(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115835909 A
(43)申请公布日 2023.03.21

(21)申请号 202180047613.9

(22)申请日 2021.05.05

(30)优先权数据
63/020,489 2020.05.05 US
63/054,096 2020.07.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/030838 2021.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/226206 EN 2021.11.11

(71)申请人 泰昂治疗公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E·尹泽恩 J·刘

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
*A61P 35/00*(2006.01)

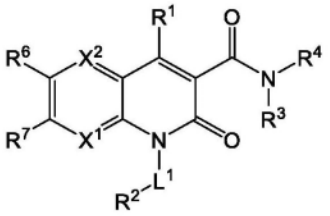
权利要求书20页 说明书316页

(54)发明名称

大麻素受体2型(CB2)调节剂和其用途

(57)摘要

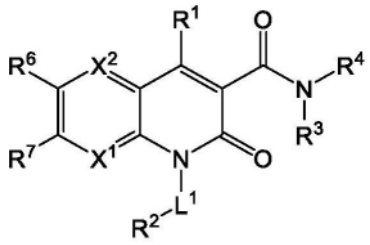
本文公开式(I)的化合物、组合物以及用本文所公开的所述化合物和组合物调节大麻素受体2(CB2)的方法。还描述治疗由大麻素受体2(CB2)的作用介导或我们受益于调节大麻素受体2(CB2)的疾病或病状的方法。



(I)

CN 115835909 A

1.一种化合物，其具有式(I)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（I）

其中，

$R^1$为-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基；

$L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；

每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{12}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

$R^3$为H或$C_1$-$C_4$烷基；

$R^4$为-$L^2$-$R^5$；

$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为$C_3$-$C_{12}$环烷基、$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基；$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基；

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

或$R^6$为氢、卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组:卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-$N(R^{13})_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_7$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环;

$R^7$为H、卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基;

$X^1$为N;且$X^2$为$CR^8$或N;

或$X^1$为$CR^8$或N;且$X^2$为N;

$R^8$为H、卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基;

每个$R^{12}$独立地选自由以下组成的群组:$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基,或经取代或未经取代的单环杂芳基;

每个$R^{13}$独立地选自由以下组成的群组:氢、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基,或经取代或未经取代的单环杂芳基;

限制条件为当$R^6$为H时,$R^4$不为环己基、4-甲基环己基或环庚基。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$R^3$为H或-$CH_3$;

$L^1$不存在、为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或环丙基-1,1-二基;

$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$;

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基;

$X^1$为N;且$X^2$为$CR^8$;

或$X^1$为$CR^8$;且$X^2$为N。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

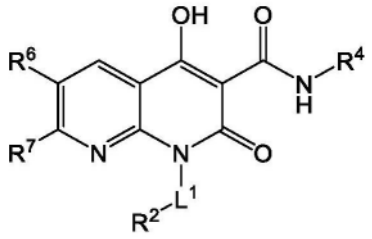
$R^1$为-OH、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$OC(CH_3)_2$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、环丙基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$R^1$为-OH或-$CH_3$。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中所述式(I)的化合物具有以下式(II)的结构,或其药学上可接受的盐、溶剂

合物或立体异构体：



式（II）。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为单环$C_3$-$C_8$环烷基，或双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_{12}$环烷基、桥接双环$C_5$-$C_{12}$环烷基或螺双环$C_5$-$C_{12}$环烷基；

或环B为单环$C_2$-$C_6$杂环烷基，或双环$C_5$-$C_8$杂环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_8$杂环烷基、桥接双环$C_5$-$C_8$杂环烷基或螺双环$C_5$-$C_8$杂环烷基；

或环B为苯基；

或环B为单环杂芳基，其选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^2$不存在；

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为单环$C_3$-$C_8$环烷基，或双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_{12}$环烷基、桥接双环$C_5$-$C_{12}$环烷基或螺双环$C_5$-$C_{12}$环烷基；

或环B为单环$C_3$-$C_6$杂环烷基，或双环$C_5$-$C_8$杂环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_8$杂环烷基、桥接双环$C_5$-$C_8$杂环烷基或螺双环$C_5$-$C_8$杂环烷基。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^2$不存在；

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为环丁基、环戊基或环己基；

或环B为双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为螺[2.2]戊烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[4.3]辛烷基、螺[3.4]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.4]壬烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[5.4]癸烷基、螺[5.5]十一烷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[2.2.1]庚烷基、金刚烷基或十氢萘基。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^2$不存在；

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

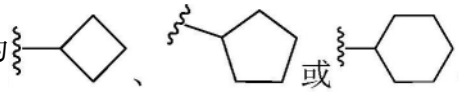
环B为环丁基、环戊基或环己基；

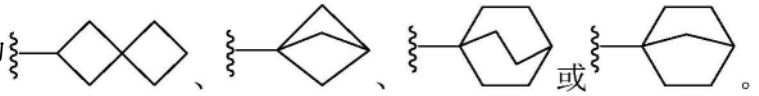
或环B为螺[3.3]庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

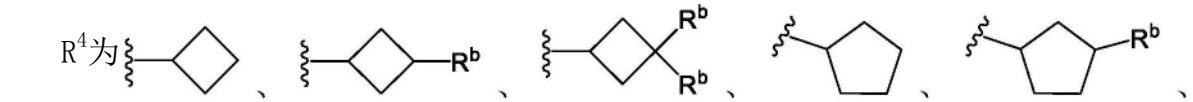
$L^2$不存在；

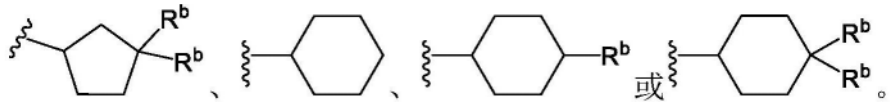
$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为  ；

或环B为  。

11.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^4$为 

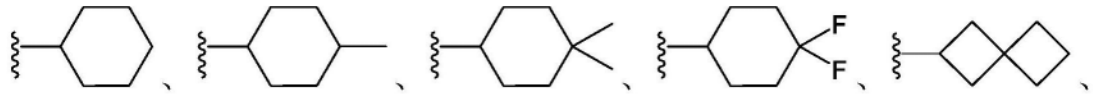


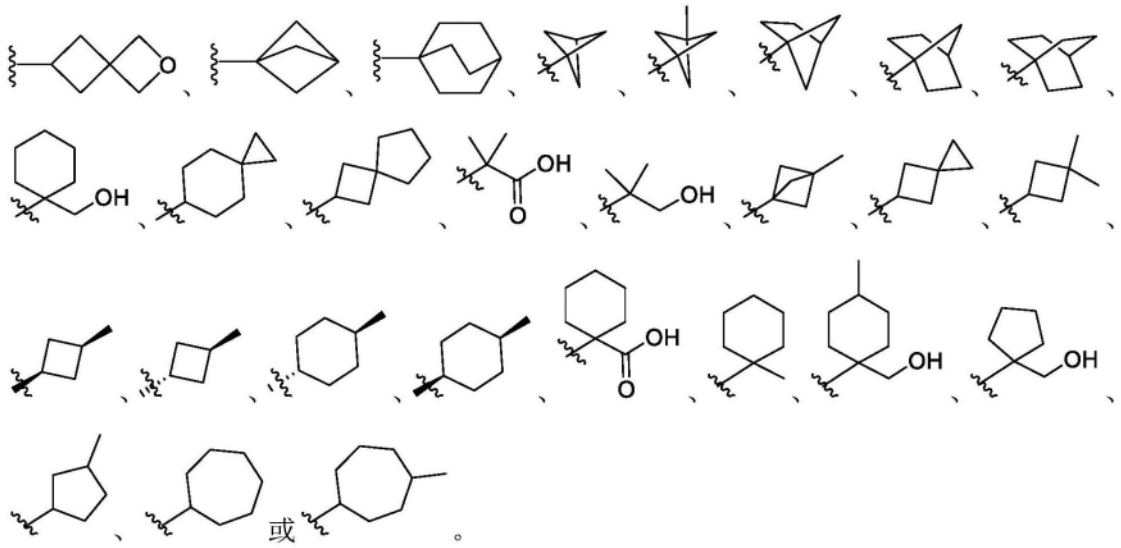
12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$；

或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

13.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^4$为 



14.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-;

$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$;

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基;

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B;

环B为苯基或单环杂芳基。

15.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

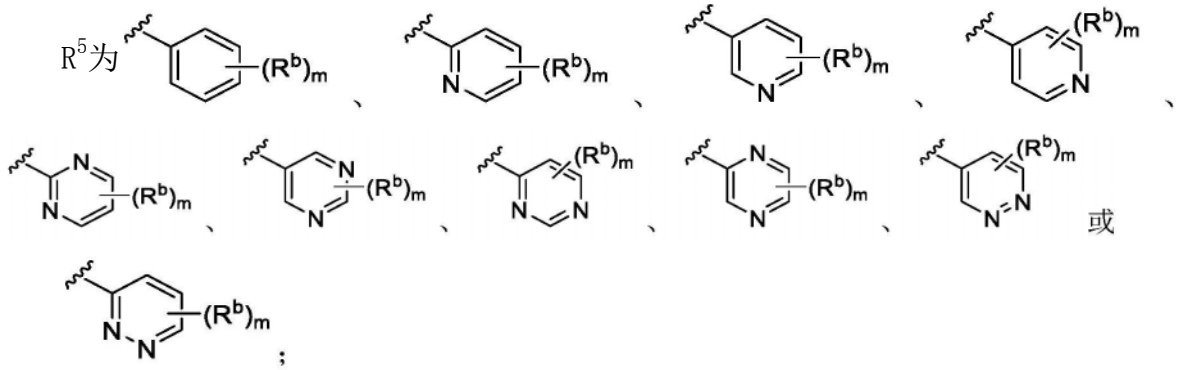
环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

16.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-;

$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$;

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基;

$R^5$为  ;

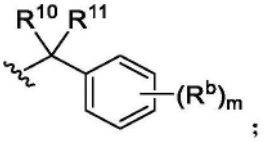
m为0、1或2。

17.根据权利要求14至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组:F、Cl、Br、-CN、-OH、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-

$CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$。

18.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^4$为  ；

$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或$-CH_3$；

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；

m为0、1或2；

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^1$为$-CH_2CH_2-$；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_4$-$C_7$杂环烷基。

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基。

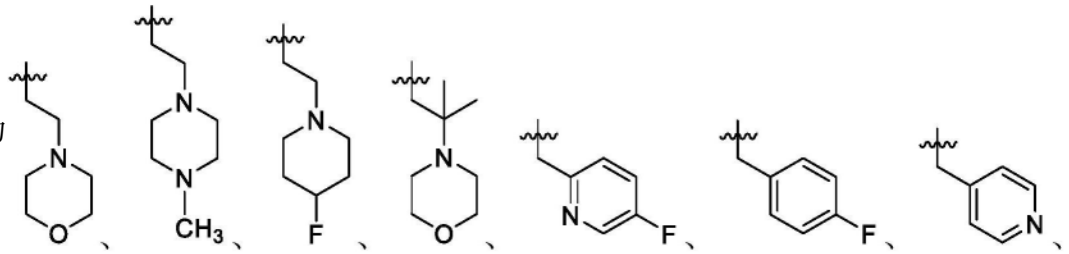
20.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

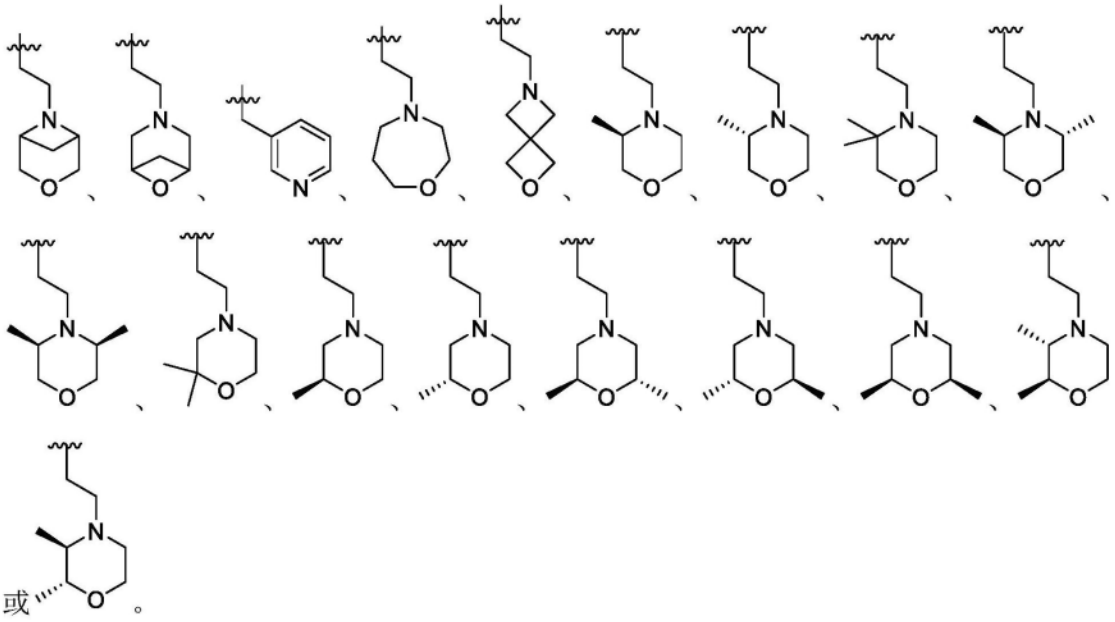
$L^1$为$-CH_2CH_2-$；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

环A为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

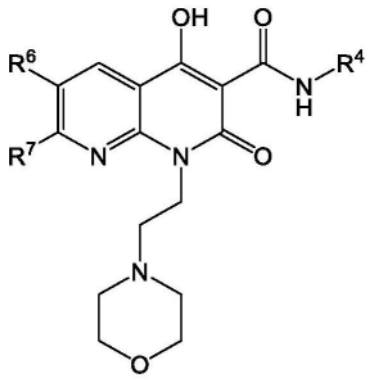
21.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$-L^1-R^2$为 



或 。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(I)的化合物具有以下式(III)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（III）。

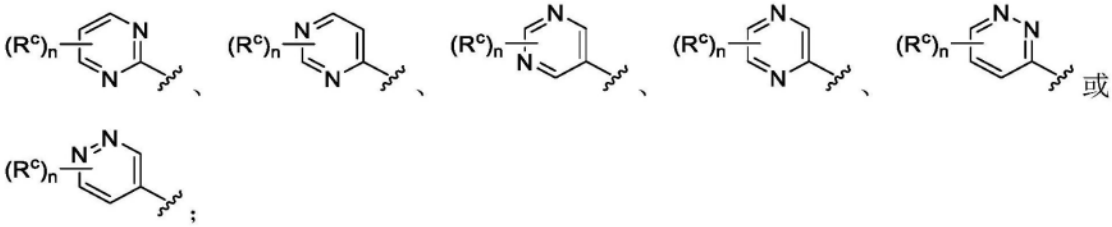
23.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为 

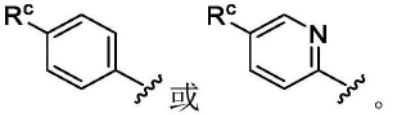


n为0、1或2。

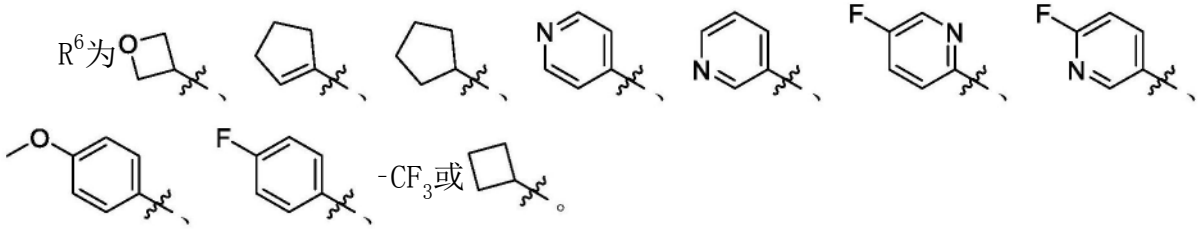
25.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(CH_3)$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-OC(=O)CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)N(R^{15})_2$、$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、$-CH\equiv CH$、$-CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

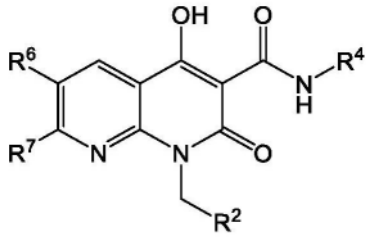
$R^6$为  。

27.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为 

-$CF_3$或。

28.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(I)的化合物具有以下式(IV)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（IV）。

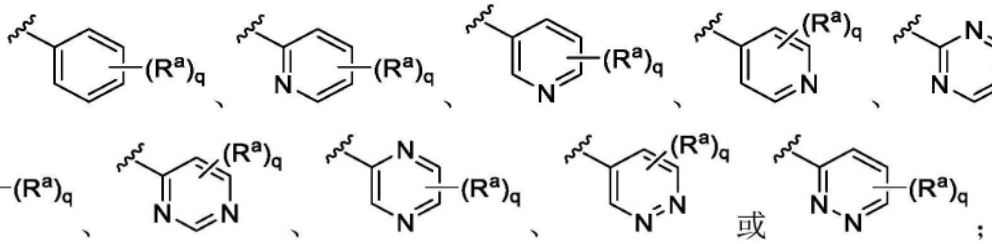
29.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^1$为$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$或环丙基-1,1-二基；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

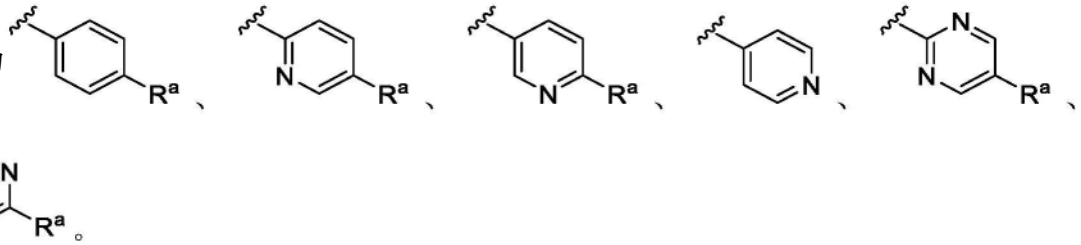
环A为苯基或6元杂芳基。

30.根据权利要求28所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^2$为  或 ；

q为0、1或2。

31.根据权利要求29所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^2$为  。

32.根据权利要求29至31中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

33.根据权利要求29至32中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

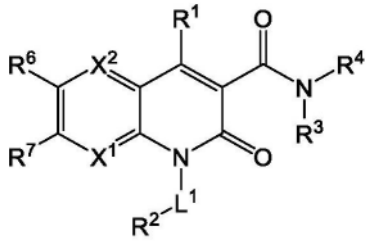
$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(CH_3)$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-OC(=O)CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)N(R^{15})_2$、$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、

$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、-CH≡CH、$-CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

34.根据权利要求29至32中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、环丙基或氧杂环丁烷基。

35.一种具有式(X)的结构的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（X）

其中，

$R^1$为氢、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基；

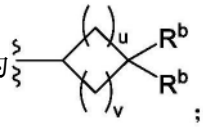
$L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；

每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

$R^3$为H或$C_1$-$C_4$烷基；

$R^4$为  ；u为1或2；v为1或2；

或$R^4$为-$L^2$-$R^5$；

$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；

$R^{10}$为-$CH_3$；

$R^{11}$为H或-$CH_3$；

或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

环B为桥接$C_5$-$C_{12}$环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{15}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基；

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

或$R^6$为氢、卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S

(=O)$_2$R$^{12}$、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{15}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环C$_3$-C$_6$杂环烷基；

每个R$^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-OR$^{12}$、-SR$^{12}$、-S(=O)R$^{12}$、-S(=O)$_2$R$^{12}$、-S(=O)$_2$N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$S(=O)$_2$R$^{12}$、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$环烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环；

R$^7$为H、卤素、-CN、-OH、-N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$烷氧基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氘烷氧基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$氟烷氧基或C$_1$-C$_4$杂烷基；

X$^1$为N；且X$^2$为CR$^8$或N；

或X$^1$为CR$^8$或N；且X$^2$为N；

R$^8$为H、卤素、-CN、-OH、-N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$烷氧基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氘烷氧基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$氟烷氧基或C$_1$-C$_4$杂烷基；

每个R$^{12}$独立地选自由以下组成的群组：C$_1$-C$_4$烷基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$环烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

每个R$^{13}$独立地选自由以下组成的群组：氢、C$_1$-C$_4$烷基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$环烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

限制条件为当R$^1$为H时，R$^4$不为经0、1、2、3或4个甲基取代的环己基。

36.根据权利要求35所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

R$^3$为H或-CH$_3$；

L$^1$不存在、为-CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$-、-CH(CH$_3$)-、-C(CH$_3$)$_2$-或环丙基-1,1-二基；

X$^1$为N；且X$^2$为CR$^8$；

或X$^1$为CR$^8$；且X$^2$为N。

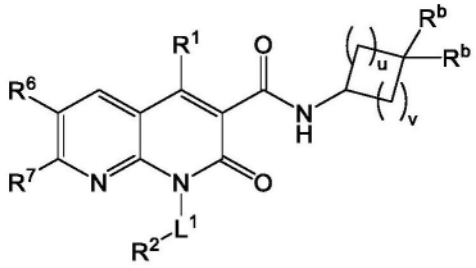
37.根据权利要求35或权利要求36所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

R$^1$为氢、-OH、-CH$_3$、-OCH$_3$、-CD$_3$、-OCD$_3$、-CFH$_2$、-CHF$_2$、-CF$_3$、-OCFH$_2$、-OCHF$_2$、-OCF$_3$、环丙基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

38.根据权利要求35或权利要求36所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

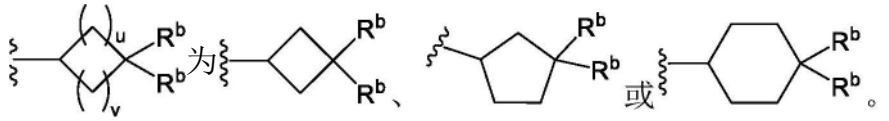
R$^1$为氢、-OH或-CH$_3$。

39.根据权利要求35至38中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)化合物具有以下式(XI)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

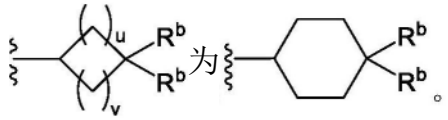


式（XI）。

40.根据权利要求35至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：



41.根据权利要求35至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

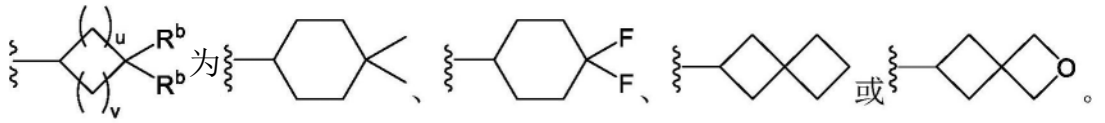


42.根据权利要求35至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

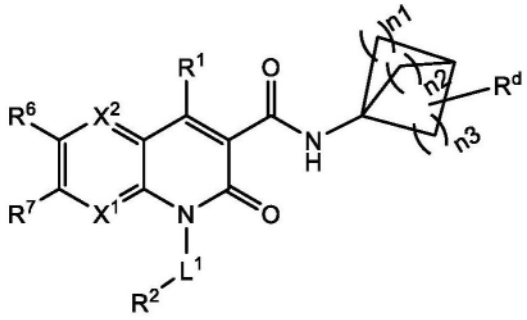
每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$；

或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

43.根据权利要求35至39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：



44.根据权利要求35至38中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XII)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（XII）

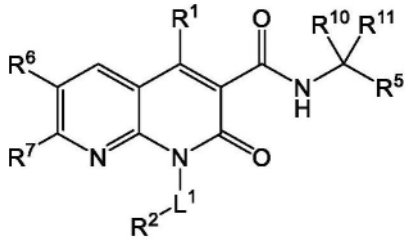
其中

n1、n2和n3各自独立地为1、2或3;且

$R^d$为卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、

-$NR^{15}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

45.根据权利要求35至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIII)的结构,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



式(XIII)。

46.根据权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B;

环B为苯基或单环杂芳基。

47.根据权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

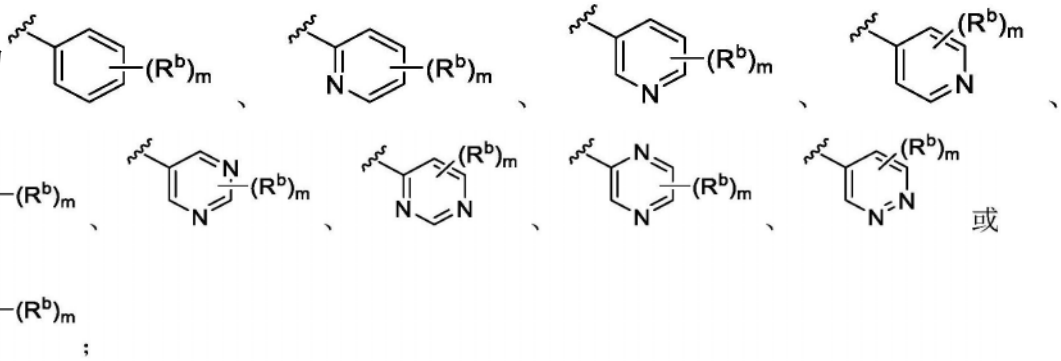
$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B;

或环B为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

48.根据权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

49.根据权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

$R^5$为  ;

m为0、1或2。

50.根据权利要求45至49中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$。

51.根据权利要求35至50中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^1$为$-CH_2CH_2-$；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基。

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基。

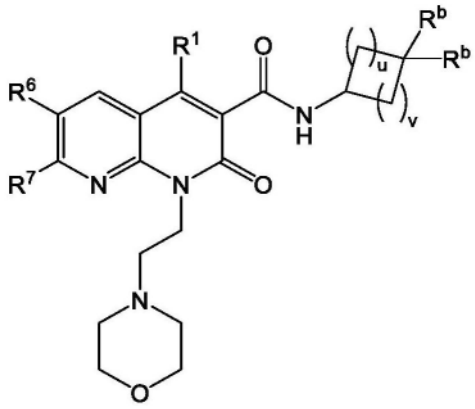
52.根据权利要求35至50中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^1$为$-CH_2CH_2-$；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

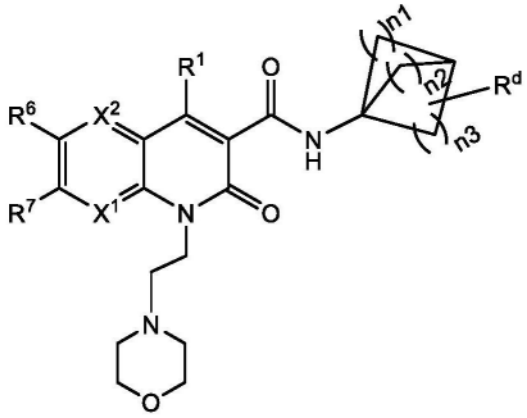
环A为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

53.根据权利要求35至43中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：




式（XIA）。

54.根据权利要求35至38及44中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（XIIA）

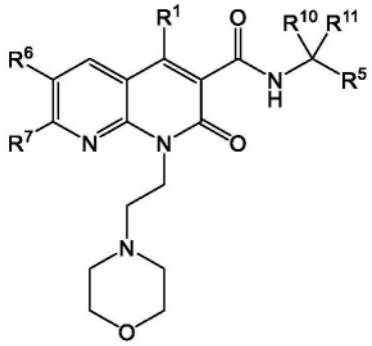
其中

n1、n2和n3各自独立地为1、2或3；且

$R^d$为卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、

$-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

55.根据权利要求35至38及45中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIIIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



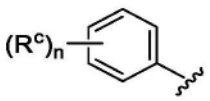
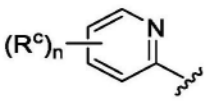
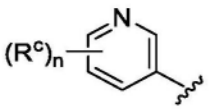
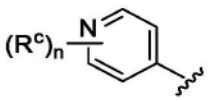
式（XIIIA）。

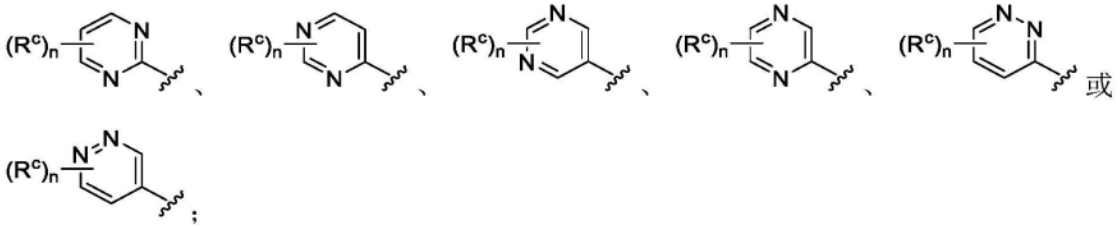
56.根据权利要求35至55中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

57.根据权利要求35至55中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为  、  、  、  、

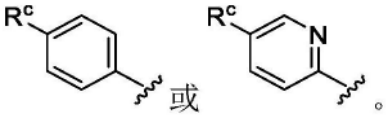


n为0、1或2。

58.根据权利要求35至57中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(CH_3)$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-OC(=O)CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)N(R^{15})_2$、$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、$-CH\equiv CH$、$-CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

59.根据权利要求35至58中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为  。

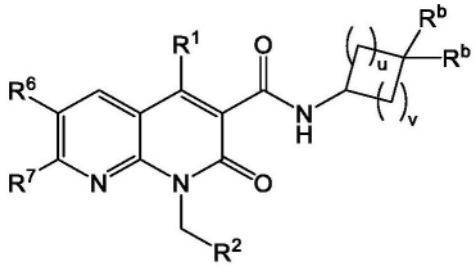
60.根据权利要求35至51中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$L^1$为$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$或环丙基-1,1-二基；

$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

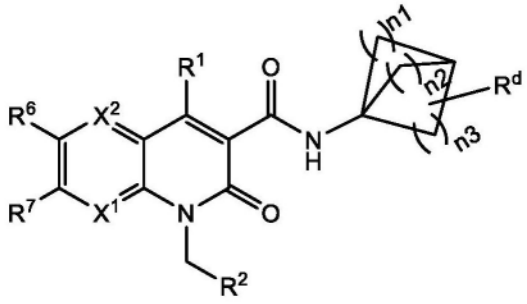
环A为苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基。

61.根据权利要求35至38及39至43中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIB)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（XIB）。

62.根据权利要求35至38及44中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIIB)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



式（XIIB）

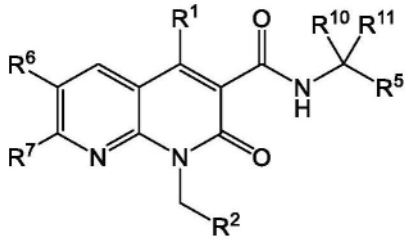
其中

n1、n2和n3各自独立地为1、2或3；且

$R^d$为卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、

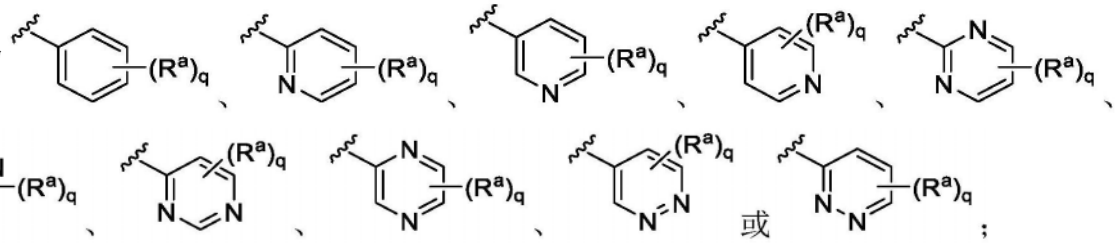
$-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

63.根据权利要求35至38及45中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中所述式(X)的化合物具有以下式(XIIIB)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



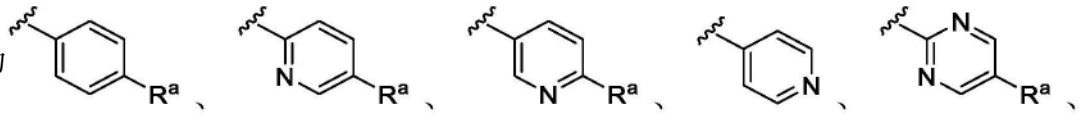
式（XIIIB）。

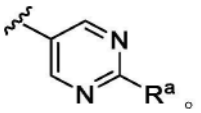
64.根据权利要求61至63中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^2$为  或；

q为0、1或2。

65.根据权利要求61至63中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^2$为 



66.根据权利要求64至65中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

67.根据权利要求61至66中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(CH_3)$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-OC(=O)CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)N(R^{15})_2$、$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、

$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、-CH≡CH、$-CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

68.根据权利要求61至67中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、环丙基或氧杂环丁烷基。

69.根据权利要求1到68中任一项所述的化合物，其中

$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

或$R^6$为卤素、-CN、-OH、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-S(=O)R^{12}$、$-S(=O)_2R^{12}$、$-S(=O)_2N(R^{13})_2$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-S(=O)R^{12}$、$-S(=O)_2R^{12}$、$-S(=O)_2N(R^{13})_2$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_7$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环。

70.一种化合物，其具有选自表2的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

71.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，和至少一种药学上可接受的赋形剂。

72.根据权利要求71所述的药物组合物，其中所述药物组合物被调配成通过经口投予、静脉内投予或皮下投予向哺乳动物投予。

73.根据权利要求71所述的药物组合物，其中所述药物组合物是呈片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、分散液、溶液或乳液形式。

74.一种调节哺乳动物中的大麻素2受体($CB_2R$)的活性的方法，其包含向所述哺乳动物投予根据权利要求1至70中任一项所述的化合物，或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

75.一种治疗哺乳动物的由大麻素2受体($CB_2R$)的作用介导的疾病或病症的方法，其包含向所述哺乳动物投予根据权利要求1至70中任一项所述的化合物，或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

76.一种用于治疗哺乳动物的癌症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投予选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂。

77.根据权利要求76所述的方法，其中所述选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)拮抗剂。

78.根据权利要求76所述的方法，其中所述选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)反向促效剂。

79.根据权利要求76所述的方法，其中所述选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为根据权利要求1至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

80.一种治疗哺乳动物的癌症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投予$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂。

81.根据权利要求80所述的方法，其中所述$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂为根据权利要求1至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

82.根据权利要求80所述的方法，其中所述$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂为5-(4-氯-3-甲基苯基)-1-[(4-甲基苯基)甲基]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(SR144528)、[6-碘-2-甲基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吲哚-3-基](4-甲氧基苯基)-甲酮(AM630)或N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1,2-二氢-7-甲氧基-2-氧代-8-(戊氧基)-3-喹啉甲酰胺(JTE 907)，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

83.根据权利要求80至82中任一项所述的方法，其中所述癌症是实体肿瘤。

84.根据权利要求80至82中任一项所述的方法，其中所述癌症是膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、子宫内膜癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、子宫癌、血液及淋巴癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌、甲状腺癌或皮肤癌。

85.根据权利要求80至82中任一项所述的方法，其中所述癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠癌或肺癌。

86.根据权利要求80至82中任一项所述的方法，其中所述癌症是肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

87.根据权利要求74至86中任一项所述的方法，其进一步包含向所述哺乳动物投予至少一种额外疗法。

88.根据权利要求74至86中任一项所述的方法，其进一步包含向所述哺乳动物投予至少一种免疫检查点抑制剂。

89.根据权利要求88所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂为抗PD-1剂或抗PD-L1剂。

90.根据权利要求89所述的方法,其中所述抗PD-1剂或抗PD-L1剂为纳武单抗(nivolumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、拉博立珠单抗(labrolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)或阿特珠单抗(atezolizumab)。

91.根据权利要求74至90中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物为人类。

# 大麻素受体2型(CB2)调节剂和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2020年5月5日提交的美国临时申请第63/020,489号和2020年7月20日提交的美国临时申请第63/054,096号的权益,每个临时申请都以全文引用的方式并入本文中。

## 技术领域

[0003] 本文中描述用于治疗将受益于降低或抑制大麻素受体CB2活性的病状、疾病或病症的化合物,制备这类化合物的方法,包含这类化合物的药物组合物和药剂,以及使用这类化合物的方法。

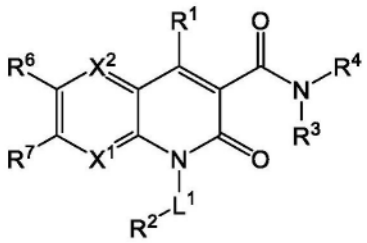
## 背景技术

[0004] 大麻素CB2受体($CB_2R$)在肿瘤微环境中调节发炎过程期间的免疫反应。内源性和外源性大麻素以多种方式发挥免疫抑制性质,包括诱导T细胞、NK细胞和B细胞的细胞凋亡;抑制T、NK和B细胞增殖;抑制免疫刺激细胞因子和趋化因子产生,以及诱导免疫抑制细胞因子产生和调节T细胞。因此,$CB_2R$拮抗作用应恢复T、NK和B细胞功能并且缓解由内源性大麻素引起的先天性和适应性免疫抑制。研发$CB_2$受体拮抗剂形成通过增强抗肿瘤免疫反应来治疗癌症的新颖途径。

## 发明内容

[0005] 本文所描述的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和溶剂合物为CB2受体($CB_2R$)调节剂。在一些实施例中,$CB_2R$调节剂为$CB_2R$拮抗剂。在一些实施例中,$CB_2R$调节剂为$CB_2R$反向促效剂。

[0006] 在一个方面,本文描述一种式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0007] 

式(I)

[0008] 其中,

[0009] $R^1$为-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基,或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基;

[0010] $L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基;

[0011] $R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A;

[0012] 环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；

[0013] 每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-N$(R^{13})_2$、-OC(=O)$(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N$(R^{12})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-OC(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0014] $R^3$为H或$C_1$-$C_4$烷基；

[0015] $R^4$为-$L^2$-$R^5$；

[0016] $L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；

[0017] $R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

[0018] 环B为$C_3$-$C_{12}$环烷基、$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

[0019] 每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-N$(R^{13})_2$、-OC(=O)$(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-OC(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0020] 或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0021] $R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；

[0022] 或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基；

[0023] $R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

[0024] 环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

[0025] 或$R^6$为氢、卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-N$(R^{13})_2$、-OC(=O)$(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-OC(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0026] 每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-N$(R^{13})_2$、-OC(=O)$(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-OC(=O)N$(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_7$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环；

[0027] $R^7$为H、卤素、-CN、-OH、-N$(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0028] $X^1$为N；且$X^2$为$CR^8$或N；

[0029] 或$X^1$为$CR^8$或N；且$X^2$为N；

[0030] $R^8$为H、卤素、-CN、-OH、-N$(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或$C_3$-$C_6$杂

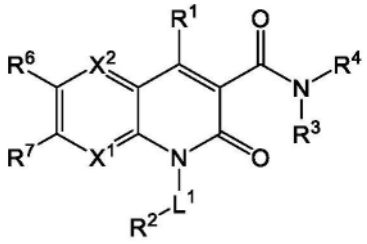
环烷基；

[0031] 每个$R^{12}$独立地选自由以下组成的群组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0032] 每个$R^{13}$独立地选自由以下组成的群组：氢、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0033] 限制条件为当$R^6$为H时，$R^4$不为环己基、4-甲基环己基或环庚基。

[0034] 在另一方面，本文中描述一种化合物，其具有式(X)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0035] 

式（X）

[0036] 其中，

[0037] $R^1$为氢、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基；

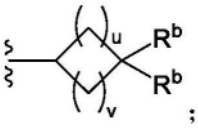
[0038] $L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基；

[0039] $R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

[0040] 环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；

[0041] 每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0042] $R^3$为H或$C_1$-$C_4$烷基；

[0043] $R^4$为  ；u为1或2；v为1或2；

[0044] 或$R^4$为-$L^2$-$R^5$；

[0045] $L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；

[0046] $R^{10}$为-$CH_3$；

[0047] $R^{11}$为H或-$CH_3$；

[0048] 或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；

[0049] $R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

[0050] 环B为桥接$C_5$-$C_{12}$环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

[0051] 每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{15}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0052] 或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成$C_3$-$C_6$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0053] $R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

[0054] 环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

[0055] 或$R^6$为氢、卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{15}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0056] 每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S(=O)$_2R^{12}$、-S(=O)$_2$N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$S(=O)$_2R^{12}$、-N($R^{13}$)$_2$、-OC(=O)($R^{12}$)、-$CO_2R^{13}$、-C(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)($R^{12}$)、-$NR^{13}$C(=O)O($R^{12}$)、-OC(=O)N($R^{13}$)$_2$、-$NR^{13}$C(=O)N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环；

[0057] $R^7$为H、卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$杂烷基；

[0058] $X^1$为N；且$X^2$为$CR^8$或N；

[0059] 或$X^1$为$CR^8$或N；且$X^2$为N；

[0060] $R^8$为H、卤素、-CN、-OH、-N($R^{13}$)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基或$C_1$-$C_4$杂烷基；

[0061] 每个$R^{12}$独立地选自由以下组成的群组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0062] 每个$R^{13}$独立地选自由以下组成的群组：氢、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基

[0063] 限制条件为当$R^1$为H时，$R^4$不为经0、1、2、3或4个甲基取代的环己基。

[0064] 在另一方面，本文描述一种药物组合物，其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0065] 在一些实施例中，药物组合物被调配成通过经口投予、静脉内投予或皮下投予向哺乳动物投予。

[0066] 在一些实施例中，药物组合物是呈片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、分散液、溶液或乳液的形式。

[0067] 在另一方面，本文中描述一种调节哺乳动物中大麻素2受体($CB_2R$)的活性的方法，其包含向所述哺乳动物投予本文中所描述之化合物或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0068] 在另一方面，本文中描述一种治疗哺乳动物中由大麻素2受体($CB_2R$)介导的疾病或病症的方法，其包含向所述哺乳动物投予本文中所描述之化合物或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0069] 在另一方面，本文中描述一种治疗哺乳动物的癌症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投予选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂。在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)拮抗剂。在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)反向促效剂。在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为式(I)或式(X)或本文中描述的任何式的化合物，或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0070] 在另一方面，本文中描述一种治疗哺乳动物的癌症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投予式(I)或式(X)或本文中描述的任何式的化合物，或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在一些实施例中，癌症为实体肿瘤。在一些实施例中，所述癌症是膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、子宫内膜癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、子宫癌、血液及淋巴癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌、甲状腺癌或皮肤癌。在一些实施例中，癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠癌或肺癌。在一些实施例中，癌症是肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

[0071] 在一些实施例中，所述方法进一步包含向哺乳动物投予至少一种额外疗法。

[0072] 在一些实施例中，哺乳动物为人类。

[0073] 在前述方面中的任一者中是其它实施例，其中有效量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐：(a)全身性投予至哺乳动物；和/或(b)经口投予至哺乳动物；和/或(c)静脉内投予至哺乳动物；和/或(d)通过注射投予至哺乳动物。

[0074] 在前述方面中的任一项中为包含单次投予有效量的化合物的其它实施例，包括其中向哺乳动物投予化合物一天一次或一天内向哺乳动物投予化合物多次的其它实施例。在一些实施例中，化合物以连续的给药时程投予。在一些实施例中，化合物以每天连续的给药时程投予。

[0075] 提供制品，其包括封装材料、封装材料内的调配物(例如，适用于局部投予的调配物)和指示化合物或组合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于调节CB2活性，或治疗、预防或改善与CB2活性相关的将受益于CB2调节的疾病或病症的一种或多种症状的标记。

[0076] 本文所述的化合物、方法和组合物的其它目标、特征和优势从以下具体实施方式中将变得显而易见。然而应了解，具体实施方式和同时说明具体实施例的具体实例仅为了说明而给出，因为所属领域的技术人员根据此具体实施方式将显而易知属于本发明精神和范围内的各种变化和修改。

## 具体实施方式

[0077] 大麻素是在大麻植物中发现的一组化合物。几个世纪以来，大麻已经同时用于娱乐性和药用目的。大麻素已展示有效于治疗与癌症化疗相关联的恶心和呕吐、HIV/AIDS患者中所见的厌食和恶病质，以及神经痛和多发性硬化症中的痉挛。最近，大麻素的消炎特性

引起了极大的关注。对大麻大麻素的研究引起发现大麻素CB1和CB2受体($CB_1R$和$CB_2R$)及其内源性配体2-花生酰基-甘油(2-AG)及花生四烯酸乙醇胺(anandamide)(AEA),其构成所谓的内源性大麻素系统。$CB_1R$和$CB_2R$两者为异源三聚$G_{i/o-}$蛋白质偶联受体。$CB_1R$主要在中枢神经系统(CNS)中表达,而$CB_2R$主要在免疫细胞(B细胞>自然杀手细胞>单核细胞>嗜中性细胞>CD8白细胞>CD4白细胞)中表达。

[0078] 已在活体外及活体内研究中探究内源性和外源性大麻素的免疫抑制机制。$CB_2$受体调节发炎性过程期间的免疫反应且已在许多疾病模型(例如同基因型小鼠肿瘤、多发性硬化症、糖尿病、败血性休克、类风湿性关节炎和过敏性哮喘)中研究其免疫抑制作用。这些疾病模型的研究以及许多活体外实验显示,内源性和外源性大麻素以四种主要方式发挥其免疫抑制性质:(1)诱导T、NK及B细胞的细胞凋亡,(2)抑制T、NK及B细胞增殖,(3)抑制免疫刺激细胞因子及趋化因子产生(例如GM-CSF、IL2、IL8、IL12、IFNγ、TNFα),及(4)诱导免疫抑制细胞因子产生(例如IL10、TGFβ1)及调节T细胞。另外,大麻用户具有减少的NK计数,降低的对发炎性刺激的淋巴细胞增殖反应,及低含量的IL2。相比之下,大麻用户还具有增加的免疫抑制细胞因子IL10和TGFβ1。此外,临床数据的回顾性分析发现,癌症免疫疗法期间的大麻使用显著减少患有晚期黑素瘤、非小细胞肺癌和肾透明细胞癌的患者中的抗PD-1纳武单抗(nivolumab)反应。在肿瘤微环境中,由于癌症和免疫细胞均产生内源性大麻素AEA和2-AG,所以$CB_2R$表达升高。因此,$CB_2R$拮抗作用应恢复T、NK和B细胞功能并且缓解由内源性大麻素引起的先天性和适应性免疫抑制。研发$CB_2$受体拮抗剂形成通过增强抗肿瘤免疫反应来治疗癌症的新颖途径。

[0079] 癌症

[0080] 在一些实施例中,本文中公开用本文中描述的CB2调节剂或其药学上可接受的盐或溶剂合物来治疗癌症的方法。

[0081] 如本文所用,术语“癌症”是指细胞的异常生长,其往往会以不受控制的方式增殖并且在某些情况下往往会转移(扩散)。癌症的类型包括(但不限于)在具有或不具有癌转移的疾病的任何阶段的实体肿瘤,例如膀胱、肠道、大脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾脏、肺、肝脏、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰脏或其它内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)或血液肿瘤(例如白血病和淋巴瘤)。

[0082] 在一些实施例中,用本文所描述的化合物治疗的哺乳动物患有与癌症或肿瘤相关的疾病或病症。因此,在一些实施例中,哺乳动物是作为肿瘤患者的人类。这类疾病及病况和癌症包括癌瘤、肉瘤、良性肿瘤、原发性肿瘤、肿瘤转移、实体肿瘤、非实体肿瘤、血液肿瘤、白血病和淋巴瘤,以及原发性肿瘤和转移性肿瘤。

[0083] 在一些实施例中,本文中描述的CB2受体调节剂用于治疗实体肿瘤。实体肿瘤是通常不含有囊肿或液体区域的异常组织块。实体肿瘤可以是良性的(不是癌症)或恶性的(癌症)。不同类型的实体肿瘤以形成其的细胞的类型而命名。实体肿瘤的实例为癌瘤、肉瘤和淋巴瘤。

[0084] 癌瘤包括(但不限于)食道癌、肝细胞癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、支气管癌、结肠癌、结肠直肠癌、胃癌、肺癌(包括肺的小细胞癌和非小细胞癌)、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、胰脏癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、腺癌、肾细胞癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm’s tumor)、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、骨癌、上皮癌和鼻咽癌。

[0085] 肉瘤包括(但不限于)纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、成骨肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和其它软组织肉瘤。

[0086] 白血病包括(但不限于)a)慢性骨髓增生综合征(多潜能造血干细胞的赘生性病症);b)急性骨髓性白血病;c)慢性淋巴细胞性白血病(CLL),包括B细胞CLL、T细胞CLL前淋巴细胞白血病和毛细胞白血病;及d)急性淋巴母细胞性白血病(通过淋巴母细胞的聚积来表征)。淋巴瘤包括(但不限于)B细胞淋巴瘤(例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma);等等。

[0087] 良性肿瘤包括例如血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管囊瘤、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性再生性增生、沙眼和化脓性肉芽肿。

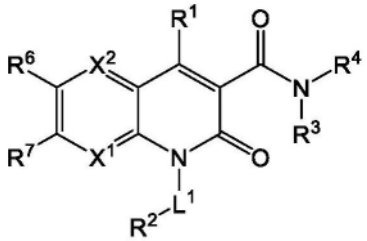
[0088] 原发性和转移性肿瘤包括例如肺癌;乳腺癌;结肠直肠癌;肛门癌;胰脏癌;前列腺癌;卵巢癌;肝癌及胆管癌;食道癌;膀胱癌;子宫癌;神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、神经管胚细胞瘤及其它脑肿瘤;肾癌;头部及颈部的癌症;胃癌;多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;宫颈癌;胃肠道、乳房及其它器官的类癌。

[0089] 在一个方面,本文中描述的$CB_2R$调节剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体减少、改善或抑制与癌症相关的免疫抑制和细胞增殖。

[0090] 化合物

[0091] 本文所描述的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和溶剂合物为CB2受体($CB_2R$)调节剂。在一些实施例中,$CB_2R$调节剂为$CB_2R$拮抗剂。在一些实施例中,$CB_2R$调节剂为$CB_2R$反向促效剂。

[0092] 在一个方面,本文描述一种式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0093] 

式(I)

[0094] 其中,

[0095] $R^1$为-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基,或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基;

[0096] $L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基;

[0097] $R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A;

[0098] 环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基;

[0099] 每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组:卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-S(=O)$R^{12}$、-S

(=O)$_2$R$^{12}$、-S(=O)$_2$N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$S(=O)$_2$R$^{12}$、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{12}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0100] R$^3$为H或C$_1$-C$_4$烷基；

[0101] R$^4$为-L$^2$-R$^5$；

[0102] L$^2$不存在或为-CR$^{10}$R$^{11}$-；

[0103] R$^5$为未经取代或经1、2、3或4个R$^b$取代的环B；

[0104] 环B为C$_3$-C$_{12}$环烷基、C$_2$-C$_{10}$杂环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

[0105] 每个R$^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$烷氧基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氘烷氧基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$氟烷氧基、C$_1$-C$_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0106] 或连接至同一碳原子的两个R$^b$与所述碳原子一起形成C$_3$-C$_6$环烷基或C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0107] R$^{10}$和R$^{11}$独立地选自H或-CH$_3$；

[0108] 或R$^{10}$和R$^{11}$与其所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_6$环烷基；

[0109] R$^6$为未经取代或经1、2、3或4个R$^c$取代的环C；

[0110] 环C为苯基、萘基、杂芳基、C$_3$-C$_{12}$环烷基或C$_2$-C$_{10}$杂环烷基；

[0111] 或R$^6$为氢、卤素、-CN、-OH、-OR$^{12}$、-SR$^{12}$、-S(=O)R$^{12}$、-S(=O)$_2$R$^{12}$、-S(=O)$_2$N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$S(=O)$_2$R$^{12}$、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0112] 每个R$^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-OR$^{12}$、-SR$^{12}$、-S(=O)R$^{12}$、-S(=O)$_2$R$^{12}$、-S(=O)$_2$N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$S(=O)$_2$R$^{12}$、-N(R$^{13}$)$_2$、-OC(=O)(R$^{12}$)、-CO$_2$R$^{13}$、-C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)(R$^{12}$)、-NR$^{13}$C(=O)O(R$^{12}$)、-OC(=O)N(R$^{13}$)$_2$、-NR$^{13}$C(=O)N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$环烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_7$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环；

[0113] R$^7$为H、卤素、-CN、-OH、-N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_3$-C$_6$环烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$烷氧基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氘烷氧基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$氟烷氧基或C$_1$-C$_4$杂烷基或C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0114] X$^1$为N；且X$^2$为CR$^8$或N；

[0115] 或X$^1$为CR$^8$或N；且X$^2$为N；

[0116] R$^8$为H、卤素、-CN、-OH、-N(R$^{13}$)$_2$、C$_1$-C$_4$烷基、C$_2$-C$_4$烯基、C$_2$-C$_4$炔基、C$_1$-C$_4$烷氧基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氘烷氧基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$氟烷氧基、C$_3$-C$_6$环烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基或C$_3$-C$_6$杂环烷基；

[0117] 每个R$^{12}$独立地选自由以下组成的群组：C$_1$-C$_4$烷基、C$_1$-C$_4$氘烷基、C$_1$-C$_4$氟烷基、C$_1$-C$_4$杂烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$环烷基、经取代或未经取代的C$_3$-C$_6$杂环烷基、经取代或

未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0118] 每个$R^{13}$独立地选自由以下组成的群组：氢、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基。

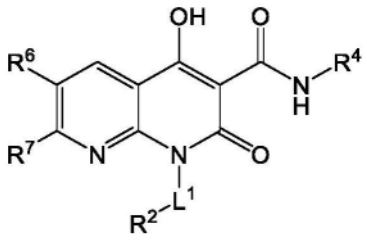
[0119] 在式(I)的一些实施例中，当$R^6$为H时，$R^4$不为环己基、4-甲基环己基或环庚基。在一些实施例中，$R^6$为H且$R^4$为顺-4-甲基环己基。

[0120] 在一些实施例中，$R^3$为H或-$CH_3$；$L^1$不存在、为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2$-或环丙基-1,1-二基；$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；$X^1$为N；且$X^2$为$CR^8$；或$X^1$为$CR^8$；且$X^2$为N。

[0121] 在一些实施例中，$R^1$为-OH、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、环丙基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或哌啶基。在一些实施例中，$R^1$为-OH、-$CH_3$、-$OCH_3$、-OC($CH_3$)$_2$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、环丙基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

[0122] 在一些实施例中，$R^1$为-OH或-$CH_3$。在一些实施例中，$R^1$为-O-$C_1$-$C_3$烷基。

[0123] 在一些实施例中，式(I)的化合物具有以下式(II)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0124] 

式（II）；

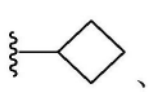
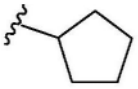
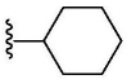
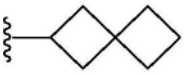
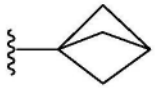
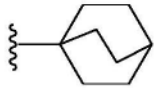
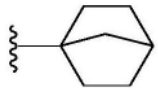
[0125] 其中$L^1$、$R^2$、$R^4$、$R^6$和$R^7$如式(I)的一些或任何实施例中所定义。

[0126] 在一些实施例中，$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为单环$C_3$-$C_8$环烷基、或双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_{12}$环烷基、桥接双环$C_5$-$C_{12}$环烷基或螺双环$C_5$-$C_{12}$环烷基；或环B为单环$C_2$-$C_6$杂环烷基或双环$C_5$-$C_8$杂环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_8$杂环烷基、桥接双环$C_5$-$C_8$杂环烷基或螺双环$C_5$-$C_8$杂环烷基；或环B为苯基；或环B为单环杂芳基，其选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

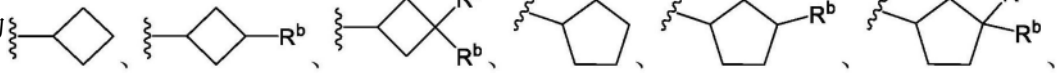
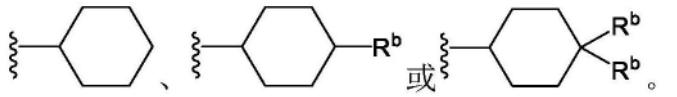
[0127] 在一些实施例中，$L^2$不存在；$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为单环$C_3$-$C_8$环烷基，或双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_{12}$环烷基、桥接双环$C_5$-$C_{12}$环烷基或螺双环$C_5$-$C_{12}$环烷基；或环B为单环$C_3$-$C_6$杂环烷基，或双环$C_5$-$C_8$杂环烷基，其为稠合双环$C_5$-$C_8$杂环烷基、桥接双环$C_5$-$C_8$杂环烷基或螺双环$C_5$-$C_8$杂环烷基。

[0128] 在一些实施例中，$L^2$不存在；$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为环丁基、环戊基或环己基；或环B为双环$C_5$-$C_{12}$环烷基，其为螺[2.2]戊烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[4.3]辛烷基、螺[3.4]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.4]壬烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[5.4]癸烷基、螺[5.5]十一烷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[2.2.1]庚烷基、金刚烷基或十氢萘基。

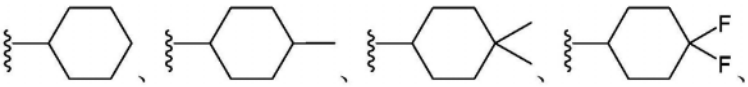
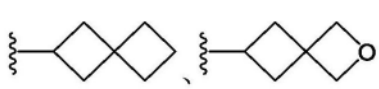
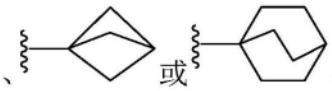
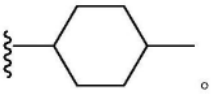
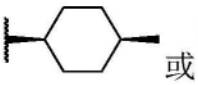
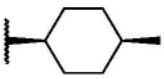
[0129] 在一些实施例中，$L^2$为不存在；$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为环丁基、环戊基或环己基；或环B为螺[3.3]庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基。

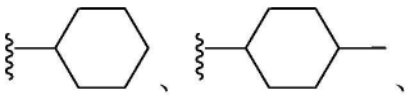
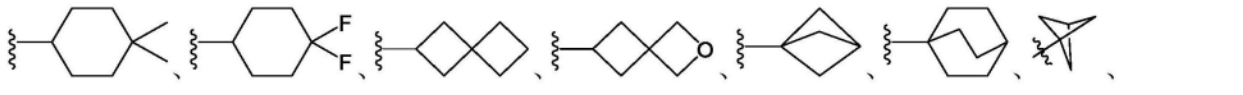
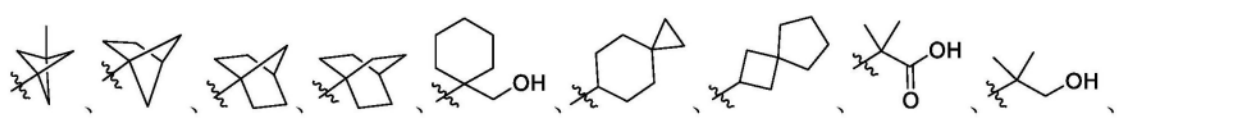
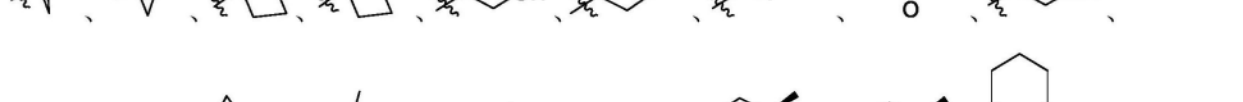
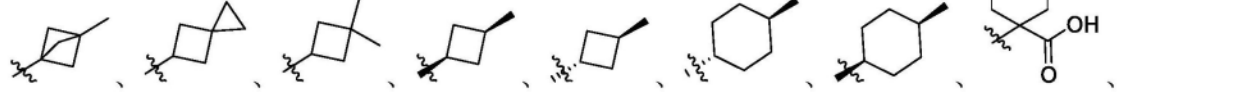
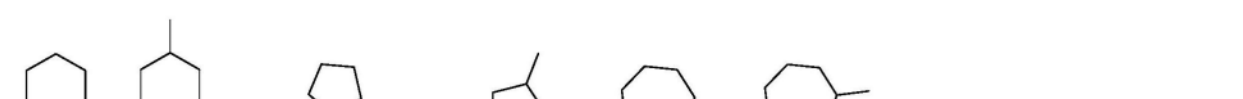
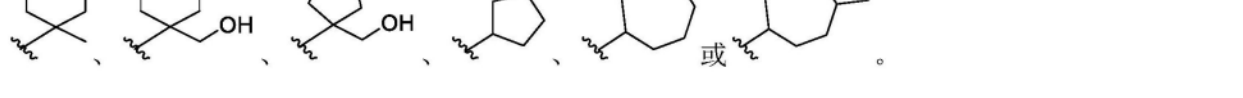
[0130] 在一些实施例中，$L^2$不存在；$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为  、  或  ；或环B为  、  、  或  。

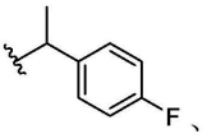
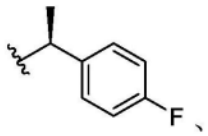
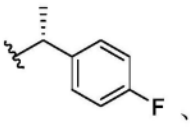
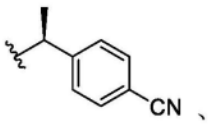
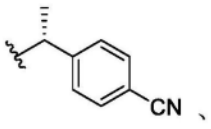
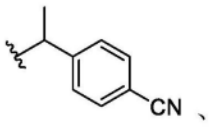
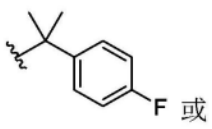
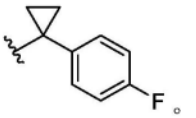
[0131] 在一些实施例中，

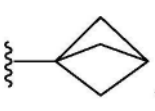
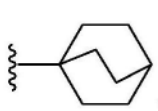
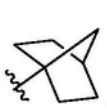
[0132] $R^4$为  、  或。

[0133] 在一些实施例中，每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$和-$OCF_3$；或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

[0134] 在一些一些实施例中，$R^4$为  、  或  。在一些实施例中，$R^4$为  。在一些实施例中，$R^4$为  或  。在一些实施例中，$R^4$为  。

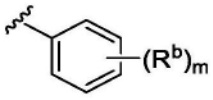
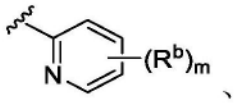
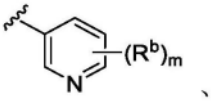
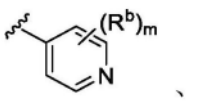
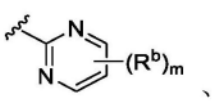
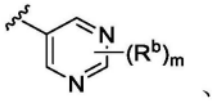
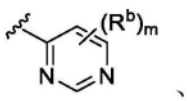
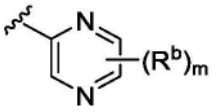
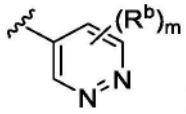
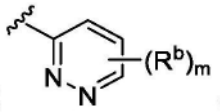
[0135] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^4$为  、  、  、  、  、  、  、  或。

[0136] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^4$为  、  、  、  、  、  、  或  。

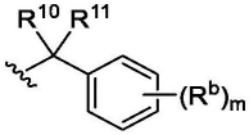
[0137] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^4$为桥接$C_5$-$C_{12}$环烷基，其选自  、  、  、  和  、  。

[0138] 在一些实施例中，$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；环B为苯基或单环杂芳基。

[0139] 在一些实施例中，环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

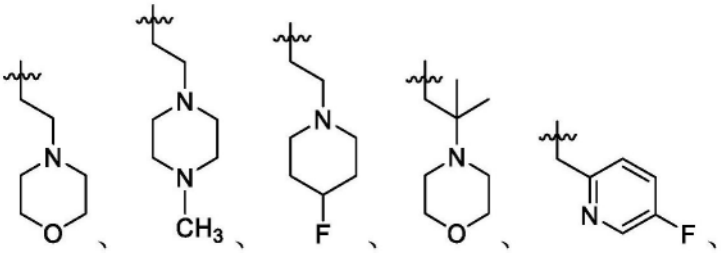
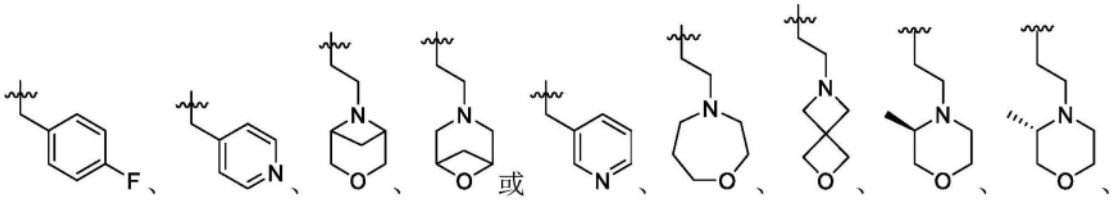
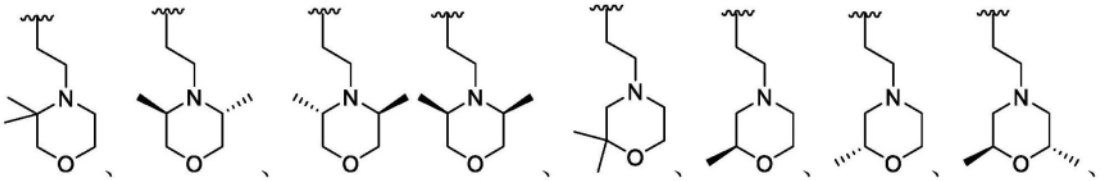
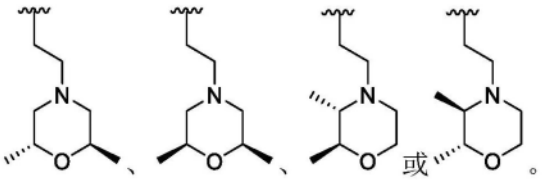
[0140] 在一些实施例中，$L^2$不存在或为-$CR^{10}R^{11}$-；$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；$R^5$为  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；m为0、1或2。

[0141] 在一些实施例中，每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$和-$OCF_3$。

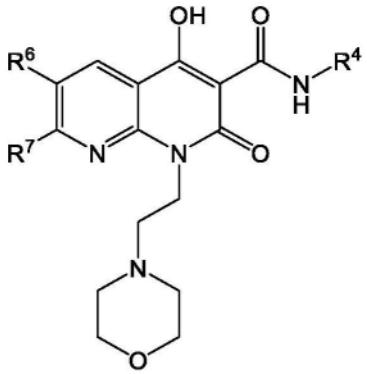
[0142] 在一些实施例中，$R^4$为  ；$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自H或-$CH_3$；或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；m为0、1或2；每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$和-$OCF_3$。

[0143] 在一些实施例中，$L^1$为-$CH_2CH_2$-；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_4$-$C_7$杂环烷基；$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_3$-$C_6$杂环烷基。

[0144] 在一些实施例中，$L^1$为-$CH_2CH_2$-；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为

氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基或哌嗪基。在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，-$L^1$-$R^2$为     或 。

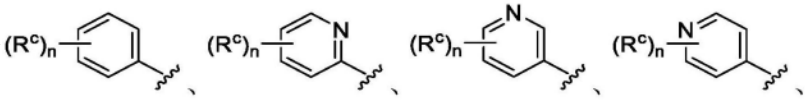
[0145] 在一些实施例中，式(I)的化合物具有以下式(III)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

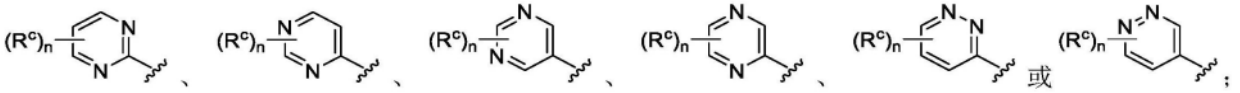
[0146] 

式（III）；

[0147] 其中$R^4$、$R^6$和$R^7$如式(I)的一些或任何实施例中所定义。

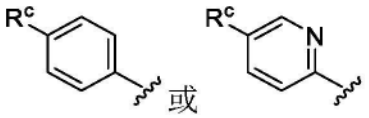
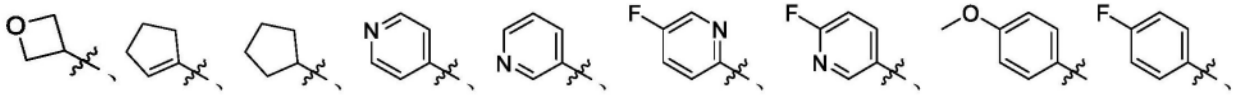
[0148] 在一些实施例中，$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；环C为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

[0149] 在一些实施例中，$R^6$为 

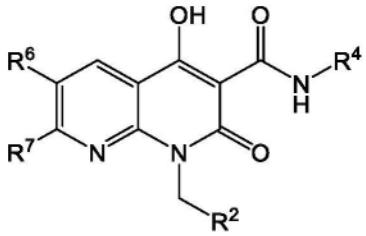


n为0、1或2。

[0150] 在一些实施例中，每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NH(CH_3)$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-$NHS(=O)_2CH_3$、-$NH_2$、-$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$OC(=O)CH_3$、-$CO_2H$、-$CO_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)N(R^{15})_2$、-$C(=O)$-$NH_2$、-$C(=O)NH(CH_3)$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-CH≡CH、-$CH≡CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0151] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为  。在一些这类实施例中，$R^c$为CN、$CH_3$、F、O-$C_1$-$C_3$烷基或O-$C_1$-$C_3$卤烷基。在一些实施例中，$R^6$为  、-$CF_3$或  。在一些实施例中，$R^6$不为H。在一些实施例中，$R^6$为卤基。

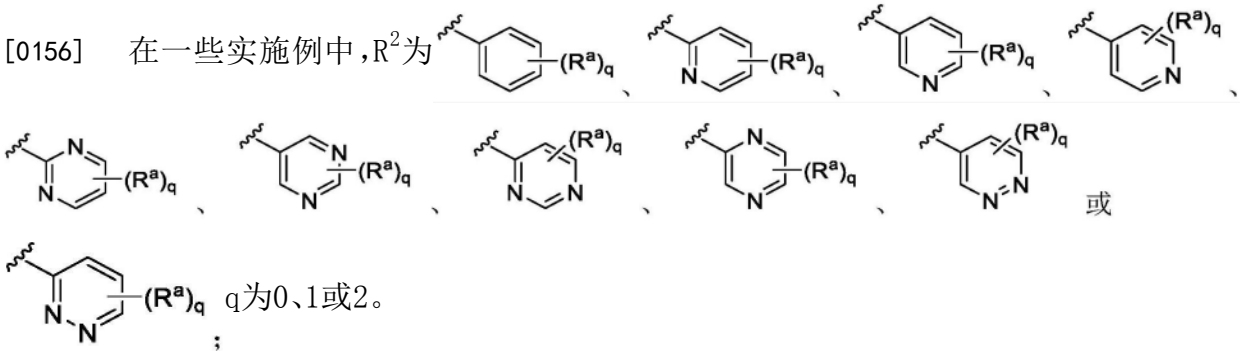
[0152] 在一些实施例中，式(I)的化合物具有以下式(IV)的结构或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

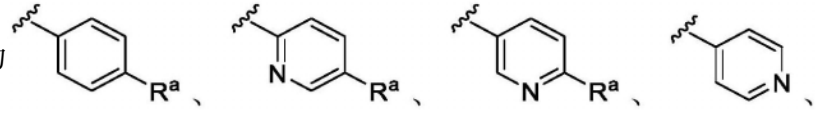
[0153] 

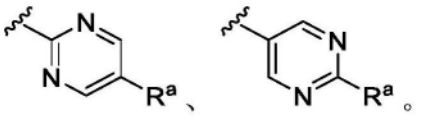
式（IV）；

[0154] 其中$R^2$、$R^4$、$R^6$和$R^7$如式(I)的一些或任何实施例中所定义。

[0155] 在一些实施例中，$L^1$为-$CH_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-或环丙基-1,1-二基；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为苯基或6元杂芳基。

[0156] 在一些实施例中，$R^2$为  ；q为0、1或2。

[0157] 在一些实施例中，$R^2$为 

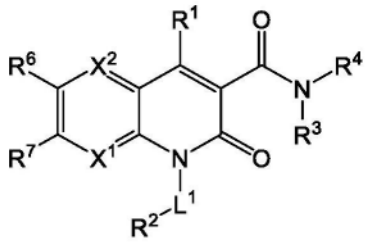


[0158] 在一些实施例中，每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$NH_2$、-$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0159] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NH(CH_3)$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-$NHS(=O)_2CH_3$、-$NH_2$、-$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$OC(=O)CH_3$、-$CO_2H$、-$CO_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)N(R^{15})_2$、-$C(=O)$-$NH_2$、-$C(=O)NH(CH_3)$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-CH≡CH、-$CH≡CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0160] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0161] 在另一方面，本文中描述一种化合物，其具有式(X)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0162] 

式（X）

[0163] 其中，

[0164] $R^1$为氢、-OH、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、含有1个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基；

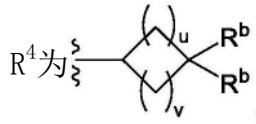
[0165] $L^1$不存在、为$C_1$-$C_4$亚烷基或$C_3$-$C_5$亚环烷基；

[0166] $R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；

[0167] 环A为含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基、苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基；

[0168] 每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-$S(=O)R^{12}$、-$S(=O)_2R^{12}$、-$S(=O)_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-$N(R^{13})_2$、-$OC(=O)(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-$C(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-$OC(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0169] $R^3$为H或$C_1$-$C_4$烷基；

[0170] $R^4$为  ；u为1或2；v为1或2；

[0171] 或$R^4$为$-L^2-R^5$；

[0172] $L^2$不存在或为$-CR^{10}R^{11}-$；

[0173] $R^{10}$为$-CH_3$；

[0174] $R^{11}$为H或$-CH_3$；

[0175] 或$R^{10}$和$R^{11}$与其所连接的碳原子一起形成环丙基-1,1-二基；

[0176] $R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；

[0177] 环B为桥接$C_5-C_{12}$环烷基、苯基、萘基、或杂芳基；

[0178] 每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1-C_4$烷基、$C_2-C_4$烯基、$C_2-C_4$炔基、$C_1-C_4$烷氧基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氘烷氧基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$氟烷氧基、$C_1-C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3-C_6$杂环烷基；

[0179] 或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成$C_3-C_6$环烷基或$C_3-C_6$杂环烷基；

[0180] $R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

[0181] 环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3-C_{12}$环烷基或$C_2-C_{10}$杂环烷基；

[0182] 或$R^6$为氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-S(=O)R^{12}$、$-S(=O)_2R^{12}$、$-S(=O)_2N(R^{13})_2$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{15}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1-C_4$烷基、$C_2-C_4$烯基、$C_2-C_4$炔基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3-C_6$杂环烷基；

[0183] 每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-S(=O)R^{12}$、$-S(=O)_2R^{12}$、$-S(=O)_2N(R^{13})_2$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1-C_4$烷基、$C_2-C_4$烯基、$C_2-C_4$炔基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环；

[0184] $R^7$为H、卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$C_1-C_4$烷基、$C_2-C_4$烯基、$C_2-C_4$炔基、$C_1-C_4$烷氧基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氘烷氧基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$氟烷氧基或$C_1-C_4$杂烷基；

[0185] $X^1$为N；且$X^2$为$CR^8$或N；

[0186] 或$X^1$为$CR^8$或N；且$X^2$为N；

[0187] $R^8$为H、卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$C_1-C_4$烷基、$C_2-C_4$烯基、$C_2-C_4$炔基、$C_1-C_4$烷氧基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氘烷氧基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$氟烷氧基或$C_1-C_4$杂烷基；

[0188] 每个$R^{12}$独立地选自由以下组成的群组：$C_1-C_4$烷基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0189] 每个$R^{13}$独立地选自由以下组成的群组：氢、$C_1-C_4$烷基、$C_1-C_4$氘烷基、$C_1-C_4$氟烷基、$C_1-C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3-C_6$杂环烷基、经取

代或未经取代的苯基，或经取代或未经取代的单环杂芳基。

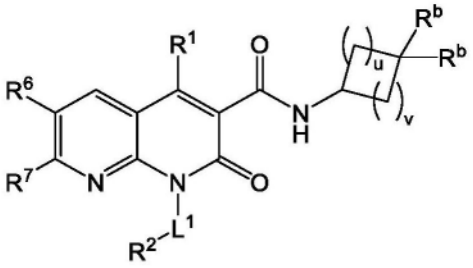
[0190] 在式(X)的一些实施例中，当$R^1$为H时，$R^4$不为经0、1、2、3或4个甲基取代的环己基。在一些实施例中，桥接环烷基为桥接双环$C_5$-$C_{12}$环烷基。

[0191] 在一些实施例中，$R^3$为H或-$CH_3$；$L^1$不存在，为-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2$-或环丙基-1,1-二基；$X^1$为N；且$X^2$为$CR^8$；或$X^1$为$CR^8$；且$X^2$为N。

[0192] 在一些实施例中，$R^1$为氢、-OH、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、环丙基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

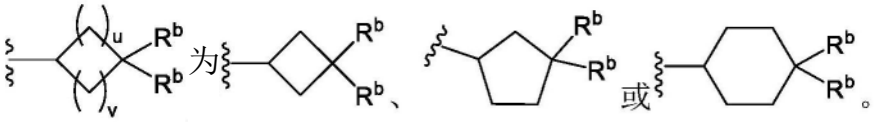
[0193] 在一些实施例中，$R^1$为氢、-OH或-$CH_3$。

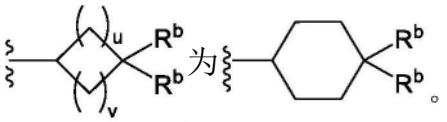
[0194] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XI)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0195] 

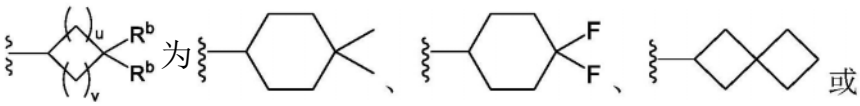
式（XI）；

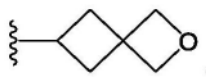
[0196] 其中$L^1$、$R^b$、u、v、$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^6$和$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0197] 在一些实施例中， 

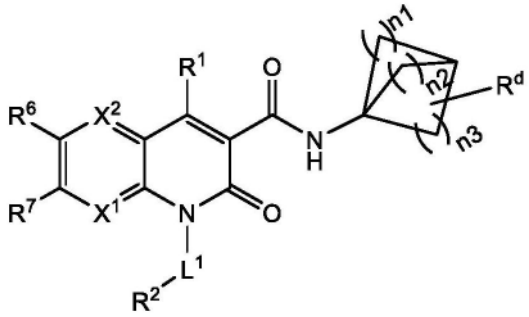
[0198] 在一些实施例中， 

[0199] 在一些实施例中，每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$OCH_3$、-$CD_3$、-$OCD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$和-$OCF_3$；或连接至同一碳原子的两个$R^b$与所述碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

[0200] 在一些实施例中， 



[0201] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XII)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

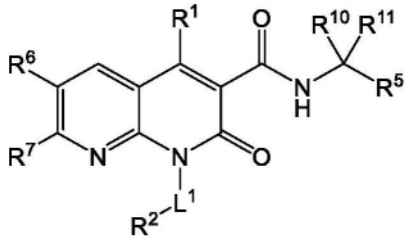
[0202] 

式（XII）

[0203] 其中$X^1$、$X^2$、$L^1$、$R^1$、$R^2$、$R^6$和$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义；n1、n2和n3各自独立地为1、2或3；且

[0204] $R^d$为卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

[0205] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XIII)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0206] 

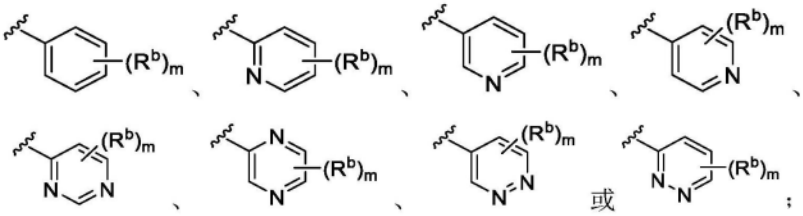
式（XIII）；

[0207] 其中$L^1$、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{10}$及$R^{11}$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0208] 在一些实施例中，$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环；环B为苯基或单环杂芳基。

[0209] 在一些实施例中，$R^5$为未经取代或经1、2、3或4个$R^b$取代的环B；或环B为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

[0210] 在一些实施例中，环B为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

[0211] 在一些实施例中，$R^5$为  ；m为0、1或2。

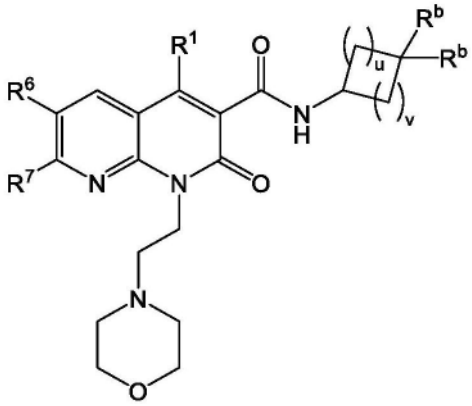
[0212] 在一些实施例中，每个$R^b$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$和$-OCF_3$。

[0213] 在一些实施例中，$L^1$为$-CH_2CH_2-$；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为

含有1个至2个N原子及0或1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基，或含有0或1个N原子及1个O或S原子的$C_3$-$C_6$杂环烷基；$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基。

[0214] 在一些实施例中，$L^1$为-$CH_2CH_2$-；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

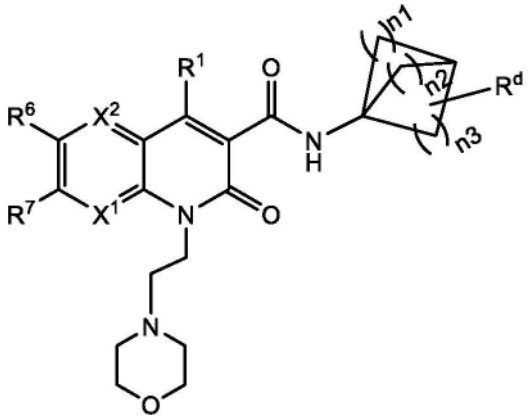
[0215] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0216] 

式（XIA）；

[0217] 其中$R^b$、u、v、$R^1$、$R^6$和$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0218] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XIIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

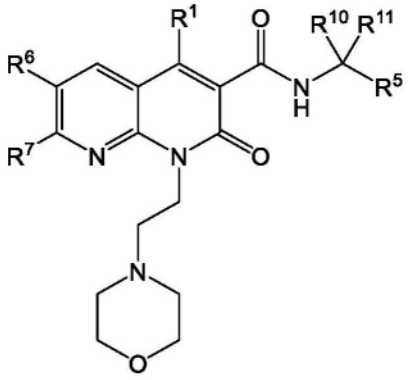
[0219] 

式（XIIA）；

[0220] 其中$X^1$、$X^2$、$R^1$、$R^6$和$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义；n1、n2和n3各自独立地为1、2或3；且

[0221] $R^d$为卤素、-CN、-OH、-$N(R^{13})_2$、-$OC(=O)(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-$C(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、-$OC(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

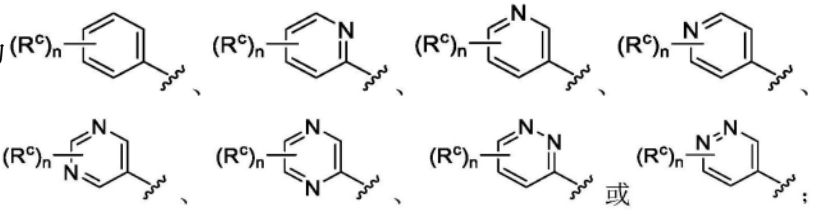
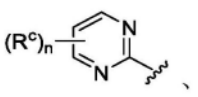
[0222] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XIIIA)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0223] 

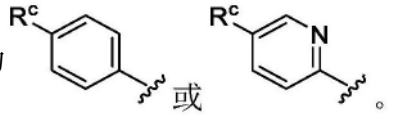
式（XIIIA）；

[0224] 其中$R^1$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{10}$及$R^{11}$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0225] 在一些实施例中，$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；环C为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、硫代吗啉基或哌啶基。

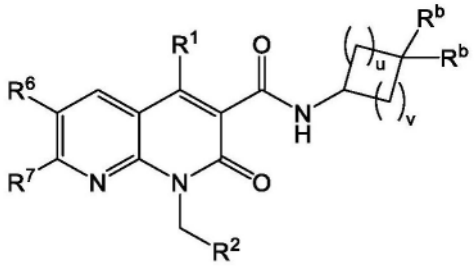
[0226] 在一些实施例中，$R^6$为  或  ；n为0、1或2。

[0227] 在一些实施例中，每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCFH_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、-O-环丙基、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(CH_3)$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-OC(=O)CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-C(=O)N(R^{15})_2$、$-C(=O)-NH_2$、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-NHC(=O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CD_3$、$-CFH_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、-CH≡CH、$-CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0228] 在一些实施例中，$R^6$为  。

[0229] 在一些实施例中，$L^1$为$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$或环丙基-1,1-二基；$R^2$为未经取代或经1、2、3或4个$R^a$取代的环A；环A为苯基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、5元杂芳基或6元杂芳基。

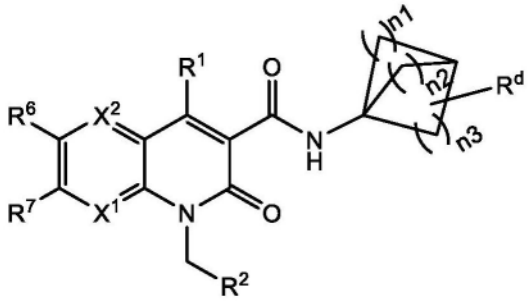
[0230] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XI)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0231] 

式（XIB）；

[0232] 其中$R^b$、u、v、$R^1$、$R^2$、$R^6$和$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0233] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XIIB)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

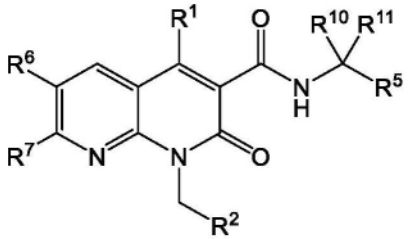
[0234] 

式（XIIB）

[0235] 其中$R^1$、$R^2$、$R^6$及$R^7$如式(X)的一些或任何实施例中所定义；n1、n2和n3各自独立地为1、2或3；且

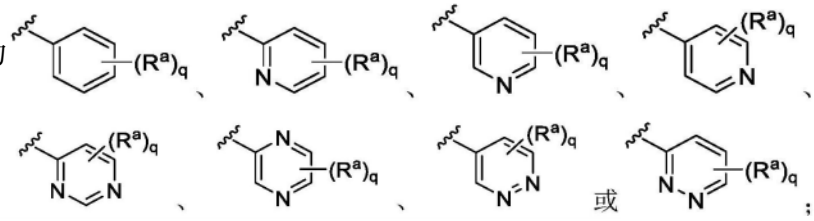
[0236] $R^d$为卤素、-CN、-OH、$-N(R^{13})_2$、$-OC(=O)(R^{12})$、$-CO_2R^{13}$、$-C(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)(R^{12})$、$-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$、$-OC(=O)N(R^{13})_2$、$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氘烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基。

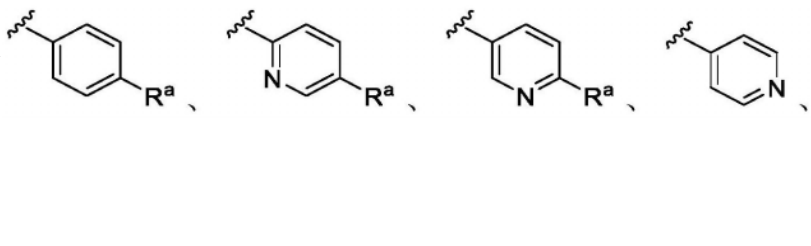
[0237] 在一些实施例中，式(X)的化合物具有以下式(XII)的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0238] 

式（XIIIB）；

[0239] 其中$R^1$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{10}$及$R^{11}$如式(X)的一些或任何实施例中所定义。

[0240] 在一些实施例中，$R^2$为  或 ；q为0、1或2。

[0241] 在一些实施例中，$R^2$为  。

[0242] 在一些实施例中，每个$R^a$独立地选自由以下组成的群组：F、Cl、Br、-CN、-OH、-

$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$NH_2$、-$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0243] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NH(CH_3)$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-$NHS(=O)_2CH_3$、-$NH_2$、-$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$OC(=O)CH_3$、-$CO_2H$、-$CO_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(=O)N(R^{15})_2$、-$C(=O)$-$NH_2$、-$C(=O)NH(CH_3)$、-$C(=O)N(CH_3)_2$、-$NHC(=O)CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-$CH\equiv CH$、-$CH\equiv CCH_3$、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0244] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为H、H、F、Cl、Br、-CN、-OH、-$OCH_3$、-$OCD_3$、-$OCFH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-O-环丙基、-$S(=O)_2CH_3$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-$CD_3$、-$CFH_2$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、环丙基或氧杂环丁烷基。

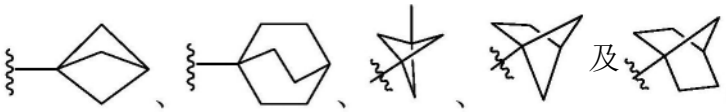
[0245] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，

[0246] $R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C；

[0247] 环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_{12}$环烷基或$C_2$-$C_{10}$杂环烷基；

[0248] 或$R^6$为卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-$S(=O)R^{12}$、-$S(=O)_2R^{12}$、-$S(=O)_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-$N(R^{13})_2$、-$OC(=O)(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-$C(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-$OC(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基或经取代或未经取代的单环$C_3$-$C_6$杂环烷基；

[0249] 每个$R^c$独立地选自由以下组成的群组：卤素、-CN、-OH、-$OR^{12}$、-$SR^{12}$、-$S(=O)R^{12}$、-$S(=O)_2R^{12}$、-$S(=O)_2N(R^{13})_2$、-$NR^{13}S(=O)_2R^{12}$、-$N(R^{13})_2$、-$OC(=O)(R^{12})$、-$CO_2R^{13}$、-$C(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)(R^{12})$、-$NR^{13}C(=O)O(R^{12})$、-$OC(=O)N(R^{13})_2$、-$NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_2$-$C_4$烯基、$C_2$-$C_4$炔基、$C_1$-$C_4$氘烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经取代或未经取代的$C_3$-$C_7$杂环烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的单环杂芳基或与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环。

[0250] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为未经取代或经1、2、3或4个$R^c$取代的环C，其中$R^c$如本文所定义；环C为苯基、萘基、杂芳基、$C_3$-$C_6$环烷基或$C_2$-$C_6$杂环烷基；$R^4$为桥接环烷基，其选自  及，且-$L^1$-$R^2$为选自表2的任何-$L^1$-$R^2$。在一些这类实施例中，$R^1$为H。在一些其它这类实施例中，$R^1$为OH或O-$C_1$-$C_3$烷基。

[0251] 在一些实施例中，对于本文中描述的任何式，$R^6$为卤基；$R^4$为桥接环烷基，其选自  及，其-$L^1$-$R^2$为选自表2的任何-$L^1$-$R^2$。在一些这类实施例中，$R^1$为H。在一些其它这类实施例中，$R^1$为OH或O-$C_1$-$C_3$烷基。

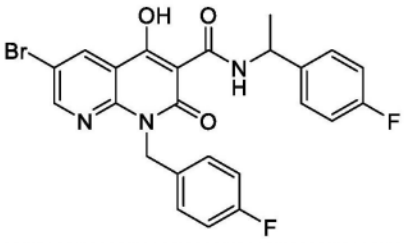
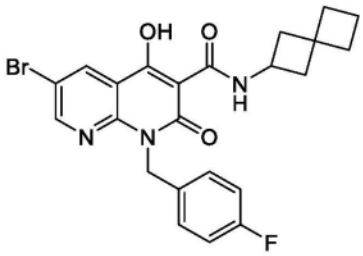
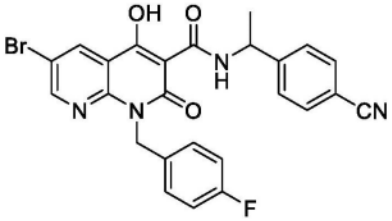
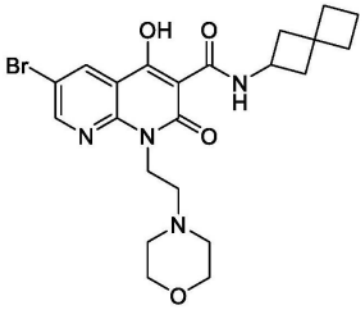
[0252] 在另一方面，本文提供一种化合物，其具有如表2所示的化合物1至109中任一种的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在另一方面，本文提供一种化合物，其选自如表2所示的化合物1至6、8至11、13至17、19至23、26至63、65至70、72至73、76至112、114至119、121至122、125、128、132至135、137至138、140至143、145、148至150、152至153、

158至159及161，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在又一方面，本文提供一种化合物，其选自如表2所示的化合物1至136、138至142及145至180，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在另一方面，本文提供一种化合物，其选自如表2所示的化合物1至136、138至142及145至257，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。在另一方面，本文提供一种化合物，其选自如表2所示的化合物1至136、138至142、145至220、223、225至228、233a至233b、237、242及247至248b，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

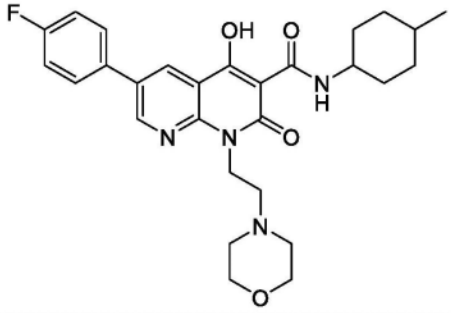
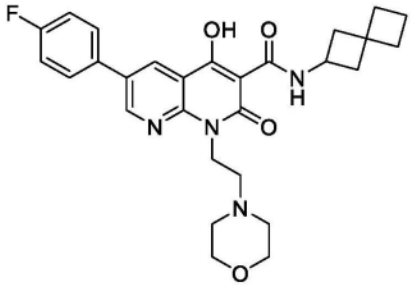
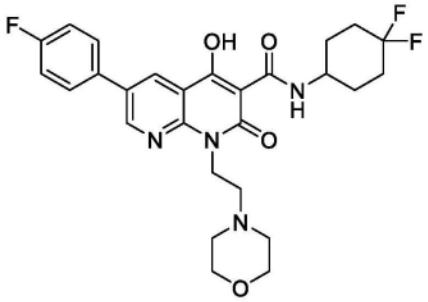
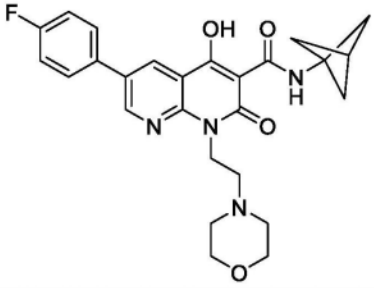
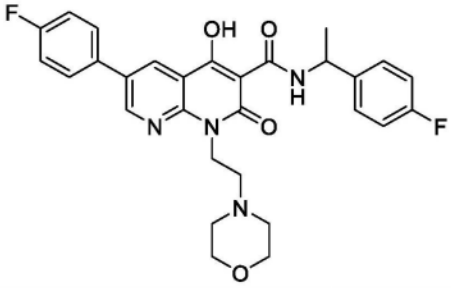
[0253] 在另一方面，本文中描述一种化合物，其具有表2的以下结构中的一者，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0254] 表2.

