)和化合物96-1a(15.5mg,0.16mmol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。将残余物用DCM(2mL)研磨并过滤,得到呈白色固体的化合物96-2(35mg,57%产率)。

步骤2:5,6-二氯-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0389] 在N_2下,向化合物96-2(35mg,78mmol,1.0eq)、化合物96-2a(15mg,78mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(25.0mg,0.23mmol,3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(2.9mg,3.9umol,0.05eq)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于80℃搅拌4小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将悬浮液用HCl(1M)调节至pH=5。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(9.6mg,24%产率)。LCMS(ESI):RT=1.011min,针对$C_{18}H_{11}Cl_2F_3N_2O_3S$计算的质量461.98,m/z实测值462.9$[M+H]^+$;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.33(d,J=2.3Hz,1H),9.27(d,J=2.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.89(s,4H),3.45(s,3H)

实施例89:N-异丙基-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物97)



步骤1:8-溴-6-甲氧基-喹啉-3-甲酸向化合物97-1(200mg,0.68mmol,1.0eq)和H2O(1mL)在MeOH(3mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(340mg,8.1mmol,12.0eq)。将混合物在80℃下搅拌16hr。LCMS显示所需产物。用柠檬酸将混合物调节至pH=7。将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物97-2(140mg,63.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.681min,针对$C_{11}H_8BrNO_3$计算的质量280.97m/z实测值283.7$[M+H]^+$。

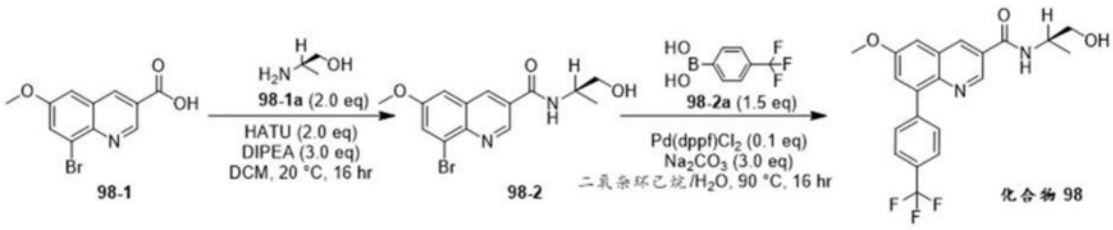
步骤2:8-溴-N-异丙基-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺

[0390] 向化合物97-2(30mg,0.11mmol,1.0eq)和DIEA(41.2mg,0.32mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的混合物中添加HATU(60.7mg,0.16mmol,1.5eq)。将混合物在20℃下搅拌1hr。添加化合物97-2a(12.6mg,0.213mmol,2.0eq)。将混合物在20℃下搅拌15hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释,并用DCM(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色固体的化合物97-3(13mg,37.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.700min,针对$C_{14}H_{15}BrN_2O_2$计算的质量322.03m/z实测值324.8$[M+H]^+$。

步骤3:N-异丙基-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0391] 向化合物97-3(13mg,40umol,1.0eq)、化合物97-3a(11.5mg,60umol,1.5eq)、H_2O(0.5mL)和Na_2CO_3(12.8mg,0.12mmol,3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(3.0mg,4umol,0.1eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌16hr。LCMS显示所需产物。将混合物过滤。将滤液用H_2O(2mL)稀释,并用EA(5mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(10.86mg,69.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.845min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.14m/z实测值388.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.47(s,1H),7.73-7.67(m,4H),7.40(s,1H),7.13(s,1H),5.99(d,J=7.2Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),3.96-3.88(m,3H),1.28-1.23(m,6H)。

实施例90:N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物98)



步骤1:8-溴-N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺

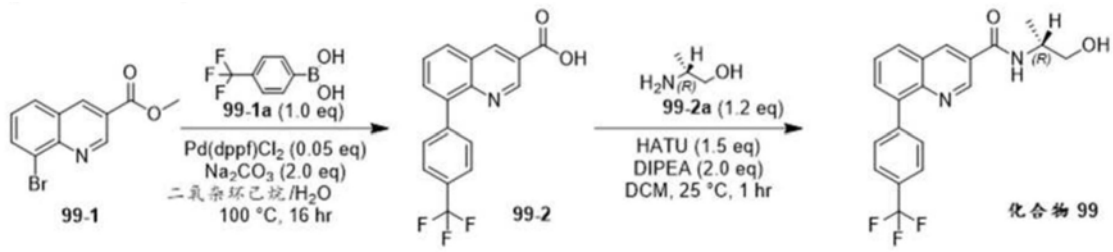
[0392] 向化合物98-1(80mg,0.284mmol,1.0eq)、DIEA(110mg,0.851mmol,3.0eq)和化合物98-1a(42.6mg,0.567mmol,2.0eq)在DCM(2mL)中的混合物中添加HATU(216mg,0.567mmol,2.0eq)。将混合物在20℃下搅拌16hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色固体的化合物98-2(66mg,63.81%产率)。LCMS(ESI):RT=0.638min,针对$C_{14}H_{15}BrN_2O_3$计算的质量338.03m/z实测值340.8$[M+H]^+$。

步骤2:N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0393] 向化合物98-2(60mg,0.177mmol,1.0eq)、化合物98-2a(50.4mg,0.265mmol,1.5eq)、Na_2CO_3(56.2mg,0.531mmol,3.0eq)和H_2O(0.5mL)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(13mg,18umol,0.1eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌16hr。LCMS和HPLC显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC

纯化。获得呈浅黄色固体的标题化合物(8.28mg,10%产率)。LCMS(ESI):RT=0.775min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_3$计算的质量404.13m/z实测值404.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.11(d,J=2Hz,1H),8.58(d,J=2.4Hz,1H),7.83-7.76(m,4H),7.50(d,J=2.8Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),6.51-6.49(m,1H),4.39(m,1H),4.01(s,3H),3.89-3.86(m,1H),3.75-3.71(m,1H),2.43(m,1H),1.39-1.36(m,3H)。

实施例91:(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物99)



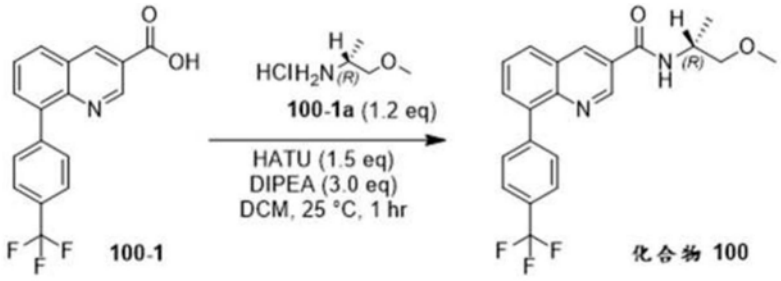
步骤1:8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

[0394] 向化合物99-1(500.0mg,1.88mmol,1.0eq)、化合物99-1a(356.8mg,1.88mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(398.3mg,3.76mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(7.5mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(68.7mg,93umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于100℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(40mL)萃取。将水层用HCl(1M)酸化至pH=5,然后用EA(40mL*3)萃取该悬浮液。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈褐色固体的化合物99-2(550mg,粗品)。

步骤2:(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

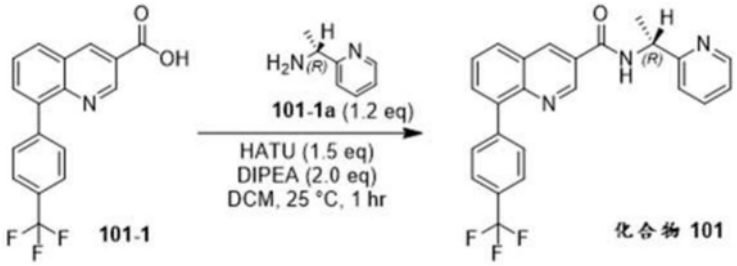
[0395] 向化合物99-2(50.0mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物99-2a(14.2mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(40.7mg,0.31mmol,2.0eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(89.9mg,0.23mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(17.41mg,29%产率)。LCMS(ESI):RT=0.870min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$计算的质量374.12,m/z实测值375.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.27(d,J=2.3Hz,1H),8.66(d,J=2.3Hz,1H),7.96(dd,J=1.1,8.2Hz,1H),7.85-7.73(m,5H),7.73-7.68(m,1H),6.59(d,J=7.0Hz,1H),4.45-4.32(m,1H),3.92-3.80(m,1H),3.76-3.63(m,1H),2.59(s,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例92:(R)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物100)



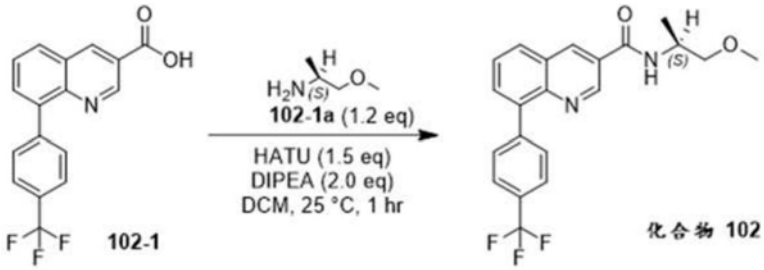
[0396] 向化合物100-1(50.0mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物100-1a(23.7mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(61.1mg,0.47mmol,3.0eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(89.9mg,0.23mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(19.7mg,32%产率)。LCMS(ESI):RT=0.930min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.13,m/z实测值389.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(d,J=2.4Hz,1H),8.67(d,J=2.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.4,8.1Hz,1H),7.85-7.75(m,5H),7.74-7.68(m,1H),6.61(d,J=7.5Hz,1H),4.49-4.39(m,1H),3.60-3.55(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.42(s,3H),1.37(d,J=6.9Hz,3H)。

实施例93:(R)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物101)



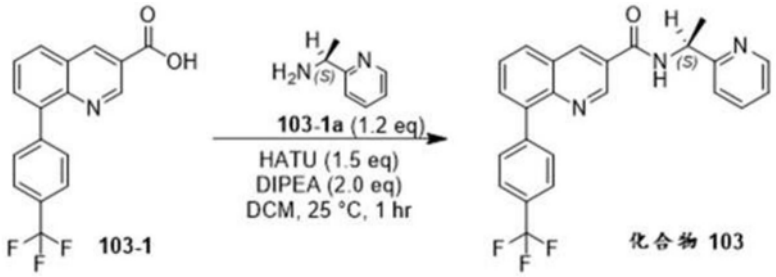
[0397] 向化合物101-1(50.0mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物101-1a(23.1mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(40.7mg,0.31mmol,2.0eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(89.9mg,0.23mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(27.8mg,41%产率)。LCMS(ESI):RT=0.841min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O$计算的质量421.14m/z实测值422.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(d,J=2.3Hz,1H),8.78(d,J=2.3Hz,1H),8.60(d,J=4.5Hz,1H),8.22(br d,J=6.8Hz,1H),8.02(dd,J=1.3,8.0Hz,1H),7.87-7.82(m,3H),7.81-7.77(m,2H),7.77-7.69(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.25(m,1H),5.41(quin,J=6.8Hz,1H),1.67(s,3H)。

实施例94:(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物102)



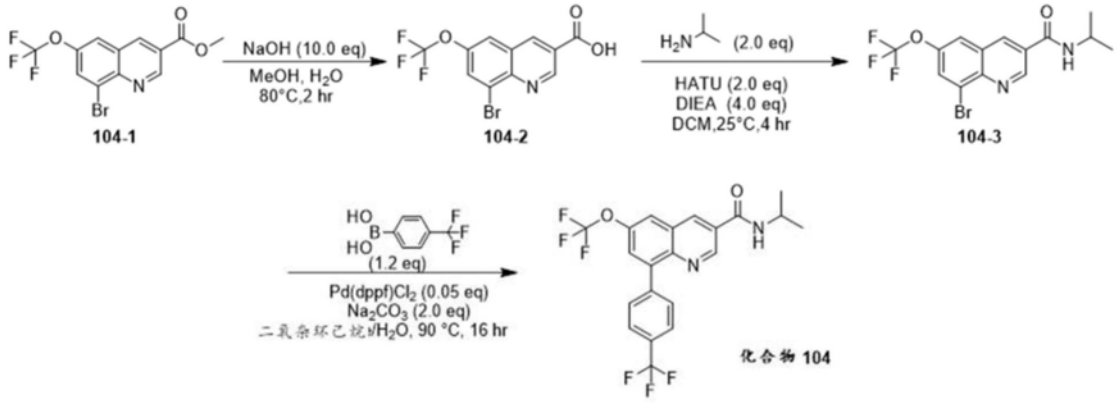
[0398] 向化合物102-1(50.0mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物102-1a(16.8mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(40.7mg,0.31mmol,2.0eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(89.9mg,0.23mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(18.9mg,30%产率)。LCMS(ESI):RT=0.940min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.13,m/z实测值389.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(d,J=2.3Hz,1H),8.67(d,J=2.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.3,8.0Hz,1H),7.86-7.74(m,5H),7.74-7.68(m,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),4.50-4.39(m,1H),3.59-3.54(m,1H),3.51-3.46(m,1H),3.42(s,3H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例95:(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物103)



[0399] 向化合物103-1(50.0mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物103-1a(23.1mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(40.7mg,0.31mmol,2.0eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(89.9mg,0.23mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(26.2mg,39%产率)。LCMS(ESI):RT=0.846min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O$计算的质量421.14m/z实测值422.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(d,J=2.3Hz,1H),8.78(d,J=2.3Hz,1H),8.60(d,J=4.5Hz,1H),8.22(br d,J=7.0Hz,1H),8.03(dd,J=1.3,8.3Hz,1H),7.87-7.77(m,5H),7.77-7.70(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.25(m,1H),5.41(quin,J=6.8Hz,1H),1.66(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例96:N-异丙基-6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物104)



步骤1:8-溴-6-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸

[0400] 向化合物104-1(380mg,1.1mmol,1.0eq)和H_2O(2mL)在MeOH(8mL)中的混合物中添加NaOH(434.1mg,10.8mmol,10eq)。将混合物在80℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物减压浓缩,得到残余物。用H_2O(5mL)溶解残余物。用饱和柠檬酸将混合物的pH调节至pH=6,用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物104-2(330mg,0.98mmol,90.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.769min,针对$C_{11}H_5BrF_3NO_3$计算的质量334.94,m/z实测值335.8$[M+H]^+$。

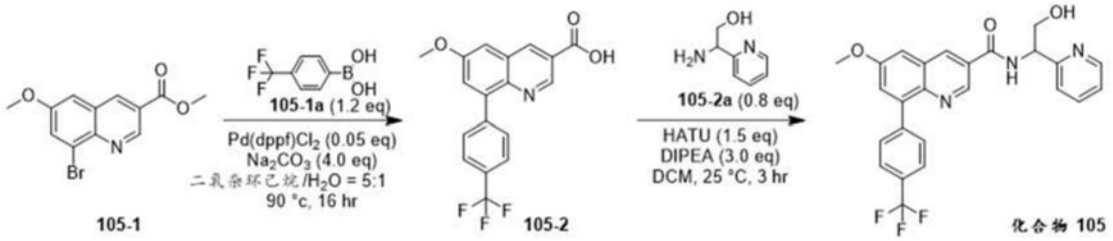
步骤2:8-溴-N-异丙基-6-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

[0401] 向化合物104-2(50mg,0.14mmol,1eq)和DIEA(76.9mg,0.59mmol,0.10mL,4eq)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(113.1mg,0.29mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加丙-2-胺(17.5mg,0.29mmol,25.5uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色固体的化合物104-3(55mg,0.14mmol,94.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.787min,针对$C_{14}H_{12}BrF_3N_2O_2$计算的质量377.16,m/z实测值378.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.35(m,1H),8.58(m,1H),8.03(m,1H),7.74(s,1H),6.08(s,1H),4.42-4.33(m,1H),1.35-1.32(m,6H)。

步骤3:N-异丙基-6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0402] 向化合物104-3(50mg,0.13mmol,1eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(30.2mg,0.15mmol,1.2eq)、H_2O(1mL)和Na_2CO_3(28.1mg,0.26mmol,2eq)在二氧杂环己烷(4mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(4.8mg,6.6umol,0.05eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌16hr。LCMS显示所需产物。将混合物过滤。将滤液用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(21mg,47.5umol,35.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.915min,针对$C_{21}H_{16}F_6N_2O_2$计算的质量442.35,m/z实测值442.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.26(m,1H),8.62(m,1H),7.83-7.77(m,5H),7.69-7.68(m,1H),6.07-6.06(m,1H),4.42-4.34(m,1H),1.35-1.33(m,6H)。

实施例97:N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物105)



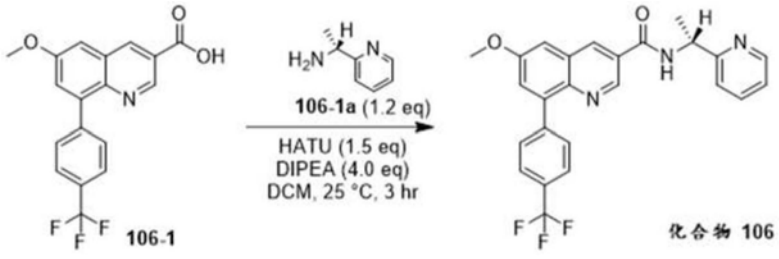
步骤1:6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸

[0403] 向化合物105-1(500.0mg,1.7mmol,1.0eq)、化合物105-1a(384.8mg,2.0mmol,1.2eq)、Na_2CO_3(715.8mg,6.7mmol,4.0eq)和H_2O(2mL)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(61.8mg,84umol,0.05eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌16hr。LCMS显示所需产物。用饱和柠檬酸将混合物的pH调节至pH=6。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。获得呈黑色固体的化合物105-2(780mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=0.831min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_3$计算的质量347.08,m/z实测值347.9$[M+H]^+$。

步骤2:N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0404] 向DCM(3mL)中的化合物105-2(50.0mg,0.144mmol,1.0eq)和DIEA(55.8mg,0.432mmol,3.0eq)中添加HATU(82.1mg,0.216mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加化合物105-2a(24.0mg,0.114mmol,0.8eq,2HCl)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(15.7mg,23.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.731min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O_3$计算的质量467.15,m/z实测值468.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(m,1H),8.64(m,1H),8.59-8.58(m,1H),8.17(m,1H),7.83-7.76(m,5H),7.54-7.50(m,2H),7.32(m,1H),7.24(m,1H),5.44-5.41(m,1H),4.20-4.16(m,3H),4.10-4.02(m,3H)。

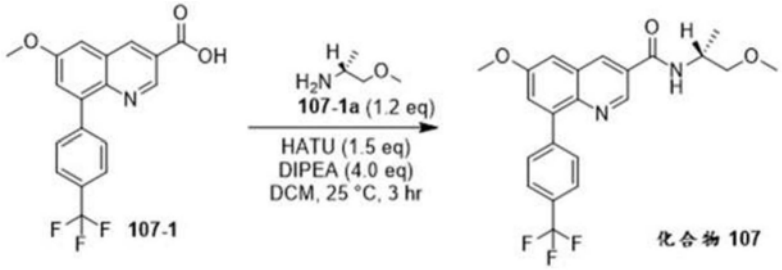
实施例98:6-甲氧基-N-[(1R)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物106)



[0405] 向化合物106-1(70.0mg,0.201mmol,1.0eq)和DIEA(104.2mg,0.806mmol,4.0eq)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(114.9mg,0.30mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加化合物106-1a(29.5mg,0.24mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(33.5mg,36.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.756min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$计算的质量451.15,m/z实测值452.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(m,1H),8.66(m,1H),8.58(m,1H),8.44

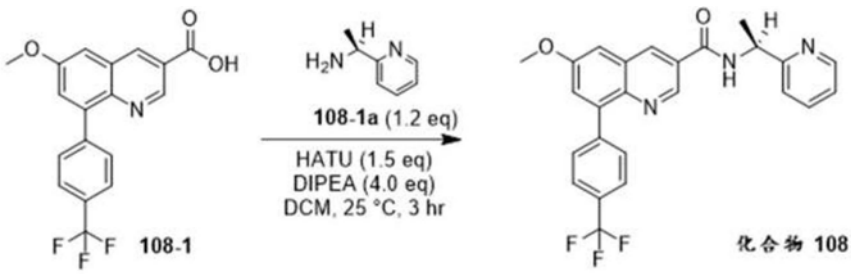
(m,1H),7.82-7.75(m,2H),7.73-7.72(m,3H),7.48(m,1H),7.35-7.33(m,1H),7.25-7.24(m,2H),5.43-5.36(m,1H),4.00(s,3H),1.65-1.63(m,3H)。

实施例99:6-甲氧基-N-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物107)



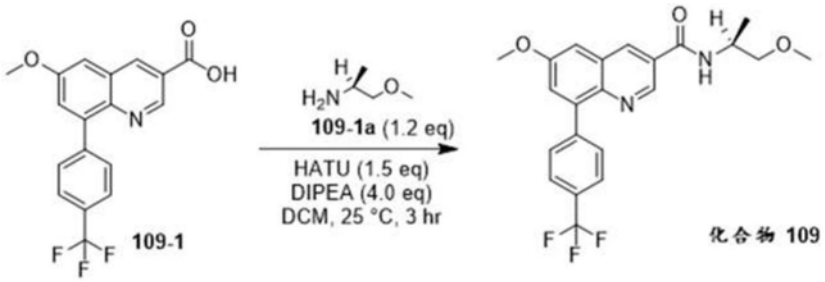
[0406] 向化合物107-1(70.0mg,0.20mmol,1.0eq)和DIEA(104.2mg,0.80mmol,4.0eq)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(114.9mg,0.30mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加化合物107-1a(21.5mg,0.24mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(26.9mg,31.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.832min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$计算的质量418.15,m/z实测值419.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(m,1H),8.57(m,1H),7.81-7.75(m,4H),7.48(m,1H),7.22(m,1H),6.60-6.58(m,1H),4.46-4.43(m,1H),4.00(s,3H),3.58-3.55(m,1H),3.50-3.46(m,1H),3.42(s,3H),1.36-1.35(m,3H)。

实施例100:6-甲氧基-N-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物108)



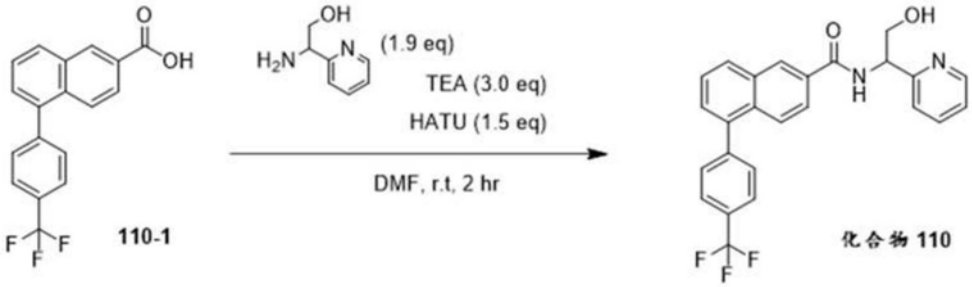
[0407] 向化合物108-1(70.0mg,0.20mmol,1.0eq)和DIEA(104.2mg,0.80mmol,4.0eq)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(114.9mg,0.30mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加化合物108-1a(29.5mg,0.24mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将滤液用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(20.4mg,22.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.753min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$计算的质量451.15,m/z实测值452.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(m,1H),8.66(m,1H),8.58(m,1H),8.44(m,1H),7.82-7.75(m,2H),7.73-7.72(m,3H),7.48(m,1H),7.34-7.32(m,1H),7.25-7.24(m,1H),5.43-5.36(m,1H),4.00(s,3H),1.65-1.63(m,3H)。

实施例101:6-甲氧基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物109)



[0408] 向化合物109-1(70.0mg,0.20mmol,1.0eq)和DIEA(104.2mg,0.80mmol,4.0eq)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(114.9mg,0.30mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。添加化合物109-1a(21.5mg,0.24mmol,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS显示所需产物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(9.8mg,11.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.831min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$计算的质量418.15,m/z实测值419.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(m,1H),8.56-8.55(m,1H),7.81-7.74(m,4H),7.48-7.47(m,1H),7.21-7.20(m,1H),6.61-6.59(m,1H),4.46-4.43(m,1H),3.99(s,3H),3.57-3.54(m,1H),3.49-3.46(m,1H),3.42(s,3H),1.36-1.35(m,3H)。

实施例102:N-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物110)

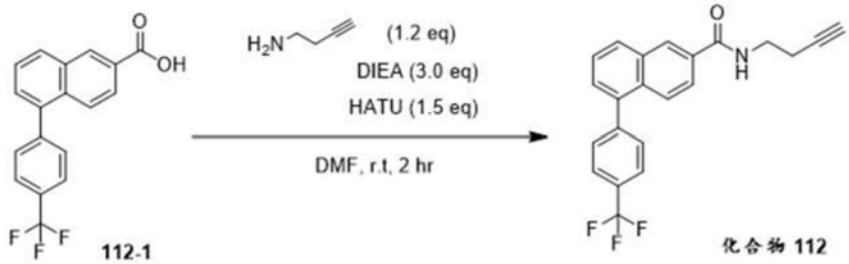


[0409] 将化合物110-1(60mg,0.18mmol,1eq)、TEA(57.5mg,0.56mmol,79.2uL,3eq)和HATU(108.2mg,0.28mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加2-氨基-2-吡啶-2-基-乙醇(50mg,0.36mmol,1.9eq,2HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(50mg,0.11mmol,60.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.865min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量436.43m/z实测值437.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=7.8Hz,1H),8.68(d,J=1.5Hz,1H),8.55(d,J=4.0Hz,1H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),7.99(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.81-7.69(m,4H),7.62-7.59(m,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.28(dd,J=4.9,6.7Hz,1H),5.25-5.18(m,1H),5.00(t,J=5.9Hz,1H),3.93-3.80(m,2H)。

实施例103:N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物111)

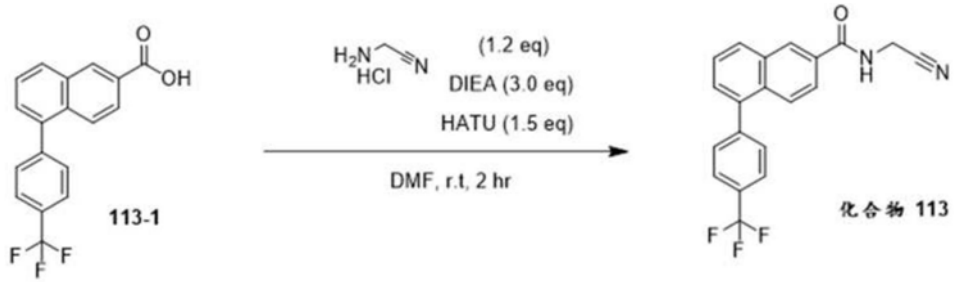
[0410] 将化合物111-1(50mg,0.15mmol,1eq)、DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DMF(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加丙-2-炔-1-胺(10.4mg,0.18mmol,12.1uL,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(8mg,22.4umol,14.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.859min,针对$C_{21}H_{14}F_3NO$计算的质量353.34m/z实测值353.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),7.92-7.82(m,4H),7.72-7.66(m,3H),7.59(d,J=6.4Hz,1H),4.24(d,J=2.4Hz,2H),2.65(t,J=2.5Hz,1H)。

实施例104:N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物112)



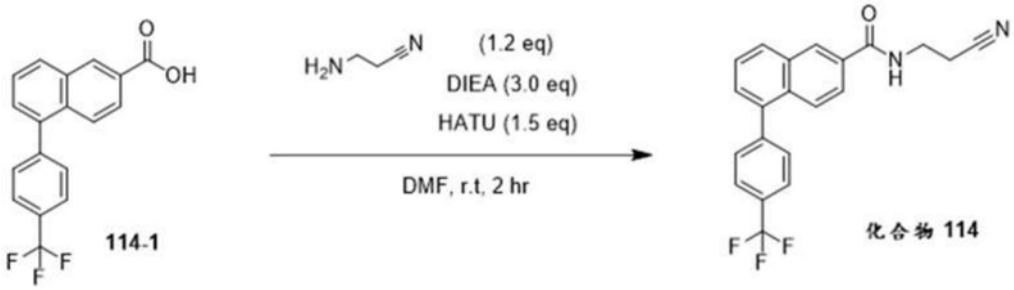
[0411] 将化合物112-1(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)和DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)在DMF(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加丁-3-炔-1-胺(20mg,0.18mmol,1.2eq,HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,27.2umol,17.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.879min,针对$C_{22}H_{16}F_3NO$计算的质量367.36m/z实测值367.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(t,J=5.7Hz,1H),8.61(d,J=1.3Hz,1H),8.18(d,J=8.3Hz,1H),8.02-7.95(m,3H),7.87(d,J=8.9Hz,1H),7.82-7.71(m,3H),7.65(d,J=6.5Hz,1H),3.55-3.45(m,3H),2.92(t,J=2.6Hz,1H),2.54-2.50(m,2H)。

实施例105:N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物113)



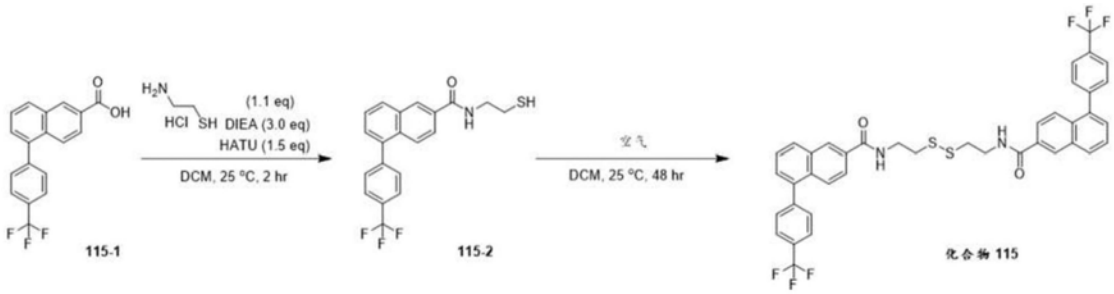
[0412] 将化合物113-1(50mg,0.15mmol,1eq)、DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加2-氨基乙腈(17.5mg,0.18mmol,1.2eq,HCl),并将混合物再搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(32mg,89.4umol,56.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.958min,针对$C_{20}H_{13}F_3N_2O$计算的质量354.33m/z实测值355.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(d,J=1.6Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.73-7.67(m,3H),7.59-7.44(m,4H),6.67(br t,J=5.4Hz,1H),4.40(d,J=5.8Hz,2H)。

实施例106:N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物114)



[0413] 将化合物114-1(50mg,0.15mmol,1eq)、DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加3-氨基丙腈(13.3mg,0.18mmol,14uL,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(27mg,73.3umol,46.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.960min,针对$C_{21}H_{15}F_3N_2O$计算的质量368.35m/z实测值369.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(t,J=5.6Hz,1H),8.58(d,J=1.3Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.98-7.89(m,3H),7.84(d,J=8.9Hz,1H),7.77-7.68(m,3H),7.61(d,J=6.4Hz,1H),3.60-3.59(m,1H),3.59-3.54(m,1H),3.55-3.53(m,1H),3.59-3.53(m,1H),3.57(q,J=6.3Hz,1H),2.83(t,J=6.4Hz,2H)。

实施例107:N,N'-(二硫烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)(化合物115)



步骤1:N-(2-巯基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

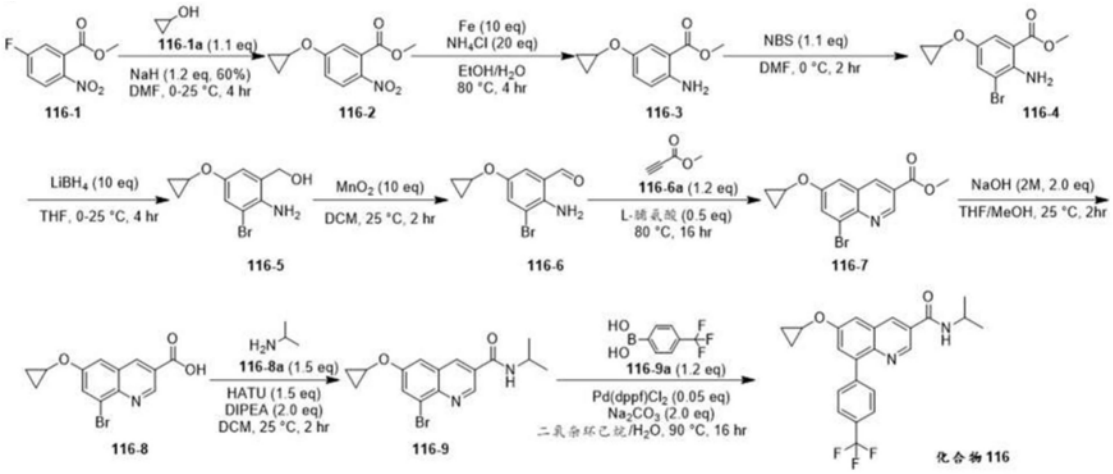
[0414] 将化合物115-1(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)和DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物

中添加2-氨基乙硫醇(19.7mg,0.17mmol,1.1eq,HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需化合物。化合物115-2(59mg,粗品)用于下一步而无需进一步纯化。

步骤2:N,N'-(二硫烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)

[0415] 将化合物115-2(59mg,0.15mmol,1eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌48hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈黄色固体的标题化合物(20mg,25.3umol,16.1%产率)。LCMS(ESI):RT=1.165min,针对$C_{40}H_{30}F_6N_2O_2S_2$计算的质量748.80m/z实测值748.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(br t,J=5.4Hz,2H),8.55(s,2H),8.10(d,J=8.3Hz,2H),7.96-7.86(m,6H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.75-7.64(m,6H),7.58(d,J=6.8Hz,2H),3.65(q,J=6.2Hz,4H),3.01(br t,J=6.8Hz,4H)。

实施例108:6-环丙氧基-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物116)



步骤1:5-环丙氧基-2-硝基苯甲酸甲酯

[0416] 在0℃下向化合物116-1a(577.4mg,9.9mmol,1.1eq)在DMF(15mL)中的溶液中添加NaH(433.8mg,10.8mmol,60%,1.2eq)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。缓慢逐滴添加在DMF(3mL)中的化合物116-1(1.8g,9.0mmol,1.0eq)后,将反应混合物在25℃下搅拌3.5小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1),得到呈黄色油状物的化合物116-2(1.1g,53%产率)。

步骤2:2-氨基-5-环丙氧基苯甲酸甲酯

[0417] 向化合物116-2(1.5g,6.3mmol,1.0eq)在EtOH(30mL)和H_2O(6mL)中的溶液中添加Fe(3.53g,63.2mmol,10eq)和NH_4Cl(6.77g,126mmol,20eq)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将悬浮液过滤,用EA(50mL)和水(30mL)洗涤。分离滤液,然后有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈黄色油状物的化合物116-3(1.2g,91%产率)。

步骤3:2-氨基-3-溴-5-环丙氧基苯甲酸甲酯

[0418] 在0℃下向化合物116-3(1.2g,5.8mmol,1.0eq)在DMF(10mL)中的溶液中添加NBS

(1.13g,6.4mmol,1.1eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1),得到呈无色油状物的化合物116-4(790mg,47%产率)。LCMS(ESI):RT=0.959min,针对$C_{11}H_{12}BrNO_3$计算的质量285.00,m/z实测值287.9$[M+H]^+$。步骤4:(2-氨基-3-溴-5-环丙氧基苯基)甲醇

[0419] 在0℃下向化合物116-4(790.0mg,2.76mmol,1.0eq)在THF(12mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(601.4mg,27.6mmol,10eq)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物倒入H_2O(30mL)中,然后用EA(50mL)萃取该混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1),得到呈白色固体的化合物116-5(700mg,97%产率)。

步骤5:2-氨基-3-溴-5-环丙氧基苯甲醛

[0420] 向化合物116-5(700.0mg,2.71mmol,1.0eq)在DCM(15mL)中的溶液中添加MnO_2(2.36g,27.1mmol,10eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1),得到呈黄色油状物的化合物116-6(480mg,69%产率)。

步骤6:8-溴-6-环丙氧基喹啉-3-甲酸甲酯

[0421] 向化合物116-6(480.0mg,1.87mmol,1.0eq)和化合物116-6a(189.0mg,2.25mmol,1.2eq)在EtOH(8mL)中的溶液中添加L-脯氨酸(108.8mg,0.937mmol,0.5eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1),得到呈浅黄色固体的化合物116-7(560mg,92%产率)。

步骤7:8-溴-6-环丙氧基喹啉-3-甲酸

[0422] 向化合物116-7(150mg,0.47mmol,1.0eq)在THF(1.5mL)和MeOH(0.5mL)中的溶液中逐滴添加NaOH(2M,0.46mL,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=6,然后添加H_2O(5mL)。将悬浮液用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈浅黄色固体的化合物116-8(140mg,97%产率)。

步骤8:8-溴-6-环丙氧基-N-异丙基喹啉-3-甲酰胺

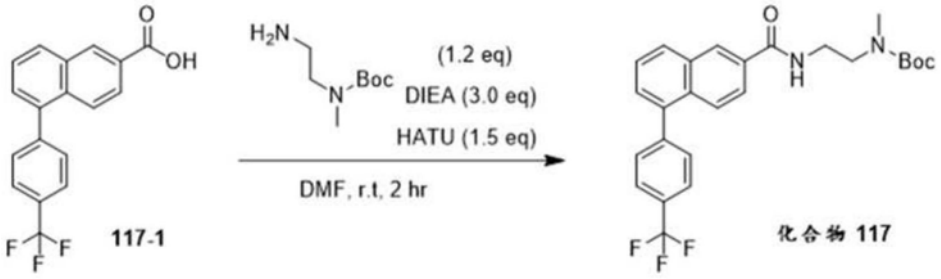
[0423] 向化合物116-8(40.0mg,0.13mmol,1.0eq)、化合物116-8a(11.5mg,0.195mmol,1.5eq)和DIPEA(33.5mg,0.26mmol,2.0eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(74.0mg,0.15mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈白色固体的化合物9(40mg,88%产率)。

步骤9:6-环丙氧基-N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0424] 向化合物116-9(40.0mg,0.11mmol,1.0eq)、化合物116-9a(26.1mg,0.14mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(24.2mg,0.23mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中

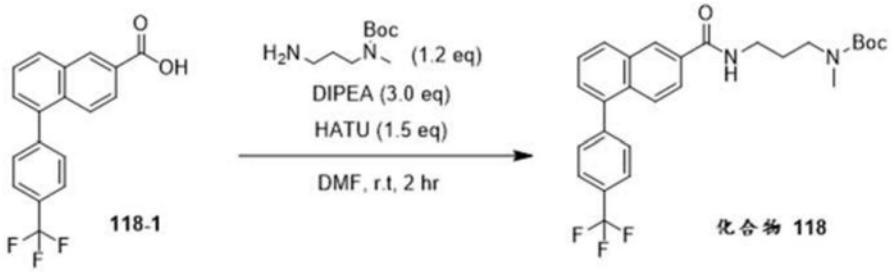
添加Pd(dppf)Cl_2(4.1mg,5.7umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物标题化合物(6.86mg,14%产率)。LCMS(ESI):RT=1.024min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16,m/z实测值415.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.09(d,J=2.3Hz,1H),8.58(d,J=2.3Hz,1H),7.84-7.73(m,4H),7.55(d,J=2.8Hz,1H),7.49(d,J=2.8Hz,1H),6.07(d,J=7.1Hz,1H),4.45-4.33(m,1H),3.97-3.91(m,1H),1.34(d,J=6.5Hz,6H),0.97-0.89(m,4H)。

实施例109:甲基(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物117)



[0425] 将化合物117-1(0.03g,94.8umol,1eq)、HATU(54.1mg,0.14mmol,1.5eq)和DIPEA(36.7mg,0.28mmol,49.5uL,3eq)在DMF(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。向反应中加入N-(2-氨基乙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(19.8mg,0.11mmol,20.3uL,1.2eq)。将混合物在25℃下再搅拌1hr。LCMS显示反应完全。将混合物在EA(5mL)与盐水(5mL)之间分配。将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(6mg,12.5umol,13.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.878min,针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O_3$计算的质量。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(br d,J=14.6Hz,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.93-7.82(m,4H),7.74-7.64(m,3H),7.59(d,J=6.5Hz,1H),3.64-3.58(m,1H),3.58-3.54(m,1H),3.65-3.51(m,2H),2.97(br s,3H),1.39(br d,J=18.8Hz,9H)。

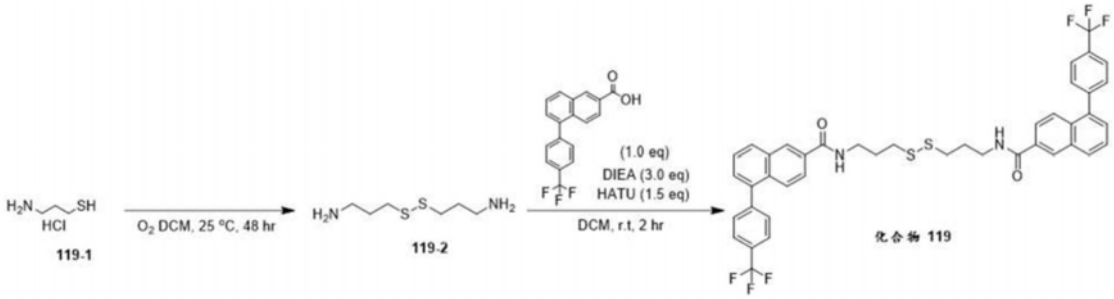
实施例110:甲基(3-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物118)



[0426] 将化合物118-1(0.03g,94.8umol,1eq)、DIPEA(36.7mg,0.28mmol,49.5uL,3eq)和HATU(54.1mg,0.14mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加N-(3-氨基丙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(21.4mg,0.11mmol,1.2eq),并将混合物再搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示反应完全。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*4)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残

余物通过制备型HPLC纯化。获得呈褐色固体的标题化合物(7mg,14.2umol,15%产率)。LCMS(ESI):RT=1.069min,针对$C_{27}H_{29}F_3N_2O_3$计算的质量486.53m/z实测值487.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.82-7.72(m,4H),7.64-7.55(m,3H),7.48(d,J=7.0Hz,1H),3.37(t,J=6.9Hz,2H),3.30(t,J=7.1Hz,2H),2.82(br s,3H),1.82(br s,2H),1.37(br d,J=8.9Hz,9H)。

实施例111:N,N'-(二硫烷二基双(丙烷-3,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)(化合物119)



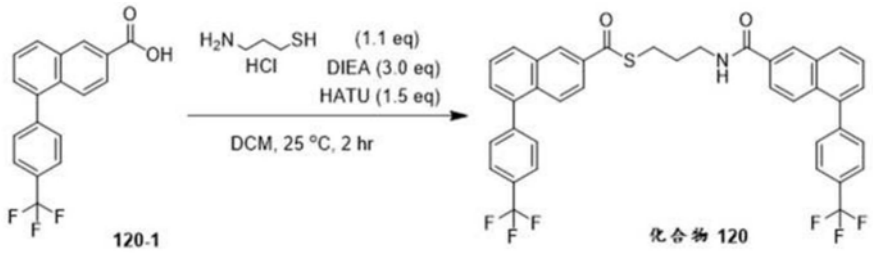
步骤1:3,3'-二硫烷二基双(丙烷-1-胺)

[0427] 将化合物119-1(50mg,391.74umol,1eq,HCl)在DCM(2mL)中的混合物在O_2气氛下于25℃搅拌48hr。化合物119-2(粗品)用于下一步而无需进一步纯化。

步骤2:N,N'-(二硫烷二基双(丙烷-3,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)

[0428] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(55.8mg,0.17mmol,1eq)、HATU(100.6mg,0.26mmol,1.5eq)、化合物119-2(35mg,0.19mmol,1.1eq)和DIPEA(68.4mg,0.52mmol,92.2uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,12.7umol,7.2%产率)。LCMS(ESI):RT=1.172min,针对$C_{42}H_{34}F_6N_2O_2S_2$计算的质量776.85m/z实测值777.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(br s,2H),8.55(s,2H),8.12(d,J=8.3Hz,2H),7.94-7.88(m,6H),7.80(d,J=8.9Hz,2H),7.76-7.66(m,6H),7.59(br d,J=7.0Hz,2H),3.43(br d,J=5.8Hz,4H),2.85(t,J=7.1Hz,4H),2.06-1.91(m,5H)。

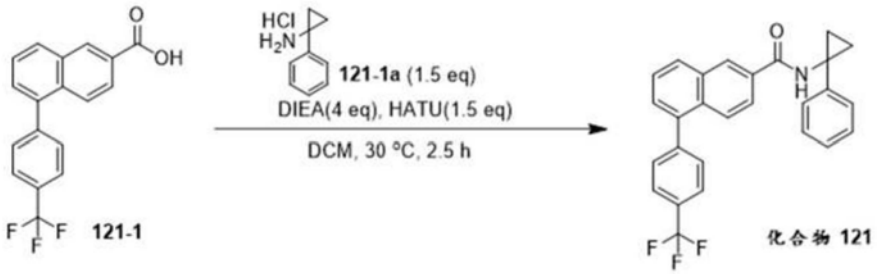
实施例112:S-(3-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)丙基)5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-硫代甲酸酯(化合物120)



[0429] 将化合物120-1(50mg,0.15mmol,1eq)、3-氨基丙烷-1-硫醇(22.2mg,0.17mmol,1.1eq,HCl)、HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)和DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合

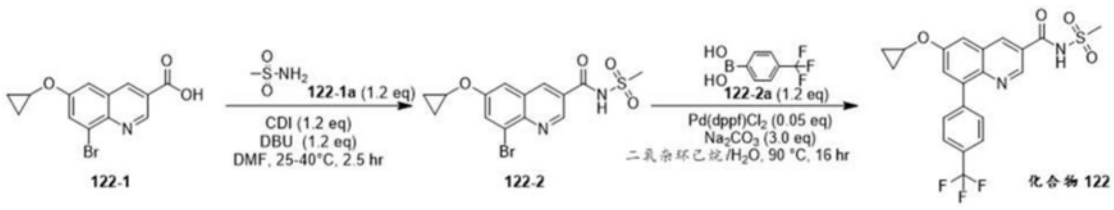
物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物用MeCN(5mL)洗涤并过滤。将滤饼真空浓缩。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,14.4umol,9.1%产率)。LCMS(ESI):RT=1.225min,针对$C_{39}H_{27}F_6NO_2S$计算的质量687.69m/z实测值688.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(t,J=5.6Hz,1H),8.72(d,J=1.8Hz,1H),8.58(d,J=1.3Hz,1H),8.28(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.98-7.86(m,7H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.70(m,5H),7.71-7.65(m,2H),7.59(d,J=6.0Hz,1H),3.48(q,J=6.5Hz,2H),3.22(t,J=7.0Hz,2H),2.04-1.93(m,2H)。

实施例113:N-(1-苯基环丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物121)



[0430] 向化合物121-1(20mg,63.2umol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIEA(32.7mg,0.25mmol,44uL,4eq)和HATU(36.1mg,94.8umol,1.5eq)。将混合物在30℃下搅拌0.5h。向混合物中添加化合物121-1a(16.1mg,94.8umol,1.5eq,HCl)。将混合物在30℃下搅拌2h。LCMS检测到所需化合物。将混合物用H_2O(10mL)稀释,用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过HPLC检查。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(24.2mg,56.1umol,88.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.056min,针对$C_{27}H_{20}F_3NO$计算的质量431.15,m/z实测值432.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=1.4Hz,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.90-7.74(m,4H),7.64-7.57(m,3H),7.50(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),7.38-7.28(m,4H),7.23-7.18(m,1H),6.97(s,1H),1.48-1.40(m,4H)。

实施例114:6-环丙氧基-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物122)



步骤1:8-溴-6-环丙氧基-N-(甲基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺

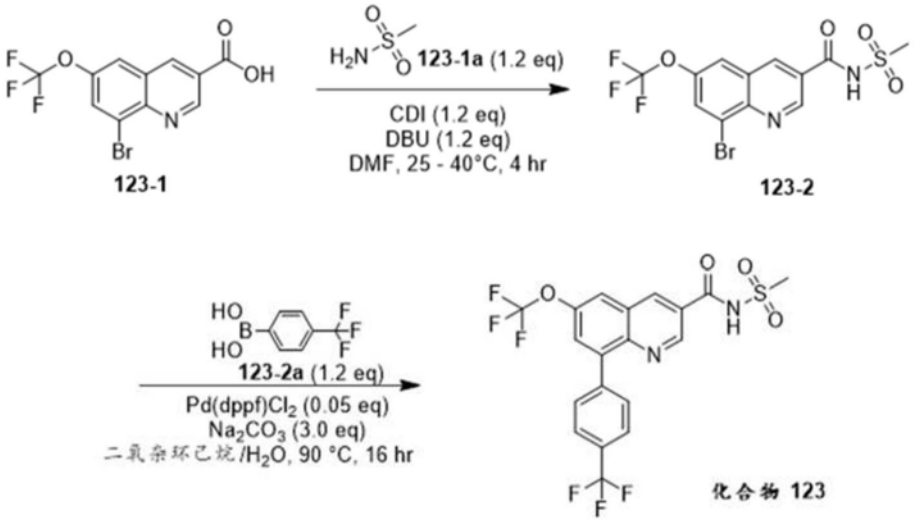
[0431] 向化合物122-1(50.0mg,0.16mmol,1.0eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加CDI(31.5mg,0.19mmol,1.2eq)。将反应混合物在40℃下搅拌30min。将反应冷却至25℃,然后添加DBU(29.6mg,0.19mmol,1.2eq)和化合物122-1a(18.5mg,0.19mmol,1.2eq)。将反应在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=20:

1)，得到呈白色固体的化合物122-2(35mg，53％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.831min，针对$C_{14}H_{13}BrN_2O_4S$计算的质量383.98，m/z实测值386.8$[M+H]^+$。

步骤2：6-环丙氧基-N-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0432] 在N_2下向化合物122-2(35.0mg，90umol，1.0eq)、化合物122-2a(20.7mg，0.11mmol，1.2eq)和Na_2CO_3(28.8mg，0.27mmol，3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.3mg，4.5umol，0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗，并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH＝5。用EA(30mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(2.23mg，5％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT＝0.979min，针对$C_{21}H_{17}F_3N_2O_4S$计算的质量450.09，m/z实测值451.0$[M+H]^+$；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.09(d，J＝2.0Hz，1H)，9.00(d，J＝2.0Hz，1H)，7.92-7.81(m，5H)，7.63(d，J＝2.8Hz，1H)，4.14-4.06(m，1H)，3.44(s，3H)，0.99-0.88(m，2H)，0.85-0.76(m，2H)。

实施例115：N-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲氧基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物123)



步骤1：8-溴-N-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酰胺

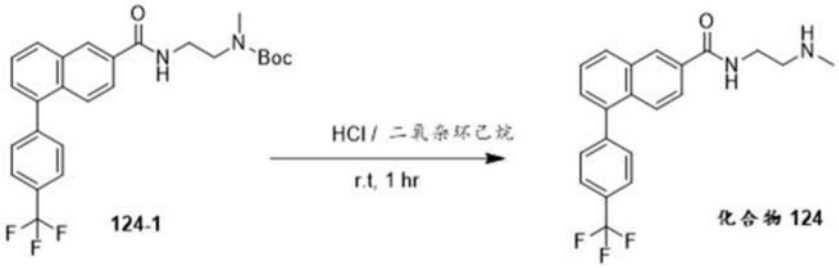
[0433] 向化合物123-1(80.0mg，0.24mmol，1.0eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加CDI(46.3mg，0.28mmol，1.2eq)。将反应混合物在40℃下搅拌30min。将反应冷却至25℃，然后添加DBU(43.4mg，0.28mmol，1.2eq)和化合物123-1a(27.1mg，0.28mmol，1.2eq)。将反应在25℃下搅拌3小时。LC-MS显示起始材料得到保留，并检测到一个具有所需MS的峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(3mL)稀释，并将混合物用HCl(1M)调节至pH＝5。用EA(20mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH＝10:1)，得到呈黄色油状物的化合物123-2(80mg，粗品)。

步骤2：N-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲氧基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0434] 在N_2下向化合物123-2(80.0mg，0.19mmol，1.0eq)、化合物123-2a(44.1mg，0.23mmol，1.2eq)和Na_2CO_3(61.5mg，0.58mmol，3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(7.0mg，9.7umol，0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗，并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用

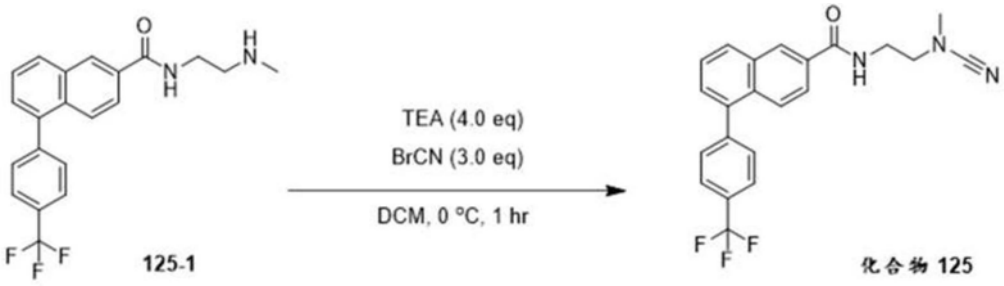
HCl(1M)调节至pH＝5。用EA(30mL*3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈浅黄色固体的标题化合物(19.45mg，19％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT＝0.993min，针对$C_{19}H_{12}F_6N_2O_4S$计算的质量478.04，m/z实测值478.9$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.29(d，J＝2.3Hz，1H)，9.15(d，J＝2.3Hz，1H)，8.31(d，J＝1.3Hz，1H)，8.00(d，J＝2.5Hz，1H)，7.95-7.85(m，4H)，3.44(s，3H)。

实施例116：N-(2-(甲基氨基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物124)



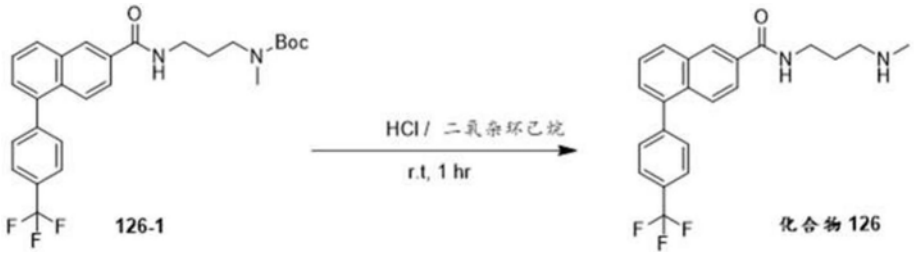
[0435] 将化合物124-1(0.02g，42.3umol，1eq)在HCl/二氧杂环己烷(4M，0.52mL，50eq)中的混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将混合物真空浓缩，得到粗产物。通过制备型HPLC纯化粗产物。获得呈白色固体的标题化合物(5mg，12.2umol，28.8％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT＝0.850min，针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O$计算的质量372.38m/z，实测值373.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.46(d，J＝1.5Hz，1H)，7.99(d，J＝8.3Hz，1H)，7.86-7.81(m，1H)，7.79-7.71(m，3H)，7.61-7.55(m，3H)，7.51-7.46(m，1H)，3.67(t，J＝5.7Hz，2H)，3.21-3.17(m，3H)，2.71-2.63(m，3H)。

实施例117：N-(2-(N-甲基氰胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物125)



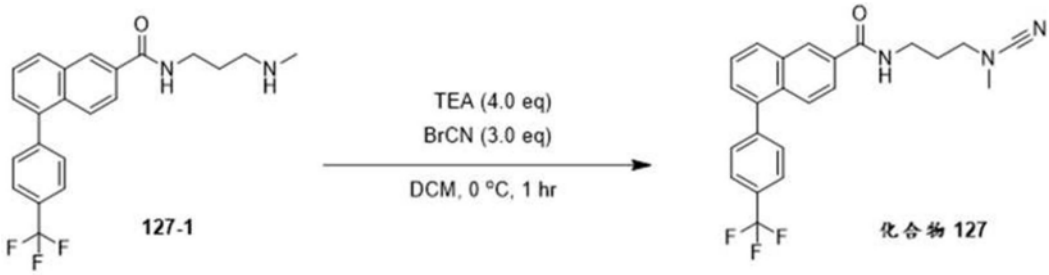
[0436] 将化合物125-1(40mg，0.10mmol，1eq)、TEA(43.4mg，0.42mmol，59.8uL，4eq)和BrCN(34.1mg，0.32mmol，23.7uL，3eq)在DCM(2mL)中的混合物在0℃下搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释，并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的标题化合物(6mg，14.9umol，13.9％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.946min，针对$C_{22}H_{18}F_3N_3O$计算的质量397.39m/z，实测值398.0$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.51(s，1H)，8.09(d，J＝8.1Hz，1H)，7.93-7.83(m，4H)，7.73-7.65(m，3H)，7.58(d，J＝6.3Hz，1H)，3.70(t，J＝5.7Hz，2H)，3.36(t，J＝5.8Hz，2H)，3.00(s，3H)。

实施例118：N-(3-(甲基氨基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物126)



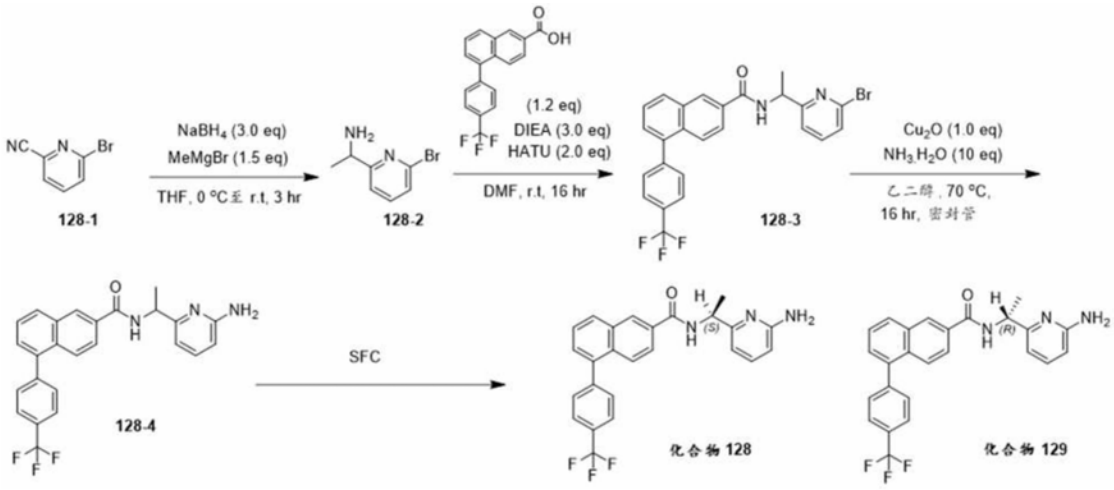
[0437] 将化合物126-1(0.05g,0.10mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(4M,1.28mL,50eq)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。将残余物在EA(5mL)与饱和$NaHCO_3$(5mL)之间分配。有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2,EA:PE=1:0至1:1)。获得呈白色固体的标题化合物(38mg,96.3umol,93.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.845min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O$计算的质量386.41m/z,实测值387.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(s,1H),8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.95-7.83(m,4H),7.73-7.66(m,3H),7.60(d,J=6.5Hz,1H),3.63-3.55(m,2H),3.12(t,J=7.3Hz,2H),2.77(s,3H),2.06(quin,J=6.9Hz,2H)。

实施例119:N-(3-(N-甲基氰胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物127)



[0438] 将化合物127-1(100mg,0.25mmol,1eq)、BrCN(82.2mg,0.77mmol,57.1uL,3eq)和TEA(104.7mg,1.04mmol,0.14mL,4eq)在DCM(2mL)中的混合物在0℃下搅拌1hr。LC-MS和HPLC显示检测到所需化合物。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈褐色固体的标题化合物(18mg,43.3umol,16.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.960min,针对$C_{23}H_{20}F_3N_3O$计算的质量411.42m/z,实测值412.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(d,J=1.5Hz,1H),8.07-8.03(m,1H),7.88-7.80(m,5H),7.67-7.61(m,3H),7.55-7.51(m,1H),3.54(t,J=6.9Hz,2H),3.37-3.31(m,1H),3.16(t,J=7.0Hz,2H),2.91(s,3H),2.01(quin,J=7.0Hz,2H)。

实施例120:(S)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物128)和(R)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物129)



步骤1:1-(6-溴吡啶-2-基)乙胺

[0439] 在0℃和N_2气氛下向化合物128-1(9.5g,51.91mmol,1eq)在无水THF(150mL)中的溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,25.96mL,1.5eq)。添加后,将反应混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后用MeOH(31.34g,978.16mmol,39.58mL,18.84eq)和$NaBH_4$(5.89g,155.73mmol,3eq)处理悬浮液。将反应在25℃下搅拌2.5hr。在0℃下将反应混合物倒入NaOH(120mL,2M)中并搅拌5min。用EA(60mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色油状物的化合物128-2(1.1g,3.99mmol,7.6%产率)。

步骤2:N-(1-(6-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

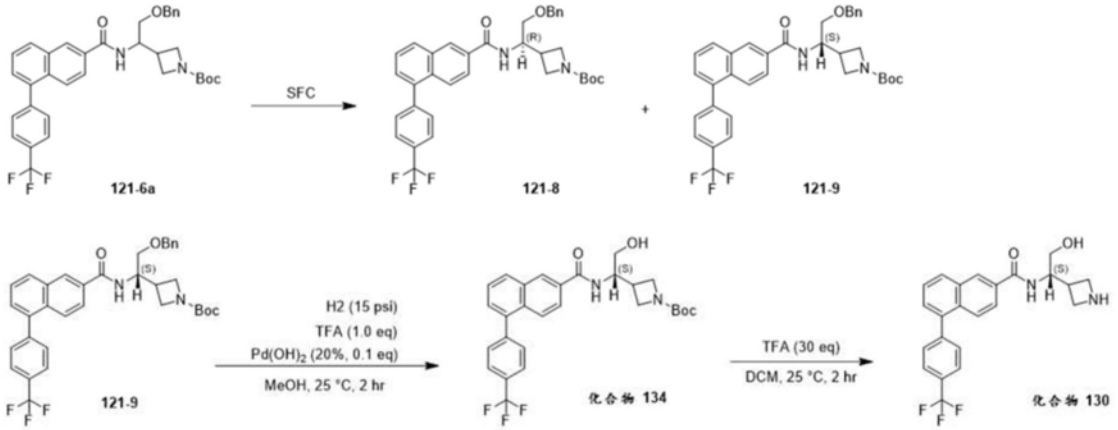
[0440] 在25℃下向化合物5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1.51g,4.77mmol,1.2eq)、HATU(3.03g,7.96mmol,2eq)在DMF(15mL)中的混合物中添加DIPEA(1.54g,11.94mmol,2.08mL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1hr,然后添加128-2(800mg,3.98mmol,1eq)(在DMF(3mL))。将所得混合物在25℃下搅拌15hr。将残余物倒入H_2O(30mL)中并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色固体的化合物128-3(386mg,0.74mmol,18.8%产率)。

步骤3:(S)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和(R)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0441] 将化合物128-3(300mg,0.60mmol,1eq)、$NH_3.H_2O$(842.2mg,6.01mmol,0.92mL,25%,10eq)、Cu_2O(85.9mg,0.60mmol,61.4uL,1eq)在乙二醇(2mL)中的混合物加载到密封的反应管中。将反应温度升高至70℃,并将反应混合物在70℃下过滤16hr。将残余物倒入H_2O(20mL)中并搅拌5min。用EA(10mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化,得到152mg产物。该产物通过手性SFC纯化。获得呈白色固体的化合物128(48.6mg,0.10mmol,18%产率)。LCMS(ESI):RT=0.768min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.44m/z实测值436.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(d,J=7.8Hz,1H),8.63(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),8.00-7.89(m,3H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.59(d,J=6.3Hz,1H),7.33(t,J=7.7Hz,1H),6.55(d,J=7.3Hz,1H),6.31(d,J=8.3Hz,1H),5.89(s,2H),5.01(quin,J=

7.2Hz,1H),1.48(d,J＝7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物129(47.4mg,0.10mmol,18.1％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.774min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.44m/z实测值436.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(d,J＝7.8Hz,1H),8.63(s,1H),8.15(d,J＝8.0Hz,1H),8.00-7.89(m,3H),7.81(d,J＝9.0Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.59(d,J＝6.3Hz,1H),7.33(t,J＝7.7Hz,1H),6.55(d,J＝7.3Hz,1H),6.31(d,J＝8.3Hz,1H),5.89(s,2H),5.01(quin,J＝7.2Hz,1H),1.48(d,J＝7.0Hz,3H)。

实施例121:N-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物130)和3-[(1S)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物134)



3-[(1R)-2-苄基氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和3-[(1S)-2-苄基氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0442] 化合物121-6a(150mg,0.24mmol,1eq)的分离方法由SFC开发。通过LCMS检查产物。外消旋物通过手性SFC分离(柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1％NH_3H_2OETOH];B％:25％-25％,min)。获得呈无色油状物的化合物121-8(65mg,0.10mmol,42.4％产率)。获得呈无色油状物的化合物121-9(65mg,0.10mmol,42.9％产率)。

3-[(1S)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物134)

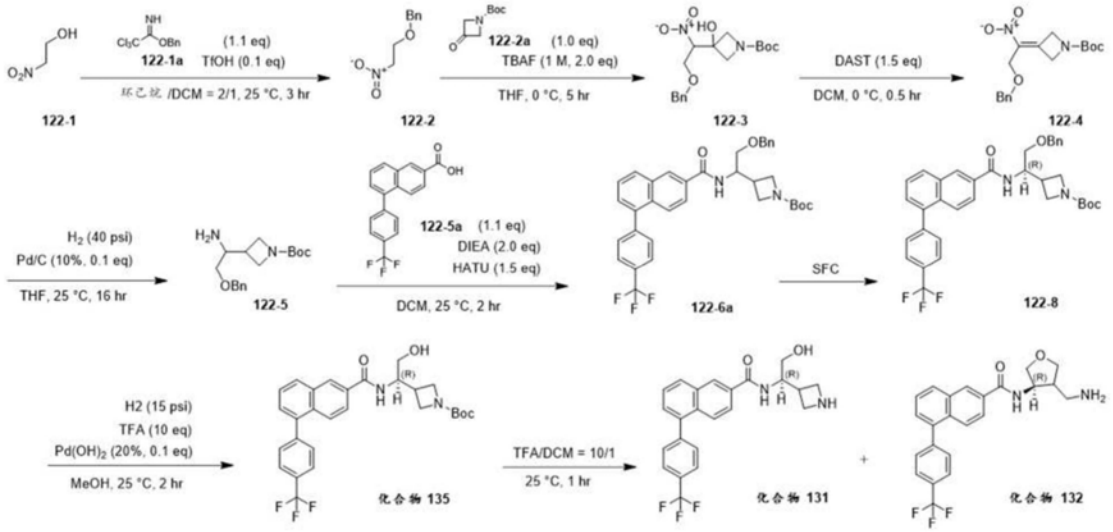
[0443] 向化合物121-9(65mg,0.10mmol,1eq)在MeOH(2mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(7.5mg,10.7umol,20％,0.1eq)和TFA(12.2mg,0.10mmol,8uL,1eq)。将混合物脱气并用H_2吹扫3次,并在H_2气氛(15psi)下于25℃搅拌2hr。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩。粗产物通过制备型TLC纯化(PE/EA＝1/2)。获得呈白色固体的所需化合物(43mg,82.7umol,76.9％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.982min,针对$C_{28}H_{29}F_3N_2O_4$计算的质量514.21m/z实测值515.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J＝1.3Hz,1H),7.99(d,J＝8.3Hz,1H),7.90-7.85(m,1H),7.83-7.75(m,3H),7.65-7.58(m,3H),7.52(dd,J＝0.9,6.9Hz,1H),6.71(brd,J＝8.5Hz,1H),4.49(td,J＝4.3,8.4Hz,1H),4.06(td,J＝8.6,11.2Hz,2H),3.93(dd,J＝5.8,8.8Hz,1H),3.88-3.74(m,3H),3.05-2.88(m,1H),2.52-2.30(m,1H),1.43(s,9H)。

N-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物130)

[0444] 向化合物134(35mg,68.0umol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(232.6mg,

2.04mmol,0.15mL,30eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物真空浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)猝灭,用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)、盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过LCMS、HPLC检查,并通过制备型HPLC纯化。获得呈无色油状物的化合物130(4.0mg,8.8umol,13.0%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.748min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16m/z实测值415.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.57(d,J=1.3Hz,1H),8.11(d,J=8.0Hz,1H),7.96-7.83(m,4H),7.76-7.66(m,3H),7.63-7.57(m,1H),4.53(td,J=5.5,8.7Hz,1H),4.22-4.08(m,4H),3.79-3.63(m,2H),3.46-3.35(m,1H)。

实施例122:N-[(1R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物131),N-[(3R)-4-(氨基甲基)四氢呋喃-3-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物132)和3-[(1R)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物135)



2-硝基乙氧基甲基苯

[0445] 向化合物122-1(5g,54.91mmol,3.88mL,1eq)和化合物122-1a(15.25g,60.40mmol,11.3mL,1.1eq)在DCM(80mL)和环己烷(160mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸(824.0mg,5.49mmol,0.48mL,0.1eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将反应混合物过滤,并将滤液用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、H_2O(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;40g SepaFlash®Silica Flash Column,0～10%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,40mL/min)。H NMR证实获得了呈无色油状物的化合物122-2(11.2g,61.81mmol,56.2%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.28(m,5H),4.58(s,2H),4.57-4.51(m,2H),4.03-3.94(m,2H)。

