



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107001316 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580040833.3

(22)申请日 2015.08.03

(66)本国优先权数据

PCT/CN2014/083811 2014.08.06 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/055899 2015.08.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/020836 EN 2016.02.11

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·D·V·菲达尔格 C·胡

李小林 卢佩超 W·梅戈

D·穆特尼克 F·雷克

A·里夫金 C·K·斯凯珀尔

X·M·王 Y·许 H·何 Z·江

J·夏

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张朔 黄革生

(51)Int. Cl.

C07D 401/04(2006.01)

C07D 215/38(2006.01)

C07D 215/22(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 31/4704(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书10页 说明书205页

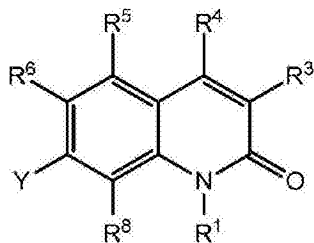
按照条约第19条修改的权利要求书10页

(54)发明名称

作为抗菌剂的喹诺酮衍生物

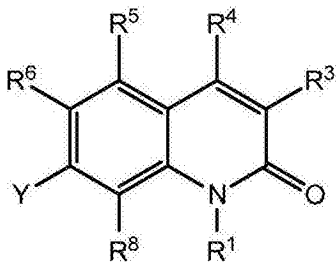
(57)摘要

本发明是药物化学领域,涉及抑制细菌促旋酶的化合物及其药物组合物。所述化合物可用作细菌促旋酶活性和细菌感染的抑制剂,其具有如本文进一步所述的式(I)结构。本发明还提供了包含式(I)化合物的药物组合物和采用化合物和组合物来治疗细菌感染的方法。



(I)

1. 式 (I) 化合物:



(I)

其中:

R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_3 - C_7 环烷基,其各自任选被至多三个选自卤素、 C_1 - C_3 烷基、 $-L^1-OR^2$ 、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 和氧代基的基团取代;

R^3 选自H、卤代基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-L^1-OR^2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ 和 $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$;

L^1 各自独立地是价键或 C_1 - C_4 直链或支链亚烷基连接基;

R 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基,其任选被一至三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)和氧代基的基团取代;

R^2 各自独立地是H或任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代的 C_1 - C_4 烷基;

或者相同氮上的两个 R^2 可以一起形成4-6元杂环,其任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代;

R^4 选自H、卤代基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-L^2-C_3-C_7$ 环烷基、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)NR^2OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)NR^2OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ 和 $-L^2-O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-L^2-OR^2$,其中所述 C_1 - C_4 烷基任选被一个或两个选自 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)NR^2OR^2$ 、 $-C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ 和 Q 的基团取代;

其中 Q 各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环,其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2OR^2$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2-N(R^2)_2$ 的基团;且

L^2 各自独立地选自价键和二价直链或支链 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基或 C_2 - C_6 炔基连接基团,并且任选被一或两个选自卤代基、氨基、羟基和 CN 的基团取代;

且 X 各自独立地是O或 $=NR^{11}$;

R^5 选自H、卤代基、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-CN$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^6 选自H、卤代基、 CN 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基;

Y是吡啶基,其任选被一至三个选自卤代基、CN、氨基、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和-(CH₂)₁₋₄-X的基团取代,其中X选自-OH、-CN、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR、-SO₂R和-SO₂N(R²)₂;

或者Y是式-NR^{7A}R^{7B}的基团,

其中R^{7A}选自H、-C(O)R²、-C(O)OR²和C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

R^{7B}是-L³-Q³或C₁-C₆烷基,其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基,且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基,且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR的基团取代;

或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:

卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;

R⁸选自H、卤代基、CN、-L²-OR¹、-L²-N(R²)₂、C₂-₄链烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄卤代烷氧基;

R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环,所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代;

R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH

(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

或者R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基,所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代:OH、卤素、氧代基、=N-OR¹¹、任选被一至三个卤素原子或NH₂取代的C₁-C₆烷基、任选被一个或多个OH基团或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷氧基;和-C(O)OC₁-C₆烷基;

及其可药用盐。

2. 根据权利要求1的化合物,其中R¹是C₃-C₆环烷基或C₂-C₄烷基。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其可药用盐,其中R⁵是H或卤素。

4. 权利要求1-3任一项的化合物,其中R⁶是H或F。

5. 权利要求1-4任一项的化合物,其中R⁸是甲基或甲氧基。

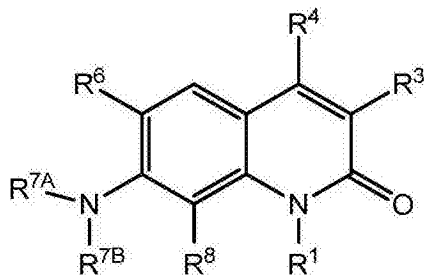
6. 权利要求1-5任一项的化合物,其中R³是H。

7. 权利要求1-5任一项的化合物,其中R³是卤代基、C₁₋₂烷基或C₁₋₂卤代烷基。

8. 权利要求1-7任一项的化合物,其中R⁴是H。

9. 权利要求1-7任一项的化合物,其中R⁴是-CH₂NH₂。

10. 权利要求1的化合物,其具有式(II):



(II).

11. 根据权利要求10的化合物,其中R^{7A}是H。

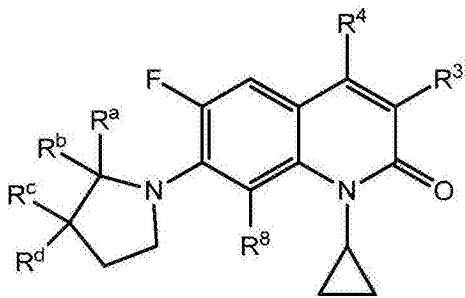
12. 根据权利要求10的化合物,其中R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团,

或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,

其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多三个选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

其中C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基。

13. 根据前述权利要求任一项的化合物或其可药用盐,其中所述化合物以式(III)表示:



(III)

其中，

R^3 是氢或 $-C(O)OR^2$ 、卤代基、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤代烷基；

R^4 是H或CN或 $-CH_2NH_2$ ；

R^8 是氢、甲基、OMe或CN；

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自氢、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_5 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂，其中每个 C_{1-4} 烷基和每个 C_3-C_5 环烷基任选被OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^9$ 取代；
或

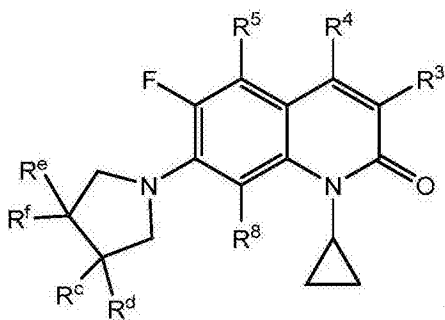
R^a 和 R^b 一起或 R^c 和 R^d 一起可以形成氧代基或可以含有N、O或S作为环成员的3-6元螺环；

R^9 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基各自任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代；

或者在相同氮上的两个 R^9 可以一起形成4-6元杂环，所述杂环任选地含有另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代；且

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)和氧代基的基团取代的 C_{1-4} 烷基。

14. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中所述化合物具有式(IV)：



(IV)

其中，

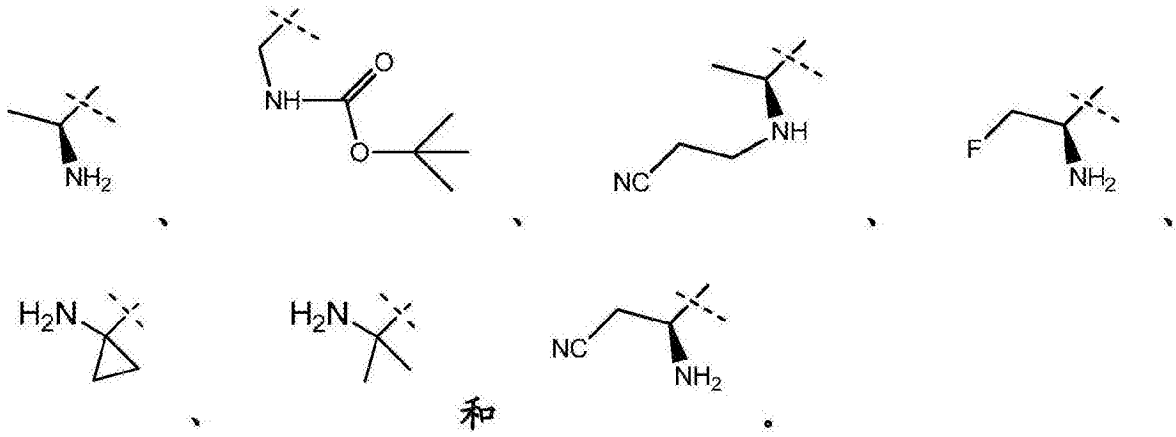
R^3 是氢、卤代基、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤代烷基；

R^4 是H或 $-CH_2NH_2$ ；

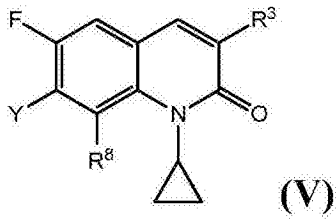
R^5 是H、Me或卤代基；

R^c 和 R^f 均是氢或 R^c 和 R^f 与它们所连接的原子一起形成环丙基环；

R^d 和 R^e 各自选自H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、OH、 CH_2OH 、



15. 根据权利要求1或2的化合物或其可药用盐,以式(V)表示:

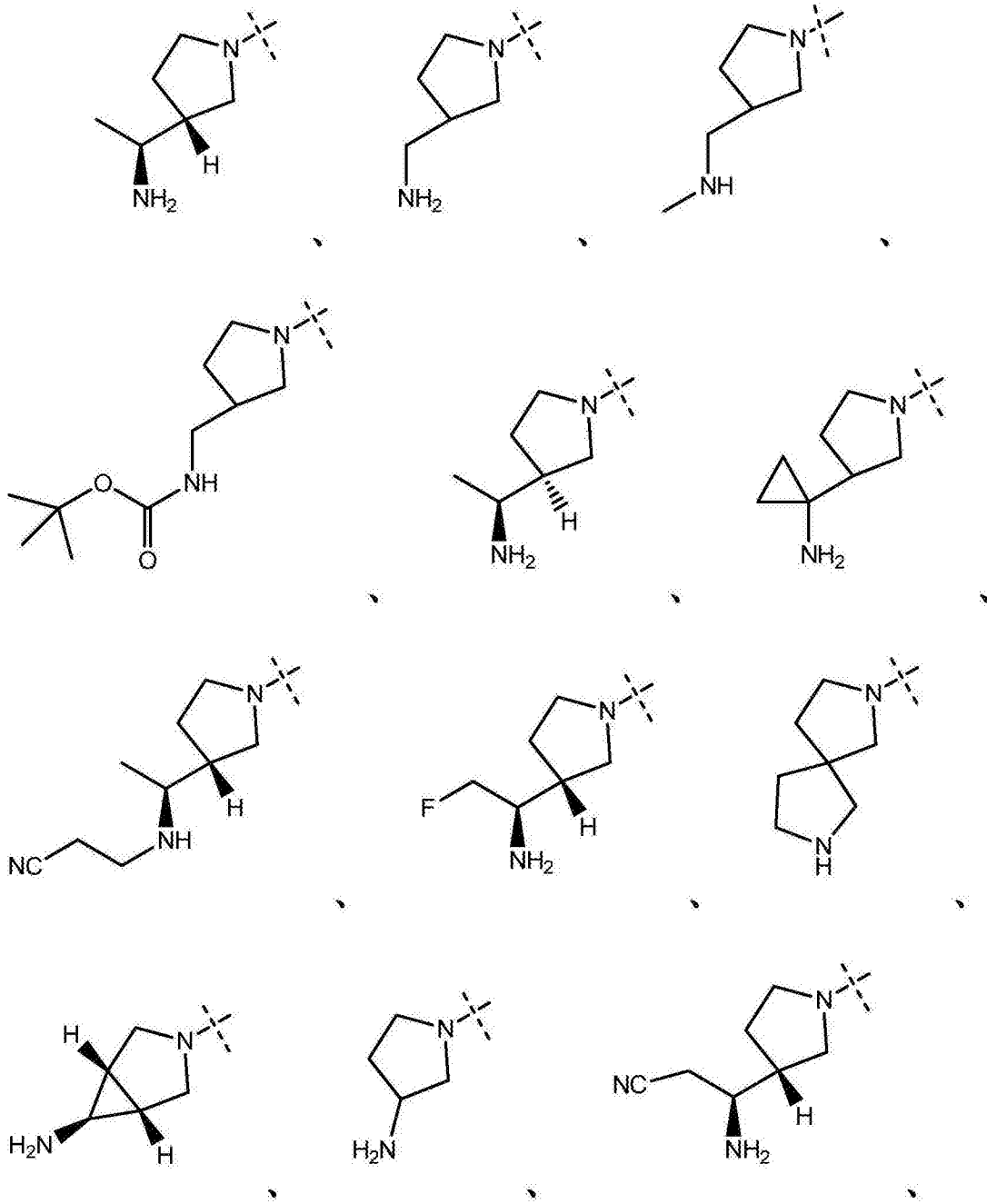


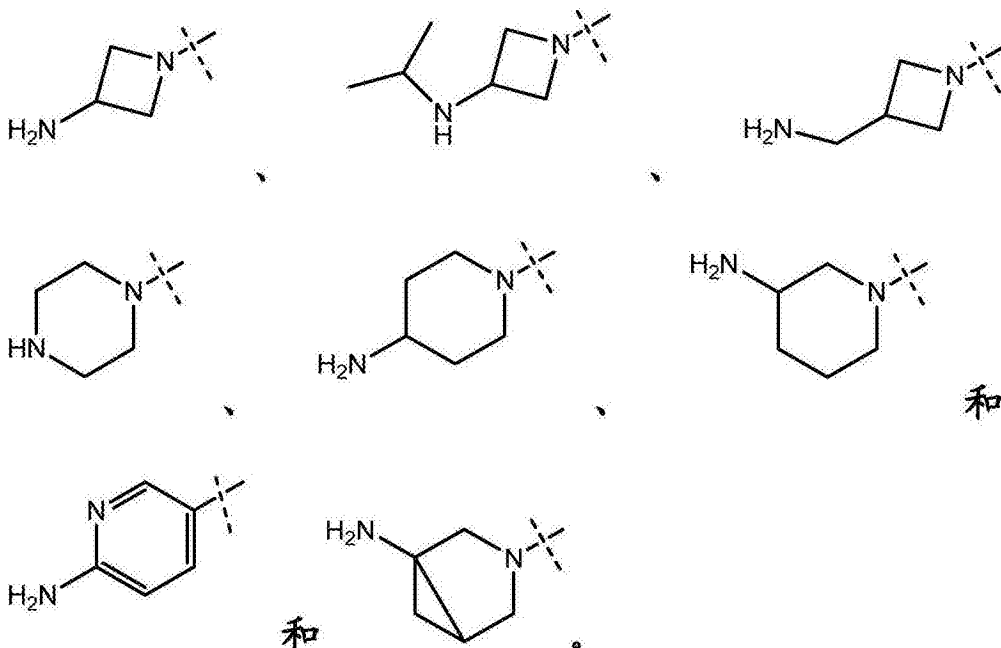
其中,

R^3 是氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-O-$ (C_{1-4} 烷基)或 $-S(O)_2-$ (C_{1-4} 烷基);

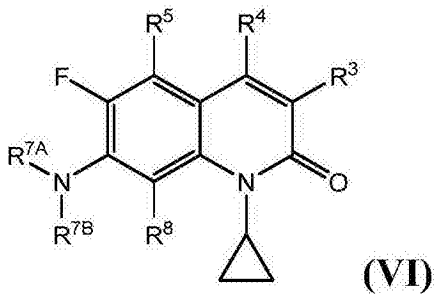
R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Y选自





16. 权利要求1的化合物, 其为式(VI)化合物,



其中、

R³是氢、C₁₋₂烷基、C₁₋₂卤代烷基或卤代基；

R⁴是氢或-CH₂NH₂；

R⁵是氢、Me或卤代基；

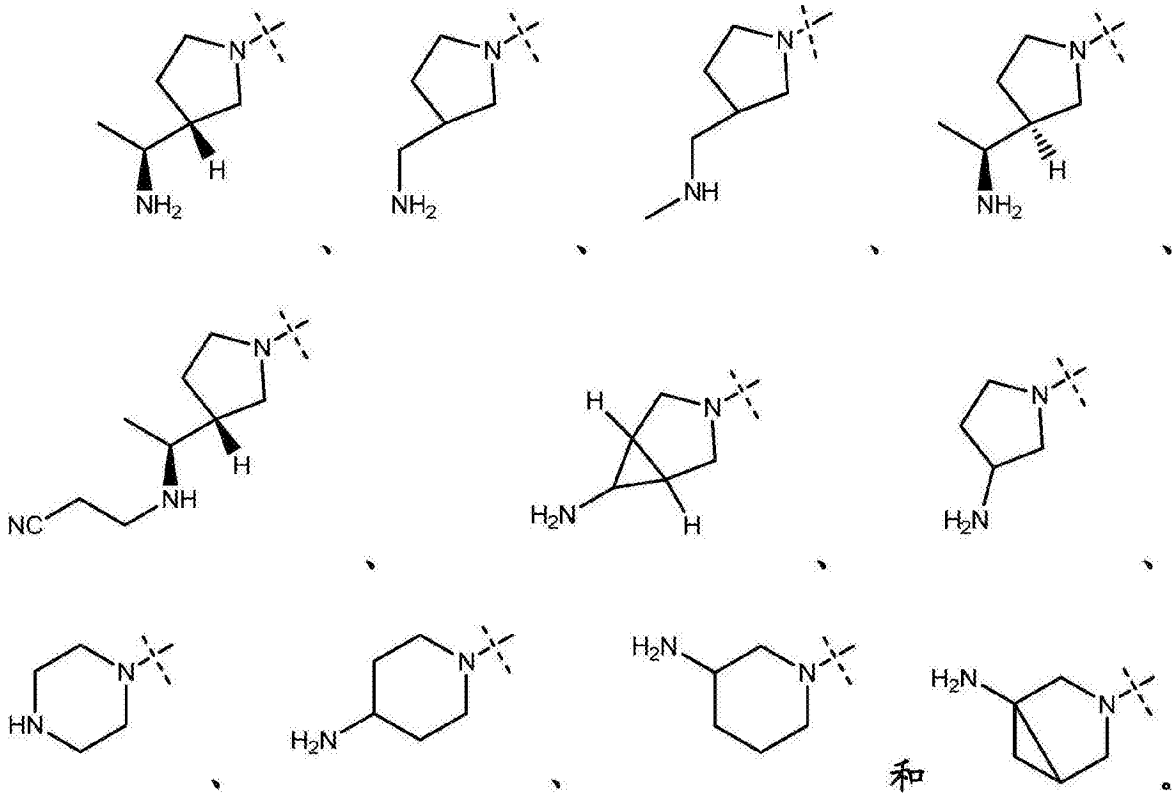
R⁸是氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基或CN；

且R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-至6-元单环杂环基团或者任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-7元双环杂环基团，

其中R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团，

其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

17. 权利要求16的化合物, 其中-NR^{7A}R^{7B}所代表的基团选自：



18. 药物组合物, 包含:

权利要求1至17任一项的化合物, 和
可药用载体、佐剂或赋形剂。

19. 根据权利要求18的药物组合物, 还包含另外的具有抗菌活性的治疗剂。

20. 抑制细菌促旋酶活性的方法, 该方法包括: 使细菌与权利要求1至17任一项的化合物接触。

21. 治疗患有细菌感染的受治疗者的方法, 该方法包括: 给需要其的受治疗者施用抗菌有效量的权利要求1至17任一项的化合物。

22. 权利要求21的方法, 其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染: 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌

(*Morganella morganii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multocoda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

23. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗细菌感染。

24. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗细菌感染的药剂中的用途。

25. 根据权利要求24的用途,其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染:铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、*Serratia marscens* 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides*

thetaitaomicron) 和其它拟杆菌属(Bacteriodes) 物种、Pasteurella multicodea和其它巴斯德菌属(Pasteurella) 物种、Fransicella tularensis、痢疾志贺氏菌(Shigella dysenteriae) 和其它志贺氏菌属(Shigella) 物种、霍乱弧菌(Vibrio cholera) 和其它弧菌属(Vibrio) 物种、百日咳博德特菌(Bordetella pertussis) 和其它博德特菌属(Bordetella) 物种、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori) 和其它螺杆菌属(Helicobacter) 物种、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、空肠弯曲杆菌(Campylobactor jejuni)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis) 和其它葡萄球菌属(Staphylococcus) 物种、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、尿肠球菌(Enterococcus faecium) 和其它肠球菌属(Enterococcus) 物种、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae) 和其它链球菌属(Streptococcus) 物种、炭疽杆菌(Bacillus anthracis) 和其它杆菌属(Bacillus) 物种、大消化链球菌(Peptostreptococcus magnus) 和其它消化链球菌属(Peptostreptococcus) 物种、艰难梭菌(Clostridium difficile) 和其它梭菌属(Clostridium) 物种、单核细胞增生利斯特菌(Listeria monocytogenes) 和其它利斯特菌属(Listeria) 物种和白喉棒杆菌(Corynebacterium diphtheriae) 和其它棒杆菌属(Corynebacterium) 物种。

作为抗菌剂的喹诺酮衍生物

发明领域

[0001] 本发明是药物化学领域,涉及呈现出抗菌活性的化合物及其药物组合物。如本文的数据所证实的那样,所述化合物是细菌DNA促旋酶活性的抑制剂。本发明还涉及采用这些化合物在哺乳动物中治疗细菌感染的方法和减少生物样品中细菌量的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 一些已知的抗微生物剂通过作用于DNA促旋酶和拓扑异构酶来抑制细菌DNA合成。DNA促旋酶和拓扑异构酶IV均为II型拓扑异构酶,由两个作为A₂B₂异四聚体起作用的蛋白质亚单位组成。ATP酶结构域位于二聚体的一个多肽上(DNA促旋酶中的GyrB,拓扑异构酶IV中的ParE),而DNA切割核位于第二个多肽上(DNA促旋酶中的GyrA,拓扑异构酶IV中的ParC)。

[0004] 一些抗菌的促旋酶抑制剂、包括氨基香豆素如新生霉素通过与GyrB中的ATP酶活性位点结合而作为DNA促旋酶的能量转移的竞争性抑制剂起作用。与之不同,喹诺酮抗生素如萘啶酸、环丙沙星和莫西沙星优先地在切割核(GyrA和ParC)上结合这些酶和阻止DNA复制,因此停止了革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌中的细胞分裂。虽然第一个位点抗性突变通常发生在gyrA中,也已经证明gyrB中的突变降低了对这些已知喹诺酮的敏感性。

[0005] 细菌DNA合成抑制剂(例如氟喹诺酮)已经被用于治疗主要是革兰氏阴性感染,并且在历史上已经获得了良好的临床结果。对于喹诺酮类化合物存在大量的知识,包括生物利用度、组织分布、PK/PD关系和光毒性。在结构上,喹诺酮抗生素具有双环(环丙沙星和莫西沙星)或三环环结构(左氧氟沙星),带芳基侧链,含有引入胺官能团的非循环的环。大多数已知的氟喹诺酮具有酮-酸官能团,为羧酸(环丙沙星和莫西沙星、左氧氟沙星、单环和双环2-吡啶酮和4-吡啶酮)、羟胺(喹唑啉二酮和三环异喹诺酮)或肼(喹唑啉二酮)基团,它们涉及DNA促旋酶和拓扑异构酶活性并且据推测与活化复合物中的二价阳离子结合。大多数抑制剂还具有与核杂环连接的胺官能团,从而使得这些化合物为两性离子性质的。单环2-吡啶酮和4-吡啶酮(例如Ro-13-5478)抑制剂具有与苯基基团连接的该胺官能团。这些抑制剂的两性离子性质涉及这些化合物利用孔蛋白通道向革兰氏阴性细胞中的渗透。

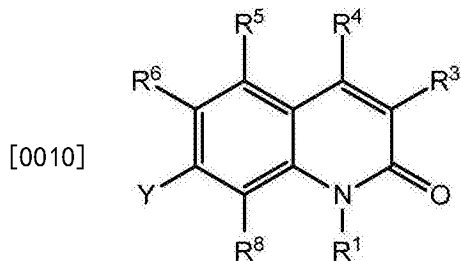
[0006] 喹诺酮抗生素已经是非常有效的,但是现有药物的大规模部署、包括已经成为非专利药的有效第二代喹诺酮(例如环丙沙星)的用途威胁了它们的未来长期效用。喹诺酮耐药性已经广泛地在医院和社区产生。参见Tessier和Nicolau, *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (6), 2887-89 (2013)。为了对抗这种耐药品系,活性对抗对现有喹诺酮耐药的细菌的新的促旋酶抑制剂、尤其是保留了对抗对已知喹诺酮耐药的细菌的有效性的靶向于多药耐药(MDR)的革兰氏阴性病原体的抗生素将解决重要的未满足的医药需求。