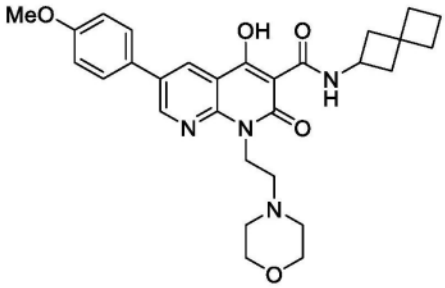
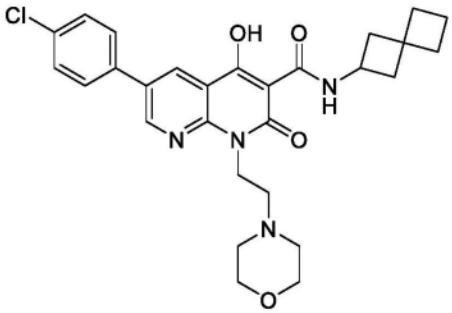
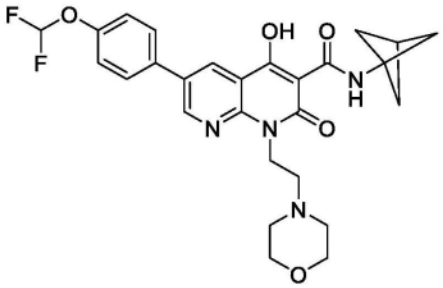
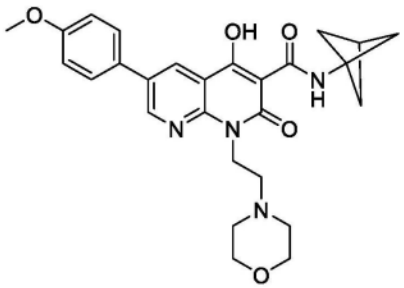
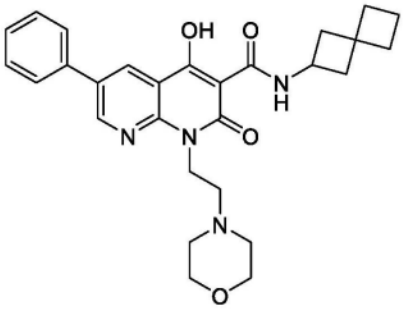
[0255]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 1 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 2 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 3 |  | 6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 4 |  | 6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

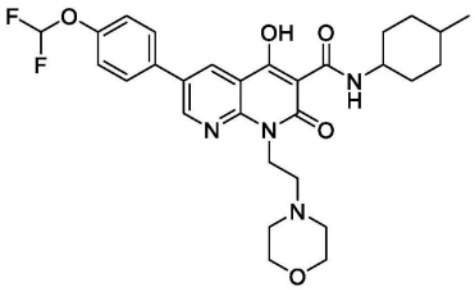
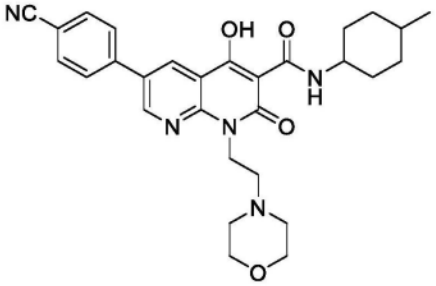
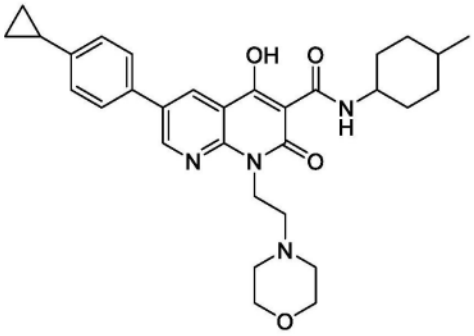
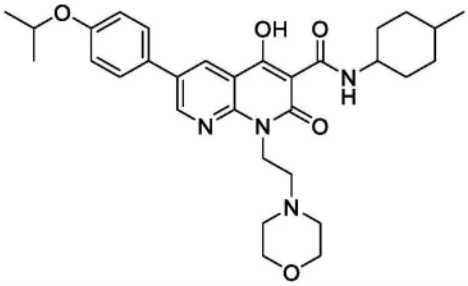
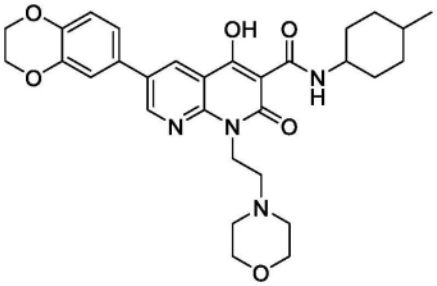
[0256]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 5 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 6 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 7 |  | N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 8 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 9 |  | 6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

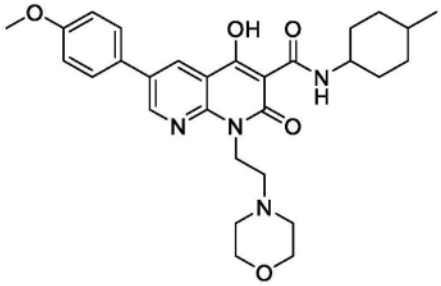
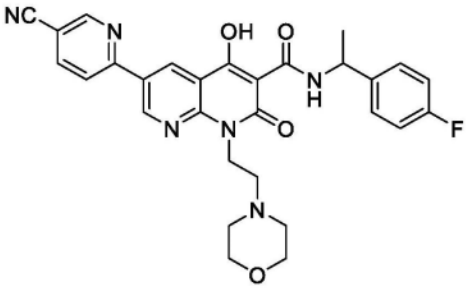
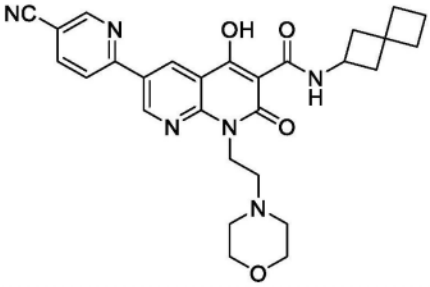
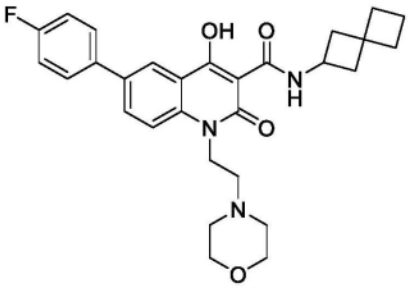
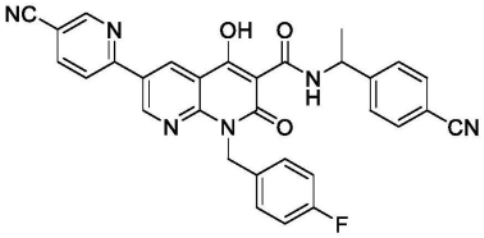
[0257]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 10 |  | 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 11 |  | 6-(4-氯苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 12 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 13 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 14 |  | 4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

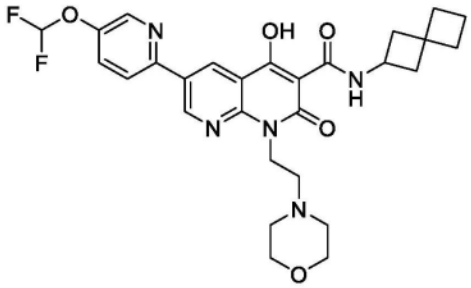
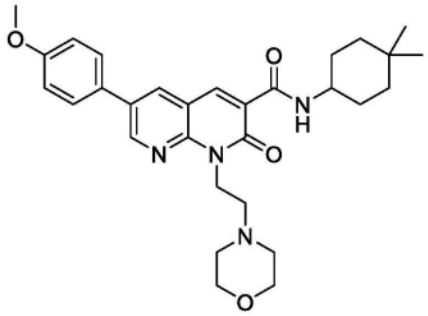
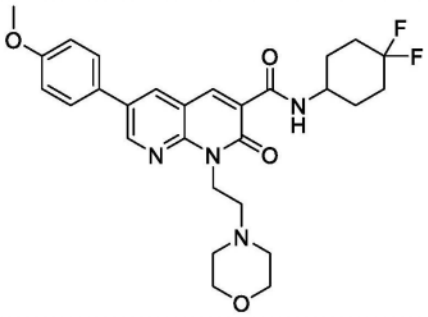
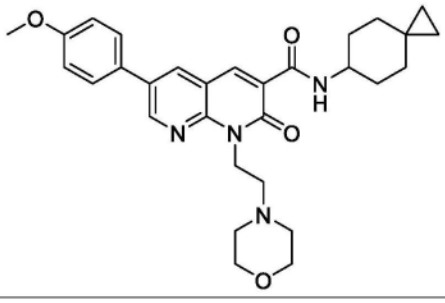
[0258]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 15 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 16 |  | 6-(4-氰基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 17 |  | 6-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 18 |  | 4-羟基-6-(4-异丙氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 19 |  | 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

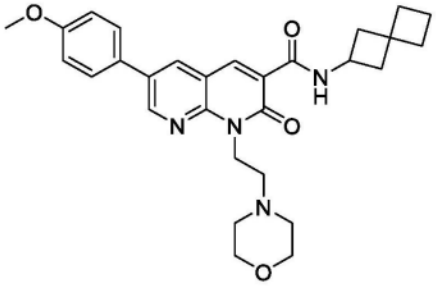
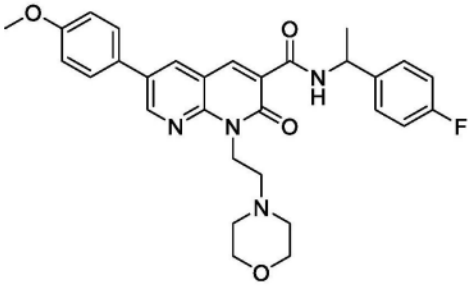
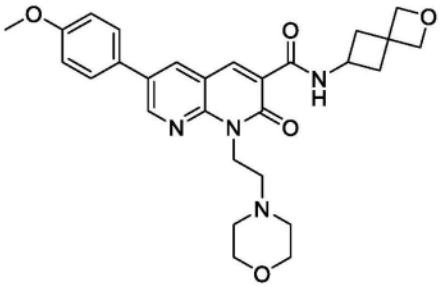
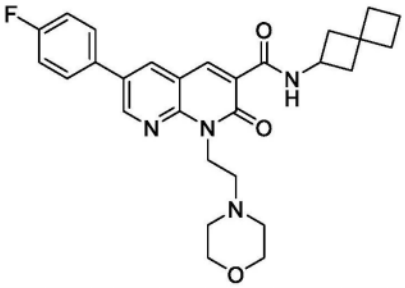
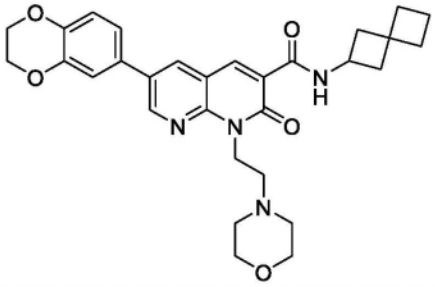
[0259]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 20 |  | 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 21 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 22 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 23 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 |
| 24 |  | N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

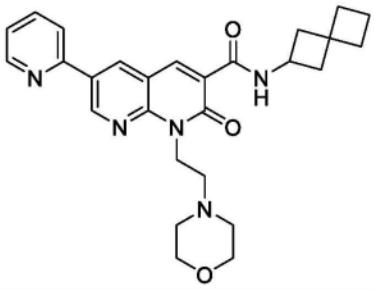
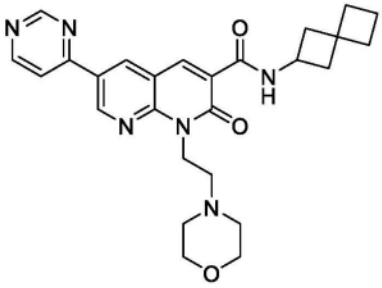
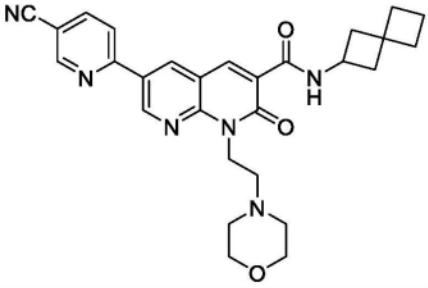
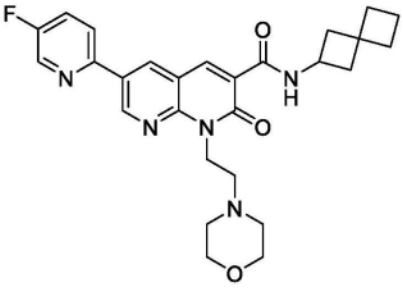
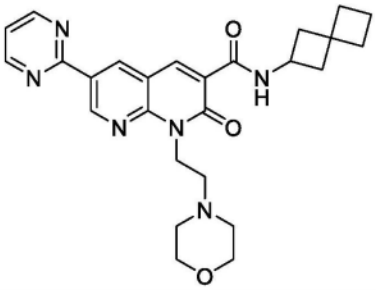
[0260]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 25 |  | 6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 26 |  | N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 27 |  | N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 28 |  | 6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

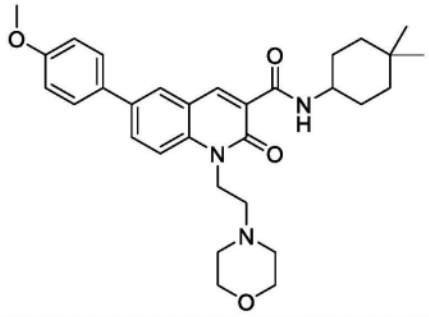
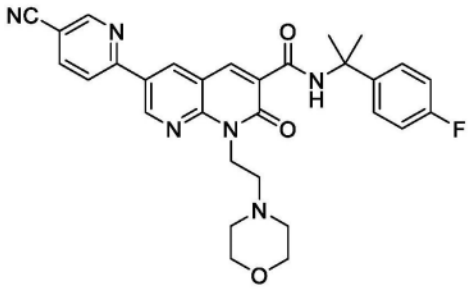
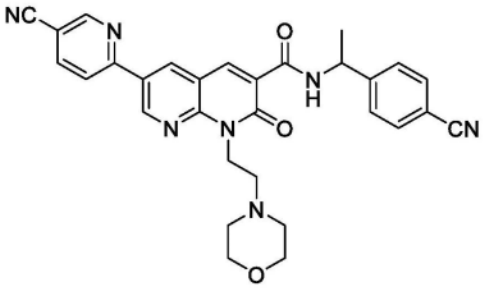
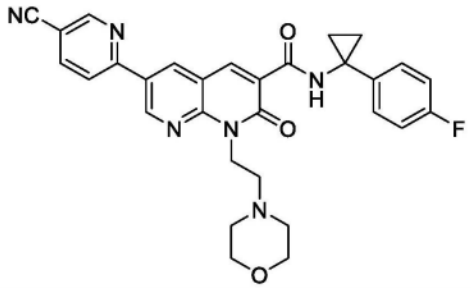
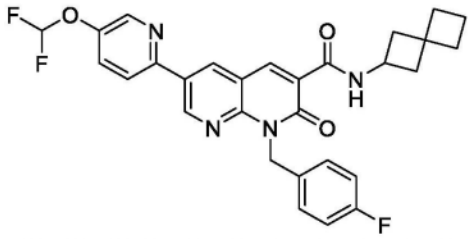
[0261]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 29 |  | 6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 30 |  | N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 31 |  | 6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 32 |  | 6-(4-氟苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 33 |  | 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

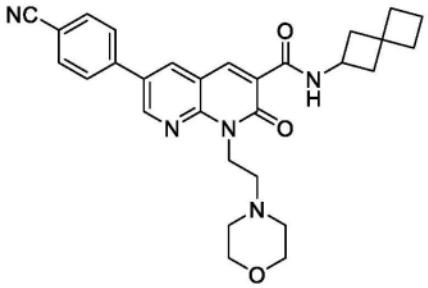
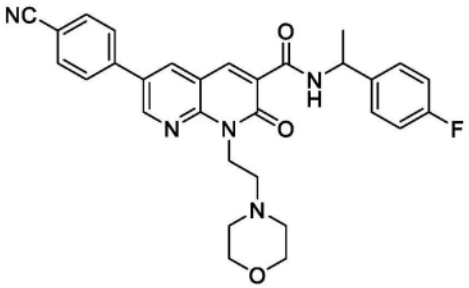
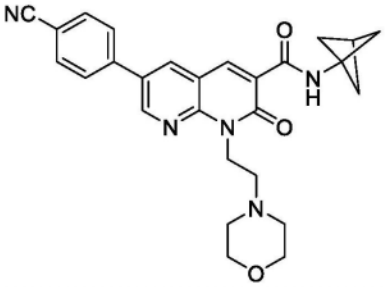
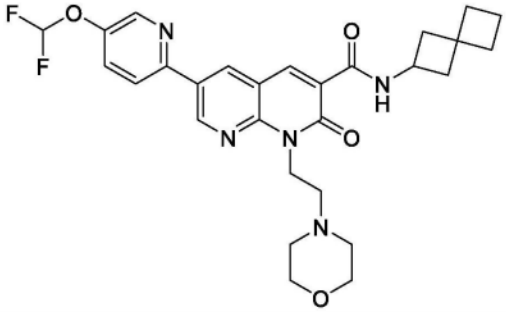
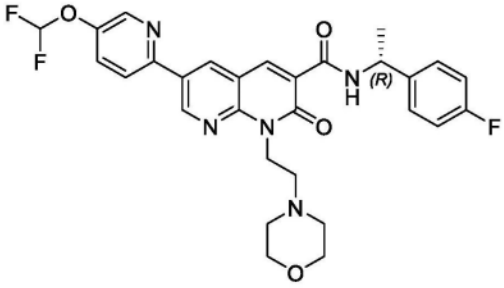
[0262]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 34 |  | 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 35 |  | 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-4-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 36 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 37 |  | 6-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 38 |  | 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

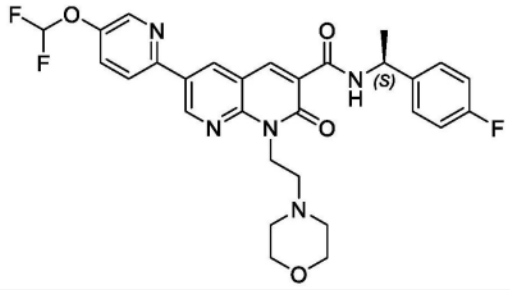
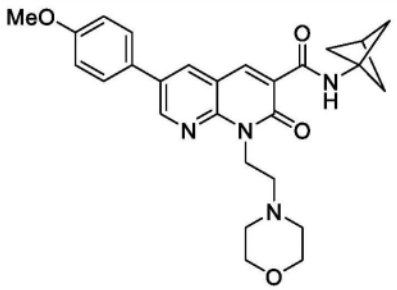
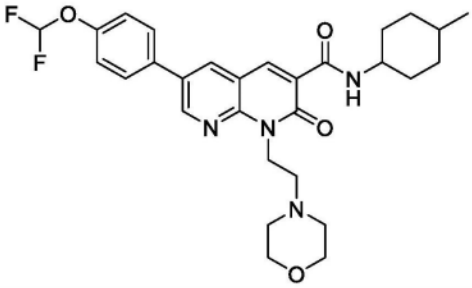
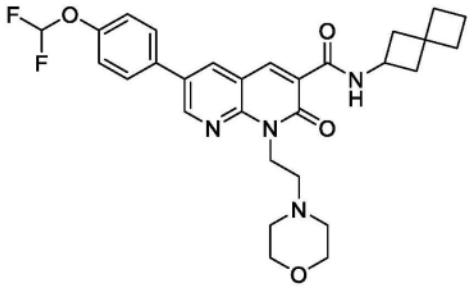
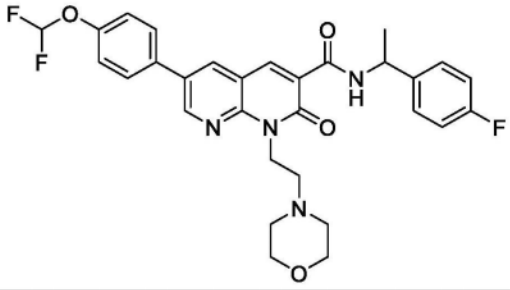
[0263]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 39 |  | N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 |
| 40 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 41 |  | N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 42 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 43 |  | 6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

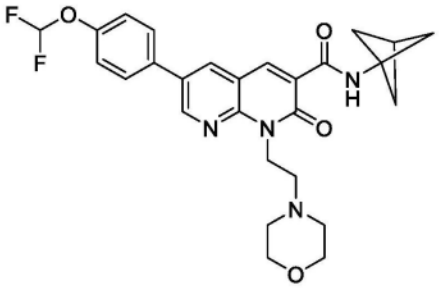
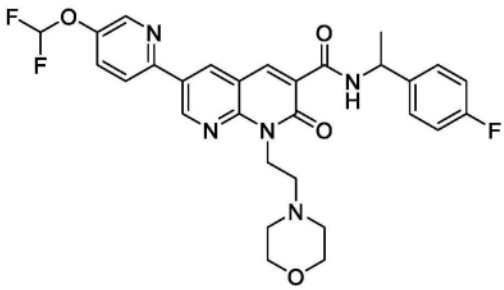
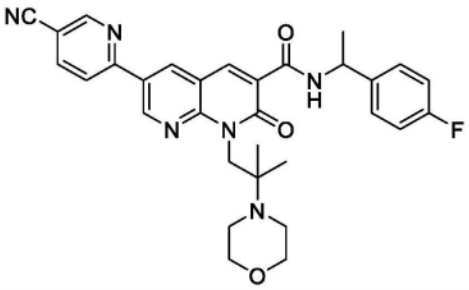
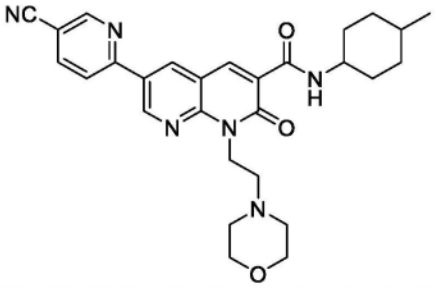
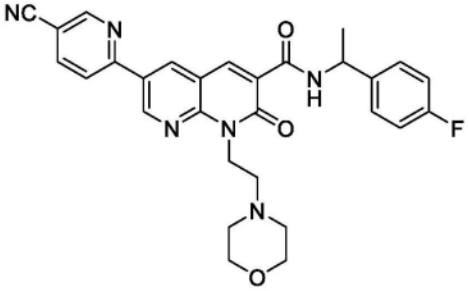
[0264]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 44 |  | 6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 45 |  | 6-(4-氰基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 46 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 47 |  | 6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 48 |  | (R)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

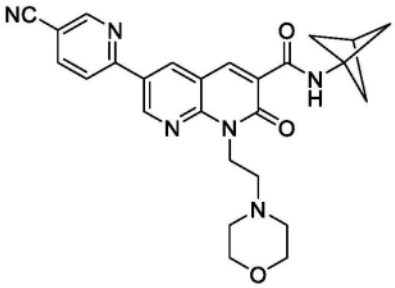
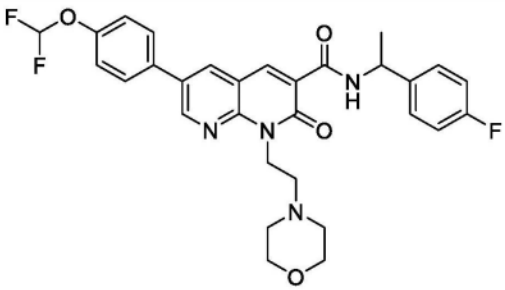
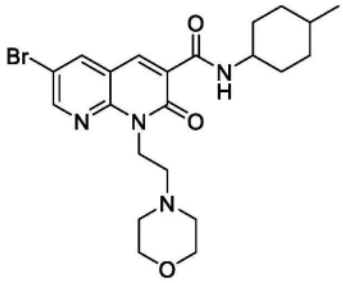
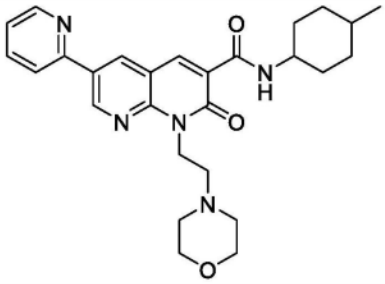
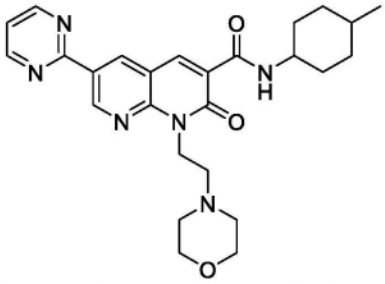
[0265]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 49 |  | (S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 50 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 51 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 52 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 53 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

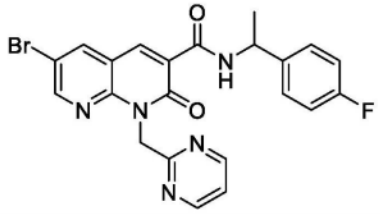
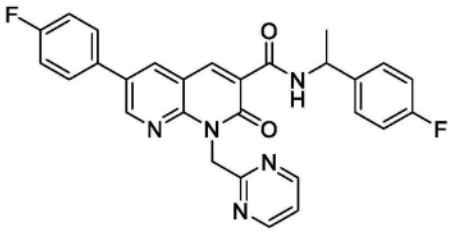
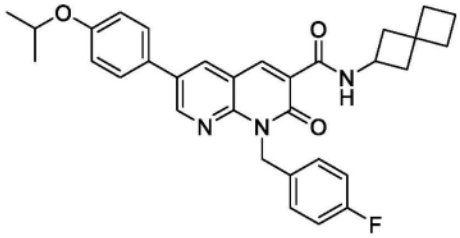
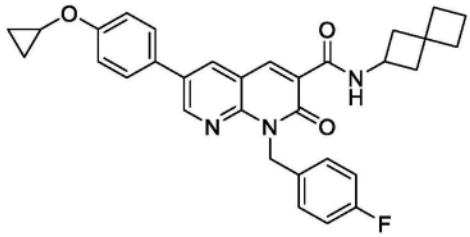
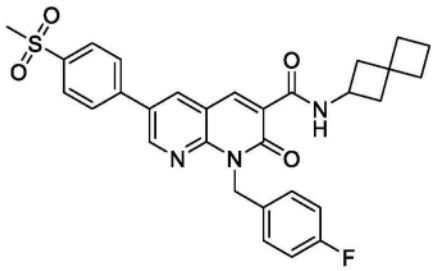
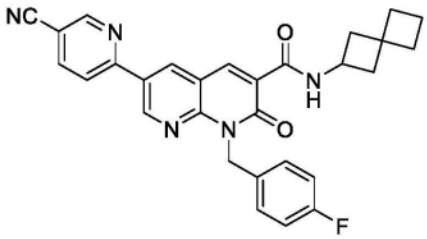
[0266]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 54 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 55 |  | 6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 56 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-甲基-2-吗啉基丙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 57 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 58 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

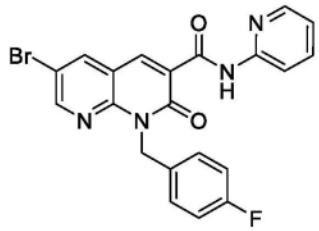
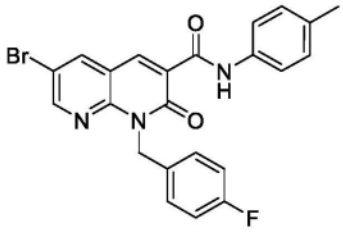
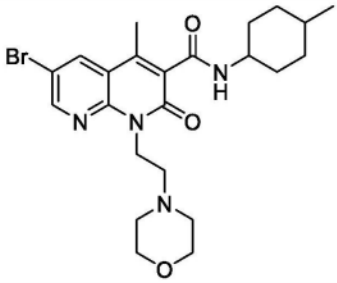
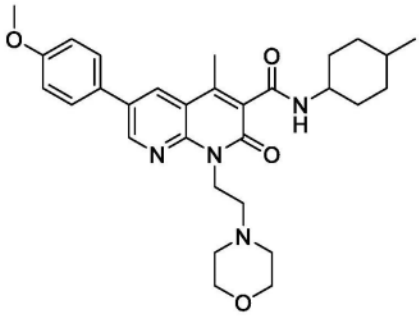
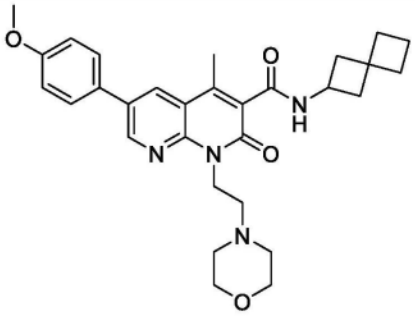
[0267]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 59 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 60 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 61 |  | 6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 62 |  | N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 63 |  | N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

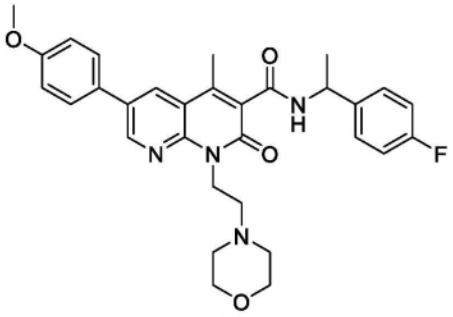
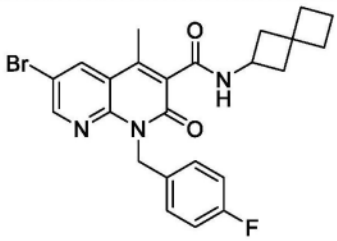
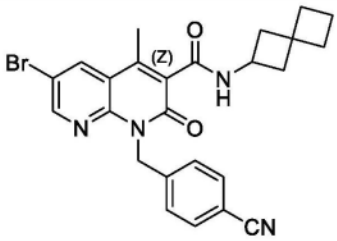
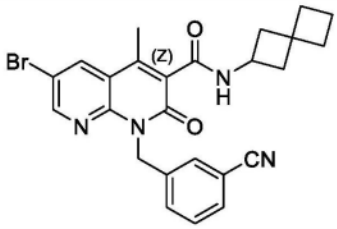
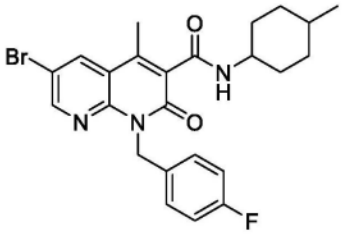
[0268]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 64 |  | 6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 65 |  | 6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 66 |  | 6-(4-异丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 67 |  | 6-(4-环丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 68 |  | 1-(4-氟苯甲基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 69 |  | 6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

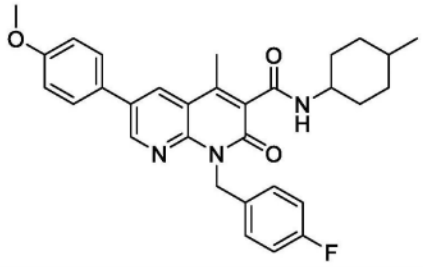
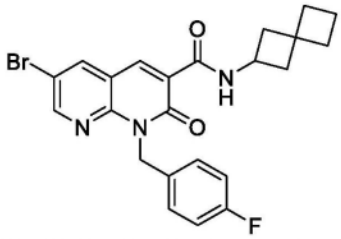
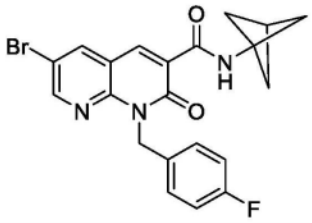
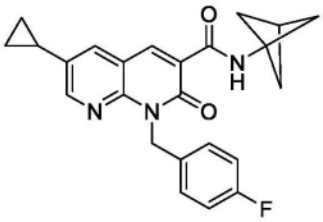
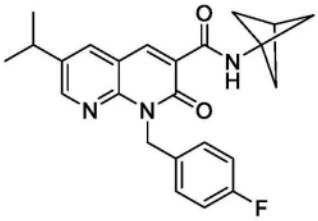
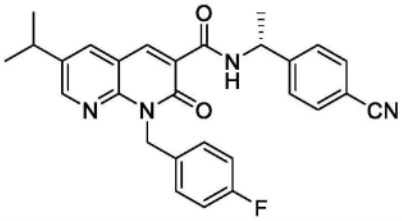
[0269]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 70 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 71 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(对甲苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 72 |  | 6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 73 |  | 6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 74 |  | 6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

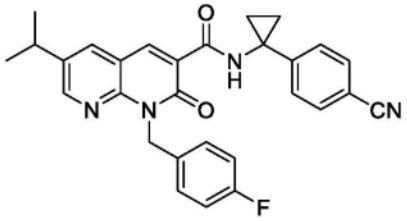
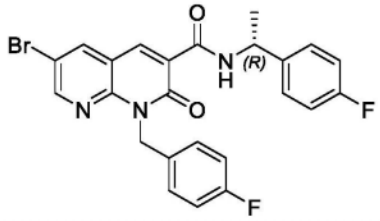
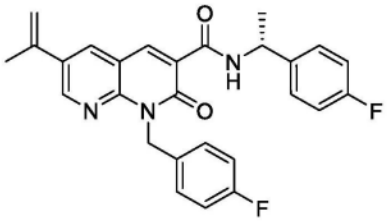
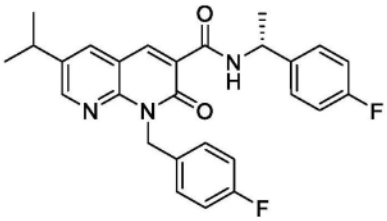
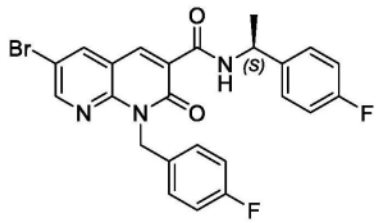
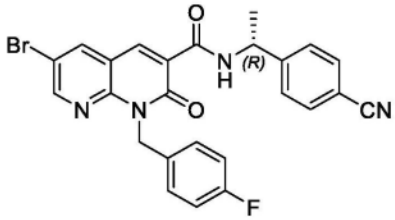
[0270]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 75 |  | N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 76 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 77 |  | 6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 78 |  | 6-溴-1-(3-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 79 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

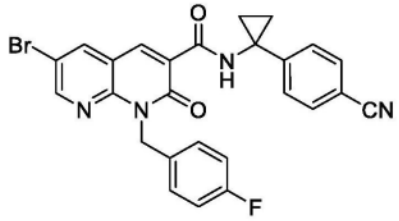
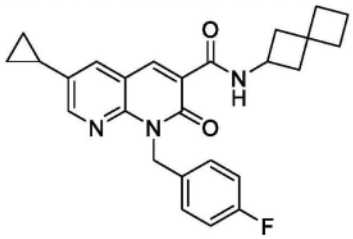
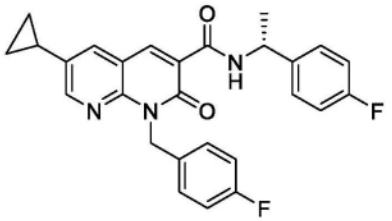
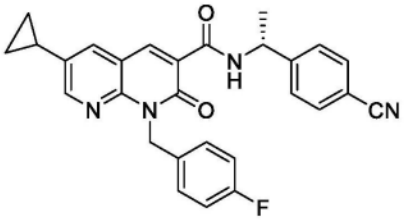
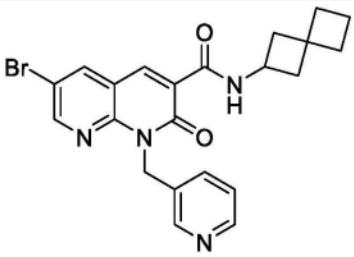
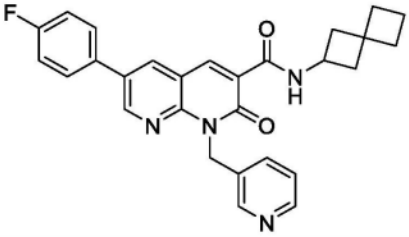
[0271]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 80 |  | 1-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 81 |  | 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 82 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 83 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 84 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 85 |  | (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

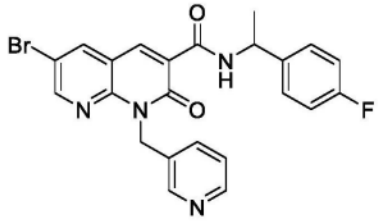
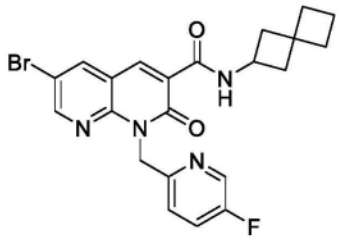
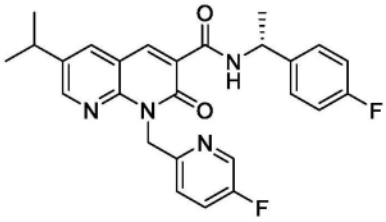
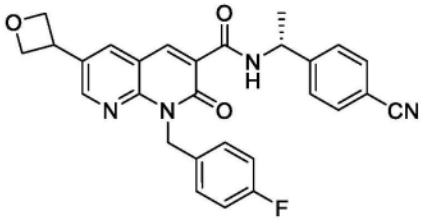
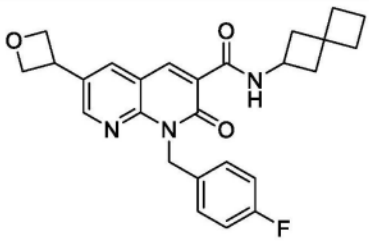
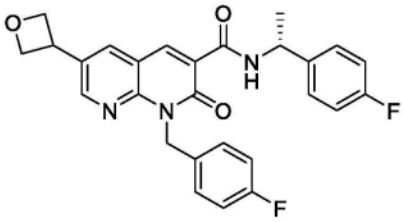
[0272]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 86 |  | N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 87 |  | (R)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 88 |  | (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 89 |  | (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 90 |  | (S)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 91 |  | (R)-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

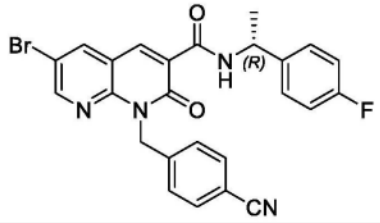
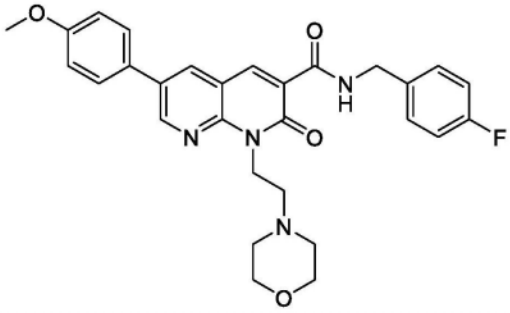
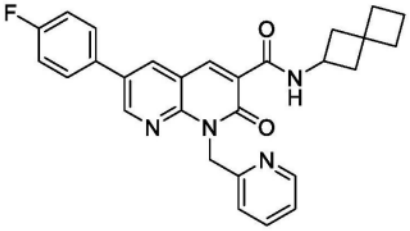
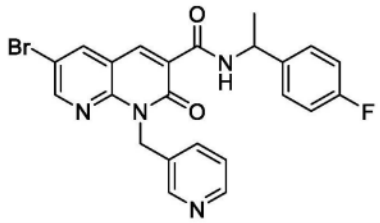
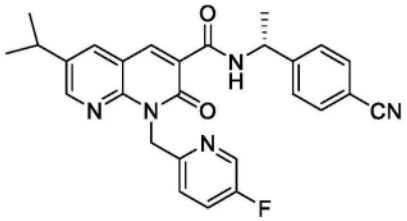
[0273]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 92 |  | 6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 93 |  | 6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 94 |  | (R)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 95 |  | (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 96 |  | 6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 97 |  | 6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

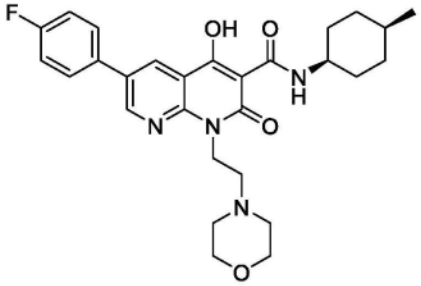
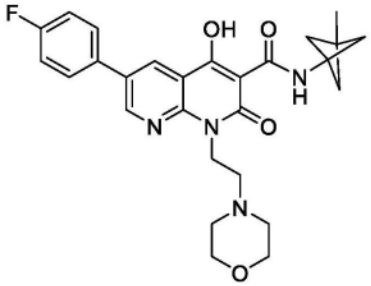
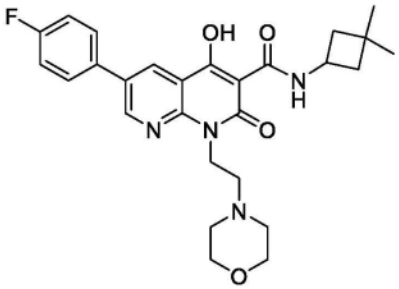
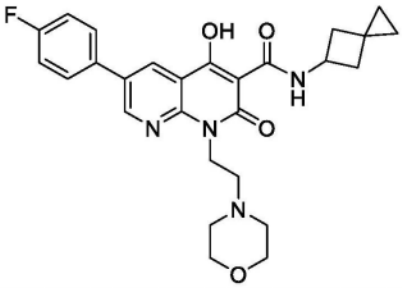
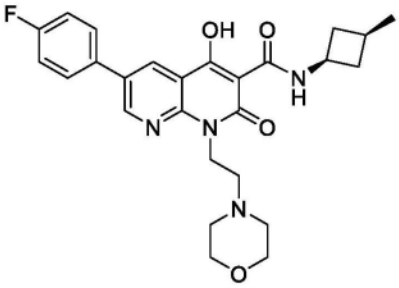
[0274]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 98 |  | 6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 99 |  | 6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 100 |  | (R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 101 |  | (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 102 |  | 1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 103 |  | (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

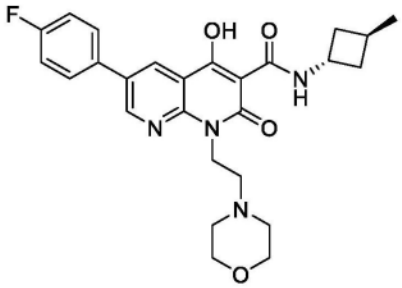
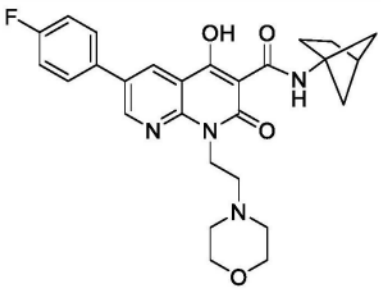
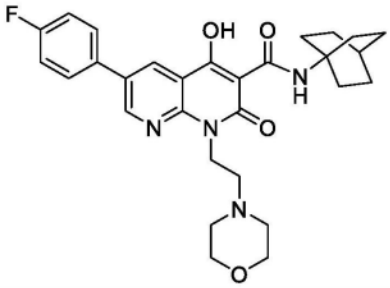
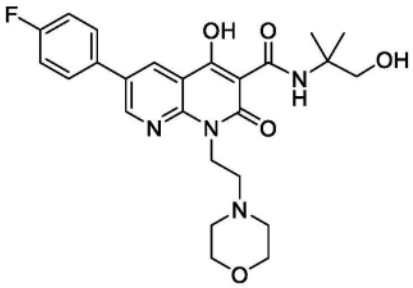
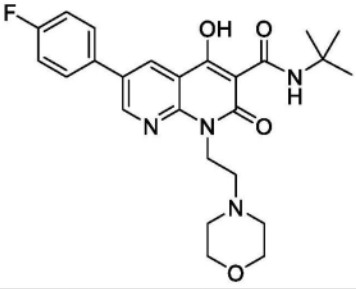
[0275]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 104 |  | (R)-6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 105 |  | N-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 106 |  | 6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 107 |  | 6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 108 |  | (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

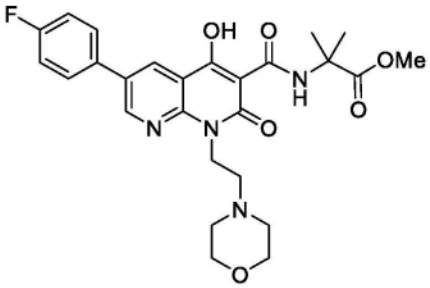
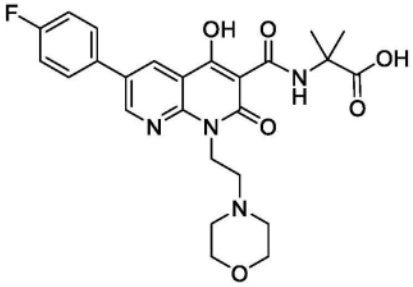
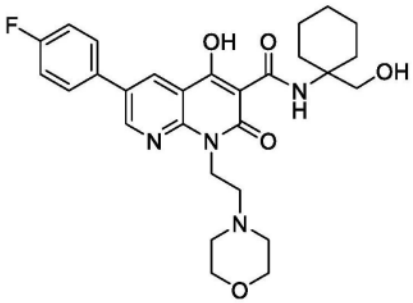
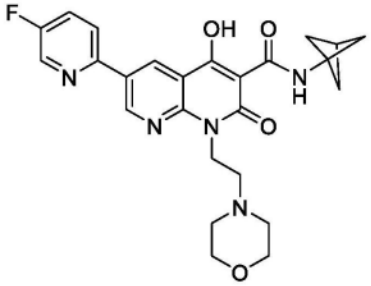
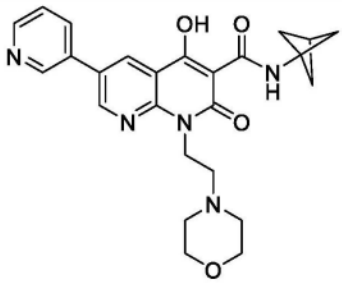
[0276]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 109 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 110 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 111 |  | N-(3,3-二甲基环丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 112 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.3]己-5-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 113 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,3s)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

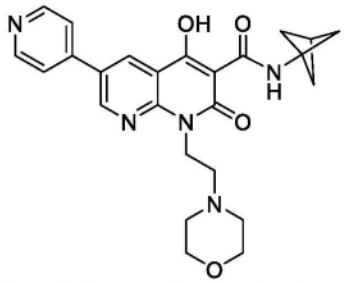
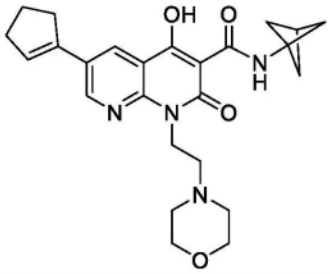
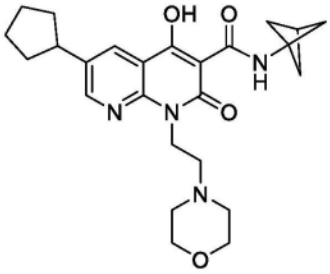
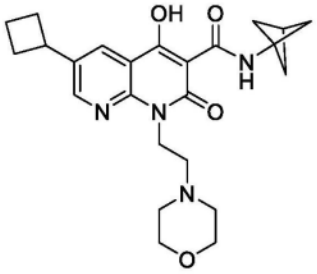
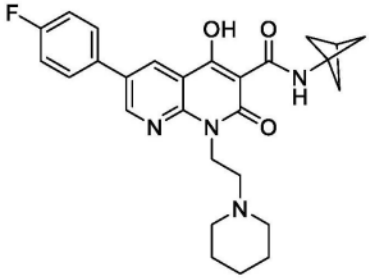
[0277]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 114 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1r,3r)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 115 |  | N-(双环[2.1.1]己-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 116 |  | N-(双环[2.2.2]辛-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 117 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 118 |  | N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

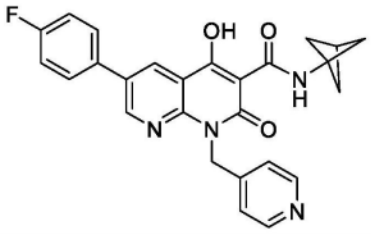
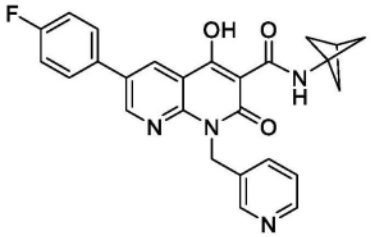
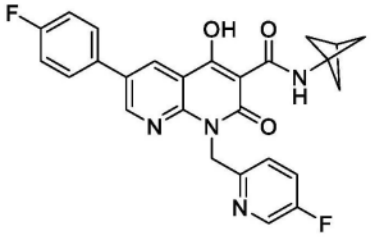
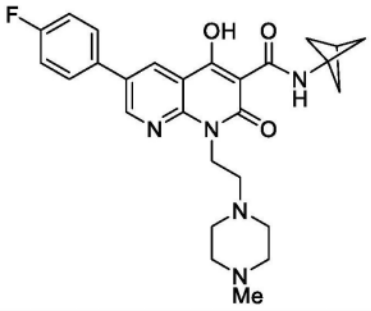
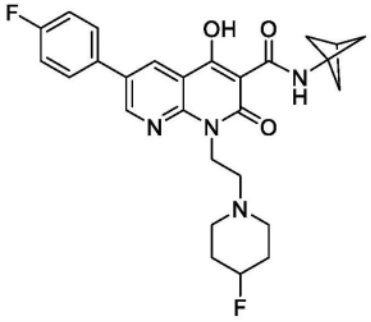
[0278]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 119 |  | 2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)-2-甲基丙酸甲酯 |
| 120 |  | 2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)-2-甲基丙酸 |
| 121 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-(羟基甲基)环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 122 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 123 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-3-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

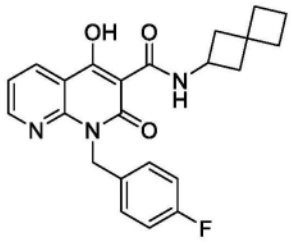
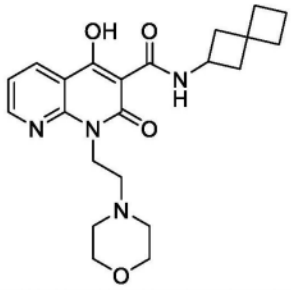
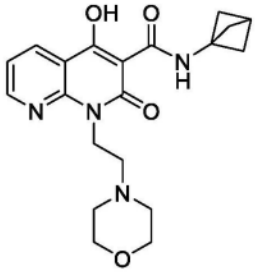
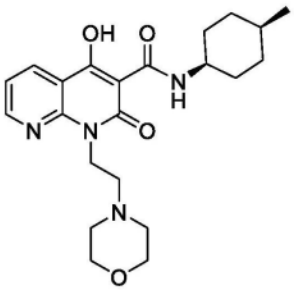
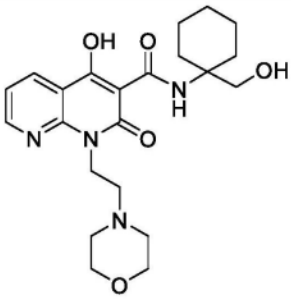
[0279]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 124 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-4-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 125 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(环戊-1-烯-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 126 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环戊基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 127 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 128 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

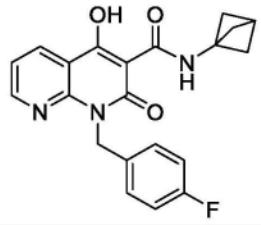
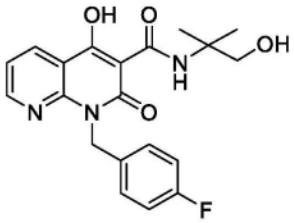
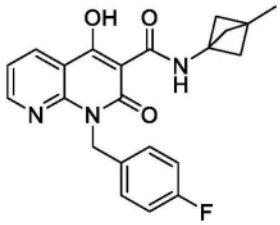
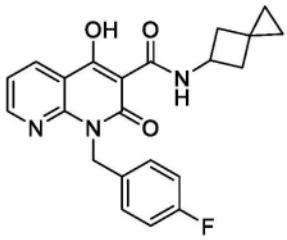
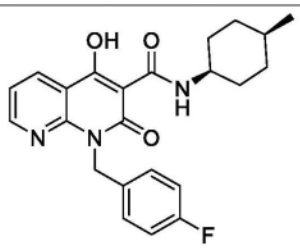
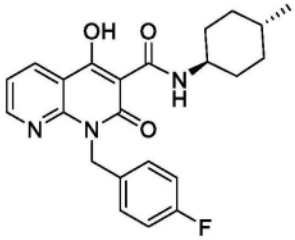
[0280]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 129 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 130 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 131 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 132 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 133 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

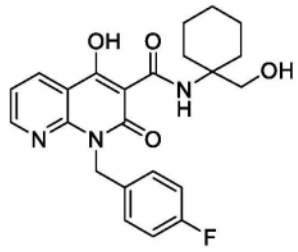
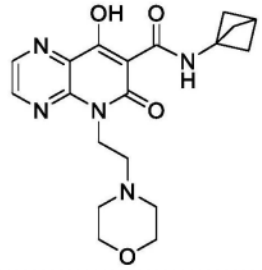
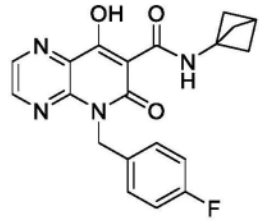
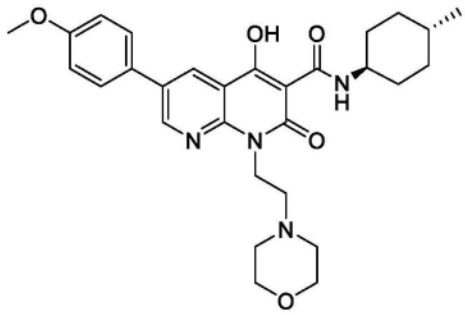
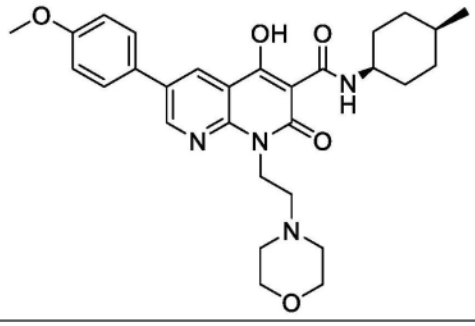
[0281]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 134 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 135 |  | 4-羟基-2-氧代-1-(2-吗啉基乙基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 136 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 137 |  | 4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 138 |  | 4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

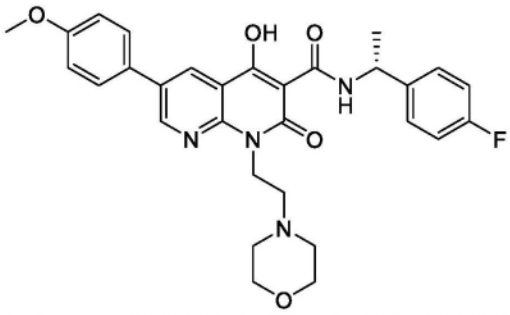
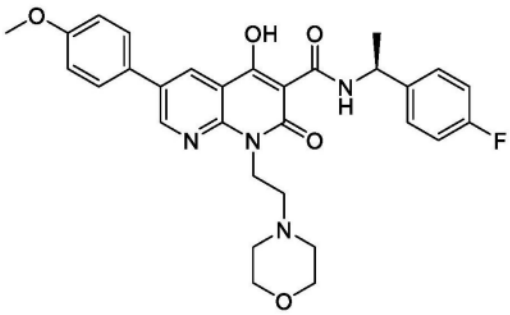
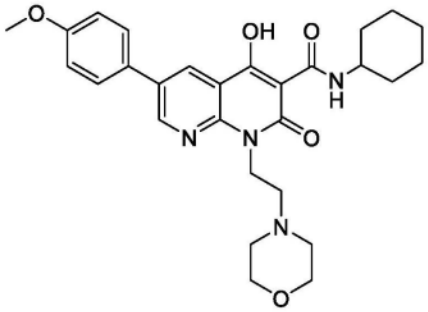
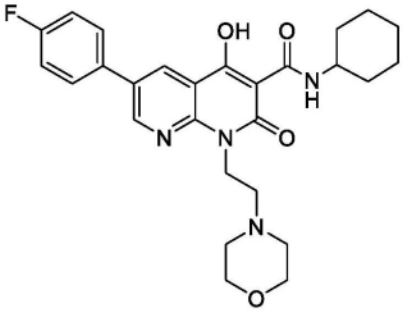
[0282]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 139 |  | N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 140 |  | 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 141 |  | 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 142 |  | 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-N-螺[2.3]己-5-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 143 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 144 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1r,4r)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

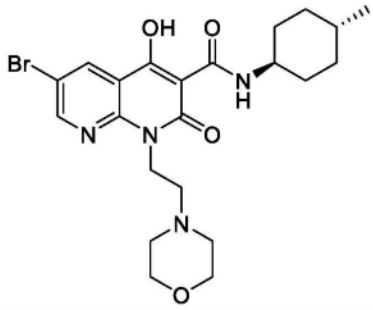
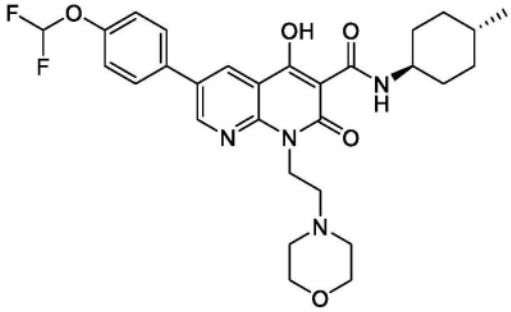
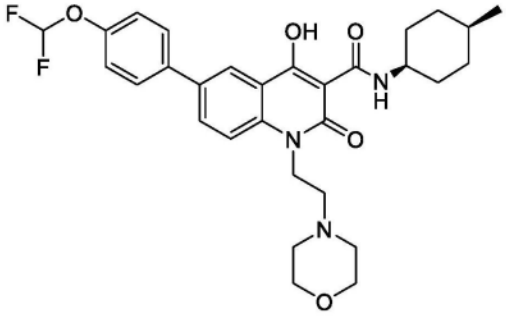
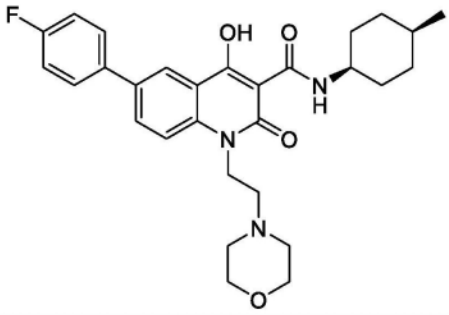
[0283]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 145 |  | 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 146 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 147 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-氟苯甲基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 148 |  | 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 149 |  | 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

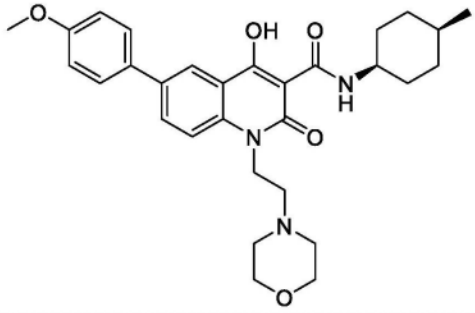
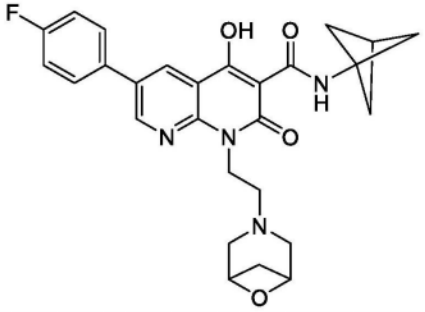
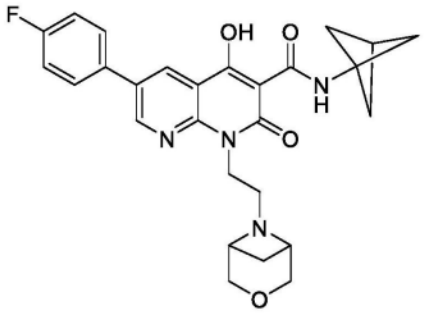
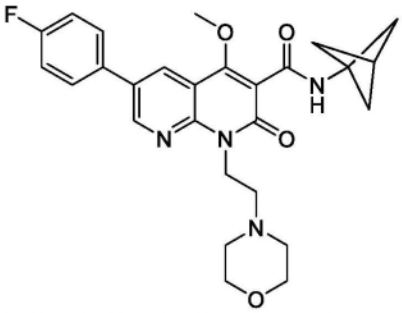
[0284]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 150 |  | (R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 151 |  | (R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 152 |  | N-环己基-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 153 |  | N-环己基-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

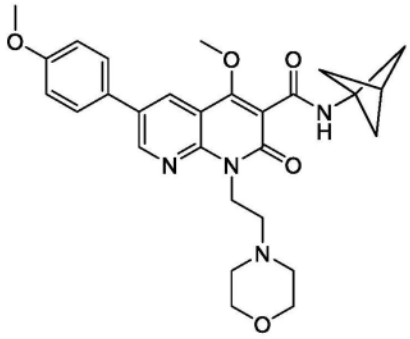
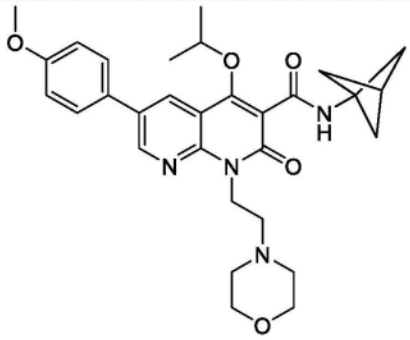
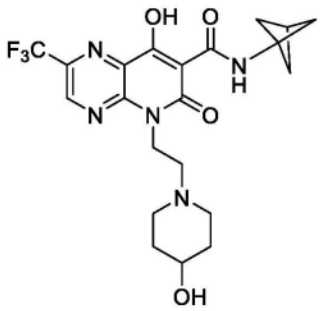
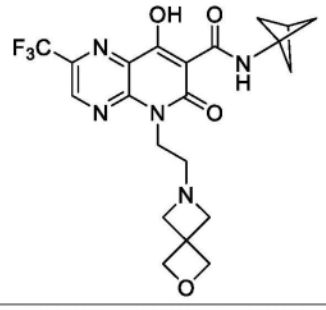
[0285]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 154 |  | 6-溴-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 155 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 158 |  | 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 |
| 159 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 |

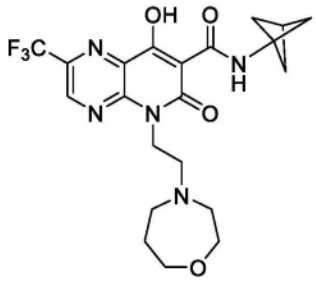
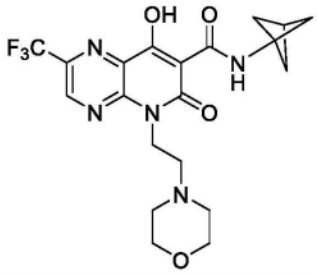
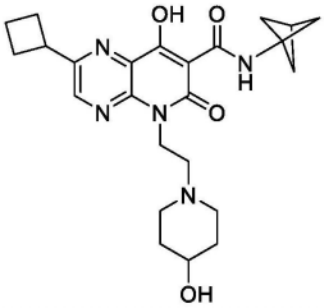
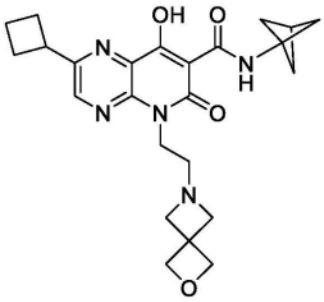
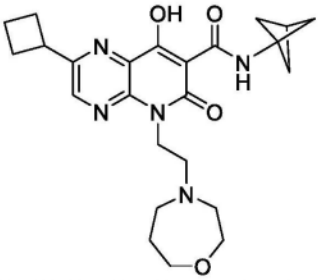
[0286]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 161 |  | 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 |
| 165 |  | 1-(2-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 166 |  | 1-(2-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 173 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

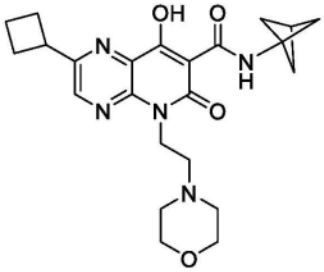
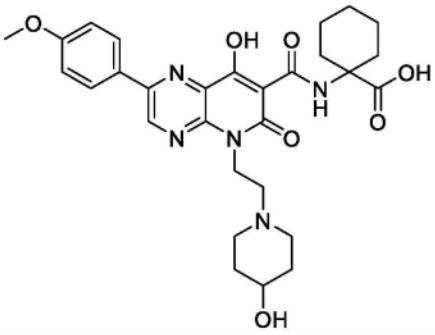
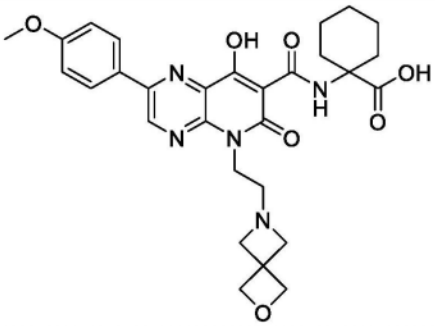
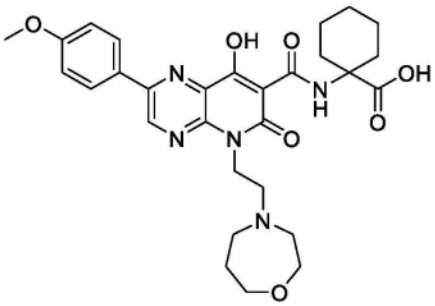
[0287]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 177 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 180 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 181 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-5-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-6-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 182 |  | 5-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-6-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |

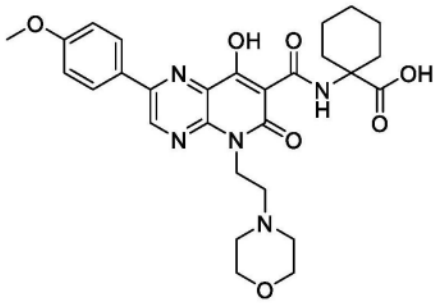
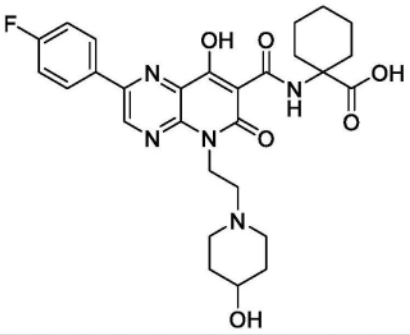
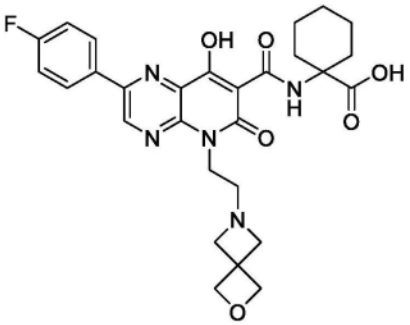
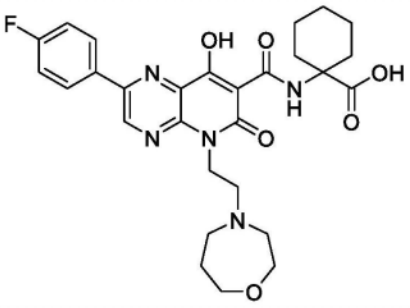
[0288]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 183 |  | 5-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-6-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 184 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 185 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-8-羟基-5-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 186 |  | 5-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 187 |  | 5-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |

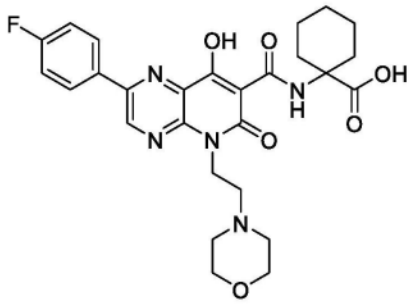
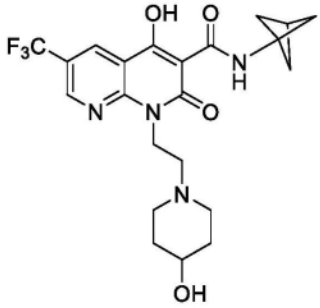
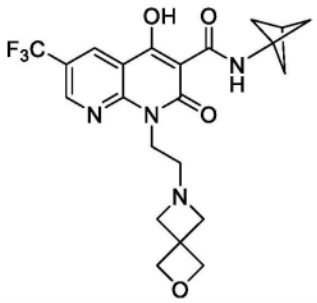
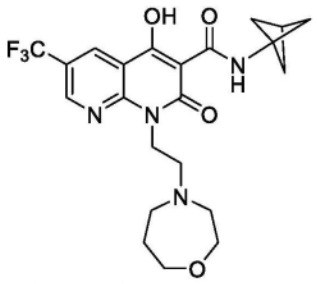
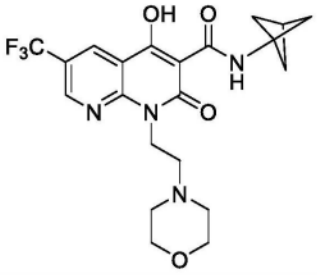
[0289]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 188 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁基-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 189 |  | 1-(8-羟基-5-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 190 |  | 1-(5-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-8-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 191 |  | 1-(5-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-8-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |

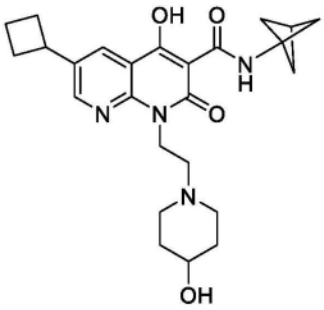
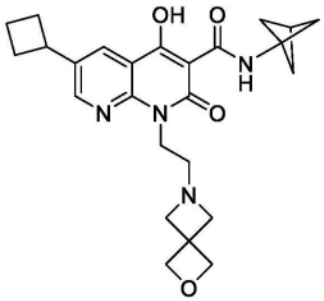
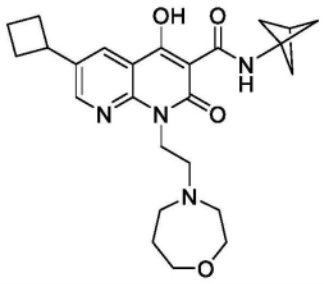
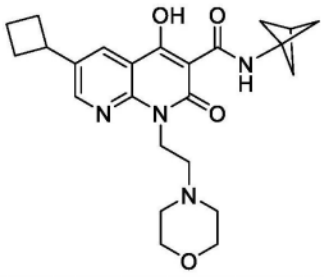
[0290]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 192 |  | 1-(8-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 193 |  | 1-(2-(4-氟苯基)-8-羟基-5-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 194 |  | 1-(5-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-(4-氟苯基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 195 |  | 1-(5-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-2-(4-氟苯基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |

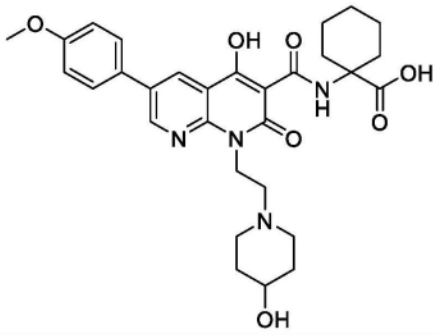
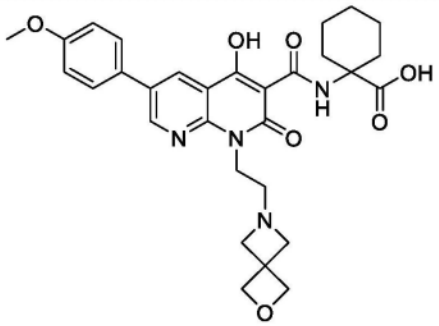
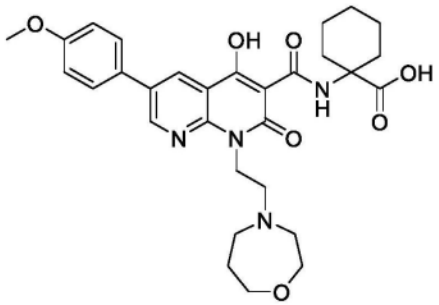
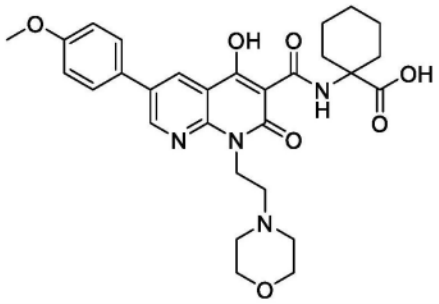
[0291]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 196 |  | 1-(2-(4-氟苯基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 197 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 198 |  | 1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 199 |  | 1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 200 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

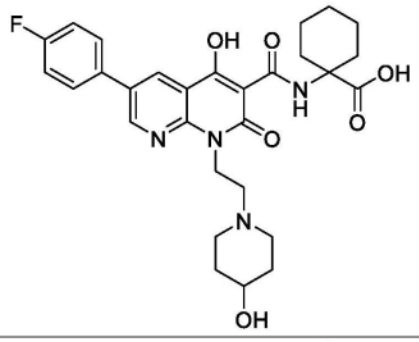
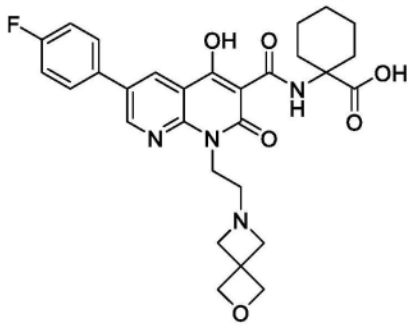
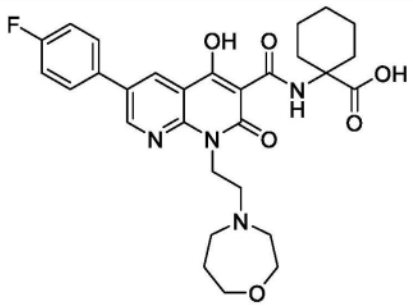
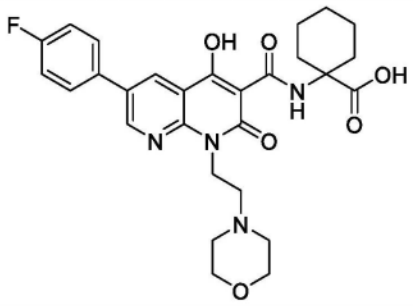
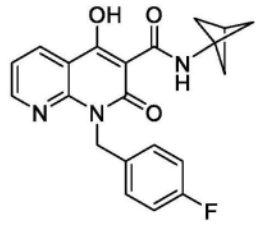
[0292]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 201 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 202 |  | 1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 203 |  | 1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 204 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

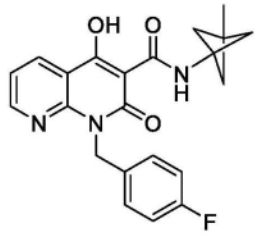
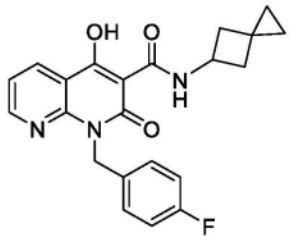
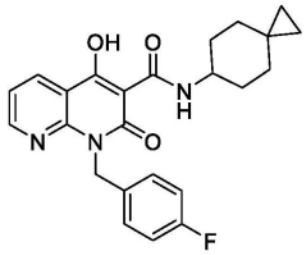
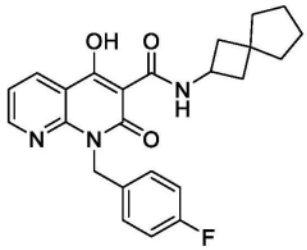
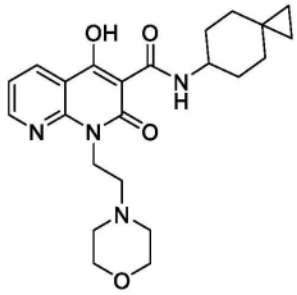
[0293]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 205 |  | 1-(4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 206 |  | 1-(1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 207 |  | 1-(1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 208 |  | 1-(4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |

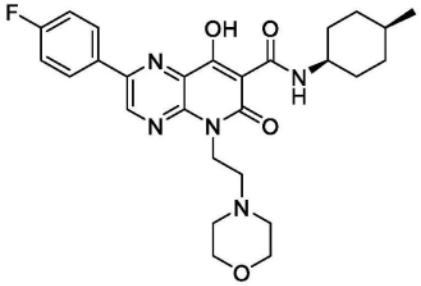
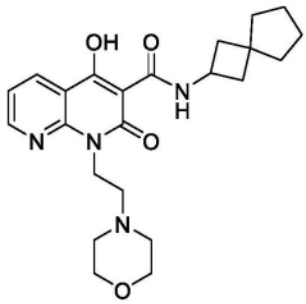
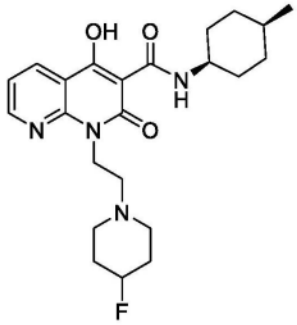
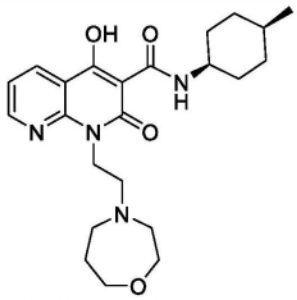
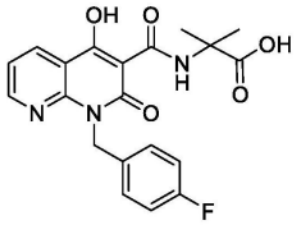
[0294]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 209 |  | 1-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 210 |  | 1-(1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 211 |  | 1-(1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 212 |  | 1-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 213 |  | N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

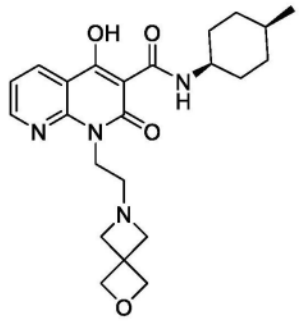
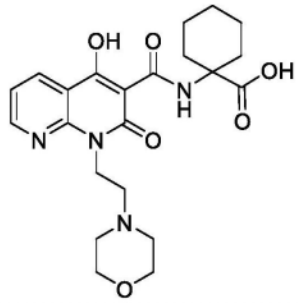
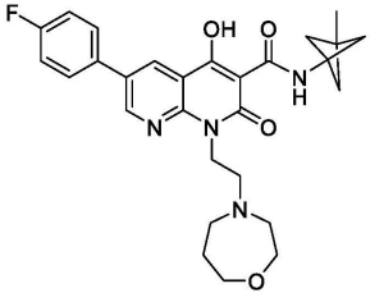
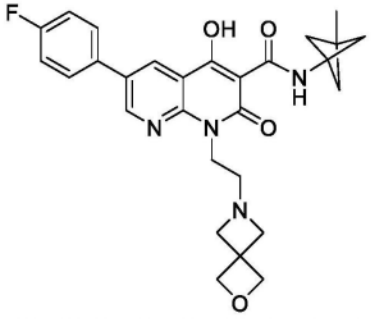
[0295]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 214 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 215 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[2.3]己-5-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 216 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 217 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.4]辛-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 218 |  | 4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

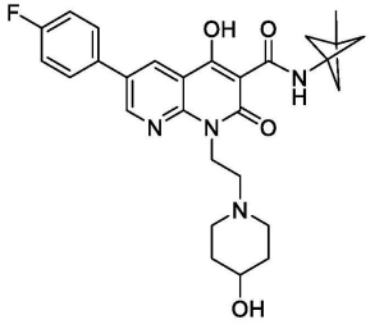
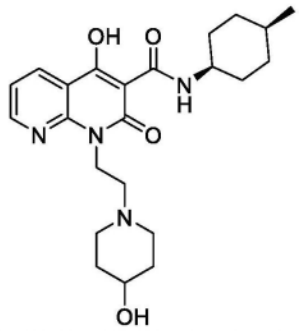
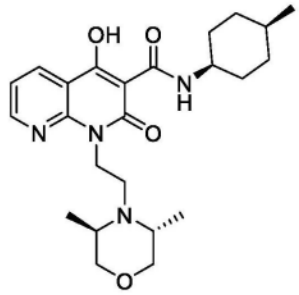
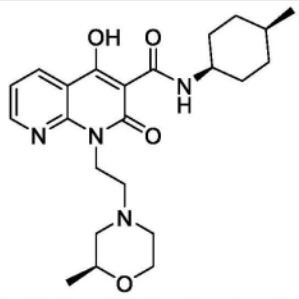
[0296]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 219 |  | 2-(4-氟苯基)-8-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 |
| 220 |  | 4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.4]辛-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 221 |  | 1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 222 |  | 1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 223 |  | 2-(1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)-2-甲基丙酸 |

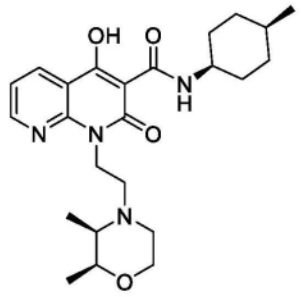
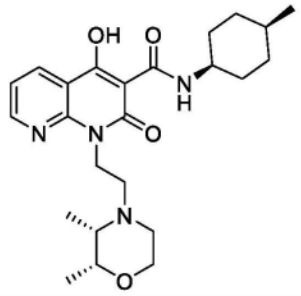
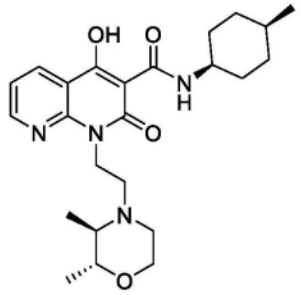
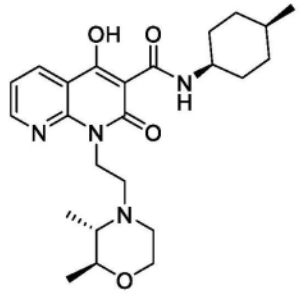
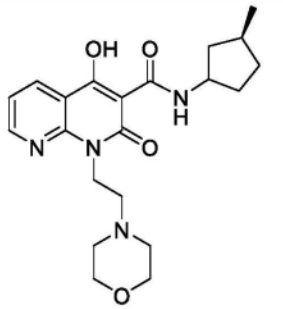
[0297]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 224 |  | 1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 225 |  | 1-(4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺)环己烷-1-甲酸 |
| 226 |  | 1-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 227 |  | 1-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

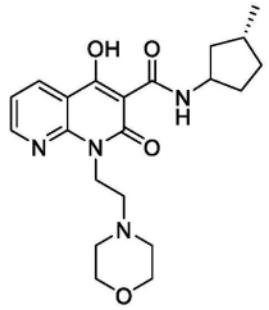
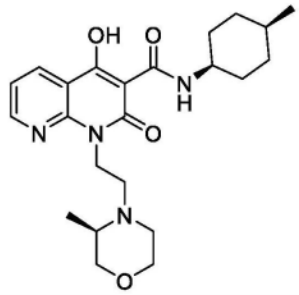
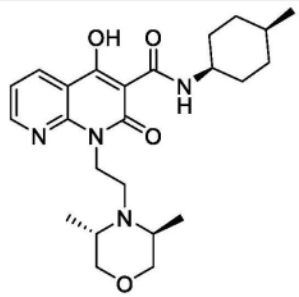
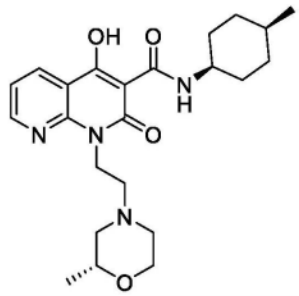
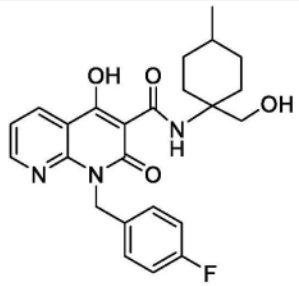
[0298]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 228 |  | 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 229 |  | 4-羟基-1-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 230 |  | 1-(2-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 231 |  | 4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-((S)-2-甲基吗啉基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

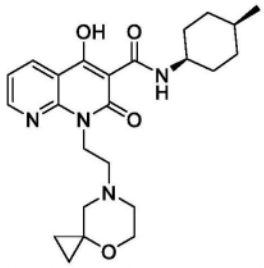
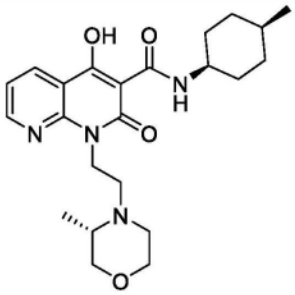
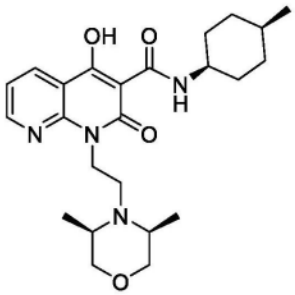
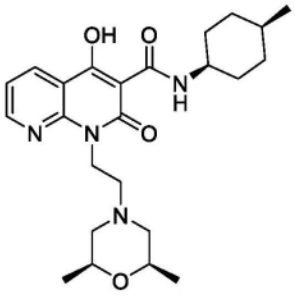
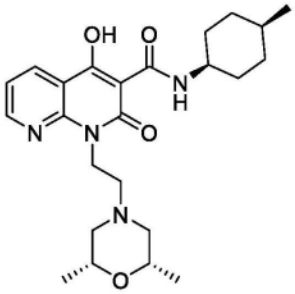
[0299]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 232a |  | 1-(2-((2S,3R)-2,3-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 232b |  | 1-(2-((2R,3S)-2,3-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 232c |  | 1-(2-((2R,3R)-2,3-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 232d |  | 1-(2-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 233a |  | 4-羟基-N-((3S)-3-甲基环戊基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

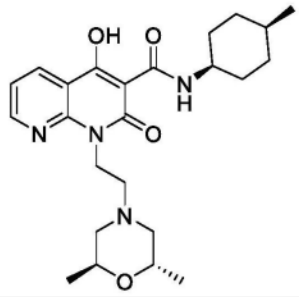
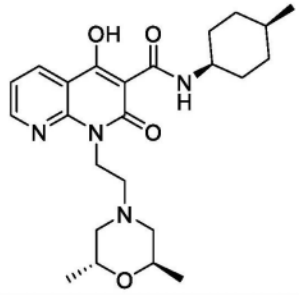
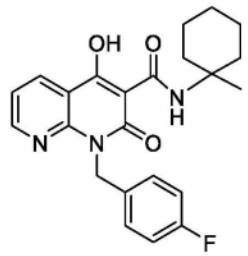
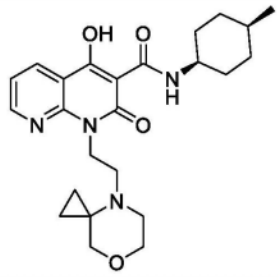
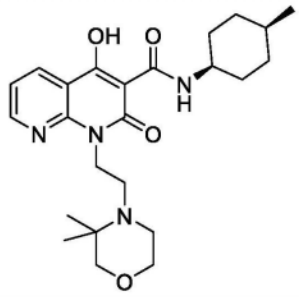
[0300]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 233b |  | 4-羟基-N-((3R)-3-甲基环戊基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 234 |  | 4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-((R)-3-甲基吗啉基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 235 |  | 1-(2-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 236 |  | 4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-((R)-2-甲基吗啉基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 237 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-(1-(羟基甲基)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

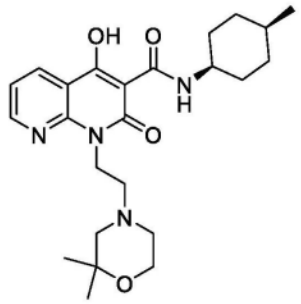
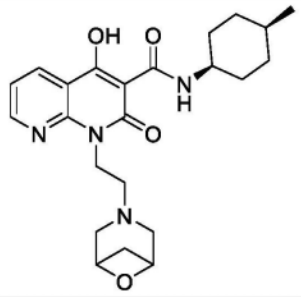
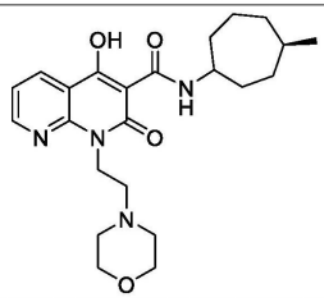
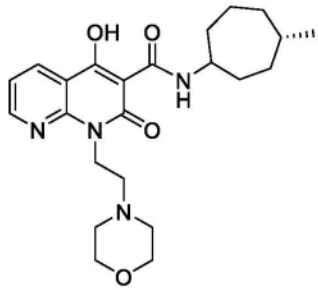
[0301]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 238 |  | 1-(2-(4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛-7-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 239 |  | 4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-((S)-3-甲基吗啉基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 240 |  | 1-(2-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 241a |  | 1-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 241b |  | 1-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

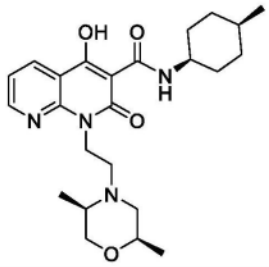
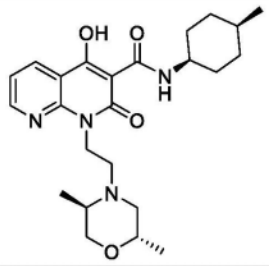
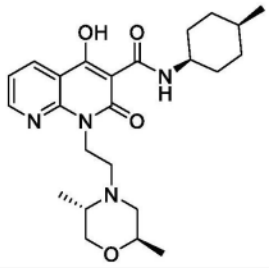
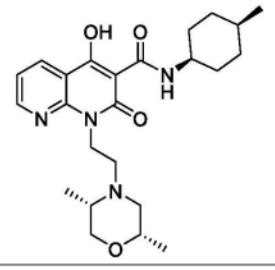
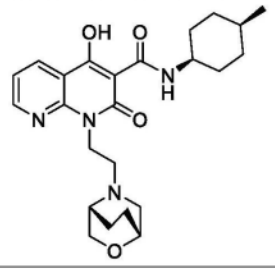
[0302]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 241c |  | 1-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 241d |  | 1-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 242 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-(1-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 243 |  | 1-(2-(7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-4-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 244 |  | 1-(2-(3,3-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

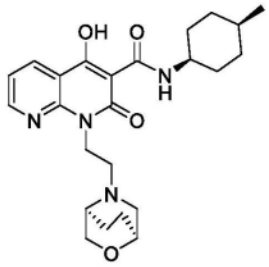
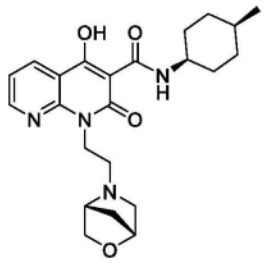
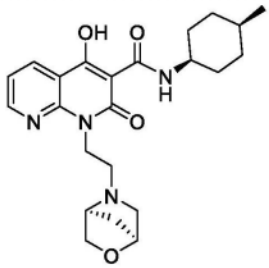
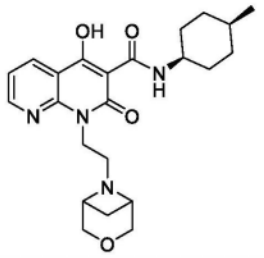
[0303]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
| --- | --- | --- |
| 245 |  | 1-(2-(2,2-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 246 |  | 1-(2-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 247 |  | 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-(1-(羟基甲基)环戊基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 248a |  | 4-羟基-N-((4R)-4-甲基环庚基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 248b |  | 4-羟基-N-((4S)-4-甲基环庚基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

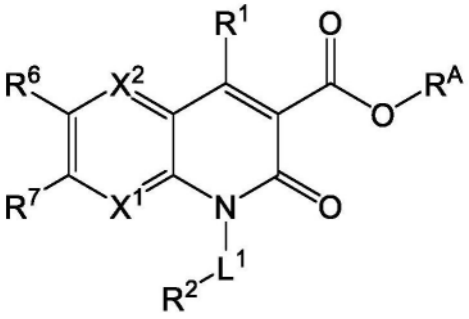
[0304]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 249 |  | 1-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 250 |  | 1-(2-((2S,5R)-2,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 251 |  | 1-(2-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 252 |  | 1-(2-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 253 |  | 1-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

[0305]

| 化合物 | 结构 | 名称 |
|---|---|---|
| 254 |  | 1-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 255 |  | 1-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 256 |  | 1-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |
| 257 |  | 1-(2-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)乙基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺 |

[0306] 在另一方面，本文提供式(A)的化合物

[0307] 

(A)

[0308] 其中$R^1$、$R^2$、$L^1$、$X^1$、$X^2$、$R^6$及$R^7$如本文针对前述式中任一者所定义，且$R^A$为H、$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$烷基-芳基，其中芳基经$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、卤基或$NO_2$取代。

[0309] 化合物的其它形式

[0310] 在一个方面，本文所描述的化合物(式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物)呈药学上可接受的盐的形式。同样，具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢物包括在本公开的范围中。另

外,本文所描述的化合物可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被视为本文公开的。

[0311] 如本文所用,“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料(如载体或稀释剂),即,所述材料可以在不造成非所需生物作用或以有害方式与含有所述材料的组合物中的任何组分相互作用的情况下向个体投予。

[0312] 术语“药学上可接受的盐”是指由治疗活性剂的阳离子形式与合适的负离子的组合所组成,或在替代实施例中由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子的组合所组成的治疗活性剂形式。《药用盐手册:性质、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use)》,国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry),Wiley-VCH 2002。SM Berge、LD Bighley、DC Monkhouse,《药学科学杂志(J.Pharm.Sci.)》1977,66,1-19。P.H.Stahl及C.G.Wermuth编,《药用盐手册:性质、选择和使用》,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。药用盐通常比非离子物种更可溶且更迅速地可溶于胃及肠液中,且因此适用于固体剂型。此外,由于其溶解度常随pH而变,所以可能选择性溶解于消化道的一个部分或另一部分中,且此能力可作为延迟且持续释放行为的一个方面操控。另外,因为成盐分子可与中性形式平衡,所以可调节通过生物膜的通道。

[0313] 在一些实施例中,通过使式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物与酸反应获得药学上可接受的盐。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物(即,游离碱形式)为碱性且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括(但不限于)盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括(但不限于)1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰胺基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);癸酸(capric acid/decanoic acid);己酸caproic acid/hexanoic acid);辛酸(caprylic acid/octanoic acid);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环己胺磺酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;反丁烯二酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡糖庚酸(D);葡糖酸(D);葡糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;顺丁烯二酸;苹果酸(-L);丙二酸;杏仁酸(DL);甲磺酸;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟碱酸;油酸;草酸;棕榈酸;双羟萘酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;丁二酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(p);及十一碳烯酸。

[0314] 在一些实施例中,通过使式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物与碱反应获得药学上可接受的盐。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物为酸性且与碱反应。在这些情形下,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物的酸性质子被金属离子(例如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子)置换。在某些情况下,本文所描述的化合物与有机碱配位,所述有机碱例如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺。在其它情况下,本文所描述的化合物可与氨基酸形成盐,所述氨基酸例如但不限于精氨酸、赖氨酸

等。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括(但不限于)氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施例中,本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0315] 应了解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施例中,溶剂合物含有化学计量或非化学计量的溶剂,且在与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)结晶期间形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂合物在本文所描述的方法中方便地制备或形成。另外,本文提供的化合物以非溶剂化以及溶剂化形式存在。

[0316] 本文中描述的方法及调配物包括使用具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的结构的化合物的N-氧化物(适当时)或药学上可接受的盐以及具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢物。

[0317] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物的有机基团(例如,烷基、芳族环)上的位点容易发生各种代谢反应。有机基团上并入适当的取代基将减少、最小化或消除此代谢路径。在具体实施例中,降低或消除芳族环对代谢反应的敏感性的适当取代基为例如卤素、氘、烷基、卤烷基或氘烷基。

[0318] 在另一实施例中,本文所描述的化合物经同位素标记(例如,采用放射性同位素)或通过其它方式标记,其包括(但不限于)使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0319] 本文所描述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文呈现的各种式和结构中所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子置换。可以并入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟、氯、碘、磷的同位素,例如$^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$、$^{17}O$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$、$^{123}I$、$^{124}I$、$^{125}I$、$^{131}I$、$^{32}P$及$^{33}P$。。在一个方面,本文所描述的同位素标记的化合物,例如其中并入有放射性同位素,例如$^{3}H$和$^{14}C$的那些,可用于药物和/或底物组织分布分析。在一个方面,用例如氘的同位素取代获得了由更大的代谢稳定性所引起的某些治疗优势,例如,增加的活体内半衰期或降低的剂量要求。在一些实施例中,式(I)的化合物的一个或多个氢被氘置换。

[0320] 在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物具有一个或多个立体中心且每个立体异构中心独立地以R或S构型存在。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物以R构型存在。在一些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物以S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映异构体、个别对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。本文所提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、异侧(E)和同侧(Z)异构体,以及其适当的混合物。

[0321] 必要时,通过如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体或通过非手性或手性色谱柱分离非对映异构体或在适当溶剂或溶剂混合物中结晶和再结晶的方法获得个别立体异构体。在某些实施例中,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、

(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物是通过使所述化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物/盐、分离非对映异构体且回收光学纯的个别对映异构体而制备为其个别立体异构体。在一些实施例中,使用本文所描述的化合物的共价非对映异构体衍生物进行个别对映异构体的拆分。在另一实施例中,基于溶解度的差异,通过分离/拆分技术分离非对映异构体。在其它实施例中,通过色谱法或通过形成非对映异构体盐并且通过重结晶或色谱或其任何组合来分离而进行立体异构体的分离。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,"对映异构体、外消旋体和分解度(Enantiomers,Racemates and Resolutions)",约翰威立国际出版公司(John Wiley And Sons,Inc.),1981。在一些实施例中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0322] 在一些实施例中,本文所描述的化合物被制备为前药。"前药"是指在体内转化为母体药物的药剂。因为在一些情况下前药可能比母体药物更易于投予,所以前药通常是有用的。例如,其可以通过经口投予而成为生物可利用的,而母体药物却不行。另外或替代地,前药还可以在药物组合物中具有提高的超过母体药物的溶解度。在一些实施例中,前药的设计增加了有效水溶解度。前药的实例(不受限制)为本文所描述的化合物,其以酯("前药")形式投予,但随后被代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸性基团结合的短肽(聚氨基酸),其中所述肽经代谢以显示出活性部分。在某些实施例中,在活体内投予后,前药被化学转化为化合物的生物学上、药学上或治疗学上的活性形式。在某些实施例中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢为化合物的生物学上、药学上或治疗学上的活性形式。

[0323] 本文所描述的化合物的前药包括(但不限于)酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、N-烷氧基酰基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱(N-Mannich base)、席夫碱(Schiff base)、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见例如《前药的设计(Design of Prodrugs)》,Bundgaard,A.编,Elseview,1985及《酶学方法(Method in Enzymology)》,Widder,K.等人编;Academic,1985,第42卷,第309-396页;Bundgaard,H.《药物设计与开发教科书(Textbook of Drug Design and Development)》,Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编,1991,第5章,第113-191页中的"前药的设计和应用(Design and Application of Prodrugs)";及Bundgaard,H.,《先进药物递送综述(Advanced Drug Delivery Review)》,1992,8,1-38,其中的每一者以引用的方式并入本文中。在一些实施例中,本文中公开的化合物中的羟基用于形成前药,其中羟基并入至酰氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等中。在一些实施例中,本文中公开的化合物中的羟基为其中羟基随后被活体内代谢以提供羧酸基的前药。在一些实施例中,羧基用于提供酯或酰胺(即,前药),其随后被活体内代谢以提供羧酸基。在一些实施例中,本文所描述的化合物被制备为烷基酯前药。

[0324] 本文描述的化合物的前药形式包括在权利要求书的范畴内,其中前药经活体内代谢以产生如本文中所阐述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物。在某些情况下,本文所描述的一些化合物是另一衍生物或活性化合物的前药。

[0325] 在一些实施例中,以合适的方式使一个或多个羟基、一个或多个氨基和/或一个或多个羧酸基中的任一者官能化以提供前药部分。在一些实施例中,前药部分如上文所描述。

[0326] 在附加的或另外的实施例中，本文所描述的化合物在投予有需要的生物体时代谢以产生代谢物，其随后用于产生期望的作用，包括期望的治疗作用。

[0327] 本文中公开的化合物的“代谢物”为当所述化合物代谢时形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当所述化合物代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。如本文中所使用的术语“代谢”是指生物体改变特定物质所借助的过程总和(包括(但不限于)水解反应和酶催化的反应)。因此，酶可以使化合物产生特异性的结构改变。举例来说，细胞色素P450催化各种氧化及还原反应，而尿苷二磷酸酯葡糖醛酸转移酶催化活化葡糖醛酸分子转移至芳香族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离的硫氢基。本文中公开的化合物的代谢物任选地通过向宿主投予化合物及分析宿主的组织样品或通过将化合物于肝细胞进行活体外培育及分析产生的化合物来鉴别。

[0328] 化合物的合成

[0329] 本文所描述的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIA)、(XIB)、(XII)、(XIIA)、(XIIB)、(XIII)、(XIIIA)和/或(XIIIB)的化合物使用标准合成技术或使用所属领域中已知的方法以及本文所描述的方法来合成。

[0330] 除非另有说明，否则采用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学常规方法。

[0331] 使用标准有机化学技术制备化合物，例如，《先进有机化学物质(March’s Advanced Organic Chemistry)》，第6版，约翰威立公司中所述的那些。可以采用本文所描述的合成转化的替代反应条件，例如变化的溶剂、反应温度、反应时间以及不同的化学试剂和其它反应条件。

[0332] 在一些实施例中，本文所描述的化合物如方案及实例中所概述来合成。

[0333] 某些术语

[0334] 除非另外说明，否则本申请中所使用的以下术语具有以下给出的定义。术语“包括(including)”以及诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”等其它形式的使用不具限制性。本文所使用的章节标题仅仅是出于组织的目的并且不应被解释为限制所描述的主题。

[0335] 如本文中所使用，C1-Cx包括$C_1$-$C_2$、$C_1$-$C_3$……$C_1$-$C_x$。仅举例来说，表示为“$C_1$-$C_4$”的基团指示部分中存在一至四个碳原子，即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此，仅举例来说，“$C_1$-$C_4$烷基”指示烷基中存在一至四个碳原子，即烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0336] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基为分支链或直链。在一些实施例中，“烷基”具有1个至10个碳原子，即$C_1$-$C_{10}$烷基。每当本文中呈现时，如“1至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数；例如“1个至10个碳原子”表示烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等，至多且包括10个碳原子组成，但本发明定义还涵盖术语“烷基”的出现，其中不指定数值范围。在一些实施例中，烷基为$C_1$-$C_6$烷基。在一个方面，烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0337] “亚烷基”是指二价烷基。上述单价烷基中的任一者可通过从烷基提取第二个氢原子而成为亚烷基。在一些实施例中，亚烷基为$C_1$-$C_6$亚烷基。在其它实施例中，亚烷基为$C_1$-$C_4$

亚烷基。典型的亚烷基包括(但不限于)-$CH_2$-、-CH($CH_3$)-、-C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH_2$CH($CH_3$)-、-$CH_2$C($CH_3$)$_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-等。

[0338] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的烷基的类型。在一个实施例中,烯基具有式-C(R)=$CR_2$,其中R是指烯基的其余部分,其可相同或不同。在一些实施例中,R为H或烷基。烯基的非限制性实例包括-CH=$CH_2$、-C($CH_3$)=$CH_2$、-CH=$CHCH_3$、-C($CH_3$)=$CHCH_3$和-$CH_2$CH=$CH_2$。

[0339] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三键的烷基的类型。在一个实施例中,烯基具有式-C≡C-R,其中R是指炔基的其余部分。在一些实施例中,R为H或烷基。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡$CCH_3$、-C≡$CCH_2CH_3$、-$CH_2$C≡CH。

[0340] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0341] 术语“烷基胺”是指-NH(烷基)或-N(烷基)$_2$。

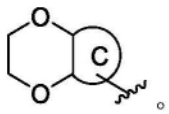
[0342] 术语“芳香族”是指具有含4n+2个π电子的不定域π电子系统的平面环,其中n是整数。术语“芳香族”包括碳环芳基(“芳基”,例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳香族基”)(例如吡啶)两者。所述术语包括单环或稠环多环(即,共用相邻碳原子对的环)基团。

[0343] 术语“碳环(carbocyclic)”或“碳环(carbocycle)”是指形成环的主链的原子都是碳原子的环或环系统。术语因此区分碳环与“杂环”环或“杂环”,其中环主链含有至少一个不同于碳的原子。在一些实施例中,双环碳环的两个环中至少一个是芳香族的。在一些实施例中,双环碳环的两个环为芳香族。

[0344] 如本文中所使用,术语“芳基”是指芳香族环,其中形成所述环的每个原子皆是碳原子。在一个方面,芳基为苯基或萘基。在一些实施例中,芳基为苯基。在一些实施例中,芳基为$C_6$-$C_{10}$芳基。取决于结构,芳基为单价基或二基(即亚芳基)。

[0345] 术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族、非芳香族基团,其中形成环的原子(即骨架原子)中的每一个是碳原子。环烷基可为饱和或部分不饱和的。在一些实施例中,环烷基为螺环或桥接化合物。在一些实施例中,环烷基任选地与芳香族环稠合,且附接点在不是芳香族环碳原子的碳处。环烷基包括具有3个至10个环原子的基团。在一些实施例中,环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片烷基(norbornyl)及双环[1.1.1]戊基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢化萘、反式十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷及双环[3.3.2]癸烷、金刚烷基、降冰片烷基及十氢萘基。在一些实施例中,环烷基为$C_3$-$C_6$环烷基。

[0346] “亚环烷基”是指-环烷基-,即,如本文所定义的与两个基团结合的环烷基环。

[0347] “与环C稠合的1,4-二氧杂环己烷基环”是指 

。

[0348] “氘烷基”是指如本文所定义的烷基,其中至少一个H被氢的同位素,即氘($^2$H)或氚($^3$H)置换。

[0349] “氘烷氧基”是指如本文所定义的烷氧基,其中至少一个H被氢的同位素,即,氘($^2$H)或氚($^3$H)置换。

[0350] 术语“卤基”或替代地,“卤素”或“卤化物”是指氟、氯、溴或碘。在一些实施例中,卤

基是氟、氯或溴。

[0351] 术语“氟烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子置换的烷基。在一个方面，氟烷基为$C_1$-$C_6$氟烷基。

[0352] “氟烷氧基”是指如本文所定义的烷氧基，其中至少一个H被氟原子置换。

[0353] 术语“杂烷基”是指烷基，其中烷基的一个或多个骨架原子是选自除碳以外的原子，例如氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面，杂烷基为$C_1$-$C_6$杂烷基。

[0354] 此类杂烷基的实例为例如-$CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH(CH_3)OCH_3$、-$CH_2NHCH_3$、-$CH_2N(CH_3)_2$及-$CH_2SCH_3$。

[0355] 术语“杂环”或“杂环”是指环中含有一个至四个杂原子的杂芳环(又称为杂芳基)及杂环烷基环(又称为杂脂环基)，其中环中的每个杂原子选自O、S及N，其中每个杂环基在其环系统中具有3至10个原子，且限制条件为任何环都不含有两个相邻O或S原子。非芳香族杂环基(也称为异环烷基)包括在其环系统中具有3个至10个原子的环，并且芳香族杂环基包括在其环系统中具有5个至10个原子的环。杂环基包括苯并稠环系统。非芳香族杂环基的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、氧硫杂环己烷基(thioxanyl)、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂呼基、二氮呼基、噻氮呼基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二硫酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳香族杂环基的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。前述基团是C-连接(或C-键联)或N-连接的，其中这是可能的。举例来说，衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N-连接)或吡咯-3-基(C-连接)两者。另外，衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(两者皆是N-连接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(全部是C-连接)。杂环基包括苯并稠环系统。非芳香族杂环任选地经一个或两个氧代(=O)部分(如吡咯烷-2-酮)取代。在一些实施例中，双环杂环的两个环中的至少一者为芳香族。在一些实施例中，双环杂环的两个环为芳香族。术语“杂芳基”或替代地，“杂芳族基”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。杂芳基的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基和噻二唑基。双环杂芳基包括吲哚嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喏啉、1,8-萘啶和喋啶。在一些实施例中，杂芳基在环中含有0至4个N原子。在一些实

施例中，杂芳基在环中含有1个至4个N原子。在一些实施例中，杂芳基在环中含有0至4个N原子、0至1个O原子和0至1个S原子。在一些实施例中，杂芳基在环中含有1至4个N原子、0至1个O原子和0至1个S原子。在一些实施例中，杂芳基为$C_1$-$C_9$杂芳基。在一些实施例中，单环杂芳基为$C_1$-$C_5$杂芳基。在一些实施例中，单环杂芳基为5元或6元杂芳基。在一些实施例中，双环杂芳基为$C_6$-$C_9$杂芳基。

[0356] “杂环烷基”或“杂脂环”是指包括至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。在一些实施例中，杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施例中，杂环烷基为噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二硫酮基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。在一些实施例中，杂环烷基中的硫原子未氧化。术语杂脂环还包括碳水化合物的所有环形式，包括但不限于单糖、二糖和低聚糖。在一个方面，杂环烷基为$C_2$-$C_{10}$杂环烷基。在另一方面，杂环烷基为$C_4$-$C_{10}$杂环烷基。在一些实施例中，杂环烷基在环中含有0至2个N原子。在一些实施例中，杂环烷基在环中含有0至2个N原子、0至2个O原子和0至1个S原子。

[0357] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键，或当由所述键接合的原子被认为是更大子结构的一部分时，是指两个部分之间的化学键。在一个方面中，当本文所述的基团是一键时，所参考的基团不存在，由此允许在其余所识别的基团之间形成一键。

[0358] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常认为是内嵌于或附接到分子的化学实体。

[0359] 术语“任选地经取代的”或“经取代”意谓所参考的基团任选地被一个或多个单独且独立地选自以下的额外基团取代：卤素、-CN、-$NH_2$、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-OH、-$CO_2$H、-$CO_2$烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$NH(烷基)、-S(=O)$_2$N(烷基)$_2$、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其它实施例中，任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-$NH_2$、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-OH、-$CO_2$H、-$CO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH($C_1$-$C_4$烷基)、-C(=O)N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$NH($C_1$-$C_4$烷基)、-S(=O)$_2$N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、-S$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$C_1$-$C_4$烷基及-S(=O)$_2$$C_1$-$C_4$烷基。在一些实施例中，任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-$NH_2$、-OH、-NH($CH_3$)、-N($CH_3$)$_2$、-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$及-$OCF_3$。在一些实施例中，经取代的基团经前述基团中的一者或两者取代。在一些实施例中，脂肪族碳原子(非环状或环状)上的任选的取代基包括氧代(=O)。

[0360] 如本文所用的关于调配物、组合物或成分的术语“可接受”意指对所治疗的个体的一般健康状况不具有持久的有害影响。

[0361] 如本文所用，术语“调节”是指与目标直接或间接地相互作用，以便改变目标的活性，包括(仅举例来说)增强目标的活性、抑制目标的活性、限制目标的活性或扩展目标的活性。在一些实施例中，“调节”意指与目标直接或间接地相互作用以便降低或抑制受体活性。

[0362] 如本文所用，术语“调节剂”是指直接或间接与目标相互作用的分子。相互作用包括(但不限于)促效剂、部分促效剂、反向促效剂、拮抗剂或其组合的相互作用。在一些实施例中，调节剂为拮抗剂。受体拮抗剂为受体活性的抑制剂。拮抗剂模拟结合于受体且预防天

然配体的受体活化的配体。预防活化可具有许多影响。如果结合于受体的天然促效剂导致细胞功能增加，那么结合且阻断此受体的拮抗剂会降低所述功能。

[0363] 如本文所用，术语“投予(administer)”、“投予(administering)”、“投予(administration)”等是指可用于实现将化合物或组合物递送到所需生物作用部位的方法。这些方法包括(但不限于)经口途径、十二指肠内途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠投予。所属领域的技术人员熟悉可与本文所描述的化合物和方法一起采用的投予技术。在一些实施例中，本文所描述的化合物和组合物经口投予。

[0364] 如本文所用，术语“共投予”等意图涵盖将所选治疗剂投予单个患者，且旨在包括其中药剂通过相同或不同投予途径或在相同或不同的时间投予的治疗方案。

[0365] 如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指投予的药剂或化合物足量，其在某种程度上将减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的病征、症状或病因的减轻和/或缓解，或生物系统的任何其它所需改变。举例来说，用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床上显著降低所需的包含如本文所公开的化合物的组合物的量。任选地使用例如剂量递增研究的技术确定任何个别情况下的适当“有效”量。

[0366] 如本文中所使用，术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”是指在效力或持续时间上增加或延长所需作用。因此，关于增强治疗剂的作用，术语“增强”是指能够在效力或持续时间上增加或延长其它治疗剂对系统的作用。如本文中所使用，“增强有效量”是指足以增强另一治疗剂在所需系统中的作用的量。

[0367] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0368] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括(但不限于)哺乳动物类别的任何成员：人类、非人类灵长类动物，如黑猩猩和其它猿和猴物种；农畜，如牛、马、绵羊、山羊和猪；家畜，如兔、狗和猫；以及实验动物，包括啮齿动物，如大鼠、小鼠和天竺鼠等。在一个方面，哺乳动物为人类。

[0369] 如本文中所使用，术语“治疗(treat、treating或treatment)”包括减轻、减退或改善疾病或病况的至少一种症状，预防其它症状，抑制疾病或病况，例如阻止疾病或病况的发展，缓解疾病或病况，引起疾病或病况的消退，缓解由疾病或病况引起的状况或预防性和/或治疗性地停止疾病或病况的症状。

[0370] 药物组合物

[0371] 在一些实施例中，将本文描述的化合物调配成药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种促进活性化合物加工成可药用制剂的药学上可接受的非活性成分调配。适当的调配物取决于所选择的投予途径。本文所描述的药物组合物的概述见于例如《雷明顿：制药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》，第十九版(宾夕法尼亚州伊斯顿：马克出版公司(Easton,Pa.:Mack Publishing Company)，1995)；Hoover,John E.，《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Science)》，马克出版公司，宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pennsylvania)1975；Liberman,H.A.和Lachman,L.编，《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》，Marcel Decker，纽约州纽约(New York,N.Y.)，1980；以及《医药剂型和药物递送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》，第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)，其公开内容通过引用

并入本文。

[0372] 在一些实施例中，本文所描述的化合物单独或与药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合投予在药物组合物中。本文所描述的化合物和组合物的投予可以通过能够将化合物递送至作用部位的任何方法来实现。这些方法包括(但不限于)经由经肠途径(包括经口、胃或十二指肠进料管、经直肠栓剂和经直肠灌肠剂)、非经肠途径(注射或输注，包括动脉内、心内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、经皮、经粘膜、舌下、经颊及局部(包括上表皮、真皮、灌肠、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)投予来递送，但大多数合适的途径可取决于例如接受者的病状及病症。仅举例来说，本文所描述的化合物可以通过例如在手术期间局部输注、局部施用(例如乳霜或软膏)、注射、导管或植入而局部投予至需要治疗的区域。投予亦可通过在病变组织或器官的部位直接注射进行。

[0373] 在一些实施例中，适合用于经口投予的药物组合物可呈离散单位的形式，例如各自含有预先确定的量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂；呈粉末或颗粒的形式；呈水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液的形式；或呈水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂的形式。在一些实施例中，活性成分以大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0374] 可以口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合胶囊，以及由明胶和塑化剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软的密封胶囊。可以通过任选地与一种或多种附属成分一起压缩或模制来制得片剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压制呈自由流动形式的活性成分，如粉末或粒剂(任选地与粘结剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合)而制备。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制造模制片剂。在一些实施例中，片剂可以经涂布或评估且可以经调配以提供其中的活性成分的缓慢或控制释放。用于经口投予的所有调配物都应该是适合此类投予的剂量。所述推入配合胶囊可以含有活性成分，所述活性成分与如乳糖的填充剂、如淀粉的粘合剂和/或如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮于适当的液体中，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。在一些实施例中，添加稳定剂。为糖衣丸芯提供合适的包衣。出于此目的，可以使用浓缩的糖溶液，其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以便于识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0375] 在一些实施例中，药物组合物可以调配用于通过注射，例如通过快速注射或连续输注进行非经肠投予。注射用调配物可以单位剂型存在，例如在安瓿或在多剂量容器中，并添加有防腐剂。组合物可以采用以下形式：在油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液、或乳剂，并且可以含有调配剂，如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。组合物可以单剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)呈现，并且可以粉末形式存储或存储在冷冻干燥(冻干)条件下，仅需要在使用前立即添加无菌液体载体，例如生理盐水或无菌无热原溶液。即用型注射溶液和悬浮液可以由先前所描述的种类的无菌粉剂、粒剂和片剂来制备。

[0376] 适用于非经肠投予的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液或输注溶液，所述溶液可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和呈现与预期接受者的血液等张的调配物的溶质；以及水性和非水性无菌悬浮液，所述悬浮液可以包括悬浮剂和增

稠剂。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油，如芝麻油；或合成脂肪酸酯，如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂质体。含水注射悬浮液可以含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂，以允许制备高度浓缩的溶液。

[0377] 应理解，除了上文特别所提及的成分之外本文所描述的化合物和组合物可包括所属领域中习知的考虑到所讨论的调配物类型的其它试剂，例如适用于经口投予的那些试剂可以包括调味剂。

[0378] 治疗方法

[0379] 本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体适用于调节大麻素受体。在一些实施例中，通过所述化合物及方法调节的大麻素受体为大麻素2受体($CB_2R$)。

[0380] 本文提供适用于治疗与$CB_2R$活性相关或将受益于调节$CB_2R$活性的一种或多种疾病或病症的$CB_2R$调节剂。

[0381] 在一些实施例中，本文所描述治疗疾病或病症的方法，其中所述疾病或病症为癌症、过度增生性病症、自体免疫性病症或发炎性病症。

[0382] 在一些实施例中，本文提供一种调节哺乳动物中大麻素2受体($CB_2R$)的活性的方法，其包含向所述哺乳动物投予本文所描述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0383] 在一些实施例中，本文提供一种治疗哺乳动物中由大麻素2受体($CB_2R$)介导的疾病或病症的方法，其包含向所述哺乳动物投予本文所描述的化合物，或其任何药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0384] 在一些实施例中，本文提供一种治疗哺乳动物的癌症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投予选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂。在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)拮抗剂。在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为选择性大麻素2受体($CB_2R$)反向促效剂。

[0385] 在一些实施例中，选择性大麻素2受体($CB_2R$)调节剂为本文所描述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0386] 在一些实施例中，本文提供一种治疗哺乳动物中癌症的方法，所述方法包含向哺乳动物投予$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂。在一些实施例中，$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂为本文所描述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0387] 在一些实施例中，$CB_2R$拮抗剂或$CB_2R$反向促效剂为5-(4-氯-3-甲基苯基)-1-[(4-甲基苯基)甲基]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(SR144528)、[6-碘-2-甲基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吲哚-3-基](4-甲氧基苯基)-甲酮(AM630)或N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1,2-二氢-7-甲氧基-2-氧代-8-(戊氧基)-3-喹啉甲酰胺(JTE 907)，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0388] 在前述实施例中的一些或任一者中，癌症为实体肿瘤。

[0389] 在前述实施例中的一些或任一者中，癌症是膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、子宫内膜癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、子宫癌、血液及淋巴癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌、甲状腺癌或皮肤癌。

[0390] 在前述实施例的一些或中任一者中，癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠癌或肺癌。

[0391] 在前述实施例中的一些或任一者中，癌症是肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

[0392] 在前述实施例中的一些或任一者中，所述方法包含向哺乳动物投予至少一种额外疗法。

[0393] 在前述实施例中的一些或任一者中，所述方法包含向哺乳动物投予至少一种免疫检查点抑制剂。在前述实施例中的一些或任一者中，免疫检查点抑制剂为抗PD-1剂或抗PD-L1剂。在前述实施例中的一些或任一者中，抗PD-1剂或抗PD-L1剂为纳武单抗、派立珠单抗(pembrolizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、拉博立珠单抗(labrolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)或阿特珠单抗(atezolizumab)。

[0394] 在一些实施例中，哺乳动物为人类。

[0395] 抗PD-1/抗PD-L1剂

[0396] 在一些实施例中，本文所描述的化合物(即，$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂)或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂组合投予。免疫检查点抑制剂包括(但不限于)程序性细胞死亡蛋白1的抗PD-1、抗PD-L1或抗配体2(PD-L2)剂/抑制剂。在一些实施例中，免疫检查点抑制剂包括(但不限于)程序性细胞死亡蛋白1的抗PD-1、抗PD-L1或抗配体2(PD-L2)抗体。

[0397] 如本文中所使用，“PD-1”或“PD1”是指程序性死亡1(PD-1)受体。其它名称包括程序性细胞死亡蛋白1及CD279(分化簇279)。PD-1具有两个配体：PD-L1和PD-L2。在一些实施例中，靶向PD-1会恢复肿瘤微环境中的免疫功能。

[0398] 如本文中所使用，“PD-L1”或“PDL1”是指程序性死亡配体1(PD-L1)。

[0399] 如本文中所使用“PD-L2”或“PDL2”是指程序性死亡配体2(PD-L2)。

[0400] 在一些实施例中，抗PD-1或抗PDL-1剂为抗体、肽、小分子或核酸。

[0401] 在一些实施例中，本文所描述的化合物(即，$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂)或其药学上可接受的盐与抗PD-1或抗PD-L1剂组合投予。在一些实施例中，抗PD-1剂为抗PD-1抗体。在一些实施例中，抗PD-L1剂为抗PD-L1抗体。

[0402] 在一些实施例中，与本文所描述的化合物(即，$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂)或其药学上可接受的盐组合使用的抗PD-L剂为纳武单抗、派立珠单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、匹地利珠单抗、阿维鲁单抗、TSR-042、PDR-001、替雷利珠单抗(tislelizumab)(BGB-A317)、西米普利单抗(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)(HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514(MEDI-0680)、AGEN-2034、CSIOOI、Sym-021、SHR-1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、杰诺单抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、STI-1110、mDX-400、斯帕丽珠单抗(Spartalizumab)(PDR001)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)(SHR1210)、信迪利单抗(Sintilimab)(IBI308)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、特瑞普利单抗(Toripalimab)(JS 001)、多塔利单抗(Dostarlimab)(TSR-042、WBP-285)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224或AMP-514(MEDI0680)。

[0403] 在一些实施例中，抗PD-1剂为抗PD-1抗体。

[0404] “抗PD-1抗体”是指针对程序性死亡蛋白1(PD1)的抗体。在一些实施例中，抗PD-1

抗体结合PD-1的表位，其阻断PD-1与其假定配体中的任一者或多者的结合。在一些实施例中，抗PD1抗体结合PD-1蛋白的表位，其阻断PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。

[0405] 示范性抗PD-1抗体包括(但不限于)：纳武单抗/MDX-1106/BMS-9300/ONO1152，一种完全人类lgG4抗PD-1单克隆抗体；匹地利珠单抗(MDV9300/CT-011)，一种人源化lgG1单克隆抗体；派立珠单抗(MK-3475/派立珠单抗/派姆单抗(lambrolizumab))，一种人源化单克隆IgG4抗体；德瓦鲁单抗(MEDI-4736)及阿特珠单抗。

[0406] 在一些实施例中，抗PD-1抗体为纳武单抗(OPDIVO®，百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb))、派立珠单抗(KEYTRUDA®，默克公司(Merck))、西米普利单抗(Libtayo)、拉博立珠单抗(默克公司)或BGB-A317。

[0407] 在一些实施例中，抗PD1抗体为美国专利第7,029,674号、第7,488,802号、第7,521,051号、第8,008,449号、第8,354,509号、第8,617,546号、第8,709,417号或第WO2014/179664号中阐述的抗体。

[0408] 如本文中所使用的术语“抗体(antibody/antibodies)”包括全部类型的免疫球蛋白，包括IgG、IgM、IgA、IgD和IgE，或其片段，其可适合于本文中公开的医疗用途。抗体可为单克隆或多克隆，且可具有任何物种来源，包括例如小鼠、大鼠、兔、马或人类。保持与由本公开中使用的抗体结合的蛋白质或表位(例如PD-L1或PD-1)特异性结合的抗体片段包括于术语“抗体”的范畴内。抗体可为嵌合或人源化，尤其在其用于治疗剂目的时。可以使用各种方法获得或制备的抗体及抗体片段。

[0409] 在一些实施例中，与本文所描述的化合物(即，$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂)或其药学上可接受的盐组合使用的抗PD-1剂为阿特珠单抗、阿维鲁单抗、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦鲁单抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072、BMS-936559、KN035、CK-301(检查点治疗剂)、AUNP12、CA-170(Aurigene/Curis)、MEDI4736、MSB0010718C、MDX 1105-01及BMS-986189。