3-(2-苄基氧基-1-硝基-乙基)-3-羟基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0446] 在0℃下向TBAF的混合物(1M,23.37mL,2eq)中添加化合物122-2(4.23g,23.37mmol,2eq),并将混合物在0℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加在THF(30mL)中的化合物122-2a(2g,11.68mmol,1eq),并在0℃下搅拌4hr。将反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)猝灭,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(10ml)和盐水(10mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash® Silica

Flash Column,0～20％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,35mL/min)。获得呈无色油状物的化合物122-3(1.5g,4.26mmol,36.4％产率)。

3-(2-苄基氧基-1-硝基-亚乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0447] 在0℃下向化合物122-3(500mg,1.42mmol,1eq)在DCM(20mL)中的溶液中添加DAST(343.0mg,2.13mmol,0.28mL,1.5eq)。然后将混合物在0℃下搅拌0.5hr。在搅拌下向反应混合物中添加H_2O(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL),以便不产生气泡。将混合物用DCM(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈黄色油状物的化合物122-4(815mg,2.44mmol,85.8％产率)。

3-(1-氨基-2-苄基氧基-乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0448] 向化合物122-4(800mg,2.39mmol,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加Pd/C(381.9mg,0.36mmol,10％,0.1eq)。将混合物脱气并用H_2吹扫3次,并在H_2气氛(40psi)下于25℃搅拌16hr。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩。粗产物直接用于下一步。获得呈黄色油状物的化合物122-5(610mg,粗品)。

3-[2-苄基氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0449] 向化合物122-5a(227.0mg,0.72mmol,1.1eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(409.5mg,1.08mmol,1.5eq)、化合物122-5(220mg,0.72mmol,1eq)和DIEA(185.5mg,1.44mmol,0.25mL,2eq)的混合物。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物真空浓缩。然后将残余物用EA(15mL*3)稀释,用H_2O(10ml)和盐水(10mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶纯化。然后将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05％HCl)-ACN];B％:65％-95％,8.5min)。获得呈白色固体的化合物122-6a(110mg,0.17mmol,24.8％产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),8.00(d,J＝8.1Hz,1H),7.88(d,J＝8.9Hz,1H),7.82-7.75(m,3H),7.67-7.59(m,3H),7.52(d,J＝6.8Hz,1H),7.40-7.29(m,5H),6.67(br d,J＝9.0Hz,1H),4.67-4.59(m,1H),4.59-4.48(m,2H),4.06-3.90(m,3H),3.80-3.71(m,1H),3.67-3.58(m,2H),3.07-2.94(m,1H),1.42(s,9H)。

3-[(1R)-2-苄基氧基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0450] 化合物122-6a(150mg,0.24mmol,1eq)的分离方法由SFC开发。通过LCMS检查产物。外消旋物通过手性SFC分离(柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1％NH_3H_2OETOH];B％:25％-25％,min)。获得呈无色油状物的化合物122-8(65mg,0.10mmol,42.4％产率)。

3-[(1R)-2-羟基-1-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物135)

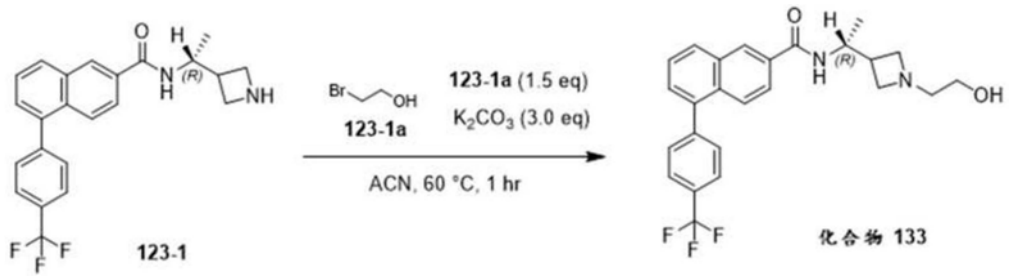
[0451] 向化合物122-8(65mg,0.10mmol,1eq)在MeOH(2mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(7.5mg,10umol,20％,0.1eq)和TFA(122.5mg,1.07mmol,79uL,10eq)。将混合物脱气并用H_2吹扫3次,并在H_2气氛(15psi)下于25℃搅拌2hr。将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩。粗产物通过制备型TLC纯化(PE/EA＝1/2)。LCMS和H NMR证实获得呈白色固体的化合物135

(42mg,81.6umol,75.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.927min,针对$C_{28}H_{29}F_3N_2O_4$计算的质量514.21m/z实测值515.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.85(m,1H),7.84-7.76(m,3H),7.67-7.59(m,3H),7.52(d,J=7.0Hz,1H),6.67(br d,J=8.4Hz,1H),4.56-4.44(m,1H),4.07(td,J=8.7,11.3Hz,2H),3.93(dd,J=5.7,8.8Hz,1H),3.87-3.75(m,3H),3.05-2.92(m,1H),2.33(br s,1H),1.43(s,9H)。

N-[(1R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物131)和N-[(3R)-4-(氨基甲基)四氢呋喃-3-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物132)

[0452] 向化合物135(30mg,58.3umol,1eq)在DCM(2.5mL)中的溶液中添加TFA(385mg,3.38mmol,0.25mL)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物真空浓缩。用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物调节至pH=8,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过LCMS、HPLC检查粗产物,并通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min)。获得呈无色油状物的化合物132(6.6mg,14.1umol,24.2%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.724min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16m/z实测值415.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(d,J=1.8Hz,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),8.00(d,J=9.0Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,2H),7.80-7.72(m,2H),7.72-7.67(m,3H),3.98-3.92(m,1H),3.91-3.85(m,2H),3.85-3.74(m,2H),3.74-3.61(m,2H),2.57-2.45(m,1H)。^{13}C NMR(101MHz,CD_3OD)δ160.80,143.68,138.90,132.99,132.94,130.33,129.70,129.28,129.03,127.03,126.57,126.10,125.22,125.18,123.19,60.56,59.27,52.63,48.09,47.88,47.66,40.46,34.16。获得呈无色油状物的化合物131(2.8mg,6.2umol,10.7%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.741min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16m/z实测值415.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(d,J=1.5Hz,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.81(m,4H),7.72-7.65(m,3H),7.58(dd,J=0.8,7.0Hz,1H),4.51(td,J=5.5,8.9Hz,1H),4.21-4.07(m,4H),3.77-3.64(m,2H),3.43-3.33(m,1H).^{13}C NMR(101MHz,CD_3OD)δ169.23,138.63,133.10,132.52,131.23,130.31,129.24,128.73,128.26,126.17,125.44,125.10,125.06,124.23,61.83,53.22,49.27,49.07,48.24,47.88,34.35。

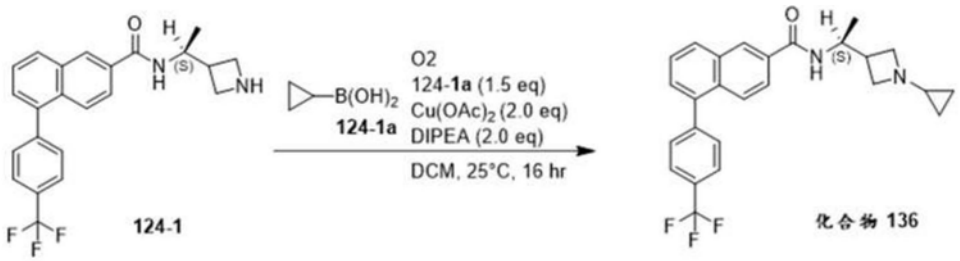
实施例123:(R)-N-(1-(1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物133)



[0453] 在30℃下向123-1(50.0mg,0.13mmol,1.0eq)和K_2CO_3(52.0mg,0.38mmol,3.0eq)在ACN(1mL)中的溶液中添加123-1a(23.5mg,0.19mmol,13uL,1.5eq)。将反应在60℃下搅拌1h。将反应减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min];B%:65%-95%,

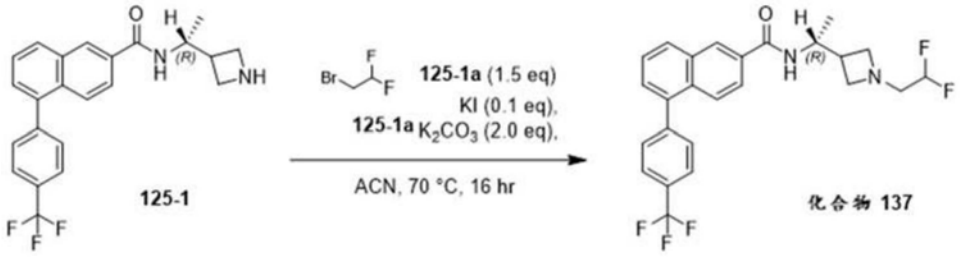
7.8min),得到呈黄色固体的化合物133(2.8mg,6umol,4.8%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.862min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$计算的质量442.19,m/z实测值443.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01-10.23(m,1H),8.61(brs,1H),8.53(brd,J=7.4Hz,1H),8.11(d,J=8.1Hz,1H),7.97(dd,J=1.8,8.9Hz,1H),7.89(d,J=8.1Hz,2H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.73-7.67(m,3H),7.57(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.53-4.29(m,1H),4.27-3.95(m,4H),3.88(brs,1H),3.64(brd,J=4.3Hz,2H),3.07-2.99(m,2H),1.22-1.13(m,3H)。

实施例124:N-[(1S)-1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物136)



[0454] 在25℃下向124-1(60mg,0.15mmol,1eq)和124-1a(19.4mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(5mL)中的混合物中一次性添加Cu(OAc)$_2$(54.7mg,0.30mmol,2eq)和DIPEA(38.9mg,0.30mmol,52.5uL,2eq)。将悬浮液在真空下脱气并用O_2吹扫数次。将混合物在O_2(15psi)下于25℃搅拌18hr。将反应混合物过滤,并用EA(10mL*2)洗涤滤饼。将滤液真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH3H2O)-ACN];B%:54%-84%,11min),得到呈白色固体的化合物136(5.6mg,12.5umol,8.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.804min,针对$C_{26}H_{25}F_3N_2O$计算的质量438.19,m/z实测值439.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=1.0Hz,1H),8.43(d,J=8.3Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,3H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.65(m,3H),7.58(d,J=6.3Hz,1H),4.31-4.14(m,1H),3.32-3.22(m,2H),3.02(t,J=6.5Hz,1H),2.93(t,J=6.7Hz,1H),2.48-2.42(m,1H),1.80(m,1H),1.10(d,J=6.8Hz,3H),0.28(m,2H),0.17(m,2H)。

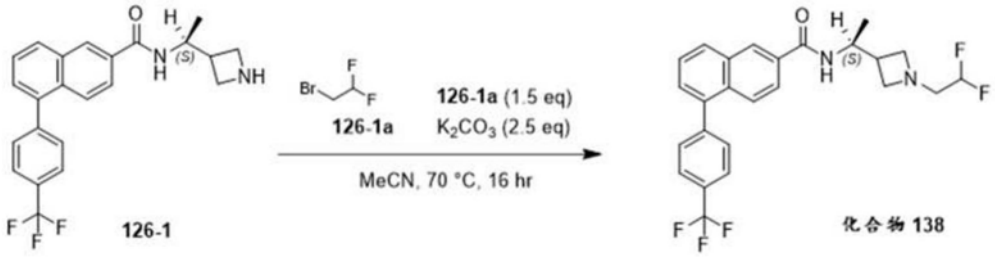
实施例125:(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物137)



[0455] 向125-1(50mg,0.13mmol,1eq)、KI(2.1mg,12.6umol,0.1eq)和K_2CO_3(52.0mg,0.38mmol,3eq)在ACN(3mL)中的30℃溶液中添加125-1a(27.3mg,0.19mmol,1.5eq),并将混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物过滤以除去固体,并将滤液减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:58%-88%,11min),得到呈白色固体的化合物137(31.1mg,67.4umol,53.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.783min,针对$C_{25}H_{23}F_5N_2O$计算的质量

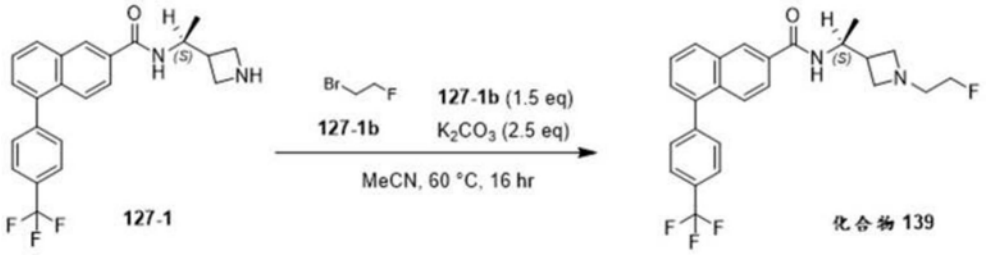
462.17,m/z实测值463.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=1.1Hz,1H),8.44(d,J=8.4Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.91(d,J=8.3Hz,3H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.58(d,J=6.6Hz,1H),6.11-5.74(m,1H),4.34-4.19(m,1H),3.39(br d,J=8.0Hz,2H),3.07(t,J=6.8Hz,1H),2.99(t,J=6.8Hz,1H),2.76(dt,J=4.1,16.1Hz,2H),2.62-2.56(m,1H),1.10(d,J=6.5Hz,3H)。

实施例126:N-[(1S)-1-[1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物138)



[0456] 向126-1(60mg,0.15mmol,1eq)在MeCN(3mL)中的溶液中添加K2CO3(52.0mg,0.38mmol,2.5eq)和126-1a(32.7mg,0.23mmol,1.5eq)。将混合物在70℃下过滤16hr。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并搅拌5min。水相用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(0.04%NH3H2O)-ACN];B%:60%-90%,7.8min),得到呈白色固体的化合物138(10.6mg,22.9umol,15.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.808min,针对$C_{25}H_{23}F_5N_2O$计算的质量462.17,m/z实测值463.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=1.5Hz,1H),8.44(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.91(d,J=8.5Hz,3H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.76-7.66(m,3H),7.58(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),6.10-5.75(m,1H),4.32-4.20(m,1H),3.44-3.38(m,1H),3.12-2.94(m,2H),2.76(m,2H),2.63-2.55(m,1H),1.10(d,J=6.8Hz,3H)。

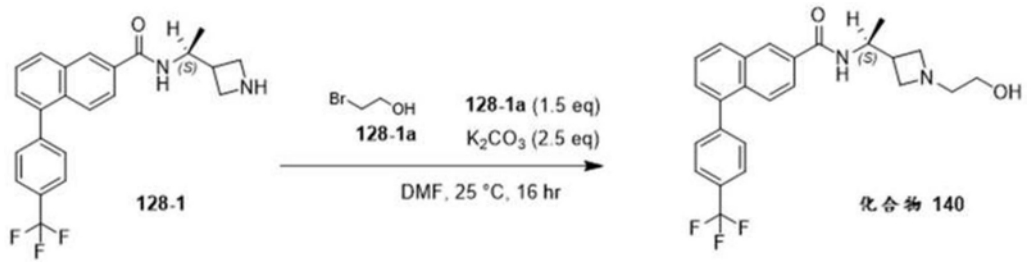
实施例127:N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物139)



[0457] 向127-1(60mg,0.15mmol,1eq)在MeCN(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(52.0mg,0.38mmol,2.5eq)和1-溴-2-氟-乙烷(28.68mg,0.23mmol,1.5eq)。将混合物在70℃下过滤16hr。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并搅拌5min。水相用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH3H2O)-ACN];B%:48%-78%,11min),得到呈黄色固体的化合物139(11.2mg,24.7umol,16.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.788min,针对$C_{25}H_{24}F_4N_2O$计算的质量444.18,m/z实测值445.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=1.1Hz,1H),8.46(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.96-

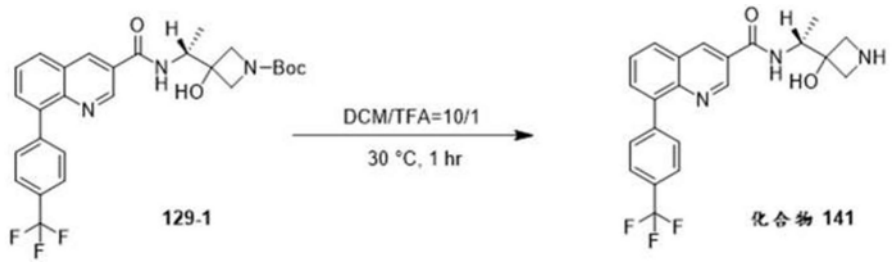
7.88(m,3H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.76-7.66(m,3H),7.58(d,J=6.4Hz,1H),4.43(t,J=4.8Hz,1H),4.36-4.21(m,2H),3.35-3.27(m,2H),2.99(t,J=6.6Hz,1H),2.90(t,J=6.8Hz,1H),2.66(t,J=4.8Hz,1H),2.62-2.53(m,2H),1.11(d,J=6.6Hz,3H).。

实施例128:N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物140)



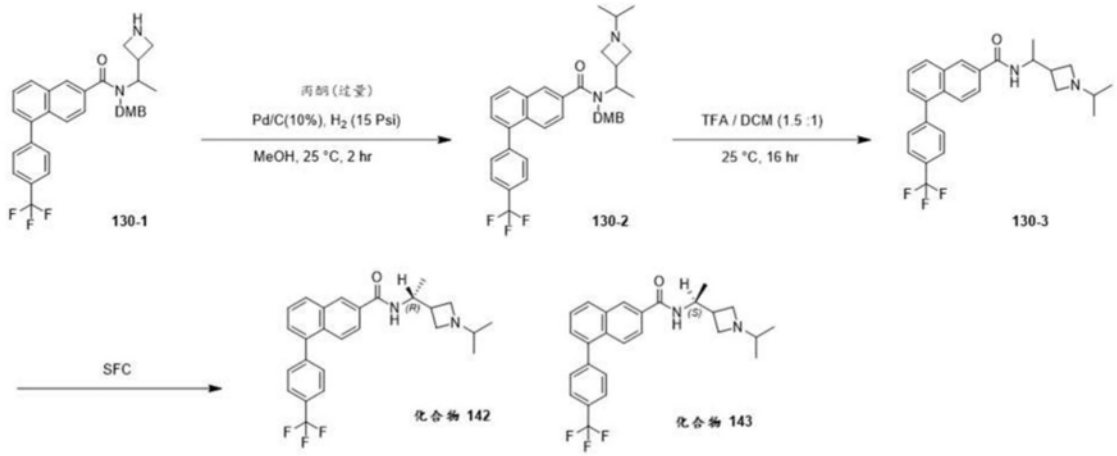
[0458] 向128-1(60mg,0.15mmol,1eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(52.0mg,0.38mmol,2.5eq)和2-溴乙醇(28.2mg,0.23mmol,16.0uL,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并搅拌5min。水相用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,8.5min),得到呈白色固体的化合物140(14.6mg,30.5umol,20.2%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.783min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$计算的质量442.19,m/z实测值443.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.49(d,J=8.0Hz,1H),8.11(d,J=8.3 Hz,1H),8.00-7.85(m,3H),7.80(d,J=8.8 Hz,1H),7.75-7.65(m,3H),7.58(d,J=7.3 Hz,1H),4.36(m,1H),4.26-3.75(m,4H),3.64(s,2H),3.38-3.19(m,3H),1.17(d,J=6.0 Hz,1H),1.23-1.10(m,1H),1.23-1.10(m,1H)。

实施例129:(R)-N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物141)



[0459] 向129-1在DCM(1mL)中的30℃溶液中添加TFA(154.0mg,1.4mmol,0.1mL,12.2eq)。将混合物在30℃下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,将其用$NH_3.H_2O$碱化至pH=9,并减压浓缩,得到残余物.,其通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:33%-63%,11min),得到呈白色固体的化合物141(14.9mg,35umol,32.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.825min,针对$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$计算的质量415.15,m/z实测值416.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.25(d,J=2.0Hz,1H),8.93(d,J=1.9Hz,1H),8.48(brd,J=8.8Hz,1H),8.18(d,J=7.8Hz,1H),7.95-7.89(m,2H),7.87(d,J=8.6Hz,4H),7.82-7.78(m,1H),5.59(brs,1H),4.49-4.40(m,1H),3.44(brs,2H),3.32(brs,2H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例130:N-[(1R)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物142)和N-[(1S)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物143)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0460] 向130-1(200mg,0.36mmol,1eq)在MeOH(15mL)中的溶液中添加丙酮(264.2mg,4.55mmol,0.33mL,12.4eq)和Pd/C(150mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌2hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物130-2(200mg,0.33mmol,92.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.969min,针对$C_{35}H_{37}F_3N_2O_3$计算的质量590.28m/z实测值591.2$[M+H]^+$。

N-[1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

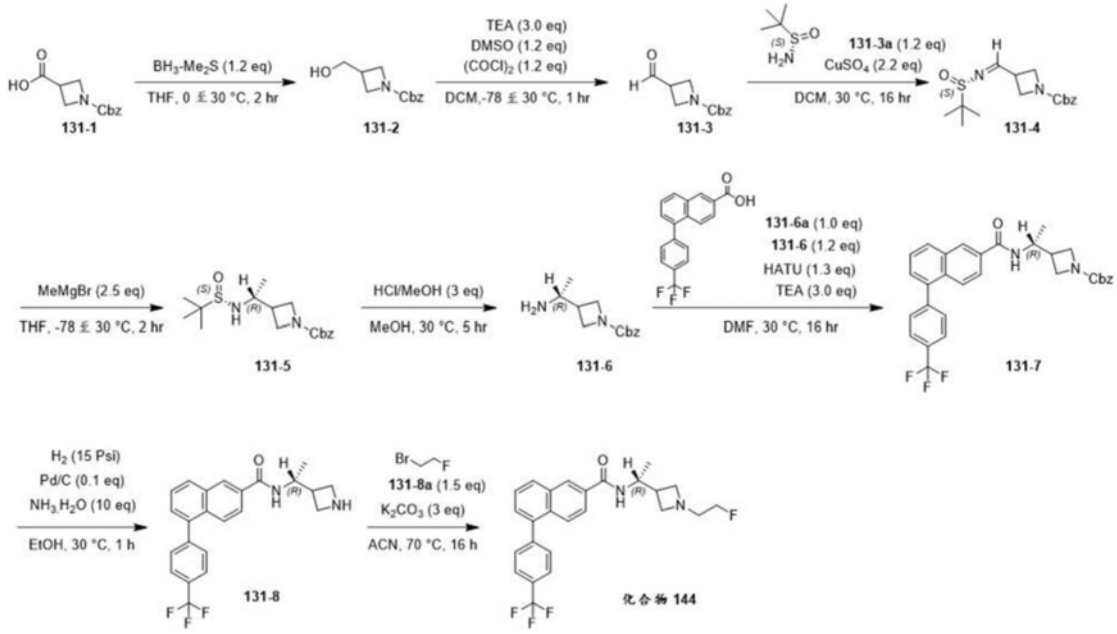
[0461] 向130-2(260mg,0.44mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(7.8g,68.5mmol,5.0mL,155.7eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:40%-70%,5min),得到呈白色固体的130-3(90mg,0.20mmol,46.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.881min,针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O$计算的质量440.21m/z实测值441.1$[M+H]^+$。

N-[(1R)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物142)和N-[(1S)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物143)

[0462] 130-3(90mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:20%-20%,min),得到化合物143(14.5mg,32.7umol,16.0%产率)和化合物142(17.2mg,38.7umol,18.9%产率),两者均为白色固体。化合物143LCMS(ESI):RT=0.883min,针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O$计算的质量440.21m/z实测值441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50-8.40(m,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.80(m,4H),7.69-7.63(m,3H),7.55(dd,J=1.0,7.1Hz,1H),4.38-4.21(m,1H),3.57-3.46(m,2H),3.07(t,J=7.8Hz,1H),2.95(t,J=7.8Hz,1H),2.72-2.58(m,1H),2.43(spt,J=6.2Hz,1H),1.22-1.18(m,3H),0.95(dd,J=4.0,6.3Hz,6H)。化合物142LCMS(ESI):RT=0.883min,针对$C_{26}H_{27}F_3N_2O$计算的质量440.21m/z实测值441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),

8.07(d,J＝8.3Hz,1H),7.90-7.80(m,4H),7.70-7.64(m,3H),7.56(dd,J＝1.0,7.1Hz,1H),4.47-4.34(m,1H),3.97-3.82(m,2H),3.63(br t,J＝8.4Hz,1H),3.51(br t,J＝8.5Hz,1H),2.97(td,J＝6.3,12.6Hz,1H),2.85(sxt,J＝8.3Hz,1H),1.25(d,J＝6.8Hz,3H),1.11(dd,J＝1.3,6.4Hz,6H)。

实施例131:(R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物144)



3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0463] 向131-1(5g,21.26mmol,1eq)在THF(50mL)中的0℃溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S(10M,2.55mL,1.2eq),并将混合物在30℃下搅拌2h。将混合物在0℃下用饱和NH_4Cl(50mL)猝灭,然后与ES8223-963页的合并。合并的混合物用水(100mL)稀释并用EA(100mL*3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(100mL),经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;80g SepaFlash® Silica Flash Column,0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,60mL/min),得到呈无色油状物的131-2(8.5g,38.42mmol,90.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.29(m,5H),5.10(s,2H),4.08(t,J＝8.6Hz,2H),3.84-3.72(m,4H),2.82-2.69(m,1H),1.81(br s,1H)。

3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0464] 向$(COCl)_2$(1.38g,10.85mmol,0.95mL,1.2eq)在DCM(40mL)中的-78℃溶液中逐滴添加DMSO(847.5mg,10.85mmol,0.85mL,1.2eq),并将混合物在-78℃下搅拌0.5h。然后在-78℃下相继向上述混合物中加入在DCM(10mL)中的131-2(2g,9.04mmol,1eq)和TEA(2.74g,27.12mmol,3.77mL,3eq)。将所得混合物在30℃下搅拌0.5h。将混合物缓慢倒入0℃的水(100mL)中,然后用EA(100mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状物的131-3(3.96g,18.06mmol,100.00%产率),其直接用于下一步。

(S)-3-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0465] 向131-3(1.98g,9.03mmol,1eq)和131-3a(1.31g,10.84mmol,1.2eq)在DCM

(100mL)中的30℃溶液中逐滴添加$CuSO_4$(3.17g,19.87mmol,3.05mL,2.2eq),并将混合物在30℃下搅拌16h。将混合物通过celite过滤以除去固体。将滤液浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;40gSepaFlash®Silica Flash Column,0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,40mL/min),得到呈无色油状物的131-4(4.8g,14.89mmol,82.4%产率)。

3-((R)-1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0466] 向131-4(2.4g,7.44mmol,1eq)在DCM(30mL)中的-78℃溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,6.20mL,2.5eq),并将混合物在-78℃下搅拌0.5h,然后在30℃下再搅拌1.5h。将混合物用0℃的饱和NH4Cl溶液(10mL)猝灭,然后用水(40mL)稀释,然后用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®Silica Flash Column,0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,35mL/min),得到2.4g作为异构体混合物的所需产物。2.4g所需产物通过制备型HPLC纯化(柱:YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-43%,10min),得到呈无色油状物的131-5(1.7g,4.72mmol,31.7%产率)。

(R)-3-(1-氨基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0467] 向131-5(1.7g,5.02mmol,1eq)在MeOH(20mL)中的30℃溶液中逐滴添加HCl/MeOH(4M,3.77mL,3eq),并将混合物在30℃下搅拌5h。向混合物中加入Na_2CO_3粉末(2g),然后将混合物用EA(20mL)稀释,然后过滤以除去固体。将滤液减压浓缩,得到呈无色油状物的131-6(1.10g,4.69mmol,93.5%产率),其直接用于下一步。

(R)-3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0468] 向131-6a(300mg,0.95mmol,1eq)、131-6(266.7mg,1.14mmol,1.2eq)和HATU(468.9mg,1.23mmol,1.3eq)在DMF(3mL)中的30℃溶液中添加TEA(288.0mg,2.85mmol,0.40mL,3eq),并将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®Silica Flash Column,0～60%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,30mL/min),得到呈白色固体的7(450mg,0.80mmol,84.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.994min,针对$C_{31}H_{27}F_3N_2O_3$计算的质量532.20,m/z实测值533.1$[M+H]^+$。

(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

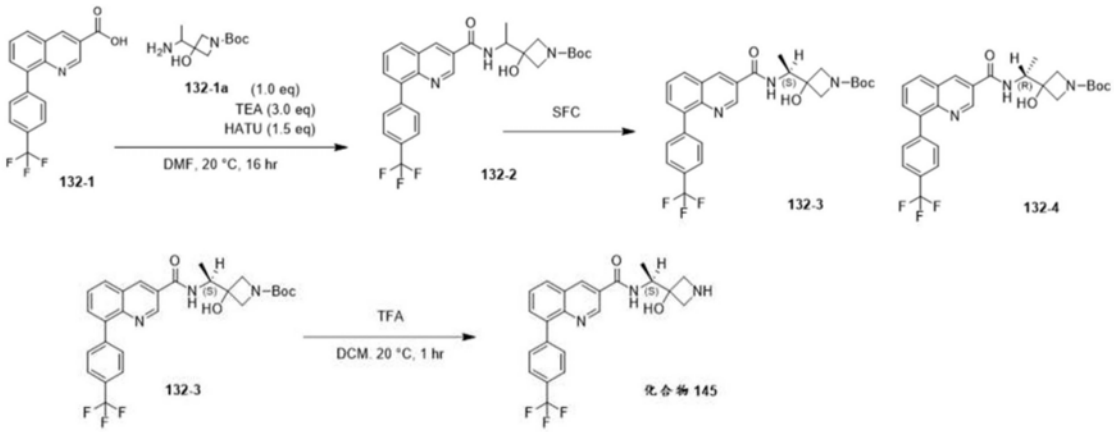
[0469] 向131-7(400mg,0.75mmol,1eq)和$NH_3.H_2O$(1.05g,7.51mmol,1.16mL,25%溶液,10eq)在EtOH(10mL)中的30℃溶液中添加Pd/C(79.9mg,75.1umol,10%,0.1eq),并将混合物用H_2吹扫并脱气3次,然后在H_2(15Psi)下于30℃搅拌1h。将反应混合物过滤以除去Pd/C,并将滤液减压浓缩,得到呈白色固体的131-8(290mg,0.68mmol,91.1%产率),其直接用于下一步。LCMS(ESI):RT=0.756min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O$计算的质量398.16,m/z实测值399.0$[M+H]^+$。

(R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘

甲酰胺

[0470] 向131-8(50mg,0.13mmol,1eq)和K_2CO_3(52.0mg,0.38mmol,3eq)在ACN(3mL)中的30℃溶液中添加131-8a(23.9mg,0.19mmol,1.5eq),并将混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物过滤以除去固体,并将滤液减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,8.5min),得到呈白色固体的化合物144(31.8mg,64.7umol,51.5%产率,HCl)(吸湿)。LCMS(ESI):RT=0.792min,针对$C_{25}H_{24}F_4N_2O$计算的质量444.18,m/z实测值445.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(d,J=1.3Hz,1H),8.45(d,J=7.8Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.95(dd,J=1.9,8.9Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.74-7.68(m,3H),7.59(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),4.80-4.76(m,1H),4.69-4.63(m,1H),4.41(brs,1H),4.23-3.93(m,4H),3.63-3.45(m,2H),3.05-3.04(m,1H),1.19(br d,J=6.8Hz,3H)。

实施例132:N-[(1S)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物145)



3-羟基-3-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0471] 向132-1(90.0mg,0.28mmol,1eq)和HATU(161.8mg,0.43mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的20℃溶液中添加132-1a(61.4mg,0.28mmol,1.0eq)和TEA(86.1mg,0.85mmol,0.12mL,3.0eq)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用水(20mL*2)和盐水(20mL*2)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,其通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®Silica Flash Column,0~75%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,20mL/min),得到呈无色油状物的132-2(82.0mg,0.14mmol,49.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.910min,针对$C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$计算的质量515.20,m/z实测值516.1$[M+H]^+$。

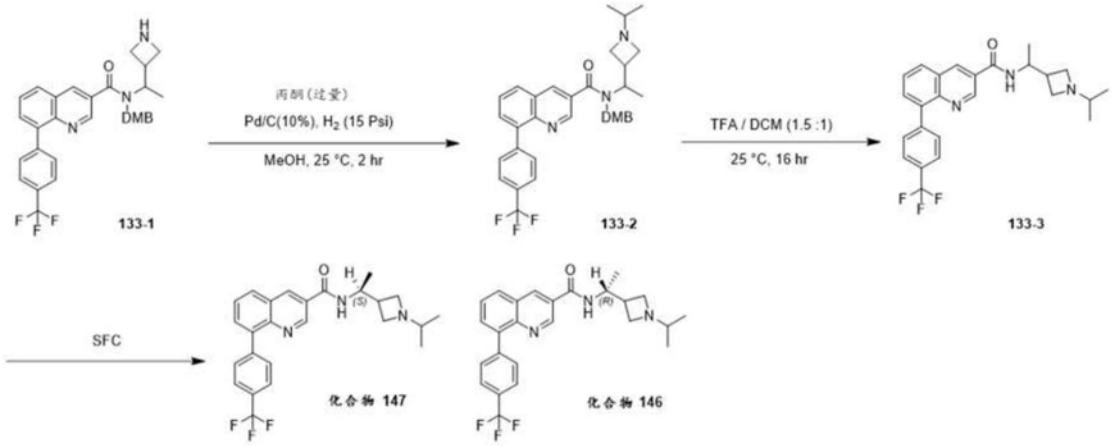
(S)-3-羟基-3-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0472] 132-2(82.0mg,0.16mmol,1.0eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2OETOH];B%:30%-30%,min),得到呈白色固体的132-3(38.0mg,72umol,45.5%产率)和132-4(40.0mg,57umol,35.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.908min,针对$C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$计算的质量515.20,m/z实测值516.1$[M+H]^+$。

N-[(1S)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0473] 向132-3(38.0mg,73.7umol,1eq)在DCM(0.6mL)中的20℃溶液中添加TFA(0.50mg,4.42umol,3.27e-1uL,0.06eq)。将混合物在30℃下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,将其用$NH_3.H_2O$碱化至pH=9。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O 10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,11min),得到呈无色油状物的化合物145(9.8mg,23.7umol,32.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.738min,针对$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$计算的质量415.15,m/z实测值416.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(d,J=1.8Hz,1H),8.66(d,J=1.5Hz,1H),7.92(brd,J=8.0Hz,1H),7.82-7.71(m,5H),7.69-7.64(m,1H),7.22(brd,J=8.5Hz,1H),4.71(brs,1H),4.62-4.51(m,1H),3.96-3.56(m,4H),1.30(br d,J=6.8Hz,3H)。

实施例133:N-[(1R)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物146)和N-[(1S)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物147)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0474] 向133-1(0.1g,0.18mmol,1eq)和丙酮(105.7mg,1.81mmol,10eq)在MeOH(6mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物133-2(90mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=0.944min,针对$C_{34}H_{36}F_3N_3O_3$计算的质量591.27m/z实测值592.2$[M+H]^+$。

N-[1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0475] 向133-2(170mg,0.28mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(5.1g,44.76mmol,3.31mL,155.7eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min),得到呈白色固体的3(60mg,47.3%产率)。

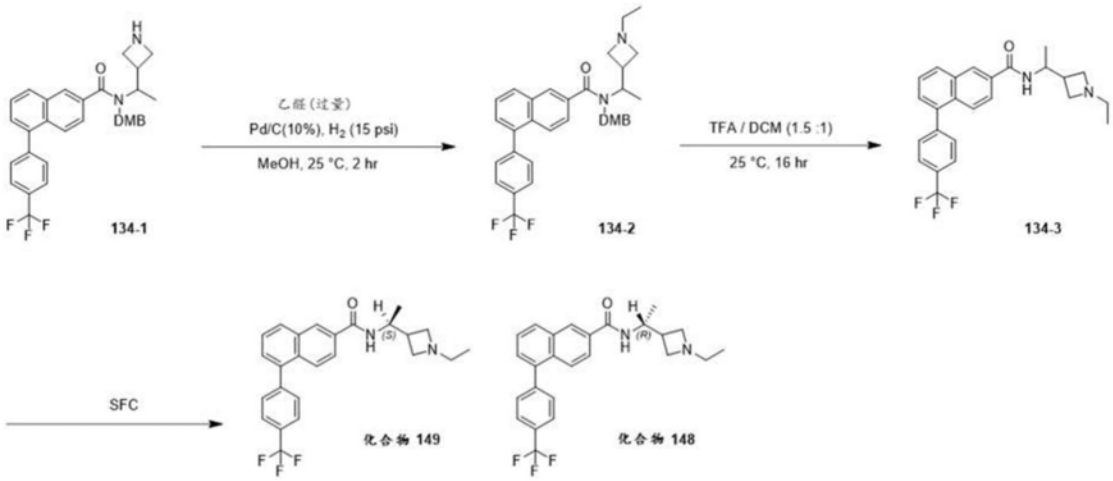
LCMS(ESI):RT=0.842min,针对$C_{25}H_{26}F_3N_3O$计算的质量441.20m/z实测值442.1$[M+H]^+$。

N-[(1R)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-

甲酰胺(化合物146)和N-[(1S)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物147)

[0476] 133-3(60mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,min),得到化合物147(3.7mg,8.3umol,6.1%产率)和化合物146(4.4mg,9.8umol,7.2%产率),两者均为白色固体。化合物147LCMS(ESI):RT=0.853min,针对$C_{25}H_{26}F_3N_3O$计算的质量441.20m/z实测值442.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.24(d,J=2.3Hz,1H),8.89(d,J=2.3Hz,1H),8.13(dd,J=1.2,8.2Hz,1H),7.92(dd,J=1.3,7.2Hz,1H),7.85-7.76(m,5H),4.49(s,1H),4.30-4.18(m,2H),4.16-4.08(m,1H),4.02(t,J=9.2Hz,1H),3.53-3.35(m,1H),3.11-2.93(m,1H),1.30(d,J=6.9Hz,3H),1.25(d,J=6.5Hz,6H)。化合物146LCMS(ESI):RT=0.856min,针对$C_{25}H_{26}F_3N_3O$计算的质量441.20m/z实测值442.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.21(d,J=2.3Hz,1H),8.82(d,J=2.3Hz,1H),8.11(dd,J=1.3,8.1Hz,1H),7.91(dd,J=1.4,7.1Hz,1H),7.87-7.82(m,2H),7.81-7.76(m,3H),4.62(s,1H),4.45-4.26(m,1H),3.68(q,J=8.4Hz,2H),3.20(t,J=8.0Hz,1H),2.80-2.60(m,2H),1.23(d,J=6.6Hz,3H),1.02(dd,J=3.3,6.3Hz,6H)。

实施例134:N-[(1R)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物148)和N-[(1S)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物149)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0477] 向134-1(150mg,0.27mmol,1eq)在MeOH(15mL)中的溶液中添加乙醛(150.3mg,3.4mmol,0.19mL,12.48eq)和Pd/C(150mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌2小时。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的134-2(160mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=0.946min,针对$C_{34}H_{35}F_3N_2O_3$计算的质量576.26m/z实测值577.2$[M+H]^+$。

N-[1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

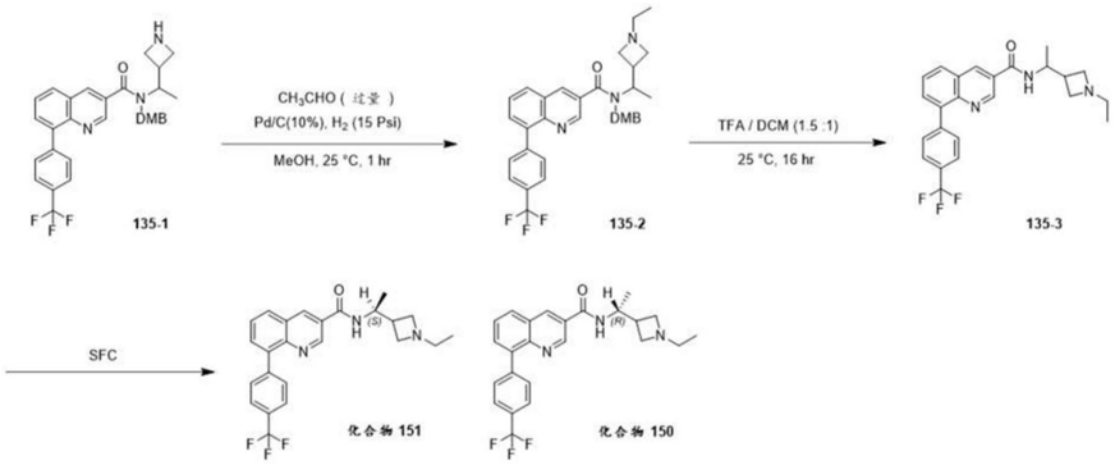
[0478] 向134-2(200mg,0.34mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(6.16g,54.03mmol,4mL,155.7eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水

(0.05%HCl)-ACN];B%:22%-52%,9.5min),得到呈白色固体的134-3(40mg,93umol,27.04%产率)。LCMS(ESI):RT=0.873min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O$计算的质量426.19m/z实测值427.1[M+H]$^+$。

N-[(1R)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物148)和N-[(1S)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物149)

[0479] 134-3(40mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,min),得到化合物149(6.6mg,15.4umol,16.5%产率)LCMS(ESI):RT=0.785min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O$计算的质量426.19m/z实测值427.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51(d,J=1.0Hz,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.82(m,4H),7.67(td,J=3.5,8.0Hz,3H),7.58(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.50(s,1H),4.33-3.94(m,4H),3.25(q,J=6.9Hz,2H),3.11(sxt,J=8.4Hz,1H),1.28(d,J=6.8Hz,3H),1.21(t,J=7.3Hz,3H)和化合物148(8.3mg,19.5umol,20.8%产率)LCMS(ESI):RT=0.895min,针对$C_{25}H_{25}F_3N_2O$计算的质量426.19m/z实测值427.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.88-7.80(m,4H),7.70-7.62(m,3H),7.56(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.39-4.27(m,1H),3.55-3.41(m,2H),3.04(t,J=7.7Hz,1H),2.92(t,J=7.7Hz,1H),2.76-2.64(m,1H),2.51(q,J=7.1Hz,2H),1.20(d,J=6.8Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)。

实施例135:N-[(1R)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物150)和N-[(1S)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物151)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0480] 向135-1(150mg,0.27mmol,1eq)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg,10%),H_2和乙醛(60.1mg,1.3mmol,76.5uL,5eq)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃下搅拌1hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。LCMS(ESI):RT=0.920min,针对$C_{33}H_{34}F_3N_3O_3$计算的质量577.26m/z实测值578.1[M+H]$^+$。

N-[1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

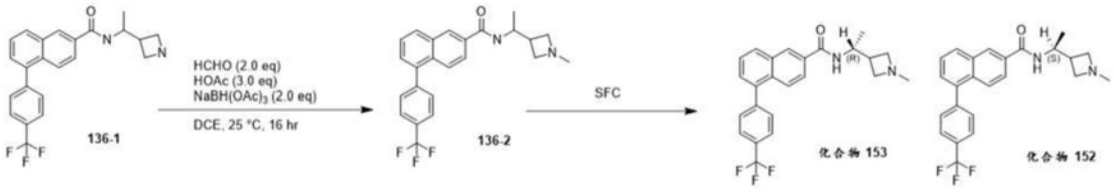
[0481] 向135-2(160mg,0.27mol,1eq)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(4.81g,

42.17mmol,3.12mL,152.2eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min),得到呈白色固体的135-3(40mg,93.58umol,33.78%产率)。LCMS(ESI):RT=0.842min,针对$C_{24}H_{24}F_3N_3O$计算的质量427.19m/z实测值728.1$[M+H]^+$。

N-[(1R)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物150)和N-[(1S)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物151)

[0482] 135-3(40mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAKAD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2OETOH];B%:25%-25%,min),得到化合物151(10.2mg,23.8umol,25.5%产率)和化合物150(13.1mg,30.7umol,32.9%产率),两者均为白色固体。化合物151LCMS(ESI):RT=0.761min,针对$C_{24}H_{24}F_3N_3O$计算的质量427.19m/z实测值428.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.20(d,J=2.3Hz,1H),8.79(d,J=2.3Hz,1H),8.10(dd,J=1.1,8.2Hz,1H),7.89(dd,J=1.3,7.3Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.80-7.74(m,3H),4.40-4.29(m,1H),3.61-3.47(m,2H),3.09(t,J=7.7Hz,1H),2.97(t,J=7.7Hz,1H),2.80-2.67(m,1H),2.54(q,J=7.1Hz,2H),1.21(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。化合物150LCMS(ESI):RT=0.759min,针对$C_{24}H_{24}F_3N_3O$计算的质量427.19m/z实测值428.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.24(d,J=2.0Hz,1H),8.90(d,J=1.8Hz,1H),8.13(dd,J=1.1,8.2Hz,1H),7.91(dd,J=1.4,7.2Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.81-7.75(m,3H),4.51(s,1H),4.33-3.68(m,4H),3.27(s,2H),3.17-3.09(m,1H),1.29(d,J=7.0Hz,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

实施例136:N-[(1S)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物152)和N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物153)



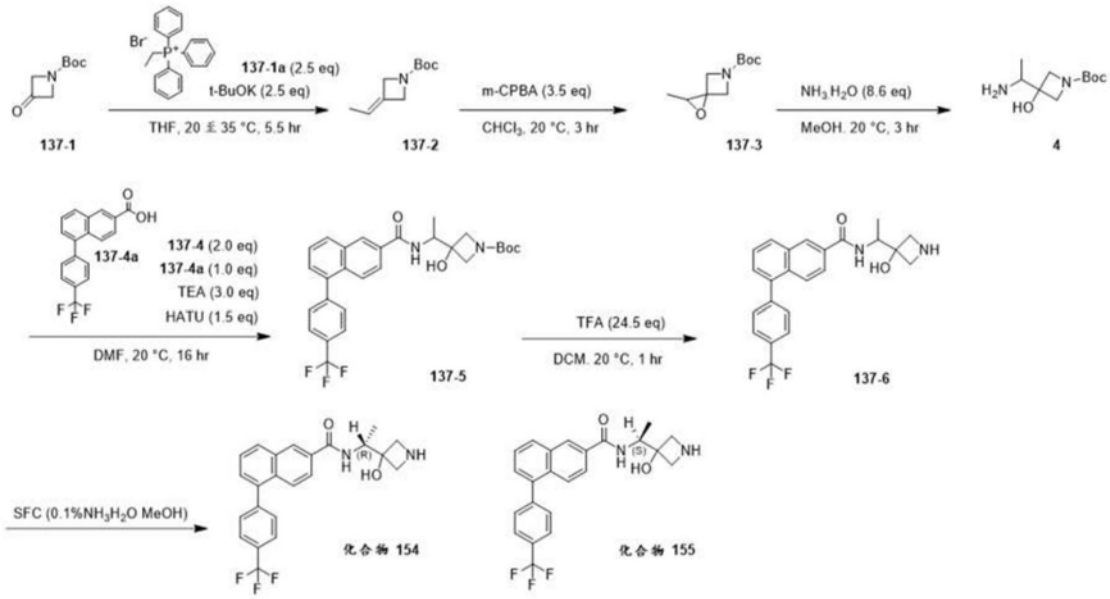
N-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0483] 向136-1(150mg,0.38mmol,1eq)和HCHO(61.1mg,0.75mmol,56.1uL,2eq)在DCE(3mL)中的溶液中添加HOAc(67.8mg,1.13mmol,64.6uL,3eq),并在25℃下搅拌1hr,然后添加$NaBH(OAc)_3$(159.6mg,0.75mmol,2eq)。将所得混合物在25℃下搅拌15hr。然后添加冰水(30mL),并用NaOH水溶液(2M)将混合物中和至pH=9~10。用EA(20mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12gSepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0~30%),得到106mg粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,11.5min),得到呈白色固体的136-2(32mg,77.6umol,20.6%产率)。

N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物153)和N-[(1S)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物152)

[0484] 化合物N-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(30mg,72.7umol,1eq)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH3H2O IPA];B%:35%-35%,min),得到呈黄色固体的化合物153(5.4mg,12.7umol,17.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.787min,针对$C_{24}H_{23}F_3N_2O$计算的质量412.18,m/z实测值413.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51(s,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.81(m,4H),7.71-7.64(m,3H),7.58(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),4.50(s,1H),4.34(s,2H),4.16-3.88(m,2H),3.17-3.09(m,1H),2.93(s,3H),1.29-1.24(m,3H)和呈黄色固体的化合物152(5.2mg,12.5umol,17.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.794min,针对$C_{24}H_{23}F_3N_2O$计算的质量412.18,m/z实测值413.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.07(d,J=7.8Hz,1H),7.88-7.82(m,4H),7.71-7.64(m,3H),7.57(dd,J=1.1,7.0Hz,1H),4.45-4.34(m,1H),3.68(m,2H),3.39-3.33(m,1H),3.25(t,J=8.1Hz,1H),2.84-2.73(m,1H),2.47(s,3H),1.90(s,1H),1.21(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例137:(R)-N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物154)和(S)-N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物155)



3-亚乙基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0485] 将137-1a(3.25g,8.76mmol,2.5eq)和t-BuOK(983.2mg,8.76mmol,2.5eq)在THF(10mL)中的20℃溶液用N_2吹扫并脱气,然后在20℃下搅拌1h。然后在20℃下向反应中添加137-1(600.0mg,3.50mmol,1eq),用N_2吹扫并脱气,然后在35℃下搅拌4.5h。将残余物用水(20mL)稀释,然后用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用水(20mL*2)和盐水(20mL)稀释,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,其通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®Silica Flash Column,0～20%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,35mL/min),

得到呈无色油状物的化合物137-2(288.0mg,1.57mmol,44.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.37-5.28(m,1H),4.46-4.40(m,4H),1.56-1.53(m,3H),1.46(s,9H)。

2-甲基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-甲酸叔丁酯

[0486] 向137-2(150.0mg,0.82mmol,1eq)在$CHCl_3$(2mL)中的20℃溶液中添加m-CPBA(581.7mg,2.86mmol,85%,3.5eq),然后在20℃下搅拌3h。将反应混合物用Na_2SO_3(4ml)和DCM(50mL)稀释,然后用饱和Na_2CO_3溶液(14mL*4)洗涤。合并的有机层用H_2O(20mL*2)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色油状物的化合物137-3(174.0mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.19-4.08(m,4H),3.10(q,J=5.3Hz,1H),1.47(s,9H),1.25(d,J=5.3Hz,3H)。

3-(1-氨基乙基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0487] 向137-3(150.0m 0.75mmol,1eq)在MeOH(2mL)中的20℃溶液中添加$NH_3.H_2O$(910.0mg,6.49mmol,1mL,25%溶液,8.6eq),然后将反应在20℃下搅拌3h。将反应混合物减压浓缩,得到呈白色固体的化合物137-4(130.0mg,0.60mmol,79.8%产率)。

2-甲基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-甲酸叔丁酯

[0488] 向137-4a(95.1mg,0.30mmol,1eq)和HATU(171.4mg,0.45mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的20℃溶液中添加137-4(130.0mg,0.60mmol,2eq)和TEA(91.2mg,0.90mmol,0.13mL,3eq)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,8.5min),得到呈白色固体的化合物137-5(27.0mg,50umol,16.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.955min,针对$C_{28}H_{29}F_3N_2O_4$计算的质量514.21,m/z实测值515.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.89(d,J=8.5Hz,1H),7.79(brd,J=8.0Hz,3H),7.66-7.60(m,3H),7.55-7.51(m,1H),6.58(brs,1H),4.43(brs,1H),4.05(d,J=9.3Hz,1H),3.98(brd,J=9.3Hz,1H),3.85(brd,J=11.0Hz,2H),1.45(s,9H),1.40(brd,J=6.5Hz,3H)。

N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

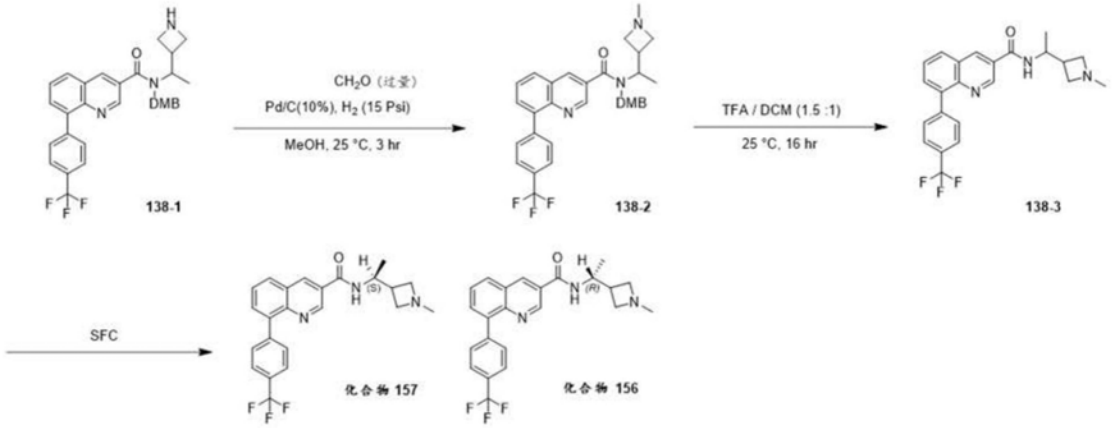
[0489] 向137-5(17.0mg,33.umol,1eq)在DCM(0.6mL)中的20℃溶液中添加TFA(92.4mg,0.81mmol,60uL,24.5eq)。将混合物在20℃下搅拌1h。将反应与ES10388-363合并。将反应减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O 10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,11min),得到呈白色固体的化合物137-6(22.0mg,51umol,77.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.773min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16,m/z实测值415.0$[M+H]^+$。

(S)-N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物155)和(R)-N-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物154)

[0490] 137-6(20.0mg,48.26umol,1eq)通过SFC分离(柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O MEOH];B%:50%-50%,min),得到6mg样品和5mg样品。6mg样品通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,11min),得到呈白色固体的化合物154(2.7mg,6umol,12.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.771min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量

414.16,m/z实测值415.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(s,1H),7.98(brd,J=8.3Hz,1H),7.88-7.84(m,1H),7.81-7.76(m,3H),7.63-7.57(m,3H),7.50(brd,J=6.8Hz,1H),6.95(brd,J=8.1Hz,1H),4.61-4.49(m,1H),3.88-3.74(m,2H),3.61(brdd,J=8.8,16.2Hz,2H),1.33(brd,J=6.5Hz,3H)。5mg样品通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,11min),得到呈白色固体的化合物155(1.5mg,4umol,7.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.774min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量414.16,m/z实测值415.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(s,1H),7.99(brd,J=8.3Hz,1H),7.89-7.83(m,1H),7.82-7.76(m,3H),7.63-7.57(m,3H),7.53-7.49(m,1H),6.93(brd,J=7.5Hz,1H),4.60-4.50(m,1H),3.89-3.73(m,2H),3.68-3.54(m,2H),1.34(brd,J=6.6Hz,3H)。

实施例138:N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物156)和N-[(1S)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物157)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0491] 向138-1(150mg,0.27mmol,1eq)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg,10%)和甲醛(4.90g,60.44mmol,4.50mL,221.4eq)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌3hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,乙酸乙酯:甲醇=100/1至1/2),得到呈白色固体的138-2(70mg,0.12mmol,45.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.839min,针对$C_{32}H_{32}F_3N_3O_3$计算的质量563.24m/z实测值564.1[M+H]$^+$。

N-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

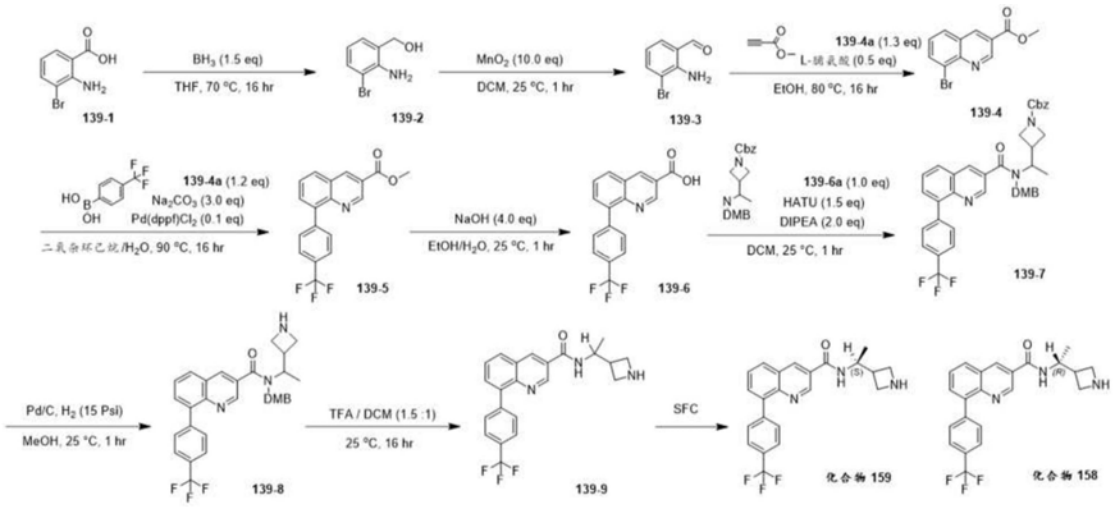
[0492] 向138-2(70mg,0.12mmol,1eq)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(2.16g,18.91mmol,1.40mL,152.2eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min),得到呈白色固体的138-3(20mg,48.3umol,38.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.825min,针对$C_{23}H_{22}F_3N_3O$计算的质量413.17m/z实测值414.1[M+H]$^+$。

N-[(1S)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物157)和N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]

喹啉-3-甲酰胺(化合物156)

[0493] 138-3(30mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,min),得到化合物157(6.5mg,15.4umol,21.3%产率)和化合物156(10.8mg,25.2umol,34.7%产率),两者均为白色固体。化合物157LCMS(ESI):RT=0.824min,针对$C_{23}H_{22}F_3N_3O$计算的质量413.17m/z实测值414.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.22(d,J=2.3Hz,1H),8.85(d,J=2.3Hz,1H),8.11(dd,J=1.1,8.1Hz,1H),7.91(dd,J=1.2,7.2Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.80-7.76(m,3H),4.52-4.40(m,1H),4.01(q,J=8.8Hz,2H),3.90-3.82(m,1H),3.74(t,J=8.9Hz,1H),3.04-2.91(m,1H),2.75(s,3H),1.26(d,J=6.6Hz,3H)。化合物156LCMS(ESI):RT=0.830min,针对$C_{23}H_{22}F_3N_3O$计算的质量413.17m/z实测值414.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.20(d,J=2.1Hz,1H),8.80(d,J=2.3Hz,1H),8.10(d,J=7.5Hz,1H),7.92-7.87(m,1H),7.86-7.81(m,2H),7.80-7.74(m,3H),4.46-4.27(m,1H),3.62(q,J=8.5Hz,2H),3.27(t,J=7.8Hz,1H),3.16(t,J=7.8Hz,1H),2.81-2.68(m,1H),2.42(s,3H),1.22(d,J=6.6Hz,3H)。

实施例139:N-[(1R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物158)和N-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物159)



(2-氨基-3-溴-苯基)甲醇

[0494] 在0℃下向139-1(1.2g,5.55mmol,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加BH_3.THF(1M,8.33mL,1.5eq)。将混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1),得到呈白色固体的139-2(1.1g,5.44mmol,98%产率)。LCMS(ESI):RT=0.699min,针对C_7H_8BrNO计算的质量200.98m/z实测值203.0[M+H]$^+$。

2-氨基-3-溴-苯甲醛

[0495] 向139-2(1.10g,5.44mmol,1eq)在DCM(15mL)中的溶液中添加MnO_2(4.73g,54.44mmol,10eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到呈黑色油状物的139-3(1g,粗品)。

8-溴喹啉-3-甲酸甲酯

[0496] 向139-3(1.0g,5.00mmol,1eq)在EtOH(10mL)中的溶液中添加L-脯氨酸(287.7mg,

2.50mmol,0.5eq)和139-3a(546.3mg,6.5mmol,0.54mL,1.3eq)。将混合物在80℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1),得到呈浅黄色固体的139-4(1.2g,4.51mmol,90%产率)。

8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸甲酯

[0497] 向甲基139-4(0.7g,2.63mmol,1eq)在二氧杂环己烷(8mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(192.4mg,0.26mmol,0.1eq)、139-4a(599.5mg,3.16mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(836.4mg,7.89mmol,3.0eq)。将混合物在N_2下于90℃搅拌16hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1),得到呈白色固体的甲基139-5(800mg,2.25mmol,85.3%产率)。LCMS(ESI):RT=1.029min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_2$计算的质量331.08m/z实测值332.0$[M+H]^+$。

8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸

[0498] 向139-5(800mg,2.41mmol,1eq)在MeOH(6mL)中的溶液中添加NaOH(386.3mg,9.66mmol,4.0eq)的H_2O(3mL)溶液。将混合物在25℃下搅拌1hr。用HCl(2M)将反应混合物的pH调节至4~5。将混合物减压浓缩以除去MeOH,然后用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物139-6(750mg,粗品)。

3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-[8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0499] 向139-6(0.6g,1.89mmol,1eq)在DCM(6mL)中的溶液中添加HATU(1.08g,2.84mmol,1.5eq)、DIPEA(488.8mg,3.78mmol,0.65mL,2.0eq)和139-6a(799.8mg,2.08mmol,1.1eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1),得到呈无色油状物的139-7(1.2g,1.56mmol,82.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.096min,针对$C_{39}H_{36}F_3N_3O_5$计算的质量683.26m/z实测值684.1$[M+H]^+$。

N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0500] 在N_2下向139-7(0.7g,1.0mmol,1eq)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(0.3g,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌1hr。将反应混合物过滤并减压浓缩,得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物139-8(540mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=0.903min,针对$C_{31}H_{30}F_3N_3O_3$计算的质量549.22m/z实测值550.1$[M+H]^+$。

N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

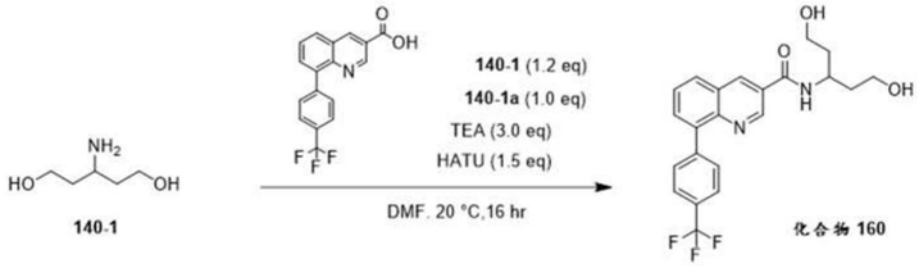
[0501] 向139-8(200mg,0.36mmol,1eq)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(10.27g,90.04mmol,6.67mL,247.4eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min),得到呈白色固体的139-9(30mg,75.11umol,20.64%产率)。LCMS(ESI):RT=0.820min,针对$C_{22}H_{20}F_3N_3O$计算的质量399.16m/z实测值400.1$[M+H]^+$。

N-[(1R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化

合物158)和N-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物159)

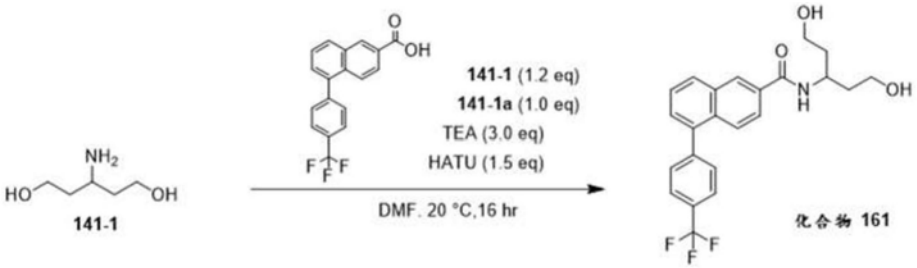
[0502] 139-9(40mg)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:40%-40%,min),得到化合物159(4.0mg,10.1umol,10.1%产率)和化合物158(4.1mg,10.2umol,10.2%产率),两者均为白色固体。化合物159LCMS(ESI):RT=0.826min,针对$C_{22}H_{20}F_3N_3O$计算的质量399.16m/z实测值400.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.23-9.18(m,1H),8.81(d,J=2.3Hz,1H),8.11(dd,J=1.1,8.2Hz,1H),7.90(dd,J=1.3,7.3Hz,1H),7.85-7.82(m,2H),7.80-7.76(m,3H),4.51-4.40(m,1H),3.77-3.65(m,3H),3.60(t,J=8.2Hz,1H),3.08-2.92(m,1H),1.22(d,J=6.5Hz,3H)。化合物158LCMS(ESI):RT=0.824min,针对$C_{22}H_{20}F_3N_3O$计算的质量399.16m/z实测值400.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.21(d,J=2.3Hz,1H),8.82(d,J=2.0Hz,1H),8.10(dd,J=1.1,8.2Hz,1H),7.90(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.81-7.77(m,3H),4.52-4.41(m,1H),3.75(d,J=7.3Hz,3H),3.69-3.61(m,1H),3.08-2.92(m,1H),1.23(d,J=6.5Hz,3H)。

实施例140:N-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物160)



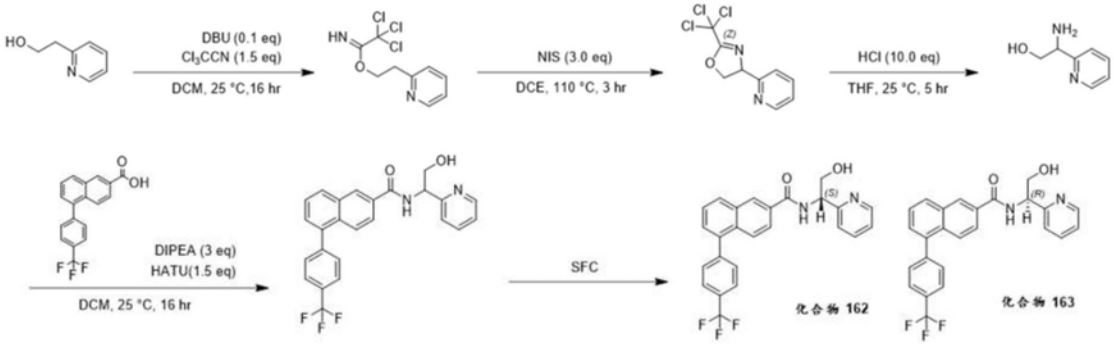
[0503] 向140-1a(30.0mg,95umol,1eq)和HATU(53.9mg,0.14mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的20℃溶液中添加140-1(13.5mg,0.11mmol,1.2eq)和TEA(28.7mg,0.28mmol,39uL,3eq)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 100*30mm*3um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,8.5min),得到呈无色油状物的化合物160(3.9mg,9umol,9.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.841min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O_3$计算的质量418.15,m/z实测值419.0$[M+H]^+$;1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.31(q,J=2.2Hz,2H),8.34(dd,J=1.3,8.3Hz,1H),8.11-8.05(m,1H),8.02-7.96(m,1H),7.92-7.86(m,2H),7.84(d,J=8.3Hz,2H),4.43(tt,J=4.7,9.0Hz,1H),3.73-3.65(m,4H),1.98-1.82(m,4H)。

实施例141:N-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物161)



[0504] 向141-1a(120.0mg,0.38mmol,1eq)和HATU(216.4mg,0.57mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的20℃溶液中添加141-1(54.3mg,0.46mmol,1.2eq)和TEA(115.2mg,1.14mmol,0.16mL,3eq)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:35%-65%,8.5min),得到呈白色固体的化合物161(10.2mg,24umol,6.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.886min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO_3$计算的质量417.16,m/z实测值418.0$[M+H]^+$;1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(s,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,2H),7.84(d,J=8.0Hz,2H),7.69-7.64(m,3H),7.56(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),4.40(tt,J=4.6,9.0Hz,1H),3.72-3.66(m,4H),1.97-1.81(m,4H)。

实施例142:N-[(1S)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物162)和N-[(1R)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物163)



2-(2-吡啶基)乙基2,2,2-三氯乙亚氨酸酯

[0505] 将2-(2-吡啶基)乙醇(200mg,1.62mmol,0.18mL,1eq)、2,2,2-三氯乙腈(351.7mg,2.44mmol,0.24mL,1.5eq)和DBU(24.7mg,0.16mmol,24.4uL,0.1eq)在DCM(16mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)。获得呈黄色油状物的化合物2-(2-吡啶基)乙基2,2,2-三氯乙亚氨酸酯(300mg,1.12mmol,69.0%产率)。

4-(2-吡啶基)-2-(三氯甲基)-4,5-二氢噁唑

[0506] 将2-(2-吡啶基)乙基2,2,2-三氯乙亚氨酸酯(200mg,0.74mmol,1eq)和NIS(504.5mg,2.24mmol,3eq)在DCE(5mL)中的混合物在玻璃小瓶(用N_2吹扫,用PTFE帽密封)中于110℃加热3hr。该混合物用于下一步而无需进一步纯化。

2-氨基-2-(2-吡啶基)乙醇

[0507] 将HCl(12M,0.62mL,10eq)添加到4-(2-吡啶基)-2-(三氯甲基)-4,5-二氢噁唑(198mg,0.74mmol,1eq)在THF(10mL)中的混合物中,在25℃下搅拌5hr。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。获得呈褐色油状物的化合物2-氨基-2-(2-吡啶基)乙醇(100mg,粗品,HCl),其用于下一步而无需进一步纯化。