[0007] 本发明涉及具有对抗野生型和喹诺酮耐药性细菌的活性的抗菌化合物。其特别涉及具有对抗喹诺酮耐药性革兰氏阴性细菌、包括例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的多药耐药(MDR)品系的活性以及对抗野生型和喹诺酮耐药性革兰氏阳性病原体、包括甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (MRSA)的抗菌活性的化合物。本发明还涉及具有与人拓扑异构酶II酶抑制相比的在细菌拓扑异构酶IV和DNA促旋酶酶抑制之间的选择性的化合物,从而提供了与体内治疗人细菌感染的用途相一致的治

疗指数。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的化合物及其药物组合物可用作抗菌剂；不限于理论，据信它们作为促旋酶抑制剂起作用。本发明的化合物可用于在需要其的受治疗者、尤其是人和其它哺乳动物中治疗细菌感染。这些化合物概括地由如本文所述的式 (I) 表示：



(I)

[0011] 包括式 (I) 化合物，其中：

[0012] R¹选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和C₃-C₇环烷基，其各自任选被至多三个选自卤素、C₁-C₃烷基、-L¹-OR²、-L¹-CN、-L¹-N(R²)₂和氧代基的基团取代；

[0013] R³选自H、卤代基、C₁-C₄卤代烷基、-L¹-OR²、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、-L¹-CN、-L¹-N(R²)₂、-L¹-COOR²、-L¹-CON(R²)₂、-L¹-N(R²)C(O)R²、-L¹-N(R²)C(O)OR、-L¹-SO₂R、-L¹-N(R²)-SO₂-R和-L¹-SO₂-N(R²)₂；

[0014] L¹各自独立地是价键或C₁-C₄直链或支链亚烷基连接基；

[0015] R各自独立地是C₁-C₄烷基，其任选被一至三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代；

[0016] R²各自独立地是H或任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0017] 或者相同氮上的两个R²可以一起形成4-6元杂环，其任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代；

[0018] R⁴选自H、卤代基、C₁-C₄卤代烷基、-NH₂、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-L²-C₃-C₇环烷基、-L²-CN、-L²-N(R²)₂、-L²-NR²C(O)-R²、-L²-NR²C(O)-OR²、-L²-NR²C(O)-N(R²)₂、-L²-NR²C(=NR²)-N(R²)₂、-L²-C(O)-NR²-OR²、-L²-COOR²、-L²-CON(R²)₂、-L²-C(=NR²)-N(R²)₂、-L²-C(=NR²)-NR²-OR²、-L²-SO₂R、-L²-SO₂-N(R²)₂、-L²-Q和-L²-O-(C₁-C₄烷基)、-L²-OR²，其中所述C₁-C₄烷基任选被一个或两个选自-OR²、-CN、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(=X)-NR²-OR²、-C(=X)-N(R²)₂、-NR²C(=X)R²、-NR²C(=X)OR、-NR²C(=X)N(R²)₂、-NR²C(O)-O-L²-Q、-CON(R²)₂、-SO₂R、-SO₂-N(R²)₂、-NR²-SO₂R和Q的基团取代；

[0019] 其中Q各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环，其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代基、氧代基、=N-OR²、-COOR²、-CON(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR、-C(O)NR²-OR²、-SO₂R和-SO₂-N(R²)₂的基团；且

[0020] L²各自独立地选自价键和二价直链或支链C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基或C₂-C₆炔基连接基团，并且任选被一或两个选自卤代基、氨基、羟基和CN的基团取代；

[0021] 且X各自独立地是O或=NR¹¹;

[0022] R⁵选自H、卤代基、-L²-OR¹、-L²-N(R²)₂、-L²-CN、C₁-C₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷基;

[0023] R⁶选自H、卤代基、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷基;

[0024] Y是吡啶基,其任选被一至三个选自卤代基、CN、氨基、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和-(CH₂)₁₋₄-X的基团取代,其中X选自-OH、-CN、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR、-SO₂R和-SO₂N(R²)₂;

[0025] 或者Y是式-NR^{7A}R^{7B}的基团,

[0026] 其中R^{7A}选自H、-C(O)R²、-C(O)OR²和C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

[0027] R^{7B}是-L³-Q³或C₁-C₆烷基,其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

[0028] 其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基,且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基,且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR的基团取代;

[0029] 或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

[0030] 其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;

[0031] R⁸选自H、卤代基、CN、-L²-OR¹、-L²-N(R²)₂、C₂₋₄链烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄卤代烷氧基;

[0032] R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

[0033] 或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环,所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、

C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代；

[0034] R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0035] R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0036] 或者R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基，所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代：OH、卤素、氧代基、=N-OR¹¹、任选被一至三个卤素原子或NH₂取代的C₁-C₆烷基、任选被一个或多个OH基团或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷氧基；和-C(O)OC₁-C₆烷基；

[0037] 并且包括该化合物的可药用盐。下文描述了本发明的化合物的各种另外的实施方案。

[0038] 这些化合物和含有它们的药物组合物可用于治疗细菌感染或减轻其严重性。特别地，本发明的化合物可用于治疗如下疾病或减轻其严重性：上呼吸道感染、下呼吸道感染、耳部感染、胸膜肺和支气管感染、泌尿道感染、腹内感染、心血管感染、血流感染、脓毒病、CNS感染、皮肤和软组织感染、GI感染、骨和关节感染、生殖系统感染、眼感染或肉芽肿感染。该化合物可有效地对抗一系列细菌、包括革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌。

[0039] 发明详述

[0040] 为了解释本说明书的目的，将应用以下定义，另有具体说明除外，并且无论何时适当时，以单数形式使用的术语也将包括其复数形式，反之亦然。

[0041] 定义

[0042] 本发明的上下文(尤其是在权利要求的上下文)中所用的术语“该”、“所述”或实体将解释为既包括单数、也包括复数，本文另有指示或上下文清楚地矛盾除外。

[0043] 如本文所用的术语“卤素”(或卤代基)指氟、溴、氯或碘，特别是氟或氯。卤素取代的基团和部分、例如被卤素取代的烷基(卤代烷基)可以是单-、多-或全-卤化的。

[0044] 除非另有说明，否则如本文所用的术语“杂原子”指氮(N)、氧(O)或硫(S)。

[0045] 如本文所用的术语“烷基”指完全饱和的支链或非支链的含义至多10个碳原子的烃部分。除非另有提供，否则烷基指具有1至6个碳原子(其可以书写为C₁-C₆或C₁₋₆烷基)或1至4个碳原子的烃部分。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。取代的烷基是含有一个或多个取代基代替相应的未取代的烷基的氢原子的烷基，例如一个、两个或三个取代基一直到未取代的烷基上的氢的数目。若无另外说明，适于烷基的取代基可以选自卤素、CN、氧代基、羟基、氨基和C₁-C₄烷氧基基团。

[0046] 如本文所用的术语“亚烷基”指具有1至10个碳原子和两个与其它组成连接的开放价键的二价烷基基团。除非另有提供，否则亚烷基指通常具有1至6个碳原子或1至4个碳原子的部分。亚烷基的代表性实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚仲丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚正戊基、亚异戊基、亚新戊基、亚正己基、3-甲基亚己基、2,2-二甲基亚戊基、2,3-二甲基亚戊基、亚正庚基、亚正辛基、亚正壬基、亚正癸基等。取代的亚烷基是含有一个或多个、例如一个、两个或三个取代基的亚烷基；除非另有说明，否

则适宜的取代基选自上文对烷基列出的取代基。

[0047] 如本文所用的术语“卤代烷基”指被一个或多个如本文定义的卤素原子取代的如本文定义的烷基。卤代烷基可以是单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基或多卤代烷基、包括全卤代烷基。单卤代烷基在烷基基团内可以具有一个碘、溴、氯或氟。在烷基或环烷基基团上氯和氟是优选的；在芳基或杂芳基基团上氟、氯和溴经常是优选的。二卤代烷基和多卤代烷基基团在烷基内可以具有两个或更多个相同的卤代基原子或不同卤代基基团的组合。同城，多卤代烷基含义至多12或10或8或6或4或3或2个卤代基基团。卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。全卤代烷基指所有氢原子均被卤代基原子代替的烷基，例如三氟甲基。

[0048] 如本文所用的术语“烷氧基”指其中烷基如上文定义的烷基-0-。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。同城，烷氧基基团具有1-6个碳、更常见是1-4个碳原子。

[0049] 取代的烷氧基是在烷氧基的烷基部分上含有一或多个、例如一个、两个或三个取代基的烷氧基基团。除非另有说明，否则适宜的取代基选自上文对烷基列出的取代基。

[0050] 类似地，其它基团如“烷氧基烷基”、“烷氧基羰基”、“烷氧基-羰基烷基”、“烷基磺酰基”、“烷基sulfoxy”、“烷基氨基”或“卤代烷基”的各烷基部分应当具有“烷基”的上述定义中所述相同的含义。当以这种方式使用时，除非另有指示，否则烷基经常是1-4个碳的烷基并且不被除所指定组成以外的基团进一步取代。当这类烷基被取代时，适宜的取代基是上文对烷基所指定的那些，另有指示除外。

[0051] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”指其中卤代烷基如上文所定义的卤代烷基-0-。卤代烷氧基的代表性实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙氧基等。

[0052] 如本文所用的术语“环烷基”指具有3-12个碳原子的饱和或不饱和非芳族单环、二环、三环或螺环烃基团；该环烷基基团可以是不饱和的，并且可以与其它环稠合，所述其它环可以是饱和的、不饱和的或芳族的，条件是与感兴趣分子式连接的环境基团的环原子是处于非芳族环中的。除非另有提供，否则环烷基指具有3至12个环碳原子或3至8个环碳原子的环状烃基团。经常地，环烷基基团是具有3-7个环原子的饱和单环，另有说明除外。

[0053] 取代的环烷基是被一个或两个或三个或更多个取代基一直到未取代基团上的氢的数目的取代基所取代的环烷基基团。同城，取代的环烷基将具有1-4个或1-2个取代基。除非另有说明，否则适宜的取代基独立地选自卤素、羟基、硫羟基、氰基、硝基、氧代基、C₁-C₄-烷基亚氨基、C₁-C₄-烷氧亚氨基、羟基亚氨基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-链烯基、C₂-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-硫烷基、C₂-C₄-链烯基氧基、C₂-C₄-炔基氧基、C₁-C₄-烷基羰基、羧基、C₁-C₄-烷氧基羰基、氨基、C₁-C₄-烷基氨基、二-C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-烷基氨基羰基、二-C₁-C₄-烷基氨基羰基、C₁-C₄-烷基羰基氨基、C₁-C₄-烷基羰基 (C₁-C₄-烷基) 氨基、C₁-C₄-烷基磺酰基、C₁-C₄-烷基氨磺酰基和C₁-C₄-烷基氨基磺酰基，其中上述烃基团 (例如烷基、链烯基、炔基、烷氧基残基) 各自可以进一步被一个或多个在每次出现时独立地选自上文提供的用于‘烷基’基团的取代基名单的基团所取代。优选的用于环烷基基团的取代基包括C₁-C₄烷基和上文对烷基基团列出的取代基团。

[0054] 示例性的单环烃基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。示例性的双环烃基团包括龙脑基、吡啶基、六氢吡啶基、四氢萘基、十氢萘基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.2]辛基等。示例性的三环烃基团包括金刚烷基等。

[0055] 类似地,其它基团如“环烷基氧基”、“环烷基烷基”或“卤代基环烷基”的各环烷基部分应当具有与“环烷基”的上述定义中所述相同的含义。当用于这些术语中时,环烷基通常是未取代或被1-2个基团取代的单环3-7个碳的环。当任选被取代时,取代基通常选自C₁-C₄烷基和上文作为适于烷基基团而给出的那些。

[0056] 如本文所用的术语“芳基”指在环部分中具有6-10个碳原子的芳族烃基团。通常,芳基是具有6-10个碳原子的单环、双环或三环芳基,例如苯基或萘基。而且,如本文所用的术语“芳基”指可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环的芳族取代基。非限制性的实例包括苯基、萘基和四氢萘基,条件是四氢萘基通过四氢萘基基团的芳族环的碳与感兴趣的式子连接。

[0057] 取代的芳基是被1-5个(例如一个或两个或三个)取代基取代的芳基基团,所述取代基独立地选自羟基、硫羟、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-链烯基、C₂-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-硫烷基、C₂-C₄-链烯基氧基、C₂-C₄-炔基氧基、卤素、C₁-C₄-烷基羰基、羧基、C₁-C₄-烷氧基羰基、氨基、C₁-C₄-烷基氨基、二-C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-烷基氨基羰基、二-C₁-C₄-烷基氨基羰基、C₁-C₄-烷基羰基氨基、C₁-C₄-烷基羰基(C₁-C₄-烷基)氨基、C₁-C₄-烷基磺酰基、氨磺酰基、C₁-C₄-烷基氨磺酰基和C₁-C₄-烷基氨基磺酰基,上述烃基团(例如烷基、链烯基、炔基、烷氧基残基)各自可以进一步被一个或多个在每次出现时独立地选自上文作为适于烷基的取代基列出的那些的基团所取代。

[0058] 类似地,术语芳基当用作其它基团如“芳基氧基”或“芳基烷基”的一部分时应当具有与“芳基”的上述定义中所述相同的含义。

[0059] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环的”或“杂环”指饱和或部分饱和的、但不是芳族的杂环基团,优选是单环或多环(当为多环时,特别是双环、三环或螺环);并且具有3至12个、更通常是3至8个和更经常是5或6个环原子;其中一个或多个、优选一至四个、尤其是一或两个环原子是独立地选自O、S和N的杂原子(因此其它环原子是碳)。优选地,杂环基团具有一个或两个这类杂原子作为环原子,并且更通常地,杂原子不彼此直接连接。键合环(即与感兴趣的式子连接的环)优选具有4至12个、尤其是5至7个环原子。杂环基团可以与芳族环稠合,条件是其与感兴趣的式子在不是芳族的杂环基团的原子处连接。杂环基团可以经由杂环基团的杂原子(通常是氮)或碳原子与感兴趣的式子连接。杂环基可以包括稠合或桥连环以及螺环,并且多环杂环基团的仅一个环需要含有杂原子作为环。杂环的实例包括四氢呋喃(THF)、二氢呋喃、1,4-二噁烷、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、四氢吡喃、二氢吡喃、氧杂硫杂环戊烷、二硫戊环、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷、硫吗啉等。

[0060] 取代的杂环基是独立地被1-5个(例如一个或两个或三个)取代基取代的杂环基团,所述取代基选自上文对环烷基基团所述的取代基。

[0061] 类似地,用作其它基团如“杂环基烷基”的一部分的术语杂环基应当具有与“杂环

基”的上述定义中所述相同的含义。

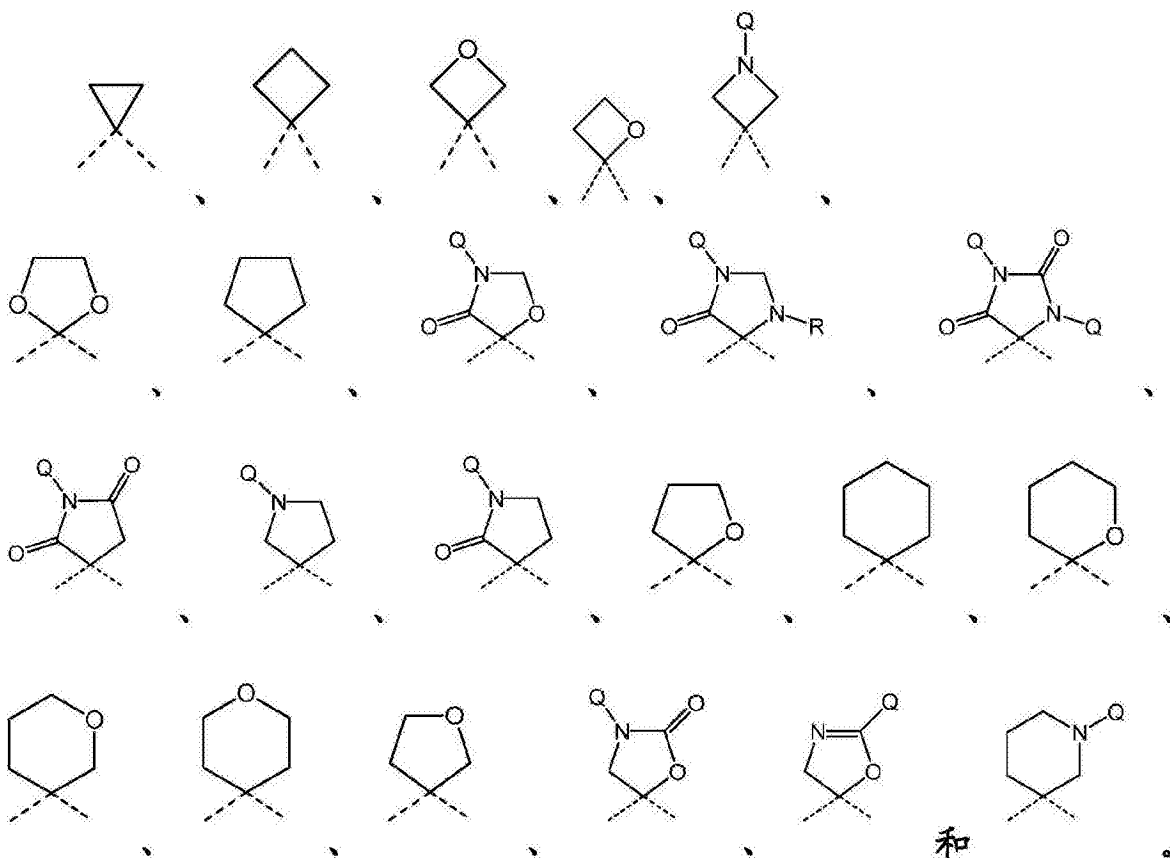
[0062] 如本文所用的术语“杂芳基”指具有1至8个杂原子作为环成员的5-14元单环-或二环-或三环-芳族环系统；杂原子选自N、O和S，另有指示除外。通常，本发明的化合物中的杂芳基是5-10元环系统或5-7元环系统（例如5-7元单环或8-10元双环基团）。典型的杂芳基基团包括2-或3-噻吩基，2-或3-呋喃基，1-、2-或3-吡咯基，1-、2-、4-或5-咪唑基，1-、3-、4-或5-吡唑基，2-、4-或5-噻唑基，3-、4-或5-异噻唑基，2-、4-或5-噁唑基，3-、4-或5-异噁唑基，3-或5-(1,2,4)-三唑基，4-或5-(1,2,3)-三唑基，1-或2-四唑基，2-、3-或4-吡啶基，3-或4-哒嗪基，2-吡嗪基，和2-、4-或5-嘧啶基。

[0063] 术语“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基、环烷基或杂环基环稠合的基团，其中与感兴趣的式子连接的基团或点在芳族环上。典型的稠合杂芳基基团包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基，2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基，2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基，和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。

[0064] 取代的杂芳基是含有一个或多个取代基的杂芳基基团，所述取代基选自上文描述为适于芳基的那些取代基，另有指示除外。

[0065] 术语“羟基”指基团-OH。

[0066] 如本文所用的术语“螺”包括3-至6-环烷基或具有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至6-个原子的杂环，其可以如所定义的那样任选被取代，其中所述螺环稠合在非芳族环的单个碳原子上，使得两个环共享的碳原子成为螺环中心。Q是适于与螺环连接的取代基，例如H或C₁-C₄烷基。螺基团的解释性实例有：



[0067] 如本文所用的术语“可药用载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表

面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等和其组合,适合用于药物组合物,如本领域技术人员已知的那样(例如参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990,第1289-1329页)。除了其与活性成分不相容以外,在治疗或药物组合物中考虑使用任何常规载体。

[0068] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”指引起受治疗者的生物学或医学响应的本发明的化合物的量,例如酶或蛋白质活性的降低或抑制或者改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等。在一个非限制性实施方案中,术语“治疗有效量”指当施用于受治疗者时能够有效地发挥下列作用的本发明的化合物的量:(1)通过降低或抑制促旋酶的活性或者降低或抑制促旋酶的表达而至少部分地缓解、抑制、防止和/或改善病症或障碍或疾病。在另一个非限制性实施方案中,术语“治疗有效量”指如下的本发明的化合物的量:当施用于受治疗者时,治疗或改善所述受治疗者的细菌感染。

[0069] 如本文所用的术语“受治疗者”指动物。通常,动物是哺乳动物。受治疗者也指例如灵长类动物(例如人,雄性或雌性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,受治疗者是灵长类动物。在另外其它实施方案中,受治疗者是人。

[0070] 如本文所用的术语“抑制”指降低或抑制给定病症、症状或障碍或疾病或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0071] 如本文所用的术语“治疗”任何疾病或障碍在一项实施方案中指改善所述疾病或障碍(即减慢或停止或减低所述疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一项实施方案中,“治疗”指缓解或改善至少一种身体参数,包括不可被患者辨别的那些。在又一项实施方案中,“治疗”指在身体上(例如可辨别的症状的稳定)、生理学上(例如身体参数的稳定)或在这两者上调节疾病或障碍。在又一项实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作或发展或进展。

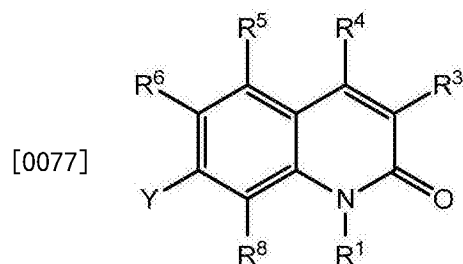
[0072] 如本文所用,如果受治疗者将在生物学、医学或生活质量方面从治疗中受益,则该受治疗者“需要”该治疗。

[0073] 如本文所用,在本发明的上下文中(尤其在权利要求的上下文中)使用的术语“一个”、“一种”、“该”和类似术语被理解为包括单数和复数,除非文中另外特别指出或根据上下文明显矛盾。

[0074] 本文描述了本发明的各种实施方案。应当理解,每个实施方案中指明的特征可以与其它指明的特征组合以提供其它实施方案。以下列举的实施方案是代表性的:

[0075] 实施方案1包括通式1A或1B或1C化合物或其可药用盐。

[0076] 1A. 式(I)化合物:



[0078] 其中：

[0079] R^1 选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_7 环烷基，其各自任选被至多三个选自卤素、 C_1-C_3 烷基、 $-L^1-OR^2$ 、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 和氧代基的基团取代；

[0080] R^3 选自H、卤代基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-L^1-OR^2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ 和 $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$ ；

[0081] L^1 各自独立地是价键或 C_1-C_4 直链或支链亚烷基连接基；

[0082] R 各自独立地是 C_1-C_4 烷基，其任选被一至三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)和氧代基的基团取代；

[0083] R^2 各自独立地是H或任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代的 C_1-C_4 烷基；

[0084] 或者相同氮上的两个 R^2 可以一起形成4-6元杂环，其任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代；

[0085] R^4 选自H、卤代基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-L^2-C_3-C_7$ 环烷基、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ 和 $-L^2-O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-L^2-OR^2$ ，其中所述 C_1-C_4 烷基任选被一个或两个选自 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ 和 Q 的基团取代；

[0086] 其中 Q 各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环，其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2-N(R^2)_2$ 的基团，且

[0087] L^2 各自独立地选自价键和二价直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基或 C_2-C_6 炔基连接基团，并且任选被一或两个选自卤代基、氨基、羟基和 CN 的基团取代；

[0088] 且 X 各自独立地是O或 $=NR^{11}$ ；

[0089] R^5 选自H、卤代基、 $-L^2-OR^1$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-CN$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-4 链烯基、 C_2-4 炔基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基；

[0090] R^6 选自H、卤代基、 CN 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基；

[0091] Y 是吡啶基，其任选被一至三个选自卤代基、 CN 、氨基、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基和 $-(CH_2)_{1-4}-X$ 的基团取代，其中 X 选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2N(R^2)_2$ ；

[0092] 或者 Y 是式 $-NR^7A R^7B$ 的基团，

[0093] 其中 R^7A 选自H、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 和 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代：卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 C_3-C_7 环烷基、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 和4-6元杂芳基或杂环基基团，所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被

至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代；

[0094] R^{7B}是-L³-Q³或C₁-C₆烷基，其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代：卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团，所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代，

[0095] 其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基，且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基，且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR的基团取代；

[0096] 或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团，其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团，

[0097] 其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基；

[0098] R⁸选自H、卤代基、CN、-L²-OR¹、-L²-N(R²)₂、C₂₋₄链烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄卤代烷氧基；

[0099] R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0100] 或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代；

[0101] R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0102] R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0103] 或者R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基，所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代：OH、卤素、氧代基、=N-OR¹¹、任选被一至三个卤素原子或NH₂取代的C₁-C₆烷基、任选被一个或多个OH基团或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷氧基；和-C(O)OC₁-C₆烷基；

[0104] 或其可药用盐。

[0105] 1B. 式(I)化合物，其中：

[0106] R¹选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和C₃-C₇环烷基，其各自任选被至多三个

选自卤素、 $-\text{OR}^2$ 、 CN 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 和氧代基的基团取代；

[0107] R^3 选自 H 、 $-\text{L}^1-\text{OR}^2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 $-\text{L}^1-\text{CN}$ 、 $-\text{L}^1-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^1-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{L}^1-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^1-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{L}^1-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{L}^1-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{L}^1-\text{N}(\text{R}^2)-\text{SO}_2-\text{R}$ 和 $-\text{L}^1-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ；