[0410] 在一些实施例中，抗PD-L1剂为抗PD-L1抗体。

[0411] “抗PD-L1抗体”是指针对程序性死亡蛋白1(PD-L1)的抗体。

[0412] 与本文中所描述的化合物(即$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂)或其药学上可接受的盐组合使用的抗PD-L1抗体包括：阿维鲁单抗；BMS-936559，一种完全人类IgG4抗体；阿特珠单抗(MPDL3280A/RG-7446)，一种人单克隆抗体人类单克隆抗体；MEDI4736；MSB0010718C和MDX 1105-01。

[0413] 在一些实施例中，抗PD-L1抗体为阿维鲁单抗(Bavencio®，默克集团(Merck KGA)/辉瑞(Pfizer))、德瓦鲁单抗(阿斯利康公司(AstraZeneca))及阿特珠单抗(TECENTRIQ®，罗氏(Roche))。

[0414] 另一示范性抗体包括(但不限于)美国专利第8,217,149号、第8,383,796号、第8,552,154号及第8,617,546号中阐述的抗体。

[0415] 肽抗PD-1/PD-L1剂包括AUNP12(Aurigene和Laboratoires Pierre Fabre的29-聚体肽)、CA-170(Aurigene/Curis)、BMS-986189(BMS的大环肽)。

[0416] 小分子抗PD-1/PD-L1剂包括WO/2020/086556、WO/2020/014643、WO/2019/204609、WO/2019/160882、WO/2018/195321、WO2018026971、US20180044329、US20180044305、US20180044304、US20180044303、US20180044350、US20180057455、US20180057486、

US20180045142、WO20180044963、WO2018044783、WO2018009505、WO20180044329、WO2017066227、WO2017087777、US20170145025、WO2017079669、WO2017070089、US2017107216、WO2017222976、US20170262253、WO2017205464、US20170320875、WO2017192961、WO2017112730、US20170174679、WO2017106634、WO2017202744、WO2017202275、WO2017202273、WO2017202274、WO2017202276、WO2017180769、WO2017118762、WO2016041511、WO2016039749、WO2016142835、WO2016142852、WO2016142886、WO2016142894和WO2016142833中所描述的那些。在一些实施例中，小分子抗PD-1/PD-L1剂为GS-4224。在一些实施例中，以约400mg至约1000mg投予GS-4224。

[0417] 给药和治疗方案

[0418] 在一个实施例中，本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗哺乳动物中将受益于抑制或减少$CB_2R$活性的疾病或病状的药剂。治疗需要此类治疗的哺乳动物中本文所描述的疾病或病状中的任一者的方法涉及向所述哺乳动物投予治疗有效量的包括至少一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂合物的药物组合物。

[0419] 在某些实施例中，投予含有本文所描述的一种或多种化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗应用中，以足以治愈或至少部分遏止疾病或病状的症状中的至少一者的量向已经患有所述疾病或病状的哺乳动物投予组合物。对于此用途的有效的量取决于疾病或病状的严重度和病程、先前疗法、哺乳动物的健康状态、体重及对药物的反应，以及医疗保健从业者的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定。

[0420] 在防治性应用中，向易患特定疾病、病症或病状或另外处于其风险下的哺乳动物投予含有本文所描述的化合物的组合物。此类量被定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中，精确量还取决于哺乳动物的健康状态、体重等。当用于哺乳动物时，此用途的有效量将取决于疾病、病症或病状的严重度和病程、先前疗法、哺乳动物的健康状态及对药物的反应，以及医疗保健专业人员的判断。在一个方面，防治性治疗包括向先前经历所治疗的疾病的至少一种症状并且当前在缓解中的哺乳动物投予包含本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，以便预防疾病或病状的症状的复发。

[0421] 在哺乳动物的病状并未改善的某些实施例中，在医疗保健专业人员判断之后，长期投予化合物，也就是说，持续延长的时间段，包括在哺乳动物的生命的整个持续时间内投予化合物，以便改善或以其它方式控制或限制哺乳动物的疾病或病状的症状。

[0422] 在其中哺乳动物的状态确实改善的某些实施例中，所投予的药物的剂量暂时减少或暂时暂停某一时间长度(即“停药期”)。在具体实施例中，停药期的长度在2天与1年之间，包括仅举例来说，2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或大于28天。停药期期间的剂量减少仅举例来说为10％至100％，包括仅举例来说，10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％和100％。

[0423] 一旦患者的病状出现改善，如果必要，投予维持剂量。随后，在具体实施例中，投予的剂量或频率或这两者随症状而减少到维持改善的疾病、病症或病状的水平。然而，在某些实施例中，在症状出现任何复发时，哺乳动物需要长期基础上的间歇性治疗。

[0424] 给定药剂的对应于此类量的量视例如特定化合物、疾病病状和其严重程度、需要

治疗的个体或宿主的身份(例如体重、性别)的因素而变化,但仍根据周围情况的特定情形来确定,所述情况包括例如所投予的特定药剂、投予途径、所治疗的病状和所治疗的个体或宿主。

[0425] 然而,一般来说,用于成年人类治疗的剂量通常在每天0.01mg至5000mg的范围内。在一个方面,用于成年人类治疗的剂量为每天约1mg至约1000mg。在一个实施例中,所需剂量宜以单次剂量或以同时或以适当间隔投予的分次剂量(例如每天两次、三次、四次或更多次亚剂量)呈现。

[0426] 在一个实施例中,适合于本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的日剂量为约0.01mg/kg至约50mg/kg体重。在一些实施例中,基于关于个别治疗方案的变量数目,剂型中活性物的日剂量或量低于或高于本文所指示的范围。在各种实施例中,日剂量和单位剂量视多种变量而改变,所述变量包括但不限于所使用的化合物的活性、待治疗的疾病或病状、投予模式、个别个体的要求、所治疗的疾病或病状的严重程度以及从业者的判断。

[0427] 此类治疗方案的毒性和治疗功效通过细胞培养物或实验动物中的标准制药程序确定,包括但不限于$LD_{50}$和$ED_{50}$的测定。毒性与治疗作用之间的剂量比为治疗指数并且其可以表示为$LD_{50}$与$ED_{50}$之间的比率。在某些实施例中,从细胞培养分析和动物研究获得的数据用于调配供哺乳动物(包括人类)使用的治疗有效日剂量范围和/或治疗有效单位剂量。在一些实施例中,本文所描述的化合物的日剂量在循环浓度的范围内,所述循环浓度包括具有最小毒性的$ED_{50}$。在某些实施例中,日剂量范围和/或单位剂量取决于所采用的剂型和所利用的投予途径而在此范围内变化。

[0428] 在前述方面中的任一项中为其它实施例,其中有效量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身性投予至哺乳动物;和/或(b)经口投予至哺乳动物;和/或(c)静脉内投予至哺乳动物;和/或(d)通过注射投予至哺乳动物;和/或(e)局部投予至哺乳动物;和/或(f)非全身性或局部投予至哺乳动物。

[0429] 在前述方面中的任一项中为包含单次投予有效量的化合物的其它实施例,包括其它实施例,其中(i)化合物一天投予一次;或(ii)化合物在一天内多次,例如每天两次、三次、四次或更多次投予至哺乳动物。

[0430] 在前述方面中的任一项中为包含多次投予有效量的化合物的其它实施例,包括其它实施例,其中(i)化合物连续或间歇地投予:如以单一剂量;(ii)多次投予之间的时间为每6小时;(iii)化合物每8小时投予至哺乳动物;(iv)化合物每12小时投予至哺乳动物;(v)化合物每24小时投予至哺乳动物。在其它或替代实施例中,所述方法包含停药期,其中化合物的投予暂时暂停或所投予的化合物的剂量暂时减少;在停药期结束时,恢复化合物的剂量。在一个实施例中,停药期的长度从2天到1年不等。

[0431] 在某些情况下,适合于投予本文所描述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种其它治疗剂。在某些实施例中,药物组合物进一步包含一种或多种抗癌剂。

[0432] 在一个实施例中,本文所描述的化合物中的一种的治疗有效性通过投予佐剂来增强(即,佐剂自身具有极小治疗益处,但与另一治疗剂组合,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施例中,患者经历的益处通过投予本文所描述的化合物中的一者以及也具有治疗益处的另一药剂(其还包括治疗方案)而增加。

[0433] 在一个具体实施例中，本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共同投予，其中本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐和第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病状的不同方面，由此提供比单独投予任一治疗剂更大的总体益处。

[0434] 在任何情况下，不管所治疗的疾病、病症或病状，患者所经历的总体益处仅为两种治疗剂的累加，或患者经历协同益处。

[0435] 在某些实施例中，当本文中公开的化合物与一种或多种额外药剂(例如额外治疗有效药物、佐剂等)组合给予时，本文中公开的化合物的不同治疗有效剂量将用于调配药物组合物和/或治疗方案中。组合治疗方案中使用的药物和其它药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性剂本身所阐述的那些类似的方式来确定。此外，本文所描述的预防/治疗的方法涵盖使用节拍式给药，即，提供更频繁、更低的剂量以使毒性副作用降到最低。在一些实施例中，组合治疗方案涵盖以下治疗方案：其中本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的投予在用本文所描述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始，且持续直至用所述第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗终止之后的任何时间。其还包括以下治疗：其中本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐和组合使用的第二药剂在治疗时段期间同时或在不同时间和/或以减小或增加的时间间隔投予。组合治疗进一步包括在各种时间开始和停止以帮助患者的临床管理的周期性治疗。

[0436] 应理解，根据多种因素(例如个体患有的疾病或病症；个体的年龄、体重、性别、饮食和医疗病况)修改治疗、预防或改善寻求缓解的疾病的给药方案。因此，在一些情况下，实际上采用的给药方案不同，并且在一些实施例中，偏离本文所阐述的给药方案。

[0437] 对于本文所描述的组合疗法来说，根据所用的联合用药的类型、所用的特定药物、所治疗的疾病或病状等改变共投予的化合物的剂量。在额外实施例中，当与一种或多种其它治疗剂共投予时，本文所提供的化合物与一种或多种其它治疗剂同时投予，或依序投予。

[0438] 在组合疗法中，以任何次序或甚至同时投予多种治疗剂(其中的一者为本文所述的化合物中的一者)。如果同时投予，那么多种治疗剂仅举例来说以单一、统一形式或以多种形式(例如，以单一丸剂或以两种独立丸剂形式)提供。

[0439] 本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐以及组合疗法在疾病或病状发生之前、期间或之后投予，且投予含有化合物的组合物的时序变化。因此，在一个实施例中，本文所描述的化合物用作预防剂，并且向具有患上病状或疾病的倾向的个体连续投予，以便预防疾病或病状的发生。在另一实施例中，在症状发作期间或在症状发作之后尽快地向个体投予化合物和组合物。在特定实施例中，在检测到或疑似疾病或病状发作之后在可行的情况下尽快投予本文所描述的化合物，且持续治疗所述疾病所需的时长。在一些实施例中，治疗所需的时长变化，并且调节治疗时长以符合每个个体的特定需要。举例来说，在具体实施例中，投予本文所描述的化合物或含有所述化合物的调配物持续至少2周、约1个月至约5年。

[0440] 在一些实施例中，本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐与化学疗法、辐射疗法、单克隆抗体或其组合组合给予。

[0441] 化学疗法包括使用抗癌剂。

[0442] 除了上文所描述的$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂之外，本文所描述的组合疗法涵盖以下$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂以用于用于治疗癌症：5-(4-氯-3-甲基苯基)-1-[(4-甲基苯

基)甲基]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(SR144528)、[6-碘-2-甲基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吲哚-3-基](4-甲氧基苯基)-甲酮(AM630)或N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1,2-二氢-7-甲氧基-2-氧代-8-(戊氧基)-3-喹啉甲酰胺(JTE 907)或V.Lucchesi等人,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》2014,57,8777-8791中描述的$CB_2R$拮抗剂或反向促效剂中的任一者。

[0443] 缩写

[0444]

| | |
|---|---|
| CAN | 乙腈 |
| $CDCl_3$ | 氘化氯仿 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DMSO | 二甲基亚砜 |
| DMF | 二甲基甲酰胺 |
| DMA | 二甲基乙酰胺 |
| DIEA | 二异丙基乙胺 |
| EA 或 EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| h | 小时 |
| HATU | 3-氧化六氟磷酸 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 |
| MeOH | 甲醇 |
| NaOMe | 甲醇钠 |
| PE | 石油醚 |
| $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ | [1,1′-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物 |
| $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ | 双(三苯基膦)二氯化钯 |
| $Pd(PPh_3)_4$ | 四(三苯基膦)-钯(0) |
| RT | 保留时间 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氢呋喃 |
| TLC | 薄层色谱法 |
| T3P | 丙烷膦酸酐, |

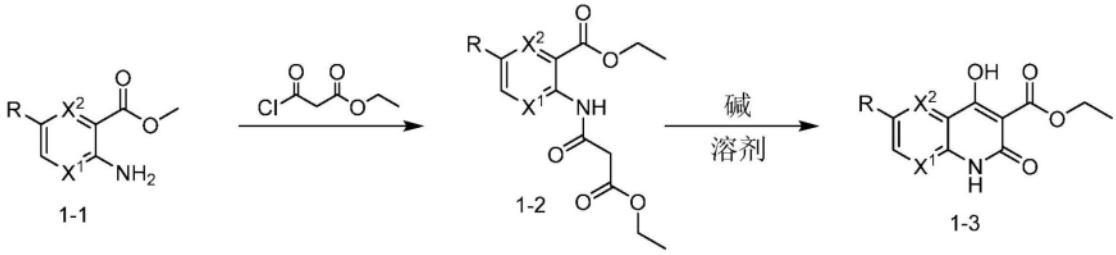
[0445] 一般合成方法

[0446] 如以下方案中所描述来制备式(I)和/或(X)的化合物。

[0447] 方案1展示用于制备式(I)和/或式(X)的化合物的实施例。

[0448] 方案1

[0449]



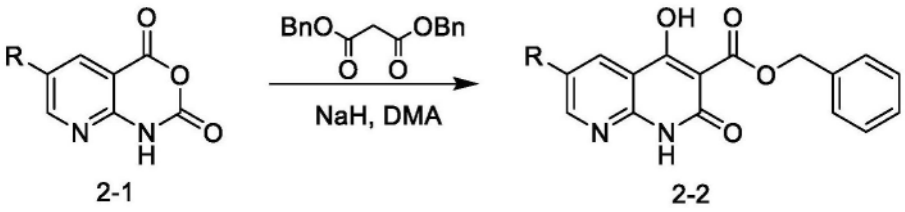

1-1 1-2 1-3

[0450] 以化合物1-1为起始材料,其中$X^1$和$X^2$如本文所定义,且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基,或任何其它合适的脱离基,与3-氯-3-氧代丙酸乙酯反应得到化合物1-2,其可在存在碱和质子溶剂的情况下环化以得到化合物1-3,其可转化成式(I)和/或式(X)的化合物。用

于环化的合适碱的实例包括甲醇钠、乙醇钠等。合适的溶剂包括甲醇、乙醇等。

[0451] 方案2展示用于制备式(I)和/或式(X)的化合物的另一实施例。

[0452] 方案2

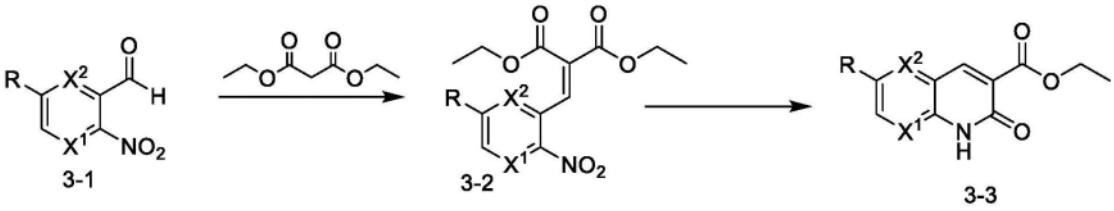
[0453] 


2-1 2-2

[0454] 以化合物2-1为起始材料，其中R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，与丙二酸二苯甲酯反应得到化合物2-2，其可转化成式(I)和/或和/或(X)的化合物。

[0455] 方案3展示用于制备式(X)的化合物的实施例。

[0456] 方案3

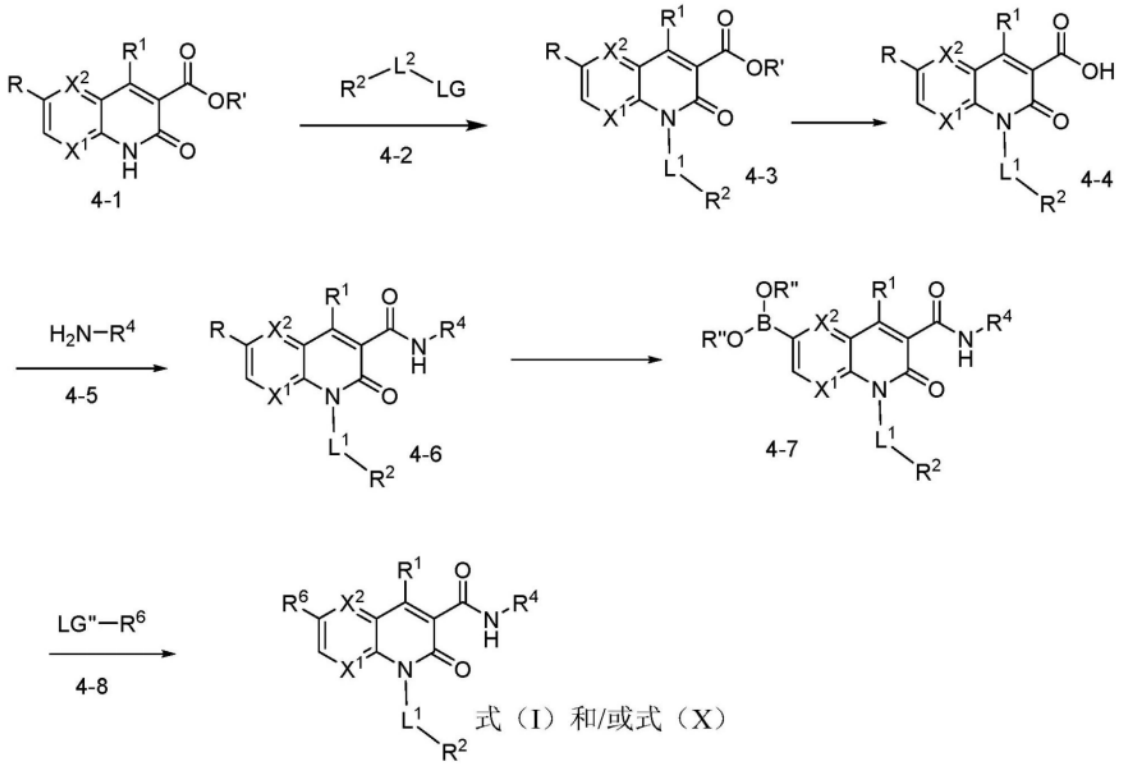
[0457] 


3-1 3-2 3-3

[0458] 以化合物3-1为起始材料，其中$X^1$和$X^2$如本文所定义，且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，与丙二酸二乙酯在存在碱(例如，哌啶)的情况下反应得到化合物3-2，其可在存在金属(例如，Fe)和酸(例如，乙酸)的情况下环化以得到化合物3-3，其可转化成式(X)的化合物。

[0459] 方案4展示一实施例，其中$R^1$为H或OH，且上文展示的化合物1-3和/或2-3和/或3-3(统称为化合物4-1)可转化成式(I)和/或式(X)的化合物。

[0460] 方案4

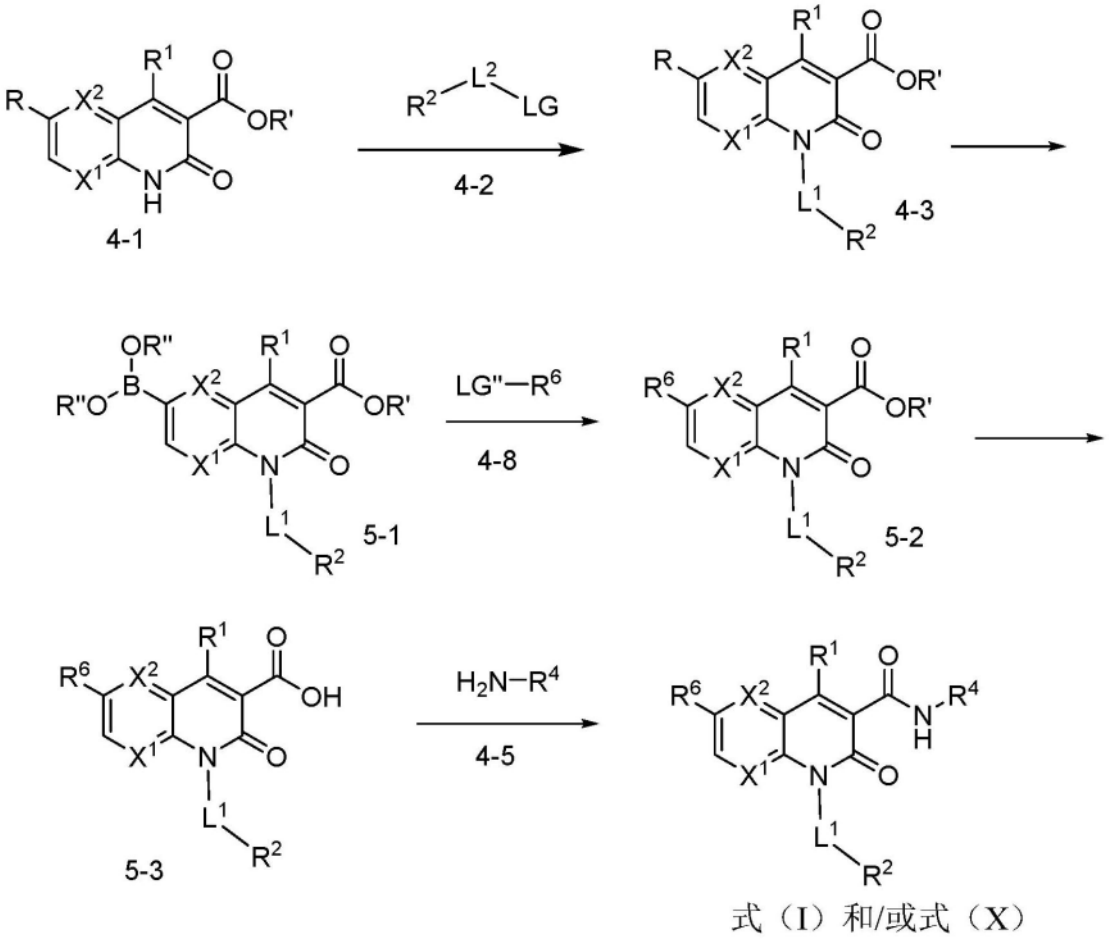
[0461] 


[0462] 以统称为化合物4-1的化合物1-3或2-3或3-3为起始材料，其中$X^1$和$X^2$如本文所定义且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，且R'为$C_1$-$C_3$烷基或苯甲基，化合物4-1与化合物4-2的反应得到化合物4-3。任何合适的碱可用于此反应(例如，$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$)。化合物4-2中的$R^2$如本文所定义且LG可以是任何合适的脱离基(例如，卤基)。化合物4-3中的酯水解以得到化合物4-4。化合物4-4与化合物4-5在任何合适的酰胺偶合条件(例如，HATU、EDCI)下的偶合得到化合物4-6。化合物4-5中的$R^4$如本文所定义。使用任何合适的硼化剂将化合物4-6转化成化合物4-7。化合物4-7中的每个R"独立地为H、$C_1$-$C_3$烷基或苯基，或两个R"与其连接的原子形成二氧杂硼戊烷环。化合物4-7与合适的化合物4-8偶合得到式(I)或式(X)的化合物。在化合物4-8中，$R^6$如本文所定义且LG"为任何合适的脱离基(例如，卤基)。化合物4-7与4-8之间的偶合反应可由任何合适的钯催化剂或所属领域的技术人员已知的任何其它类似的有机金属偶合方法介导。

[0463] 方案5展示一实施例，其中$R^1$为H或OH，且上文展示的化合物1-3和/或2-3和/或3-3(统称为化合物4-1)可转化成式(I)和/或式(X)的化合物。

[0464] 方案5

[0465]

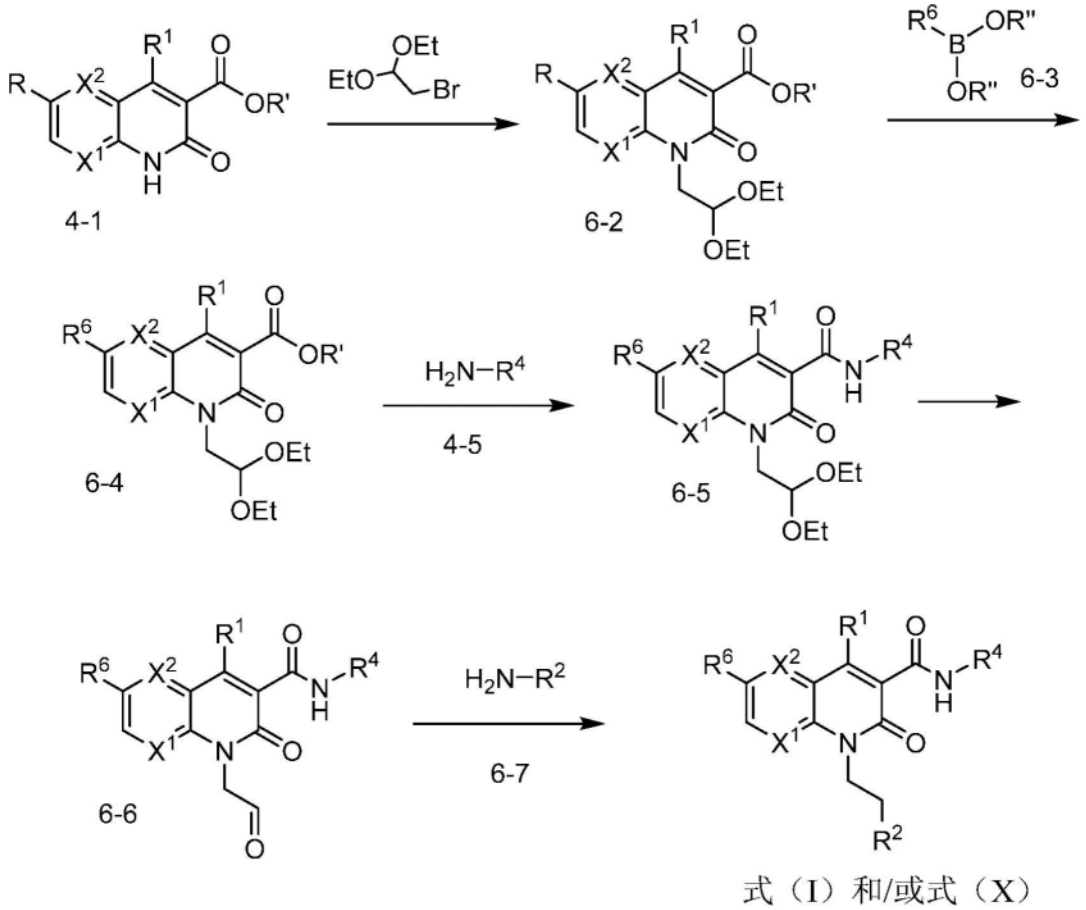



[0466] 以统称为化合物4-1的化合物1-3或2-3或3-3为起始材料，其中$X^1$和$X^2$如本文所定义且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，且R'为$C_1$-$C_3$烷基或苯甲基，化合物4-1与化合物4-2的反应得到化合物4-3。任何合适的碱可用于此反应(例如，$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$)。化合物4-2中的$R^2$如本文所定义且LG可以是任何合适的脱离基(例如，卤基)。使用任何合适的硼化剂将化合物4-3转化成化合物5-1。化合物5-1中的每个R"独立地为H、$C_1$-$C_3$烷基或苯基，或两个R"与其连接的原子形成二氧杂硼戊烷环。化合物5-1与合适的化合物4-8偶合得到化合物5-2。化合物5-1与4-8之间的偶合反应可由任何合适的钯催化剂或所属领域的技术人员已知的任何其它类似的有机金属偶合方法介导。在化合物4-8中，$R^6$如本文所定义且LG"为任何合适的脱离基(例如，卤基)。化合物5-2中的酯水解得到化合物5-3。化合物5-3与化合物4-5在任何合适的酰胺偶合条件(例如，HATU、EDCI)下偶合得到式(I)和/或式(X)的化合物。

[0467] 方案6展示一实施例，其中$R^1$为H或OH，且上文展示的化合物1-3和/或2-3和/或3-3(统称为化合物4-1)可转化成式(I)和/或式(X)的化合物。

[0468] 方案6

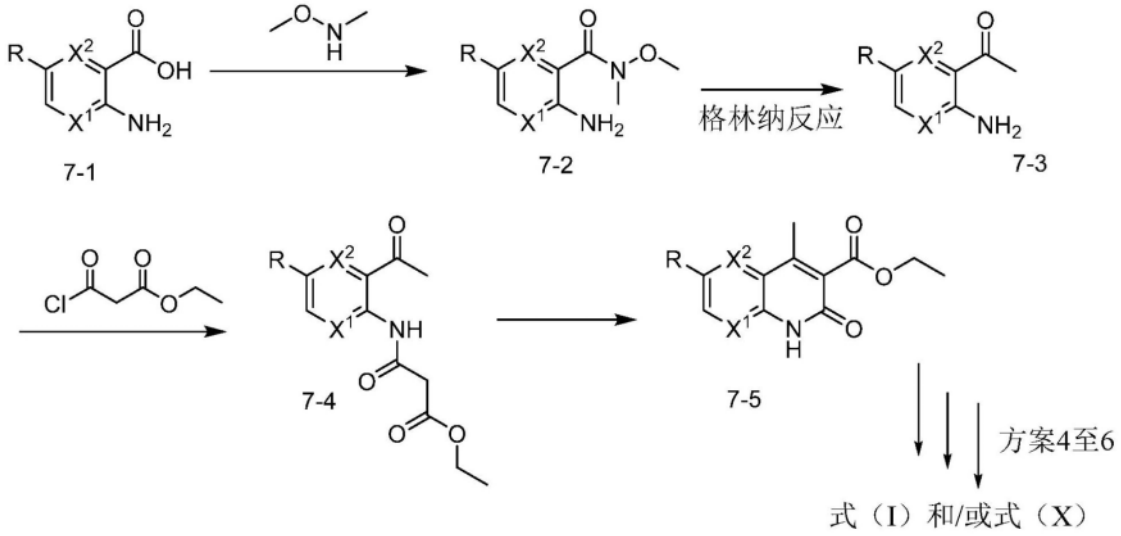
[0469]




[0470] 以统称为化合物4-1的化合物1-3或2-3或3-3为起始材料，其中$X^1$和$X^2$如本文所定义且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，且R'为$C_1$-$C_3$烷基或苯甲基，与2-溴-1,1-二乙氧基乙烷反应得到化合物6-2。化合物6-2与硼酸酯6-3偶合得到化合物6-4。在化合物6-3中，$R^6$如本文所定义。在化合物6-3中，每个R"独立地为H、$C_1$-$C_3$烷基或苯基，或两个R"与其连接的原子形成二氧杂硼戊烷环。化合物6-2与6-3之间的偶合反应可由任何合适的钯催化剂或所属领域的技术人员已知的任何其它类似的有机金属偶合方法介导。化合物6-4经由与化合物4-5反应转化成酰胺6-5，其中$R^4$如本文所定义。化合物6-5中的缩酮在酸性条件(例如，HCl)下水解得到醛6-6，其与化合物6-7胺化得到式(I)和/或(X)的化合物。化合物6-7中的$R^2$如本文所定义。

[0471] 方案7展示用于制备式(I)和/或(X)的化合物的实施例，其中$R^1$为烷基。

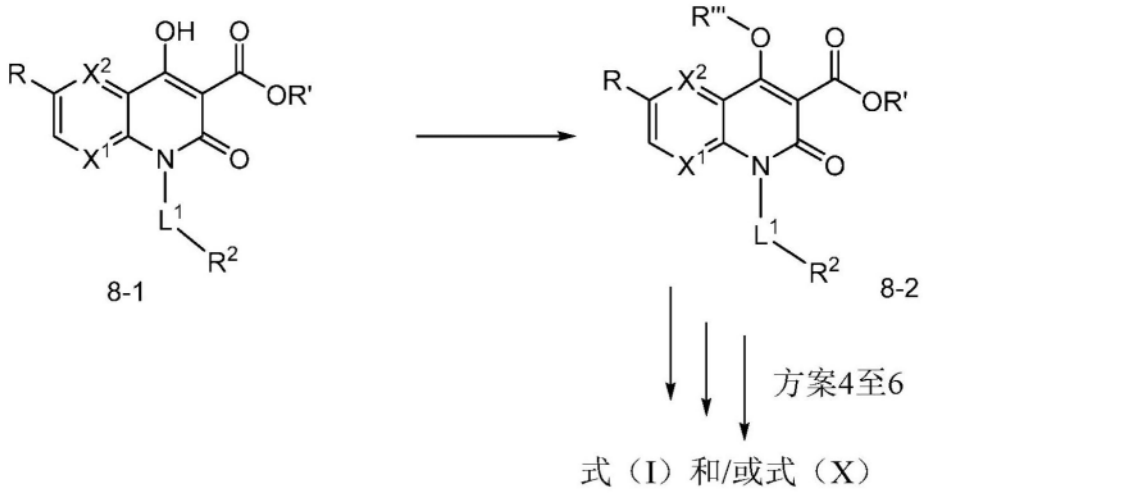
[0472] 方案7

[0473] 


[0474] 以化合物7-1为起始材料，其中$X^1$和$X^2$如本文所定义且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，转化成为韦瑞伯酰胺(Weinreb amide)以提供化合物7-2。与合适的格林纳试剂(Grignard reagent)反应得到化合物7-3，其通过与3-氯-3-氧代丙酸乙酯反应转化成化合物7-4。化合物7-4在存在碱的情况下环化以得到化合物7-5，其可使用方案4至6中所描述的方法转化成式(I)和/或(X)的化合物。

[0475] 方案8展示用于制备式(I)和/或(X)的化合物的实施例，其中$R^1$为烷氧基。

[0476] 方案8

[0477] 


[0478] 化合物8-1(其中$X^1$和$X^2$如本文所定义且R可为H、卤基或三氟甲磺酸酯基，或任何其它合适的脱离基，且R'为$C_1$-$C_3$烷基或苯甲基)与烷化剂反应以得到化合物8-2，其中R"'为$C_1$-$C_6$烷基，其可使用方案4至6中所描述的方法转化成式(I)和/或(X)的化合物。举例来说，化合物8-1与DMSO的反应得到R"'甲基，化合物8-1与碘丙烷的反应得到R"'异丙基。

[0479] 上文所描述的步骤的任何组合可用于制备本文所描述的化合物中，包括实例部分中描述的任何程序。

[0480] 本公开的化合物可以使用例如以下通用方法和程序来由可容易获得的起始材料制备。应该理解，除非另外说明，否则在给出典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时，也可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可能随使用的具体反应物或溶剂而变化，但这类条件可以由所属领域的技术人员通过例行优化程序来确

定。

[0481] 另外,对于所属领域的技术人员显而易见的是,常规保护基对于防止某些官能团进行非所期望的反应可能是必需的。用于各种官能基的合适保护基以及用于保护和去保护特定特定官能基的合适条件在所属领域中是众所周知的。举例来说,许多保护基描述在T.W.Greene和G.M.Wuts(1999),《有机合成中的保护基(Protecting Groups in Organic Synthesis)》,第3版,纽约威利(Wiley,New York)和其中引用的参考文献中。

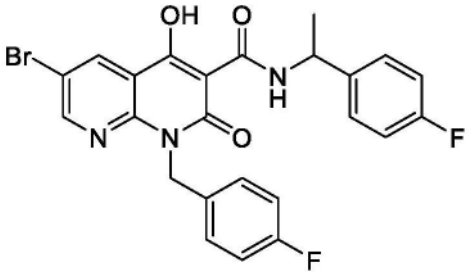
[0482] 此外,本公开的化合物可含有一个或多个手性中心。因此,必要时,此类化合物可制备或分离为纯立体异构体,即个别对映异构体或非对映异构体或富含立体异构体的混合物。除非另外指示,否则所有此类立体异构体(和富含立体异构体的混合物)包括于本公开的范围内。可使用例如光学活性起始材料或所属领域中众所周知的立体选择性试剂制备纯立体异构体(或富含立体异构体的混合物)。或者,此类化合物的外消旋混合物可使用例如手性柱色谱、手性拆分剂等来分离。

[0483] 用于以下反应的起始材料通常为已知的化合物或可以通过已知程序或其明显修改制备。例如,许多起始材料可以从商品供应商例如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(美国威斯康星州密尔沃基(Milwaukee,Wisconsin,USA))、巴亨(Bachem)(美国加利福尼亚州托兰斯(Torrance,California,USA))、Emka-Chemie或Sigma(美国密苏里州圣路易斯(St.Louis,Missouri,USA))。其它化合物可以通过如下标准参考文本中描述的程序或其明显变型制备:《费舍尔和用于有机合成的费舍尔试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,第1-15卷(约翰威立国际出版公司(John Wiley,and Sons),1991)、《罗德氏碳化合物化学(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)》,第1-5卷以及增刊(Supplementals)(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers),1989)、《有机反应(organic Reactions)》,第1-40卷(约翰威立国际出版公司,1991)、《马奇的高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》(约翰威立国际出版公司,第5版,2001)以及《拉罗克的综合有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)》(VCH出版社公司(VCH Publishers Inc.),1989)。

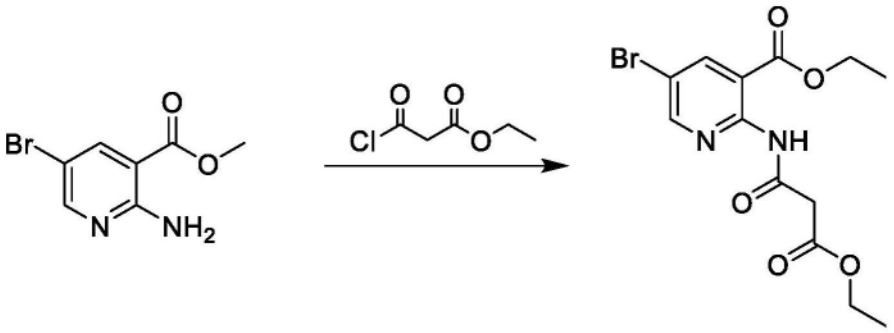
[0484] 实例

[0485] 提供以下实例仅用于说明的目的并且不旨在限制本文所提供的权利要求的范围。除非另外说明,否则所有起始材料是可商购的。

[0486] 实例1-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物1)的合成

[0487] 


[0488] 步骤1:5-溴-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺)烟酸乙酯的制备

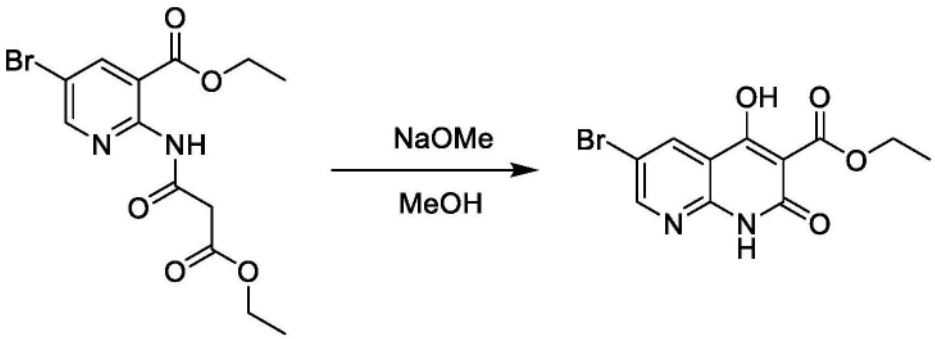
[0489] 

[0490] 在0℃向2-氨基-5-溴-吡啶-3-甲酸甲酯(0.5g,2.16mmol,1当量)于DCM(10mL)中的溶液中添加3-氯-3-氧代-丙酸乙酯(390.99mg,2.60mmol,325.82μL 1.2当量)于DCM(10mL)中的溶液。将混合物在20℃搅拌2小时。TLC显示起始材料的完全消耗及新斑点的形成。将混合物倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。合并的有机相用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。

[0491] 残余物通过快速硅胶色谱法(PE/EA=50:1至5:1)纯化,产生呈白色固体状的5-溴-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺)烟酸乙酯(1g,2.90mmol)。

[0492] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=11.01(br s,1H),8.56(d,J=2.5Hz,1H),8.43(d,J=2.5Hz,1H),4.31-4.20(m,4H),3.79(s,2H),1.32(t,J=7.3Hz,3H),1.29-1.26(m,3H)。

[0493] 步骤2:6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

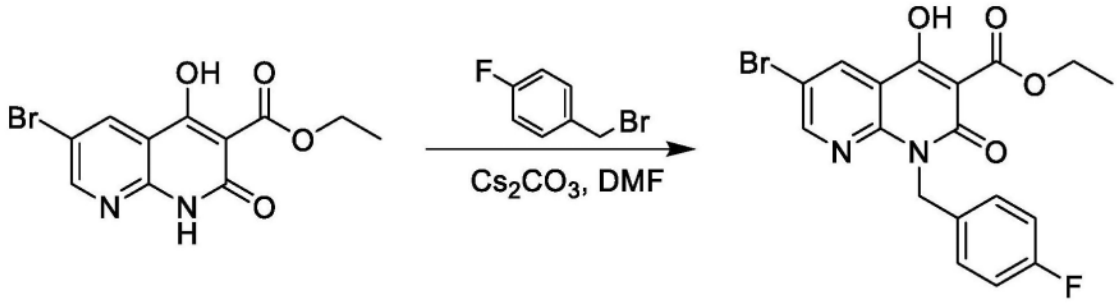
[0494] 

[0495] 在20℃向5-溴-2-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(0.5g,1.45mmol,1当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加NaOMe(469.57mg,8.69mmol,6当量)。将混合物在70℃搅拌1小时。TLC显示起始材料的完全消耗及新斑点的形成。

[0496] 通过在0℃下逐滴添加2N盐酸将反应混合物酸化至pH=5。过滤混合物,且所得固体用水(5mL)洗涤,产生呈白色固体状的6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯(730mg,2.33mmol)(不经进一步纯化即使用)。

[0497] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.25(s,1H),8.34(d,J=2.5Hz,1H),8.15(d,J=2.0Hz,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),1.19(t,J=7.3Hz,3H)。

[0498] 步骤3:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[0499] 


[0500] 向6-溴-4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(480mg,1.53mmol,1当量)和1-(溴甲基)-4-氟-苯(318.76mg,1.69mmol,208.34μL,1.1当量)于DMF(5mL)中的混合物中添加$Cs_2CO_3$(1.50g,4.60mmol,3当量)。将混合物在90℃搅拌12小时。LCMS显示TLC显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

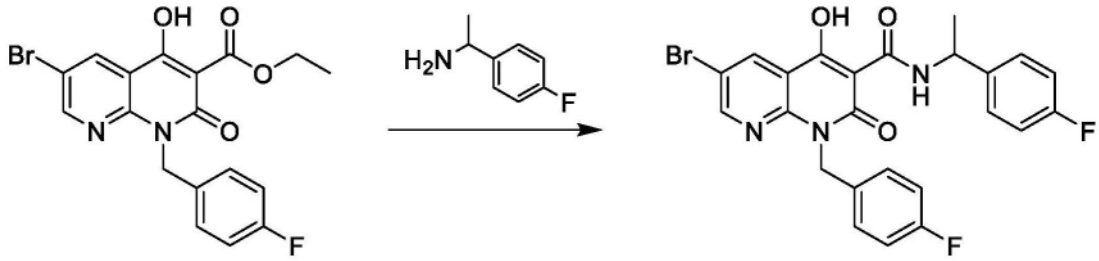
[0501] 将混合物倒入水(50mL)中。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水相。合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤并且在真空中浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50:1至10:1)纯化,产生呈黄色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(600mg)(不经进一步纯化即使用)。

[0502] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.55-14.00(m,1H),8.72(d,J=2.5Hz,1H),8.53(d,J=2.5Hz,1H),7.35(s,2H),7.08-7.07(m,2H),4.52(d,J=3.0Hz,2H),1.48(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS(ESI+):m/z 421.1,423.1$[M+H]^+$,Rt:2.315min。

[0503] LCMS方法

[0504] 5-95AB-HPLC:LCMS(正电喷雾电离)(梯度为5-95% B,2.20分钟;0.5% B,0.01分钟;5-95% B(0.01-1.00分钟);95-100% B(1.00-1.80分钟);5%B,1.81分钟,保持在5% B下0.40分钟。移动相A为含0.037% TFA的水,且移动相B为含0.018% TFA的HPLC级乙腈。用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。

[0505] 步骤4:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0506] 


[0507] 向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,237.41μmol,1当量)和1-(4-氟苯基)乙胺(39.65mg,284.89μmol,37.40μL,1.2当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(92.05mg,712.22μmol,124.06μL,3当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0508] 浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:60%-85%,10分钟)纯化,产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(2.2mg,4.28μmol)。

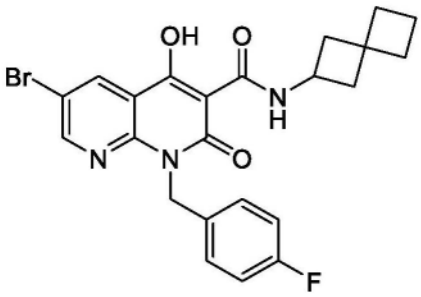
[0509] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.51(br d,J=7.3Hz,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),

8.57(d,J＝2.4Hz,1H),7.39(ddd,J＝5.4,8.4,17.0Hz,4H),7.06(t,J＝8.7Hz,2H),6.97(t,J＝8.6Hz,2H),5.63(s,2H),5.30-5.19(m,1H),1.62(d,J＝7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 514.0,516.0[M+H]$^+$,Rt:3.419min。

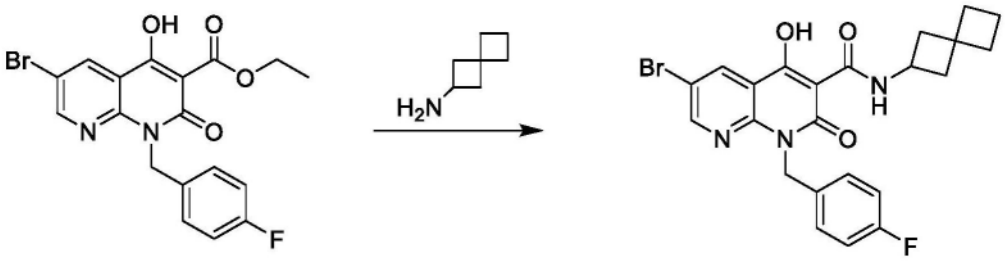
[0510] LCMS方法

[0511] 5-95AB-HPLC:LCMS(正电喷雾电离)(梯度为5%B,0.40分钟和5-95% B,0.40-3.00分钟;在95% B下保持1.00分钟,且随后95-5% B,0.01分钟,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)、蒸发光散射(ELSD)检测和正电喷雾电离。

[0512] 实例2-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物2)的合成

[0513] 


[0514] 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0515] 


[0516] 向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,237.41μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(42.06mg,284.89μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(92.05mg,712.22μmol,124.06μL,3当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0517] 所形成的固体通过过滤收集且风干以产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(21.9mg,45.03μmol)。

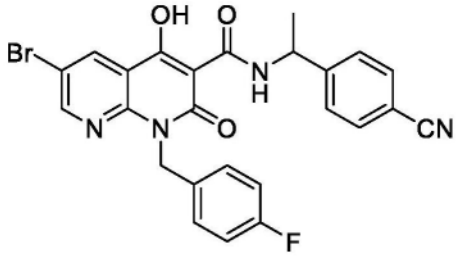
[0518] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ＝10.31-10.14(m,1H),8.90(d,J＝2.5Hz,1H),8.58(d,J＝2.5Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.09(t,J＝9.0Hz,2H),5.55(s,2H),4.27(q,J＝8.0Hz,1H),2.68-2.66(m,1H),2.45-2.39(m,2H),2.33(td,J＝1.6,3.8Hz,1H),2.08-1.99(m,4H),1.97-1.91(m,2H),1.84-1.76(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 486.0,488.0[M+H]$^+$,Rt:2.989min。

[0519] LCMS方法

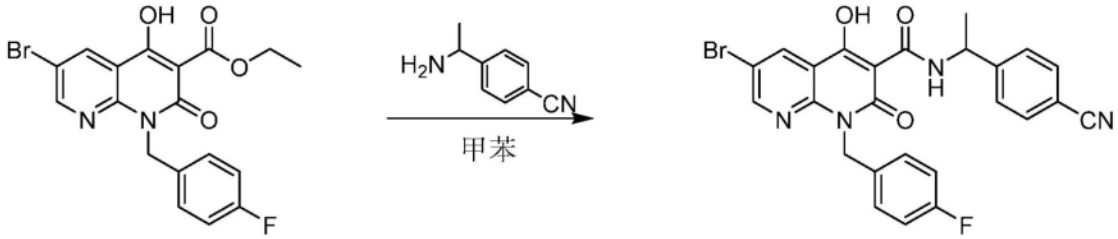
[0520] 50-50AB-HPLC:LCMS(正电喷雾电离)(梯度为50% B,0.40分钟和50-100% B,

0.40-3.00分钟;在100% B下保持1.00分钟,且随后100-50% B,0.01分钟,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)、蒸发光散射(ELSD)检测和正电喷雾电离。

[0521] 实例3-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物3)的合成

[0522] 

[0523] 6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0524] 


[0525] 向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,237.41μmol,1当量)和4-(1-氨基乙基)苯甲腈(38.18mg,261.15μmol,1.1当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(92.05mg,712.22μmol,124.05μL,3当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

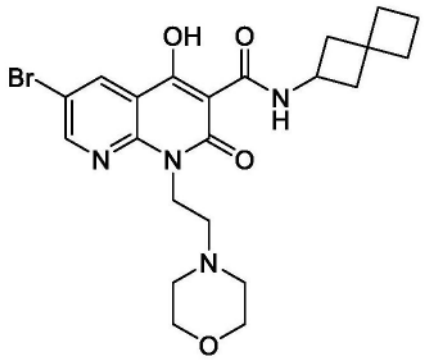
[0526] 将混合物过滤。通过制备型HPLC(柱:Luna Omega 5u Polar C18 100A;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:70%-98%,7分钟)来纯化滤液,得到呈白色固体状的6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(8.5mg,14.69μmol,HCl)。

[0527] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.61(br d,J=7.1Hz,1H),8.73(d,J=2.5Hz,1H),8.56(d,J=2.4Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.53-7.47(m,2H),7.42(dd,J=5.4,8.6Hz,2H),7.02-6.94(m,2H),5.64(s,2H),5.26(quin,J=7.2Hz,1H),1.63(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 521.1,523.1$[M+H]^+$,Rt:3.259min。

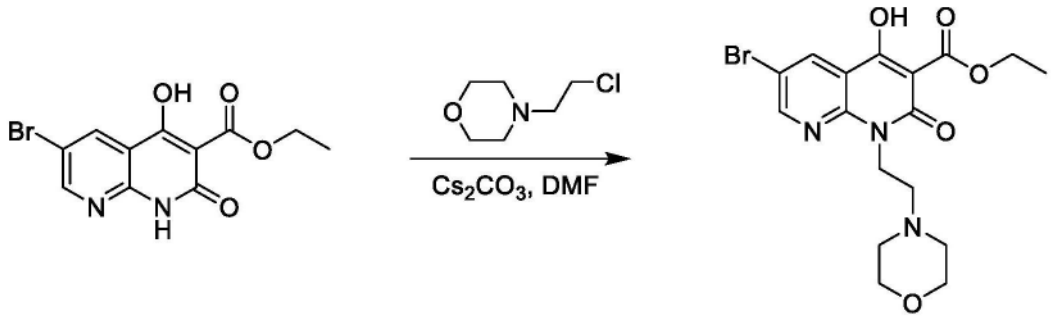
[0528] LCMS方法

[0529] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。

[0530] 实例4-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物4)的合成

[0531] 

[0532] 步骤1:6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[0533] 

[0534] 方法A:向6-溴-4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(900mg,2.87mmol,1当量)和4-(2-氯乙基)吗啉(516.08mg,3.45mmol,1.2当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(7.49g,23.00mmol,8当量)。将混合物在50℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0535] 将混合物过滤且在减压下浓缩。残余物通过反相HPLC(0.1% HCl条件)纯化,产生呈黄色固体状的6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(400mg)。

[0536] 产物的LCMS(ESI+):m/z 426.1$[M+H]^+$,Rt:0.740min。

[0537] 5-95AB-2min:用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

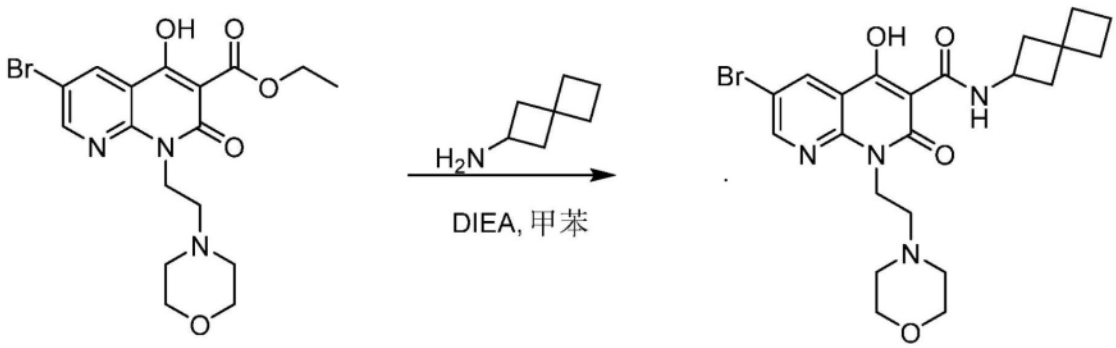
[0538] 方法B:在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(1g,3.19mmol,1当量)和4-(2-氯乙基)吗啉(653.74mg,3.51mmol,1.1当量,HCl)于DMF(20mL)中的混合物中添加$Cs_2CO_3$(8.32g,25.55mmol,8当量)。将混合物在50℃搅拌5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。混合物通过制备型HPLC(中性条件)纯化,产生呈黄色固体状的所需产物(0.85g)(不经进一步纯化即使用)。

[0539] 产物的LCMS(ESI+):m/z 426.1,428.1$[M+H]^+$,Rt:1.726min。

[0540] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动

相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0541] 步骤2:6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0542] 


[0543] 向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(30mg,70.38μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(7.83mg,70.38μmol,1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(9.10mg,70.38μmol,12.26μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

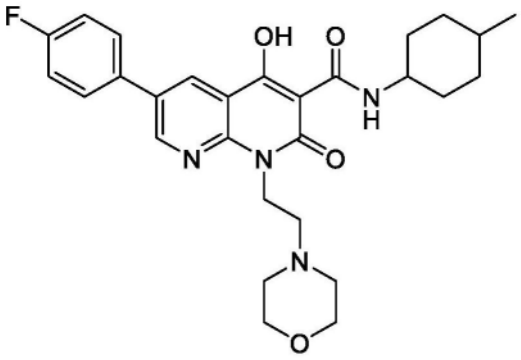
[0544] 将混合物过滤且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC(HCl条件)纯化,产生呈白色固体状的6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6mg,12.21μmol)。

[0545] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.54-13.39(m,1H),9.88(br d,J=6.4Hz,1H),8.62(br s,1H),8.51(s,1H),4.89(br s,2H),4.36-4.20(m,3H),3.94(br d,J=11.5Hz,2H),3.64(br s,2H),3.27(br s,2H),2.93(br d,J=1.4Hz,2H),2.49-2.40(m,2H),2.05-1.99(m,2H),1.98-1.88(m,4H),1.84-1.74(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.1,493.1[M+H]$^{+}$,Rt:2.440min。

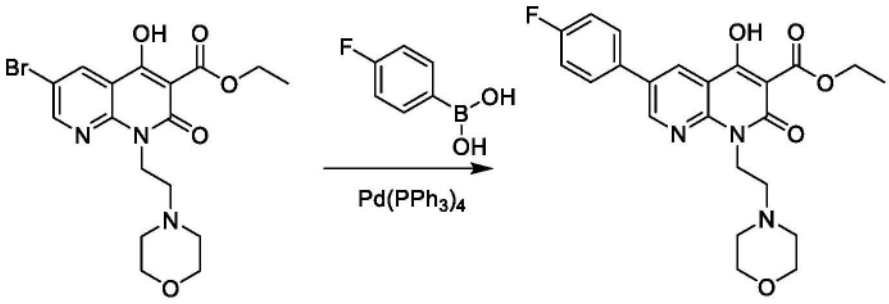
[0546] LCMS方法

[0547] 5-95AB-6min-220-254-ELSD:梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0548] 实例5-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物5)的合成

[0549] 

[0550] 步骤1:6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[0551] 

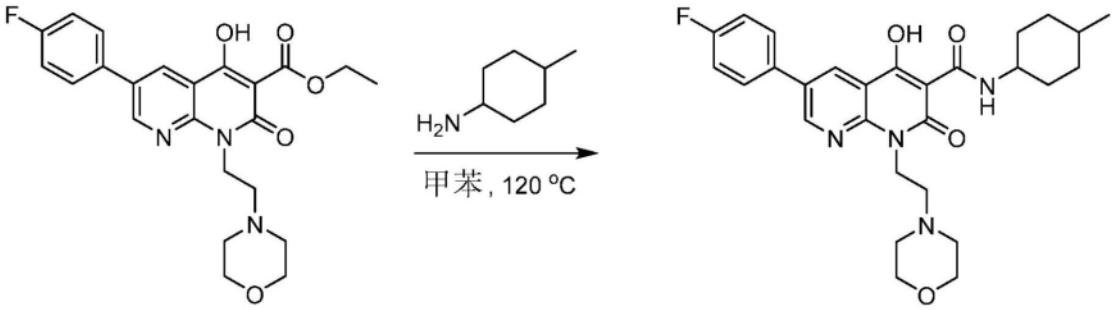

[0552] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,469.20μmol,1当量)、$K_2CO_3$(194.54mg,1.41mmol,3当量)和(4-氟苯基)硼酸(78.78mg,563.04μmol,1.2当量)于二噁烷(0.2mL)和$H_2O$(0.02mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(54.22mg,46.92μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0553] 过滤混合物,通过制备型HPLC(柱:Luna Omega 5u Polar C18 100A;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:25%-55%,7分钟)来纯化滤液,得到呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(110mg,249.18μmol)。

[0554] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.37-13.13(m,1H),8.89(d,J=2.1Hz,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.60(dd,J=5.2,8.6Hz,2H),7.23-7.19(m,2H),5.07-4.98(m,2H),4.61-4.49(m,2H),4.36(br t,J=12.0Hz,2H),4.07-3.94(m,2H),3.76(br d,J=11.6Hz,2H),3.43(br s,2H),3.11-2.95(m,2H),1.50(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 442.3 $[M+H]^+$,Rt:1.877min。

[0555] 5-95AB:用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.8分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0556] 步骤2:6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0557] 


[0558] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(20mg,45.31μmol,1当量)和4-甲基环己胺(6.15mg,54.37μmol,7.20μL,1.2当量)于甲苯(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(5.86mg,45.31μmol,7.89μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

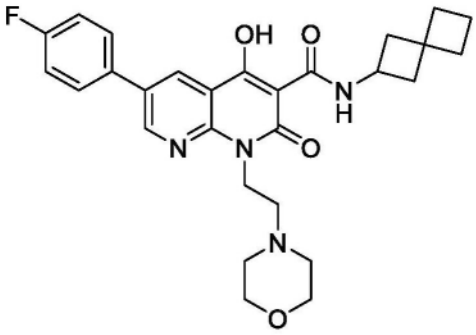
[0559] 将混合物过滤且在减压下浓缩。将残余物在MeOH(0.3mL)中湿磨且过滤。产生呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(11.1mg,21.83μmol)。

[0560] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.57-10.10(m,1H),8.88(d,J=2.5Hz,1H),8.60(d,J=2.5Hz,1H),7.68-7.58(m,2H),7.21(t,J=8.5Hz,2H),4.72-4.65(m,2H),4.28-3.81(m,1H),3.71(br d,J=4.0Hz,4H),2.77-2.55(m,6H),2.12-1.58(m,5H),1.46-1.04(m,4H),1.01-0.92(m,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 509.3$[M+H]^+$,Rt:2.818min。

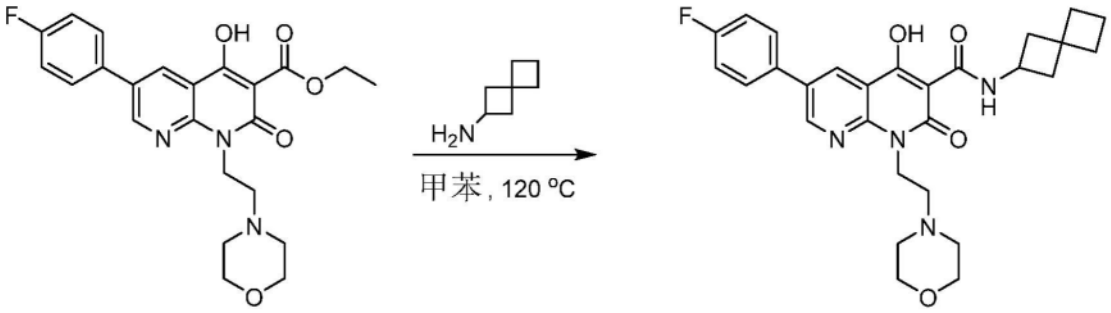
[0561] LCMS方法

[0562] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[0563] 实例6-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物6)的合成

[0564] 


[0565] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0566] 


[0567] 在20℃下向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,113.26μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(20.07mg,135.92μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(14.64mg,113.26μmol,19.73μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

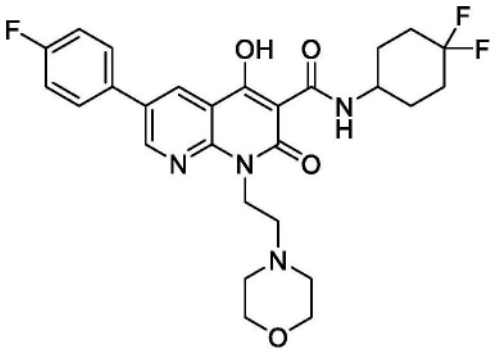
[0568] 将混合物过滤,浓缩且将残余物在MeOH(0.5mL)中湿磨并过滤,得到呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(27.3mg,53.30μmol)。

[0569] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.31(br d,J=8.5Hz,1H),8.88(d,J=2.0Hz,1H),8.59(d,J=2.0Hz,1H),7.62(dd,J=5.3,8.8Hz,2H),7.23-7.17(m,2H),4.69(br t,J=7.0Hz,2H),4.46-4.34(m,1H),3.71(br s,4H),2.78-2.56(m,6H),2.55-2.48(m,2H),2.14-1.95(m,6H),1.92-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 507.3$[M+H]^+$,Rt:2.603min。

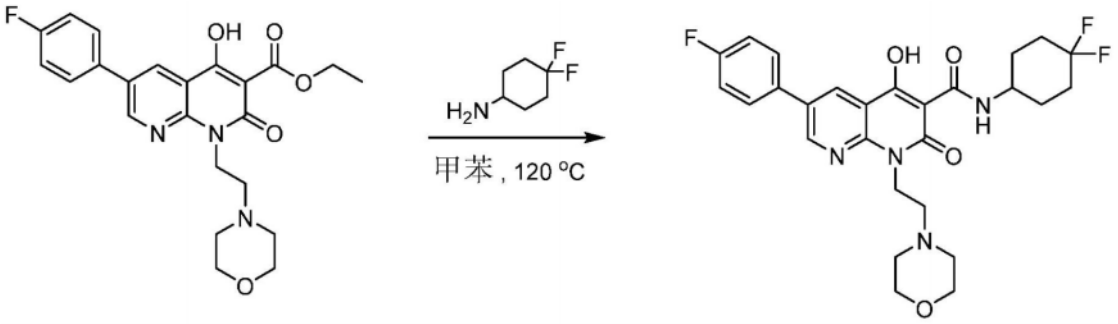
[0570] LCMS方法

[0571] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0572] 实例7-N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物7)的合成

[0573] 


[0574] N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0575] 


[0576] 在20℃下向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(5mg,11.33μmol,1当量)和4,4-二氟环己胺(2.33mg,13.59μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(0.2mL)中的混合物中添加DIEA(1.46mg,11.33μmol,1.97μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

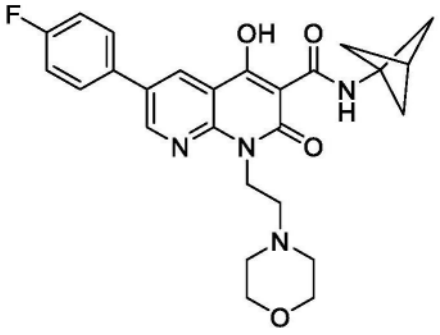
[0577] 将混合物过滤,浓缩且通过制备型HPLC(柱:Kromasil C18(250*50mm*10μm);移动相([水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:60%-85%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6.1mg,11.47μmol)。

[0578] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.38(br d,J=8.0Hz,1H),8.90(d,J=2.0Hz,1H),8.60(d,J=2.0Hz,1H),7.63(dd,J=5.0,8.5Hz,2H),7.22(br t,J=8.5Hz,2H),4.68(br t,J=7.3Hz,2H),4.17-4.05(m,1H),3.71(br t,J=4.3Hz,4H),2.71(br t,J=7.3Hz,2H),2.63(br s,4H),2.23-2.06(m,4H),2.03-1.76(m,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 531.3[M+H]$^+$,Rt:2.429min。

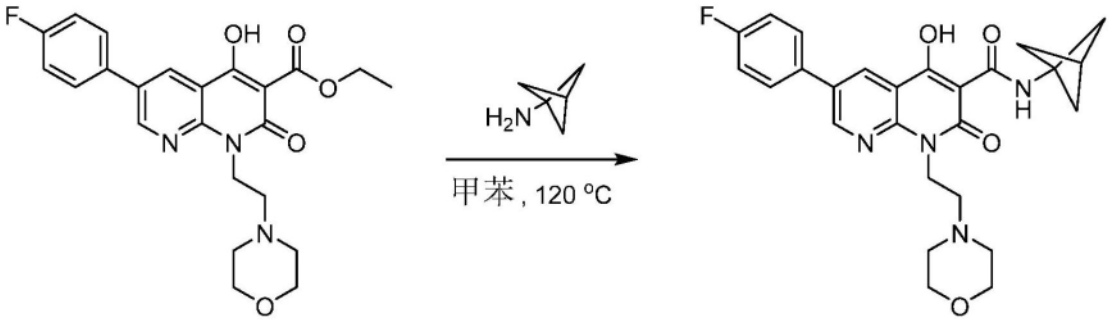
[0579] LCMS方法

[0580] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0581] 实例8-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物8)的合成

[0582] 


[0583] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0584] 


[0585] 在20℃下向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(5mg,11.33μmol,1当量)和[1.1.1]戊-1-胺HCl(1.63mg,13.59μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(0.3mL)中的混合物中添加DIEA(1.46mg,11.33μmol,1.97μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

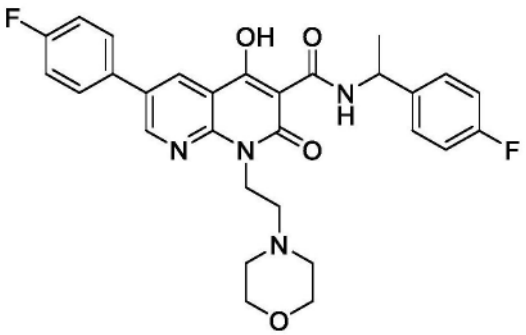
[0586] 将混合物过滤,浓缩且将残余物在MeOH(0.5mL)中湿磨且过滤,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.2mg,14.99μmol)。

[0587] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.51(br s,1H),8.89(d,J=2.0Hz,1H),8.60(d,J=2.5Hz,1H),7.63(dd,J=5.0,8.5Hz,2H),7.21(t,J=8.8Hz,2H),4.68(br t,J=7.0Hz,2H),3.71(br t,J=4.3Hz,4H),2.70(br t,J=7.0Hz,2H),2.63(br s,4H),2.54(s,1H),2.23(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 479.2$[M+H]^+$,Rt:2.444min。

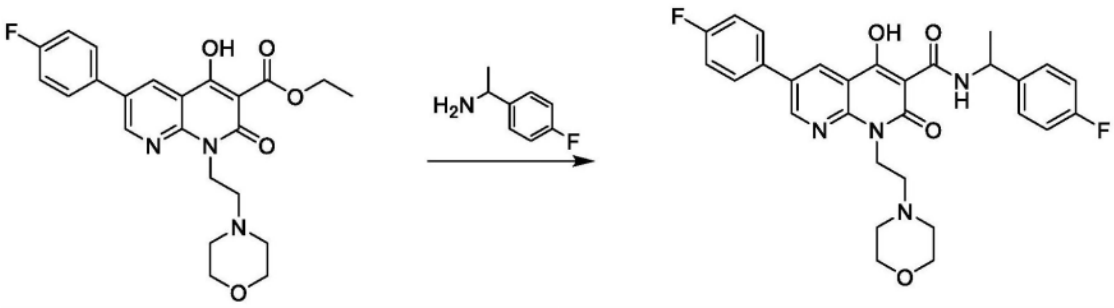
[0588] LCMS方法:

[0589] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0590] 实例9-6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物9)的合成

[0591] 


[0592] 6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0593] 

[0594] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(39mg,88.34μmol,1当量)和1-(4-氟苯基)乙胺(14.75mg,106.01μmol,13.92μL,1.2当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(11.42mg,88.34μmol,15.39μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

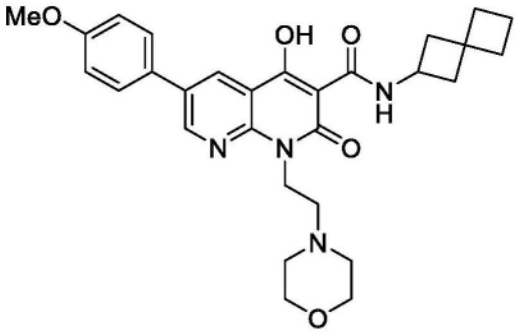
[0595] 将混合物过滤且在减压下浓缩,且使用HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(15.8mg,28.97μmol)。

[0596] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.69-10.62(m,1H),8.89(d,J=2.4Hz,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.67-7.58(m,2H),7.39(dd,J=5.4,8.6Hz,2H),7.23-7.19(m,2H),7.06(br t,J=8.6Hz,2H),5.26(quin,J=7.1Hz,1H),4.72-4.65(m,2H),3.70(br t,J=4.4Hz,4H),2.76-2.68(m,2H),2.63(br s,4H),1.63(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 535.2 $[M+H]^+$,Rt:2.510min。

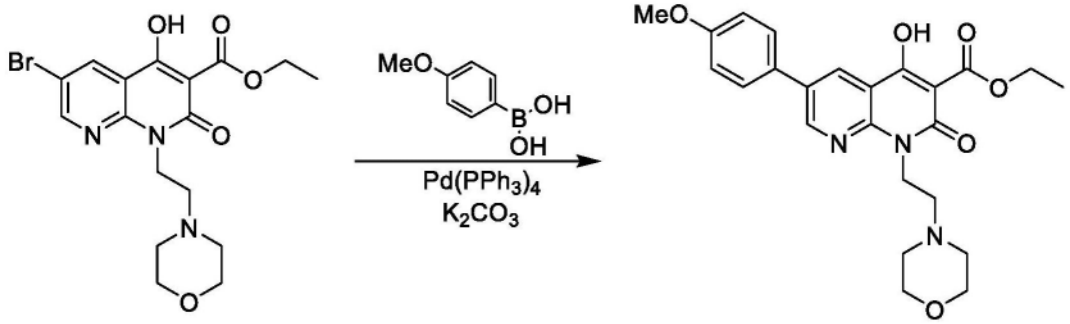
[0597] LCMS方法

[0598] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0599] 实例10-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物10)的合成

[0600] 

[0601] 步骤1:4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

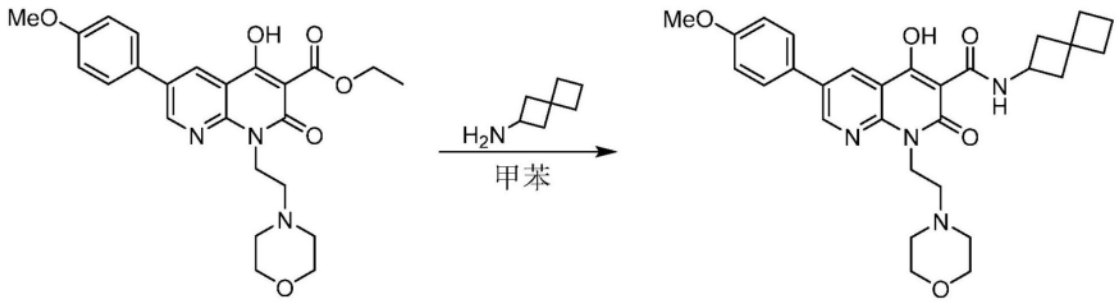
[0602] 


[0603] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,234.60μmol,1当量)、$K_2CO_3$(97.27mg,703.79mmol,3当量)和(4-甲氧基苯基)硼酸(53.47mg,351.90μmol,1.5当量)于二噁烷(10mL)和$H_2O$(1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(27.11mg,23.46μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0604] 将混合物过滤,浓缩且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:15%-35%,10分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(15mg,33.08μmol)。

[0605] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.45(s,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.58(d,J=1.9Hz,1H),7.57(d,J=8.6Hz,2H),7.05(d,J=8.6Hz,2H),5.02(br t,J=6.3Hz,2H),4.55(q,J=7.0Hz,2H),4.37(br t,J=12.1Hz,2H),4.00(br d,J=11.9Hz,2H),3.89(s,3H),3.74(br d,J=11.3Hz,2H),3.41(br s,2H),3.05(br d,J=9.6Hz,2H),1.54-1.43(m,3H)。

[0606] 步骤2:4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0607] 


[0608] 在20℃下向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(15mg,33.08μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(5.86mg,39.69μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(4.27mg,33.08μmol,5.76μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0609] 将混合物过滤,浓缩且将残余物在MeOH(0.5mL)中湿磨且过滤,产生呈白色固体状的-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10.4mg,20.05μmol)。

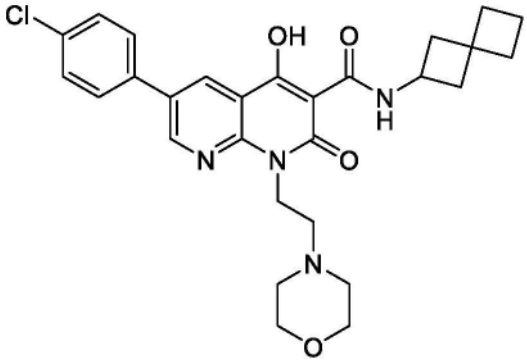
[0610] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.34(br d,J=7.6Hz,1H),8.90(d,J=2.5Hz,1H),8.59(d,J=2.5Hz,1H),7.59(d,J=8.6Hz,2H),7.05(d,J=8.6Hz,2H),4.73-4.62(m,2H),4.40(sxt,J=8.0Hz,1H),3.89(s,3H),3.76-3.66(m,4H),2.75-2.68(m,2H),2.64(br s,

4H),2.56-2.48(m,2H),2.14-1.95(m,6H),1.91-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 519.3[M+H]$^+$,Rt:2.570min。

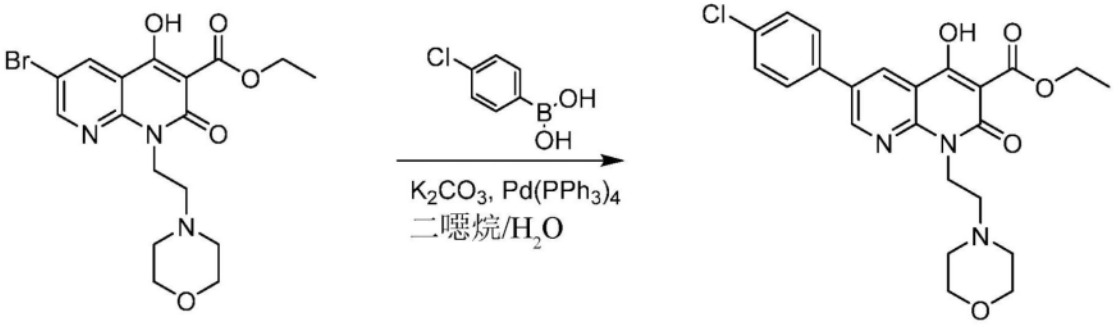
[0611] LCMS方法

[0612] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0613] 实例11-6-(4-氯苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物11)的合成

[0614] 

[0615] 步骤1:6-(4-氯苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[0616] 


[0617] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,234.60μmol,1当量)、$K_2CO_3$(97.27mg,703.79mmol,3当量)和(4-氯苯基)硼酸(44.02mg,281.52μmol,1.2当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.1mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(27.11mg,23.46μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0618] 将混合物过滤,在减压下浓缩且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:25%-45%,10min分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的所需产物(33mg)不经进一步纯化即使用)。

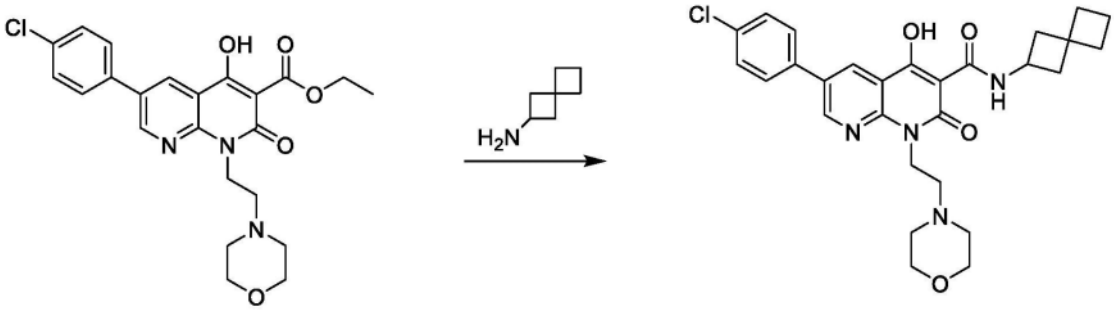
[0619] 产物的LCMS(ESI+):m/z 458.2[M+H]$^+$,Rt:1.583min。

[0620] LCMS方法

[0621] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-

95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0622] 步骤2:6-(4-氯苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0623] 

[0624] 向6-(4-氯苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(32mg,69.88μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(12.38mg,83.86μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(9.03mg,69.88μmol,12.17μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。TLC显示反应的完成及新斑点的形成。

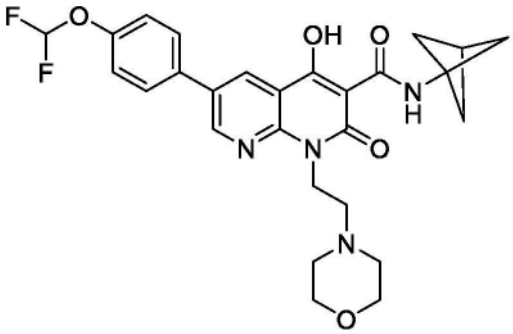
[0625] 将混合物过滤,在减压下浓缩且将残余物在MeOH(0.5mL)中湿磨并过滤,产生呈白色固体状的所需产物(10.4mg,19.49μmol)。

[0626] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.34-10.27(m,1H),8.90(d,J=2.3Hz,1H),8.61(d,J=2.4Hz,1H),7.59(d,J=8.6Hz,2H),7.49(br d,J=8.3Hz,2H),4.70-4.65(m,2H),4.45-4.36(m,1H),3.75-3.67(m,4H),2.75-2.68(m,2H),2.63(br s,4H),2.56-2.49(m,2H),2.12-1.96(m,6H),1.92-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 523.2$[M+H]^+$,Rt:2.711min。

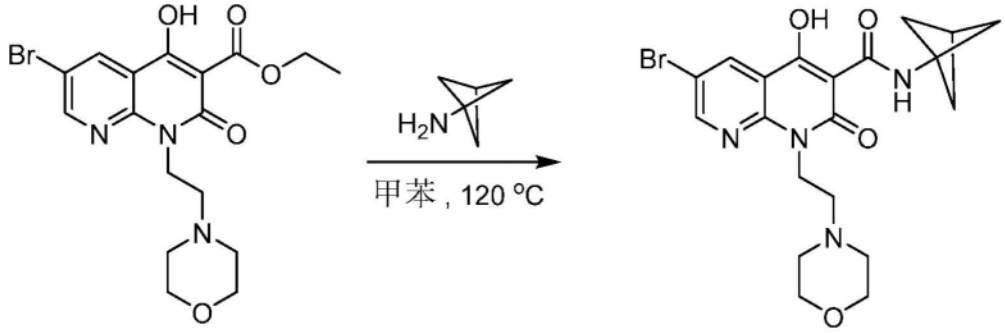
[0627] LCMS方法

[0628] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0629] 实例12-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物12)的合成

[0630] 

[0631] 步骤1:N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0632] 


[0633] 向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,469.20μmol,1当量)和双环[1.1.1]戊-3-胺(61.72mg,516.12μmol,1.1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(60.64mg,469.20μmol,81.73μL 1当量)。将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

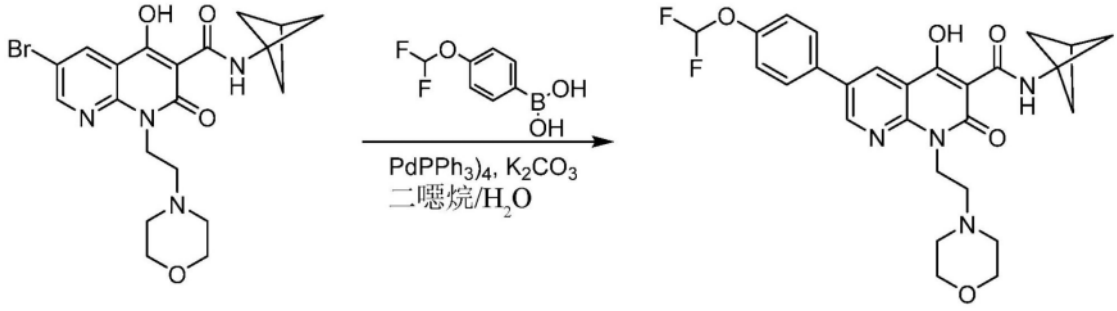
[0634] 将混合物浓缩,产生呈棕色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(240mg)(不经进一步纯化即使用)。

[0635] 产物的LCMS(ESI+):m/z 465.3,463.3[M+H]+,Rt:0.687min。

[0636] LCMS方法

[0637] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0638] 步骤2:N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0639] 


[0640] 向N-(3-双环[1.1.1]戊基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(120mg,259.00μmol,1当量)和[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(58.41mg,310.80μmol,1.2当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.25mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(107.39mg,776.99μmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(29.93mg,25.90μmol,0.1当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0641] 将混合物浓缩,并通过制备型HPLC(中性条件:柱:移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:75%-95%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(21.2mg,40.26μmol)。

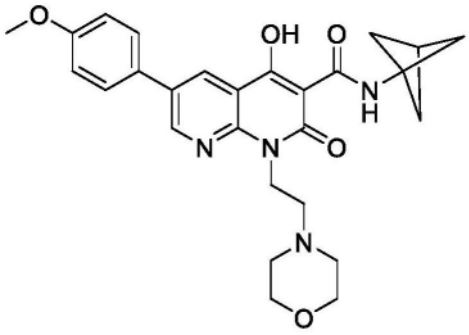
[0642] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.51(br s,1H),8.90(d,J=2.1Hz,1H),8.61(d,J=

2.1Hz,1H),7.66(br d,J＝8.6Hz,2H),7.31-7.28(m,2H),6.83-6.34(m,1H),4.68(br t,J＝6.9Hz,2H),3.72(br d,J＝3.5Hz,4H),2.73-2.52(m,7H),2.23(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 527.2[M+H]+,Rt:3.692min。

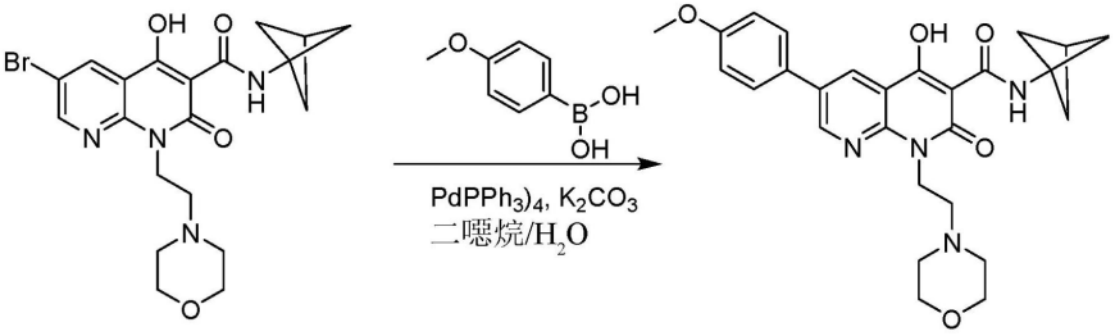
[0643] LCMS方法

[0644] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0645] 实例13-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物13)的合成

[0646] 

[0647] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0648] 


[0649] 向N-(3-双环[1.1.1]戊烷基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(60mg,129.50μmol,1当量)和(4-甲氧基苯基)硼酸(23.61mg,155.40μmol,1.2当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.25mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(53.69mg,388.50μmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(14.96mg,12.95μmol,0.1当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

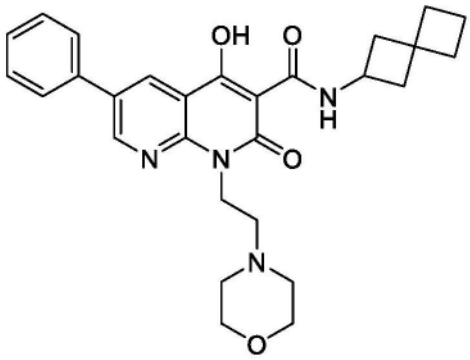
[0650] 将混合物浓缩,并通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的所需产物(7mg,14.27μmol)。

[0651] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝10.53(br s,1H),8.89(br s,1H),8.59(br s,1H),7.59(br d,J＝8.3Hz,2H),7.04(br d,J＝8.3Hz,2H),4.68(br t,J＝6.7Hz,2H),3.88(s,3H),3.71(br s,4H),2.86-2.48(m,7H),2.23(s,6H)。产物的LCMS for produc(ESI+):m/z 491.2[M+H]+,Rt:3.746min。

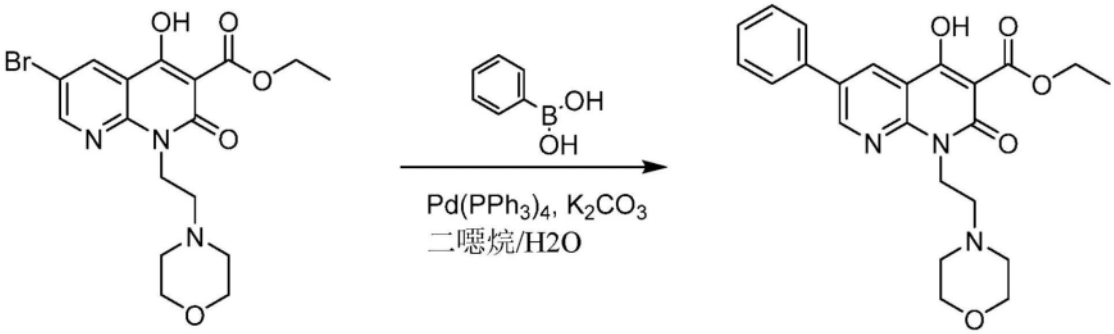
[0652] LCMS方法

[0653] 梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B，在95％ B下保持0.45分钟，且随后在0.01分钟内95-5％B，流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$，移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0654] 实例14-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物14)的合成

[0655] 

[0656] 步骤1:4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[0657] 


[0658] 将6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg，469.20μmol，1当量)、苯基硼酸(57.21mg，469.20μmol，1当量)、$K_2CO_3$(194.54mg，1.41mmol，3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(54.22mg，46.92μmol，0.1当量)于水(0.5mL)和二噁烷(2mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次，且随后将混合物在120℃于$N_2$大气压下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0659] 将混合物过滤，在减压下浓缩并通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物，产生呈白色固体状的4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg，236.15μmol)。

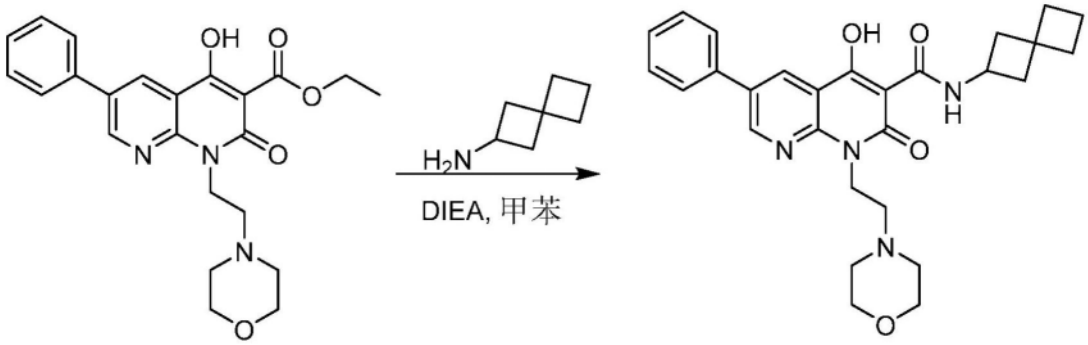
[0660] $^1H$ NMR(400MHz，DMSO-$d_6$)δ＝8.89-8.82(m，1H)，8.54-8.48(m，1H)，8.02(s，3H)，7.53(s，2H)，4.54-4.44(m，2H)，4.21-4.12(m，2H)，3.64(br s，4H)，2.67(br d，J＝1.8Hz，2H)，2.54(br s，4H)，1.25(s，3H)。产物的LCMS(ESI+)：m/z 426.1$[M+H]^+$，Rt:0.740min。

[0661] LCMS方法

[0662] 5-95AB_2min：用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037％三氟乙酸的水，且移动相B是含0.018％三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95％ B，在0.01分钟内5％ B，5-95％ B(0.01-1.00分钟)，95-100％ B(1.00-1.80分钟)，在1.81分钟

内5%B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[0663] 步骤2:4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0664] 


[0665] 向螺[3.3]庚-2-胺(23.63mg,212.53μmolμmol,1当量)和4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-苯基-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(90mg,212.53μmol,1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.94mg,425.07μmol,74.04μL,2当量)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

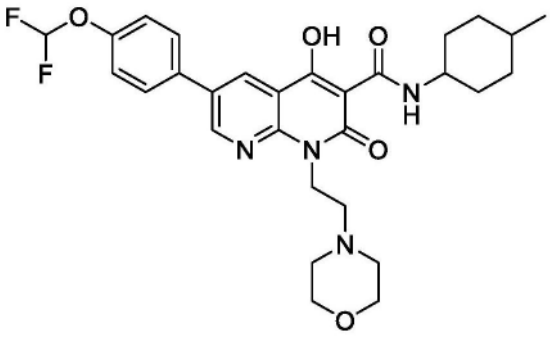
[0666] 将混合物过滤,在减压下浓缩并通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的所需产物(21mg,42.98μmol)。

[0667] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.68-13.57(m,1H),10.08-10.01(m,1H),8.93(d,J=2.2Hz,1H),8.67(d,J=2.2Hz,1H),7.65(d,J=7.5Hz,2H),7.53(t,J=7.5Hz,2H),7.49-7.42(m,1H),5.10-5.02(m,2H),4.45-4.35(m,3H),4.08-3.98(m,2H),3.77-3.67(m,2H),3.48-3.36(m,2H),3.13-3.00(m,2H),2.57-2.50(m,2H),2.11(t,J=7.5Hz,2H),2.07-1.99(m,4H),1.91-1.85(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 489.3$[M+H]^+$,Rt:2.587min。

[0668] LCMS方法

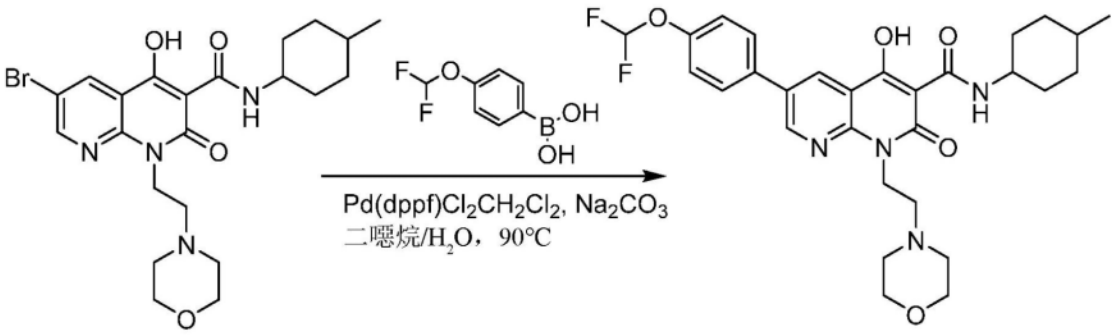
[0669] 5_95AB_6min-220-254-ELSD:梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0670] 实例15-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物15)的合成

[0671] 


[0672] 2-[[4-(3-异喹啉基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]氨基]螺[3.3]庚烷-6-甲

酸1-苯基乙酯的制备

[0673] 


[0674] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,182.41μmol,1当量)、[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(41.14mg,218.89μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(14.90mg,18.24μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(29.00mg,273.62μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

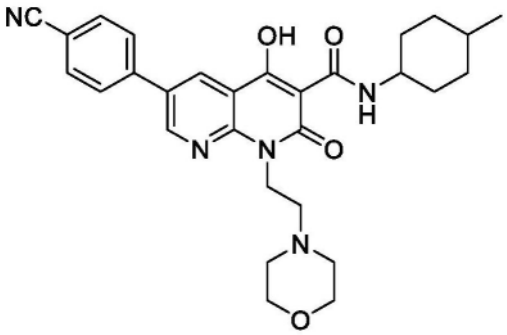
[0675] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:70%-90%,6分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的1-苯基乙基2-[4-(3-异喹啉基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]氨基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸酯(31.2mg,55.21μmol)。

[0676] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.61-10.07(m,1H),8.89(d,J=2.5Hz,1H),8.62(d,J=2.5Hz,1H),7.66(d,J=8.6Hz,2H),7.29(s,2H),6.83-6.30(m,1H),4.80-4.59(m,2H),4.30-3.81(m,1H),3.71(br d,J=3.9Hz,4H),2.72(q,J=7.2Hz,2H),2.63(br s,4H),2.12-2.00(m,1H),1.92-1.76(m,2H),1.73-1.63(m,2H),1.46-1.22(m,3H),1.21-1.05(m,1H),1.04-0.90(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 557.3[M+H]+,Rt:3.903min。

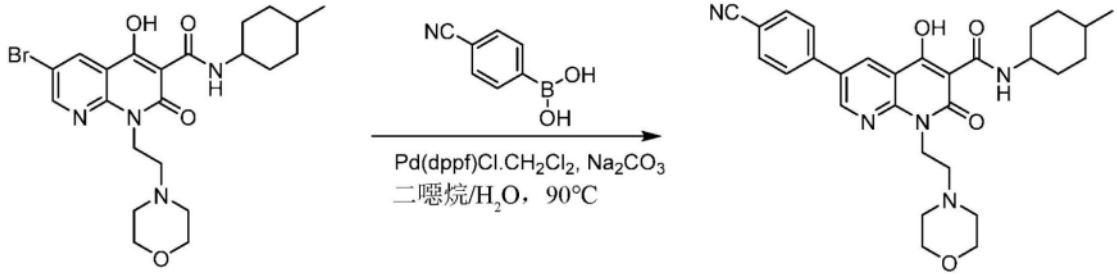
[0677] LCMS方法

[0678] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0679] 实例16-6-(4-氰基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物16)的合成

[0680] 


[0681] 6-(4-氰基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0682] 


[0683] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,182.41μmol,1当量)、(4-氰基苯基)硼酸(32.16mg,218.89μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(14.90mg,18.24μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(29.00mg,273.62μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

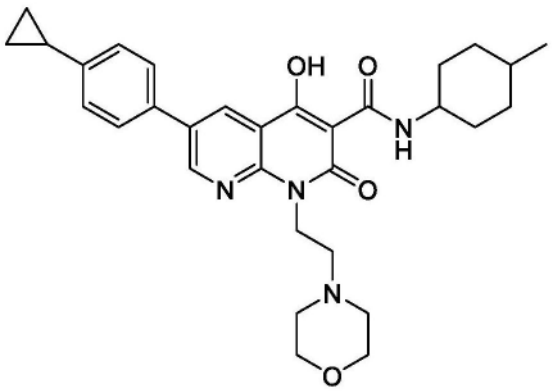
[0684] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:70%-98%,8分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-(4-氰基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(26.6mg,51.02μmol)。

[0685] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.61-9.94(m,1H),8.92(d,J=2.5Hz,1H),8.66(d,J=2.5Hz,1H),7.94-7.69(m,4H),4.77-4.59(m,2H),4.34-3.79(m,1H),3.69(br s,4H),2.71(q,J=6.9Hz,2H),2.62(br s,4H),2.15-2.00(m,1H),1.93-1.74(m,2H),1.72-1.64(m,2H),1.43-1.25(m,3H),1.19-1.04(m,1H),1.01-0.91(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 516.3[M+H]+,Rt:3.753min。

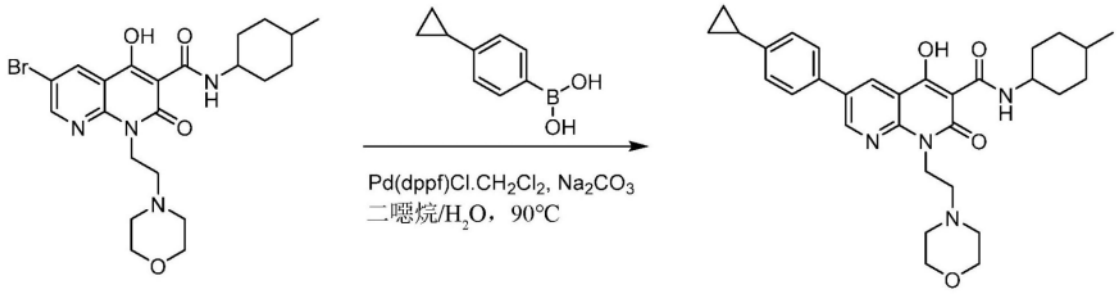
[0686] LCMS方法

[0687] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0688] 实例17-6-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物17)的合成

[0689] 


[0690] 6-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0691] 


[0692] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,182.41μmol,1当量)、(4-环丙基苯基)硼酸(35.46mg,218.89μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(14.90mg,18.24μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(29.00mg,273.62μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

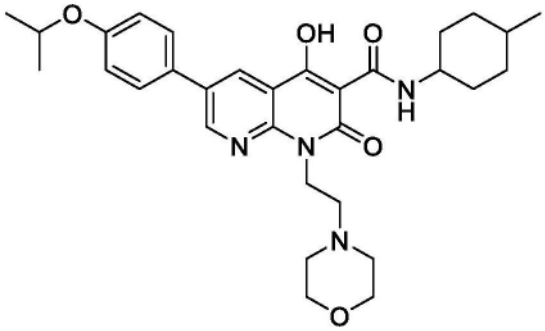
[0693] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:85%-98%,10分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-(4-环丙基苯基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(11.3mg,21.29μmol)。

[0694] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.78-9.87(m,1H),8.90(br s,1H),8.61(br s,1H),7.55(br d,J=6.4Hz,2H),7.21(br d,J=6.8Hz,2H),4.68(br d,J=6.0Hz,2H),4.38-3.81(m,1H),3.70(br s,4H),2.94-2.45(m,6H),2.16-1.94(m,2H),1.91-1.76(m,2H),1.69(br s,1H),1.50-1.22(m,4H),1.13(br s,1H),1.02(br dd,J=5.9,17.3Hz,3H),0.94(br d,J=5.1Hz,2H),0.77(br s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 531.3[M+H]+,Rt:4.174min。

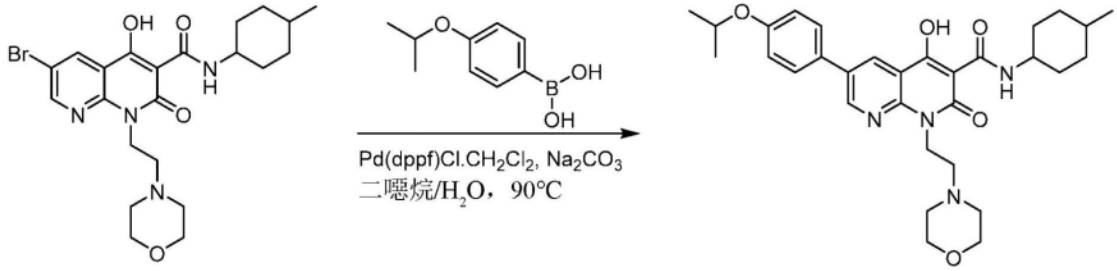
[0695] LCMS方法

[0696] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0697] 实例18-4-羟基-6-(4-异丙氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物18)的合成

[0698] 


[0699] 4-羟基-6-(4-异丙氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0700] 


[0701] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(150mg,304.02μmol,1当量)、(4-异丙氧基苯基)硼酸(65.67mg,364.82μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(24.83mg,30.40μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(48.33mg,456.03μmol,1.5当量)于二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

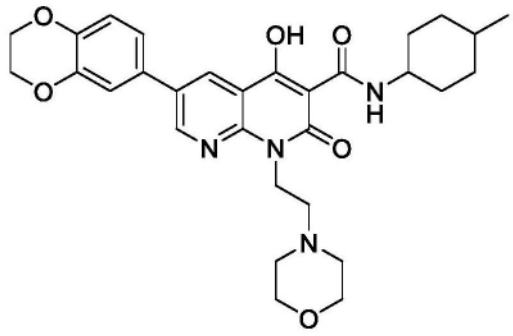
[0702] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:70%-95%,10分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的4-羟基-6-(4-异丙氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(51.2mg,93.32μmol)。

[0703] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.63-10.10(m,1H),8.89(d,J=2.5Hz,1H),8.59(d,J=2.5Hz,1H),7.58(d,J=7.8Hz,2H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),4.80-4.57(m,3H),4.30-3.83(m,1H),3.70(br s,4H),2.80-2.52(m,6H),2.08(br dd,J=1.9,13.3Hz,1H),1.92-1.76(m,2H),1.73-1.63(m,2H),1.39(d,J=6.0Hz,9H),1.19-1.05(m,1H),1.04-0.91(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 549.3[M+H]+,Rt:4.085min。

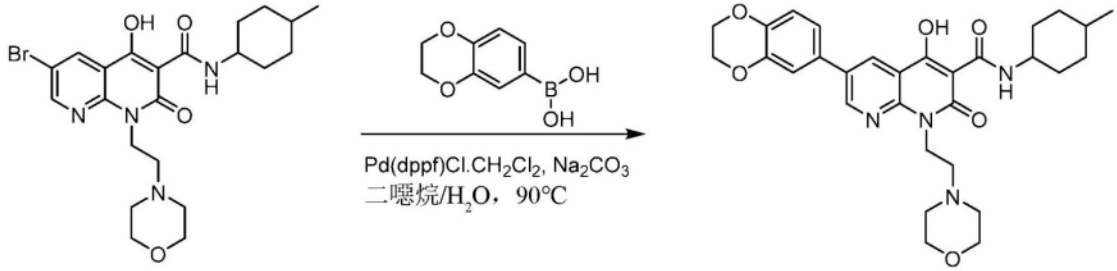
[0704] LCMS方法

[0705] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0706] 实例19-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物19)的合成

[0707] 


[0708] 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0709] 


[0710] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,182.41μmol,1当量2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基硼酸(39.39mg,218.89μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(14.90mg,18.24μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(29.00mg,273.62μmol,1.5当量)于二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

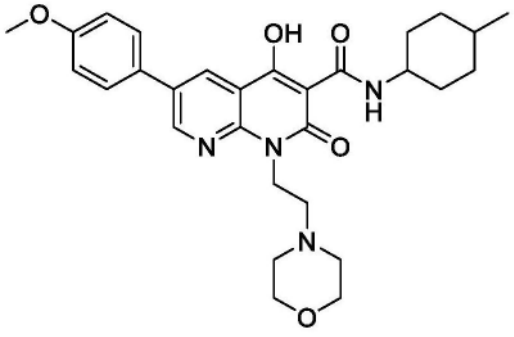
[0711] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:75%-99%,6分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(8.3mg,14.64μmol)。

[0712] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.64-10.05(m,1H),8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.57(d,J=2.4Hz,1H),7.19-7.12(m,2H),7.00(d,J=8.1Hz,1H),4.77-4.54(m,2H),4.33(s,4H),4.27-3.84(m,1H),3.70(br s,4H),2.80-2.55(m,6H),2.11-2.04(m,1H),1.90-1.75(m,2H),1.73-1.58(m,2H),1.45-1.29(m,3H),1.15-1.08(m,1H),1.02-0.90(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 549.3[M+H]+,Rt:3.898min。

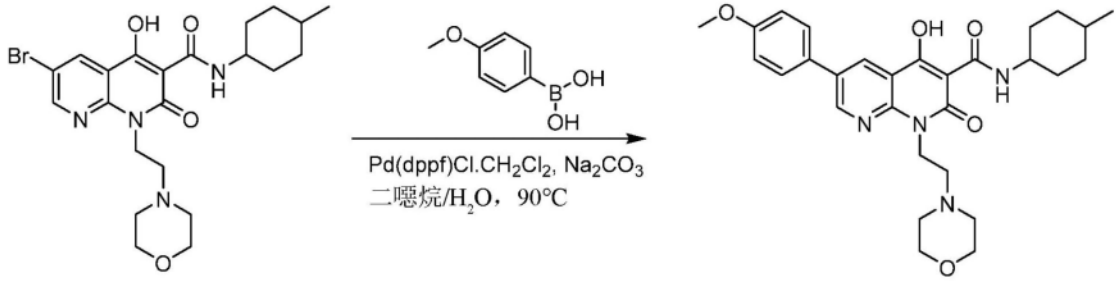
[0713] LCMS方法

[0714] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0715] 实例20-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物20)的合成

[0716] 


[0717] 4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0718] 


[0719] 将6-溴-4-羟基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(56mg,113.50μmol,1当量)、(4-甲氧基苯基)硼酸(20.70mg,136.20μmol,1.2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(9.27mg,11.35μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(18.04mg,170.25μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃于$N_2$下搅拌2小时。LC-MS显示起始材料已消耗,且检测到所需产物。

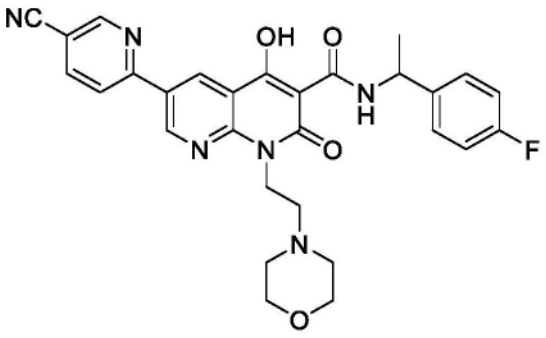
[0720] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO3$)-ACN];B%:70%-95%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(11.1mg,21.24μmol)。

[0721] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.71-9.86(m,1H),8.89(br s,1H),8.59(br s,1H),7.59(br d,J=7.8Hz,2H),7.04(br d,J=7.9Hz,2H),4.68(br d,J=6.6Hz,2H),3.88(s,4H),3.70(br s,4H),2.98-2.42(m,6H),2.08(br d,J=10.8Hz,1H),1.95-1.77(m,2H),1.73-1.62(m,2H),1.45-1.24(m,3H),1.18-1.04(m,1H),1.02-0.86(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 521.3[M+H]+,Rt:3.948min。

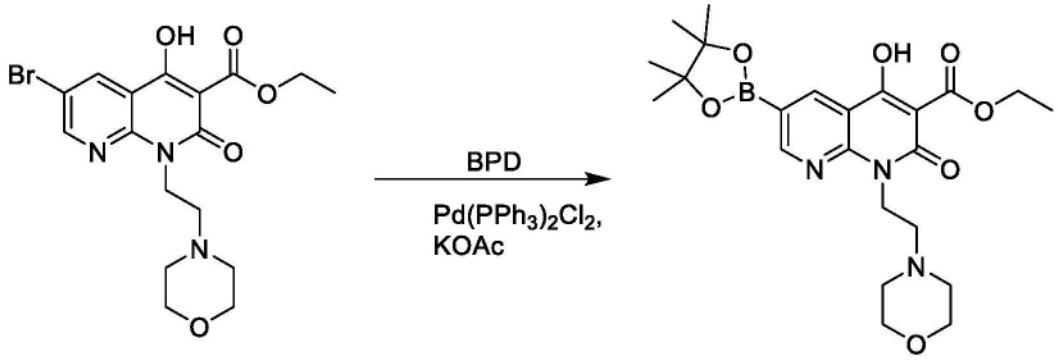
[0722] LCMS方法

[0723] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0724] 实例21-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物21)的合成

[0725] 


[0726] 步骤1:4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[0727] 


[0728] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(800mg,1.88mmol,1当量)、KOAc(552.58mg,5.63mmol,3当量)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(4.77g,18.77mmol,10当量)于DMSO(20mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(131.73mg,187.68μmol,0.1当量)。将混合物在80℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

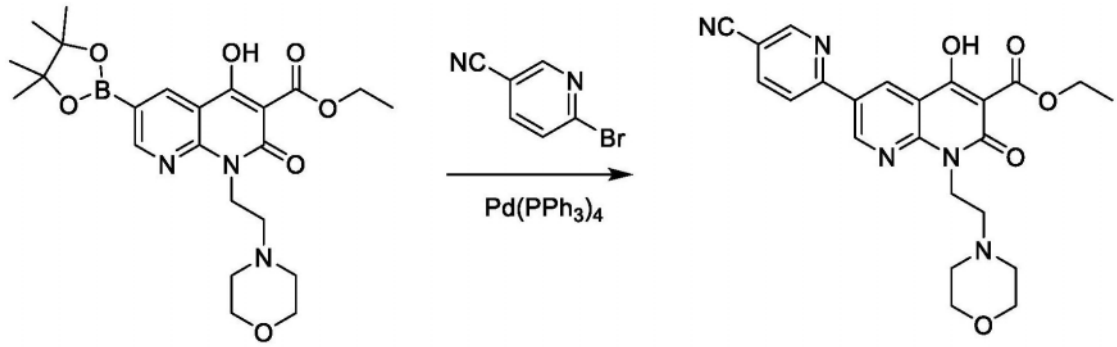
[0729] 过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10移动μm;相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:0%-30%,20分钟)纯化残余物,得到呈黄色油状的4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(400mg)(未进一步纯化即用于下一步骤)。