N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

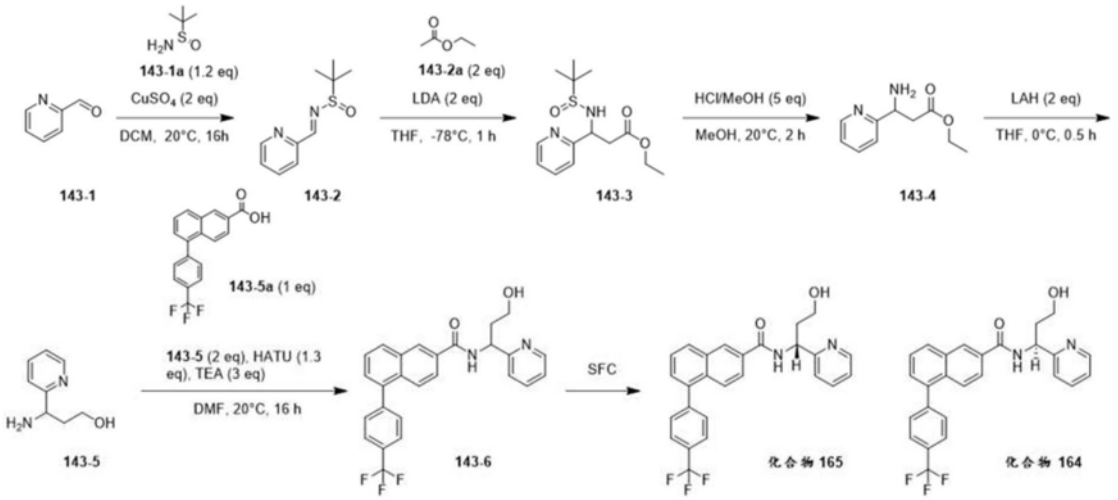
[0508] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、2-氨基-2-(2-吡啶基)乙醇(66.2mg,0.37mmol,1.2eq,HCl)、DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)和HATU

(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:28%-58%,8.5min)。获得呈褐色固体的化合物N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(80mg,0.18mmol,57.4%产率)。

N-[(1S)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物162)和N-[(1R)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物163)

[0509] 外消旋化合物N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(80mg,0.18mmol,1eq)通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:35%-35%,min)。获得呈白色固体的化合物163(12.2mg,27.8umol,15.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.857min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量436.43m/z实测值437.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.07-4.17(m,1H)4.16-4.24(m,1H)5.41-5.49(m,1H)7.30-7.38(m,1H)7.51(dd,J=7.13,1.00Hz,1H)7.56-7.63(m,4H)7.75-7.91(m,1H)7.75-7.85(m,2H)7.76-7.82(m,1H)7.86(s,1H)7.88-7.93(m,1H)8.02(d,J=8.13Hz,1H)8.16(br d,J=6.88Hz,1H)8.49(s,1H)8.59(br d,J=4.63Hz,1H)。获得呈白色固体的化合物162(14.2mg,32.2umol,17.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.857min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量436.43m/z实测值437.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.04-4.14(m,1H)4.16-4.24(m,1H)5.41-5.46(m,1H)7.32(dd,J=6.57,5.07Hz,1H)7.49-7.58(m,2H)7.58-7.65(m,4H)7.75-7.83(m,3H)7.88(s,2H)8.01(d,J=7.88Hz,1H)8.07(br d,J=7.38Hz,1H)8.47(s,1H)8.58(d,J=4.25Hz,1H)。

实施例143:(S)-N-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物164)和(R)-N-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物165)



(E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0510] 向143-1(3g,28.01mmol,1eq)和143-1a(4.07g,33.61mmol,1.2eq)在DCM(56mL)中的20℃溶液中添加$CuSO_4$(8.94g,56.02mmol,8.60mL,2eq)。将反应在20℃下搅拌16h。将反

应混合物过滤以除去固体，并将滤液减压浓缩，得到残余物。将残余物用水(100mL)稀释，然后用EA(100mL*3)萃取。合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)稀释，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈黄色油状物的143-2(4.32g，20.54mmol，73.3％产率)，其直接用于下一步。LCMS(ESI)：RT＝0.640min，针对$C_{10}H_{14}N_2OS$计算的质量210.08，m/z实测值210.9$[M+H]^+$。

3-(1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

[0511] 向143-2a(838.8mg，9.52mmol，0.93mL，2eq)在THF(5mL)中的-78℃溶液中逐滴添加LDA(2M，4.76mL，2eq)，并将所得混合物在-78℃下搅拌0.5h。然后在-78℃下将143-2(1g，4.76mmol，1eq)在THF(5mL)中的溶液添加到上述混合物中。将反应混合物在-78℃下再搅拌0.5h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(20mL)猝灭，然后用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash® Silica Flash Column，0～20％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液，30mL/min)，得到呈黄色固体的143-3(1.2g，3.98mmol，83.6％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.708min，针对$C_{14}H_{22}N_2O_3S$计算的质量298.14，m/z实测值298.9$[M+H]^+$。

3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

[0512] 向143-3(300mg，1.01mmol，1eq)在MeOH(2mL)中的20℃溶液中添加HCl/MeOH(4M，1.26mL，5eq)。将反应混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物减压浓缩，得到呈黄色固体的143-4(195mg，1.00mmol，99.9％产率)，其直接用于下一步。

3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-1-醇

[0513] 向143-4(195mg，1.00mmol，1eq)在THF(3mL)中的0℃溶液中添加LAH(76.2mg，2.01mmol，2eq)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。将反应混合物用水(0.08mL)、然后2N NaOH(0.1mL)、然后水(0.24mL)猝灭，然后用EA(20mL)稀释。所得混合物经无水Na_2SO_4干燥，并过滤以除去固体。将滤液减压浓缩，得到呈黄色油状物的143-5(150mg，0.99mmol，98.2％产率)，其直接用于下一步。

N-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

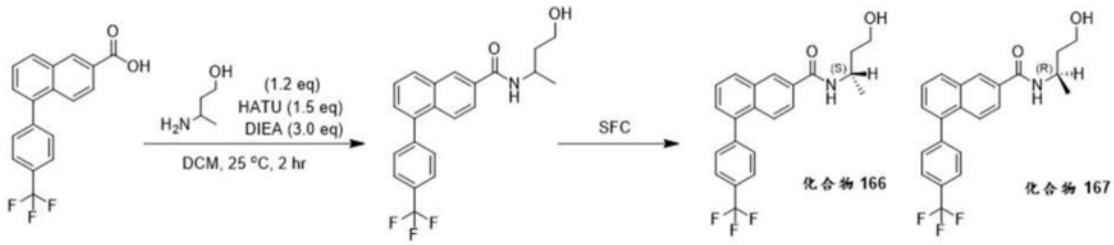
[0514] 向143-5a(150mg，0.47mmol，1eq)、143-5(144.4mg，0.95mmol，2eq)和HATU(234.4mg，0.62mmol，1.3eq)在DMF(2mL)中的20℃溶液中添加TEA(144.0mg，1.42mmol，0.20mL，3eq)。将反应混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱：Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um；流动相：[水(0.05％氢氧化氨v/v)-ACN]；B％：35％-75％，9.5min)，得到呈无色油状物的143-6(130mg，0.29mmol，60.9％产率)。

(S)-N-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物164)和(R)-N-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物165)

[0515] 样品143-6(80mg，0.18mmol，1eq)通过SFC纯化(柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm，10um)；流动相：[0.1％NH_3H_2OETOH]；B％：55％-55％，min)，得到呈白色固体的化合物165(31.7mg，70.5umol，39.7％产率)和呈白色固体的化合物164(30.8mg，68.4umol，38.5％产率)。化合物165LCMS(ESI)：RT＝0.796min，针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量450.16，m/z实测值450.9$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.58-8.48(m，2H)，8.08(d，J＝8.1Hz，1H)，7.93-7.79(m，5H)，7.71-7.64(m，3H)，7.55(dd，J＝7.4，16.8Hz，2H)，7.32(dd，J＝5.4，7.0Hz，

1H),5.42(dd,J＝5.9,8.4Hz,1H),3.76-3.63(m,2H),2.28-2.16(m,2H)。化合物164LCMS(ESI):RT＝0.799min,针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量450.16,m/z实测值451.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.57-8.51(m,2H),8.08(d,J＝8.3Hz,1H),7.93-7.79(m,5H),7.71-7.63(m,3H),7.60-7.51(m,2H),7.33(ddd,J＝1.0,5.0,7.5Hz,1H),5.42(dd,J＝5.9,8.4Hz,1H),3.76-3.63(m,2H),2.30-2.13(m,2H)。

实施例144:N-[(1S)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物166)和N-[(1R)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物167)



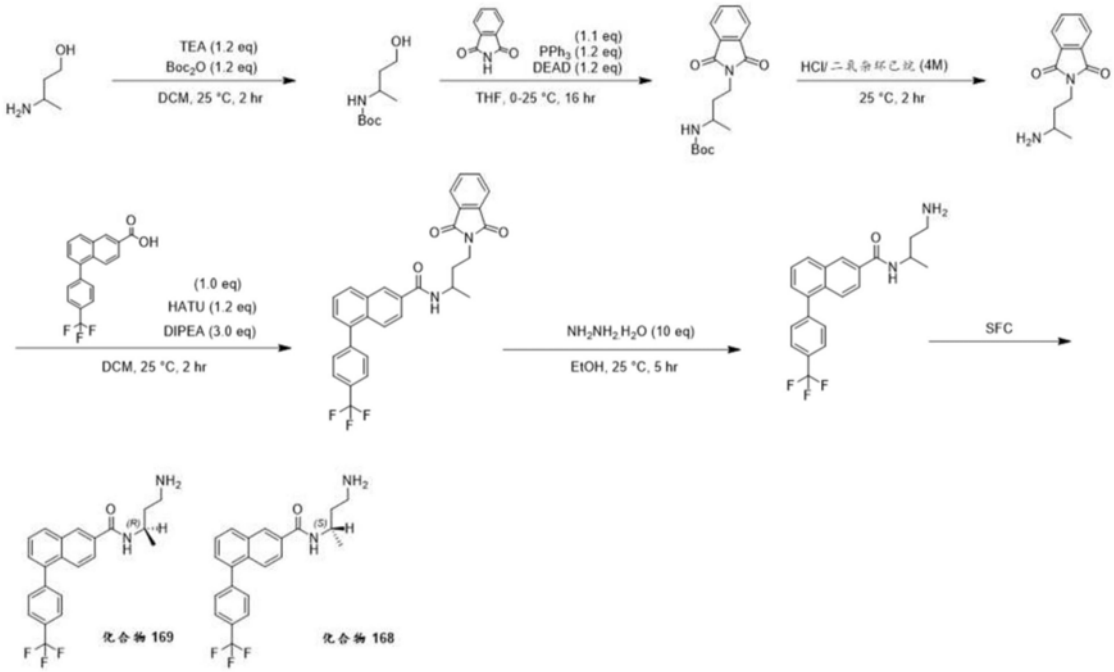
N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0516] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(90mg,0.28mmol,1eq)、3-氨基丁烷-1-醇(30.4mg,0.34mmol,1.2eq)、HATU(162.3mg,0.42mmol,1.5eq)和DIPEA(110.3mg,0.85mmol,0.14mL,3eq)在DCM(5mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至1/1)。获得呈白色固体的化合物N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(100mg,0.25mmol,90.7%产率)。

N-[(1S)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物166)和N-[(1R)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物167)

[0517] 外消旋化合物N-(3-羟基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(90mg,0.23mmol)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:35%-35%,min)。获得呈黄色固体的化合物167(12.0mg,30.7umol,13.2%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.923min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.39m/z实测值388.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.21(d,J＝6.63Hz,3H)1.62-1.82(m,2H)3.45-3.54(m,2H)4.14-4.24(m,1H)4.47(t,J＝5.07Hz,1H)7.59(d,J＝6.50Hz,1H)7.66-7.77(m,3H)7.81(d,J＝8.88Hz,1H)7.88-7.97(m,3H)8.12(d,J＝8.25Hz,1H)8.43(d,J＝8.13Hz,1H)8.54(d,J＝1.25Hz,1H)。获得呈黄色固体的化合物166(15.4mg,39.8umol,17.14%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.927min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.39m/z实测值338.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.20(d,J＝6.63Hz,3H)1.62-1.82(m,2H)3.49(br t,J＝6.25Hz,2H)4.14-4.23(m,1H)4.49(br s,1H)7.58(d,J＝7.00Hz,1H)7.65-7.76(m,3H)7.80(d,J＝8.88Hz,1H)7.88-7.95(m,3H)8.12(d,J＝8.13Hz,1H)8.43(d,J＝8.13Hz,1H)8.54(d,J＝1.00Hz,1H)。

实施例145:(S)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物168)和(R)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物169)



(4-羟基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0518] 向3-氨基丁烷-1-醇(300mg,3.37mmol,1eq)和TEA(408mg,4.04mmol,1.2eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加Boc_2O(881mg,4.04mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1),得到呈无色油状物的(4-羟基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(530mg,83%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.42(br s,1H),3.91(br s,1H),3.64(dd,J=2.9,7.9Hz,2H),1.88-1.76(m,1H),1.46(s,9H),1.38-1.27(m,1H),1.20(d,J=6.5Hz,3H)。

(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0519] 在0℃下向N-(3-羟基-1-甲基-丙基)氨基甲酸叔丁酯(430mg,2.27mmol,1eq)、异吲哚啉-1,3-二酮(367mg,2.50mmol,1.1eq)和PPh_3(715mg,2.73mmol,1.2eq)在THF(5mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(474mg,2.73mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至2:1),得到呈白色固体的(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,78%产率)。

2-(3-氨基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0520] 将N-[3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.37mmol,1eq)在4M HCl/二氧杂环己烷(3mL)中的溶液在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩,得到呈白色固体的2-(3-氨基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(85mg,粗品,HCl)。

N-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0521] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq),2-(3-氨基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(80.5mg,0.31mmol,1eq,HCl)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,3eq)在DCM

(3mL)中的溶液中添加HATU(144.2mg,0.38mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至2:1),得到呈白色固体的N-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(150mg,90%产率)。

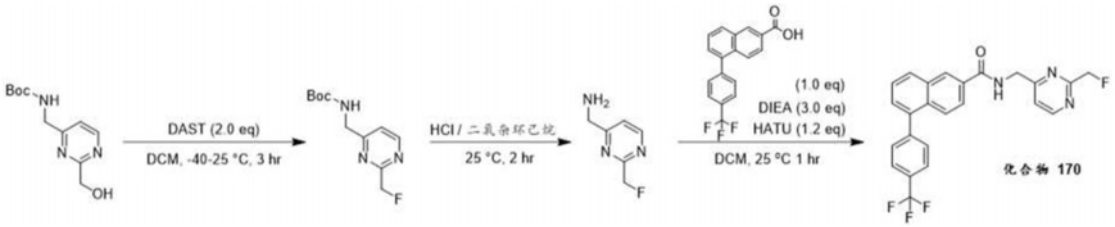
N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0522] 将$NH_2NH_2.H_2O$(126.0mg,2.52mmol,10eq)加入到N-[3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(130mg,0.25mmol,1eq)在EtOH(8mL)中的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌5hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8.5min),得到呈白色固体的N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(75mg,70%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.839min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O$计算的质量368.16m/z,实测值387.1$[M+H]^+$。

(S)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物168)和(R)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物169)

[0523] N-(3-氨基-1-甲基-丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(75mg,0.17mmol,1eq,HCl)通过SFC分离(柱:Daicel ChiralPak IG(250*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O MEOH];B%:20%-20%,min)。收集纯级分并在真空下除去挥发物。将残余物重新悬浮在水(10mL)和ACN(1mL)中,然后所得混合物冻干至干以完全除去溶剂残余物,得到呈浅黄色固体的化合物169(R)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(22.04mg,57umol,32%产率)和呈浅黄色固体的化合物168(S)-N-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(21.54mg,55umol,31%产率)。化合物169LCMS(ESI):RT=0.845min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O$计算的质量368.16m/z,实测值387.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60-8.52(m,2H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.92(br d,J=8.0Hz,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.66(m,3H),7.59(d,J=6.3Hz,1H),4.25-4.12(m,1H),2.61(t,J=6.8Hz,2H),1.72-1.53(m,2H),1.20(d,J=6.8Hz,3H)。化合物168LCMS(ESI):RT=0.836min,针对$C_{22}H_{21}F_3N_2O$计算的质量368.16m/z,实测值387.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62-8.51(m,2H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),7.96-7.88(m,3H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.77-7.66(m,3H),7.62-7.56(m,1H),4.31-4.10(m,1H),2.63(t,J=6.9Hz,2H),1.73-1.55(m,2H),1.21(d,J=6.5Hz,3H)。

实施例146:N-((2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物170)



((2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0524] 在-40℃下向N-[[2-(羟基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,83umol,1eq)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加N-乙基-N-(三氟-硫基)乙胺(26.9mg,0.16mmol,2eq)。使反应混合物升温至25℃,并在25℃下搅拌3hr。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),获得呈白色固体的标题化合物。获得呈白色固体的化合物N-[[2-(氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(8mg,33umol,39.6%产率)。

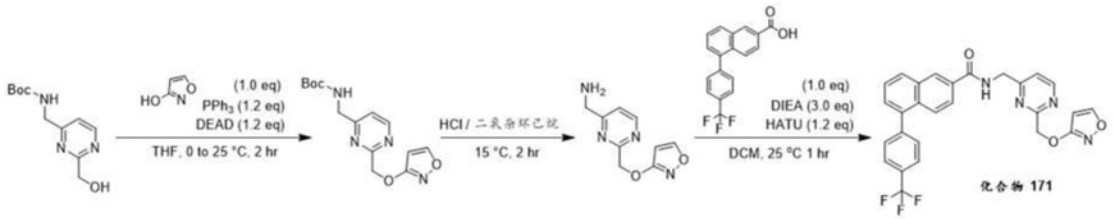
(2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲胺

[0525] 将N-[[2-(氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(8mg,33umol,1eq)在4M of HCl/二氧杂环己烷(1mL)中的溶液在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。获得呈黄色固体的化合物[2-(氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺(5.8mg,粗品,HCl)。

N-((2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0526] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(10mg,31umol,1eq)和DIPEA(12.2mg,94umol,3eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(14.4mg,38umol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌15min。添加[2-(氟甲基)嘧啶-4-基]甲胺(5.6mg,31umol,1eq,HCl)后,将反应混合物在25℃下搅拌45min。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8.5min),得到呈浅黄色固体的标题化合物。获得呈白色固体的化合物N-[[2-(氟甲基)嘧啶-4-基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(1.3mg,3.1umol,9.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.935min,针对$C_{24}H_{17}F_4N_3O$计算的质量439.13m/z,实测值440.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(d,J=5.3Hz,1H),8.57(s,1H),8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.97-7.92(m,1H),7.92-7.87(m,1H),7.85(d,J=8.1Hz,2H),7.73-7.66(m,3H),7.59(d,J=6.5Hz,1H),7.50(d,J=5.4Hz,1H),5.60-5.46(m,2H),4.76(s,2H)。

实施例147:N-((2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物171)



((2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0527] 在0℃和N_2下,将DEAD(26.2mg,0.15mmol,1.2eq)逐滴添加到N-[[2-(羟基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.12mmol,1eq)、异噁唑-3-醇(12.8mg,0.15mmol,1.2eq)和PPh_3(39.4mg,0.15mmol,1.2eq)在THF(1mL)中的溶液中。使反应混合物升温至25℃,并在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯),获得呈浅黄色固体的标题化合物。获得呈浅黄色固体的化合物N-[[2-(异噁唑-3-基氧基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(15mg,41.6umol,33.2%产率)。

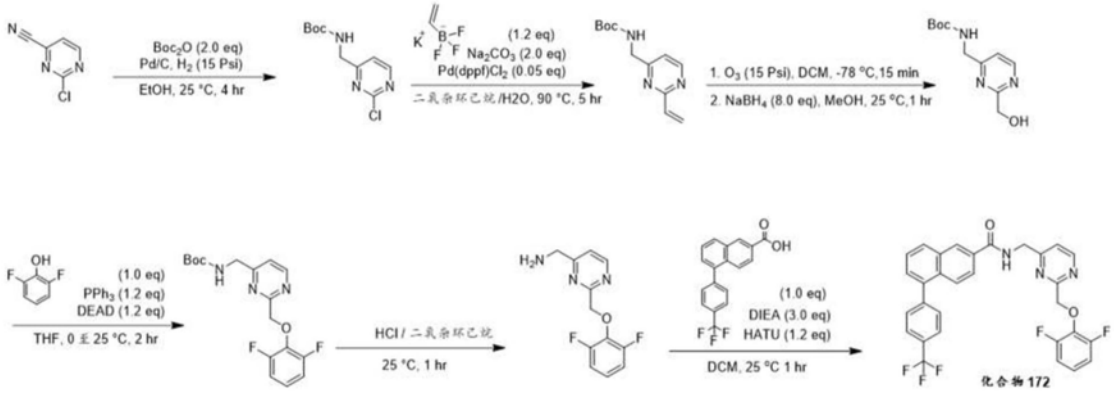
(2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲胺

[0528] 将N-[[2-(异噁唑-3-基氧基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,49umol,1eq)在4M HCl/二氧杂环己烷(1mL)中的混合物在15℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。获得呈黄色固体的化合物[2-(异噁唑-3-基氧基甲基)嘧啶-4-基]甲胺(10mg,41umol,84.1%产率,HCl)。

N-((2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0529] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(12.0mg,38umol,1eq)、[2-(异噁唑-3-基氧基甲基)嘧啶-4-基]甲胺(10.0mg,41umol,1.1eq,HCl)和DIPEA(14.7mg,0.11mmol,3eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(17.3mg,45.5umol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:40%-70%,9.5min),得到标题化合物(2.5mg,5umol,13.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.951min,针对$C_{27}H_{19}F_3N_4O_3$计算的质量540.14m/z,实测值505.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(d,J=5.3Hz,1H),8.47(s,1H),8.11(d,J=1.5Hz,1H),8.04(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.89(m,1H),7.88-7.83(m,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.68-7.60(m,3H),7.59-7.51(m,2H),7.36-7.31(m,1H),7.33(d,J=5.3Hz,1H),6.12(d,J=1.5Hz,1H),5.56(s,2H),4.85(d,J=5.0Hz,2H)。

实施例148:N-((2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物172)



((2-氯嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0530] 将2-氯嘧啶-4-甲腈(1g,7.17mmol,1eq)、Boc_2O(3.13g,14.33mmol,3.29mL,2eq)和Pd/C(200mg,10%)在EtOH(60mL)中的溶液在H_2(15Psi)下于25℃搅拌4hr。将反应混合物过滤,并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈浅黄色固体的标题化合物。获得呈浅黄色固体的化合物N-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(630mg,2.15mmol,29.9%产率)。

((2-乙烯基嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0531] 在N_2下向N-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(700mg,2.87mmol,1eq)、三氟(乙烯基)硼酸钾(461.7mg,3.45mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(608.9mg,5.75mmol,2eq)在二氧杂环己烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(105.0mg,0.14mmol,0.05eq)。将悬

浮液在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将混合物在N_2下于90℃搅拌5hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1),得到呈浅黄色固体的标题化合物。获得呈浅黄色固体的化合物N-[(2-乙烯基嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(530mg,2.25mmol,78.4%产率)。((2-(羟基甲基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0532] 将N-[(2-乙烯基嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(530mg,2.25mmol,1eq)溶解在DCM(10mL)中,并冷却至-78℃。将臭氧鼓泡通过溶液15min,并让反应升温至25℃,然后用N2吹扫。添加在MeOH(4mL)中的NaBH4(681.7mg,18.02mmol,8eq),并将反应在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至2:3),得到标题化合物。获得呈白色固体的化合物N-[[2-(羟基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.31mmol,13.9%产率)。

((2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0533] 在0℃和N_2下,将DEAD(26.2mg,0.15mmol,27.3uL,1.2eq)逐滴加入N-[[2-(羟基甲基)嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.12mmol,1eq)、2,6-二氟苯酚(16.3mg,0.12mmol,1eq)和PPh_3(39.4mg,0.15mmol,1.2eq)在THF(1mL)中的溶液中。使反应混合物升温至25℃,并在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1),获得呈白色固体的标题化合物。获得呈白色固体的化合物N-[[2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,88.8umol,70.8%产率)。

(2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲胺

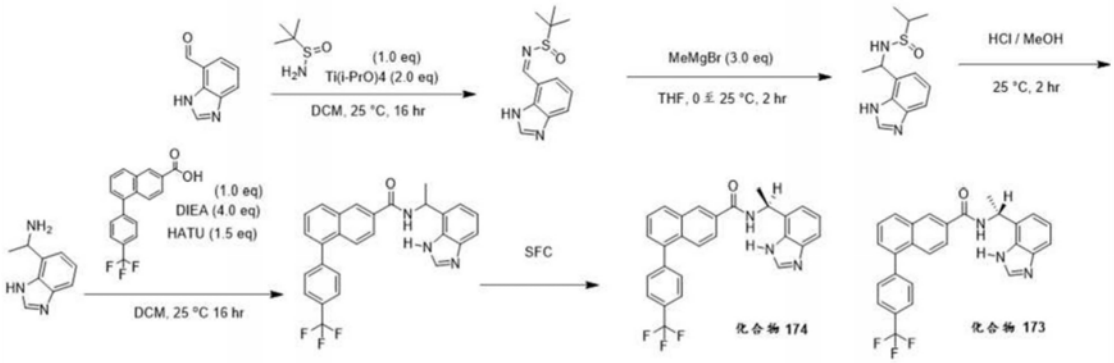
[0534] 将N-[[2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.11mmol,1eq)在4M HCl/二氧杂环己烷(2mL)中的混合物在25℃下搅拌3hr。将反应混合物减压浓缩。获得呈黄色固体的化合物[2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]嘧啶-4-基]甲胺(32mg,粗品,HCl)。

N-((2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0535] 向N-甲基-2-[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-萘基]乙胺(20mg,60.7umol,1eq)和KOAc(11.9mg,0.12mmol,2eq)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加碳氮化物。向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(30mg,94.8umol,1eq)、[2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]嘧啶-4-基]甲胺(30.0mg,0.10mmol,1.1eq,HCl)和DIPEA(36.7mg,0.28mmol,49.5uL,3eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(43.2mg,0.11mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:56%-86%,9.5min),得到标题化合物(9.9mg,17.7umol,18.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.021min,针对$C_{30}H_{20}F_5N_3O_2$计算的质量549.49m/z,实测值550.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,J=5.1Hz,

1H),8.48(s,1H),8.02(d,J＝8.3Hz,1H),7.93-7.85(m,2H),7.79(d,J＝8.0Hz,2H),7.70(br t,J＝4.5Hz,1H),7.66-7.60(m,3H),7.53(d,J＝7.0Hz,1H),7.32(d,J＝5.0Hz,1H),6.95-6.78(m,3H),5.44(s,2H),4.85(d,J＝4.9Hz,2H)。

实施例149:N-[(1R)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物173)和N-[(1S)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物174)



(NZ)-N-(3H-苯并咪唑-4-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[0536] 将3H-苯并咪唑-4-甲醛(50mg,0.34mmol,1eq)、$Ti(i\text{-}PrO)_4$(194.4mg,0.68mmol,0.20mL,2eq)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(41.4mg,0.34mmol,1eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至0/1,EA:MeOH＝1:1)。获得呈黄色油状物的化合物(NZ)-N-(3H-苯并咪唑-4-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,0.24mmol,70.3%产率)。

N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[0537] 在0℃下向(NE)-N-(3H-苯并咪唑-4-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,0.24mmol,1eq)在THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,0.24mL,3eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用NH_4Cl(2mL)、H_2O(10ml)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,EA:MeOH＝1/0至1/1)。获得呈黄色油状物的化合物N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,0.22mmol,93.9%产率)。

中间体4:1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙胺

[0538] 将N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,0.22mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(4M,3.69mL,65.32eq)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。获得呈黄色油状物的化合物1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙胺(50mg,粗品,HCl)。

N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

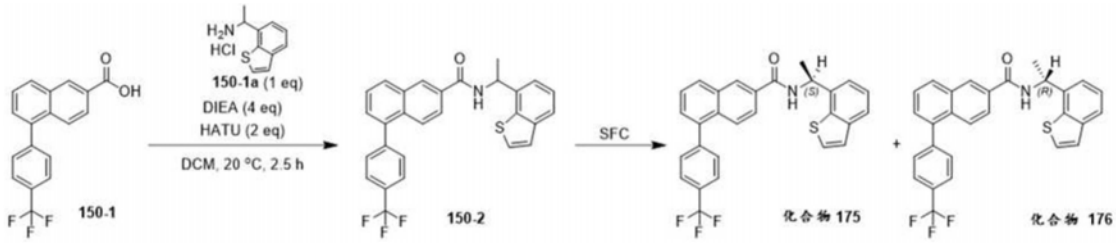
[0539] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(64.0mg,0.20mmol,1eq)、DIPEA(104.6mg,0.80mmol,0.14mL,4eq)、1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙胺(40mg,0.20mmol,1eq,HCl)和HATU(115.4mg,0.30mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18

150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,8.8min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(30mg,64.6umol,31.9%产率)。

N-[(1R)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物173)和N-[(1S)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物174)

[0540] 外消旋化合物N-[1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(30mg,65.2umol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10um);流动相:[Neu-ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物174(17.1mg,36.9umol,56.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.886min,针对$C_{27}H_{20}F_3N_3O$计算的质量459.46m/z实测值460.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.59(d,J=6.88Hz,3H)5.61-5.80(m,1H)7.09-7.24(m,2H)7.42(br s,1H)7.56(dd,J=7.07,1.06Hz,1H)7.64-7.74(m,3H)7.79(d,J=8.88Hz,1H)7.86-7.96(m,3H)8.13(d,J=8.25Hz,1H)8.23(s,1H)8.61(d,J=1.50Hz,1H)9.28(br s,1H)12.53(br s,1H)12.40-12.64(m,1H)。获得呈白色固体的化合物173(13.6mg,29.7umol,45.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.893min,针对$C_{27}H_{20}F_3N_3O$计算的质量459.46m/z实测值460.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.59(d,J=7.00Hz,3H)5.71(br s,1H)7.09-7.16(m,1H)7.15-7.22(m,1H)7.43(br d,J=8.25Hz,1H)7.57(dd,J=7.13,1.13Hz,1H)7.64-7.74(m,3H)7.79(d,J=9.01Hz,1H)7.85-7.97(m,3H)8.13(d,J=8.13Hz,1H)8.23(s,1H)8.62(d,J=1.50Hz,1H)9.32(br s,1H)12.50(br s,1H)。

实施例150:N-[(1S)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物175)和N-[(1R)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物176)



N-[1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

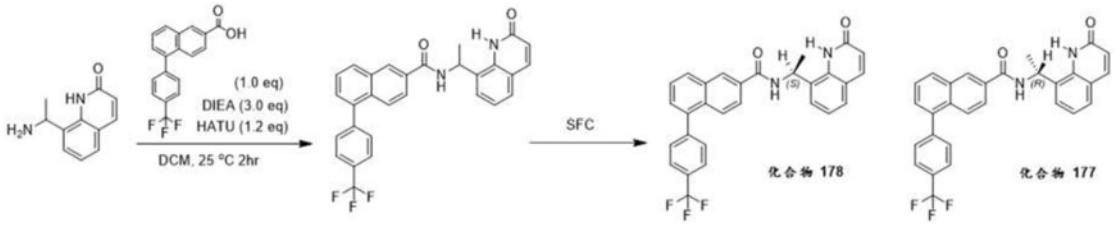
[0541] 向150-1(80mg,0.25mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(130.8mg,1.01mmol,0.18mL,4eq)和HATU(192.4mg,0.51mmol,2eq)。将混合物在20℃下搅拌0.5h。向混合物中添加150-1a(54.1mg,0.25mmol,1eq,HCl)。将混合物在20℃下搅拌2h。将混合物用H_2O(15mL)稀释,用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过HPLC检查,并通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:70%-100%,9.5min),得到呈白色固体的150-2(65mg,0.14mmol,54.0%产率)。

N-[(1S)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物175)和N-[(1R)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物176)

[0542] 150-2(60mg,0.13mmol,1eq)通过SFC纯化。将残余物通过SFC纯化(柱:DAICEL

CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:35%-35%,min),得到呈浅黄色固体的化合物175(15.5mg,32.6umol,25.9%产率)(RT=2.873min)和呈浅黄色固体的化合物176(17.6mg,37.1umol,29.4%产率)。(RT=3.280min)。化合物175LCMS(ESI):RT=1.081min,针对$C_{28}H_{20}F_3NOS$计算的质量475.52,m/z实测值476.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.90-7.72(m,5H),7.66-7.55(m,3H),7.54-7.36(m,5H),6.66(br d,J=7.1Hz,1H),5.69(t,J=7.0Hz,1H),1.83(d,J=6.9Hz,3H)。化合物176LCMS(ESI):RT=1.076min,针对$C_{28}H_{20}F_3NOS$计算的质量475.52,m/z实测值476.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.71(m,5H),7.67-7.55(m,3H),7.54-7.37(m,5H),6.65(br d,J=7.4Hz,1H),5.69(t,J=7.0Hz,1H),1.83(d,J=6.9Hz,3H)。

实施例151:N-[(1R)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物177)和N-[(1S)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物178)



N-[1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

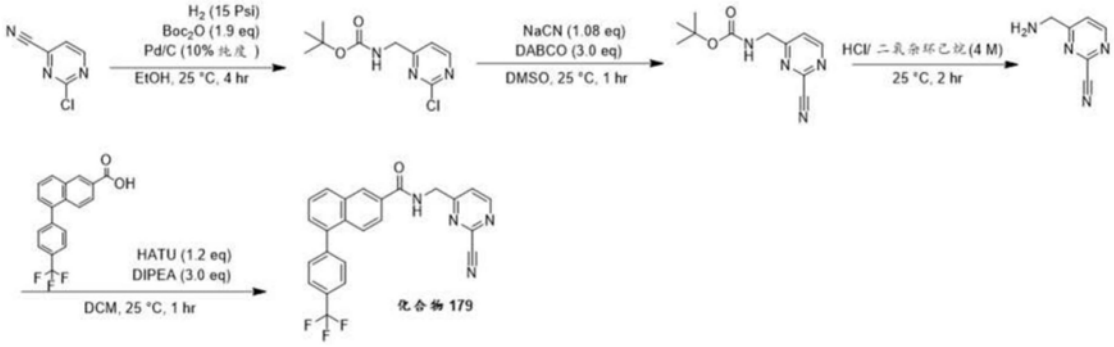
[0543] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(33.6mg,0.10mmol,1eq)、8-(1-氨基乙基)-1H-喹啉-2-酮(20mg,0.10mmol,1eq)、DIPEA(41.2mg,0.31mmol,55.5uL,3eq)和HATU(48.4mg,0.12mmol,1.2eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:54%-84%,9.5min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(5.1mg,10.3umol,9.7%产率)。

N-[(1R)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物177)和N-[(1S)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物178)

[0544] 外消旋化合物N-[1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(12mg,24.67umol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2OETOH];B%:30%-30%,min)。获得呈白色固体的化合物178(4.1mg,8.0umol,32.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.972min,针对$C_{29}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量486.48m/z实测值487.1$[M+H]^+$,1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.80(d,J=7.03Hz,3H)5.69-5.76(m,1H)6.62(d,J=9.54Hz,1H)7.03(br s,1H)7.13-7.17(m,1H)7.37-7.41(m,1H)7.43-7.49(m,4H)7.60(d,J=7.28Hz,1H)7.67(d,J=9.54Hz,3H)7.72(s,2H)7.80(br d,J=8.03Hz,1H)8.39(s,1H)11.16(br s,1H)。获得呈白色固体的化合物177(3.2mg,6.4umol,26.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.971min,针对$C_{29}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量486.48m/z实测值

487.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.88(d,J＝7.03Hz,2H)1.85-1.91(m,1H)5.73-5.82(m,1H)6.70(d,J＝9.54Hz,1H)7.21-7.25(m,1H)7.43-7.47(m,1H)7.49(s,1H)7.48-7.50(m,1H)7.53(br d,J＝8.28Hz,3H)7.67-7.79(m,2H)7.67-7.76(m,1H)7.69-7.76(m,1H)7.76-7.76(m,1H)7.76-7.79(m,1H)7.80-7.87(m,2H)8.47(s,1H)11.35(br s,1H)。

实施例152:N-((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物179)



((2-氯嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0545] 将2-氯嘧啶-4-甲腈(1.00g,7.17mmol,1eq),Boc_2O(2.97g,13.62mmol,3.13mL,1.9eq)和Pd/C(300mg,10%)在EtOH(20mL)中的溶液在H_2(15Psi)下于25℃搅拌4hr。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯＝1:0至3:1),得到呈浅黄色固体的((2-氯嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,12.2%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.766min,针对C10H14ClN3O2计算的质量243.08m/z,实测值244.0[M+H]$^+$,

((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0546] 向N-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.94mmol,1eq)在DMSO(2mL)中的混合物中添加DABCO(317.6mg,2.83mmol,3eq)和NaCN(50mg,1.02mmol,1.08eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯＝1:0至3:1),得到呈橙色固体的(2-氰基嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(105mg,47.4%产率)。

4-(氨基甲基)嘧啶-2-甲腈

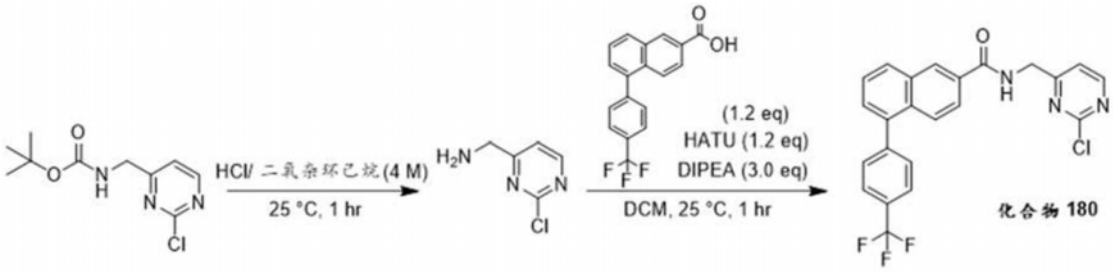
[0547] 将N-[(2-氰基嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,85.3umol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(1mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物减压浓缩,得到呈红色固体的4-(氨基甲基)嘧啶-2-甲腈(14mg,粗品,HCl)。

N-((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0548] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(30mg,94.8umol,1eq)、4-(氨基甲基)嘧啶-2-甲腈(14.0mg,0.10mmol,1.1eq,HCl)和HATU(43.2mg,0.11mmol,1.2eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIPEA(36.7mg,0.28mmol,3eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,9.5min),获得呈白色固体的N-((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

(8.3mg,20.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.974min,针对$C_{24}H_{15}F_3N_4O$计算的质量432.12m/z,实测值433.0[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.82(d,J=5.0Hz,1H),8.47(d,J=1.3Hz,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.96-7.90(m,1H),7.89-7.84(m,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.68-7.60(m,4H),7.55(d,J=6.5Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),4.88(d,J=5.5Hz,2H)。

实施例153:N-((2-氯嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物180)



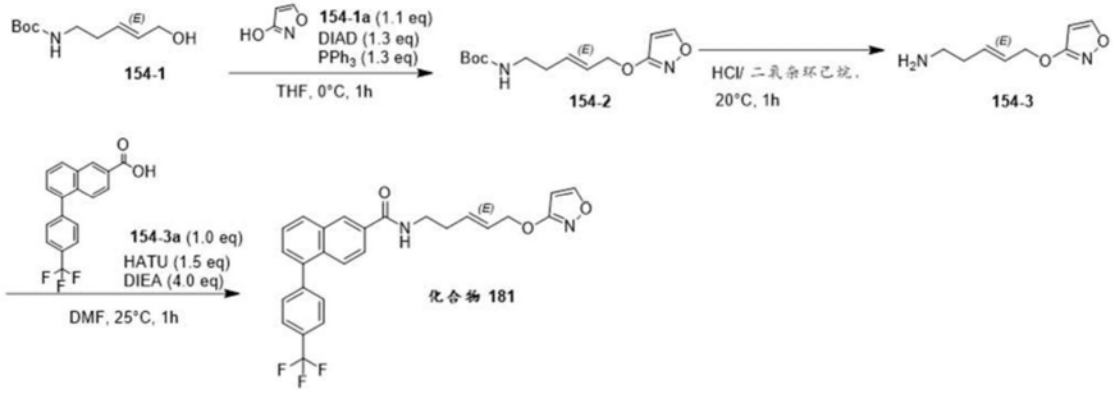
(2-氯嘧啶-4-基)甲胺

[0549] 将N-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.12mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(1mL)中的溶液在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩,得到呈白色固体的(2-氯嘧啶-4-基)甲胺(25mg,粗品,HCl)。

N-((2-氯嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0550] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(30mg,94.8umol,1eq)、(2-氯嘧啶-4-基)甲胺(20.4mg,0.11mmol,1.2eq,HCl)和HATU(43.2mg,0.11mmol,1.2eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIPEA(36.7mg,0.28mmol,49.5uL,3eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 10μ 250mm*50mm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(18.1mg,43.2%产率)。LCMS(ESI):RT=1.003min,针对$C_{23}H_{15}ClF_3N_3O$计算的质量441.09m/z,实测值442.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(d,J=5.1Hz,1H),8.47(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=8.1Hz,1H),7.94-7.89(m,1H),7.88-7.84(m,1H),7.79(d,J=8.1Hz,2H),7.67-7.60(m,3H),7.54(dd,J=7.1,1.1Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),4.82(d,J=5.4Hz,2H)。

实施例154:N-[(E)-5-异噁唑-3-基氧基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物181)



N-[(E)-5-异噁唑-3-基氧基戊-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0551] 在0℃下向化合物154-1(70mg,0.34mmol,1eq)、154-1a(32.5mg,0.38mmol,1.1eq)和PPh_3(118.5mg,0.45mmol,1.3eq)在THF(1mL)中的溶液中添加DIAD(91.4mg,0.45mmol,87uL,1.3eq)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应混合物浓缩。粗产物用EA/PE(1:2,1mL)研磨并过滤,得到呈无色油状物的化合物154-2(50mg,粗品),其直接用于下一步。

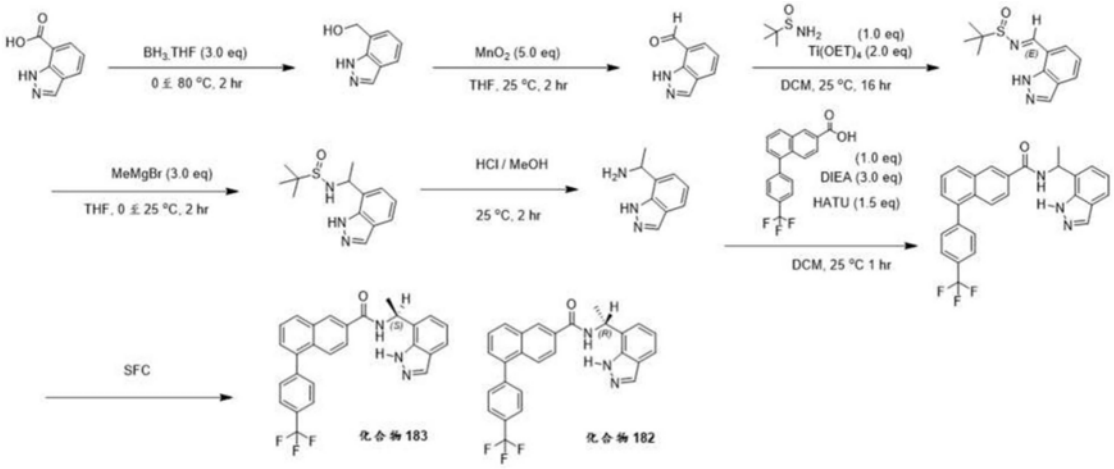
(E)-5-异噁唑-3-基氧基戊-3-烯-1-胺

[0552] 将化合物154-2(50mg,0.18mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(0.5mL)中的溶液在20℃下搅拌1hr。将反应浓缩,得到呈黄色油状物的化合物154-3(40mg,粗品,HCl),其直接用于下一步。

N-[(E)-5-异噁唑-3-基氧基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0553] 向化合物154-3a(61.8mg,0.19mmol,1eq)、HATU(111.4mg,0.29mmol,1.5eq)和化合物154-3(40mg,0.19mmol,1eq,HCl)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(101.0mg,0.78mmol,0.13mL,4eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应用EA(15mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 100*19mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(6.5mg,13.82umol,7.07%产率)。LCMS(ESI):RT=0.936min,针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O_3$计算的质量466.15m/z实测值467.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,1H),7.91-7.83(m,1H),7.79(d,J=7.8Hz,3H),7.69(d,J=2.5Hz,1H),7.65-7.59(m,3H),7.51(d,J=6.0Hz,1H),6.44(br s,1H),5.86-5.77(m,1H),5.73(d,J=2.5Hz,1H),5.68-5.56(m,1H),4.49(d,J=6.0Hz,2H),3.62(q,J=6.5Hz,2H),2.45(q,J=6.9Hz,2H)。

实施例155:N-[(1R)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物182)和N-[(1S)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物183)



1H-吲唑-7-基甲醇

[0554] 在0℃下将1H-吲唑-7-甲酸(1g,6.17mmol,1eq)添加至BH_3.THF(1M,18.50mL,3eq)。然后将混合物在80℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。未纯化。获得呈白色固体的化合物1H-吲唑-7-基甲醇(900mg,粗品),其用于下一步而无需进

一步纯化。

1H-吲唑-7-甲醛

[0555] 将1H-吲唑-7-基甲醇(800mg,5.40mmol,1eq)和MnO_2(2.35g,27.00mmol,5eq)在THF(2mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将所得产物溶解在EA中并过滤以除去不溶物。将滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物1H-吲唑-7-甲醛(180mg,1.23mmol,22.81%产率)。

(NZ)-N-(1H-吲唑-7-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[0556] 将1H-吲唑-7-甲醛(100mg,0.68mmol,1eq)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(82.9mg,0.68mmol,1eq)和$Ti(OEt)_4$(312.1mg,1.37mmol,0.28mL,2eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3:1)。获得呈黄色固体的化合物(NZ)-N-(1H-吲唑-7-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,0.60mmol,87.9%产率)。

N-[1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[0557] 在0℃下将MeMgBr(3M,0.40mL,3eq)逐滴添加到(NZ)-N-(1H-吲唑-7-基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.40mmol,1eq)在THF(2mL)中的混合物中。然后将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(2mL)、NaOH(2M,2ml)、H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。未纯化。获得呈黄色油状物的化合物N-[1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,粗品),其用于下一步而无需进一步纯化。

1-(1H-吲唑-7-基)乙胺

[0558] 将N-[1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.37mmol,1eq)在HCl/MeOH(4M,2mL,21.23eq)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用NaOH(4M 10mL)、H_2O(10ml)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈黄色油状物的化合物1-(1H-吲唑-7-基)乙胺(60mg,粗品),其用于下一步而无需进一步纯化。N-[1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

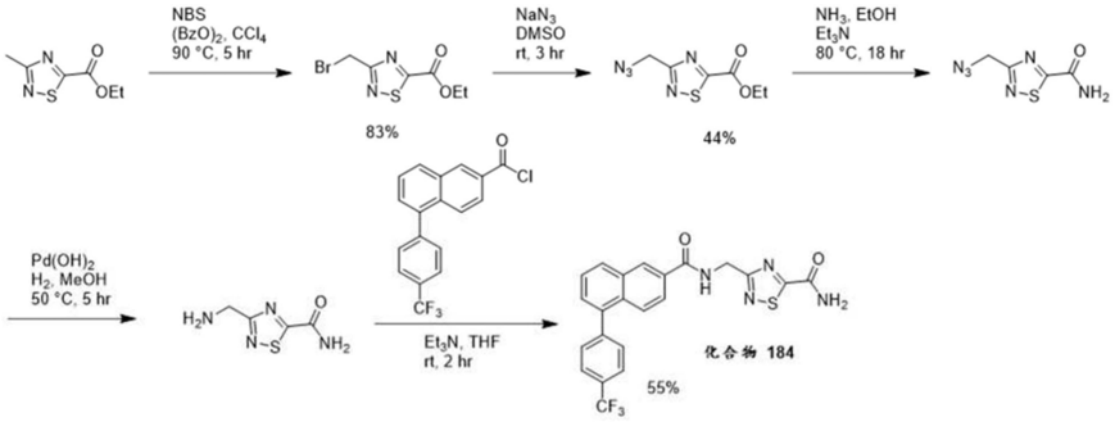
[0559] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(117.7mg,0.37mmol,1eq)、1-(1H-吲唑-7-基)乙胺(60.0mg,0.37mmol,1eq)、DIPEA(144.3mg,1.12mmol,0.19mL,3eq)和HATU(212.2mg,0.55mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7.8min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(70mg,0.15mmol,40.9%产率)。

N-[(1R)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物182)和N-[(1S)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物183)

[0560] 外消旋化合物(70mg,0.15mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H

(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O MEOH];B%:45%-45%,min)。获得呈白色固体的化合物182(22.3mg,46.7umol,30.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.017min,针对$C_{27}H_{20}F_3N_3O$计算的质量459.46m/z实测值460.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.79(br s,1H),8.37(d,J=1.5Hz,1H),8.09(s,1H),7.94(d,J=8.3Hz,1H),7.85-7.71(m,5H),7.62-7.55(m,3H),7.50(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.42(d,J=7.0Hz,1H),7.17(t,J=7.7Hz,1H),6.57(br d,J=9.3Hz,1H),6.03(br d,J=2.3Hz,1H),1.92(d,J=7.0Hz,3H),1.59(br s,2H)。获得呈白色固体的化合物183(20.2mg,41.4umol,27.1%产率)。LCMS(ESI):RT=1.015min,针对$C_{27}H_{20}F_3N_3O$计算的质量459.46m/z实测值460.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.77(br s,1H),8.37(d,J=1.5Hz,1H),8.09(s,1H),7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.85-7.71(m,5H),7.63-7.55(m,3H),7.50(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.42(d,J=7.3Hz,1H),7.17(t,J=7.5Hz,1H),6.56(br d,J=9.8Hz,1H),6.08-5.98(m,1H),1.92(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例156:3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺(化合物184)



3-(溴甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯

[0561] 将按照WO2008023157合成的3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(6.33g,1当量)、NBS(14.14g,2当量)、过氧化苯甲酰(5.77g,0.6当量)和CCl_4(130mL)加热至90℃5hr。完成后,将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至30%EtOAc梯度),得到所需产物(7.72g,83%)。LCMS$[M+H]^+$=251。

3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯

[0562] 将3-(溴甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(1.3g,1当量)、NaN_3(0.7g,3当量)和DMSO(5mL)在室温下搅拌3hr。完成后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至100%DCM梯度),得到所需产物(0.49g,44%)。LCMS$[M+H]^+$=214。

3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺

[0563] 将3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(0.47g,1当量)、Et_3N(0.6mL)、EtOH中的NH_3(1.65mL,2M)和EtOH(5mL)在密封容器中加热至80℃18hr。完成后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS$[M+H]^+$=185。

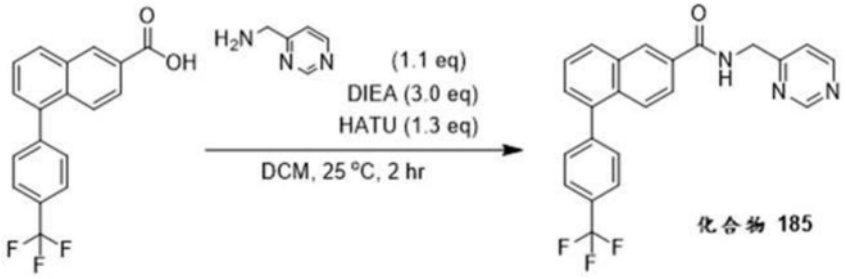
3-(氨基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺

[0564] 3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺(213mg,1当量)、$Pd(OH)_2$(25mg)和MeOH(10mL)小心用H_2吹扫。将反应在正压H_2下于50℃搅拌5hr。将反应冷却至室温,经celite过滤并浓缩,得到所需产物,其无需进一步纯化即使用。LCMS[M+H]$^+$=159。

3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺

[0565] 将3-(氨基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺(22mg,4当量),5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘酰氯(10mg,1当量)、Et_3N(0.04mL,8当量)和THF(1mL)在室温下搅拌2hr。将混合物浓缩并通过FCC纯化(在DCM中的0至60%EtOAc梯度),得到所需产物(8mg,55%)。LCMS[M+H]$^+$=457。

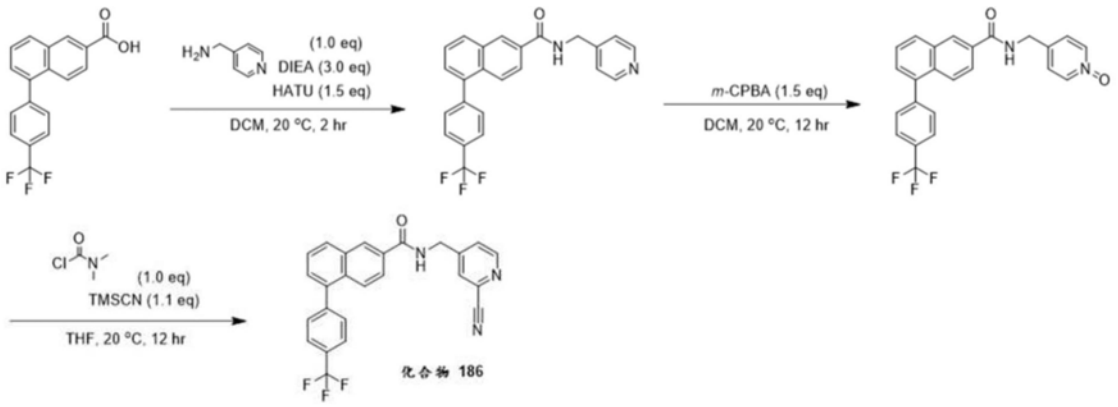
实施例157:N-(嘧啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物185)



N-(嘧啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0566] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(30mg,94.8umol,1eq)、HATU(46.8mg,0.12mmol,1.3eq)和DIPEA(36.7mg,0.28mmol,49.5uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中加入嘧啶-4-基甲胺(11.3mg,0.10mmol,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:46%-76%,9min)。获得呈黄色固体的标题化合物(7.5mg,17.9umol,18.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.926min,针对$C_{23}H_{16}F_3N_3O$计算的质量407.39m/z实测值408.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.15(s,1H),8.66(d,J=5.1Hz,1H),8.41(s,1H),7.95(d,J=8.1Hz,1H),7.83(s,2H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.55(m,2H),7.55-7.51(m,2H),7.45(d,J=6.9Hz,1H),7.33(d,J=5.0Hz,1H),4.77(d,J=4.9Hz,2H)。

实施例158:N-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物186)



N-(吡啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0567] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(200mg,0.63mmol,1eq)、HATU(360.6mg,0.94mmol,1.5eq)和DIPEA(245.1mg,1.90mmol,0.33mL,3eq)在DCM(3mL)中的混合物在20℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加4-吡啶基甲胺(68.3mg,0.63mmol,63.9uL,1eq),并将混合物在20℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈白色固体的化合物N-(4-吡啶基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(256mg,0.62mmol,99.6%产率)。

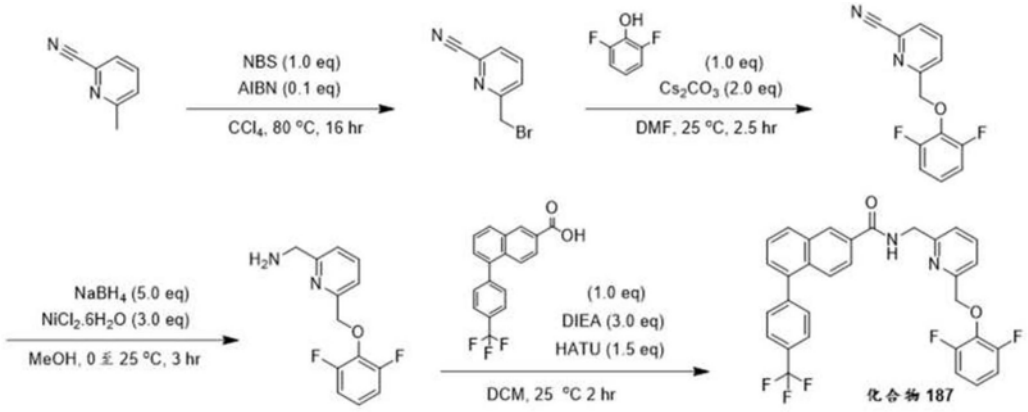
4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)吡啶1-氧化物

[0568] 向N-(4-吡啶基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(100mg,0.24mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加m-CPBA(79.6mg,0.36mmol,80%,1.5eq)。将混合物在20℃下搅拌12hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,乙酸乙酯:甲醇=1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物N-[(1-氧代吡啶-1-鎓-4-基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(74mg,0.17mmol,71.2%产率)。

N-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0569] 向N-[(1-氧代吡啶-1-鎓-4-基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(74mg,0.17mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TMSCN(19.1mg,0.19mmol,24.1uL,1.1eq)和N,N-二甲基氨基甲酰基氯(18.8mg,0.17mmol,16.1uL,1eq)。将混合物在20℃下搅拌12hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C_{18} 150*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,8.5min)。获得呈黄色固体的标题化合物(6.0mg,13.9umol,7.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.985min,针对$C_{25}H_{16}F_3N_3O$计算的质量431.41m/z实测值432.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.55(d,J=5.1Hz,1H),8.45(d,J=1.5Hz,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.80-7.76(m,2H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.60-7.58(m,2H),7.58-7.54(m,2H),7.48(dd,J=1.1,7.0Hz,1H),4.61(s,2H)。

实施例159:N-((6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物187)



6-(溴甲基)氰基吡啶

[0570] 向6-甲基吡啶-2-甲腈(1g,8.46mmol,1eq)在CCl_4(15mL)中的溶液中添加NBS(1.51g,8.46mmol,1eq)和AIBN(139.0mg,0.84mmol,0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌16hr。向反应混合物中添加H_2O(30mL)并用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(40g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～10%),得到两个主要斑点,得到呈黄色固体的6-(溴甲基)吡啶-2-甲腈(979mg,粗品)。

6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)氰基吡啶

[0571] 在25℃下向2,6-二氟苯酚(200mg,1.54mmol,1eq)在DMF(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.0g,3.0mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向混合物中添加6-(溴甲基)吡啶-2-甲腈(644.4mg,1.5mmol,1eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。向混合物中添加H_2O(20mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(20g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～10%),得到呈白色固体的6-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]吡啶-2-甲腈(500mg,2.0mmol,87.1%产率)。

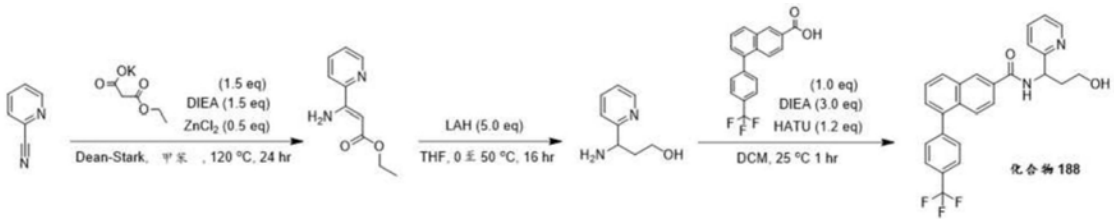
(6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲胺

[0572] 在0℃下向6-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]吡啶-2-甲腈(500mg,2.03mmol,1eq)和$NiCl_2.6H_2O$(1.45g,6.09mmol,3eq)在MeOH(10mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(384.1mg,10.15mmol,5eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌3hr。将滤液倒入H_2O(30mL)中并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(20g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～30%)。获得呈黄色固体的化合物[6-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]-2-吡啶基]甲胺(355mg,1.42mmol,69.8%产率)。

N-((6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0573] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIPEA(61.3mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加[6-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]-2-吡啶基]甲胺(59.3mg,0.14mmol,0.9eq)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。向混合物中添加H_2O(20mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:68%-98%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(36.2mg,66.0umol,20.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.943min,针对$C_{31}H_{21}F_5N_2O_2$计算的质量548.50m/z实测值549.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(t,J=5.9Hz,1H),8.65(d,J=1.3Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),8.00(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,2H),7.89-7.81(m,2H),7.77-7.68(m,3H),7.64-7.58(m,1H),7.48(d,J=7.5Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.21-7.08(m,3H),5.23(s,2H),4.61(d,J=6.0Hz,2H)。

实施例160:N-[3-羟基-1-(2-吡啶基)丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物188)



(Z)-3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-2-烯酸乙酯

[0574] 将吡啶-2-甲腈(1g,9.61mmol,925.93uL,1eq)、3-乙氧基-3-氧代-丙酸钾(2.45g,14.41mmol,1.5eq)、$ZnCl_2$(654.5mg,4.80mmol,0.22mL,0.5eq)、DIPEA(1.49g,11.53mmol,2.01mL,1.2eq)在甲苯(20mL)中的混合物在N_2气氛下于120℃搅拌24hr。将反应混合物用NH_4Cl(20mL)稀释。合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈黄色固体的化合物(Z)-3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-2-烯酸乙酯(1g,5.10mmol,53.0%产率)。

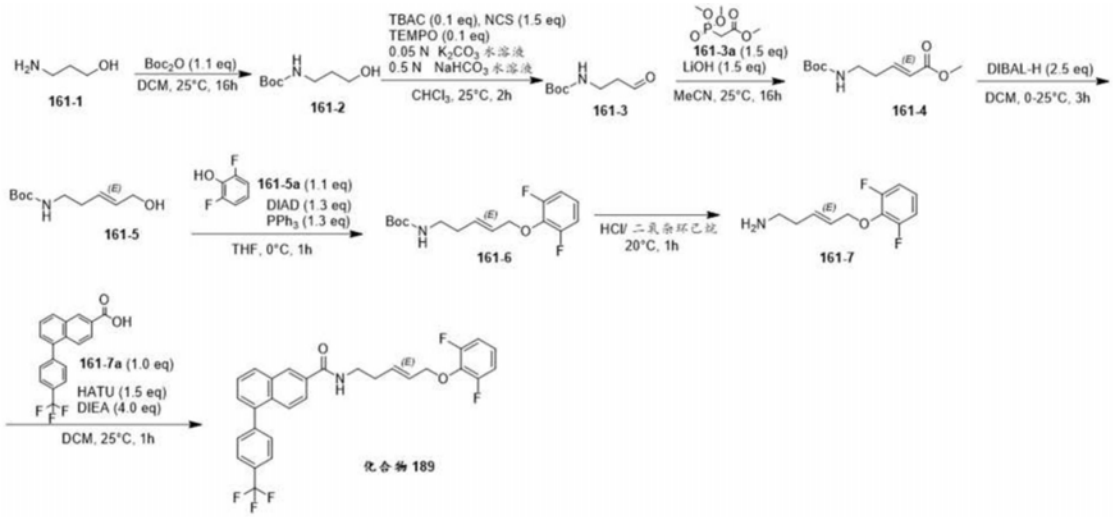
3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇

[0575] 向(Z)-3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-2-烯酸乙酯(150mg,0.78mmol,1eq)在THF(1mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(148.08mg,3.90mmol,5eq)在0℃下。将混合物在50℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(0.5mL)、NaOH(2M,0.25mL)稀释,过滤并减压浓缩,得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇(40mg,粗品),其用于下一步而无需进一步纯化。

N-[3-羟基-1-(2-吡啶基)丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0576] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(83.1mg,0.26mmol,1eq)、3-氨基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇(40mg,0.26mmol,1eq)、HATU(149.9mg,0.39mmol,1.5eq)和DIPEA(135.8mg,1.05mmol,0.18mL,4eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:23%-53%,11.5min)。获得呈黄色油状物的标题化合物(1.5mg,3.0umol,1.1%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.860,针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量450.45m/z实测值451.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 2.25-2.47(m,2H)3.74(dt,J=11.10,5.39Hz,1H)3.82-3.89(m,1H)5.51-5.56(m,1H)7.62(dd,J=7.07,1.19Hz,1H)7.68-7.74(m,3H)7.87(d,J=8.00Hz,2H)7.89-7.93(m,2H)7.99-8.03(m,1H)8.12(d,J=8.13Hz,1H)8.18(br d,J=8.26Hz,1H)8.58-8.65(m,2H)8.80(d,J=5.75Hz,1H)。

实施例161:N-[(E)-5-(2,6-二氟苯氧基)戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物189)



N-(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0577] 向化合物161-1(5g,66.5mmol,5.1mL,1eq)在DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加Boc_2O(15.9g,73.2mmol,16.8mL,1.1eq)的DCM(30mL)溶液。将反应在25℃下搅拌16hr。将反应用饱和$NaHCO_3$(15mL)和盐水(2*15mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物161-2(10g,57mmol,85.7%产率)以无色油状物直接用于下一步,其通过^{1}HNMR进行证实。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.78(br s,1H),3.66(t,J=5.6Hz,2H),3.29(t,J=6.1Hz,2H),2.74(br s,1H),1.71-1.60(m,2H),1.45(s,9H)。

N-(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0578] 向化合物161-2(1g,5.7mmol,0.98mL,1eq)、TBAC(158.6mg,0.57mmol,0.15mL,0.1eq)、NCS(1.14g,8.56mmol,1.5eq)和TEMPO(89.7mg,0.57mmol,0.1eq)在$CHCl_3$(20mL)中的悬浮液中添加$NaHCO_3$(840mg,10mmol,0.38mL,1.75eq)和K_2CO_3(138mg,0.9mmol,1.75e-1eq)在H_2O(20mL)中的溶液。将反应在25℃下搅拌2hr。将反应过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10),得到呈无色油状物的化合物161-3(1g,粗品),其通过^{1}HNMR进行证实。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.82(s,1H),4.94(br d,J=9.6Hz,1H),3.43(br d,J=5.0Hz,2H),2.75-2.71(m,2H),1.44(br s,9H)。

(E)-5-(叔丁氧羰基氨基)戊-2-烯酸甲酯

[0579] 向化合物161-3(1g,5.77mmol,1eq)和化合物161-3a(1.58g,8.66mmol,1.25mL,1.5eq)在MeCN(10mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(363.4mg,8.66mmol,1.5eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。将反应浓缩。残余物用EA(30mL)稀释并用H_2O(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:5),得到呈无色油状物的化合物161-4(0.3g,1.31mmol,22.7%产率)。N-[(E)-5-羟基戊-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0580] 在0℃下向化合物161-4(0.1g,0.43mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIBALH(1M,1.0mL,2.5eq)。使反应升温至25℃ 3hr。将反应用DCM(10mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:3-1:1),得到呈无色油状物的化合物161-5(55mg,0.27mmol,62.6%产率),其通过^{1}HNMR进行证实。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.80-5.57(m,2H),4.56(br s,1H),4.16-4.11(m,2H),3.20(br d,J=6.0Hz,2H),2.25(q,J=6.5Hz,2H),1.53(br s,1H),1.45(s,9H)。

N-[(E)-5-(2,6-二氟苯氧基)戊-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯

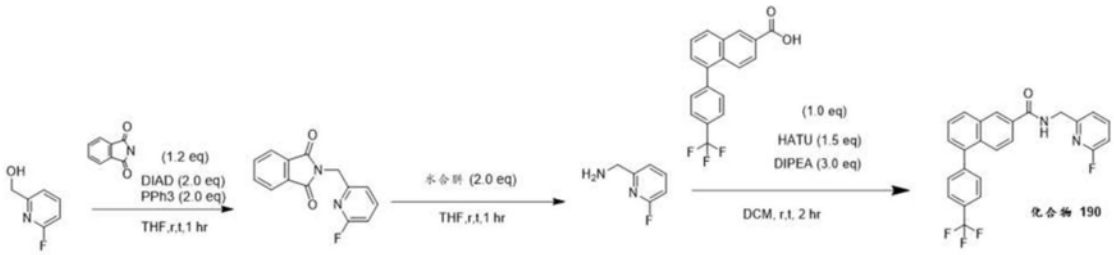
[0581] 在0℃下向化合物161-5(70mg,0.34mmol,1eq)、161-5a(49.7mg,0.38mmol,1.1eq)和PPh_3(118.5mg,0.45mmol,1.3eq)在THF(1mL)中的溶液中添加DIAD(91.4mg,0.45mmol,87uL,1.3eq)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应混合物浓缩。残余物用EA/PE(1:2,1mL)研磨并过滤,得到呈黄色油状物的化合物161-6(150mg,粗品),其直接用于下一步。

(E)-5-(2,6-二氟苯氧基)戊-3-烯-1-胺

[0582] 将化合物161-6(150mg,0.47mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(1mL)中的溶液在20℃下搅拌1hr。将反应浓缩,得到呈黄色油状物的化合物161-7(100mg,92.1umol,19.2%产率,HCl),其直接用于下一步。N-[(E)-5-(2,6-二氟苯氧基)戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0583] 向化合物161-7a(29.1mg,92.1umol,1eq)、HATU(52.54mg,0.13mmol,1.5eq)和化合物7(100mg,92umol,1eq,HCl)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(47.62mg,0.36mmol,64uL,4eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应用EA(15mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 100*19mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:70%-100%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(4.2mg,8umol,8.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.082min,针对$C_{29}H_{22}F_5NO_2$计算的质量511.16m/z实测值512.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.90-7.85(m,1H),7.81-7.73(m,3H),7.65-7.57(m,3H),7.51(d,J=6.3Hz,1H),6.95-6.78(m,3H),6.30(br s,1H),5.95-5.77(m,2H),4.63(d,J=5.3Hz,2H),3.58(q,J=6.4Hz,2H),2.45(q,J=6.4Hz,2H)。

实施例162:N-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物190)



2-((6-氟吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0584] 将(6-氟-2-吡啶基)甲醇(200mg,1.57mmol,1eq)、异吲哚啉-1,3-二酮(277.7mg,1.89mmol,1.2eq)、DIAD(636mg,3.15mmol,0.61mL,2eq)、PPh_3(825mg,3.15mmol,2eq)在THF(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2气氛下于25℃搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈白色固体的化合物2-[(6-氟-2-吡啶基)甲基]异吲哚啉-1,3-二酮(300mg,1.17mmol,74.4%产率)。