[0108] L^1 是价键或 C_1-C_4 直链或支链亚烷基连接基；

[0109] R 各自独立地是 C_1-C_4 烷基，其任选被一至三个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 和氧代基的基团取代；

[0110] R^2 各自独立地是 H 或任选被至多三个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 和氧代基的基团取代的 C_1-C_4 烷基；

[0111] 或者相同氮上的两个 R^2 可以一起形成4-6元杂环，其任选地含有选自 N 、 O 和 S 的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和氧代基的基团取代；

[0112] R^4 选自 H 、卤代基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-\text{L}^2-\text{C}_3-\text{C}_7$ 环烷基、 $-\text{L}^2-\text{CN}$ 、 $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{L}^2-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-\text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{L}^2-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-\text{OR}^2$ 、 $-\text{L}^2-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{L}^2-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{L}^2-\text{Q}$ 和 $-\text{L}^2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{L}^2-\text{OR}^2$ ，其中所述 C_1-C_4 烷基任选被一个或两个选自 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CN}$ 、氧代基、 $=\text{N}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^2-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{X})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{X})\text{OR}$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{X})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}^2-\text{Q}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{SO}_2\text{R}$ 和 Q 的基团取代；

[0113] 其中 Q 各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环，其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代基、氧代基、 $=\text{N}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 和 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 的基团；且

[0114] L^2 各自独立地选自价键和二价直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基或 C_2-C_6 炔基连接基团；

[0115] 且 X 各自独立地是 O 或 $=\text{NR}^{11}$ ；

[0116] R^5 选自 H 、卤代基、氨基、 CN 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-4 链烯基、 C_2-4 炔基、含有1-3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的5-6元杂芳基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基；

[0117] R^6 选自 H 、卤代基、 CN 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基；

[0118] Y 是吡啶基，其任选被一至三个选自卤代基、 CN 、氨基、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基和 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{X}$ 的基团取代，其中 X 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ；

[0119] 或者 Y 是式 $-\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$ 的基团，

[0120] 其中 $\text{R}^{7\text{A}}$ 选自 H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 和 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代：卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代基、 $=\text{N}-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 C_3-C_7 环烷基、 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 和4-6元杂芳基或杂环基基团，所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基的基团取代；

[0121] $\text{R}^{7\text{B}}$ 是 $-\text{L}^3-\text{Q}^3$ 或 C_1-C_6 烷基，其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代：卤

素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代,

[0122] 其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基,且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基,且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR的基团取代;

[0123] 或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子所形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

[0124] 其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;

[0125] R⁸选自H、卤代基、CN、任选被羟基或氨基取代的C₁-C₄烷基、C₂-4链烯基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷基;

[0126] R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

[0127] 或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环,所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代;

[0128] R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

[0129] R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

[0130] 或者R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基,所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代:OH、卤素、氧代基、=N-OR¹¹、任选被一至三个卤素原子或NH₂取代的C₁-C₆烷基、任选被一个或多个OH基团或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷氧基;和-C(O)OC₁-C₆烷基;

[0131] 或其可药用盐。

[0132] 1C. 在实施方案1的某个方面,式(I)化合物,其中

[0133] R¹选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和C₃-C₇环烷基,其各自任选被至多三个选自卤素、-OR²、CN、-N(R²)₂和氧代基的基团取代;

[0134] R³选自H、-OR²、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、-L¹-CN、-L¹-N

$(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ 和 $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$;

[0135] L^1 是价键或 C_1-C_4 直链或支链亚烷基连接基;

[0136] R 各自独立地是 C_1-C_4 烷基,其任选被一至三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)和氧代基的基团取代;

[0137] R^2 各自独立地是 H 或任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代的 C_1-C_4 烷基;

[0138] 或者相同氮上的两个 R^2 可以一起形成4-6元杂环,其任选地含有选自 N 、 O 和 S 的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代;

[0139] R^4 选自 H 、卤代基、 C_1-C_4 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-L^2-C_3-C_7$ 环烷基、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ 和 $-L^2-O-(C_1-C_4$ 烷基),其中所述 C_1-C_4 烷基任选被一个或两个选自 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)-NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ 和 Q 的基团取代;

[0140] 其中 Q 各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环,其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2-N(R^2)_2$ 的基团,且

[0141] L^2 各自独立地选自价键和二价直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基或 C_2-C_6 炔基连接基团;

[0142] 且 X 各自独立地是 O 或 $=NR^{11}$;

[0143] R^5 选自 H 、卤代基、 CN 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基;

[0144] R^6 选自 H 、卤代基、 CN 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷基;

[0145] Y 是吡啶基,其任选被一至三个选自卤代基、 CN 、氨基、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基和 $-(CH_2)_{1-4}-X$ 的基团取代,其中 X 选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2N(R^2)_2$;

[0146] 或者 Y 是式 $-NR^{7A}R^{7B}$ 的基团,

[0147] 其中 R^{7A} 选自 H 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 和 C_1-C_6 烷基,所述 C_1-C_6 烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 C_3-C_7 环烷基、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基的基团取代;

[0148] R^{7B} 是 $-L^3-Q^3$ 或 C_1-C_6 烷基,其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代基、 $-N(R^2)_2$ 、 C_3-C_7 环烷基、 $-COOR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、 C_1-C_4 烷基、

C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代，

[0149] 其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基，且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基，且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、

[0150] -NR²C(O)OR的基团取代；

[0151] 或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团，其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基团，

[0152] 其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基；

[0153] R⁸选自H、卤代基、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷基；

[0154] R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0155] 或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代；

[0156] R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0157] R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基；

[0158] 或者R¹²和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基，所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代：OH、卤素、氧代基、=N-OR¹¹、任选被一至三个卤素原子或NH₂取代的C₁-C₆烷基、任选被一个或多个OH基团或C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷氧基；和-C(O)OC₁-C₆烷基；

[0159] 或其可药用盐。

[0160] 2. 根据实施方案1的化合物或可药用盐，其中R¹是C₃-C₆环烷基或C₂-C₄烷基。在一些这些实施方案中，R¹是环丙基。

[0161] 3. 根据实施方案1或2的化合物或可药用盐或其可药用盐，其中R⁵是H或卤素。在一些这些实施方案中，R⁵是H或F。

[0162] 4. 实施方案1-3任一项的化合物或可药用盐，其中R⁶是H或F。其中R⁶是F的化合物有时是优选的。

[0163] 5. 实施方案1-4任一项的化合物或可药用盐，其中R⁸是甲基、乙基或甲氧基；在一

些这些实施方案中, R^8 是甲基或甲氧基。

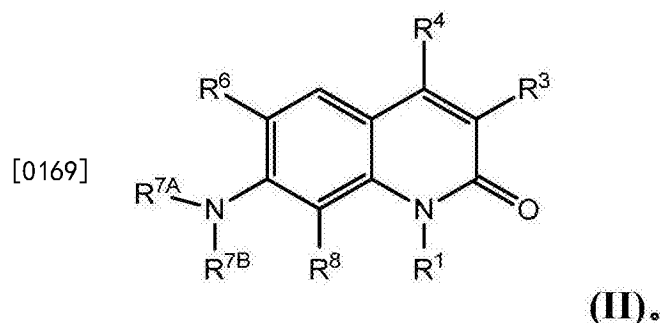
[0164] 6. 实施方案1-5任一项的化合物或可药用盐, 其中 R^3 是H、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤代烷基。在这些实施方案的特定实例中, R^3 是H、Me或Cl。

[0165] 7. 实施方案1-5任一项的化合物或可药用盐, 其中 R^3 是 $-COOR^2$ 或 $-SO_2R$ 。特别地, 其中 R^3 是COOH、COOMe或COOEt的实施方案。在实施方案7的供选版本中, 实施方案1-5任一项的化合物, 其中 R^3 是卤代基、特别是F或Cl。

[0166] 8. 实施方案1-7任一项的化合物或可药用盐, 其中 R^4 是H。

[0167] 9. 实施方案1-7任一项的化合物或可药用盐, 其中 R^4 是H、Me或CN。实施方案9的供选版本是实施方案1-7任一项的化合物, 其中 R^4 是 $-CH_2NH_2$ 。

[0168] 10. 实施方案1的化合物或可药用盐 (1A、1B或1C), 其具有式 (II) :



[0170] 11. 根据实施方案10的化合物或可药用盐, 其中 R^{7A} 是H。

[0171] 12. 根据实施方案10的化合物或可药用盐, 其中 R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团,

[0172] 或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,

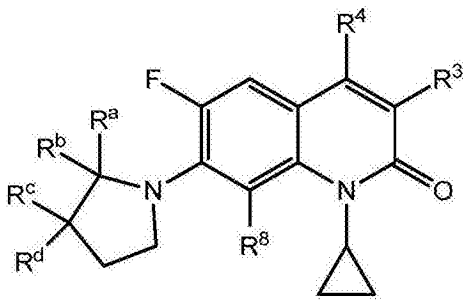
[0173] 其中通过 R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多三个选自如下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、苯基、氧代基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代基、 C_3-C_6 环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

[0174] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代: 卤素、 $-CN$ 、羟基、氧代基、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0175] 在一些这些实施方案中, R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷环, 其可以如上所述被取代。在其它这些实施方案中, R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基基团, 其可以如上所述被取代, 例如被0、1或2个基团取代, 所述基团选自卤素、 $-CN$ 、羟基、苯基、氧代基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基。

[0176] 13. 根据前述实施方案任一项的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物以式 (III) 表示:

[0177]



(III)

[0178] 其中 R^3 是氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、卤代基或 $-C(O)OR^2$;

[0179] R^4 是H或CN或 $-CH_2NH_2$;

[0180] R^8 是氢、CN、甲氧基或甲基;

[0181] R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自氢、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_5 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$,其中每个 C_{1-4} 烷基和每个 C_3-C_5 环烷基任选被OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^9$ 取代;或

[0182] R^a 和 R^b 一起或 R^c 和 R^d 一起可以形成氧代基或可以含有N、O或S作为环成员的3-6元螺环;

[0183] R^9 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基各自任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代;

[0184] 或者在相同氮上的两个 R^9 可以一起形成4-6元杂环,所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代;且

[0185] R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NH-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)和氧代基的基团取代的 C_{1-4} 烷基。

[0186] 在一些这些实施方案中,

[0187] R^3 是氢或 $-C(O)OR^2$;

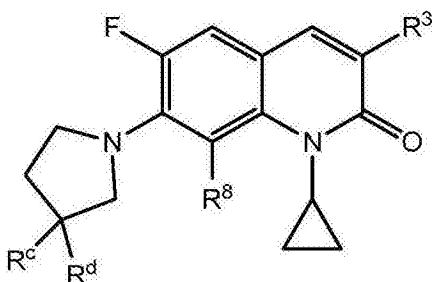
[0188] R^4 是H或CN;且

[0189] R^8 是氢或甲基。

[0190] 在这些化合物的一些实施方案中, R^a 和 R^b 均为氢。

[0191] 14. 根据实施方案13或实施方案1的化合物或其可药用盐,其中所述化合物具有式(IV):

[0192]



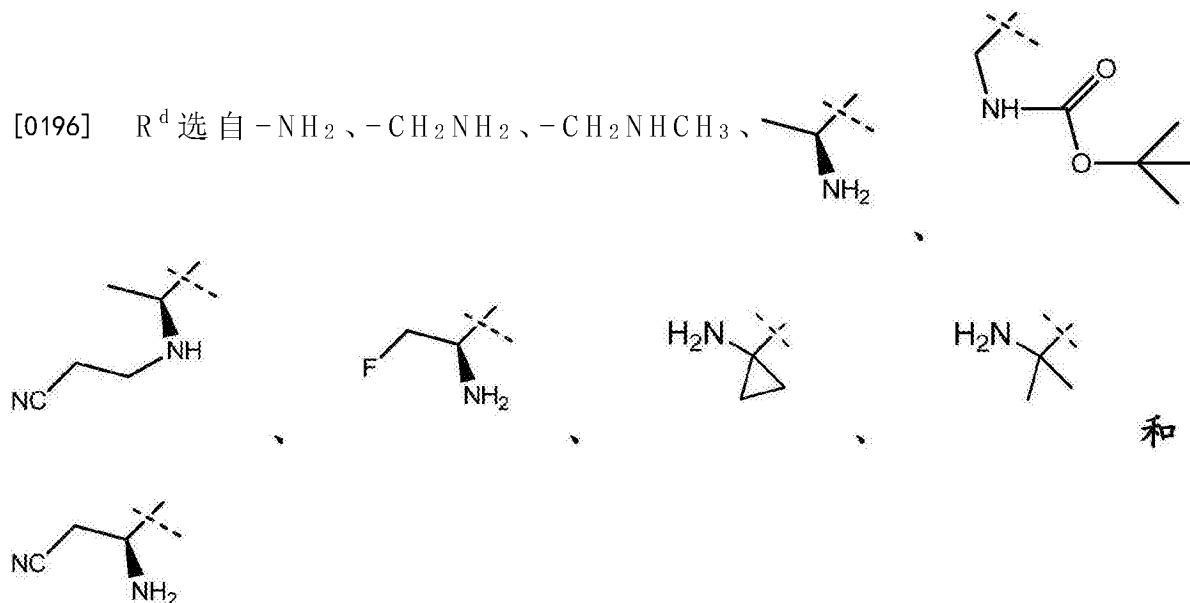
(IV)

[0193] 其中：

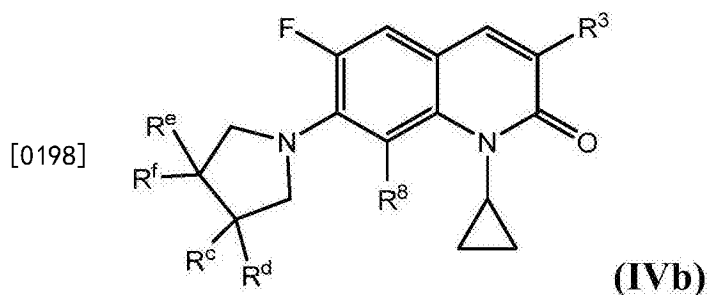
[0194] R^3 是氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $COOH$ 或 $COO-C_{1-4}$ 烷基；

[0195] R^c 是氢；

[0196] R^d 选自 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、



[0197] 实施方案14的供选版本是根据实施方案13或实施方案1的化合物或其可药用盐，其中所述化合物具有式(IVb)：



[0199] 其中，

[0200] R^3 是氢或卤代基；

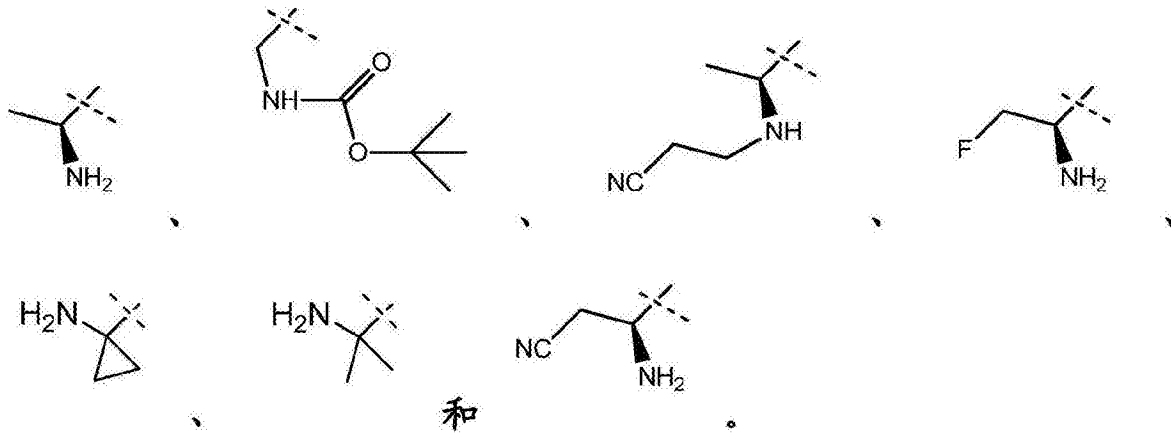
[0201] R^4 是H或 $-CH_2NH_2$ ；

[0202] R^5 是H、Me或卤代基；

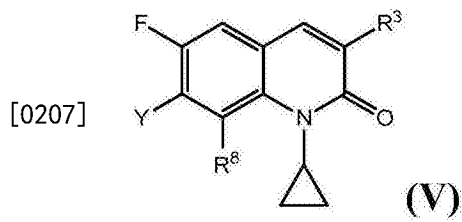
[0203] R^c 和 R^f 均为氢，或者 R^c 和 R^f 与它们所连接的原子一起形成环丙基环；

[0204] R^d 和 R^e 各自选自H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、

[0205]



[0206] 15. 根据实施方案1或2的化合物或其可药用盐,以式(V)表示:

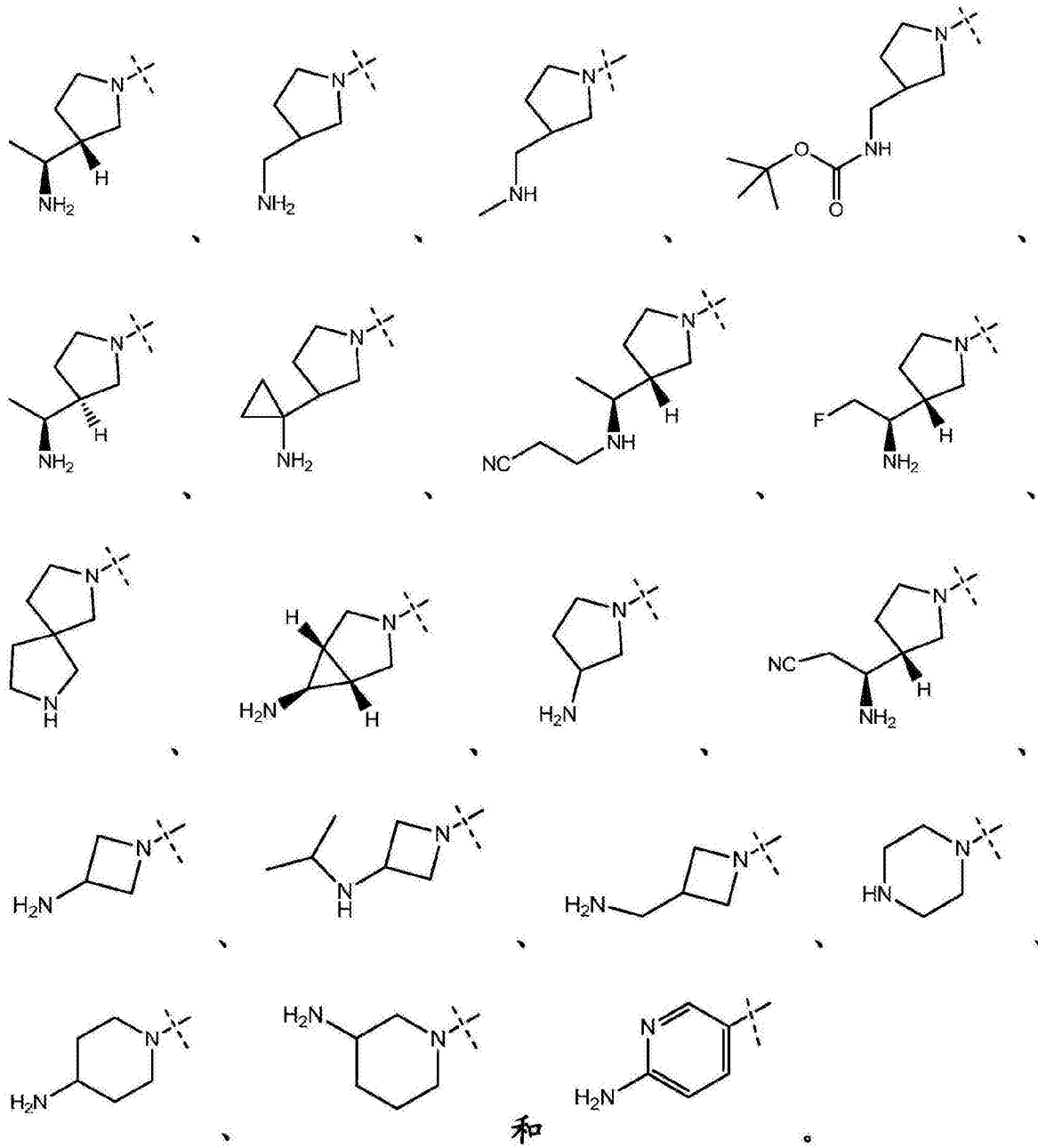


[0208] 其中,

[0209] R³是氢、C₁₋₂烷基、C₁₋₂卤代烷基、-C(O)OH、C(O)-O-(C₁₋₄烷基)或-S(O)₂-(C₁₋₄烷基);[0210] R⁸是氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷基;

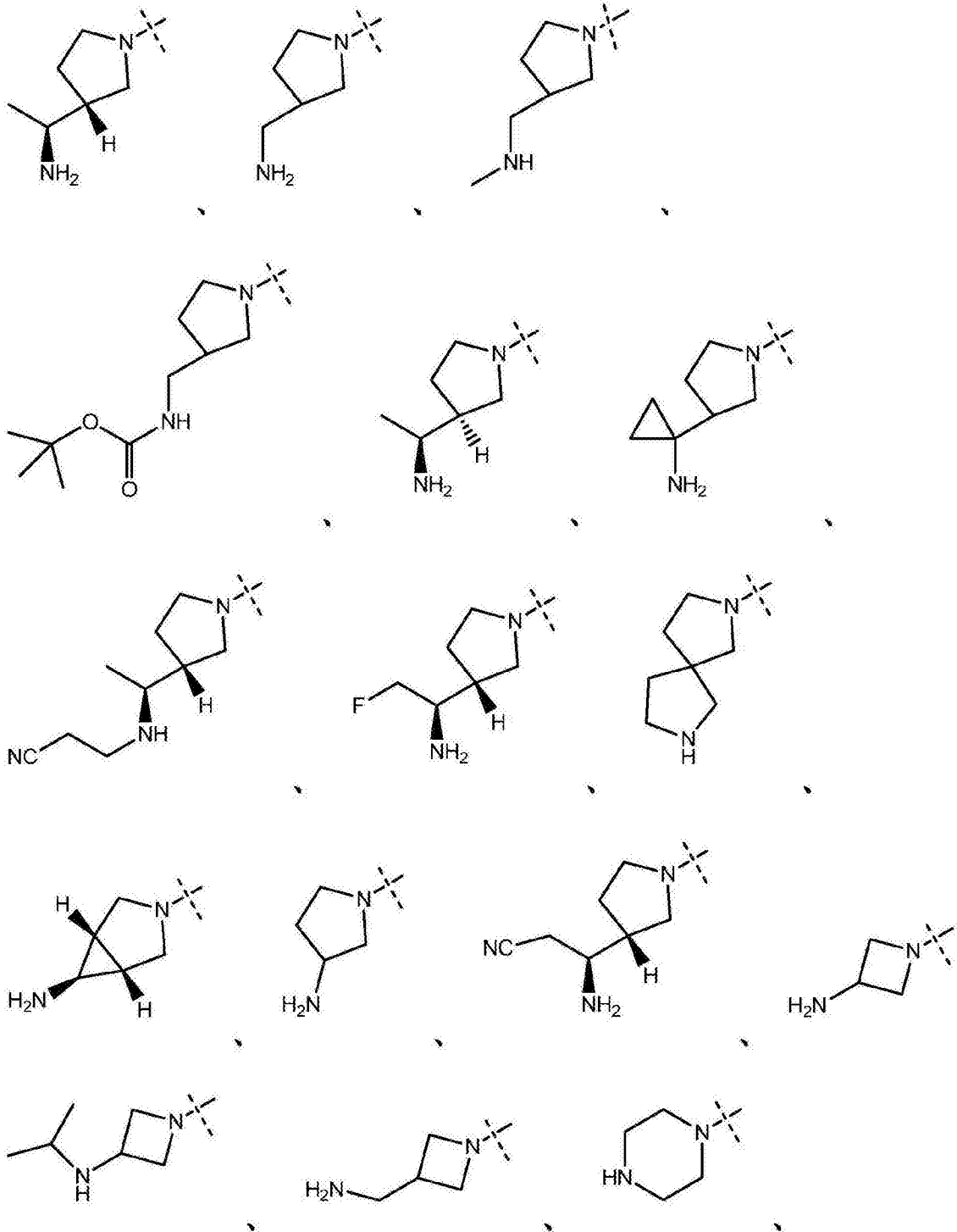
[0211] Y选自

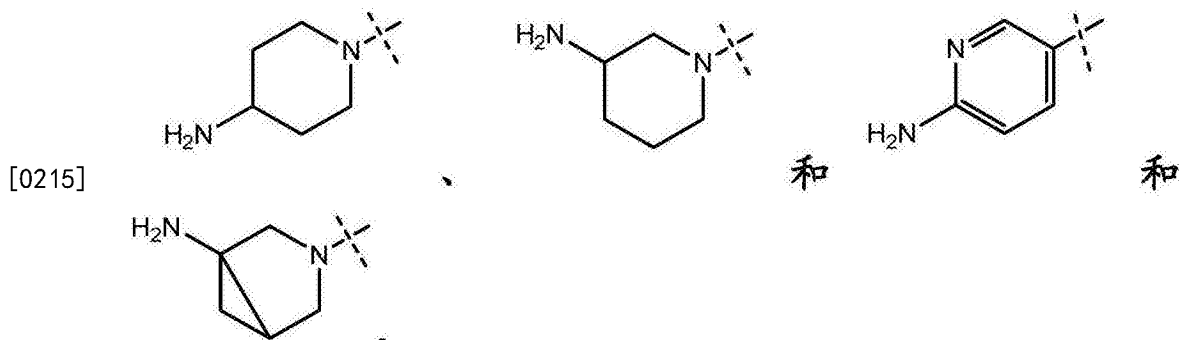
[0212]