[0730] 产物的LCMS(ESI+):m/z 474.3$[M+H]^+$,Rt:1.453min。

[0731] LCMS方法

[0732] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.8分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0733] 步骤2:6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[0734] 


[0735] 在$N_2$下向4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(270mg,570.43μmol,1当量)、$K_2CO_3$(473.02mg,3.42mmol,6当量)和6-溴吡啶-3-甲腈(125.27mg,684.52μmol,1.2当量)于二噁烷(4mL)和$H_2O$(0.4mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(65.92mg,57.04μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

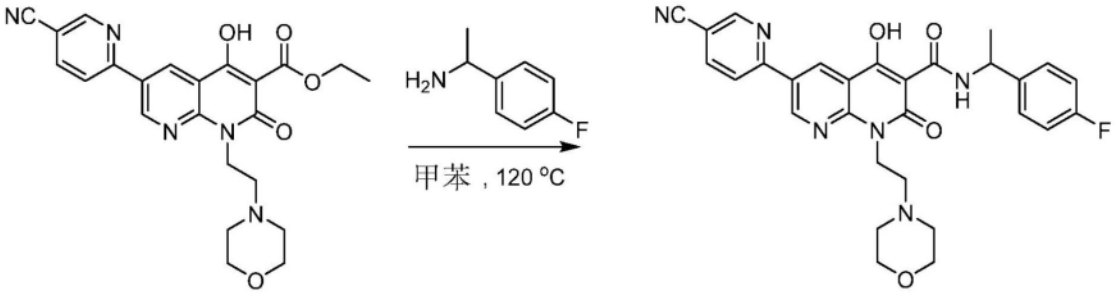
[0736] 将混合物过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:5%-35%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(120mg,266.99μmol)。

[0737] $^1$H NMR(ET26059-546-P1C,400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.48(d,J=2.5Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(s,1H),8.39-8.35(m,1H),4.77-4.69(m,4H),4.34(q,J=7.0Hz,4H),4.04-4.00(m,2H),3.52(br s,4H),1.31(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 450.2[M+H]$^+$,Rt:1.213min。

[0738] LCMS方法

[0739] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.8分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0740] 步骤3:6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0741] 


[0742] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(30mg,66.75μmol,1当量)和1-(4-氟苯基)乙胺(11.15mg,80.10μmol,10.52μL,1.2当量)于甲苯(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(8.63mg,66.75μmol,11.63μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

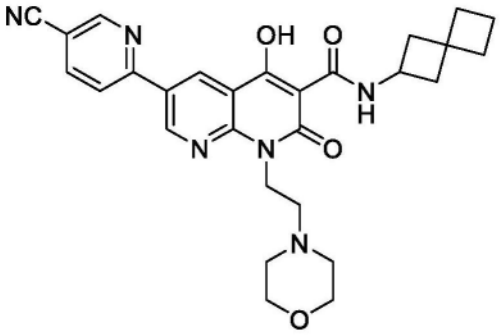
[0743] 将混合物过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,10分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(11.5mg,20.77μmol)。

[0744] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.23(br d,J=7.6Hz,1H),9.44(d,J=2.4Hz,1H),9.05(d,J=2.4Hz,1H),8.99(d,J=1.6Hz,1H),8.09(dd,J=2.1,8.4Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),4.70(t,J=7.1Hz,2H),4.40(sxt,J=8.0Hz,1H),3.74-3.67(m,4H),2.71(t,J=7.1Hz,2H),2.63(br s,4H),2.56-2.49(m,2H),2.02(br s,6H),1.91-1.83(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 543.2[M+H]+,Rt:2.366min。

[0745] LCMS方法

[0746] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0747] 实例22-6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物22)的合成

[0748] 

[0749] 6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0750] 

[0751] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(30mg,66.75μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(8.91mg,80.10μmol,1.2当量)于甲苯(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(8.63mg,66.75μmol,11.63μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

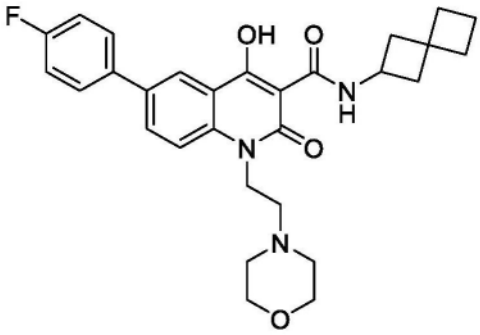
[0752] 将混合物过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:55%-85%,10分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(8.1mg,15.43μmol)。

[0753] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.23(br d,J=7.6Hz,1H),9.44(d,J=2.4Hz,1H),9.05(d,J=2.4Hz,1H),8.99(d,J=1.6Hz,1H),8.09(dd,J=2.1,8.4Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),4.70(t,J=7.1Hz,2H),4.40(sxt,J=8.0Hz,1H),3.74-3.67(m,4H),2.71(t,J=7.1Hz,2H),2.63(br s,4H),2.56-2.49(m,2H),2.02(br s,6H),1.91-1.83(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z515.3$[M+H]^+$,Rt:2.436min。

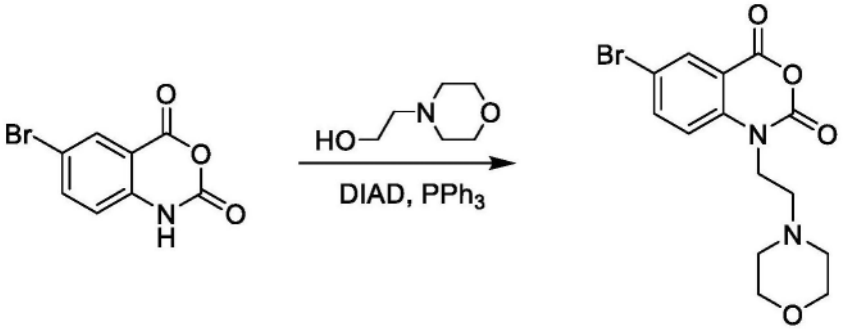
[0754] LCMS方法

[0755] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0756] 实例23-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物23)的合成

[0757] 

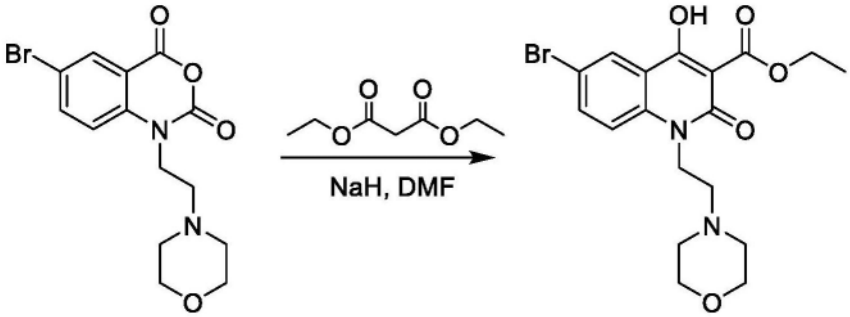
[0758] 步骤1:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮

[0759] 


[0760] 向6-溴-1H-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(300mg,1.24mmol,1当量)于DCM(3mL)中的溶液中添加2-吗啉代乙醇(195.11mg,1.49mmol,182.35μL,1.2当量)、$PPh_3$(487.67mg,1.86mmol,1.5当量)和DIAD(375.97mg,1.86mmol,361.51μL,1.5当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0761] 混合物用水(2×5mL)洗涤,且有机层用盐水(5mL)洗涤并经$Na_2SO_4$干燥。浓缩混合物,产生呈棕色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(350mg,985.41μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[0762] 步骤2:6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[0763] 


[0764] 在0℃向NaH(78.82mg,1.97mmol,60%纯度,2当量)于DMF(3mL)中的混合物中添加丙二酸二乙酯(789.15mg,4.93mmol,744.48μL,5当量)和6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮(350mg,985.41μmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液。将混合物在90℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入水(20mL)中,且水层用EtOAc(2×20mL)萃取。

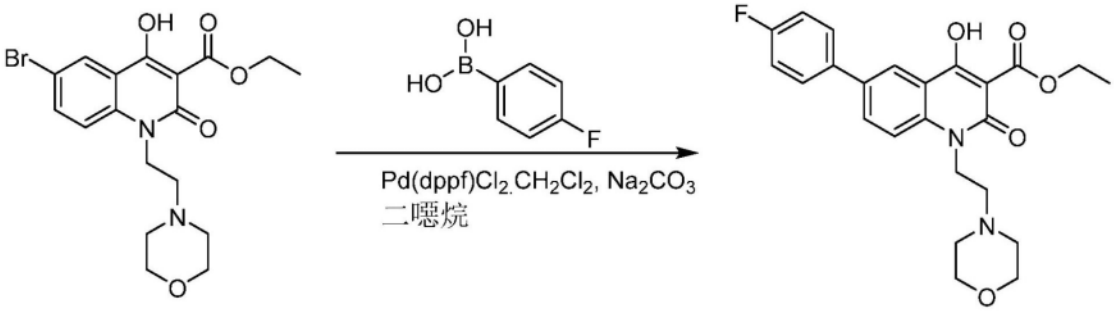
[0765] 通过逐滴添加2N盐酸将水相酸化至pH 3。通过过滤收集所得固体,产生呈白色固体状的6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(280mg,658.40μmol)。

[0766] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ＝8.19(d,J＝2.1Hz,1H),7.90(dd,J＝2.3,9.0Hz,1H),7.70(d,J＝9.1Hz,1H),4.56(br t,J＝7.1Hz,2H),4.32(q,J＝7.2Hz,2H),3.97-3.74(m,4H),1.29(t,J＝7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 425.0,427.0[M+H]+,Rt:0.902min。

[0767] LCMS方法

[0768] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0769] 步骤3:6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[0770] 


[0771] 将(4-氟苯基)硼酸(151.35mg,1.08mmol,2当量)、6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯(230mg,540.83μmol,1当量)、$Na_2CO_3$(114.64mg,1.08mmol,2当量)、Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(44.17mg,54.08μmol,0.1当量)于二噁烷(2.5mL)和$H_2O$(0.5mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在100℃下在$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入水(10mL)中,且水层用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经$Na_2SO_4$干燥。

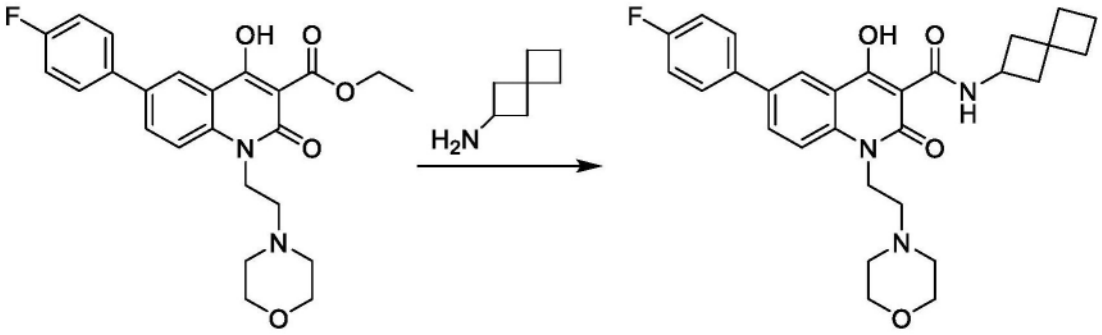
[0772] 浓缩混合物并且通过柱色谱(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝1:2至0:1)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(130mg,295.14μmol)。

[0773] 产物的LCMS(ESI+):m/z 441.1[M+H]+,Rt:1.00min。

[0774] LCMS方法

[0775] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0776] 步骤4:6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备

[0777] 

[0778] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯(99.78mg,226.53μmol,1当量)于甲苯(2mL)中的溶液中添加螺[3.3]庚-2-胺(40.13mg,271.83μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在110℃搅拌6小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0779] 将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(22mg,42.82μmol)。

[0780] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.35(br d,J=7.8Hz,1H),8.40(d,J=2.1Hz,1H),7.88(dd,J=2.1,8.9Hz,1H),7.66-7.58(m,2H),7.48(d,J=8.9Hz,1H),7.17(t,J=8.6Hz,2H),4.47-4.36(m,3H),3.78-3.72(m,4H),2.72-2.59(m,6H),2.55-2.46(m,2H),2.13-1.93(m,6H),1.91-1.81(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 506.3[M+H]+,Rt:3.906min。

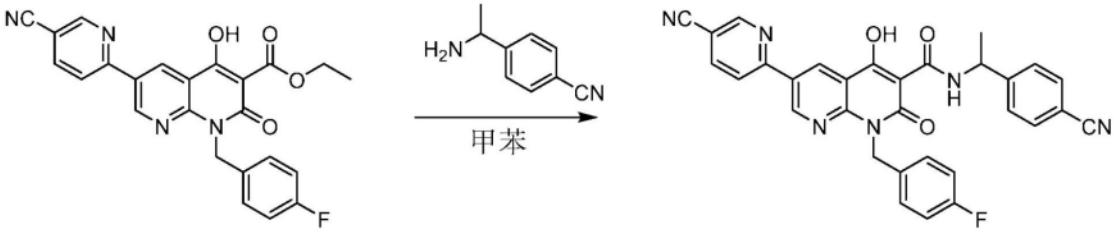
[0781] LCMS方法

[0782] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0783] 实例24-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物24)的合成

[0784] 

[0785] N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0786] 

[0787] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-6-(5-异氰基-2-吡啶基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,225.02μmol,1当量)和4-(1-氨基乙基)苯甲腈(36.18mg,247.52μmol,1.1当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(87.24mg,675.05μmol,117.58μL,3当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

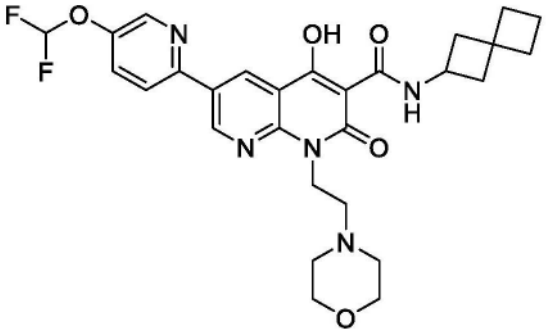
[0788] 过滤混合物,并且通过制备型HPLC(柱:Luna Omega 5u Polar C18 100A;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:70%-90%,7分钟)来纯化滤液,得到呈白色固体状的N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4.2mg,7.09μmol,HCl)。

[0789] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.62(br d,J=7.5Hz,1H),9.48(d,J=2.5Hz,1H),9.08(d,J=2.5Hz,1H),9.01(d,J=1.5Hz,1H),8.10(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),7.97(d,J=8.5Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.56-7.47(m,4H),7.01(t,J=8.8Hz,2H),5.80-5.70(m,2H),5.30(quin,J=7.0Hz,1H),1.66(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 545.2 $[M+H]^+$,Rt:3.138min。

[0790] LCMS方法

[0791] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0792] 实例25-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物25)的合成

[0793] 

[0794] 步骤1:2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶

[0795] 

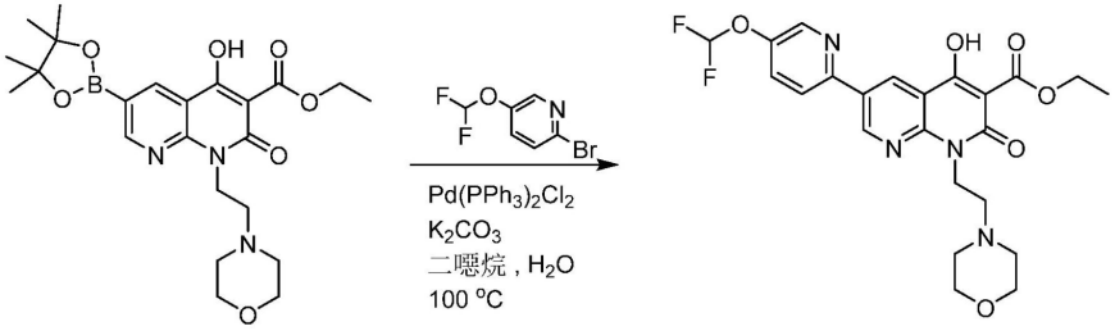
[0796] 在$N_2$下向6-溴吡啶-3-醇(400mg,2.30mmol,1当量)和(2-氯-2,2-二氟-乙酰基)氧基钠(700.98mg,4.60mmol,2当量)于DMF(4mL)中的混合物中添加碳酸钾(476.59mg,3.45mmol,1.5当量)。将混合物在80℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入水(40mL)中并且搅拌5分钟。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水相。合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。

[0797] 通过急骤硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯20:1至1:1)纯化残余物,产生呈无色油状的2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(300mg,1.34mmol)。

[0798] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.28(d,J=3.0Hz,1H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.38

(dd,J＝3.0,9.0Hz,1H),6.80-6.25(m,1H)。

[0799] 步骤2:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[0800] 


[0801] 在$N_2$下向4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,211.27μmol,1当量)、$K_2CO_3$(175.20mg,1.27mmol,6当量)和2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(70.99mg,316.91μmol,1.5当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.1mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(24.41mg,21.13μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

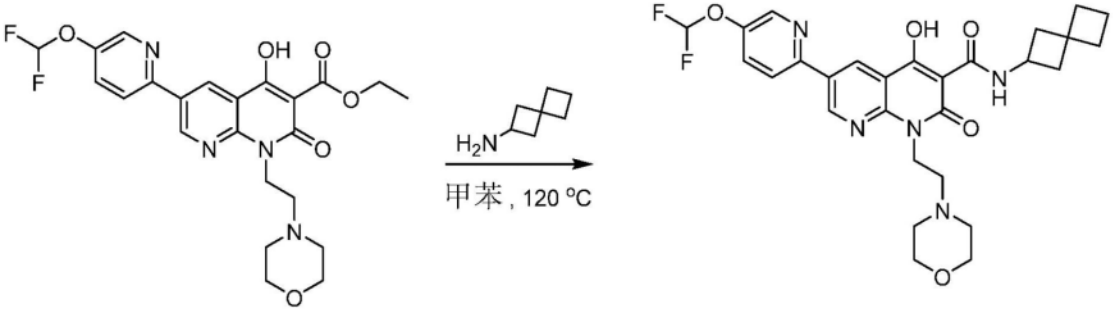
[0802] 将混合物过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:10%-40%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(68mg,138.65μmol)。

[0803] $^1$H NMR(ET26059-548-P1C,400MHz,DMSO-$d_6$)δ＝9.39(d,J＝2.5Hz,1H),9.08(d,J＝2.0Hz,1H),8.65(d,J＝2.5Hz,1H),8.26(d,J＝8.5Hz,1H),7.86(dd,J＝3.0,8.5Hz,1H),7.59(s,1H),7.41(s,1H),7.23(s,1H),4.71(br t,J＝6.0Hz,2H),4.34(q,J＝7.3Hz,2H),3.54-3.41(m,4H),3.17(s,2H),2.53-2.52(m,4H),1.31(t,J＝7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.3$[M+H]^+$,Rt:1.370min。

[0804] LCMS方法

[0805] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[0806] 步骤3:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0807] 

[0808] 向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(39mg,79.52μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(10.61mg,95.42μmol,1.2当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加DIEA(10.28mg,79.52μmol,13.85μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

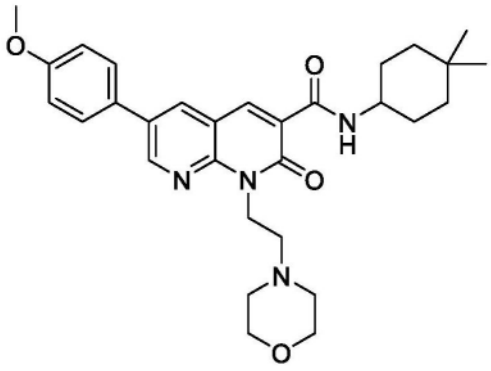
[0809] 浓缩反应混合物,并且将残余物在MeOH(0.5mL)中湿磨,得到呈白色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20.1mg,35.46μmol)。

[0810] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.31(td,J=1.6,3.8Hz,1H),9.48(d,J=2.3Hz,1H),9.02(d,J=2.4Hz,1H),8.64(d,J=2.8Hz,1H),8.29(d,J=8.9Hz,1H),7.83(dd,J=2.9,8.6Hz,1H),7.62-7.21(m,1H),4.57(br t,J=7.1Hz,2H),4.34-4.25(m,1H),3.54(br d,J=4.4Hz,4H),2.59(br t,J=6.0Hz,2H),2.55-2.51(m,4H),2.42(br d,J=2.8Hz,2H),2.09-2.01(m,4H),1.99-1.93(m,2H),1.85-1.77(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 556.3[M+H]$^+$,Rt:2.535min。

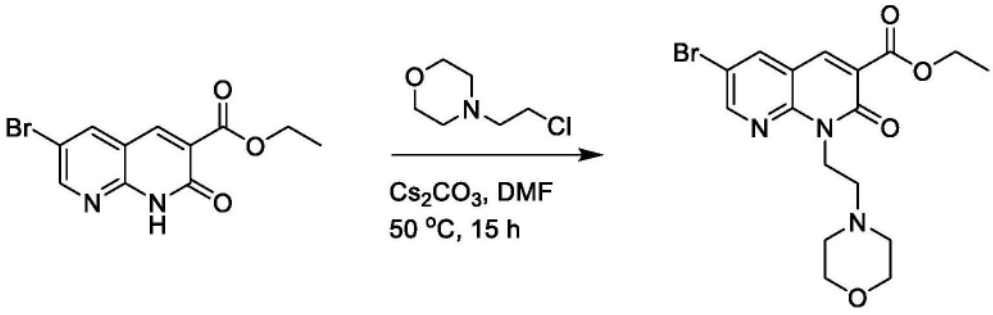
[0811] LCMS方法

[0812] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[0813] 实例26-N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物26)的合成

[0814] 

[0815] 步骤1:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

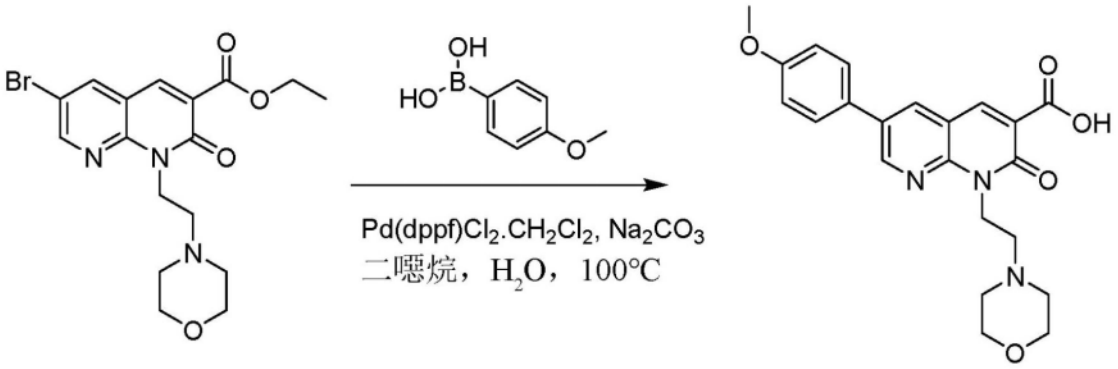
[0816] 


[0817] 在20℃向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(2g,6.73mmol,1当量)于DMF(15mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(6.14g,18.85mmol,2.8当量)。将混合物在20℃搅拌1小时,在

20℃将4-(2-氯乙基)吗啉(2.51g,13.46mmol,2当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌14小时。TLC显示全部起始材料被消耗及形成主要斑点。将残余物倒入水(200mL)中,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。

[0818] 合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。通过柱色谱($SiO_2$,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯,产生呈黄色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(2g,4.87mmol)。

[0819] 步骤2:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[0820] 


[0821] 在20℃在$N_2$下向(4-甲氧基苯基)硼酸(1.26g,8.29mmol,2当量)、6-溴-1-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(1.7g,4.14mmol,1当量)于$H_2O$(5mL)和二恶噁烷(20mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(878.38mg,8.29mmol,2当量)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(338.39mg,414.37μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌15小时。LCMS显示全部起始材料被消耗及形成主要峰。

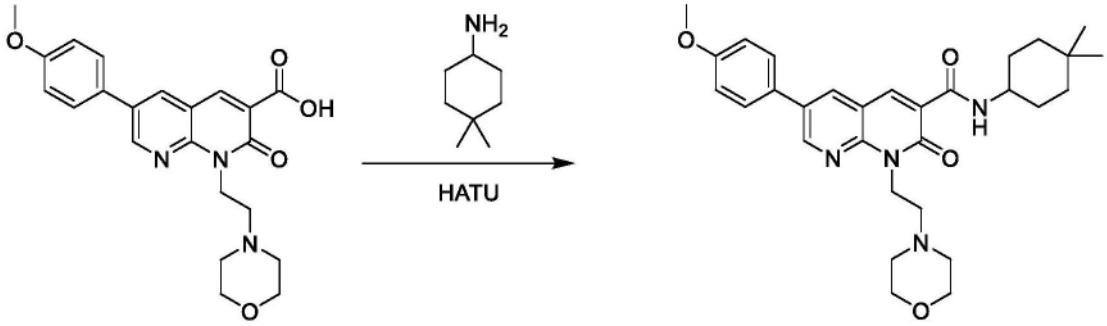
[0822] 将混合物过滤。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-32%,10分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(1.3g,2.98mmol)。

[0823] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.15(s,1H),8.96(s,1H),8.81(s,1H),7.77(br d,J=8.4Hz,2H),7.12(br d,J=8.6Hz,2H),4.80(br s,2H),3.86-3.57(m,7H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 410.3[M+H]+,Rt:0.739min。

[0824] LCMS方法

[0825] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0826] 步骤3:N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0827] 


[0828] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,170.97μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(130.01mg,341.94μmol,2当量)、DIEA(66.29mg,512.90μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将4,4-二甲基环己胺(26.10mg,205.16μmol,1.2当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

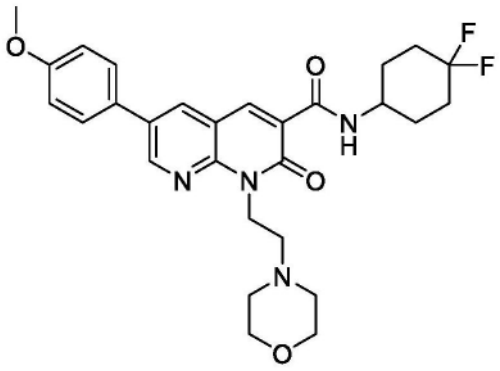
[0829] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(38.7mg,72.60μmol)。

[0830] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.95-9.60(m,1H),8.93(s,1H),8.90(d,J=1.5Hz,1H),8.18(d,J=1.8Hz,1H),7.57(d,J=8.8Hz,2H),7.06(d,J=8.6Hz,2H),4.85-4.77(m,2H),4.01-3.94(m,1H),3.89(s,3H),3.77-3.62(m,4H),2.84-2.57(m,6H),1.98-1.82(m,2H),1.57-1.26(m,6H),0.97(d,J=7.1Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 519.2[M+H]+,Rt:2.341min。

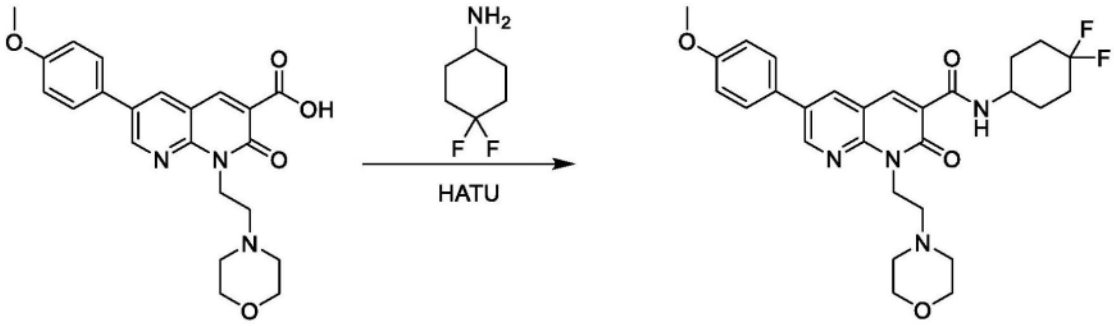
[0831] LCMS方法

[0832] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0833] 实例27-N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物27)的合成

[0834] 

[0835] N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0836] 


[0837] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,170.97μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(130.01mg,341.94μmol,2当量)、DIEA(66.29mg,512.90μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将4,4-二氟环己胺(35.21mg,205.16μmol,1.2当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

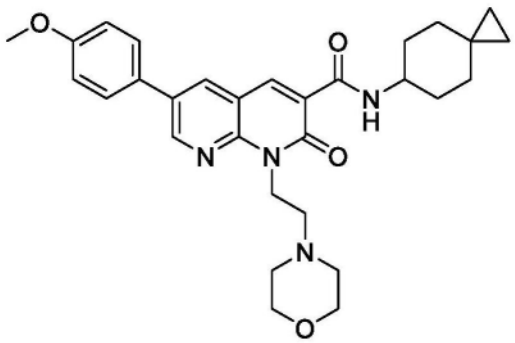
[0838] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的N-(4,4-二氟环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(26.5mg,49.67μmol)。

[0839] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.91(br d,J=7.7Hz,1H),8.93-8.87(m,2H),8.17(d,J=2.4Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,2H),7.05(d,J=8.6Hz,2H),4.78(br t,J=7.1Hz,2H),4.14(br s,1H),3.88(s,3H),3.68(br d,J=4.0Hz,4H),2.74(br t,J=6.9Hz,2H),2.63(br s,4H),2.12(br s,4H),1.93(br s,2H),1.84-1.70(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 527.1[M+H]+,Rt:2.141min。

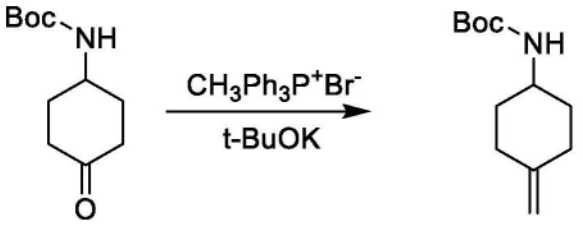
[0840] LCMS方法

[0841] 梯度为0.4分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0842] 实例28-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物28)的合成

[0843] 

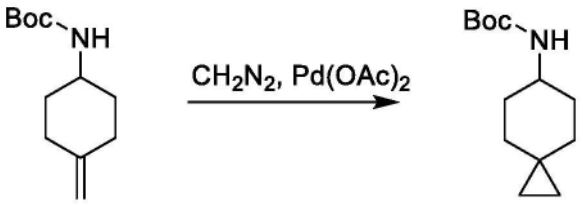
[0844] 步骤1:(4-亚甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(F2)

[0845] 


[0846] 在-20℃在$N_2$下向溴化甲基三苯基鏻(16.75g,46.89mmol,2当量)于THF(40mL)中的溶液中添加钾;2-甲基丙-2-酸盐(1M,47.0mL,2当量)。将混合物在-20℃搅拌0.5小时,在0℃将N-(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(5g,23.44mmol,5.00mL,1当量)添加至混合物中。将混合物在20℃搅拌14.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。TLC显示全部起始材料被消耗且新的主要斑点是所需产物。将反应混合物倒入水(500mL)中,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。

[0847] 合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化残余物,产生呈白色固体状的(4-亚甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(4g,18.93mmol)。

[0848] 步骤2:螺[2.5]辛-6-基氨基甲酸叔丁酯(F3)

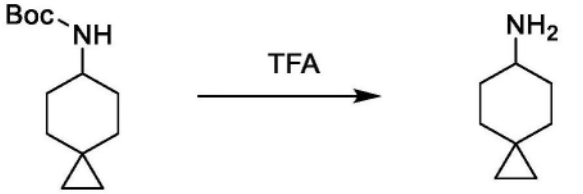
[0849] 


[0850] 在-78℃向N-(4-亚甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,946.52μmol,1当量)于DCM(30mL)中的溶液中添加重氮甲烷(39.79mg,946.52μmol,1当量)、$Pd(OAc)_2$(21.25mg,94.65μmol,0.1当量),将混合物在-78℃搅拌30min,升温至20℃,将混合物在20℃搅拌15小时。

[0851] LCMS形成具有所需质量的所需产物。将混合物浓缩,溶解于DMF(1mL)中,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5μm;移动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:45%-75%,12分钟)来纯化,得到呈白色固体状的螺[2.5]辛-6-基氨基甲酸叔丁酯(6mg,26.63μmol,2.81%产率)。

[0852] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.54-4.36(m,1H),3.57-3.43(m,1H),1.95-1.86(m,2H),1.76-1.66(m,2H),1.46(s,9H),1.37-1.26(m,2H),1.03-0.94(m,2H),0.34-0.26(m,2H),0.23-0.17(m,2H)。

[0853] 步骤3:螺[2.5]辛-6-胺(F)

[0854] 


[0855] 在20℃向N-螺[2.5]辛-6-基氨基甲酸叔丁酯(5mg,22.19μmol,1当量)于DCM(0.2mL)中的溶液中添加TFA(77.00mg,675.30μmol,0.05mL,30.43当量),将混合物在20℃搅拌1小时。

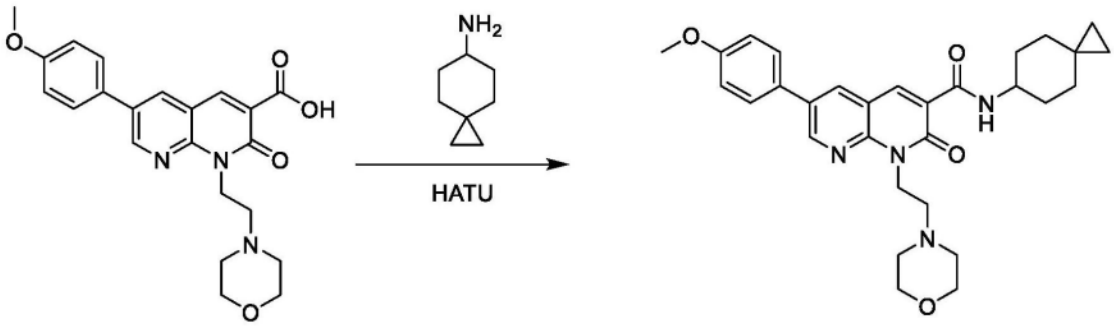
[0856] LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。浓缩混合物，产生呈黄色油状的螺[2.5]辛-6-胺(2.5mg)(不经进一步纯化即使用)。

[0857] 产物的LCMS(ESI+):m/z 126.4[M+1]+,Rt:0.161min。

[0858] LCMS方法

[0859] 梯度为在1.15min内10-90% B,在90% B下保持0.4分钟，在0.01分钟内90-10% B,且随后在10% B下保持0.54分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水，移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.1×30mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0860] 步骤4:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0861] 


[0862] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(8mg，19.54μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(14.86mg,39.08μmol,2当量)、DIEA(7.58mg,58.62μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将(4-氟苯基)甲胺(25.67mg,205.16μmol，10.21μL,3当量)添加至混合物中，将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0863] 将混合物过滤，且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液，产生呈淡黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(2.3mg,4.43μmol)。

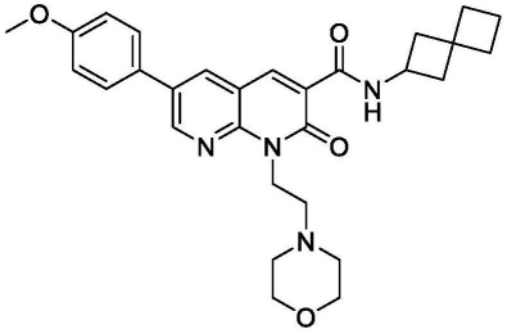
[0864] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.82(br d,J=8.4Hz,1H),8.94(s,1H),8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.19(d,J=2.4Hz,1H),7.57(d,J=8.6Hz,2H),7.06(d,J=8.6Hz,2H),4.83-4.77(m,2H),4.12(br s,1H),3.89(s,3H),3.71(t,J=4.5Hz,4H),2.76(t,J=7.4Hz,2H),2.65(br s,4H),2.02(br d,J=8.6Hz,2H),1.80-1.71(m,2H),1.65-1.62(m,2H),1.13(br d,J=13.5Hz,2H),0.36-0.31(m,2H),0.30-0.24(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 517.3[M+H]+,Rt:2.282min。

[0865] LCMS方法

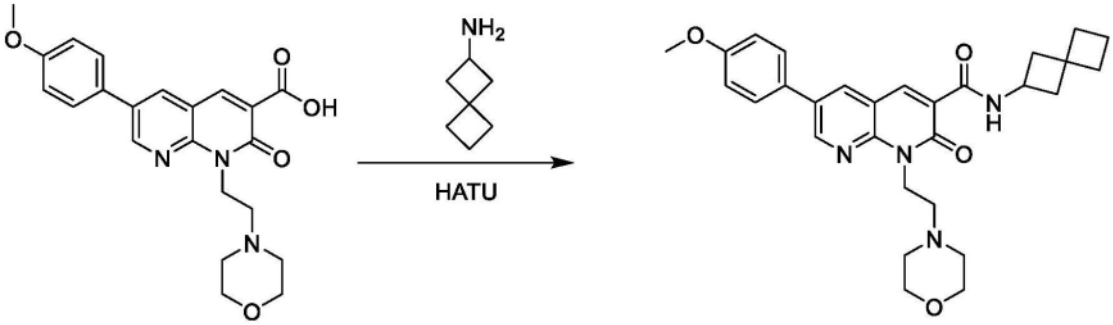
[0866] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟，且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水，移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0867] 实例29-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,

2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物29)的合成

[0868] 

[0869] 6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0870] 


[0871] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(75mg,183.18μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(139.30mg,366.36μmol,2当量)、DIEA(71.02mg,549.54μmol,95.72μL,3当量)。在20℃将螺[3.3]庚-2-胺(24.44mg,219.82μmol,1.2当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

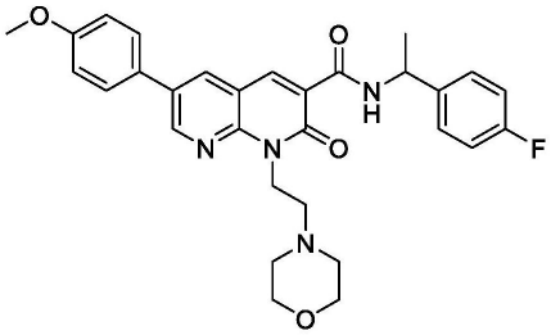
[0872] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(37.3mg,73.69μmol)。

[0873] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.87(br d,J=7.5Hz,1H),8.95-8.86(m,2H),8.17(d,J=2.4Hz,1H),7.65-7.47(m,2H),7.06(d,J=8.8Hz,2H),4.87-4.69(m,2H),4.57-4.40(m,1H),3.89(s,3H),3.71(t,J=4.5Hz,4H),2.83-2.71(m,2H),2.65(br s,4H),2.58-2.46(m,2H),2.10(t,J=7.3Hz,2H),2.05-1.95(m,4H),1.90-1.81(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 503.3[M+H]+,Rt:2.236min。

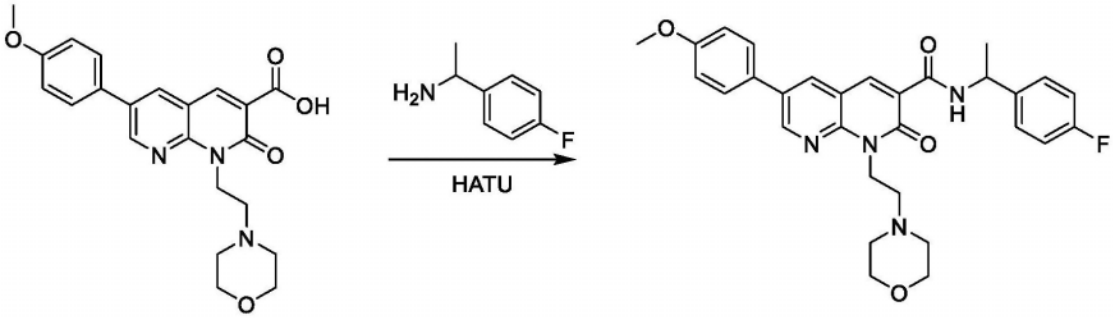
[0874] LCMS方法

[0875] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0876] 实例30-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物30)的合成

[0877] 

[0878] N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0879] 


[0880] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,170.97μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(130.01mg,341.94μmol,2当量)、DIEA(66.29mg,512.90μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将1-(4-氟苯基)乙胺(26.17mg,188.06μmol,24.69μL,1.1当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

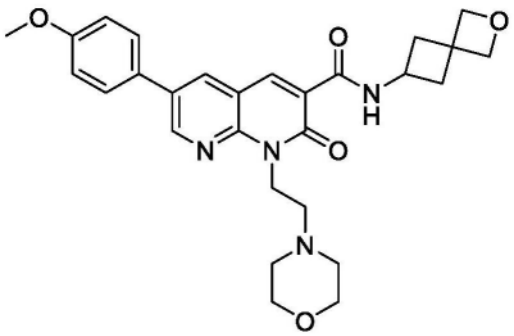
[0881] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(12.1mg,22.35μmol)。

[0882] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.20(br d,J=7.7Hz,1H),9.07-8.72(m,2H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),7.56(br d,J=8.6Hz,2H),7.48-7.36(m,2H),7.15-6.94(m,4H),5.42-5.23(m,1H),4.92-4.66(m,2H),3.89(s,3H),3.70(br t,J=4.0Hz,4H),2.76(br t,J=7.2Hz,2H),2.65(br s,4H),1.61(br s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 531.3[M+H]+,Rt:2.226min。

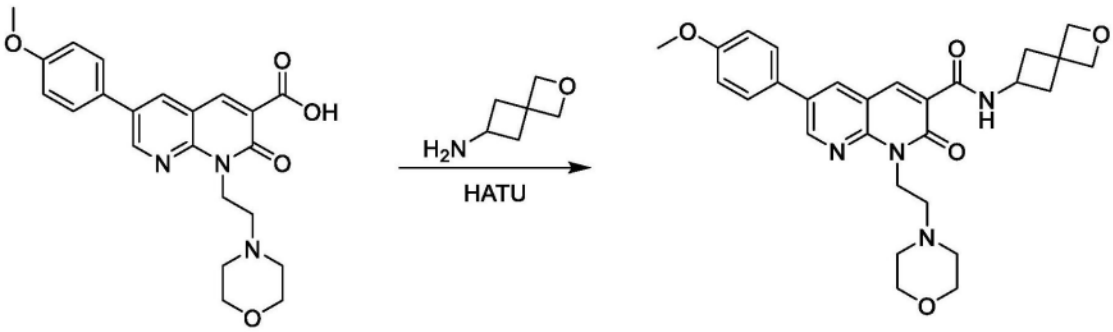
[0883] LCMS方法

[0884] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0885] 实例31-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物31)的合成

[0886] 

[0887] 6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0888] 


[0889] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,170.97μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(130.01mg,341.94μmol,2当量)、DIEA(66.29mg,512.90μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将2-氧杂螺[3.3]庚-6-胺(28.14mg,188.06μmol,1.1当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

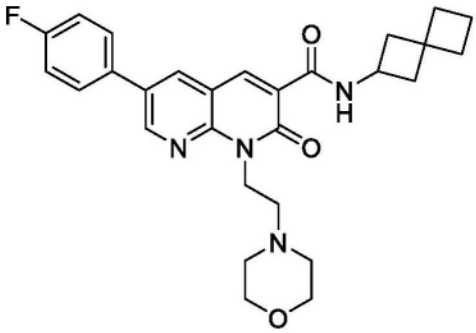
[0890] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(21.2mg,41.76μmol)。

[0891] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.03-9.90(m,1H),8.91(s,2H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,2H),7.06(d,J=8.4Hz,2H),4.86-4.74(m,4H),4.67(s,2H),4.47-4.31(m,1H),3.89(s,3H),3.70(t,J=4.5Hz,4H),2.87-2.71(m,4H),2.64(br s,4H),2.37-2.21(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 505.2[M+H]+,Rt:1.912min。

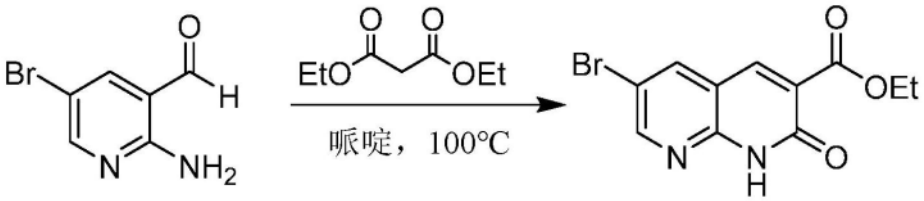
[0892] LCMS方法

[0893] 5_95AB_6min-220梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[0894] 实例32-6-(4-氟苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物32)的合成

[0895] 

[0896] 步骤1:(4-亚甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯

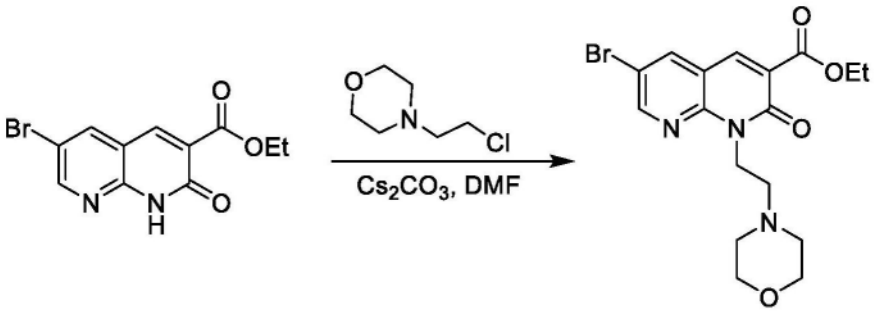
[0897] 


[0898] 将2-氨基-5-溴-吡啶-3-甲醛(6g,29.9mmol,1当量)、丙二酸二乙酯(47.8g,298mmol,45mL,10当量)和哌啶(12.7g,149mmol,14.7mL,5.0当量)的溶液加热到100℃持续12小时。

[0899] TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)显示起始材料被消耗且检测到新斑点。将反应混合物冷却到0℃。将混合物过滤,且所得固体通过过滤收集并用甲基叔丁基醚(30mL)洗涤,产生呈白色固体状的(4-亚甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯(6g,20.2mmol)(不纯化即用于下一步骤)。

[0900] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=12.61(s,1H),8.69(s,1H),8.55(s,1H),8.44(s,1H),4.28(q,J=6.8Hz,2H),1.29(t,J=7.6Hz,3H)。

[0901] 步骤2:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[0902] 

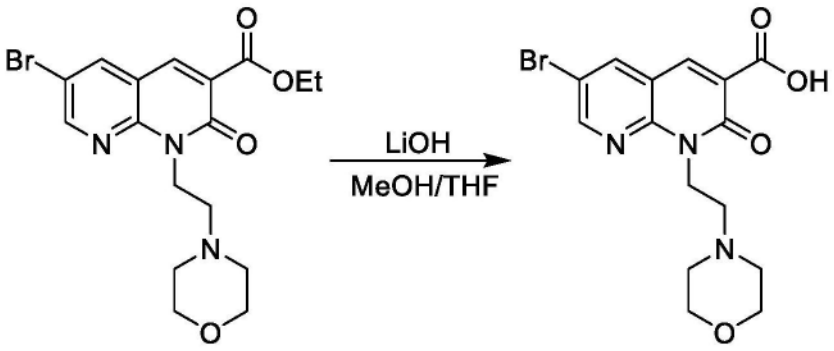

[0903] 将6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(3g,10.1mmol,1当量)和4-(2-氯乙基)吗啉(3.76g,20.2mmol,2.0当量)溶解于DMF(50mL)中。将$Cs_2CO_3$(9.87g,30.3mmol,3.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在50℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。添加水(100mL)和乙酸乙酯(50mL),且将混合物搅拌5min。分离两个相,且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。

[0904] 合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。残余物用甲基叔丁基醚(30mL)洗涤,得到呈白色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(3g,7.31mmol)。

[0905] $^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.68(d,J=2.0Hz,1H),8.25(s,1H),8.08(d,J=

2.4Hz,1H),4.72-4.62(m,2H),4.43(q,J=7.3Hz,2H),3.67(t,J=4.6Hz,4H),2.70(t,J=7.1Hz,2H),2.61(br d,J=3.9Hz,4H),1.42(t,J=7.1Hz,3H)。

[0906] 步骤3:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

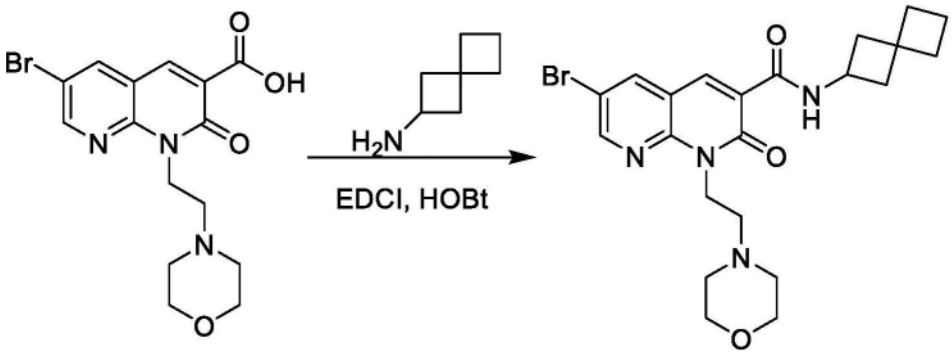
[0907] 


[0908] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(1g,2.44mmol,1当量)溶解于THF(5mL)、MeOH(5mL)和$H_2O$(5mL)中。将$LiOH.H_2O$(409mg,9.75mmol,4.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在30℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。向反应混合物中逐滴添加6N HCl以将pH调节至4-5。将反应溶液在30℃搅拌5分钟。

[0909] 所得固体通过过滤收集且在减压下干燥,产生呈白色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(0.8g,2.09mmol)。

[0910] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.92(s,1H),8.91-8.80(m,2H),4.80(t,J=6.0Hz,2H),3.94(br s,2H),3.76(br s,2H),3.64(br s,2H),3.50(br s,2H),3.16(br s,2H)。

[0911] 步骤4:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[0912] 

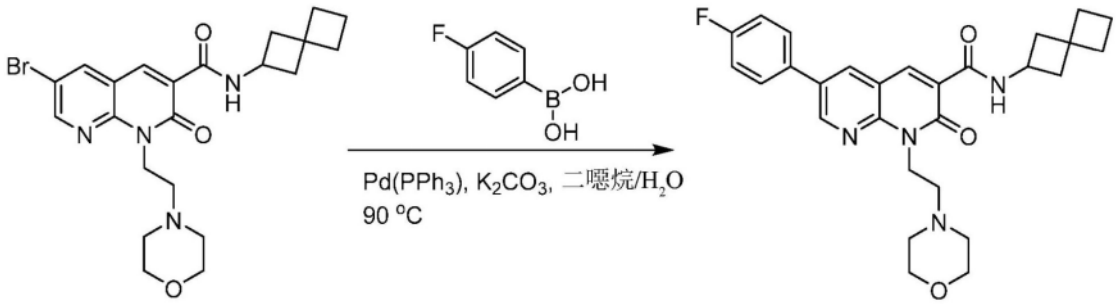

[0913] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(700mg,1.83mmol,1当量)、螺[3.3]庚-2-胺(270mg,1.83mmol,1.0当量,HCl)、EDCI(702mg,3.66mmol,2.0当量)和HOBt(495mg,3.66mmol,2.0当量)溶解于DMF(10mL)中。将溶液在30℃搅拌5分钟。接着将TEA(927mg,9.16mmol,1.27mL,5.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在30℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。向反应溶液中添加甲基叔丁基醚(20mL)。

[0914] 将悬浮液在30℃搅拌5分钟,且所得固体通过过滤收集,用$H_2O$(10mL)洗涤并减压干燥,产生呈白色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(500mg,1.05mmol)(不纯化即用于下一步骤)。

[0915] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.67(d,J=7.8Hz,1H),8.88(d,J=2.4Hz,1H),8.82(s,1H),8.79(d,J=2.4Hz,1H),4.59(br t,J=7.1Hz,2H),4.29(d,J=7.8Hz,1H),3.53(br t,J=4.2Hz,4H),2.59(br s,2H),2.42(ddd,J=2.4,7.2,9.4Hz,2H),2.09-2.01(m,2H),

1.99-1.90(m,4H),1.85-1.76(m,2H)。

[0916] 步骤5:6-(4-氟苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0917] 


[0918] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,21.0μmol,1当量)、(4-氟苯基)硼酸(4.42mg,31.6μmol,1.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(2.43mg,2.10μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(7.27mg,52.6μmol,2.5当量)溶解于二噁烷(0.5mL)和$H_2O$(0.1mL)中。将悬浮液在90℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并反应混合物。

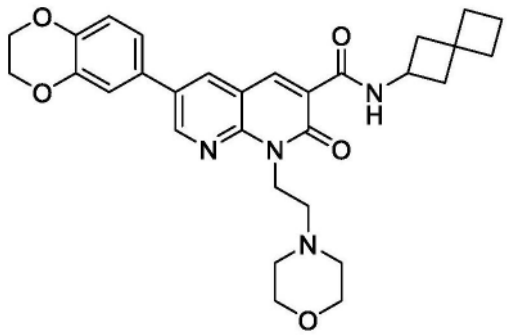
[0919] 在减压下去除溶剂且通过制备型HPLP纯化残余物。柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-$CH_3CN$];B%:35%-63%,10分钟),产生呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,17.8μmol,HCl)。

[0920] $^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.05(d,J=2.4Hz,1H),8.97(s,1H),8.63(s,1H),7.84-7.74(m,2H),7.34-7.20(m,2H),5.01(br t,J=5.9Hz,2H),4.37(t,J=8.1Hz,1H),4.06-3.47(m,10H),2.59-2.46(m,2H),2.17-2.09(m,2H),2.05-1.96(m,4H),1.92-1.83(m,2H)。LCMS(ESI+):m/z 491.2$(M+H)^+$,Rt:2.28min。

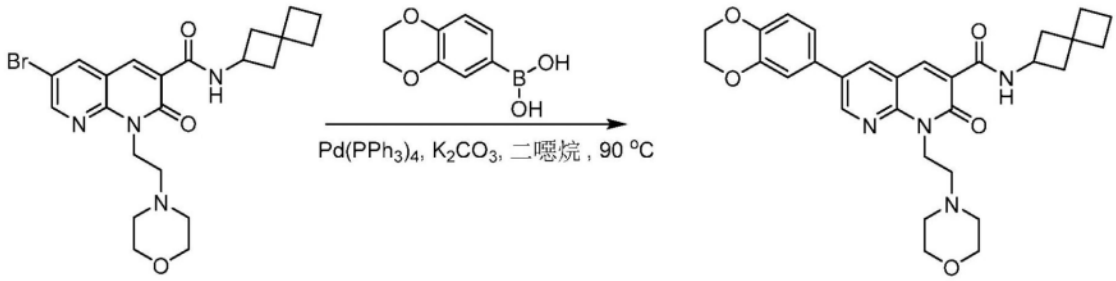
[0921] LCMS方法

[0922] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0923] 实例33-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物33)的合成

[0924] 

[0925] 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0926] 


[0927] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(30mg,63.1μmol1当量)、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基硼酸(11.4mg,63.1μmol,1当量)、$Pd(PPh_3)_4$(7.29mg,6.31μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(21.8mg,158μmol,2.5当量)溶解于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.5mL)中。将悬浮液在90℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并反应混合物。

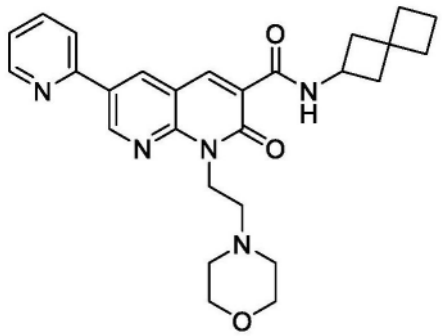
[0928] 在减压下去除溶剂,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-$CH_3CN$];B%:35%-65%,10分钟)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(14mg,24.5μmol,HCl)。

[0929] $^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.93(br d,J=7.3Hz,1H),9.00(d,J=2.0Hz,1H),8.95(s,1H),8.55(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),6.99(d,J=8.3Hz,1H),5.02(t,J=6.1Hz,2H),4.40-4.33(m,1H),4.11-3.37(m,10H),2.55-2.47(m,2H),2.15-2.10(m,2H),2.05-1.96(m,4H),1.93-1.84(m,2H)。LCMS(ESI+):m/z 531.3$(M+H)^+$,Rt:2.264min。

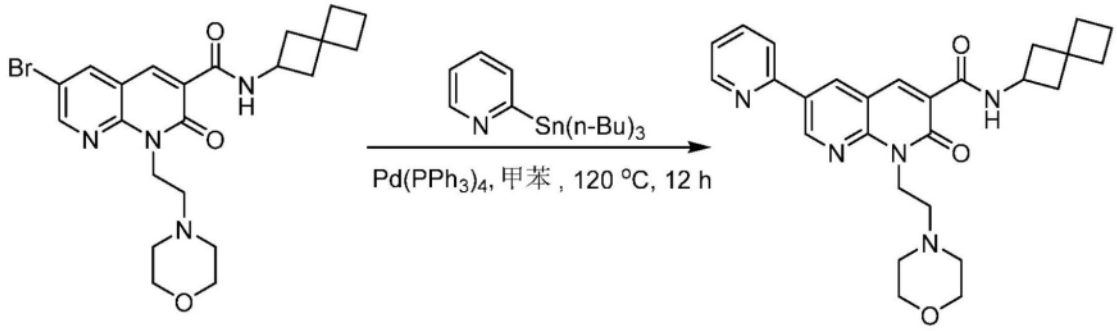
[0930] LCMS方法

[0931] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0932] 实例34-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物34)的合成

[0933] 


[0934] 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0935] 


[0936] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,21.0μmol,1当量)、三丁基(2-吡啶基)锡烷(11.6mg,31.6μmol 1.5当量)和$Pd(PPh_3)_4$(2.43mg,2.10μmol,0.1当量)溶解于甲苯(0.5mL)中。将悬浮液在120℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并全部两种反应混合物。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并全部两种反应混合物。

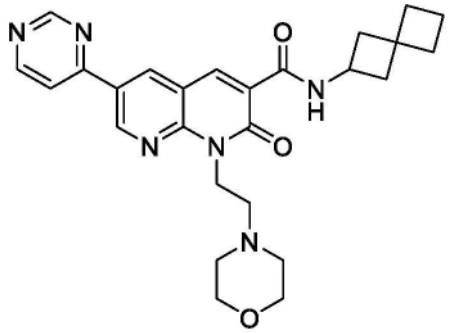
[0937] 在减压下去除溶剂,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-$CH_3CN$];B%:25%-55%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4.5mg,8.82μmol,HCl)。

[0938] $^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.37(d,J=2.0Hz,1H),9.00(s,1H),8.96(d,J=2.0Hz,1H),8.85(br d,J=5.4Hz,1H),8.39-8.34(m,1H),8.31-8.27(m,1H),7.79(br t,J=6.4Hz,1H),5.06(br t,J=5.9Hz,2H),4.38(t,J=7.8Hz,1H),4.13(br d,J=11.7Hz,2H),3.91-3.77(m,4H),3.73(br t,J=5.9Hz,2H),3.38-3.32(m,2H),2.57-2.45(m,2H),2.17-2.11(m,2H),2.05-1.97(m,4H),1.90(q,J=7.8Hz,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 474.2$(M+H)^+$,Rt:2.003min。

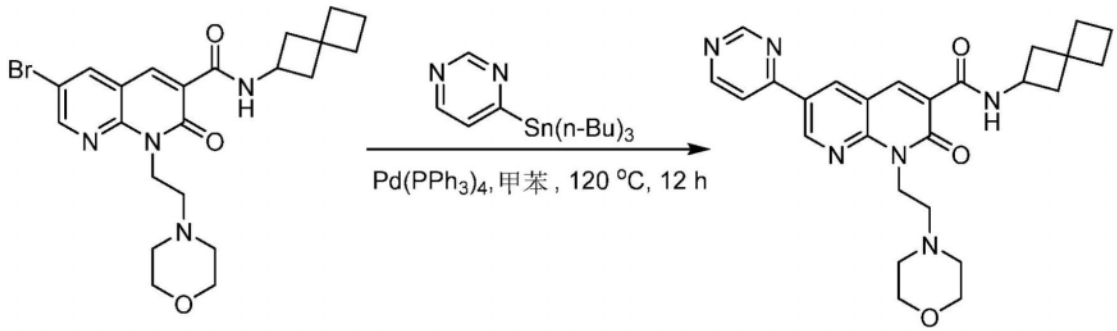
[0939] LCMS方法

[0940] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0941] 实例35-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-4-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物35)的合成

[0942] 


[0943] 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-4-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0944] 


[0945] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,21.04μmol,1当量)、三丁基(嘧啶-4-基)锡烷(11.7mg,31.6μmol 1.5当量)和Pd($PPh_3$)$_4$(2.43mg,2.10μmol,0.1当量)溶解于甲苯(0.5mL)中。将悬浮液在120℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并反应混合物。

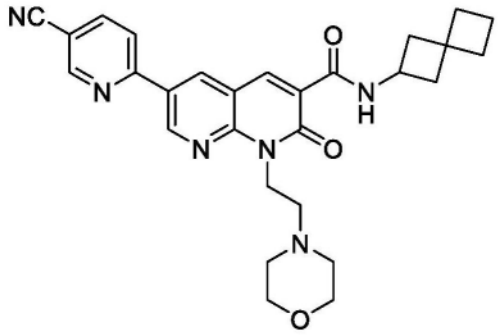
[0946] 在减压下去除溶剂,通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-$CH_3CN$];B%:15%-40%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-4-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6.5mg,12.7μmol,HCl)。

[0947] $^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.60(d,J=2.4Hz,1H),9.29(d,J=1.0Hz,1H),9.17(d,J=2.4Hz,1H),9.02(s,1H),8.91(d,J=5.4Hz,1H),8.19(dd,J=1.5,5.4Hz,1H),5.07(t,J=5.9Hz,2H),4.38(t,J=7.8Hz,1H),4.19-4.09(m,2H),3.91-3.70(m,6H),3.40-3.33(m,2H),2.57-2.50(m,2H),2.17-2.11(m,2H),2.05-1.98(m,4H),1.94-1.86(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 475.3$(M+H)^+$,Rt:1.915min。

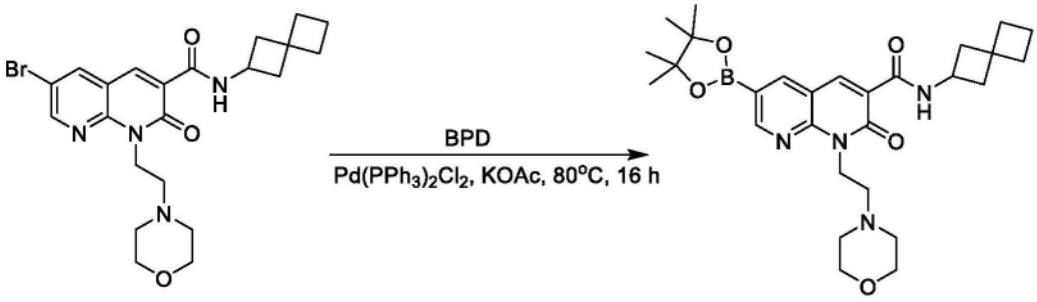
[0948] LCMS方法

[0949] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0950] 实例36-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物36)的合成

[0951] 


[0952] 步骤1:1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[0953] 


[0954] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(250mg,526μmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(200mg,789μmol,1.5当量)、KOAc(155mg,1.58mmol,3当量)和Pd($PPh_3$)$_2Cl_2$(36.9mg,52.6μmol 0.1当量)溶解于二噁烷(10mL)中。将悬浮液加热到80℃,持续12h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。添加水(20mL)和乙酸乙酯(30mL)且将混合物搅拌5min。分离两个相,且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水相。

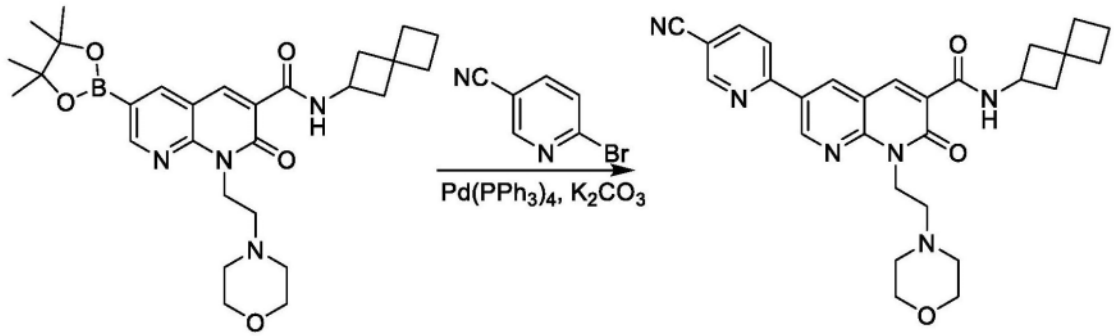
[0955] 合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$脱水,过滤且浓缩,产生呈黑色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(300mg)(不进一步纯化即用于下一步骤)。

[0956] 产物的LCMS(ESI+):m/z 441.2$(M-82)^+$,Rt:1.024min。

[0957] LCMS方法

[0958] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[0959] 步骤2:6-(5-异氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0960] 


[0961] 将1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,95.7μmol,1当量)、6-溴吡啶-3-甲腈(26.3mg,144μmol,1.5当量)、Pd($PPh_3$)$_4$(11.1mg,9.57μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(26.5mg,191μmol,2.0当量)溶解于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中。将悬浮液加热到80℃,持续3h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0962] 在减压下去除溶剂,并且通过制备型HPLC(吉而逊自动纯化系统(Gilson Auto-Purification System))纯化残余物,得到呈白色固体状的6-(5-异氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(2.0mg,3.74μ

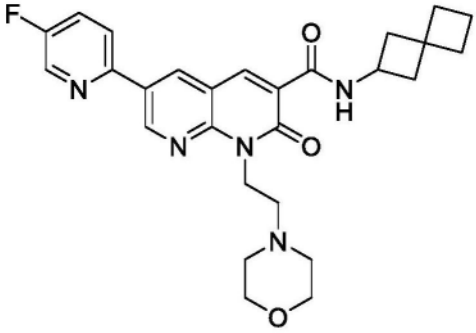
mol,HCl)。

[0963] $^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.56(d,J=2.4Hz,1H),9.12(d,J=2.0Hz,1H),9.06(s,1H),9.01(s,1H),8.35-8.23(m,2H),5.05(br t,J=5.9Hz,2H),4.38(br t,J=8.1Hz,1H),4.20-3.62(m,8H),3.31(s,2H),2.53(br s,2H),2.16-2.10(m,2H),2.05-1.96(m,4H),1.93-1.84(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 499.3(M+H)$^+$,Rt:2.095min。

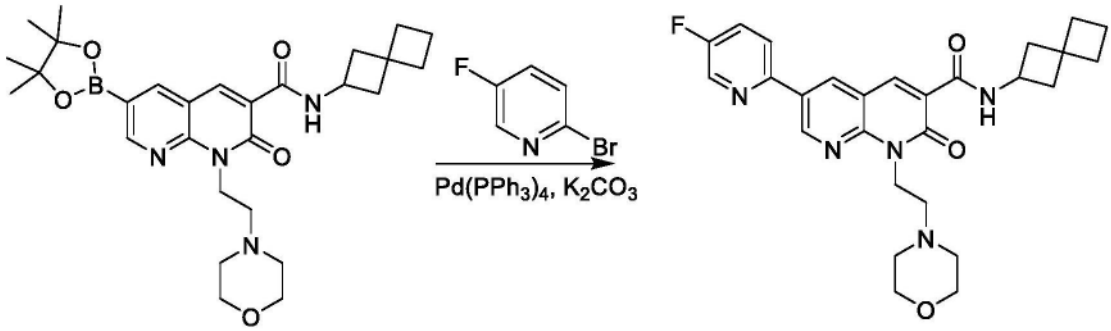
[0964] LCMS方法

[0965] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0966] 实例37-6-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物37)的合成

[0967] 

[0968] 6-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0969] 


[0970] 将1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,95.7μmol,1当量)、2-溴-5-氟-吡啶(25.3mg,143μmol,1.5当量)、Pd($PPh_3$)$_4$(11.1mg,9.57μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(26.5mg,191μmol,2.0当量)溶解于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中。将悬浮液加热到80℃,持续12h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0971] 在减压下去除溶剂,并且通过制备型HPLC(吉而逊自动纯化系统)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(2.0mg,3.74μmol,HCl)。

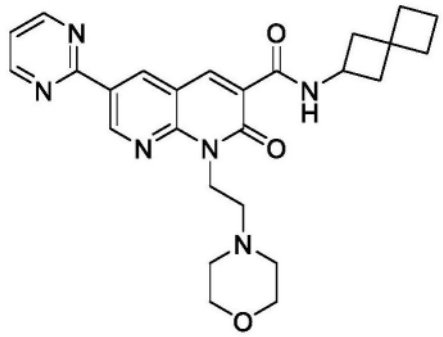
[0972] $^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.43(d,J=2.0Hz,1H),8.98(s,1H),8.95(d,J=2.4Hz,1H),8.62(d,J=2.9Hz,1H),8.11(dd,J=3.9,8.8Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),5.05

(t,J＝5.9Hz,2H),4.41-4.32(m,1H),4.13(br d,J＝13.2Hz,2H),3.89-3.70(m,6H),3.35(br d,J＝3.4Hz,2H),2.56-2.47(m,2H),2.16-2.11(m,2H),2.05-1.97(m,4H),1.90-1.88(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 492.2(M+H)$^+$,Rt:2.100min。

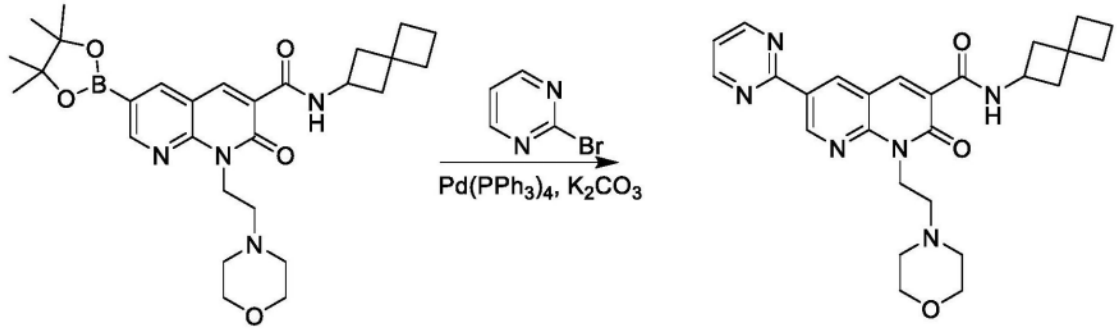
[0973] LCMS方法

[0974] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0975] 实例38-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物38)的合成

[0976] 

[0977] 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[0978] 


[0979] 将1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酰胺(70mg,134μmol,1当量)、2-溴嘧啶(32.0mg,201μmol,1.5当量)、Pd(PPh$_3$)$_4$(15.5mg,13.4μmol,0.1当量)和K$_2$CO$_3$(37.0mg,268μmol,2.0当量)溶解于二噁烷(5mL)和H$_2$O(1mL)中。将悬浮液加热到80℃,持续12h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[0980] 在减压下去除溶剂,并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-CH$_3$CN];B%:20%-45%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(9mg,19.0μmol)。

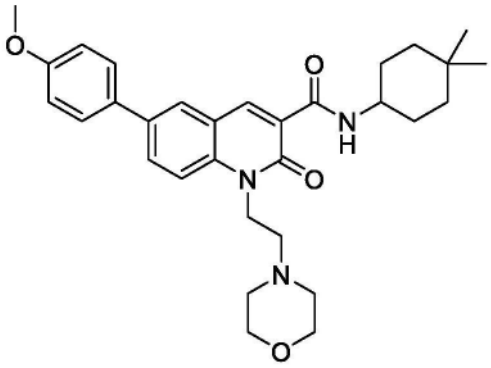
[0981] $^1$H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ＝9.77(d,J＝2.0Hz,1H),9.32(d,J＝2.0Hz,1H),9.03(s,1H),8.94(d,J＝4.9Hz,2H),7.48(t,J＝4.9Hz,1H),5.07(br t,J＝6.1Hz,2H),4.37(t,J＝7.8Hz,1H),4.23-3.43(m,8H),2.55-2.52(m,2H),2.15-2.13(m,2H),1.99-1.92(m,4H),

1.90-1.88(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 475.3(M+H)$^+$,Rt:1.954min。

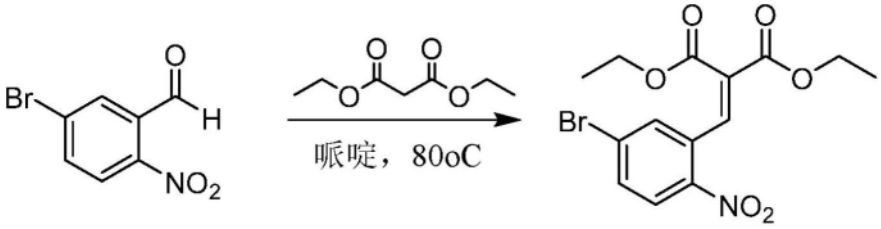
[0982] LCMS方法

[0983] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[0984] 实例39-N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物39)的合成

[0985] 

[0986] 步骤1:2-(5-溴-2-硝基苯亚甲基)丙二酸二乙酯

[0987] 


[0988] 在25℃下向5-溴-2-硝基-苯甲醛(2g,8.70mmol,1当量)于丙二酸二乙酯(8.36g,52.17mmol,7.9mL,6当量)中的溶液中添加AcOH(2.09g,34.78mmol,2.0mL,4当量)和哌啶(888.44mg,10.43mmol,1.0mL,1.2当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入$NaHCO_3$(100mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(50g)干燥且浓缩。

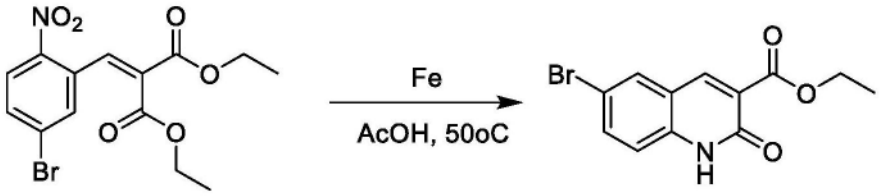
[0989] 通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50:1至1:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的2-(5-溴-2-硝基苯亚甲基)丙二酸二乙酯(4g,7.52mmol)。

[0990] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.19(d,J=8.9Hz,1H),8.14(s,1H),7.96(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),4.30(q,J=7.0Hz,2H),4.06-4.00(m,2H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 372.0,374.0[M+H]$^+$,Rt:2.359min。

[0991] LCMS方法

[0992] 5-95AB_4.5min:用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),在95% B下保持0.50分钟,95-5% B(3.50-3.51分钟),在3.51分钟内5%B,在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min。

[0993] 步骤2:6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[0994] 


[0995] 在25℃下向2-[(5-溴-2-硝基-苯基)亚甲基]丙二酸二乙酯(3.3g,8.87mmol,1当量)于AcOH(20mL)中的溶液中添加Fe(1.24g,22.17mmol,2.5当量)。将混合物在85℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

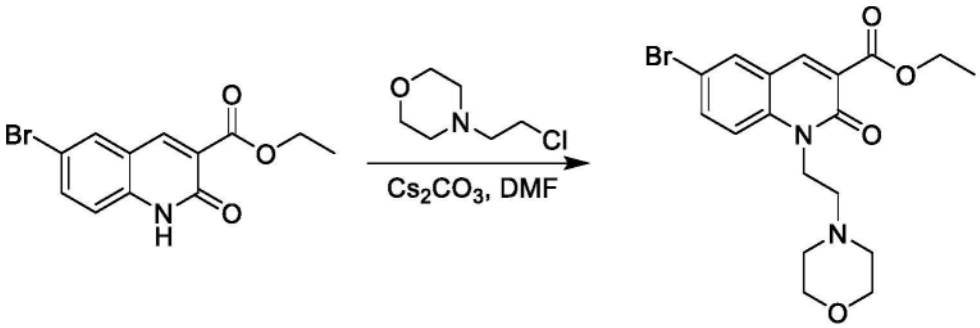
[0996] 过滤混合物,且所得红色固体通过过滤来收集(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯,2g,6.75mmol,不经进一步纯化即使用)。

[0997] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=12.34-11.88(m,1H),8.66-8.36(m,1H),8.32-7.99(m,1H),7.98-7.66(m,1H),7.47-7.01(m,1H),4.29(br d,J=3.1Hz,2H),1.51-1.22(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 295.9,297.9$[M+H]^+$,Rt:1.383min。

[0998] LCMS方法

[0999] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-3.00分钟),在95%B下保持0.50分钟,95-5%B(3.50-3.51分钟),在3.51分钟内5%B,在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min。

[1000] 步骤3:6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[1001] 


[1002] 在25℃下向6-溴-2-氧代-1H-喹啉-3-甲酸乙酯(1g,3.38mmol,1当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(4.95g,15.20mmol,4.5当量)。将混合物在50℃搅拌1小时。在50℃将4-(2-氯乙基)吗啉(2.51g,13.51mmol,4当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌11小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入HCl(200mL 0.1M)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(50g)干燥且浓缩。

[1003] 残余产物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇=100:1至1:1)纯化,产生呈黄色固体状的6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(180mg,439.80μmol)。

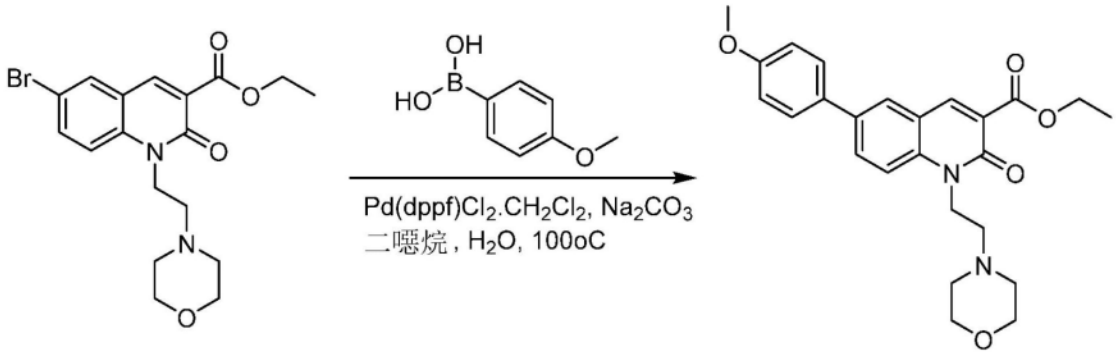
[1004] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.30(s,1H),7.80(d,J=2.3Hz,1H),7.73(dd,J=2.3,9.1Hz,1H),7.33(d,J=9.1Hz,1H),4.43(q,J=7.2Hz,4H),3.78-3.66(m,4H),2.74-2.48(m,6H),1.42(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 409.0,411.0$[M+H]^+$,Rt:

1.921min。

[1005] LCMS方法

[1006] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1007] 步骤4:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

[1008] 


[1009] 在25℃下在氮气下向6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯(160mg,390.94μmol,1当量)于二噁烷(1.6mL)和水(0.4mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(82.87mg,781.87μmol,2当量)和(4-甲氧基苯基)硼酸(118.81mg,781.87μmol,2当量)和Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(31.93mg,39.09μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

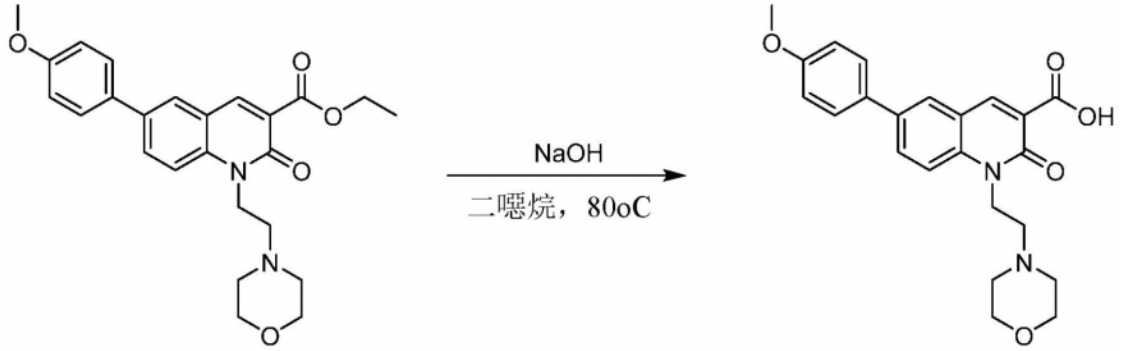
[1010] 将混合物倒入$NH_4Cl$(15mL)中,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取,有机层用盐水(3mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(5g)干燥且浓缩,产生呈黄色油状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(110mg,252.01μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1011] 产物的LCMS(ESI+):m/z 437.1$[M+H]^+$,Rt:2.118min。

[1012] LCMS方法

[1013] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1014] 步骤5:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[1015] 


[1016] 在25℃下向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-喹啉-3-甲酸乙酯(99.77mg,228.58μmol,1当量)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加NaOH(2M,0.8mL,7.00当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入HCl(20mL,0.5N)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(20g)干燥且浓缩,产生呈棕色油状的所需产物(93mg,227.69μmol)。

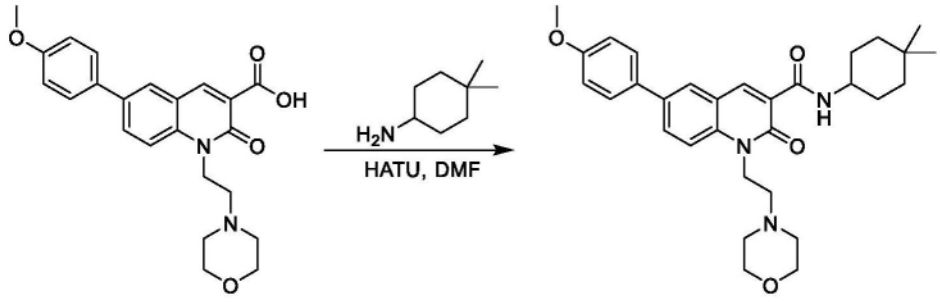
[1017] 将混合物倒入$NH_4Cl$(15mL)中,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取,有机层用盐水(3mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(5g)干燥且浓缩,产生呈黄色油状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(110mg,252.01μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1018] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.98(s,1H),8.03-7.94(m,2H),7.57(s,2H),7.05(d,J=8.8Hz,2H),6.79(s,1H),4.60(br t,J=7.3Hz,2H),3.89(s,3H),3.75-3.72(m,4H),2.77(t,J=7.3Hz,2H),2.64(br d,J=4.2Hz,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 409.2$[M+H]^+$,Rt:1.427min。

[1019] LCMS方法

[1020] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1021] 步骤6:N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备

[1022] 


[1023] 在25℃下向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-喹啉-3-甲酸(90mg,220.35μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(125.67mg,330.52μmol,1.5当量)和DIEA(56.96mg,440.69μmol,76μL,2当量)和4,4-二甲基环己胺(33.64mg,264.42μmol,1.2当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1024] 过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;

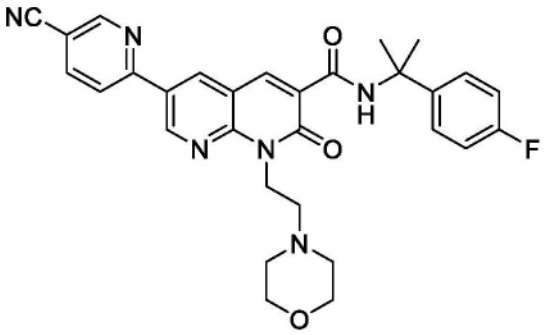
移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,10分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的N-(4,4-二甲基环己基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(20mg,38.17μmol,17.32%产率,98.8%纯度)。

[1025] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.80(br d,J=7.8Hz,1H),8.96(s,1H),7.95-7.85(m,2H),7.60-7.51(m,3H),7.03(d,J=8.8Hz,2H),4.60-4.46(m,2H),3.97(br dd,J=3.2,7.3Hz,1H),3.88(s,3H),3.80-3.64(m,4H),2.79-2.70(m,2H),2.64(br d,J=4.1Hz,4H),1.95-1.85(m,2H),1.54-1.30(m,6H),0.97(d,J=6.4Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 518.4$[M+H]^+$,Rt:1.128min。

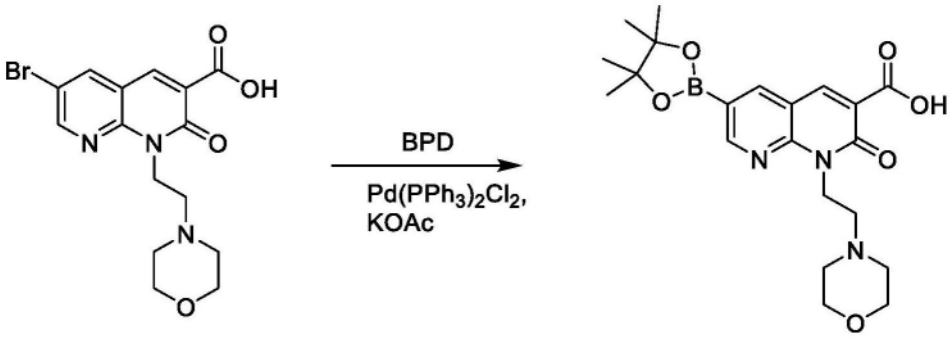
[1026] LCMS方法

[1027] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1028] 实例40-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物40)的合成

[1029] 

[1030] 步骤1:1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[1031] 


[1032] 方法1:

[1033] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(350mg,915.73μmol,1当量)、BPD(1.86g,7.33mmol,8当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(64.27mg,91.57μmol,0.1当量)、KOAc(269.62mg,2.75mmol,3当量)于二噁烷(3mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。

[1034] LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。混合物用水5mL稀释且用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。

[1035] 合并的水层用2M HCl(3mL)洗涤,且将所得固体过滤且在减压下浓缩,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(200mg,465.90μmol)。

[1036] 产物的LCMS(ESI+):m/z 348.2$[M+H]^+$,Rt:0.454min。

[1037] LCMS方法

[1038] 用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在4.50分钟内5-95% B,在0.25分钟内5%B,5-95% B(0.25-2.25分钟),95-100% B(2.25-4.05分钟),在1.81分钟内5% B,在5% B下保持0.43分钟。流速为1.0mL/min(0.00-4.05分钟)和1.2mL/min(4.05-4.5分钟)。

[1039] 方法2:

[1040] 将6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(120mg,313.96μmol,1当量)、BPD(637.82mg,2.51mmol,8当量)、KOAc(92.44mg,941.89μmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(22.04mg,31.40μmol,0.1当量)于二噁烷(7mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在80℃在$N_2$气氛下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

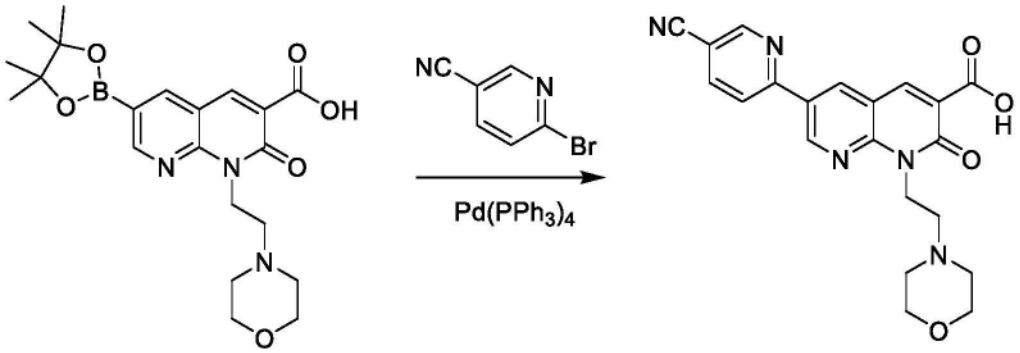
[1041] 混合物用水(3mL)稀释,用乙酸乙酯(3×3mL)萃取,且在减压下浓缩,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(80mg,186.36μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1042] 产物的LCMS(ESI+):m/z 348.2$[M+H]^+$,Rt:0.532min。

[1043] LCMS方法

[1044] 用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5% B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[1045] 步骤2:6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[1046] 


[1047] 方法1:

[1048] 将6-溴吡啶-3-甲腈(63.95mg,349.43μmol,1当量)、1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸(150mg,349.43μmol,1

当量)、$K_2CO_3$(144.88mg,1.05mmol,3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(40.38mg,34.94μmol,0.1当量)于二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在80℃在$N_2$气氛下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1049] 将混合物过滤,且在减压下浓缩滤液并通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,74.00μmol,21.1)。

[1050] 产物的LCMS(ESI+):m/z 406.2$[M+H]^+$,Rt:0.878min。

[1051] LCMS方法

[1052] 用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在4.50分钟内5-95% B,在0.25分钟内5%B,5-95% B(0.25-2.25分钟),95-100% B(2.25-4.05分钟),在1.81分钟内5% B,在5% B下保持0.43分钟。流速为1.0mL/min(0.00-4.05分钟)和1.2mL/min(4.05-4.5分钟)。

[1053] 方法2:

[1054] 将6-溴吡啶-3-甲腈(42.63mg,232.95μmol,1当量)、1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸(100mg,232.95μmol,1当量)、$K_2CO_3$(96.59mg,698.86μmol mmol,3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(26.92mg,23.30μmol,0.1当量)于二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在80℃在$N_2$气氛下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

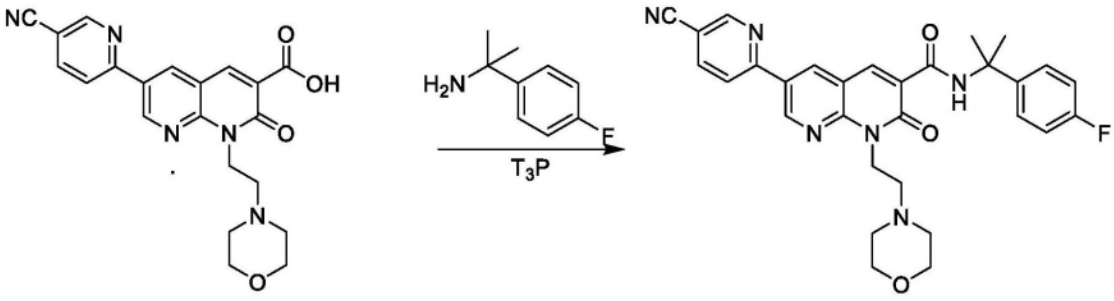
[1055] 将混合物过滤,在减压下浓缩并且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(60mg,148.00μmol)。

[1056] 产物的LCMS(ESI+):m/z 406.2$[M+H]^+$,Rt:1.038min。

[1057] LCMS方法

[1058] 用于色谱的柱为Luna-C 18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5% B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[1059] 步骤3:6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1060] 


[1061] 将2-(4-氟苯基)丙-2-胺(30.23mg,197.33μmol,2当量)、6-(5-氰基-2-吡啶基)-

1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(40mg,98.67μmol,1当量)、DIEA(76.51mg,592.00μmol,103.12μL,6当量)、T3P(251.15mg,394.67μmol,234.72μL,50%纯度,4当量)于DMF(0.5mL)中的混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

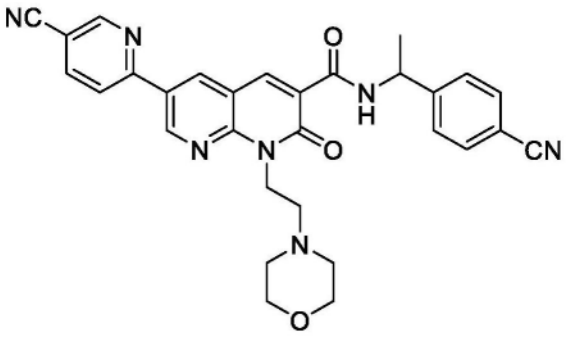
[1062] 将反应混合物过滤,在减压下浓缩且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20mg,37.00μmol)。

[1063] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=10.05(s,1H),9.52(d,J=2.0Hz,1H),9.20-9.15(m,2H),8.88(s,1H),8.49(dd,J=1.4,8.5Hz,1H),8.37-8.32(m,1H),7.45(dd,J=5.5,8.4Hz,2H),7.13(t,J=8.7Hz,2H),4.75-4.64(m,2H),3.54(br t,J=3.7Hz,4H),2.69-2.62(m,2H),2.54-2.51(m,4H),1.72(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 541.3[M+H]$^+$,Rt:3.137min。

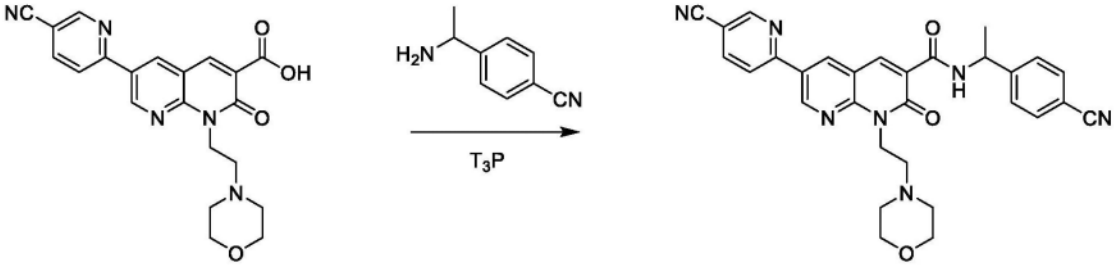
[1064] LCMS方法

[1065] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为xbridge shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[1066] 实例41-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物41)的合成

[1067] 

[1068] N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1069] 


[1070] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(40mg,98.67μmol,1当量)和4-(1-氨基乙基))苯甲腈(21.64mg,148.00μmol,1.5当量)于DMF(1mL)中的溶液中DIEA(76.51mg,592.00μmol,103.12μL,6当量)和T3P(125.58mg,197.33μmol,117.36μL,50%纯度,2当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1071] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的N-

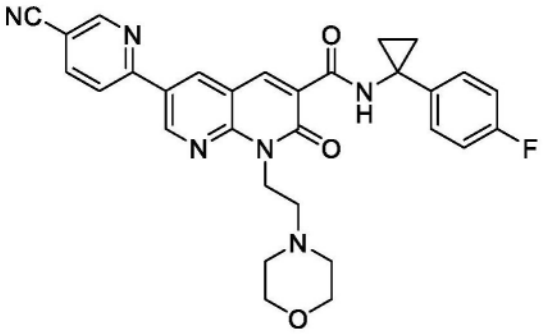
(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(27.9mg,52.29μmol)。

[1072] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.01-9.94(m,1H),9.52(d,J=2.0Hz,1H),9.19(d,J=2.2Hz,1H),9.15(d,J=0.7Hz,1H),8.95-8.88(m,1H),8.49(dd,J=1.7,8.3Hz,1H),8.36-8.29(m,1H),7.83(d,J=8.2Hz,2H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),5.18(s,1H),4.73-4.63(m,2H),3.58-3.49(m,4H),2.69-2.61(m,2H),2.57-2.51(m,4H),1.54(br d,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 534.3[M+H]$^+$,Rt:2.919min。

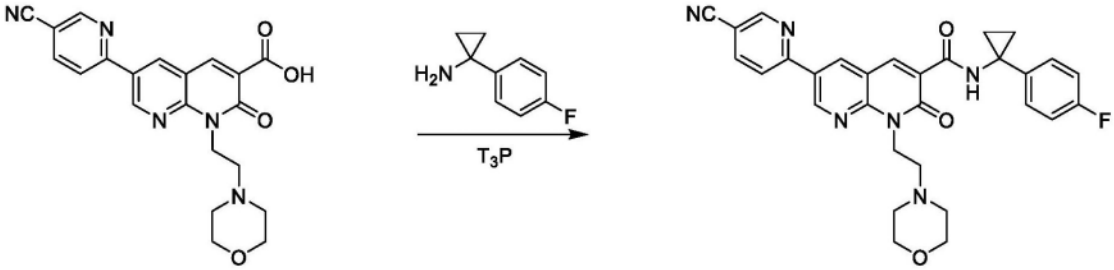
[1073] LCMS方法

[1074] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8mL/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为xbridgeShield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1075] 实例42-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物42)的合成

[1076] 

[1077] 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1078] 


[1079] 将1-(4-氟苯基)环丙胺(29.83mg,197.34μmol,2当量)、6-(5-氰基-2-吡啶基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(40mg,98.67μmol,1当量)、DIEA(76.51mg,592.02μmol,103.12μL,6当量)、T3P(125.58mg,197.34μmol,117.36μL,50%纯度,2当量)于DMF(1mL)中的混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1080] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.9mg,14.67μmol)。

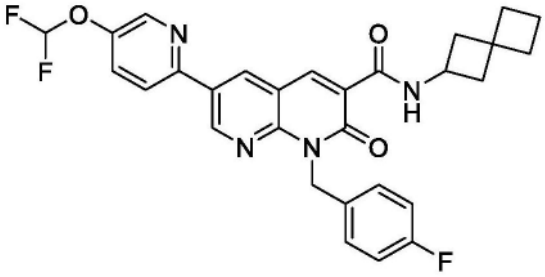
[1081] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.10-10.04(m,1H),9.53(d,J=2.0Hz,1H),9.21(d,J=1.3Hz,1H),9.18-9.15(m,1H),8.93(s,1H),8.54-8.45(m,1H),8.37-8.33(m,1H),7.34-

7.28(m,2H),7.15-7.08(m,2H),4.72-4.63(m,2H),3.58-3.51(m,4H),2.64(br d,J=7.1Hz,2H),2.55-2.52(m,4H),1.30(s,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 539.3[M+H]$^+$,Rt:3.042min。

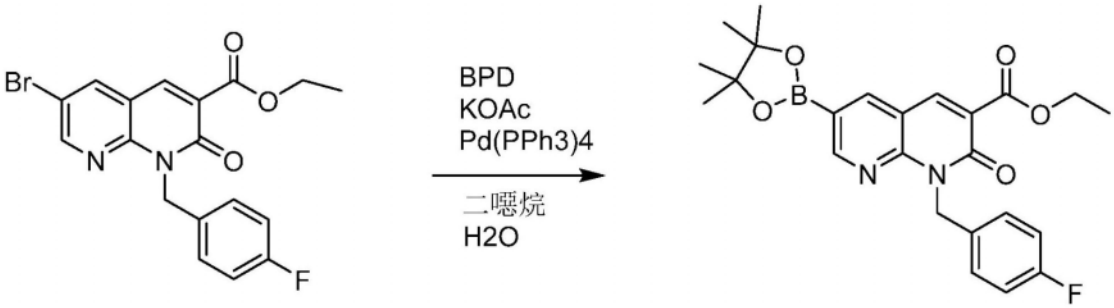
[1082] LCMS方法

[1083] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1084] 实例43-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物43)的合成

[1085] 

[1086] 步骤1:1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1087] 


[1088] 在$N_2$下向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(150mg,370.17μmol,1当量)、KOAc(363.29mg,3.70mmol,10当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(940.01mg,3.70mmol,10当量)于DMSO(2mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(42.78mg,37.02μmol,0.1当量)。将混合物在80℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1089] 将反应混合物倒入水(20mL)中并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(120mg,265.32μmol),其不经进一步纯化即使用。

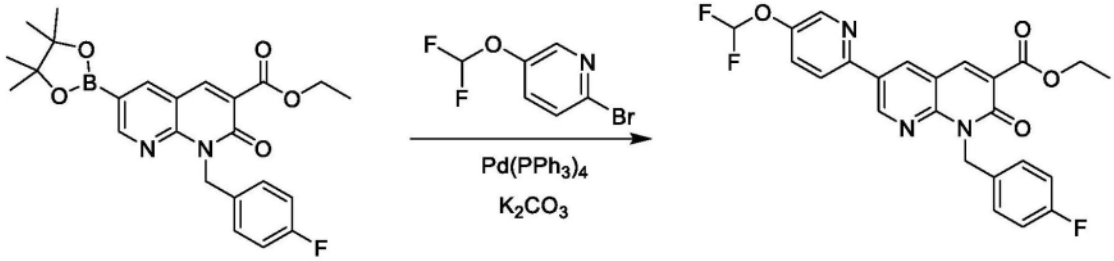
[1090] 产物的LCMS(ESI+):m/z 453.3[M+H]$^+$,Rt:1.240min。

[1091] LCMS方法

[1092] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-

95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1093] 步骤2:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1094] 


[1095] 在$N_2$下向1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(120mg,265.32μmol,1当量)、$K_2CO_3$(110.01mg,795.96μmol,3当量)和2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(71.32mg,318.39μmol,1.2当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(30.66mg,26.53μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将反应混合物倒入水(5mL)中。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水相。

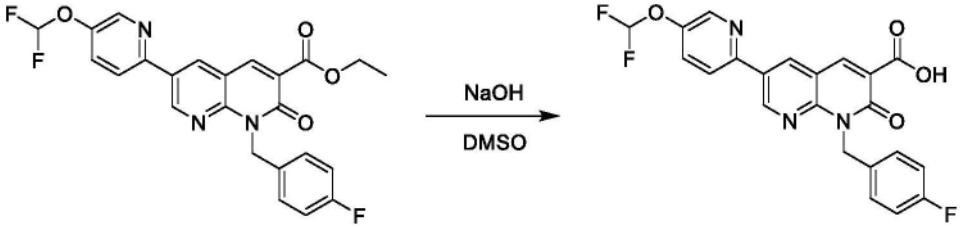
[1096] 合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(90mg),其不经进一步纯化即使用。

[1097] 产物的LCMS(ESI+):m/z 470.2$[M+H]^+$,Rt:1.150min。

[1098] LCMS方法

[1099] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1100] 步骤3:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1101] 


[1102] 向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(90mg,191.73μmol,1当量)于DMSO(5mL)中的混合物中添加NaOH(2M,958.65μL,10当量)。将混合物在50℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将反应混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。

[1103] 合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生呈黄色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(65mg)(不经

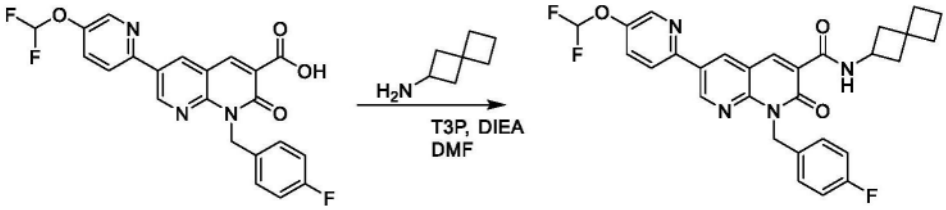
进一步纯化即使用)。

[1104] 产物的LCMS(ESI+):m/z 442.2[M+H]$^+$,Rt:1.149min。

[1105] LCMS方法

[1106] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1107] 步骤4:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1108] 


[1109] 向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(32mg,72.50μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(12.85mg,87.00μmol,1.2当量,HCl)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(56.22mg,435.02μmol,75.77μL,6当量)和T3P(92.28mg,145.01μmol,86.24μL,50%纯度,2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

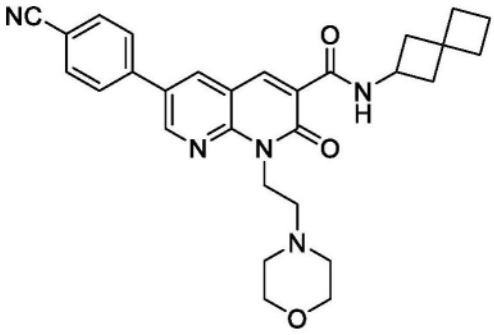
[1110] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:55%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4.6mg,8.26μmol)。

[1111] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.76(br d,J=7.1Hz,1H),9.33(d,J=2.3Hz,1H),8.98(s,1H),8.65(d,J=2.3Hz,1H),8.62(d,J=2.5Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H),7.64(dd,J=2.7,8.7Hz,1H),7.51(dd,J=5.5,8.6Hz,2H),6.99(t,J=8.7Hz,2H),6.84-6.42(m,1H),5.83(s,2H),4.56-4.39(m,1H),2.59-2.47(m,2H),2.10(t,J=7.4Hz,2H),2.05-1.96(m,4H),1.92-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 535.2[M+H]$^+$,Rt:3.680min。

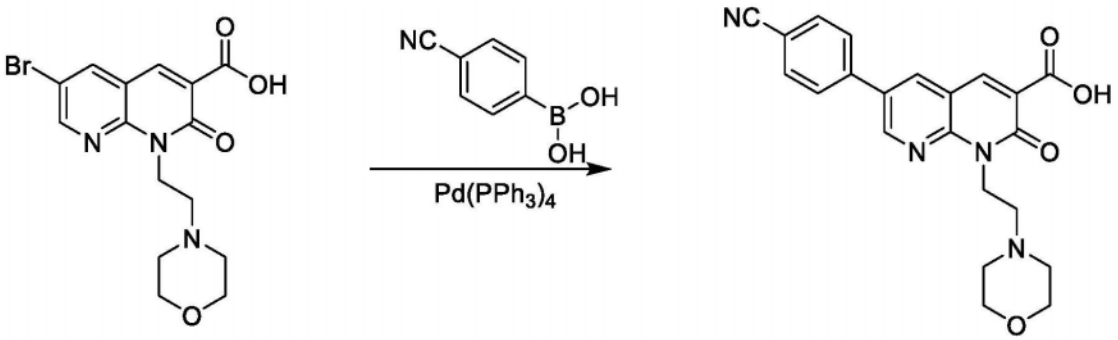
[1112] LCMS方法

[1113] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1114] 实例44-6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物44)的合成

[1115] 

[1116] 步骤1:6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1117] 

[1118] 向6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(190mg,497.11μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加(4-氰基苯基)硼酸(87.65mg,596.53μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(206.11mg,1.49mmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(57.44mg,49.71μmol,0.1当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

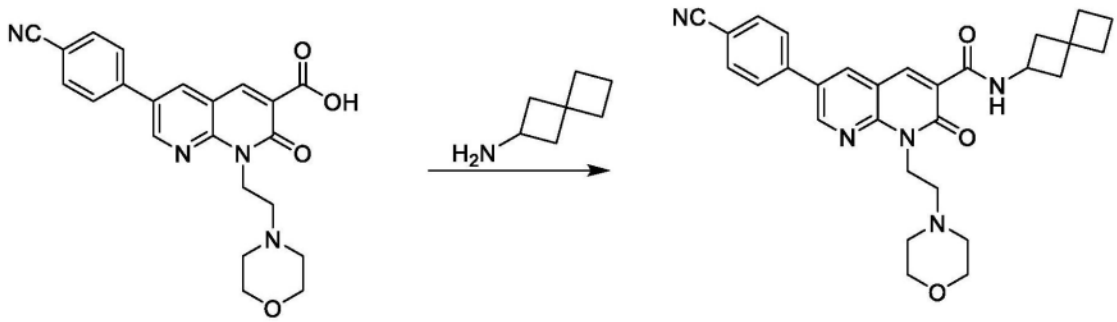
[1119] 将混合物浓缩,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(90mg,222.54μmol)。

[1120] 产物的LCMS(ESI+):m/z 405.2$[M+H]^+$,Rt:1.058min。

[1121] LCMS方法

[1122] 用于色谱的柱是ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1×30mm,(3.5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95%B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.39分钟。流速为1.0mL/min。

[1123] 步骤2:6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1124] 

[1125] 向6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(25mg,61.82μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加螺[3.3]庚-2-胺(10.95mg,74.18μmol,1.2当量,HCl)、T3P(39.34mg,123.63μmol,36.76μL,2当量)和DIEA(47.94mg,370.90μmol,64.60μL,6当量)。

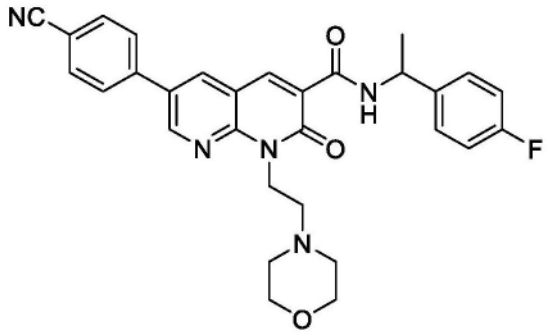
[1126] 将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。通过制备型HPLC(中性条件)纯化混合物,产生呈白色固体状的6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(9mg,18.09μmol)。

[1127] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.71(br d,J=7.6Hz,1H),9.21(d,J=2.3Hz,1H),8.96-8.86(m,2H),8.09-7.98(m,4H),4.66(br t,J=6.9Hz,2H),4.30(sxt,J=7.9Hz,1H),3.54(br s,4H),2.62(br t,J=7.1Hz,2H),2.56-2.51(m,4H),2.45-2.40(m,2H),2.06(br t,J=7.2Hz,2H),1.99-1.92(m,4H),1.86-1.77(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 498.3[M+H]$^+$,Rt:3.283min。

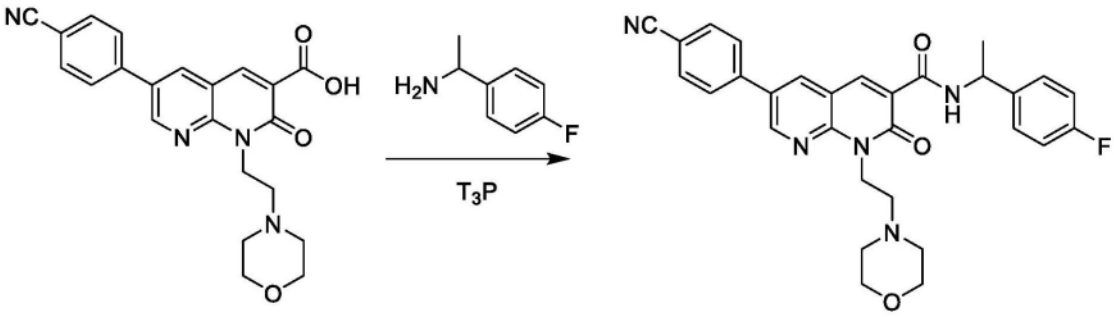
[1128] LCMS方法

[1129] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1130] 实例45-6-(4-氰基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物45)的合成

[1131] 