6-氟吡啶-2-基)甲胺

[0585] 向2-[(6-氟-2-吡啶基)甲基]异吲哚啉-1,3-二酮(300mg,1.17mmol,1eq)在THF(4mL)中的溶液中添加水合肼(117mg,2.34mmol,0.11mL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,

用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。未纯化。获得呈黄色油状物的化合物(6-氟-2-吡啶基)甲胺(100mg，0.79mmol，67.7％产率)。

N-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0586] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(75mg，0.23mmol，1eq)、HATU(135mg，0.35mmol，1.5eq)和DIPEA(92mg，0.71mmol，0.12mL，3eq)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌1hr。然后向混合物中加入(6-氟-2-吡啶基)甲胺(30mg，0.23mmol，1eq)，并将混合物在20℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱：Xtimate C_{18} 150*25mm*5um；流动相：[水(0.05％HCl)-ACN]；B％：50％-80％，11.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(18mg，39.5umol，16.6％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT＝0.997min，针对$C_{24}H_{16}F_4N_2O$计算的质量424.39m/z实测值425.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.48(s，1H)，8.04(d，J＝8.3Hz，1H)，7.92-7.89(m，2H)，7.88-7.82(m，1H)，7.80(d，J＝8.0Hz，2H)，7.67-7.62(m，3H)，7.55-7.52(m，1H)，7.39(br s，1H)，7.33-7.29(m，1H)，6.90(dd，J＝2.5，8.1Hz，1H)，4.82(d，J＝5.1Hz，2H)。

实施例163：N-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物191)

N-(吡啶-2-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0587] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(200mg，0.63mmol，1eq)、HATU(360.6mg，0.94mmol，1.5eq)和DIPEA(245.1mg，1.90mmol，0.3mL，3eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中加入2-吡啶基甲胺(75.2mg，0.69mmol，70.9uL，1.1eq)并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝1/0至1:1)。获得呈白色固体的化合物N-(2-吡啶基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(200mg，0.49mmol，77.8％产率)。

2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)吡啶1-氧化物

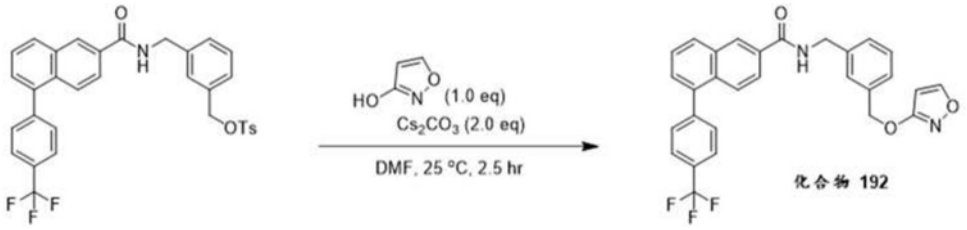
[0588] 将N-(2-吡啶基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(100mg，0.24mmol，1eq)和m-CPBA(74.9mg，0.36mmol，85％，1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌12hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2，乙酸乙酯：甲醇＝1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物N-[(1-氧代吡啶-1-鎓-2-基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(90mg，0.21mmol，86.5％产率)。

N-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0589] 将N-[(1-氧代吡啶-1-鎓-2-基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(90mg，0.21mmol，1eq)、N，N-二甲基氨基甲酰基氯(22.9mg，0.21mmol，19uL，1eq)和TMSCN(23.2mg，0.23mmol，29uL，1.1eq)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌12hr。将反应混合物

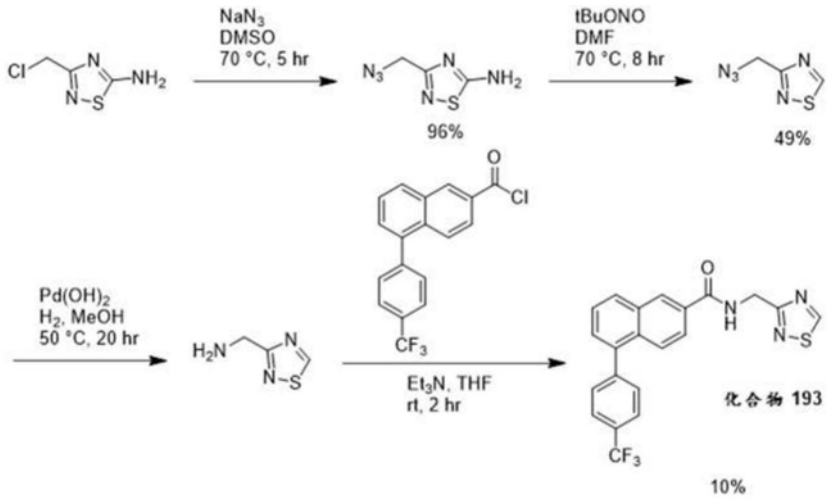
用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈黄色固体的标题化合物(5.6mg,12.7umol,5.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.992min,针对$C_{25}H_{16}F_3N_3O$计算的质量431.41m/z实测值432.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.57(d,J=1.8Hz,1H),8.10(d,J=8.3Hz,1H),8.02-7.97(m,1H),7.97-7.93(m,1H),7.92-7.88(m,1H),7.86(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=7.5Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.73-7.67(m,3H),7.60(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),4.80(s,2H)。

实施例164:N-(3-((异噁唑-3-基氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物192)



[0590] 在25℃下向[3-[[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]甲基]苯基]甲基4-甲基苯磺酸酯(50mg,84.7umol,1eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(55.2mg,0.16mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向反应中加入异噁唑-3-醇(7.21mg,84.7umol,1eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。向混合物中加入H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,11.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(3.1mg,5.9umol,7.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.980min,针对$C_{29}H_{21}F_3N_2O_3$计算的质量502.48m/z实测值503.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),8.25(s,1H),7.97(br d,J=8.3Hz,1H),7.84-7.71(m,4H),7.62-7.53(m,3H),7.46(br d,J=7.1Hz,1H),7.41(s,1H),7.33-7.23(m,3H),6.02(s,1H),5.16(s,2H),4.56(s,2H)。

实施例165:N-((1,2,4-噻二唑-3-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物193)



3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺

[0591] 将根据WO2014072930合成的3-(氯甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(500mg,3.34mmol,1当量)、NaN_3(434mg,6.68mmol,2当量)和DMSO(6mL)加热至70℃。将反应在70℃下过滤5hr。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并直接用于下一步而无需进一步纯化(500mg,3.2mmol,96%)。LCMS[M+H]$^+$=157。

3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑

[0592] 将3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(500mg,3.2mmol,1当量)、tBuONO(3.8mL,32mmol,10当量)和DMF(6mL)加热至70℃8hr。将混合物浓缩并通过FCC纯化(己烷中的0至40%EtOAc梯度),得到所需产物,淡黄色油状物(220mg,1.56mmol,49%)。LCMS[M+H]$^+$=142。

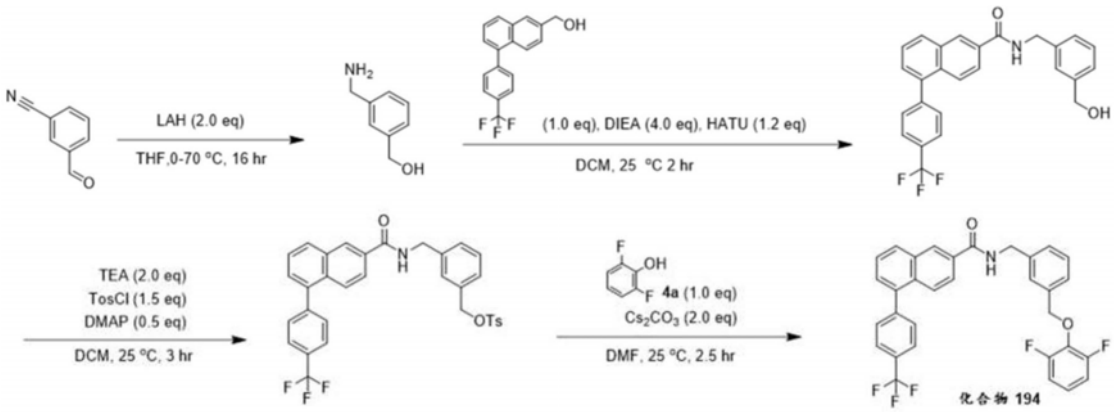
(1,2,4-噻二唑-3-基)甲胺

[0593] 将3-(叠氮基甲基)-1,2,4-噻二唑(220mg,1.56mmol,1当量)、$Pd(OH)_2$(25mg)和MeOH(3mL)小心用H_2吹扫。将反应在正压H_2下于50℃搅拌20hr。将反应冷却至室温,经celite过滤并浓缩,得到所需产物,其无需进一步纯化而使用。LCMS[M+H]$^+$=116。

N-((1,2,4-噻二唑-3-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0594] 将(1,2,4-噻二唑-3-基)甲胺(14mg,0.126mmol,2当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘酰氯(21mg,0.0629mmol,1当量)、Et_3N(0.02mL,0.126mmol,2当量)和THF(1mL)在室温下搅拌2hr。将混合物浓缩并通过FCC纯化(在DCM中的0至30%THF梯度),得到所需产物(2.7mg,10%)。LCMS[M+H]$^+$=414。

实施例166:N-(3-((2,6-二氟苯氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物194)



(3-(氨基甲基)苯基)甲醇

[0595] 在氮气氛和0℃下向3-甲酰基苄腈(1g,7.63mmol,1eq)在THF(30mL)中的溶液中逐滴添加$LiAlH_4$(578.8mg,15.25mmol,2eq)。完全添加后,将反应混合物加热至回流于70℃16hr。通过添加水(1mL)、4M NaOH溶液(1mL)和再次添加水(3mL)、无水Na_2SO_4(10g)进行处理。滤出沉淀物,并用EA(30mL)洗涤。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12g SepaFlash® Silica Flash Column,MeOH/EA:0-20%)。获得呈黄色油状物的化合物(3-(氨基甲基)苯基)甲醇(593mg,3.24mmol,42.5%产率)。

N-(3-(羟基甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0596] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(150mg,0.47mmol,1eq)和HATU(216.4mg,

0.56mmol,1.2eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加DIPEA(245.1mg,1.90mmol,0.33mL,4eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加[3-(氨基甲基)苯基]甲醇(95.4mg,0.52mmol,1.1eq)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0-50%)。获得呈白色固体的化合物N-[[3-(羟基甲基)苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(293mg,0.60mmol,95.2%产率)。

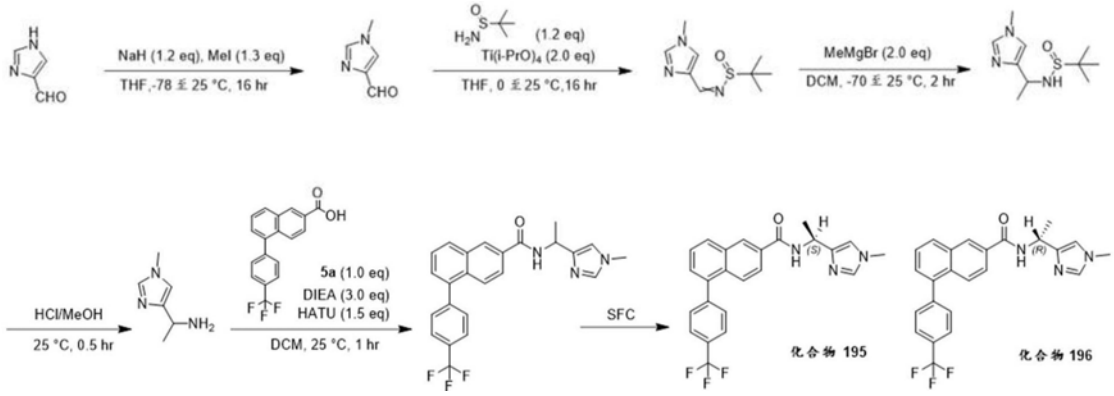
3-((((5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)甲基)氨基)甲基)苄基-4-甲基苯磺酸酯

[0597] 向N-[[3-(羟基甲基)苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(210mg,0.43mmol,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加TEA(87.8mg,0.86mmol,0.12mL,2eq)和DMAP(26.5mg,0.21mmol,0.5eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加4-甲基苯磺酰氯(124.1mg,0.65mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2.5hr。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0～50%)。获得呈无色油状物的化合物3-((((5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)甲基)氨基)甲基)苄基-4-甲基苯磺酸酯(101.2mg,0.15mmol,35.5%产率)。

N-(3-((2,6-二氟苯氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0598] 在25℃下向2,6-二氟苯酚(11.0mg,84.8umol,1eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(55.2mg,0.16mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。然后向反应中添加[3-[[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]甲基]苯基]甲基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,84.8umol,1eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:70%-100%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(12.2mg,21.7umol,25.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.101min,针对$C_{32}H_{22}F_5NO_2$计算的质量547.51m/z实测值548.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.34-9.23(m,1H),8.61(s,1H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.98(br d,J=8.8Hz,1H),7.92(br d,J=7.9Hz,2H),7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.60(d,J=7.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.39-7.28(m,3H),7.09(br d,J=9.1Hz,3H),5.14(s,2H),4.55(br d,J=5.6Hz,2H)。

实施例167:(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物195)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物196)



1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛

[0599] 在-78℃下向1H-咪唑-4-甲醛(5g,52.04mmol,1eq)在THF(30mL)中的溶液中添加NaH(2.50g,62.44mmol,60%,1.2eq),然后使悬浮液达到25℃并在25℃下搅拌30min。将反应混合物冷却至-78℃,并在-78℃下逐滴添加MeI(10.06g,70.88mmol,4.41mL,1.36eq)。使混合物逐渐升温至25℃并在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用MeOH(40mL)猝灭,然后将悬浮液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=1:0至10:1),得到呈黄色固体的标题化合物。获得呈黄色固体的化合物1-甲基咪唑-4-甲醛(900mg,8.17mmol,15.71%产率)。

2-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0600] 在0℃下向1-甲基咪唑-4-甲醛(700mg,6.36mmol,1eq)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(924.5mg,7.63mmol,1.2eq)在THF(10mL)中的溶液中添加$Ti(i\text{-}PrO)_4$(3.61g,12.71mmol,3.75mL,2eq)。使反应混合物升温至25℃并在25℃下搅拌16hr。将反应混合物倒入水(20mL)中,然后将悬浮液过滤并用EA(50mL)洗涤。分离滤液,并将有机层减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=1:0至20:1),得到呈无色油状物的标题化合物。获得呈无色油状物的化合物(NZ)-2-甲基-N-[(1-甲基咪唑-4-基)亚甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(1.2g,5.63mmol,88.5%产率)。

2-甲基-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0601] 在-70℃下向(NZ)-2-甲基-N-[(1-甲基咪唑-4-基)亚甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.46mmol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,0.31mL,2eq)。使反应混合物升温至25℃并在25℃下搅拌2hr。将悬浮液倒入MeOH(10mL)中,然后将悬浮液减压浓缩。将混合物用EA(30mL)稀释并过滤,然后将滤液减压浓缩,得到呈浅黄色油状物的标题化合物。获得呈浅黄色油状物的化合物2-甲基-N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,粗品)。

1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙胺

[0602] 将2-甲基-N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,0.65mmol,1eq)在HCl/MeOH(2mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5hr。将反应混合物减压浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物。获得呈黄色固体的化合物1-(1-甲基咪唑-4-基)乙胺(120mg,粗品,HCl)。

N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

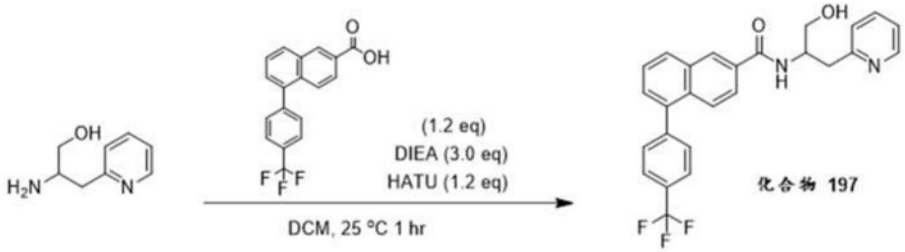
[0603] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、1-(1-甲基咪唑-4-

基)乙胺(51.1mg,0.31mmol,1eq,HCl)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:28%-58%,8.5min,获得呈白色固体的标题化合物。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(45mg,96.8umol,30.6%产率,HCl)。

(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物195)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物196)

[0604] 外消旋化合物N-[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(45mg,97.8umol,1eq,HCl)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AD 250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2OMEOH];B%:55%-55%,min),得到呈浅黄色固体的化合物195(10.1mg,23.4umol,47.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.864min,针对$C_{24}H_{20}F_3N_3O$计算的质量423.43m/z实测值424.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=8.3Hz,1H),8.61(d,J=1.3Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.97(dd,J=1.8,8.9Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.70(t,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.00(s,1H),5.17(quin,J=7.2Hz,1H),3.61(s,3H),1.49(d,J=6.9Hz,3H)。呈浅黄色固体的化合物196(6.7mg,15.5umol,31.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.869min,针对$C_{24}H_{20}F_3N_3O$计算的质量423.43m/z实测值424.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=8.1Hz,1H),8.61(s,1H),8.12(d,J=8.1Hz,1H),7.97(br d,J=8.9Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.74(br d,J=8.0Hz,2H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.00(s,1H),5.17(quin,J=7.1Hz,1H),3.61(s,3H),1.49(d,J=6.9Hz,3H)。

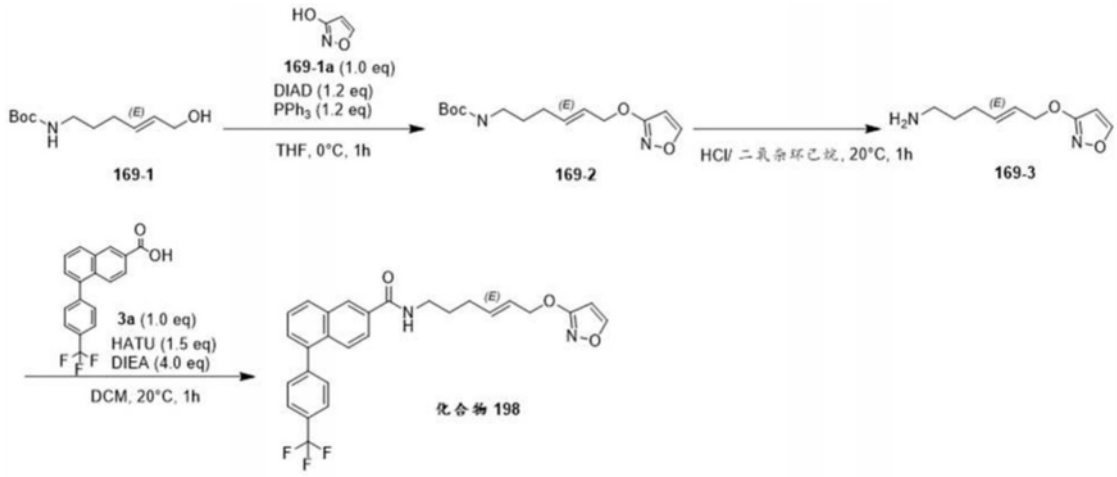
实施例168:N-(1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物197)



[0605] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(84.3mg,0.26mmol,1.2eq)、2-氨基-3-(2-吡啶基)丙-1-醇(50mg,0.22mmol,1eq,2HCl)、HATU(101.3mg,0.26mmol,1.2eq)和DIPEA(86.1mg,0.66mmol,0.11mL,3eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:47%-77%,8min)。获得呈白色固体的标题化合物(6.2mg,13.6umol,6.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.825min,针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O_2$计算

的质量450.45m/z,实测值451.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49(br d,J=4.5Hz,1H),8.30(s,1H),7.90(d,J=8.1Hz,1H),7.82-7.75(m,2H),7.75-7.68(m,3H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.56-7.49(m,3H),7.42(d,J=7.0Hz,1H),7.24(d,J=7.9Hz,1H),7.17-7.11(m,1H),4.46(br d,J=5.8Hz,1H),3.82-3.68(m,2H),3.33-3.24(m,1H),3.21-3.13(m,1H)。

实施例169:N-[(E)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物198)



N-[(E)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0606] 在0℃下向化合物169-1(0.1g,0.46mmol,1eq)、化合物169-1a(39.5mg,0.46mmol,1eq)和PPh_3(146.2mg,0.55mmol,1.2eq)在THF(1mL)中的溶液中添加DIAD(112.7mg,0.55mmol,0.1mL,1.2eq)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应用H_2O(3mL)猝灭并用EA(2*5mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:3-1:0),得到169-2(20mg,49.5umol,10.6%产率)并直接用于下一步。

(E)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯-1-胺

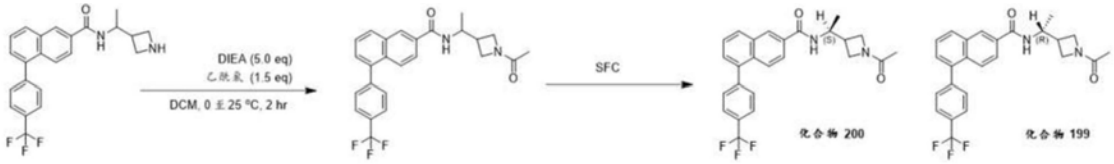
[0607] 将化合物169-2(20mg,49.5umol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(0.5mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌1hr。将反应浓缩,得到化合物169-3(20mg,粗品,HCl),其作为无色油状物直接用于下一步。

N-[(E)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0608] 向化合物169-3a(28mg,88.5umol,1eq)、化合物169-3(19.3mg,88.5umol,1eq,HCl)和HATU(50.4mg,0.13mmol,1.5eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIEA(45.7mg,0.35mmol,61.6uL,4eq)。将反应在20℃下搅拌1hr。将反应用DCM(10mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:56%-56%,12min),得到呈白色固体的标题化合物(2.1mg,4.3umol,4.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.948min,针对$C_{27}H_{23}F_3N_2O_3$计算的质量480.17,m/z实测值481.1[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.85(m,1H),7.83-7.75(m,4H),7.67-7.58(m,3H),7.51(d,J=7.1Hz,1H),6.43-6.34(m,1H),5.86-5.75(m,2H),5.63-5.48(m,1H),4.47(d,J=6.3Hz,2H),3.53(q,J=6.7Hz,2H),2.21(q,J=7.2Hz,2H),1.79(quin,J=7.3Hz,2H)。

实施例170:(R)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯

基)-2-萘甲酰胺(化合物199)和(S)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物200)



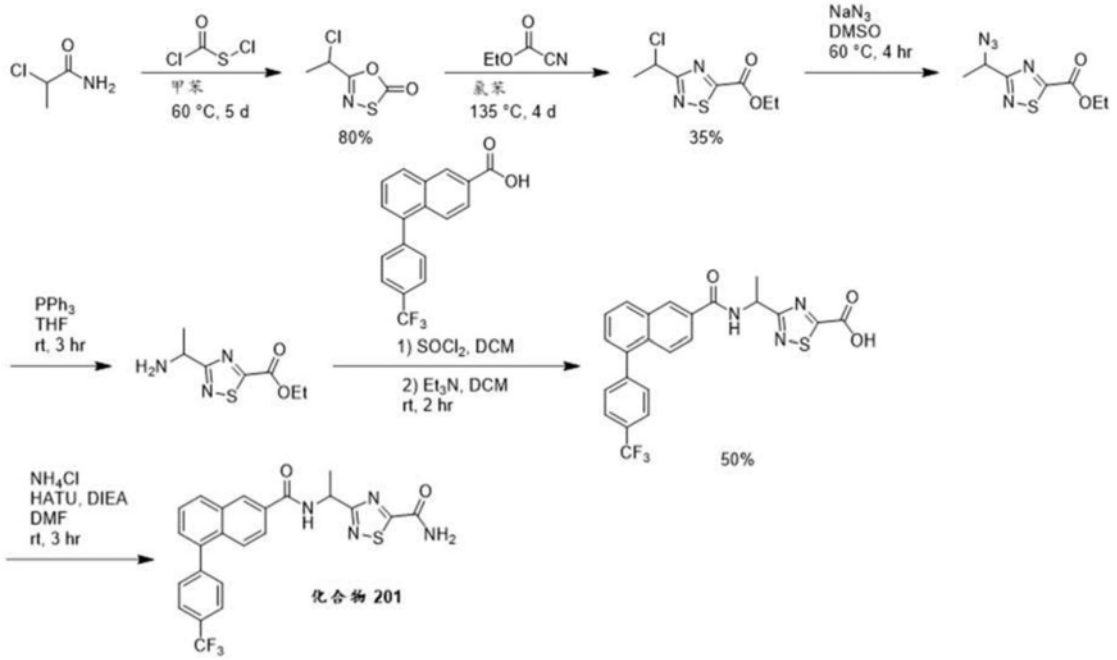
N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0609] 在0℃和N_2下向N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(200mg,0.50mmol,1eq)和DIPEA(324.3mg,2.51mmol,0.43mL,5eq)在DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加乙酰氯(59.1mg,0.75mmol,53.7uL,1.5eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌2hr。将残余物倒入H_2O(30mL)中并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/MeOH:0～10%)。获得呈黄色固体的化合物N-[1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(135mg,0.29mmol,58.0%产率)。

(R)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物199)和(S)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物200)

[0610] 外消旋化合物N-[1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(95mg,0.21mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:35%-35%,min)。该化合物通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:35%-35%,min)。获得呈白色固体的化合物200(23.4mg,52.6umol,24.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.820min,针对$C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$计算的质量440.46m/z实测值441.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59-8.49(m,2H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.66(m,3H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),4.39-4.26(m,1H),4.21-4.08(m,1H),3.97-3.78(m,2H),3.71-3.55(m,1H),2.78-2.68(m,1H),1.72(d,J=3.5Hz,3H),1.15(d,J=6.8Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物199(25.8mg,58.5umol,27.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.802min,针对$C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$计算的质量440.46m/z实测值441.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59-8.48(m,2H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.91(d,J=8.5Hz,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.76-7.66(m,3H),7.58(d,J=7.0Hz,1H),4.38-4.25(m,1H),4.20-4.08(m,1H),3.96-3.78(m,2H),3.70-3.56(m,1H),2.78-2.68(m,1H),1.72(d,J=3.5Hz,3H),1.15(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例171:3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺(化合物201)



5-(1-氯乙基)-1,3,4-氧杂噻唑-2-酮

[0611] 将2-氯丙酰胺(1.07g,10mmol,1当量)、氯羰基亚磺酰氯(4.2mL,50mmol,5当量)和甲苯(25mL)加热至60℃5d。将混合物浓缩并通过FCC纯化(己烷中的0至15%EtOAc梯度),得到5-(1-氯乙基)-1,3,4-氧杂噻唑-2-酮(1.29g,8.1mmol,80%)。LCMS[M+H]$^+$=166。

3-(1-氯乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯

[0612] 将5-(1-氯乙基)-1,3,4-氧杂噻唑-2-酮(828mg,5mmol,1当量)、氰基甲酸乙酯(2.4mL,25mmol,5当量)和氯苯(12mL)在135℃下加热4d。将混合物冷却,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至15%EtOAc梯度),得到3-(1-氯乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯,黄色油状物(380mg,35%)。LCMS[M+H]$^+$=221。

3-(1-叠氮基乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯

[0613] 将3-(1-氯乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(220mg,1mmol,1当量)、NaN_3(130mg,2mmol,2当量)和DMSO(1mL)在60℃下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,4hr。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=228。

3-(1-氨基乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯

[0614] 将3-(1-叠氮基乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(113mg,0.5mmol,1当量)、PPh_3(197mg,0.75mmol,1.5当量)和THF(1mL)在室温下搅拌2hr。向反应混合物中添加H_2O,并将反应进一步搅拌1hr。将混合物用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥,并采用EtOAc通过硅胶塞,得到所需产物,其无需进一步纯化而使用。LCMS[M+H]$^+$=202。

3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸

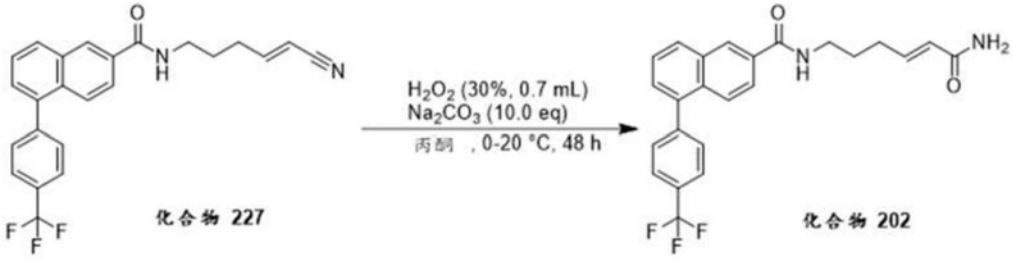
[0615] 将5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(40mg,0.12mmol,1当量)、1滴DMF和DCM(3mL)冷却至0℃。逐滴加入$(COCl)_2$(16μL,0.19mmol,1.5当量)并搅拌1hr。将混合物浓缩,并重新溶解于1mL DCM中,并在室温下添加至3-(1-氨基乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(35mg,0.17mmol,1.4当量)、Et_3N(49μL,0.24mmol,2当量)和THF(1mL)的混合物中。将反应搅拌18hr,直到通过LCMS确定酰氯耗尽。将混合物用EtOAc稀释,小心用1N HCl(水溶液)中和,并

分离。有机层用H_2O、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至20％MeOH梯度)，得到3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸(30mg,50％)。LCMS[M+H]$^+$＝472。

3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺

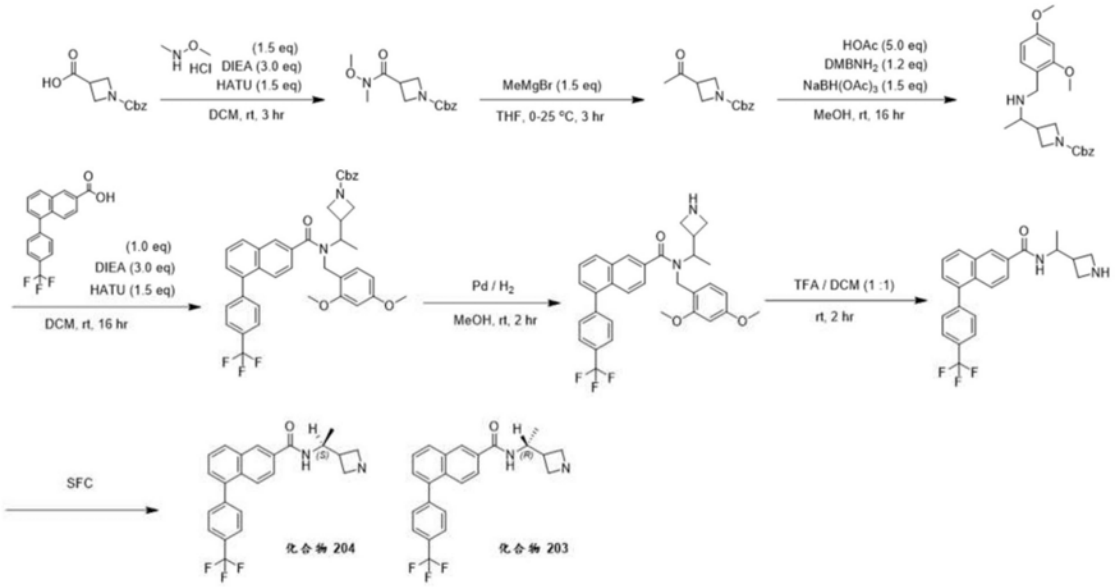
[0616] 将3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸(30mg,1当量)、NH4Cl(10mg,3当量)、HATU(50mg,2当量)和DMF在室温下搅拌。小心添加DIEA(66μL,6当量)，并将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，3hr。将混合物通过制备型HPLC纯化，得到所需产物(3mg,10％)。LCMS[M+H]$^+$＝471。

实施例172:N-[(E)-6-氨基-6-氧代-己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物202)



[0617] 在0℃下向化合物227(7mg,17.1umol,1eq)在丙酮(0.5mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(18.1mg,0.17mmol,10eq)和H_2O_2(826.0mg,7.29mmol,0.7mL,30％溶液)。然后将混合物在20℃下搅拌48hr。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05％氢氧化氨v/v)-ACN];B％:45％-75％,7.8min)，得到标题化合物(2.3mg,5.3umol,18.4％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.906min，针对$C_{24}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量426.16m/z实测值427.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),8.00(br d,J＝8.5Hz,1H),7.87(br d,J＝8.8Hz,1H),7.78(br d,J＝8.0Hz,3H),7.65-7.59(m,3H),7.51(br d,J＝7.0Hz,1H),7.00-6.85(m,1H),6.36(br s,1H),5.94(br d,J＝15.6Hz,1H),5.65-5.08(m,2H),3.57(q,J＝6.7Hz,2H),2.36(q,J＝7.3Hz,2H),1.94-1.81(m,2H)。

实施例173:(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物203)和(S)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物204)



3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0618] 在25℃下向1-苄基氧基羰基氮杂环丁烷-3-甲酸(5g,21.26mmol,1eq)、HATU(12.12g,31.88mmol,1.5eq)在DCM(50mL)中的混合物中添加DIPEA(8.24g,63.77mmol,11.11mL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1hr,然后添加N-甲氧基甲胺(3.11g,31.88mmol,1.5eq,HCl)。将所得混合物在25℃下搅拌2hr。将残余物倒入H_2O(100mL)中并搅拌5min。用EA(50mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(120mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(80g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0～40%)。获得呈黄色油状物的化合物3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(5.2g,18.68mmol,87.9%产率)。

3-乙酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0619] 在0℃和N_2下向3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(4.5g,16.17mmol,1eq)在THF(80mL)中的溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,8.08mL,1.5eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌3hr。将残余物倒入0℃的NH_4Cl(130mL)中并搅拌5min。用EA(60mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(120mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(80g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0～40%)。获得呈无色油状物的化合物3-乙酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(2.8g,12.00mmol,74.2%产率)。

3-(1-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0620] 向3-乙酰基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(2.3g,9.86mmol,1eq)和(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.98g,11.83mmol,1.78mL,1.2eq)在MeOH(25mL)中的溶液中添加HOAc(2.96g,49.30mmol,2.82mL,5eq)并在25℃下搅拌1hr,然后添加$NaBH(OAc)_3$(3.13g,14.79mmol,1.5eq)。将所得混合物在25℃下搅拌15hr。然后添加冰水(30mL),并用NaOH水溶液(2M)将混合物中和至pH=9～10。用EA(30mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(60mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(40g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～80%)。获得呈黄色油状物的化合物3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)

甲基氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.3g,3.21mmol,32.5%产率)。

3-(1-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0621] 在25℃下向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(1.09g,3.43mmol,1.2eq)、HATU(1.63g,4.29mmol,1.5eq)在DCM(20mL)中的混合物中添加DIPEA(1.11g,8.58mmol,1.50mL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1hr,然后添加3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.1g,2.86mmol,1eq)(在DCM(5mL)中)。将所得混合物在25℃下搅拌15hr。将残余物倒入H_2O(80mL)中并搅拌5min。用EA(40mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(40g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0～30%)。获得呈无色油状物的化合物3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.4g,1.91mmol,66.6%产率)。

N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0622] 在N_2下向3-[1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.2g,1.76mmol,1eq)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌2hr。将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH(10mL*2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到产物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈无色油状物的化合物N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(945mg,粗品)。

N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

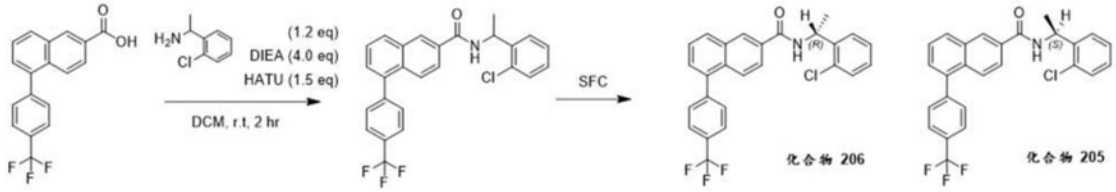
[0623] 向N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(140mg,0.25mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(4.62g,40.52mmol,3mL,158.77eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH(10mL*2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,7.8min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(88mg,0.22mmol,86.5%产率)。

(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物203)和(S)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物204)

[0624] 外消旋化合物N-[1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(85mg,0.21mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:50%-50%,min)。获得呈白色固体的化合物204(19.3mg,48.4umol,22.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.744min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O$计算的质量398.42m/z实测值399.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.62(m,2H),8.15(d,J=8.1Hz,1H),8.02-7.88(m,3H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.60(d,J=6.9Hz,1H),4.42-4.30(m,1H),4.01-3.87(m,3H),3.84-3.72(m,1H),3.05(sxt,J=8.2Hz,1H),1.14(d,J=

6.6Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物203(23.6mg,59.2umol,27.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.744min,针对$C_{23}H_{21}F_3N_2O$计算的质量398.42m/z实测值399.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.80(m,5H),7.72-7.63(m,4H),7.56(d,J=7.0Hz,1H),4.50-4.37(m,1H),3.72-3.52(m,4H),2.97(sxt,J=8.0Hz,1H),1.20(d,J=6.6Hz,3H)。

实施例174:(S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物205)和(R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物206)



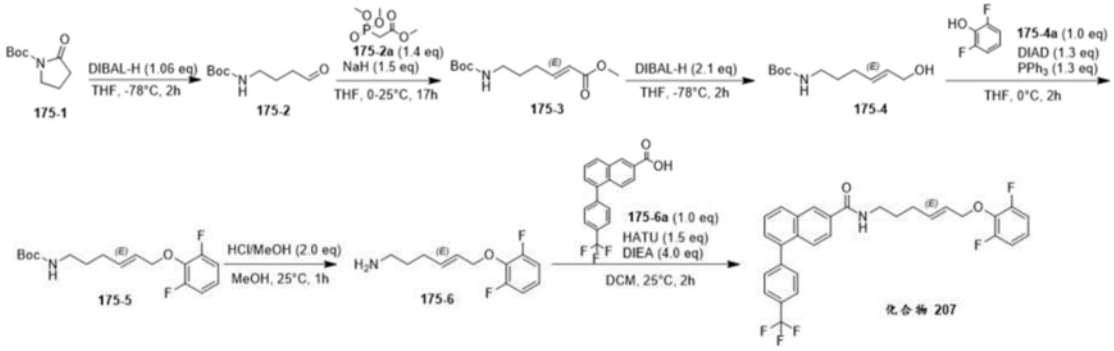
N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0625] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、1-(2-氯苯基)乙胺(59.0mg,0.37mmol,1.2eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(163.4mg,1.26mmol,0.22mL,4eq)在DCM(5mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(2-氯苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(106mg,0.22mmol,72.3%产率)。

(S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物205)和(R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物206)

[0626] 外消旋化合物N-[1-(2-氯苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(90mg,0.19mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[Neu-ETOH];B%:35%-35%,min)。获得呈白色固体的化合物205(40mg,87.2umol,44.0%产率)。LCMS(ESI):RT=1.089min,针对$C_{26}H_{19}ClF_3NO$计算的质量453.88m/z,实测值454.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.38(s,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.76(m,4H),7.64-7.57(m,3H),7.53-7.39(m,3H),7.28(d,J=1.5Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.32-7.21(m,1H),6.80(br d,J=7.5Hz,1H),5.65(t,J=7.2Hz,1H),1.68(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物206(30mg,65.4umol,33.0%产率)。LCMS(ESI):RT=1.082min,针对$C_{26}H_{19}ClF_3NO$计算的质量453.88m/z,实测值454.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.39(d,J=1.1Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.77(m,3H),7.64-7.58(m,3H),7.50(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),7.45(dd,J=1.8,7.5Hz,1H),7.40(dd,J=1.5,7.6Hz,1H),7.30-7.27(m,1H),7.25(dd,J=1.9,3.3Hz,1H),7.24-7.20(m,1H),6.84(br d,J=7.5Hz,1H),5.65(quin,J=7.1Hz,1H),1.67(d,J=6.9Hz,3H)。

实施例175:N-[(E)-6-(2,6-二氟苯氧基)己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物207)



N-(4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0627] 在-78℃下向化合物175-1(2g,10.8mmol,1.83mL,1eq)在THF(30mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,11.43mL,1.06eq)。将反应在-78℃下搅拌2hr。将反应用饱和酒石酸钾钠(30mL)猝灭,过滤并用EA(3*50mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈无色油状物的化合物175-2(2g,粗品),其直接用于下一步。

(E)-6-(叔丁氧羰基氨基)己-2-烯酸甲酯

[0628] 在0℃下向化合物175-2a(2.7g,14.9mmol,2.16mL,1.4eq)在THF(30mL)中的溶液中添加NaH(640.8mg,16.0mmol,60%,1.5eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。在0℃下向溶液中添加在THF(10mL)中的化合物175-2(2g,10.6mmol,1eq),并将反应在25℃下搅拌16hr。将反应用饱和NH_4Cl(10mL)猝灭,并用DCM(3*30mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:5),得到呈无色油状物的化合物175-3(1.2g,4.93mmol,46.2%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.95(td,J=6.8,15.7Hz,1H),5.90-5.78(m,1H),4.55(br s,1H),3.15(br d,J=5.5Hz,2H),2.29-2.20(m,2H),1.82(quin,J=7.1Hz,1H),1.71-1.64(m,2H),1.44(s,9H)。

N-[(E)-6-羟基己-4-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0629] 在-78℃下向化合物175-3(0.2g,0.82mmol,1eq)在DCM(4mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,1.73mL,2.1eq)。将反应在-78℃下搅拌2hr。将反应用饱和酒石酸钾钠(20mL)猝灭并过滤。用DCM(2*30mL)萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈无色油状物的化合物175-4(150mg,0.69mmol,84.8%产率),其直接用于下一步。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.68-5.54(m,2H),4.61-4.38(m,1H),4.10-3.96(m,2H),3.71-3.47(m,1H),3.07(br s,2H),2.10-1.98(m,2H),1.53(br s,2H),1.37(s,9H)。

N-[(E)-6-(2,6-二氟苯氧基)己-4-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[0630] 在0℃下向化合物175-4(50mg,0.23mmol,1eq)、175-4a(30.2mg,0.23mmol,1eq)和PPh_3(79.1mg,0.3mmol,1.3eq)在THF(0.5mL)中的溶液中添加DIAD(61.0mg,0.3mmol,58uL,1.3eq)。将反应在0℃下搅拌2hr。将反应用EA(10mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10-1:3),得到呈无色油状物的化合物175-5(25mg,52.7umol,22.7%产率)。

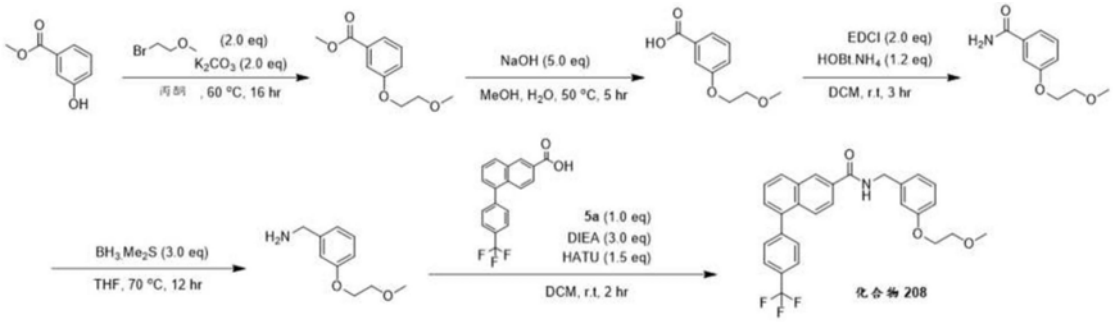
(E)-6-(2,6-二氟苯氧基)己-4-烯-1-胺

[0631] 向化合物175-5(25mg,52.6umol,1eq)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,26uL,2eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应浓缩,得到呈无色油状物的化合物175-6(21mg,49.3umol,93.7%产率,HCl),其直接用于下一步。

N-[(E)-6-(2,6-二氟苯氧基)己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0632] 向化合物175-6a(15.6mg,49.3umol,1eq)、HATU(28.1mg,74.0umol,1.5eq)和DIEA(25.5mg,0.19mmol,34uL,4eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加化合物175-6(21mg,49.3umol,1eq,HCl)。将反应在25℃下搅拌2hr。将反应用DCM(20mL)稀释并用H_2O(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:73%-93%,9.5min),得到呈白色固体的标题化合物(8.0mg,15.1umol,30.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.097min,针对$C_{30}H_{24}F_5NO_2$计算的质量525.17,m/z实测值526.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.82-7.74(m,3H),7.64-7.57(m,3H),7.51(d,J=7.0Hz,1H),6.99-6.82(m,3H),6.28(brs,1H),5.87-5.75(m,2H),4.61(d,J=5.3Hz,2H),3.56-3.46(m,2H),2.27-2.14(m,2H),1.84-1.74(m,2H)。

实施例176:N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物208)



3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯

[0633] 将3-羟基苯甲酸甲酯(1g,6.57mmol,1eq)、1-溴-2-甲氧基-乙烷(1.83g,13.15mmol,1.23mL,2eq)和K_2CO_3(1.82g,13.15mmol,2eq)在丙酮(10mL)中的混合物在60℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(70mL)稀释并用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10:1)。获得呈无色油状物的化合物3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯(1.2g,5.71mmol,86.8%产率)。

3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸

[0634] 向NaOH(1.14g,28.54mmol,5eq)在H_2O(5mL)中的溶液中添加3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯(1.2g,5.71mmol,1eq)。将THF中的混合物(10mL)在50℃下搅拌5hr。将反应冷却至25℃并用4M HCl调节至pH=1。将反应混合物用H_2O(70mL)稀释并用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)。获得呈白色固体的化合物3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸(850mg,4.33mmol,75.9%产率)。

3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰胺

[0635] 将3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸(480mg,2.45mmol,1eq)、EDCI(937.9mg,4.89mmol,0.73mL,2eq)在DCM(5mL)中的混合物在20℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-氧代苯并三唑铵(446.6mg,2.94mmol,1.2eq),并将混合物在20℃下再搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,

过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,乙酸乙酯:甲醇＝1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰胺(234mg,1.20mmol,49.0%产率)。

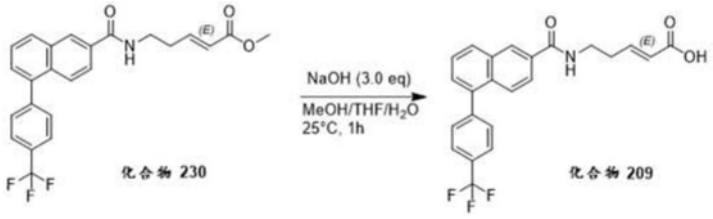
(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)甲胺

[0636] 将3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰胺(134mg,0.68mmol,1eq)和BH_3-Me_2S(10M,0.20mL,3eq)在THF(2mL)中的混合物在70℃下过滤12hr。通过在0℃下添加4M HCl 40mL猝灭反应混合物。将反应冷却至25℃,并用4M NaOH调节至pH＝11。然后将反应混合物用(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈无色油状物的化合物[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]甲胺(123mg,粗品)。

N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

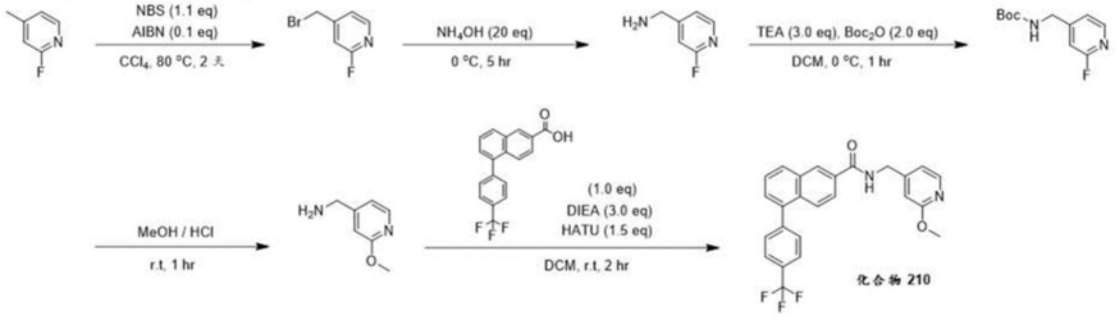
[0637] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(52.3mg,0.16mmol,1eq)、HATU(94.4mg,0.24mmol,1.5eq)和DIPEA(64.1mg,0.49mmol,86.5uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]甲胺(30mg,0.16mmol,1.0eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C_{18} 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(16.1mg,33.4umol,20.2%产率)。LCMS(ESI):RT＝1.033min,针对$C_{28}H_{24}F_3NO_3$计算的质量479.49m/z实测值480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.88(d,J＝8.3Hz,1H),7.80-7.76(m,1H),7.75-7.71(m,1H),7.69(d,J＝8.1Hz,2H),7.55-7.49(m,3H),7.42(d,J＝6.9Hz,1H),7.24-7.16(m,1H),6.89(br s,2H),6.81-6.76(m,1H),6.57(br s,1H),4.59(d,J＝5.4Hz,2H),4.08-3.97(m,2H),3.70-3.62(m,2H),3.36(s,3H)。

实施例177:(E)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸(化合物209)



[0638] 向化合物230(0.1g,0.23mmol,1eq)在MeOH(2mL)、THF(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加NaOH(28.0mg,0.7mmol,3eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应混合物浓缩。用2N HCl水溶液将残余物调节至pH 3-4,并用EA(2*15mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC纯化(EA,UV),得到呈黄色固体的标题化合物(20mg,47.9umol,20.4%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.919min,针对$C_{23}H_{18}F_3NO_3$计算的质量413.12m/z实测值414.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.18(br s,1H),8.79(br t,J＝5.6Hz,1H),8.54(s,1H),8.12(d,J＝8.3Hz,1H),7.92(br d,J＝8.3Hz,3H),7.81(d,J＝8.8Hz,1H),7.74(d,J＝8.0Hz,2H),7.69(t,J＝7.7Hz,1H),7.59(d,J＝6.5Hz,1H),6.92-6.77(m,1H),5.85(d,J＝15.6Hz,1H),3.46(q,J＝6.1Hz,2H),2.54-2.52(m,2H)。

实施例178:N-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物210)



4-(溴甲基)-2-氟吡啶

[0639] 将2-氟-4-甲基-吡啶(2g,18.00mmol,1eq)、NBS(3.52g,19.80mmol,1.1eq)和AIBN(295.5mg,1.80mmol,0.1eq)在CCl_4(20mL)中的混合物在80℃下搅拌48hr。将反应混合物用H_2O(60mL)稀释并用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10:1)。获得呈黄色油状物的化合物4-(溴甲基)-2-氟-吡啶(1.9g,10.00mmol,55.5%产率)并用于下一步而无需进一步纯化。

(2-氟吡啶-4-基)甲胺

[0640] 将4-(溴甲基)-2-氟-吡啶(862mg,4.54mmol,1eq)和$NH_3.H_2O$(11.36g,90.73mmol,12.48mL,28%溶液,20eq)的混合物在0℃下搅拌5hr。获得呈黄色油状物的化合物(2-氟-4-吡啶基)甲胺(527mg,4.18mmol,92.1%产率)并用于下一步而无需进一步纯化。

((2-氟吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0641] 将(2-氟-4-吡啶基)甲胺(527mg,4.18mmol,1eq)、TEA(1.27g,12.53mmol,1.74mL,3eq)和Boc_2O(1.82g,8.36mmol,1.92mL,2eq)在DCM(5mL)中的混合物在0℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10:1)。获得呈黄色油状物的化合物N-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,88.4umol,2.1%产率)。

(2-甲氧基吡啶-4-基)甲胺

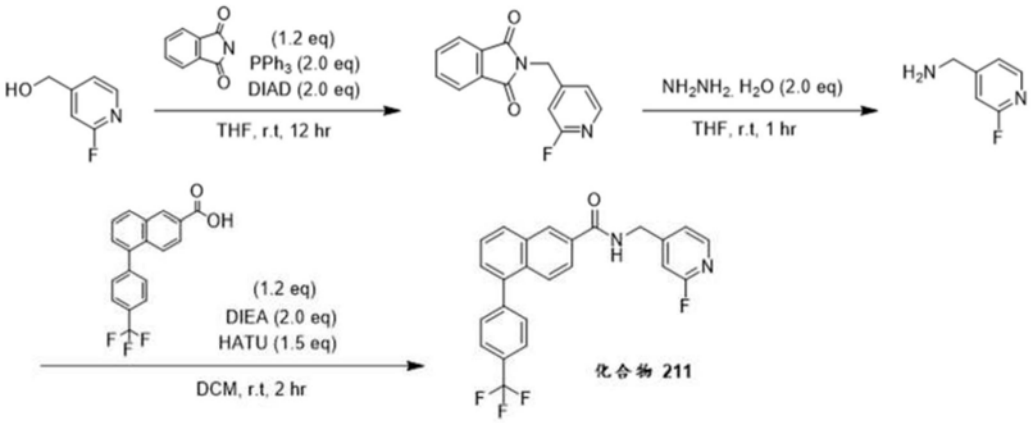
[0642] 将N-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,88.4umol,1eq)在MeOH/HCl(4M,0.44mL,20eq)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物过滤并真空浓缩。获得呈黄色油状物的化合物(2-甲氧基-4-吡啶基)甲胺(12mg,68.7umol,77.7%产率,HCl)。

N-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0643] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(10.8mg,34.3umol,1eq)、HATU(19.6mg,51.5umol,1.5eq)和DIPEA(13.3mg,0.10mmol,17.9uL,3eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加(2-甲氧基-4-吡啶基)甲胺(6mg,34.3umol,1eq,HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,11.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(5.2mg,10.8umol,31.6%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.953min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量436.43m/z实测值437.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.56(s,1H),8.19-8.06(m,2H),7.97-7.88(m,2H),7.86(br d,J=8.0Hz,

2H),7.74-7.66(m,3H),7.60(d,J=7.0Hz,1H),7.16(d,J=5.6Hz,1H),7.06(s,1H),4.71(s,2H),4.01(s,3H)。

实施例179:N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物211)



2-((2-氟吡啶-4-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0644] 在0℃和N_2下将DIAD(318.1mg,1.57mmol,0.30mL,2eq)逐滴加入异吲哚啉-1,3-二酮(138.8mg,0.94mmol,1.2eq)、(2-氟-4-吡啶基)甲醇(100mg,0.78mmol,1eq)和PPh_3(412.6mg,1.57mmol,2eq)在THF(2mL)中的溶液中。将所得溶液在20℃下搅拌12hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10:1)。获得呈白色固体的化合物2-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.75mmol,96.2%产率)。

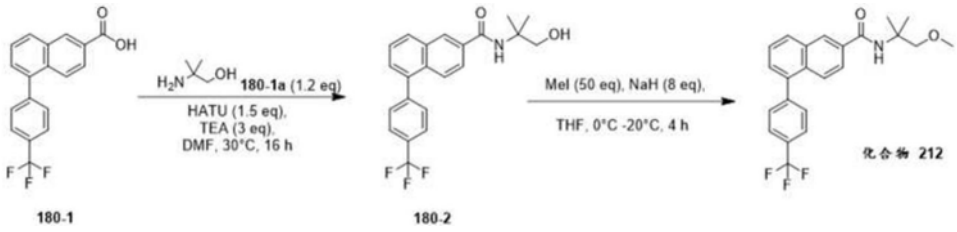
(2-氟吡啶-4-基)甲胺

[0645] 将2-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]异吲哚啉-1,3-二酮(140mg,0.54mmol,1eq)和水合肼(54.7mg,1.09mmol,53.1uL,2eq)在THF(2mL)中的混合物在20℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。获得呈白色固体的化合物(2-氟-4-吡啶基)甲胺(68mg,0.53mmol,98.6%产率)。

N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0646] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(142.0mg,0.44mmol,1eq)、HATU(256.2mg,0.67mmol,1.5eq)和DIPEA(116.1mg,0.89mmol,0.15mL,2eq)在DCM(3mL)中的混合物在20℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加(2-氟-4-吡啶基)甲胺(68mg,0.53mmol,1.2eq),并将混合物在20℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,11.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(3.5mg,7.5umol,1.6%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.988min,针对$C_{24}H_{16}F_4N_2O$计算的质量424.39m/z实测值425.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.13(d,J=5.0Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.78-7.74(m,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.52(m,3H),7.49-7.45(m,1H),7.13(br d,J=5.0Hz,1H),6.87(s,1H),6.71(br s,1H),4.70(d,J=6.0Hz,2H)。

实施例180:N-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物212)



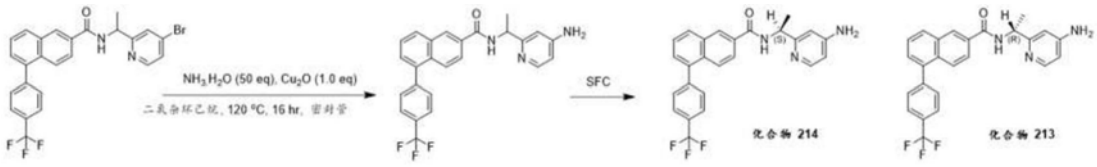
N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0647] 向180-1(45mg,0.14mmol,1eq)和HATU(81.2mg,0.21mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加180-1a(15.2mg,0.17mmol,16uL,1.2eq)和TEA(43.2mg,0.43mmol,59uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,其通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash® Silica Flash Column,0～40%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,20mL/min),得到呈白色固体的180-2(260mg,1.79mmol,46.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.977min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.14,m/z实测值388.0$[M+H]^+$;

N-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0648] 向180-2(18mg,46umol,1eq)和磺甲烷(329.8mg,2.32mmol,0.14mL,50eq)在THF(1mL)中的0℃溶液中添加NaH(14.9mg,0.37mmol,60%,8eq)。将混合物在20℃下搅拌4h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。将反应混合物与ES10388-115-P1合并。将反应用水(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8.5min),得到呈白色固体的标题化合物(10mg,24umol,52.5%产率)。LCMS(ESI):RT=1.012min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO_2$计算的质量401.16,m/z实测值402.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=1.6Hz,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.82(m,1H),7.79-7.75(m,3H),7.62-7.58(m,3H),7.49(dd,J=1.2,7.1Hz,1H),6.51(s,1H),3.50(s,2H),3.45(s,3H),1.53(s,6H)。

实施例181:(R)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物213)和(S)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物214)



N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

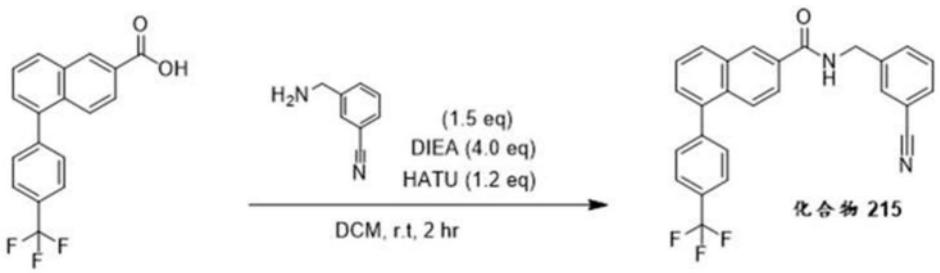
[0649] 向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(200mg,0.40mmol,1eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加$NH_3.H_2O$(2.73g,23.37mmol,3mL,30%溶液,58.34eq)和Cu_2O(57.3mg,0.40mmol,40.9uL,1eq)。将混合物在密封管中在120℃下搅拌16hr。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗

涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱：Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%，7.8min)。获得呈白色固体的N-[1-(4-氨基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(82mg,0.18mmol,47.0%产率)。

(R)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物213)和(S)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物214)

[0650] 外消旋化合物N-[1-(4-氨基-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(82mg,0.18mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物214(32.4mg,74.4umol,39.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.791min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.44m/z实测值436.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(br d,J=7.4Hz,1H),8.66(s,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),8.02-7.88(m,4H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.59(d,J=7.1Hz,1H),6.52(s,1H),6.34(br d,J=5.5Hz,1H),6.00(br s,2H),5.10-4.98(m,1H),1.49(br d,J=6.8Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物213(30.7mg,70.5umol,37.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.793min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.44m/z实测值436.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(br d,J=7.9Hz,1H),8.67(s,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),8.04-7.89(m,4H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.60(d,J=7.3Hz,1H),6.53(s,1H),6.35(br d,J=5.3Hz,1H),5.98(s,2H),5.11-5.00(m,1H),1.49(br d,J=6.9Hz,3H)。

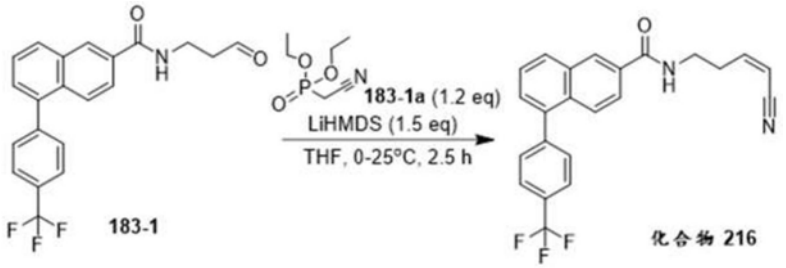
实施例182:N-(3-氰基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物215)



[0651] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)和HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIPEA(81.7mg,0.63mmol,0.11mL,4eq)。添加后，将混合物在25℃下搅拌0.5hr，然后添加3-(氨基甲基)苄腈(31.3mg,0.23mmol,1.5eq)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。向反应混合物中添加H_2O(20mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:60%-90%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(41.7mg,96.8umol,61.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.911min,针对$C_{26}H_{17}F_3N_2O$计算的质量430.42m/z实测值431.4$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.34(t,J=5.9Hz,1H),8.62(d,J=1.8Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.98(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,2H),7.86-7.78(m,2H),7.77-7.68(m,5H),7.63-7.54(m,2H),4.59(d,J=6.0Hz,2H)。

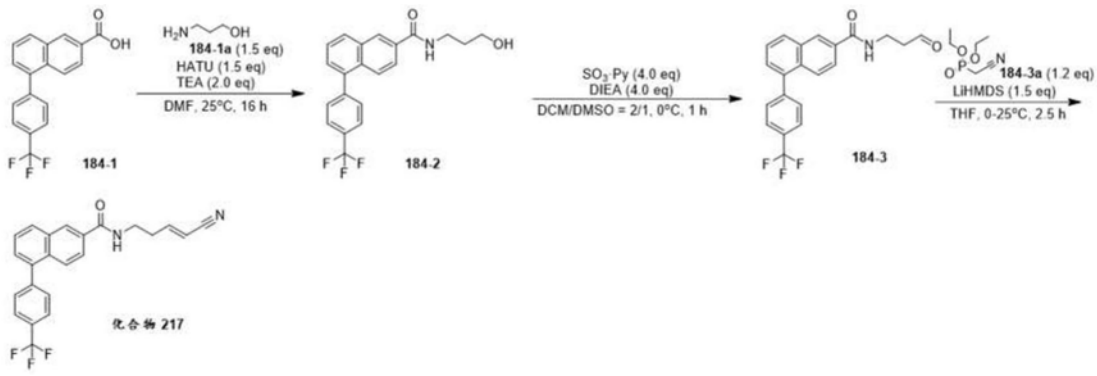
实施例183:N-[(Z)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化

合物216)



[0652] 在0℃下向LHMDS(1M,1.0mL,1.5eq)在THF(3mL)中的混合物中添加化合物183-1a(143.1mg,0.81mmol,0.13mL,1.2eq),并搅拌30min。然后将在THF(3mL)中的化合物183-1(250mg,0.67mmol,1eq)添加到混合物中,并在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(4mL)猝灭,用EA(5mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化。然后将产物通过SFC纯化(柱:Phenomenex-Amylose-1(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:35%-35%,min)。获得化合物217(68.81mg,0.17mmol,25.9%产率)。获得化合物216(27.0mg,67umol,10.0%产率)。化合物216LCMS(ESI):RT=0.858min,针对$C_{23}H_{17}F_3N_2O$计算的质量394.13m/z实测值394.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=1.5Hz,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.86(m,1H),7.78(d,J=8.5Hz,3H),7.68-7.59(m,3H),7.52(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),6.65(td,J=7.7,11.0Hz,1H),6.43(br t,J=5.5Hz,1H),5.46(d,J=10.8Hz,1H),3.75(q,J=6.4Hz,2H),2.90-2.75(m,2H)。

实施例184:N-[(E)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物217)



N-(3-羟基丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺;

[0653] 向化合物184-1(400mg,1.26mmol,1eq)在DMF(6mL)中的溶液中添加HATU(721.3mg,1.90mmol,1.5eq)、化合物184-1a(142.5mg,1.90mmol,0.15mL,1.5eq)和TEA(255.9mg,2.53mmol,0.35mL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(20mL)猝灭,用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(10mL)和盐水(10mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物直接用于下一步。LCMS证实获得呈白色固体的化合物184-2(430mg,0.97mmol,76.5%产率)。

N-(3-氧代丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

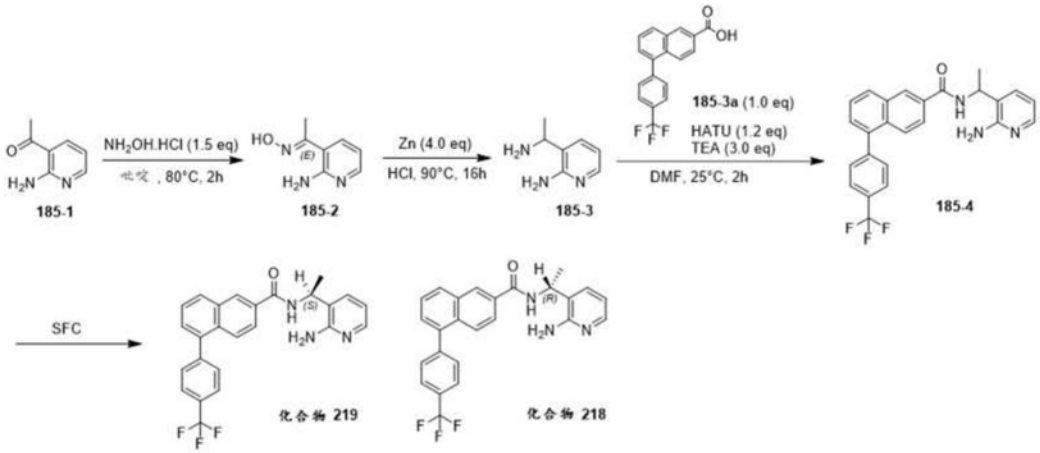
[0654] 向化合物184-2(380mg,1.02mmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加DMSO(2.5mL),DIEA(526.1mg,4.07mmol,0.71mL,4eq)和SO_3.Py(647.9mg,4.07mmol,4eq)。将混合物在0℃

下搅拌1hr。将反应混合物真空浓缩。残余物用H_2O(20mL)稀释，用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(10mL*3)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。HNMR证实获得呈白色固体的化合物184-3(300mg，0.81mmol，79.3％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.90(s，1H)，8.34(d，J＝1.5Hz，1H)，7.99(d，J＝8.3Hz，1H)，7.90-7.84(m，1H)，7.82-7.74(m，3H)，7.65-7.58(m，3H)，7.51(dd，J＝1.1，7.2Hz，1H)，6.85(br s，1H)，3.83(q，J＝6.0Hz，2H)，2.98-2.88(m，2H)。

N-[(E)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0655] 在0℃下向LHMDS(1M，1.0mL，1.5eq)在THF(3mL)中的混合物中添加化合物184-3a(143.1mg，0.81mmol，0.13mL，1.2eq)，并搅拌30min。然后在25℃下向混合物中添加在THF(3mL)中的化合物184-3(250mg，0.67mmol，1eq)并搅拌2hr。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(4mL)猝灭，用EA(5mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化。然后将产物通过SFC纯化(柱：Phenomenex-Amylose-1(250mm*30mm，5um)；流动相：[0.1％NH_3H_2O ETOH]；B％：35％-35％，min)。获得化合物217(68.81mg，0.17mmol，25.9％产率)。获得化合物216(27.0mg，67umol，10.0％产率)。化合物217LCMS(ESI)：RT＝0.858min，针对$C_{23}H_{17}F_3N_2O$计算的质量394.13m/z实测值394.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.36(d，J＝1.8Hz，1H)，7.99(d，J＝8.3Hz，1H)，7.88(d，J＝9.0Hz，1H)，7.83-7.73(m，3H)，7.69-7.58(m，3H)，7.52(dd，J＝1.0，7.0Hz，1H)，6.77(td，J＝7.2，16.3Hz，1H)，6.46(br t，J＝5.5Hz，1H)，5.47(td，J＝1.3，16.4Hz，1H)，3.67(q，J＝6.5Hz，2H)，2.65(dq，J＝1.4，6.8Hz，2H)。

实施例185：(R)-N-[1-(2-氨基-3-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物218)和(S)-N-(1-(2-氨基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物219)



1-(2-氨基-3-吡啶基)乙酮肟

[0656] 向化合物185-1(0.3g，2.2mmol，1eq)在吡啶(Py)(6mL)中的溶液中添加$NH_2OH.HCl$(229.6mg，3.3mmol，1.5eq)。将反应在80℃下加热2hr。将反应浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE＝1:1)，得到呈白色固体的化合物185-2(150mg，0.99mmol，45％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ13.23(br s，1H)，8.00(dd，J＝1.5，5.0Hz，1H)，7.72(dd，J＝1.8，7.8Hz，1H)，6.80(br s，2H)，6.72(dd，J＝5.1，7.7Hz，1H)，2.38(s，3H)。