[0213] 在该实施方案的另一个版本中, Y选自

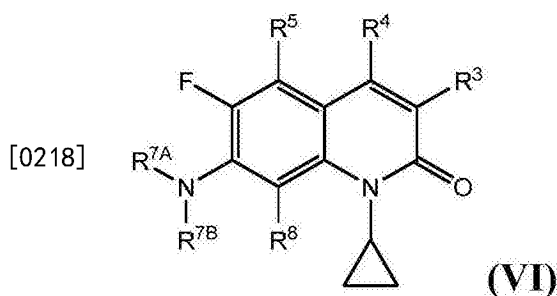
[0214]





[0216] 15b. 实施例的各化合物及其可药用盐是本发明的化合物的具体实施方案。特别地,表1或表2(或两者)中列出的实施例的化合物及其可药用盐各自是本发明的化合物的具体实施方案。

[0217] 16. 实施方案1的化合物,其是式(VI)化合物或其可药用盐,



[0219] 其中,

[0220] R^3 是氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基或卤代基;

[0221] R^4 是氢或 $-CH_2NH_2$;

[0222] R^5 是氢、Me或卤代基;

[0223] R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或CN;且

[0224] R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-至6-元单环杂环基团或者任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-7元双环杂环基团,

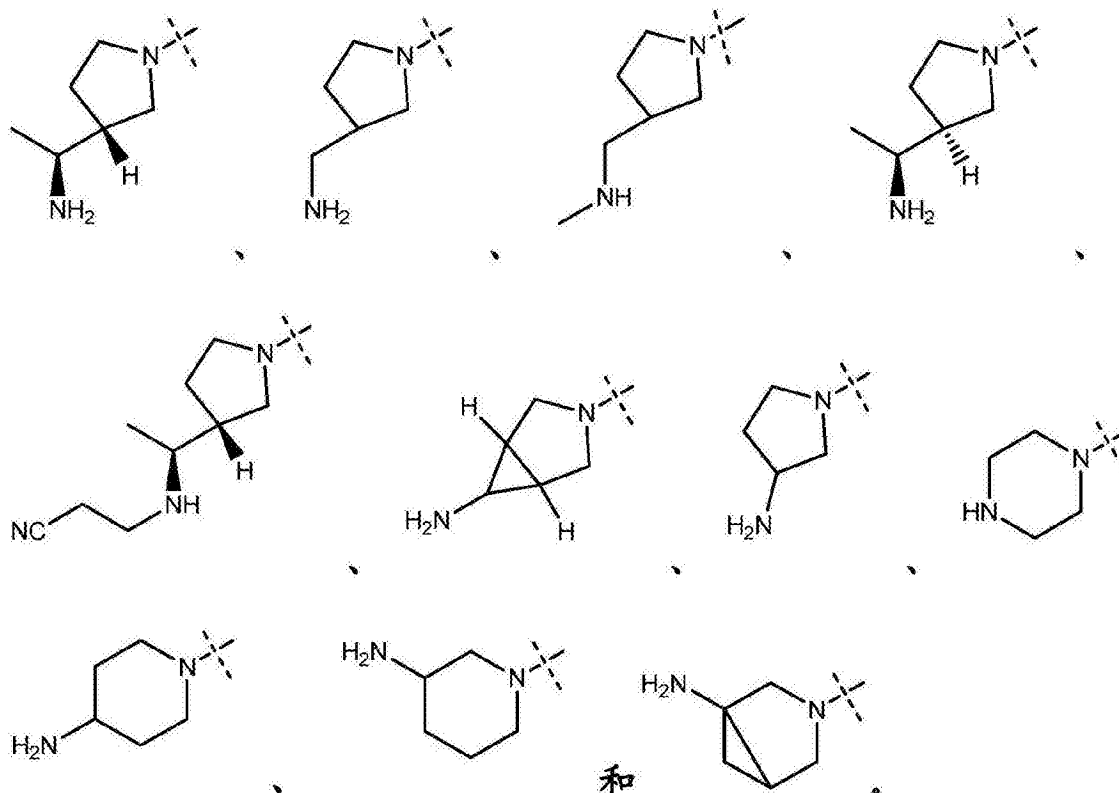
[0225] 其中通过 R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、苯基、氧代基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子

[0226] 作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

[0227] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、氧代基、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-N(R^{10})-C(O)-O-(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0228] 17. 实施方案16的化合物或可药用盐,其中 $-NR^{7A}R^{7B}$ 表示的基团选自:

[0229]



[0230] 18. 药物组合物, 包含:

[0231] 根据实施方案1至17任一项的化合物或可药用盐, 和

[0232] 可药用载体、佐剂或赋形剂。

[0233] 19. 根据实施方案18的药物组合物, 还包含另外的具有抗菌活性的治疗剂。

[0234] 20. 抑制细菌促旋酶活性的方法, 该方法包括: 使细菌与实施方案1至17任一项的化合物或可药用盐接触。该方法可以在包含所述细菌的细胞培养物或在活的宿主中进行。

[0235] 21. 治疗患有细菌感染的受治疗者的方法, 该方法包括: 给受治疗者施用抗菌有效量的实施方案1至17任一项的化合物或可药用盐。

[0236] 22. 实施方案21的方法, 其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染: 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、粘

质沙雷氏菌 (*Serratia marscens*) 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morgani*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multicauda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

[0237] 23. 根据实施方案1至17任一项的化合物或其可药用盐, 用于治疗细菌感染。

[0238] 24. 根据实施方案1至17任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗细菌感染的药剂中的用途。

[0239] 25. 根据实施方案24的用途, 其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染: 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、*Serratia marscens* 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morgani*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella*

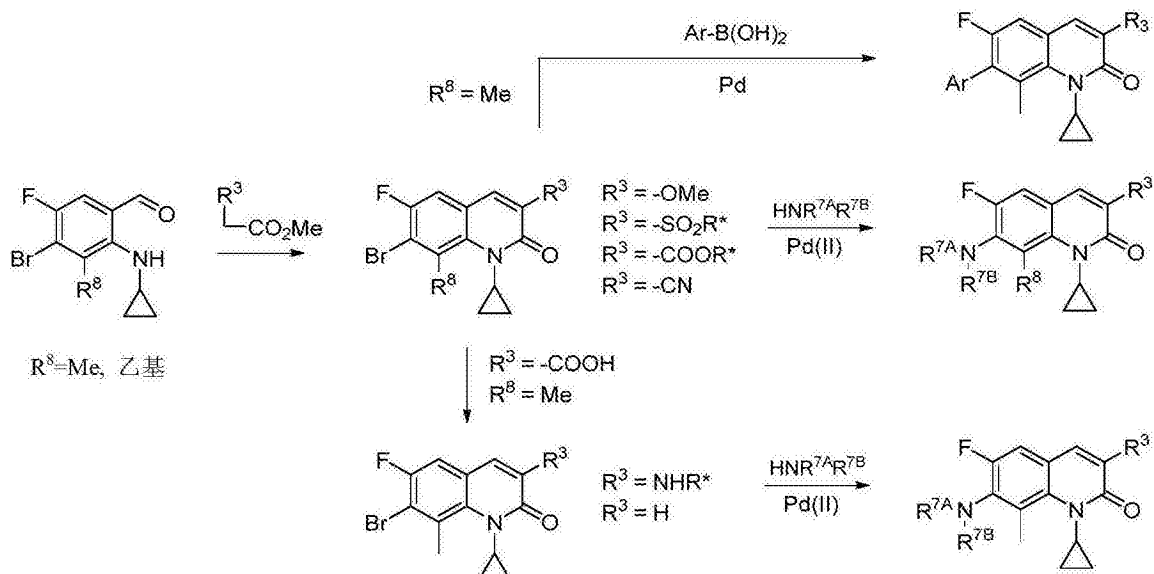
cattharallis)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multocoda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

[0240] 26. 在本发明的其它实施方案中, 化合物选自实施例的化合物、尤其是表2列出的实施例的化合物以及这些化合物的可药用盐。该实施方案的化合物和可药用盐以及含有与可药用赋形剂或载体混合的这些化合物和可药用盐的药物组合物可用于实施方案19-25中所述的方法。

[0241] 如实施方案中定义的化合物可通过以下通用合成路径来合成, 其具体实例在实施例部分中有更详细的描述。实施例中的反应流程解释说明了用于制备所选择的本发明的化合物的方法, 并且可以采用标准方法和可获得的起始材料进行修改用于合成另外的本发明的化合物。可以使用以下通用方法。

[0242] 流程1. 制备其中R³是-COOR的化合物的通用方法。

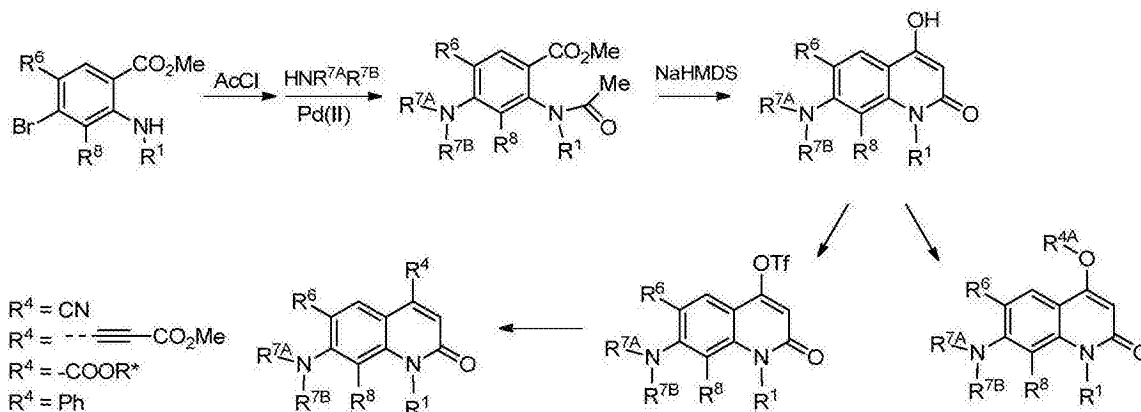
[0243]



[0244] 经由流程1中所示的路径可以在R³处引入各种官能团。另外，R³位置的酯基团还可以通过常规方法进行修饰以在该位置引入各种取代基。其还可以进行水解和通过脱羧作用除去。R³处的溴可以通过上述实例中解释说明的方法被各自基团代替。本文描述了解释性的实例。

[0245] 流程2. 改变R⁴的通用方法。

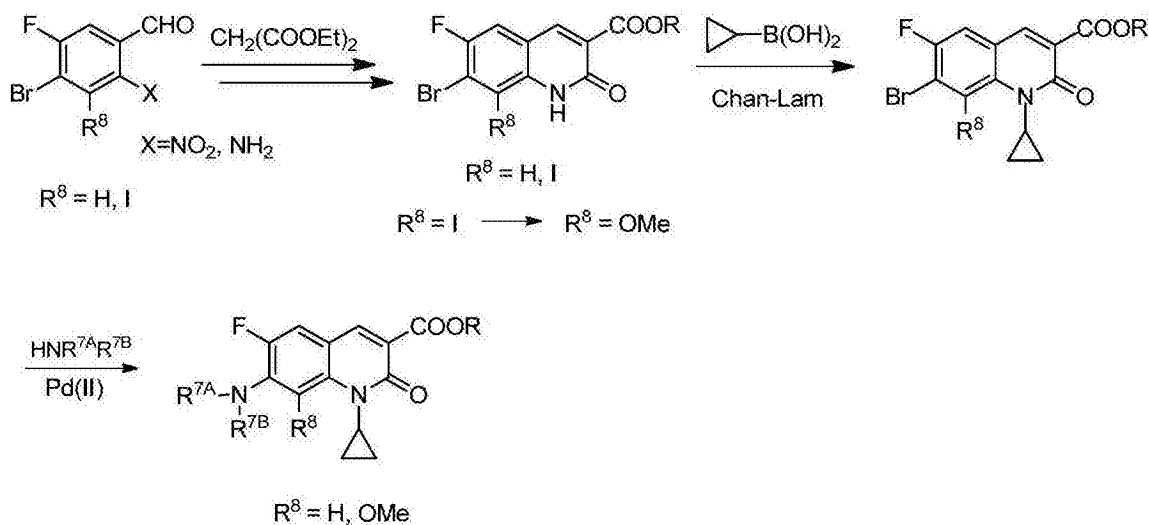
[0246]



[0247] 采用该方法,可以如所示那样在4-位引入三氟甲磺酸酯基,然后三氟甲磺酸酯基可以通过以下实施例中解释说明的方法被各自基团代替。然后R⁴位置引入的官能团可以通过已知方法被进一步修饰——这类修饰的实例包括在以下实施例中。

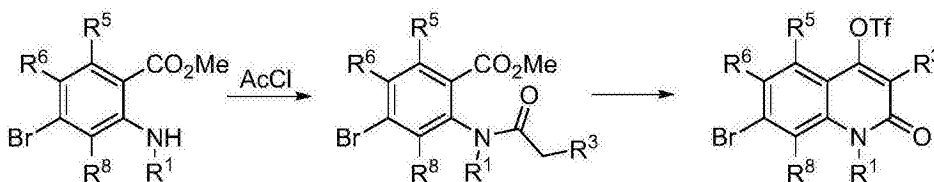
[0248] 流程3. 改变R³和R⁸的方法。

[0249]

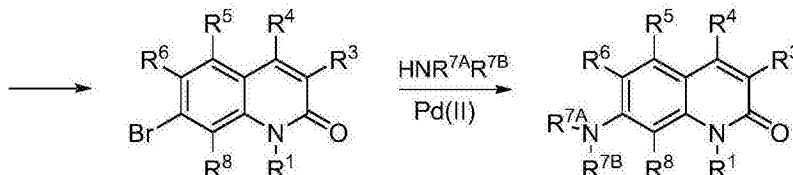


[0250] R⁸位置的改变可以通过胺的碘化、继之以环化缩合和将碘化中间体与例如甲醇偶联来实现,如本文所示那样。R³处的改变可以如所示那样和如流程1中解释说明的那样来容易地引入。溴基团可以被各种胺和芳基基团代替,如流程1和2中解释说明的那样。

[0251] 流程4. 改变R¹-R⁸的通用方法。



[0252]



[0253] 各位置的改变可以通过合成苯基酯中间体、继之以环化缩合和三氟甲磺酸酯中间体的偶联来实现。 $-\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$ 处的改变可以如所示那样和如流程2中解释说明的那样通过偶联各种胺来容易地引入。

[0254] 本发明还包括本发明的方法的任意变体,其中可在其任意阶段获得的中间体产物用作原料并进行剩余的步骤,或者其中起始材料在反应条件下原位形成,或者其中反应组分以它们的盐或旋光纯材料的形式进行使用。

[0255] 在本文范围内,不是本发明的化合物的特定预期终产物的构成物的可容易除去的基团称为“保护基”,该术语是本领域技术人员充分理解的。保护基的特征是它们可以被容易地除去(即不发生不希望的继发反应),例如通过溶剂解、还原、光解或者在生理条件下(例如通过酶裂解)。用这类保护基保护官能团、保护基自身以及它们的离去反应是本领域熟知的,并且在标准参考著作中有记载,例如J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry”,Plenum Press,伦敦和纽约1973;T.W.Greene和P.G.M.Wut,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,Wiley,纽约1999;“The Peptides”,第3卷(编者:E.Gross和J.Meienhofer),Academic Press,伦敦和纽约1981;“Methoden der organischen Chemie”(有机化学方法),Houben Weyl,第4版,第15/I卷,Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1974;H.-D.Jakubke和H.Jeschkeit,“**Aminosäuren**,Peptide,蛋白质”(氨基酸、肽、蛋白质),Verlag Chemie,Weinheim,Deerfield Beach和Basel 1982;和Jochen Lehmann,“Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide und Derivate”(碳水化合物化学:单糖和和衍生物),Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1974。

[0256] 具有至少一个成盐基团的本发明的化合物的盐可以以本领域技术人员已知的方式来制备。例如,具有酸性基团的本发明的化合物的盐可以例如通过如下方法而形成:将化合物用金属化合物、例如适宜有机羧酸的碱金属盐如2-乙基己酸的钠盐、用有机碱金属或碱土金属化合物、例如相应的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐如氢氧化钠或钾、碳酸钠或钾或者碳酸氢钠或钾、用相应的钙化合物或者用氨或适宜的有机胺进行处理,优选使用化学计量或仅略微过量的成盐剂。本发明的化合物的酸加成盐以常规方法、例如通过将化合物用酸或适宜的阴离子交换试剂进行处理而得到。含有酸性和碱性成盐基团、例如游离羧基和游离氨基的本发明的化合物的内盐可以例如通过将盐如酸加成盐例如用弱碱中和至等电点或者通过用离子交换剂进行处理而形成。

[0257] 盐可以按照本领域技术人员已知的方法转化为游离化合物。金属和铵盐可以例如

通过用适宜的酸处理而转化,酸加成盐可以例如通过用适宜的碱性物质处理而转化。

[0258] 可按照本发明获得的异构体的混合物可以以本领域技术人员已知的方式分离成单独的异构体;非对映异构体可以例如通过多相溶剂混合物之间分配、重结晶和/或色谱分离(例如经过硅胶或通过例如中压液相色谱经反相柱)进行分离,外消旋物可以例如通过与具有旋光活性的成盐试剂形成盐并分离可如此获得的非对映异构体混合物、例如通过分步结晶或通过色谱法经旋光活性柱材料进行分离。

[0259] 可以按照标准方法、例如使用色谱法、分配法、(重)结晶等将中间体和终产物进行后处理和/或纯化。

[0260] 以下内容通用地应用于本文之前和之后提及的所有方法中。

[0261] 所有上述方法步骤可以在如下条件下进行:在本领域技术人员已知的反应条件、包括具体提到的那些反应条件下,在没有或通常有溶剂或稀释剂、例如包括对所用试剂惰性并且使其溶解的溶剂或稀释剂的存在下,在有或无催化剂、缩合剂或中和剂、例如离子交换剂、例如阳离子交换剂如H⁺形式的阳离子交换剂的存在下,这取决于反应和/或反应物的性质,于降低温度、常温或升高温度下,例如在约-100℃至约190℃、例如包括约-80℃至约150℃的温度范围内,例如于-80至-60℃、于室温、于-20至40℃或在回流温度下,在大气压下或在封闭容器中,适宜时在压力下,和/或在惰性氛围中、例如在氩气或氮气氛围下。

[0262] 在反应的所有阶段,所形成的异构体的混合物可以被分离成单独的异构体、例如非对映异构体或对映异构体,或者被分离成异构体的任意所需混合物、例如外消旋物或非对映异构体混合物,例如类似于“另外的方法步骤”中所述的方法。

[0263] 可以从中选择适于任意特定反应的那些溶剂的溶剂包括具体提到的那些,或者例如是:水;酯,例如低级链烷酸低级烷基酯,如乙酸乙酯;醚,例如脂肪族醚如乙醚或者环状醚如四氢呋喃或二噁烷;液态芳香族烃,例如苯或甲苯;醇,例如甲醇、乙醇或者1-或2-丙醇;腈,例如乙腈;卤代烃,例如二氯甲烷或氯仿;酰胺,例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;碱,例如杂环氮碱,如吡啶或N-甲基吡咯烷-2-酮;羧酸酐,例如低级链烷酸酐,如醋酸酐;环状、直链或支链烃,例如环己烷、己烷或异戊烷、甲基环己烷;或者那些溶剂的混合物,例如水性溶液,在方法描述中另有说明除外。这类溶剂混合物还可用于后处理、例如通过色谱法或分配进行的后处理。

[0264] 包括其盐在内的本发明的化合物还可以以其水合物的形式而得到,或者它们的结晶可以例如包括用于结晶的溶剂。可能存在不同的结晶形式。

[0265] 本发明还涉及本方法的如下那些形式:其中将可在方法的任意阶段作为中间体获得的化合物用作起始材料并进行剩余步骤,或者其中原料在反应条件下形成或以衍生物的形式(例如以被保护的形式或盐形式)进行使用,或者在方法条件下生成可通过本发明的方法获得的化合物并进一步原位加工。

[0266] 所有用于合成本发明的化合物的起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂可市售获得或者可以通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法来制备(Houben-Weyl,第4版,1952,Methods of Organic Synthesis,Thieme,第21卷)。

[0267] 术语“旋光异构体”或“立体异构体”指对于给定的本发明的化合物可以存在的任意不同的立体异构构型并且包括几何异构体。可以理解,取代基可以连接在碳原子的手性中心处。术语“手性”指具有与它们的镜像配偶不可重叠的性质的分子,而术语“非手性”指

与它们的镜像配偶可重叠的分子。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是相互为不可重叠镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。当适当时,该术语用于指明外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但是相互不是镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统来说明。当化合物是纯对映异构体时,在各手性碳处的立体化学可以通过R或S来说明。绝对构型未知的被拆分的化合物可以被标明为(+)或(-),这取决于它们在钠D线的波长处使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,因此它们可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,这些形式可以根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-。

[0268] 取决于起始材料和方法的选择,化合物可以以可能的异构体之一的形式存在或作为其混合物、例如作为纯旋光异构体或作为异构体混合物如外消旋物和非对映异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数目)存在。本发明旨在包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、非对映异构混合物和旋光纯形式。具有旋光活性的(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来拆分。如果该化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型的。如果该化合物含有双取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式-或反式-构型。也旨在包括所有互变异构形式。

[0269] 可以根据组分的物理化学差异、例如通过色谱法和/或分步结晶将任意的所得的异构体混合物分离成纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物。

[0270] 可以通过已知方法、例如通过分离用旋光活性的酸或碱得到的其非对映异构的盐以及释放旋光活性的酸性或碱性化合物,而将任意的所得的终产物或中间体的外消旋物拆分成旋光对映体。特别地,因此可以采用碱性部分来将本发明的化合物拆分为它们的旋光对映体,例如通过将用旋光活性的酸所形成的盐进行分步结晶来进行拆分,所述的旋光活性的酸例如有酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-O, O'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。还可以通过手性色谱法如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)来拆分外消旋产物。

[0271] 而且,本发明的化合物、包括它们的盐也可以以其水合物的形式获得,或者包含用于其结晶的其它溶剂。本发明的化合物可以自身或通过设计与可药用溶剂(包括水)形成溶剂合物;因此,本发明应当包括溶剂合物和非溶剂合物两种形式。术语“溶剂合物”指本发明的化合物(包括其可药用盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合物。这类溶剂分子是常用于药学领域的已知对接受者无毒的那些溶剂分子,例如水、乙醇等。术语“水合物”指其中溶剂分子为水的复合物。

[0272] 本发明的化合物、包括其盐、水合物和溶剂合物可以自身或通过设计形成多晶型物。

[0273] 如本文所用的术语“盐”指本发明的化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“可药用盐”。术语“可药用盐”指保留了本发明的化合物的生物功效和性质并且通常既非生物学、也非其它方面所不期望的盐。在许多情况中,本发明的化合物由于存在氨基和/或羧基或与之类似的基团而能够形成酸和/或碱盐。

[0274] 可以用无机酸和有机酸形成可药用的酸加成盐,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化

物/盐酸盐、氯茶碱酸盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0275] 可以由其衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0276] 可以由其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。可药用碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。

[0277] 可以由其衍生盐的无机碱例如包括铵盐和来自元素周期表的第I-XII栏的金属。在一些实施方案中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜等;特别适宜的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0278] 可以由其衍生盐的有机碱例如包括伯、仲和叔胺、取代的胺、包括天然存在的取代的胺、环胺、碱性离子交换树脂等。一些有机胺包括异丙胺、二苄乙二胺(benzathine)、胆碱酸盐(cholinat e)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0279] 本发明的可药用盐可以由碱性或酸性部分通过常规化学方法来合成。通常,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应来制备,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适当酸反应来制备。这类反应通常在水或有机溶剂或这二者的混合物中进行。通常,当可行时,非水介质如(乙)醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的使用是期望的。另外的适宜盐的目录可以例如在“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,马克(Mack)出版公司,Easton,Pa.,(1985)和Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)中找到。

[0280] 本文所给的任意式还意欲代表本发明的化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文所给的式所描述的结构,其中该结构的一个或多个原子富含或代表具有所选原子质量或质量数的原子。可以掺入到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别有²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²⁵I。本发明包括如不同的同位素标记的本发明的化合物,例如其中存在放射性同位素如³H和¹⁴C的那些或其中存在非放射性同位素如²H和¹³C的那些。这类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用¹⁴C)、反应动力学研究(例如用²H或³H)、检测或显像技术、例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、包括药物或底物组织分布测定,或者可用于患者的放射性治疗。特别地,¹⁸F标记的本发明的化合物可以特别希望用于PET或SPECT研究。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实施例和制备例中描述的那些方法类似的方法、采用适当的同位素标记的试剂取代以前使用的未标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0281] 而且,被较重同位素、特别是氘(即²H或D)所取代还可以获得由更大的代谢稳定性引起的某些治疗益处,例如延长体内半衰期或降低剂量要求或改善治疗指数。可以理解,上下文中的氘可被看作是本发明的化合物的取代基。这类较重同位素、特别是氘的浓度可以