[1132] 6-(4-氰基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1133] 


[1134] 向6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(20mg,49.45μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加1-(4-氟苯基)乙胺(10.42mg,59.34μmol,9.83μL,1.2当量,HCl)、T3P(31.47mg,98.91μmol,29.41μL,2当量)和DIEA(38.35mg,296.72μmol,51.68μL,6当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

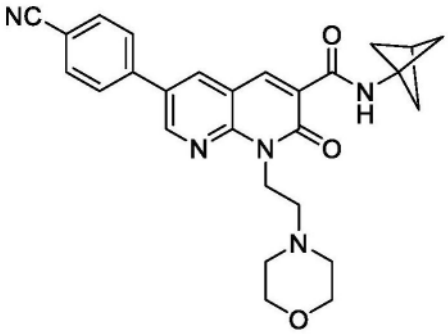
[1135] 通过制备型HPLC(中性条件)纯化混合物,产生呈白色固体状的6-(4-氰基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4.8mg,9.13μmol)。

[1136] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.98(br d,J=7.9Hz,1H),9.23(d,J=2.0Hz,1H),8.93(s,2H),8.11-7.99(m,4H),7.46(br dd,J=5.6,8.2Hz,2H),7.19(br t,J=8.8Hz,2H),5.19(quin,J=6.9Hz,1H),4.68(br t,J=6.2Hz,2H),3.54(br s,4H),2.63(br t,J=6.9Hz,2H),2.57-2.52(m,4H),1.52(br d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 526.3[M+H]$^{+}$,Rt:3.184min。

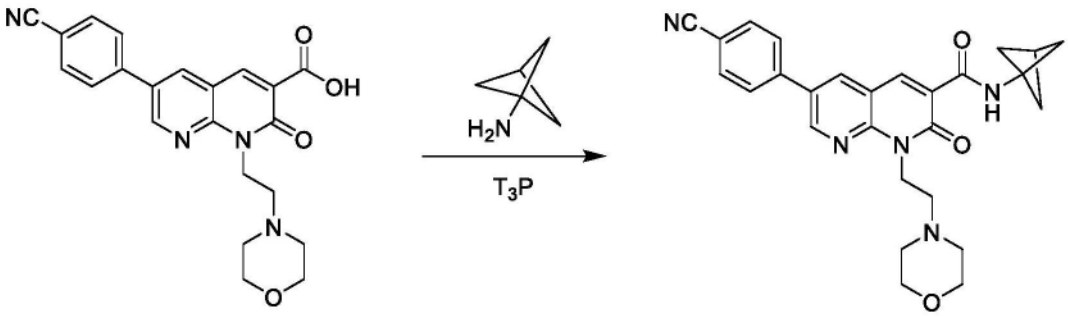
[1137] LCMS方法

[1138] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1139] 实例46-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物46)的合成

[1140] 


[1141] 1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1142] 


[1143] 向6-(4-氰基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(25mg,61.82μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加双环[1.1.1]戊-3-胺(8.87mg,74.18μmol,2.46μL,1.2当量,HCl)、T3P(39.34mg,123.63μmol,36.76μL,2当量)和DIEA(47.94mg,370.90μmol,64.60μL,6当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

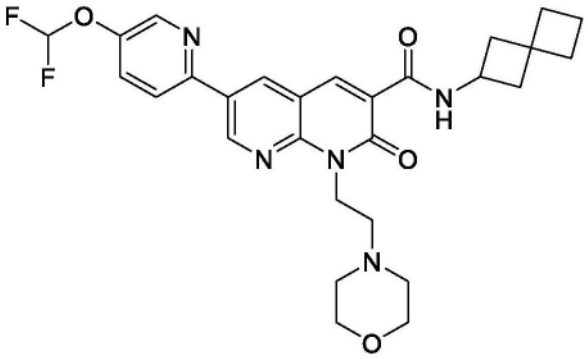
[1144] 通过制备型HPLC(中性条件)纯化混合物,产生呈白色固体状的1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(9mg,19.09μmol)。

[1145] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.82(s,1H),9.56(br s,1H),9.20(d,J=2.1Hz,1H),9.03-8.93(m,2H),8.11-8.02(m,4H),4.86(br s,2H),4.01(br s,2H),3.76-3.56(m,6H),3.24-3.14(m,2H),2.52(br s,1H),2.14(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 470.3$[M+H]^+$,Rt:3.092min。

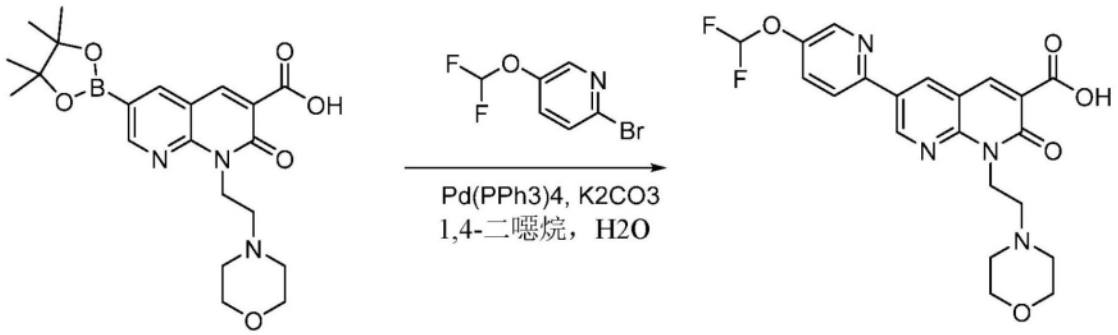
[1146] LCMS方法

[1147] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1148] 实例47-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物47)的合成

[1149] 


[1150] 步骤1:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1151] 


[1152] 在$N_2$下向1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸(10mg,23.30μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.2mL)中的混合物中添加2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(5.22mg,23.30μmol,1当量)、$Pd(PPh_3)_4$(2.69mg,2.33μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(9.66mg,69.89μmol,3当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌2小时。如上文所描述设置十六个额外的小瓶。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。合并所有十七种反应混合物。

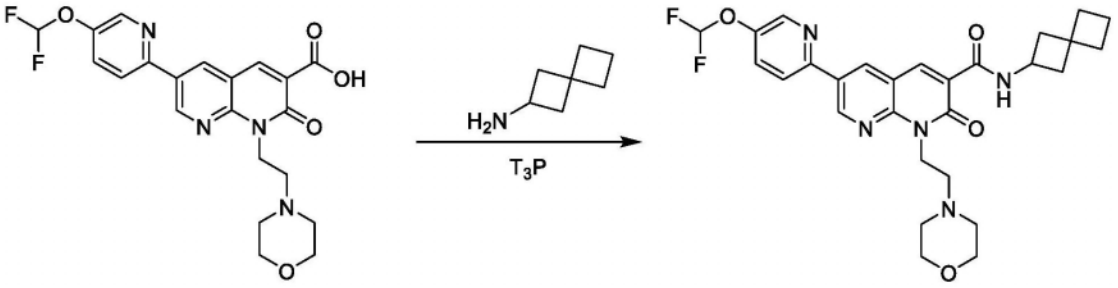
[1153] 将混合物倒入水(100mL)中,且混合物用EtOAc(200mL)萃取。通过HCl(1M)将水相调节pH＝3并且通过过滤收集所得固体,产生呈黄色固体状的所需产物(100mg,224.01μmol)。

[1154] 产物的LCMS(ESI+):m/z 447.1$[M+H]^+$,Rt:1.078min。

[1155] LCMS方法

[1156] 用于色谱的柱是ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1×30mm,(3.5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037％三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018％三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95％B,在0.01分钟内5％ B,5-95％ B(0.01-1.00分钟),95-100％ B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5％B,在5％ B下保持0.39分钟。流速为1.0mL/min。

[1157] 步骤2:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1158] 


[1159] 在$N_2$下向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.20μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加螺[3.3]庚-2-胺(11.91mg,80.64μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(52.11mg,403.22μmol,70.23μL,6当量)和T3P(42.77mg,134.41μmol,39.97μL,2当量)。将混合物在25℃于$N_2$下搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1160] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二

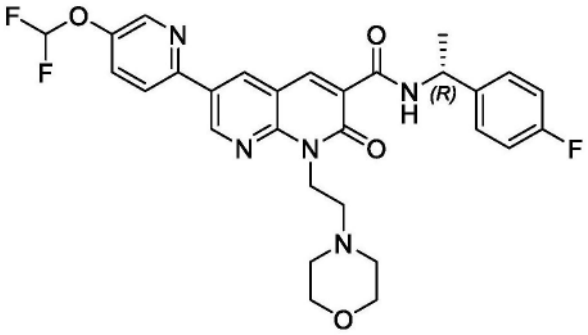
氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(25mg,46.33μmol)。

[1161] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.70(d,J=7.6Hz,1H),9.44(d,J=2.3Hz,1H),9.10(d,J=2.3Hz,1H),8.94(s,1H),8.64(d,J=2.8Hz,1H),8.21(d,J=8.7Hz,1H),7.87(dd,J=2.8,8.7Hz,1H),7.60-7.21(m,1H),4.67(br t,J=7.1Hz,2H),4.36-4.25(m,1H),3.53(t,J=4.4Hz,4H),2.65-2.61(m,2H),2.44(br d,J=2.7Hz,4H),2.41(br dd,J=2.3,9.4Hz,2H),2.09-2.03(m,2H),2.00-1.93(m,4H),1.85-1.77(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 540.3[M+H]$^+$,Rt:3.284min。

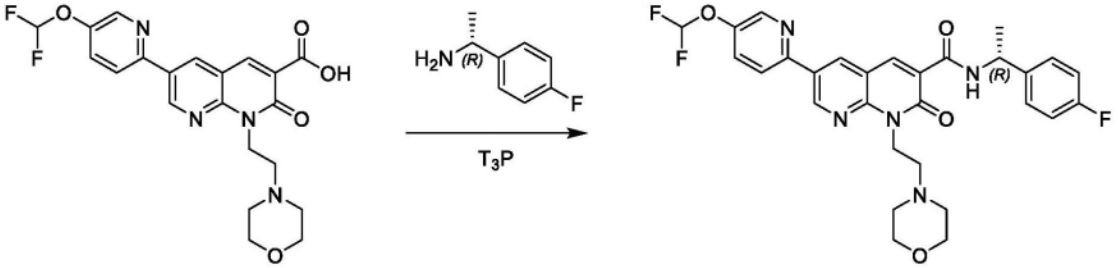
[1162] LCMS方法

[1163] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1164] 实例48-(R)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物48)的合成

[1165] 

[1166] (R)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1167] 

[1168] 在$N_2$下向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(35mg,78.40μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(16.52mg,94.09μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(60.80mg,470.43μmol,81.94μL,6当量)和T3P(49.89mg,156.81μmol,46.63μL,2当量)。将混合物在25℃于$N_2$下搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1169] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(29mg,51.10μmol)。

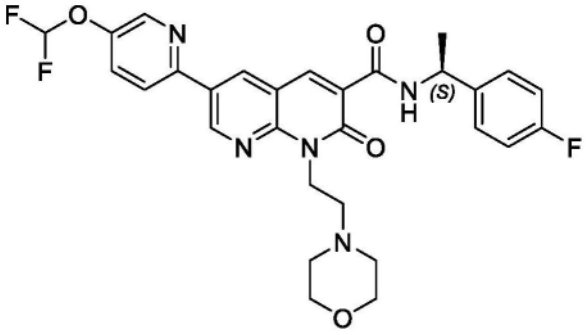
[1170] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.98(d,J=7.6Hz,1H),9.45(d,J=2.4Hz,1H),9.11(d,J=2.4Hz,1H),8.96(s,1H),8.64(d,J=2.9Hz,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),7.87(dd,J

＝2.8,8.8Hz,1H),7.61-7.16(m,5H),5.19(quin,J＝7.0Hz,1H),4.72-4.64(m,2H),3.53(br t,J＝4.3Hz,4H),2.63(br t,J＝7.2Hz,2H),2.52(br s,4H),1.52(d,J＝6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 568.3$[M+H]^+$,Rt:3.181min。

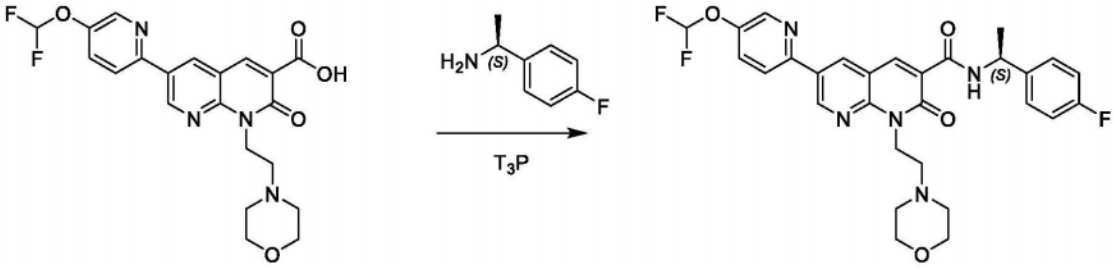
[1171] LCMS方法

[1172] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1173] 实例49-(S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物49)的合成

[1174] 

[1175] (S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1176] 

[1177] 在$N_2$下向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.20μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加(1S)-1-(4-氟苯基)乙胺(14.16mg,80.64μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(52.11mg,403.22μmol,70.23μL,6当量)和T3P(42.77mg,134.41μmol,39.97μL,2当量)。将混合物在25℃于$N_2$下搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

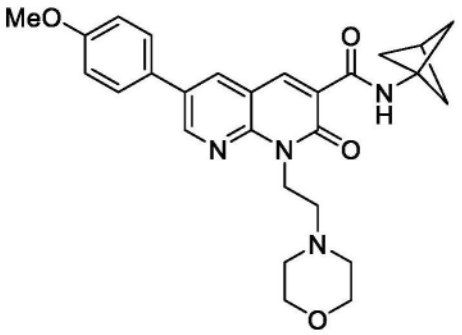
[1178] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的(S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(25mg,44.05μmol)。

[1179] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ＝9.97(d,J＝7.6Hz,1H),9.45(d,J＝2.3Hz,1H),9.10(d,J＝2.4Hz,1H),8.95(s,1H),8.64(d,J＝2.8Hz,1H),8.21(d,J＝8.8Hz,1H),7.86(dd,J＝2.8,8.7Hz,1H),7.60-7.16(m,5H),5.19(quin,J＝7.0Hz,1H),4.72-4.64(m,2H),3.53(br t,J＝4.3Hz,4H),2.64(br t,J＝7.1Hz,2H),2.53-2.51(m,4H),1.52(d,J＝7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 568.3$[M+H]^+$,Rt:3.136min。

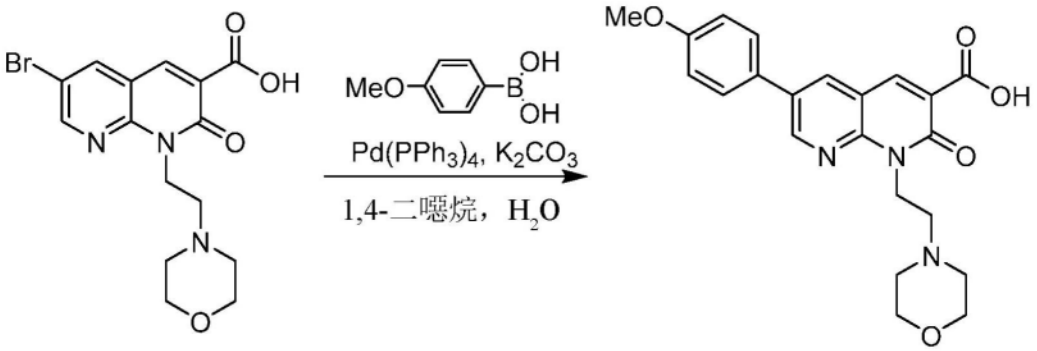
[1180] LCMS方法

[1181] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1182] 实例50-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物50)的合成

[1183] 

[1184] 步骤1:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1185] 


[1186] 在$N_2$下向6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,130.82μmol,1当量)于二噁烷(0.5mL)和$H_2O$(0.05mL)中的混合物中添加(4-甲氧基苯基)硼酸(23.85mg,156.98μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(54.24mg,392.46μmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(15.12mg,13.08μmol,0.1当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1187] 浓缩混合物,将残余物在石油醚/乙酸乙酯(4:1)中湿磨,过滤,且风干固体,产生呈黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,122.12μmol)。

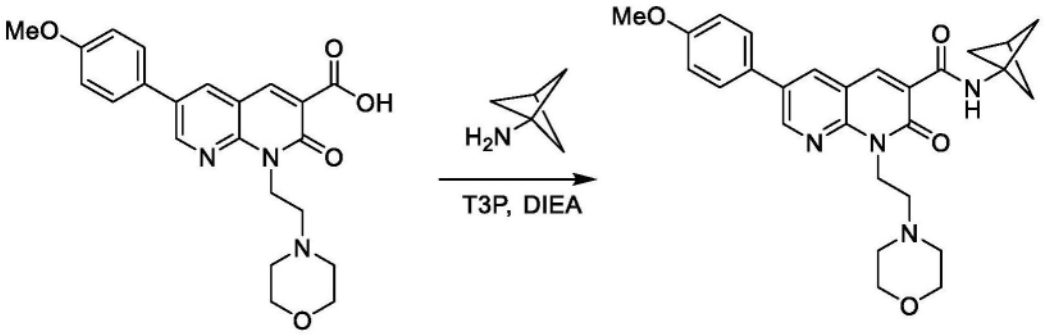
[1188] 产物的LCMS(ESI+):m/z 410.2$[M+H]^+$,Rt:1.082min。

[1189] LCMS方法

[1190] 用于色谱的柱是ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1×30mm,(3.5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95%B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.39分钟。流速为1.0mL/min。

[1191] 步骤2:N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧

代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1192] 


[1193] 向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(5mg,12.21μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加双环[1.1.1]戊-3-胺(1.75mg,14.65μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(9.56mg,74.00μmol,12.89μL,6当量)和T3P(15.54mg,24.42μmol,14.53μL,50%纯度,2当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

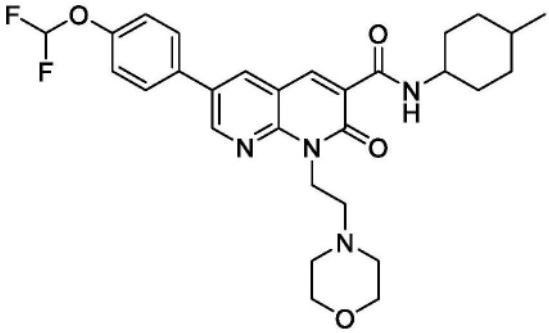
[1194] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6.3mg,13.21μmol)。

[1195] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.01(s,1H),9.11(d,J=2.4Hz,1H),8.90(s,1H),8.75(d,J=2.4Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=8.8Hz,2H),4.65(br t,J=7.1Hz,2H),3.83(s,3H),3.54(br t,J=4.4Hz,4H),2.62(br t,J=7.1Hz,2H),2.53-2.52(m,4H),2.47-2.46(m,2H),2.13(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 475.3[M+H]$^+$,Rt:3.239min。

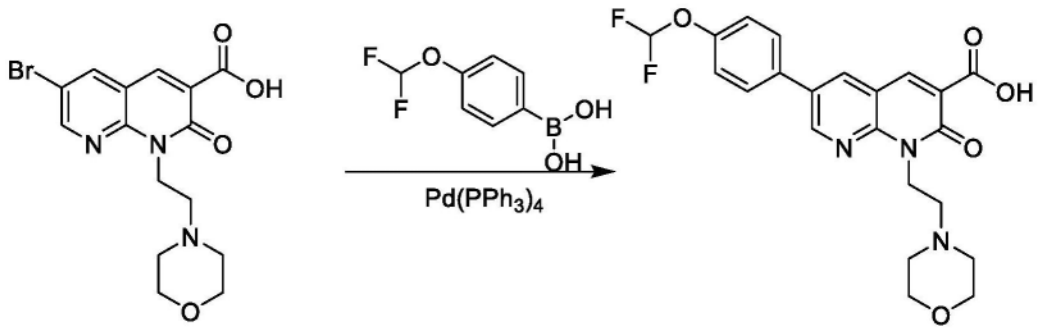
[1196] LCMS方法

[1197] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1198] 实例51-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物51)的合成

[1199] 


[1200] 步骤1:6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1201] 


[1202] 在$N_2$下向6-溴-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,130.82μmol,1当量)于1,4-二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的混合物中添加[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(29.50mg,156.98μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(54.24mg,392.46μmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(15.12mg,13.08μmol,0.1当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混合物倒入水(20mL)中,用乙酸乙酯(4×10mL)洗涤。通过在0℃下逐滴添加1N盐酸将水层酸化至pH=5。将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥且浓缩。

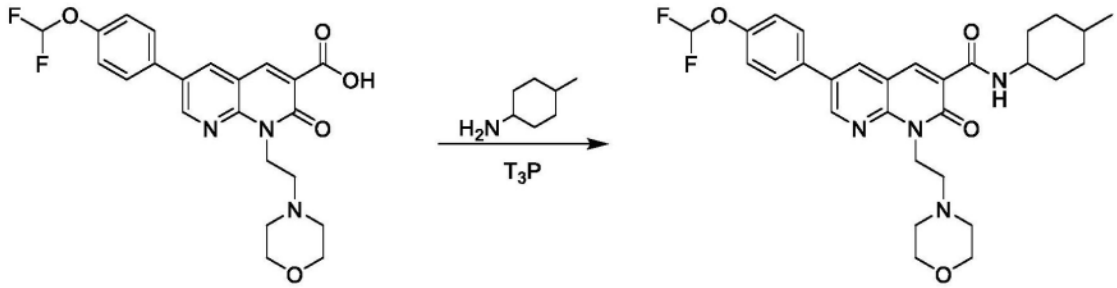
[1203] 将残余物在25℃下在石油醚/乙酸乙酯(10:1,10mL)中湿磨1小时。将混合物过滤,并且风干滤饼,得到呈黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(60mg,134.71μmol)。

[1204] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=15.10-13.22(m,1H),9.21(d,J=2.4Hz,1H),8.97(s,1H),8.87(d,J=2.4Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.54-7.16(m,3H),4.71(br s,2H),3.65-3.40(m,6H),2.67(br s,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 446.2$[M+H]^+$,Rt:0.683min。

[1205] LCMS方法

[1206] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1207] 步骤2:6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1208] 


[1209] 向6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.35μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加4-甲基环己胺(9.15mg,80.82μmol,10.70μL,1.2当量)和DIEA(52.23mg,404.12μmol,70.39μL,6当量)和T3P(85.72mg,134.71μmol,80.11μL,50%纯度,2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

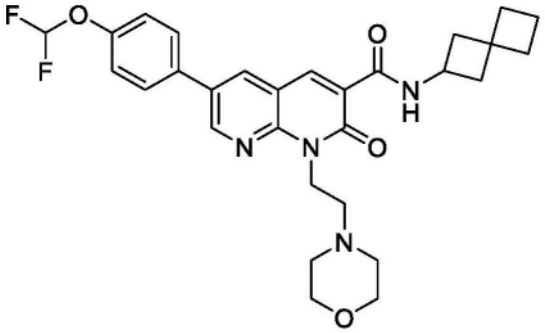
[1210] 将混合物过滤，且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,7分钟)纯化滤液，产生呈白色固体状的6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(15.5mg,28.41μmol)。

[1211] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.04-9.49(m,1H),9.13(t,J=2.3Hz,1H),8.94(d,J=7.5Hz,1H),8.82(d,J=2.1Hz,1H),7.89(br d,J=7.6Hz,2H),7.61-7.07(m,3H),4.80-4.54(m,2H),4.21-3.69(m,1H),3.54(br d,J=4.1Hz,4H),2.78-2.53(m,6H),2.00-1.88(m,1H),1.78-1.56(m,4H),1.46-1.02(m,4H),0.91(br dd,J=6.4,15.2Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z541.3[M+H]$^+$,Rt:3.489min。

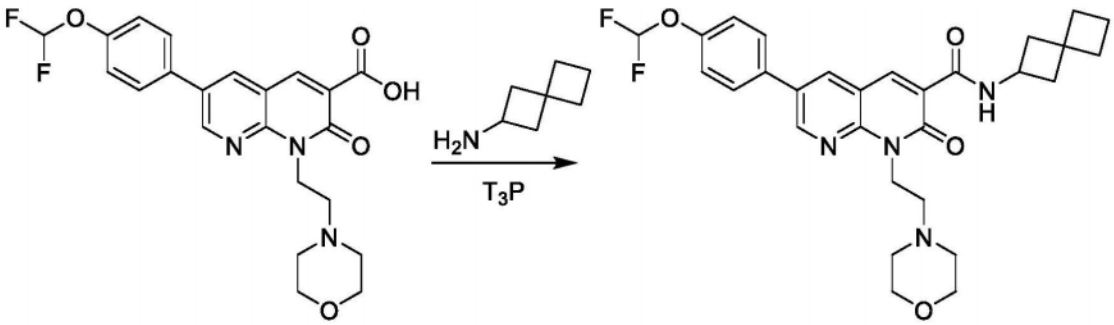
[1212] LCMS方法

[1213] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1214] 实例52-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物52)的合成

[1215] 

[1216] 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1217] 


[1218] 向6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.35μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加螺[3.3]庚-2-胺(11.93mg,80.82μmol,1.2当量,HCl)、T3P(85.72mg,134.71μmol,80.11μL,50%纯度,2当量)和DIEA(52.23mg,404.12μmol,70.39μL,6当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1219] 通过逐滴添加TFA将反应混合物的pH调节至5,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯

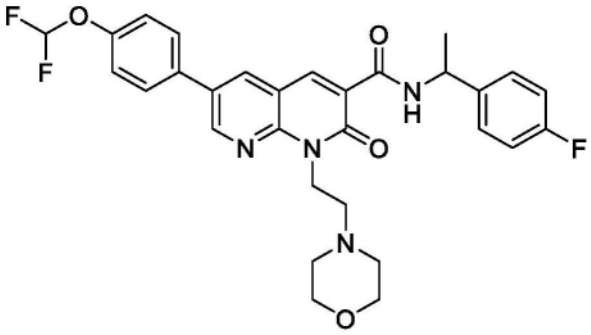
化,产生呈淡黄色固体状的6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24mg,44.56μmol)。

[1220] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.76(br d,J=7.6Hz,1H),9.13(d,J=2.3Hz,1H),8.91(s,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.53-7.14(m,3H),4.65(br t,J=6.9Hz,2H),4.30(sxt,J=7.9Hz,1H),3.54(br s,4H),2.62(br t,J=7.1Hz,2H),2.54-2.51(m,4H),2.44-2.39(m,2H),2.09-2.02(m,2H),1.99-1.91(m,4H),1.86-1.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 539.3[M+H]$^+$,Rt:3.443min。

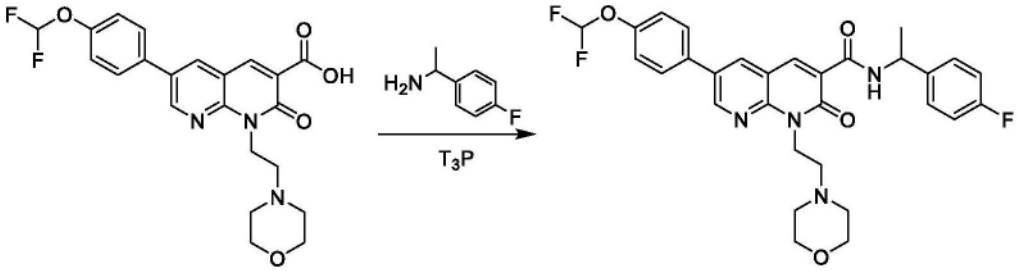
[1221] LCMS方法

[1222] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1223] 实例53-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物53)的合成

[1224] 

[1225] 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1226] 


[1227] 向6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.35μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加1-(4-氟苯基)乙胺(11.25mg,80.82μmol,10.61μL,1.2当量)、T3P(85.72mg,134.71μmol,80.11μL,50%纯度,2当量)和DIEA(52.23mg,404.12μmol,70.39μL,6当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1228] 通过逐滴添加TFA将反应混合物的pH调节至5,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化,产生呈淡黄色固体状的6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24.5mg,43.24μmol)。

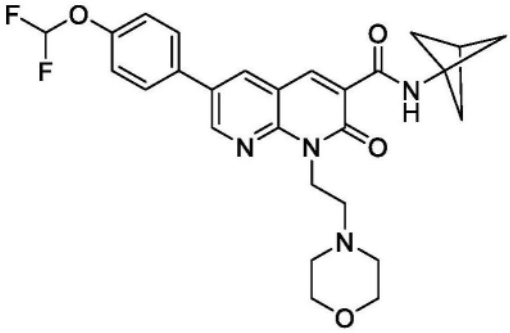
[1229] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.01(d,J=7.6Hz,1H),9.14(d,J=2.1Hz,1H),8.93(s,1H),8.81(d,J=2.3Hz,1H),7.89(d,J=8.6Hz,2H),7.53-7.13(m,7H),5.20(t,J=

7.2Hz,1H),4.68(br t,J=6.6Hz,2H),3.54(br t,J=4.3Hz,4H),2.64(br t,J=7.0Hz,2H),2.58-2.53(m,4H),1.52(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 567.3[M+H]$^+$,Rt:3.274min。

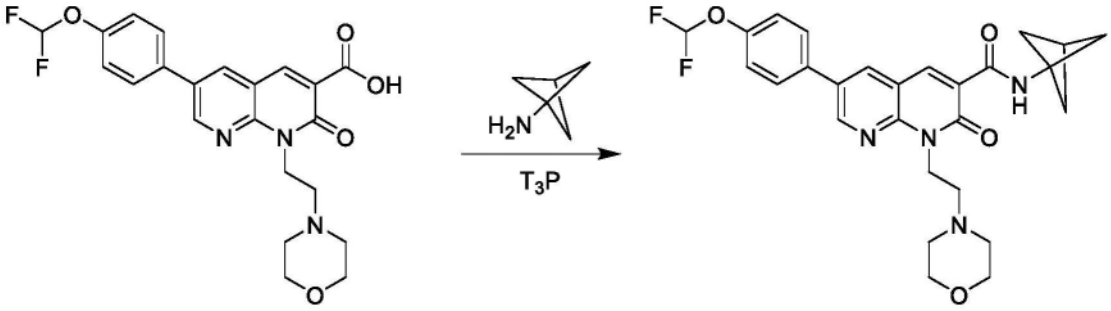
[1230] LCMS方法

[1231] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1232] 实例54-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物54)的合成

[1233] 

[1234] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1235] 

[1236] 向6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(28mg,62.86μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加双环[1.1.1]戊-3-胺(9.02mg,75.44μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(48.75mg,377.18μmol,65.70μL,6当量)和T3P(80.01mg,125.73μmol,74.77μL,50%纯度,2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

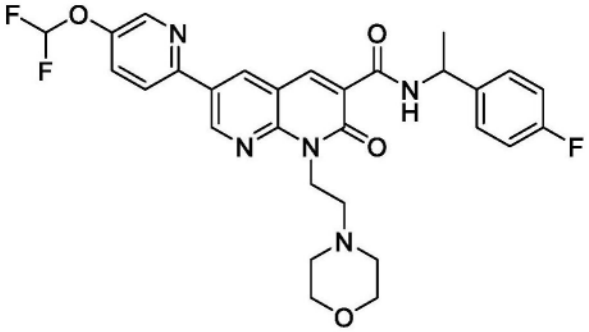
[1237] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,7分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(15mg,29.38μmol)。

[1238] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.99(s,1H),9.14(d,J=2.4Hz,1H),8.90(s,1H),8.82(d,J=2.4Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.59-7.10(m,3H),4.66(br t,J=7.1Hz,2H),3.54(br t,J=4.4Hz,4H),2.64-2.60(m,2H),2.58-2.53(m,5H),2.13(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z511.3[M+H]$^+$,Rt:3.249min。

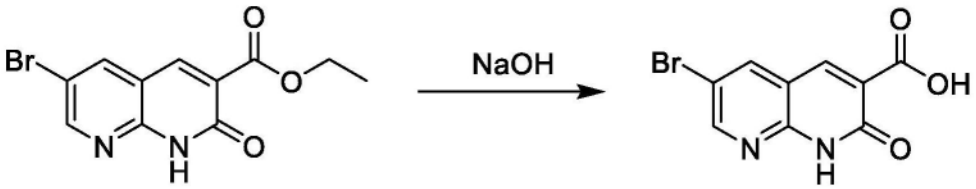
[1239] LCMS方法

[1240] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1241] 实例55-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物55)的合成

[1242] 

[1243] 步骤1:6-溴-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[1244] 


[1245] 在20℃向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(1g,3.37mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的溶液中添加NaOH(2M,3.8mL,2当量)，将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

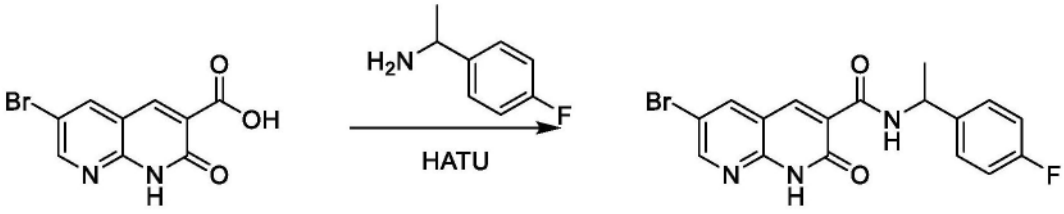
[1246] 通过逐滴添加0.5N盐酸将混合物酸化至pH＝2，且通过过滤收集所得固体，产生呈白色固体状的6-溴-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(800mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1247] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ＝14.24(br s,1H),13.61(br s,1H),8.92-8.83(m,2H),8.77(d,J＝2.5Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 268.9,270.9[M+H]+,Rt:0.909min。

[1248] LCMS方法

[1249] 梯度是0.7分钟内5-95% B，0.45分钟内95-95% B，0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水，移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1250] 步骤2:6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[1251] 

[1252] 在20℃向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸(400mg,1.31mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(995.65mg,2.62mmol,2当量)、DIEA(507.64mg,3.93mmol,0.7mL,3当量)。将混合物在20℃搅拌0.5小时。在20℃将1-(4-氟苯基)乙胺(182.21mg,1.31mmol,171.90μL,1当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且将混合物倒入冰-水(10mL)中。

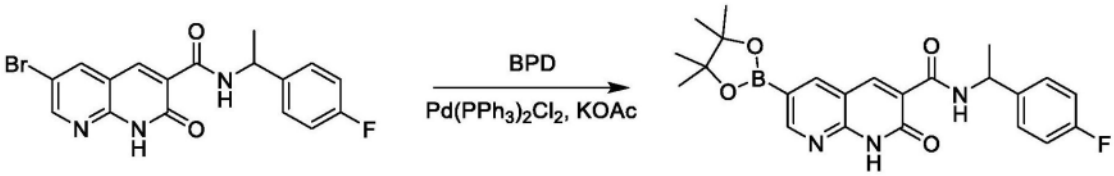
[1253] 通过过滤收集所得固体,产生呈棕色固体状的6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(900mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1254] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.16-12.87(m,1H),9.99(d,J=7.6Hz,1H),8.80(s,1H),8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.71(d,J=2.4Hz,1H),7.43(dd,J=5.5,8.6Hz,2H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),5.16(t,J=7.1Hz,1H),1.49(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 496.1,498.1[M+H]+,Rt:1.222min。

[1255] LCMS方法

[1256] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1257] 步骤3:N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[1258] 


[1259] 在20℃向6-溴-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(700mg,1.79mmol,1当量)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(3.64g,14.35mmol,8当量)、钾;乙酸盐(528.17mg,5.38mmol,3当量)。在$N_2$下将Pd(dppf)$Cl_2$(131.26mg,179.39μmol,0.1当量)添加至混合物中,将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1260] 将水(2mL)添加至反应混合物中且通过过滤来收集所得固体,并且在乙酸乙酯(3mL)中湿磨,产生呈棕色固体状的N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(550mg,1.26mmol)。

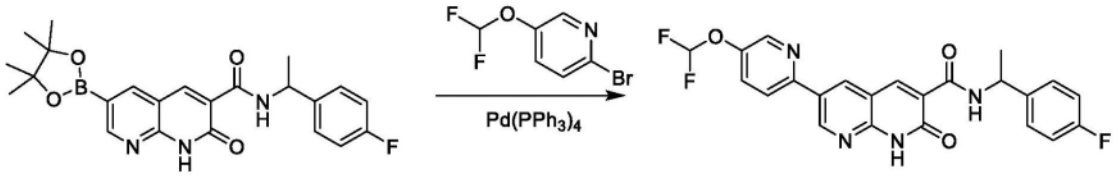
[1261] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.04(s,1H),10.00(d,J=7.6Hz,1H),8.89(s,1H),8.82(d,J=1.6Hz,1H),8.65(s,1H),7.45(dd,J=5.6,8.5Hz,2H),7.19(t,J=8.8Hz,2H),5.17(quin,J=7.1Hz,1H),1.51(d,J=6.9Hz,3H),1.35(s,12H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 438.1[M+H]+,Rt:1.270min。

[1262] LCMS方法

[1263] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B

是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1264] 步骤4:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[1265] 


[1266] 在20℃向N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg,228.69μmol,1当量)、2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(76.84mg,343.04μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(63.21mg,457.38μmol,2当量)。在$N_2$下将$Pd(PPh_3)_4$(26.43mg,22.87μmol,0.1当量)添加至混合物中,将混合物在110℃搅拌3小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

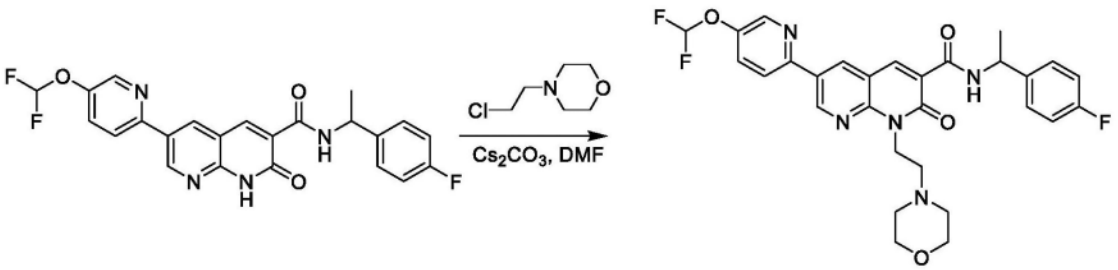
[1267] 浓缩混合物且将残余物在乙酸乙酯(2mL)中湿磨,并且通过过滤来收集固体并风干,产生呈棕色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,198.06μmol)。

[1268] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.21-12.90(m,1H),10.30-9.94(m,1H),9.35(d,J=1.8Hz,1H),9.02(s,1H),8.90(s,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),7.89-7.81(m,1H),7.47-7.41(m,2H),7.22-7.14(m,3H),5.18(br t,J=7.2Hz,1H),1.50(br d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 455.1[M+H]+,Rt:1.241min。

[1269] LCMS方法

[1270] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1271] 步骤5:6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1272] 


[1273] 在20℃向6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(75mg,165.05μmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(150.58mg,462.15μmol,2.8当量),将混合物在20℃搅拌1小时。在20℃将4-(2-氯乙基)吗啉(61.43mg,330.11μmol,2当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters

Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,10分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(38.0mg,65.48μmol)。

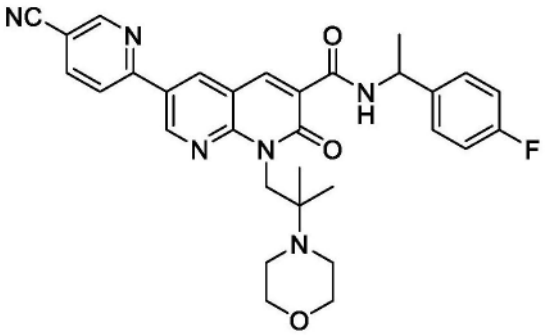
[1274] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.14(br d,J=7.7Hz,1H),9.31(d,J=2.4Hz,1H),8.96(s,1H),8.70-8.52(m,2H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.64(dd,J=2.6,8.6Hz,1H),7.40(dd,J=5.4,8.5Hz,2H),7.05(t,J=8.7Hz,2H),6.86-6.41(m,1H),5.33(t,J=7.2Hz,1H),4.89-4.69(m,2H),3.69(t,J=4.5Hz,4H),2.76(br t,J=7.1Hz,2H),2.64(br s,4H),1.62(d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 568.3[M+H]+,Rt:2.207min。

[1275] LCMS方法

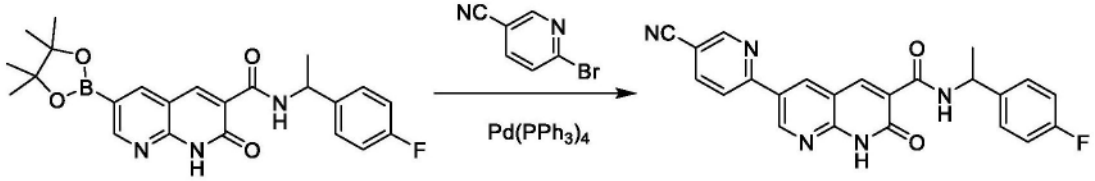
[1276] 梯度是在0.40分钟内5%B,及在0.40-3.00分钟5-95% B,

[1277] 在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟95-5%B,流速是1.0ml/min。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1278] 实例56-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物56)的合成

[1279] 

[1280] 步骤1:6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[1281] 

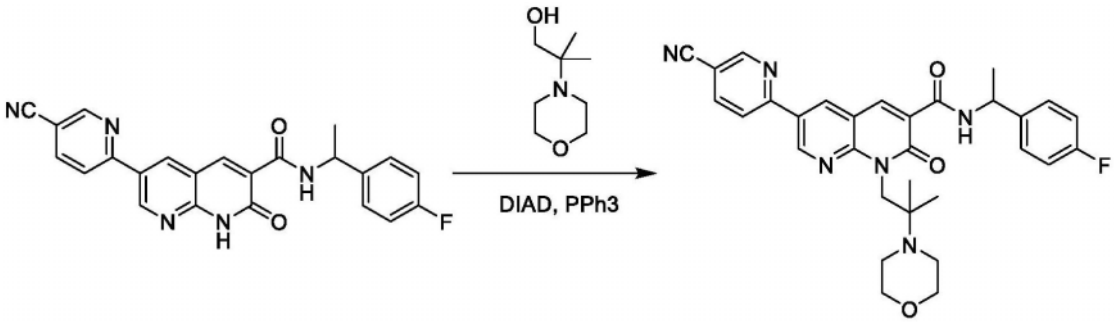
[1282] 在$N_2$下向N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(150mg,343.04μmol,1当量)、6-溴吡啶-3-甲腈(94.17mg,514.56μmol,1.5当量)于二噁烷(0.8mL)和$H_2O$(0.2mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(72.72mg,686.07μmol,2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(39.64mg,34.30μmol,0.1当量),将混合物在90℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1283] 将混合物倒入水(1mL)中,通过过滤收集所得固体,产生呈棕色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1284] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.25-9.91(m,1H),9.57-9.40(m,1H),9.22-9.12(m,

1H),8.98-8.89(m,1H),8.55-8.44(m,1H),8.44-8.36(m,1H),8.35-8.28(m,1H),8.21-8.13(m,1H),7.62(br dd,J=7.5,12.0Hz,2H),7.18-7.14(m,2H),5.26-5.12(m,1H),1.50(br d,J=6.8Hz,3H)。

[1285] 步骤2:6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1286] 


[1287] 在20℃向6-(5-氰基-2-吡啶基)-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,120.95μmol,1当量)于DCM(1mL)中的溶液中添加2-甲基-2-吗啉代-丙-1-醇(23.11mg,145.14μmol,1.2当量)、$PPh_3$(47.58mg,181.42μmol,1.5当量)。在0℃将DIAD(36.69mg,181.42μmol,35.27μL,1.5当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

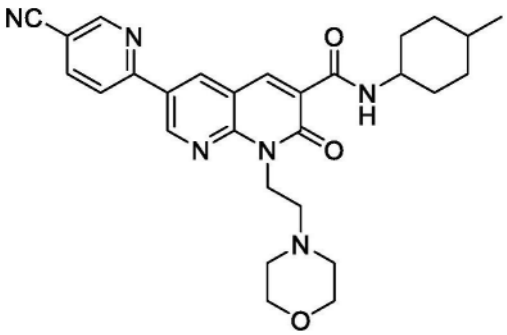
[1288] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,10分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-甲基-2-吗啉代丙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.4mg,12.68μmol)。

[1289] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.09(br d,J=7.8Hz,1H),9.35(d,J=2.3Hz,1H),9.00(d,J=1.3Hz,1H),8.93(s,1H),8.69(d,J=2.3Hz,1H),8.10(dd,J=2.2,8.3Hz,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.39(dd,J=5.4,8.6Hz,2H),7.05(t,J=8.7Hz,2H),5.32(t,J=7.1Hz,1H),4.61(s,2H),3.67(br s,4H),2.77(br s,4H),1.62(d,J=7.0Hz,3H),1.05(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z555.3[M+H]+,Rt:2.141min。

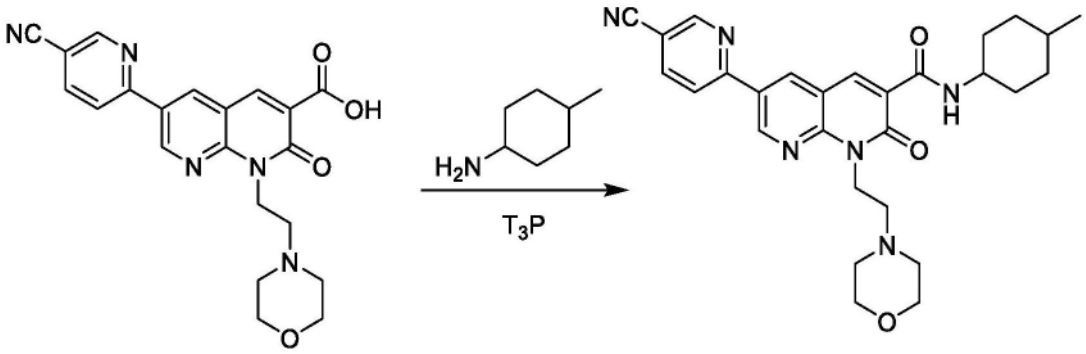
[1290] LCMS方法

[1291] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1292] 实例57-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物57)的合成

[1293] 

[1294] 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1295] 

[1296] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,74.00μmol,1当量)和4-甲基环己胺(10.05mg,88.80μmol,11.76μL,1.2当量)于二甲基甲酰胺中的溶液中添加二异丙基乙胺(57.38mg,444.00μmol,77.34μL,6当量)和T3P(188.36mg,296.00μmol,176.04μL,50%纯度,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

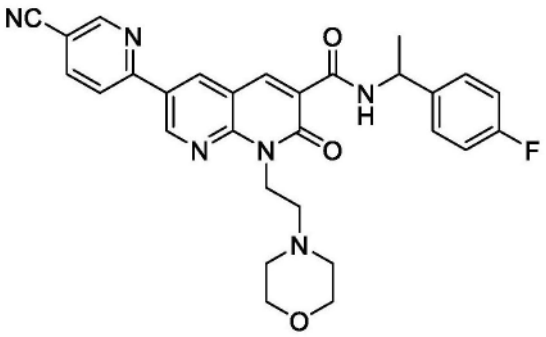
[1297] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6mg,11.99μmol)。

[1298] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.89-9.44(m,2H),9.30-9.11(m,2H),9.05-8.92(m,1H),8.60-8.26(m,2H),4.72-4.66(m,2H),4.12(br s,1H),3.52(br d,J=3.5Hz,4H),2.66(br d,J=7.3Hz,2H),2.60(br s,4H),1.98-1.91(m,1H),1.73-1.58(m,4H),1.35-1.00(m,4H),0.97-0.87(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 501.3$[M+H]^+$,Rt:3.190min。

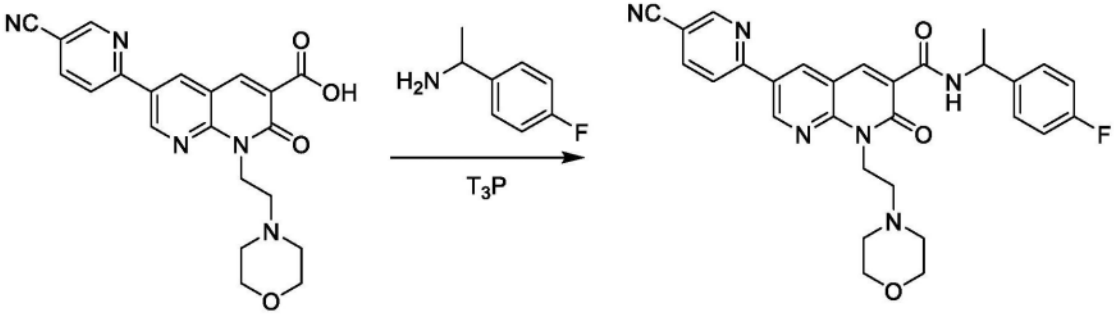
[1299] LCMS方法

[1300] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为xbridge shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1301] 实例58-6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物58)的合成

[1302] 

[1303] 6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1304] 

[1305] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(22mg,54.27μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加1-(4-氟苯基)乙胺(9.06mg,65.12μmol,8.55μL,1.2当量)、DIEA(42.08mg,325.60μmol,56.71μL,6当量)和T3P(69.07mg,108.53μmol,64.55μL,50%纯度,2当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

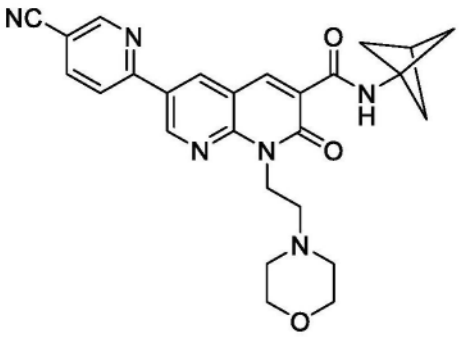
[1306] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(13mg,24.69μmol)。

[1307] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.93(d,J=7.3Hz,1H),9.55-9.50(m,1H),9.22(d,J=1.8Hz,1H),9.17(d,J=1.1Hz,1H),8.96(s,1H),8.52-8.47(m,1H),8.36-8.31(m,1H),7.48-7.40(m,2H),7.22(br d,J=1.3Hz,2H),5.24-5.13(m,1H),4.72-4.63(m,2H),3.53(br s,4H),2.66-2.61(m,2H),2.57-2.52(m,4H),1.52(d,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 527.3$[M+H]^+$,Rt:3.071min。

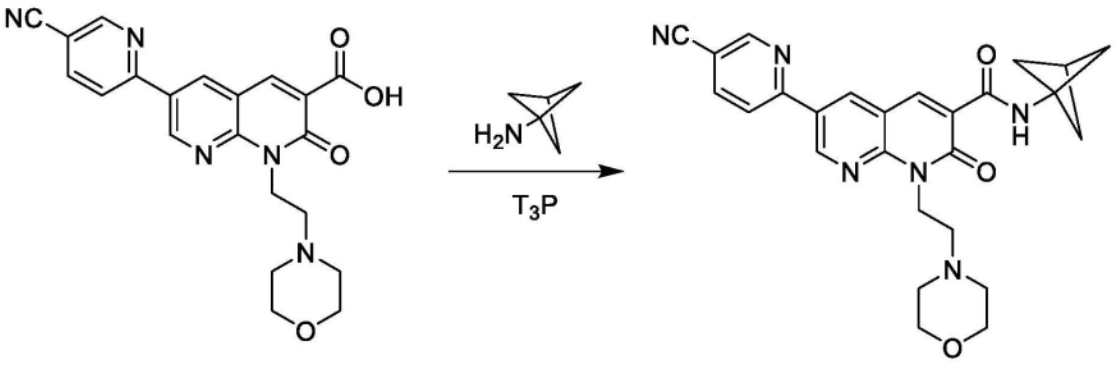
[1308] LCMS方法

[1309] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1310] 实例59-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物59)的合成

[1311] 

[1312] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1313] 

[1314] 向6-(5-氰基-2-吡啶基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(20mg,49.33μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加双环[1.1.1]戊-3-胺(7.08mg,59.20μmol,1.2当量,HCl)、T3P(62.79mg,98.67μmol,58.68μL,50%纯度,2当量)和DIEA(38.26mg,296.00μmol,51.56μL,6当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

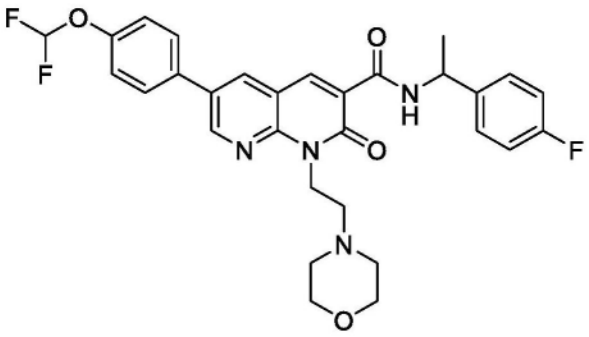
[1315] 通过制备型HPLC(中性条件)纯化混合物,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(5.7mg,11.69μmol,4.74%产率)。

[1316] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.78(s,1H),9.53(d,J=2.3Hz,1H),9.31(d,J=2.1Hz,1H),9.20(d,J=1.6Hz,1H),9.01(s,1H),8.55(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),4.92-4.81(m,2H),4.03(br d,J=13.1Hz,2H),3.73(br d,J=9.7Hz,2H),3.59(br s,4H),3.25-3.18(m,2H),2.53(br s,1H),2.13(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 471.3 $[M+H]^+$,Rt:2.974min。

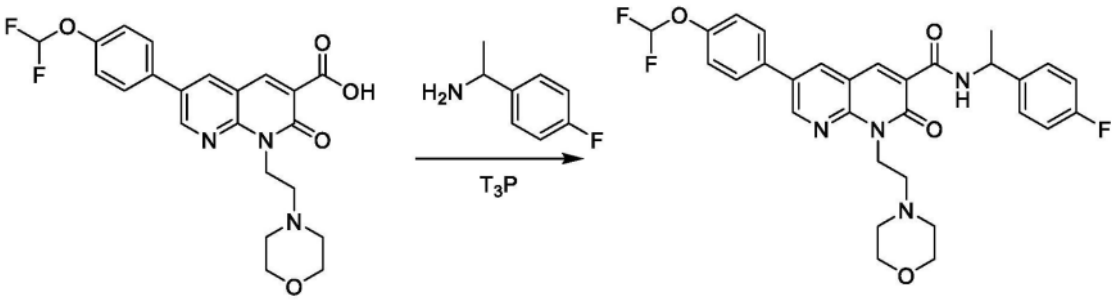
[1317] LCMS方法

[1318] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8mL/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1319] 实例60-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物60)的合成

[1320] 

[1321] 6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1322] 

[1323] 向6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(30mg,67.35μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加1-(4-氟苯基)乙胺(11.25mg,80.82μmol,10.61μL,1.2当量)、T3P(85.72mg,134.71μmol,80.11μL,50%纯度,2当量)和DIEA(52.23mg,404.12μmol,70.39μL,6当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

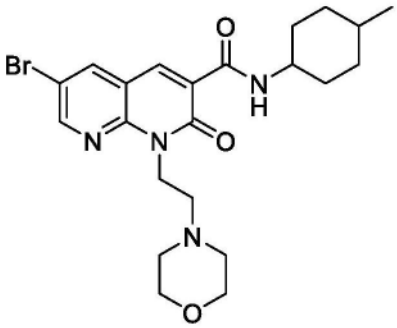
[1324] 通过逐滴添加TFA将反应混合物的pH调节至5,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化,产生呈淡黄色固体状的6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24.5mg,43.24μmol)。

[1325] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.01(d,J=7.6Hz,1H),9.14(d,J=2.1Hz,1H),8.93(s,1H),8.81(d,J=2.3Hz,1H),7.89(d,J=8.6Hz,2H),7.53-7.13(m,7H),5.20(t,J=7.2Hz,1H),4.68(br t,J=6.6Hz,2H),3.54(br t,J=4.3Hz,4H),2.64(br t,J=7.0Hz,2H),2.58-2.53(m,4H),1.52(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 567.3$[M+H]^+$,Rt:3.274min。

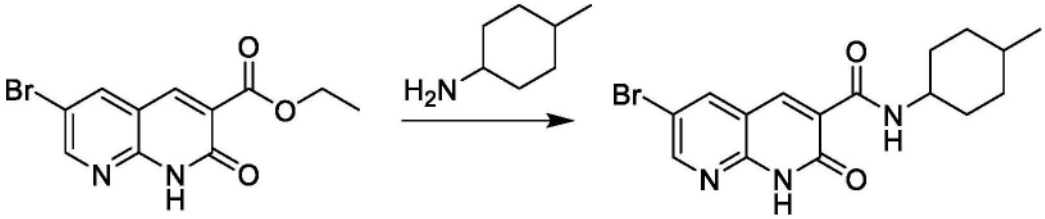
[1326] LCMS方法

[1327] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1328] 实例61-6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物61)的合成

[1329] 

[1330] 步骤1:6-溴-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[1331] 

[1332] 将6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,336.58μmol,1当量)和4-甲基环己胺(190.51mg,1.68mmol,222.82μL,5当量)的混合物在150℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

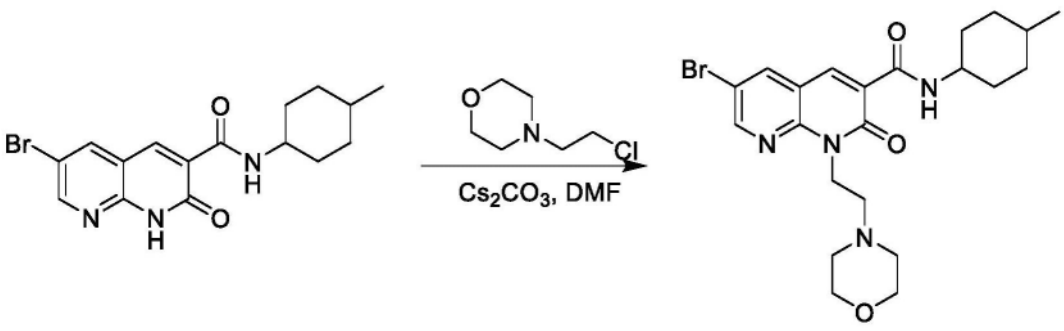
[1333] 将残余物在EtOAc(3mL)中湿磨且通过过滤收集所得固体,产生呈白色固体状的6-溴-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(80mg,219.64μmol)。

[1334] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.35-12.58(m,1H),9.97(br d,J=7.6Hz,1H),9.61-9.44(m,1H),8.93-8.59(m,3H),4.17-4.07(m,1H),3.79-3.65(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.74-1.36(m,6H),1.34-0.98(m,3H),0.97-0.83(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 364.0,366.0[M+H]$^+$

[1335] LCMS方法

[1336] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-3.00分钟),在95%B下保持0.50分钟,95-5%B(3.50-3.51分钟),在3.51分钟内5%B,在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min。

[1337] 步骤2:6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1338] 


[1339] 在25℃下用$Cs_2CO_3$(250.47mg,768.74μmol,2.8当量)处理6-溴-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg,274.55μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液1小

时。接着添加4-(2-氯乙基)吗啉(102.17mg,549.10μmol 2当量,HCl)和4-(2-氯乙基)吗啉(102.17mg,549.10μmol,2当量,HCl),且将混合物在50℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混合物倒入水(5mL)中。用EtOAc(3×10mL)萃取水层。

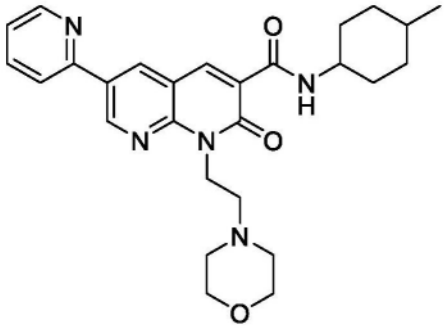
[1340] 合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,并且经$Na_2SO_4$干燥。将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,20.95μmol)。

[1341] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.02-9.48(m,1H),8.80(s,1H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.19(t,J=2.6Hz,1H),4.78-4.66(m,2H),4.32-3.85(m,1H),3.68(br d,J=3.8Hz,4H),2.71(q,J=7.4Hz,2H),2.61(br s,4H),2.13-2.04(m,1H),1.90-1.73(m,2H),1.72-1.63(m,2H),1.54-1.21(m,3H),1.19-1.05(m,1H),1.00-0.90(m,3H)。(ESI+):m/z 477.2,479.2$[M+H]^+$。

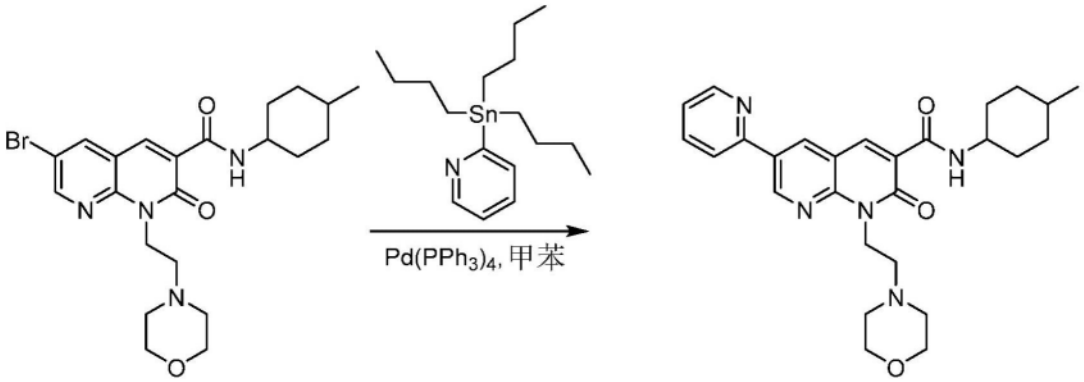
[1342] LCMS方法

[1343] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1344] 实例62-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物62)的合成

[1345] 

[1346] N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1347] 


[1348] 向6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(55mg,115.21μmol,1当量)和三丁基(2-吡啶基)锡烷(50.90mg,138.25μmol,1.2当量)于甲

苯(1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(13.31mg,11.52μmol,0.1当量),且随后将混合物在120℃于$N_2$下搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

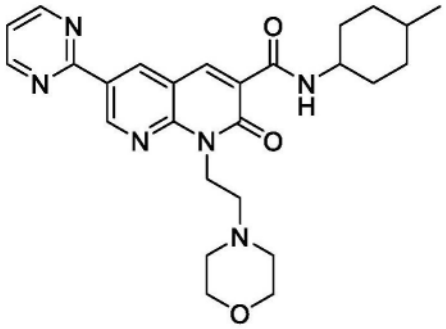
[1349] 将混合物过滤浓缩,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈白色固体状的N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(9mg,18.73μmol)。

[1350] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.10-9.53(m,1H),9.33(d,J=2.4Hz,1H),8.98(s,1H),8.76(d,J=4.8Hz,1H),8.70-8.65(m,1H),7.88-7.79(m,2H),7.34(ddd,J=1.4,5.0,6.8Hz,1H),4.88-4.77(m,2H),4.34-3.87(m,1H),3.70(br s,4H),2.77(q,J=7.3Hz,2H),2.65(br s,4H),2.13-1.62(m,5H),1.42-1.09(m,4H),1.02-0.91(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 476.3$[M+H]^+$,Rt:3.203min。

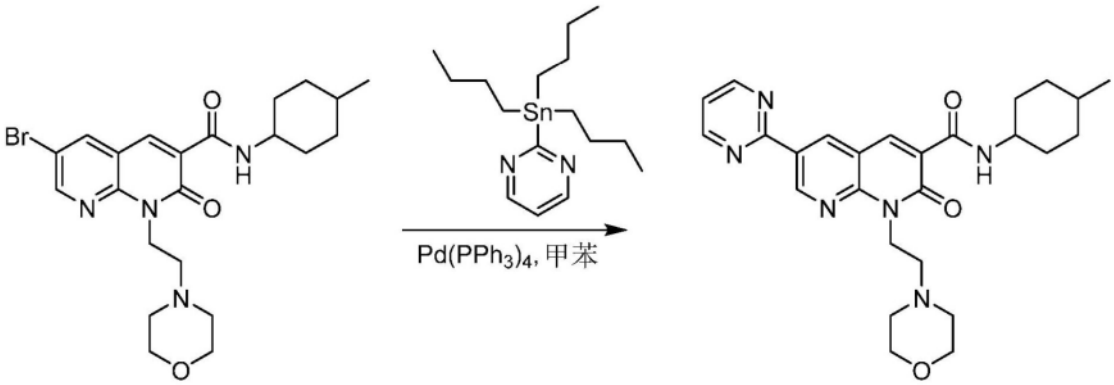
[1351] LCMS方法

[1352] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1353] 实例63-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物63)的合成

[1354] 

[1355] N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1356] 


[1357] 向6-溴-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(40mg,83.79μmol,1当量)及三丁基(嘧啶-2-基)锡烷(37.11mg,100.55μmol,1.2当量)于甲苯(1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(9.68mg,8.38μmol,0.1当量),且随后将混合物在120℃于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

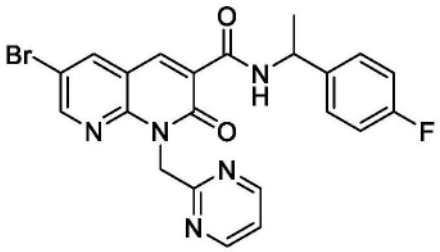
[1358] 将混合物浓缩，且通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物，产生呈白色固体状的N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(嘧啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4.3mg，8.74μmol)。

[1359] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.99(br d,J＝6.9Hz,1H),9.74(d,J＝2.3Hz,1H),9.59(br d,J＝7.9Hz,1H),9.12-9.08(m,1H),9.00(s,1H),8.86(d,J＝4.8Hz,2H),7.32-7.28(m,1H),4.91-4.79(m,2H),4.34-3.88(m,1H),3.68(br s,4H),2.81-2.74(m,2H),2.64(br s,4H),2.13-1.64(m,5H),1.53-1.07(m,4H),1.01-0.92(m,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 477.3[M+H]$^+$,Rt:3.173min。

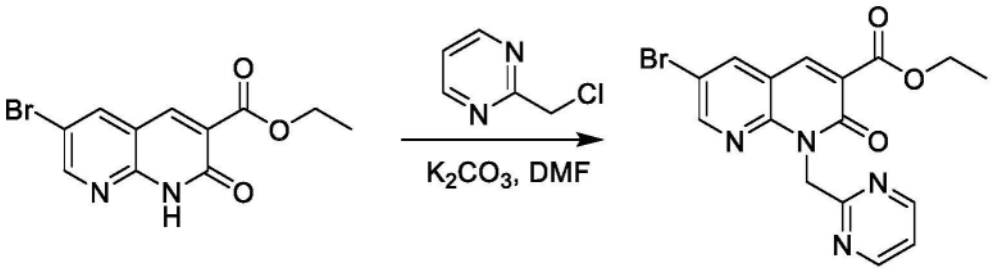
[1360] LCMS方法

[1361] 梯度是0.7分钟内5-95% B，0.45分钟内95-95% B，0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水，移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1362] 实例64-6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物64)的合成

[1363] 

[1364] 步骤1:6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[1365] 


[1366] 在20℃向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(250mg，841.46μmol，1当量)、2-(氯甲基)嘧啶(216.35mg，1.68mmol，2当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(313.99mg，2.27mmol，2.7当量)，将混合物在80℃搅拌3小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将反应混合物倒入水(30mL)中，用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。

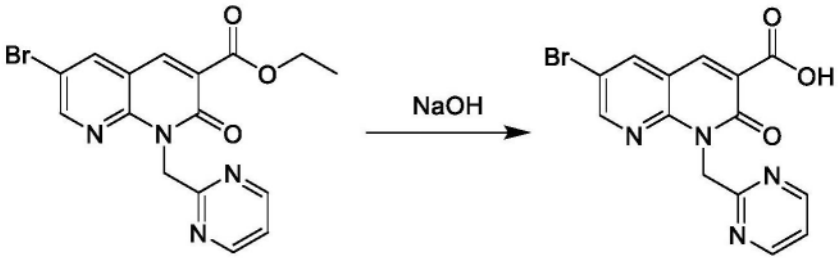
[1367] 有机相用盐水(30mL)洗涤，经$Na_2SO_4$干燥且浓缩。通过硅胶色谱(柱高度:250mm，直径:100mm，100-200目硅胶，石油醚/乙酸乙酯＝0:1)纯化残余物，产生呈黄色固体状的6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(160mg，411.10μmol)。

[1368] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.59(d,J＝5.1Hz,2H),8.57(d,J＝2.2Hz,1H),8.39(s,1H),8.13(d,J＝2.4Hz,1H),7.13(t,J＝4.9Hz,1H),5.98(s,2H),4.43(q,J＝7.2Hz,2H),1.41(t,J＝7.2Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 388.9,390.9[M+H]+,Rt:1.758min。

[1369] LCMS方法

[1370] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1371] 步骤2:6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[1372] 


[1373] 在20℃将6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(155mg，398.25μmol，1当量)于DMSO(3mL)中的溶液添加至NaOH(2M，398.25μL，2当量)中。将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。通过逐滴添加盐酸(0.5N)将反应混合物对pH调节至4。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。

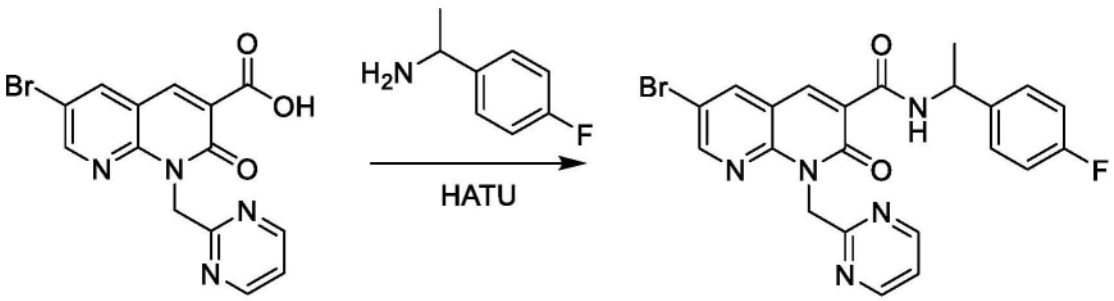
[1374] 合并的有机相用盐水(30mL)洗涤，经无水$Na_2SO_4$干燥，过滤且真空浓缩，得到呈黄色固体状的6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(160mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1375] $^1H$ NMR(400MHz，DMSO-$d_6$) δ＝14.25-12.63(m，1H)，8.87(s，1H)，8.81(s，2H)，8.69(d，J＝5.0Hz，2H)，7.39(t，J＝4.9Hz，1H)，5.85(s，2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 361.0，363.0[M+H]+，Rt:0.858min。

[1376] LCMS方法

[1377] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度是在2.20分钟内5-95% B，在0.01分钟5% B，5-95% B(0.01-1.00分钟)、95%-100%B(1.00分钟-1.80分钟)、100-5% B(1.80-1.81分钟)，在5% B下保持0.39分钟。流速为1.0mL/min(0.01-2.20分钟)。

[1378] 步骤3:6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1379] 


[1380] 在20℃向6-溴-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酸(100mg，276.89μmol，1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(210.57mg，553.79μmol，2当量)、DIEA(107.36mg，830.68μmol，144.69μL，3当量)，将混合物在20℃搅拌0.5小时。在20℃添加1-

(4-氟苯基)乙胺(42.39mg,304.58μmol,39.99μL,1.1当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。向混合物中添加水(30mL),用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。

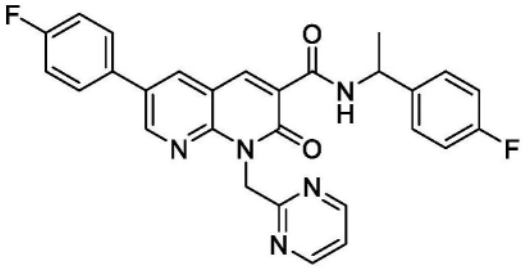
[1381] 合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩。使用HPLC(中性条件)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(130mg)。

[1382] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.94(br d,J=7.3Hz,1H),8.87(s,1H),8.67-8.55(m,3H),8.20(d,J=2.2Hz,1H),7.35(dd,J=5.4,8.7Hz,2H),7.16(t,J=4.9Hz,1H),7.00(t,J=8.7Hz,2H),6.00(s,2H),5.28(t,J=7.2Hz,1H),1.55(d,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z482.1,484.1[M+H]+,Rt:2.597min。

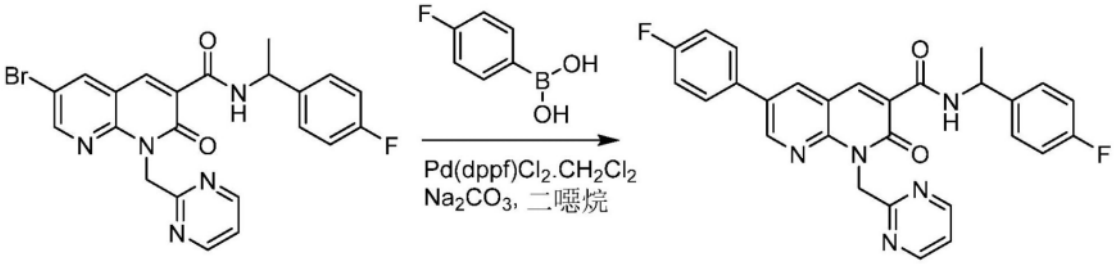
[1383] LCMS方法

[1384] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1385] 实例65-6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物65)的合成

[1386] 

[1387] 6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1388] 


[1389] 在20℃下向6-溴-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酰胺(60mg,124.40μmol,1当量)、(4-氟苯基)硼酸(34.81mg,248.81μmol,2当量)于$H_2O$(0.5mL)、二噁烷(2mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(26.37mg,248.81μmol,2当量)。在$N_2$下添加Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(10.16mg,12.44μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1390] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-氟苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘

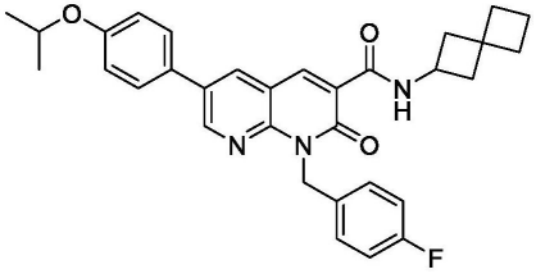
啶-3-甲酰胺(38.8mg,77.91μmol)。

[1391] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.04(br d,J=7.7Hz,1H),9.02(s,1H),8.79(d,J=2.2Hz,1H),8.65(d,J=4.9Hz,2H),8.21(d,J=2.0Hz,1H),7.56(br dd,J=5.2,8.3Hz,2H),7.38(br dd,J=5.6,7.8Hz,2H),7.25-7.14(m,3H),7.02(br t,J=8.7Hz,2H),6.10(br d,J=2.4Hz,2H),5.31(br t,J=6.9Hz,1H),1.58(br d,J=7.3Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 498.2,[M+H]+,Rt:2.789min。

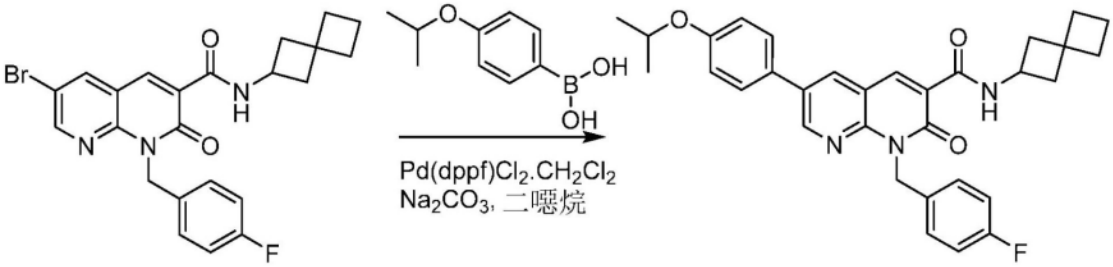
[1392] LCMS方法

[1393] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1394] 实例66-6-(4-异丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺-(化合物66)的合成

[1395] 

[1396] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1397] 


[1398] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(80mg,170.09μmol,1当量)、(4-异丙氧基苯基)硼酸(61.24mg,340.18μmol,2当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(36.06mg,340.18μmol,2当量)。在$N_2$下添加Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(13.89mg,17.01μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1399] 在减压下蒸发混合物且将残余物溶解于DMF中并过滤。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-异丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(31.9mg,60.69μmol)。

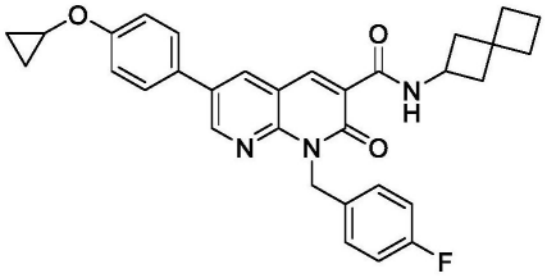
[1400] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.82(br d,J=7.3Hz,1H),8.93(s,1H),8.92(d,J=2.2Hz,1H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.60-7.37(m,4H),7.08-6.89(m,4H),5.81(s,2H),4.63(td,J=6.0,12.1Hz,1H),4.52-4.36(m,1H),2.65-2.42(m,2H),2.09(t,J=7.2Hz,2H),

2.05-1.95(m,4H),1.90-1.83(m,2H),1.39(d,J＝6.2Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 526.3[M+H]+,Rt:3.476min。

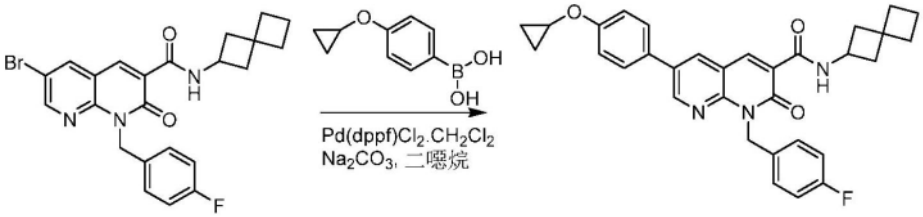
[1401] LCMS方法

[1402] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1403] 实例67-6-(4-环丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物67)的合成

[1404] 

[1405] 6-(4-环丙氧基苯基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1406] 


[1407] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(80mg,170.09μmol,1当量)、[4-(环丙氧基)苯基]硼酸(60.55mg,340.18μmol,2当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(36.06mg,340.18μmol,2当量)。在$N_2$下添加Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(13.89mg,17.01μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1408] 在减压下浓缩混合物且将残余物溶解于DMF中并过滤。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的所需产物(41.6mg,77.07μmol)。

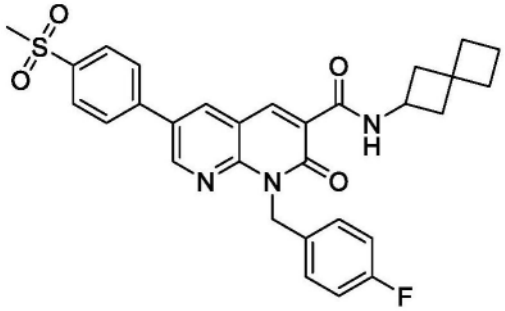
[1409] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.82(br d,J＝7.5Hz,1H),8.94(s,1H),8.92(d,J＝2.0Hz,1H),8.18(d,J＝2.0Hz,1H),7.55(d,J＝8.4Hz,2H),7.49(dd,J＝5.5,8.4Hz,2H),7.20(d,J＝8.6Hz,2H),6.99(t,J＝8.7Hz,2H),5.81(s,2H),4.57-4.37(m,1H),3.90-3.74(m,1H),2.60-2.42(m,2H),2.10(t,J＝7.3Hz,2H),2.06-1.95(m,4H),1.90-1.82(m,2H),0.92-0.78(m,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 524.2[M+H]+,Rt:3.438min。

[1410] LCMS方法

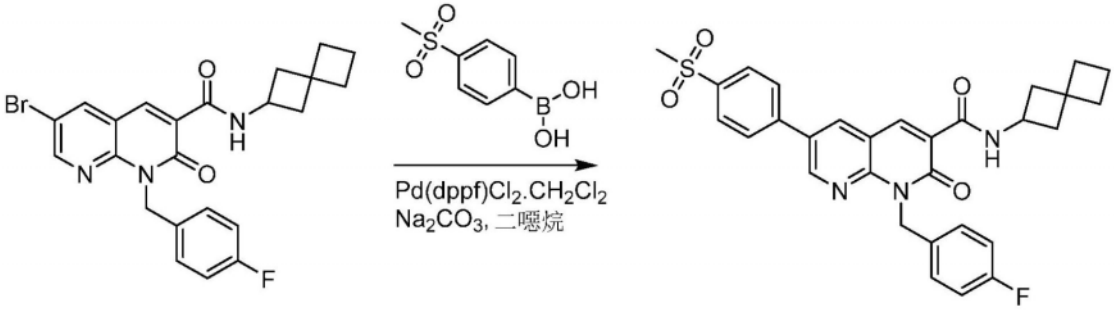
[1411] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗

粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1412] 实例68-1-(4-氟苯甲基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物68)的合成

[1413] 

[1414] 1-(4-氟苯甲基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1415] 


[1416] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(80mg,170.09μmol,1当量)、(4-甲基磺酰基苯基)硼酸(68.04mg,340.18μmol,2当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(36.06mg,340.18μmol,2当量)。在$N_2$下添加Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(13.89mg,17.01μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1417] 在减压下浓缩混合物且将残余物溶解于DMF中并过滤。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的1-(4-氟苯甲基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(54.4mg)。

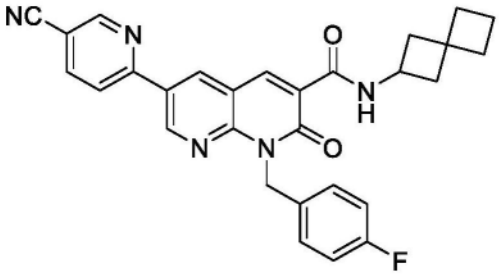
[1418] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.75(br d,J=7.9Hz,1H),8.98(d,J=2.2Hz,1H),8.96(s,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,2H),7.83(d,J=8.2Hz,2H),7.51(dd,J=5.3,8.6Hz,2H),7.07-6.91(m,2H),5.82(s,2H),4.55-4.38(m,1H),3.13(s,3H),2.61-2.46(m,2H),2.10(t,J=7.2Hz,2H),2.06-1.95(m,4H),1.92-1.80(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 546.2[M+H]+,Rt:3.05 0min。

[1419] LCMS方法

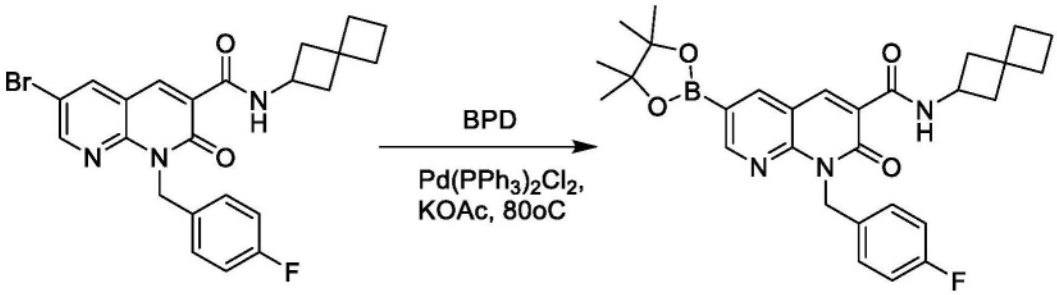
[1420] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1421] 实例69-6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-

1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物69)的合成

[1422] 

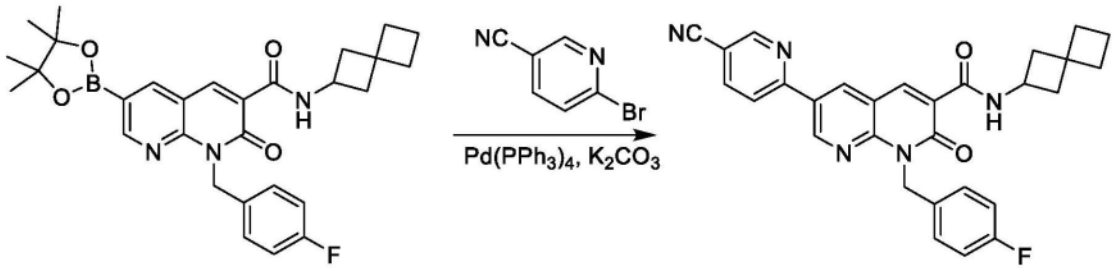
[1423] 步骤1:1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1424] 


[1425] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,106.31μmol,1当量)于二噁烷(1.2mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(215.96mg,850.46μmol,8当量)、乙酸钾(31.30mg,318.92μmol,3当量)。在20℃添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(7.46mg,10.63μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并全部两种反应混合物以用于处理。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1426] 在减压下浓缩混合物,且用石油醚湿磨残余物,得到呈黄色固体状的1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(130mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1427] 步骤2:6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1428] 


[1429] 在20℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,96.64μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加6-溴吡啶-3-甲腈(26.70mg,145.92μmol,1.51当量)、$K_2CO_3$(26.71mg,193.27μmol,2当量)。在$N_2$下添加$Pd(PPh_3)_4$(11.17mg,9.66μmol,0.1当量),将混合物在80℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

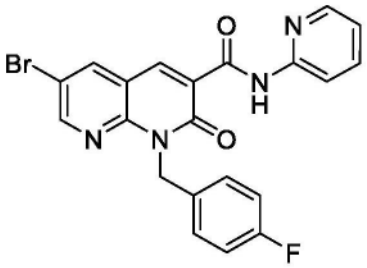
[1430] 在减压下浓缩混合物且将残余物溶解于DMF中并过滤。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-(5-氰基吡啶-2-基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(18mg,35.74μmol)。

[1431] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.71(br d,J=7.5Hz,1H),9.41(d,J=2.3Hz,1H),9.04-8.95(m,2H),8.75(d,J=2.3Hz,1H),8.11(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,1H),7.51(dd,J=5.4,8.6Hz,2H),7.06-6.95(m,2H),5.82(s,2H),4.55-4.38(m,1H),2.60-2.48(m,2H),2.13-2.06(m,2H),2.04-1.96(m,4H),1.90-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 494.1[M+H]+,Rt:3.178min。

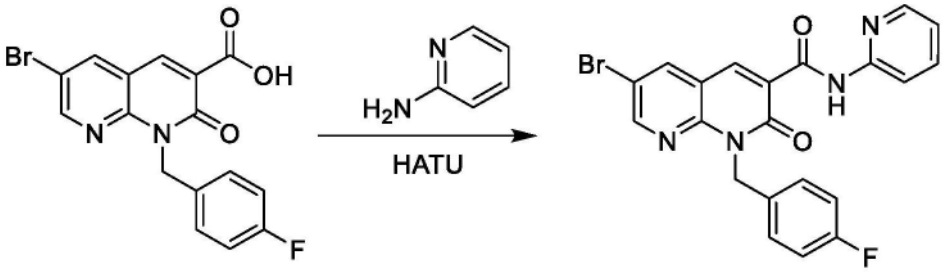
[1432] LCMS方法

[1433] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1434] 实例70-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物70)的合成

[1435] 

[1436] 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1437] 


[1438] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,132.57μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(100.81mg,265.14μmol,2当量)、DIEA(51.40mg,397.70μmol,69.27μL,3当量),将混合物20℃搅拌0.5小时。在20℃添加吡啶-2-胺(13.72mg,145.83μmol,1.1当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

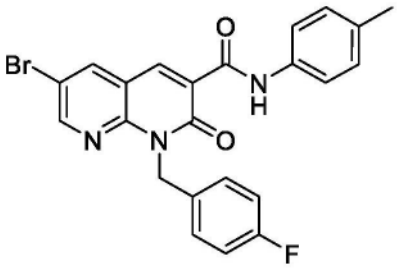
[1439] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(吡啶-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(15.2mg,32.29μmol)。

[1440] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝12.30(br s,1H),8.90(s,1H),8.80(d,J＝2.2Hz,1H),8.42(dd,J＝1.0,4.7Hz,1H),8.36(d,J＝8.4Hz,1H),8.24(d,J＝2.4Hz,1H),7.80-7.71(m,1H),7.60(dd,J＝5.4,8.3Hz,2H),7.13-7.07(m,1H),6.97(t,J＝8.6Hz,2H),5.78(s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 453.0,455.0[M+H]+,Rt:2.856min。

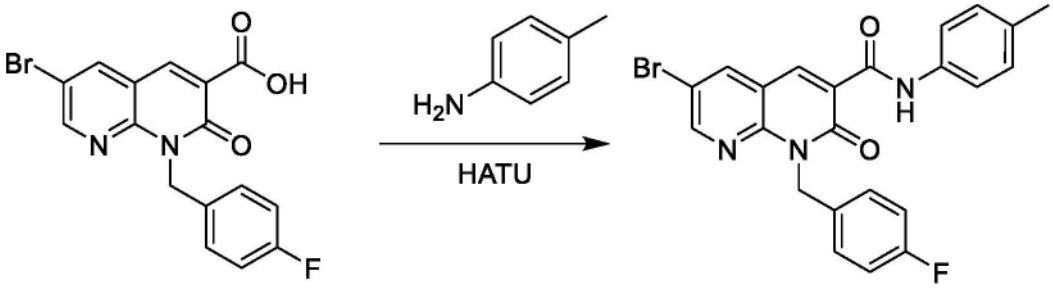
[1441] LCMS方法

[1442] 梯度为0.40分钟内的5％B和0.40-3.00分钟的5-95％ B,在95％ B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037％三氟乙酸的水,移动相B为含0.018％三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1443] 实例71-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(对甲苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物71)的合成

[1444] 

[1445] 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(对甲苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1446] 


[1447] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(80mg,212.11μmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(161.30mg,424.22μmol,2当量)、DIEA(82.24mg,636.33μmol,110.84μL,3当量),将混合物20℃搅拌0.5小时。在20℃添加4-甲基苯胺(25.00mg,233.32μmol,25.69μL,1.1当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

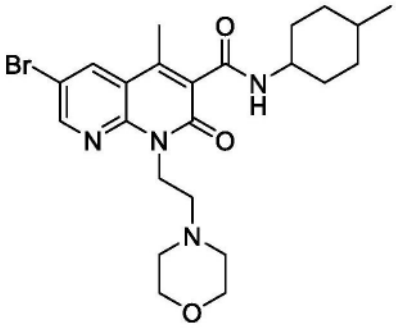
[1448] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B％:40％-70％,8分钟)纯化滤液,产生呈黄色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(对甲苯基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(14mg,29.90μmol)。

[1449] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝11.74(s,1H),8.92(s,1H),8.78(d,J＝2.4Hz,1H),8.24(d,J＝2.3Hz,1H),7.67(d,J＝8.4Hz,2H),7.51(dd,J＝5.5,8.6Hz,2H),7.19(d,J＝8.1Hz,2H),6.99(t,J＝8.7Hz,2H),5.79(s,2H),2.36(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 465.9,467.9[M+H]+,Rt:3.231min。

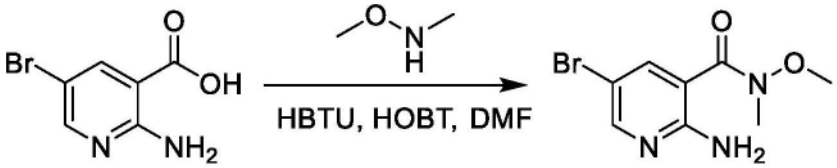
[1450] LCMS方法

[1451] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1452] 实例72-6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物72)的合成

[1453] 

[1454] 步骤1:2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[1455] 


[1456] 在0℃向2-氨基-5-溴-吡啶-3-甲酸(10g,46.08mmol,1当量)于DMF(100mL)中的溶液中添加HBTU(24.46g,64.51mmol,1.4当量)和HOBT(8.72g,64.51mmol,1.4当量)。在0℃将N-甲氧基甲胺;盐酸盐(4.94g,50.69mmol,1.1当量)和DIEA(11.91g,92.16mmol,16mL,2当量)于DMF(20mL)中的溶液添加至混合物中。将混合物在25℃搅拌5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将反应混合物倒入水(200mL)中,用乙酸乙酯(3×300mL)萃取,分离,有机层用盐水(200mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥并且浓缩。

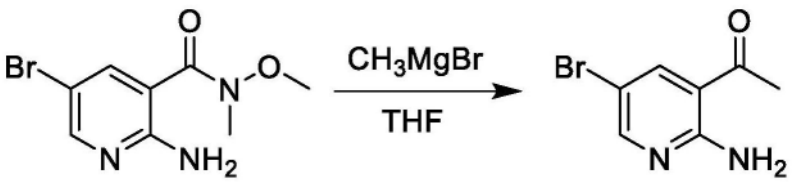
[1457] 通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50:1至1:1)纯化残余物,产生呈黄色固体状的2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(11g,42.29mmol)。

[1458] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.16(d,J=2.4Hz,1H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),5.66(br s,2H),3.57(s,3H),2.80(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 260.0,262.0$[M+H]^+$,Rt:0.758min。

[1459] LCMS方法

[1460] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1461] 步骤2:1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)乙-1-酮

[1462] 

[1463] 在0℃向2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-3-甲酰胺(10g,38.45mmol,1当量)于THF(150mL)中的溶液中添加溴(甲基)镁(3M,51.3mL,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入饱和$NH_4Cl$(500mL)中,用乙酸乙酯(3×300mL)萃取,分离,有机层用盐水(300mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩。

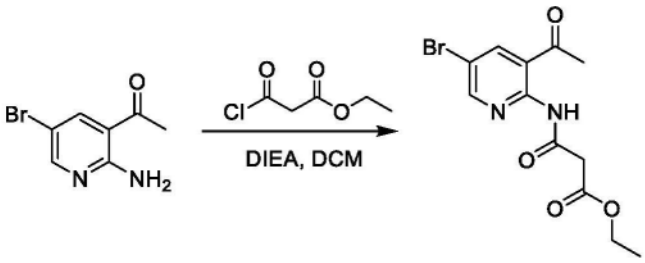
[1464] 通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=100:1至1:1)纯化残余物,产生呈黄色固体状的1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)乙-1-酮(5g,23.25mmol)。

[1465] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.26(d,J=2.5Hz,1H),8.07(d,J=2.4Hz,1H),2.57(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 215.0,217.0$[M+H]^+$,Rt:0.957min。

[1466] LCMS方法

[1467] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1468] 步骤3:3-((3-乙酰基-5-溴吡啶-2-基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯

[1469] 


[1470] 在0℃向1-(2-氨基-5-溴-3-吡啶基)乙酮(3.5g,16.28mmol,1当量)于DCM(35mL)中的混合物中添加DIEA(5.26g,40.69mmol,7.1mL,2.5当量)。在0℃将3-氯-3-氧代-丙酸乙酯(6.13g,40.69mmol,5.11mL,2.5当量)于DCM(35mL)中的溶液添加至混合物中。将混合物在25℃搅拌12小时。LCMS显示新峰的形成。

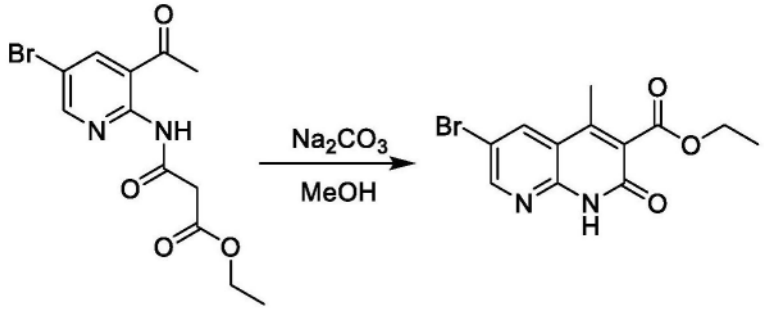
[1471] 浓缩混合物,得到呈红色油状的3-((3-乙酰基-5-溴吡啶-2-基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(5.3g,16.10mmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1472] 产物的LCMS(ESI+):m/z 329.0,330.9$[M+H]^+$,Rt:0.929min。

[1473] LCMS方法

[1474] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1475] 步骤4:6-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

[1476] 


[1477] 向3-[(3-乙酰基-5-溴-2-吡啶基)氨基]-3-氧代-丙酸乙酯(5g,15.19mmol,1当量)于MeOH(50mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(1.26g,15.19mmol,1当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

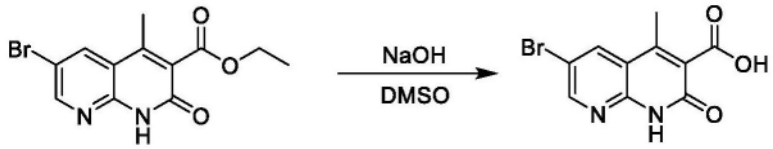
[1478] 将混合物倒入饱和$NH_4Cl$(100mL)中。过滤混合物,且用水洗涤固体并且风干,产生呈灰色固体状的6-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(2.7g,8.68mmol)。

[1479] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.67(d,J=2.3Hz,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),2.38(s,3H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 311.0,313.0$[M+H]^+$,Rt:1.158min。

[1480] LCMS方法

[1481] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1482] 步骤5:6-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸

[1483] 


[1484] 在25℃下向6-溴-4-甲基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(2g,6.43mmol,1当量)于DMSO(20mL)中的溶液中添加NaOH(2M,10mL,3.11当量)。将混合物在80℃搅拌24小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

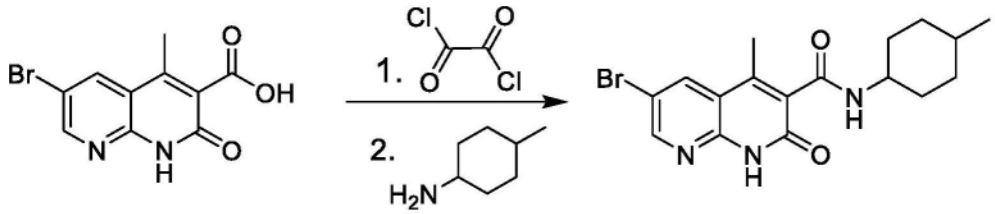
[1485] 将混合物倒入HCl(200mL,2M)中,过滤混合物,且风干固体,产生呈白色固体状的6-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(1.4g,4.95mmol)。

[1486] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=12.57(br s,1H),8.67(d,J=2.3Hz,1H),8.46(d,J=2.3Hz,1H),2.44(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 282.9,284.9$[M+H]^+$,Rt:0.791min。

[1487] LCMS方法

[1488] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1489] 步骤6:6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

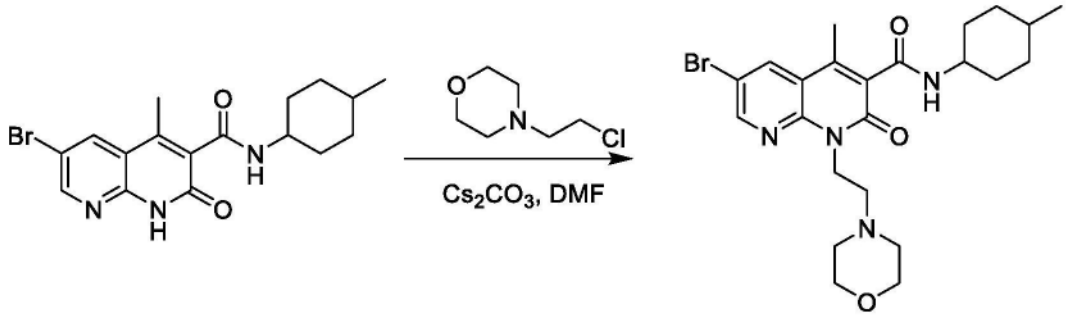
[1490] 

[1491] 向6-溴-4-甲基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸(1.2g,4.24mmol,1当量)于DCM(15mL)中的溶液中添加乙二酰氯(1.08g,8.48mmol,742.17μL,2当量)和DMF(309.84mg,4.24mmol,326.14μL,1当量)。将混合物在0℃搅拌1小时。在0℃将4-甲基环己胺(1.5g,13.25mmol,1.75mL,3.13当量)和TEA(5.15g,50.87mmol,7.1mL,12当量)于DCM(10mL)中的溶液添加至混合物中,将混合物在0℃搅拌3小时。TLC显示起始材料被消耗并且形成新的斑点。

[1492] 浓缩混合物且将残余物在HCl(30mL,0.5M)中湿磨1小时,接着在石油醚(15mL)中湿磨,接着过滤混合物并且风干固体,产生呈灰色固体状的6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(1.4g,3.70mmol)。

[1493] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=12.34(br s,1H),8.62(s,1H),8.41(s,1H),8.30-8.14(m,1H),4.13-3.54(m,1H),2.34(d,J=2.3Hz,3H),1.93-1.79(m,1H),1.72-1.62(m,2H),1.55(br dd,J=3.1,10.1Hz,1H),1.51-1.41(m,2H),1.35-1.28(m,1H),1.25-1.16(m,1H),1.07-0.94(m,1H),0.87(br dd,J=2.2,6.1Hz,3H)。

[1494] 步骤7:6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1495] 

[1496] 在20℃向6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(400mg,1.06mmol,1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(2.07g,6.34mmol,6当量)。将混合物在50℃搅拌1小时。在50℃将4-(2-氯乙基)吗啉(316.43mg,2.11mmol,2当量)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌11小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

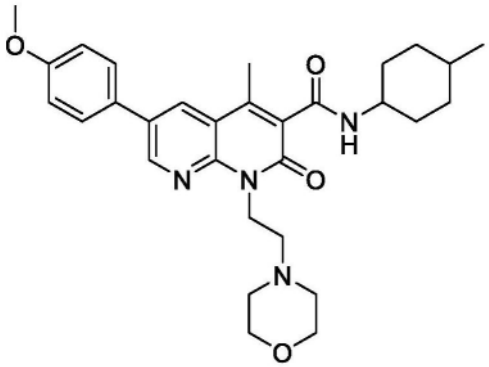
[1497] 将混合物倒入$NH_4Cl$(200mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,分离,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩,产生呈棕色油状的6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(300mg,610.48μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1498] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.63(d,J=1.8Hz,1H),8.23(dd,J=2.2,4.7Hz,1H),7.42-6.81(m,1H),4.86-4.47(m,2H),4.35-3.83(m,1H),3.78-3.52(m,4H),2.95-2.29(m,9H),2.21-2.08(m,1H),1.94-1.64(m,5H),1.34-1.21(m,2H),1.19-1.06(m,1H),0.94(dd,J=6.5,10.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.1,493.1$[M+H]^+$,Rt:0.935min。

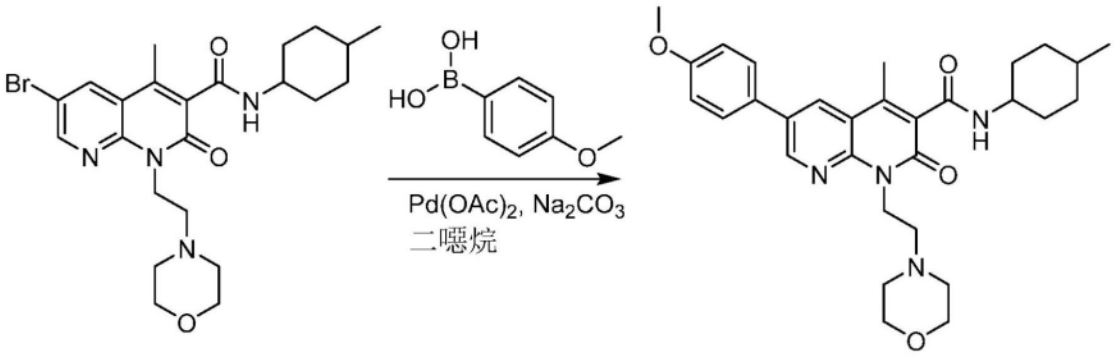
[1499] LCMS方法

[1500] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1501] 实例73-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物73)的合成

[1502] 

[1503] 6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1504] 


[1505] 在25℃下向(4-甲氧基苯基)硼酸(56.24mg,370.08μmol,2当量)于二噁烷(0.8mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(4.15mg,18.50μmol,0.1当量)、$Na_2CO_3$(30.72mg,370.08μmol,2当量)和6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90.93mg,185.04μmol,1当量)。将混合物在100℃搅拌4h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1506] 将混合物倒入$NH_4Cl$(10mL)中,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取,分离,有机层用盐水(5mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:37%-60%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(40.5mg,77.31μmol)。

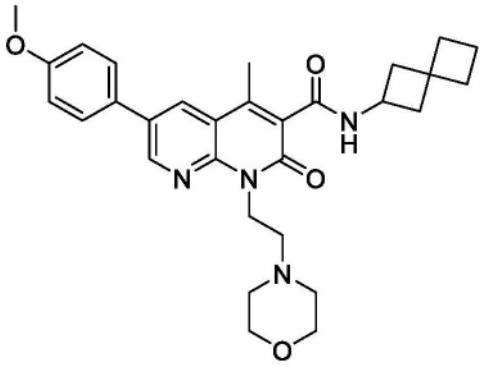
[1507] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.79(br s,1H),8.25-8.13(m,1H),7.62-7.40(m,3H),7.04(br d,J=8.4Hz,2H),4.71(q,J=7.0Hz,2H),4.35-3.81(m,4H),3.69(br s,4H),2.84-2.48(m,9H),2.14(br d,J=9.9Hz,1H),1.92-1.81(m,1H),1.80-1.75(m,1H),1.70-1.46(m,3H),1.27(br t,J=12.0Hz,2H),1.19-1.01(m,1H),0.93(br dd,J=6.5,12.0Hz,

3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 519.3[M+H]$^+$,Rt:3.065min。

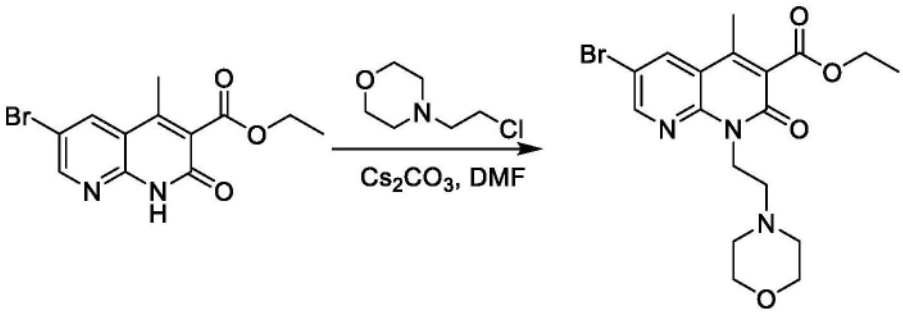
[1508] LCMS方法

[1509] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1510] 实例74-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物74)的合成

[1511] 

[1512] 步骤1:6-溴-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1513] 


[1514] 在25℃下向6-溴-4-甲基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(600mg,1.93mmol,1当量)于DMF(6mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(3.14g,9.64mmol,5当量)。将混合物在50℃搅拌1小时。在50℃将4-(2-氯乙基)吗啉(577.06mg,3.86mmol,2当量)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌11小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1515] 将混合物倒入$NH_4Cl$(100mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,分离,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(50g)干燥且浓缩。通过制备型TLC($SiO_2$,乙酸乙酯)纯化残余物,产生呈无色油状的6-溴-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(550mg,1.30mmol)。

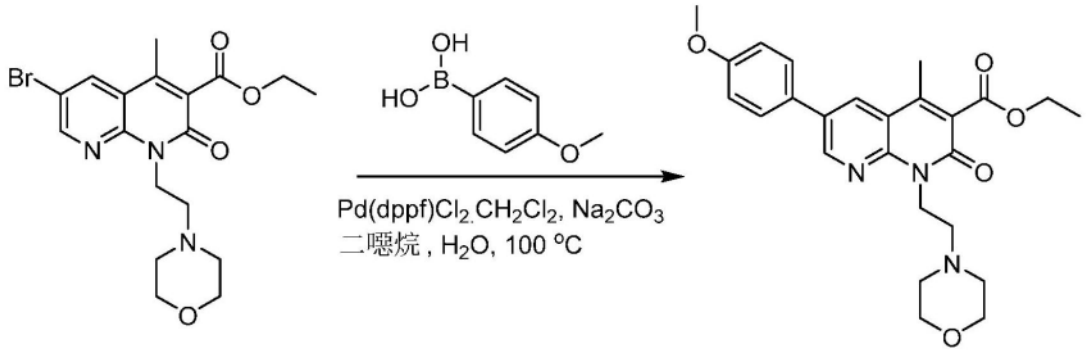
[1516] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.63(d,J=2.3Hz,1H),8.14(d,J=2.3Hz,1H),4.67-4.57(m,2H),4.45(q,J=7.1Hz,2H),3.75-3.58(m,4H),2.74-2.64(m,2H),2.59(br s,4H),2.43(s,3H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 424.1,426.1[M+H]$^+$,Rt:1.988min。

[1517] LCMS方法

[1518] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管

阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1519] 步骤2:6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1520] 


[1521] 在$N_2$下向6-溴-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(550mg,1.30mmol,1当量)于二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加(4-甲氧基苯基)硼酸(393.96mg,2.59mmol,2当量)、$Na_2CO_3$(274.79mg,2.59mmol,2当量)和Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(105.86mg,129.63μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

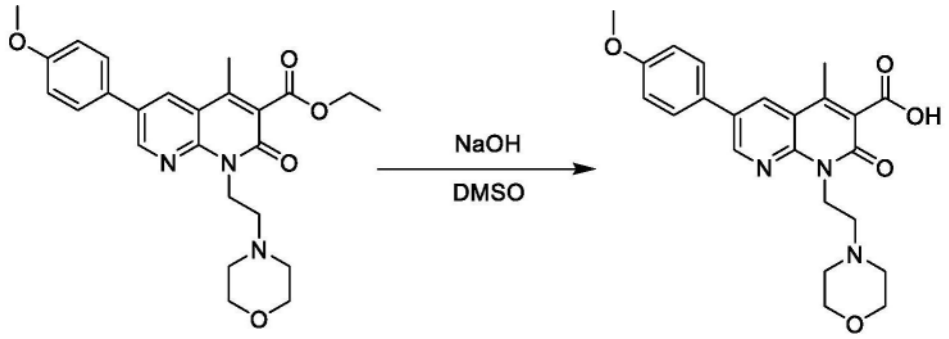
[1522] 将混合物倒入$NH_4Cl$(100mL)中，用乙酸乙酯(3×50mL)萃取，分离，有机层用盐水(30mL)洗涤，经$Na_2SO_4$(30g)干燥且浓缩，产生呈棕色油状的6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(550mg,1.22mmol)。