3-(1-氨基乙基)吡啶-2-胺

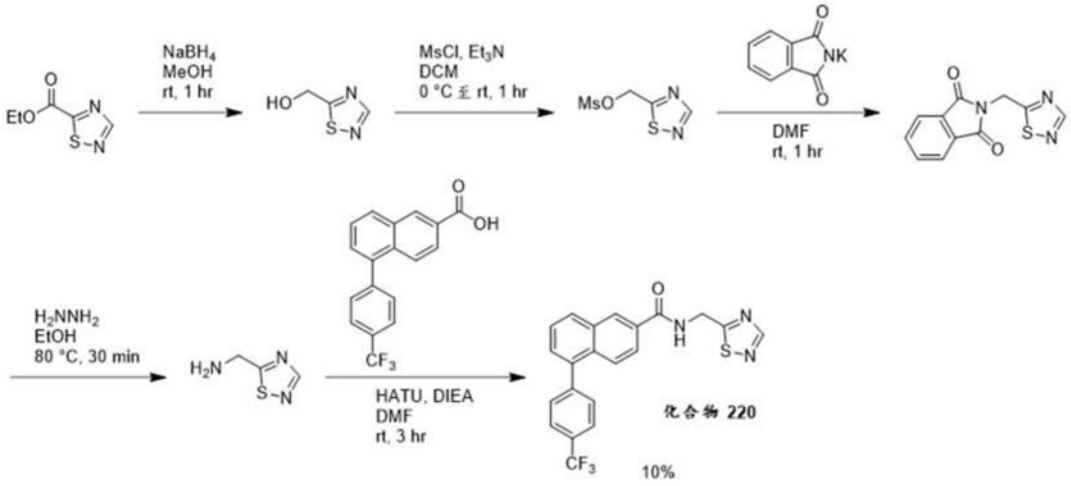
[0657] 在剧烈搅拌下向化合物185-2(0.15g,0.99mmol,1eq)和Zn(259.5mg,3.97mmol,4eq)的混合物中缓慢添加HCl(3mL)。将混合物在90℃下加热16小时。将反应用2N NaOH水溶液调节至pH 9-10并用EA(2*10mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物185-3(100mg,粗品),其作为黄色固体直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76(d,J=4.6Hz,1H),7.58(br s,2H),7.33(br d,J=7.3Hz,1H),6.53-6.44(m,1H),6.01(s,2H),4.00-3.90(m,1H),1.22(d,J=6.4Hz,3H)。N-[1-(2-氨基-3-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0658] 向化合物185-3a(0.15g,0.47mmol,1eq)、HATU(216.4mg,0.56mmol,1.2eq)和化合物185-3(78mg,0.56mmol,1.2eq)在DMF(4mL)中的溶液中添加TEA(143.9mg,1.42mmol,0.19mL,3eq)。将反应在25℃下搅拌2hr。将反应用EA(30mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:51%-81%,9.2min),得到呈白色固体的化合物185-4(50mg,0.11mmol,23%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(d,J=1.5Hz,1H),8.04(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.84(m,1H),7.80-7.73(m,3H),7.64-7.57(m,3H),7.56-7.50(m,2H),6.68(dd,J=5.0,7.5Hz,1H),6.35(br d,J=9.0Hz,1H),5.55-5.44(m,1H),5.29(s,2H),1.72(d,J=6.8Hz,3H)。

(R)-N-[1-(2-氨基-3-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物218)和(S)-N-(1-(2-氨基吡啶-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物219)

[0659] 化合物185-4(40mg,91umol,1eq)通过SFC分离(柱:YMC CHIRAL Amylose-C(250mm*30mm,10um;流动相:[0.1%NH3H2OETOH];B%:40%-40%,min),得到呈白色固体的化合物219(5.5mg,12umol,13.7%产率)和呈白色固体的化合物218(7.3mg,16umol,18.1%产率)。化合物218LCMS(ESI):RT=0.869min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.16m/z实测值436.1$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.02-7.92(m,2H),7.90-7.84(m,1H),7.78(br d,J=8.3Hz,3H),7.67-7.56(m,4H),7.52(br d,J=7.0Hz,1H),6.68(br t,J=6.0Hz,1H),6.53(br s,1H),5.69(br s,2H),5.54-5.43(m,1H),1.73(br d,J=6.6Hz,3H)。化合物219LCMS(ESI):RT=0.870min,针对$C_{25}H_{20}F_3N_3O$计算的质量435.16m/z实测值436.0$[M+H]^+$,^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.02-7.92(m,2H),7.90-7.84(m,1H),7.78(br d,J=8.3Hz,3H),7.67-7.56(m,4H),7.52(br d,J=7.0Hz,1H),6.68(br t,J=6.0Hz,1H),6.53(br s,1H),5.69(br s,2H),5.54-5.43(m,1H),1.73(br d,J=6.6Hz,3H)。

实施例186:N-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物220)



(1,2,4-噻二唑-5-基)甲醇

[0660] 将1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(按照WO2015130957中的程序制备)(183mg,1.2mmol,1当量)溶解在MeOH(13mL)中。小心添加$NaBH_4$(81mg,2mmol,1.7当量),并在室温下搅拌1hr。完成后,将反应混合物在0℃下用3mL H_2O猝灭。将混合物浓缩,并重新溶解于EtOAc和H_2O的混合物中。水层用EtOAc洗涤,合并的有机层用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=117。(1,2,4-噻二唑-5-基)甲基甲磺酸酯

[0661] 将(1,2,4-噻二唑-5-基)甲醇(139mg,1当量)溶解在DCM(3.5mL)中,并在0℃下添加MsCl(112μL,1.2当量)。缓慢添加Et_3N(251μL,1.5当量),使混合物升温至室温,并再搅拌1hr。完成后,将混合物用DCM稀释,并用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=195。

2-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0662] 将(1,2,4-噻二唑-5-基)甲基甲磺酸酯(300mg,1.5mmol,1当量)、1,3-二氧代异吲哚啉-2-钾盐(344mg,1.9mmol,1.2当量)和DMF(3mL)在室温下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl、H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=246。

(1,2,4-噻二唑-5-基)甲胺

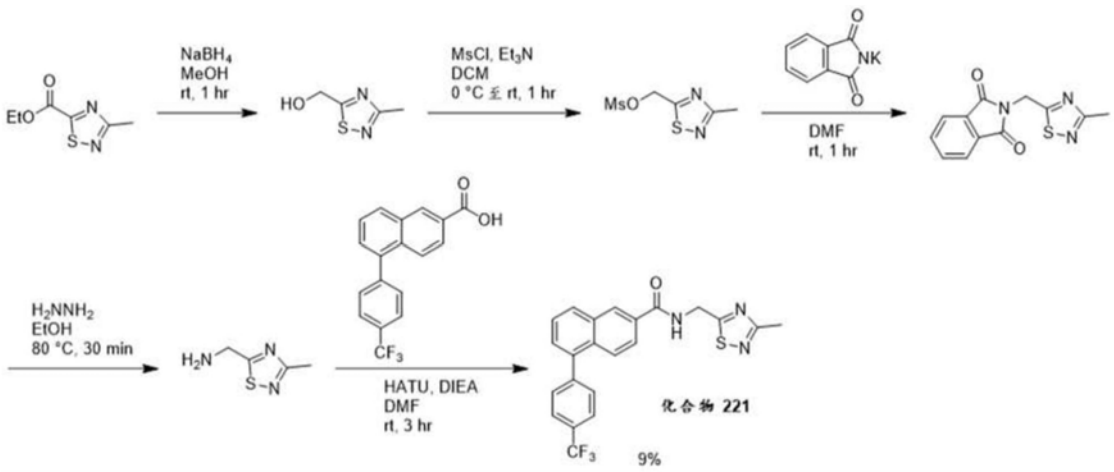
[0663] 将2-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(370mg,1.5mmol,1当量)和EtOH(3.3mL)在室温下搅拌。添加H_2NNH_2(138μL,2.7mmol,1.8当量),并将混合物在80℃下搅拌30min。完成后,混合物用DCM稀释,并用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=116。

N-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0664] 将(1,2,4-噻二唑-5-基)甲胺(70mg,0.6mmol,1当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(212mg,0.7mmol,1.2当量)、HATU(347mg,0.9mmol,1.5当量)、DIEA(0.53mL,3mmol,5当量)和DMF(1mL)在室温下搅拌1hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到所需酰胺产物,无色固体(26mg,10%)。LCMS[M+H]$^+$=414。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δppm 4.97(d,J=5.50Hz,2H)7.62-7.65(m,1H)7.72-7.78(m,3H)7.87(d,J=9.17Hz,1H)7.93(d,J=8.07Hz,2H)7.99(dd,J=8.80,1.83Hz,1H)8.17(d,J=8.07Hz,1H)8.64-8.67(m,1H)8.85(s,1H)9.78(t,J=5.50Hz,1H)。

实施例187:N-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-

萘甲酰胺(化合物221)



(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲醇

[0665] 将3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(按照WO2008023157中的程序制备)(199mg,1.2mmol,1当量)溶解在MeOH(13mL)中。小心添加$NaBH_4$(75mg,2mmol,1.7当量),并在室温下再搅拌1hr。完成后,将反应混合物在0℃下用3mL H_2O猝灭。将混合物浓缩并重新溶解于EtOAc和H_2O的混合物中。水层用EtOAc洗涤,合并的有机层用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=131。

(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基甲磺酸酯

[0666] 将(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲醇(199mg,1当量)溶解在DCM(5mL)中,并在0℃下添加MsCl(143μL,1.2当量)。缓慢添加Et_3N(320μL,1.5当量),将使混合物升温至室温,并再搅拌1hr。完成后,将混合物用DCM稀释,并用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=209。

2-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0667] 将(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基甲磺酸酯(100mg,0.5mmol,1当量)、1,3-二氧代异吲哚啉-2-钾盐(107mg,0.6mmol,1.2当量)和DMF(1.5mL)在室温下搅拌1hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl、H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=260。

(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲胺

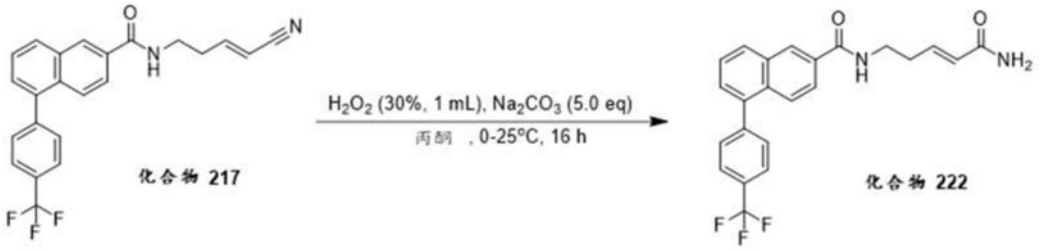
[0668] 将2-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.38mmol,1当量)和EtOH(0.8mL)在室温下搅拌。添加H_2NNH_2(34μL,0.69mmol,1.8当量),并将混合物在80℃下搅拌30min。完成后,将混合物用DCM稀释,并用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。粗物质用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=130。

N-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0669] 将(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲胺(70mg,0.54mmol,1当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(187mg,0.65mmol,1.2当量)、HATU(309mg,0.81mmol,1.5当量)、DIEA(0.3mL,1.6mmol,3当量)和DMF(1mL)在室温下搅拌1hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到所需酰胺产物,无色固体(20mg,9%)。LCMS[M+H]$^+$=428。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δppm 2.59(s,3H)4.91(d,J=5.87Hz,2H)7.64(dd,J=6.97,1.10Hz,1H)7.72-7.78(m,3H)7.87(d,J=8.80Hz,1H)7.94(d,J=

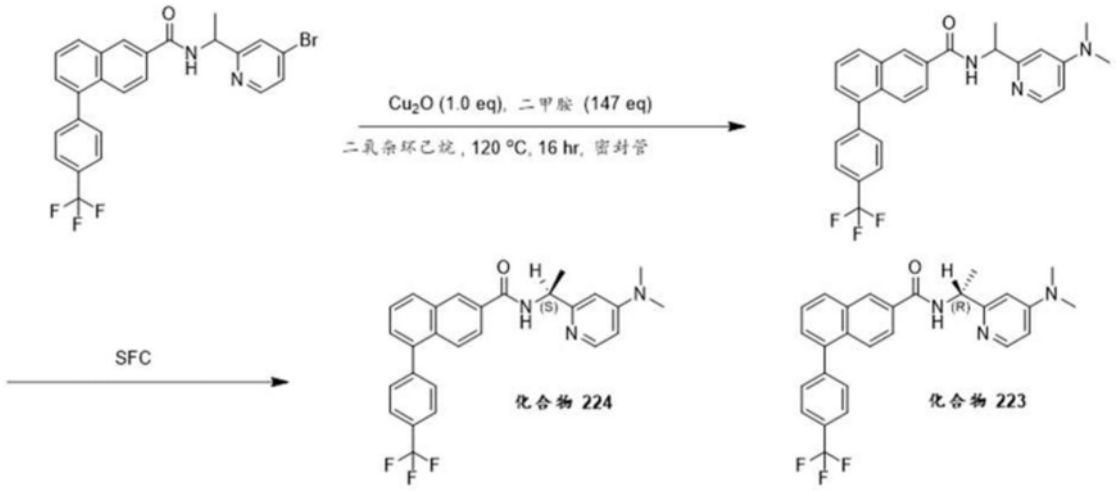
8.07Hz,2H)7.99(dd,J＝9.17,1.83Hz,1H)8.17(d,J＝8.44Hz,1H)8.65(d,J＝1.47Hz,1H)9.74(t,J＝5.87Hz,1H)。

实施例188:N-[(E)-5-氨基-5-氧代-戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物222)



[0670] 在0℃下向化合物217(20mg,50umol,1eq)在丙酮(1mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(26.8mg,0.25mmol,5eq)和H_2O_2(1.18g,10.41mmol,1mL,30%溶液,205eq)。然后将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(5mL)猝灭,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:49%-49%,8.5min)。LCMS和HNMR证实获得呈白色固体的标题化合物(4.5mg,11umol,21.5%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.785min,针对$C_{23}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量412.14m/z实测值413.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J＝1.3Hz,1H),7.99(d,J＝8.0Hz,1H),7.87(d,J＝8.8Hz,1H),7.82-7.74(m,3H),7.65-7.58(m,3H),7.52(d,J＝7.0Hz,1H),6.98-6.86(m,1H),6.51-6.42(m,1H),5.97(d,J＝15.6Hz,1H),5.69-5.15(m,2H),3.69(q,J＝6.4Hz,2H),2.71-2.52(m,2H)。

实施例189:(R)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物223)和(S)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物224)



N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

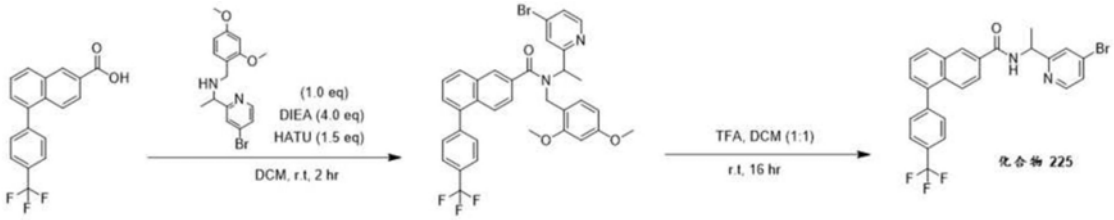
[0671] 向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(200mg,0.40mmol,1eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加Me_2NH(2.67g,59.22mmol,3mL,147.8eq)和Cu_2O(57.3mg,0.40mmol,40.9uL,1eq)。将混合物在密封管中在120℃下搅拌16hr。向混合物中添加H_2O(10mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,

用无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(4g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～100%)。获得呈黄色油状物的化合物N-[1-[4-(二甲基氨基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(136mg,0.29mmol,72.5%产率)。

(R)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物223)和(S)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物224)

[0672] 外消旋化合物N-[1-[4-(二甲基氨基)-2-吡啶基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(95mg,0.20mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物223(33.6mg,72.4umol,35.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.807min,针对$C_{27}H_{24}F_3N_3O$计算的质量463.49m/z,实测值464.2$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=7.8Hz,1H),8.61(d,J=1.5Hz,1H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),8.07(d,J=6.0Hz,1H),7.98-7.87(m,3H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.65(m,3H),7.58(dd,J=1.1,7.2Hz,1H),6.68(d,J=2.5Hz,1H),6.49(dd,J=2.6,5.9Hz,1H),5.13(quin,J=7.2Hz,1H),2.93(s,6H),1.49(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物224(30.3mg,65.3umol,31.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.812min,针对$C_{27}H_{24}F_3N_3O$计算的质量463.49m/z,实测值464.2$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=7.8Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),8.08(d,J=5.8Hz,1H),7.99-7.89(m,3H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.65(m,3H),7.59(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),6.69(d,J=2.5Hz,1H),6.50(dd,J=2.6,5.9Hz,1H),5.18-5.11(m,1H),2.94(s,6H),1.50(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例190:N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物225)



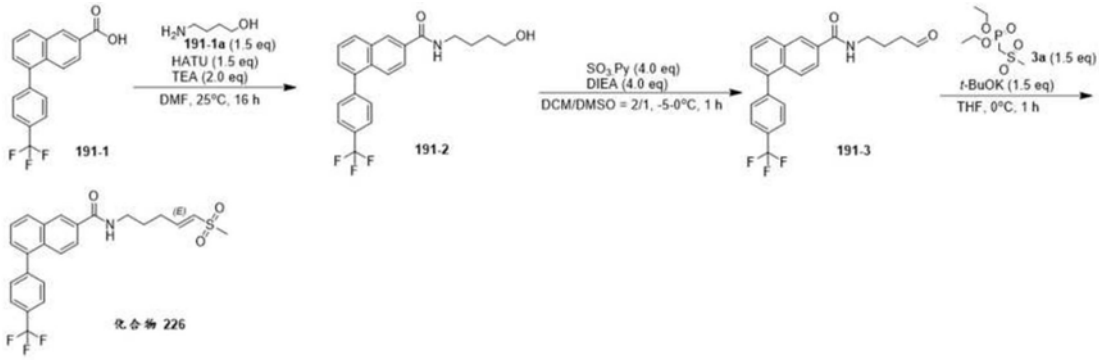
N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0673] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(1g,3.16mmol,1eq)和HATU(1.80g,4.74mmol,1.5eq)在DCM(20mL)中的溶液中添加DIPEA(1.63g,12.65mmol,2.20mL,4eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加-(4-溴-2-吡啶基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(1.48g,3.16mmol,1eq)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。然后向混合物中添加H_2O(30mL)并用EA(40mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(40g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～40%),得到呈黄色油状物的N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(1.96g,2.99mmol,94.4%产率)。

N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0674] 向N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(1.96g,3.02mmol,1eq)在DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(38.50g,337.65mmol,25.00mL,111.89eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。用NaOH水溶液(4M)将混合物中和至pH=9～10。用EA(30mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(20g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0～60%),得到呈黄色固体的N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(1.19g,2.36mmol,78.18%产率)。将化合物N-[1-(4-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(60mg,0.11mmol,1eq)通过急骤硅胶色谱法再次纯化(12g SepaFlash® Silica Flash Column,EA/PE:0-50%)。获得呈黄色固体的标题化合物(55mg,0.11mmol,92.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.912min,针对$C_{25}H_{18}BrF_3N_2O$计算的质量499.32m/z,实测值501.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=7.8Hz,1H),8.66(d,J=1.5Hz,1H),8.44(d,J=5.3Hz,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),7.98(dd,J=1.8,9.0Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,2H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.78-7.67(m,4H),7.64-7.53(m,2H),5.24(quin,J=7.2Hz,1H),1.55(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例191:N-[(E)-5-甲基磺酰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物226)



N-(4-羟基丁基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0675] 向化合物191-1(300mg,0.95mmol,1eq)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(541.0mg,1.42mmol,1.5eq)、化合物191-1a(126.8mg,1.42mmol,0.13mL,1.5eq)和TEA(191.9mg,1.90mmol,0.26mL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(20mL)猝灭,用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(10mL)和盐水(10mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物直接用于下一步。LCMS证实获得呈白色固体的化合物191-2(360mg,0.75mmol,79.3%产率)。

N-(4-氧代丁基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

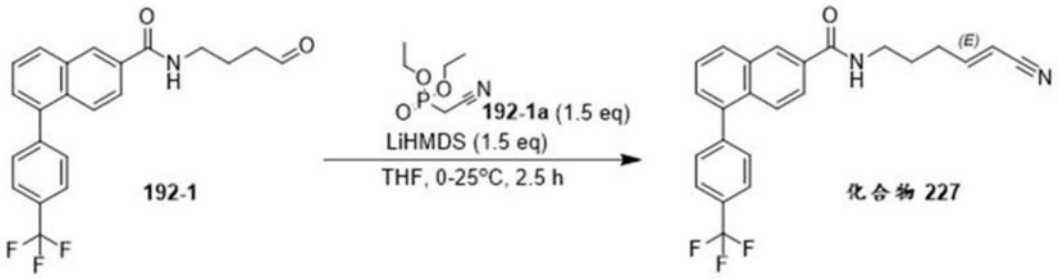
[0676] 在0℃下向化合物191-2(310mg,0.80mmol,1eq)在DCM(5mL)和DMSO(2.5mL)中的溶液中添加DIEA(413.6mg,3.20mmol,0.56mL,4eq)和SO_3.Py(509.4mg,3.20mmol,4eq)。然后将混合物在0℃下搅拌1hr。将反应混合物真空浓缩。残余物用H_2O(20mL)稀释,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(10mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。HNMR证实获得呈白色固体的化合物191-3(230mg,0.42mmol,52.2%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.86(s,1H),8.39(d,J=1.5Hz,1H),8.00

(d,J＝8.0Hz,1H),7.90-7.86(m,1H),7.78(d,J＝8.0Hz,3H),7.63-7.60(m,3H),7.52-7.49(m,1H),6.67(br s,1H),3.57(q,J＝6.5Hz,2H),2.68(t,J＝6.5Hz,2H),2.03(q,J＝6.7Hz,2H)。

N-[(E)-5-甲基磺酰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0677] 在0℃下向化合物191-3a(44.8mg,0.19mmol,1.5eq)在THF(1mL)中的溶液中添加t-BuOK(21.8mg,0.19mmol,1.5eq)。然后向混合物中添加在THF(1mL)中的化合物191-3(50mg,0.13mmol,1eq),并在0℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(5mL)猝灭,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:63%-63%,8min)。获得呈白色固体的标题化合物(15.8mg,34umol,26.4%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.878min,针对$C_{24}H_{22}F_3NO_3S$计算的质量461.13m/z实测值462.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41-8.32(m,1H),8.00(d,J＝8.3Hz,1H),7.93-7.85(m,1H),7.78(d,J＝7.8Hz,3H),7.67-7.58(m,3H),7.52(dd,J＝1.0,7.0Hz,1H),7.05-6.95(m,1H),6.48(d,J＝15.3Hz,1H),6.40(br t,J＝5.5Hz,1H),3.58(q,J＝6.6Hz,2H),2.94(s,3H),2.43(q,J＝6.9Hz,2H),1.90(quin,J＝7.2Hz,2H)。

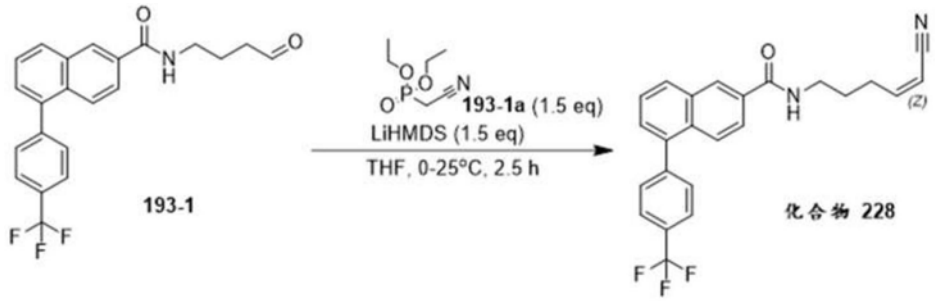
实施例192:N-[(E)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物227)



N-[(E)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0678] 在0℃下向化合物192-1a(34.4mg,0.19mmol,31uL,1.5eq)在THF(1mL)中的溶液中添加LHMDS(1M,0.19mL,1.5eq),并在0℃下搅拌30min。然后向混合物中添加在THF(1mL)中的化合物192-1(50mg,0.13mmol,1eq),并在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用NH_4Cl(5mL)猝灭,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化。粗产物通过手性SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)。获得呈黄色固体的标题化合物(14.9mg,36umol,27.8%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.875min,针对$C_{24}H_{19}F_3N_2O$计算的质量408.14m/z实测值409.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(br d,J＝8.1Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.79(br d,J＝6.5Hz,3H),7.68-7.58(m,3H),7.52(d,J＝7.0Hz,1H),6.91-6.67(m,1H),6.38(br s,1H),5.44(br d,J＝16.5Hz,1H),3.57(q,J＝6.4Hz,2H),2.38(q,J＝7.2Hz,2H),1.90-1.83(m,2H)。

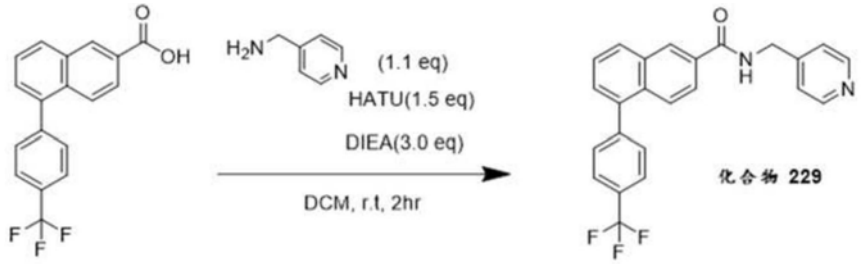
实施例193:N-[(Z)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物228)



N-[(Z)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

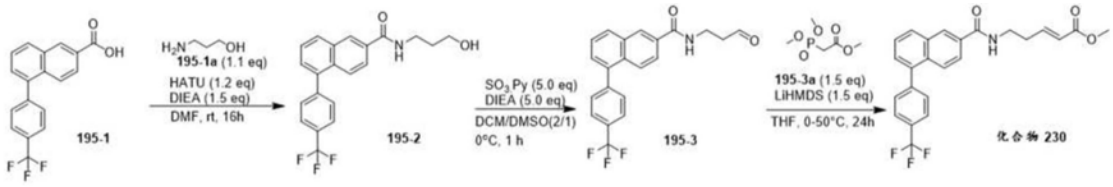
[0679] 在0℃下向化合物193-1a(34.4mg,0.19mmol,31uL,1.5eq)在THF(1mL)中的溶液中添加LHMDS(1M,0.19mL,1.5eq),并在0℃下搅拌30min。然后向混合物中添加在THF(1mL)中的化合物193-1(50mg,0.13mmol,1eq),并在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用NH_4Cl(5mL)猝灭,用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化。粗产物通过手性SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)。获得呈黄色固体的标题化合物(7.20mg,17umol,13.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.875min,针对$C_{24}H_{19}F_3N_2O$计算的质量408.14m/z实测值409.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42-8.42(m,1H),8.41(s,1H),8.00(br d,J=8.1Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.84-7.76(m,3H),7.61(br d,J=7.8Hz,3H),7.51(br d,J=6.9Hz,1H),6.67-6.50(m,2H),5.43(br d,J=10.8Hz,1H),3.58(q,J=6.2Hz,2H),2.59(q,J=7.3Hz,2H),1.95-1.88(m,2H)。

实施例194:N-(吡啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物229)



[0680] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(61.3mg,0.47mmol,82uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加4-吡啶基甲胺(18.8mg,0.17mmol,17uL,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)。获得呈白色固体的标题化合物(21.0mg,51.2umol,32.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.842min,针对$C_{24}H_{17}F_3N_2O$计算的质量406.40m/z实测值407.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58-8.49(m,3H),8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.84(m,1H),7.97-7.83(m,3H),7.73-7.66(m,3H),7.60(dd,J=0.9,7.1Hz,1H),7.47(d,J=6.0Hz,2H),4.71(s,2H)。

实施例195:(E)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸甲酯(化合物230)



N-(3-羟基丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

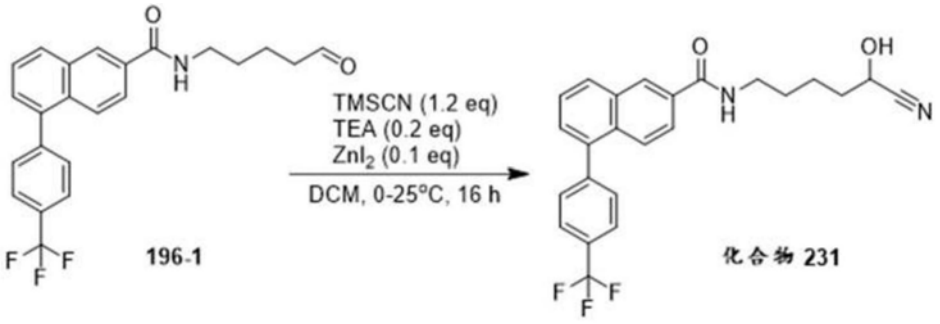
[0681] 向化合物195-1(0.6g,1.96mmol,1eq)、HATU(894.4mg,2.35mmol,1.2eq)和化合物195-1a(161.9mg,2.16mmol,0.16mL,1.1eq)在DMF(10mL)中的溶液中添加TEA(297.5mg,2.94mmol,0.4mL,1.5eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。将反应混合物用EA(30mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。化合物195-2(720mg,1.93mmol,98.3%产率)作为白色固体直接用于下一步。N-(3-氧代丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0682] 在0℃下,向化合物195-2(0.7g,1.87mmol,1eq)在DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.21g,9.37mmol,1.63mL,5eq)、DMSO(5mL),随后添加SO3.Py(1.49g,9.37mmol,5eq)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应用EA(20mL)稀释并用盐水(2*10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:1),得到呈白色固体的化合物195-3(0.47g,1.27mmol,67.5%产率)。

(E)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸甲酯

[0683] 在0℃下向化合物195-3a(73.5mg,0.4mmol,58.3uL,1.5eq)在THF(3mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(1M,0.4mL,1.5eq)。10min后,添加在THF(1mL)中的化合物195-3(0.1g,0.26mmol,1eq)。使反应升温至50℃并在50℃下搅拌32hr。将反应用饱和NH_4Cl(10mL)猝灭并用EA(2*15mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。反应通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:59%-89%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(3.5mg,8.1umol,3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.984min,针对$C_{24}H_{20}F_3NO_3$计算的质量427.14m/z实测值428.1$[M+Na]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),8.00(d,J=7.4Hz,1H),7.88(d,J=8.9Hz,1H),7.82-7.73(m,3H),7.66-7.58(m,3H),7.52(d,J=6.9Hz,1H),7.08-6.93(m,1H),6.35(br s,1H),5.97(br d,J=14.9Hz,1H),3.75(s,3H),3.72-3.65(m,2H),2.67-2.55(m,2H)。

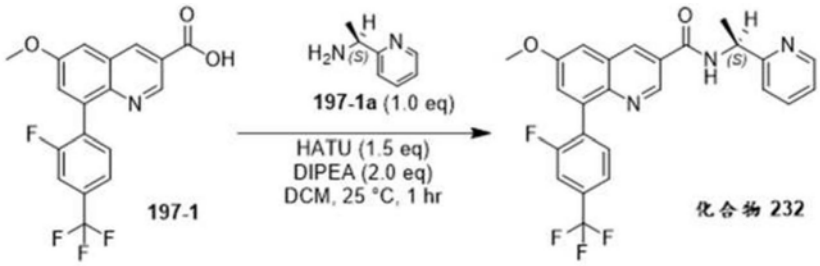
实施例196:N-(5-氰基-5-羟基-戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物231)



[0684] 在0℃下向化合物196-1(200mg,0.50mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加TMSCN(59.6mg,0.60mmol,75uL,1.2eq)、二碘锌(15.9mg,50umol,0.1eq)和TEA(10.1mg,0.1mmol,14uL,0.2eq)。然后将混合物在25℃下搅拌16hr。将反应混合物真空浓缩。残余物用EA(20mL)稀释,用1M.HCl(10mL)、H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。

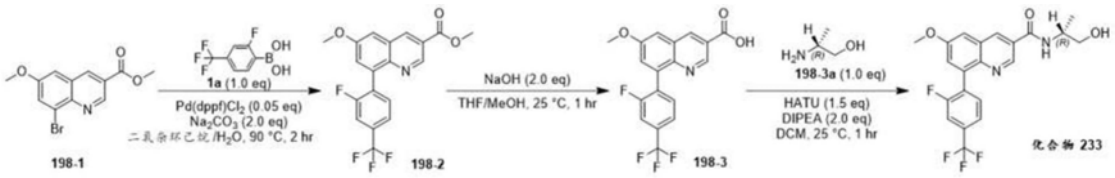
粗产物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈白色固体的标题化合物(130mg,0.30mmol,60.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.879min,针对$C_{24}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量426.16m/z实测值427.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.83(m,1H),7.80-7.72(m,3H),7.64-7.56(m,3H),7.50(d,J=7.0Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),6.54(br s,1H),4.54(q,J=6.2Hz,1H),3.94(d,J=6.4Hz,1H),3.56(br d,J=6.3Hz,2H),2.05-1.88(m,2H),1.80-1.71(m,2H),1.69-1.60(m,2H)。

实施例197:(S)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)喹啉-3-甲酰胺(化合物232)



[0685] 向化合物197-1(25.0mg,68.4umol,1.0eq)、化合物197-1a(8.3mg,68.4umol,1.0eq)和DIPEA(17.6mg,0.13mmol,2.0eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(39.0mg,0.10mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(8.85mg,27.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.862min,针对$C_{25}H_{19}F_4N_3O_2$计算的质量469.14,m/z实测值470.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.20(d,J=2.3Hz,1H),8.66(d,J=2.3Hz,1H),8.57(d,J=4.5Hz,1H),8.16(d,J=7.0Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.67-7.61(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.53-7.45(m,2H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.28(d,J=2.8Hz,1H),7.24(dd,J=5.3,7.0Hz,1H),5.43-5.34(m,1H),4.01(s,3H),1.62(s,3H)。

实施例198:(R)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(化合物233)



8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯

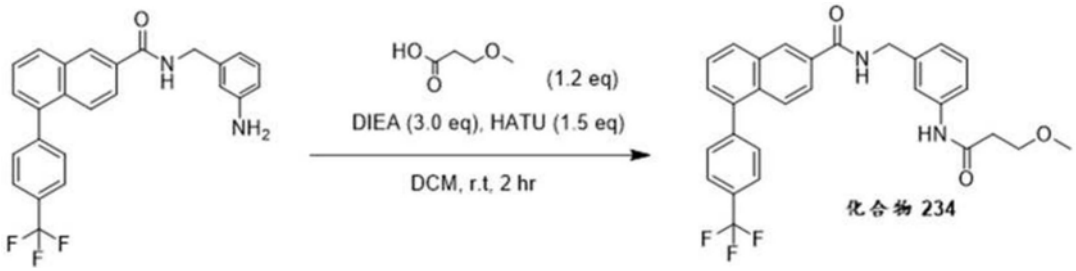
[0686] 在N_2下向化合物198-1(200.0mg,0.67mmol,1.0eq)、化合物198-1a(140.4mg,0.67mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(143.1mg,1.35mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(24.7mg,33.7umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1),得到呈白色固体的198-2(180mg,70.2产率)。

8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸

[0687] 向化合物198-2(150.0mg,0.39mmol,1.0eq)在THF(0.6mL)和MeOH(0.2mL)中的溶液中添加NaOH(1M,0.79mL,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=5,然后用EA(30mL*3)萃取悬浮液。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的198-3(130mg,90.0%产率)。(R)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

[0688] 向化合物198-3(25.0mg,68.4umol,1.0eq)、化合物198-3a(5.1mg,68.4umol,1.0eq)和DIPEA(17.6mg,0.13mmol,2.0eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加HATU(39.0mg,0.10mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(14.48mg,50.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.887min,针对$C_{21}H_{18}F_4N_2O_3$计算的质量422.13,m/z实测值423.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.05(d,J=2.0Hz,1H),8.54(d,J=2.3Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.57-7.53(m,1H),7.51-7.45(m,2H),7.21(d,J=2.8Hz,1H),6.57(d,J=7.3Hz,1H),4.42-4.30(m,1H),3.98(s,3H),3.88-3.78(m,1H),3.72-3.64(m,1H),2.68-2.60(m,1H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

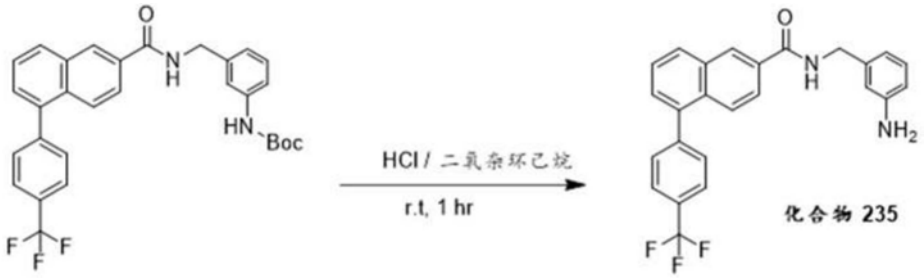
实施例199:N-(3-(3-甲氧基丙酰胺基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物234)



N-(3-(3-甲氧基丙酰胺基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0689] 将N-[(3-氨基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(50mg,0.11mmol,1eq)、3-甲氧基丙酸(14.8mg,0.14mmol,13.3uL,1.2eq)、DIPEA(46.1mg,0.35mmol,62.1uL,3eq)和HATU(67.8mg,0.17mmol,1.5eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌2hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-90%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(35mg,68.4umol,57.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.980min,针对$C_{29}H_{25}F_3N_2O_3$计算的质量506.52m/z,实测值507.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.39(s,1H),8.24(br s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.89-7.80(m,2H),7.77(d,J=7.8Hz,2H),7.61(dt,J=3.0,7.9Hz,4H),7.50(d,J=5.8Hz,1H),7.43-7.38(m,1H),7.34-7.29(m,1H),7.15(d,J=7.0Hz,1H),6.60(br d,J=5.3Hz,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),3.73(t,J=5.6Hz,2H),3.45(s,3H),2.63(t,J=5.6Hz,2H)。

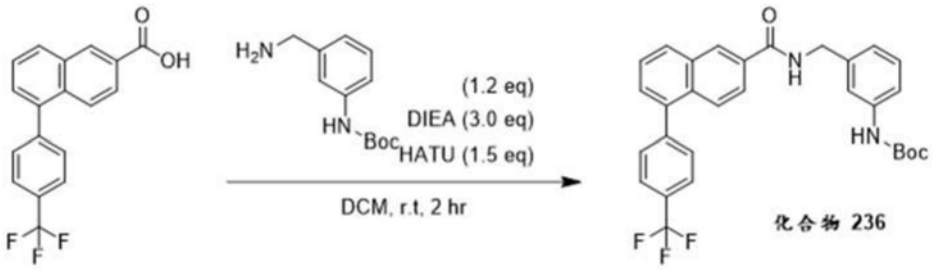
实施例200:N-(3-氨基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物235)



N-(3-氨基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0690] 将N-[3-[[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]甲基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.76mmol,1eq)和HCl/二氧杂环己烷(4M,0.19mL,1eq)在二氧杂环己烷(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。获得呈黄色固体的化合物N-[(3-氨基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(350mg,粗品,HCl)。粗产物(30mg)通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:57%-87%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(10mg,23.3umol,32.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.888min,针对$C_{25}H_{19}F_3N_2O$计算的质量420.43m/z,实测值421.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(t,J=5.7Hz,1H),8.63(s,1H),8.13(d,J=8.1Hz,1H),8.00(d,J=9.5Hz,1H),7.93(d,J=8.1Hz,2H),7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.60(d,J=6.9Hz,1H),6.97(t,J=7.6Hz,1H),6.58-6.41(m,3H),5.05(s,2H),4.41(d,J=5.9Hz,2H)

实施例201:(3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(化合物236)

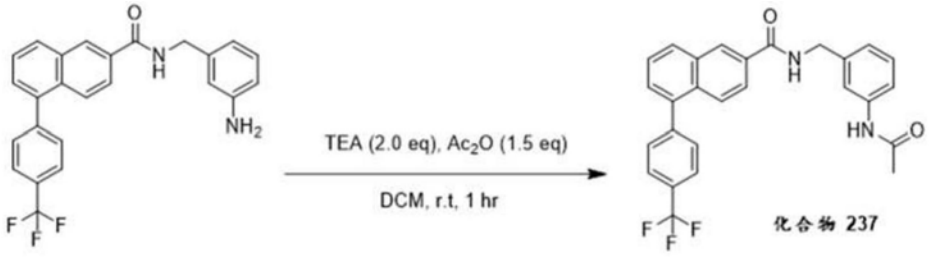


(3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0691] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)、DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)和HATU(90.1mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加N-[3-(氨基甲基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(42.1mg,0.18mmol,1.2eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释。将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:70%-100%,7min)。获得呈白色固体的标题化合物(30mg,57.0umol,36.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.967min,针对$C_{30}H_{27}F_3N_2O_3$计算的质量520.45m/z,实测值463.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.40(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.89-7.76(m,4H),7.64-7.59(m,3H),7.51(d,J=7.0Hz,2H),7.09(d,J=7.1Hz,1H),6.59(br s,1H),6.52(br s,1H),4.69(d,J=5.6Hz,2H),1.52(s,9H)。

实施例202:N-(3-乙酰胺基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物

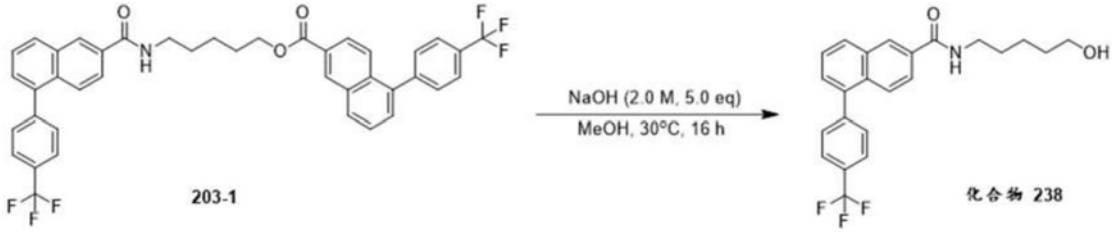
237)



N-(3-乙酰胺基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0692] 将N-[(3-氨基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(50mg,0.11mmol,1eq)、TEA(24.0mg,0.23mmol,33.1uL,2eq)和Ac_2O(18.2mg,0.17mmol,16.7uL,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7min)。获得呈白色固体的标题化合物(15mg,32.1umol,27.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.967min,针对$C_{27}H_{21}F_3N_2O_2$计算的质量462.42m/z,实测值463.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.40(s,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.89-7.75(m,4H),7.63-7.57(m,4H),7.51(d,J=6.3Hz,1H),7.44(br d,J=8.0Hz,1H),7.32(t,J=7.9Hz,1H),7.15(br d,J=7.5Hz,1H),6.69(br s,1H),4.69(d,J=5.8Hz,2H),2.17(s,3H),1.59(s,4H)。

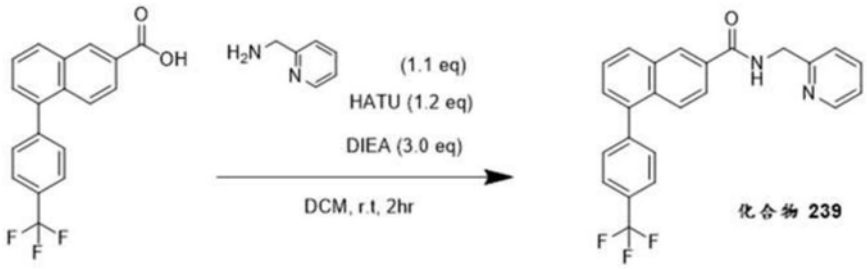
实施例203:N-(5-羟基戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物238)



N-(5-羟基戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0693] 向化合物203-1(60mg,85umol,1eq)在MeOH(1mL)中的溶液中添加NaOH(2M,0.21mL,5eq)。将混合物在30℃下搅拌16hr。将反应混合物真空浓缩。将水相用1M HCl水溶液调节至pH=6并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机相用H_2O(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,7.8min)。获得呈白色固体的标题化合物(20mg,49umol,57.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.825min,针对$C_{23}H_{22}F_3NO_2$计算的质量401.16m/z实测值402.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.98(br d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),7.78(br d,J=7.8Hz,3H),7.60(br d,J=7.6Hz,3H),7.50(br d,J=6.9Hz,1H),6.42(br s,1H),3.69(t,J=6.3Hz,2H),3.55(q,J=6.6Hz,2H),1.79-1.65(m,4H),1.57-1.48(m,2H)。

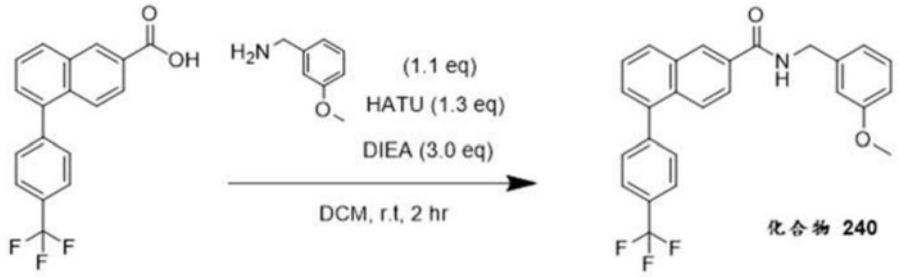
实施例204:N-(吡啶-2-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物239)



N-(吡啶-2-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

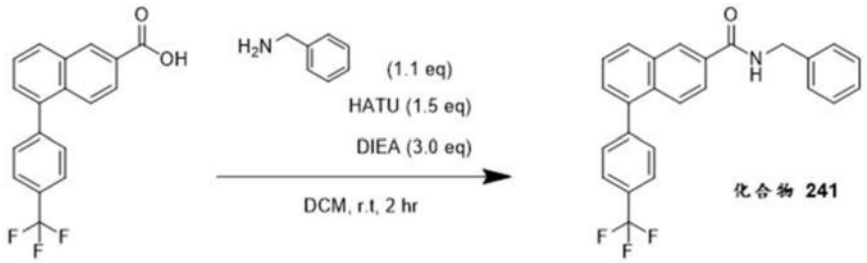
[0694] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(61.3mg,0.47mmol,82uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加2-吡啶基甲胺(18.8mg,0.17mmol,17uL,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:51%-81%,8.5min)。获得呈白色固体的标题化合物(17.6mg,43.4umol,27.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.876min,针对$C_{24}H_{17}F_3N_2O$计算的质量406.40m/z实测值407.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.59-8.52(m,2H),8.10(d,J=8.1Hz,1H),7.98-7.90(m,2H),7.86(d,J=8.0Hz,3H),7.73-7.66(m,3H),7.60(dd,J=1.0,7.1Hz,1H),7.51(d,J=7.9Hz,1H),7.35(dd,J=5.4,7.1Hz,1H),4.78(s,2H)。

实施例205:N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物240)



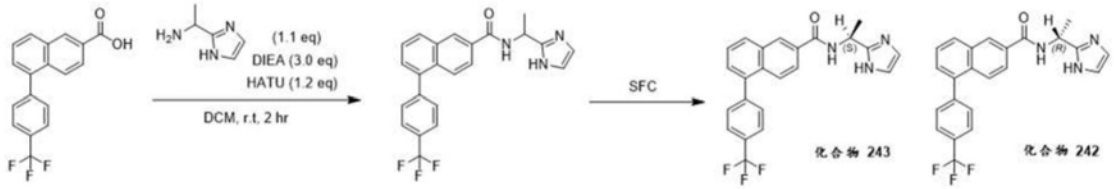
[0695] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(78.1mg,0.20mmol,1.3eq)和DIPEA(61.3mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加(3-甲氧基苯基)甲胺(23.8mg,0.17mmol,22.2uL,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3:1)。获得呈白色固体的标题化合物(28.5mg,64.4umol,40.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.038min,针对$C_{26}H_{20}F_3NO_2$计算的质量435.44m/z实测值436.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(d,J=1.5Hz,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.90(m,1H),7.90-7.84(m,3H),7.72-7.65(m,3H),7.58(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.27(t,J=8.2Hz,1H),7.01-6.96(m,2H),6.87-6.82(m,1H),4.62(s,2H),3.80(s,3H)。

实施例206:N-苄基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物241)



[0696] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)、HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)和DIPEA(61.2mg,0.47mmol,82uL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加苯基甲胺(18.6mg,0.17mmol,18uL,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)。获得呈白色固体的标题化合物(28.8mg,70.8umol,44.8%产率)。LCMS(ESI):RT=1.048min,针对$C_{25}H_{18}F_3NO$计算的质量405.41m/z实测值406.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(d,J=1.8Hz,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.94-7.90(m,1H),7.89-7.83(m,1H),7.89-7.83(m,2H),7.71-7.64(m,3H),7.58(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.44-7.39(m,2H),7.38-7.33(m,2H),7.30-7.25(m,1H),4.62(s,2H)。

实施例207:(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物242)和(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物243)



N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

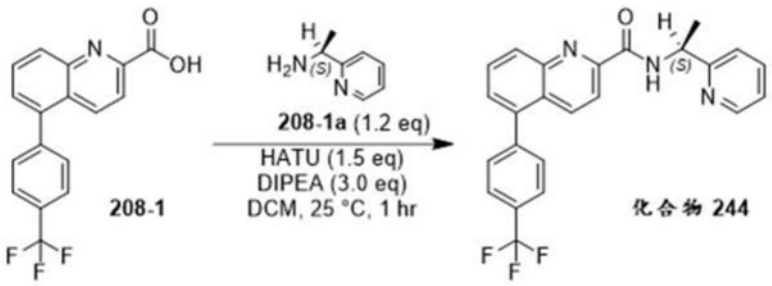
[0697] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(217.3mg,0.68mmol,1eq)、DIPEA(266.3mg,2.06mmol,0.35mL,3eq)和HATU(391.8mg,1.03mmol,1.5eq)在DCM(3mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-(1H-咪唑-2-基)乙胺(84mg,0.75mmol,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C_{18} 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:22%-52%,8.5min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1H-咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(43.5mg,0.10mmol,15.4%产率)。

(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物242)和(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物243)

[0698] 外消旋化合物N-[1-(1H-咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(43.5mg,0.10mmol,1eq)通过SFC纯化,通过SFC分离(柱:YMC CHIRAL Amylose-C(250mm*30mm,10um;流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物242(39.8mg,97.2umol,91.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.850min,针对$C_{23}H_{18}F_3N_3O$计算的质量409.40m/z实测值410.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(d,J=1.8Hz,1H),7.97(d,J

=8.3Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.77-7.71(m,3H),7.60-7.54(m,3H),7.47(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),7.01(s,2H),5.34(q,J=7.0Hz,1H),1.61(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物243(6.4mg,15.0umol,14.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.850min,针对$C_{23}H_{18}F_3N_3O$计算的质量409.40m/z实测值410.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(d,J=1.5Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.78-7.71(m,3H),7.60-7.54(m,3H),7.47(dd,J=1.1,7.2Hz,1H),7.00(s,2H),5.33(q,J=7.0Hz,1H),1.60(d,J=7.0Hz,3H)。

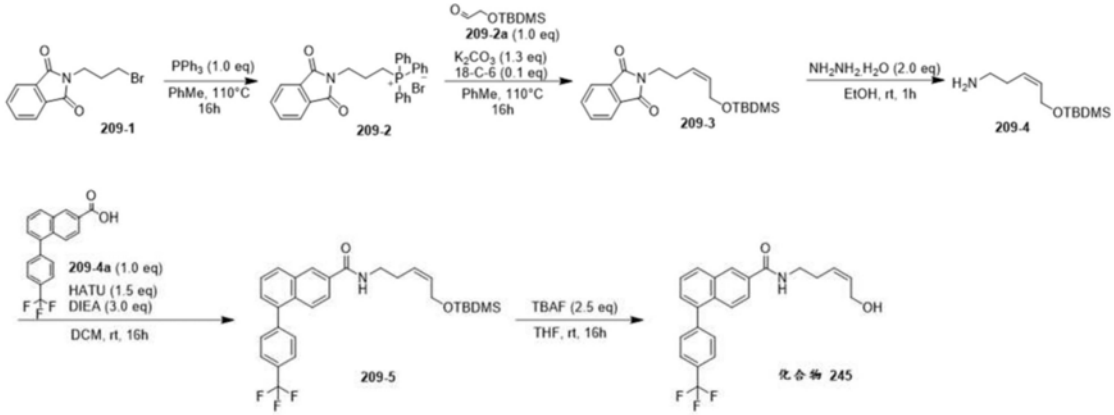
实施例208:(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺(化合物244)



(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

[0699] 向化合物208-1(50.0mg,0.14mmol,1.0eq,HCl)、化合物208-1a(20.7mg,0.17mmol,1.2eq)和DIPEA(54.8mg,0.42mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(80.6mg,0.21mmol,1.5eq)。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:63%-93%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(35.40mg,58.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.892min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O$计算的质量421.14,m/z实测值422.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(d,J=8.0Hz,1H),8.72-8.64(m,1H),8.33-8.23(m,3H),7.88-7.77(m,3H),7.70(dt,J=1.8,7.7Hz,1H),7.64-7.55(m,3H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.21-7.26(m,1H),5.48-5.38(m,1H),1.70(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例209:N-[(E)-5-羟基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物245)



2-[3-[BLAH(三苯基)-膦基]丙基]异吲哚啉-1,3-二酮;

[0700] 向化合物209-1(2g,7.46mmol,1eq)在甲苯(30mL)中的溶液中添加PPh_3(1.96g,7.46mmol,1eq)。将反应在110℃下加热16hr。将反应过滤并减压干燥。化合物209-2(3.5g,

6.60mmol,88.46%产率)作为白色固体直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94-7.84(m,7H),7.81-7.72(m,12H),3.80-3.64(m,4H),2.00-1.88(m,2H)。

2-[(Z)-5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基戊-3-烯基]异吲哚啉-1,3-二酮;

[0701] 向化合物209-2(0.3g,0.56mmol,1eq)和化合物209-2a(98.5mg,0.56mmol,107.75uL,1eq)在PhMe(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(101.6mg,0.73mmol,1.3eq)和18-CROWN-6(14.9mg,56.5umol,0.1eq)。将反应在110℃下加热16hr。将反应混合物浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:5),得到呈无色油状物的化合物209-3(130mg,0.28mmol,49.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83(dd,J=3.1,4.8Hz,2H),7.70(dd,J=3.0,5.0Hz,2H),5.64-5.55(m,1H),5.49-5.36(m,1H),4.15(d,J=6.1Hz,2H),3.73(t,J=7.1Hz,2H),2.45(q,J=7.1Hz,2H),0.84(s,8H),0.00(s,6H)

(Z)-5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基戊-3-烯-1-胺;

[0702] 向化合物209-3(120.0mg,0.34mmol,1eq)在EtOH(3mL)中的溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$(40.9mg,0.69mmol,39.7uL,85%溶液,2eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应过滤并浓缩。化合物209-4(50mg,0.23mmol,66.8%产率)作为无色油状物直接用于下一步。

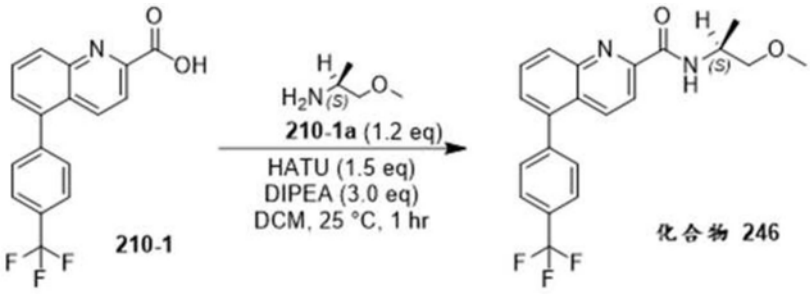
N-[(Z)-5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0703] 向化合物209-4a(73.4mg,0.23mmol,1eq)、HATU(132.3mg,0.34mmol,1.5eq)和DIEA(90.0mg,0.69mmol,0.12mL,3eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加化合物209-4(50.0mg,0.23mmol,1eq)。将反应在25℃下搅拌16hr。将反应用DCM(20mL)稀释并用H_2O(2*5mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:5),得到呈白色固体的化合物209-5(100mg,0.18mmol,78.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.83(m,1H),7.81-7.74(m,3H),7.65-7.59(m,3H),7.51(d,J=7.0Hz,1H),6.45(br s,1H),5.79-5.69(m,1H),5.58-5.51(m,1H),4.31-4.12(m,2H),3.58(q,J=6.3Hz,2H),2.48(q,J=7.0Hz,2H),0.89-0.82(m,9H),0.03(s,6H)。

N-[(E)-5-羟基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0704] 向化合物209-5(90.0mg,0.17mmol,1eq)在THF(2mL)中的溶液中添加TBAF(1M,0.43mL,2.5eq)。将反应在25℃下搅拌1hr。将反应浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:10～1:0),得到呈白色固体的标题化合物(35mg,85.8umol,49.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.932min,针对$C_{23}H_{20}F_3NO_2$计算的质量399.14m/z实测值422.1$[M+Na]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(s,1H),7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.88-7.80(m,2H),7.78(br d,J=8.3Hz,2H),7.64-7.56(m,3H),7.50(d,J=7.0Hz,1H),6.77(br s,1H),5.92-5.82(m,1H),5.75-5.64(m,1H),5.75-5.64(m,1H),4.25(br d,J=6.6Hz,2H),3.59(q,J=6.1Hz,2H),2.52(q,J=6.9Hz,2H),1.64(br s,1H)。

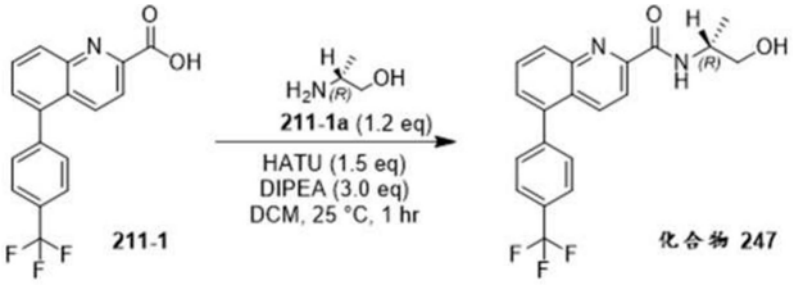
实施例210:(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺(化合物246)



(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

[0705] 向化合物210-1(50.0mg,0.14mmol,1.0eq,HCl)、化合物210-1a(15.1mg,0.17mmol,1.2eq)和DIPEA(54.8mg,0.42mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(80.6mg,0.21mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:63%-93%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(36.03mg,64.9%产率)。LCMS(ESI):RT=1.011min,针对$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$计算的质量388.14,m/z实测值389.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.33-8.26(m,2H),8.21(d,J=8.5Hz,1H),7.87-7.78(m,3H),7.63-7.55(m,3H),4.51-4.38(m,1H),3.57(d,J=4.8Hz,2H),3.45(s,3H),1.39(d,J=6.8Hz,3H)。

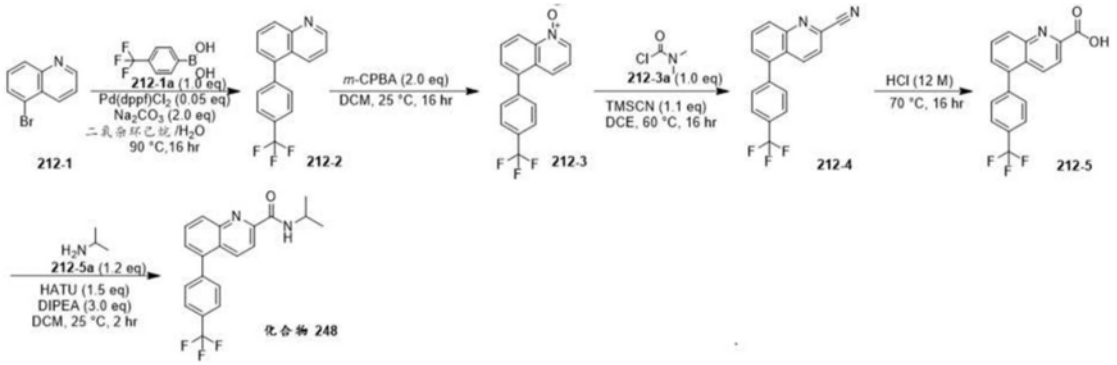
实施例211:(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺(化合物247)



(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

[0706] 向化合物211-1(50.0mg,0.14mmol,1.0eq,HCl)、化合物211-1a(12.7mg,0.17mmol,1.2eq)和DIPEA(54.8mg,0.42mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(80.6mg,0.21mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:54%-54%,11min),得到呈白色固体的标题化合物(6.84mg,11.4%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.921min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$计算的质量374.12,m/z实测值375.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=8.5Hz,1H),8.37(d,J=8.8Hz,1H),8.25(d,J=8.5Hz,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),8.00-7.92(m,3H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.73(dd,J=1.0,7.3Hz,1H),4.16-4.05(m,1H),3.58-3.50(m,2H),1.23(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例212:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺(化合物248)



5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉

[0707] 在N_2下向化合物212-1(500.0mg,2.40mmol,1.0eq)、化合物212-1a(456.4mg,2.40mmol,1.0eq)和Na_2CO_3(509.4mg,4.81mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(87.9mg,0.12mmol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于90℃搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1),得到呈浅黄色油状物的212-2(600mg,91.3%产率)。

5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉1-氧化物

[0708] 向化合物212-2(500.0mg,1.83mmol,1.0eq)在DCM(10mL)中的溶液中添加m-CPBA(742.9mg,3.66mmol,85%,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用NaOH(30mL,1M)稀释,并将所得混合物用DCM(50mL*2)萃取。合并的有机层用NaOH(25mL,1M)、盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的212-3(480mg,粗品)。

5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲腈

[0709] 向化合物212-3(480.0mg,1.66mmol,1.0eq)在DCE(6mL)中的溶液中添加TMSCN(181.0mg,1.83mmol,1.1eq)和化合物212-3a(178.4mg,1.66mmol,1.0eq)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(20mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1),得到呈白色固体的212-4(450mg,90.9%产率)。

5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酸

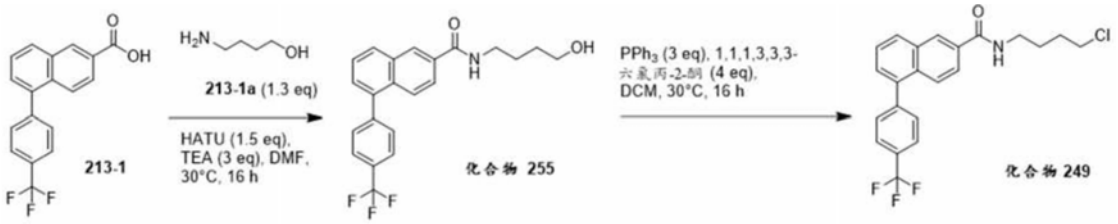
[0710] 将化合物212-4(450.0mg,1.51mmol,1.0eq)在浓HCl(5mL,12M)中的混合物在70℃下过滤16小时。将反应混合物冷却至25℃,然后过滤悬浮液,得到呈白色固体的212-5(500mg,粗品)。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺

[0711] 向化合物212-5(50.0mg,0.14mmol,1.0eq,HCl)、化合物212-5a(10.0mg,0.17mmol,1.2eq)和DIPEA(54.8mg,0.42mmol,3.0eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(80.6mg,0.21mmol,1.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(29.20mg,57.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.032min,针对$C_{20}H_{17}F_3N_2O$计算的质量358.13,m/z实测值359.0$[M+H]^+$;^1H

NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=1.3Hz,2H),8.19(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.86-7.77(m,3H),7.63-7.55(m,3H),4.43-4.28(m,1H),1.37(d,J=6.5Hz,6H)。

实施例213:N-(4-氯丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物249)和N-(4-羟基丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物255)



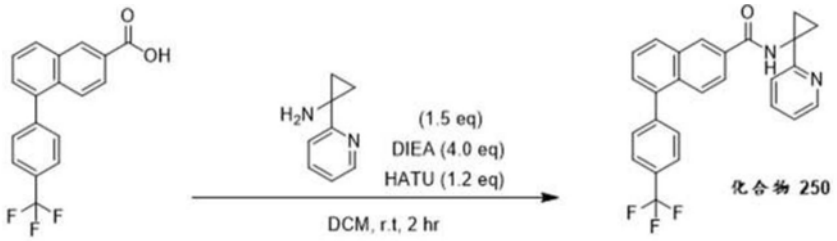
N-(4-羟基丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物255)

[0712] 向213-1(50mg,0.16mmol,1eq)、213-1a(18.3mg,0.21mmol,19uL,1.3eq)和HATU(90.2mg,0.24mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加TEA(48.0mg,0.47mmol,66uL,3eq)。将所得混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash® Silica Flash Column,0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,20mL/min),得到呈白色固体的化合物255(50mg,0.13mmol,81.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.814min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.14,m/z实测值388.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=1.8Hz,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.89-7.85(m,1H),7.83-7.75(m,3H),7.65-7.58(m,3H),7.51(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),6.65(brs,1H),3.77(t,J=5.9Hz,2H),3.59(q,J=6.7Hz,2H),1.86-1.77(m,2H),1.77-1.70(m,2H)。

N-(4-氯丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物249)

[0713] 向化合物255(30mg,77.4umol,1eq)和PPh_3(60.9mg,0.23mmol,3eq)在DCM(2mL)中的30℃溶液中添加1,1,1,3,3,3-六氯丙-2-酮(82.0mg,0.31mmol,47uL,4eq),并将混合物在30℃下搅拌16h。将混合物浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash® Silica Flash Column,0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,20mL/min),得到呈白色固体的化合物249(21.8mg,53.7umol,69.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.921min,针对$C_{22}H_{19}ClF_3NO$计算的质量405.11,m/z实测值405.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.85(m,1H),7.78(d,J=8.4Hz,3H),7.66-7.58(m,3H),7.51(d,J=7.0Hz,1H),6.34(brs,1H),3.67-3.55(m,4H),1.97-1.82(m,4H)。

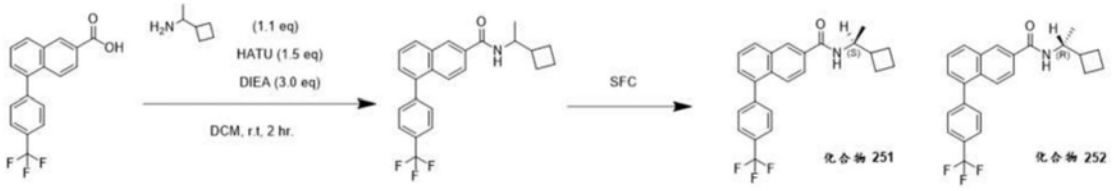
实施例214:N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物250)



N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0714] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)和HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIPEA(61.3mg,0.47mmol,82.6uL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加1-(2-吡啶基)环丙胺(127.2mg,0.23mmol,1.5eq)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。向反应混合物中添加H_2O(20mL)并用EA(15mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:60%-90%,9.5min)。获得呈黄色固体的标题化合物(26.3mg,60.8umol,38.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.784min,针对$C_{26}H_{19}F_3N_2O$计算的质量432.44m/z实测值455.1$[M+Na]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),8.67(d,J=1.5Hz,1H),8.46(d,J=4.3Hz,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),8.00(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.66(m,4H),7.61(dd,J=1.0,7.3Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.16(dt,J=1.0,6.1Hz,1H),1.63-1.54(m,2H),1.35-1.28(m,2H)。

实施例215:(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物251)和(R)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物252)



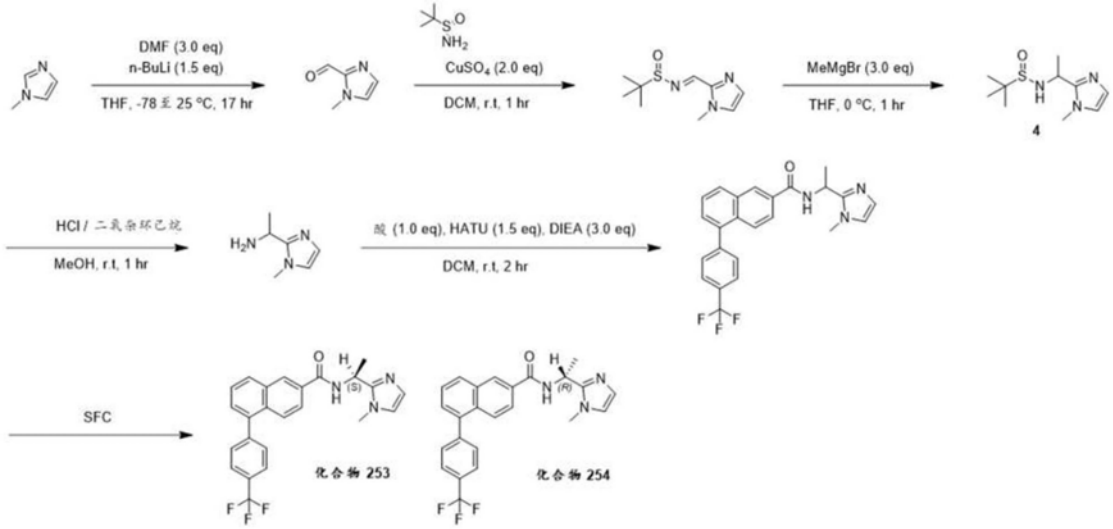
N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0715] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-环丁基乙胺(47.1mg,0.34mmol,1.1eq,HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)。获得呈白色固体的化合物N-(1-环丁基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(99mg,0.24mmol,78.0%产率)。

(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物251)和(R)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物252)