由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”表示指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比值。如果本发明的化合物中的取代基标有氘,则该化合物具有的对每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘原子处具有52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0282] 本发明的可药用溶剂合物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的结晶溶剂如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO的那些。

[0283] 含有能够用作氢键供体和/或受体的基团的本发明的化合物能够与适宜的共结晶形成剂形成共结晶。可以由本发明的化合物通过已知的共结晶形成方法制备这些共结晶。这类方法包括研磨、加热、共升华、共熔或在结晶条件下在溶液中使本发明的化合物与共结晶形成剂接触和分离由此形成的共结晶。适宜的共结晶形成剂包括WO 2004/078163中所述的那些。因此,本发明还提供了包含本发明的化合物的共结晶。

[0284] 本文所述的所有方法可以以任意适宜的顺序进行,另有指示或上下文清楚地矛盾除外。本文提供的任意和所有实例或示例性语言(例如“例如”)的使用仅意欲更好地阐明本发明,并且不对另外要求保护的本发明的范围施加限制。

[0285] 另一方面,本发明提供了包含本发明的化合物和可药用载体的药物组合物。药物组合物可被配制用于特定的施用途径如口服施用、胃肠外施用和直肠施用等。此外,本发明的药物组合物可被制备成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬剂或乳剂)。药物组合物可以经受常规制药操作如灭菌和/或可含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0286] 典型地,药物组合物是片剂或明胶胶囊,其包含活性成分以及:

[0287] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0288] b) 润滑剂,例如硅石、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还包含

[0289] c) 粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、西黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要还有

[0290] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和/或

[0291] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0292] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠包衣。

[0293] 适于口服施用的组合物包括有效量的本发明的化合物,为片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或者糖浆剂或酏剂形式。用于口服使用的组合物根据制备药物组合物领域中已知的任何方法制备,此类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供药学上美观、可口的制剂。片剂可含有活性成分和无毒性的适于制备片剂的可药用赋形剂的混合物。这些赋形剂例如是惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未包衣的或用已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,由此历经更长的时间提供持续的

作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以以硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或以软明胶胶囊提供,其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0294] 某些可注射组合物是等渗水溶液或混悬液,栓剂有利地由脂肪性乳液或混悬液制备。所述组合物可以被灭菌和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它有治疗价值的物质。所述组合物可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法来制备,其含有约0.1-75%或含有约1-50%的活性成分。

[0295] 适于透皮应用的组合物包括有效量的本发明的化合物和适宜载体。适于透皮递送的载体包括可吸收的药学上可接受的溶剂以帮助穿过宿主皮肤。例如,透皮装置是绷带剂的形式,包含背衬膜、含有化合物和任选的载体的贮库、任选的速率控制屏障(历经延长了的时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤)和确保该装置在皮肤上的手段。

[0296] 适于局部应用、例如应用于皮肤和眼的组合物包括水性溶液、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾制剂,例如用于通过气雾剂等进行递送。这类局部递送系统将特别适于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如用于在防晒霜、乳液、喷雾剂等中的预防性使用。因此,它们特别适用于本领域众所周知的局部制剂、包括美容化妆用制剂。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0297] 如本文所用的局部应用也可涉及吸入或鼻内应用。它们可以以来自干粉吸入器的干粉形式(单独地、作为混合物如与乳糖的干掺混物或混合组分颗粒(例如含有磷脂))或来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器的气溶胶喷雾呈现形式在使用或不使用适宜抛射剂的情况下方便地递送。

[0298] 本发明还提供了包含本发明的化合物作为活性成分的无水药物组合物和剂量形式,因为水可以促进某些化合物的降解。

[0299] 可以采用无水或低含水量的成分和低水分或低湿度条件制备本发明的无水药物组合物和剂量形式。可以制备和储存无水药物组合物以便维持其无水性质。因此,采用已知防止接触水的材料包装无水组合物,以便它们被包括在适宜的配方药盒中。适宜包装的实例包括但不限于密封箔、塑料、单位剂量容器(例如管形瓶)、泡罩包装和条形袋。

[0300] 本发明还提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明的化合物的降解速率的物质的药物组合物和剂量形式。这类物质在本文中称为“稳定剂”,其包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0301] 本发明的化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时、在其之前或之后施用。本发明的化合物可以通过相同或不同施用途径单独施用或者在与其它药物相同的药物组合物中一起施用。

[0302] 在一个实施方案中,本发明提供了一种产品,其包含式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐和至少一种其它治疗剂作为组合制品用于在治疗中同时、分别或依次使用。在一个实施方案中,所述治疗是预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症。作为组合制品提供的产品包括在同一药物组合物中同时包含式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐和其它治疗剂的组合物,或者包含分开形式如套盒形式的式(I)至(VI)任一者的化合

物或其可药用盐和其它治疗剂的组合物。

[0303] 在一个实施方案中,本发明提供了包含式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐和其它治疗剂的药物组合物。任选地,所述药物组合物可以包含可药用赋形剂,如上文所述。

[0304] 在一个实施方案中,本发明提供了包含两种或更多种分开的药物组合物的套盒,所述药物组合物中至少一种含有式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,所述套盒包含用于分别容纳所述组合物的工具,例如容器、分隔小瓶或分隔铝箔包。这类药盒的实例有泡罩包,如用于包装片剂、胶囊剂等所典型使用的那样。

[0305] 本发明的套盒可用于施用不同的剂量形式如口服或胃肠外,用于以不同的剂量间隔施用单独的组合物,或用于相对于单独的组合物递增另一个单独的组合物。为了帮助顺应性,本发明的套盒通常包括施用指导。

[0306] 在本发明的联合疗法中,本发明的化合物和其它治疗剂可以由相同或不同的生产商生产和/或配制。另外,本发明的化合物和其它治疗剂可以通过下列方式构成联合疗法:(i)在将组合产品发放给医师之前(例如套盒包含本发明的化合物和其它治疗剂的情况下);(ii)在临施用前通过医师自己(或者在医师的指导下);(iii)通过患者自己,例如在本发明的化合物和其它治疗剂依次施用期间。

[0307] 因此,本发明提供了式(I)至(VI)任一者的化合物用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的用途,其中药剂被制备成用于与其它治疗剂一起施用。本发明还提供了其它治疗剂用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的用途,其中药剂与式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐一起施用。

[0308] 本发明还提供了式(I)至(VI)任一者的化合物用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的方法,其中式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐被制备成用于与其它治疗剂一起施用。本发明还提供了用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的方法的其它治疗剂,其中所述其它治疗剂被制备成用于与式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐一起施用。本发明还提供了用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的方法的式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐,其中式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐与其它治疗剂一起施用。本发明还提供了用于预防或治疗受促旋酶活性所介导的疾病或病症的方法的其它治疗剂,其中所述其它治疗剂与式(I)至(VI)任一者的化合物或其可药用盐一起施用。

[0309] 本文所述的化合物和组合物可以与一种或多种作为免疫调节剂起作用的治疗剂如共刺激分子的激活剂或免疫抑制性分子的抑制剂或疫苗组合进行使用或施用。程序性死亡1(PD-1)蛋白是T细胞调节剂的扩展CD28/CTLA4家族的抑制性成员(Okazaki等人,(2002) *Curr Opin Immunol* 14:391779-82;Bennett等人,(2003) *J. Immunol.* 170:711-8)。PD-1在激活的B细胞、T细胞和单核细胞上表达。PD-1是负性调节TCR信号的免疫抑制性蛋白质(Ishida,Y.等人(1992) *EMBO J.* 11:3887-3895;Blank,C.等人(电子版2006年12月29日) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745),在慢性感染中向上调节。PD-1和PD-L1之间的相互作用可以充当免疫限制点,其可导致例如浸润的淋巴细胞减少、T-细胞受体介导的增殖减少和/或癌性或受感染细胞的免疫逃避(Dong等人(2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7;Blank等人(2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314;Konishi等人(2004) *Clin. Cancer*

Res.10:5094-100)。免疫抑制可通过抑制PD-1与PD-L1或PD-L2的局部相互作用而逆转；当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时，作用是叠加的(Iwai等人(2002)Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 99:12293-7;Brown等人(2003)J.Immunol.170:1257-66)。免疫调节可以通过结合至免疫抑制性蛋白质(如PD-1)或结合至调节抑制性蛋白质的结合蛋白(如PD-L1、PD-L2)而实现。

[0310] 在一个实施方案中，本发明的组合治疗包括免疫调节剂，所述免疫调节剂是免疫限制点分子的抑制性分子的抑制剂或拮抗剂。在其它实施方案中，免疫调节剂与天然抑制免疫抑制性限制点分子的蛋白质结合。当与抗菌化合物组合使用时，这些免疫调节剂相对于单独用所述抗菌组合物进行的治疗而言可增强抗微生物响应和因此增强效力。

[0311] 术语“免疫限制点”指CD4和CD8T细胞的细胞表面上的一组分子。这些分子可有效地用作“闸”来下调或抑制适应性免疫响应。免疫限制点分子包括但不限于程序性死亡1(PD-1)、细胞毒性T-淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40和LAG3，它们直接抑制免疫细胞。可以用作可用于本发明的方法的免疫限制点抑制剂的免疫治疗剂包括但不限于PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF β 的抑制剂。抑制性分子的抑制可通过在DNA、RNA或蛋白质水平上的抑制来进行。在一些实施方案中，抑制性核酸(如dsRNA、siRNA或shRNA)可用于抑制抑制性分子的表达。在其它实施方案中，抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽如可溶性配体或者抗体或其抗原结合片段。

[0312] “组合”不意欲指治疗或治疗剂必须同时施用和/或被配制成一起递送，虽然这些递送方法也属于本文所述的范围。免疫调节剂可以与一种或多种本发明的化合物和任选的一种或多种另外的治疗或治疗剂同时、在其之前或之后施用。组合中的治疗剂可以以任意顺序施用。通常，每种治疗剂以针对该治疗剂确定的剂量和/或时间方案进行施用。还将理解，该组合中使用的治疗剂可以在单组合物中一起施用或者在不同组合物中分别施用。通常，能够预见，该组合中使用的各治疗剂以不超过它们单独使用时的水平的水平进行使用。在一些实施方案中，组合中使用的水平将低于单独使用的水平。

[0313] 在某些实施方案中，本文所述的抗菌化合物、例如本文所述的式(I)-(VI)化合物、包括实施方案1-17的那些与一种或多种免疫调节剂组合进行施用，所述免疫调节剂是PD-1、PD-L1和/或PD-L2的抑制剂。这类抑制剂各自可以是抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。这类免疫调节剂的实例是本领域已知的。

[0314] 在某些实施方案中，免疫调节剂是选自MDX-1106、Merck 3475或CT-011的抗-PD-1抗体。

[0315] 在某些实施方案中，免疫调节剂是免疫粘附素(如包含与恒定区(如免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。

[0316] 在某些实施方案中，免疫调节剂是PD-1抑制剂如AMP-224。

[0317] 在某些实施方案中，免疫调节剂是PD-L1抑制剂如抗-PD-L1抗体。

[0318] 在某些实施方案中，免疫调节剂是抗-PD-L1结合拮抗剂，选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。MDX-1105还已知为BMS-936559，是WO2007/005874中记载的抗-PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70是WO 2010/077634中记载的抗-PD-L1。

[0319] 在某些实施方案中,免疫调节剂是nivolumab (CAS登记号:946414-94-4)。Nivolumab的供选名包括MDX-1106、MDX-1106-04、ON0-4538或BMS-936558。Nivolumab是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。Nivolumab (克隆5C4) 和其它特异性结合PD-1的人单克隆抗体在US 8,008,449、EP2161336和W02006/121168中有公开。

[0320] 在某些实施方案中,免疫调节剂是抗-PD-1抗体Pembrolizumab。Pembrolizumab (还称为Lambrolizumab、MK-3475、MK03475、SCH-900475或**KEYTRUDA®**;Merck) 是结合PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。Pembrolizumab和其它人源化抗-PD-1抗体在Hamid, O. 等人(2013) New England Journal of Medicine 369 (2):134-44、US 8,354,509、W02009/114335和W02013/079174中有公开。

[0321] 在某些实施方案中,免疫调节剂是Pidilizumab (CT-011;Cure Tech),其为与PD1结合的人源化IgG1k单克隆抗体。Pidilizumab和其它人源化抗-PD-1单克隆抗体在W02009/101611中有公开。

[0322] 可用作免疫调节剂用于本文公开的方法的其它抗-PD1抗体包括AMP514 (Amplimmune) 以及US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开的抗-PD1抗体。在某些实施方案中,抗-PD-L1抗体是MSB0010718C。MSB0010718C (还称为A09-246-2; Merck Serono) 是与PD-L1结合的单克隆抗体。

[0323] 在某些实施方案中,免疫调节剂是MDPL3280A (Genentech/Roche),其为与PD-L1结合的人Fc优化IgG1单克隆抗体。MDPL3280A和其它与PD-L1结合的人单克隆抗体在美国专利号7,943,743和美国公开号20120039906中有公开。可用作免疫调节剂用于本发明的方法的其它抗-PD-L1结合剂包括YW243.55.S70 (参见W02010/077634)、MDX-1105 (还称为BMS-936559) 和W02007/005874中公开的抗-PD-L1结合剂。

[0324] 在某些实施方案中,免疫调节剂是AMP-224 (B7-DCIg;Amplimmune;例如在W02010/027827和W02011/066342中公开),其为阻断PD1和B7-H1之间的相互作用的PD-L2Fc融合可溶性受体。

[0325] 在某些实施方案中,免疫调节剂是抗-LAG-3抗体如BMS-986016。BMS-986016 (还称为BMS986016) 是结合LAG-3的单克隆抗体。BMS-986016和其它人源化抗-LAG-3抗体在US 2011/0150892、W02010/019570和W02014/008218中有公开。

[0326] 在某些实施方案中,本文公开的组合治疗包括共刺激分子或抑制性分子的调节剂,例如共抑制性配体或受体。

[0327] 在一项实施方案中,共刺激分子的共刺激调节剂如激动剂选自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(如拮抗性抗体或其抗原结合片段或可溶性融合)。

[0328] 在另一实施方案中,本文公开的组合治疗免疫调节剂,所述免疫调节剂为共刺激分子,例如与阳性信号相关的激动剂,包括CD28、CD27、ICOS和/或GITR的共刺激结构域。

[0329] 示例性的GITR激动剂包括例如GITR融合蛋白和抗-GITR抗体(如二价抗-GITR抗体),例如以下文献中记载的GITR融合蛋白:美国专利号:6,111,090、欧洲专利号:090505B1、美国专利号:8,586,023、PCT公开号:W0 2010/003118和2011/090754,或例如以下文献中记载的抗-GITR抗体:美国专利号:7,025,962、欧洲专利号:1947183B1、美国专利

号:7,812,135、美国专利号:8,388,967、美国专利号:8,591,886、欧洲专利号:EP 1866339、PCT公开号:WO 2011/028683、PCT公开号:WO 2013/039954、PCT公开号:WO2005/007190、PCT公开号:WO 2007/133822、PCT公开号:WO2005/055808、PCT公开号:WO 99/40196、PCT公开号:WO 2001/03720、PCT公开号:WO99/20758、PCT公开号:WO2006/083289、PCT公开号:WO 2005/115451、美国专利号:7,618,632和PCT公开号:WO 2011/051726。

[0330] 在一个实施方案中,所用的免疫调节剂是与PD-L1、PD-L2或CTLA4结合的可溶性配体(如CTLA-4-Ig)或者抗体或抗体片段。例如,抗-PD-1抗体分子可以与抗-CTLA-4抗体如伊匹木单抗组合施用。示例性的抗-CTLA4抗体包括Tremelimumab(可从Pfizer获得的IgG2单克隆抗体,以前称为ticilimumab、CP-675,206);和伊匹木单抗(CTLA-4抗体,还已知为MDX-010,CAS号477202-00-9)。

[0331] 在一个实施方案中,抗-PD-1抗体分子在用如本文所述的本发明的化合物治疗后进行施用。

[0332] 在另一实施方案中,抗-PD-1或PD-L1抗体分子与抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另一实施方案中,抗-PD-1或PD-L1抗体分子与抗-TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另一实施方案中,抗-PD-1或PD-L1抗体分子与抗-LAG-3抗体和抗-TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。本文所述的抗体的组合可以单独施用,例如作为单独的抗体,或者联合施用,例如作为双特异性或三特异性抗体分子。在一个实施方案中,施用了包括抗-PD-1或PD-L1抗体分子和抗-TIM-3或抗-LAG-3抗体的双特异性抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,本文所述的抗体的组合被用于治疗癌症、例如本文所述的癌症(如实体瘤)。上述组合的效力可以在本领域已知的动物模型中进行测试。例如、测试抗-PD-1和抗-LAG-3的协同作用的动物模型在例如Woo等人(2012)Cancer Res.72(4):917-27)中有记载。

[0333] 可用于组合治疗的示例性的免疫调节剂包括但不限于例如阿夫土珠(afutuzumab)(可获自**Roche®**);培非司亭(**Neulasta®**);来那度胺(CC-5013,**Revlimid®**);沙利度胺(**Thalomid®**)、actimid(CC4047);和细胞因子如IL-21或IRX-2(人细胞因子、包括白介素1、白介素2和干扰素 γ 的混合物,CAS 951209-71-5,可获自IRX Therapeutics)。

[0334] 可用于与本发明的抗菌化合物组合的这类免疫调节剂的示例性剂量包括约1至10mg/kg、例如3mg/kg的抗-PD-1抗体分子的剂量和约3mg/kg的抗-CTLA-4抗体如伊匹木单抗的剂量。

[0335] 采用本发明的抗菌化合物与免疫调节剂的组合的方法的实施方案的实例包括如下这些:

[0336] i. 在受治疗者中治疗细菌感染的方法,该方法包括给受治疗者施用式(I)化合物、包括如本文所述的实施方案1-17任一项的化合物和免疫调节剂。

[0337] ii. 实施方案i的方法,其中所述免疫调节剂是共刺激分子的激活剂或免疫限制点分子的抑制剂。

[0338] iii. 实施方案i和ii的方法,其中所述的共刺激分子的激活剂是OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3和CD83配体中的一者或多者的的激动

剂。

[0339] iv. 上述实施方案i-iii任一项的方法,其中所述的免疫限制点分子的抑制剂选自PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和TGFR β 。

[0340] v. 实施方案i-iii任一项的方法,其中所述的免疫限制点分子的抑制剂选自PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4的抑制剂或其任意组合。

[0341] vi. 实施方案i-v任一项的方法,其中所述的免疫限制点分子的抑制剂是结合免疫限制点分子的可溶性配体或者抗体或其抗原结合片段。

[0342] vii. 实施方案i-vi任一项的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段来自IgG1或IgG4(如人IgG1或IgG4)。

[0343] viii. 实施方案i-vii任一项的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段被改变。例如被突变以增加或降低下述的一种或多种:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能或补充功能。

[0344] ix. 实施方案i-viii任一项的方法,其中所述抗体分子是具有针对PD-1或PD-L1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3或PD-L2的第二结合特异性的双特异性或多特异性抗体分子。

[0345] x. 实施方案i-ix任一项的方法,其中所述免疫调节剂是选自Nivolumab、Pembrolizumab或Pidilizumab的抗-PD-1抗体。

[0346] xi. 实施方案i-x任一项的方法,其中所述免疫调节剂是选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105的抗-PD-L1抗体。

[0347] xii. 实施方案i-x任一项的方法,其中所述免疫调节剂是抗-LAG-3抗体分子。

[0348] xiii. 实施方案xii的方法,其中所述抗-LAG-3抗体分子是BMS-986016。

[0349] xiv. 实施方案i-x任一项的方法,其中所述免疫调节剂是抗-PD-1抗体分子,其以约1至30mg/kg、例如约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量、例如每周一次至每2、3或4周一次通过注射(例如皮下或静脉内)进行施用。

[0350] xv. 实施方案xiv的方法,其中所述抗-PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周进行施用。

[0351] xvi. 实施方案xv的方法,其中所述抗-PD-1抗体分子如nivolumab以约1mg/kg至3mg/kg、例如约1mg/kg、2mg/kg或3mg/kg的剂量每两周经静脉内进行施用。

[0352] xvii. 实施方案xv的方法,其中所述抗-PD-1抗体分子如nivolumab以约2mg/kg的剂量以3-周间隔经静脉内进行施用。

实施例

[0353] 通用条件

[0354] 若无另外指出,则分析型HPLC条件如下:化合物和/或中间体通过高效液相色谱法(HPLC)、采用UPLC Waters仪器(Milford, MA)进行表征。HPLC溶剂A为含0.1%三氟乙酸(TFA)的100%水,溶剂B为含0.1%TFA的100%乙腈,来自EMD Chemicals Inc. 仪器为Waters ACQUITY UPLC系统,流速为1.2mL/min;柱Kinetex-C18, 2.6 μ m, 2.1x50mm, 来自Phenomenex, 柱温:50 $^{\circ}$ C; 梯度:历经1.29min或9.79min的时期2-88%溶剂B; 化合物通过在220或254nm的紫外光(UV)吸收进行检测。

[0355] HPLC/质谱分析(LC/MS)在Waters ACQUITY UPLC系统上进行,装配有ZQ 2000或SQD MS系统;柱:Phenomenex的Kinetex, 2.6 μ m, 2.1x50mm,柱温:50℃;梯度:历经1.29min的时期2-88% (或00-45%或65-95%) 溶剂B;流速1.2mL/min。化合物通过Waters光敏二极管阵列检测器进行检测。所有质量报道为质子化母离子的质量,分子量范围150-850;锥孔电压20V。

[0356] NMR光谱在开放通路Varian 400NMR波谱仪上进行。光谱在298K测定,采用溶剂峰进行参比。

[0357] 制备型分离采用具有RediSep硅胶短柱(Teledyne Isco, Lincoln, NE)或SiliaSep硅胶短柱(Silicycle Inc., Quebec City, 加拿大)的Combiflash Rf系统(Teledyne Isco, Lincoln, NE)或通过快速柱色谱法采用硅胶(230-400目)填充材料或通过HPLC采用Waters 2767 Sample Manager, C-18反相Sunfire柱, 30X50mm, 流速75mL/min进行。对于Combiflash Rf系统和快速柱色谱法所采用的典型的溶剂是二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、庚烷、丙酮、氨水(或氢氧化铵)和三乙胺。对于反相HPLC所采用的典型的溶剂为含有0.1%三氟乙酸的不同浓度的乙腈和水。

[0358] 以下实施例用于说明本发明而非对其加以限定。温度均为摄氏度。若无另外提及,则所有蒸发均在减压下进行。终产物、中间体和起始材料的结构通过标准分析方法确认,例如MS和NMR。所用缩略语是本领域常规的那些。若无定义,则术语具有它们通常接受的含义。

[0359] 缩略语

[0360]	BiPy	2,2'-联吡啶
[0361]	br	宽
[0362]	d	双重峰
[0363]	DCM	二氯甲烷
[0364]	DCE	二氯乙烷
[0365]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0366]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0367]	DMSO	二甲基亚砷
[0368]	EDCI	1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0369]	EtOAc	乙酸乙酯
[0370]	HPLC	高压液相色谱法
[0371]	LC-MS	液相色谱法质谱法联用
[0372]	MeOH	甲醇
[0373]	MS	质谱法
[0374]	m	多重峰
[0375]	min	分钟
[0376]	ml	毫升
[0377]	NMR	核磁共振
[0378]	ppm	兆比率
[0379]	Rt	保留时间
[0380]	RT或rt	室温

[0381] s 单峰

[0382] t 三重峰

[0383] THF 四氢呋喃

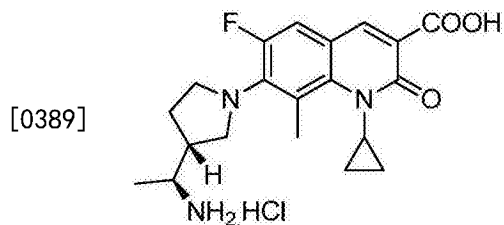
[0384] UPLC 超效液相色谱法

[0385] 参考以下实施例,采用本文所述的方法和本领域已知的其它方法合成了本发明的化合物。

[0386] 当适当时,可以采用常规技术如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法分离和纯化优选实施方案的各种起始材料、中间体和化合物。除非另有指出,否则所有起始材料从商业供应商获得并且未经进一步纯化进行使用。盐可以由化合物通过已知的成盐操作制得。