[1523] 产物的LCMS(ESI+):m/z 452.2$[M+H]^+$,Rt:1.233min。

[1524] LCMS方法

[1525] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1526] 步骤3:6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1527] 


[1528] 在25℃下向6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-

甲酸乙酯(500mg,1.11mmol,1当量)于DMSO(3.5mL)中的溶液中添加NaOH(2M,1.4mL,2.53当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

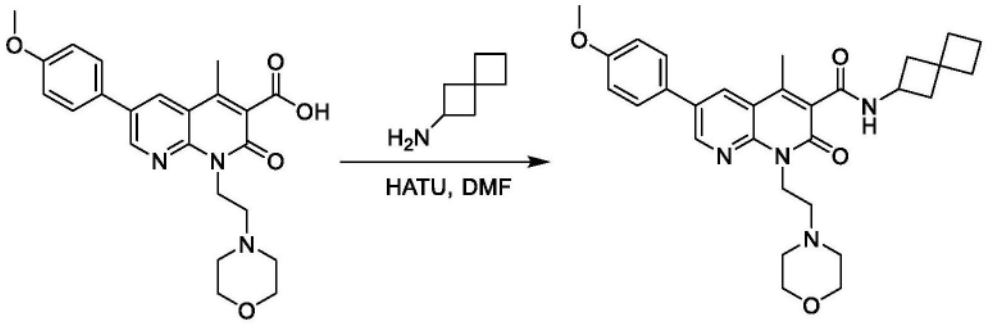
[1529] 将混合物倒入HCl(2mL,2N)中,用乙酸乙酯(3×5mL)洗涤,分离,且将水层冻干,得到呈橙色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(250mg,590.37μmol)。

[1530] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.89(d,J=1.8Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),7.79(br d,J=8.6Hz,2H),7.08(br d,J=8.6Hz,2H),4.54(br t,J=7.0Hz,2H),3.82(s,3H),3.54(br s,4H),2.54(s,3H),2.46(br s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 424.1[M+H]$^+$,Rt:1.374min。

[1531] LCMS方法

[1532] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1533] 步骤4:6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1534] 


[1535] 向6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,165.30μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(94.28mg,247.96μmol,1.5当量)、DIEA(42.73mg,330.61μmol,57μL,2当量)和螺[3.3]庚-2-胺(26.85mg,181.84μmol,1.1当量,HCl)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1536] 过滤混合物,且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:35%-65%,3分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20.0mg,47.18μmol)。

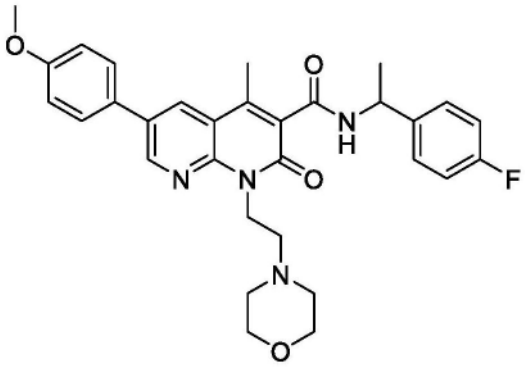
[1537] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.80(d,J=2.0Hz,1H),8.22(d,J=2.1Hz,1H),7.66-7.50(m,3H),7.05(d,J=8.6Hz,2H),4.72(br t,J=7.0Hz,2H),4.52-4.32(m,1H),3.89(s,3H),3.70(br t,J=4.3Hz,4H),2.88-2.69(m,5H),2.63(br s,4H),2.58-2.48(m,2H),2.09(br t,J=7.3Hz,2H),2.02-1.92(m,4H),1.90-1.79(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 517.3[M+H]$^+$,Rt:1.007min。

[1538] LCMS方法

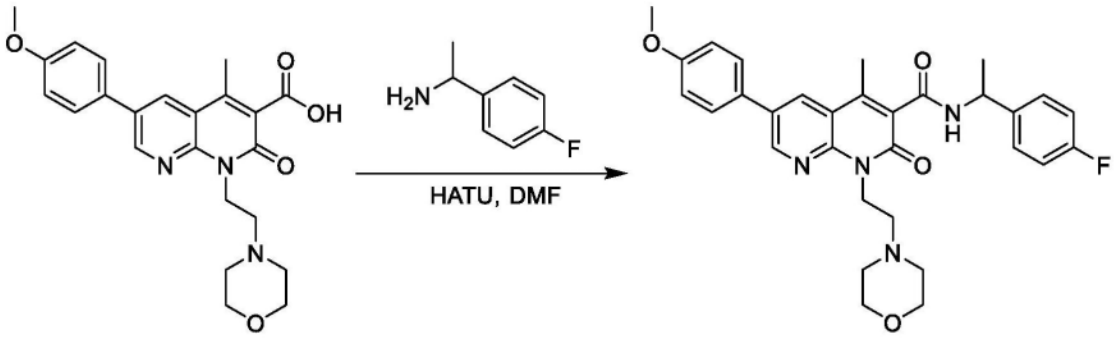
[1539] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管

阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1540] 实例75-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺e(化合物75)的合成

[1541] 

[1542] N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1543] 


[1544] 向6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,165.30μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(94.28mg,247.96μmol,1.5当量)、DIEA(42.73mg,330.61μmol,57μL,2当量)和1-(4-氟苯基)乙胺(25.31mg,181.84μmol,23.87μL,1.1当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1545] 过滤混合物，且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:35%-65%,3分钟)纯化滤液，产生呈淡黄色固体状的N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24.4mg,44.76μmol)。

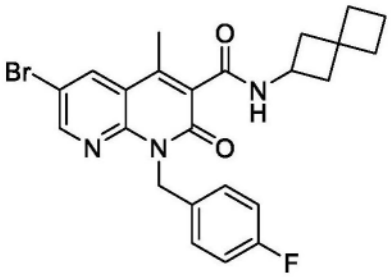
[1546] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.81(br s,1H),8.23(br s,1H),8.07(br d,J=7.0Hz,1H),7.55(br d,J=8.3Hz,2H),7.49-7.37(m,2H),7.05(br d,J=5.0Hz,4H),5.30(br t,J=6.9Hz,1H),4.74(br t,J=6.6Hz,2H),3.89(s,3H),3.69(br s,4H),2.74(br s,5H),2.63(br s,4H),1.61(br d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 545.3$[M+H]^+$,Rt:1.000min。

[1547] LCMS方法

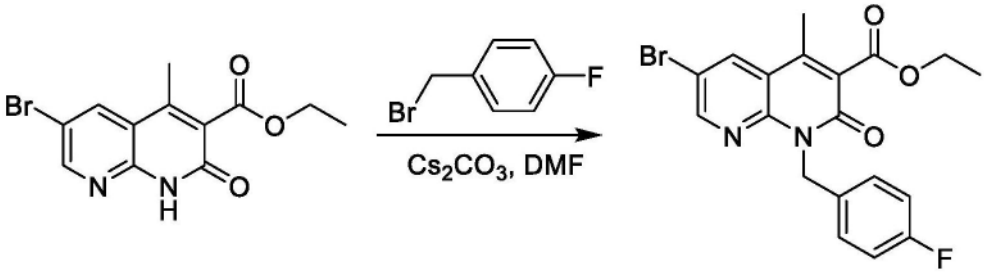
[1548] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管

阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1549] 实例76-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物76)的合成

[1550] 

[1551] 步骤1:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

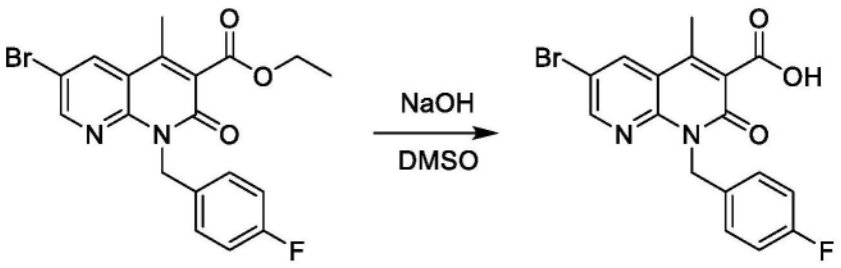
[1552] 


[1553] 在20℃在1小时内向6-溴-4-甲基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(90mg，289.27μmol，1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加$Cs_2CO_3$(282.75mg，867.80μmol 3当量)，且随后在50℃逐滴添加1-(溴甲基)-4-氟-苯(65.61mg，347.12μmol，42.89μL，1.2当量)。将混合物在50℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将反应混合物倒入水(10mL)中。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水相。

[1554] 合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥，过滤且浓缩，产生呈红色油状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(110mg，262.38μmol)。

[1555] $^1H$ NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝8.67(d，J＝2.0Hz，1H)，8.14(d，J＝2.0Hz，1H)，7.51(dd，J＝5.5，8.5Hz，2H)，6.94(t，J＝8.8Hz，2H)，5.64(s，2H)，4.47(q，J＝7.2Hz，2H)，2.43(s，3H)，1.42(t，J＝7.0Hz，3H)。

[1556] 步骤2:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1557] 

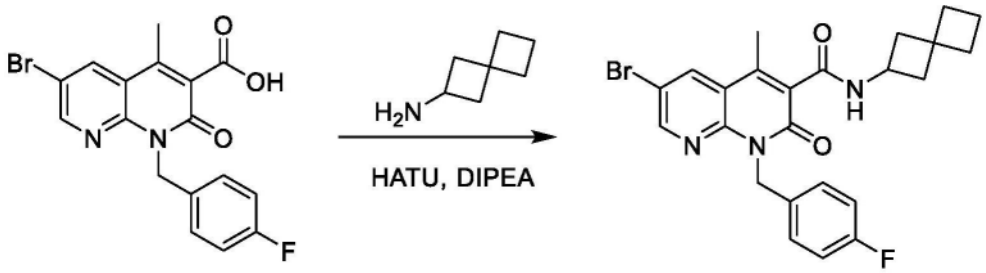

[1558] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

(110mg,262.38μmol,1当量)于DMSO(1mL)中的混合物中添加NaOH(2M,0.26mL,2当量)。将混合物在20℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将反应混合物倒入水(20mL)中。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水相。

[1559] 合并的有机相用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯,3:1)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(21mg,53.68μmol)。

[1560] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.83(d,J=2.0Hz,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),7.52(dd,J=5.5,8.5Hz,2H),6.98(t,J=8.5Hz,2H),5.78(s,2H),3.08(s,3H)。

[1561] 步骤3:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1562] 


[1563] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(21mg,53.68μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(8.72mg,59.05μmol,1.1当量,HCl)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加HATU(40.82mg,107.36μmol,2当量)和DIPEA(20.81mg,161.05μmol,28.05μL,3当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

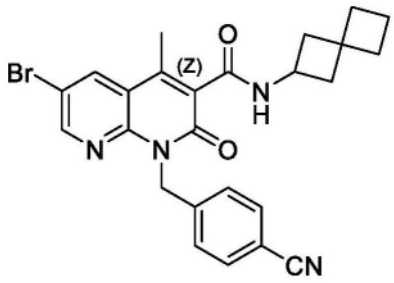
[1564] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-70%,10分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.3mg,15.03μmol)。

[1565] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.75(d,J=2.0Hz,1H),8.57(d,J=7.5Hz,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),7.33(dd,J=5.8,8.8Hz,2H),7.10(t,J=8.8Hz,2H),5.52(s,2H),4.20-4.11(m,1H),2.36-2.31(m,5H),2.02(t,J=7.3Hz,2H),1.93-1.85(m,4H),1.82-1.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 484.2,486.1$[M+H]^+$,Rt:3.323min。

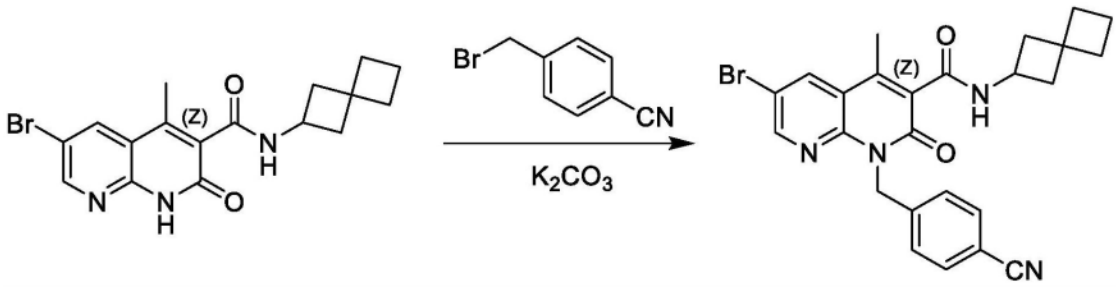
[1566] LCMS方法

[1567] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1568] 实例77-6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物77)的合成

[1569] 

[1570] 6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1571] 

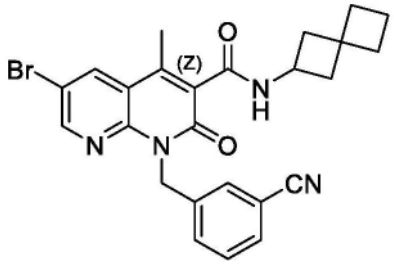
[1572] 在20℃向6-溴-4-甲基-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,132.89μmol,1当量)和4-(溴甲基)苯甲腈(31.26mg,159.47μmol 1.2当量)于DMF(1mL)中的混合物中一次性添加$K_2CO_3$(55.10mg,398.67μmol,3当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。LC-MS显示反应物1完全耗尽及一个具有所需m/z的主峰。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,8分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(15.8mg,31.74μmol)。

[1573] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.63(d,J=2.0Hz,1H),8.27(d,J=2.5Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.53-7.47(m,2H),7.34(br d,J=6.5Hz,1H),5.73(s,2H),4.42(sxt,J=7.9Hz,1H),2.68(s,3H),2.59-2.49(m,2H),2.09(t,J=7.3Hz,2H),2.01-1.92(m,4H),1.90-1.82(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.1,493.1[M+H]+,Rt:2.716min。

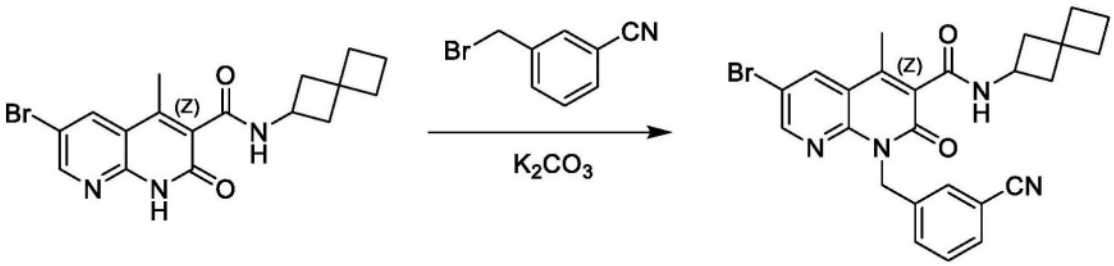
[1574] LCMS方法

[1575] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1576] 实例78-6-溴-1-(3-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物78)的合成

[1577] 

[1578] 6-溴-1-(3-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1579] 


[1580] 在20℃向6-溴-4-甲基-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,132.89μmol,1当量)和3-(溴甲基)苯甲腈(31.26mg,159.47μmol 1.2当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(55.10mg,398.67μmol,3当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

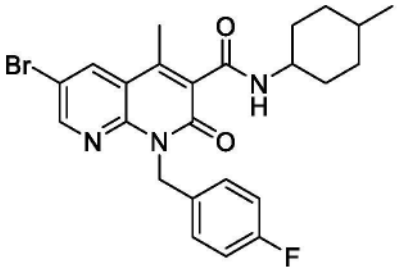
[1581] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的6-溴-1-(3-氰基苯甲基)-4-甲基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(8.6mg,17.36μmol)。

[1582] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.66(d,J=2.0Hz,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H),7.78-7.65(m,2H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.44-7.37(m,1H),7.34(br d,J=7.0Hz,1H),5.70(s,2H),4.43(sxt,J=7.9Hz,1H),2.59-2.50(m,2H),2.09(t,J=7.5Hz,2H),2.01-1.93(m,4H),1.90-1.81(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.1,493.1$[M+H]^+$,Rt:2.730min。

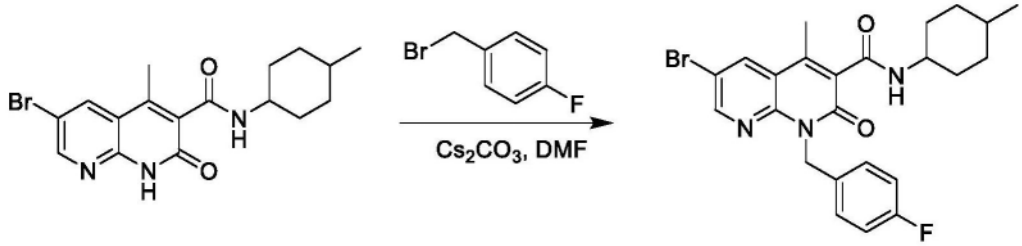
[1583] LCMS方法

[1584] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1585] 实例79-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物79)的合成

[1586] 


[1587] 6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1588] 


[1589] 向6-溴-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(400mg,1.06mmol,1当量)于DMF(4mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(2.07g,6.34mmol,6当量)。将混合物在50℃搅拌1h,在50℃将1-(溴甲基)-4-氟-苯(199.89mg,1.06mmol,130.65μL,1当量)添加至混合物中,将混合物在50℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入$NH_4Cl$(50mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(30g)干燥且浓缩。

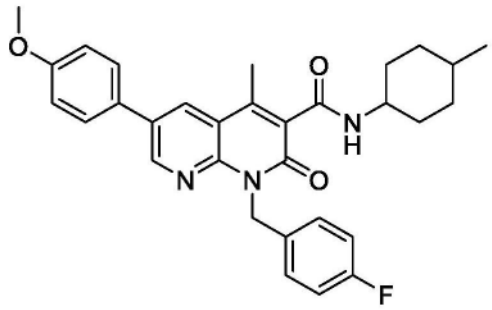
[1590] 通过制备型HPLC($NH_4CO_3$柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-75%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的所需产物6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(28.5mg,58.60μmol)和呈棕色固体状的6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(300mg,mg,616.81μmol)。

[1591] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.75(dd,J=1.2,2.2Hz,1H),8.58-8.44(m,1H),8.32-8.15(m,1H),7.42-7.28(m,2H),7.18-7.05(m,2H),5.53(d,J=3.6Hz,2H),4.08-3.57(m,1H),2.38(d,J=1.3Hz,3H),1.96-1.81(m,1H),1.74-1.61(m,2H),1.60-1.34(m,3H),1.33-1.19(m,2H),1.15-0.95(m,1H),0.87(dd,J=1.9,6.4Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 486.1,488.1$[M+H]^+$,Rt:1.235min。

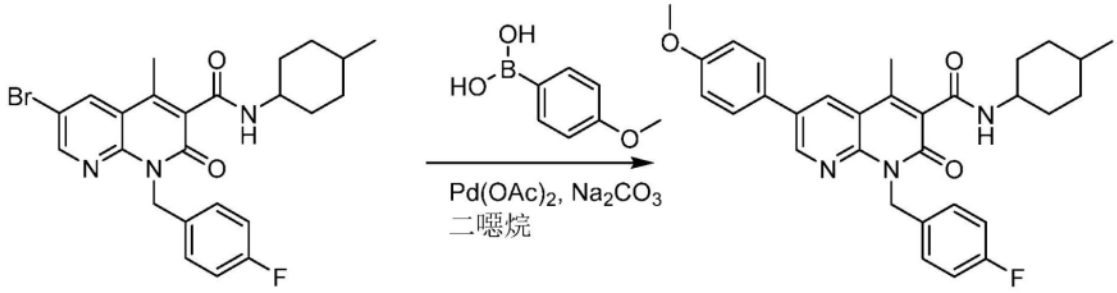
[1592] LCMS方法

[1593] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1594] 实例80-1-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物80)的合成

[1595] 


[1596] 1-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1597] 


[1598] 在25℃下向(4-甲氧基苯基)硼酸(56.24mg,370.08μmol,2当量)于二噁烷(0.8mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(4.15mg,18.50μmol,0.1当量)和$Na_2CO_3$(19.61mg,185.04μmol,1当量)和6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(90mg,185.04μmol,1当量)。将混合物在100℃搅拌4h。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

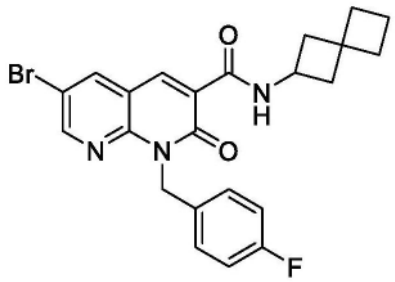
[1599] 将混合物倒入$NH_4Cl$(10mL)中,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取,有机层用盐水(3mL)洗涤,经$Na_2SO_4$(5g)干燥且浓缩。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:47%-70%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的1-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(32mg,62.31μmol)。

[1600] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.82(br s,1H),8.21(br s,1H),7.57-7.41(m,4.5H),7.04-6.9(m,4.5H),5.74(br d,J=6.8Hz,2H),4.35-3.75(m,4H),2.72(br d,J=5.5Hz,3H),2.14(br d,J=10.4Hz,1H),1.92-1.64(m,4H),1.55-1.19(m,3H),1.18-1.03(m,1H),0.93(br dd,J=6.4,13.4Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 514.3$[M+H]^+$,Rt:3.500min。

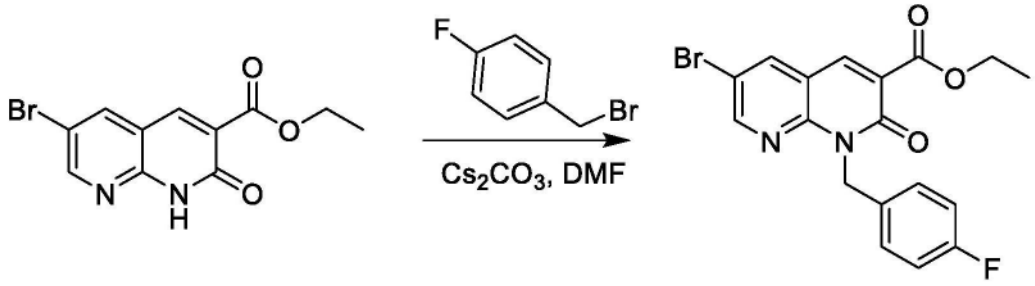
[1601] LCMS方法

[1602] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375%三氟乙酸的水,移动相B是含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1603] 实例81-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物81)的合成

[1604] 


[1605] 步骤1:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1606] 


[1607] 向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(300mg,1.01mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(921.19mg,2.83mmol,2.8当量)。将混合物在20℃搅拌1小时,接着添加1-(溴甲基)-4-氟-苯(381.73mg,2.02mmol,249.50μL,2当量)。将混合物在50℃搅拌3小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将反应混合物倒入水(10mL)中,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。

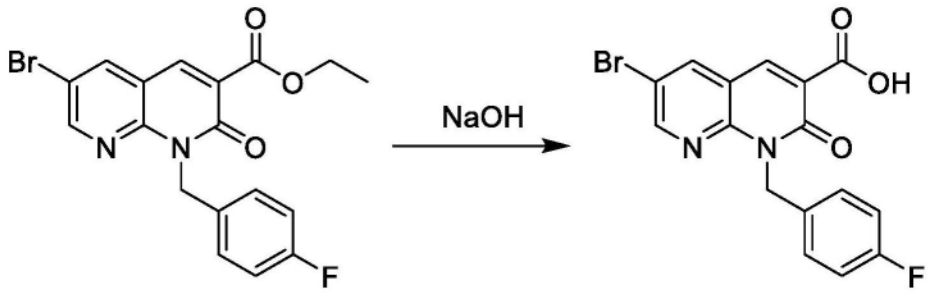
[1608] 有机相用盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(300mg)(不经进一步纯化即使用)。

[1609] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.72(d,J=2.2Hz,1H),8.26(s,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.54(dd,J=5.6,8.7Hz,2H),6.95(t,J=8.7Hz,2H),5.68(s,2H),4.52-4.36(m,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 405.1,406.9[M+H]+,Rt:2.492min。

[1610] LCMS方法

[1611] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1612] 步骤2:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1613] 


[1614] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(270mg,666.31μmol,1当量)于DMSO(2mL)中的溶液中添加NaOH(2M,666.31μL,2当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。将混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。

[1615] 合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生呈黄色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(240mg)(不经进一步纯化即使用)。

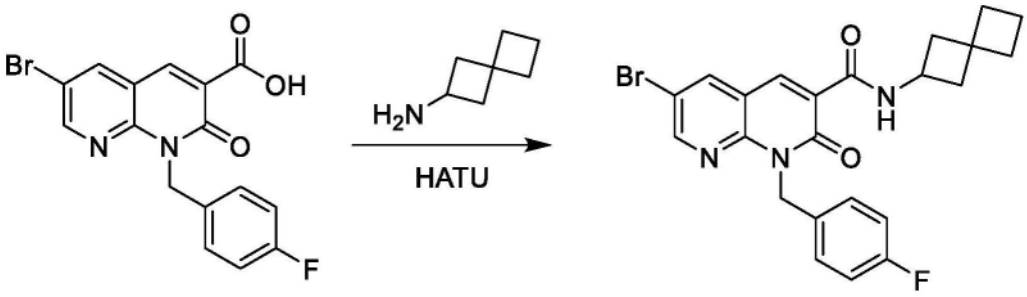
[1616] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=14.03-13.68(m,1H),8.93(d,J=2.4Hz,1H),8.84-8.79(m,2H),7.45-7.33(m,2H),7.15-7.08(m,2H),5.64(s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z

377.0,379.0[M+H]+,Rt:1.390min。

[1617] LCMS方法

[1618] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1619] 步骤3:6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1620] 


[1621] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(80mg,212.11μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(161.30mg,424.22μmol,2当量)、DIEA(82.24mg,636.33μmol,110.84μL,3当量),将混合物20℃搅拌0.5小时。在20℃添加螺[3.3]庚-2-胺(31.32mg,212.11μmol,1当量,HCl),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

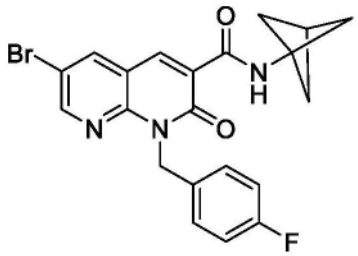
[1622] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10.9mg)。

[1623] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.72(br d,J=7.1Hz,1H),8.80(s,1H),8.73(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=2.2Hz,1H),7.45(dd,J=5.5,8.4Hz,2H),6.98(t,J=8.6Hz,2H),5.73(s,2H),4.51-4.37(m,1H),2.57-2.46(m,2H),2.09(t,J=7.3Hz,2H),2.04-1.94(m,4H),1.90-1.81(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 469.9,471.9[M+H]+,Rt:3.235min。

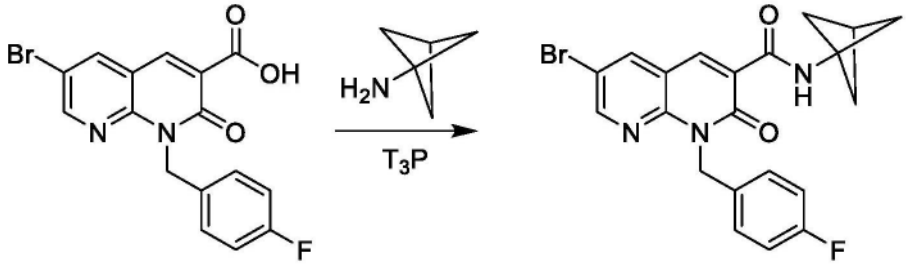
[1624] LCMS方法

[1625] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1626] 实例82-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物82)的合成

[1627] 

[1628] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1629] 

[1630] 向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(40mg,106.05μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加双环[1.1.1]戊-3-胺(15.22mg,127.27μmol,1.2当量,HCl)、DIEA(82.24mg,636.33μmol,110.83μL,6当量)和T3P(134.98mg,212.11μmol,126.15μL,50%纯度,2当量)。

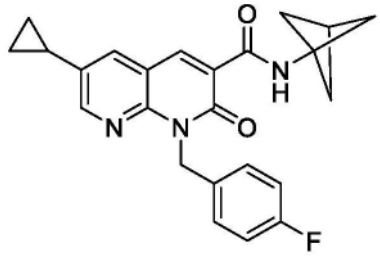
[1631] 将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。通过过滤收集所得固体,用甲醇(1mL)湿磨1次且过滤,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(14.6mg,33.01μmol)。

[1632] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.81(s,1H),8.89-8.82(m,3H),7.33(dd,J=5.7,8.6Hz,2H),7.10(t,J=8.9Hz,2H),5.63(s,2H),2.55-2.53(m,1H),2.11(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 442.1,444.1[M+H]$^+$,Rt:3.510min。

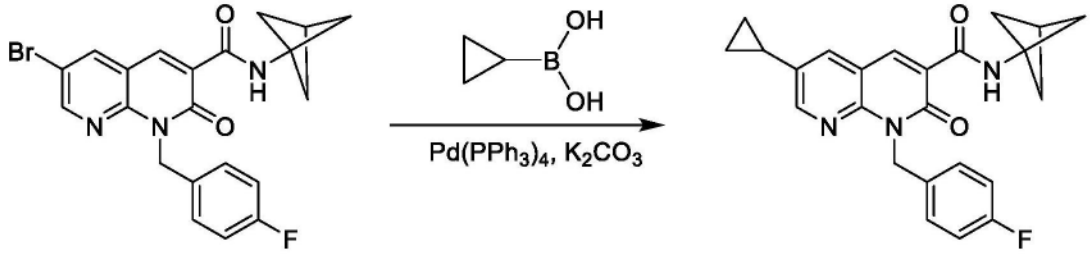
[1633] LCMS方法

[1634] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1635] 实例83-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物83)的合成

[1636] 

[1637] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1638] 


[1639] 将N-(3-双环[1.1.1]戊烷基)-6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,113.05μmol,1当量)、环丙基硼酸(11.65mg,135.66μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(46.87mg,339.15μmol,3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(13.06mg,11.31μmol,0.1当量)于二噁烷(0.4mL)和水(0.1mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在100℃下于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

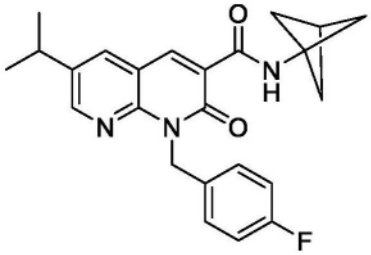
[1640] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,7分钟)纯化滤液,产生呈黄色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.5mg,18.59μmol)。

[1641] $^1H$ NMR(400MHz,MeOD-$d_4$)δ=8.78(s,1H),8.63(d,J=2.4Hz,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.44(dd,J=5.5,8.6Hz,2H),6.98(t,J=8.8Hz,2H),5.76(s,2H),2.50(s,1H),2.20(s,6H),2.13-2.02(m,1H),1.15-1.05(m,2H),0.88-0.79(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 404.2$[M+H]^+$,Rt:3.603min。

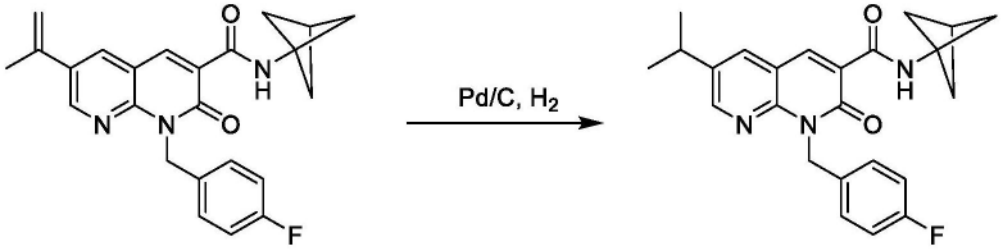
[1642] LCMS方法

[1643] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1644] 实例84-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物84)的合成

[1645] 


[1646] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1647] 


[1648] 向N-(3-双环[1.1.1]戊烷基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-6-异丙烯基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(70mg,173.50μmol,1当量)于乙酸乙酯(5mL)中的溶液中添加Pd/C(6.44mg,5.46μmol,10%纯度,3.15e-2当量)。将混合物在25℃下在$H_2$下(15Psi)搅拌3小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

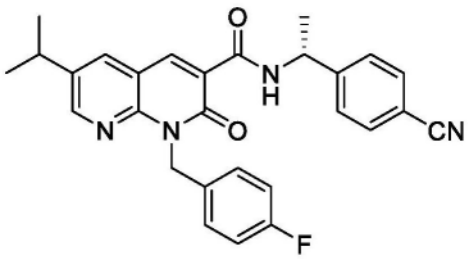
[1649] 将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(25.4mg,62.64μmol)。

[1650] $^1$H NMR(400MHz,MeOD-$d_4$)δ=8.83(s,1H),8.69(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.54-7.39(m,2H),6.98(t,J=8.8Hz,2H),5.77(s,2H),3.11(td,J=6.9,13.9Hz,1H),2.50(s,1H),2.20(s,6H),1.35(d,J=7.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 406.3$[M+H]^+$,Rt:3.659min。

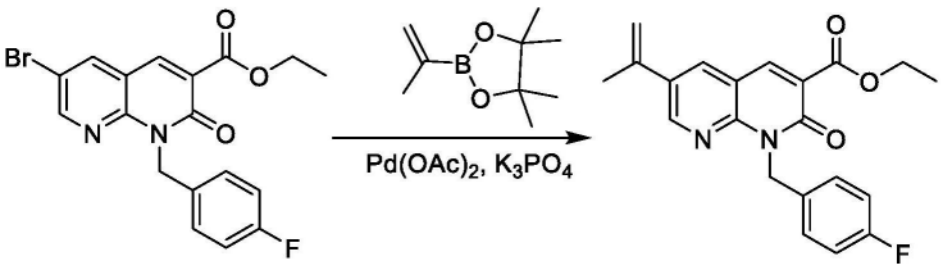
[1651] LCMS方法

[1652] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1653] 实例85-(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物85)的合成

[1654] 

[1655] 步骤1:1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1656] 

[1657] 将2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷(311.02mg,1.85mmol,1.5当量)、6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(500mg,1.23mmol,1当量)、三环己基膦(34.60mg,123.39μmol,40.00μL,0.1当量)、$K_3PO_4$(916.72mg,4.32mmol,3.5当量)和$Pd(OAc)_2$(27.70mg,123.39μmol,0.1当量)于水(0.5mL)和甲苯(5mL)中的混合物脱气且用$N_2$吹扫3次,且随后将混合物在100℃下于$N_2$下搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

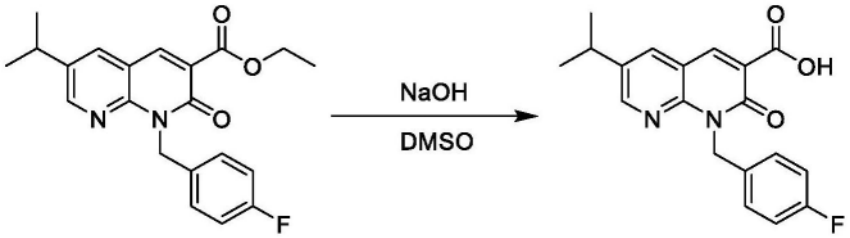
[1658] 将混合物倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯,50:1至1:1)纯化残余物,产生呈黄色固体状的1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(400mg,1.09mmol)。

[1659] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.85(d,J=2.3Hz,1H),8.38(s,1H),7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.57(dd,J=5.6,8.5Hz,2H),6.94(t,J=8.7Hz,2H),5.73(s,2H),5.49(s,1H),5.24(s,1H),4.43(q,J=7.2Hz,2H),2.22(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 367.2$[M+H]^+$,Rt:1.159min。

[1660] LCMS方法

[1661] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1662] 步骤2:1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1663] 


[1664] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-异丙基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,542.89μmol 1当量)于DMSO(6mL)中的溶液中添加NaOH(2M,0.8mL,3当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

[1665] 通过在0℃下逐滴添加2N盐酸将混合物酸化至pH 5,过滤混合物,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:1%-40%,12分钟)纯化所得固体,产生呈白色固体状的1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(100mg,293.82μmol)。

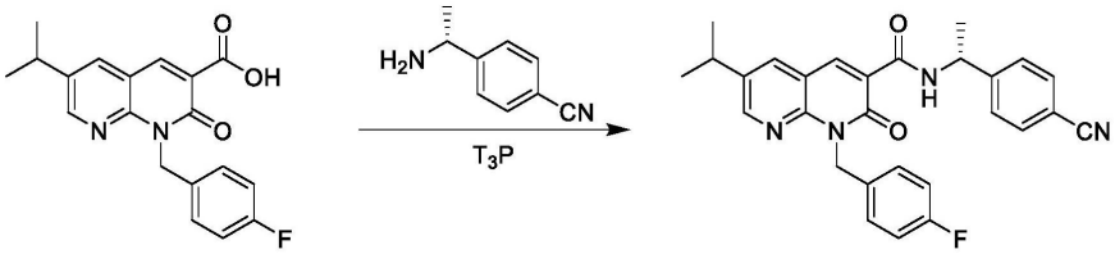
[1666] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.33(s,1H),8.90(s,1H),8.75(d,J=2.3Hz,1H),7.96(d,J=2.3Hz,1H),7.57(dd,J=5.5,8.6Hz,2H),6.99(t,J=8.7Hz,2H),5.82(s,2H),3.12(td,J=6.9,13.9Hz,1H),1.37(d,J=7.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 341.1$[M+H]^+$,Rt:1.046min。

[1667] LCMS方法

[1668] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是

$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1669] 步骤3:(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1670] 


[1671] 在0℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-异丙基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,146.91μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(56.96mg,440.73μmol,76.76μL,3当量)和4-[(1R)-1-氨基乙基]苯甲腈(32.20mg,176.29μmol,1.2当量,HCl)。在0℃将T3P(186.97mg,293.82μmol,174.74μL,50%纯度,2当量)添加至混合物中。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

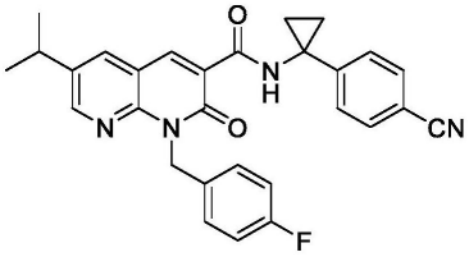
[1672] 过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:55%-85%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(26.0mg,55.49μmol)。

[1673] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.25(br d,J=7.1Hz,1H),8.84(s,1H),8.64(d,J=2.3Hz,1H),7.88(d,J=2.3Hz,1H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.55-7.44(m,4H),6.99(t,J=8.7Hz,2H),5.87-5.71(m,2H),5.32(t,J=7.1Hz,1H),3.08(td,J=6.9,13.9Hz,1H),1.62(d,J=7.0Hz,3H),1.35(d,J=6.9Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 469.3$[M+H]^+$,Rt:3.447min。

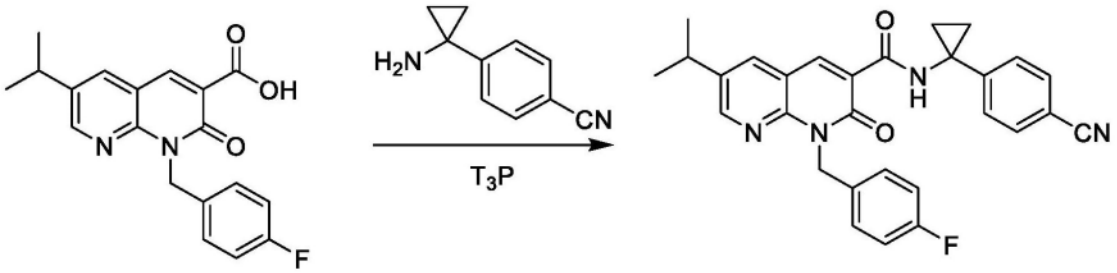
[1674] LCMS方法

[1675] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1676] 实例86-N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物86)的合成

[1677] 


[1678] N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1679] 


[1680] 在0℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-异丙基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,146.91μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(56.96mg,440.73μmol,76.76μL,3当量)和4-(1-氨基环丙基)苯甲腈(34.32mg,176.29μmol,1.2当量,盐酸)。在0℃将T3P(186.97mg,293.82μmol,174.74μL,50％纯度,2当量)添加至混合物中。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

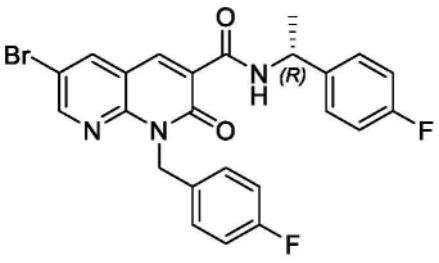
[1681] 过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B％:50％-70％,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(33.0mg,68.67μmol)。

[1682] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝10.40(s,1H),8.87(s,1H),8.66(d,J＝2.3Hz,1H),7.90(d,J＝2.3Hz,1H),7.57(d,J＝8.5Hz,2H),7.49(dd,J＝5.5,8.6Hz,2H),7.35(d,J＝8.5Hz,2H),6.99(t,J＝8.7Hz,2H),5.79(s,2H),3.09(td,J＝6.9,13.9Hz,1H),1.53-1.47(m,2H),1.46-1.40(m,2H),1.36(d,J＝7.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 481.3$[M+H]^+$,Rt:3.458min。

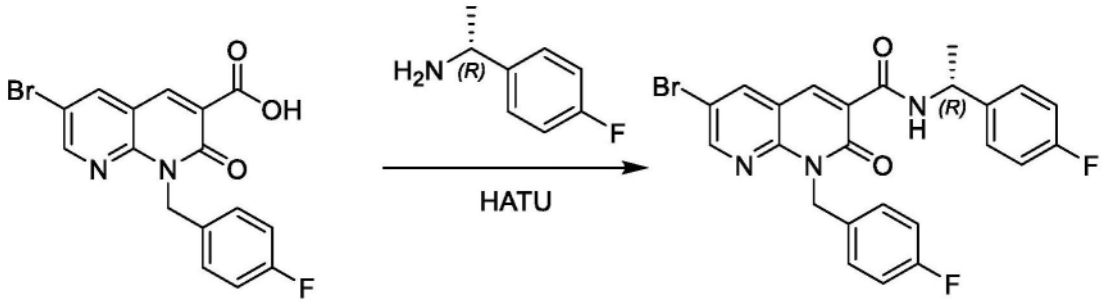
[1683] LCMS方法

[1684] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95％ B,在0.01分钟内5％ B,5-95％B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95％ B下,95-5％ B(3.50-3.51分钟),在5％ B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1685] 实例87-(R)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物87)的合成

[1686] 


[1687] (R)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1688] 


[1689] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(80mg,212.11μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(161.30mg,424.22μmol,2当量)、DIEA(82.24mg,636.33μmol,110.84μL,3当量),将混合物20℃搅拌0.5小时。在20℃添加(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(29.52mg,212.11μmol,1当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

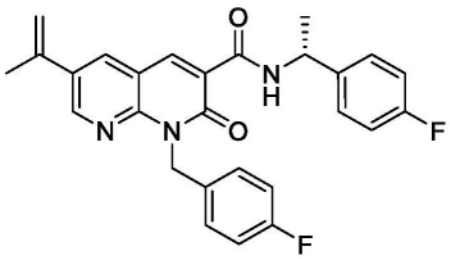
[1690] 过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters X bridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的(R)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(18.7mg,37.53μmol)。

[1691] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.02(br d,J=7.1Hz,1H),8.80(s,1H),8.74(d,J=2.2Hz,1H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.42-7.35(m,2H),7.10-6.93(m,4H),5.73(d,J=2.9Hz,2H),5.37-5.23(m,1H),1.61(d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 497.9,499.9[M+H]+,Rt:3.094min。

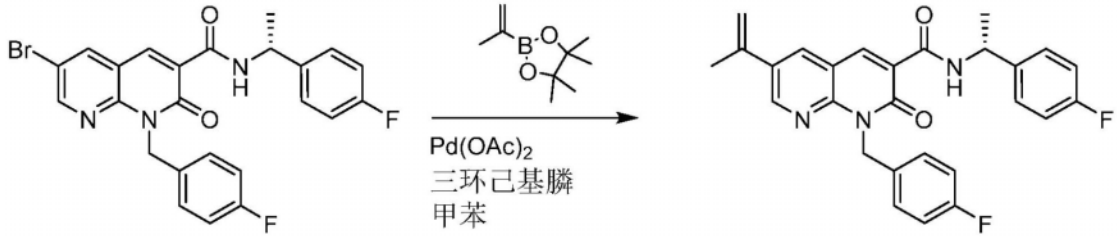
[1692] LCMS方法

[1693] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1694] 实例88-(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物88)的合成

[1695] 


[1696] (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1697] 


[1698] 在20℃向2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷(35.41mg,210.71μmol,1.5当量)、6-溴-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(70mg,140.47μmol,1当量)于甲苯(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中$K_3PO_4$(104.36mg,491.65μmol,3.5当量)、三环己基膦(3.94mg,14.05μmol,4.55μL,0.1当量)。在$N_2$下将$Pd(OAc)_2$(3.15mg,14.05μmol,0.1当量)添加至混合物中,将混合物在100℃搅拌1小时。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

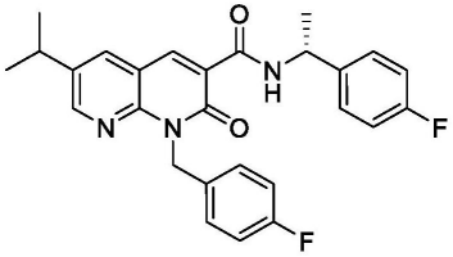
[1699] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:65%-90%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(14.1mg,29.58μmol)。

[1700] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.10(br d,J=7.8Hz,1H),8.89(s,1H),8.87(d,J=2.5Hz,1H),8.05(d,J=2.5Hz,1H),7.53-7.44(m,2H),7.43-7.36(m,2H),7.08-6.94(m,4H),5.78(d,J=4.5Hz,2H),5.50(s,1H),5.31(t,J=7.1Hz,1H),5.26(s,1H),2.23(s,3H),1.61(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 460.2[M+H]+,Rt:3.130min。

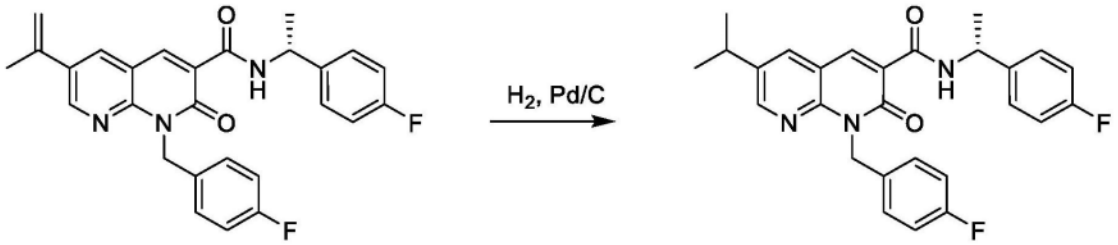
[1701] LCMS方法

[1702] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1703] 实例89-(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物89)的合成

[1704] 


[1705] (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1706] 


[1707] 将N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[(4-氟苯基)甲基]-6-异丙烯基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,108.82μmol,1当量)、Pd/C(13.06mg,108.82μmol,10%纯度,1当量)于EtOH(5mL)中的混合物中在20℃在$H_2$(15psi)下搅拌1小时。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及新峰的形成。

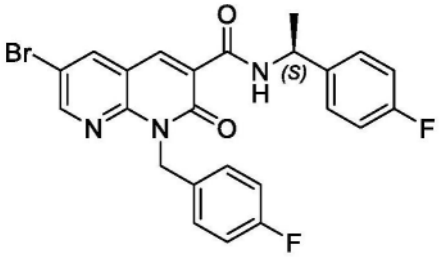
[1708] 将产物过滤。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:65%-90%,10分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7mg,14.26μmol)。

[1709] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.15(br d,J=7.4Hz,1H),8.86(s,1H),8.62(d,J=2.3Hz,1H),7.88(d,J=2.1Hz,1H),7.47(dd,J=5.5,8.4Hz,2H),7.39(dd,J=5.4,8.4Hz,2H),7.10-6.92(m,4H),5.89-5.70(m,2H),5.31(quin,J=7.1Hz,1H),3.07(td,J=6.9,13.8Hz,1H),1.61(s,3H),1.35(d,J=7.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 462.2[M+H]+,Rt:3.146min。

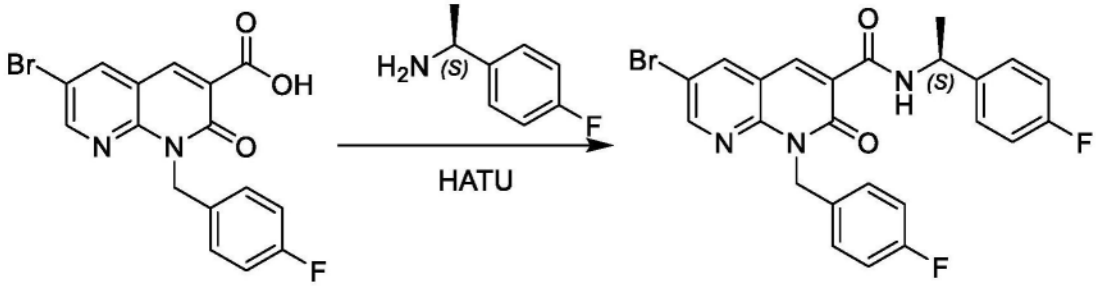
[1710] LCMS方法

[1711] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1712] 实例90-(S)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物90)的合成

[1713] 


[1714] (S)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1715] 

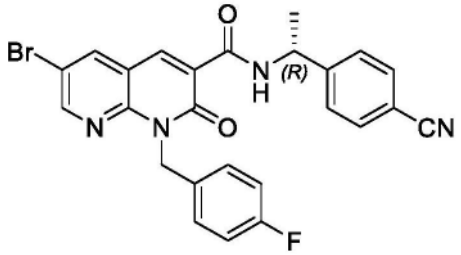

[1716] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(161.30mg,424.22μmol,2当量)、DIEA(82.24mg,636.33μmol,110.84μL,3当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。在20℃添加(1S)-1-(4-氟苯基)乙胺(29.52mg,212.11μmol,1当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。过滤混合物并且通过制备型HPLC(柱:Waters X bridge BEH C18100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,8分钟)纯化滤液,产生呈淡黄色固体状的(S)-6-溴-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(21.4mg,42.94μmol)。

[1717] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.13-9.95(m,1H),8.80(s,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.18(d,J=2.4Hz,1H),7.46(dd,J=5.5,8.6Hz,2H),7.41-7.35(m,2H),7.12-6.93(m,4H),5.73(d,J=2.6Hz,2H),5.37-5.24(m,1H),1.61(d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 497.9,499.9[M+H]+,Rt:3.092min。

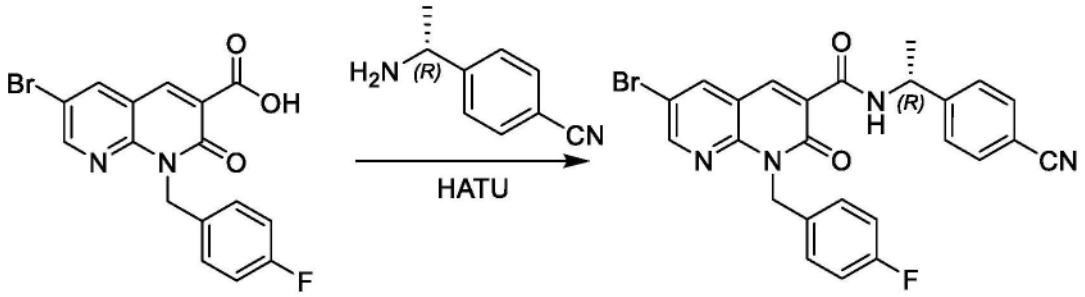
[1718] LCMS方法

[1719] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1720] 实例91-(R)-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物91)的合成

[1721] 


[1722] (R)-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1723] 


[1724] 将6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(90mg,238.62μmol,1当量)、HATU(181.46mg,477.25μmol,2当量)和DIEA(92.52mg,715.87μmol,124.69μL,3当量)于DMF(1mL)中的混合物在25℃搅拌0.5小时,向混合物中添加4-[(1R)-1-氨基乙基]苯甲腈(34.88mg,238.62μmol,1当量),将混合物在25℃搅拌0.5小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

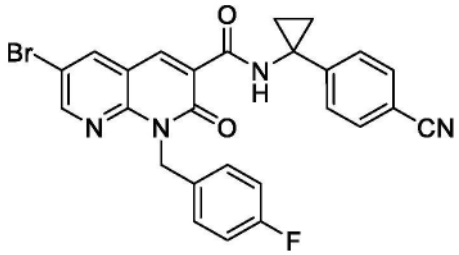
[1725] 过滤混合物,并且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(14mg,27.70μmol)。

[1726] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.90-9.88(m,1H),8.88-8.82(m,3H),7.82-7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.60-7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.31(m,2H),7.13-7.09(m,2H),5.69-5.61(m,2H),5.22-5.14(m,1H),1.51-1.50(d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 504.9,506.9[M+H]+,Rt:2.972min。

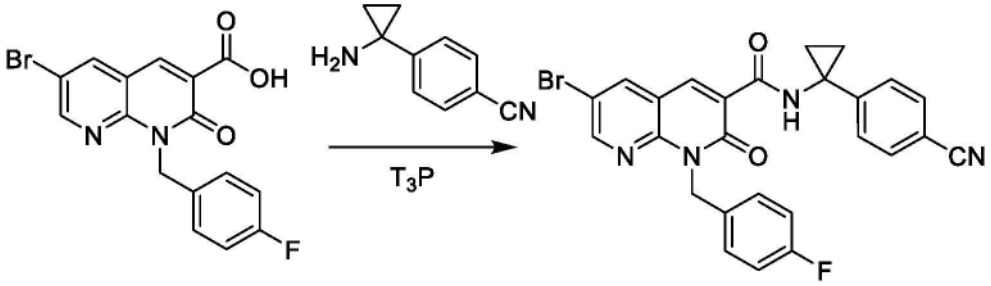
[1727] LCMS方法

[1728] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1729] 实例92-6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物92)的合成

[1730] 


[1731] 6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1732] 


[1733] 向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,132.57μmol,1当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(102.80mg,795.41μmol,138.55μL,6当量)、4-(1-氨基环丙基)苯甲腈(51.61mg,265.14μmol,2当量,HCl)和T3P(168.72mg,265.14μmol,157.68μL,50%纯度,2当量),将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

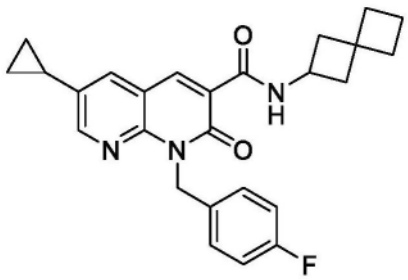
[1734] 将混合物倒入水(10mL)中,并且通过过滤来收集固体并风干。通过制备型HPLC(中性条件)纯化混合物,产生呈白色固体状的6-溴-N-(1-(4-氰基苯基)环丙基)-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24mg,45.42μmol)。

[1735] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.99(s,1H),8.88(s,1H),8.82(br s,2H),7.73(br d,J=8.1Hz,2H),7.39-7.34(m,4H),7.11(br t,J=8.8Hz,2H),5.65(s,2H),1.41(br d,J=7.6Hz,4H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 517.1,519.1$[M+H]^+$,Rt:3.403min。

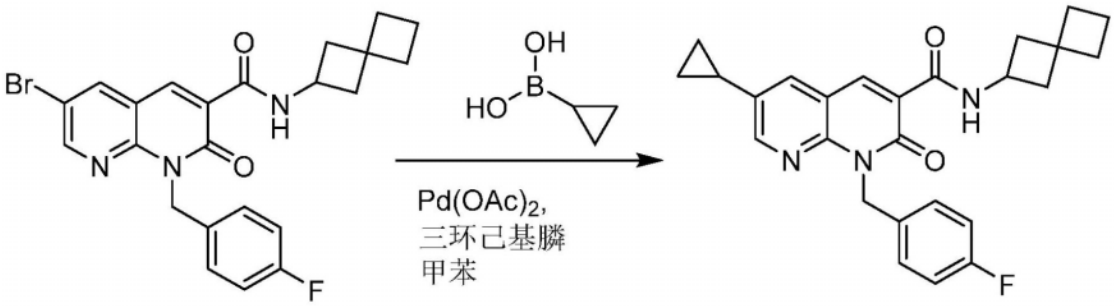
[1736] LCMS方法

[1737] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1738] 实例93-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物93)的合成

[1739] 


[1740] 6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1741] 

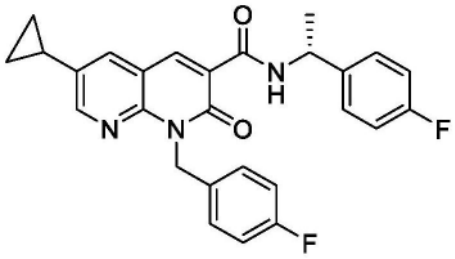
[1742] 在20℃向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg,212.62μmol,1当量)、环丙基硼酸(23.74mg,276.40μmol,1.3当量)于甲苯(2mL)、$H_2O$(0.15mL)中的溶液中添加$K_3PO_4$(157.96mg,744.15μmol,3.5当量)和三环己基膦(5.96mg,21.26μmol,6.89μL,0.1当量)。在$N_2$下添加$Pd(OAc)_2$(4.77mg,21.26μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1743] 将混合物浓缩,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(25.6mg,59.09μmol)。$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.82(br d,J=7.4Hz,1H),8.82(s,1H),8.54(d,J=2.3Hz,1H),7.68(d,J=2.4Hz,1H),7.45(dd,J=5.4,8.6Hz,2H),7.03-6.86(m,2H),5.76(s,2H),4.45(sxt,J=8.0Hz,1H),2.51(ddd,J=2.9,7.6,9.2Hz,2H),2.09(t,J=7.2Hz,2H),2.04-1.94(m,5H),1.90-1.80(m,2H),1.14-1.05(m,2H),0.83-0.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 432.2[M+H]+,Rt:3.211min。

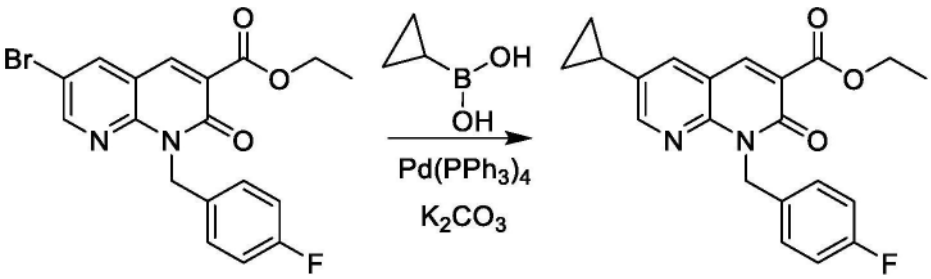
[1744] LCMS方法

[1745] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1746] 实例94-(R)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物94)的合成

[1747] 

[1748] 步骤1:6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1749] 


[1750] 在$N_2$下向6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,493.56μmol,1当量)、$K_2CO_3$(204.64mg,1.48mmol,3当量)和环丙基硼酸(63.59mg,740.34μmol,1.5当量)于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.2mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(57.03mg,49.36μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质

量的新峰的形成。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。

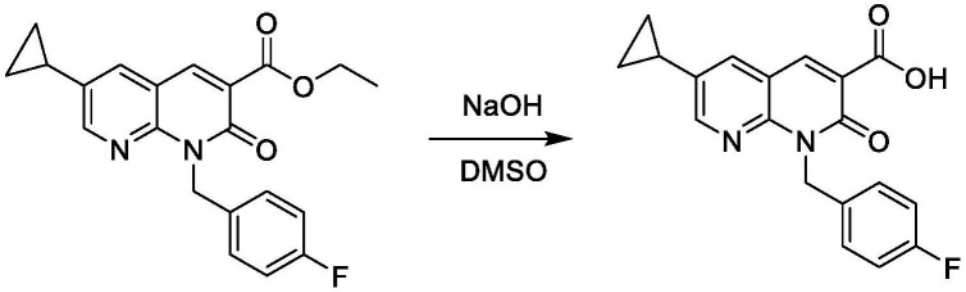
[1751] 合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生呈黄色固体状的6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(170mg,463.99μmol)(不经进一步纯化即使用)。

[1752] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.85(s,1H),8.67(d,J=2.3Hz,1H),7.74(d,J=2.3Hz,1H),7.55(br d,J=3.4Hz,2H),7.01-6.96(m,2H),5.81(s,2H),3.72(s,2H),1.30-1.24(m,1H),1.21-1.11(m,2H),0.87-0.79(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 367.2,339.2$[M+H]^+$,Rt:1.128/1.249min。

[1753] LCMS方法

[1754] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1755] 步骤2:6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1756] 


[1757] 向6-环丙基-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(170mg,463.99μmol,1当量)于DMSO(2mL)中的混合物中添加NaOH(2M,2.32mL,10当量)。将混合物在50℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。

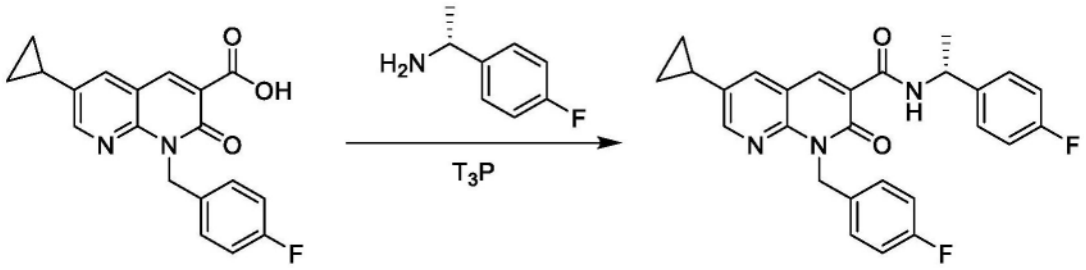
[1758] 合并的有机相经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且真空浓缩,产生6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(150mg,443.35μmol),其不经进一步纯化即使用。

[1759] 产物的LCMS(ESI+):m/z 339.2$[M+H]^+$,Rt:1.188min。

[1760] LCMS方法

[1761] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1762] 步骤3:(R)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1763] 


[1764] 向6-环丙基-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(35mg,103.45μmol,1当量)、DIEA(80.22mg,620.69μmol,108.11μL,6当量)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(17.28mg,124.14μmol,1.2当量)于DMF(1mL)中的混合物中添加T3P(131.66mg,206.90μmol,123.05μL,50%纯度,2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

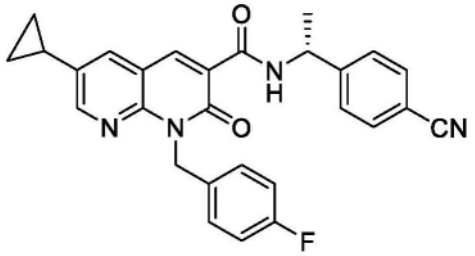
[1765] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(26.5mg,57.67μmol)。

[1766] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.14(br d,J=7.5Hz,1H),8.82(s,1H),8.54(d,J=2.3Hz,1H),7.67(d,J=2.3Hz,1H),7.50-7.33(m,4H),7.10-6.90(m,4H),5.82-5.71(m,2H),5.30(quin,J=7.1Hz,1H),2.06-1.96(m,1H),1.60(d,J=7.0Hz,3H),1.14-1.06(m,2H),0.82-0.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 460.2$[M+H]^+$,Rt:3.521min。

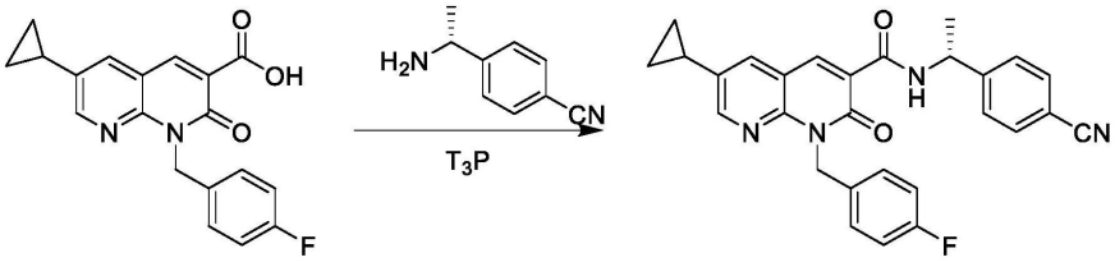
[1767] LCMS方法

[1768] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1769] 实例95-(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物95)的合成

[1770] 


[1771] (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1772] 


[1773] 向6-环丙基-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(35mg,103.45μmol,1当量)、DIEA(80.22mg,620.69μmol,108.11μL,6当量)和4-[(1R)-1-氨基乙基]苯甲腈(22.67mg,124.14μmol,1.2当量,HCl)于DMF(1mL)中的混合物中添加T3P(131.66mg,206.90μmol,123.05μL,50%纯度,2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

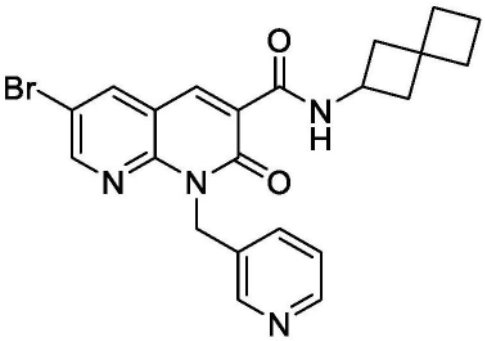
[1774] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:45%-75%,8分钟)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20.2mg,43.30μmol)。

[1775] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.25(br d,J=7.3Hz,1H),8.80(s,1H),8.56(d,J=2.3Hz,1H),7.70-7.59(m,3H),7.54-7.41(m,4H),6.98(t,J=8.7Hz,2H),5.85-5.72(m,2H),5.31(quin,J=7.1Hz,1H),2.07-1.96(m,1H),1.62(d,J=7.0Hz,3H),1.15-1.06(m,2H),0.83-0.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 467.2[M+H]+,Rt:3.420min。

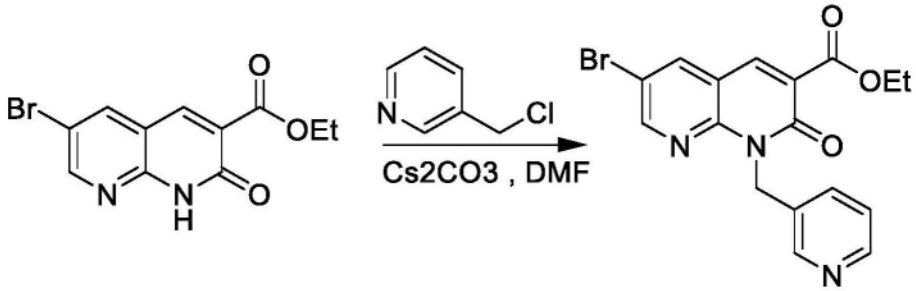
[1776] LCMS方法

[1777] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1778] 实例96-6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物96)的合成

[1779] 


[1780] 步骤1:6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

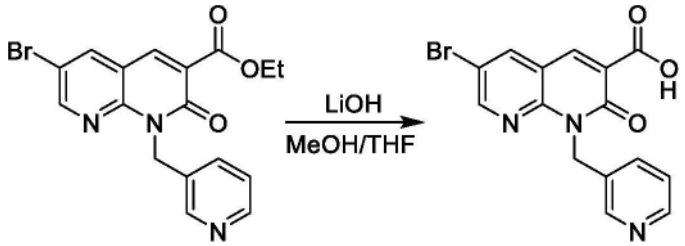
[1781] 


[1782] 将6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(0.5g,1.68mmol,1当量)和3-(氯甲基)吡啶(414mg,2.52mmol,1.5当量,HCl)溶解于DMF(20mL)中。将$Cs_2CO_3$(1.64g,5.05mmol,3.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在50℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。添加水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)且将混合物搅拌5分钟。

[1783] 分离两个相,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水$Na_2SO_4$干燥,过滤且浓缩,产生呈黄色固体状的6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(0.4g,1.03mmol)。

[1784] $^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.74(s,1H),8.72(s,1H),8.40(d,J=2.4Hz,1H),8.20(s,1H),8.02(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.13(m,1H),5.64(s,2H),4.35(q,J=6.8Hz,2H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。

[1785] 步骤2:6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1786] 


[1787] 将6-溴-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(400mg,1.03mmol,1当量)溶解于THF(5mL)、MeOH(5mL)和$H_2O$(5mL)中。将$LiOH.H_2O$(173mg,4.12mmol,4.0当量)添加至反应溶液中,将溶液在30℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。通过逐滴添加6N HCl将反应混合物的pH调节至约pH 5-6。

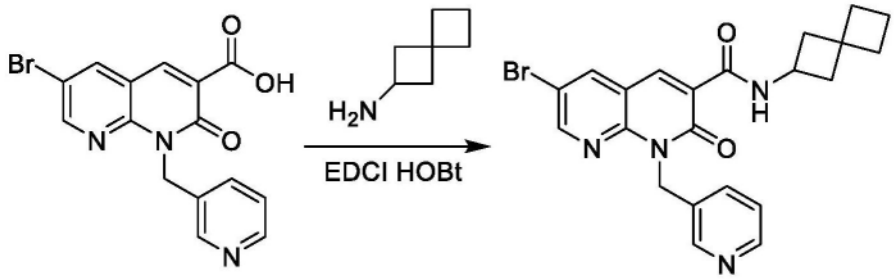
[1788] 在减压下去除溶剂,产生呈红色油状的6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(300mg,832.96μmol)(不经纯化即用于下一步骤)。

[1789] LCMS(ESI+):m/z 359.9,361.9(M+H)+,Rt:0.934min。

[1790] LCMS方法

[1791] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1792] 步骤3:6-溴-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1793] 


[1794] 将6-溴-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酸(80mg,222μmol,1.0当量)、螺[3.3]庚-2-胺(32.8mg,222μmol,1.0当量,HCl)、EDCI(85.2mg,444μmol,2.0当量)、HOBt(60.0mg,444μmol,2.0当量)溶解于DMF(10mL)中。将溶液在30℃搅拌15分钟。接着将TEA(112.38mg,1.11mmol,154.58μL,5.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在30℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1795] 在减压下去除溶剂,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-$CH_3CN$];B%:40%-70%,8分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的所需产物(17.5mg,38.6μmol)。

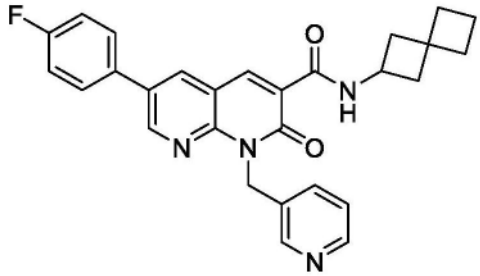
[1796] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,7分钟)纯化滤液,产生呈黄色固体状的N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丙基-1-(4-氟苯甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.5mg,18.59μmol)。

[1797] $^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ=8.83-8.81(m,2H),8.69(s,1H),8.56(d,J=2.4Hz,1H),8.41(dd,J=1.5,4.9Hz,1H),7.91(dd,J=1.7,8.1Hz,1H),7.36(dd,J=4.9,7.8Hz,1H),5.83(s,2H),4.34(t,J=7.8Hz,1H),2.54-2.47(m,2H),2.14-2.09(m,2H),2.04-1.97(m,4H),1.91-1.89(m,2H)。LCMS(ESI+):m/z 453.1,455.1$(M+H)^+$,Rt:2.235min。

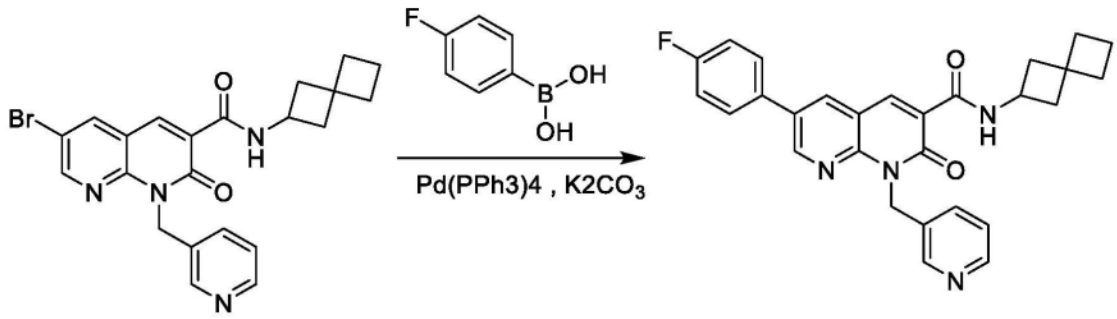
[1798] LCMS方法

[1799] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1800] 实例97-6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物97)的合成

[1801] 


[1802] 6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1803] 


[1804] 将4-氟苯基)硼酸(9.26mg,66.2μmol,1.5当量)、6-溴-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-N-螺[3.3]庚-2-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20mg,44.1μmol,1.0当量)、$Pd(PPh_3)_4$(5.10mg,4.41μmol,0.1当量)和$K_2CO_3$(12.2mg,88.2μmol,2.0当量)溶解于二噁烷(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中。将悬浮液在80℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

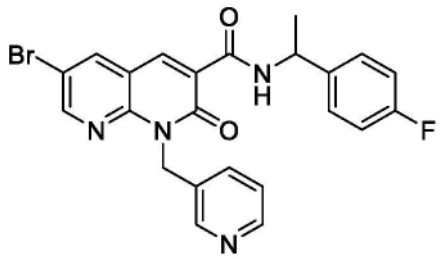
[1805] 在减压下去除溶剂且通过制备型HPLP(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-$CH_3CN$];B%:30%-60%,1 0分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(20mg,39.6μmol,HCl)(不经纯化即用于下一步骤)。

[1806] (400MHz,甲醇-$d_4$)δ=9.06-9.00(m,2H),8.97(s,1H),8.74-8.65(m,2H),8.61(d,J=2.4Hz,1H),7.95(dd,J=5.6,8.1Hz,1H),7.78(dd,J=5.1,8.6Hz,2H),7.27(t,J=8.8Hz,2H),6.02(s,2H),4.36(t,J=8.1Hz,1H),2.52(ddd,J=2.7,7.5,9.4Hz,2H),2.13(t,J=7.3Hz,2H),2.05-1.96(m,4H),1.92-1.83(m,2H)。LCMS(ESI+):m/z 469.2$(M+H)^+$,Rt:2.445min。

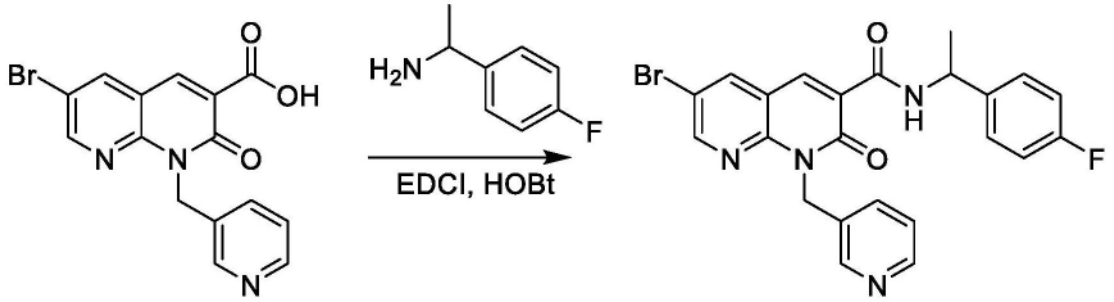
[1807] LCMS方法

[1808] 梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1809] 实例98-6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物98)的合成

[1810] 


[1811] 6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1812] 


[1813] 将6-溴-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1,8-萘啶-3-甲酸(50.00mg,138.83μmol,1.0当量)、1-(4-氟苯基)乙胺(19.32mg,138.83μmol,18.23μL,1当量)、EDCI(53.23mg,277.66μmol,2.0当量)、HOBt(37.52mg,277.66μmol,2.0当量)溶解于DMF(2mL)中。将溶液在30℃搅拌15分钟,接着将TEA(70.24mg,694.15μmol,96.62μL,5.0当量)添加至反应溶液中。将溶液在30℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

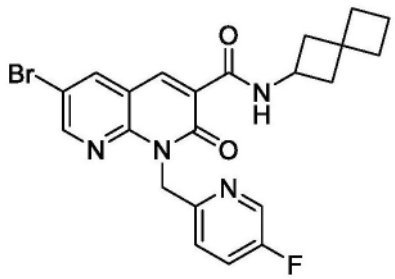
[1814] 通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,10分钟)纯化混合物,产生呈白色固体状的6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.5mg,15.43μmol)。

[1815] $^1H$ NMR(400MHz,CDCl3)δ=9.97-9.98(d,1H),8.81(s,2H),8.74-8.75(d,1H),8.50-8.51(d,1H),8.18-8.19(d,1H),7.79-7.81(d,1H),7.36-7.40(m,2H),7.24-7.27(m,1H),7.02-7.06(t,2H),5.77(d,2H),5.27-5.31(m,1H),1.57-1.62(d,3H)。LCMS(ESI+):m/z 481.1,483.1$[M+H]^+$,Rt:2.176min。

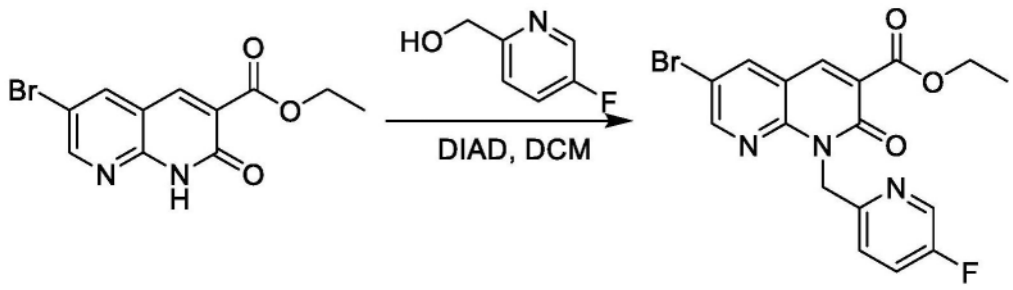
[1816] LCMS方法

[1817] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱法的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。

[1818] 实例99-6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物99)的合成

[1819] 


[1820] 步骤1:6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1821] 


[1822] 在0℃向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(150mg,504.87μmol,1当量)于DCM(3mL)中的溶液中添加(5-氟-2-吡啶基)甲醇(77.01mg,605.85μmol,1.2当量)和$PPh_3$(198.63mg,757.31μmol,1.5当量)和DIAD(153.13mg,757.31μmol,147.24μL,1.5当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

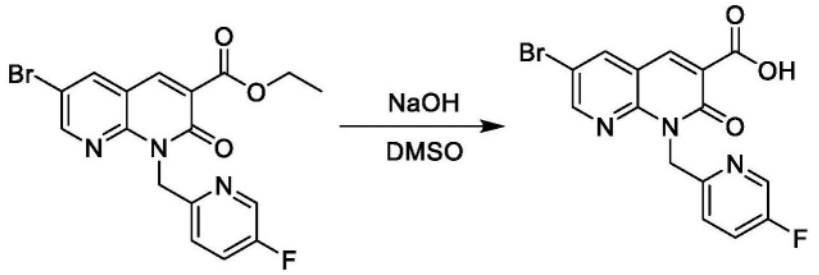
[1823] 浓缩混合物,并且通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯,2:1)纯化残余物,产生呈黄色固体状的6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,492.36μmol)。

[1824] 产物的LCMS(ESI+):m/z 406.0,408.0$[M+H]^+$,Rt:1.209min。

[1825] LCMS方法

[1826] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1827] 步骤2:6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1828] 


[1829] 向6-溴-1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,492.36μmol,1当量)于DMSO(2mL)中的溶液中添加NaOH(2M,0.8mL,32.50当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。在0℃下逐滴添加2N盐酸将反应混合物的pH调节至5。

[1830] 过滤混合物,并且通过过滤收集所得固体且风干,产生呈粉色固体状的6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,185.11μmol)。

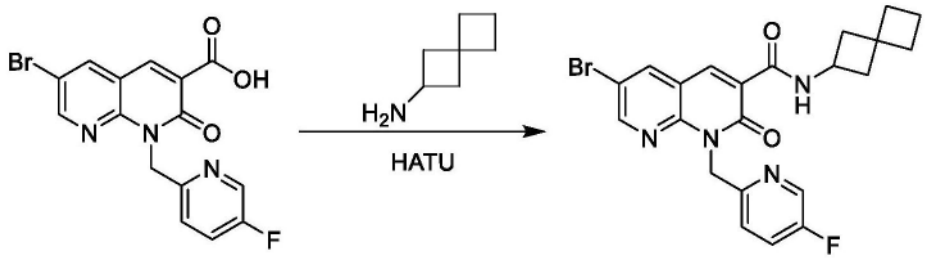
[1831] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.77(br d,J=2.1Hz,1H),8.88(s,1H),8.85-8.79(m,2H),8.38(d,J=2.8Hz,1H),7.76-7.52(m,2H),5.78(s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 377.9,379.9$[M+H]^+$,Rt:0.864min。

[1832] LCMS方法

[1833] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管

阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B，在0.01分钟内5% B，5-95%B(0.01-3.00分钟)，且在0.5分钟内保持在95% B下，95-5% B(3.50-3.51分钟)，在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1834] 步骤3:6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1835] 


[1836] 向6-溴-1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(50mg,132.22μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(80.44mg,211.55μmol,1.6当量)和DIEA(51.27mg,396.67μmol,69.09μL,3当量)。将混合物在25℃搅拌0.5小时，在50℃将螺[3.3]庚-2-胺(21.47mg,145.44μmol,1.1当量,HCl)和DIEA(25.63mg,198.33μmol,34.55μL,1.5当量)于DMF(0.5mL)中的溶液添加至混合物中。将混合物在50℃搅拌1.5小时。在50℃将HATU(50.27mg,132.22μmol,1当量)添加至混合物中，将混合物在50℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

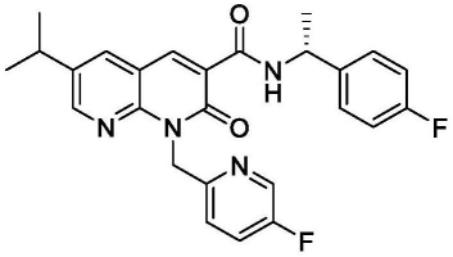
[1837] 所得固体通过过滤收集且用水(10mL)洗涤，产生呈黄色固体状的6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6mg,12.46μmol)。

[1838] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ＝9.56(br d,J＝7.4Hz,1H),8.91(s,1H),8.83(d,J＝2.3Hz,1H),8.78(d,J＝2.3Hz,1H),8.37(d,J＝2.6Hz,1H),7.66(dt,J＝2.9,8.8Hz,1H),7.38(dd,J＝4.2,8.6Hz,1H),5.77(s,2H),4.35-4.19(m,1H),2.41-2.37(m,2H),2.03(br t,J＝7.3Hz,2H),1.97-1.86(m,4H),1.79(q,J＝7.6Hz,2H)，产物的LCMS(ESI+):m/z 471.1,473.1[M+H]+,Rt:2.910min。

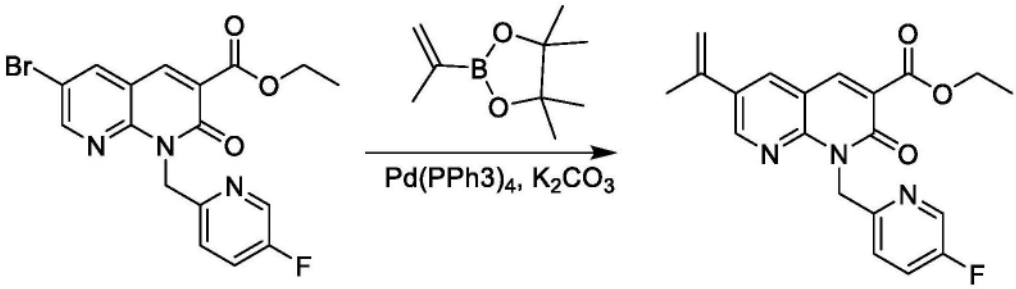
[1839] LCMS方法

[1840] 梯度是3.4分钟内0-80% B，0.45分钟内80-100% B，0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水，移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1841] 实例100-(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物100)的合成

[1842] 

[1843] 步骤1:1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1844] 


[1845] 将2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷(337.91mg,2.01mmol,5当量)、6-溴-1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(163.37mg,402.18μmol,1当量)、$K_2CO_3$(166.75mg,1.21mmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(46.47mg,40.22μmol,0.1当量)于水(0.2mL)和二噁烷(2mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

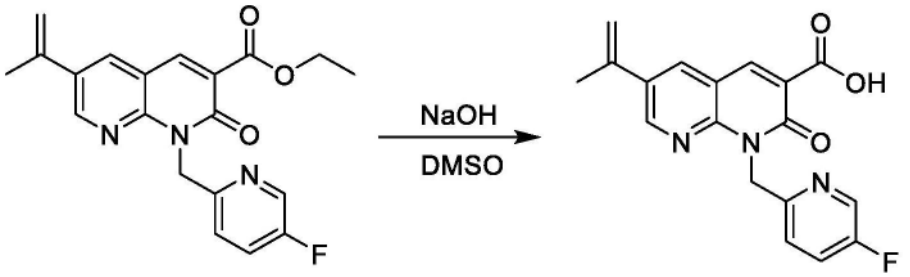
[1846] 将混合物倒入水(50mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机层用盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩,产生呈白色固体状的1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(140mg,381.08μmol)。

[1847] 产物的LCMS(ESI+):m/z 368.2$[M+H]^+$,Rt:0.743min。

[1848] LCMS方法

[1849] 梯度是0.7分钟内5-95% B,0.45分钟内95-95% B,0.01分钟内95-5% B且接着在0% B下保持0.44分钟(1.5mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是Chromolith Flash RP-18e 25-2mm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1850] 步骤2:1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1851] 


[1852] 向1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-6-异丙烯基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(120mg,326.64μmol,1当量)于DMSO(2.5mL)中的溶液中添加NaOH(2M,1.6mL,10当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混

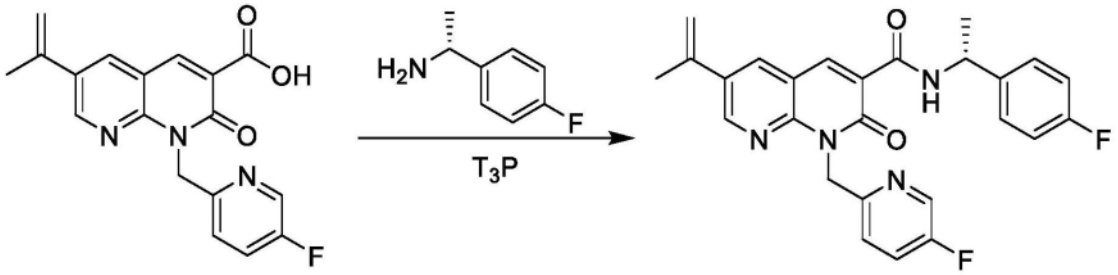
合物倒入水(50mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,分离,在0℃通过逐滴添加2N盐酸将水层酸化至pH 2。

[1853] 过滤混合物,将所得固体风干,产生呈白色固体状的1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.09(br s,1H),8.98(s,1H),8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.31(d,J=2.4Hz,1H),8.15(d,J=2.3Hz,1H),7.44-7.31(m,2H),5.99(s,2H),5.53(s,1H),5.31(s,1H),2.24(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 340.3$[M+H]^+$,Rt:0.983min。

[1854] LCMS方法

[1855] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1856] 步骤3:(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1857] 


[1858] 在0℃向1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-6-异丙烯基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(60mg,176.82μmol,1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(68.56mg,530.47μmol,92.40μL,3当量)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(37.27mg,212.19μmol,1.2当量,HCl)。在0℃将T3P(225.05mg,353.65μmol,210.33μL,50%纯度,2当量)添加至混合物中。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

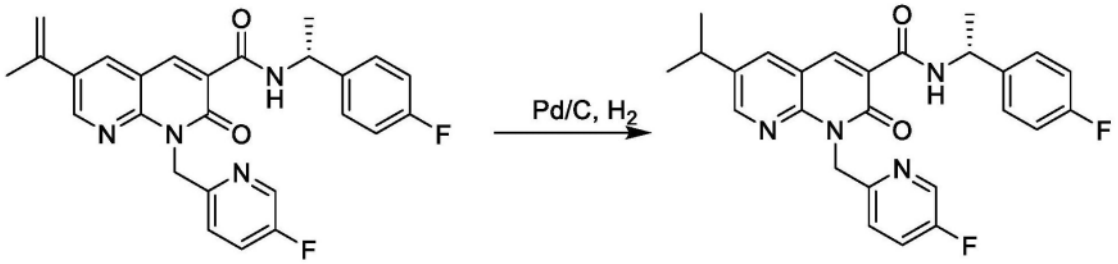
[1859] 将混合物倒入水(30mL)中,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,有机层用盐水(10mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩,产生呈黄色固体状的(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(52mg,112.93μmol)。

[1860] 产物的LCMS(ESI+):m/z 461.3$[M+H]^+$,Rt:0.841min。

[1861] LCMS方法

[1862] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1863] 步骤4:(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1864] 

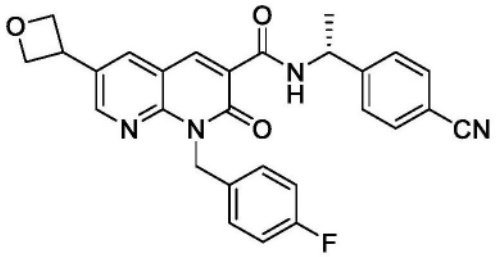

[1865] 向Pd/C(6.44mg,5.46μmol,10%纯度,0.2当量)EtOAc(1mL)于中的溶液中添加N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[(5-氟-2-吡啶基)甲基]-6-异丙烯基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,108.58μmol,1当量)。将混合物在25℃下在$H_2$下(15Psi)搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。过滤混合物,且浓缩滤液并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:40%-70%,10分钟)纯化残余物,产生呈白色固体状的(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(41.0mg,88.47μmol)。

[1866] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.07(br d,J=7.5Hz,1H),8.92(s,1H),8.56(d,J=2.6Hz,1H),8.37(d,J=2.6Hz,1H),7.90(d,J=2.2Hz,1H),7.37(dd,J=5.3,8.8Hz,2H),7.35-7.29(m,1H),7.20(dd,J=4.4,8.3Hz,1H),7.06-6.98(m,2H),5.93(d,J=3.5Hz,2H),5.31(t,J=7.2Hz,1H),3.06(td,J=7.1,13.8Hz,1H),1.58(d,J=7.0Hz,3H),1.34(d,J=7.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 463.2$[M+H]^+$,Rt:3.324min。

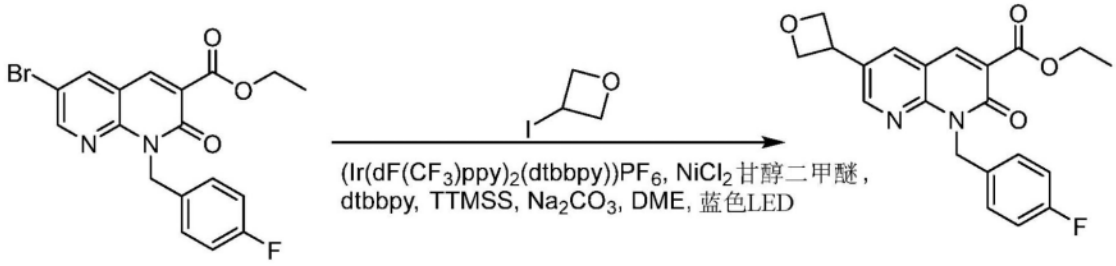
[1867] LCMS方法

[1868] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1869] 实例101-(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物101)的合成

[1870] 

[1871] 步骤1:1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[1872] 


[1873] 向配备的8mL管中添加6-溴-1-[(4-氟苯基)甲基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,123.39μmol,1当量)和3-碘氧杂环丁烷(34.05mg,185.09μmol,1.5当量),将所述管移动到手套箱中,添加光催化剂4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(165.59μg,6.17e-1μmol,0.005当量)、二氯化镍;1,2-二甲氧基乙烷(135.56μg,6.17e-1μmol,0.005当量)、TTMSS(30.68mg,123.39μmol,38.07μL,1当量)和$Na_2CO_3$(26.16mg,246.78μmol,2当量)。在添加DME(0.5mL)之前在手套箱中将管密封,将双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+);4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸盐(1.38mg,1.23μmol,0.01当量)添加在DME(0.5mL)中作为储备溶液。从手套箱中移出反应混合物且在25℃下用34W蓝光LED灯照射6小时。如上文所描述设置四个额外瓶并且合并全部五种反应混合物。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混合物倒入水(20mL)中。用EtOAc(2×20mL)萃取水层。

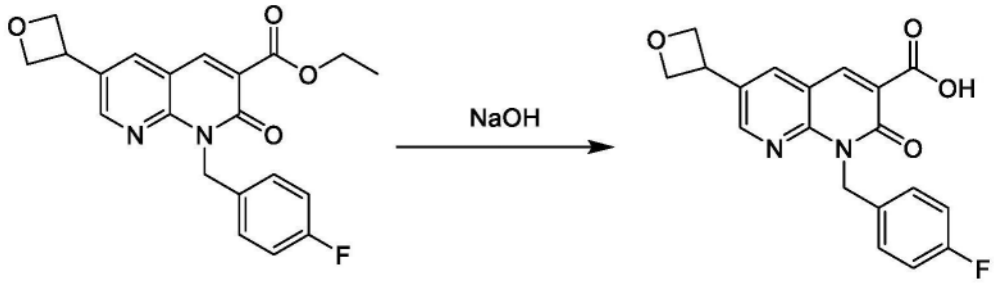
[1874] 将合并的有机层用盐水洗涤,经$Na_2SO_4$干燥并且浓缩。通过柱色谱($SiO_2$,石油醚/乙酸乙酯,10:1至1:1)纯化残余物,产生呈黄色油状的1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(110mg,287.67μmol)。

[1875] 产物的LCMS(ESI+):m/z 383.0[M+H]+,Rt:2.012min。

[1876] LCMS方法

[1877] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-3.00分钟),在95%B下保持0.50分钟,95-5%B(3.50-3.51分钟),在3.51分钟内5%B,在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min。

[1878] 步骤2:1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸的制备

[1879] 


[1880] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(108mg,282.44μmol,1当量)于MeOH(1mL)中的溶液中添加NaOH(2M,564.88μL,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。通过逐滴添加2N盐酸将反应混合物的pH调节至6。

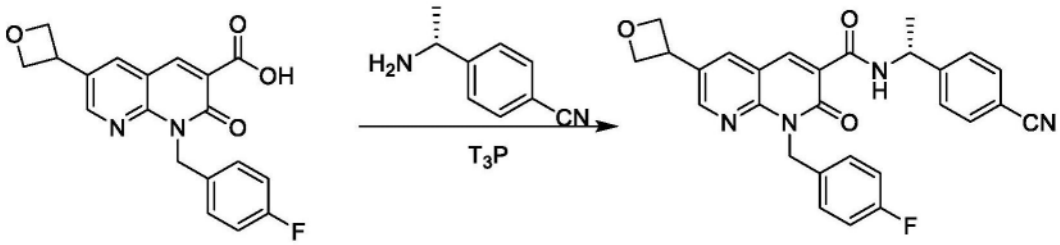
[1881] 通过过滤来收集所得固体,产生呈棕色固体状的1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(60mg,169.33μmol)。

[1882] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.66(s,1H),8.52(s,1H),8.42(s,1H),7.35(br dd,J=6.0,7.9Hz,2H),7.07(br t,J=8.7Hz,2H),5.63(s,2H),4.97(dd,J=6.0,8.4Hz,2H),4.69(t,J=6.4Hz,2H),4.40(quin,J=7.7Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 355.2[M+H]+,Rt:1.031min。

[1883] LCMS方法

[1884] 用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在2.20分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%B(0.01-1.00分钟),95-100%B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5%B下保持0.40分钟。流速为1.0mL/min。

[1885] 步骤3:(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1886] 


[1887] 在0℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(18mg,50.80μmol,1当量)和4-[(1R)-1-氨基乙基]苯甲腈(11.13mg,60.96μmol,1.2当量,HCl)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(39.39mg,304.80μmol,53.09μL,6当量)和T3P(129.31mg,203.20μmol,120.85μL,50%纯度,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

[1888] 过滤混合物,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.2mg,14.92μmol)。

[1889] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.98(br d,J=7.3Hz,1H),8.91(s,1H),8.76(d,J=2.1Hz,1H),8.67(d,J=2.1Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,2H),7.60(d,J=8.3Hz,2H),7.34(dd,J=5.7,8.3Hz,2H),7.11(t,J=8.8Hz,2H),5.78-5.65(m,2H),5.22(quin,J=7.0Hz,1H),4.97(dd,J=6.1,8.3Hz,2H),4.70(t,J=5.9Hz,2H),4.42(quin,J=7.5Hz,1H),1.52(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 483.3$[M+H]^+$,Rt:3.131min。

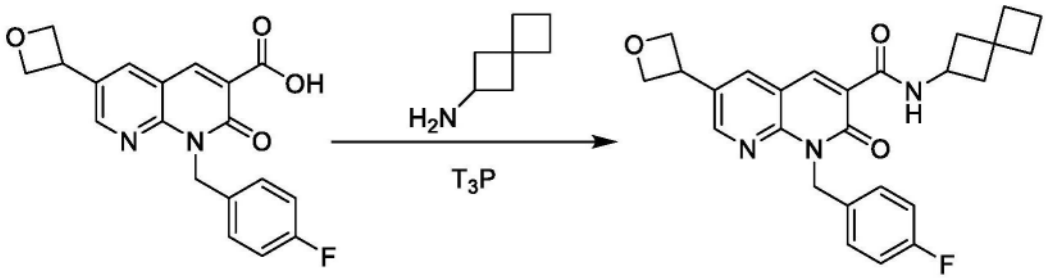
[1890] LCMS方法

[1891] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1892] 实例102-1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物102)的合成

[1893] 

[1894] 1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1895] 


[1896] 在0℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(18mg,50.80μmol,1当量)和螺[3.3]庚-2-胺(9.00mg,60.96μmol,1.2当量,盐酸)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(39.39mg,304.80μmol,53.09μL,6当量)和T3P(129.31mg,203.20μmol,120.85μL,50%纯度,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

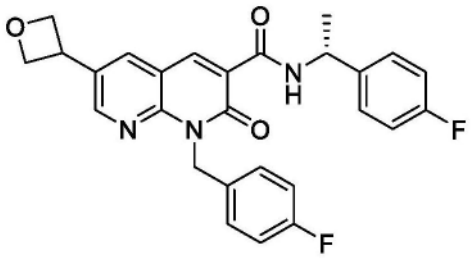
[1897] 将混合物过滤,且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的1-(4-氟苯甲基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(7.5mg,16.01μmol)。

[1898] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.67(br d,J=7.6Hz,1H),8.92(s,1H),8.75(d,J=2.0Hz,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),7.32(dd,J=5.8,8.3Hz,2H),7.10(t,J=8.8Hz,2H),5.68(s,2H),4.97(dd,J=6.1,8.2Hz,2H),4.71(t,J=6.4Hz,2H),4.42(quin,J=7.6Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),2.42-2.38(m,2H),2.05(br t,J=7.3Hz,2H),1.97-1.90(m,4H),1.84-1.75(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 448.3[M+H]+,Rt:3.364min。

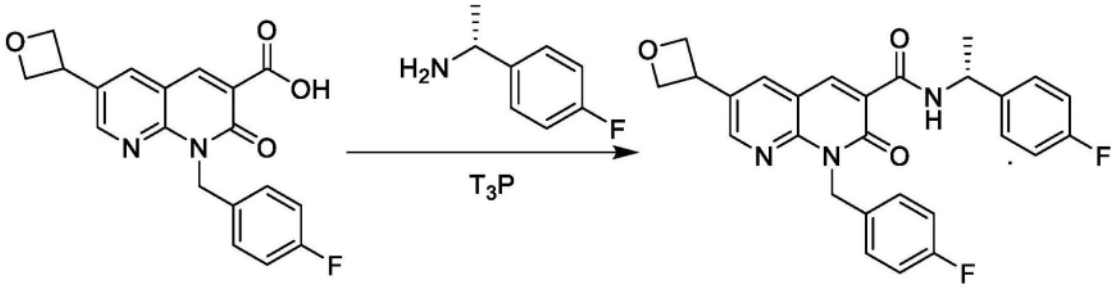
[1899] LCMS方法

[1900] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1901] 实例103-(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物103)的合成

[1902] 

[1903] (R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1904] 


[1905] 在0℃向1-[(4-氟苯基)甲基]-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(18mg,50.80μmol,1当量)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(8.48mg,60.96μmol,1.2当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(39.39mg,304.80μmol,53.09μL,6当量)和T3P(129.31mg,203.20μmol,120.85μL,50%纯度,4当量)。将混合物在25℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

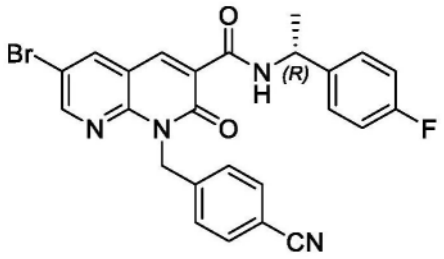
[1906] 过滤混合物,并且通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,产生呈白色固体状的(R)-1-(4-氟苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(氧杂环丁-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,21.03μmol)。

[1907] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.92(br d,J=7.8Hz,1H),8.94(s,1H),8.75(d,J=1.9Hz,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),7.44(dd,J=5.8,8.3Hz,2H),7.33(dd,J=5.7,8.2Hz,2H),7.17(t,J=8.8Hz,2H),7.10(t,J=8.8Hz,2H),5.69(br d,J=4.3Hz,2H),5.17(quin,J=6.9Hz,1H),4.97(dd,J=6.2,8.2Hz,2H),4.71(t,J=6.3Hz,2H),4.42(quin,J=7.5Hz,1H),1.50(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 476.3$[M+H]^+$,Rt:3.243min。

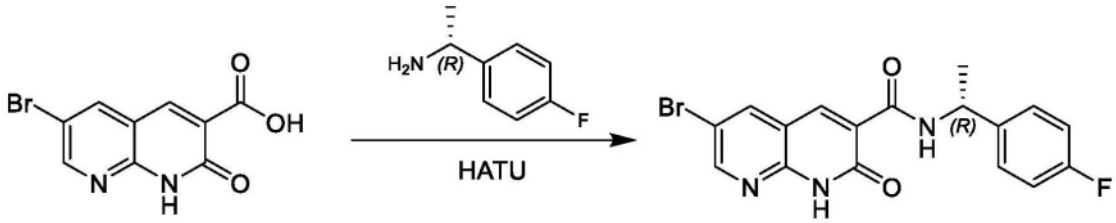
[1908] LCMS方法

[1909] 梯度是1.0分钟内5-95% B,0.8分钟内95-100% B,0.01分钟内100-5% B且接着在5% B下保持0.24分钟(1.0mL/min流速)。移动相A是含10mM $NH_4HCO_3$的水,移动相B是$CH_3CN$。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm,5μm柱。检测方法是二极管阵列(DAD)和正电喷雾电离(MS)。

[1910] 实例104-(R)-6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物104)的合成

[1911] 

[1912] 步骤1:(R)-6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1913] 


[1914] 在25℃下向6-溴-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸(500mg,1.86mmol,1当量)于DMF(4mL)中的溶液中添加HATU(847.93mg,2.23mmol,1.2当量)和DIEA(720.55mg,5.58mmol,1mL,3当量)。将混合物在25℃搅拌0.5小时,在25℃下将(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(310.36mg,2.23mmol,1.2当量)于DMF(1mL)中的溶液添加至混合物中,将混合物在25℃搅拌2小时。LC-MS显示起始材料已消耗,检测到所需产物。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。过滤混合物,且将所得固体干燥且用乙酸盐(10mL)湿磨。

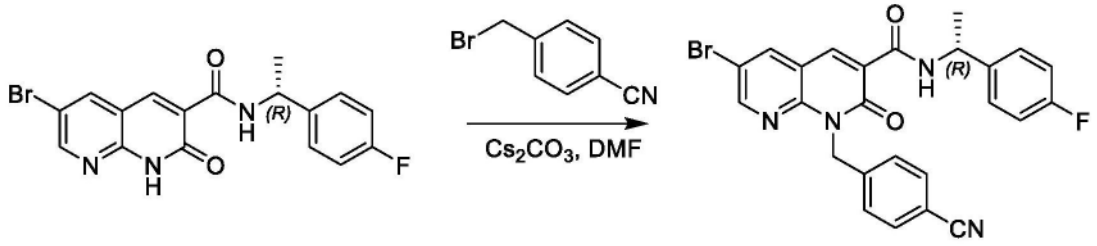
[1915] 通过过滤收集固体,并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18100*30mm*10μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:35%-65%,8分钟)纯化,呈棕色固体状的(R)-6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(250mg,640.69μmol)。

[1916] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.13-12.92(m,1H),10.00(br d,J=7.4Hz,1H),8.84-8.76(m,2H),8.71(d,J=2.1Hz,1H),7.43(dd,J=5.7,8.3Hz,2H),7.17(br t,J=8.8Hz,2H),5.16(br t,J=7.0Hz,1H),1.49(d,J=6.9Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 390.0

[1917] LCMS方法

[1918] 用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95%B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[1919] 步骤2:(R)-6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1920] 


[1921] 在50℃向6-溴-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酰胺(130mg,333.16μmol,1当量)于DMF(1.5mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(138.14mg,999.47μmol,3当量)。将混合物在50℃搅拌1小时,添加4-(溴甲基)苯甲腈(130.63mg,666.31μmol,2当量),将混合物在50℃搅拌2小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。

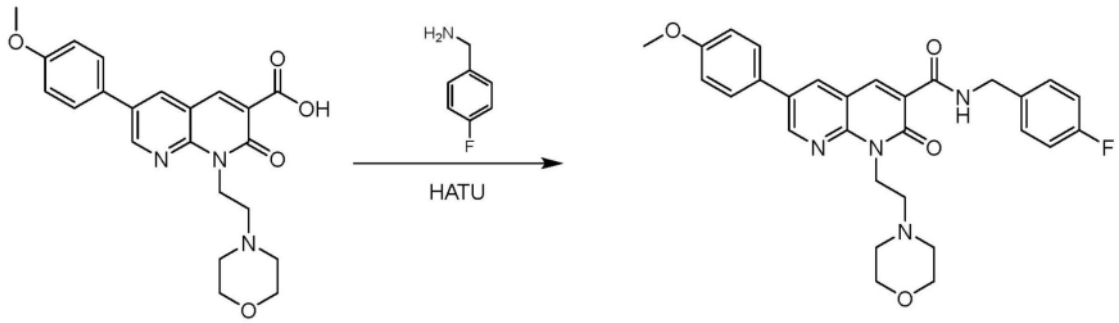
[1922] 所得固体通过过滤收集且在甲醇/二氯甲烷(1:1,5mL)中湿磨,产生呈白色固体状的(R)-6-溴-1-(4-氰基苯甲基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24.4mg,47.71μmol)。

[1923] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=9.77(d,J=7.5Hz,1H),8.91(s,1H),8.87-8.79(m,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.48-7.38(m,4H),7.17(t,J=8.9Hz,2H),5.73(br d,J=3.2Hz,2H),5.17(t,J=7.3Hz,1H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 505.0,507.1[M+H]+,Rt:2.915min。

[1924] LCMS方法

[1925] 梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水,移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[1926] 实例105-N-(4-氟苯甲基)-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物105)的合成

[1927] 


**化合物105**

[1928] 在20℃向6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸(70mg,170.97μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(130.01mg,341.94pmol,2当量)、DIEA(66.29mg,512.90μmol,89.34μL,3当量)。在20℃将(4-氟苯基)甲胺(25.67mg,205.16μmol,23.34μL,1.2当量)添加至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示起始材料的完全消耗及具有所需质量的新峰的形成。将混合物过滤,且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-

85%,8分钟)纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物(30mg,56.51pmol)。

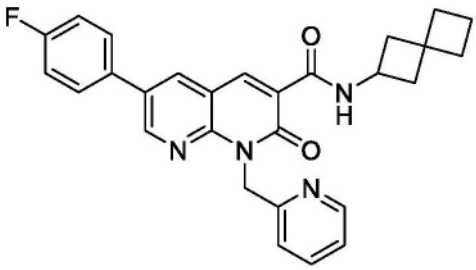
[1929] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)10.18(br t,J=5.6Hz,1H),8.97(s,1H),8.91(d,J=2.3Hz,1H),8.18(d,J=2.3Hz,1H),7.57(d,J=8.7Hz,2H),7.37(dd,J=5.5,8.3Hz,2H),7.10-6.99(m,4H),4.79(t,J=7.1Hz,2H),4.67(d,J=5.7Hz,2H),3.89(s,3H),3.72-3.66(m,4H),2.75(br t,J=7.2Hz,2H),2.63(br s,4H)。

[1930] 产物的LCMS(ESI+):m/z 517.1$[M+H]^+$,Rt:2.177min。

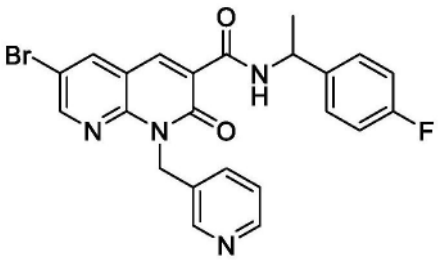
[1931] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.4-3.0分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[1932] 通过遵循或调适本文中描述的程序制备的额外化合物包括:

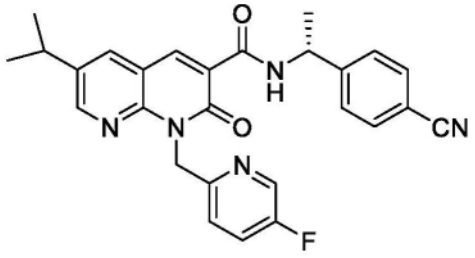
[1933] 6-(4-氟苯基)-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物106):

[1934] 

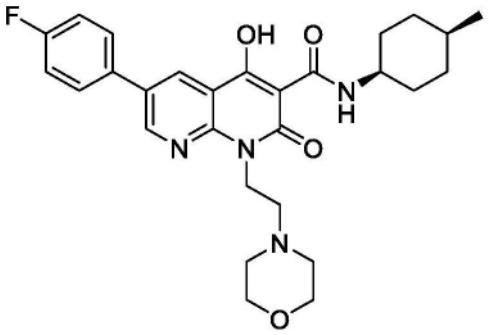
[1935] 6-溴-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物107):