[0716] 外消旋化合物N-(1-环丁基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(99mg,0.24mmol,1eq)通过SFC分离(柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物252(10.7mg,26.8umol,10.7%产率)。LCMS(ESI):RT=1.065min,针对$C_{24}H_{22}F_3NO$计算的质量397.43m/z实测值398.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(s,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.90-7.78(m,4H),7.73-7.61(m,3H),7.56(d,J=7.0Hz,1H),4.23-4.09(m,1H),2.50(br d,J=6.0Hz,1H),2.19-2.01(m,2H),1.99-1.77(m,4H),1.17(d,J=6.5Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物251(12.7mg,31.8umol,12.8%产率)。LCMS(ESI):RT=1.068min,针对$C_{24}H_{22}F_3NO$计算的质量397.43m/z实测值398.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.90-7.82(m,4H),7.72-7.64(m,3H),7.57(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),2.58-2.45(m,1H),2.16-2.02(m,2H),1.97-1.79(m,4H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。

实施例216：(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物253)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物254)



1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛

[0717] 在-78℃和N_2气氛下向1-甲基咪唑(3g,36.54mmol,2.91mL,1eq)在THF(30mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,21.92mL,1.5eq)。搅拌1hr后,逐滴添加DMF(8.01g,109.62mmol,8.43mL,3eq),并将混合物在25℃下再搅拌16hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释。将混合物用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至1:1)。获得呈黄色油状物的化合物1-甲基咪唑-2-甲醛(1g,9.08mmol,24.8%产率)。

(E)-2-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0718] 将1-甲基咪唑-2-甲醛(1g,9.08mmol,1eq)、$CuSO_4$(2.90g,18.16mmol,2.79mL,2eq)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(660.4mg,5.45mmol,0.6eq)在DCM(5mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至0:1)。获得呈黄色油状物的化合物(NE)-2-甲基-N-[(1-甲基咪唑-2-基)亚甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(500mg,2.34mmol,25.8%产率)。

2-甲基-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0719] 向(NE)-2-甲基-N-[(1-甲基咪唑-2-基)亚甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(500mg,2.34mmol,1eq)在THF(3mL)中的溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,2.34mL,3eq)。将混合物在0℃下搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,EA/MeOH＝1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物2-甲基-N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,0.39mmol,16.7%产率)。

1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙胺

[0720] 将2-甲基-N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,0.39mmol,1eq)和HCl/二氧杂环己烷(4M,98.11uL,1eq)在MeOH(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。将

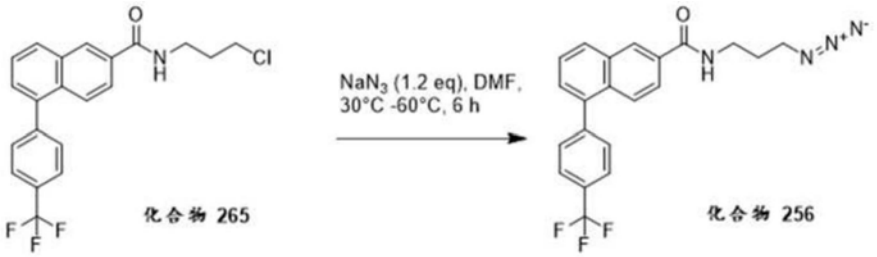
反应混合物减压浓缩以除去溶剂。获得呈黄色固体的化合物1-(1-甲基咪唑-2-基)乙胺(50mg,粗品)。N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0721] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(126.3mg,0.39mmol,1eq)、DIPEA(154.8mg,1.20mmol,0.20mL,3eq)和HATU(227.8mg,0.59mmol,1.5eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-(1-甲基咪唑-2-基)乙胺(50mg,0.39mmol,1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,7min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(45mg,0.10mmol,26.6%产率)。

(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物253)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物254)

[0722] 化合物N-[1-(1-甲基咪唑-2-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(45mg,0.10mmol,1eq)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)。获得呈白色固体的化合物253(15mg,35.4umol,33.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.868min,针对$C_{24}H_{20}F_3N_3O$计算的质量423.43m/z实测值424.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(d,J=1.5Hz,1H),8.07(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.82(m,4H),7.70-7.64(m,3H),7.57(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.05(d,J=1.3Hz,1H),6.94(d,J=1.3Hz,1H),5.53(q,J=7.0Hz,1H),3.81-3.73(m,3H),1.69(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物254(15mg,35.4umol,33.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.871min,针对$C_{24}H_{20}F_3N_3O$计算的质量423.43m/z实测值424.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(d,J=1.3Hz,1H),7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.80-7.70(m,4H),7.59-7.52(m,3H),7.45(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),6.93(d,J=0.9Hz,1H),6.81(d,J=1.0Hz,1H),5.42-5.37(m,1H),3.68-3.60(m,3H),3.22-3.18(m,9H),1.56(d,J=7.0Hz,3H)。

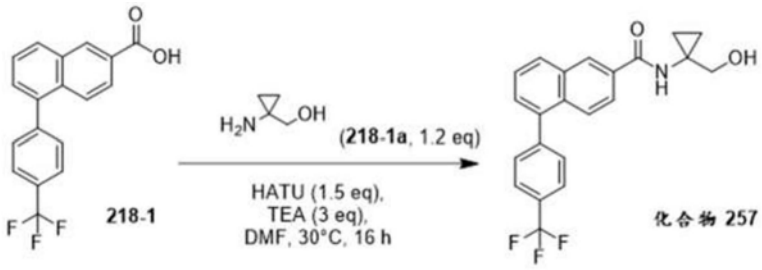
实施例217:N-(3-叠氮基丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物256)



[0723] 向化合物265(25mg,63.8umol,1eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加NaN_3(5.0mg,76.6umol,1.2eq)。将所得混合物在60℃下搅拌6h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物(含有一些DMF)。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:59%-89%,10min),得到呈白色固体的化合物256(15.8mg,39.7umol,62.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.898min,针对$C_{21}H_{17}F_3N_4O$计算的质量398.14,m/z实测值399.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=1.8Hz,1H),8.00(d,J

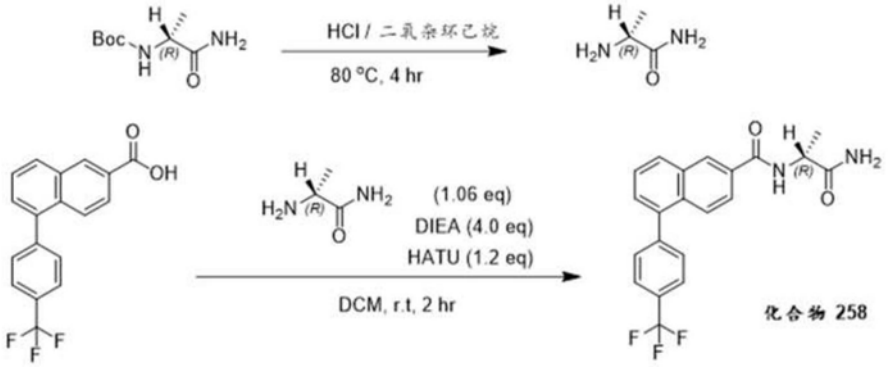
＝8.3Hz,1H),7.91-7.85(m,1H),7.78(d,J＝7.5Hz,3H),7.65-7.58(m,3H),7.52(dd,J＝1.1,7.2Hz,1H),6.55(brs,1H),3.64(q,J＝6.5Hz,2H),3.51(t,J＝6.5Hz,2H),1.98(quin,J＝6.5Hz,2H)。

实施例218:N-(1-(羟基甲基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物257)



[0724] 向218-1(25mg,79umol,1eq)和HATU(45.1mg,0.12mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加218-1a(8.3mg,95umol,1.2eq)和TEA(24.0mg,0.24mmol,33uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:49%-79%,9min),得到呈白色固体的标题化合物(16mg,42umol,52.5%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.819min,针对$C_{22}H_{18}F_3NO_2$计算的质量385.13,m/z实测值386.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J＝1.8Hz,1H),7.99(d,J＝8.3Hz,1H),7.87(d,J＝8.8Hz,1H),7.81-7.73(m,3H),7.65-7.59(m,3H),7.53(dd,J＝1.1,7.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.94(t,J＝5.1Hz,1H),3.77(d,J＝5.0Hz,2H),1.10-1.06(m,2H),1.05-1.01(m,2H)

实施例219:(R)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物258)



(R)-2-氨基丙酰胺

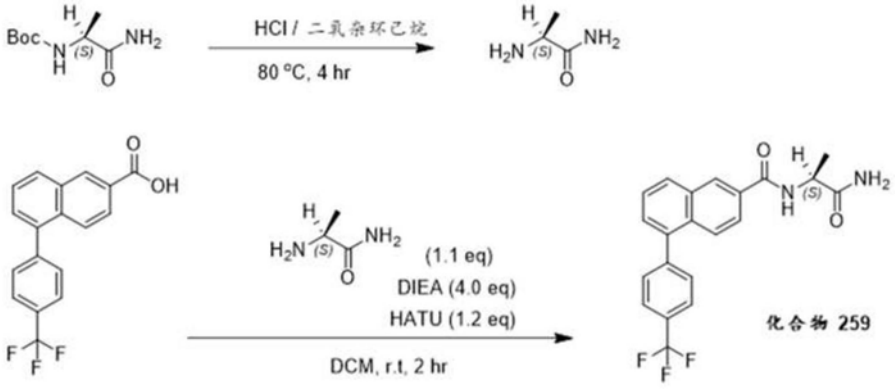
[0725] 将N-[(1R)-2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1g,5.31mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(4M,15mL,11.29eq)中的溶液在80℃下搅拌4hr。将反应混合物减压浓缩。获得呈白色固体的化合物(2R)-2-氨基丙酰胺(412mg,3.31mmol,62.2%产率,HCl)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

(R)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0726] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(50mg,0.15mmol,1eq)和HATU(72.1mg,0.18mmol,1.2eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIPEA(81.7mg,0.63mmol,0.11mL,4eq)。添加后,将混合物在相同温度(25℃)下搅拌0.5hr,然后添加(2R)-2-氨基丙酰胺(20.8mg,

0.16mmol,1.06eq,HCl)。将混合物在25℃下搅拌1.5hr。向反应混合物中添加H_2O(20mL)并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,7min)。获得呈白色固体的标题化合物(36mg,93.1umol,58.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.788min,针对$C_{21}H_{17}F_3N_2O_2$计算的质量386.37m/z实测值409.0[M+Na]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.58(m,2H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),8.03-7.89(m,3H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.78-7.66(m,3H),7.60(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.04(s,1H),4.49(quin,J=7.2Hz,1H),1.39(d,J=7.3Hz,3H)。

实施例220:(S)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物259)



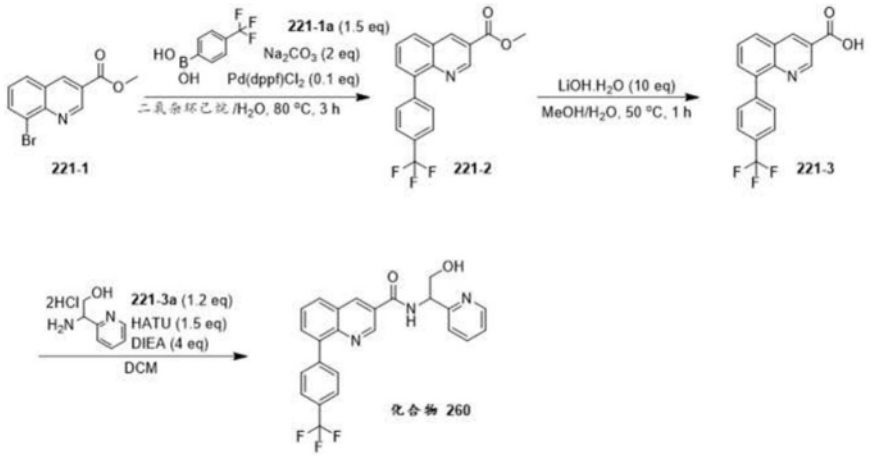
(S)-2-氨基丙酰胺

[0727] 将N-[(1S)-2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1g,5.31mmol,1eq)在HCl/二氧杂环己烷(4M,15mL,11.29eq)中的溶液在80℃下搅拌4hr。将反应混合物减压浓缩。获得呈白色固体的化合物(2S)-2-氨基丙酰胺(400mg,3.21mmol,60.44%产率,HCl)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

(S)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0728] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)和HATU(144.2mg,0.37mmol,1.2eq)在DCM(3mL)中的溶液中添加DIEA(163.4mg,1.26mmol,0.22mL,4eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌0.5hr,然后添加(2S)-2-氨基丙酰胺(43.3mg,0.34mmol,1.1eq,HCl)。将所得混合物在25℃下搅拌1.5hr。向反应混合物中添加H_2O(50mL)并用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,7min)。获得呈白色固体的标题化合物(80mg,0.20mmol,65.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.789min,针对$C_{21}H_{17}F_3N_2O_2$计算的质量386.37m/z实测值409.0[M+Na]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67-8.59(m,2H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),8.00-7.89(m,3H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.60(d,J=6.3Hz,1H),7.43(br s,1H),7.03(s,1H),4.49(quin,J=7.2Hz,1H),1.38(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例221:N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物260)



8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸甲酯

[0729] 向221-1(100mg,0.38mmol,1eq)和221-1a(107.1mg,0.56mmol,1.5eq)在二氧杂环己烷(3mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(79.7mg,0.75mmol,2eq)和Pd(dppf)Cl_2(27.5mg,37.6umol,0.1eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在80℃下搅拌3h。LCMS检测到所需化合物。将混合物冷却至25℃,用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,乙酸乙酯/石油醚=0%至20%),得到呈白色固体的甲基221-2(110mg,0.32mmol,84.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.912min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_2$计算的质量331.08,m/z实测值331.9$[M+H]^+$。

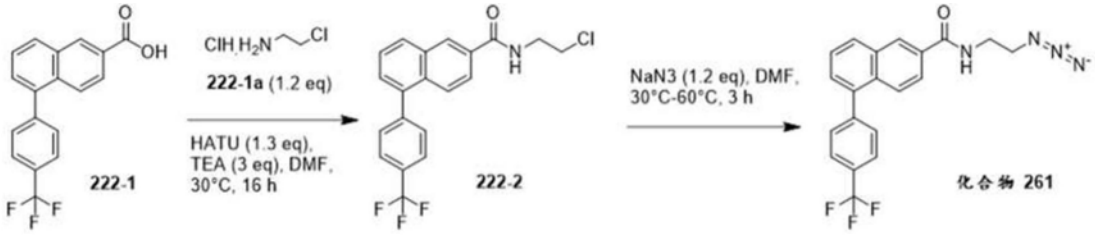
8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸

[0730] 向221-2(100mg,0.30mmol,1eq)在MeOH(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(126.7mg,3.02mmol,10eq)。将混合物在50℃下搅拌1h。将混合物冷却至25℃并浓缩。残余物用水(15mL)稀释,用HCl(1M)调节至pH=5~6,用EtOAc(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的221-3(100mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=0.819min,针对$C_{17}H_{10}F_3NO_2$计算的质量317.07,m/z实测值317.9$[M+H]^+$。

N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0731] 向221-3(50mg,0.16mmol,1eq)和HATU(89.9mg,0.24mmol,1.5eq)在DCM(2mL)中的混合物中添加DIEA(81.5mg,0.63mmol,0.11mL,4eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5h。向混合物中添加221-3a(39.9mg,0.19mmol,1.2eq,2HCl盐)。将混合物在25℃下搅拌2h。LCMS检测到所需化合物。将混合物浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:45%-75%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(39.6mg,90.7umol,57.5%产率)。LCMS(ESI):RT=0.723min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$计算的质量437.14,m/z实测值438.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.38(d,J=2.4Hz,1H),8.73(d,J=2.0Hz,1H),8.56(d,J=4.0Hz,1H),8.20(br d,J=6.8Hz,1H),7.99-7.97(m,1H),7.82-7.70(m,7H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.28(m,1H),5.43-5.39(m,1H),4.19-4.15(m,1H),4.09-4.05(m,1H)。

实施例222:N-(2-叠氮基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物261)



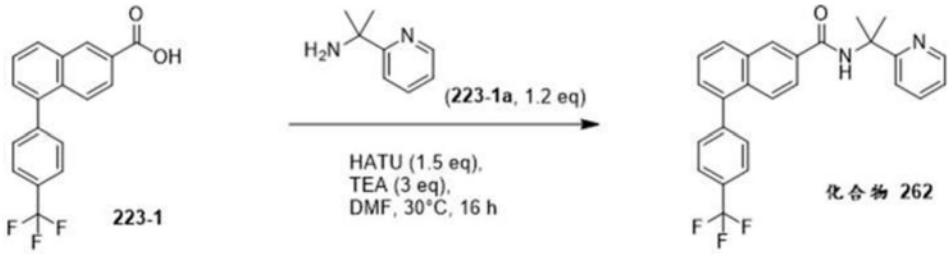
N-(2-氯乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0732] 向222-1(50mg,0.16mmol,1eq)、222-1a(22.0mg,0.19mmol,1.2eq,HCl)和HATU(78.1mg,0.21mmol,1.3eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加TEA(48.0mg,0.47mmol,66uL,3eq)。将所得混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®Silica Flash Column,0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,30mL/min)和制备型TLC(PE:EA=3:1,UV)纯化,得到呈白色固体的222-2(40mg,89.6umol,56.7%产率)。LCMS(ESI):RT=0.886min,针对$C_{20}H_{15}ClF_3NO$计算的质量377.08,m/z实测值377.9$[M+H]^+$。

N-(2-叠氮基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0733] 向222-2(40mg,0.11mmol,1eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加NaN_3(8.3mg,0.13mmol,1.2eq)。将所得混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物用水(10mL)猝灭并用EA(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物(含有一些DMF)。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:63%-93%,9.5min),得到呈白色固体的标题化合物(6.5mg,17.0umol,16.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.875min,针对$C_{20}H_{15}F_3N_4O$计算的质量384.12,m/z实测值385.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=1.5Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.91-7.87(m,1H),7.82-7.76(m,3H),7.66-7.60(m,3H),7.52(dd,J=1.1,7.2Hz,1H),6.60(brs,1H),3.72(q,J=5.7Hz,2H),3.67-3.60(m,2H)。

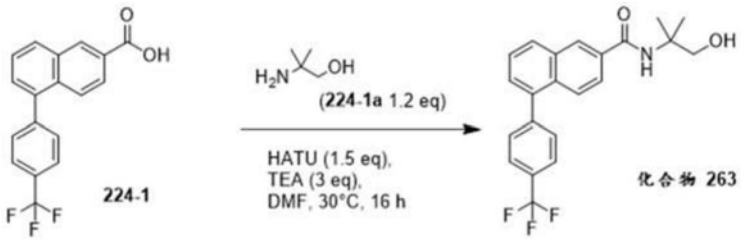
实施例223:N-(2-(吡啶-2-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物262)



[0734] 向223-1(25mg,79umol,1eq)和HATU(45.1mg,0.12mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加223-1a(12.9mg,95umol,1.2eq)和TEA(24.00mg,0.24mmol,33uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:68%-78%,8.5min),得到呈白色固体的标题化合物(20mg,46umol,58.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.789min,针对$C_{26}H_{21}F_3N_2O$计算的质量434.16m/z实测值435.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(s,1H),8.59(td,J=0.8,4.1Hz,1H),8.52(d,J=1.5Hz,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.97-

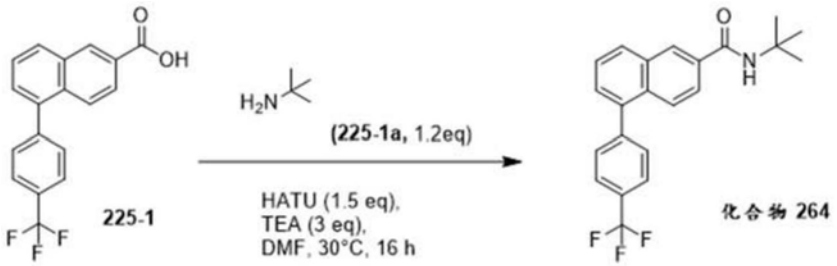
7.88(m,2H),7.81-7.77(m,3H),7.65-7.60(m,3H),7.53-7.49(m,2H),1.94(s,6H)

实施例224:N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物263)



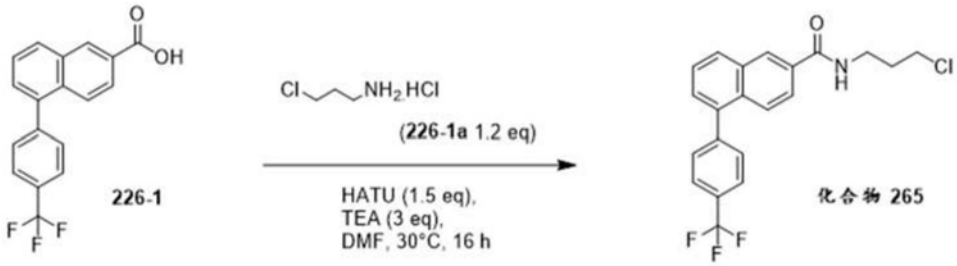
[0735] 向224-1(20mg,63umol,1eq)和HATU(36.1mg,95umol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加224-1a(6.8mg,76umol,7uL,1.2eq)和TEA(19.2mg,0.19mmol,26uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:55%-85%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(20mg,52umol,81.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.866min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO_2$计算的质量387.14,m/z实测值388.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=1.4Hz,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.87(d,J=8.9Hz,1H),7.80-7.74(m,3H),7.63-7.59(m,3H),7.54-7.51(m,1H),6.34(brs,1H),4.62(t,J=6.2Hz,1H),3.76(d,J=6.1Hz,2H),1.48(s,6H)

实施例225:N-(叔丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物264)



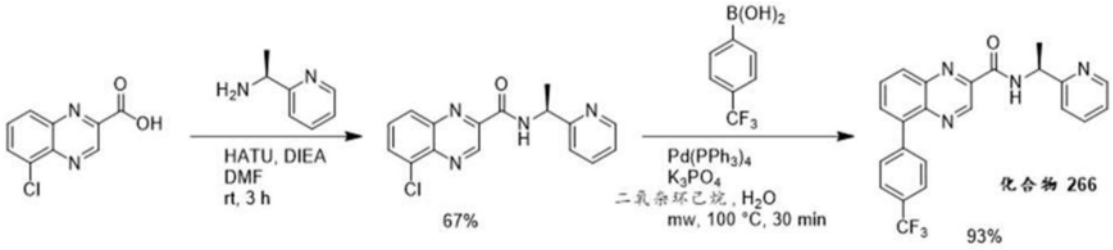
[0736] 向225-1(25mg,79umol,1eq)和HATU(45.1mg,0.12mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加225-1a(6.9mg,95umol,10uL,1.2eq)和TEA(24.0mg,0.24mmol,33uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:70%-100%,7min),得到呈白色固体的标题化合物(22mg,59umol,74.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.939min,针对$C_{22}H_{20}F_3NO$计算的质量371.15,m/z实测值372.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,J=1.1Hz,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.87-7.84(m,1H),7.80-7.74(m,3H),7.63-7.58(m,3H),7.49(d,J=7.0Hz,1H),6.11(brs,1H),1.54(s,9H)

实施例226:N-(3-氯丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物265)



[0737] 向226-1(25mg,79umol,1eq)和HATU(45.1mg,0.12mmol,1.5eq)在DMF(1mL)中的30℃溶液中添加226-1a(12.3mg,95umol,10uL,1.2eq)和TEA(24.00mg,0.24mmol,33uL,3eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7min),得到呈白色固体的标题化合物(20mg,51umol,64.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.900min,针对$C_{21}H_{17}ClF_3NO$计算的质量391.10,m/z实测值392.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=1.8Hz,1H),7.99(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.84(m,1H),7.82-7.74(m,3H),7.65-7.58(m,3H),7.52(dd,J=1.0,7.0Hz,1H),6.54(brs,1H),4.93-4.89(m,1H),3.75-3.66(m,4H),2.19(quin,J=6.5Hz,2H)

实施例227:(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺(化合物266)



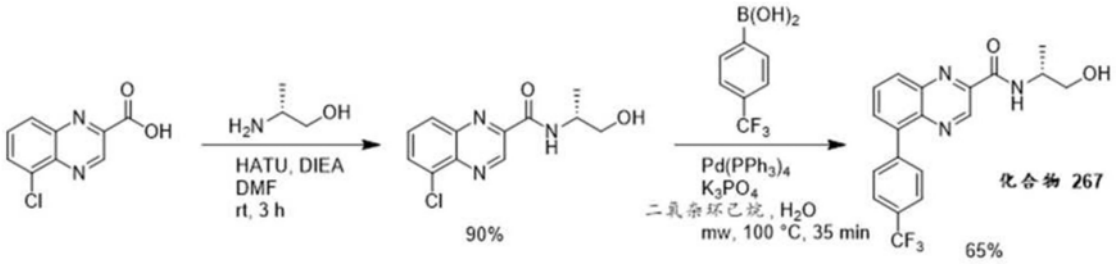
(S)-5-氯-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0738] 在室温下将5-氯喹喔啉-2-甲酸(70mg,0.33mmol,1当量)、(S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(49mg,0.4mmol,1.2当量)和HATU(255mg,0.67mmol,2当量)溶解在DMF(0.5mL)中。缓慢添加DIEA(0.23mL,1.34mmol,4当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,3hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈棕褐色固体的所需酰胺产物,80mg,67%,LCMS$[M+H]^+$=313。

(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0739] 将(S)-5-氯-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)喹喔啉-2-甲酰胺(80mg,0.26mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(58mg,0.31mmol,1.2当量),$Pd(PPh_3)_4$(3mg,0.026mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/4N K_2CO_3(水溶液)(1mL:0.25mL)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物密封在微波容器中,并在100℃下照射30min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至25%THF梯度),得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,93%)。LCMS$[M+H]^+$=423。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δppm 1.64(d,J=6.97Hz,3H)5.39(quin,J=7.13Hz,1H)7.48-7.63(m,1H)7.79(d,J=7.98Hz,1H)7.83-7.92(m,4H)8.02-8.15(m,3H)8.31(dd,J=7.15,2.66Hz,1H)8.70(dd,J=5.23,0.73Hz,1H)9.43(s,1H)9.58(d,J=7.70Hz,1H)。

实施例228:(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺(化合物267)



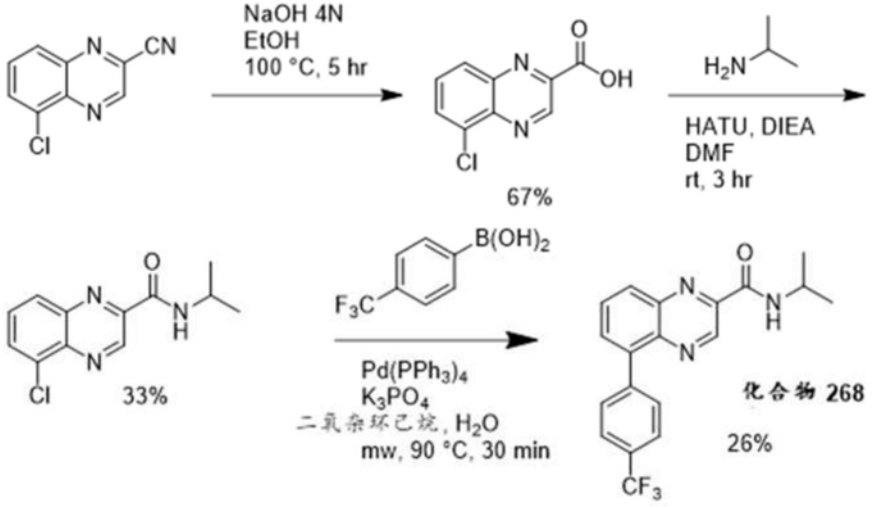
(R)-5-氯-N-(1-羟基丙烷-2-基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0740] 在室温下将5-氯喹喔啉-2-甲酸(70mg,0.33mmol,1当量)、(R)-2-氨基丙-1-醇(30mg,0.4mmol,1.2当量)和HATU(255mg,0.67mmol,2当量)溶解在DMF(0.5mL)中。缓慢添加DIEA(0.23mL,1.34mmol,4当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,3hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈棕褐色固体的所需酰胺产物,80mg,90%,LCMS$[M+H]^+$=266。

(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0741] 将(R)-5-氯-N-(1-羟基丙烷-2-基)喹喔啉-2-甲酰胺(80mg,0.3mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(68mg,0.36mmol,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(35mg,0.03mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/4NK_2CO_3(水溶液)(1mL:0.25mL)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物密封在微波容器中,并在100℃下照射35min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至25%THF梯度),得到呈黄色固体的标题化合物(73mg,65%)。LCMS$[M+H]^+$=376。

实施例229:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺(化合物268)



5-氯喹喔啉-2-甲酸

[0742] 将5-氯喹喔啉-2-甲腈(500mg,2.6mmol,1当量)、4N NaOH(水溶液)(6mL)和H_2O(6mL)在密封容器中加热至100℃。将混合物在100℃下搅拌5hr。冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释,并分离有机层。水层用2N HCl酸化并用EtOAc萃取。有机层用Na_sSO_4干燥并浓缩,得到所需产物,无色固体,366mg,67%。LCMS$[M+H]^+$=209。

5-氯-N-异丙基喹喔啉-2-甲酰胺

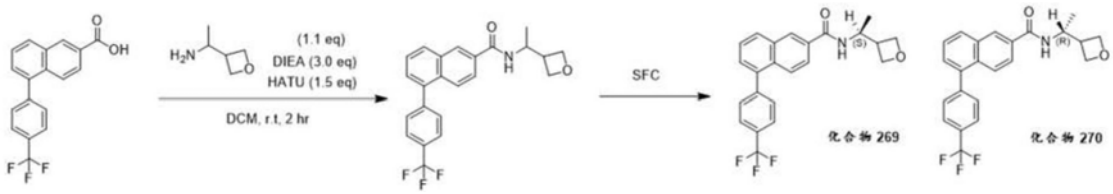
[0743] 在室温下将5-氯喹喔啉-2-甲酸(70mg,0.33mmol,1当量)、丙-2-胺(24mg,0.4mmol,1.2当量)和HATU(255mg,0.67mmol,2当量)溶解在DMF(0.5mL)中。缓慢添加DIEA

(0.23mL,1.34mmol,4当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,3hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈棕褐色固体的所需酰胺产物,27mg,33%,LCMS[M+H]$^+$=250。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0744] 将5-氯-N-异丙基喹喔啉-2-甲酰胺(27mg,0.11mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(25mg,0.13mmol,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(12mg,0.01mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/4N K_2CO_3(水溶液)(0.8mL:0.2mL)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物密封在微波容器中,并在90℃下照射30min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至25%THF梯度),得到呈棕褐色固体的标题化合物(10mg,26%)。LCMS[M+H]$^+$=360。

实施例230:(S)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物269)和(R)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物270)



N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

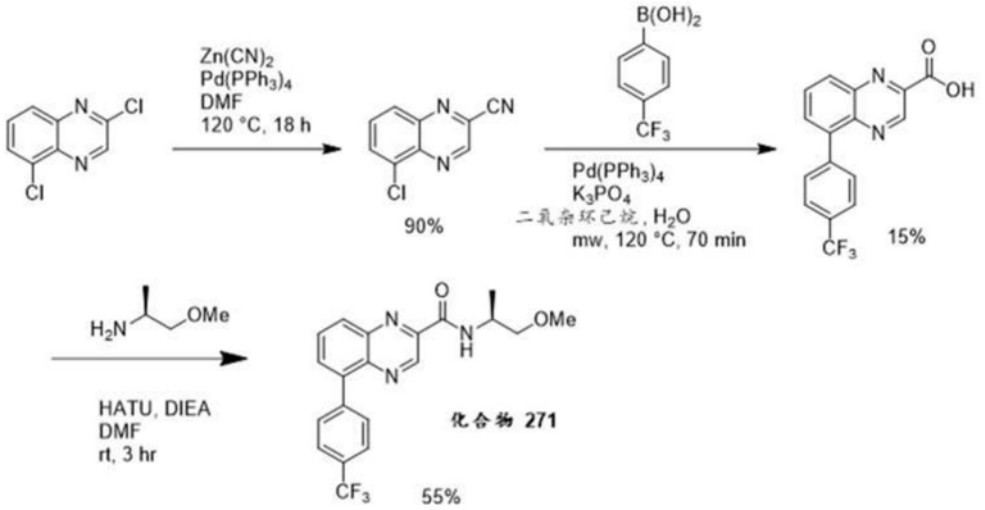
[0745] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-(氧杂环丁烷-3-基)乙胺(35.1mg,0.34mmol,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)。获得呈无色油状物的化合物N-[1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(126mg,0.29mmol,91.7%产率)。

(S)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物269)和(R)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物270)

[0746] 外消旋化合物N-[1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(99mg,0.24mmol,1eq)通过SFC纯化(柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:45%-45%,min)。获得呈白色固体的化合物269(13.7mg,33.7umol,13.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.956min,针对$C_{23}H_{20}F_3NO_2$计算的质量399.41m/z实测值400.0[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),7.96(d,J=8.1Hz,1H),7.78-7.71(m,4H),7.60-7.52(m,3H),7.46(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),4.74-4.66(m,2H),4.53(t,J=6.3Hz,1H),4.51-4.45(m,1H),4.43(t,J=6.3Hz,1H),3.17-3.07(m,1H),1.12(d,J=6.6Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物270(18.5mg,45.5umol,18.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.959min,针对$C_{23}H_{20}F_3NO_2$计算的质量399.41m/z实测值400.0[M+H]$^+$,^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.78-7.70(m,4H),7.61-7.53(m,3H),7.47(d,

J＝7.0Hz,1H),4.73-4.67(m,2H),4.54(t,J＝6.1Hz,1H),4.50-4.46(m,1H),4.43(t,J＝6.3Hz,1H),3.17-3.08(m,1H),1.13(d,J＝6.8Hz,3H)。

实施例231:(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺(化合物271)



5-氯喹喔啉-2-甲腈

[0747] 将2,5-二氯喹喔啉(1g,5mmol,1当量)、$Zn(CN)_2$(294mg,2.5mmol,0.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(578mg,0.5mmol,0.1当量)和DMF(10mL,0.5M)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物在120℃下加热18hr。将混合物小心加入60mL快速搅拌的水中,将所得固体过滤并干燥,得到呈无色固体的5-氯喹喔啉-2-甲腈(850mg,90%产率)。LCMS$[M+H]^+$＝190。

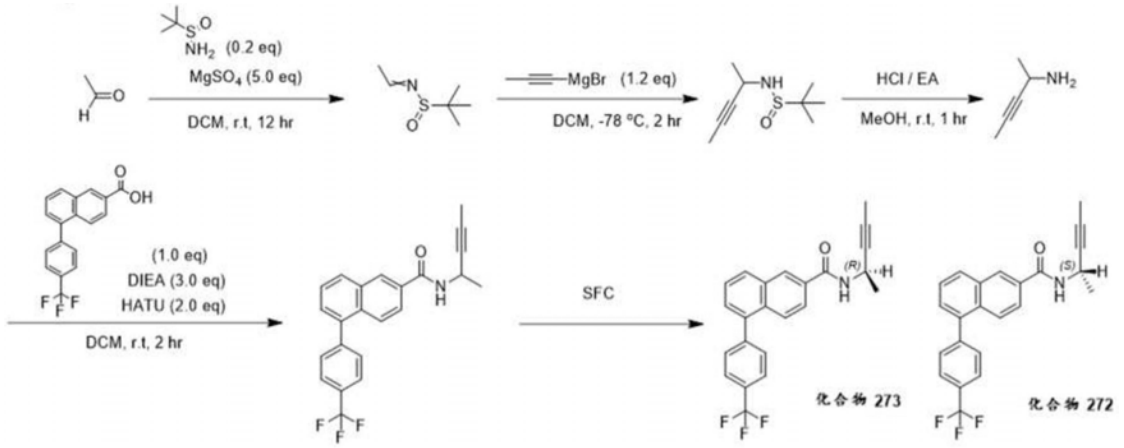
5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸

[0748] 将5-氯喹喔啉-2-甲腈(100mg,0.53mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(120mg,0.63mmol,1.2当量)、K_3PO_4(281mg,1.33mmol,2.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(61mg,0.05mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/H_2O(2mL:0.5mL,0.2M)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物密封在微波容器中,并在120℃下照射70min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,小心地用1N HCl(水溶液)中和,并分离。有机层用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至10%MeOH梯度),得到5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸(25mg,0.08mmol,15%产率)。LCMS$[M+H]^+$＝319。

(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺

[0749] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸(1当量)、(S)-1-甲氧基丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2.5hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物,6mg,55%,LCMS$[M+H]^+$＝390。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm1.26-1.32(m,3H)3.43-3.47(m,3H)3.51-3.56(m,2H)4.30-4.36(m,1H)8.00-8.07(m,3H)8.37(dd,J＝8.35,1.50Hz,1H)8.52(dd,J＝7.29,1.46Hz,1H)8.63(d,J＝8.12Hz,2H)9.79(s,1H)10.02(d,J＝7.65Hz,1H)。

实施例232:(S)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物272)和(R)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物273)



N-亚乙基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0750] 向2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5g,41.25mmol,1eq)在DCM(50mL)中的混合物中添加乙醛(9.09g,206.27mmol,11.58mL,5eq)和$MgSO_4$(24.83g,206.27mmol,5eq)。将混合物在25℃下搅拌12hr。将混合物过滤,并将滤饼用EA(20mL*3)洗涤。将混合物真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至50:1)。获得呈浅黄色油状物的化合物N-亚乙基-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(5g,33.96mmol,82.3%产率)。

2-甲基-N-(戊-3-炔-2-基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0751] 向N-亚乙基-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(1g,6.79mmol,1eq)在THF(5mL)中的混合物中添加溴(丙-1-炔基)镁(0.5M,16.30mL,1.2eq)。将混合物在-78℃下搅拌2hr。将混合物用EA(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物2-甲基-N-(1-甲基丁-2-炔基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.5g,粗品)。

戊-3-炔-2-胺

[0752] 向2-甲基-N-(1-甲基丁-2-炔基)丙烷-2-亚磺酰胺(1g,5.34mmol,1eq)在MeOH(3mL)中的混合物中添加HCl/EtOAc(4M,19.10mL,14.31eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物戊-3-炔-2-胺(1g,粗品)。

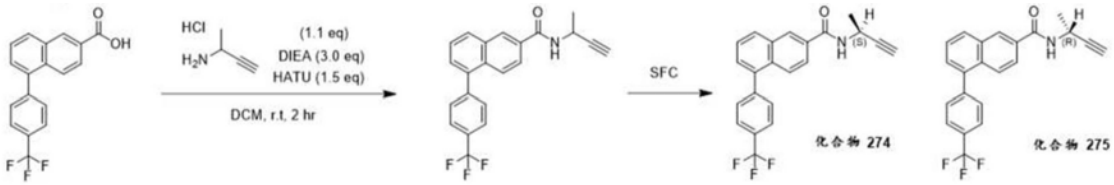
N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0753] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(0.1g,0.31mmol,1eq)在DCM(5mL)中的混合物中添加DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)和HATU(240.4mg,0.63mmol,2eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。向混合物中加入戊-3-炔-2-胺(78.8mg,0.94mmol,3eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,将混合物过滤,并将滤饼用EA(20mL*3)洗涤。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:56%-86%,8.5min)。获得呈白色固体的化合物N-(1-甲基丁-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(16mg,41.9umol,13.2%产率)。

(S)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物272)和(R)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物273)

[0754] N-(1-甲基丁-2-炔基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(16mg,41.9umol,

1eq)通过SFC纯化。外消旋化合物通过制备型SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)。获得呈白色固体的化合物273(3.1mg,8.2mmol)。LCMS(ESI):RT=0.918min,针对$C_{23}H_{18}F_3NO$计算的质量381.39m/z实测值382.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.84(m,4H),7.72-7.65(m,3H),7.58(dd,J=1.1,7.1Hz,1H),4.99-4.91(m,1H),1.84(d,J=2.3Hz,3H),1.50(d,J=6.9Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物272(2.7mg,7.2umol)。LCMS(ESI):RT=0.910min,针对$C_{23}H_{18}F_3NO$计算的质量381.39m/z实测值382.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),7.91-7.83(m,4H),7.74-7.65(m,3H),7.59(d,J=6.8Hz,1H),4.98-4.93(m,1H),1.84(d,J=2.3Hz,3H),1.50(d,J=6.9Hz,3H)。实施例233:(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物274)和(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物275)



N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

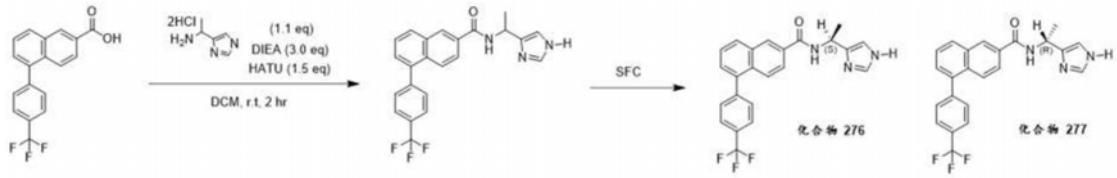
[0755] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加丁-3-炔-2-胺(36.7mg,0.34mmol,1.1eq,HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)。获得呈白色固体的化合物N-(1-甲基丙-2-炔yl)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(97mg,0.26mmol,83.2%产率)。

(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物274)和(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物275)

[0756] N-(1-甲基丙-2-炔yl)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(97mg,0.26mmol,1eq)通过SFC纯化。外消旋化合物通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAKAS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:30%-30%,min)。获得呈白色固体的化合物274(18.6mg,50.6umol,19.1%产率)。LCMS(ESI):RT=1.009min,针对$C_{22}H_{16}F_3NO$计算的质量367.36m/z实测值368.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=8.0Hz,1H),8.60(d,J=1.3Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.97-7.89(m,3H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.77-7.68(m,3H),7.61(d,J=6.3Hz,1H),4.92(dt,J=2.3,7.4Hz,1H),3.23(d,J=2.3Hz,1H),1.46(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物275(25.5mg,69.4umol,26.2%产率)LCMS(ESI):RT=1.006min,针对$C_{22}H_{16}F_3NO$计算的质量367.36m/z实测值368.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=7.8Hz,1H),8.60(s,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.97-7.91(m,3H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.68(m,3H),7.63-7.59(m,1H),4.96-4.88(m,1H),3.23(d,J=2.3Hz,1H),1.46(d,J=7.0Hz,3H).。

实施例234:(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物276)和(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

(化合物277)



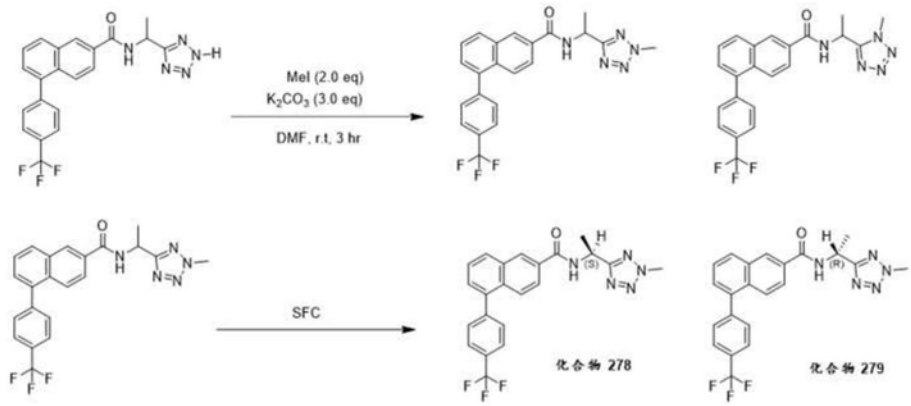
N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0757] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-(1H-咪唑-4-基)乙胺(64.0mg,0.34mmol,1.1eq,2HCl),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:27%-57%,8.5min)。获得呈黄色固体的化合物N-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(56mg,0.13mmol,43.2%产率)。

(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物276)和(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物277)

[0758] 化合物N-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(56mg,0.13mmol,1eq)通过SFC纯化。外消旋化合物通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH3H2O ETOH];B%:30%-30%,min)。获得呈白色固体的化合物276(24mg,58.0umol,42.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.847min,针对$C_{23}H_{18}F_3N_3O$计算的质量409.40m/z实测值410.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(s,1H),8.09(br d,J=8.3Hz,1H),7.98-7.80(m,4H),7.77-7.63(m,4H),7.59(br d,J=7.1Hz,1H),5.63(br d,J=7.1Hz,1H),4.41-4.34(m,3H),1.75(d,J=7.1Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物277(10mg,24.1umol,17.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.846min,针对$C_{23}H_{18}F_3N_3O$计算的质量409.40m/z实测值410.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),8.05(br d,J=8.0Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.83(br d,J=9.0Hz,3H),7.71-7.59(m,4H),7.59-7.50(m,1H),7.07(s,1H),5.39(q,J=6.8Hz,1H),1.64(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例235:(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物278)和(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物279)



N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0759] 向N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(0.3g,0.72mmol,1eq)在DMF(3mL)中的溶液中添加CH_3I(207.0mg,1.46mmol,90.8uL,2eq)和K_2CO_3(302.3mg,2.19mmol,3eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将反应溶液添加至H_2O(10mL)中。将混合物用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:48%-78%,8.5min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(15mg,35.2umol,4.8%产率)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(2-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(21mg,49.3umol,6.7%产率)。

(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物278)和(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物279)

[0760] N-[1-(2-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(21mg,49.3umol,1eq)通过SFC纯化。残余物通过制备型SFC纯化(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um),0.1%NH_3H_2O ETOH,40%,40%)。获得呈白色固体的化合物278(2.7mg,6.5umol,13.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.851min,针对$C_{22}H_{18}F_3N_5O$计算的质量425.41m/z实测值426.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(s,1H),8.09(br d,J=8.3Hz,1H),7.98-7.80(m,4H),7.77-7.63(m,4H),7.59(br d,J=7.1Hz,1H),5.63(br d,J=7.1Hz,1H),4.41-4.34(m,3H),1.75(d,J=7.1Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物279(2.8mg,6.6umol,13.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.852min,针对$C_{22}H_{18}F_3N_5O$计算的质量425.41m/z实测值426.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.53(d,J=1.3Hz,1H),8.10-8.04(m,1H),7.93-7.81(m,4H),7.71-7.64(m,3H),7.59-7.54(m,1H),5.61(q,J=7.1Hz,1H),4.38-4.32(m,3H),1.77-1.70(m,3H)。

实施例236:(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物280)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物281)

N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺和N-

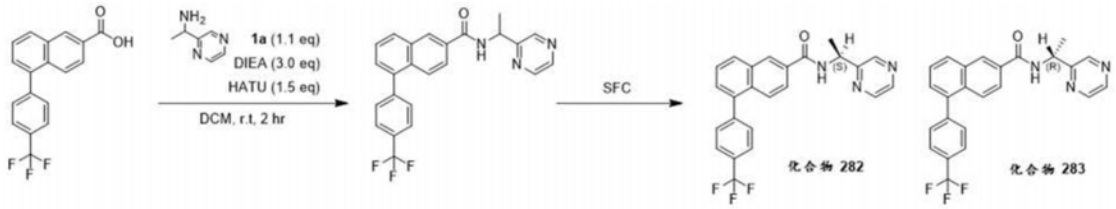
(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0761] 向N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(0.3g,0.72mmol,1eq)在DMF(3mL)中的溶液中添加CH_3I(207.0mg,1.46mmol,90.8uL,2eq)和K_2CO_3(302.3mg,2.19mmol,3eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将反应溶液添加至H_2O(10mL)中。将混合物用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:48%-78%,8.5min)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(1-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(15mg,35.2umol,4.8%产率)。获得呈白色固体的化合物N-[1-(2-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(21mg,49.3umol,6.7%产率)。

(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物280)和(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物281)

[0762] N-[1-(1-甲基四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(15mg,35.2umol,1eq)通过SFC纯化。残余物通过制备型SFC纯化(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um),0.1%NH_3H_2O ETOH,40%,40%)。获得呈白色固体的化合物280(2.9mg,6.8umol,19.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.839min,针对$C_{22}H_{18}F_3N_5O$计算的质量425.41m/z实测值426.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.79-7.70(m,4H),7.57(br d,J=7.1Hz,3H),7.47(d,J=7.0Hz,1H),5.54(d,J=7.0Hz,1H),4.50(s,2H),4.09(s,3H),1.69(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物281(2.9mg,6.8umol,19.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.839min,针对$C_{22}H_{18}F_3N_5O$计算的质量425.41m/z实测值426.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.53(s,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),7.92-7.83(m,4H),7.72-7.66(m,3H),7.60(d,J=6.9Hz,1H),5.66(d,J=7.0Hz,1H),4.21(s,3H),1.81(d,J=7.0Hz,3H)。

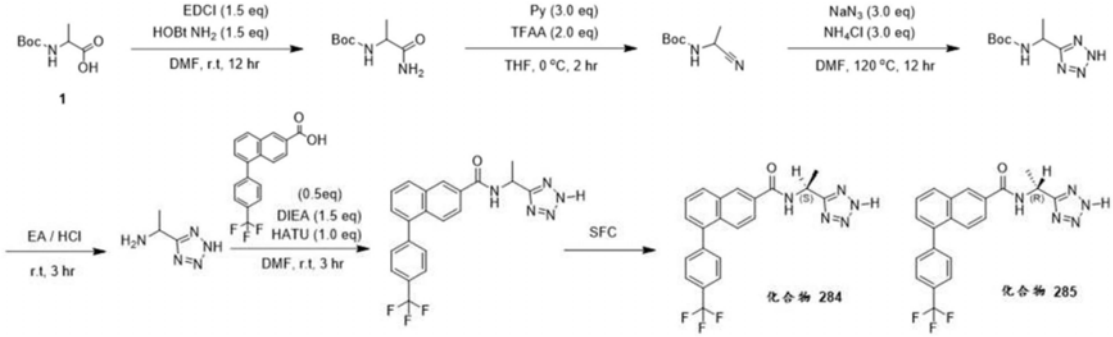
实施例237:(S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物282)和(R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物283)



[0763] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-吡嗪-2-基乙胺(42.8mg,0.34mmol,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,7.8min)。获得呈白色固体的外消旋化合物(14mg,32.5umol,10.3%产率)。外消

旋化合物通过SFC分离(柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH3H2O ETOH];B%:50%-50%,min)。获得呈白色固体的化合物282(4.7mg,11.0umol,33.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.964min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O$计算的质量421.41m/z实测值422.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(d,J=1.3Hz,1H),8.62(dd,J=1.5,2.5Hz,1H),8.54(d,J=1.5Hz,1H),8.51(d,J=2.8Hz,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),7.93-7.89(m,1H),7.88-7.82(m,3H),7.72-7.64(m,3H),7.58(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),5.41(q,J=7.0Hz,1H),1.69(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物283(6.4mg,15.0umol,45.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.970min,针对$C_{24}H_{18}F_3N_3O$计算的质量421.41m/z实测值422.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72(d,J=1.4Hz,1H),8.61(dd,J=1.6,2.4Hz,1H),8.52(dd,J=1.9,12.1Hz,2H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),7.93-7.81(m,4H),7.71-7.64(m,3H),7.57(dd,J=1.1,7.0Hz,1H),5.40(q,J=7.0Hz,1H),1.68(d,J=7.1Hz,3H)。

实施例238:(S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物284)和(R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物285)



(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0764] 向2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.5g,13.21mmol,1eq)在DMF(10mL)中的混合物中添加EDCI(3.80g,19.82mmol,1.5eq)和1-氧代苯并三唑铵(3.02g,19.82mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌12hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g,粗品)。

(1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0765] 向N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(2g,10.63mmol,1eq)在THF(5mL)中的混合物中添加吡啶(2.52g,31.88mmol,2.57mL,3eq)和TFAA(4.46g,21.25mmol,2.96mL,2eq)。将混合物在0℃下搅拌2hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物N-(1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g,粗品)。

(1-(2H-四唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0766] 向N-(1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g,10.58mmol,1eq)在DMF(20mL)中的溶液中添加NaN_3(3.19g,49.07mmol,4.64eq)和NH_4Cl(1.70g,31.73mmol,1.11mL,3eq)。将混合物在120℃下搅拌12hr。将反应溶液添加至H_2O(20mL)中。将水相调节至pH=5并用乙酸乙酯

(50mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(30mL*5)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需纯化。获得呈黄色油状物的化合物N-[1-(1H-四唑-5-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.2g，粗品)。

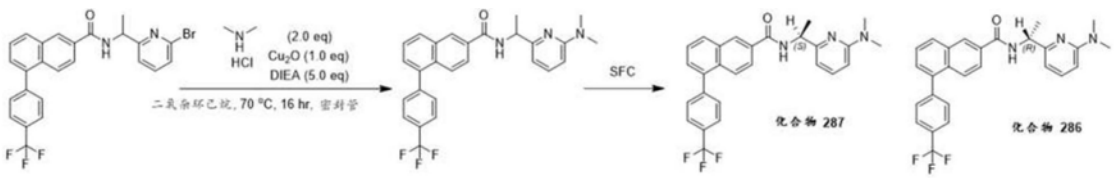
1-(2H-四唑-5-基)乙胺

[0767] 向N-[1-(1H-四唑-5-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.2g，0.93mmol，1eq)的混合物中添加HCl/EtOAc(4M，3.36mL，14.31eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭，并用NaOH(4M)将混合物调节至pH 8。将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈黄色油状物的化合物1-(1H-四唑-5-基)乙胺(0.087g，粗品)。

(S)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物284)和(R)-N-(1-(2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物285)

[0768] 向5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(0.1g，0.31mmol，1eq)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(240.4mg，0.63mmol，2eq)和Et_3N(95.9mg，0.94mmol，0.13mL，3eq)。将混合物在25℃下搅拌0.5hr。向混合物中添加1-(1H-四唑-5-基)乙胺(71.5mg，0.63mmol，2eq)。将混合物在25℃下搅拌2.5hr。将混合物用H_2O(30mL)猝灭，将混合物过滤，并将滤饼用EA(20mL*3)洗涤。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过(柱:Xtimate C18150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:43%-73%，8.5min)纯化。获得呈白色固体的外消旋化合物N-[1-(2H-四唑-5-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(70mg，0.17mmol，53.8%产率)。外消旋化合物通过制备型SFC分离(DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*50mm，10um)，0.1%NH3H2O ETOH，30%，30%)。获得呈白色固体的化合物284(13.8mg，33.6umol，23.1%产率)。LCMS(ESI):RT=0.805min，针对$C_{21}H_{16}F_3N_5O$计算的质量411.38m/z实测值434.0$[M+Na]^+$，^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.50(d，J=1.0Hz，1H)，8.05(d，J=8.3Hz，1H)，7.92-7.80(m，4H)，7.70-7.62(m，3H)，7.57-7.53(m，1H)，7.47(dd，J=7.4，8.4Hz，1H)，6.62(d，J=7.3Hz，1H)，6.50(d，J=8.5Hz，1H)，5.18(q，J=6.9Hz，1H)，4.58(br s，1H)，3.09(s，6H)，1.59(d，J=7.0Hz，3H)。获得呈白色固体的化合物285(14.0mg，34.1umol，23.4%产率)。LCMS(ESI):RT=0.808min，针对$C_{21}H_{16}F_3N_5O$计算的质量411.38m/z实测值434.0$[M+Na]^+$，^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.51(d，J=1.3Hz，1H)，8.06(d，J=8.3Hz，1H)，7.92-7.81(m，4H)，7.71-7.63(m，3H)，7.56(dd，J=1.1，7.2Hz，1H)，7.47(dd，J=7.4，8.4Hz，1H)，6.62(d，J=7.3Hz，1H)，6.51(d，J=8.5Hz，1H)，5.18(q，J=6.8Hz，1H)，3.10(s，6H)，1.59(d，J=7.0Hz，3H)。

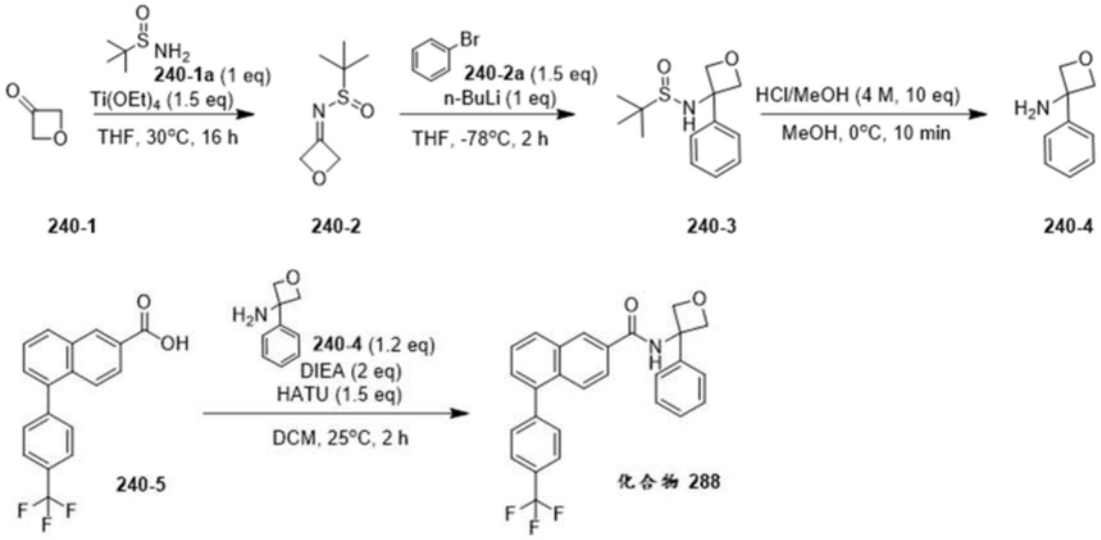
实施例239:(R)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物286)和(S)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物287)



[0769] 将N-[1-(6-溴-2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(200mg，0.40mmol，1eq)、N-甲基甲胺(65.3mg，0.80mmol，73.4uL，2eq，HCl)、Cu_2O(57.3mg，

0.40mmol,40.9uL,1eq)、DIPEA(258.8mg,2.00mmol,348.8uL,5eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物加载到密封反应管中。将反应温度升高到70℃,并将反应混合物在70℃下过滤16hr。将残余物倒入H_2O(20mL)中并搅拌5min。用EA(10mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(12g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～70%),得到103mg外消旋产物。然后通过手性SFC分离外消旋产物(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH3H2O IPA];B%:30%-30%,min)。获得呈白色固体的化合物286(21.6mg,45.2umol,11.2%产率)。LCMS(ESI):RT=0.788min,针对$C_{27}H_{24}F_3N_3O$计算的质量463.49m/z实测值464.1$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51(d,J=1.3Hz,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.81(m,4H),7.71-7.63(m,3H),7.56(dd,J=1.1,7.2Hz,1H),7.47(dd,J=7.4,8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.3Hz,1H),6.51(d,J=8.5Hz,1H),5.18(q,J=6.8Hz,1H),3.10(s,6H),1.59(d,J=7.0Hz,3H)。获得呈白色固体的化合物287(21.3mg,43.6umol,10.9%产率)。LCMS(ESI):RT=0.803min,针对$C_{27}H_{24}F_3N_3O$计算的质量463.49m/z实测值464.2$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(d,J=1.0Hz,1H),8.05(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.80(m,4H),7.70-7.62(m,3H),7.57-7.53(m,1H),7.47(dd,J=7.4,8.4Hz,1H),6.62(d,J=7.3Hz,1H),6.50(d,J=8.5Hz,1H),5.18(q,J=6.9Hz,1H),4.58(br s,1H),3.09(s,6H),1.59(d,J=7.0Hz,3H)。

实施例240:N-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物288)



2-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基亚基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0770] 向化合物240-1(5.0g,69.4mmol,1eq)和化合物240-1a(8.4g,69.4mmol,1eq)在THF(100mL)中的溶液中添加$Ti(OEt)_4$(23.7g,104.1mmol,21.58mL,1.5eq)。将混合物在30℃下搅拌16h。向混合物中添加100mL水。沉淀出黄色固体。将混合物用EtOAc(80mL)稀释并过滤。将滤饼用EtOAc(100mL*2)洗涤。将合并的有机层浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(SiO2,乙酸乙酯/石油醚=0%至15%),得到呈黄色液体的化合物240-2(2.5g,14.27mmol,20.6%产率)。

2-甲基-N-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0771] 在-78℃下向化合物240-2a(1.08g,6.85mmol,0.72mL,1.5eq)在THF(5mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M,1.83mL,1eq)。将混合物在-78℃下搅拌1hr。添加在THF(1mL)中的化合物2(800mg,4.56mmol,1eq)。将混合物在-78℃下搅拌1hr。将混合物用NH_4Cl(10mL)猝灭。将混合物用EA(20mL*3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;10g SepaFlash® Silica Flash Column,0～70%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,18mL/min),得到呈黄色油状物的化合物240-3(400mg,1.58mmol,34.6%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.30(m,5H),5.21(d,J=6.9Hz,1H),5.09-5.05(m,2H),5.04-5.00(m,1H),4.15-4.11(m,1H),1.21(s,9H)。

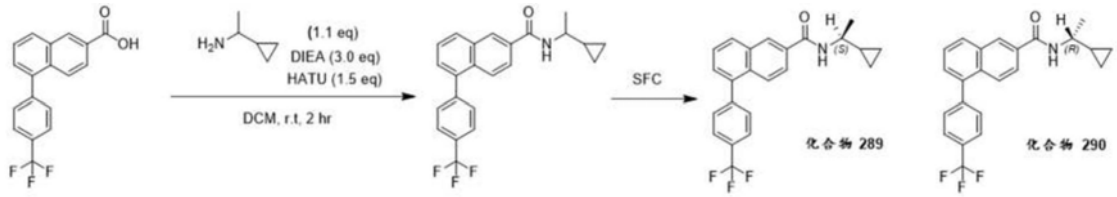
3-苯基氧杂环丁烷-3-胺

[0772] 在0℃下向化合物240-3(100mg,0.39mmol,1eq)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,0.99mL,10eq)。将混合物在0℃下搅拌10min。将饱和$NaHCO_3$添加到混合物中直到pH=6-7。将混合物浓缩。将残余物溶解于EA/MeOH(v/v=10/1)中。将混合物过滤。将滤液浓缩,得到呈黄色油状物的化合物240-4(50.0mg,0.34mmol,84.9%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.56-7.51(m,2H),7.42(t,J=7.6Hz,2H),7.35-7.30(m,1H),5.01(d,J=6.5Hz,2H),4.80(d,J=6.5Hz,2H)。

N-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

[0773] 向化合物240-5(50.0mg,0.16mmol,1eq)、HATU(90.2mg,0.24mmol,1.5eq)和化合物240-4(23.6mg,0.16mmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中添加DIEA(40.9mg,0.32mmol,55uL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物用H_2O(5mL)稀释。将混合物用EA(10mL*3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%-95%,7.8min),得到呈白色固体的标题化合物(16.2mg,36.3umol,23.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.903min,针对$C_{27}H_{20}F_3NO_2$计算的质量447.14,m/z实测值448.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.01(d,J=8.3Hz,1H),7.93-7.83(m,2H),7.79(d,J=8.1Hz,2H),7.68-7.59(m,5H),7.54(d,J=7.1Hz,1H),7.42(t,J=7.7Hz,2H),7.36-7.30(m,1H),7.06(br s,1H),5.22(d,J=6.8Hz,2H),5.09(d,J=6.8Hz,2H)。

实施例241:(S)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物289)和(R)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物290)

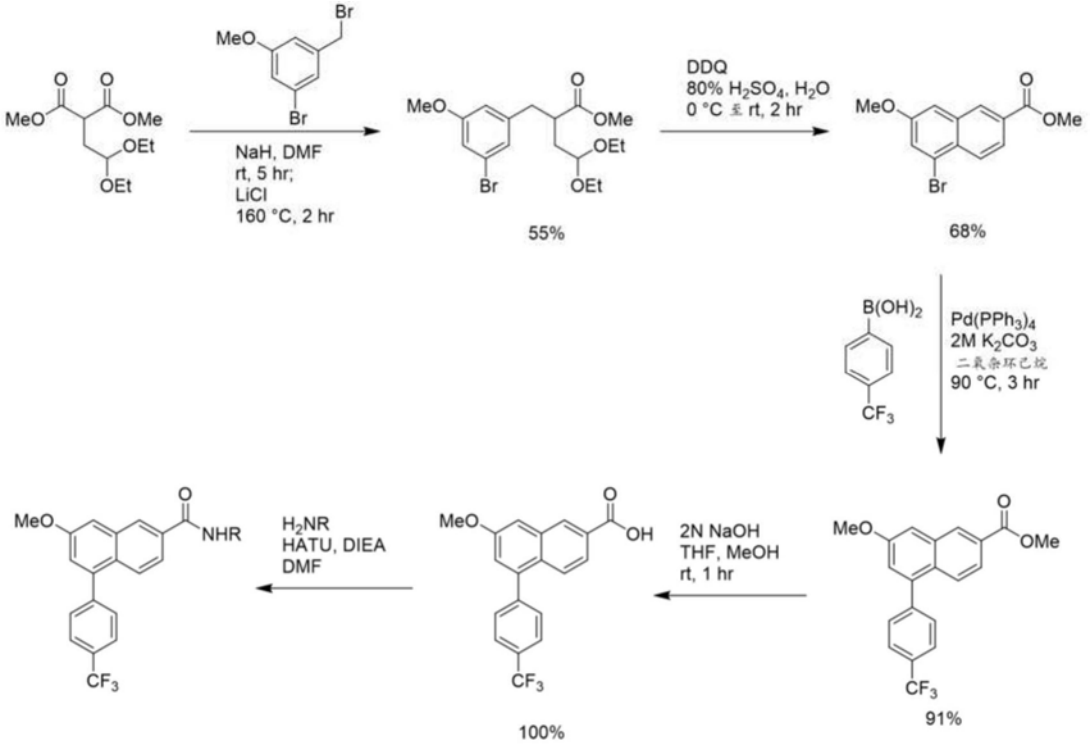


(S)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物289)和(R)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物290)

[0774] 将5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1eq)、HATU(180.3mg,0.47mmol,1.5eq)和DIPEA(122.5mg,0.94mmol,0.16mL,3eq)在DCM(2mL)中的混合物在25℃下搅拌1hr。然后向混合物中添加1-环丙基乙胺(29.6mg,0.34mmol,1.1eq),并将混合物在25℃下再搅拌1hr。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并将混合物用EA(10mL*3)萃取。合并的

有机相用盐水(10mL*2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:61%-91%,8.5min)。获得呈白色固体的外消旋化合物N-(1-环丙基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(65mg,0.16mmol,53%产率)。外消旋化合物通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH3H2O ETOH];B%:25%-25%,min)。获得呈白色固体的化合物289(20mg,51.6umol,30.4%产率)。LCMS(ESI):RT=1.038min,针对$C_{23}H_{20}F_3NO$计算的质量383.41m/z实测值384.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.04(br t,J=7.4Hz,1H),7.90-7.76(m,4H),7.70-7.59(m,3H),7.56-7.48(m,1H),3.63-3.48(m,1H),1.35(d,J=6.6Hz,3H),1.12-1.02(m,1H),0.62-0.46(m,2H),0.45-0.24(m,2H)。获得呈白色固体的化合物290(30mg,77.4umol,45.6%产率)。LCMS(ESI):RT=1.036min,针对$C_{23}H_{20}F_3NO$计算的质量383.41m/z实测值384.0$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.04(br t,J=7.4Hz,1H),7.90-7.76(m,4H),7.70-7.59(m,3H),7.56-7.48(m,1H),3.63-3.48(m,1H),1.35(d,J=6.6Hz,3H),1.12-1.02(m,1H),0.62-0.46(m,2H),0.45-0.24(m,2H)。

化合物291-化合物297的一般制备程序:



2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯

[0775] 将矿物油中的NaH 60%(1.03g,25.7mmol,2.7当量)小心添加到20mL DMF中的1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯(2.66g,9.5mmol,1当量)中,并在室温下搅拌1hr。逐滴添加在12mL DMF中的2-(2,2-二乙氧基乙基)丙二酸二甲酯(3.5g,14.3mmol,1.5当量),并在室温下搅拌4hr。小心添加LiCl(445mg,10.5mmol,1.1当量),并将混合物加热至160℃2hr。将反应混合物冷却至室温,用Et_2O稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至15%EtOAc梯度),得到呈黄色油状物的2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(2.037g,5.2mmol,55%产率)。LCMS$[M+H]^+$=389。

5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸甲酯

[0776] 在0℃下将MeOH(0.5mL)中的2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(390mg,1mmol,1当量)小心添加到在2mL 80％H_2SO_4(水溶液)中的DDQ(230mg,1.01mmol,1.01当量)中。将混合物在0℃下搅拌1hr,并在1hr内缓慢升温至室温。将固体过滤,再溶解于EtOAc中,并将有机层用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(已烷中的0至20％EtOAc梯度),得到5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(200mg,0.68mmol,68％产率),无色固体。LCMS[M+H]$^+$＝295。

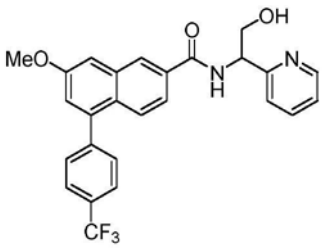
7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯

[0777] 将5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸酯(800mg,2.7mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(618mg,3.2mmol,1.2当量)、Pd$(PPh_3)_4$(61mg,0.05mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/2M K_2CO_3(水溶液)(10.8mL:2.7mL,0.2M)用N_2彻底吹扫10min。将混合物加热至90℃3hr。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(已烷中的0至20％EtOAc梯度),得到7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(884mg,2.5mmol,91％产率),无色固体。LCMS[M+H]$^+$＝361。

7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸

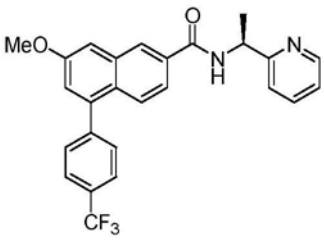
[0778] 将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(724mg,2mmol,1当量)在24mL THF:MeOH:2N NaOH(水溶液)的1:1:1混合物中于室温搅拌2hr。将混合物浓缩,将残余物溶解在DCM中,并用2N HCl(水溶液)酸化。有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(690mg,2mmol,100％产率),无色固体。LCMS[M+H]$^+$＝347。