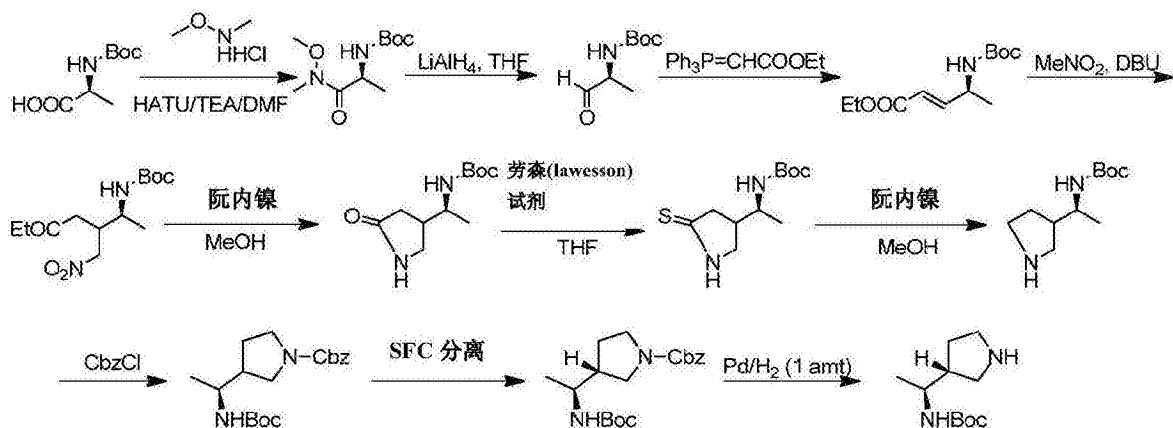
[0387] 应当理解,优选实施方案的有机化合物可以存在互变异构现象。由于本说明书内的化学结构仅可表示可能的互变异构形式之一,所以应当理解,优选的实施方案囊括所绘结构的任意互变异构形式。

[0388] 实施例1.1:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸

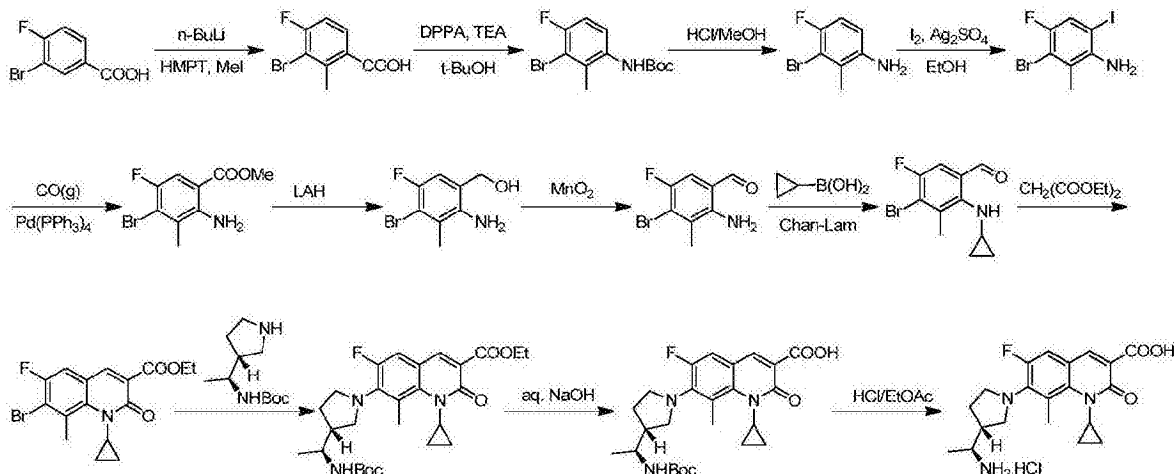


[0390] 按照以下流程制得标题化合物:

[0391]



[0392]



[0393] (i) (1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯

[0394] 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸(10.0g, 52.9mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(7.7g, 78.9mmol)和TEA(22.0g, 217.4mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入HATU(30.0g, 78.9mmol)。反应混合物然后于20℃搅拌10小时。反应完全后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶于EtOAc(50mL),用饱和Na₂CO₃水溶液(150mL)和盐水(100mL)洗涤。水相用EtOAc萃取(2x200mL)。合并的有机提取物经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产物。粗产物从EtOAc中重结晶,得到产物(8.5g,产率:69.2%)。

[0395] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.06(d, J=7.6Hz, 1H), δ4.43-4.38(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.10(s, 3H), 1.37(s, 9H), 1.14(d, J=7.2Hz, 3H)

[0396] (ii) (1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯

[0397] 于0℃向(1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯(8.5g, 36.6mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入LiAlH₄(2.5g, 65.9mmol)。通过TLC追踪反应直至反应完全。加入KHSO₄(50.0g, 367.2mmol)的溶液,反应混合物用EtOAc萃取(2 x 200mL)。合并的有机提取物分别用HCl水溶液(1M, 20mL)、饱和NaHCO₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到产物(4.8g,产率:75.7%)。

[0398] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.41(d, J=11.6Hz, 1H), δ7.35(d, J=6.4Hz, 1H), δ3.89-3.82(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.13(d, J=7.2Hz, 3H)

[0399] (iii) 4-((叔丁氧羰基)氨基)戊-2-烯酸(S,E)-乙基酯

[0400] 于0℃向(1-氧代丙烷-2-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯(4.8g, 27.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加2-(三苯基亚膦基)乙酸乙基酯(18.1g, 51.9mmol)在DCM(10mL)中的溶液。加入后,溶液于20℃搅拌6.0小时。真空浓缩溶剂,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=10:1),得到产物(3.6g,产率:53.4%)。

[0401] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.14(d, J=8.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=5.2Hz, J=16.0Hz, 1H), 5.81(dd, J=1.2Hz, J=16.0Hz, 1H), 4.23-4.19(m, 1H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 1.38(s, 9H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H), 1.15(d, J=7.2Hz, 3H)

[0402] (iv) ((2S)-3-(硝基甲基)-5-氧代庚烷-2-基)氨甲酸叔丁基酯

[0403] 向4-((叔丁氧羰基)氨基)戊-2-烯酸(S,E)-乙基酯(3.6g, 14.8mmol)在MeNO₂(9.0g, 0.15mol)中的溶液中缓慢加入DBU(2.7g, 17.7mmol)。加入后,反应物于40℃搅拌过

夜。反应完全后,将反应混合物真空浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到产物(2.4g,产率:53.3%)。

[0404] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 6.90(d,J=8.4Hz,1H),4.63-6.52(m,1H),4.51-4.47(m,1H),4.08-4.03(m,2H),3.68-3.63(m,1H),2.72-2.67(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.34-2.28(m,1H),1.38(s,9H),1.18(t,J=7.2Hz,3H),1.00(d,J=6.8Hz,3H)

[0405] (v) ((1S)-1-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0406] 向((2S)-3-(硝基甲基)-5-氧代庚烷-2-基)氨甲酸叔丁基酯(2.4g,7.9mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入阮内镍(湿,240mg,10%w/w)。反应混合物在 H_2 气氛下搅拌(50psi)8小时。然后过滤阮内镍。将滤液浓缩至干。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。(1.2g,产率:66.7%)

[0407] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 7.45(s,1H),6.81(d,J=8.8Hz,1H),3.51-3.45(m,1H),3.22(t,J=8.8Hz,1H),2.98(dd,J=7.2Hz,J=9.6Hz,1H),2.41-2.31(m,1H),2.14-1.90(m,2H),1.38(s,9H),1.00(d,J=8.0Hz,3H)

[0408] (vi) ((1S)-1-(5-硫代吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0409] 将((1S)-1-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(800mg,3.5mmol)在THF(40mL)中的溶液在氮气气氛下用劳森(Lawesson)试剂(688mg,1.7mmol)处理。反应物于25 $^\circ\text{C}$ 搅拌4小时。反应混合物真空浓缩,得到粗固体。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=100:1),得到产物(500mg,产率:58.4%)。

[0410] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 10.05(brs,1H),6.89(brd,J=7.2Hz,1H),3.52-3.42(m,2H),3.30-3.24(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.55-2.51(m,1H),2.50-2.43(m,1H),1.38(s,9H),0.98(d,J=6.8Hz,3H)

[0411] (vii) ((1S)-1-(吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0412] 向((1S)-1-(5-硫代吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(2.0g,8.2mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入阮内镍(湿,400mg,20%w/w)。反应混合物在 H_2 气氛下搅拌(50psi)24小时。然后从反应混合物中过滤出阮内镍。将滤液浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:DCM:MeOH: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ =50:1:1),得到产物(800mg,产率:45.6%)。

[0413] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 - d_1): δ 4.79(d,J=8.0Hz,1H),4.78-3.69(m,1H),3.67-3.44(m,2H),3.35-3.28(m,1H),3.09(t,J=9.2Hz,1H),2.44-2.33(m,1H),2.14-2.06(m,1H),1.82-1.72(m,1H),1.38(s,9H),1.15(d,J=8.0Hz,3H)

[0414] (viii) 3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯

[0415] 向((1S)-1-(吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(680mg,3.17mmol)在饱和 NaHCO_3 水溶液(8mL)和THF(8mL)中的混合物中加入CbzCl(647mg,3.80mmol)。混合物于25 $^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。然后向反应混合物中加入水(50mL)。所得溶液用EtOAc萃取(60mL \times 8)。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到产物(850mg,产率:76.9%)。

[0416] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 7.40-7.30(m,5H),5.03(s,2H),3.46-3.39(m,3H),3.23-3.18(m,1H),3.01-2.95(m,1H),2.13-2.11(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.51-1.48(m,1H),1.37(d,J=7.6Hz,9H),1.02(d,J=6.4Hz,3H)

[0417] (ix) 3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-甲酸(R)-苄基酯

[0418] 将3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯(850mg,2.44mmol)

通过SFC分离,然后浓缩,得到预期产物(565mg,产率:66.5%)。

[0419] SFC方法

[0420] 柱:Chiralpak AD 250×30mm I.D.,5 μ m;

[0421] 柱温:38℃;

[0422] 流动相:超临界CO₂/MeOH(0.1%)NH₃·H₂O=70/30,60mL/min;

[0423] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃-d₁): δ 7.36-7.30(m,5H),5.13(s,2H),4.40(brs,1H),3.66-3.3.57(m,3H),3.35-3.32(m,1H),3.12(t,J=10.4Hz,1H),2.17-2.15(m,1H),1.95-1.94(m,1H),1.62-1.54(m,1H),1.43(s,9H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)

[0424] (x)((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0425] 向3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-甲酸(R)-苄基酯(565mg,1.62mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液中加入10%干燥Pd/C(100mg,17.7%w/w)。所得溶液在H₂气氛下(1atm)于50℃搅拌2小时。过滤混合物。将滤液蒸发,得到预期产物。(300mg,产率:86.3%)

[0426] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 6.72(d,J=8.8Hz,1H),3.54-3.45(m,1H),2.78-2.76(m,2H),2.75-2.70(m,1H),2.68-2.60(m,1H),1.93-1.90(m,1H),1.75-1.60(m,1H),1.38(s,9H),1.26-1.23(m,1H),1.02(d,J=6.4Hz,3H)

[0427] (xi)3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸

[0428] 于-20℃在N₂下向正丁基锂在己烷中的2.5M搅拌溶液(123.3mL,308.3mmol)中加入在无水THF(400mL)中的2,2,6,6-四甲基哌啶(51.6mL,308.3mmol)。混合物冷却至-50℃后,滴加3-溴-4-氟苯甲酸(30g,137mmol)在无水THF(100mL)中的溶液,混合物于该温度搅拌1小时。然后将混合物用MeI(34.1mL,548mmol)处理。使所得溶液在30分钟内温热至15℃。加入水以淬灭反应物。所得溶液用TBME(100mL)洗涤,然后用4M HCl(20mL)酸化。所得混合物用TBME(100mL×3)萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后真空浓缩,得到粗的苯甲酸,将其从EtOAc/PE中重结晶,得到纯的标题化合物(6.5g,产率:20.4%)。

[0429] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.81(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.28(t,J=8.4Hz,1H),2.60(s,3H)

[0430] (xii)(3-溴-4-氟-2-甲基苯基)氨甲酸叔丁基酯

[0431] 于15℃在N₂气氛下向3-溴-4-氟-2-甲基苯甲酸(6.0g,25.8mmol)在t-BuOH(49mL,516mmol)中的溶液中加入TEA(7.2mL,51.6mmol)和DPPA(6.3mL,28.4mmol)。然后使混合物回流1.0小时。反应完全后,将反应混合物真空浓缩,得到粗产物,将其经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/30),得到标题化合物(6.2g,产率:79.2%)。

[0432] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.82(brs,1H),7.27(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.16(t,J=8.4Hz,1H),2.26(s,3H),1.43(s,9H)

[0433] (xiii)3-溴-4-氟-2-甲基苯胺

[0434] 于0℃向(3-溴-4-氟-2-甲基苯基)氨甲酸叔丁基酯(6.2g,20.4mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中加入HCl/MeOH(25.5mL,102mmol)。反应混合物于20℃搅拌30分钟。通过TLC监测反应,结果显示反应完全。反应物通过饱和NaHCO₃(20mL)淬灭。水层用EtOAc萃取(50mL×2)。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到标题化合物(3.8g,产率:91.4%)。

[0435] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 6.91(t,J=8.4Hz,1H),6.63(dd,J=5.2,8.8Hz,1H),

5.04 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H)

[0436] (xiv) 3-溴-4-氟-6-碘-2-甲基苯胺

[0437] 于20℃将3-溴-4-氟-2-甲基苯胺(2.3g, 11.3mmol)在EtOH(15mL)中的溶液滴加入I₂(2.9g, 11.3mmol)和Ag₂SO₄(3.5g, 11.3mmol)在EtOH(35mL)中的混合物中。然后将所得溶液于20℃搅拌2小时。反应完全后,过滤反应混合物。将滤液真空浓缩。残余物重新溶于DCM(150mL)中。有机相用5%NaOH水溶液(2 x 50mL)和水(60mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc,从30:1至10:1),得到标题化合物(2.1g, 56.5%产率),为黑色固体。

[0438] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₁) δ7.34 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.02 (brs, 2H), 2.36 (s, 3H)

[0439] (xv) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[0440] 向3-溴-4-氟-6-碘-2-甲基苯胺(2.0g, 6.1mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中加入Pd(PPh₃)₄(36mg, 0.031mmol)和TEA(1.7mL, 12.2mmol)。混合物于CO(40psi)气氛搅拌30分钟。通过LCMS监测反应,结果显示反应完全。将反应混合物真空浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/30),得到标题化合物(1.4g, 产率:84.4%)。

[0441] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₁): δ7.53 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.83 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

[0442] (xvi) (2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯基)甲醇

[0443] 于0℃向2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(1.47g, 5.61mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入LAH(234mg, 6.17mmol)。于0℃搅拌20分钟后,于0℃加入另一批LAH(117.4mg, 3.09mmol)。然后将反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应完全后,加入水(4mL)以淬灭反应混合物。所得混悬液经无水Na₂SO₄干燥,过滤。滤液浓缩,得到预期产物。(重量:1.32g, 产率:100%)。

[0444] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ6.99 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.29 (brt, J=5.6Hz, 1H), 4.83 (brs, 2H), 4.38 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)

[0445] (xvii) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛

[0446] 于0℃向(2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯基)甲醇(1.32g, 5.64mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入MnO₂(3.68g, 42.3mmol)。于10℃搅拌30分钟后,于0℃加入另一批MnO₂(1.84g, 21.2mmol)。然后将反应混合物于0℃搅拌30分钟。过滤反应混悬液。滤液浓缩,得到预期产物。(重量:1.17g, 产率:89.4%)。

[0447] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.80 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15 (brs, 2H), 2.23 (s, 3H)

[0448] (xviii) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛

[0449] 向2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛(1.70g, 7.3mmol)在DCE(30mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(1.25g, 14.6mmol)、Cu(OAc)₂(1.33g, 7.3mmol)、联吡啶(1.14g, 7.3mmol)和Na₂CO₃(1.55g, 14.6mmol)。混合物于80℃搅拌40分钟。将反应混合物过滤,滤液浓缩,得到粗产物。粗产物经快速色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=20:1),得到标题化合物,为黄色油状物(产率:400mg, 20.1%)。

[0450] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31 (brs, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.50-0.45 (m, 2H)

[0451] (xix) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0452] 向4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(1.40g, 5.2mmol)在30mL EtOH中的溶液中加入丙二酸二乙基酯(1.67g, 10.4mmol)和哌啶(1.77g, 20.8mmol)。混合物于100℃回流16小时。混合物浓缩,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到840mg标题化合物,为黄色固体(产率:44.4%)。

[0453] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.13 (s, 1H), 7.17 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)

[0454] (xx) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0455] 于20℃向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(250.0mg, 0.68mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(291.0mg, 1.36mmol)、 CS_2CO_3 (665.6mg, 2.04mmol)、Xant-phos(59.0mg, 0.10mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.1mg, 0.03mmol)。反应混合物于110℃搅拌12小时。反应完全后,混合物溶于水(20mL)中,用EtOAc萃取(30mL \times 3)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE,从1:8至1:2),得到预期产物(280.0mg,产率:82.2%)。

[0456] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.16 (s, 1H), 7.05 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.51 (brs., 1H), 4.41 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 12H), 1.30-1.26 (m, 5H), 0.60-0.56 (m, 2H)

[0457] (xxi) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0458] 于25℃向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(200.0mg, 0.40mmol)在THF/ H_2O (8mL, 1:1)中的溶液中加入NaOH(32.0mg, 0.80mmol)。反应混合物搅拌至45℃达4小时。反应完全后,将反应混合物酸化至pH=5~6,然后用EtOAc萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到预期产物(175.0mg,产率:93.0%)。

[0459] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.64 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.50-1.40 (s, 11H), 1.30-1.24 (m, 3H), 0.70-0.62 (m, 2H)

[0460] (xxii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0461] 于0℃向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(180.0mg, 0.38mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液中加入HCl/EtOAc(10mL)。反应混合物搅拌至25℃达3小时。反应完全后,有机层蒸发,得到粗产物。粗产物经制备型HPLC纯化,得到产物(140.0mg,产率:99.0%)。

[0462] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (brs. 3H), 7.66 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H),

3.78-3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 5H), 0.62-0.50 (m, 2H)

[0463] LCMS (0-60AB_7min), $[MH]^+ = 374.0$, RT = 2.880mins

[0464] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0465] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

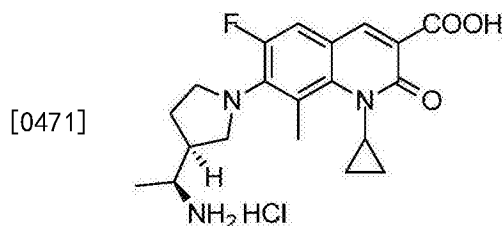
[0466] 柱温: 40°C;

[0467] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中; B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0468] 流速: 0.8mL/min;

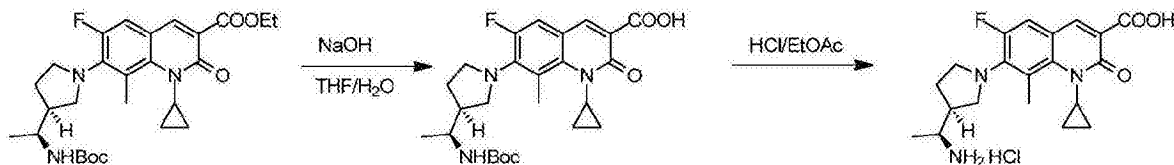
[0469] 梯度: 历经6分钟0%-60% (溶剂B) 和于60%保持0.5分钟。

[0470] 实施例1.2: 7-((S)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐



[0472] 按照以下流程制得标题化合物:

[0473]



[0474] (i) 7-((S)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0475] 向7-((S)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯 (7mg, 0.014mmol) 在THF (0.5mL) 和H₂O (0.5mL) 中的溶液中加入NaOH (1mg, 0.028mmol)。反应混合物于30°C搅拌4小时。反应完全后, 将反应混合物用水稀释 (5mL), 用HCl水溶液 (0.1mol/L) 酸化至pH=4~5。所得混合物用EtOAc萃取 (5mL×3)。合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 得到粗产物 (6mg), 其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0476] (ii) 7-((S)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐

[0477] 向7-((S)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 (6mg, 0.013mmol) 在EtOAc (0.5mL) 中的溶液中加入HCl/EtOAc (0.5mL, 2.0mmol, 4mol/L)。反应混合物于25°C搅拌4小时。反应完全后, 在减压下除去溶剂, 得到产物 (1.9mg, 产率: 36.6%)。

[0478] LCMS (10-80AB_7min), RT=1.847分钟, $[MH]^+ = 374.2$ 。

[0479] ¹H NMR (400MHz, D₂O-d₂) δ 8.04 (s, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 5H), 2.48-2.32 (m, 5H), 1.79-1.78 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 5H), 0.51 (m, 2H)

[0480] LCMS方法10-80AB_7MIN

[0481] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

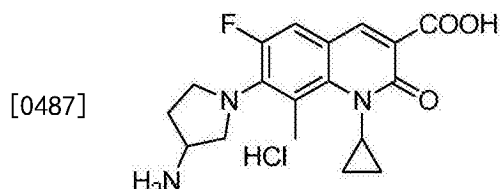
[0482] 柱温:40℃;

[0483] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0484] 流速:0.8mL/min;

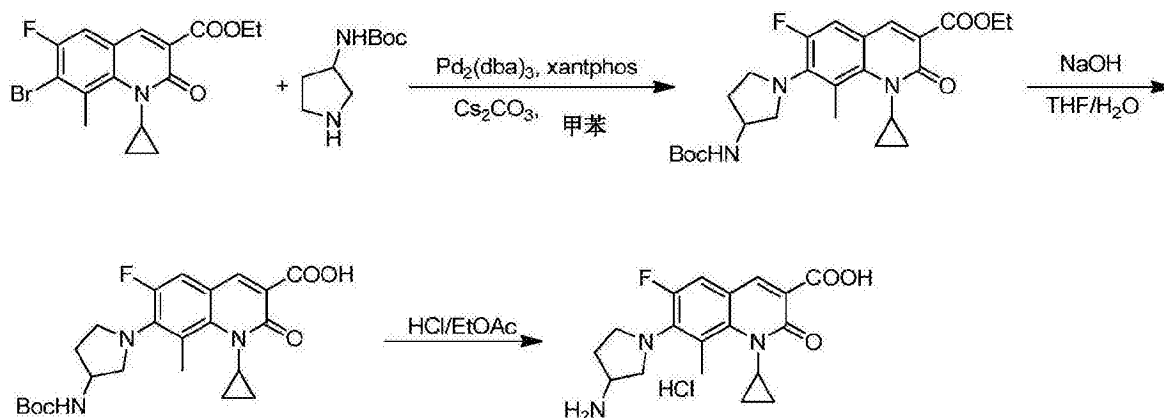
[0485] 梯度:历经6分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持0.5分钟。

[0486] 实施例1.3:7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐



[0488] 按照以下流程制得标题化合物:

[0489]



[0490] (i) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0491] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(80mg, 0.22mmol)在甲苯(8mL)中的溶液中加入吡咯烷-3-基氨甲酸叔丁基酯(52mg, 0.28mmol)、 Cs_2CO_3 (212mg, 0.65mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol)和Xantphos(6.4mg, 0.011mmol)。然后将反应混合物于120℃搅拌18小时。反应完全后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,过滤。将滤液真空浓缩。残余物经制备型TLC纯化(展开剂:PE:EtOAc=1:1),得到产物(20mg, 产率:19.4%),为黄色固体。

[0492] ^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.16(s, 1H), 7.07(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.79(brs., 1H), 4.43-4.38(m, 3H), 3.82-3.78(m, 1H), 3.67-3.62(m, 1H), 3.52-3.47(m, 2H), 3.33(dd, $J_1=3.6\text{Hz}$, $J_2=10.4\text{Hz}$, 1H), 2.47(s, 3H), 2.36-2.32(m, 1H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.42(t, $J=14\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.26(m, 2H), 0.59-0.58(m, 2H)

[0493] (ii) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0494] 向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(20mg, 0.042mmol)在THF/ H_2O (3mL/0.5mL)中的溶液中加入NaOH

(17mg, 0.42mmol) 在H₂O (0.5mL) 中的溶液。反应溶液于35℃搅拌5小时。所得混合物用t-BuOMe (3mL) 洗涤。通过HCl水溶液 (0.5N) 将水相调节至pH=5, 然后用EtOAc萃取 (30mL)。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到产物 (10mg, 产率: 53.1%)。

[0495] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₁) δ 14.43 (brs., 1H), 8.61 (s, 1H), 7.20 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.80 (brs., 1H), 4.38 (brs, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.59-0.58 (m, 2H)

[0496] (iii) 7-(3-(氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0497] 于0℃向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 (10mg, 0.022mmol) 在EtOAc (2mL) 中的溶液中加入HCl/EtOAc (2mL)。然后反应溶液于15℃搅拌1小时。反应完全后, 将反应混合物浓缩。残余物经制备型HPLC纯化 (HCl系统), 得到产物 (6mg, 70.0%), 为黄色固体。

[0498] LCMS (0-60AB_7min), RT=2.526分钟, [MH]⁺=346.1。

[0499] ¹H NMR (400MHz, D₂O-d₂) δ 8.16 (s, 1H), 7.11 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.19 (d, J=6Hz, 2H), 0.48 (d, J=2.8Hz, 2H)

[0500] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0501] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

[0502] 柱温: 40℃;