[1936] 

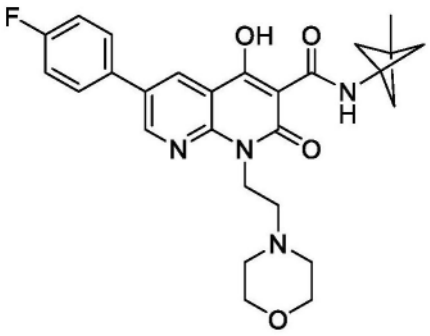
[1937] (R)-N-(1-(4-氰基苯基)乙基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物108):

[1938] 

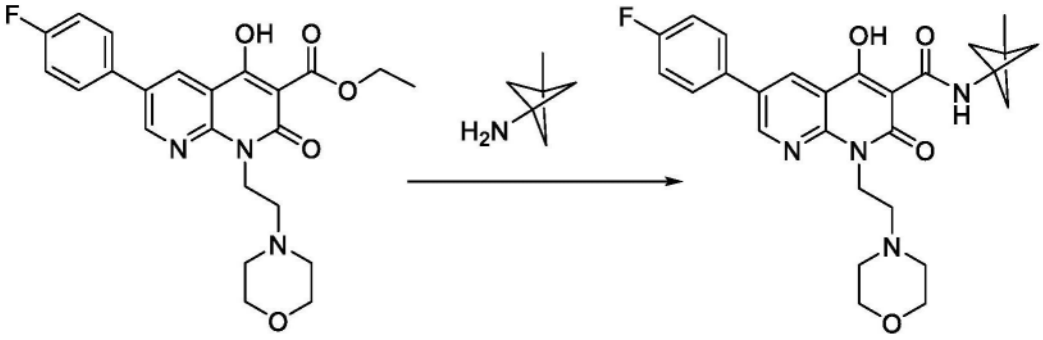
[1939] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物109):

[1940] 

[1941] 实例110-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物110)的合成

[1942] 

[1943] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1944] 

[1945] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49μmol,72.89μL,4当量)和3-甲基双环[1.1.1]戊-1-胺(16.78mg,125.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(39.5mg,80.20pmol,76.65%产率,100%纯度)。

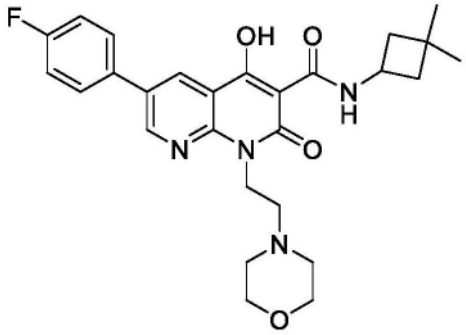
[1946] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.29(s,3H),2.08(s,6H),2.51-2.80(m,6H),3.71(br s,4H),4.48-4.79(m,2H),7.21(br t,J=8.63Hz,2H),7.58-7.67(m,2H),8.60(d,J=2.50Hz,1H),8.88(d,J=2.50Hz,1H),10.46(br d,J=4.50Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 493.1$(M+H)^+$,Rt:2.530min。

[1947] LCMS方法

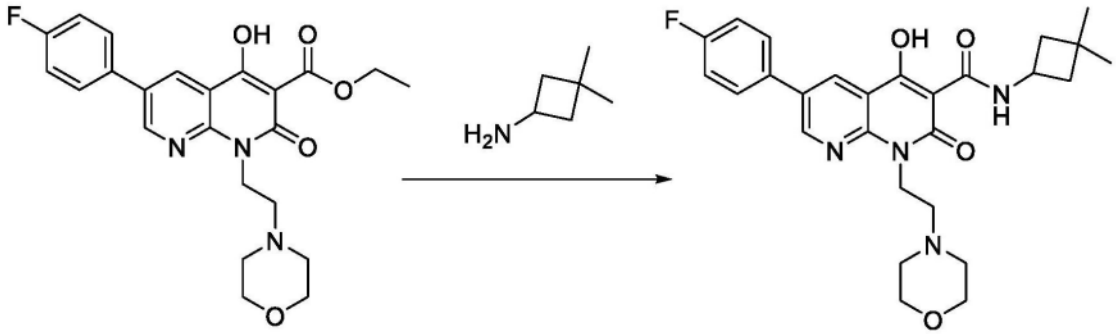
[1948] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是H2O+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法

是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1949] 实例111-N-(3,3-二甲基环丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物111)的合成

[1950] 

[1951] N-(3,3-二甲基环丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1952] 

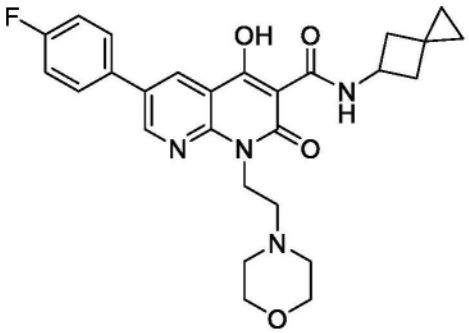
[1953] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸酯(50mg,102.05μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(52.76mg,408.21μmol,71.10μL,4当量)和3,3-二甲基环丁胺(16.61mg,122.46pmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(31.3mg,63.29μmol,62.02%产率,100%纯度)。

[1954] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.18(s,3H),1.22(s,3H),1.84-1.94(m,2H),2.27-2.35(m,2H),2.45-2.69(m,4H),2.72(br t,J=7.00Hz,2H),3.71(br s,4H),4.43-4.58(m,1H),4.63-4.88(m,2H),7.21(t,J=8.57Hz,2H),7.62(dd,J=8.69,5.19Hz,2H),8.60(d,J=2.50Hz,1H),8.89(d,J=2.38Hz,1H),10.33(br d,J=6.00Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 495.2$(M+H)^+$,Rt:2.528min。

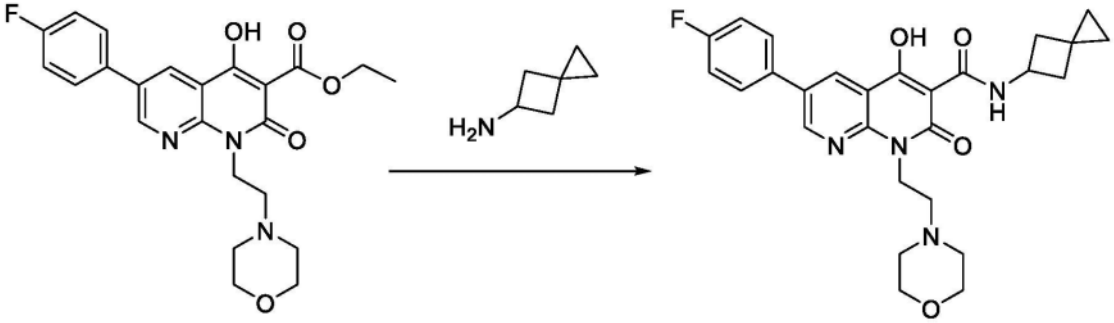
[1955] LCMS方法

[1956] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1957] 实例112-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.3]己-5-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物112)的合成

[1958] 

[1959] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-N-(螺[2.3]己-5-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1960] 

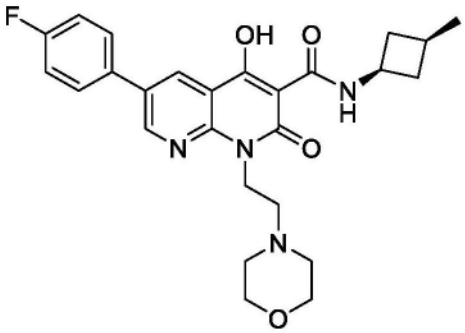
[1961] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49μmol,72.89uL,4当量)和螺[2.3]己-5-胺(16.78mg,125.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(36.5mg,74.11μmol,70.83%产率,100%纯度)。

[1962] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=0.43-0.59(m,4H),2.36-2.48(m,4H),2.54-2.78(m,6H),3.72(br s,4H),4.57-4.93(m,3H),7.19-7.24(m,2H),7.58-7.68(m,2H),8.60(d,J=2.50Hz,1H),8.89(d,J=2.50Hz,1H),10.34-10.56(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 493.1 $(M+H)^+$,Rt:2.480min。

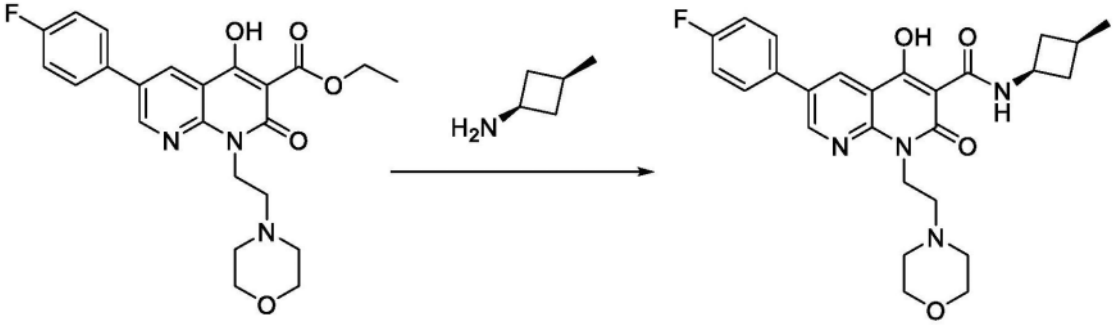
[1963] LCMS方法

[1964] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1965] 实例113-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,3s)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物113)的合成

[1966] 

[1967] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,3s)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1968] 

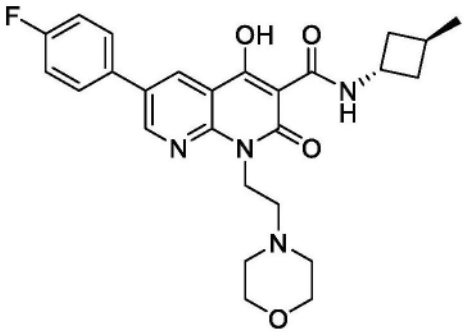
[1969] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49pmol,72.89μL,4当量)和3-甲基环丁胺(15.27mg,125.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到呈黄色固体状的所需化合物(31.1mg,64.27μmol,61.43%产率,99.3%纯度)。

[1970] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.13(d,J=6.63Hz,3H),1.61-1.76(m,2H),2.06-2.23(m,1H),2.41-2.81(m,8H),3.71(br s,4H),4.20-4.46(m,1H),4.69(br t,J=6.44Hz,2H),7.21(t,J=8.63Hz,2H),7.58-7.68(m,2H),8.60(d,J=2.38Hz,1H),8.88(d,J=2.50Hz,1H),10.13-10.43(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 481.1$(M+H)^+$,Rt:2.448min。

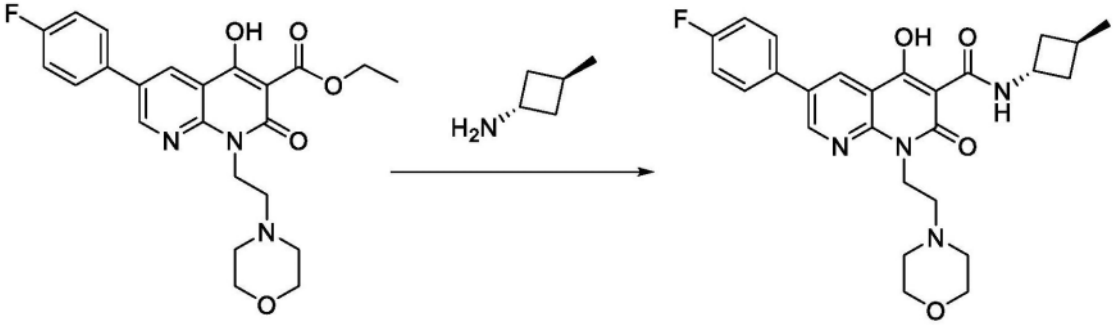
[1971] LCMS方法

[1972] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1973] 实例114-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1r,3r)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物114)的合成

[1974] 

[1975] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1r,3r)-3-甲基环丁基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1976] 

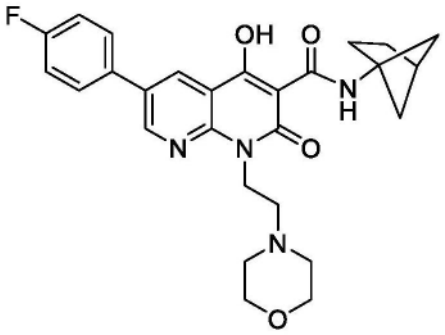
[1977] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49μmol,72.89uL,4当量)和3-甲基环丁胺(15.27mg,125.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(27.9mg,58.06μmol,55.50%产率,100%纯度)。

[1978] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.22(d,J=7.00Hz,3H),2.08-2.18(m,2H),2.23-2.34(m,2H),2.40-2.54(m,1H),2.58-2.81(m,6H),3.71(br s,4H),4.67(dq,J=14.66,7.29Hz,3H),7.17-7.23(m,2H),7.59-7.65(m,2H),8.60(d,J=2.50Hz,1H),8.89(d,J=2.50Hz,1H),10.40(br d,J=6.88Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 481.1$(M+H)^+$,Rt:2.448min。

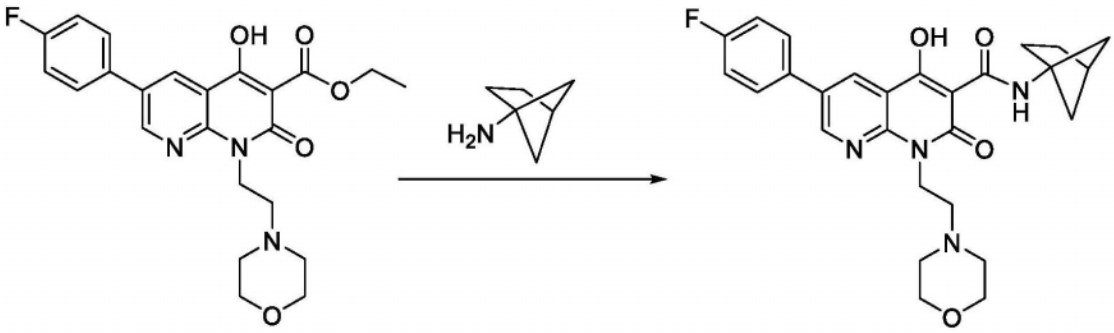
[1979] LCMS方法

[1980] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1981] 实例115-N-(双环[2.1.1]己-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物115)的合成

[1982] 

[1983] N-(双环[2.1.1]己-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1984] 

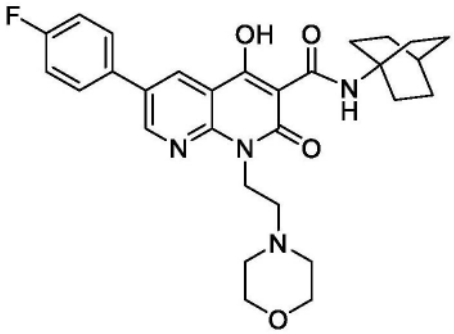
[1985] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49μmol,72.89uL,4当量)和双环[2.1.1]己-1-胺(16.78mg,125.55pmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌3小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(30.5mg,61.92μmol,59.19%产率,100%纯度)。

[1986] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.58-1.62(m,2H),1.72-1.81(m,2H),1.91-2.01(m,4H),2.46(br s,1H),2.53-2.95(m,6H),3.72(br s,4H),4.70(br d,J=1.88Hz,2H),7.21(t,J=8.57Hz,2H),7.63(dd,J=8.63,5.13Hz,2H),8.61(d,J=2.38Hz,1H),8.88(d,J=2.38Hz,1H),10.41-10.66(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 493.2$(M+H)^+$,Rt:2.526min。

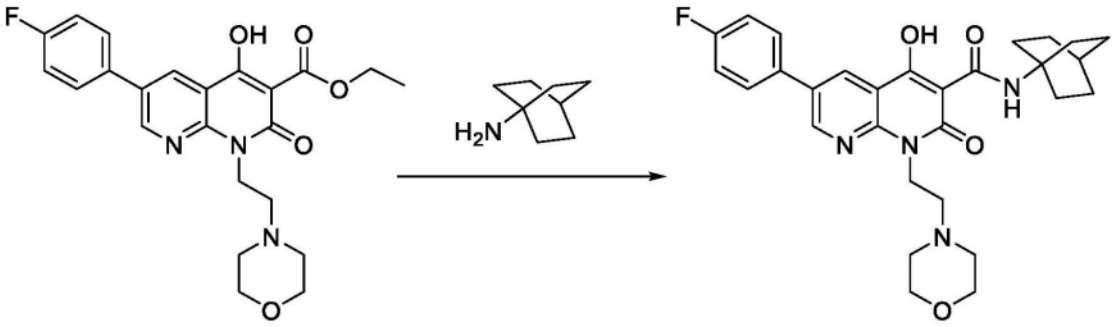
[1987] LCMS方法

[1988] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1989] 实例116-N-(双环[2.2.2]辛-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物116)的合成

[1990] 

[1991] N-(双环[2.2.2]辛-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[1992] 

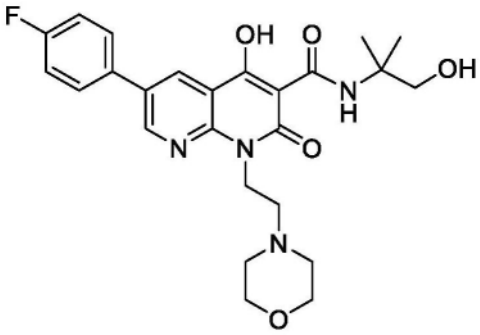
[1993] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(54.09mg,418.49μmol,72.89uL,4当量)和双环[2.2.2]辛-1-胺(20.30mg,125.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(21.4mg,39.34μmol,37.60%产率,95.7%纯度)。

[1994] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.62-1.66(m,1H),1.69-1.78(m,6H),1.96-2.08(m,6H),2.57-2.81(m,6H),3.70(br s,4H),4.55-4.76(m,2H),7.19-7.23(m,2H),7.59-7.65(m,2H),8.59(d,J=2.50Hz,1H),8.87(d,J=2.50Hz,1H),10.15(br s,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z521.2$(M+H)^+$,Rt:2.646min。

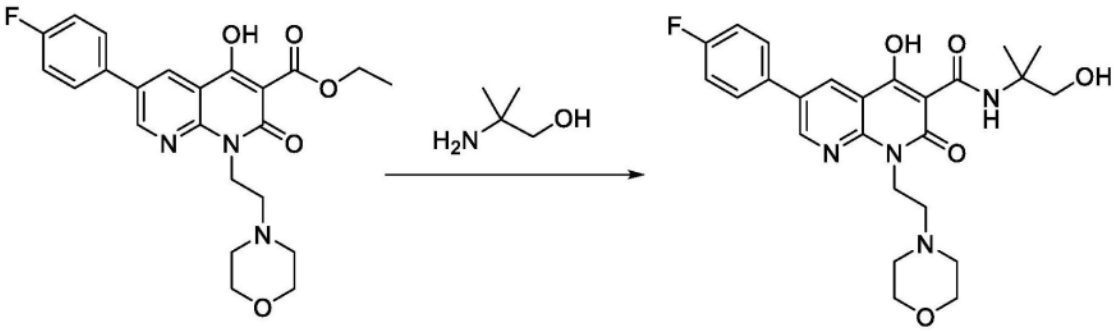
[1995] LCMS方法

[1996] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[1997] 实例117-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物117)的合成

[1998] 

[1999] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2000] 

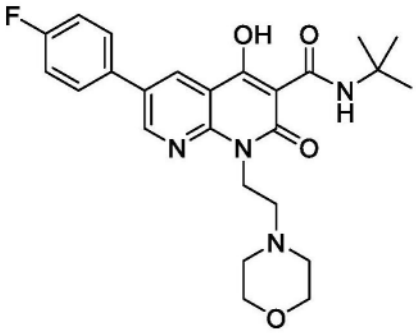
[2001] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(40.56mg,313.86μmol,54.67uL,3当量)和2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(11.19mg,125.54μmol,11.98μL,1.2当量)。将混合物在120℃搅拌10小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(26.3mg,51.13μmol,48.87%产率,94.2%纯度)。

[2002] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.47-1.48(s,6H),2.53-2.82(m,6H),3.62-3.87(m,7H),4.68(br d,J=6.50Hz,2H),7.19-7.25(m,2H),7.59-7.65(m,2H),8.59(d,J=2.38Hz,1H),8.89(d,J=2.50Hz,1H),10.59(br s,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 485.1$(M+H)^+$,Rt:2.241min。

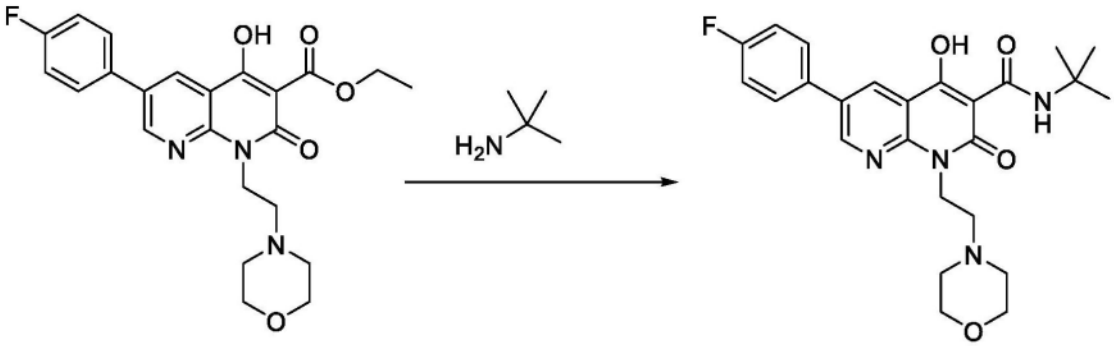
[2003] LCMS方法

[2004] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2005] 实例118-N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物118)的合成

[2006] 

[2007] N-(叔丁基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2008] 

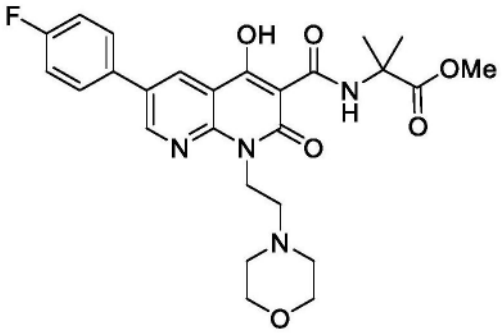
[2009] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(40.56mg,313.86μmol,54.67uL,3当量)和2-甲基丙-2-胺(9.18mg,125.54μmol,13.19uL,1.2当量)。将混合物在120℃搅拌10小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(28.2mg,58.99μmol,56.38%产率,98%纯度)。

[2010] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.52(s,9H),2.56-2.78(m,6H),3.71(br s,4H),4.68(br t,J=6.13Hz,2H),7.19-7.24(m,2H),7.60-7.65(m,2H),8.60(d,J=2.50Hz,1H),8.87(d,J=2.50Hz,1H),10.23-10.40(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 469.1$(M+H)^+$,Rt:2.448min。

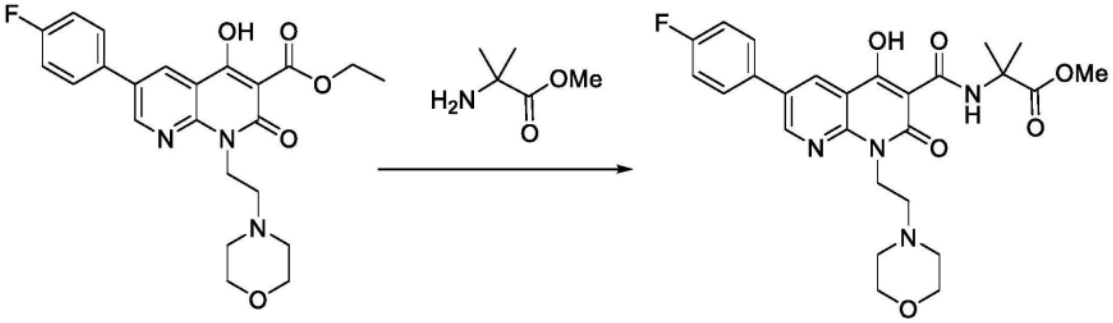
[2011] LCMS方法

[2012] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2013] 实例119-2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(化合物119)的合成

[2014] 

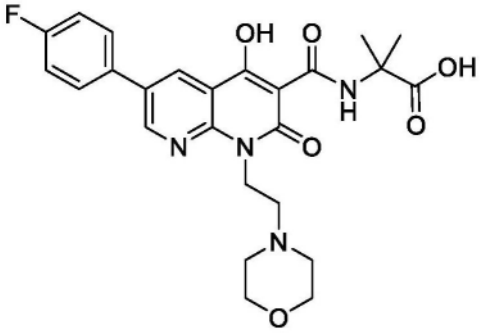
[2015] 2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯的制备

[2016] 

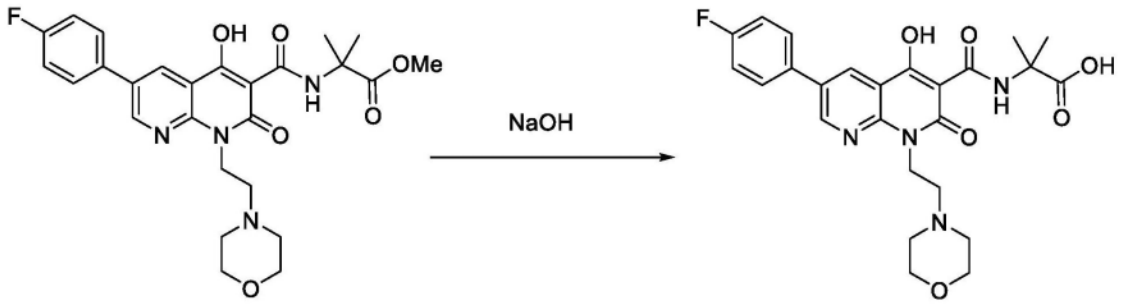
[2017] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(40.56mg,313.86μmol,54.67uL,3当量)和2-氨基-2-甲基-丙酸甲酯(19.28mg,125.54pmol,11.98μL,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(35mg,68.29μmol,65.27%产率)。

[2018] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.68(s,6H)2.49-2.76(m,6H)3.71(br s,4H)3.79(s,3H)4.53-4.86(m,2H)7.19-7.23(m,2H)7.62(dd,J=8.63,5.25Hz,2H)8.59(d,J=2.50Hz,1H)8.89(d,J=2.38Hz,1H)10.64(br s,1H)。

[2019] 实例120-2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸(化合物120)的合成

[2020] 

[2021] 2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸的制备

[2022] 

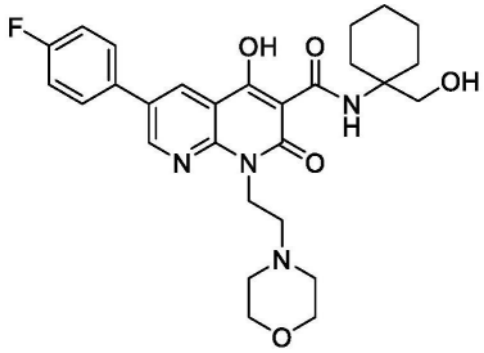

[2023] 向2-(6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙酸甲酯(30mg,58.53μmol,1当量)于DMSO(0.3mL)中的溶液中添加NaOH(2M,0.1mL,3.42当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。过滤混合物,通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3um;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:10%-50%,8分钟)纯化滤液,得到所需化合物(8.1mg,15.55μmol,26.57%产率,95.7%纯度,HCl)。

[2024] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.58(s,6H),3.08-3.23(m,2H),3.41-3.54(m,2H),3.59-3.75(m,4H),3.90-4.09(m,2H),4.78(br s,2H),7.37(t,J=8.82Hz,2H),7.84-7.93(m,2H),8.64(d,J=2.13Hz,1H),9.13(d,J=2.50Hz,1H),9.59-10.00(m,1H),10.58(s,1H),12.70-13.20(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 499.1$(M+H)^+$,Rt:2.196min。

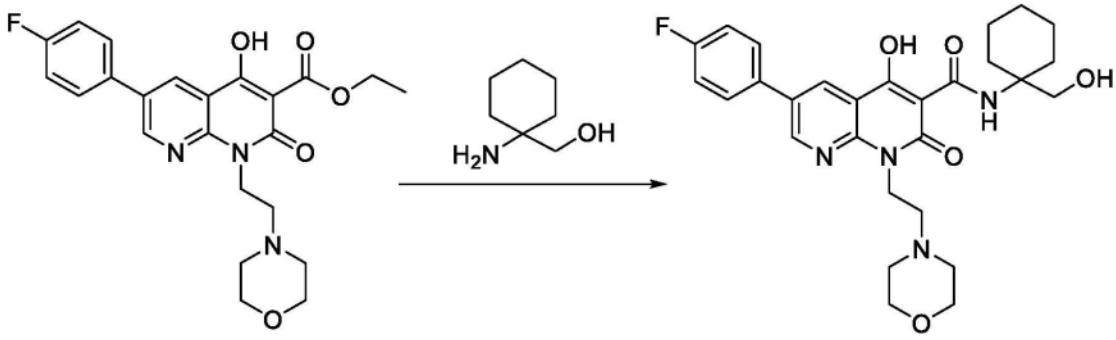
[2025] LCMS方法

[2026] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2027] 实例121-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-(羟基甲基)环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物121)的合成

[2028] 


[2029] 6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-(1-(羟基甲基)环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2030] 

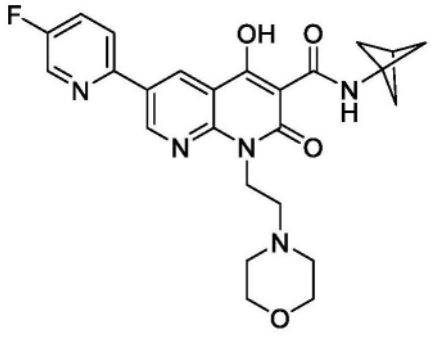
[2031] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯50mg,104.62μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(40.56mg,313.86μmol,54.67uL,3当量)和(1-氨基环己基)甲醇(20.80mg,125.54μmol,11.98μL,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌10小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到产物,产物用MeOH(0.5mL)稀释,接着添加HCl(31.79mg,313.86μmol,31.16μL,36%纯度,3当量),将混合物吹干且冻干,得到所需化合物(17.6mg,32.83μmol,31.38%产率,97.3%纯度,HCl)。

[2032] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.22-1.54(m,3H),1.55-1.75(m,5H),2.17(br d,J=12.47Hz,2H),2.96-3.08(m,2H),3.43(br s,2H),3.72-3.92(m,4H),3.98-4.08(m,2H),4.25-4.47(m,2H),5.05(br t,J=6.17Hz,2H),7.22(t,J=8.50Hz,2H),7.62(dd,J=8.56,5.26Hz,2H),8.64(s,1H),8.87(d,J=1.96Hz,1H),10.28(br s,1H),12.94-13.38(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 525.2$(M+H)^+$,Rt:2.356min。

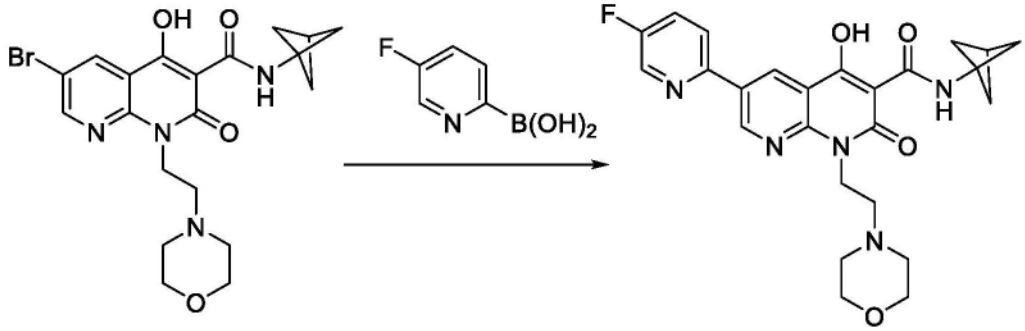
[2033] LCMS方法

[2034] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2035] 实例122-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物122)的合成

[2036] 

[2037] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(5-氟吡啶-2-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2038] 

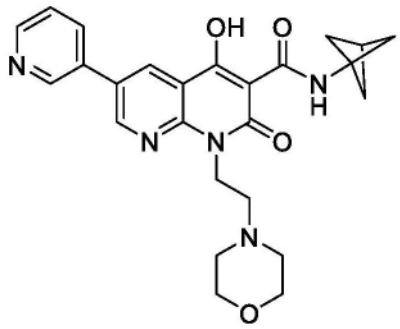
[2039] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,107.92μmol,1当量)和(5-氟-2-吡啶基)硼酸(18.25mg,129.50μmol,1.2当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.2mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(44.75mg,323.75μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(7.90mg,10.79μmol,0.1当量)。将混合物在100℃下于$N_2$下搅拌2小时。浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化,得到所需化合物(12mg,23.52μmol,21.80%产率,94%纯度)。

[2040] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.24(s,6H),2.55(s,1H),3.04(br s,2H),3.29-3.50(m,2H),3.63-3.82(m,2H),3.94-4.09(m,2H),4.27-4.47(m,2H),5.05(br s,2H),7.47-7.66(m,1H),7.84(br s,1H),8.60(br s,1H),8.98(s,1H),9.33(br s,1H),10.21(br s,1H),13.24-13.70(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 480.1$(M+H)^+$,Rt:2.331min。

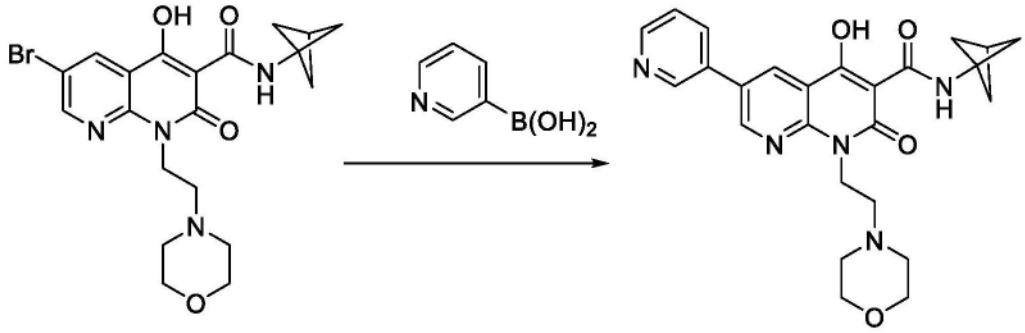
[2041] LCMS方法

[2042] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2043] 实例123-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-3-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物123)的合成

[2044] 

[2045] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-3-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2046] 

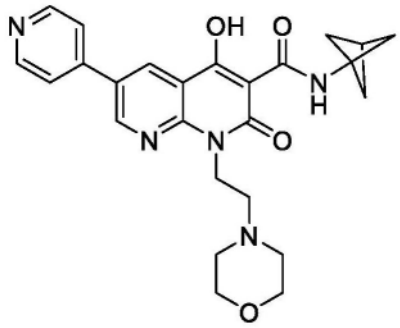
[2047] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,107.92μmol,1当量)和3-吡啶硼酸(15.92mg,129.50μmol,1.2当量)于二噁烷(0.5mL)和$H_2O$(0.1mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(44.75mg,323.75μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(7.90mg,10.79μmol,0.1当量)。将混合物在100℃下于$N_2$下搅拌12小时。过滤混合物并且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化滤液,得到所需化合物(20mg,43.34μmol,40.16%产率,100%纯度)。

[2048] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.18(s,6H),2.56(s,1H),3.12-3.23(m,2H),3.50(br s,2H),3.65-3.78(m,4H),4.00(br d,J=12.76Hz,2H),4.80(br t,J=6.13Hz,2H),7.80(dd,J=8.00,5.25Hz,1H),8.59(br d,J=8.00Hz,1H),8.78(dd,J=5.07,1.19Hz,1H),8.85(d,J=2.50Hz,1H),9.25(dd,J=7.38,2.00Hz,2H),10.45(br s,1H),10.51-10.68(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 462.2$(M+H)^+$,Rt:1.904min。

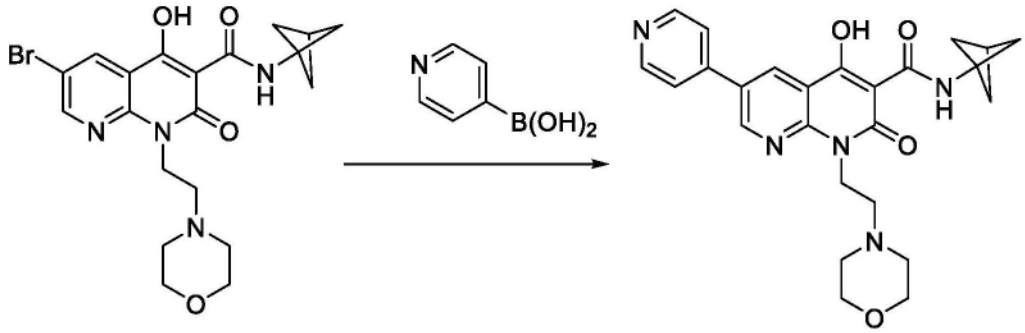
[2049] LCMS方法

[2050] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2051] 实例124-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-4-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物124)的合成

[2052] 

[2053] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(吡啶-4-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2054] 

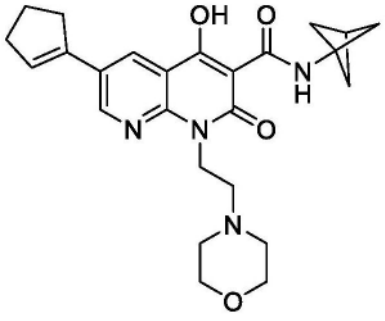
[2055] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,107.92μmol,1当量)和4-吡啶硼酸(15.92mg,129.50μmol,1.2当量)于二噁烷(0.5mL)和$H_2O$(0.1mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(44.75mg,323.75μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(7.90mg,10.79μmol,0.1当量)。将混合物在100℃下于$N_2$下搅拌2小时。过滤混合物并且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化滤液,得到所需化合物(30mg,65.00μmol,60.24%产率,100%纯度)。

[2056] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.19(s,6H),2.56(s,1H),3.17(br s,2H),3.45-3.54(m,2H),3.67(br d,J=11.38Hz,2H),3.72-3.83(m,2H),3.99(br d,J=11.51Hz,2H),4.81(br t,J=6.07Hz,2H),8.35(br d,J=5.75Hz,2H),8.91(br d,J=6.25Hz,2H),8.96(d,J=2.38Hz,1H),9.38(d,J=2.50Hz,1H),10.41(br s,1H),10.89(br d,J=8.88Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 462.1$(M+H)^+$,Rt:1.810min。

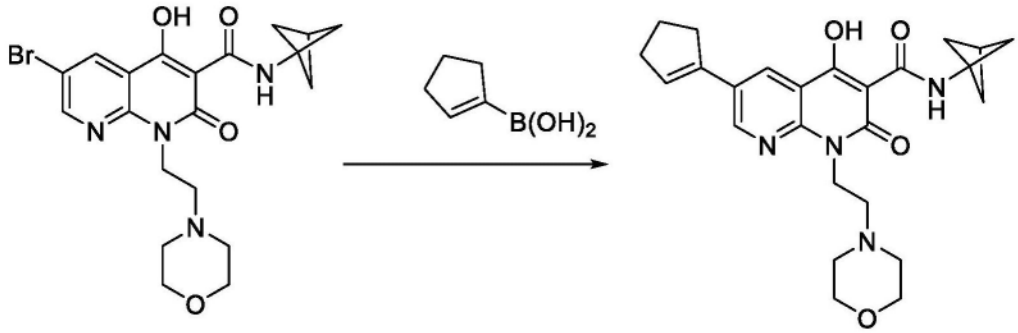
[2057] LCMS方法

[2058] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2059] 实例125-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(环戊-1-烯-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物125)的合成

[2060] 

[2061] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(环戊-1-烯-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2062] 

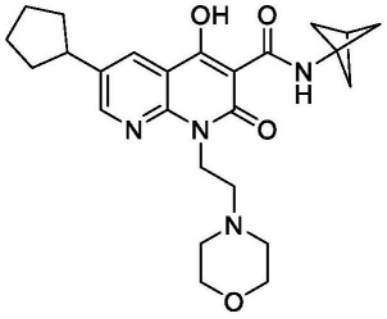
[2063] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg,215.83μmol,1当量)和环戊烯-1-基硼酸(84.56mg,755.41μmol,3.5当量)于二噁烷(1mL)和$H_2O$(0.2mL)中的混合物中添加$K_2CO_3$(89.49mg,647.49μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(15.79mg,21.58μmol,0.1当量)。将混合物在50℃于$N_2$下搅拌2小时。过滤混合物,浓缩滤液。通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,得到所需化合物(55mg,116.95μmol,54.19%产率,95.8%纯度)。

[2064] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.04-2.14(m,2H),2.23(s,6H),2.54(s,1H),2.61(br t,J=6.23Hz,2H),2.74-2.83(m,2H),2.97-3.10(m,2H),3.32-3.43(m,2H),3.62-3.76(m,2H),4.01(br dd,J=12.35,1.71Hz,2H),4.34-4.46(m,2H),5.02(br s,2H),6.38(br s,1H),8.40(s,1H),8.80(br s,1H),10.25(s,1H),13.34-13.74(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 451.2$(M+H)^+$,Rt:2.506min。

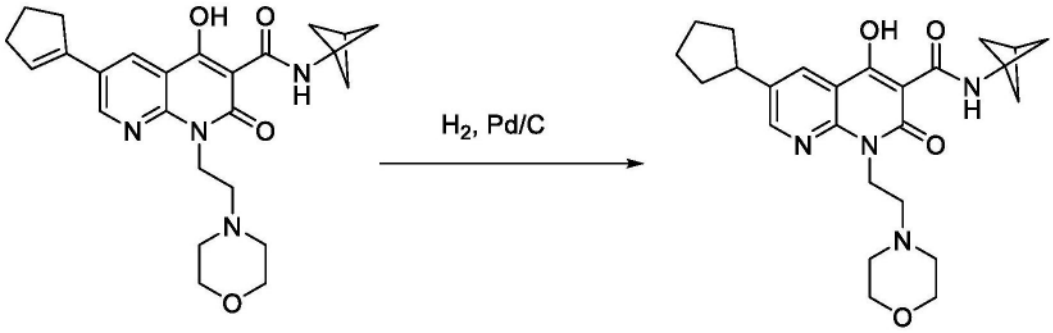
[2065] LCMS方法

[2066] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2067] 实例126-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环戊基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物126)的合成

[2068] 

[2069] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环戊基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2070] 

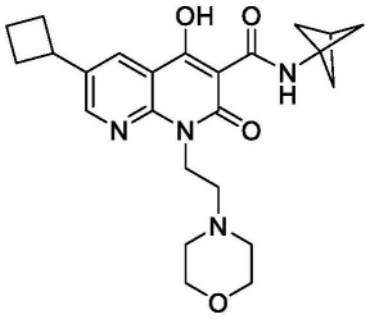

[2071] 向Pd/C(1mg,110.98μmol,10%纯度,1当量)于THF(5mL)中的混合物中添加N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(环戊-1-烯-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(50mg,110.98μmol,1当量)。将混合物在0℃于$H_2$(15psi)下搅拌2小时。过滤反应物,浓缩滤液。通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,得到所需化合物(16mg,34.68μmol,31.25%产率,98.1%纯度)。

[2072] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.59-1.70(m,2H),1.72-1.83(m,2H),1.85-1.97(m,2H),2.13-2.20(m,2H),2.23(s,6H),2.54(s,1H),2.98-3.19(m,3H),3.34-3.44(m,2H),3.68(br d,J=11.98Hz,2H),4.01(dd,J=12.72,2.69Hz,2H),4.37(br t,J=11.80Hz,2H),5.02(t,J=6.85Hz,2H),8.36(d,J=2.32Hz,1H),8.58(d,J=2.32Hz,1H),10.23(s,1H),13.35-13.55(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 453.1$(M+H)^+$,Rt:2.518min。

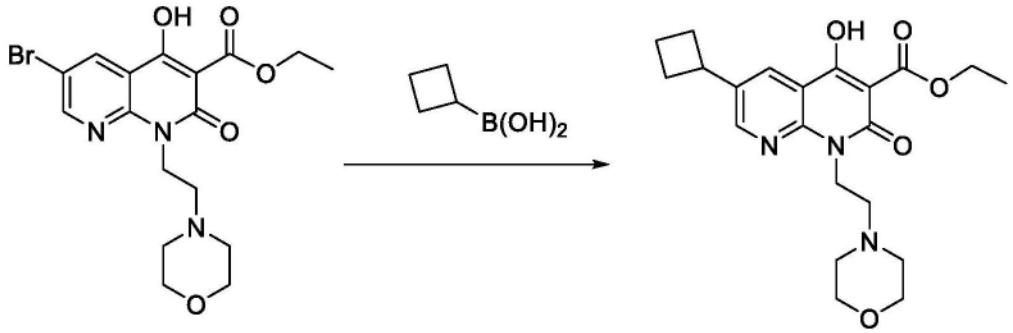
[2073] LCMS方法

[2074] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2075] 实例127-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物127)的合成

[2076] 


[2077] 步骤1.6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2078] 

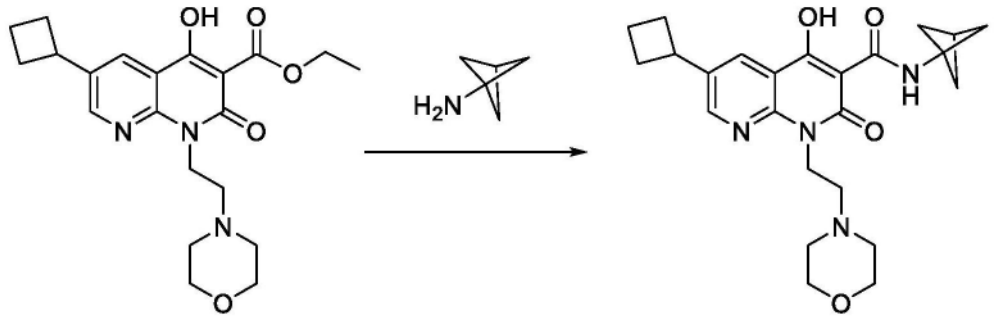
[2079] 向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,234.60μmol,1当量)和环丁基硼酸(234.42mg,2.35mmol,10当量)于甲苯(2mL)和$H_2O$(0.5mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(152.87mg,469.20μmol,2当量)和DTBPF $PdCl_2$(15.29mg,23.46μmol,0.1当量)。将混合物在80℃于$N_2$下搅拌12小时。如上文所描述设置一个额外小瓶,并且合并全部两种反应混合物。过滤混合物,浓缩滤液。通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,得到所需化合物(3mg,7.47μmol,3.19%产率)。

[2080] 产物的LCMS(ESI+):m/z 402.2$(M+H)^+$,Rt:1.816min。

[2081] LCMS方法

[2082] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2083] 步骤2.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2084] 

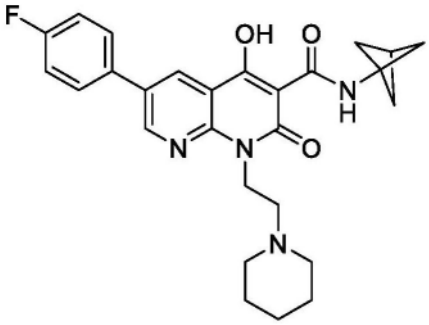
[2085] 向6-环丁基-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(3mg,7.47μmol,1当量)和双环[1.1.1]戊-1-胺(983.06μg,8.22μmol,1.1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(965.81ug,7.47μmol,1.30μL,1当量)。将混合物在120℃搅拌2小时。浓缩混合物。通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,得到所需化合物(1.5mg,3.04μmol,40.74%产率,89%纯度)。

[2086] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.91-2.00(m,1H),2.03-2.21(m,3H),2.23(s,6H),2.40-2.49(m,2H),2.54(s,1H),2.97-3.09(m,2H),3.37(br s,2H),3.60-3.72(m,3H),4.01(br d,J=10.76Hz,2H),4.38(br t,J=12.23Hz,2H),5.00(br t,J=6.66Hz,2H),8.33(d,J=1.83Hz,1H),8.53(d,J=2.08Hz,1H),10.26(s,1H),13.48(br d,J=2.20Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 439.1$(M+H)^+$,Rt:2.449min。

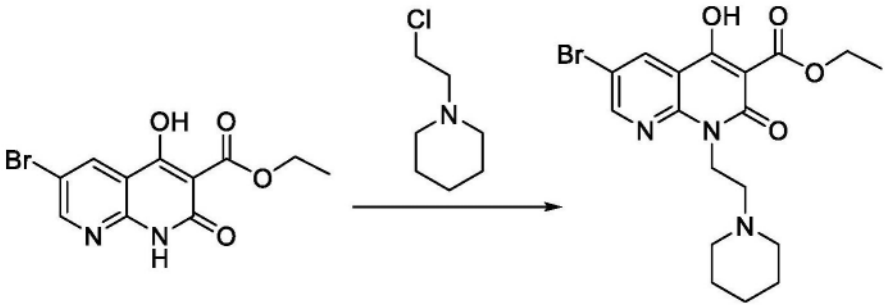
[2087] LCMS方法

[2088] 梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B，在95％ B下保持0.45分钟，且随后在0.01分钟内95-5％B，流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$，移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2089] 实例128-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物128)的合成

[2090] 

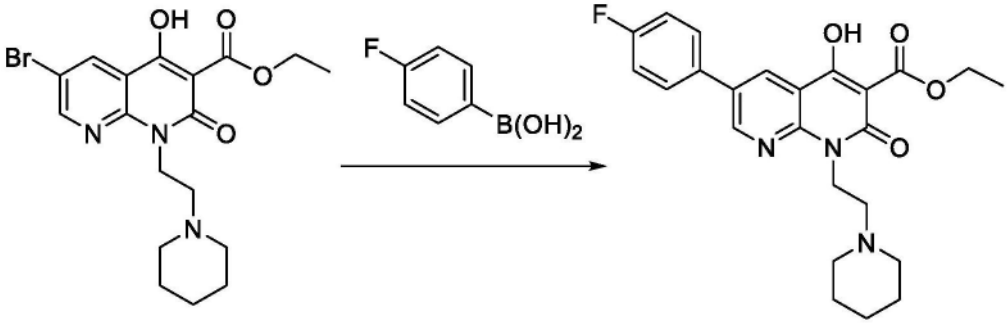
[2091] 步骤1.6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2092] 

[2093] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg，638.77μmol，1当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(1.66g，5.11mmol，8当量)、1-(2-氯乙基)哌啶(141.12mg，766.52μmol，1.2当量，HCl)。将混合物在50℃搅拌3小时。过滤混合物，浓缩滤液，得到粗产物，将其用乙酸乙酯(3mL)湿磨。接着过滤，用乙酸乙酯乙酸乙酯(2mL)洗涤滤饼并且干燥，得到所需化合物(180mg，424.24μmol，66.42％产率)。

[2094] $^1$H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ＝1.19(t，J＝7.07Hz，3H)，1.37(br d，J＝5.25Hz，2H)，1.44-1.51(m，4H)，2.26-2.47(m，6H)，4.03(q，J＝7.00Hz，2H)，4.17-4.34(m，2H)，8.20(d，J＝2.50Hz，1H)，8.45(d，J＝2.63Hz，1H)。

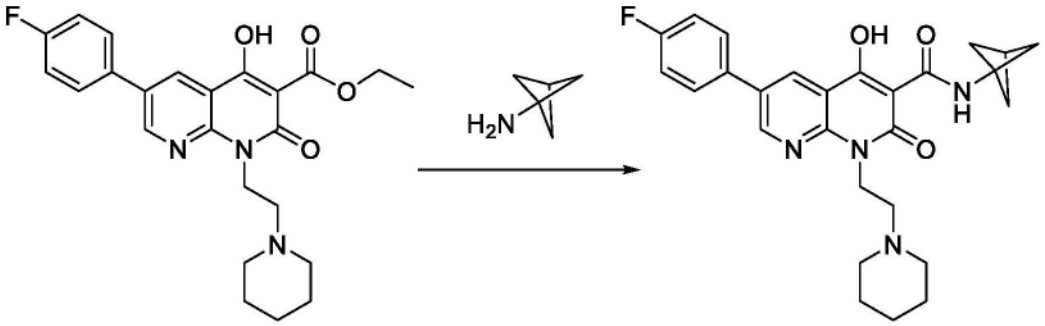
[2095] 步骤2.6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2096] 

[2097] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(180mg,424.24μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(71.23mg,509.09μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(175.90mg,1.27mmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(31.04mg,42.42μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-45%,8分钟)纯化,得到所需化合物(40mg,91.02μmol,21.45%产率)。

[2098] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.50(t,J=7.13Hz,3H),1.78-1.97(m,3H),2.25-2.52(m,2H),2.72-2.99(m,2H),3.35(br s,2H),3.75(br d,J=11.76Hz,2H),4.56(q,J=7.13Hz,2H),5.02(br dd,J=7.82,6.32Hz,2H),7.18-7.25(m,2H),7.55-7.65(m,2H),8.58(d,J=2.25Hz,1H),8.92(d,J=2.38Hz,1H),12.45-12.72(m,1H),14.44(s,1H)。

[2099] 步骤3.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2100] 

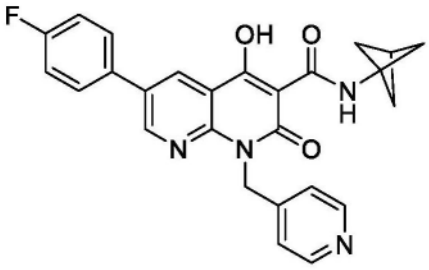

[2101] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(40mg,84.04μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(43.45mg,336.18μmol,58.55μL,4当量)和双环[1.1.1]戊-1-胺(10.05mg,84.04μmol,1当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(29.5mg,61.90μmol,73.66%产率,100%纯度)。

[2102] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.54-1.66(m,6H),2.23(s,6H),2.30-2.98(m,7H),4.50-4.92(m,2H),7.21(br t,J=8.50Hz,2H),7.63(dd,J=8.51,5.25Hz,2H),8.59(d,J=2.25Hz,1H),8.89(d,J=2.25Hz,1H),10.23-10.73(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 477.1$(M+H)^+$,Rt:2.539min。

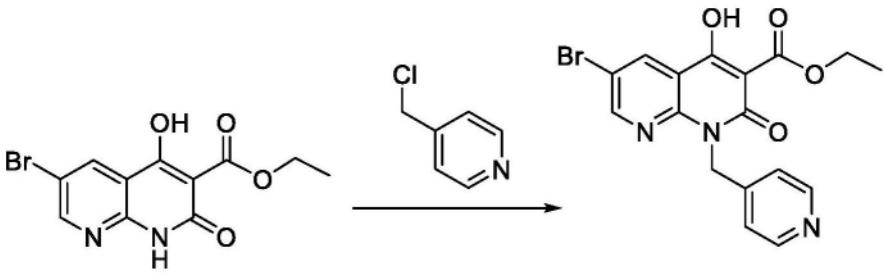
[2103] LCMS方法

[2104] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2105] 实例129-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物129)的合成

[2106] 

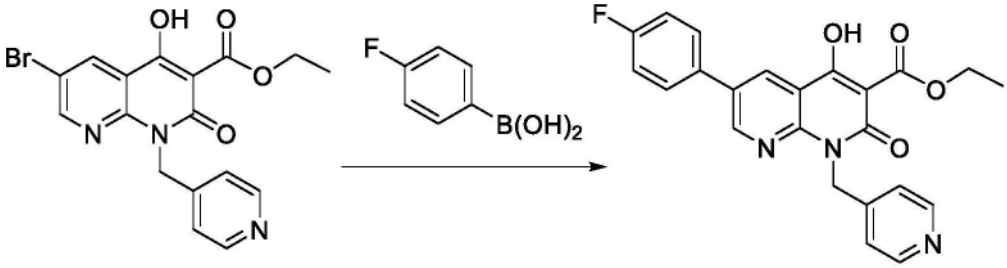
[2107] 步骤1.6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2108] 

[2109] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,638.77μmol,1当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(1.66g,5.11mmol,8当量)和4-(氯甲基)吡啶(125.73mg,766.52μmol,1.2当量,HCl),将混合物在50℃搅拌3小时。过滤混合物,浓缩滤液,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(3mL)湿磨。接着过滤混合物,且用乙酸乙酯(2mL)洗涤滤饼并且干燥,得到所需化合物(180mg,445.31μmol,69.71%产率)。

[2110] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.19(t,J=7.13Hz,3H),4.04(q,J=7.13Hz,2H),5.38(s,2H),7.09(d,J=6.00Hz,2H),8.26(d,J=2.63Hz,1H),8.36-8.44(m,3H)。

[2111] 步骤2.6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

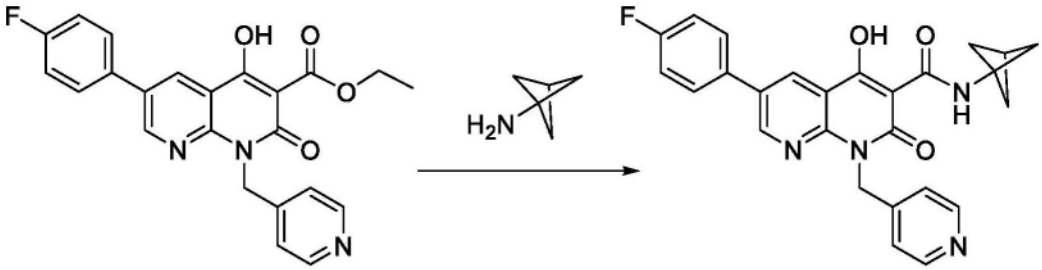
[2112] 

[2113] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(180mg,445.31μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(74.77mg,534.37μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(184.64mg,1.34mmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(32.58mg,44.53μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-45%,8分钟)纯化,得到所需化合物(40mg,95.37μmol,21.42%产率)。

[2114] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.48-1.52(m,3H),4.56(q,J=7.34Hz,2H),5.90(br s,2H),7.19-7.26(m,3H),7.60(br s,2H),7.81-8.09(m,2H),8.64(s,2H),8.85(br d,J=1.13Hz,1H),14.60(s,1H)。

[2115] 步骤3.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基

甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2116] 

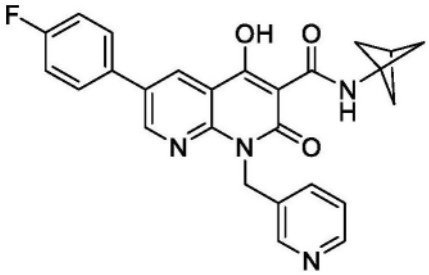
[2117] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(31mg,68.00μmol,1当量,HCl)于甲苯(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(35.15mg,272.01μmol,47.38uL,4当量)和双环[1.1.1]辛-1-胺(9.76mg,81.60μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(16.4mg,35.93μmol,52.83%产率,100%纯度)。

[2118] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.16-2.25(m,6H),2.54(s,1H),5.76(s,2H),7.18-7.23(m,2H),7.33(br d,J=4.88Hz,2H),7.62(dd,J=8.50,5.25Hz,2H),8.55(br d,J=4.75Hz,2H),8.65(d,J=2.25Hz,1H),8.85(d,J=2.13Hz,1H),10.34(s,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 457.1$(M+H)^+$,Rt:2.572min。

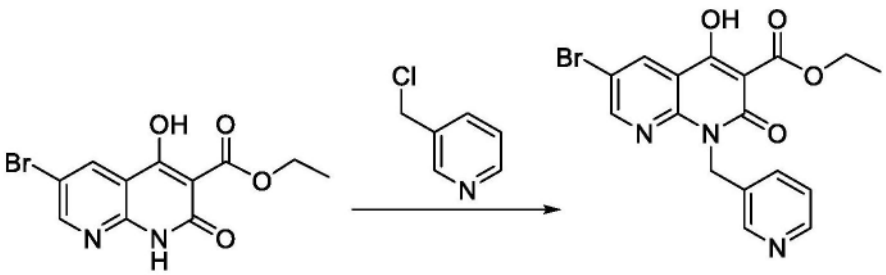
[2119] LCMS方法

[2120] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2121] 实例130-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物130)的合成

[2122] 

[2123] 步骤1.6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

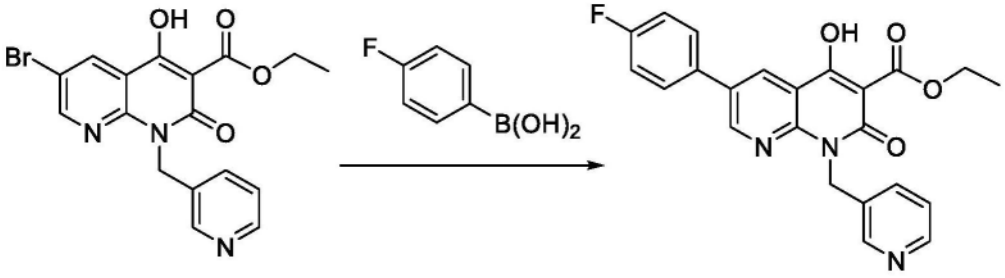
[2124] 

[2125] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,638.77μmol,1当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(1.66g,5.11mmol,8当量)和4-(氯甲基)吡啶

(125.73mg,766.52μmol,1.2当量,HCl),将混合物在50℃搅拌3小时。过滤混合物,浓缩滤液,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(3mL)湿磨。接着过滤混合物,且用乙酸乙酯(2mL)洗涤滤饼并且干燥,得到所需化合物(180mg,445.31μmol,69.71%产率)。

[2126] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.19(t,J=7.13Hz,3H),4.05(q,J=7.21Hz,2H),5.39(s,2H),7.26(dd,J=7.69,4.82Hz,1H),7.57(br d,J=7.88Hz,1H),8.25(d,J=2.38Hz,1H),8.38(br d,J=4.50Hz,1H),8.44(d,J=2.38Hz,1H),8.49(s,1H)。

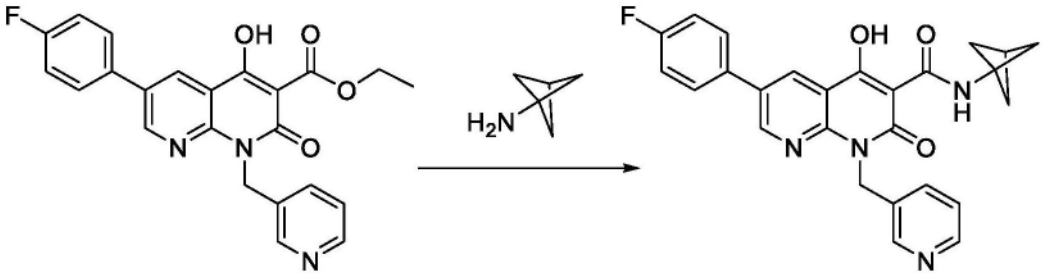
[2127] 步骤2.6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2128] 


[2129] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(180mg,445.31μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(74.77mg,534.37μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(184.64mg,1.34mmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(32.58mg,44.53μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。过滤混合物,且用二噁烷洗涤滤饼并且干燥,得到所需化合物(40mg,95.37μmol,21.42%产率)。

[2130] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.22(t,J=7.13Hz,3H),4.09(q,J=7.13Hz,2H),5.52(s,2H),7.24-7.34(m,3H),7.67(dt,J=7.85,1.89Hz,1H),7.71-7.77(m,2H),8.37(dd,J=4.75,1.63Hz,1H),8.46(d,J=2.50Hz,1H),8.60(d,J=1.75Hz,1H),8.65(d,J=2.63Hz,1H)。

[2131] 步骤3.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2132] 


[2133] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(31mg,73.91μmol,1当量)于甲苯(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(38.21mg,295.66μmol,51.50μL,4当量)和双环[1.1.1]戊-1-胺(10.61mg,88.70μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(6.1mg,13.07μmol,17.68%产率,97.8%纯度)。

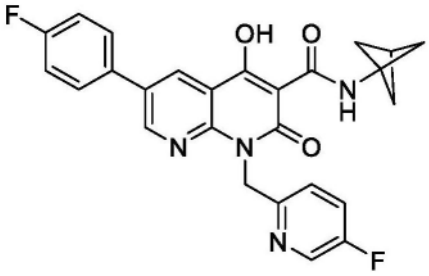
[2134] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.23(s,6H),2.54(s,1H),5.74(s,2H),7.14-7.26(m,3H),7.62(dd,J=8.63,5.25Hz,2H),7.79(br d,J=8.00Hz,1H),8.50(dd,J=4.82,1.19Hz,1H),8.61(d,J=2.38Hz,1H),8.80(d,J=1.38Hz,1H),8.90(d,J=2.38Hz,1H),

10.35-10.54(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 457.1(M+H)$^+$,Rt:2.638min。

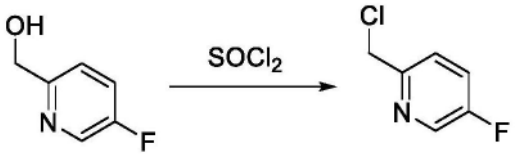
[2135] LCMS方法

[2136] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2137] 实例131-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物131)的合成

[2138] 

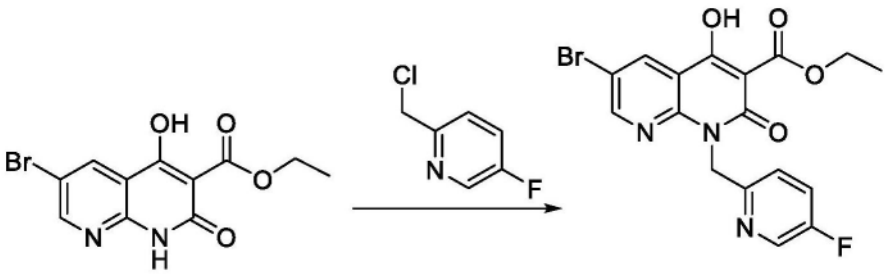
[2139] 步骤1.2-(氯甲基)-5-氟吡啶的制备

[2140] 

[2141] 在20℃向醇(300mg,2360.04μmol,1当量)于$CHCl_3$(3mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(421.17mg,3.54mmol,85.60μL,1.5当量)于$CHCl_3$(1.5mL)中的溶液。将混合物在20℃搅拌2小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(2mL)湿磨。且过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(300mg,2.06mmol,87.33%产率)。

[2142] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.65(dd,J=8.63,4.50Hz,1H)7.79(td,J=8.69,2.88Hz,1H)8.57(d,J=3.00Hz,1H)。

[2143] 步骤2.6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

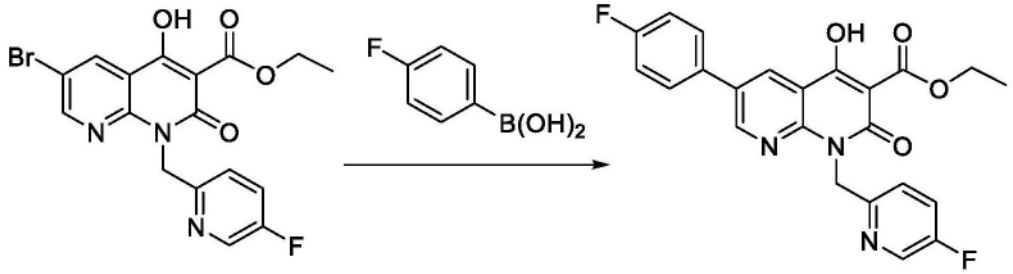
[2144] 

[2145] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,638.67μmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(1.67g,5.11mmol,8当量)、2-(氯甲基)-5-氟-吡啶(162.78mg,0.89mmol,1.4当量,HCl),将混合物在50℃搅拌11小时。过滤混合物,浓缩滤液,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(5mL)湿磨。接着过滤混合物,并且将滤饼干燥,得到所需化合物(100mg,157.90μmol,25.22%产率)。

[2146] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.19(t,J=7.04Hz,3H),4.05(q,J=7.04Hz,2H),5.46

(s,2H),6.95(dd,J＝8.66,4.40Hz,1H),7.56(td,J＝8.80,2.93Hz,1H),8.27(d,J＝2.64Hz,1H),8.34-8.38(m,1H),8.44(d,J＝2.93Hz,1H)。

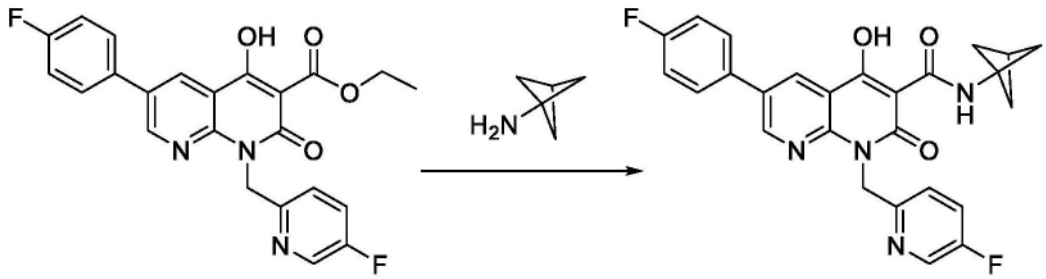
[2147] 步骤3.6-(4-氟苯基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2148] 

[2149] 在$N_2$下向6-溴-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,157.90μmol,1当量)于二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(39.77mg,284.22μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(98.21mg,710μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(17.33mg,23.63μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。过滤混合物,通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:25%-40%,8分钟)纯化滤液,得到所需化合物(30mg,68.59μmol,28.96%产率)。

[2150] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝1.21(d,J＝7.00Hz,3H),4.05(q,J＝7.05Hz,2H),5.53(s,2H),6.94(dd,J＝8.82,4.44Hz,1H),7.29-7.33(m,2H),7.52-7.58(m,1H),7.67-7.73(m,2H),8.42(d,J＝2.63Hz,1H),8.45(d,J＝2.88Hz,1H),8.59(d,J＝2.50Hz,1H)。

[2151] 步骤4.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2152] 

[2153] 向6-(4-氟苯基)-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(30mg,63.31μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(32.73mg,253.24μmol,44.11uL,4当量)和双环[1.1.1]辛-1-胺(11.36mg,94.97μmol,1.5当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-85%,10分钟)纯化,得到所需化合物(4.7mg,9.91μmol,15.65%产率,100%纯度)。

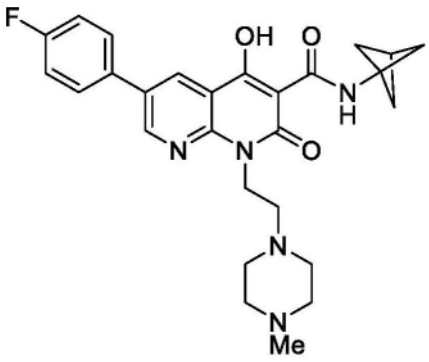
[2154] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝2.21(s,6H),2.52(s,1H),5.86(s,2H),7.15-7.25(m,3H),7.30-7.37(m,1H),7.58-7.63(m,2H),8.39(d,J＝2.75Hz,1H),8.64(d,J＝2.38Hz,1H),8.84(d,J＝2.50Hz,1H),10.42(s,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 475.1$(M+H)^+$,Rt:3.332min。

[2155] LCMS方法

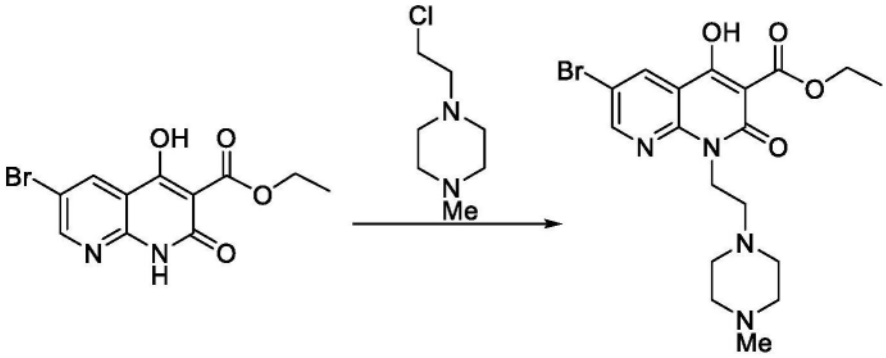
[2156] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持

0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2157] 实例132-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物132)的合成

[2158] 

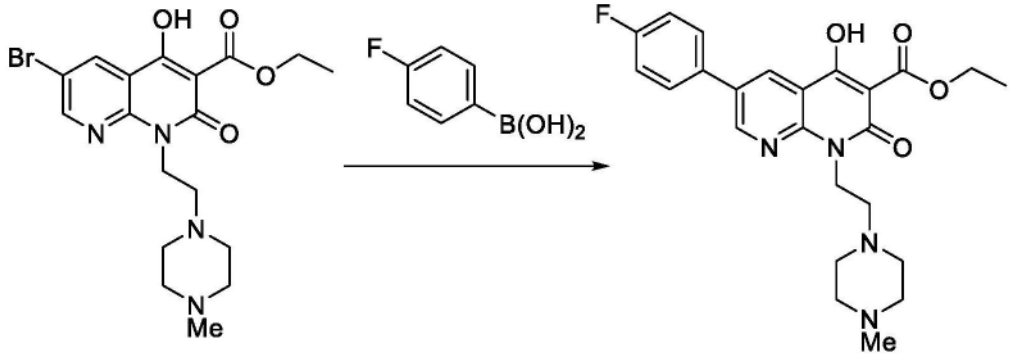
[2159] 步骤1.6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2160] 

[2161] 向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg,638.77μmol,1当量)于NMP(3mL)中的溶液中添加NaH(76.64mg,1.92mmol,2.55e-1μL,60%纯度,3当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。在20℃将1-(2-氯乙基)-4-甲基-哌嗪(190.79mg,958.15μmol,1.5当量,HCl)和DIEA(82.56mg,638.77μmol,111.26μL,1当量)添加至混合物中,将混合物在100℃搅拌24小时。过滤混合物,通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna80*30mm*3μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:1%-30%,8分钟)纯化滤液,得到所需化合物(80mg,182.11μmol,28.51%产率)。

[2162] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.47(t,J=7.00Hz,3H),2.89(br s,3H),3.44-3.68(m,4H),3.91-4.19(m,6H),4.52(q,J=7.05Hz,2H),4.85(br t,J=5.19Hz,2H),8.47-8.73(m,2H),13.53-13.77(m,1H),14.39(s,1H)。

[2163] 步骤2.6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2164] 

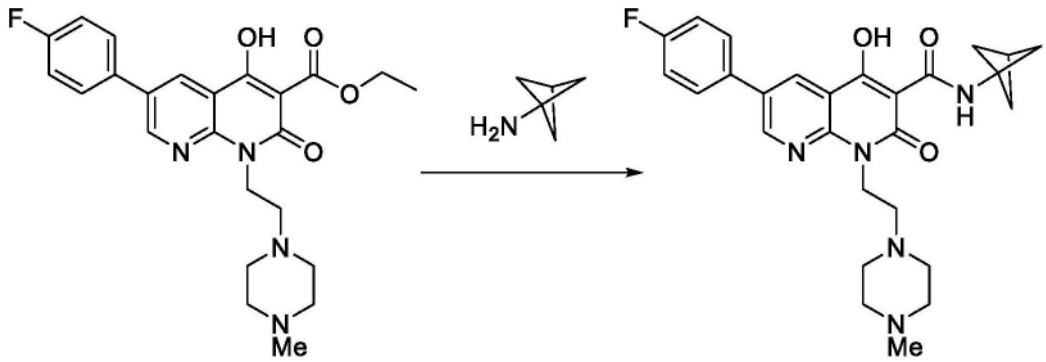
[2165] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(80mg,182.11μmol,1当量)于二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(30.58mg,218.53μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(75.51mg,546.32μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(13.32mg,18.21μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。将混合物倒入水(10mL)中,过滤混合物,通过在0℃下逐滴添加12N盐酸将滤液酸化至pH=2。过滤混合物,用水洗涤滤饼并且干燥,得到所需化合物(35mg,71.29μmol,39.15%产率,HCl)。

[2166] 产物的LCMS(ESI+):m/z 455.2$(M+H)^+$,Rt:1.434min。

[2167] LCMS方法

[2168] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2169] 步骤3.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2170] 

[2171] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(35mg,71.29μmol,1当量,HCl)于甲苯(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(27.64mg,213.87μmol,37.25uL,3当量)和双环[1.1.1]戊-1-胺(10.23mg,85.55μmol,2.40μL,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼溶解于DCM(2mL)中且添加HCl(43.32mg,427.74μmol,42.47μL,36%纯度,6当量)。将混合物浓缩并且冻干,得到所需化合物((16.5mg,31.25μmol,43.83%产率,100%纯度,HCl)。

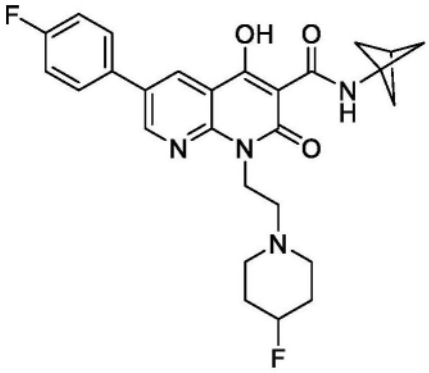
[2172] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=2.24(s,6H)2.55(s,1H)2.86-2.95(m,3H)3.43-3.61(m,4H)3.91-4.10(m,4H)4.34(br d,J=19.76Hz,2H)4.98(br t,J=6.25Hz,2H)7.20-7.24(m,

2H)7.59-7.65(m,2H)8.64(d,J＝2.38Hz,1H)8.84(d,J＝2.38Hz,1H)10.15(s,1H)13.93-14.02(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 492.2(M+H)$^+$,Rt:2.423min。

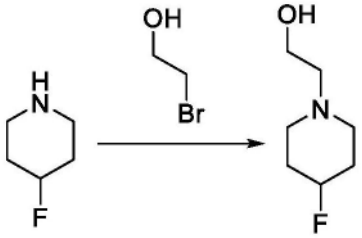
[2173] LCMS方法

[2174] 梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B,在95％ B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2175] 实例133-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物133)的合成

[2176] 

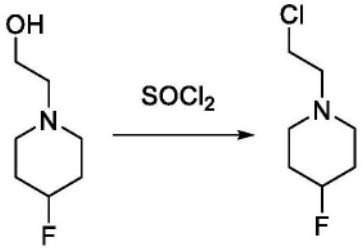
[2177] 步骤1.2-(4-氟哌啶-1-基)乙-1-醇的制备

[2178] 

[2179] 向4-氟哌啶(1g,9.70mmol,1当量)于ACN(10mL)中的溶液中添加2-溴乙醇(2.42g,19.39mmol,1.38mL,2当量)和$K_2CO_3$(6.70g,48.48mmol,5当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。将混合物倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,有机层用盐水(30mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥且浓缩,得到2-(4-氟哌啶-1-基)乙-1-醇(500mg,3.40mmol,35.04％产率)。

[2180] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝1.80-2.02(m,4H),2.39-2.52(m,2H),2.52-2.59(m,2H),2.61-2.70(m,2H),3.61(t,J＝5.44Hz,2H),4.58-4.85(m,1H)。

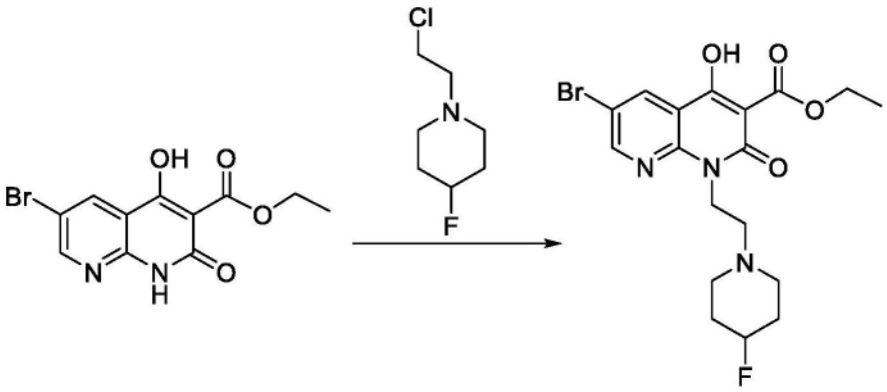
[2181] 步骤2.1-(2-氯乙基)-4-氟哌啶的制备

[2182] 

[2183] 向2-(4-氟哌啶-1-基)乙-1-醇(150mg 1.02mmol,1当量)于DCE(2mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(363.72mg,3.06mmol,221.78μL,3当量)。将混合物在85℃搅拌12小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(10mL)湿磨。过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物

(130mg,784.85μmol,77.02%产率)。

[2184] 步骤3.6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2185] 

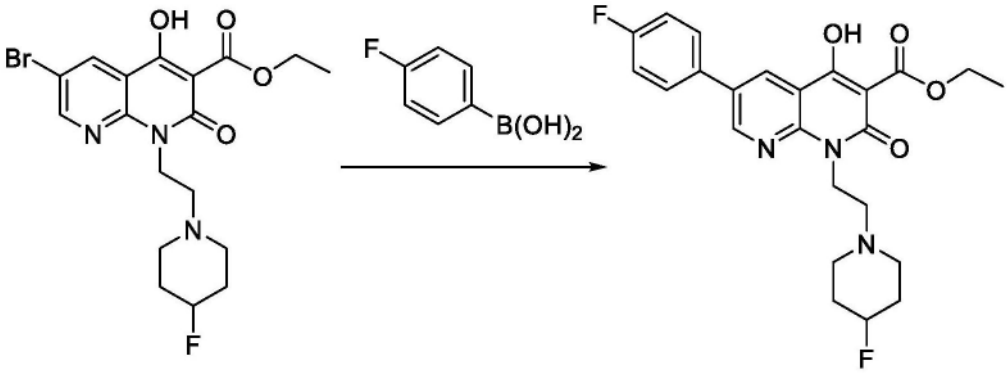
[2186] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(200mg 638.77μmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(1.66g,5.11mmol,8当量)、1-(2-氯乙基)-4-氟-哌啶(322.73mg,1.60mmol,2.5当量,HCl),将混合物在50℃搅拌11小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到粗产物,将其用乙酸乙酯(5mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到所需化合物(120mg,271.32μmol,42.48%产率)。

[2187] 产物的LCMS(ESI+):m/z 442.2,444.2$(M+H)^+$,Rt:0.722min。

[2188] LCMS方法

[2189] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2190] 步骤4.6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

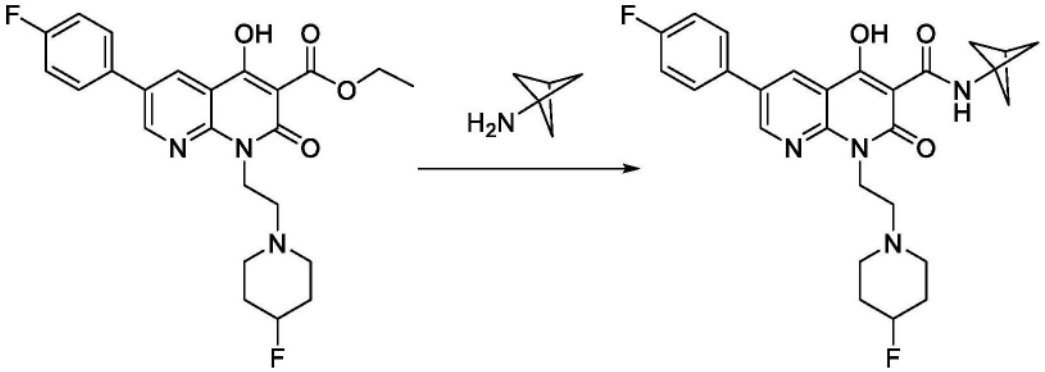
[2191] 

[2192] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(120mg,271.32μmol,1当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(45.56mg,325.59μmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(112.50mg,813.97μmol,3当量)和Pd(dppf)$Cl_2$(19.85mg,27.13μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。过滤混合物,通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:10%-40%,8分钟)纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需化合物(80mg,174.88μmol,64.45%

产率)。

[2193] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝1.50(t,J＝7.07Hz,3H),2.13-2.24(m,2H),2.54-2.87(m,2H),3.04-3.28(m,2H),3.40(br d,J＝1.25Hz,2H),3.73(br d,J＝10.01Hz,2H),4.55(q,J＝7.09Hz,2H),4.87-5.11(m,3H),7.20-7.24(m,2H),7.59(dd,J＝8.63,5.13Hz,2H),8.59(d,J＝2.13Hz,1H),8.89(d,J＝2.13Hz,1H),12.44-12.75(m,1H),14.45(s,1H)。

[2194] 步骤5.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2195] 

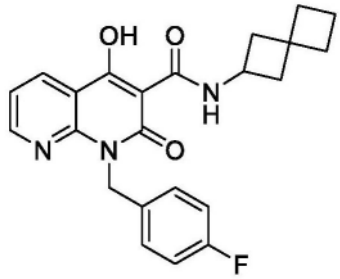
[2196] 向6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(40mg,80.98μmol,1当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(41.87mg,323.93μmol,56.42μL,4当量)和螺[2.3]己-5-胺(12.99mg,97.18μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在120℃搅拌5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其用甲醇(2mL)湿磨。接着过滤混合物,将滤饼干燥,得到产物,将产物溶解于MeOH(0.5mL)中,接着添加HCl(9.02mg,89.08μmol,8.85uL,36％纯度,1.1当量),将混合物吹干且冻干,得到所需化合物(20.2mg,38.81μmol,47.92％产率,97.7％纯度,HCl)。

[2197] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝0.45-0.52(m,2H),0.53-0.61(m,2H),2.15-2.26(m,2H),2.37-2.53(m,4H),2.61-2.90(m,2H),3.14-3.32(m,2H),3.39(br s,2H),3.60-3.77(m,2H),4.63-4.78(m,1H),4.92-5.14(m,3H),7.20-7.24(m,2H),7.62(dd,J＝8.63,5.25Hz,2H),8.62(d,J＝2.13Hz,1H),8.89(d,J＝2.25Hz,1H),10.22(br d,J＝7.25Hz,1H),12.82-13.26(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 509.1$(M+H)^+$,Rt:2.530min。

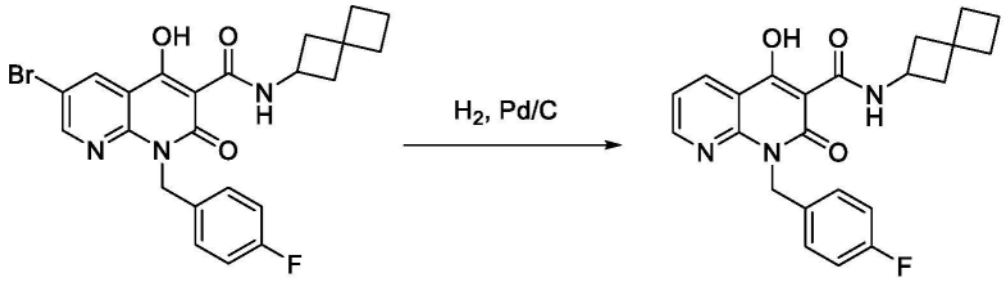
[2198] LCMS方法

[2199] 梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B,在95％ B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2200] 实例134-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物134)的合成

[2201] 

[2202] 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2203] 

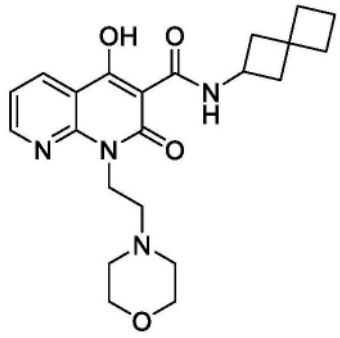
[2204] 向Pd/C(0.01mg,19.13μmol,10%纯度,1当量)于THF(1mL)中的混合物中添加6-溴-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-2-氧代-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(10mg,19.13μmol,1当量,HCl)。将混合物在0℃于$H_2$(15psi)下搅拌1小时。过滤反应物,通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,得到所需化合物(1mg,2.45μmol,12.83%产率,100%纯度)。

[2205] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=1.80-1.91(m,2H),1.94-2.13(m,6H),2.44-2.55(m,2H),4.38(sxt,J=8.00Hz,1H),5.68(s,2H),6.91-7.02(m,2H),7.25(d,J=4.77Hz,1H),7.42(dd,J=8.50,5.56Hz,2H),8.48(dd,J=7.82,1.83Hz,1H),8.70(dd,J=4.71,1.90Hz,1H),10.25(br d,J=7.46Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 408.1$(M+H)^+$,Rt:3.530min。

[2206] LCMS方法

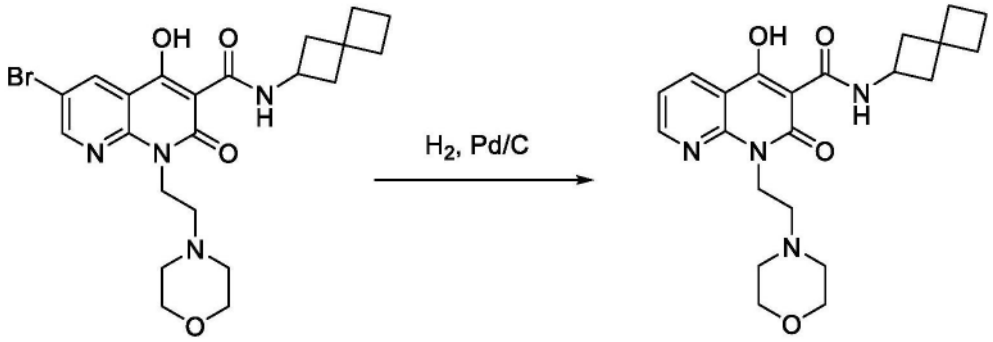
[2207] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2208] 实例135-4-羟基-2-氧代-1-(2-吗啉基乙基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物135)的合成

[2209] 

[2210] 4-羟基-2-氧代-1-(2-吗啉基乙基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-

3-甲酰胺的制备

[2211] 

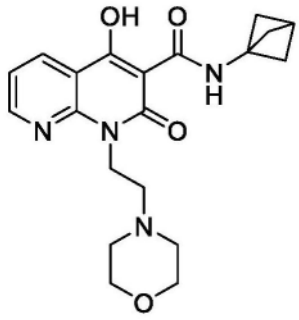

[2212] 向Pd/C(0.01mg,7.58μmol,10％纯度,1当量)于THF(1mL)中的混合物中添加6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(2-吗啉基乙基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(4mg,7.58μmol,1当量,HCl)和TEA(76.68μg,7.58e-1μmol,1.05e-1μL,0.1当量)。将混合物在0℃于$H_2$(15psi)下搅拌1小时。过滤反应物,通过制备型HPLC(中性条件)纯化滤液,得到所需化合物(1mg,2.29μmol,30.20％产率,94.4％纯度)。

[2213] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝1.82-1.90(m,2H),1.96-2.11(m,6H),2.37-2.85(m,8H),3.70(br s,4H),4.33-4.47(m,1H),4.54-4.79(m,2H),7.22-7.26(m,1H),8.46(dd,J＝7.82,1.69Hz,1H),8.69(dd,J＝4.63,1.88Hz,1H),10.20-10.37(m,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 413.2$(M+H)^+$,Rt:3.580min。

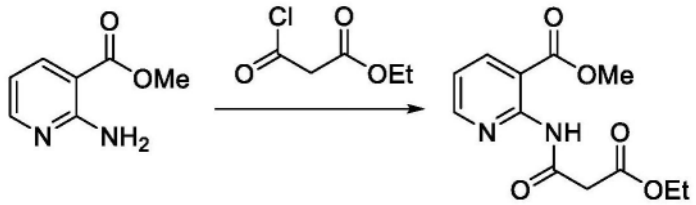
[2214] LCMS方法

[2215] 梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B,在95％ B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2216] 实例136-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物136)的合成

[2217] 


[2218] 步骤1.2-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

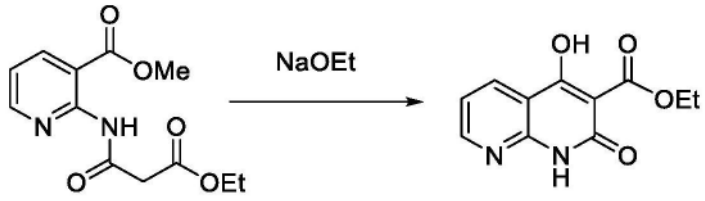
[2219] 


[2220] 在0℃下向2-氨基吡啶-3-甲酸甲酯(2g,13.14mmol,1当量)于THF(80mL)中的溶液中添加Py(1.56g,19.72mmol,1.59mL,1.5当量)和3-氯-3-氧代-丙酸乙酯(2.37g,

15.77mmol,1.98mL,1.2当量)。将混合物在20℃搅拌1小时。在25℃下通过添加水80mL淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯80mL(80mL*3)萃取。合并的有机层用盐水50mL(50mL*2)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到2-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(4.1g,9.69mmol,73.69%产率,62.9%纯度)。

[2221] 产物的LCMS(ESI+):m/z 267.0$[M+H]^+$,Rt:0.690min。

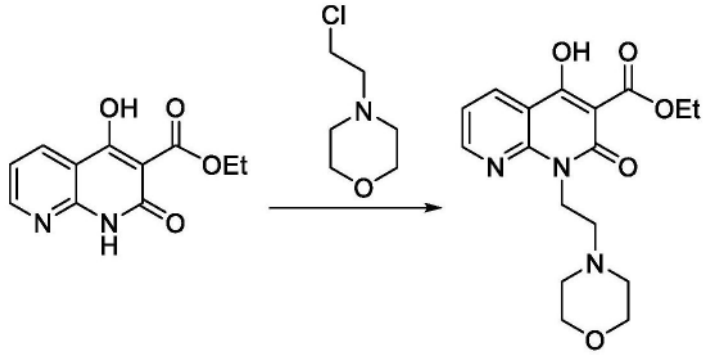
[2222] 步骤2.4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2223] 


[2224] 向2-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(4.1g,9.69mmol,62.9%纯度,1当量)于EtOH(100mL)中的溶液中添加NaOEt(2.64g,38.74mmol,4当量)。将混合物在90℃搅拌1小时。通过逐滴添加1M HCl将混合物酸化至PH=4,所得(沉淀)固体通过过滤来收集,得到4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(2.2g,9.39mmol,96.98%产率)。

[2225] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=13.36-12.82(m,1H),11.93(br s,1H),8.61(br d,J=3.3Hz,1H),8.32(br d,J=7.0Hz,1H),7.28(dd,J=4.7,7.8Hz,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),1.30(t,J=7.0Hz,3H)。

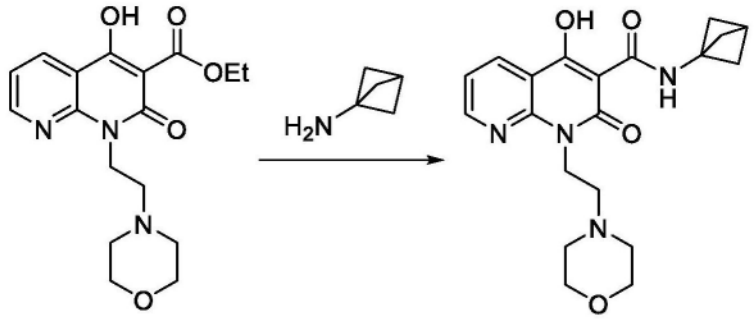
[2226] 步骤3.4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2227] 


[2228] 在20℃下历经1小时向4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(500mg,2.13mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(5.56g,17.08mmol,8当量),接着添加4-(2-氯乙基)吗啉(638.83mg,4.27mmol,2当量)。将混合物加热到140℃并且搅拌16小时。过滤并在减压下浓缩反应混合物,得到残余物。在20℃下将残余物用石油醚:乙酸乙酯(10ml/10ml)湿磨0.5小时。所得(沉淀)固体通过过滤来收集,得到4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(650mg,1.87mmol,87.65%产率)。

[2229] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.36(dd,J=1.8,4.6Hz,1H),8.16(dd,J=1.7,7.5Hz,1H),6.99(dd,J=4.7,7.5Hz,1H),4.38-4.26(m,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.56(br t,J=4.5Hz,4H),3.33(br s,2H),2.45(br d,J=5.3Hz,4H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。

[2230] 步骤4.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2231] 

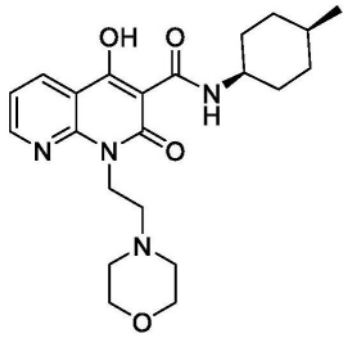
[2232] 向双环[1.1.1]戊-1-胺(62.33mg,521.15μmol,1.2当量,HCl)和4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(150.86mg,434.29μmol,1当量)于甲苯(4mL)中的溶液中添加DIEA(140.32mg,1.09mmol,189.11μL,2.5当量)。将混合物加热到120℃并且搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:17%-37%,9分钟)纯化且冻干,得到N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(45mg,113.57μmol,26.15%产率,97.02%纯度)。

[2233] $^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.74(dd,J=1.8,4.6Hz,1H),8.50(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.37(dd,J=4.7,7.9Hz,1H),4.71(t,J=6.8Hz,2H),3.74-3.65(m,4H),2.86(t,J=6.8Hz,2H),2.77(br s,4H),2.51(s,1H),2.21(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 385.1[M+H]$^{+}$,Rt:0.798min。

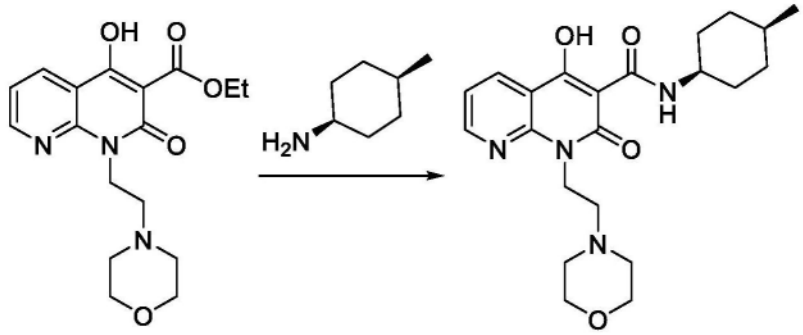
[2234] LCMS方法

[2235] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2236] 实例137-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物137)的合成

[2237] 

[2238] 4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2239] 

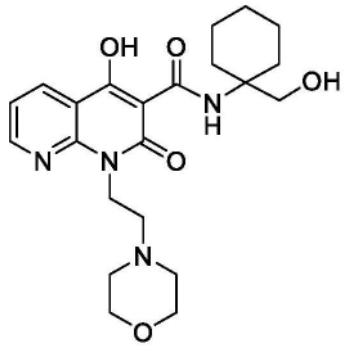
[2240] 在20℃下于$N_2$下向4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(80mg,230.31μmol,1当量)于甲苯(2mL)中的混合物中一次性添加DIPEA(74.42mg,575.78μmol,100.29μL,2.5当量)和4-甲基环己胺(34.47mg,230.31μmol,1当量,HCl)。将混合物加热至120℃并且搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到残余物。残余物通过制备型HPLC(FA条件,柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟)来纯化且冻干,得到所需产物4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(28mg,67.55μmol,29.33%产率)。

[2241] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.56(br d,J=6.3Hz,1H),8.82(dd,J=1.5,4.5Hz,1H),8.46(br d,J=6.8Hz,1H),7.44-7.42(m,1H),4.56(br t,J=6.9Hz,2H),4.21-3.99(m,1H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),2.58(br t,J=6.9Hz,2H),2.48(br s,4H),1.81-1.71(m,2H),1.68-1.58(m,4H),1.57-1.48(m,1H),1.24-1.10(m,2H),0.94(d,J=6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z415.2$[M+H]^+$,Rt:0.777min。

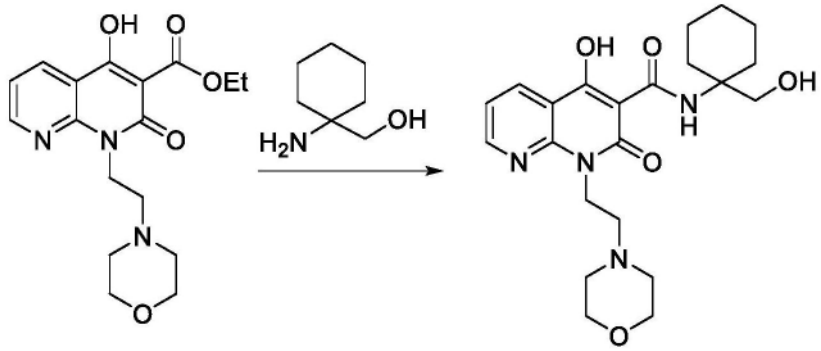
[2242] LCMS方法

[2243] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2244] 实例138-4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物138)的合成

[2245] 

[2246] 4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2247] 

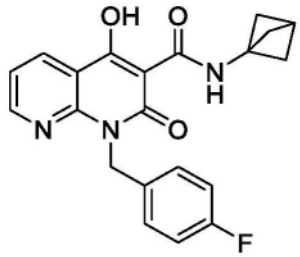
[2248] 在20℃下向4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(80mg,230.31μmol,1当量)于甲苯(2mL)中的混合物中一次性添加(1-氨基环己基)甲醇氢氯化物(30.52mg,184.24μmol,0.8当量)和DIPEA(89.30mg,690.92μmol,120.35μL,3当量)。将混合物加热到120℃并且在120℃搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(FA条件,柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:9%-39%,10分钟)来纯化残余物,化合物4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(40mg,92.92μmol,40.34%产率)。

[2249] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=10.30(br d,J=1.0Hz,1H),8.80(br s,1H),8.45(br d,J=7.9Hz,1H),8.14(s,0.74H,HCOOH),7.44-7.41(m,1H),4.99-4.68(m,1H),4.54(br t,J=6.4Hz,2H),3.63(s,2H),3.54-3.50(m,4H),2.56(br t,J=6.9Hz,2H),2.48(br s,4H),2.13(br d,J=6.0Hz,2H),1.57(br d,J=4.0Hz,3H),1.44-1.42(m,4H),1.27(br d,J=2.1Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 431.1$[M+H]^+$,Rt:0.720min。

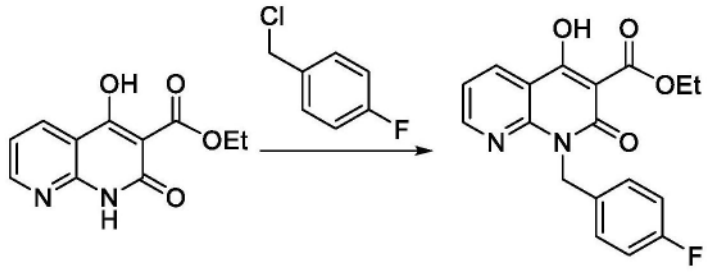
[2250] LCMS方法

[2251] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2252] 实例139-N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物139)的合成

[2253] 

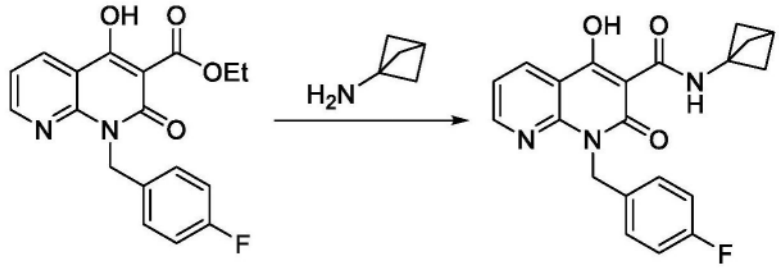
[2254] 步骤1.1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯的制备

[2255] 

[2256] 在20℃下历经1小时向4-羟基-2-氧代-1H-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(500mg,2.13mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加$Cs_2CO_3$(5.56g,17.08mmol,8当量),将(溴甲基)-4-氟-苯(807.08mg,4.27mmol,527.50μL,2当量)添加至混合物中。将混合物在90℃搅拌16小时。接着添加$Cs_2CO_3$(1.39g,4.27mmol,2当量)和1-(溴甲基)-4-氟-苯(403.54mg,2.13mmol,263.06μL,1当量),将混合物在90℃再搅拌16小时。过滤并在减压下浓缩反应混合物,得到残余物。在20℃下将粗产物用石油醚:乙酸乙酯(10ml/10ml)湿磨0.5小时。滤饼通过反相HPLC(0.05%FA条件;水/ACN=45%/55%)纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(170mg,496.61μmol,23.26%产率)。

[2257] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.70(dd,J=1.6,4.6Hz,1H),8.43(dd,J=1.7,7.9Hz,1H),7.38-7.35(m,1H),7.34-7.29(m,2H),7.09(t,J=8.8Hz,2H),5.51(s,2H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),1.29(t,J=7.1Hz,3H)。

[2258] 步骤2.4-羟基-N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2259] 

[2260] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(60mg,175.27μmol,1当量)和双环[1.1.1]戊-1-胺(25.15mg,210.33μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(3mL)中的溶液中添加DIEA(56.63mg,438.19μmol,76.32μL,2.5当量),将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18150*25mm*10um;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:78%-100%,10分钟)纯化且冻干,得到N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(28mg,73.80μmol,42.11%产率,100%纯度)。

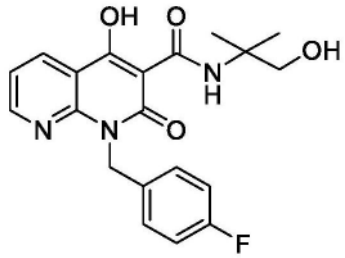
[2261] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.51(br s,1H),8.80(dd,J=1.8,4.6Hz,1H),8.49(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.45(dd,J=4.7,7.9Hz,1H),7.35-7.26(m,2H),7.14-7.02(m,2H),5.58(s,2H),2.53(br s,1H),2.15(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 380.0$[M+H]^+$,Rt:1.134min。

[2262] LCMS方法

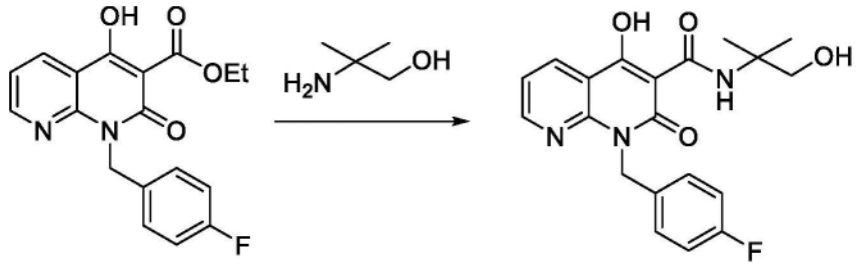
[2263] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,

移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2264] 实例140-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物140)的合成

[2265] 

[2266] 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2267] 

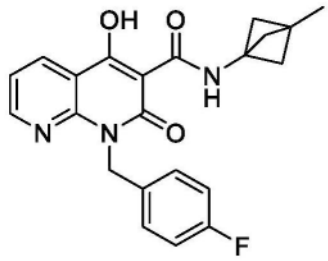
[2268] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(40mg,116.85μmol,1当量)和2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(17.61mg,197.56μmol,18.85μL,1.69当量)于甲苯(2mL)中的溶液中添加DIEA(37.75mg,292.12μmol,50.88μL,2.5当量),将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:57%-77%,10分钟)纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(29mg,72.65μmol,62.17%产率,96.54%纯度)。

[2269] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=10.36(s,1H),8.77(dd,J=1.7,4.5Hz,1H),8.48(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.44(dd,J=4.6,7.9Hz,1H),7.29(br dd,J=5.7,8.4Hz,2H),7.15-7.04(m,2H),5.59(s,2H),5.16(t,J=5.3Hz,1H),3.47(d,J=5.4Hz,2H),1.36(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 386.0$[M+H]^+$,Rt:0.989min。

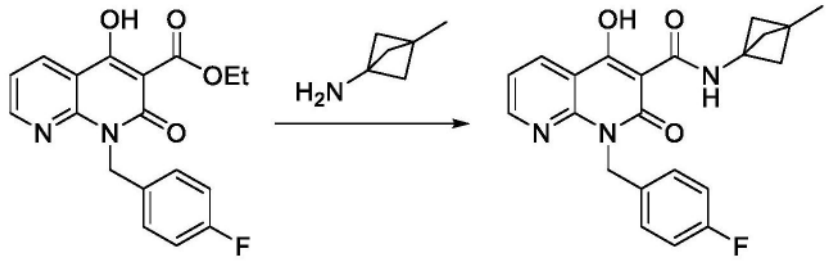
[2270] LCMS方法

[2271] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2272] 实例141-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物141)的合成

[2273] 

[2274] 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2275] 

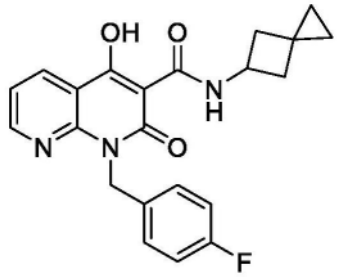
[2276] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,146.06μmol,1当量)和3-甲基双环[1.1.1]戊-1-胺(23.42mg,175.27μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(2mL)中的溶液中添加DIEA(47.19mg,365.15μmol,63.60μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:85%-100%,10分钟)纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊烷基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(28mg,69.26μmol,47.42%产率,97.31%纯度)。

[2277] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.48(br s,1H),8.78(br d,J=3.0Hz,1H),8.48(dd,J=1.6,7.9Hz,1H),7.44(dd,J=4.7,7.8Hz,1H),7.31(dd,J=5.6,8.6Hz,2H),7.08(t,J=8.9Hz,2H),5.58(s,2H),2.02(s,6H),1.24(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 386.0[M+H]$^{+}$,Rt:0.989min。

[2278] LCMS方法

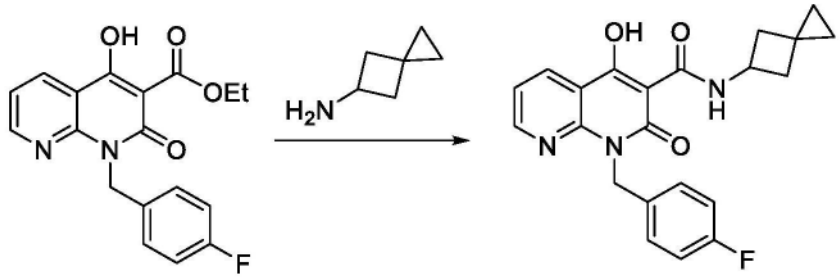
[2279] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2280] 实例142-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-N-螺[2.3]己-5-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物142)的合成

[2281] 

[2282] 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-N-螺[2.3]己-5-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺的