实施例242:N-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物291)



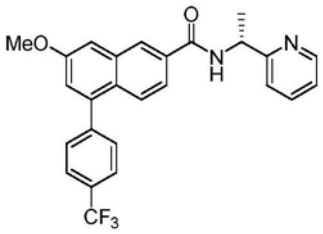
[0779] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、2-氨基-2-(吡啶-2-基)乙-1-醇二盐酸盐(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(4当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2.5hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物,23mg,86％,LCMS[M+H]$^+$＝467。

实施例243:(S)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物292)



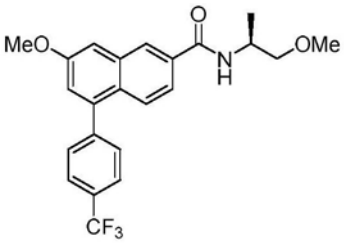
[0780] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2.5hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物,19mg,75%,LCMS$[M+H]^+$=451。

实施例244:(R)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物293)



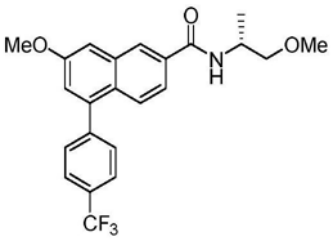
[0781] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(R)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2.5hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物,21mg,81%,LCMS$[M+H]^+$=451。

实施例245:(S)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物294)



[0782] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(S)-1-甲氧基丙-2-胺盐酸盐(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(3当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2.5hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物,18mg,75%,LCMS$[M+H]^+$=418。

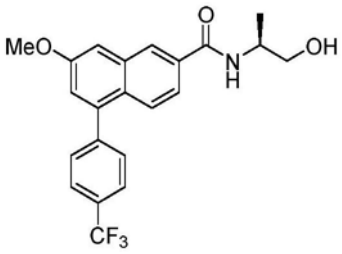
实施例246:(R)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物295)



[0783] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(R)-1-甲氧基丙-2-胺盐酸盐(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(3当量),并

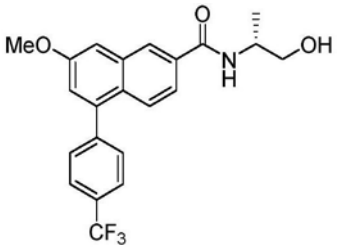
将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，2.5hr。完成后，将反应混合物用H_2O稀释，并快速搅拌20min。将所得固体过滤，用H_2O漂洗，并干燥，得到呈无色固体的所需酰胺产物，23mg，94％，LCMS[M+H]$^+$＝418。

实施例247：(S)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物296)



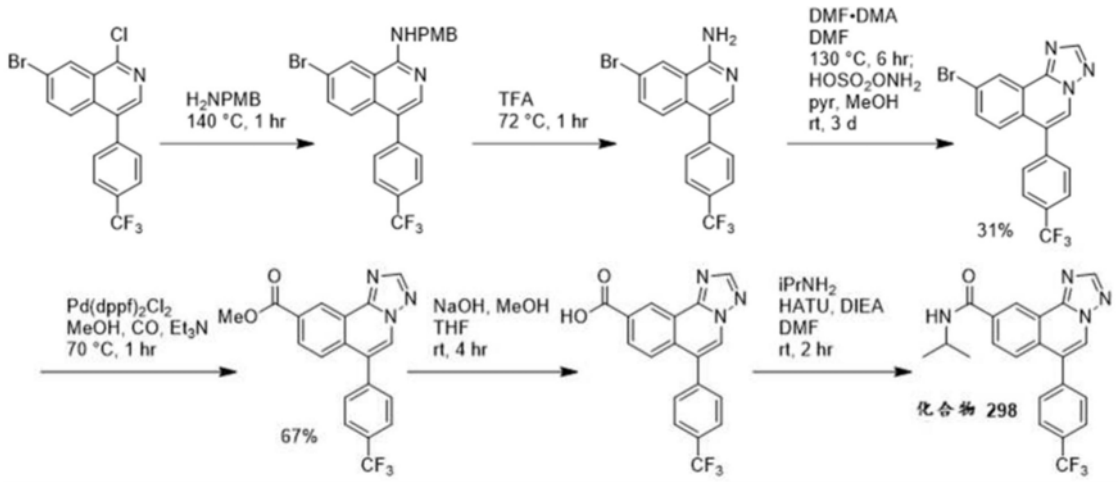
[0784] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(S)-2-氨基丙-1-醇(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)。缓慢添加DIEA(2当量)，并将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，2.5hr。完成后，将反应混合物用H_2O稀释，并快速搅拌20min。将所得固体过滤，用H_2O漂洗，并干燥，得到呈无色固体的所需酰胺产物，19mg，82％，LCMS[M+H]$^+$＝404。

实施例248：(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物297)



[0785] 在室温下将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(R)-2-氨基丙-1-醇(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量)，并将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，2.5hr。完成后，将反应混合物用H_2O稀释，并快速搅拌20min。将所得固体过滤，用H_2O漂洗，并干燥，得到呈无色固体的所需酰胺产物，15mg，65％，LCMS[M+H]$^+$＝404。

实施例249:N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺(化合物298)



7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺

[0786] 将7-溴-1-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉(60mg,1当量)和(4-甲氧基苯基)甲胺(0.06mL,3当量)加热至140℃1hr。将反应冷却至室温,并采用已烷中的25%EtOAc通过硅胶塞并浓缩,得到所需产物,其直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=487。

7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺

[0787] 将7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺(1当量)和TFA(0.5mL)加热至72℃1hr。将反应混合物浓缩,用DCM稀释,用$NaHCO_3$中和,用Na_2SO_4干燥,浓缩并直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=367。

9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉

[0788] 将7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺(1当量)、DMF·DMA(0.1mL)和DMF(1mL)在130℃下加热6hr。将反应冷却并浓缩。将残余物再悬浮于MeOH(1mL)中,并在室温下添加吡啶(0.1mL)和羟胺-O-磺酸(29mg,1.01当量)。将反应在室温下搅拌2d。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(已烷中的0至30%EtOAc梯度),得到所需产物(19mg,31%)。LCMS[M+H]$^+$=392。

6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯

[0789] 向9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉(19mg,1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.05当量)和Et_3N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将反应混合物浓缩,并直接通过FCC纯化(已烷中的5至40%EtOAc),得到所需产物。(12mg,67%)。LCMS[M+H]$^+$=372。

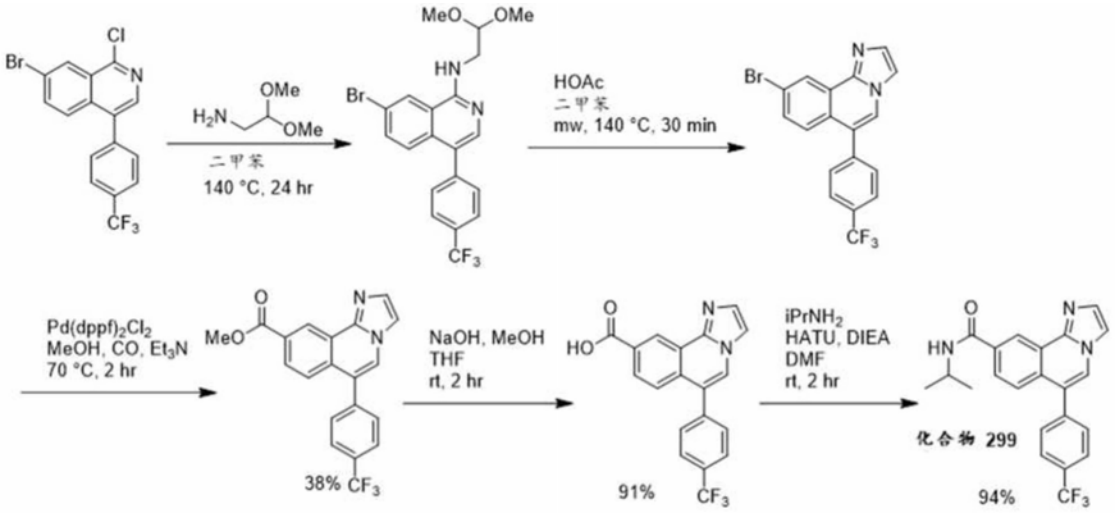
6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸

[0790] 将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯(12mg,1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理4h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到无色固体(11mg)。LCMS[M+H]$^+$=358。

N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺

[0791] 在室温下将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物。LCMS[M+H]$^+$=399。

实施例250:N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酰胺(化合物299)



7-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺

[0792] 将7-溴-1-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉(70mg,1当量)、2,2-二甲氧基乙-1-胺(3当量)二甲苯(3mL)在135℃下加热24hr。将反应混合物冷却至室温并直接使用。LCMS[M+H]$^+$=455。

9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉

[0793] 将二甲苯中的7-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺(来自前一步)和AcOH(0.1mL)在微波容器中于140℃照射30min。完成后,将混合物冷却,浓缩,并直接通过FCC纯化(DCM中的0至10%MeOH),得到所需产物。LCMS[M+H]$^+$=391。

6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯

[0794] 向9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉(1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(0.05当量)和Et$_3$N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将所得固体过滤并用最少的MeOH洗涤,得到红色固体,其直接用于下一步而无需进一步纯化(25mg,38%)。LCMS[M+H]$^+$=371。

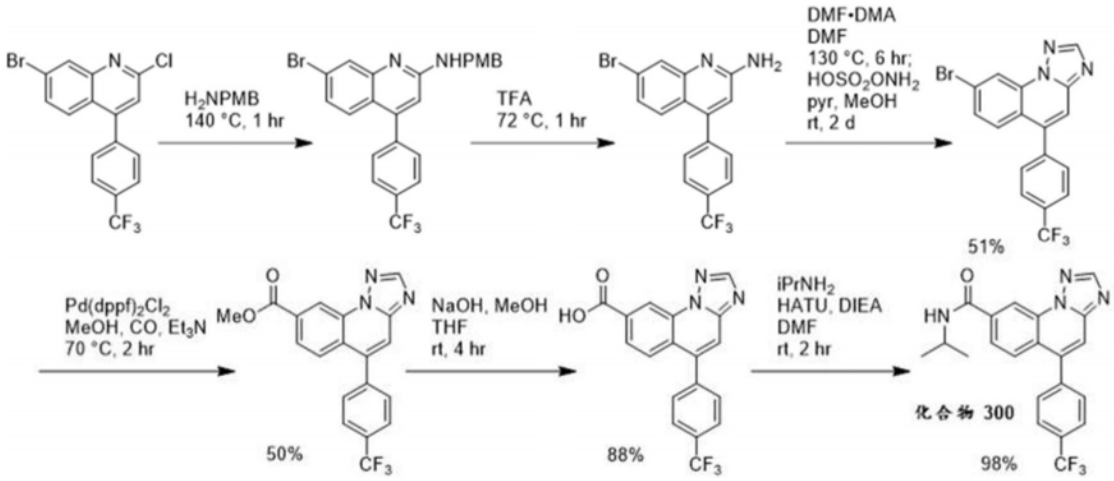
6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酸

[0795] 将6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯(25mg,1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理2h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到淡黄色固体(22mg,91%)。LCMS[M+H]$^+$=357。

N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酰胺

[0796] 在室温下将6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酸(22mg,1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H$_2$O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H$_2$O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物(24mg,94%)。LCMS[M+H]$^+$=398。

实施例251:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺(化合物300)



7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺

[0797] 将7-溴-2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(96mg,1当量)和(4-甲氧基苯基)甲胺(0.1mL,3当量)加热至140℃1hr。将反应冷却至室温,并采用已烷中的25%EtOAc通过硅胶塞,并浓缩,得到所需产物,其直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=487。

7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺

[0798] 将7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺(1当量)和TFA(0.3mL)加热至72℃1hr。将反应混合物浓缩,用DCM稀释,用$NaHCO_3$中和,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=367。

8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉

[0799] 将7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺(92mg,0.25mmol,1当量),DMF·DMA(0.1mL)和DMF(1mL)在130℃下加热6hr。将反应冷却并浓缩。将残余物再悬浮于MeOH(1mL)中,并在室温下添加吡啶(0.1mL)和羟胺-O-磺酸(29mg,1.01当量)。将反应在室温下搅拌2d。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(已烷中的0至30%EtOAc梯度),得到所需产物(50mg,51%)。LCMS[M+H]$^+$=392。

5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸甲酯

[0800] 向8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉(50mg,1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(7mg,0.05当量)和Et_3N(0.04mL,2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将反应混合物浓缩,并直接通过FCC纯化(已烷中的5至40%EtOAc),得到所需产物(24mg,50%)。LCMS[M+H]$^+$=372。

5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸

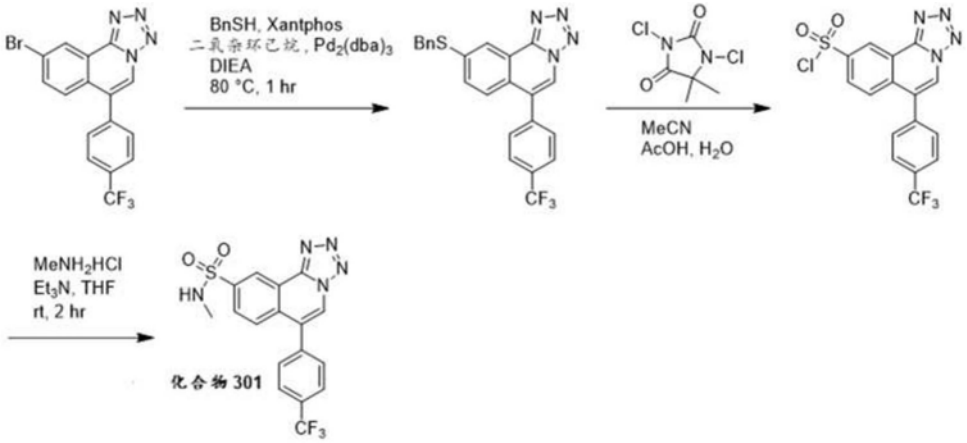
[0801] 将5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸甲酯(24mg,1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理4h。将反应混合物过滤,并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到无色固体(20mg,88%)。LCMS[M+H]$^+$=358。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺

[0802] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物

(11mg,98%)。LCMS[M+H]$^+$=399。

实施例252:N-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-磺酰胺(化合物301)



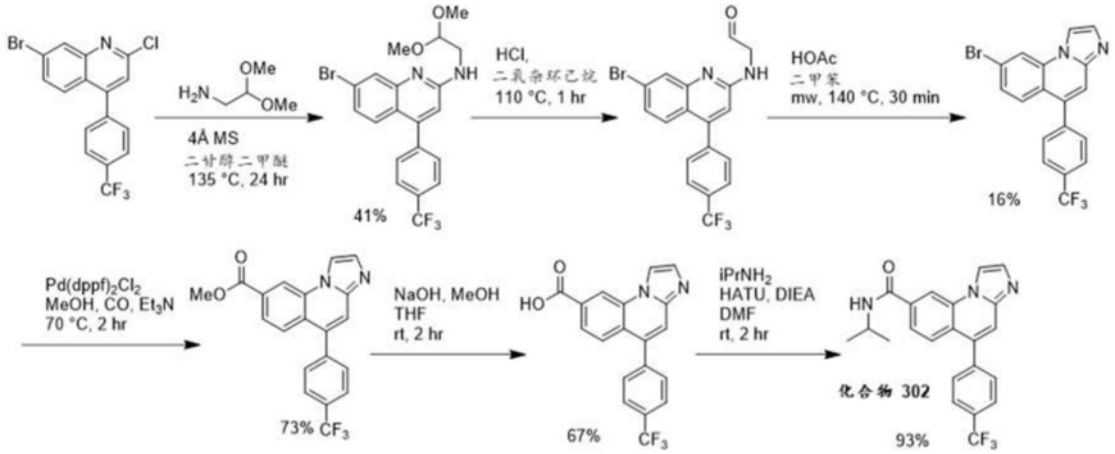
9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉

[0803] 向N_2下的9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉(1当量)、Xantphos(5mol%)、$Pd_2(dba)_3$(2.5mol%)的混合物中添加二氧杂环己烷(0.1M)和DIEA(2.0当量),然后加热至80℃10min,之后添加BnSH(1.2当量)。加热继续1hr,之后冷却至室温。将混合物浓缩并通过FCC纯化(己烷中的25%EtOAc),得到9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉。LCMS[M+H]$^+$=437。

N-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-磺酰胺

[0804] 将9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉(1当量)溶解在MeCN(0.05M)中并冷却至0℃,并用HOAc(1.5mL/mmol)和水(1mL/mmol)处理,随后用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(2.0当量)处理。2hr后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到黄色固体,其直接用于下一步。将6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-磺酰氯(1当量)在DCM(0.2M)中的溶液添加到$MeNH_2$ HCl盐(110mg)和Et_3N(0.4mL)在THF(2mL)中的混合物中。将所得悬浮液在室温下搅拌2hr,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化,得到所需产物。LCMS[M+H]$^+$=408。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm2.62(s,3H)7.84(br d,J=7.83Hz,2H)7.89-8.07(m,3H)8.25(br dd,J=8.61,1.96Hz,1H)9.00-9.12(m,1H)9.13-9.35(m,1H)。

实施例253:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酰胺(化合物302)



7-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺

[0805] 将7-溴-2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(386mg,1mmol,1当量)、2,2-二甲氧基乙-1-胺(0.33mL,3mmol,3当量)、4Å MS(100mg)和二甘醇二甲醚(3mL)在135℃下加热24hr。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,过滤,并浓缩。残余物通过FCC纯化(己烷中的0至40%),得到所需产物。(185mg,41%)。LCMS[M+H]$^+$=455。

2-((7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)氨基)乙醛

[0806] 将7-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-胺(176mg,0.4mmol,1当量)、6N HCl(1mL)和二氧杂环己烷(4mL)加热至110℃1hr。在通过LCMS确定消耗后,将混合物冷却至室温,用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液中和,并用DCM萃取。合并的有机级分用Na_2SO_4干燥,浓缩,并直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=409。

8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉

[0807] 将2-((7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)氨基)乙醛(来自前一步)、AcOH(0.3mL)和二甲苯(3mL)密封在微波容器中,并在140℃下照射30min。冷却至室温后,将残余物浓缩,并直接通过FCC纯化(己烷中的0至75%EtOAc),得到所需产物。(25mg,16%)。LCMS[M+H]$^+$=391。

5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸甲酯

[0808] 向8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉(25mg,1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加Pd(dppf)$_2Cl_2$(3mg,0.05当量)和Et_3N(0.02mL,2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将反应混合物浓缩并直接通过FCC纯化(己烷中的5至40%EtOAc),得到所需产物。(17mg,73%)。LCMS[M+H]$^+$=371。

5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸

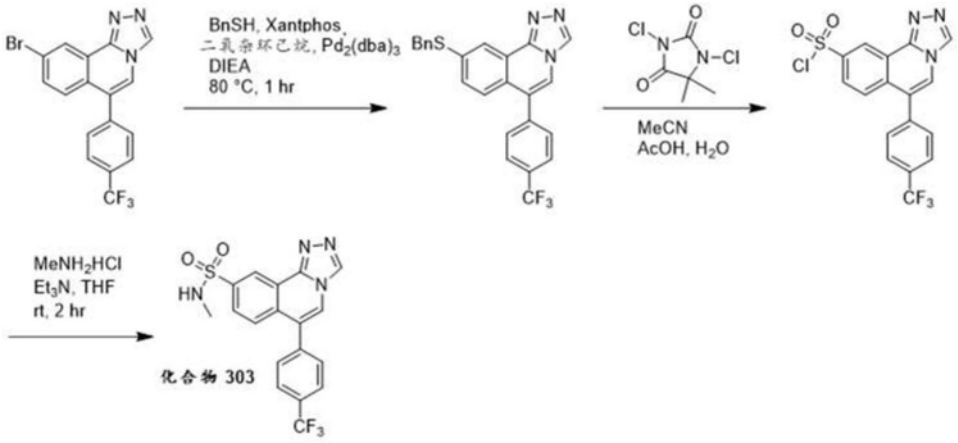
[0809] 将5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸甲酯(17mg,1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理2h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到无色固体(11mg,67%)。LCMS[M+H]$^+$=357。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酰胺

[0810] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物(11mg,

93%)。LCMS[M+H]$^+$=398。

实施例254:N-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-磺酰胺(化合物303)



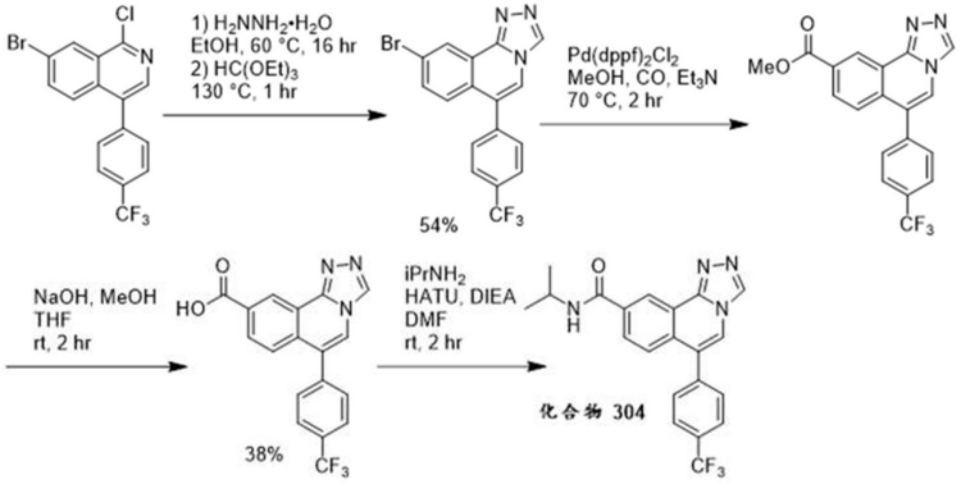
9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉

[0811] 向N_2下的9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉(1当量),Xantphos(5mol%)、$Pd_2(dba)_3$(2.5mol%)的混合物中添加二氧杂环己烷(0.1M)和DIEA(2.0当量),然后加热至80℃10min,之后添加BnSH(1.2当量)。加热继续1hr,之后冷却至室温。将混合物浓缩并通过FCC纯化(己烷中的25%EtOAc),得到9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉。LCMS[M+H]$^+$=436。

N-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-磺酰胺

[0812] 将9-(苄基硫基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉(1当量)溶解在MeCN(0.05M)中,并冷却至0℃,并用HOAc(1.5mL/mmol)和水(1mL/mmol)处理,随后用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(2.0当量)处理。2hr后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到黄色固体,其直接用于下一步。将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-磺酰氯(1当量)在DCM(0.2M)中的溶液添加到$MeNH_2$ HCl盐(110mg)和Et_3N(0.4mL)在THF(2mL)中的混合物中。将所得悬浮液在室温下搅拌2hr,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化,得到所需产物。LCMS[M+H]$^+$=407。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.14(d,J=8.61Hz,3H)7.74-7.87(m,3H)7.95(br d,J=8.61Hz,1H)8.00-8.13(m,1H)8.51-8.63(m,1H)8.94-9.06(m,1H)9.24-9.42(m,1H)。

实施例255:N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酰胺(化合物304)



9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉

[0813] 将7-溴-1-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉(200mg,1当量)、$H_2NNH_2 \cdot H_2O$(0.13mL,5当量)和EtOH(6mL)加热至90℃16hr。完成后,将混合物添加到H_2O中,并将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥。将固体和$HC(OEt)_3$(10mL)加热至130℃1hr。将反应混合物冷却,添加到H_2O中,过滤,并用Et_2O漂洗,得到所需产物(107mg,54%)。LCMS$[M+H]^+$=391。

6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酸甲酯

[0814] 向9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉(100mg,1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.05当量)和Et_3N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将所得固体过滤并用最少的MeOH洗涤,得到红色固体,其直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS$[M+H]^+$=372。

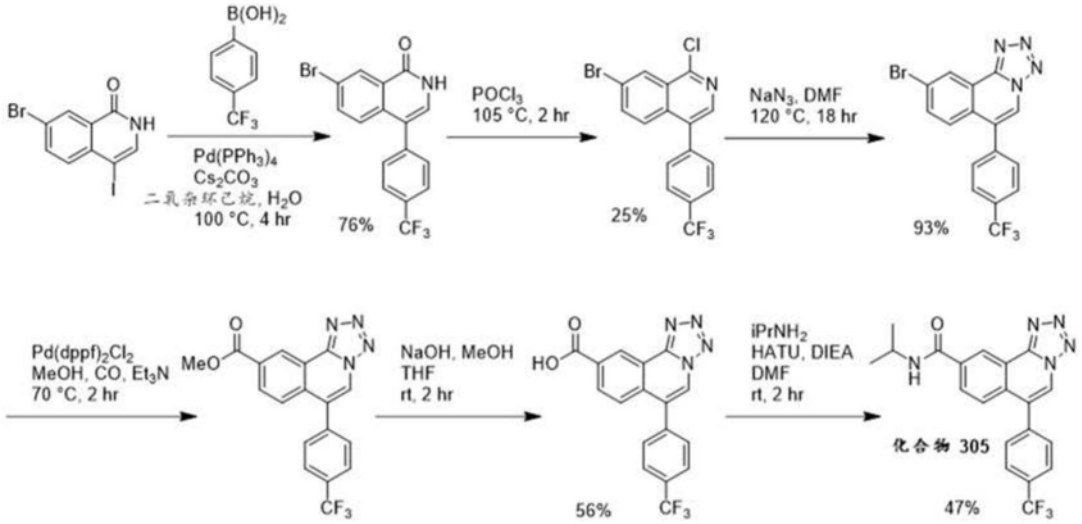
6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酸

[0815] 将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酸甲酯(1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理2h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到淡黄色固体(35mg,38%)。LCMS$[M+H]^+$=358。

N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酰胺

[0816] 在室温下将6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-9-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物(6mg)。LCMS$[M+H]^+$=399。

实施例256:N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺(化合物305)



7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮

[0817] 在室温下,将7-溴-4-碘异喹啉-1(2H)-酮(2g,1当量)、Cs_2CO_3(1.1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.1当量)、二氧杂环己烷(200mL)和H_2O(60mL)合并,并用N_2彻底吹扫10min。添加$Pd(PPh_3)_4$(0.1当量),并将混合物在100℃下加热4hr。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至60%EtOAc梯度),得到所需产物(1.6g,76%)。LCMS[M+H]$^+$=368。

7-溴-1-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉

[0818] 将7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮(1.6g,1当量)和$POCl_3$(10mL)加热至105℃2hr。将混合物小心添加到冰冷的H_2O中,并将所得固体小心地用$NaHCO_3$中和,得到所需产物(420mg,25%)。LCMS[M+H]$^+$=386。

9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉

[0819] 将7-溴-1-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉(200mg,1当量)、NaN_3(34mg,1当量)和DMF(1.5mL)加热至120℃18hr。将混合物添加到H_2O中,过滤,并用H_2O漂洗,得到呈棕褐色固体的所需产物(189mg,93%)。LCMS[M+H]$^+$=392。

6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯

[0820] 向9-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉(100mg,1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.05当量)和Et_3N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将所得固体过滤并用最少的MeOH洗涤,得到红色固体,其直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS[M+H]$^+$=373。

6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸

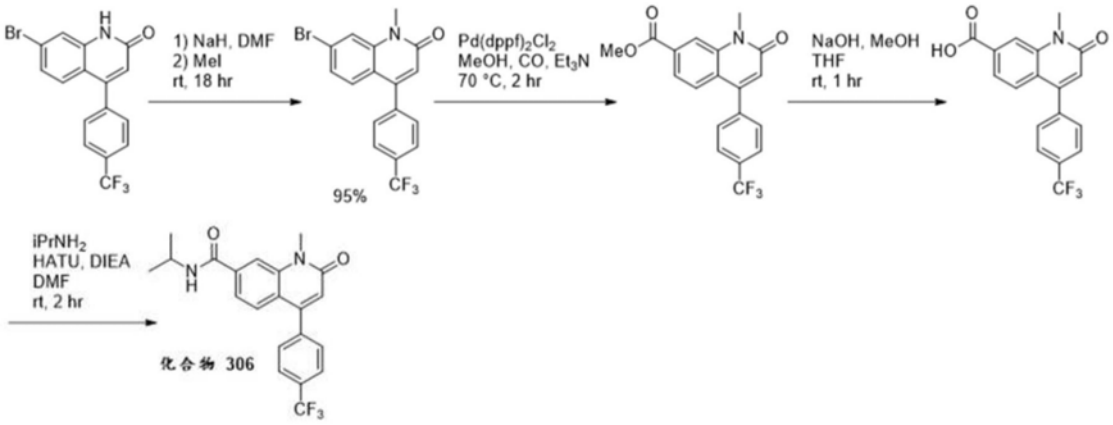
[0821] 将6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸甲酯(1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理2h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到淡黄色固体(51mg,56%)。LCMS[M+H]$^+$=359。

N-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺

[0822] 在室温下将6-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物(23mg,

47%)。LCMS[M+H]$^+$=400。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.22(br d,J=5.09Hz,6H)4.08-4.26(m,1H)6.99-7.21(m,1H)7.74-7.92(m,2H)7.99(br d,J=7.04Hz,1H)8.06(br d,J=6.26Hz,1H)8.17-8.39(m,1H)8.86(br dd,J=6.07,0.98Hz,1H)9.27(br s,1H)。

实施例257:N-异丙基-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酰胺(化合物306)



7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0823] 将室温下在DMF(3mL)中的7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2(1H)-酮(185mg,0.5mmol)用NaH(30mg,60%,1.5eq)处理15min,之后添加MeI(0.076mL,2.1eq),并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释(3mL)并过滤,得到白色固体(200mg,100%)。LCMS[M+H]$^+$=382。

1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酸甲酯

[0824] 向7-溴-1-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2(1H)-酮(1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(0.05当量)和Et$_3$N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将所得固体过滤,并用最少的MeOH洗涤,得到红色固体。LCMS[M+H]$^+$=362。

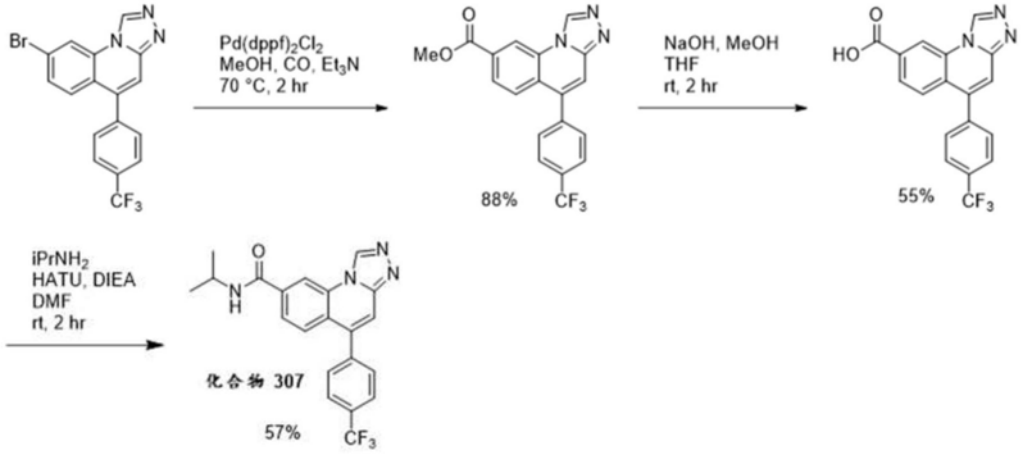
1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酸

[0825] 将1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酸甲酯(1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理1h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到淡黄色固体。LCMS[M+H]$^+$=348。

N-异丙基-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酰胺

[0826] 在室温下将1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物。LCMS[M+H]$^+$=389。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.02-1.29(m,6H)3.75(br s,3H)4.02-4.20(m,1H)6.52-6.76(m,1H)7.27-7.54(m,1H)7.54-7.80(m,3H)7.82-7.98(m,3H)8.44-8.56(m,1H)。

实施例258:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺(化合物307)



5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酸甲酯

[0827] 向8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉(1当量)在MeOH(0.1M)中的混合物中添加Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(0.05当量)和Et$_3$N(2当量)。用CO(g)在70℃下鼓泡1h。冷却至室温后,将所得固体过滤,并用最少的MeOH洗涤,得到红色固体(85mg,88%)。LCMS[M+H]$^+$=372。

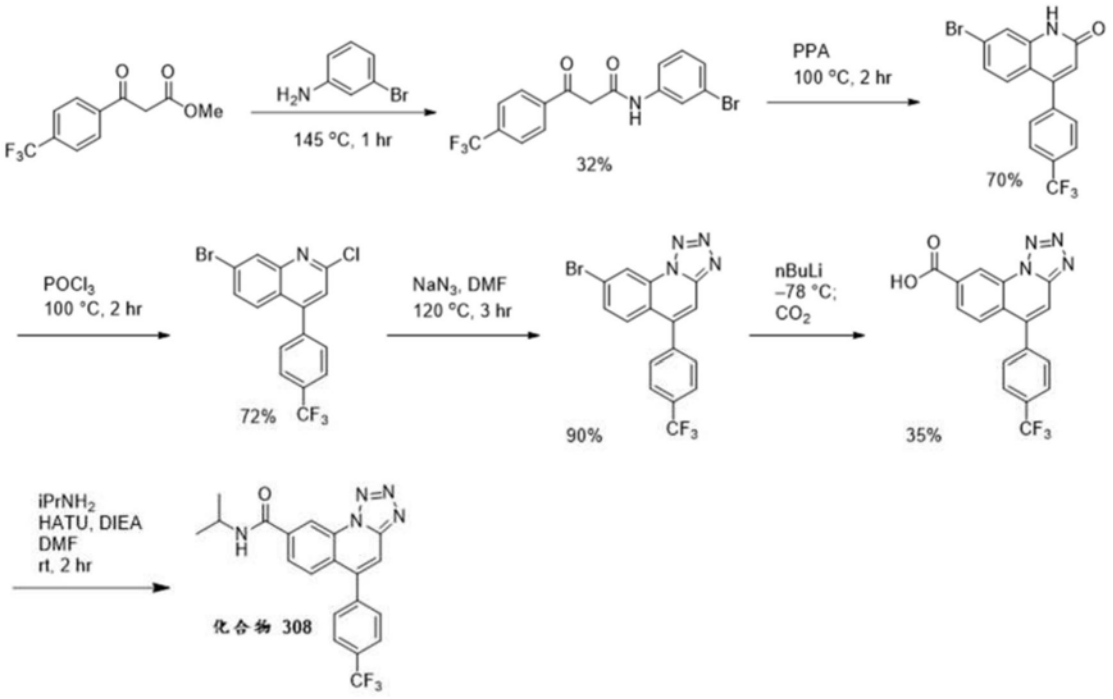
5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酸

[0828] 将5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酸甲酯(1当量)悬浮于MeOH/THF(1:1,0.05M)中,并用2N NaOH(0.1M)处理2h。将反应混合物过滤并酸化至pH 2,并将所得固体过滤,得到淡黄色固体(45mg,55%)。LCMS[M+H]$^+$=358。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺

[0829] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H$_2$O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H$_2$O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物(10mg,57%)。LCMS[M+H]$^+$=399。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.11-1.30(m,6H)4.06-4.22(m,1H)7.70(br d,J=7.43Hz,1H)7.75-7.87(m,2H)7.95(br d,J=7.04Hz,3H)8.38-8.57(m,1H)8.92(br s,1H)10.06(br s,1H)。

实施例259:N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺(化合物308)



N-(3-溴苯基)-3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰胺

[0830] 将根据J.Org.Chem.2018,83,303-313合成的甲基3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)(12.3g,50mmol,1当量)和3-溴苯胺(8.6g,1当量)混合,并加热至145℃1hr,并冷却至室温。添加DCM/己烷(10/10mL)并过滤,得到固体,然后用最少量的DCM洗涤,得到所需产物(6.2g,32%)。LCMS[M+H]$^+$=387。

7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2(1H)-酮

[0831] 将N-(3-溴苯基)-3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰胺(3g,7.8mmol)添加到50℃的PPA(20mL)中,加热至100℃2hr,然后与冰水混合。将所得固体过滤,干燥,并用EtOH重结晶,得到白色固体(2g,70%)。LCMS[M+H]$^+$=369。

7-溴-2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉

[0832] 将7-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-醇(2g,5.4mmol)悬浮于$POCl_3$(15mL)中,并加热至100℃2hr。除去溶剂并用冰水猝灭。将所得混合物用氢氧化铵中和并用DCM萃取。有机物用水洗涤,干燥并浓缩,得到黄色固体(1.5g,72%)。LCMS[M+H]$^+$=387。

8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉

[0833] 将7-溴-2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(386mg,1当量)、NaN_3(65mg,1当量)和DMF(2mL)的混合物加热至120℃3h,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物在OAc中重结晶,得到白色晶体(200mg,51%)。LCMS[M+H]$^+$=393。

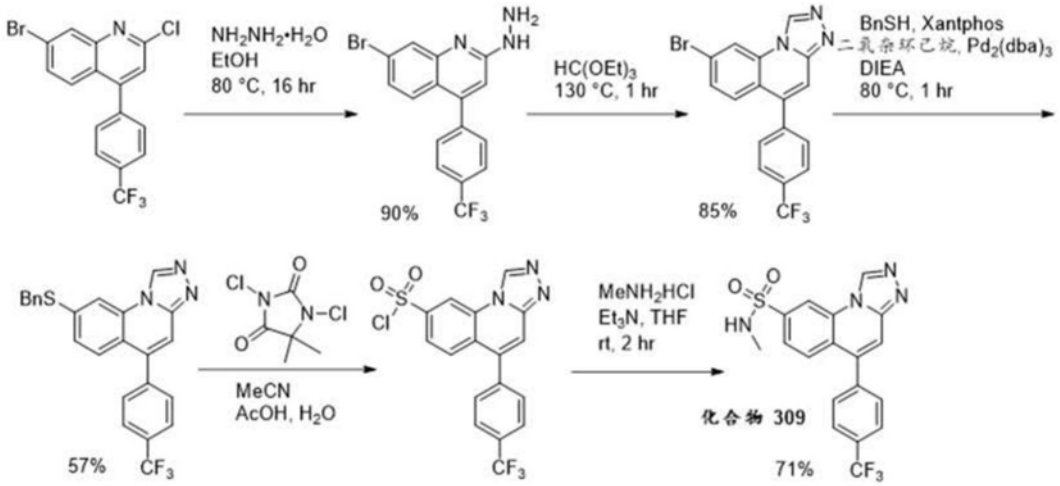
5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸

[0834] 将-78℃和N_2下在THF(5mL)中的8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉(61mg,0.16mmol)用nBuLi(2.5M,0.068mL,1.1当量)逐滴处理。30min后,用CO_2鼓泡15min。将反应混合物升温至室温,并用水(2mL)猝灭,浓缩,用醚萃取,并中和,得到白色固体5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸(20mg,35%)。LCMS[M+H]$^+$=359。

N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺

[0835] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酸(1当量)、丙-2-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量),并将混合物在室温下搅拌,直到通过LCMS确定酸耗尽,2hr。完成后,将反应混合物用H_2O稀释,并快速搅拌20min。将所得固体过滤,用H_2O漂洗,并干燥,得到呈无色固体的所需酰胺产物。LCMS$[M+H]^+$=400。

实施例260:N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-磺酰胺(化合物309)



7-溴-2-肼基-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉

[0836] 将EtOH(1mL)中的7-溴-2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(386mg,1.0mmol)用一水合肼(500mg,10当量)处理并加热至80℃过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,过滤,用H_2O洗涤,并干燥,得到白色固体(360mg,90%)。LCMS$[M+H]^+$=382。

8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

[0837] 将7-溴-2-肼基-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(360mg,1当量)溶解在$HC(OEt)_3$(10mL)中,并加热至130℃1hr。冷却至室温后,将所得固体过滤并干燥(300mg,85%)。LCMS$[M+H]^+$=393。

8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

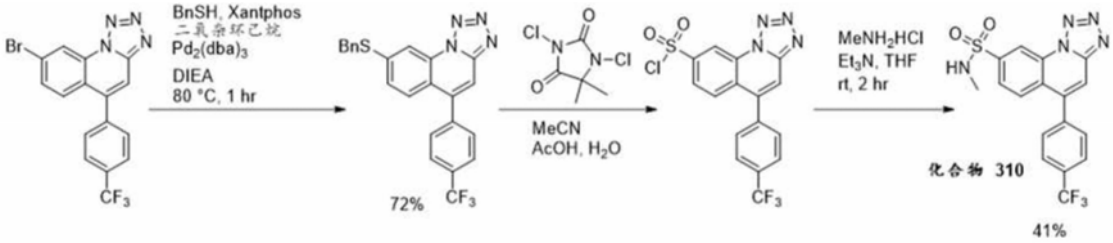
[0838] 向N_2下的8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹诺酮(60mg,0.15mmol)、Xantphos(4.4mg,5%)、$Pd_2(dba)_3$(3.4mg,2.5mol%)的混合物中添加二氧杂环己烷(2mL)和DIEA(0.053mL,2.0当量),然后加热至80℃10min,之后添加BnSH(0.019mL,1.2当量)。加热继续1hr,之后冷却至室温。将混合物浓缩并通过FCC纯化(己烷中的25%EtOAc),得到黄色固体8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹诺酮(38mg,58%)。LCMS$[M+H]^+$=436。

N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-磺酰胺

[0839] 将8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹诺酮(38mg,1当量)溶解在MeCN(3mL)中,并冷却至0℃,并用HOAc(0.032mL)和水(0.021mL)处理,随后用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(35mg,2.0当量)处理。2hr后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到黄色固体,其直接用于下一步。将5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-磺酰氯(38mg,0.092mmol)在DCM(0.5mL)中的

溶液添加到$MeNH_2$ HCl盐(110mg)和Et_3N(0.4mL)在THF(2mL)中的混合物中。将所得悬浮液在室温下搅拌2hr,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至75%EtOAc梯度),得到白色固体(26mg,71%)。LCMS $[M+H]^+$=407。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.34(s,3H)7.72-7.99(m,7H)8.91(br s,1H)10.26(br s,1H)。

实施例261:N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-磺酰胺(化合物310)



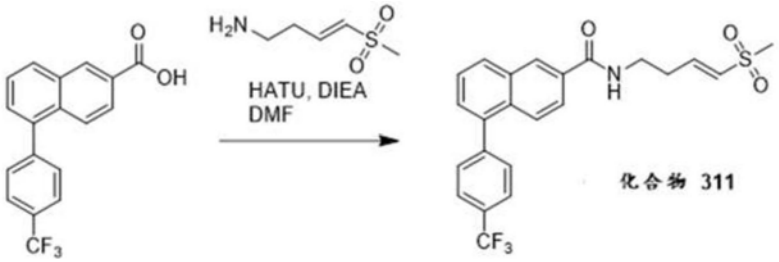
8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉

[0840] 向N_2下的8-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉(60mg,0.15mmol)、Xantphos(4.4mg,5%)、$Pd_2(dba)_3$(3.4mg,2.5%)的混合物中添加二氧杂环己烷(2mL)和DIEA(0.053mL,2.0eq),然后加热至80℃10min,之后添加BnSH(0.019mL,1.2eq)。加热继续1hr,之后冷却至室温。将混合物通过FCC纯化(己烷中的25%EtOAc),得到呈黄色固体的8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉(47mg,72%)。LCMS $[M+H]^+$=436。

N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-磺酰胺

[0841] 将8-(苄基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉(47mg,1当量)溶解在MeCN(6mL)中,并冷却至0℃,并用HOAc(0.039mL)、水(0.026mL)处理,随后用1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(43mg,2.0当量)处理。2hr后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用水、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到黄色固体(41mg),其直接用于下一步。将5-(4-(三氟甲基)苯基)四唑并[1,5-a]喹啉-8-磺酰氯(41mg,0.10mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液添加到$MeNH_2$ HCl盐(118mg)和Et_3N(0.3mL)在THF(2mL)中的混合物中。将所得悬浮液在室温下搅拌2hr,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至75%EtOAc梯度),得到白色固体(16mg,41%)。LCMS $[M+H]^+$=408。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.34(s,3H)7.84(br d,J=7.04Hz,2H)7.93-8.14(m,4H)8.21-8.44(m,1H)9.01(br s,1H)。

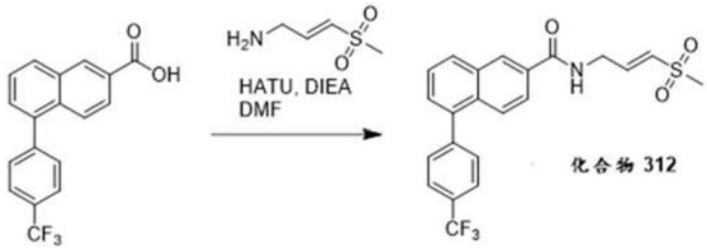
实施例262:(E)-N-(4-(甲基磺酰基)丁-3-烯-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物311)



[0842] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(E)-4-(甲基磺酰基)丁-3-烯-1-胺(1.2当量)(按照JACS,2010,132,12853—12855合成)和HATU(1.2当量)溶解在

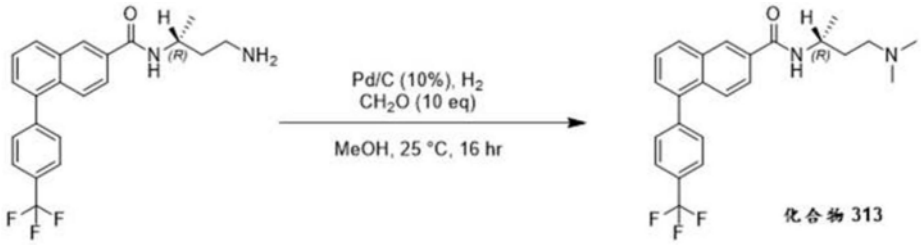
DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量)，并将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，2hr。完成后，将反应混合物用H_2O稀释，并快速搅拌20min。将所得固体过滤，用H_2O漂洗，并干燥，得到所需酰胺产物，棕褐色固体。LCMS$[M+H]^+$=448。

实施例263：(E)-N-(3-(甲基磺酰基)烯丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物312)



[0843] 在室温下将5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(1当量)、(E)-3-(甲基磺酰基)丙-2-烯-1-胺(1.2当量)和HATU(1.2当量)溶解在DMF(0.2M)中。缓慢添加DIEA(2当量)，并将混合物在室温下搅拌，直到通过LCMS确定酸耗尽，2hr。完成后，将反应混合物用H_2O稀释，并快速搅拌20min。将所得固体过滤，用H_2O漂洗，并干燥，得到所需酰胺产物，棕褐色固体。LCMS$[M+H]^+$=434。

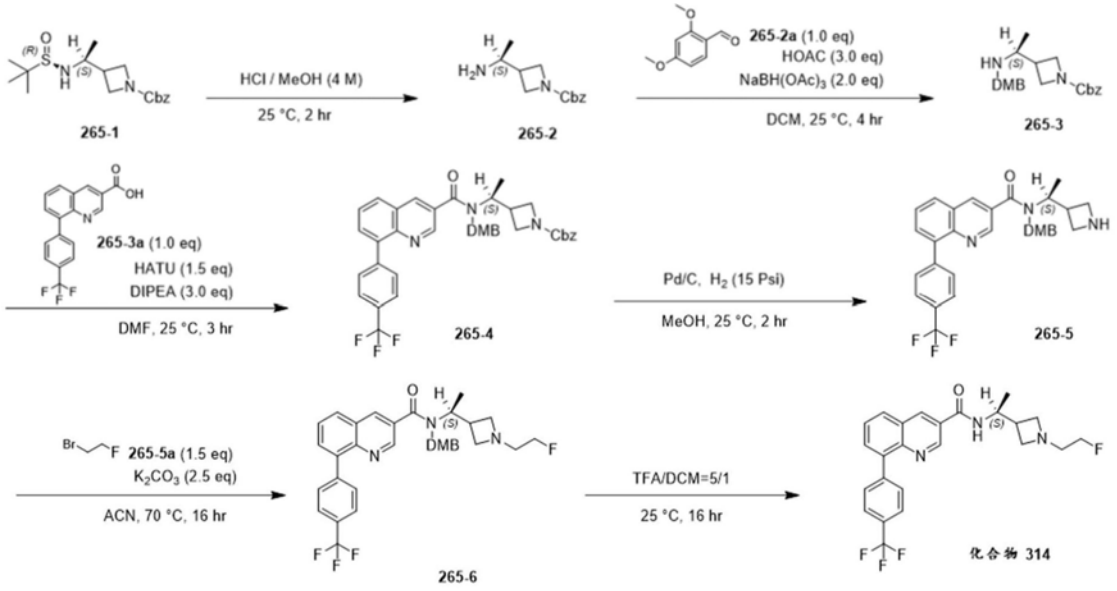
实施例264：N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(化合物313)



N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺

[0844] 在N_2下向N-[(1R)-3-氨基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(50mg，0.12mmol，1eq)和甲醛(210.0mg，2.59mmol，20eq)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg，10％)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱：3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；流动相：[水(0.05％HCl)-ACN]；B％：30％-60％，6.5min)，得到呈白色固体的N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺(7.38mg，12.5％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT=0.872min，针对$C_{24}H_{25}F_3N_2O$计算的质量414.19m/z，实测值415.3$[M+H]^+$，^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ10.48(br s，1H)，8.70-8.59(m，2H)，8.13(d，J=8.3Hz，1H)，7.98(dd，J=1.6，8.9Hz，1H)，7.93(d，J=8.0Hz，2H)，7.82(d，J=9.0Hz，1H)，7.77-7.68(m，3H)，7.60(d，J=6.3Hz，1H)，4.14-4.10(m，1H)，4.15-4.08(m，2H)，3.18-3.02(m，2H)，2.75(t，J=4.6Hz，6H)，2.06-1.88(m，2H)，1.26(d，J=6.5Hz，3H)。

实施例265：N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物314)



3-[(1S)-1-氨基乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0845] 向265-1(3.8g,11.23mmol,1eq)在MeOH(30mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,5mL,1.8eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。TLC(DCM/MeOH＝10/1,UV 254,I_2)指示起始材料完全耗尽并形成一个新的斑点。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约95%的所需化合物。将反应混合物减压浓缩以除去MeOH和HCl/MeOH,得到无色的265-2(2.61g,粗品)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

3-[(1S)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0846] 向265-2a(1.6g,9.63mmol,1eq)和265-2(2.26g,9.63mmol,1eq)在DCM(30mL)中的溶液中添加HOAc(1.73g,28.89mmol,1.65mL,3eq)并在25℃下搅拌2hr,然后添加$NaBH(OAc)_3$(4.08g,19.26mmol,2eq)。将所得混合物在25℃下搅拌2hr。TLC(EA/PE＝1/1,UV254)指示起始材料完全耗尽并形成一个新的斑点。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约63%的所需化合物。然后添加冰水(30mL),并用NaOH水溶液(2M)将混合物中和至pH＝9～10。用EA(40mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(60mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(20g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～50%),得到呈黄色油状物的265-3(2.8g,7.28mmol,75.6%产率)。

3-[(1S)-1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-[8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-羰基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0847] 在25℃下向265-3a(2.0g,6.30mmol,1eq)、HATU(3.60g,9.46mmol,1.5eq)在DMF(20mL)中的混合物中添加DIPEA(2.44g,18.91mmol,3.3mL,3eq)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1hr,然后添加在DMF(5mL)中的265-3(2.67g,6.93mmol,1.1eq)。将所得混合物在25℃下搅拌2hr。TLC(DCM/MeOH＝20/1,UV 254)指示起始材料完全耗尽并形成一个新的主斑点。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约55%的所需化合物。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(20g SepaFlash®Silica Flash Column,EA/PE:0～40%),得到呈黄色油状物的265-4(2.6g,3.12mmol,49.5%产率)。其通过LCMS进行检查。

N-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0848] 在N_2下向265-4(2.5g,3.66mmol,1eq)在MeOH(35mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌2hr。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约80%的所需化合物。将反应混合物过滤并将滤饼用MeOH(10mL*2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的265-5(1.95g,粗品)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

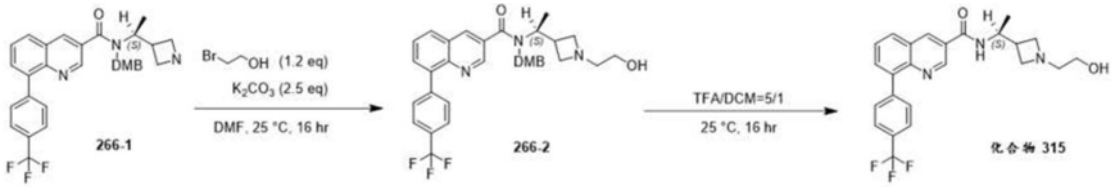
N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0849] 向265-5(200mg,0.36mmol,1eq)在MeCN(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(125.7mg,0.91mmol,2.5eq)和265-5a(69.3mg,0.55mmol,1.5eq)。将混合物在70℃下过滤16hr。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约91%的所需化合物。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色固体的265-6(188mg,粗品)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

N-[(1S)-1-[1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物314)

[0850] 向265-6(165mg,0.28mmol,1eq)在DCM(0.4mL)中的溶液中添加TFA(3.1g,27.0mmol,2mL,97.5eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS指示起始材料完全耗尽,并检测到约77%的所需化合物。HPLC指示起始材料完全耗尽,并检测到约85%的所需化合物。添加K_2CO_3(固体)以猝灭反应,并将pH调节至9-10。将反应混合物过滤并将滤饼用MeOH(10mL*2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%NH3H2O)-ACN];B%:45%-75%,9.5min),得到呈白色固体的标题化合物(26.3mg,59.0umol,21.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.759min,针对$C_{24}H_{23}F_4N_3O$计算的质量445.18,m/z实测值446.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.38(d,J=2.3Hz,1H),8.71(d,J=2.3Hz,1H),8.16(d,J=5.8Hz,1H),7.98(dd,J=1.4,8.2Hz,1H),7.85-7.80(m,3H),7.79-7.74(m,2H),7.72-7.66(m,1H),4.55(t,J=4.8Hz,1H),4.43(t,J=4.8Hz,1H),4.37-4.28(m,1H),3.47-3.39(m,3H),3.25(dd,J=3.3,6.5Hz,1H),2.88-2.81(m,1H),2.80-2.73(m,1H),2.58-2.50(m,1H),1.32(d,J=6.5Hz,3H)。

实施例266:N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物315)



N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

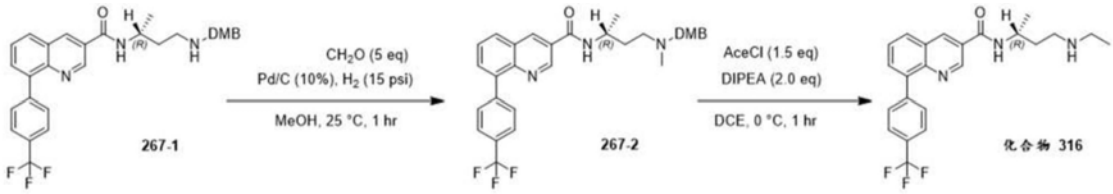
[0851] 向化合物266-1(200mg,0.36mmol,1eq)在DMF(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(125.7mg,0.91mmol,2.5eq)和2-溴乙醇(54.6mg,0.44mmol,31.0uL,1.2eq)。将混合物在25

℃下搅拌16h。LCMS指示起始材料完全耗尽，并检测到约75％的所需化合物。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并搅拌5min。用EA(15mL*3)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到呈黄色固体的266-2(176mg，粗品)。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物315)

[0852] 向266-2(150mg，0.25mmol，1eq)在DCM(0.4mL)中的溶液中添加TFA(3.08g，27.01mmol，2.00mL，106.9eq)。将混合物在25℃下搅拌16hr。LCMS指示起始材料完全耗尽，并检测到约63％的所需化合物。添加K_2CO_3(固体)以猝灭反应并将pH调节至9-10。将反应混合物过滤并将滤饼用MeOH(10mL*2)洗涤。将滤液真空浓缩，得到产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05％NH3H2O)-ACN];B％:50％-50％，9.5min)，得到呈白色固体的标题化合物(20.6mg，46.5mmol，18.4％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.740min，针对$C_{24}H_{24}F_3N_3O_2$计算的质量443.18，m/z实测值444.1$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.32(d，J＝2.4Hz，1H)，8.71(d，J＝2.3Hz，1H)，7.99(dd，J＝1.4，8.1Hz，1H)，7.84-7.79(m，3H)，7.79-7.74(m，2H)，7.70(dd，J＝7.3，8.1Hz，1H)，7.48(d，J＝6.8Hz，1H)，4.37(m，1H)，3.59(t，J＝5.3Hz，2H)，3.44-3.37(m，2H)，3.35-3.30(m，1H)，3.19-3.13(m，1H)，2.65(dd，J＝4.7，5.8Hz，2H)，2.61-2.52(m，1H)，1.29(d，J＝6.5Hz，3H)。

实施例267:N-[(1R)-3-(乙基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物316)



N-[(1R)-3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-乙基-氨基]-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

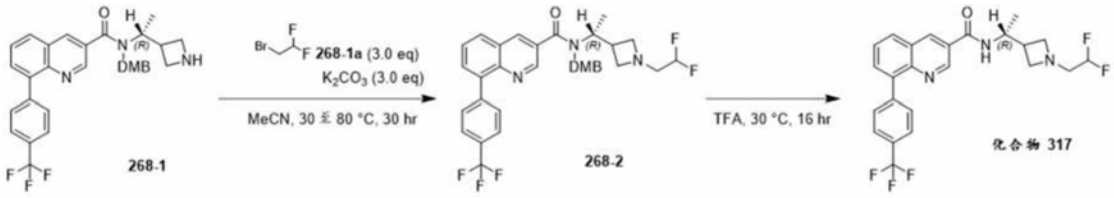
[0853] 向267-1(50mg，93.0umol，1eq)在MeOH(3mL)中的溶液中添加乙醛(20.4mg，0.46mmol，26.1uL，5eq)和Pd/C(25mg，10％)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌1小时。将反应混合物过滤并减压浓缩，得到残余物。粗产物用于下一步而无需进一步纯化。获得呈白色固体的化合物267-2(50mg，粗品)。LCMS(ESI):RT＝0.925min，针对$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$计算的质量565.26m/z实测值566.4$[M+H]^+$。

N-[(1R)-3-(乙基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物316)

[0854] 在0℃下向267-2(50mg，88.4umol，1eq)在DCE(1.5mL)中的溶液中添加DIPEA(22.8mg，0.17mmol，30.7uL，2.0eq)和1-氯乙基氯甲酸酯(18.9mg，0.13mmol，1.5eq)。然后将混合物在0℃下搅拌1hr。将反应混合物减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2，DCM:MeOH＝10:1)，得到所需产物(30mg)。产物(30mg)通过制备型HPLC纯化(柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05％HCl)-ACN];B％:25％-55％，6.5min)(2.0mg，4.5umol，5.1％产率，HCl)。LCMS(ESI):RT＝0.843min，针对$C_{23}H_{24}F_3N_3O$计算的质量415.19m/z实测值416.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)δ9.29(d，J＝2.3Hz，1H)，9.10

(d,J＝2.3Hz,1H),8.23(dd,J＝1.3,8.3Hz,1H),8.00(dd,J＝1.4,7.3Hz,1H),7.92-7.86(m,1H),7.84(s,4H),4.41-4.20(m,1H),3.16-3.02(m,4H),2.11-1.89(m,2H),1.41(d,J＝6.6Hz,3H),1.35(t,J＝7.3Hz,3H)。

实施例268:(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物317)



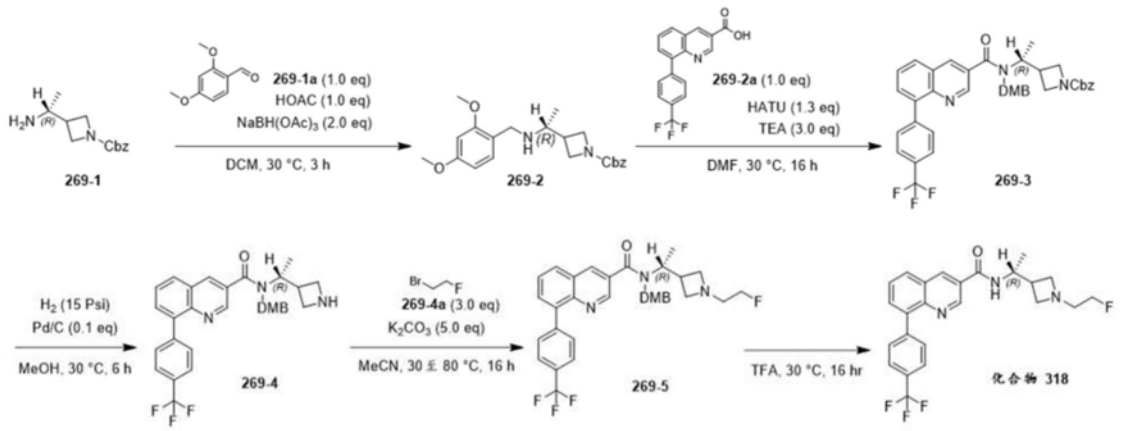
(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0855] 向268-1(50mg,91.0umol,1eq)和K_2CO_3(37.7mg,0.27mmol,3eq)在ACN(1mL)中的30℃溶液中添加268-1a(39.6mg,0.27mmol,3eq),并将所得混合物在80℃下搅拌30h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色油状物的268-2(55mg,89.6umol,98.5%产率),其直接用于下一步。

(R)-N-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物317)

[0856] 将268-2(55mg,89.6umol,1eq)在TFA(1mL)中的溶液在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩以除去TFA。将残余物用$NH_3.H_2O$(1mL)碱化,然后浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%NH3H2O+10mM NH4HCO3)-ACN];B%:47%-77%,9.5min),得到呈白色固体的所需化合物(13.1mg,28.4umol,31.7%产率)。LCMS(ESI):RT＝0.777min,针对$C_{24}H_{22}F_5N_3O$计算的质量463.17,m/z实测值464.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(d,J＝2.3Hz,1H),8.87(d,J＝2.3Hz,1H),8.61(d,J＝8.3Hz,1H),8.18(dd,J＝1.3,8.3Hz,1H),7.93(dd,J＝1.3,7.2Hz,1H),7.87(q,J＝8.4Hz,4H),7.82-7.77(m,1H),6.10-5.73(m,1H),4.36-4.19(m,1H),3.35-3.33(m,2H),3.08(t,J＝6.8Hz,1H),3.00(t,J＝6.9Hz,1H),2.77(dt,J＝4.2,16.2Hz,2H),2.63-2.55(m,1H),1.11(d,J＝6.6Hz,3H)。

实施例269:(R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物318)



(R)-3-(1-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0857] 向269-1a(500mg,3.01mmol,1eq)和269-1(775.5mg,3.31mmol,1.1eq)在DCM(10mL)中的30℃溶液中添加HOAc(180.7mg,3.01mmol,0.17mL,1eq),并将混合物在30℃下搅拌1h。然后在30℃下向上述混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(1.28g,6.02mmol,2eq),并将所得混合物在30℃下搅拌2h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。将残余物用饱和Na_2CO_3溶液(20mL)稀释,并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色油状物的269-2(1.10g,2.86mmol,95.1%产率),其直接用于下一步。

(R)-3-(1-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0858] 向269-2a(650mg,2.05mmol,1eq)、269-2(1.04g,2.25mmol,1.1eq)和HATU(1.01g,2.66mmol,1.3eq)在DMF(10mL)中的30℃溶液中添加TEA(621.9mg,6.15mmol,0.86mL,3eq),并将所得混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。将残余物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®;20gSepaFlash® Silica Flash Column,0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液,35mL/min),得到呈白色固体的269-3(1.1g,1.51mmol,73.8%产率)。LCMS(ESI):RT=1.024min,针对$C_{39}H_{36}F_3N_3O_5$计算的质量683.26,m/z实测值684.2$[M+H]^+$。

(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0859] 向269-3(1.1g,1.61mmol,1eq)在MeOH(20mL)中的30℃溶液中添加Pd/C(171.2mg,0.16mmol,10%,0.1eq),并将所得混合物在30℃下搅拌6h。将反应混合物过滤以除去Pd/C,并将滤液减压浓缩,得到呈白色固体的269-4(850mg,1.48mmol,92.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.811min,针对$C_{31}H_{30}F_3N_3O_3$计算的质量549.22,m/z实测值550.1$[M+ACN+H]^+$。

(R)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

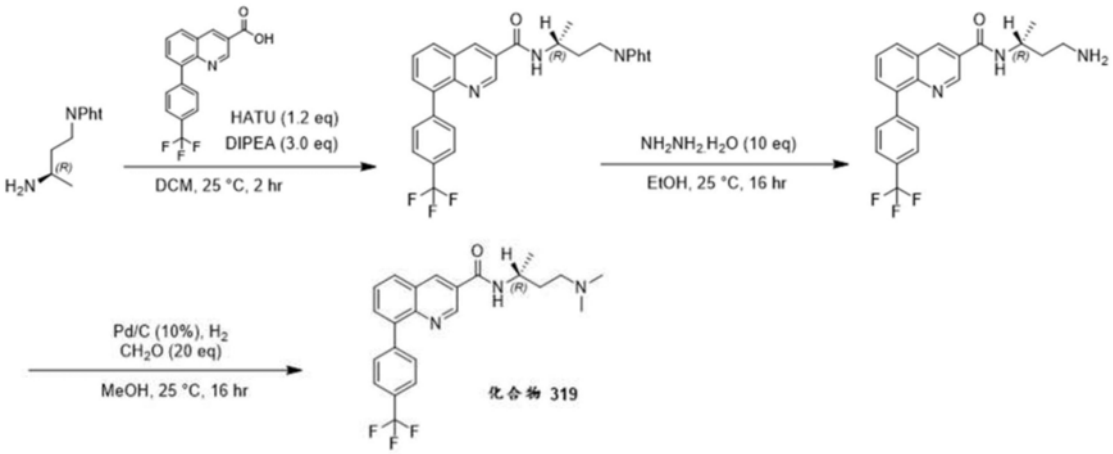
[0860] 向269-4(40mg,72.8umol,1eq)和K_2CO_3(50.3mg,0.36mmol,5eq)在ACN(1mL)中的30℃溶液中添加269-4a(27.7mg,0.22mmol,3eq),并将所得混合物在80℃下搅拌30h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水

Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈无色油状物的269-5(40mg，67.2umol，92.3％产率)。

WX2798：(R)-N-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺

[0861] 将269-5(40mg，67.2umol，1eq)在TFA(1mL)中的溶液在30℃下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩以除去TFA。将残余物用$NH_3.H_2O$(1mL)碱化，然后减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱：Waters Xbridge 150*25mm*5um；流动相：[水(0.05％NH_3H_2O)-ACN]；B％：49％-69％，9.5min)，得到呈黄色固体的标题化合物(8.3mg，18.5umol，27.5％产率)。LCMS(ESI)：RT＝0.752min，针对$C_{24}H_{23}F_4N_3O$计算的质量445.18，m/z实测值446.1$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.24(d，J＝2.3Hz，1H)，8.87(d，J＝2.3Hz，1H)，8.60(d，J＝8.3Hz，1H)，8.23-8.14(m，1H)，7.93(dd，J＝1.3，7.0Hz，1H)，7.91-7.83(m，4H)，7.82-7.77(m，1H)，4.42(t，J＝4.9Hz，1H)，4.33-4.29(m，1H)，4.29-4.20(m，1H)，3.31(s，2H)，3.00(t，J＝6.7Hz，1H)，2.91(t，J＝6.7Hz，1H)，2.67(t，J＝4.8Hz，1H)，2.61-2.54(m，2H)，1.12(d，J＝6.5Hz，3H)。

实施例270：N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(化合物319)



N-[(1R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0862] 向2-[(3R)-3-氨基丁基]异吲哚啉-1,3-二酮(500mg，1.96mmol，1eq，HCl)和8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸(622.7mg，1.96mmol，1eq)在DCM(5mL)中的溶液中添加HATU(895.6mg，2.36mmol，1.2eq)和DIPEA(761.1mg，5.89mmol，3eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。将混合物用水(10mL)稀释并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化(ISCO®；12gSepaFlash® Silica Flash Column，0～90％石油醚/乙酸乙酯醚梯度的洗脱液，30mL/min)，得到呈白色固体的N-[(1R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(767mg，1.48mmol，75.50％产率)。

N-[(1R)-3-氨基-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

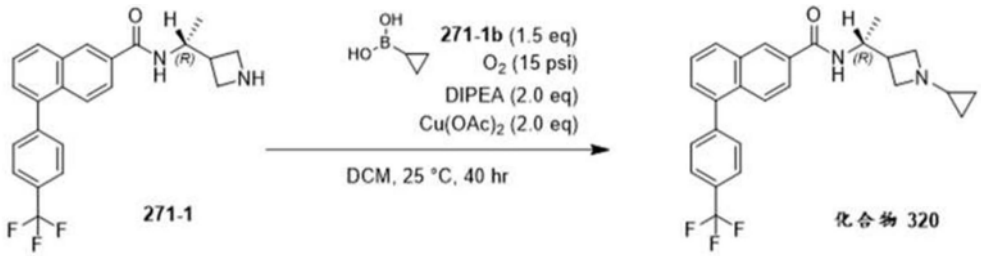
[0863] 向N-[(1R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(650mg，1.26mmol，1eq)在EtOH(7mL)中的溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$(739.7mg，12.56mmol，85％，10eq)，然后将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应悬浮液

过滤并将有机层减压浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用DCM(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈浅黄色固体的N-[(1R)-3-氨基-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(403mg,72.8%产率)。