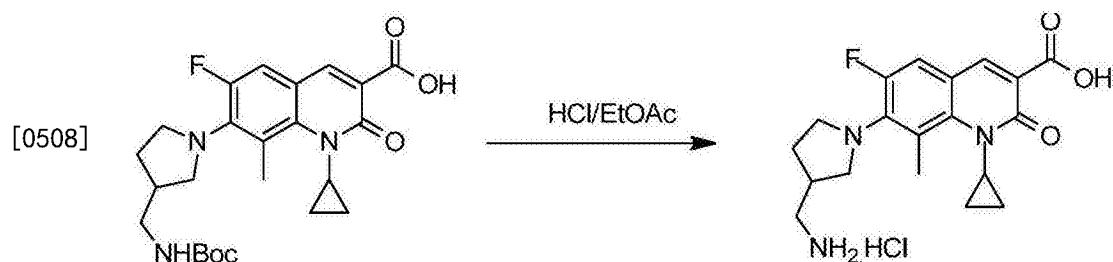
[0503] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中, B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0504] 流速: 0.8mL/min;

[0505] 梯度: 历经6分钟0%-60% (溶剂B) 和于60%保持0.5分钟。

[0506] 实施例1.4: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0507] 按照以下流程制得标题化合物:



[0509] (i) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0510] 将7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 (20mg, 0.044mmol) 在HCl/EtOAc (3mL, 4M) 和EA (3mL) 中的混合物于25℃搅拌2小时。向反应混合物中加入水 (10mL)。所得溶液用EtOAc洗涤 (40mL×3)。将水溶液冷冻干燥, 得到产物。(17mg, 98.7%产率)。

[0511] LCMS (10-80AB_7min), RT=1.755分钟, [MH]⁺=359.9。

[0512] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.69 (s, 1H), 7.46 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.16 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.31 (m, 1H), 1.88-1.87 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)

[0513] LCMS方法10-80AB_7MIN

[0514] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

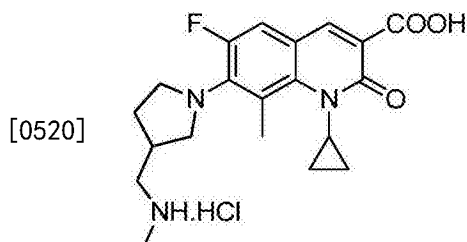
[0515] 柱温: 40 $^\circ\text{C}$;

[0516] 流动相:A: 1.5mL/4L TFA, 在水中; B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0517] 流速: 0.8mL/min;

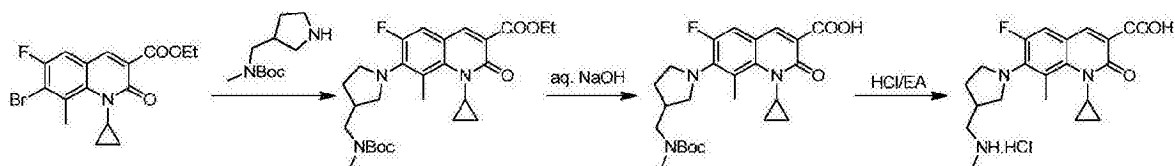
[0518] 梯度: 历经6分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持0.5分钟。

[0519] 实施例1.5: 1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐



[0521] 按照以下流程制得标题化合物:

[0522]



[0523] (i) 7-(3-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0524] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(100mg, 0.27mmol)、甲基(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯(116mg, 0.54mmol)、 Cs_2CO_3 (264mg, 0.81mmol)和xantphos(24mg, 0.041mmol)在30mL PhMe中的混合物中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg, 0.016mmol)。然后将反应混合物在 N_2 气氛下于120 $^\circ\text{C}$ 搅拌14小时。混合物蒸发, 得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂: EtOAc:PE=2:1), 得到预期产物。(60mg, 44.0%产率)

[0525] LCMS(5-95AB_1.5min), RT=0.947, $[\text{MH}]^+=502.1$ 。

[0526] LCMS方法5-95AB_1.5MIN

[0527] 柱: MERCK, RP-18e 25-2mm, ESI源, 阳离子模式; 波长: 220nm;

[0528] 柱温: 40 $^\circ\text{C}$;

[0529] 流动相:A: 1.5mL/4L TFA, 在水中; B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0530] 流速&梯度: 从0-0.08min的流速为1.0mL/min, 采用从0-0.7min的5%-95% (溶剂B) 和于95%保持0.4分钟的洗脱梯度, 流速为1.5ml/min。

[0531] (ii) 7-(3-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0532] 向7-(3-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲

基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯 (60mg, 0.12mmol) 在 THF/H₂O (8mL, 1:1) 中的混合物中加入 NaOH (10mg, 0.24mmol)。然后将反应混合物于 30℃ 搅拌 17 小时。用 HCl 水溶液 (0.5M) 将反应混合物酸化至 pH~6。所得溶液用 EtOAc 萃取 (40mL×8)。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到预期产物。(50mg, 88.3% 产率)。

[0533] LCMS (5-95AB_1.5min), RT=0.930, [MH]⁺=474.1。

[0534] LCMS 方法 5-95AB_1.5MIN

[0535] 柱: MERCK, RP-18e 25-2mm, ESI 源, 阳离子模式; 波长: 220nm;

[0536] 柱温: 40℃;

[0537] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中, B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0538] 流速&梯度: 从 0-0.08min 的流速为 1.0ml/min, 采用从 0-0.7min 的 5%-95% (溶剂 B) 和于 95% 保持 0.4 分钟的洗脱梯度, 流速为 1.5ml/min。

[0539] (iii) 1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0540] 将 7-(3-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 (25mg, 0.053mmol) 在 HCl/EtOAc (5mL, 4M) 和 EA (5mL) 中的混合物于 25℃ 搅拌 2 小时。向反应混合物中加入水 (10mL)。所得溶液用 EtOAc 洗涤 (40mL×6)。将水相冷冻干燥, 得到产物。(20mg, 92.4% 产率)。

[0541] LCMS (10-80AB_7min), RT=1.813, [MH]⁺=374.0。

[0542] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.45 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.24 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)

[0543] LCMS 方法 10-80AB_7MIN

[0544] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI 源, 阳离子模式; 波长 220nm;

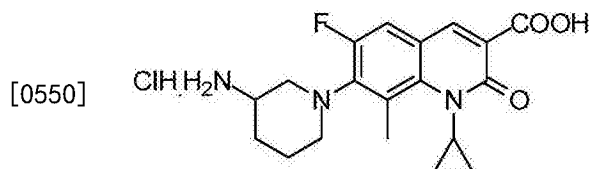
[0545] 柱温: 40℃;

[0546] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中, B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0547] 流速: 0.8mL/min;

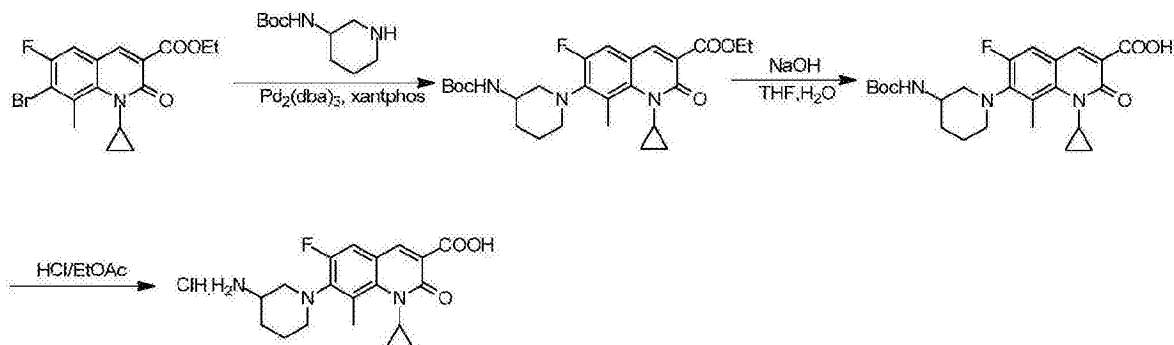
[0548] 梯度: 历经 6 分钟 10%-80% (溶剂 B) 和于 80% 保持 0.5 分钟。

[0549] 实施例 1.6: 7-(3-氨基哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐



[0551] 按照以下流程制得标题化合物:

[0552]



[0553] (i) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0554] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(100mg, 0.27mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中加入哌啶-3-基氨甲酸叔丁基酯(82mg, 0.41mmol)、Pd₂(dba)₃(13mg, 0.014mmol)、Xantphos(24mg, 0.041mmol)和Cs₂CO₃(264mg, 0.81mmol)。然后将所得溶液于120℃搅拌12小时。反应完全后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,然后过滤。将滤液真空浓缩。残余物经制备型TLC纯化(展开剂:PE:EtOAc=1:1),得到产物(65mg,粗),为黄色固体,其未经进一步纯化用于下一反应。

[0555] LCMS(10-80AB_2min),RT=1.313分钟,[MH]⁺=488.1。

[0556] LCMS方法10-80AB_2MIN

[0557] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

[0558] 柱温:40℃;

[0559] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0560] 流速:1.2mL/min;

[0561] 梯度:历经0.9分钟10%-80%(溶剂B)和于80%保持0.6分钟。

[0562] (ii) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0563] 向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(65mg,粗)在THF/H₂O(3mL/3mL)中的溶液中加入NaOH(10mg, 0.25mmol)。然后将所得溶液于20℃搅拌2小时。反应完全后,将反应混合物用H₂O(10mL)稀释。所得溶液用EtOAc洗涤(2×10mL)。水层用2M HCl调节至pH 5~7。所得溶液用DCM/MeOH(10mL/1mL)萃取3次。合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到产物(40mg,粗),为黄色固体,其未经进一步纯化用于下一反应。

[0564] LCMS(0-60AB_2min),RT=1.431分钟,[MH]⁺=460.1。

[0565] LCMS方法0-60AB_2MIN

[0566] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

[0567] 柱温:40℃;

[0568] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0569] 流速:1.2mL/min;

[0570] 梯度:历经0.9分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.6分钟。

[0571] (iii) 7-(3-氨基哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

甲酸盐酸盐

[0572] 向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(50mg,粗)在EtOAc(3mL)中的溶液中加入HCl/EtOAc(5mL)。然后将所得溶液于20℃搅拌30分钟。反应完全后,将反应混合物真空浓缩,将残余物溶于H₂O(10mL)中。所得溶液用EtOAc洗涤(10mL×2),然后冷冻干燥,得到产物(17mg,3步产率为15.8%),为黄色固体。

[0573] LCMS(0-60AB_7min),RT=2.751分钟,[MH]⁺=360.1。

[0574] ¹H NMR(400MHz,D₂O-d₂) δ8.27(s,1H),7.19(7.19,1H),3.59-3.49(m,3H),3.23-3.17(m,2H),2.47(s,3H),2.08-2.07(m,1H),1.82-1.68(m,3H),1.21-1.15(m,2H),0.46-0.45(m,2H)

[0575] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0576] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

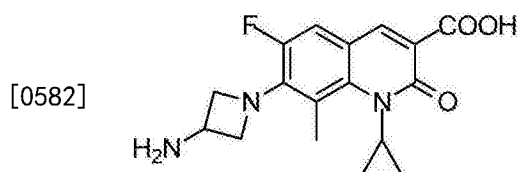
[0577] 柱温:40℃;

[0578] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0579] 流速:0.8mL/min;

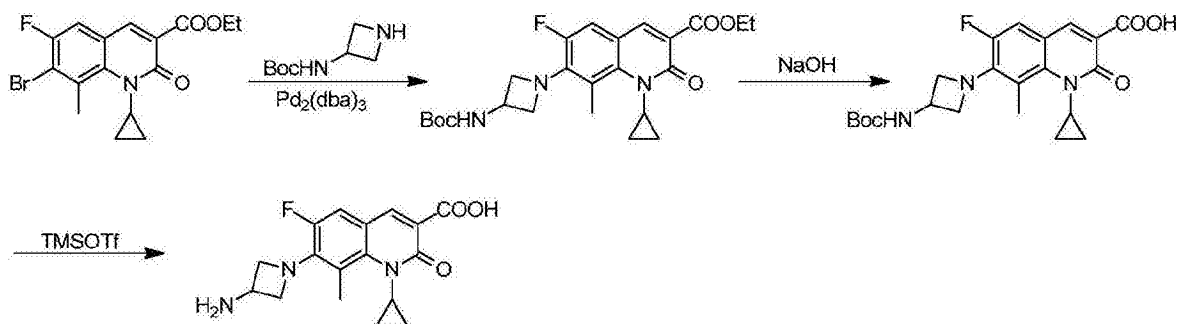
[0580] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0581] 实施例1.7:7-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸



[0583] 按照以下流程制得标题化合物:

[0584]



[0585] (i) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0586] 于20℃向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(100.0mg,0.27mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入氮杂环丁烷-3-基氨甲酸叔丁基酯(93.5mg,0.54mmol)、Cs₂CO₃(264.3mg,0.81mmol)、Xantphos(23.4mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(12.4mg,0.01mmol)。将反应混合物于110℃搅拌12小时。反应完全后,将反应混合物溶于水(20mL)中,用EtOAc萃取(30mL×3)。有机层经Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE,从1:8至1:2),得到产物(90.0mg,产率:72.1%)。

[0587] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.58 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.52 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.25 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.06 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 0.43-0.42 (m, 2H)

[0588] (ii) 7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0589] 于25°C向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(90.0mg, 0.20mmol)在THF/H₂O(6mL, 1:2)中的溶液中加入NaOH(15.7mg, 0.39mmol)。反应混合物于45°C搅拌4小时。反应完全后,将反应混合物用EtOAc萃取。有机相经Na₂SO₄干燥,蒸发,得到产物。(70.0mg, 产率:83.0%)。

[0590] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.57 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.12-4.11 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.55-0.54 (m, 2H)

[0591] (iii) 7-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0592] 于0°C向7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(50.0mg, 0.12mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入2,6-二甲基吡啶(24.8mg, 0.23mmol)和TMSOTf(80.1mg, 0.36mmol)。反应混合物于30°C搅拌3小时。反应完全后,将反应混合物通过水(10mL)淬灭,然后用EtOAc萃取(20mL×3)。有机层经Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物。粗产物经制备型HPLC纯化,得到产物(10.0mg, 产率:26.0%)。

[0593] LCMS(0-60AB_7min), RT=2.293分钟, $[\text{MH}]^+=332.1$ 。

[0594] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.52 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 0.55-0.54 (m, 2H)

[0595] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0596] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

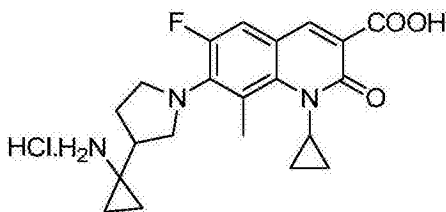
[0597] 柱温:40°C;

[0598] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0599] 流速:0.8mL/min;

[0600] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

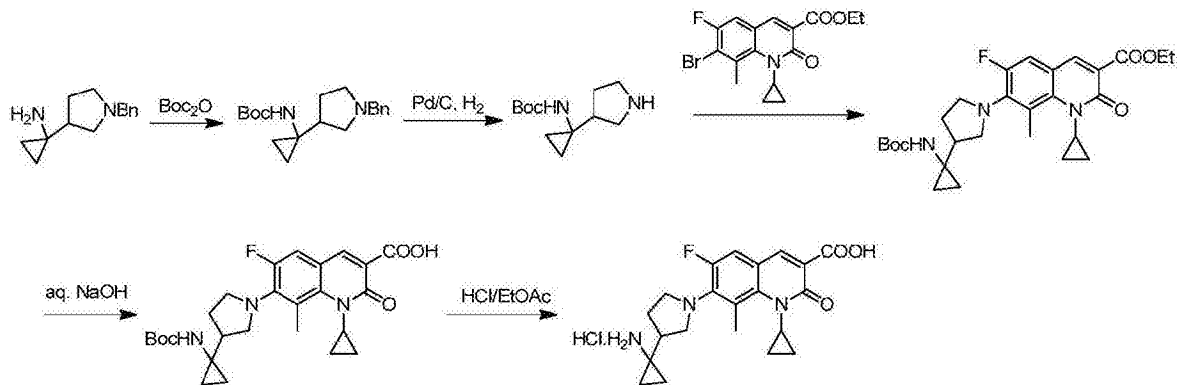
[0601] 实施例1.8:7-(3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐



[0602]

[0603] 按照以下流程制得标题化合物:

[0604]



[0605] (i) (1-(1-苄基吡咯烷-3-基)环丙基)氨甲酸叔丁基酯

[0606] 向1-(1-苄基吡咯烷-3-基)环丙烷胺(500mg, 2.31mmol)在饱和NaHCO₃水溶液/THF(45mL, 1:2)中的混合物中加入Boc₂O(1.513g, 6.93mmol)。反应混合物于25℃搅拌2小时。向混合物中加入水(50mL)。所得溶液用EtOAc萃取(40mL×8)。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE=10:1), 得到标题化合物(500mg, 68.4%产率)。

[0607] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₁) δd 7.25-7.20(m, 4H), 7.19-7.12(m, 1H), 4.99(brs., 1H), 3.51(s, 2H), 2.68-2.59(m, 1H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.25-2.17(m, 2H), 1.90-1.77(m, 1H), 1.55-1.36(m, 1H), 1.36(s, 9H), 0.78-0.72(m, 2H), 0.70-0.58(m, 2H)

[0608] (ii) (1-(吡咯烷-3-基)环丙基)氨甲酸叔丁基酯

[0609] 向(1-(1-苄基吡咯烷-3-基)环丙基)氨甲酸叔丁基酯(200mg, 0.63mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入10%干燥Pd/C(40mg, 20%w/w)。将所得溶液在H₂气氛下(50Psi)于50℃搅拌2小时。混合物过滤。将滤液蒸发, 得到标题化合物(140mg, 97.9%产率)。

[0610] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₁) δ4.98(brs., 1H), 3.13-2.98(m, 3H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.48-1.40(m, 10H), 0.85-0.77(m, 2H), 0.75-0.65(m, 2H)

[0611] (iii) 7-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0612] 向(1-(吡咯烷-3-基)环丙基)氨甲酸叔丁基酯(140mg, 0.62mmol)、7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(150mg, 0.41mmol)、Cs₂CO₃(401mg, 1.23mmol)和Xantphos(36mg, 0.062mmol)在甲苯(30mL)中的混合物中加入Pd₂(dba)₃(19mg, 0.021mmol)。然后将反应混合物于110℃在N₂气氛下搅拌14小时。将反应混合物蒸发, 得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE=2:1), 得到标题化合物(80mg, 38.2%产率)。

[0613] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₁) δd 8.16(s, 1H), 7.02(d, J=12.8Hz, 1H), 4.97(brs., 1H), 4.40(q, J=6.8Hz, 2H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.50-3.44(m, 3H), 2.45-2.35(m, 4H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.48-.40(m, 10H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 0.88-0.80(m, 6H), 0.60-0.50(m, 2H)

[0614] (iv) 7-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲

基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0615] 向7-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(40mg,0.078mmol)在THF/H₂O(8mL,1:1)中的混合物中加入NaOH(6mg,0.15mmol)。然后将反应混合物于30℃搅拌17小时。用HCl水溶液(0.5M)将反应混合物酸化至pH~6。所得溶液用EtOAc萃取(40mL×8)。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(35mg,92.5%产率)。

[0616] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d₁) δ8.58(s,1H),7.14(d,J=12.8Hz,1H),5.00(brs,1H),3.85-3.75(m,1H),3.72-3.65(m,1H),3.62-3.58(m,1H),3.55-3.46(m,2H),2.46(s,3H),1.85-1.78(m,1H),1.68-1.60(m,1H),1.8-1.40(s,10H),0.95-0.85(m,6H),0.68-0.60(m,2H)

[0617] (v) 7-(3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐

[0618] 将7-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(35mg,0.072mmol)在HCl/EtOAc(5mL,4M)和EtOAc(5mL)中的混合物于25℃搅拌2小时。向混合物中加入水(10mL)。所得溶液用EtOAc洗涤(40mL×6)。将水溶液冷冻干燥,得到标题化合物(12mg,39.5%产率)。

[0619] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.65(s,1H),7.63(d,J=13.6Hz,1H),3.76-3.67(m,2H),3.66-3.62(m,3H),2.70-2.65(m,1H),2.44(s,3H),2.05-1.95(m,1H),1.72-1.65(m,1H),1.30-1.20(m,2H),1.02-0.80(m,4H),0.62-0.52(m,2H)

[0620] LCMS(0-60AB_7min),[MH]⁺=386.1,RT=2.978mins

[0621] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0622] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

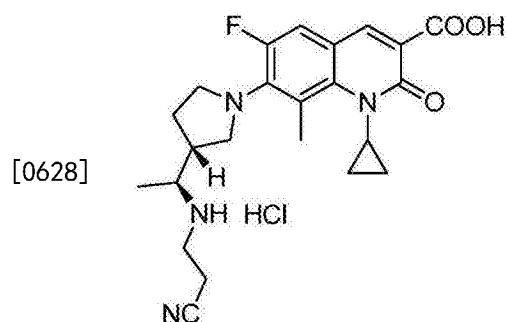
[0623] 柱温:40℃;

[0624] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0625] 流速:0.8mL/min;

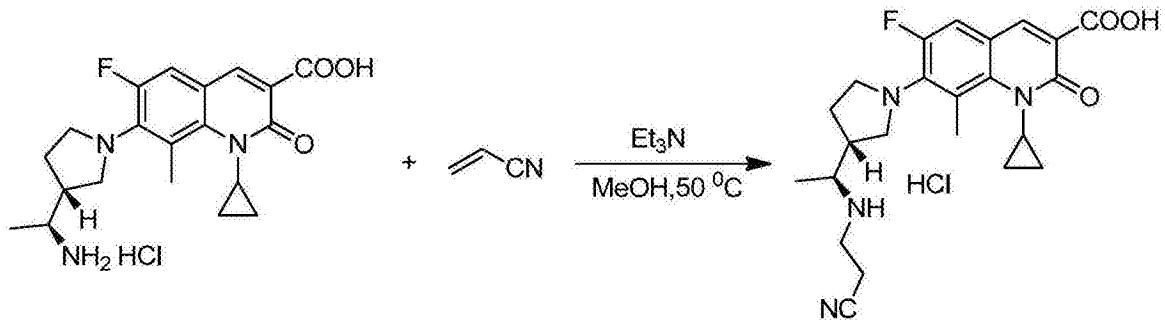
[0626] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0627] 实施例2:7-((R)-3-((S)-1-((2-氰基乙基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐。



[0629] 按照以下流程制得标题化合物:

[0630]



[0631] (i) 7-((R)-3-((S)-1-((2-氰基乙基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0632] 于15°C向7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐(30mg,0.073mmol)和丙烯腈(0.01mL,0.22mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中加入Et₃N(0.05mL,0.37mmol)。然后将溶液于50°C搅拌3小时。反应完全后,将混合物真空浓缩,得到残余物。残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(8.0mg,25.6%),为黄色固体。

[0633] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD-d₄) δd 8.67(s,1H),7.45(d,J=12.8Hz,1H),3.90-3.60(m,4H),3.58-3.40(m,4H),3.10-3.00(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.59(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.49(d,J=6.4Hz,3H),1.40-1.30(m,2H),0.70-0.60(m,2H)

[0634] LCMS(0-60AB_7min),[MH]⁺=427.0,RT=2.935分钟。

[0635] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0636] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

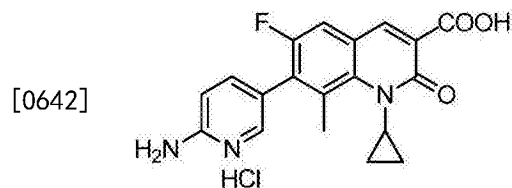
[0637] 柱温:40°C;

[0638] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0639] 流速:0.8mL/min;

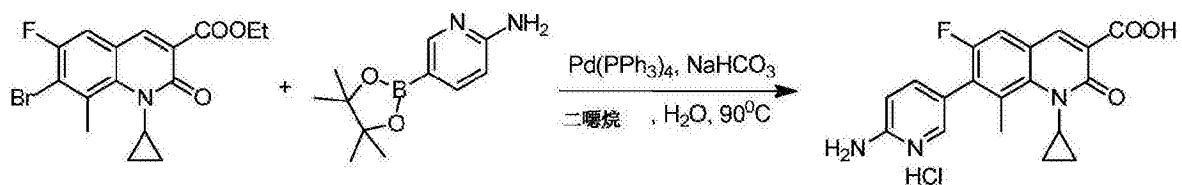
[0640] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0641] 实施例3:7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐



[0643] 按照以下流程制得标题化合物:

[0644]



[0645] (i) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0646] 将7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(100mg, 0.27mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(66mg, 0.33mmol)、Pd(PPh₃)₄(16mg, 0.014mmol)和NaHCO₃(69mg, 0.82mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和H₂O(2mL)中的混合物在真空下脱气,然后用N₂净化三次。所得混合物于90℃搅拌3小时。反应混合物浓缩,得到粗产物,将其经制备型HPLC纯化(HCl-系统),得到产物。(30mg, 28.3%产率)。

[0647] LCMS(0-30AB_7min), RT=3.584分钟, [MH]⁺=353.9。

[0648] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.82(s, 1H), 8.32(brs, 2H), 8.18(s, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 7.15(d, J=8.8Hz, 1H), 3.70-3.65(m, 1H), 2.51(s, 3H), 1.25-1.19(m, 2H), 0.75-0.62(m, 2H)