制备

[2283] 

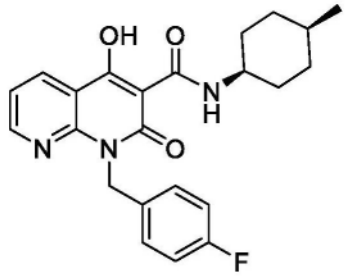
[2284] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,146.06μmol,1当量)和螺[2.3]己-5-胺(23.42mg,175.27μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(2mL)中的溶液中添加DIEA(47.19mg,365.15μmol,63.60μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。将DMF 2ml添加至残余物中且通过过滤收集沉,将所得(沉淀)固体在20℃下用EtOH湿磨30分钟且通过过滤收集1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-N-螺[2.3]己-5-基-1,8-萘啶-3-甲酰胺(23mg,58.46μmol,40.03%产率,100%纯度)。

[2285] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=10.42(br dd,J=1.7,3.9Hz,1H),8.79(dd,J=1.8,4.6Hz,1H),8.49(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),7.45(dd,J=4.6,7.9Hz,1H),7.32(dd,J=5.6,8.6Hz,2H),7.10(t,J=8.8Hz,2H),5.61(s,2H),4.64-4.48(m,1H),2.43-2.27(m,4H),0.54-0.48(m,2H),0.47-0.40(m,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 394.0$[M+H]^+$,Rt:1.146min。

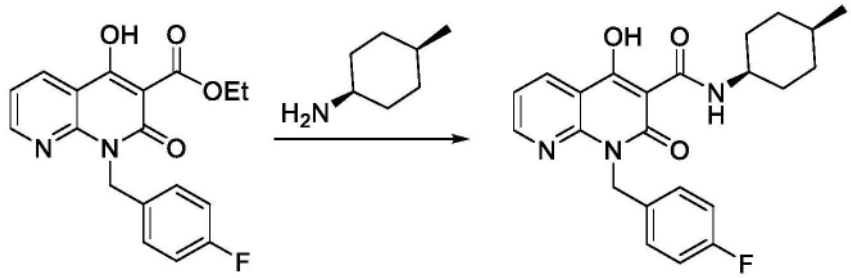
[2286] LCMS方法

[2287] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2288] 实例143-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1s,4s)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物143)的合成

[2289] 

[2290] 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2291] 

[2292] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,146.06μmol 1当量)和4-甲基环己胺(21.86mg,146.06μmol,1当量,HCl)于甲苯(2mL)中的悬浮液中添加DIEA(47.19mg,365.15μmol,63.60μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:70%-100%,10分钟)来纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(24mg,55.62μmol,38.08%产率,94.89%纯度)。

[2293] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.45(br d,J=6.4Hz,1H),8.78(dd,J=1.6,4.6Hz,1H),8.49(dd,J=1.6,7.9Hz,1H),7.44(dd,J=4.6,7.9Hz,1H),7.30(dd,J=5.7,8.4Hz,2H),7.10(t,J=8.9Hz,2H),5.61(s,2H),4.18-4.05(m,1H),1.82-1.69(m,2H),1.68-1.45(m,5H),1.22-1.08(m,2H),0.92(d,J=6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 410.1[M+H]$^+$,Rt:1.201min。

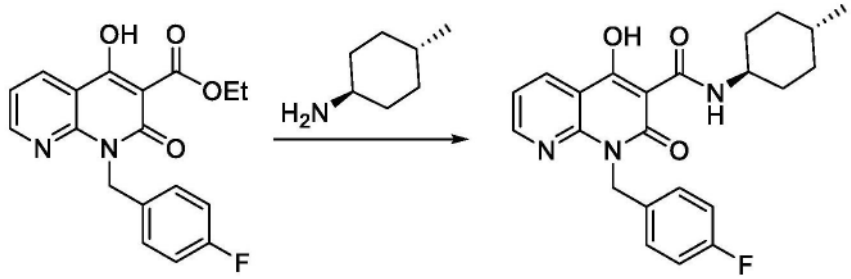
[2294] LCMS方法

[2295] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2296] 实例144-1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1r,4r)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物144)的合成

[2297] 

[2298] 1-(4-氟苯甲基)-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2299] 

[2300] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(45mg,131.46μmol,1当量)和4-甲基环己胺;盐酸盐(19.67mg,131.46μmol 1当量)于甲苯(3mL)中的溶液中添加DIEA(42.47mg,328.64μmol,57.24μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:85%-100%,10分钟)纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺

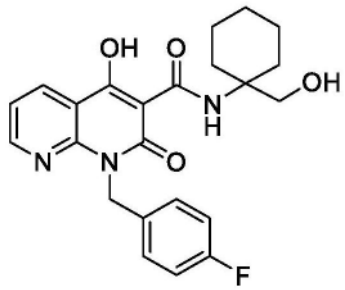
(25mg,61.06μmol,46.45%产率,100%纯度)。

[2301] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.07(br d,J=6.6Hz,1H),8.78(dd,J=1.8,4.7Hz,1H),8.48(dd,J=1.9,7.9Hz,1H),7.44(dd,J=4.6,7.9Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.09(br dd,J=4.6,9.0Hz,2H),5.59(s,2H),3.82-3.68(m,1H),1.99-1.87(m,2H),1.70(br d,J=11.1Hz,2H),1.45-1.27(m,3H),1.11-0.96(m,2H),0.88(d,J=6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 410.1[M+H]$^+$,Rt:1.217min。

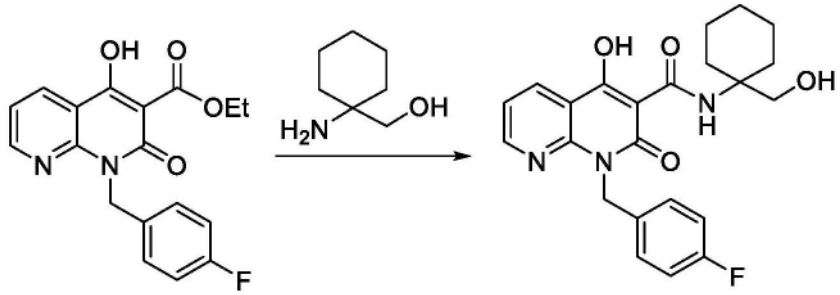
[2302] LCMS方法

[2303] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2304] 实例145-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物145)的合成

[2305] 

[2306] 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺的制备

[2307] 

[2308] 向1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(40mg,116.85μmol,1当量)和(1-氨基环己基)甲醇(21.29mg,128.53μmol,1.1当量,HCl)于甲苯(1.5mL)中的溶液中添加DIEA(37.75mg,292.12μmol,50.88μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌1.5小时。直接浓缩反应混合物。残余物首先通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:68%-88%,10分钟)纯化且冻干。接着,残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:74%-94%,8分钟)二次纯化且冻干,得到1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-N-[1-(羟基甲基)环己基]-2-氧代-1,8-萘啶-3-甲酰胺(8.6mg,20.11μmol,17.21%产率,99.48%纯度)。

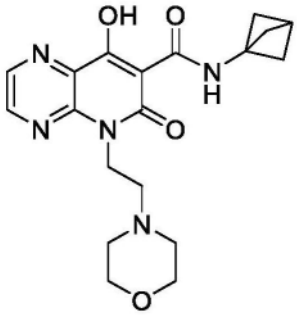
[2309] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.43-10.13(m,1H),8.85-8.65(m,1H),8.47(br d,J=5.7Hz,1H),7.46-7.37(m,1H),7.29(br d,J=4.9Hz,2H),7.09(br s,2H),5.59(br s,

2H),4.99-4.65(m,1H),3.61(s,2H),2.10(br s,2H),1.53(br s,3H),1.41(br s,6H),1.23(br s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 426.0[M+H]$^+$,Rt:1.066min。

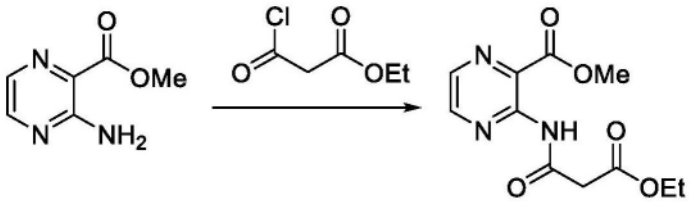
[2310] LCMS方法

[2311] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2312] 实例146-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺(化合物146)的合成

[2313] 

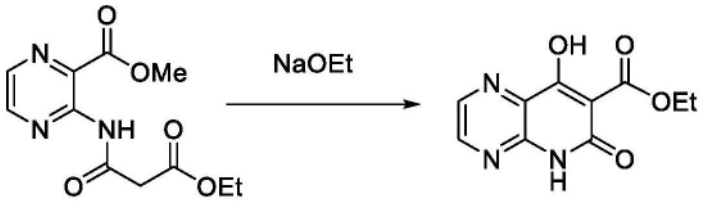
[2314] 步骤1.3-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]哌嗪-2-甲酸甲酯的制备

[2315] 

[2316] 在0℃下在$N_2$下向3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯(2g,13.06mmol,1当量)于DCM(30mL)中的混合物中逐滴添加含3-氯-3-氧代丙酸乙酯(7.68g,50.94mmol,6.39mL,3.9当量)的DCM(5mL)。将混合物在0℃搅拌5分钟,接着逐滴添加DIEA(5.07g,39.18mmol,6.81mL,3.0当量),添加之后,将混合物升温到20℃并且搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到残余物。粗产物3-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]哌嗪-2-甲酸甲酯(5g,粗物质)不经进一步纯化即用于下一步骤。

[2317] 产物的LCMS(ESI+):m/z 268.1[M+H]$^+$,Rt:0.701min。

[2318] 步骤2.8-羟基-6-氧代-5H-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯的制备

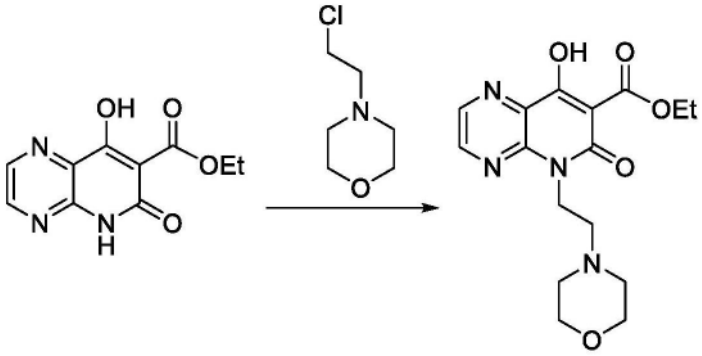
[2319] 

[2320] 在20℃下于$N_2$下向3-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]哌嗪-2-甲酸甲酯(3.49g,13.07mmol,1当量)于EtOH(35mL)中的混合物中一次性添加EtONa(3.56g,52.28mmol,4当量)。将混合物加热到80℃保持2小时。将反应混合物冷却至20℃,接着添加水5mL以溶解固体,且反应混合物得到澄清溶液,接着添加1M HCl溶液约10mL,接着出现固体。将沉淀的固体在20℃搅拌0.5小时,接着过滤且用20mL洗涤,将滤饼在减压下干燥以获

得所需产物。获得呈棕色固体状的化合物8-羟基-6-氧代-5H-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(2.5g,10.63mmol,81.33%产率)。

[2321] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=12.31(br s,2H),8.68(br s,1H),8.57(br s,1H),4.27(q,J=6.9Hz,2H),1.28(br t,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 236.1[M+H]$^+$,Rt:0.426min。

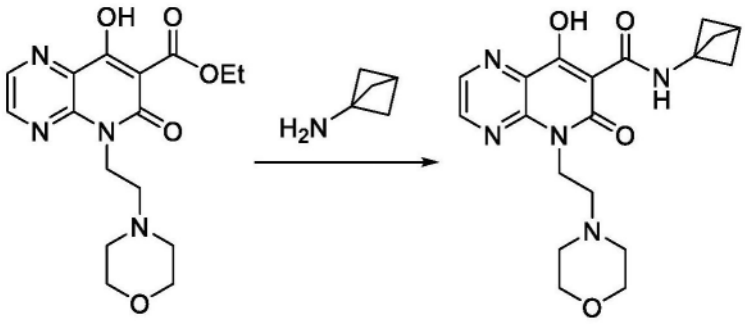
[2322] 步骤3.8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯的制备

[2323] 

[2324] 在20℃下在$N_2$下向8-羟基-6-氧代-5H-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(200mg,850.36μmol,1当量)于DMF(4mL)中的混合物中一次性添加$Cs_2CO_3$(2.22g,6.80mmol,8当量)。将混合物在20℃搅拌30分钟,接着添加4-(2-氯乙基)吗啉(127.23mg,850.36μmol,1当量),将混合物加热到140℃持续12小时。将反应混合物冷却至20℃,接着过滤且用DMF5mL洗涤,接着浓缩以获得残余物。将5ml EA添加至残余物中,且随后在20℃搅拌30分钟,形成固体,接着通过减压去除EA以所需产物。获得化合物8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(130mg,373.18μmol,43.89%产率)。

[2325] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.62-8.55(m,1H),8.45(br s,1H),4.37(br t,J=6.9Hz,2H)4.16(q,J=7.2Hz,2H),3.67-3.47(m,4H),2.65-2.53(m,6H),1.24(br t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 349.1[M+H]$^+$,Rt:0.633min。

[2326] 步骤4.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺的制备

[2327] 

[2328] 在20℃下在$N_2$下向8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(130mg,373.18μmol,1当量)于(3mL)中的混合物中一次性添加双环[1.1.1]戊-1-胺(31.02mg,373.18μmol,1当量)和DIEA(120.58mg,932.96μmol,162.51μL,2.5当量)。接着将混合物加热至120℃并且搅拌3小时。浓缩反应混合物,得到残余物。残余物通过制备型HPLC(FA条件,柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];

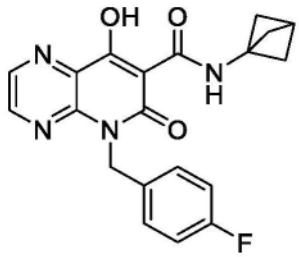
B%:4%-34%,10分钟)来纯化且冻干以获得所需产物。获得化合物N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)-8-羟基-5-(2-吗啉基乙基)-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺(25.4mg,65.90μmol,17.66%产率)。

[2329] 1H NMR(EW28564-42-P1,400MHz,氯仿-d)δ=10.36(br s,1H),8.66(s,2H),4.64(t,J=7.0Hz,2H),3.71(br t,J=4.3Hz,4H),2.74(br t,J=6.9Hz,2H),2.66(br s,4H),2.54(s,1H),2.23(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 386.1[M+H]$^+$,Rt:0.0.667min。

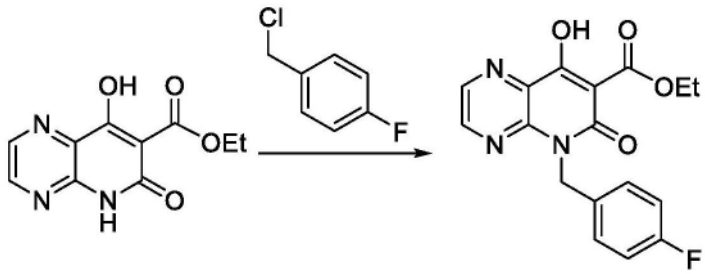
[2330] LCMS方法

[2331] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2332] 实例147-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-氟苯甲基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺(化合物147)的合成

[2333] 

[2334] 步骤1.5-[(4-氟苯基)甲基]-8-羟基-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯的制备

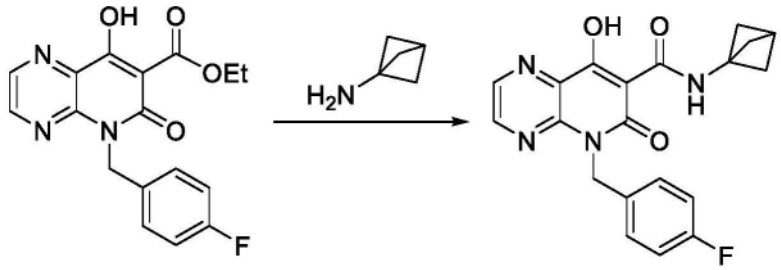
[2335] 

[2336] 在20℃下在$N_2$下向8-羟基-6-氧代-5H-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(500mg,2.13mmol,1当量)于DMF(10mL)中的混合物中一次性添加$Cs_2CO_3$(4.16g,12.76mmol,6当量)。将混合物加热到50℃并且在50℃搅拌15,接着添加1-(氯甲基)-4-氟-苯(368.82mg,2.55mmol,304.81μL,1.2当量),将混合物在50℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至20、,接着过滤反应混合物且用DMF 10mL洗涤,将滤饼溶解于水5mL中,且添加1M HCl溶液10mL以将pH调节至3,出现固体,接着过滤且用水10mL洗涤,将滤饼在减压下干燥以获得所需产物。获得呈灰色固体状的化合物5-[(4-氟苯基)甲基]-8-羟基-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(480mg,1.40mmol,65.77%产率)。

[2337] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=12.74-12.31(m,1H),8.79(d,J=2.3Hz,1H),8.65(d,J=2.3Hz,1H),7.41-7.27(m,2H),7.11(t,J=4.5,9.0Hz,2H),5.47(s,2H),4.35-4.23(m,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 344.1[M+H]$^+$,Rt:0.993min。

[2338] 步骤2.N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-氟苯甲基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡

啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺的制备

[2339] 

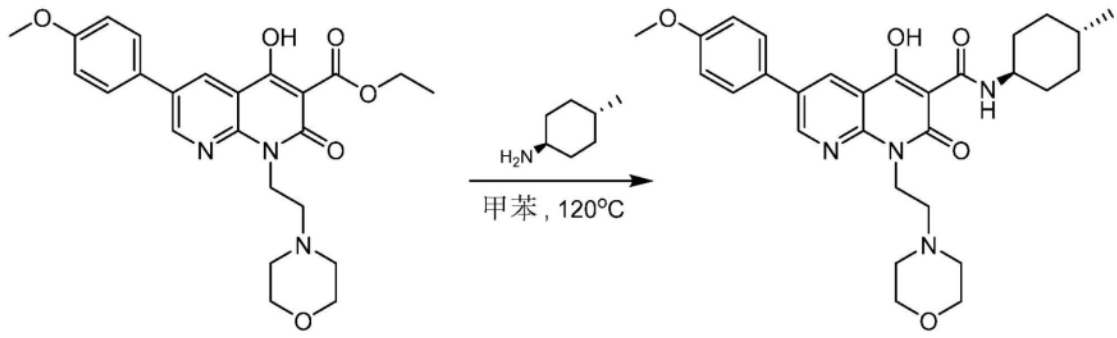
[2340] 向5-[(4-氟苯基)甲基]-8-羟基-6-氧代-吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酸乙酯(200mg,582.57μmol,1当量)和双环\添加[1.1.1]戊-1-胺(83.60mg,699.08μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(5mL)中的溶液中添加DIEA(188.23mg,1.46mmol,253.68μL,2.5当量)。将混合物在120℃搅拌2小时。直接浓缩反应混合物。残余物通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150*50mm*3μm;移动相:[FA条件;水(0.225%FA)-ACN];B%:58%-88%,10分钟)纯化且冻干,得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-氟苯甲基)-8-羟基-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-b]哌嗪-7-甲酰胺(28mg,69.26μmol,47.42%产率,97.31%纯度)。

[2341] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.48(br s,1H),8.78(br d,J=3.0Hz,1H),8.48(dd,J=1.6,7.9Hz,1H),7.44(dd,J=4.7,7.8Hz,1H),7.31(dd,J=5.6,8.6Hz,2H),7.08(t,J=8.9Hz,2H),5.58(s,2H),2.02(s,6H),1.24(s,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 381.0[M+H]$^+$,Rt:1.031min。

[2342] LCMS方法

[2343] 梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)以及正电喷雾电离。

[2344] 实例148-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物148)的合成

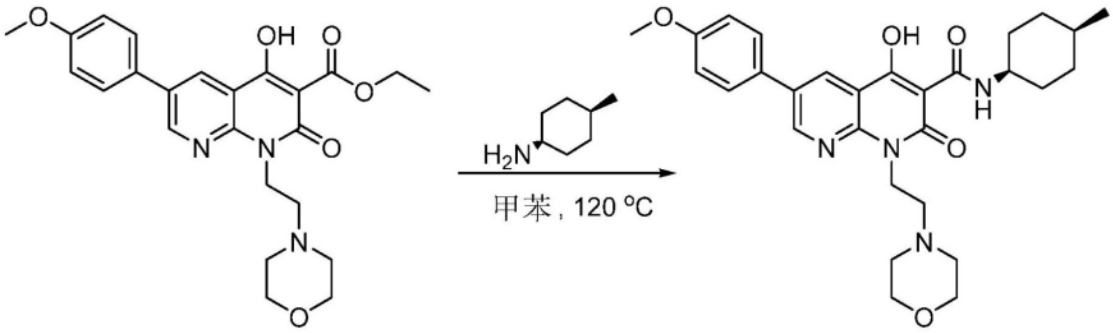
[2345] 


[2346] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,110.26μmol,1当量)、反式-4-甲基环己胺(19.80mg,132.31μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(19.95mg,154.36μmol,26.89uL,1.4当量),将混合物在120℃搅拌2小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨并且过滤,且将滤饼用MeOH(2mL)洗涤并干燥。将固体溶解于DCM(0.5mL)中,接着通过逐滴添加12M盐酸酸化至pH 2。将混合物浓缩且冻干,得到4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(33.0mg,62.94μmol)。

[2347] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝13.74-13.52(m,1H),9.98-9.80(m,1H),8.89(d,J＝2.4Hz,1H),8.61(d,J＝2.4Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.05(d,J＝8.8Hz,2H),5.04(br t,J＝6.9Hz,2H),4.40(br t,J＝12.2Hz,2H),4.09-3.96(m,2H),3.93-3.83(m,4H),3.75-3.64(m,2H),3.46-3.35(m,2H),3.14-3.00(m,2H),2.14-2.04(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.44-1.32(m,3H),1.17-1.06(m,2H),0.94(d,J＝6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 521.2[M+H]$^+$,Rt:2.582min。

[2348] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5％B和0.40-3.00分钟的5-95％ B,在95％ B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037％三氟乙酸的水,移动相B为含0.018％三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2349] 实例149-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物149)的合成

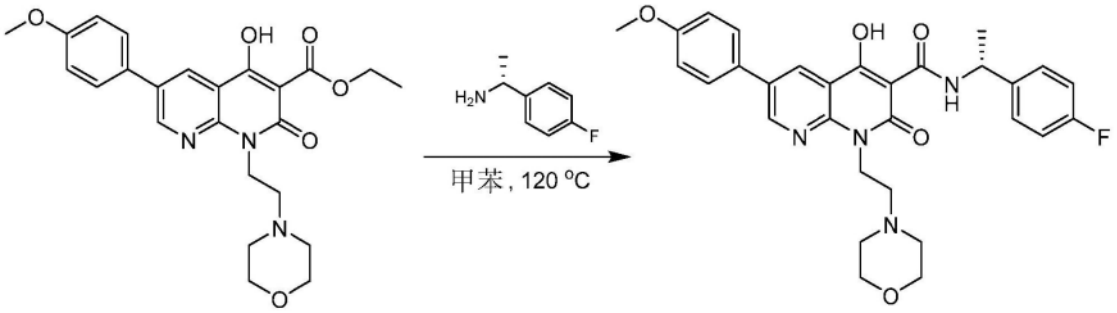
[2350] 


[2351] 向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,220.51μmol,1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(34.20mg,264.62μmol,46.09uL,1.2当量)和4-甲基环己胺(39.60mg,264.62μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在110℃搅拌2小时。浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B％:75％-95％,10分钟)纯化残余物,得到4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(40.2mg,77.22μmol)。

[2352] $^1$H NMR(400MHz,CDCl3)δ＝13.69-13.47(m,1H),10.26(br d,J＝7.7Hz,1H),8.89(s,1H),8.62(s,1H),7.59(d,J＝8.4Hz,2H),7.05(d,J＝8.4Hz,2H),5.06(br s,2H),4.57-4.30(m,2H),4.29-4.19(m,1H),4.03(br d,J＝11.2Hz,2H),3.89(s,3H),3.80-3.53(m,2H),3.42(br s,2H),3.21-2.98(m,2H),1.93-1.80(m,2H),1.76-1.60(m,5H),1.35-1.27(m,2H),1.01(d,J＝6.4Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 521.2[M+H]$^+$,Rt:2.589min。

[2353] LC/MS(梯度是3.4分钟内0-80％ B,0.45分钟内80-100％ B,0.01分钟内100-0％B且接着在0％ B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375％ CF3CO2H的水,移动相B是含0.018％ CF3CO2H的CH3CN。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[2354] 实例150-(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物150)的合成

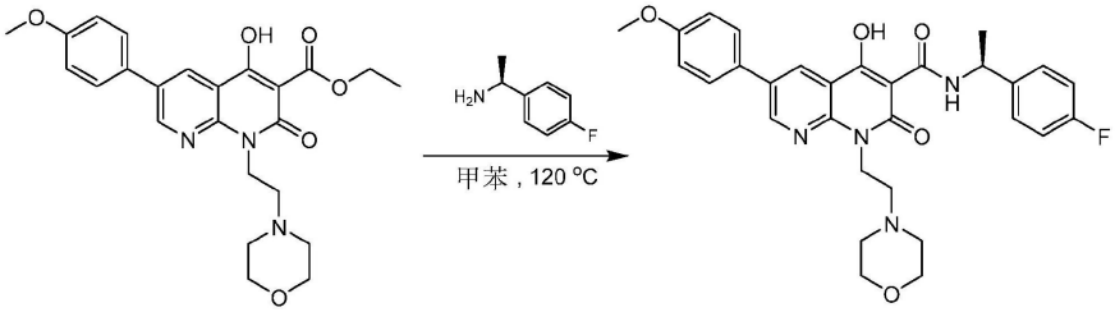
[2355] 


[2356] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,110.26μmol,1当量)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(18.41mg,132.31μmol,1.2当量)于甲苯(5mL)中的溶液中添加DIEA(1.42mg,11.03 1}mmol,1.92μL,0.1当量),将混合物在120℃搅拌2小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨并且干燥。将固体溶解于DCM(0.5mL)中,接着通过逐滴添加12M盐酸酸化至pH 2。将混合物浓缩且冻干,得到(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(34.8mg,63.67μm)。

[2357] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ=13.73-13.53(m,1H),10.37(br d,J=7.8Hz,1H),8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.60(d,J=2.4Hz,1H),7.58(d,J=8.6Hz,2H),7.38(dd,J=5.4,8.5Hz,2H),7.11-7.02(m,4H),5.25(quin,J=7.3Hz,1H),5.05(br t,J=6.9Hz,2H),4.40(br t,J=12.1Hz,2H),4.08-3.98(m,2H),3.89(s,3H),3.77-3.66(m,2H),3.40(br s,2H),3.13-3.00(m,2H),1.63(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 547.2$[M+H]^+$,Rt:2.455min。

[2358] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2359] 实例151-(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物151)的合成

[2360] 

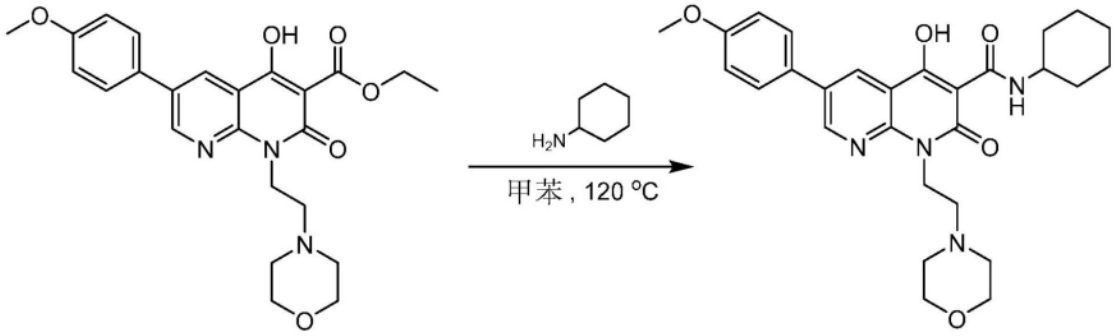

[2361] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,110.26μmol,1当量)、(1S)-1-(4-氟苯基)乙胺(18.41mg,132.31μmol,1.2当量)于甲苯(5mL)中的溶液中添加DIEA(1.42mg,11.03μmol,1.92μL,0.1当量),将混合物在120℃搅拌2小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨,接着过滤并干燥。将固体溶解于DCM(0.5mL)中,接着通过逐滴添加12M盐酸酸化至pH 2。将混合物浓缩且冻干,得到S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧

代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(34.5mg,63.12μmol)。

[2362] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.69-13.51(m,1H),10.37(br d,J=7.5Hz,1H),8.90(d,J=2.1Hz,1H),8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.58(d,J=8.6Hz,2H),7.38(dd,J=5.4,8.5Hz,2H),7.13-7.00(m,4H),5.25(quin,J=7.1Hz,1H),5.05(br t,J=6.8Hz,2H),4.40(br t,J=12.2Hz,2H),4.02(br d,J=11.9Hz,2H),3.89(s,3H),3.72(br d,J=10.8Hz,2H),3.40(br d,J=1.1Hz,2H),3.07(br d,J=10.0Hz,2H),1.63(d,J=7.0Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 547.2$[M+H]^+$,Rt:2.464min。

[2363] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2364] 实例152-N-环己基-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物152)的合成

[2365] 

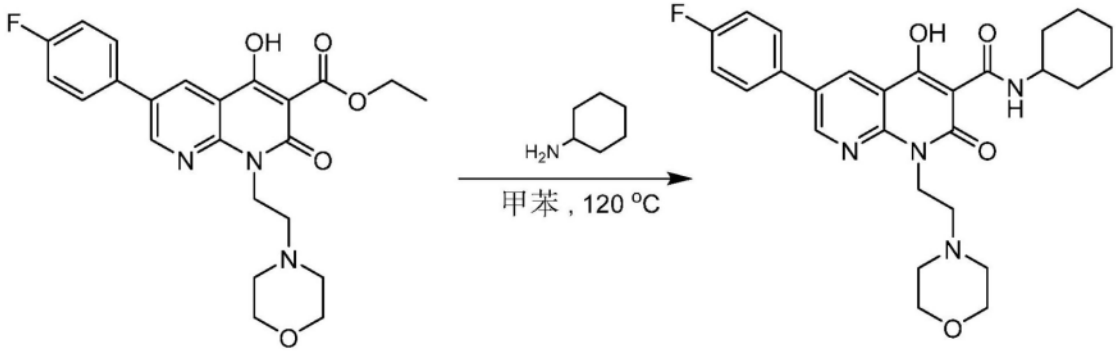

[2366] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,110.26μmol,1当量)、环己胺(12.03mg,121.28μmol,13.88μL,1.1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(1.42mg,11.03μmol,1.92μL,0.1当量),将混合物在120℃搅拌1小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨并且干燥。将固体溶解于DCM(0.5mL)中,接着通过逐滴添加12M盐酸酸化至pH 2。将混合物浓缩且冻干,得到N-环己基-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(30mg,59.22μmol)。

[2367] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.75-13.41(m,1H),10.20-9.72(m,1H),9.02-8.77(m,1H),8.70-8.54(m,1H),7.59(br d,J=8.2Hz,2H),7.11-6.87(m,2H),5.12-4.94(m,2H),4.47-4.35(m,2H),4.13-3.93(m,3H),3.91-3.85(m,3H),3.76-3.65(m,2H),3.44-3.33(m,2H),3.17-3.00(m,2H),2.06-1.96(m,2H),1.85-1.76(m,2H),1.71-1.63(m,1H),1.52-1.38(m,4H),1.36-1.27(m,1H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 507.2$[M+H]^+$,Rt:2.479min。

[2368] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2369] 实例153-N-环己基-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二

氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物153)的合成

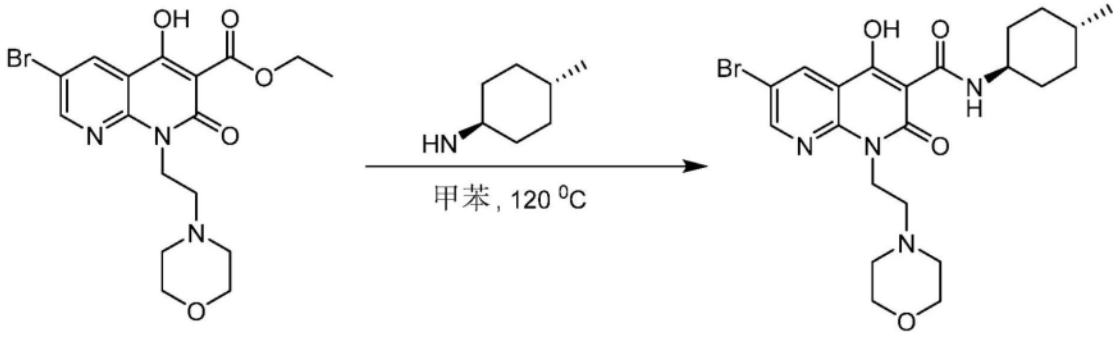
[2370] 


[2371] 在20℃向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(60mg,135.92μmol,1当量)、环己胺(14.83mg,149.51μmol,17.11μL,1.1当量)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(1.76mg,13.59μmol,2.37μL,0.1当量),将混合物在120℃搅拌1小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨并且干燥。将固体溶解于DCM(0.5mL)中,接着通过逐滴添加12M盐酸酸化至pH 2。将混合物浓缩且冻干,得到N-环己基-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(57mg,107.34μmol,HCl)。

[2372] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝13.81-13.21(m,1H),10.16-9.57(m,1H),8.88(d,J＝2.4Hz,1H),8.63(d,J＝2.4Hz,1H),7.74-7.57(m,2H),7.22(t,J＝8.6Hz,2H),5.05(br t,J＝6.8Hz,2H),4.49-4.32(m,2H),4.06-3.88(m,3H),3.80-3.63(m,2H),3.40(br s,2H),3.18-2.94(m,2H),2.02(br d,J＝9.8Hz,2H),1.80(br dd,J＝4.5,9.3Hz,2H),1.70-1.64(m,1H),1.50-1.40(m,4H),1.34-1.26(m,1H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 495.1$[M+H]^+$,Rt:2.513min。

[2373] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2374] 实例154-6-溴-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物154)的合成

[2375] 

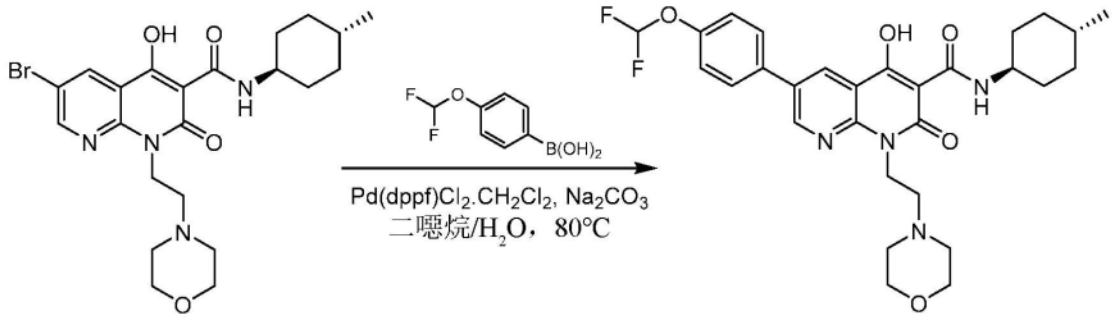

[2376] 向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(300mg,703.79μmol,1当量)于甲苯(3mL)中的溶液中添加DIEA(181.92mg,1.41mmol,245.17μL,2当量)和4-甲基环己胺(126.40mg,844.55μmol,1.2当量,HCl)。将混合物在110

℃搅拌2小时。浓缩混合物，得到6-溴-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(300mg，608.03μmol)，其不经进一步纯化即使用。

[2377] 产物的LCMS(ESI+):m/z 493.2,495.2$[M+H]^+$,Rt:1.656min。

[2378] LC/MS(梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水，移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[2379] 实例155-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物155)的合成

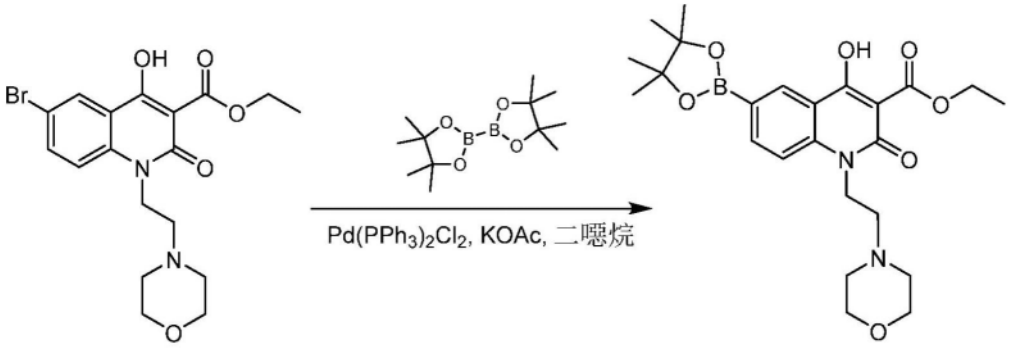
[2380] 


[2381] 在$N_2$下向6-溴-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(100mg，202.68μmol，1当量)、[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(26.66mg，141.87μmol，0.7当量)、$Na_2CO_3$(32.22mg，304.02μmol，1.5当量)于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$(16.55mg，20.27μmol，0.1当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。浓缩混合物，并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μ;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-50%，8分钟)纯化残余物，得到6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1R,4R)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(33.5mg，57.12μmol)。

[2382] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.84-13.11(m,1H),10.00-9.70(m,1H),9.05-8.77(m,1H),8.65(br s,1H),7.76-7.53(m,2H),7.28(br d,J=2.5Hz,2H),6.79-6.38(m,1H),5.22-4.66(m,2H),4.61-4.27(m,2H),4.25-3.64(m,5H),3.61-3.27(m,2H),3.23-2.84(m,2H),2.17-2.00(m,2H),1.81(br d,J=12.8Hz,2H),1.43-1.32(m,3H),1.17-1.07(m,2H),0.94(d,J=6.3Hz,3H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 557.1$[M+H]^+$,Rt:2.668min。

[2383] LC/MS(梯度是3.4分钟内0-80% B,0.45分钟内80-100% B,0.01分钟内100-0% B且接着在0% B下保持0.65分钟(0.6mL/min流速)。移动相A是含0.0375% $CF_3CO_2H$的水，移动相B是含0.018% $CF_3CO_2H$的$CH_3CN$。用于色谱的柱是2.0×50mm phenomenex Luna-C18柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)。

[2384] 实例156-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(化合物156)的合成

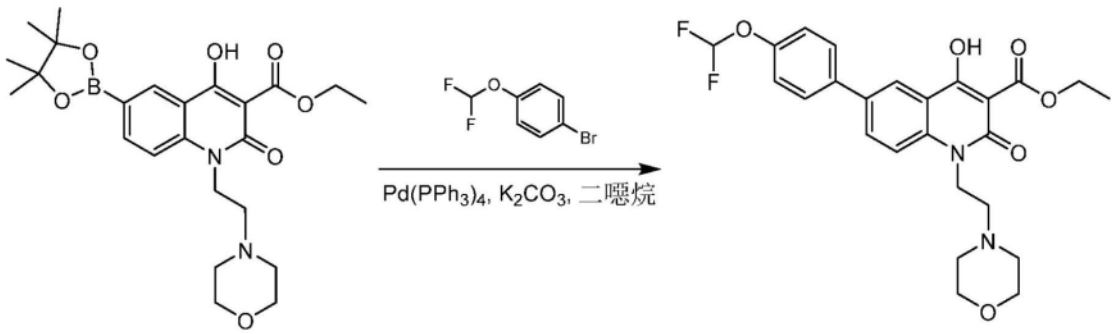
[2385] 


[2386] 在20℃向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(500mg,1.18mmol,1当量)、BPD(2.99g,11.76mmol,10当量)、乙酸钾(346.16mg,3.53mmol,3当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(82.52mg,117.57μmol,0.1当量),将混合物在90℃搅拌2小时。浓缩混合物,且将残余物溶解于DMF中并且过滤,通过制备型HPLC($NH_4HCO_3$条件)纯化滤液,得到4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(350mg,741.00μmol)。

[2387] 产物的LCMS(ESI-):m/z 473.2$[M+H]^+$,Rt:1.411min。

[2388] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95% B(0.01-3.00分钟),且在0.5分钟内保持在95% B下,95-5% B(3.50-3.51分钟),在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min(0.01-4.30分钟)。

[2389] 实例157-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(化合物157)的合成

[2390] 

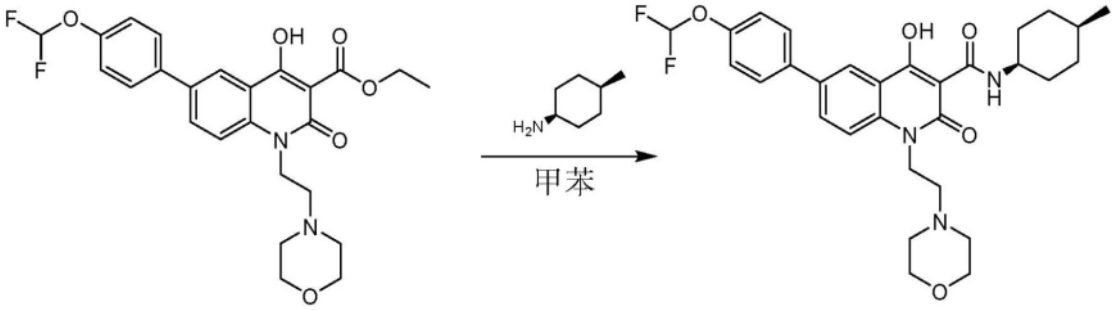

[2391] 在20℃在$N_2$下向4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(300mg,635.14μmol,1当量)、1-溴-4-(二氟甲氧基)苯(141.65mg,635.14μmol,86.90uL,1.0当量)、$K_2CO_3$(175.56mg,1.27mmol,2当量)于二噁烷(4mL)和$H_2O$(1mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(73.39mg,63.51mmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌2小时。浓缩混合物,并且将残余物溶解于DMF中,并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:20%-50%,8分钟)纯化,得到6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(70mg,143.30mmol)。

[2392] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.38(d,J=2.2Hz,1H),7.89(dd,J=2.3,8.9Hz,1H),7.69-7.62(m,2H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=8.7Hz,2H),6.79-6.33(m,1H),4.54

(q,J＝7.2Hz,2H),4.48-4.38(m,2H),3.82-3.68(m,4H),2.72-2.60(m,6H),1.50(t,J＝7.1Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 489.2[M+H]$^+$,Rt:1.569min。

[2393] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5％B和0.40-3.00分钟的5-95％ B,在95％ B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037％三氟乙酸的水,移动相B为含0.018％三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2394] 实例158-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物158)的合成

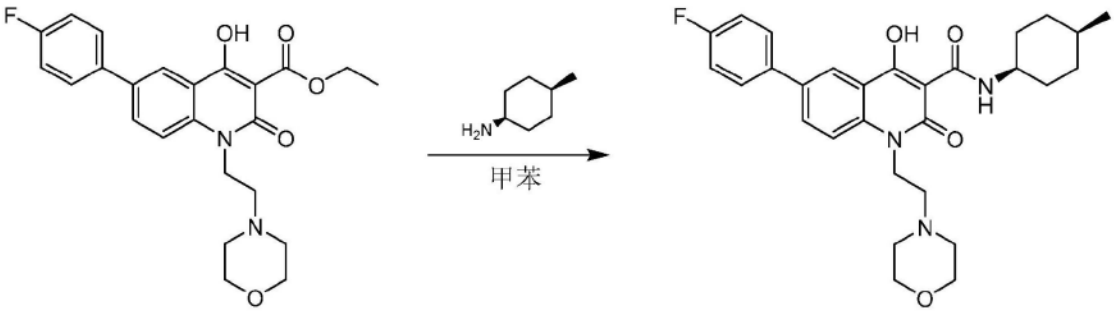
[2395] 


[2396] 在20℃向6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(58mg,118.74μmol,1当量)、顺-4-甲基环己胺(23.10mg,154.36μmol,1.3当量,HCl)于甲苯(2mL)中的溶液中添加DIEA(23.02mg,178.10μmol,31.02μL,1.5当量),将混合物在120℃搅拌1小时。浓缩混合物,且将残余物在MeOH(5mL)中湿磨,过滤混合物,且将滤饼用MeOH洗涤并干燥,得到6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(27mg,47.96μmol)。

[2397] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝14.07-13.68(m,1H),10.25(br d,J＝7.9Hz,1H),8.42(s,1H),8.25(br d,J＝8.8Hz,1H),8.09-8.02(m,1H),7.67(d,J＝8.5Hz,2H),7.24(br d,J＝8.3Hz,2H),6.79-6.24(m,1H),4.98(br d,J＝5.5Hz,2H),4.38-4.21(m,3H),4.08(br d,J＝11.6Hz,2H),3.59(br d,J＝11.3Hz,2H),3.36-3.22(m,2H),3.17-3.03(m,2H),1.84(br dd,J＝4.6,8.8Hz,2H),1.76-1.61(m,5H),1.29(br d,J＝12.3Hz,2H),1.01(d,J＝6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 556.2[M+H]$^+$,Rt:2.653min。

[2398] LC/MS(用于色谱的柱为Chromolith RP-18e 25-2mm。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037％三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018％三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在4.3分钟内5-95％ B,在0.01分钟内5％B,5-95％ B(0.01-3.00分钟),95-95％ B(3.00-3.50分钟),在3.51分钟内5％B,在5％B下保持0.79分钟。流速为0.8mL/min。

[2399] 实例159-6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物159)的合成

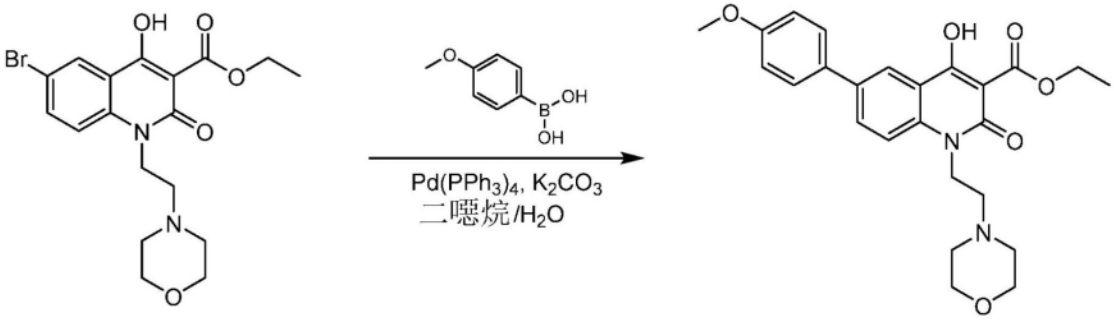
[2400] 


[2401] 在20℃向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(100mg,227.03μmol,1当量)、顺-4-甲基环己胺(40.77mg,272.44μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(41.08mg,317.85μmol,55.36μL,1.4当量),将混合物在120℃搅拌2小时。浓缩混合物且将残余物溶解于DMF中,并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8分钟)纯化,得到6-(4-氟苯基)-4-羟基-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(31.6mg,61.57μmol)。

[2402] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.00-13.56(m,1H),10.38-10.14(m,1H),8.40(d,J=2.0Hz,1H),8.23(br d,J=8.4Hz,1H),8.04(br d,J=7.1Hz,1H),7.63(dd,J=5.3,8.6Hz,2H),7.17(t,J=8.6Hz,2H),4.97(br d,J=5.0Hz,2H),4.41-4.18(m,3H),4.16-4.01(m,2H),3.60(br d,J=11.0Hz,2H),3.26(br s,2H),3.18-3.01(m,2H),1.89-1.79(m,2H),1.76-1.61(m,5H),1.36-1.25(m,2H),1.00(d,J=6.5Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 508.2$[M+H]^+$,Rt:2.613min。

[2403] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2404] 实例160-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(化合物160)的合成

[2405] 

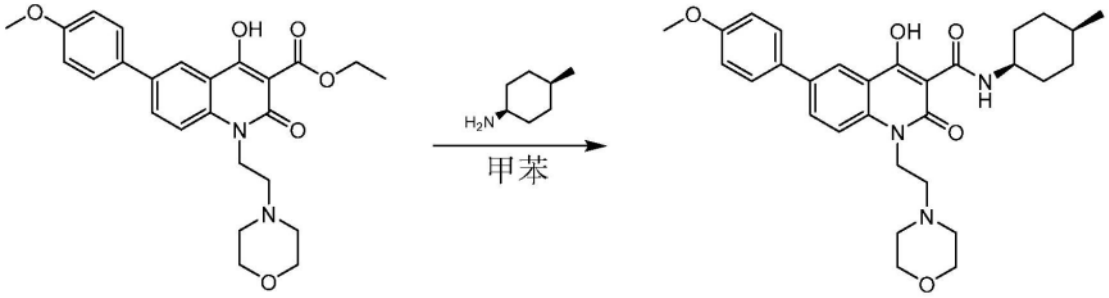

[2406] 在20℃向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(600mg,1.41mmol,1当量)、(4-甲氧基苯基)硼酸(257.26mg,1.69mmol,1.2当量)、$K_2CO_3$(584.98mg,4.23mmol,3当量)于二噁烷(10mL)和$H_2O$(1mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(163.03mg,141.09μmol,0.1当量),将混合物在100℃搅拌2小时。蒸发混合物,且将残余物溶解于DMF中,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;移动相:[水

(0.04%HCl)-ACN];B%:20%-50%,7分钟)纯化,得到4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(200mg,441.99μmol)。

[2407] 产物的LCMS(ESI-):m/z 453.2[M+H]$^+$,Rt:1.521min。

[2408] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.5分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),95% B(3.00-3.50分钟)、95-5% B(3.50-4.00分钟),且在5% B下保持0.5分钟。流速为1.0mL/min。

[2409] 实例161-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物161)的合成

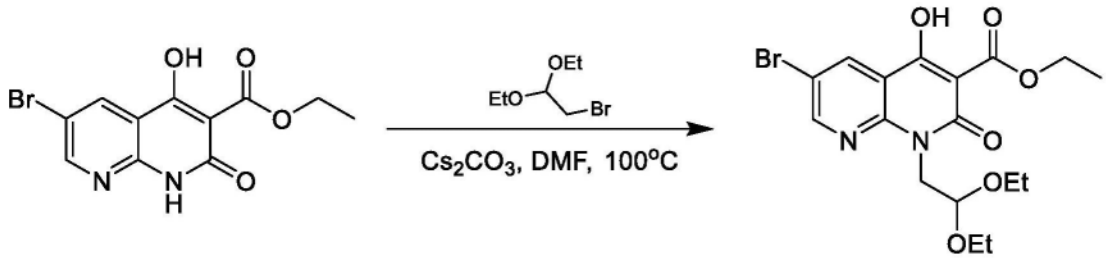
[2410] 


[2411] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(80mg,176.80μmol,1.08当量)、顺-4-甲基环己胺(29.38mg,196.34μmol,1.2当量,HCl)于甲苯(1mL)中的溶液中添加DIEA(52.86mg,409.03μmol,71.24uL,2.5当量),将混合物在120℃搅拌1小时。蒸发混合物,将残余物在MeOH(5mL)中湿磨并且过滤,且将滤饼用MeOH洗涤并干燥,得到4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((1s,4S)-4-甲基环己基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(32.4mg,61.67μmol)。

[2412] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.99-13.73(m,1H),10.28(br d,J=7.1Hz,1H),8.41(s,1H),8.18(br d,J=6.6Hz,1H),8.06(br d,J=7.0Hz,1H),7.61(br d,J=8.5Hz,2H),7.02(br d,J=8.4Hz,2H),5.05-4.86(m,2H),4.41-4.19(m,3H),4.07(br d,J=13.5Hz,2H),3.88(s,3H),3.67-3.53(m,2H),3.34-3.20(m,2H),3.17-3.03(m,2H),1.84(br dd,J=5.1,8.9Hz,2H),1.76-1.64(m,5H),1.33-1.25(m,2H),1.00(d,J=6.4Hz,3H)。产物的LCMS(ESI-):m/z 520.2[M+H]$^+$,Rt:2.597min。

[2413] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2414] 实例162-6-溴-1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(化合物162)的合成

[2415] 

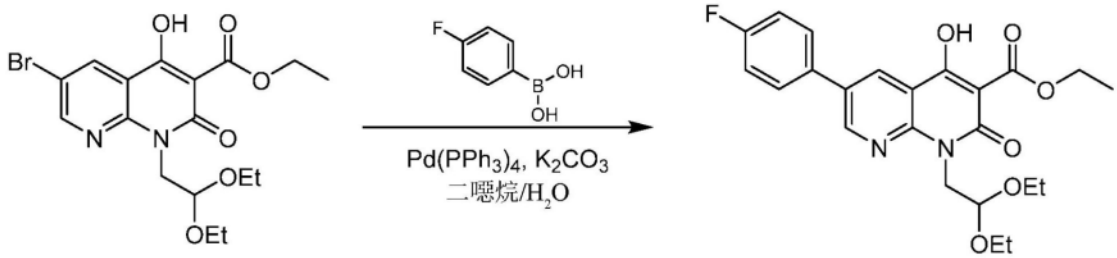

[2416] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(300mg,958.15μmol,1当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(377.64mg,1.92mmol,288.28μL,2当量)、$Cs_2CO_3$(3.12g,9.58mmol,10当量)。将混合物在100℃搅拌12小时。如上文所描述设置两个额外的小瓶。合并所有三种反应混合物以用于纯化。过滤混合物,且通过制备型HPLC(柱:Waters X bridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:50%-80%,8分钟)纯化滤液,得到6-溴-1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(570mg,1.33mmol)。

[2417] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.71(br s,1H),8.52(br s,1H),5.04(br t,J=5.4Hz,1H),4.65(br d,J=5.5Hz,2H),4.53(q,J=6.9Hz,2H),3.81-3.69(m,2H),3.56-3.45(m,2H),1.48(br t,J=7.1Hz,3H),1.08(br t,J=6.9Hz,6H)。

[2418] 产物的LCMS(ESI+):m/z 430.0$[M+H]^+$,Rt:1.502min。

[2419] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.5分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),95% B(3.00-3.50分钟)、95-5% B(3.50-4.00分钟),且在5% B下保持0.5分钟。流速为1.0mL/min。

[2420] 实例163-1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(化合物163)的合成

[2421] 

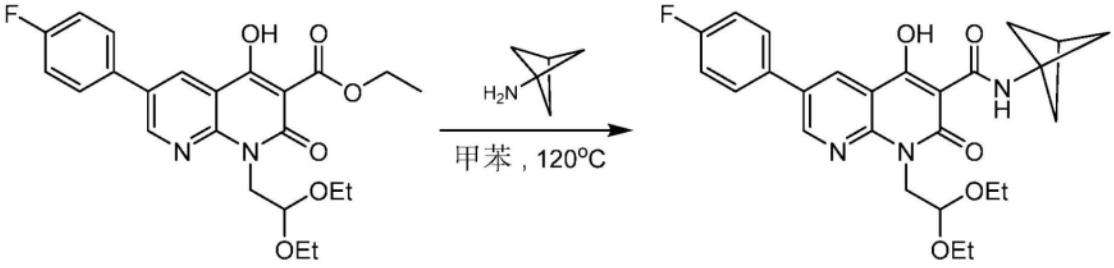

[2422] 在20℃在$N_2$下向6-溴-1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(550mg,1.28mmol,1当量)、(4-氟苯基)硼酸(215.13mg,1.54mmol,1.2当量)于二噁烷(10mL)和$H_2O$(1mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(531.24mg,3.84mmol,3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(148.06mg,128.13μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌2小时。浓缩混合物且将残余物溶解于DMF中,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:15%-35%,8分钟)纯化,得到1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(300mg,674.99μmol)。

[2423] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=14.54-14.01(m,1H),8.91(d,J=2.5Hz,1H),8.55(d,J=2.4Hz,1H),7.77-7.51(m,2H),7.21(t,J=8.6Hz,2H),5.11(t,J=5.8Hz,1H),4.74(d,J

＝5.8Hz,2H),4.55(q,J＝7.1Hz,2H),3.79(qd,J＝7.1,9.4Hz,2H),3.52(qd,J＝7.0,9.4Hz,2H),1.50(t,J＝7.1Hz,3H),1.09(t,J＝7.1Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 445.2 $[M+H]^+$,Rt:1.640min。

[2424] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.5分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),95% B(3.00-3.50分钟)、95-5% B(3.50-4.00分钟),且在5% B下保持0.5分钟。流速为1.0mL/min。

[2425] 实例164-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物164)的合成

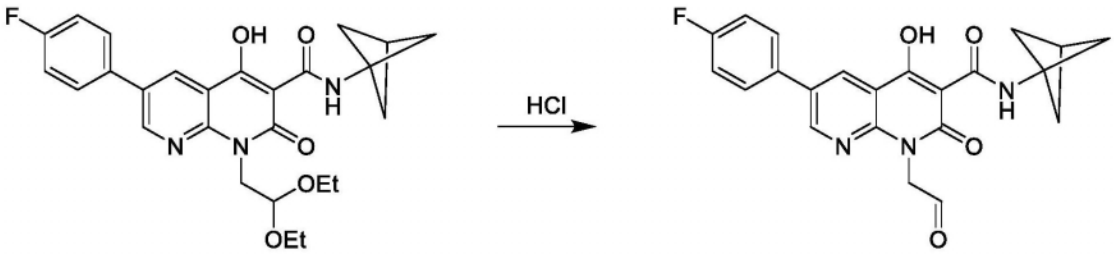
[2426] 


[2427] 在20℃向1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(257mg,578.24μmol,1当量)于甲苯(5mL)中的溶液中添加双环[1.1.1]戊-1-胺(89.90mg,751.71μmol,1.3当量,HCl)、DIEA(112.10mg,867.36μmol 151.08μL,1.5当量,将混合物在120℃搅拌1小时。浓缩混合物,得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(250mg,粗物质)。

[2428] 产物的LCMS(ESI+):m/z 482.2$[M+H]^+$,Rt:1.203min。

[2429] LC/MS(用于色谱的柱是Chromolith RP-18e 25-2mm,(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2430] 实例164A-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物164A)的合成

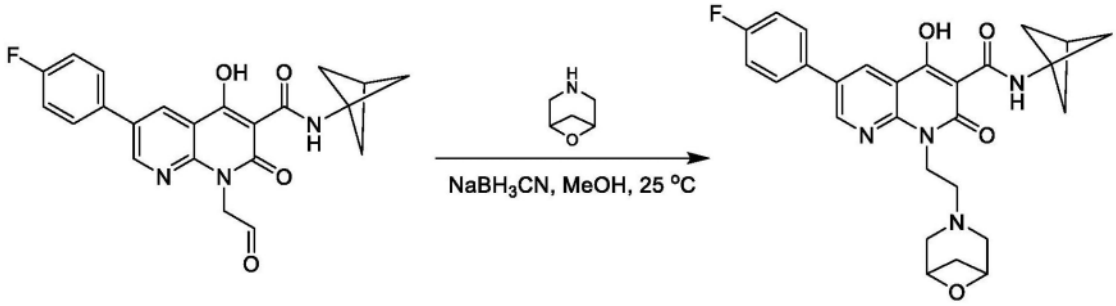
[2431] 


[2432] 在20℃向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(220mg,456.89μmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液中添加HCl(2M,4.57mL,20当量),将混合物在50℃搅拌3小时。浓缩混合物,得到N-(双环

[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(250mg,粗物质)。

[2433] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=10.38(br s,1H),9.71(s,1H),9.07(d,J=2.4Hz,1H),8.63(d,J=2.4Hz,1H),7.89(dd,J=5.4,8.8Hz,2H),7.36(t,J=8.8Hz,2H),5.31(s,2H),2.54(s,1H),2.16(s,6H)。

[2434] 实例165-1-(2-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物165)的合成

[2435] 


[2436] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(30mg,73.64μmol,1当量)、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(10.98mg,81.00μmol,1.1当量,HCl)于MeOH(5mL)中的溶液中添加NaOAc(18.12mg,220.92μmol,3当量)以将PH调节至7。接着在20℃添加$NaBH_3CN$(13.88mg,220.92μmol,3当量),将混合物在20℃搅拌2小时。浓缩混合物,且将残余物溶解于DMF中,并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-50%,8分钟)纯化,得到1-(2-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(11mg,21.91μmol)。

[2437] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=13.54-13.35(m,1H),10.27(s,1H),8.90(br s,1H),8.62(s,1H),7.62(br dd,J=5.3,8.1Hz,2H),7.22(br t,J=8.4Hz,2H),5.11(br s,2H),4.69(br d,J=5.9Hz,2H),4.19-4.02(m,2H),3.55(br s,4H),3.43-3.33(m,1H),3.05(br d,J=10.1Hz,1H),2.55(s,1H),2.24(s,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.1$[M+H]^+$,Rt:2.447min。

[2438] LC/MS(梯度为0.40分钟内的5%B和0.40-3.00分钟的5-95% B,在95% B下保持1.00分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为1.0ml/min。移动相A为含0.037%三氟乙酸的水,移动相B为含0.018%三氟乙酸的乙腈。用于色谱的柱为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2439] 实例166-1-(2-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物166)的合成

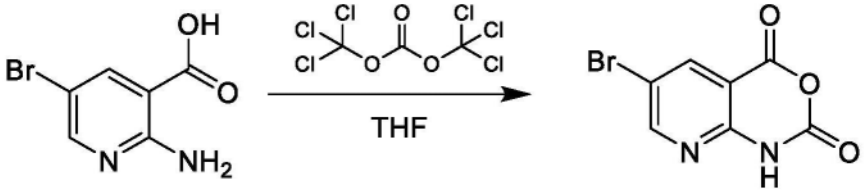
[2440] 


[2441] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1-(2-氧代乙基)-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(30mg,73.64μmol,1当量)、3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷(11.98mg,88.37μmol,1.2当量,HCl)于MeOH(2mL)中的溶液中添加NaOAc(18.12mg,220.92μmol,3当量)以将PH调节至7。添加$NaBH_3CN$(13.88mg,220.92μmol,3当量),将混合物在20℃搅拌3小时。浓缩混合物,并且将残余物溶解于DMF中,并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:60%-90%,10分钟)纯化,得到1-(2-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)乙基)-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6.7mg,13.52μmol)。

[2442] $^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.52(s,1H),8.89(d,J=2.4Hz,1H),8.60(d,J=2.5Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.21(t,J=8.6Hz,2H),4.64-4.51(m,2H),4.34(d,J=10.9Hz,2H),3.74(d,J=10.8Hz,2H),3.61(d,J=6.0Hz,2H),3.03-2.96(m,2H),2.66(q,J=6.5Hz,1H),2.54(s,1H),2.23(s,6H),1.87(d,J=8.4Hz,1H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 491.2$[M+H]^+$,Rt:2.267min。

[2443] LC/MS(梯度为在0.40分钟内的5%B和在0.40-3.40分钟的5-95% B,在95% B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5%B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2444] 实例167-6-溴-2H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(化合物167)的合成

[2445] 

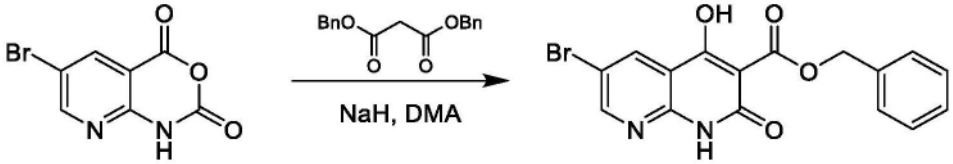

[2446] 在25℃下向2-氨基-5-溴烟碱酸(1.2g,5.53mmol,1当量)于THF(25mL)中的溶液中添加双(三氯甲基)碳酸酯(3.61g,12.16mmol,2.2当量)于THF(15mL)中的溶液,将混合物在60℃搅拌12小时。如上文所描述设置一个额外小瓶。将混合物合并并过滤,且浓缩滤液,得到6-溴-2H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(5g,粗物质)。

[2447] 产物的LCMS(ESI+):m/z 242.7,240.7$[M-H]^-$,Rt:0.807min。

[2448] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为负电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在2.05分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.24

分钟。流速为1.0mL/min。

[2449] 实例168-6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物168)的合成

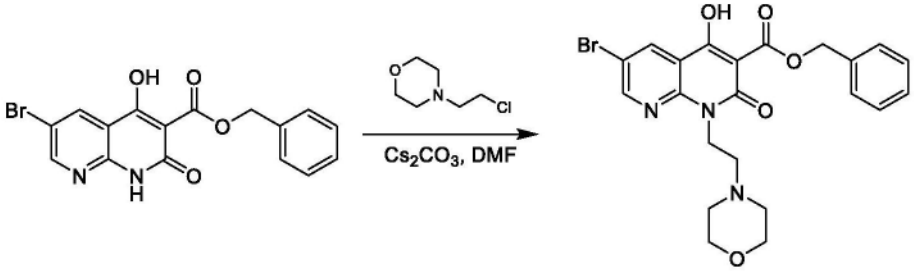
[2450] 


[2451] 向NaH(790.00mg,19.75mmol,60%纯度,2当量)于DMA(10mL)中的溶液中添加丙二酸二苯甲酯(5.62g,19.75mmol,2当量),且随后在20℃下添加6-溴-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.4g,9.88mmol,1当量)于DMA(10mL)中的溶液,将混合物在90℃搅拌3小时。将混合物倒入水中且通过逐滴添加2N盐酸酸化至pH 3。接着过滤,且干燥滤饼,得到6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(3g,粗物质)。

[2452] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=12.15-11.96(m,1H),8.68(d,J=2.1Hz,1H),8.55(d,J=2.1Hz,1H),7.48(br d,J=7.3Hz,2H),7.41-7.29(m,3H),5.32(s,2H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 375.0,377.0[M+H]$^+$,Rt:0.836min。

[2453] LC/MS(用于色谱的柱为Luna-C18 2.0*30mm(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5% B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2454] 实例169-6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物169)的合成

[2455] 

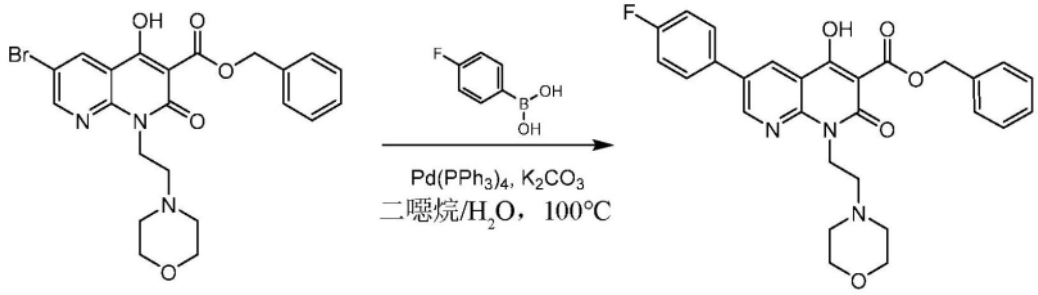

[2456] 在20℃向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(1.3g,3.47mmol,1当量)于DMF(15mL)中的溶液中添加4-(2-氯乙基)吗啉(709.25mg,3.81mmol,1.1当量,HCl)、$Cs_2CO_3$(9.03g,27.72mmol,8当量),将混合物在50℃搅拌12小时。过滤混合物并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:10%-30%,8分钟)纯化滤液,得到6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(1.6g,3.28mmol)。

[2457] 产物的LCMS(ESI+):m/z 488.0,490.0[M+H]$^+$,Rt:0.989min。

[2458] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在2.05分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95%

B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.24分钟。流速为1.0mL/min。

[2459] 实例170-6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物170)的合成

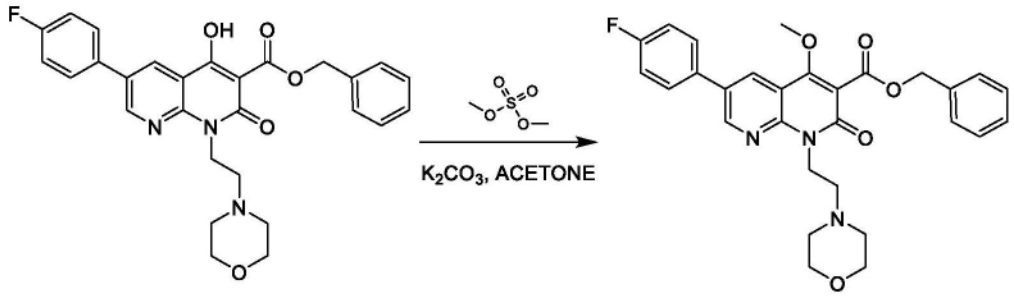
[2460] 


[2461] 在20℃在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(800mg,1.64mmol,1当量)、(4-氟苯基)硼酸(229.22mg,1.64mmol,1当量)于二噁烷(8mL)和$H_2O$(0.8mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(452.84mg,3.28mmol,2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(189.31mg,163.82μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。将混合物浓缩,且溶解于DMF中,接着通过制备型HPLC(柱:Kromasil C18(250*50mm*10um);移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:20%-40%,10分钟)纯化,得到6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(350mg,695.11μmol)。

[2462] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$) δ=8.84(d,J=2.1Hz,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),7.78(dd,J=5.6,8.4Hz,2H),7.48(br d,J=7.4Hz,2H),7.38-7.26(m,5H),5.16(s,2H),4.61-4.53(m,2H),3.73(br s,4H),3.17-3.06(m,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 504.1$[M+H]^+$,Rt:1.437min。

[2463] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.5分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),95% B(3.00-3.50分钟)、95-5% B(3.50-4.00分钟),且在5% B下保持0.5分钟。流速为1.0mL/min。

[2464] 实例171-6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物171)的合成

[2465] 

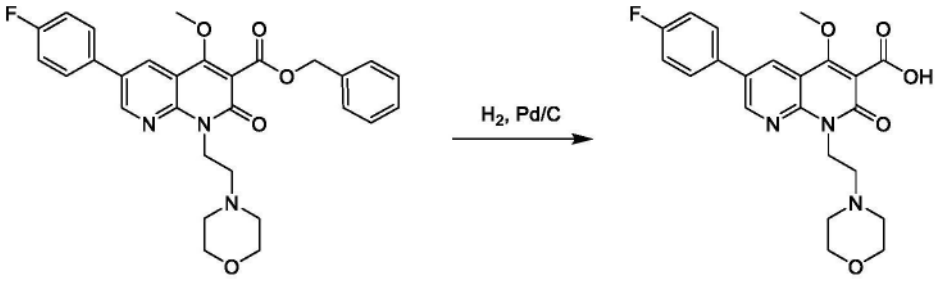

[2466] 在20℃向6-(4-氟苯基)-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(100mg,198.60μmol,1当量)、硫酸二甲酯(27.55mg,218.46μmol,20.72μL,1.1当量)于丙酮(8mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(54.90mg,397.20μmol,2当量)。将混合物在55℃搅拌12小时。如上文所描述设置一个额外小瓶。将合并的混合物倒入水(40mL)中。用乙

酸乙酯(3×40mL)萃取水相,合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱(柱高度:筛网硅胶,石油醚:乙酸乙酯=1:2)纯化,得到6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(80mg,154.58μmol)。

[2467] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.79(d,J=2.4Hz,1H),8.36(d,J=2.5Hz,1H),7.60-7.55(m,2H),7.50(dd,J=1.6,7.9Hz,2H),7.42-7.34(m,3H),7.22-7.15(m,2H),5.45(s,2H),4.79-4.61(m,2H),3.94(s,3H),3.83-3.66(m,4H),2.91-2.58(m,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z518.2[M+H]+,Rt:1.359min。

[2468] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在2.05分钟内5-95% B,在0.01分钟内5%B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.24分钟。流速为1.0mL/min。

[2469] 实例172-6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(化合物172)的合成

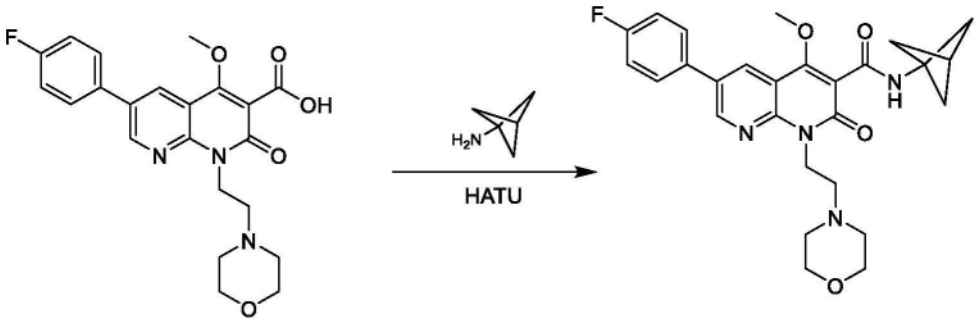
[2470] 


[2471] 在20℃向Pd/C(10mg,135.25μmol,10%纯度,1当量)于THF(5mL)中的混合物中添加6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(70mg,135.25μmol,1当量),将混合物在20℃在$H_2$(15psi)下搅拌2小时。过滤混合物,且浓缩滤液,得到6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(45mg,粗物质)。

[2472] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.89(d,J=2.3Hz,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,8.5Hz,2H),7.34(br t,J=8.8Hz,2H),4.48(br t,J=7.3Hz,2H),4.15(s,3H),3.57-3.52(m,4H),2.57-2.51(m,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 428.2$[M+H]^+$,Rt:0.677min。

[2473] LC/MS(用于色谱的柱是Chromolith RP-18e 25-2mm,(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2474] 实例173-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物173)的合成

[2475] 

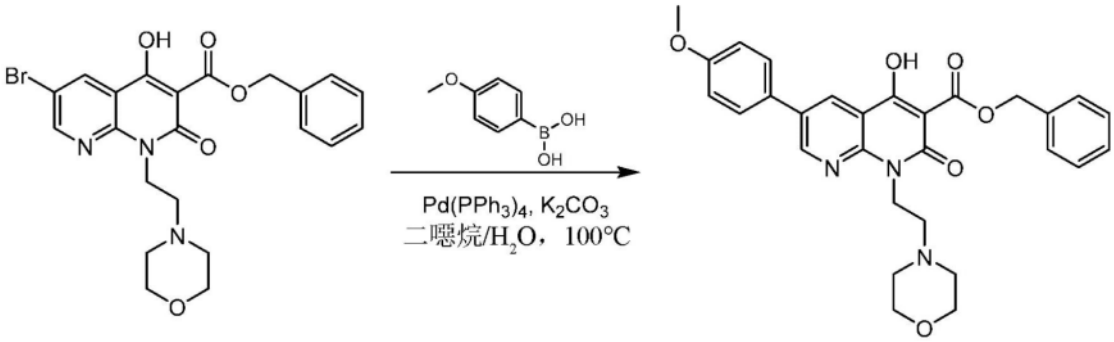

[2476] 向6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(38mg,88.90μmol,1当量)于DMF(0.3mL)中的溶液中添加HATU(67.61mg,177.81μmol,2当量)和DIEA(45.96mg,355.62μmol,61.94μL,4当量)。将混合物在25℃搅拌0.5小时,将双环[1.1.1]戊-1-胺(13.82mg,115.58μmol,1.3当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在25℃搅拌1小时。过滤混合物,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B%:30%-60%,8分钟)纯化滤液,得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(12.1mg,24.57μmol)。

[2477] $^1$H NMR(400MHz,MeOD)δ=8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.52(d,J=2.4Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.25(t,J=8.8Hz,2H),4.68(t,J=7.0Hz,2H),4.24(s,3H),3.68-3.63(m,4H),2.73(t,J=7.0Hz,2H),2.63(br d,J=3.9Hz,4H),2.49(s,1H),2.20(s,6H)。

[2478] 产物的LCMS(ESI+):m/z 493.2$[M+H]^+$,Rt:2.911min。

[2479] LC/MS(用于色谱的柱是Chromolith RP-18e 25-2mm,(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037%三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018%三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-1.00分钟),95-100% B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5%B,在5% B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2480] 实例174-4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物174)的合成

[2481] 

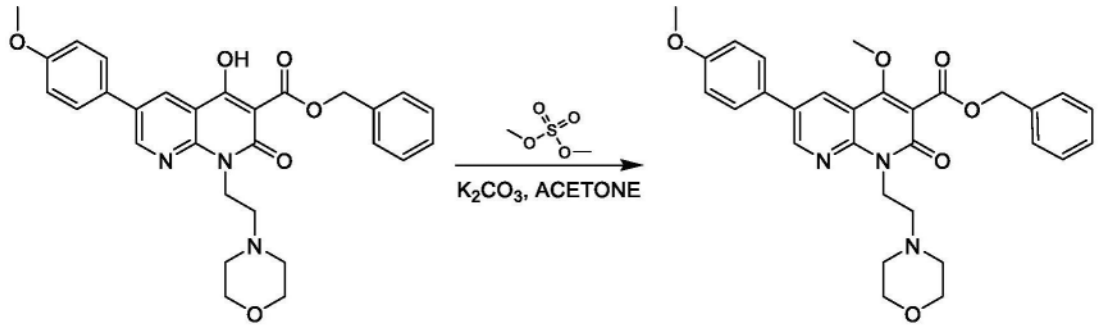

[2482] 在20℃在$N_2$下向6-溴-4-羟基-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(760mg,1.56mmol,1当量)、(4-氟苯基)硼酸(236.49mg,1.56mmol,1当量)于二噁烷(4mL)和$H_2O$(0.4mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(430.20mg,3.11mmol,2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(179.84mg,155.63μmol,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌1小时。将混合物浓缩,且溶解于

DMF中，接着通过制备型HPLC(柱：Kromasil C18(250*50mm*10um)；移动相：[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：20%-40%，10分钟)纯化，得到4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(300mg，581.90μmol)。

[2483] $^1H$ NMR(400MHz，DMSO-$d_6$) δ＝8.83(d，J＝2.1Hz，1H)，8.48(d，J＝2.1Hz，1H)，7.68(d，J＝8.5Hz，2H)，7.49(d，J＝7.6Hz，2H)，7.40-7.29(m，3H)，7.06(d，J＝8.5Hz，2H)，5.19(s，2H)，4.56(br t，J＝6.1Hz，2H)，3.81(s，3H)，3.71(br s，4H)，3.12-3.02(m，6H)。产物的LCMS(ESI+)：m/z 516.1$[M+H]^+$，Rt:1.397min。

[2484] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5um颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在4.5分钟内5-95% B，在0.01分钟内5%B，5-95% B(0.01-3.00分钟)，95% B(3.00-3.50分钟)、95-5% B(3.50-4.00分钟)，且在5% B下保持0.5分钟。流速为1.0mL/min。

[2485] 实例175-4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(化合物175)的合成

[2486] 

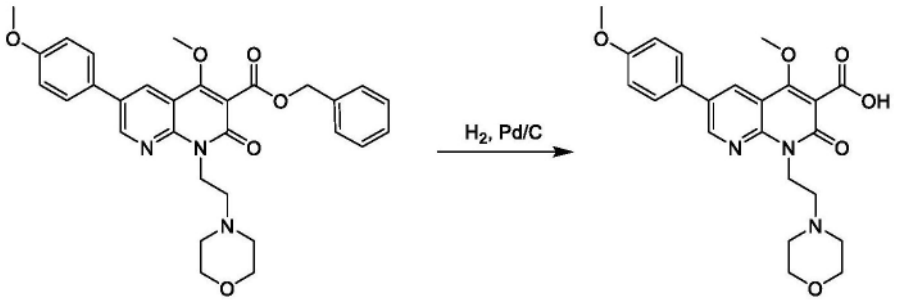

[2487] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(100mg，193.97μmol，1当量)、硫酸二甲酯(26.91mg，213.36μmol，20.23μL，1.1当量)于丙酮(3mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(53.62mg，387.93μmol，2当量)。将混合物在55℃搅拌12小时。如上文所描述设置一个额外小瓶。将混合物倒入水(40mL)中。用乙酸乙酯(3×40mL)萃取水相，合并的有机相用盐水(30mL)洗涤，用无水$Na_2SO_4$干燥，过滤并浓缩，得到粗产物，将其通过硅胶色谱(柱高度：筛网硅胶，石油醚：乙酸乙酯＝1:2)纯化，得到呈无色油状的4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(70mg，132.18μmol)。

[2488] $^1H$ NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ＝8.80(d，J＝2.4Hz，1H)，8.37-8.33(m，1H)，7.56-7.46(m，4H)，7.43-7.33(m，3H)，7.06-6.99(m，2H)，5.44(s，2H)，4.81-4.61(m，2H)，3.93(s，3H)，3.88(s，3H)，3.85-3.62(m，4H)，3.10-2.40(m，6H)，产物的LCMS(ESI+)：m/z 530.3$[M+H]^+$，Rt:1.343min。

[2489] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水，且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在2.05分钟内5-95% B，在0.01分钟内5%B，5-95% B(0.01-1.00分钟)，95-100% B(1.00-1.80分钟)，在1.81分钟内5%B，在5% B下保持0.24分钟。流速为1.0mL/min。

[2490] 实例176-4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,

8-萘啶-3-甲酸(化合物176)的合成

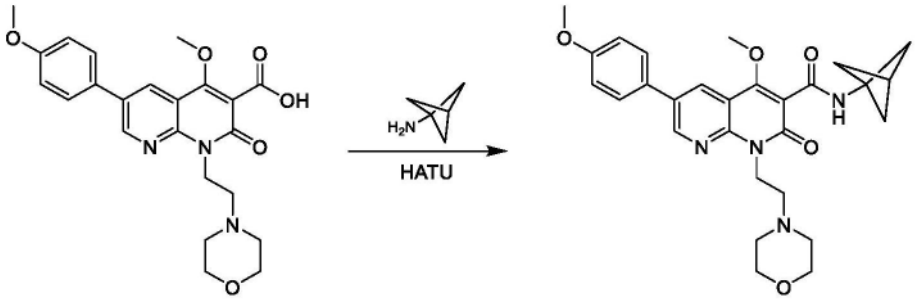
[2491] 


[2492] 在20℃向Pd/C(10mg,113.30μmol,10％纯度,1当量)于THF(5mL)中的混合物中添加4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸苯甲酯(60mg,113.30μmol,1当量),将混合物在20℃在$H_2$(15psi)下搅拌2小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(25mg,56.89μmol)。

[2493] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ＝8.99(d,J＝2.4Hz,1H),8.43(d,J＝2.4Hz,1H),7.75(d,J＝8.8Hz,2H),7.08(d,J＝8.8Hz,2H),4.51(br t,J＝7.0Hz,2H),4.13(s,3H),3.85-3.80(m,3H),3.55(br d,J＝4.3Hz,4H),2.61-2.51(m,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 440.2 $[M+H]^+$,Rt:0.133min,0.682min。

[2494] LC/MS(用于色谱的柱是Chromolith RP-18e 25-2mm,(3um颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037％三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018％三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95％ B,在0.01分钟内5％ B,5-95％ B(0.01-1.00分钟),95-100％ B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5％B,在5％ B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2495] 实例177-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物177)的合成

[2496] 

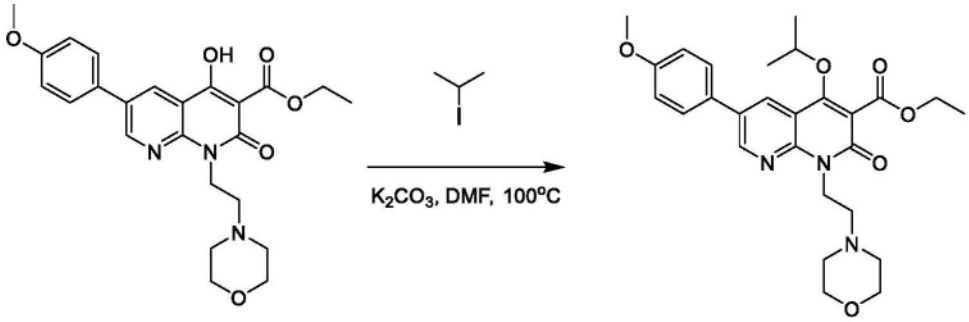

[2497] 向4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(20mg,45.51μmol,1当量)于DMF(0.3mL)中的溶液中添加HATU(34.61mg,91.02μmol,2当量)和DIEA(23.53mg,182.04μmol,31.71μL,4当量)。将混合物在25℃搅拌0.5小时,将双环[1.1.1]戊-1-胺(7.08mg,59.16μmol,1.3当量,HCl)添加至混合物中,将混合物在25℃搅拌1小时。过滤混合物,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];B％:25％-55％,8分钟)纯化滤液,得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(6.4mg,12.47μmol)。

[2498] $^1$H NMR(400MHz,MeOD)δ＝8.90(d,J＝2.4Hz,1H),8.50(d,J＝2.4Hz,1H),7.65(d,J＝8.8Hz,2H),7.08(d,J＝8.8Hz,2H),4.69(br t,J＝7.2Hz,2H),4.25(s,3H),3.86(s,3H),3.67(br t,J＝4.7Hz,4H),2.74(br t,J＝7.0Hz,2H),2.64(br s,4H),2.50(s,1H),2.21(s,6H)。

[2499] 产物的LCMS(ESI+):m/z 505.2[M+H]$^+$,Rt:2.861min。

[2500] LC/MS(用于色谱的柱是Chromolith RP-18e 25-2mm,(3μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037％三氟乙酸的水,且移动相B是含0.018％三氟乙酸的HPLC级乙腈。梯度为在2.00分钟内5-95％ B,在0.01分钟内5％ B,5-95％ B(0.01-1.00分钟),95-100％ B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5％B,在5％ B下保持0.19分钟。流速为1.0mL/min(0.00-1.80分钟)和1.2mL/min(1.81-2.00分钟)。

[2501] 实例178-4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(化合物178)的合成

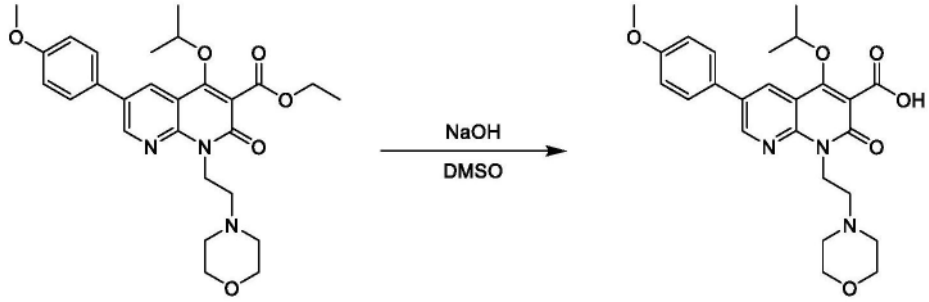
[2502] 


[2503] 在20℃向4-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(50mg,110.26μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(30.48mg,220.51μmol,2当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。在20℃将2-碘丙烷(37.49mg,220.51μmol,22.05μL,2当量)添加至混合物中,将混合物在100℃搅拌12小时。将混合物倒入水(10mL)中,接着用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(40mg,粗物质)。

[2504] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.80(d,J＝2.5Hz,1H),8.35(d,J＝2.4Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),7.07-7.04(m,2H),4.84-4.76(m,1H),4.70-4.64(m,2H),4.46(q,J＝7.2Hz,2H),3.89(s,3H),3.73-3.68(m,4H),2.77-2.71(m,2H),2.64(br d,J＝4.1Hz,4H),1.46-1.40(m,9H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 496.2[M+H]$^+$,Rt:1.351min。

[2505] LC/MS(用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm(5μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含10mM碳酸氢铵的水,且移动相B是HPLC级乙腈。梯度为在2.05分钟内5-95％ B,在0.01分钟内5％B,5-95％ B(0.01-1.00分钟),95-100％ B(1.00-1.80分钟),在1.81分钟内5％B,在5％ B下保持0.24分钟。流速为1.0mL/min。

[2506] 实例179-4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(化合物179)的合成

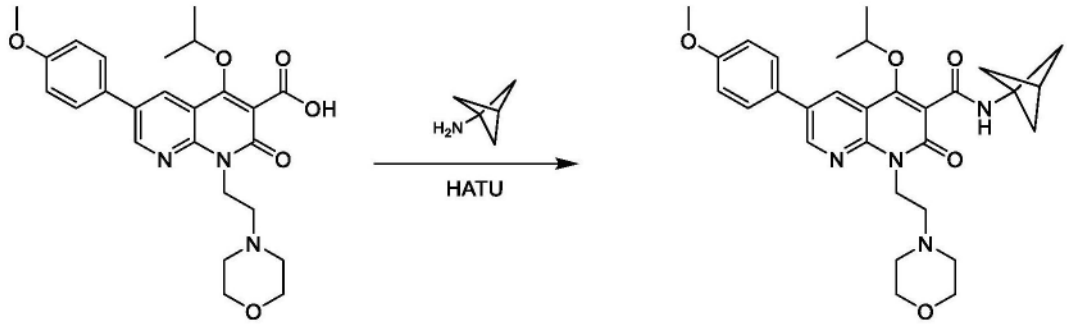
[2507] 


[2508] 在20℃向4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(37mg,74.66μmol,1当量)于DMSO(1mL)中的溶液中添加NaOH(2M,74.66μL,2当量),将混合物在20℃搅拌2小时。过滤混合物并通过制备型HPLC柱:(Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:5%-30%,8分钟)纯化滤液,得到4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(8mg,17.11μmol)。

[2509] $^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ=8.99(d,J=2.3Hz,1H),8.43(d,J=2.3Hz,1H),7.74(d,J=8.6Hz,2H),7.11(d,J=8.8Hz,2H),4.88(quin,J=6.0Hz,1H),4.74(br t,J=5.8Hz,2H),3.83(s,3H),3.50(br d,J=4.6Hz,4H),2.53-2.50(m,6H),1.39(d,J=6.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 468.4$[M+H]^+$,Rt:1.711min。

[2510] LC/MS(用于色谱的柱为HALO AQ-C18 2.1*30mm(2.7μm颗粒)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。移动相A是含0.037% TFA的水,且移动相B是含0.018% TFA的HPLC级乙腈。梯度为在4.30分钟内5-95% B,在0.01分钟内5% B,5-95% B(0.01-3.00分钟),在95% B下保持0.50分钟,95-5% B(3.50-3.51分钟),在3.51分钟内5%B,在5% B下保持0.79分钟。流速为1.0mL/min。

[2511] 实例180-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(化合物180)的合成

[2512] 


[2513] 在20℃向4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸(5mg,10.69μmol,1当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(8.13mg,21.39μmol,2当量)、DIEA(5.53mg,42.78μmol,7.45μL,4当量),将混合物在20℃搅拌0.5小时。在20℃将双环[1.1.1]戊-1-胺(2.56mg,21.39μmol,2当量,HCl)至混合物中,将混合物在20℃搅拌1小时。过滤混合物并通过制备型HPLC(柱:Waters BEH C18 100*25mm*5um;移动相:[水(10mM $NH_4HCO_3$)-ACN];:35%-65%,10分钟)纯化滤液,得到

[2514] N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-异丙氧基-6-(4-甲氧基苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺(1.2mg,2.23μmol)。

[2515] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.82(d,J＝2.5Hz,1H),8.46-8.41(m,1H),8.05-8.00(m,1H),7.58-7.52(m,2H),7.06(d,J＝8.8Hz,2H),4.97-4.91(m,1H),4.72-4.67(m,2H),3.89(s,3H),3.73-3.68(m,4H),2.73(t,J＝7.2Hz,2H),2.66-2.60(m,4H),2.51(s,1H),2.22(s,6H),1.40(d,J＝6.0Hz,6H)。产物的LCMS(ESI+):m/z 533.3$[M+H]^+$,Rt:3.071min。

[2516] LC/MS(梯度为在0.40分钟内的5％B和在0.40-3.40分钟的5-95％ B,在95％ B下保持0.45分钟,且随后在0.01分钟内95-5％B,流速为0.8ml/min。移动相A是$H_2O$+10mM $NH_4HCO_3$,移动相B是乙腈。用于色谱的柱为Xbridge Shield RP18 2.1*50mm柱(5μm颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。

[2517] 药物组合物

[2518] 实例A-1:肠胃外药物组合物

[2519] 为了制备适用于通过注射投予(皮下、静脉内)的肠胃外药物组合物,将本文所描述的1-1000mg化合物的水溶性盐或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体溶解于无菌水中,且随后与10mL 0.9％无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱以调节pH。将混合物并入适合于通过注射投予的单位剂型中。

[2520] 实例A-2:口服溶液

[2521] 为制备用于口服递送的药物组合物,将足够量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐添加至水(可任选的增溶剂、可任选的缓冲液和掩味赋形剂)中,得到20mg/mL溶液。

[2522] 实例A-3:口服片剂

[2523] 通过将20-50重量％的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、20-50重量％的微晶纤维素和1-10重量％的硬脂酸镁或其它适当的赋形剂混合来制备片剂。通过直接压缩来制备片剂。将压缩的片剂的总重量维持在至100-500mg。

[2524] 实例A-4:口服胶囊

[2525] 为制备用于口服递送的药物组合物,将1-1000mg本文所描述的化合物、或其药学上可接受的盐与淀粉或其它合适的粉剂掺合物混合。将混合物掺入如硬明胶胶囊等适合于经口投予的口服剂量单位中。

[2526] 在另一实施例中,将1-1000mg本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐放入4号胶囊或1号胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中并且密封胶囊。

[2527] 生物实例

[2528] 实例B-1:$CB_1$和$CB_2$受体结合分析

[2529] 在$CB_1$R和$CB_2$R结合分析中使用来自用编码人类重组$CB_1$R($B_{max}$＝2.5pmol/mg蛋白)和人类重组$CB_2$R($B_{max}$＝4.7pmol/mg蛋白)(珀金埃尔默(Perkin-Elmer))的cDNA转染的HEK-293细胞的膜评估化合物。将这些膜与作为高亲和力配位体的[$^3$H]-(-)-顺-3-[2-羟基-4-(1,1-二甲基庚基)苯基]-反-4-(3-羟丙基)环己醇([$^3$H]CP-55,940)(分别对于$CB_1$R和$CB_2$R,0.14nM/$K_d$＝0.18nM及0.084nM/$K_d$＝0.31nM)一起培育并且用100nM(R)-(+)-[2,3-二氢-5-甲基-3-(4-吗啉基甲基)吡咯并[1,2,3-de]-1,4-苯并噁嗪-6-基]-1-萘甲酮(WIN-55,212-2)作为用于非特异性结合的异源竞争者(分别对于$CB_1$R和$CB_2$R,$K_i$＝9.2及2.1nM)置换。遵循细胞膜制造商所描述的程序测试化合物。$CB_1$R结合方案涉及使用针对培育及洗涤反应所使

用的相同溶液缓冲液(Tris-HCl,50mM;EDTA,2.5;$MgCl_2$,2.5mM;BSA,在pH 7.4下0.5mg/mL),对于[$^3$H]CP-55,940测试化合物(浓度为0.001至10μM)为0.4nM,且最后在总体积200μL中为8μg/样本膜。用两种不同缓冲液进行$CB_2$R结合分析:培育缓冲液(Tris-HCl,50mM;$MgCl_2$,5mM;$CaCl_2$ 1mM;BSA,在pH 7.4下0.2%)和洗涤缓冲液(Tris-HCl,50mM;NaCl 500mM;BSA,在pH 7.4下0.1%)。分析混合物在总分析体积200μL中含有培育缓冲液,0.4nM[$^3$H]CP-55,940,测试物质(浓度为0.001至10μM),及4μg/样本膜。一式两份地进行分析且在37℃下培育120分钟。在培育之后,使用Perkin Elmer Filtermate采集器通过96GF/C过滤器培养盘(珀金埃尔默#6005174)过滤分析混合物,且随后用冰冷洗涤缓冲液洗涤四次。将过滤器在50℃干燥1小时且[$^3$H]捕获在过滤器上,使用Perkin Elmer MicroBeta2读取器在Perkin Elmer Microscint 20混合液(#6013329)中计数放射性。结果表示为使用以下等式计算的对照放射性配位体特异性结合的百分比抑制:抑制%=(1-(分析孔-平均_LC)/(平均_HC-平均_LC))×100%分析数据且使用GraphPad Prism 5和模型"对数(抑制剂)与反应--可变斜率"计算IC50。通过使用Cheng和Prusoff等式Ki=IC50/(1+[放射性配位体]/Kd)来确定化合物的结合亲和力。

[2530] 实例B-2:$CB_2$受体cAMP分析

[2531] 根据标准程序由冷冻器储备液扩增表达人类$CB_2$受体的cAMP Hunter CHO-K-1细胞系(Eurofins)。将细胞以20μL的总体积接种于白壁384孔微量盘且在测试之前在37℃培育适当的时间。使用DiscoverX HitHunter cAMPXS+分析(Eurofins)确定促效剂、反向促效剂或拮抗剂格式中的cAMP调节。对于促效剂测定,将细胞与样本一起在存在EC80毛喉素的情况下培育以诱导反应。从细胞中抽吸培养基并且用15μL 2:1HBSS/10mM Hepes:cAMP XS+Ab试剂替换。对样品储备液执行中间稀释以在含有4×EC80毛喉素的分析缓冲液中产生4×样品。将5μL的4×样品添加至细胞中且在37℃或室温下培育30或60分钟。最终分析媒剂浓度是1%。对于反向促效剂测定,将细胞与样品一起在存在EC20毛喉素的情况下预培育。从细胞中抽吸培养基并且用15μL 2:1HBSS/10mM Hepes:cAMP XS+Ab试剂替换。对样品储备液执行中间稀释以在含有4×EC20毛喉素的分析缓冲液中产生4×样品。将5μL的4×样品添加至细胞中且在37℃或室温下培育30或60分钟。最终分析媒剂浓度是1%。对于拮抗剂测定,将细胞于样品一起预培育,接着在EC80浓度下进行促效剂刺激。从细胞中抽吸培养基并且用10μL 1:1HBSS/Hepes:cAMP XS+Ab试剂替换。将5μL的4×化合物添加至细胞中且在37℃或室温下培育30分钟。将5μL的4×EC80促效剂添加至细胞中且在37℃或室温下培育30或60分钟。包括EC80毛喉素。在适当的化合物培育之后,通过与20μL cAMP XS+ED/CL溶解混合液一起培育一小时接着与20μL cAMP XS+EA试剂一起在室温下培育三个小时来产生分析信号。在信号产生后使用用于化学发光信号检测的PerkinElmer Envision仪器读取微量盘。使用CBIS数据分析套件(加利福尼亚州(CA)的ChemInnovation)分析化合物活性。对于促效剂模式分析,使用下式计算百分比活性:活性%=100%×(1-(测试样品的平均RLU-MAX对照的平均RLU)/(媒剂对照的平均RLU-MAX对照的平均RLU))。对于反向促效剂模式分析,使用下式计算百分比活性:反向促效剂活性%=100%×((测试样品的平均RLU-EC20毛喉素的平均RLU)/(毛喉素阳性对照的平均RLU-EC20对照的平均RLU))。对于拮抗剂模式分析,使用下式计算百分比抑制:抑制%=100%×(测试样品的平均RLU-EC80对照的平均RLU)/(毛喉素阳性对照的平均RLU-EC80对照的平均RLU)。分析数据且使用GraphPad Prism5和模型

“对数(抑制剂)与反应--可变斜率”计算$IC_{50}$。

[2532] 代表性化合物的说明性结合亲和力描述于表1中。效力分成三个标准:+意指$IC_{50}$大于1000nM;++意指$IC_{50}$在100nM与999nM之间;+++意指$IC_{50}$低于100nM。在一些实施例中,具有“+”指示的$IC_{50}$的化合物可具有在1μM至30μM之间的$IC_{50}$。

[2533] 表1.

[2534]

| 化合物 | CB2 $IC_{50}$ (nM) | CB1 $IC_{50}$ (nM) | cAMP $IC_{50}$ (nM) /最大刺激% |
|---|---|---|---|
| 1 | ++ | + | |
| 2 | ++ | + | |
| 3 | ++ | + | |
| 4 | ++ | | |
| 5 | 6.5 | 3872 | 70 (75%) |
| 6 | 6.1 | >10000 | >1000 |
| 7 | + | + | >1000 |
| 8 | 20 | >10000 | 40 (32%) |
| 9 | +++ | + | 71 (7%) |
| 10 | 7 | >10000 | 7 (82%) |
| 11 | ++ | + | 81 (60%) |
| 12 | + | + | |
| 13 | 17 | >10000 | 62 (67%) |
| 14 | +++ | | |
| 15 | 8.8 | >10000 | 21 (75%) |
| 16 | 22.6 | >10000 | 7 (30%) |
| 17 | ++ | + | |
| 18 | + | + | |
| 19 | 20 | >10000 | 43 (81%) |
| 20 | 4.7 | >10000 | 7 (93%) |
| 21 | ++ | + | |
| 22 | ++ | + | |
| 23 | +++ | ++ | |
| 24 | + | + | |
| 25 | + | + | |
| 26 | 2.2 | >10000 | |
| 27 | 2 | >10000 | |
| 28 | 0.7 | >10000 | |
| 29 | 1.2 | >10000 | 5 (107%) |
| 30 | 1.2 | >10000 | 17 (89%) |
| 31 | +++ | + | 127 (78%) |
| 32 | 0.8 | 39 | |
| 33 | 4 | >10000 | 6 (100,79%) |
| 34 | 1 | 184 | |
| 35 | 7.5 | 358 | |
| 36 | 5 | >10000 | 13 (89%) |
| 37 | 0.6 | 112 | |
| 38 | +++ | ++ | |

[2535]

| 化合物 | CB2 $IC_{50}$ (nM) | CB1 $IC_{50}$ (nM) | cAMP $IC_{50}$ (nM) /最大刺激% |
|---|---|---|---|
| 39 | 1.2 | >10000 | |
| 40 | 7 | >10000 | 10 (74%) |
| 41 | ++ | + | |
| 42 | 23 | >10000 | 14 (73%) |
| 43 | ++ | | |
| 44 | 7.2 | 6083 | >1000 |
| 45 | +++ | + | 15 (70%) |
| 46 | 6 | 8608 | 14 (77%) |
| 47 | 24.9 | >10000 | 0.5 (48%) |
| 48 | 4.5 | >10000 | 0.2 (66%) |
| 49 | ++ | | |
| 50 | 4.3 | 2781 | 0.6 (80%) |
| 51 | 2.1 | >10000 | 2 (108%) |
| 52 | 10 | 962 | 1 (77%) |
| 53 | +++ | + | 2 (85%) |
| 54 | +++ | + | |
| 55 | 0.6 | 2944 | 11 (84%) |
| 56 | +++ | + | |
| 57 | +++ | + | 8 (63%) |
| 58 | 5.58 | >10000 | 20 (77%) |
| 59 | 130 | >10000 | 119 (75%) |
| 61 | +++ | + | 13 (83%) |
| 62 | +++ | + | 13 (33%) |
| 63 | +++ | + | >1000 |
| 64 | + | + | |
| 65 | ++ | + | |
| 66 | + | + | |
| 67 | + | + | |
| 68 | ++ | + | |
| 69 | +++ | + | 21 (79%) |
| 70 | +++ | + | |
| 71 | + | + | |
| 72 | +++ | + | |
| 73 | ++ | + | |
| 74 | + | + | |
| 75 | + | + | |
| 76 | +++ | + | |
| 77 | ++ | + | |
| 78 | ++ | + | |
| 80 | ++ | + | |

[2536]

| 化合物 | CB2 $IC_{50}$ (nM) | CB1 $IC_{50}$ (nM) | cAMP $IC_{50}$ (nM) /最大刺激% |
|---|---|---|---|
| 81 | 5 | >10000 | |
| 82 | +++ | + | 1 (86%) |
| 83 | +++ | + | 5 (93%) |
| 84 | 3.7 | 413 | |
| 85 | 7.9 | 605 | 0.5 (93%) |
| 86 | +++ | + | |
| 87 | 5 | 4583 | |
| 88 | 6.7 | >10000 | |
| 89 | +++ | + | 7 (92%) |
| 90 | 11 | 348 | |
| 91 | 7 | >10000 | |
| 92 | +++ | | 3.6 (108%) |
| 93 | 3.6 | >10000 | |
| 94 | 4.1 | 3264 | 0.8 (55%) |
| 95 | 3.2 | 895 | 2 (60%) |
| 96 | +++ | + | |
| 97 | +++ | + | |
| 99 | 12 | >10000 | 53 (89%) |
| 100 | 4 | 2882 | 2 (82%) |
| 101 | 7.6 | 2107 | 21 (71%) |
| 102 | 2.3 | 1609 | 3 (79%) |
| 103 | 3 | 2905 | 9 (91%) |
| 104 | +++ | + | |
| 105 | 14 | >10000 | 28 (116%) |
| 106 | +++ | + | |
| 108 | ++ | + | |
| 109 | +++ | + | |
| 110 | ++ | ++ | |
| 111 | +++ | ++ | |
| 112 | +++ | + | |
| 113 | + | + | |
| 114 | ++ | + | |
| 115 | 29 | 552 | |
| 116 | 31 | 1481 | |
| 117 | ++ | + | |
| 118 | ++ | + | |
| 119 | ++ | + | |
| 120 | + | + | |
| 121 | 9 | 2315 | |
| 122 | ++ | + | |

[2537]

| 化合物 | CB2 $IC_{50}$ (nM) | CB1 $IC_{50}$ (nM) | cAMP $IC_{50}$ (nM) /最大刺激% |
|---|---|---|---|
| 123 | + | + | |
| 124 | + | + | |
| 125 | ++ | + | |
| 126 | + | + | |
| 127 | + | + | |
| 128 | ++ | + | |
| 129 | + | + | |
| 130 | + | + | |
| 131 | + | + | |
| 132 | ++ | + | |
| 133 | ++ | + | |
| 134 | ++ | + | |
| 135 | +++ | + | |
| 136 | + | + | |
| 137 | 15 | >10000 | |
| 138 | ++ | + | |
| 139 | + | + | |
| 140 | ++ | + | |
| 141 | ++ | + | |
| 142 | ++ | + | |
| 143 | 34 | 3357 | |
| 144 | 1498 | >10000 | |
| 145 | +++ | + | |
| 146 | + | + | |
| 147 | + | + | |
| 148 | + | + | |
| 149 | +++ | + | |
| 150 | ++ | + | |
| 151 | + | + | |
| 152 | ++ | + | |
| 153 | +++ | + | |
| 155 | + | + | |
| 158 | +++ | + | |
| 159 | +++ | ++ | |
| 161 | +++ | + | |
| 165 | + | | |
| 166 | + | | |
| 173 | + | | |
| 177 | + | | |
| 180 | + | | |

[2538] 空白意指未测试实例B-3:活体外混合淋巴细胞反应分析

[2539] 通过使用单核细胞纯化试剂盒(美天旎生物技术公司(Miltenyi Biotec))将从新

分离的人类PBMC分离的单核细胞与500U/mL白介素-4(IL-4)和250U/mL GM-CSF(安迪生物公司(R&D Systems))一起活体外培养7天来产生树突状细胞(DC)。将$CD^{4+}$T细胞($1x10^5$)和同种异体DC($1x10^4$)在开始分析时添加或不添加$CB_2$R拮抗剂和/或抗PD-(L)-1抗体的情况下共培养。5天后,通过ELISA(BD Biosciences)分析培养上清液中的IFNγ分泌。

[2540] 实例B-4:活体外T细胞耗竭分析

[2541] 从健康供体新鲜分离的人类PBMC在开始分析时在具有或不具有$CB_2$R拮抗剂和/或抗PD-(L)-1抗体的情况下连同葡萄球菌肠毒素B(SEB;Toxin Technology)的连续稀释液培养3天。通过ELISA分析(BD Biosciences)测量培养上清液中的IL-2含量。

[2542] 实例B-5:活体内B16F10肿瘤生长抑制研究

[2543] 8至9周岁的C57BL/6近交雌性小鼠购自Charles River。在接种当天(第0天),收集B16F10细胞,洗涤并且计数。在最后步骤将细胞以$5\times10^6$个细胞/毫升再悬浮于PBS中作为单细胞溶液。紧接着,将悬浮于0.1mL PBS中的五十万($5\times10^5$)个B16F10细胞使用27G针皮下注射于C57BL/6小鼠之右侧腹中。当摸得出时,通过测径规测量肿瘤,并且通过长度×宽度×高度×0.5236计算肿瘤体积($mm^3$)。将肿瘤大小大致达到100$mm^3$的小鼠随机分配到四个组中的一个中(n=10)。每组腹膜内接受媒剂(BID)、1mg/kg(QD)的$CB_2$R拮抗剂和/或5mg/kg(Q2D)的小鼠抗PD-1(RMP1-14)每2至3天测定肿瘤大小和体重。使用式:TGI%=((MTV对照-MTV处理/MTV对照))×100,将肿瘤生长抑制百分比(TGI)定义为测试组与对照组的中位肿瘤体积(MTV)之间的差异。

[2544] 实例B-6:与抗PD-1/抗Pd-L1剂的组合

[2545] $CB_2$受体拮抗剂可与进一步增强抗肿瘤免疫反应的其它治疗剂组合使用。当PD-1和PD-L1结合在一起时,其形成保护肿瘤细胞不被免疫系统破坏的生物化学屏蔽层。在一些实施例中,$CB_2$受体拮抗剂抗PD-1/抗PD-L1剂组合以治疗癌症。当功效大于单独的药剂时或当任一药物所需的剂量降低以改善副作用概况时,组合疗法是有利的。

[2546] 实例B-7:活体内PK

[2547] 活体内测试本文所描述的化合物且如下测定PK参数。以1mg/kg的剂量IV(n=3)及以5mg/kg PO(n=3)的剂量(PO)向六只雄性SD大鼠投予测试化合物。通过将化合物溶解于DMSO/PEG400/水=10:30:60中作为0.5mg/mL溶液(2mL/kg剂量体积)制备用于IV投予的给药溶液。用于经口投予的给药悬浮液在0.5%甲基纤维素中调配为针对5mg/kg口服剂量(5mL/kg剂量体积)的1mg/mL悬浮液。

[2548] 经由颈静脉插管从大鼠收集血液样品到EDTA-K2管中。对于IV投予实验,在给药前、给药投予后5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时及24小时收集血液样品。对于经口投予,在给药前、给药投予后15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时及24小时收集血液样品。

[2549] 对于IV投予实验,使用LC-MS/MS测定化合物的血液浓度,其中定量下限为10ng/mL。对于PO投予实验,使用LC-MS/MS测定化合物的血浆浓度,其中定量下限为1ng/mL。通过使用WinNonlin的非隔室分析测定药物动力学参数。

[2550] 与先前描述的化合物相比,本文所描述的某些化合物具有较高的生物可用性和改进的PK,且在$R^1$为OH(相比于H)和/或在$R^4$为桥接环烷基时展现出改进。

[2551] 本文所描述的实例和实施例仅用于说明的目的,并且所属领域的技术人员所推荐

的各种修改或变化包括于本申请的精神和见识以及所附权利要求书的范围内。