N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺

[0864] 在N_2下向N-[(1R)-3-氨基-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(50mg,0.12mmol,1eq)和甲醛(209.4mg,2.58mmol,20eq)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg,10%)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:15%-45%,6.5min),得到呈白色固体的N-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺(10.12mg,22.17umol,17.18%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.756min,针对$C_{23}H_{24}F_3N_3O$计算的质量415.19m/z,实测值416.3$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.64(br s,1H),9.31(d,J=2.3Hz,1H),9.02(d,J=2.0Hz,1H),8.90(d,J=8.3Hz,1H),8.21-8.16(m,1H),7.95(dd,J=1.3,7.0Hz,1H),7.91-7.85(m,4H),7.84-7.79(m,1H),4.23-4.08(m,1H),3.19-3.05(m,2H),2.74(t,J=4.3Hz,6H),2.10-1.86(m,2H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)。

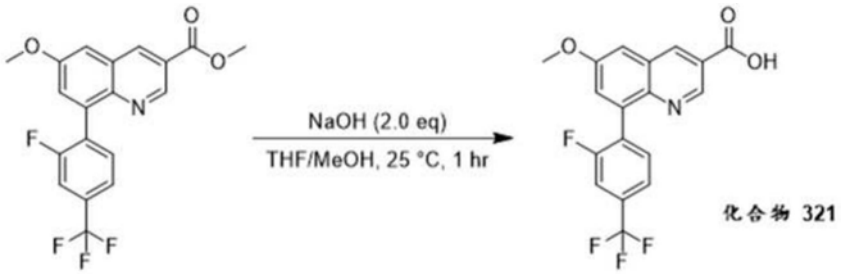
实施例271:(R)-N-(1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺(化合物320)



(R)-N-(1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺

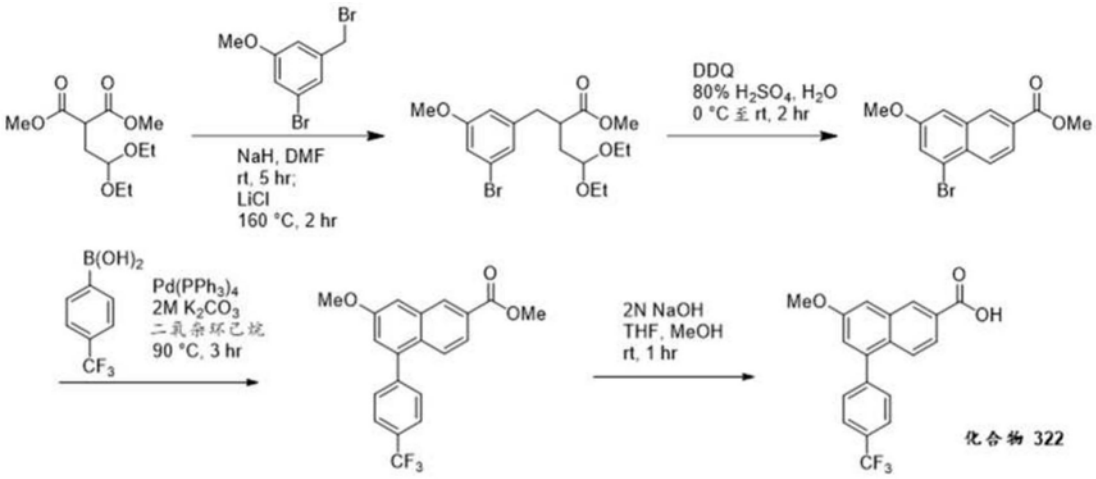
[0865] 在30℃下向271-1(60.0mg,0.15mmol,1.0eq)和271-1a(19.4mg,0.23mmol,1.5eq)在DCM(5mL)中的混合物中一次性添加$Cu(OAc)_2$(54.7mg,0.30mmol,2.0eq)和DIPEA(38.9mg,0.30mmol,52uL,2.0eq)。将悬浮液在真空下脱气并用O_2吹扫数次。将混合物在O_2(15psi)下于30℃搅拌40小时。将反应混合物减压浓缩,得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%NH3H2O)-ACN];B%:57%-87%,9.5min),得到呈黄色固体的所需化合物(6.85mg,16umol,10.3%产率)。LCMS(ESI):RT=0.878min,针对$C_{26}H_{25}F_3N_2O$计算的质量438.19,m/z实测值439.3$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),8.43(brd,J=7.8Hz,1H),8.12(brd,J=8.5Hz,1H),7.92(brd,J=8.0Hz,3H),7.80(brd,J=8.6Hz,1H),7.74(brd,J=7.6Hz,2H),7.70-7.66(m,1H),7.59(brd,J=6.8Hz,1H),4.24(brd,J=6.8Hz,1H),3.29(brs,3H),3.09-2.95(m,2H),1.83(brs,1H),1.10(brd,J=6.4Hz,3H),0.35-0.17(m,4H)。

实施例272:8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸(化合物321)



[0866] 向化合物8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯(30.0mg,79.0umol,1.0eq)在THF(0.6mL)和MeOH(0.2mL)中的溶液中添加NaOH(1M,0.16mL,2.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=5,然后将悬浮液用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的标题化合物(14.48mg,49.6%产率)。LCMS(ESI):RT=0.931min,针对$C_{18}H_{11}F_4NO_3$计算的质量365.07,m/z实测值366.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.94(s,1H),7.82(d,J=9.5Hz,1H),7.79-7.70(m,3H),7.62(d,J=2.1Hz,1H),3.97(s,3H)。

实施例273:7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(化合物322)



步骤1:2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯

[0867] 将矿物油中的NaH 60%(1.03g,25.7mmol,2.7当量)小心添加到在20mL DMF中的1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯(2.66g,9.5mmol,1当量)中,并在室温下搅拌1hr。逐滴添加在12mL DMF中的2-(2,2-二乙氧基乙基)丙二酸二甲酯(3.5g,14.3mmol,1.5当量),并在室温下搅拌,直到LCMS显示SM完全消耗,4hr。小心添加LiCl(445mg,10.5mmol,1.1当量),并将混合物加热至160℃2hr。将反应混合物冷却至室温,用Et_2O稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过FCC纯化(己烷中的0至15%EtOAc梯度),得到呈黄色油状物的2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(2.037g,5.2mmol,55%产率)。LCMS计算值:389($[M+H]^+$),m/z实测值:389。

步骤2:5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸甲酯

[0868] 在0℃下将MeOH(0.5mL)中的2-(3-溴-5-甲氧基苄基)-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(390mg,1mmol,1当量)小心添加到在2mL 80%H_2SO_4(水溶液)中的DDQ(230mg,1.01mmol,1.01当量)中。将混合物在0℃下搅拌1hr,并在1hr内缓慢升温至室温。将固体过滤,再溶解于EtOAc中,并将有机层用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(己烷

中的0至20％EtOAc梯度)，得到5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(200mg，0.68mmol，68％产率)，无色固体。LCMS计算值：295([M+H]$^+$)，m/z实测值：295。

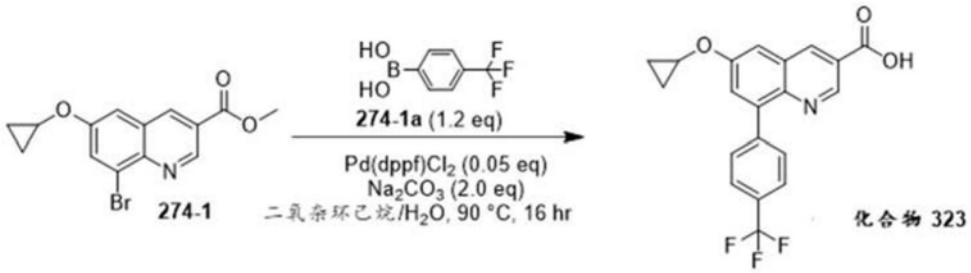
步骤3：7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯

[0869] 将5-溴-7-甲氧基-2-萘甲酸酯(800mg，2.7mmol，1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(618mg，3.2mmol，1.2当量)、Pd(PPh$_3$)$_4$(61mg，0.05mmol，0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/2M K_2CO_3(水溶液)(10.8mL:2.7mL，0.2M)用N_2彻底吹扫10min。将混合物加热至90℃3hr，此时LCMS指示SM完全消耗。将反应混合物冷却至室温，用EtOAc稀释，并用饱和NH_4Cl水溶液、H_2O和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥，浓缩，并通过FCC纯化(己烷中的0至20％EtOAc梯度)，得到7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(884mg，2.5mmol，91％产率)，无色固体。LCMS计算值：361([M+H]$^+$)，m/z实测值：361。

步骤4：7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸

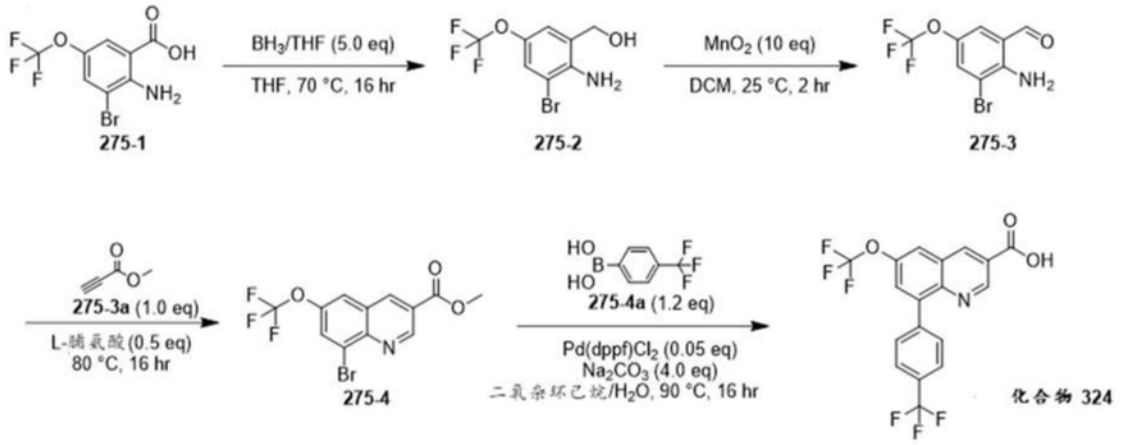
[0870] 将7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(724mg，2mmol，1当量)在24mL THF:MeOH:2N NaOH(水溶液)的1:1:1混合物中于室温下搅拌2hr。将混合物浓缩，并将残余物溶解在DCM中，用2N HCl(水溶液)酸化。有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩，得到7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(690mg，2mmol，100％产率)，无色固体。LCMS计算值：347([M+H]$^+$)，m/z实测值：347。

实施例274：6-环丙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(化合物323)



[0871] 在N_2下向化合物274-1(30mg，93umol，1.0eq)、化合物274-1a(21.2mg，0.11mmol，1.2eq)和Na_2CO_3(29.6mg，0.28mmol，3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.4mg，4.6umol，0.05eq)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时.LC-MS显示起始材料被完全消耗，并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH＝6，然后将悬浮液用EA(10mL*2)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(14.63mg，37％产率，HCl)。LCMS(ESI)：RT＝1.002min，针对$C_{20}H_{14}F_3NO_3$计算的质量373.09，m/z实测值373.9[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.14(d，J＝2.3Hz，1H)，8.97(d，J＝2.3Hz，1H)，7.93(d，J＝2.8Hz，1H)，7.90-7.82(m，4H)，7.60(d，J＝2.8Hz，1H)，4.10-4.03(m，1H)，0.96-0.89(m，2H)，0.82-0.76(m，2H)。

实施例275：6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸(化合物324)



步骤1:[2-氨基-3-溴-5-(三氟甲氧基)苯基]甲醇

[0872] 在0℃和N2气氛下向化合物275-1(400mg,1.3mmol,1.0eq)在THF(1mL)中的混合物中添加BH_3.THF(1M,6.7mL,5.0eq)。将混合物在70℃下搅拌4hr。LCMS显示所需产物。TLC(PE:EA=1:1,UV)显示形成新的斑点。将混合物在0℃下用MeOH(3mL)猝灭。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用EA(10mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈白色固体的化合物275-2(380mg,1.33mmol,99.64%产率)。LCMS(ESI):RT=0.741min,针对$C_8H_7BrF_3NO_2$计算的质量284.96,m/z实测值285.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.32(m,1H),6.96(s,1H),4.68-4.65(m,2H)。

步骤2:2-氨基-3-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲醛

[0873] 向化合物275-2(470mg,1.6mmol,1.0eq)在DCM(5mL)中的混合物中添加MnO_2(1.4g,16.4mmol,10.0eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。LCMS显示所需产物。TLC(PE:EA=3:1,UV)显示形成新的斑点。将混合物过滤。将滤液减压浓缩,得到残余物。获得呈黄色固体的化合物275-3(442mg,1.5mmol,89%产率)。LCMS(ESI):RT=0.813min,针对$C_8H_5BrF_3NO_2$计算的质量282.95,m/z实测值283.7

步骤3:8-溴-6-(三氟甲氧基)喹啉-3-甲酸甲酯

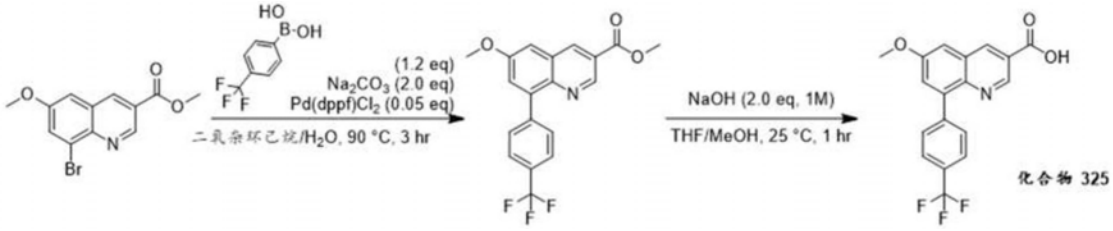
[0874] 向化合物275-3(440mg,1.5mmol,1.0eq)和化合物275-3a(156.3mg,1.9mmol,1.2eq)在EtOH(5mL)中的混合物中添加L-脯氨酸(89.2mg,0.774mmol,0.5eq)。将混合物在80℃下搅拌16hr。LCMS显示所需产物。TLC(PE:EA=5:1,UV)显示形成新的斑点。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化。获得呈白色固体的化合物275-4(445mg,1.3mmol,82%产率)。LCMS(ESI):RT=0.847min,针对$C_{12}H_7BrF_3NO_3$计算的质量348.96,m/z实测值351.7$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.57-9.56(m,1H),8.87-8.86(m,1H),8.06-8.05(m,1H),7.77(s,1H),4.05(s,3H)。

步骤4:6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸

[0875] 向化合物275-4(50mg,0.143mmol,1.0eq)、化合物275-4a(32.5mg,0.171mmol,1.2eq)、H_2O(0.5mL)和Na_2CO_3(45.4mg,0.428mmol,3.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(5.2mg,7.1umol,0.05eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下于90℃搅拌16hr。LCMS显示所需产物。用饱和柠檬酸将混合物pH调节至pH=6。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(20mL*3)萃取。合并有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,

得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。获得标题化合物(17.86mg,44.51umol,31.16%产率)。LCMS(ESI):RT=0.896min,针对$C_{18}H_9F_6NO_3$计算的质量401.5,m/z实测值401.8$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.52-9.51(m,1H),8.97-8.96(m,1H),7.84-7.79(m,5H),7.74(s,1H)。

实施例276:6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(化合物325)



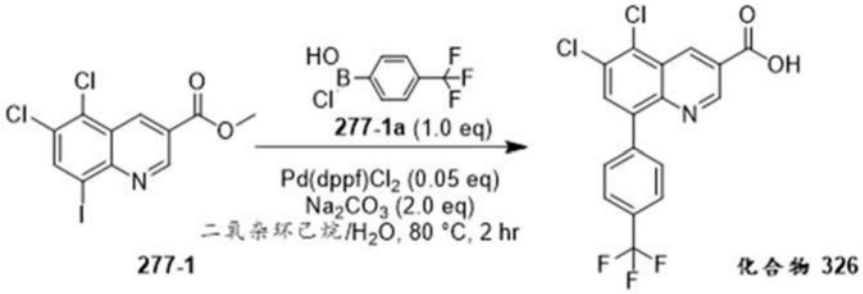
步骤1:6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸甲酯

[0876] 向8-溴-6-甲氧基-喹啉-3-甲酸甲酯(300mg,1.01mmol,1eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(230.9mg,1.22mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(214.7mg,2.03mmol,2eq)在二氧杂环己烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(37.0mg,50umol,0.05eq)。将反应混合物在90℃下搅拌3hr。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸甲酯(350mg,95.6%产率)。

步骤2:6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

[0877] 向6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酸甲酯(350mg,0.96mmol,1eq)在THF(6mL)和MeOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(1M,1.94mL,2eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,UV)显示起始材料被消耗。将反应混合物减压浓缩,然后将残余物用水稀释(10mL)。将混合物用HCl(1M)调节至pH=5,然后将悬浮液过滤以获得呈白色固体的6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(306.07mg,89%产率)。LCMS(ESI):RT=0.942min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_3$计算的质量347.08m/z,实测值348.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(d,J=2.3Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),7.91-7.81(m,4H),7.71(d,J=2.9Hz,1H),7.60(d,J=2.9Hz,1H),3.97(s,3H)。

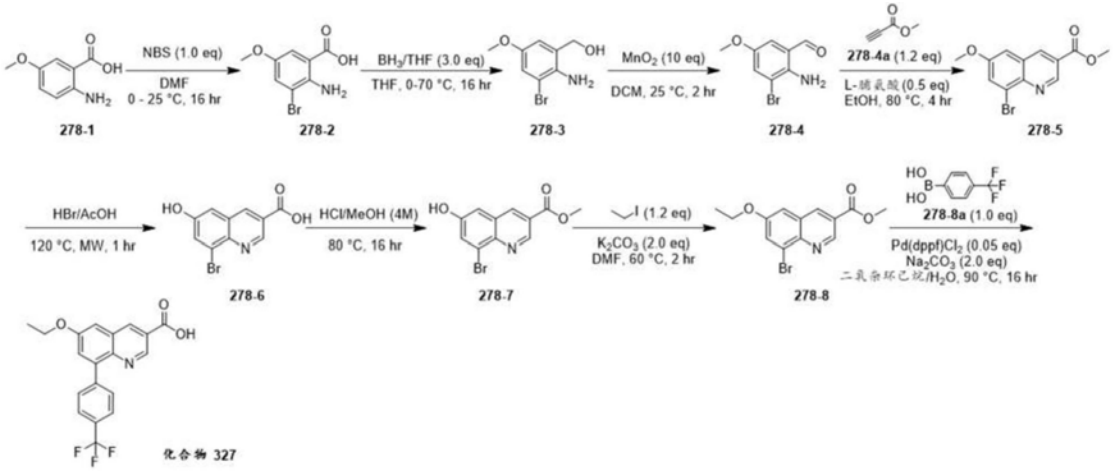
实施例277:5,6-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(化合物326)



[0878] 向化合物277-1(20mg,52umol,1.0eq)、化合物277-1a(9.9mg,52umol,1.0eq)和Na_2CO_3(11mg,0.10mmol,2eq)在二氧杂环己烷(1.5mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(1.9mg,2.6umol,0.05eq)。将反应混合物在N_2下于80℃搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物用HCl(1M)调节至pH=5。将混合物用水(5mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干

燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体的标题化合物(3.56mg，16％产率)。LCMS(ESI)：RT＝1.031min，针对$C_{17}H_8C_{12}F_3NO_2$计算的质量384.99，m/z实测值385.9$[M+H]^+$；^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.37(s，1H)，9.13(s，1H)，8.23(s，1H)，7.93-7.86(m，4H)。

实施例278：6-乙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(化合物327)



步骤1：2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯甲酸

[0879] 在0℃下向化合物278-1(10.0g，59.8mmol，1.0eq)在DMF(200mL)中的溶液中添加NBS(10.7g，59.8mmol，1.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗，并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。将残余物倒入水中，并过滤悬浮液，得到呈深紫色固体的278-2(8.7g，粗品)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.39-7.36(m，1H)，7.34(d，J＝3.0Hz，1H)，3.69(s，3H)。

步骤2：(2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯基)甲醇

[0880] 在0℃下向化合物278-2(1.0g，4.1mmol，1.0eq)在THF(2mL)中的溶液中添加BH_3.THF(1M，12.2mL，3.0eq)。将反应在70℃下过滤16小时.TLC(石油醚:乙酸乙酯＝2:1)显示起始材料被消耗以及形成一个主斑点。将反应冷却至0℃后，用MeOH(10mL)猝灭反应。将悬浮液减压浓缩。将混合物用水(30mL)稀释，并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到呈褐色固体的278-3(700mg，74％产率)。

步骤3：2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯甲醛

[0881] 向化合物278-3(2.2g，9.5mmol，1eq)在DCM(40mL)中的溶液中添加MnO_2(8.2g，95mmol，10eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到呈黄色固体的278-4(1.7g，78％产率)。

步骤4：8-溴-6-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯

[0882] 向化合物278-4(5.3g，23mmol，1.0eq)和化合物278-4a(2.3g，28mmol，2.30mL，1.2eq)在EtOH(60mL)中的溶液中添加L-脯氨酸(1.33g，11.5mmol，0.5eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应冷却至25℃，然后加水(30mL)。将悬浮液剧烈搅拌20min并过滤，获得滤饼。收集固体，并在高真空下浓缩，得到呈浅黄色固体的278-5(5.5g，80％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.38(d，J＝1.8Hz，1H)，8.74(d，J＝1.8Hz，1H)，7.85(d，J＝2.6Hz，1H)，7.16(d，J＝2.6Hz，1H)，4.02(s，3H)，3.95(s，3H)。

步骤5:8-溴-6-羟基喹啉-3-甲酸

[0883] 将化合物278-5(500mg,1.69mmol,1.0eq)吸收在微波管中的HBr/AcOH(4mL)中。将密封管在微波下在120℃下加热1小时。将反应混合物倒入冰水(15g)中。将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈黄色固体的278-6(450mg,76%产率)。

步骤6:8-溴-6-羟基喹啉-3-甲酸甲酯

[0884] 将化合物278-6(450mg,1.68mmol,1.0eq)在HCl/MeOH(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈浅黄色固体的278-7(320mg,67%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.63(s,1H),9.16(d,J=2.0Hz,1H),8.88(d,J=2.0Hz,1H),7.84(d,J=2.5Hz,1H),7.44(d,J=2.5Hz,1H),3.95(s,3H)。

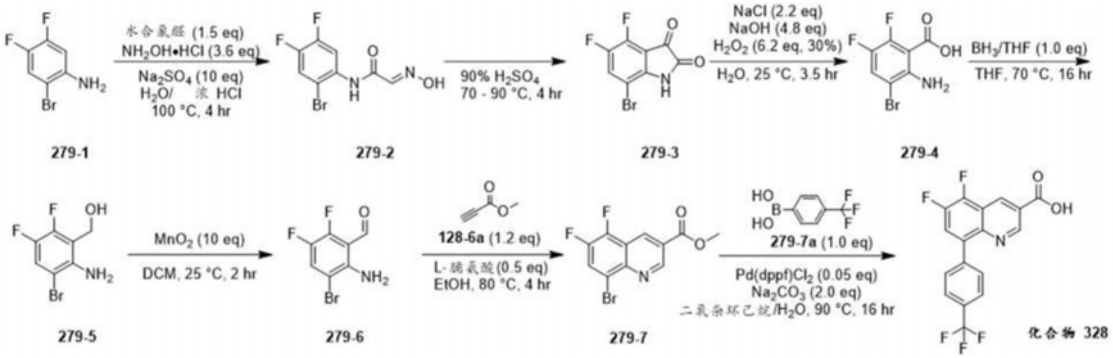
步骤7:8-溴-6-羟基喹啉-3-甲酸甲酯

[0885] 向化合物278-7(50mg,0.18mol,1eq)和K_2CO_3(37mg,0.27mol,1.5eq)在DMF(1mL)中的溶液中添加EtI(33mg,0.21mol,17uL,1.2eq)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈白色固体的278-8(50mg,粗品)。

步骤8:6-乙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

[0886] 向化合物278-8(50mg,0.16mmol,1.0eq)、化合物278-8a(37mg,0.19mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(34mg,0.32mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(5.9mg,8.1umol,0.05eq)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩。将混合物用水(10mL)稀释,并将所得混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰色固体的标题化合物(26.61mg,41.5%产率,HCl)。LCMS(ESI):RT=0.863min,针对$C_{19}H_{14}F_3NO_3$计算的质量361.09,m/z实测值361.9$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,J=2.0Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),7.91-7.82(m,4H),7.70(d,J=2.8Hz,1H),7.58(d,J=2.8Hz,1H),4.28-4.22(m,2H),1.44(t,J=6.9Hz,3H)。

实施例279:5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸(化合物328)



步骤1:N-(2-溴-4,5-二氟苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

[0887] 向化合物279-1(1.0g,4.8mmol,1.0eq)在H_2O(21mL)中的溶液中添加浓HCl(0.16mL)、a_2SO_4(6.83g,48.1mmol,10eq)、水合氯醛(1.19g,7.21mmol,1.5eq)和盐酸羟胺

(1.2g,17.3mmol,3.6eq)。将反应混合物在100℃下搅拌4小时。将反应混合物用EA 50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的279-2(700mg,52%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),8.45(dd,J=7.9,12.4Hz,1H),8.18(s,1H),7.61(s,1H),7.43(dd,J=7.9,9.2Hz,1H)。

步骤2:7-溴-4,5-二氟吲哚啉-2,3-二酮

[0888] 在70℃下将化合物279-2(700mg,2.51mmol,1.0eq)分批添加到90%H_2SO_4水溶液(7mL)中。将混合物在90℃下搅拌4小时。将混合物用水(30mL)稀释,并将所得混合物用EA(50mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈褐色固体的279-3(220mg,33%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),8.11(dd,J=7.5,10.6Hz,1H)。

步骤3:2-氨基-3-溴-5,6-二氟苯甲酸

[0889] 将化合物279-3(220mg,0.840mmol,1.0eq)、NaCl(108mg,1.85mmol,2.2eq)和NaOH(80mg,2.0mmol,2.4eq)在H_2O(10mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。缓慢添加H_2O_2(0.5mL,5.20mmol,30%溶液,6.2eq),随后添加NaOH水溶液(在10mL H_2O中的80mg NaOH)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将悬浮液用HCl(1M)调节至pH=3,并用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到呈褐色固体的279-4(130mg,57%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(dd,J=8.2,9.9Hz,1H)。

步骤4:(2-氨基-3-溴-5,6-二氟苯基)甲醇

[0890] 在25℃下向化合物279-4(100mg,0.39mmol,1.0eq)在THF(3mL)中的溶液中添加BH_3.THF(1M,0.40uL,1.0eq)。将反应混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,然后添加MeOH(5mL)。将混合物搅拌10min,然后将反应混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的279-5(50mg,53%产率)。^1H NMR(40 0MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.16(m,1H),4.74(d,J=2.1Hz,2H)。

步骤5:2-氨基-3-溴-5,6-二氟苯甲醛

[0891] 将化合物279-5(50mg,0.21mmol,1.0eq)和MnO_2(183mg,2.10mmol,10.0eq)在DCM(1mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,然后将滤液减压浓缩,得到呈黄色固体的279-6(35mg,70%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.19(s,1H),7.47(dd,J=8.3,9.3Hz,1H),6.64(br s,2H)

步骤6:8-溴-5,6-二氟喹啉-3-甲酸甲酯

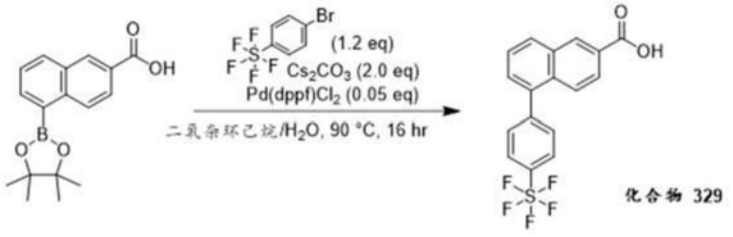
[0892] 将化合物279-6(35mg,0.15mmol,1.0eq)、化合物279-6a(15mg,0.18mmol,1.2eq)和L-脯氨酸(8.5mg,74umol,0.5eq)在EtOH(2mL)中的混合物在80℃下搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的279-7(32mg,71%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.56(d,J=1.8Hz,1H),9.14(d,J=2.0Hz,1H),8.09(dd,J=7.8,9.8Hz,1H),4.07(s,3H)。

步骤7:5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸

[0893] 向化合物279-7(30mg,99umol,1.0eq)、化合物279-7a(19mg,99umol,1.0eq)和Na_2CO_3(21mg,0.20mmol,2.0eq)在二氧杂环己烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.6mg,5.0umol,0.05eq)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。LC-MS显示起始材料得到保留,并检测到一个具有所需MS的峰。将反应混合物减压浓缩。将残余物用HCl

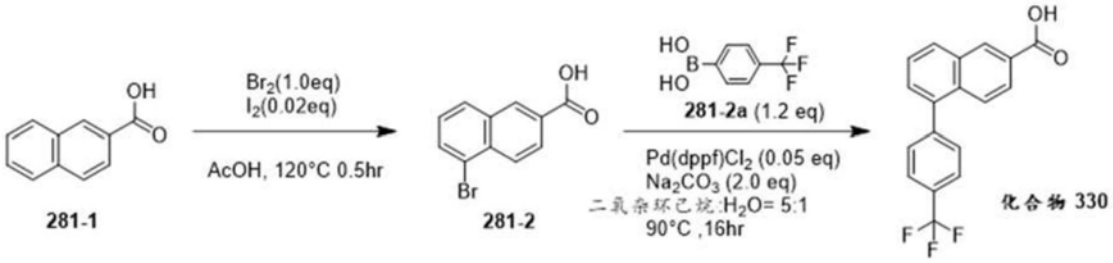
(1M)调节至pH＝6,并用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(4.50mg,11％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.974min,针对$C_{17}H_8F_5NO_2$计算的质量353.05,m/z实测值354.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.90(br s,1H),9.33(d,J＝1.8Hz,1H),9.02(d,J＝2.0Hz,1H),8.22(dd,J＝8.5,11.3Hz,1H),7.89(s,4H)。

实施例280:5-[4-(五氟-硫基)苯基]萘-2-甲酸(化合物329)



[0894] 在N_2下向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-甲酸(43.94mg,0.14mmol,1eq)和(4-溴苯基)-五氟-硫烷(50.06mg,0.17mmol,1.2eq)在二氧杂环己烷(3mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(5.39mg,7.3umol,0.05eq)、KOAc(43.40mg,0.44mmol,3eq)。将混合物在100℃下搅拌10hr。LCMS显示反应完全。将混合物用H_2O(30mL)猝灭,并将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物5-[4-(五氟-硫基)苯基]萘-2-甲酸(11.48mg,29.1umol,19.7％产率)。LCMS(ESI):RT＝0.882min,针对$C_{17}H_{11}F_5O_2S$计算的质量374.33,m/z实测值318.1;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.67-12.55(m,1H),8.72(s,1H),8.25(d,J＝8.0Hz,1H),8.09(d,J＝8.5Hz,2H),8.00(dd,J＝1.4,8.9Hz,1H),7.85(d,J＝9.0Hz,1H),7.79-7.64(m,4H)。

实施例281:5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(化合物330)



步骤1:5-溴萘-2-甲酸

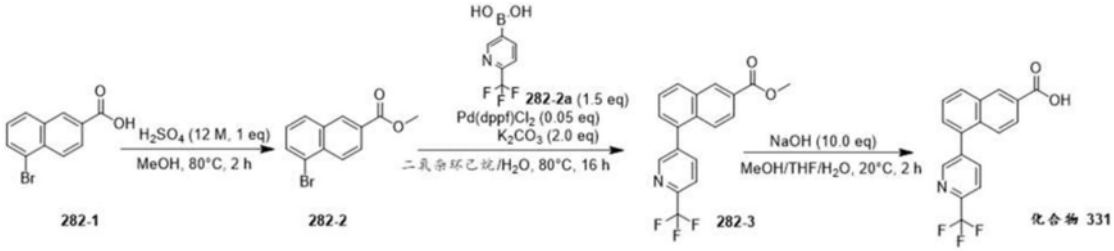
[0895] 向化合物281-1(2.0g,11.6mmol,1.0eq)在AcOH(10mL)中的溶液中添加Br_2(1.9g,11.6mmol,1.0eq)和I_2(59mg,0.23mmol,0.02eq)。将混合物在120℃下搅拌0.5hr。将反应混合物冷却至室温,得到白色固体。将混合物通过过滤进行分离,用乙酸(40mL*3)洗涤,然后用H_2O(30mL*3)洗涤,获得呈白色固体的化合物281-2(2.5g,crude)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J＝1.25Hz,1H),8.20(m,2H),8.13(dd,J＝8.78,1.76Hz,1H),8.01(m,1H),7.53(m,1H)。

步骤2:5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸

[0896] 向化合物281-2(200mg,0.80mmol,1.0eq)、化合物281-2a(182mg,0.96mmol,1.2eq)和Na_2CO_3(253mg,2.39mmol,3.0eq)在二氧杂环己烷(3mL)和H_2O(0.6mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(29mg,40umol,0.05eq)。将混合物在90℃下搅拌16hr。将混合物用水

(15mL)稀释,并将所得混合物用EA(40mL*3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化,获得呈白色固体的标题化合物(11.08mg,4.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.17(d,J=8.28Hz,1H),8.06(m,1H),8.00(dd,J=8.78,1.51Hz,1H),7.92(d,J=8.28Hz,2H),7.76(m,3H),7.67(t,J=7.53Hz,1H),7.58(d,J=6.78Hz,1H)。

实施例282:5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-萘甲酸(化合物331)



步骤1:5-溴-2-萘甲酸甲酯

[0897] 向化合物282-1(1.8g,7.17mmol,1eq)在MeOH(10mL)中的溶液中添加H_2SO_4(12M,0.3mL,0.5eq)。将混合物在80℃下搅拌2hr。TLC(PE/EA=5/1)指示起始材料完全耗尽。将混合物浓缩。残余物用H_2O(20mL)稀释。将混合物用EA(30mL*3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的化合物282-2(1.8g,粗品)。

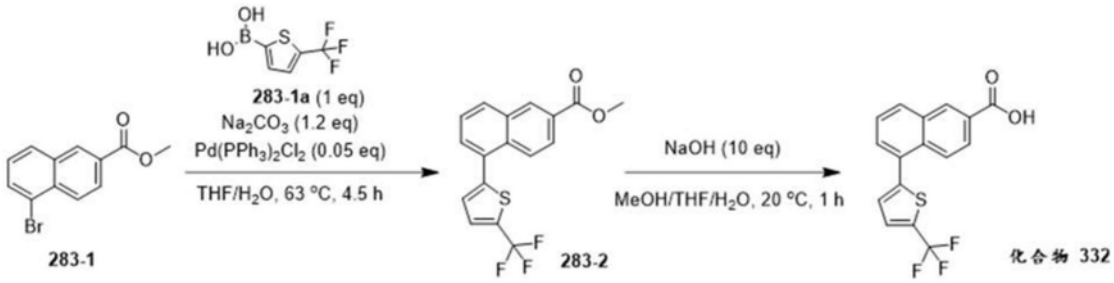
步骤2:5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-萘甲酸甲酯

[0898] 向化合物282-2(300.0mg,1.13mmol,1eq)、化合物282-2a(324.1mg,1.70mmol,1.5eq)和K_2CO_3(312.8mg,2.26mmol,2eq)在二氧杂环己烷(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(41.4mg,56.6umol,0.05eq)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2下于80℃搅拌16hr。TLC(PE/EA=10/1)显示形成新的斑点。将混合物用H_2O(10mL)稀释。将混合物用EA(20mL*3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的化合物282-3(290.0mg,0.86mmol,75.8%产率)。

步骤3:5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-萘甲酸

[0899] 向化合物282-3(290.0mg,0.86mmol,1eq)在MeOH(3mL)和THF(1.5mL)中的溶液中添加在H2O(1.5mL)中的NaOH(350.1mg,8.75mmol,10eq)。将混合物在20℃下搅拌1hr。LCMS显示形成所需产物。TLC(PE/EA=10/1)指示起始材料完全耗尽。将混合物浓缩。将1NHCl添加到残余物中直到pH=6-7。将混合物用EA(15mL*3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(250.0mg,0.79Mmol,90.0%产率)。LCMS(ESI):RT=0.814min,针对$C_{17}H_{10}F_3NO_2$计算的质量317.07,m/z实测值317.9$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(d,J=1.8Hz,1H),8.74(d,J=1.5Hz,1H),8.32-8.25(m,2H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),8.02(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.78-7.70(m,2H)。

实施例283:5-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]萘-2-甲酸(化合物332)



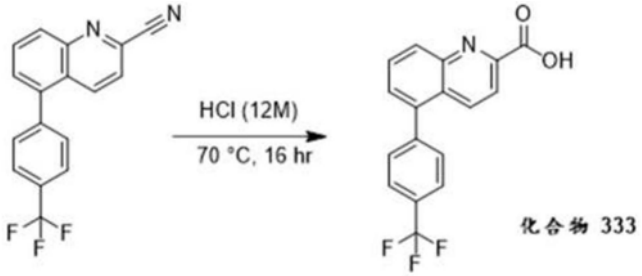
步骤1:5-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]萘-2-甲酸甲酯

[0900] 向283-1(100.0mg,0.38mmol,1eq)和283-1a(73.9mg,0.38mmol,1eq)在THF(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(48.0mg,0.45mmol,1.2eq)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(13.2mg,18.9umol,0.05eq)。将混合物在真空下脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在63℃下搅拌4.5小时。LCMS未检测到所需化合物。TLC(PE/EA=10/1,UV)显示形成新的斑点。将混合物用H_2O(10mL)稀释,用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的283-2(100.0mg,0.28mmol,74.9%产率)。

步骤2:5-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]萘-2-甲酸

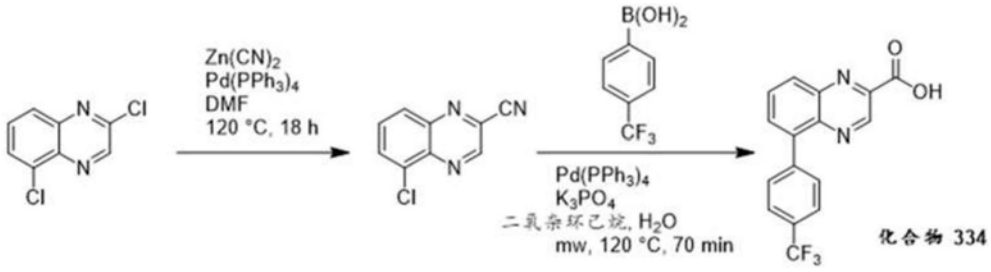
[0901] 向283-2(100.0mg,0.30mmol,1eq)在MeOH(2mL),THF(0.7mL)和H_2O(0.7mL)中的混合物中添加NaOH(118.9mg,2.97mmol,10eq)。将混合物在20℃下搅拌1h。TLC(PE/EA=5/1,UV)显示起始材料被完全消耗。将混合物浓缩。残余物用H_2O(10mL)稀释,并用1N HCl调节至PH=6-7。将混合物用EA(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(90mg,粗品)。LCMS(ESI):RT=2.788-2.921min,针对$C_{16}H_9F_3O_2S$计算的质量322.03,m/z实测值321.02$[M-H]^-$;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(d,J=1.3Hz,1H),8.24-8.13(m,2H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.71(dd,J=1.1,7.2Hz,1H),7.66-7.58(m,1H),7.56-7.52(m,1H),7.24-7.18(m,1H)。

实施例284:5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酸(化合物333)



[0902] 将化合物5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲腈(30.0mg,0.10mmol,1.0eq)在浓HCl(1mL,12M)中的混合物在70℃下过滤16小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物冷却至25℃,然后将悬浮液过滤,得到呈白色固体的残余物。残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(11.43mg,31.8%产率)。LCMS(ESI):RT=0.887min,针对$C_{17}H_{10}F_3NO_2$计算的质量417.26,m/z实测值418.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=8.8Hz,1H),8.26(d,J=8.5Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.90(m,3H),7.85-7.72(m,3H)。

实施例285:5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸(化合物334)



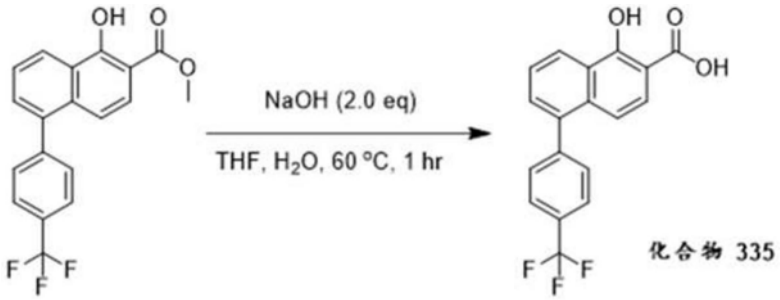
步骤1:5-氯喹喔啉-2-甲腈

[0903] 将2,5-二氯喹喔啉(1g,5mmol,1当量)、Zn(CN)$_2$(294mg,2.5mmol,0.5当量)、Pd(PPh$_3$)$_4$(578mg,0.5mmol,0.1当量)和DMF(10mL,0.5M)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物在120℃下加热18hr,直到通过LCMS证实起始材料完全消耗。将混合物小心添加到60mL快速搅拌的水中,并将所得固体过滤并干燥,得到呈无色固体的5-氯喹喔啉-2-甲腈(850mg,90%产率)。LCMS计算值:190([M+H]$^+$),m/z实测值:190。

步骤2:5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸

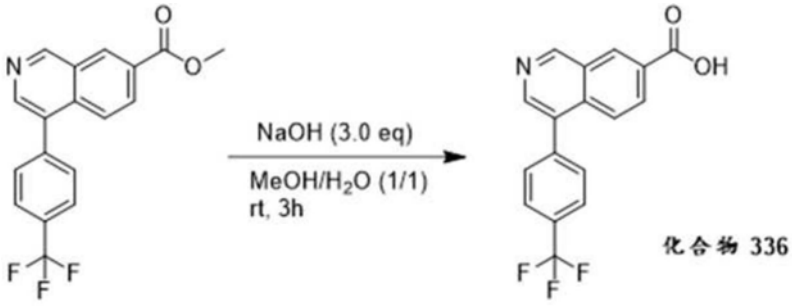
[0904] 将5-氯喹喔啉-2-甲腈(100mg,0.53mmol,1当量)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(120mg,0.63mmol,1.2当量)、K_3PO_4(281mg,1.33mmol,2.5当量)、Pd(PPh$_3$)$_4$(61mg,0.05mmol,0.1当量)和4:1二氧杂环己烷/H_2O(2mL:0.5mL,0.2M)用N_2彻底吹扫10min。将反应混合物密封在微波容器中并在120℃下照射70min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,小心用1N HCl(水溶液)中和,并分离。有机层用H_2O、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过FCC纯化(在DCM中的0至10%MeOH梯度),得到5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸(25mg,0.08mmol,15%产率)。LCMS计算值:319([M+H]$^+$),m/z实测值:319。

实施例286:1-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(化合物335)



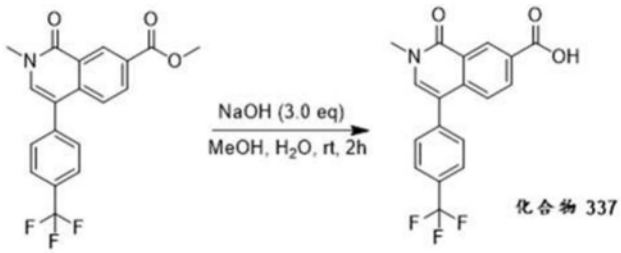
[0905] 向1-羟基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸甲酯(30mg,86.6umol,1eq)在THF(1mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中添加NaOH(6.9mg,0.17mmol,2eq)。将混合物在60℃下搅拌1hr。LCMS显示起始材料被消耗。TLC(PE:EA=5:1)指示起始材料消耗,并检测到一个新的斑点。将HCl(1M,3mL)添加到溶液中以达到PH=5。将混合物用乙酸乙酯(5mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(8mL*2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化。获得呈白色固体的化合物1-羟基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸(14.1mg,42.2umol,48.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ=8.33(d,J=8.0Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,2H),7.71(dd,J=8.4,15.7Hz,3H),7.53-7.40(m,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H)。

实施例287:4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸(化合物336)



[0906] 向4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-7-甲酸甲酯(80mg,0.24mmol,1eq)在MeOH(2mL)、THF(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加NaOH(28.9mg,0.72mmol,3eq)。将反应在25℃下搅拌2hr。除去MeOH和THF。用1N HCl水溶液将水层调节至pH 5-6,并用EA(2*15mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物用MeOH(15mL)研磨,过滤并减压干燥,得到标题化合物LCMS(ESI):RT=0.710min,针对$C_{17}H_{10}F_3NO_2$计算的质量317.07,m/z实测值317.9$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.43(s,1H),9.60(s,1H),8.92(s,1H),8.62(s,1H),8.26(dd,J=8.82,1.56Hz,1H),7.96(d,J=8.13Hz,2H),7.91(d,J=8.76Hz,1H),7.83(d,J=8.00Hz,2H)。

实施例288:2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸(化合物337)



[0907] 向2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酸甲酯(20mg,55.3umol,1eq)在MeOH(1.5mL)、THF(1.5mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加NaOH(6.6mg,0.16mmol,3eq)。将反应在25℃下搅拌1.5hr。LCMS显示检测到88%的所需产物。将反应除去MeOH和THF。将残余物用1N HCl水溶液调节至pH 5,并用EA(2*10mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。获得标题化合物。LCMS(ESI):RT=0.908min,针对$C_{18}H_{12}F_3NO_3$计算的质量347.08,m/z实测值348.4$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.12-9.28(m,1H),8.19(d,J=8.38Hz,1H),7.69(d,J=8.13Hz,2H),747(d,J=8.00Hz,3H),7.12(s,1H),3.62(s,3H)。

II.生物学评价

实施例A1:YAP报告试验

[0908] 从3μM(测定板中的最终浓度)开始,以1:3的稀释度和10个点,一式四份,用测试化合物处理在384孔板中用8XTBD萤光素酶报告基因和pRLTK稳定转染的HEK293T细胞。与化合物在37℃和5%CO_2下孵育24小时后,裂解细胞,并使用Promega Dual-Luciferase Reporter Assay System测量8XTBD驱动的萤火虫萤光素酶和对照TK驱动的海肾萤光素酶活性。

[0909] 试剂:用于该研究的试剂为:DMEM:Invitrogen#11960077,Dual-Glo Luciferase Assay System:Promega-E2980,嘌呤霉素二盐酸盐:Invitrogen-A1113803,384孔板:PerkinElmer-6007480,L-谷氨酰胺:Invitrogen-25030164,潮霉素B:Invitrogen-10687010,青霉素-链霉素:Merk-TMS-AB2-C

[0910] 介质:用于该试验的介质为:培养基:DMEM+1ug/mL嘌呤霉素+200ug/mL潮霉素(含10%FBS+1mM L-谷氨酰胺);测定介质:DMEM(含10%FBS+1mM L-谷氨酰胺+1x P/S)。

[0911] 细胞接种:合适的介质通过水浴于37℃加温:培养基,测定介质,1*D-PBS,0.05%胰蛋白酶-EDTA。除去所有介质后,用胰蛋白酶消化细胞,然后用1*无菌D-PBS洗涤,然后用2ml 0.05%胰蛋白酶-EDTA洗涤。然后将细胞在室温下孵育一分钟。然后将10ml/75cm^2烧瓶测定介质添加到每个烧瓶中。然后使用10ml移液器将细胞轻轻重悬于介质中,直到团块完全消失。然后将细胞转移至50ml离心管中,并以800rpm离心5min。除去介质,并用测定介质重悬细胞。使用细胞的等分试样计算细胞密度(细胞/ml)。然后用测定介质将细胞悬浮液稀释至6×10^4个细胞/ml的浓度。然后将50μl细胞悬浮液以3×10^3个细胞/孔接种到384孔板(PerkinElmer-6007480)中,并将细胞在37℃、5%CO_2的培养箱中孵育。

[0912] 化合物处理:下午(将板孵育3-4hr),从3uM(测定板中的最终浓度)开始,以1:3的稀释度,10个点,一式四份,通过Echo加入测试化合物。将板置于37℃、5%CO_2的培养箱中24小时

[0913] 检测:Dual-Glo萤光素酶试剂如下制备:将一瓶Dual-Glo萤光素酶缓冲液的内容物转移到一瓶Dual-Glo萤光素酶底物中,以制备Dual-Glo萤光素酶试剂。通过倒置进行混合,直至底物完全溶解。混合后,将试剂等分到15ml管中。下午(化合物处理后24hr),用Microplate Washer抽吸384孔板中的DMEM+培养基。

[0914] 测量萤火虫萤光素酶活性:将20ul Dual-Glo萤光素酶试剂添加到384孔板中。将板避光以防干扰测定。将板摇动1min,然后以1000rpm将板离心30秒。等待至少10分钟后,通过Envision测量萤火虫发光。

[0915] 测量海肾萤光素酶活性:将20ul Stop-Glo试剂添加到384孔板中。将板摇动1min,然后以1000rpm离心30秒。等待至少10分钟后,通过Envision测量海肾发光。

[0916] 分开报告了化合物对萤火虫萤光素酶和海肾萤光素酶活性的IC_{50}和最大抑制。对于萤火虫萤光素酶活性的IC_{50}在以下表4中示出。

表4

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
1	N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
2	N-(甲基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
3	N-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺	A
4	N-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
5	N-乙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺	A
6	N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘-2-磺酰胺	B
7	N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-甲酰胺	B
8	8-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
9	1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酸甲酯	B
10	1-氯-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯	C
11	N-异丙基-1-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-6-甲酰胺	A
12	(7-(异丙基氨基甲酰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯	B
13	8-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
14	1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-异喹啉-7-甲酸甲酯	A
15	2-甲基-1-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯	B
16	8-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
17	8-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
18	N-异丙基-8-甲基硫基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
19	N-异丙基-8-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
20	8-乙炔基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
21	8-乙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
22	8-环丙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
23	N-异丙基-8-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
24	4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸甲酯	A
25	N-异丙基-4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酰胺	B
26	N-异丙基-2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酰胺	A
27	N-异丙基-8-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
28	N-异丙基-8-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	C
29	N-氨基磺酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
30	N-异丙基-8-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
31	8-氨基-7-溴-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
32	7-溴-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
33	8-氨基-7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
34	N-异丙基-8-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
35	N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯并[e][1,2,3]苯并噁二唑-8-甲酰胺	B
36	7-氯-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
37	N-异丙基-8-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
38	7-乙炔基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
39	N-异丙基-7-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
40	N-(2-(2-(2-乙酰胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
41	N-异丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
42	N-异丙基-7-(甲基硫基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
43	7-环丙基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
44	7-氨基-N-异丙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
45	N-异丙基-7-甲基亚磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-	B

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	甲酰胺	
46	N-异丙基-7-甲基磺酰基-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
47	7-乙基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
48	7-乙酰胺基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
49	(2-(2-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯	B
50	N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
51	N-异丙基-7-(N-甲基乙酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
52	N-异丙基-7-(甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
53	N-异丙基-7-(N-甲基甲基磺酰胺基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
54	N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
55	N-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
56	N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
57	N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
58	N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
59	(S)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
60	(R)-N-(1-氨基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
62	N-(1,3-二氟丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
63	2-氨基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺	A
64	(S)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
65	(R)-N-(1-(二甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯	C

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	基)-2-萘甲酰胺	
66	(S)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
67	(R)-N-(1-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
68	N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噻唑-8-甲酰胺	A
70	(R)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
71	N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)萘并[1,2-d]噁唑-8-甲酰胺	A
72	5,6-二氟-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
73	5,6-二氟-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
76	N-(4-氧代-2,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
77	N-(5-氧代-2,9,12-三氧杂-6-氮杂十四烷-14-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
78	N-(乙基磺酰基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
80	6-乙氧基-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
81	6-乙氧基-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
84	(S)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
85	(R)-N-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
86	N-(2-羟基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
87	N-异丙基-8-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
88	8-碘-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
89	(S)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
90	(S)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
91	(R)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
92	N-(1-(甲基氨基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
93	(R)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
94	5,6-二氯-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
95	7-氨基-8-羟基-N-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
96	5,6-二氯-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
97	*N*-异丙基-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
98	*N*-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
99	(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
100	(*R*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
101	(*R*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
102	(*S*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
103	(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
104	*N*-异丙基-6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
105	*N*-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-6-甲氧基-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
106	6-甲氧基-*N*-[(1*R*)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	B

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
107	6-甲氧基-*N*-[(1*R*)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
108	6-甲氧基-*N*-[(1*S*)-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
109	6-甲氧基-*N*-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
110	N-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
111	N-(丙-2-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
112	N-(丁-3-炔-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
113	N-(氰基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
114	N-(2-氰基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
115	N,N'-(二硫烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺)	C
116	6-环丙氧基-*N*-异丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	A
121	N-(1-苯基环丙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
122	6-环丙氧基-*N*-(甲基磺酰基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
123	*N*-(甲基磺酰基)-6-(三氟甲氧基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	C
124	N-(2-(甲基氨基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
125	N-(2-(N-甲基氨胺基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
126	N-(3-(甲基氨基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
127	N-(3-(N-甲基氨胺基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
128	(S)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
129	(R)-N-(1-(6-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
130	*N*-[(1S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-乙基]-5-[4-(三氟	C

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	
133	(R)-*N*-(1-(1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
137	(*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
140	N-[(1S)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
141	(R)-*N*-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	C
143	*N*-[(1*S*)-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	C
144	(*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
148	*N*-[(1*R*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
149	*N*-[(1*S*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
150	*N*-[(1*R*)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	C
153	N-[(1R)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
155	(S)-*N*-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
156	*N*-[(1*R*)-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	B
158	*N*-[(1*R*)-1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	B
160	*N*-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	C
161	*N*-(1,5-二羟基戊烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
162	N-[(1S)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	C
163	N-[(1R)-2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	基]萘-2-甲酰胺	
164	(*S*)-*N*-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
165	(*R*)-*N*-(3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
166	N-[(1S)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
167	N-[(1R)-3-羟基-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
168	(*S*)-*N*-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
169	(*R*)-*N*-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
170	*N*-((2-(氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
171	*N*-((2-((异噁唑-3-基氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
172	N-((2-((2,6-二氟苯氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
173	N-[(1R)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
174	N-[(1S)-1-(3H-苯并咪唑-4-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
176	*N*-[(*1R*)-1-(苯并噻吩-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
177	N-[(1R)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
178	N-[(1S)-1-(2-氧代-1H-喹啉-8-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	C
179	*N*-((2-氰基嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
180	*N*-((2-氯嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
181	*N*-((2-氯嘧啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	酰胺	
182	N-[(1R)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
183	N-[(1S)-1-(1H-吲唑-7-基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	C
184	3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺	A
185	N-(嘧啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
186	N-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
187	N-((6-((2,6-二氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
188	N-[3-羟基-1-(2-吡啶基)丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
190	N-((6-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
191	N-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
192	N-(3-((异噁唑-3-基氧基)甲基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
193	*N*-((1,2,4-噻二唑-3-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
195	(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
196	(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
197	N-(1-羟基-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
198	*N*-[(*E*)-6-异噁唑-3-基氧基己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
199	(R)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
200	(S)-N-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
201	3-(1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺	A
202	*N*-[(*E*)-6-氨基-6-氧代-己-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
203	(R)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
204	(S)-N-(1-(氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
206	(R)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
208	N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
209	(*E*)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸	C
210	N-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
211	N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
212	*N*-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
213	(R)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
214	(S)-N-(1-(4-氨基吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
215	N-(3-氰基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
216	*N*-[(*Z*)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
217	*N*-[(*E*)-4-氰基丁-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
218	(R)-*N*-[1-(2-氨基-3-吡啶基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
220	*N*-((1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
221	*N*-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
222	N-[(E)-5-氨基-5-氧代-戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
223	(R)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
224	(S)-N-(1-(4-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
225	N-(1-(4-溴吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
227	N-[(E)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
228	*N*-[(Z)-5-氰基戊-4-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	A
229	N-(吡啶-4-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
230	(E)-5-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-羰基]氨基]戊-2-烯酸甲酯	B
231	N-(5-氰基-5-羟基-戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
232	(*S*)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)喹啉-3-甲酰胺	A
233	(*R*)-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺	A
234	N-(3-(3-甲氧基丙酰胺基)苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
235	N-(3-氨基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
236	(3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	B
237	N-(3-乙酰胺基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
238	N-(5-羟基戊基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
239	N-(吡啶-2-基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
240	N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
241	N-苄基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
242	(R)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
243	(S)-N-(1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-	B

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	萘甲酰胺	
244	(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺	A
245	N-[(E)-5-羟基戊-3-烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
246	(*S*)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺	B
247	(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺	B
248	*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酰胺	B
249	*N*-(4-氯丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
250	N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
251	(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
252	(S)-N-(1-环丁基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
253	(S)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
254	(R)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
255	*N*-(4-羟基丁基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
256	*N*-(3-叠氮基丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
257	*N*-(1-(羟基甲基)环丙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
258	(R)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
259	(S)-N-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
260	N-[2-羟基-1-(2-吡啶基)乙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	A
261	*N*-(2-叠氮基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
262	*N*-(2-(吡啶-2-基) 丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
263	*N*-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
264	*N*-(叔丁基)-5-(4-(三氟甲基) 苯基)-2-萘甲酰胺	B
265	*N*-(3-氯丙基)-5-(4-(三氟甲基) 苯基)-2-萘甲酰胺	B
266	(*S*)-*N*-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	B
267	(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	B
268	*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺	B
269	(S)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
270	(R)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
272	(S)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
273	(R)-N-(戊-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
274	(S)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
275	(R)-N-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
276	(S)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
277	(R)-N-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
278	(S)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
279	(R)-N-(1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
280	(S)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	C
281	(R)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
282	(S)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
283	(R)-N-(1-(吡嗪-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
286	(R)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	基)苯基)-2-萘甲酰胺	
287	(S)-N-(1-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
288	N-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
289	(S)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
290	(R)-N-(1-环丙基乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
291	*N*-(2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
292	(*S*)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
293	(*R*)-7-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
294	(*S*)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
295	(*R*)-7-甲氧基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
296	(*S*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
297	(*R*)-*N*-(1-羟基丙烷-2-基)-7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	A
298	*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-a]异喹啉-9-甲酰胺	B
299	*N*-异丙基-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[2,1-a]异喹啉-9-甲酰胺	B
300	*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-8-甲酰胺	B
306	*N*-异丙基-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹啉-7-甲酰胺	B
307	*N*-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺	B
311	(*E*)-*N*-(4-(甲基磺酰基)丁-3-烯-1-基)-5-(4-(三氟甲基)苯	A

化合物编号	名称	萤火虫萤光素酶 IC_{50} (μM)
	基)-2-萘甲酰胺	
313	*N*-[(1*R*)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酰胺	B
316	*N*-[(1*R*)-3-(乙基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	B
317	(*R*)-*N*-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
318	(*R*)-*N*-(1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酰胺	B
319	*N*-[(1*R*)-3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]-8-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-3-甲酰胺	B
320	(R)-*N*-(1-(1-环丙基氮杂环丁烷-3-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酰胺	B
321	8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酸	A
322	7-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸	A
323	6-环丙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
324	6-(三氟甲氧基)-8-[4-(三氟甲基) 苯基] 喹啉-3-甲酸	A
325	6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
326	5,6-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
327	6-乙氧基-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
328	5,6-二氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-3-甲酸	A
329	5-[4-(五氟-硫基)苯基]萘-2-甲酸	A
330	5-[4-(三氟甲基)苯基]萘-2-甲酸	A
331	5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-萘甲酸	B
332	5-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]萘-2-甲酸	A
333	5-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲酸	B
334	5-(4-(三氟甲基)苯基)喹喔啉-2-甲酸	B
335	1-羟基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸	A
336	4-[4-(三氟甲基)苯基]异喹啉-7-甲酸	B
337	2-甲基-1-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-7-甲酸	B

注:生化试验IC_{50}数据在以下范围内给出:

A:≤0.100μM

B:>0.100μM至≤1.000μM

C:>1.000μM至≤3.000μM

D:>3.000μM

实施例A2:肿瘤抑制试验

[0917] 本文描述的用于肿瘤抑制试验的程序如PCT/US2013/043752(WO2013/188138)中

所述。小鼠程序根据批准的动物方案的指导原则并基于这些方法进行。在细胞生长至>90％汇合后，通过胰蛋白酶消化收获这些细胞，在磷酸盐缓冲液(PBS)中洗涤，然后重悬于补充有50％基质胶的PBS(BD Biosciences)中。准备适当数目的细胞用于施用，例如每个注射部位200μL。免疫受损的小鼠在背外侧部位皮下注射。相应地配制本文所述的任一种化合物，然后以合适的剂量施用。对照小鼠仅接受媒介物。记录平均肿瘤直径(测量肿瘤的两个垂直轴)。数据表示为通过([宽度]2x长度/2)估计的肿瘤体积。进行配对双尾Student's t-检验以获取统计显著性。

实施例A3:细胞增殖试验

[0918] 在药物处理前24h将癌细胞系接种在384孔板中。从3μM(测定板中的最终浓度)开始，以1:3的稀释度和10个点，一式两份，与测试化合物孵育不同时间后，使用CellTiter-Glo®Luminescent Cell Viability Assay Kit(Promega)和Click-iT EdU HCS Assay Kit(Invitrogen)根据制造商的方案确定活细胞和增殖细胞的数目。使用剂量响应曲线计算测试化合物的IC_{50}值和最大抑制百分比。

[0919] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的，并且向本领域技术人员建议的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。

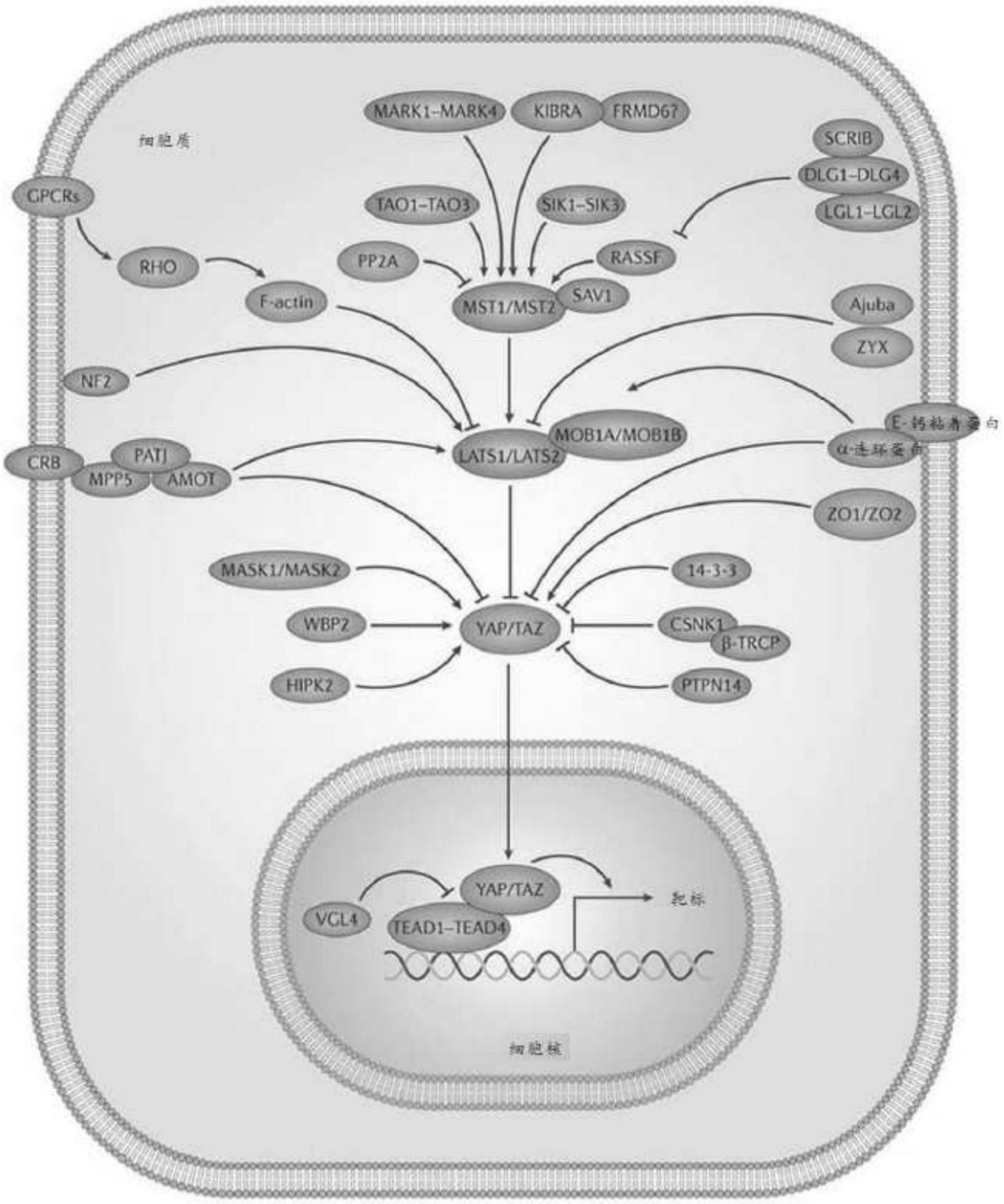

细胞质
MARK1-MARK4
KIBRA
FRMD67
SCRIB
DLG1-DLG4
LGL1-LGL2
GPCRs
TAO1-TAO3
SIK1-SIK3
RHO
PP2A
RASSF
F-actin
MST1/MST2
SAV1
Ajuba
ZYX
NF2
E-钙粘着蛋白
MOB1A/MOB1B
CRB
PATJ
MPP5
AMOT
LATS1/LATS2
α-连环蛋白
ZO1/ZO2
MASK1/MASK2
14-3-3
WBP2
YAP/TAZ
CSNK1
β-TRCP
HIPK2
PTPN14
YAP/TAZ
靶标
VGL4
TEAD1-TEAD4
细胞核

图1

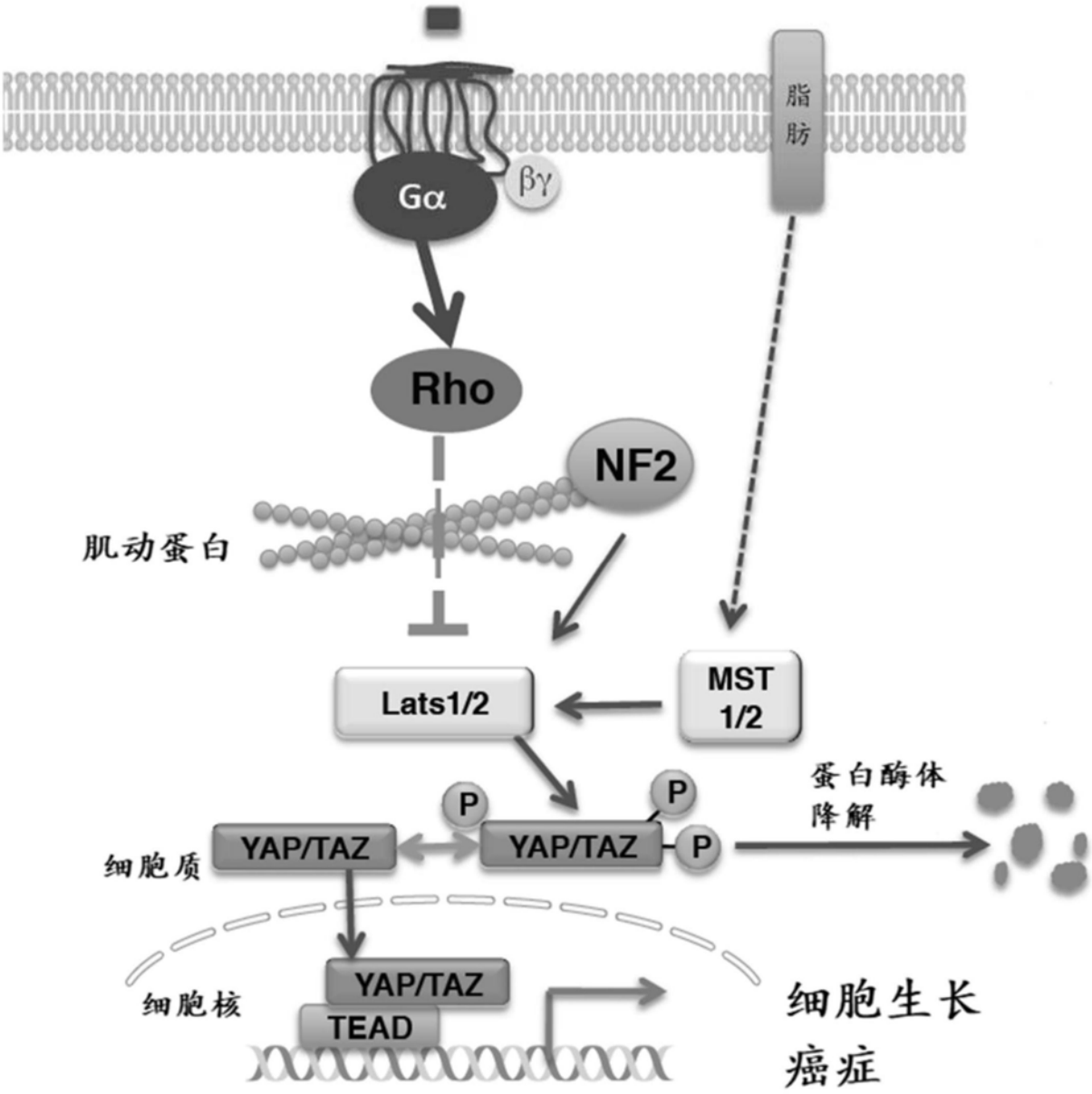

脂肪
Gα
βγ
Rho
NF2
肌动蛋白
Lats1/2
MST 1/2
P
P
P
YAP/TAZ
YAP/TAZ
细胞质
蛋白酶体降解
YAP/TAZ
TEAD
细胞核
细胞生长
癌症

图2