[0649] LCMS方法0-30AB_7MIN

[0650] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

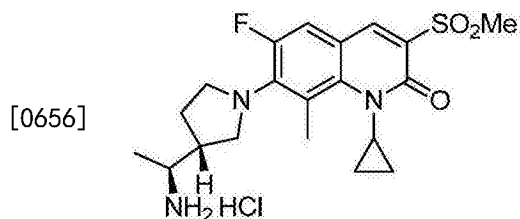
[0651] 柱温:40℃;

[0652] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中; B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0653] 流速:0.8mL/min;

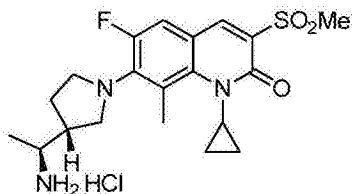
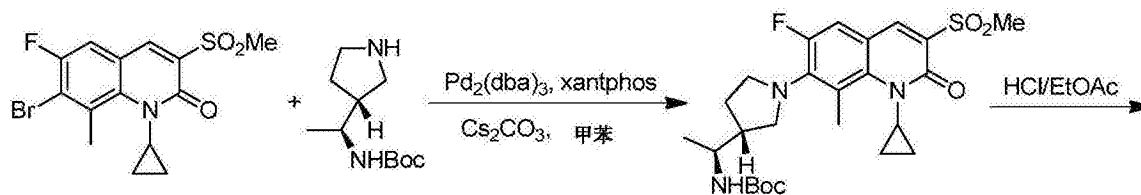
[0654] 梯度:历经6分钟0%-30%(溶剂B)和于30%保持0.5分钟。

[0655] 实施例4.1:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮盐酸盐



[0657] 按照以下流程制得标题化合物:

[0658]



[0659] (i) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0660] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮(100mg, 0.27mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基

酯 (75mg, 0.35mmol)、 Cs_2CO_3 (261mg, 0.80mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37mg, 0.040mmol) 和 Xantphos (7.5mg, 0.013mmol)。然后将反应混合物于 120°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 然后过滤。将滤液真空浓缩。残余物经制备型 TLC 纯化 (展开剂: PE:EtOAc = 1:1.5), 得到粗产物 (30mg, 产率: 22.1%), 将其直接用于下一步骤。

[0661] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[0662] 于 0°C 向 ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基) 氨甲酸叔丁基酯 (30mg, 0.059mmol) 在 EtOAc (2mL) 中的溶液中加入 HCl/EtOAc (2mL)。将反应溶液于 15°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应混合物浓缩。将残余物溶于水 (15mL) 中, 用 EtOAc 洗涤 (20mL)。将水相冷冻干燥, 得到产物 (15mg, 57.2%), 为黄色固体。

[0663] LCMS (0-60AB_7min), RT = 2.751 分钟, $[\text{MH}]^+ = 408.1$ 。

[0664] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$) δ 8.21-8.195 (m, 1H), 7.051 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H)

[0665] LCMS 方法 0-60AB_7MIN

[0666] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; ESI 源, 阳离子模式; 波长 220nm;

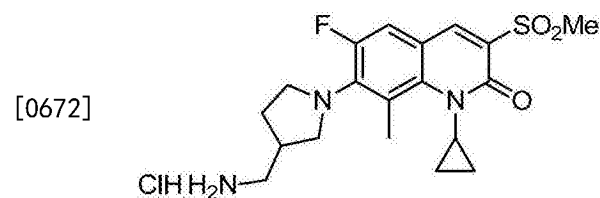
[0667] 柱温: 40°C ;

[0668] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中; B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0669] 流速: 0.8mL/min;

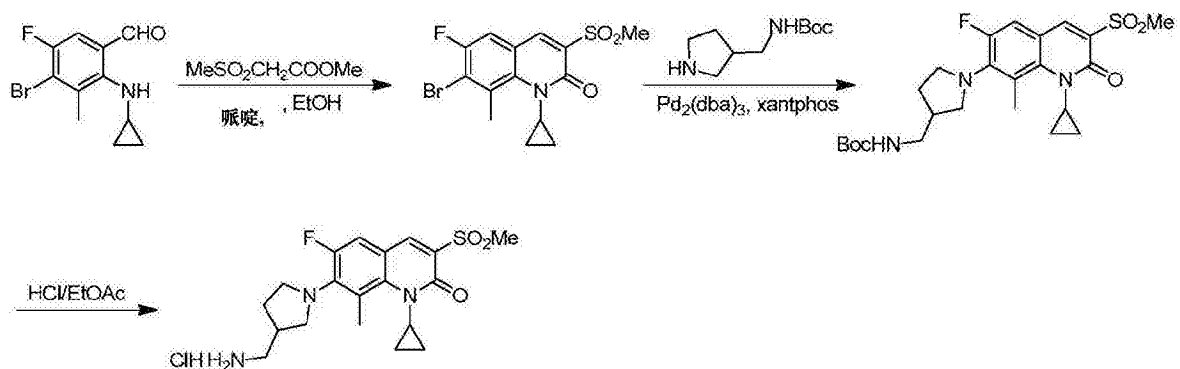
[0670] 梯度: 历经 6 分钟 0%-60% (溶剂 B) 和于 60% 保持 0.5 分钟。

[0671] 实施例 4.2: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮盐酸盐



[0673] 按照以下流程制得标题化合物:

[0674]



[0675] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮

[0676] 向4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(170mg, 0.62mmol)和MeSO₂CH₂COOMe(167mg, 1.1mmol)在EtOH(8mL)中的溶液中加入哌啶(162mg, 1.9mmol)。然后将反应混合物于80℃搅拌18小时。反应完全后,将所得混合物真空浓缩。残余物经TLC纯化(展开剂:PE:EtOAc=1:1),得到产物(180mg,产率:77.0%),为黄色固体。

[0677] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄) δ8.55(s, 1H), 7.64(d, J=8Hz, 1H), 3.68-3.63(m, 1H), 3.35(s, 3H), 2.89(s, 3H), 1.32-1.27(m, 2H), 0.63-0.59(m, 2H)

[0678] (ii) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[0679] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮(70mg, 0.19mmol)在甲苯(8mL)中的溶液中加入(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯(112mg, 0.56mmol)、Cs₂CO₃(182mg, 0.56mmol)、Pd₂(dba)₃(26mg, 0.028mmol)和Xantphos(5.4mg, 0.0094mmol)。然后将反应混合物于120℃搅拌18小时。反应完全后,所得混合物用EtOAc(10mL)稀释,然后过滤。将滤液真空浓缩。残余物经制备型TLC纯化(展开剂:PE:EtOAc=1:1.5),得到产物(18mg,产率:19.5%),为黄色固体。

[0680] LCMS(5-95AB_1.5min), RT=0.863分钟, [MH]⁺=494.1。

[0681] LCMS方法5-95AB_1.5MIN

[0682] 柱:MERCK, RP-18e 25-2mm, ESI源, 阳离子模式; 波长:220nm;

[0683] 柱温:40℃;

[0684] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0685] 流速&梯度:从0-0.08min的流速为1.0mL/min, 采用从0-0.7min的5%-95%(溶剂B)和于95%保持0.4分钟的洗脱梯度, 流速为1.5ml/min。

[0686] (iii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[0687] 于0℃向((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-3-(甲基磺酰基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(20mg, 0.041mmol)在EtOAc(2mL)中的溶液中加入HCl/EtOAc(2mL)。然后反应混合物于15℃搅拌2小时。反应完全后,所得混合物真空浓缩。残余物用H₂O(8mL)溶解,然后用EtOAc洗涤(10mL)。水相冷冻干燥,得到产物(9.0mg, 56.4%),为黄色固体。

[0688] LCMS(0-60AB_7min), RT=2.568分钟, [MH]⁺=393.9。

[0689] ¹H NMR(400MHz, D₂O-d₂) δ8.11(s, 1H), 6.94(d, J=13.2Hz, 1H), 3.59-3.58(m, 2H), 3.40-3.35(m, 3H), 3.24(s, 3H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.58-2.56(m, 1H), 2.20-2.15(m, 4H), 1.70-1.69(m, 1H), 1.14-1.07(m, 2H), 0.39-0.37(m, 2H)

[0690] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0691] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

[0692] 柱温:40℃;

[0693] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

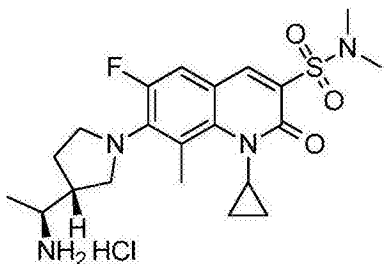
[0694] 流速:0.8mL/min;

[0695] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0696] 实施例5:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-N,N,8-三

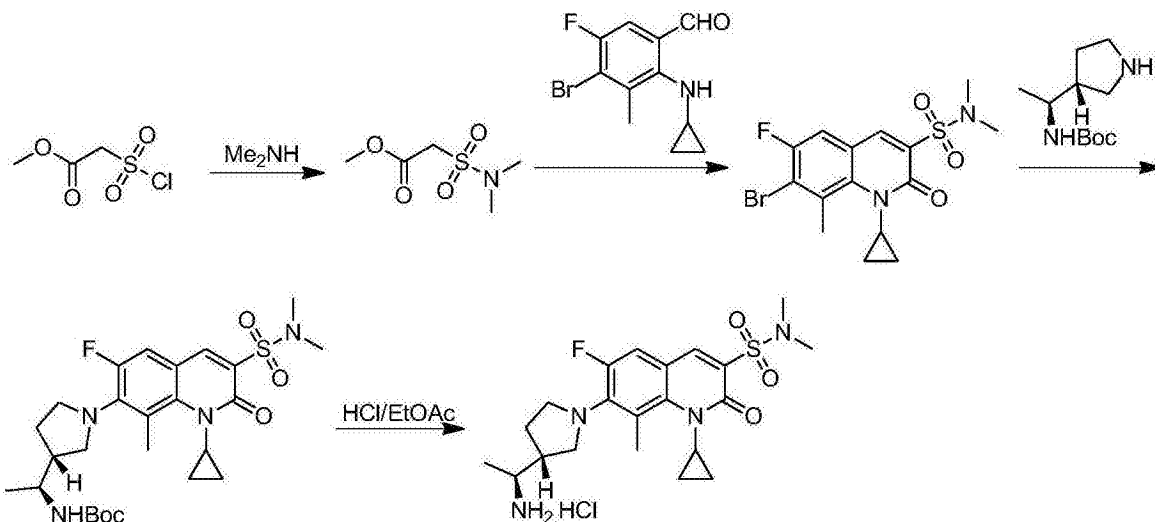
甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-磺酰胺盐酸盐

[0697]



[0698] 按照以下流程制得标题化合物:

[0699]



[0700] (i) 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酸甲基酯

[0701] 于-20℃向二甲基胺(2.18mL,4.36mmol,2M在THF中的溶液)在DCM(15mL)中的混合物中加入2-(氯磺酰基)乙酸甲基酯(500mg,2.90mmol)在DCM(10mL)中的溶液。然后将溶液于0℃搅拌2小时。反应完全后,向反应混合物中加入水(50mL)。所得溶液用DCM萃取(40mL×4)。有机相经无水Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE,从1:15至1:7),得到标题化合物(173mg,33.0%产率)。

[0702] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 4.28(s,2H),3.71(s,3H),2.81(s,6H)

[0703] (ii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-N,N,8-三甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-磺酰胺

[0704] 向4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(100mg,0.37mmol)和2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酸甲基酯(101mg,0.56mmol)在EtOH(5mL)中的混合物中加入哌啶(95mg,1.12mmol)。将密封的小瓶在Biotage Smith合成仪上在微波中于120℃在N₂气氛下照射6小时。将混合物蒸发,得到粗产物,将其从助溶剂(PE:EtOAc=15:1)中重结晶,得到标题化合物(140mg,94.5%产率)。

[0705] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d₁)δ8.23(s,1H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),3.49-3.42(m,1H),2.92(s,6H),2.74(s,3H),1.25-.95(m,2H),0.58-0.45(m,2H)

[0706] (iii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-3-(N,N-二甲基氨磺酰基)-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0707] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-N,N,8-三甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-磺酰胺(140mg,0.35mmol)、((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(99mg,0.46mmol)、Cs₂CO₃

(342mg, 1.05mmol) 和 Xantphos (31mg, 0.053mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合物中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.018mmol)。然后将反应混合物在 N_2 气氛下于 110°C 搅拌 14 小时。反应完全后, 将反应混合物蒸发, 得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: $\text{EtOAc}:\text{PE}=2:1$), 得到标题化合物 (25mg, 13.4% 产率)。

[0708] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.16 (s, 1H), 6.97 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 12H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.60-0.48 (m, 2H)

[0709] (iv) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-N,N,8-三甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-磺酰胺盐酸盐

[0710] 将 ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-3-(N,N-二甲基氨磺酰基)-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (25mg, 0.047mmol) 在 HCl/EtOAc (5mL, 4M) 和 EtOAc (5mL) 中的混合物于 25°C 搅拌 2 小时。向反应混合物中加入水 (10mL)。所得溶液用 EtOAc 洗涤 (40mL \times 2)。将水溶液冷冻干燥, 得到标题化合物 (20mg, 90.8% 产率)。

[0711] ^1H NMR (400MHz, $\text{D}_2\text{O-d}_2$) δ 8.06 (s, 1H), 6.86 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H)

[0712] LCMS (0-60AB_7min), $[\text{MH}]^+=437.2$, $\text{RT}=2.938$ 分钟。

[0713] LCMS 方法 0-60AB_7MIN

[0714] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; ESI 源, 阳离子模式; 波长 220nm;

[0715] 柱温: 40°C ;

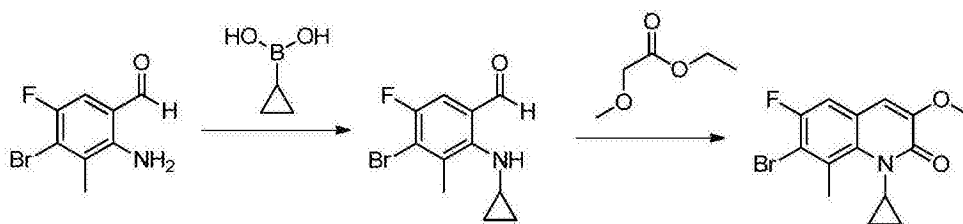
[0716] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中, B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0717] 流速: 0.8mL/min;

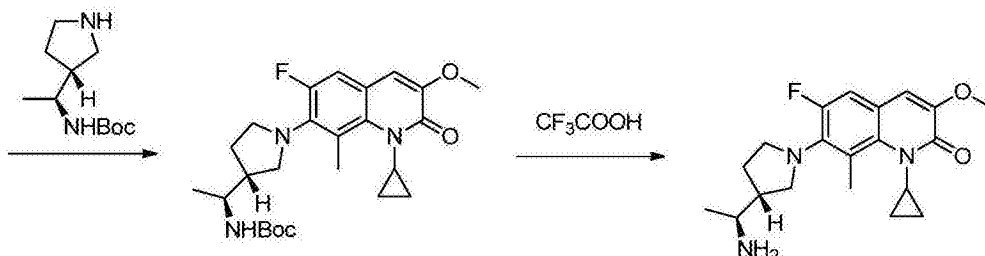
[0718] 梯度: 历经 6 分钟 0%-60% (溶剂 B) 和于 60% 保持 0.5 分钟。

[0719] 实施例 6: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0720] 按照以下流程制得标题化合物:



[0721]



[0722] (i) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛

[0723] 于环境温度向2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛(0.5g, 2.1mmol)在DCE(25mL)的溶液中加入碳酸铯(4.21g, 12.9mmol)、乙酸铜(II)(0.78g, 4.3mmol)、2,2'-联吡啶(0.67g, 4.3mmol), 然后加入环丙基硼酸(0.37g, 4.3mmol)。反应溶液搅拌3分钟, 然后在油浴中加热至80℃达20分钟。从热源上移开反应混合物, 于环境温度搅拌1小时。加入另外的环丙基硼酸(4.3mmol)、乙酸铜(II)(2.1mmol)。反应继续进行另外2小时, 然后向混合物中加入第三份环丙基硼酸(4.3mmol)、乙酸铜(II)(2.1mmol)。将所得反应混合物于环境温度搅拌18小时。反应混悬液用乙酸乙酯(80mL)稀释, 用水(2 x 50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩。所得残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-30-50-100%溶液洗脱纯化, 得到4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(380mg, 55.1%产率)。LCMS(m/z): 272/274, RT 1.09分钟。

[0724] (ii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0725] 于-78℃向LiHMDS(6.61mL, 6.61mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入2-甲氧基乙酸乙酯(0.78mL, 6.61mmol)。将反应溶液搅拌20分钟, 然后向上述反应混合物中加入4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(180mg, 0.66mmol)在THF(5mL)中的溶液。随着油浴逐渐热起来, 所得溶液缓慢至环境温度。反应混合物于环境温度搅拌16小时。反应物用2mL 6N HCl淬灭(此时pH为4), 所得混合物于110℃在油浴中回流2小时。将溶液用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-20-50-100%溶液洗脱纯化, 得到7-溴-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(95mg, 28.6%产率), 为亮黄色油状物。LCMS(m/z): 326/328, RT 0.88分钟。

[0726] (iii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

[0727] 于环境温度向7-溴-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(95mg, 0.29mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(112mg, 0.52mmol)、Cs₂CO₃(285mg, 0.87mmol)、xantphos(33.7mg, 0.058mmol)和Pd₂(dba)₃(26.7mg, 0.029mmol)。所得混合物在油浴中加热至110℃达18h。反应混合物用水(20mL)稀释, 溶液用乙酸乙酯萃取(3x10mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥, 浓缩。所得残余

物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-20-50-100%溶液洗脱纯化,得到((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(40mg,29.9%产率)。LCMS (m/z):460,RT 0.97分钟。

[0728] (iv) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

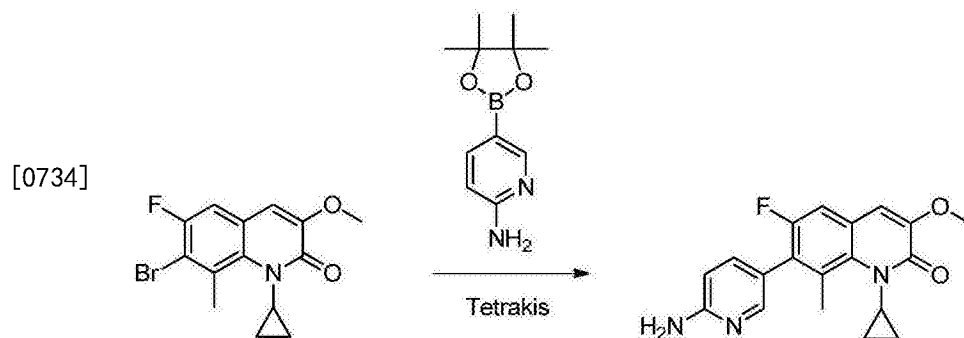
[0729] 于环境温度向((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg,0.044mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入在2mL DCM中的TFA(2mL,26.0mmol)。所得混合物搅拌1小时。将混合物浓缩以除去溶剂。残余物经HPLC纯化,得到7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(2mg,9.22%产率)。LCMS (m/z):360,RT 0.62分钟。

[0730] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.04 (d, $J=12.52\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 3H), 3.27 (dd, $J=2.54, 9.20\text{Hz}$, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.19 (m, 2H), 0.32-0.50 (m, 2H)

[0731] ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.13 (br. s., 3F), -128.38 (d, $J=12.47\text{Hz}$, 1F)

[0732] 实施例7:7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0733] 按照以下流程制得标题化合物:

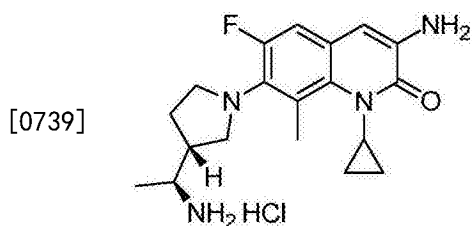


[0735] (i) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0736] 将7-溴-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(20mg,0.06mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯(27.0mg,0.12mmol)、Tetrakis(3.54mg,3.07 μmol)、 NaHCO_3 (20.6mg,0.24mmol)在二噁烷(2mL)和水(2mL)中的混悬液用氮气净化5min。将所得混合物于100 $^\circ\text{C}$ 在油浴中搅拌4小时。将混悬液用水稀释,用乙酸乙酯萃取(2 x 10mL)。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。所得残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-30-60-100%溶液洗脱纯化,得到30mg产物,纯度为90%。将所收集的化合物经re-HPLC纯化,得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(2mg,6.83%产率)。LCMS (m/z):340,RT 0.54分钟。

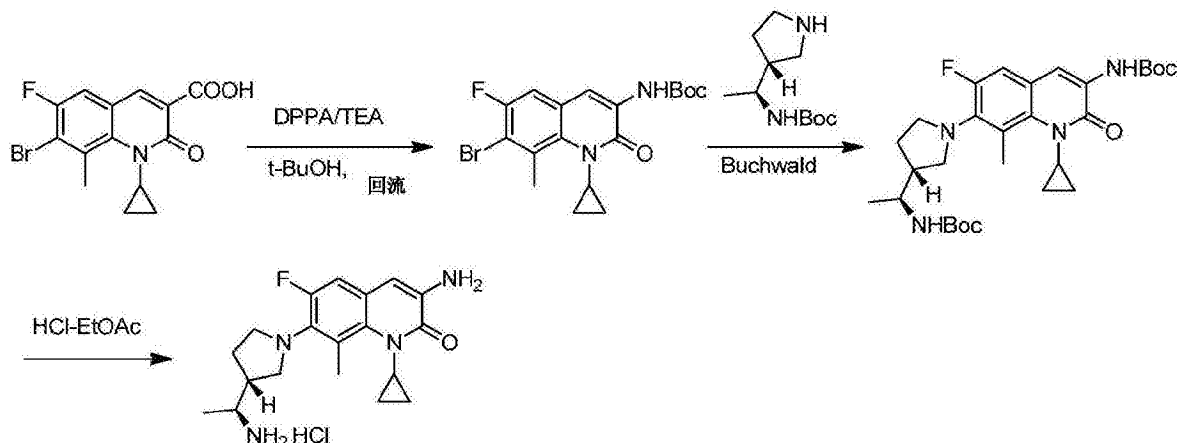
[0737] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.93-2.10 (m, 1H), 0.88 (t, $J=6.65\text{Hz}$, 4H)

[0738] 实施例8:3-氨基-7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐



[0740] 按照以下流程制得标题化合物:

[0741]



[0742] (i) (7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 氨甲酸叔丁基酯

[0743] 于25℃在氩气下向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(350mg, 1.0mmol)和TEA(0.3mL, 2.0mmol)在t-BuOH(5.0mL, 50mmol)中的溶液中加入DPPA(0.3mL, 1.1mmol)。将混合物加热至回流达1.0小时。当反应完全后,将反应混合物浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/10),得到标题化合物(230mg, 产率:54.3%)。

[0744] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.05 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)

[0745] (ii) ((S)-1-((R)-1-(3-叔丁基氧基羰基-氨基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[0746] 将(7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氨甲酸叔丁基酯(220mg, 0.53mmol)、((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(229mg, 1.07mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.027mmol)、Xantphos(31mg, 0.053mmol)和 Cs_2CO_3 (518mg, 1.59mmol)在干燥甲苯(60mL)中的混合物于120℃在 N_2 下搅拌20小时。将反应混合物浓缩。残余物经快速色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到120mg粗产物(85% purity),然后将其经re-制备型TLC纯化,得到标题化合物(80mg, 产率:27.5%),为亮黄色固体。

[0747] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (brs, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.93 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60-3.23 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.27-1.07 (m, 5H), 0.60-0.40 (m, 2H)

[0748] (iii) 3-氨基-7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[0749] 将((S)-1-((R)-1-(3-叔丁基氧基羰基-氨基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(80mg,0.15mmol)在HCl-EtOAc(10mL,20mmol,2M)中的混合物于15℃搅拌6小时。将混合物浓缩,得到残余物。将残余物溶于水,然后冷冻干燥,得到标题化合物(30mg,产率:53.6%)。

[0750] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$): δ 7.33(s,1H),7.30(d, $J=12.4\text{Hz}$,1H),4.10-3.95(m,1H),3.95-3.77(m,2H),3.75-3.60(m,1H),3.58-3.40(m,2H),2.95-2.78(m,1H),2.65(s,3H),2.43-2.29(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.35(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),1.25-1.05(m,2H),0.60-0.40(m,2H)。

[0751] LCMS(0-60AB_7min), $[\text{MH}]^+=345.1$,RT=2.705分钟。

[0752] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0753] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3 μm ;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

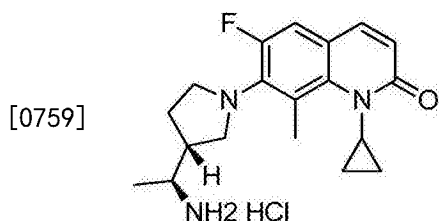
[0754] 柱温:40℃;

[0755] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0756] 流速:0.8mL/min;

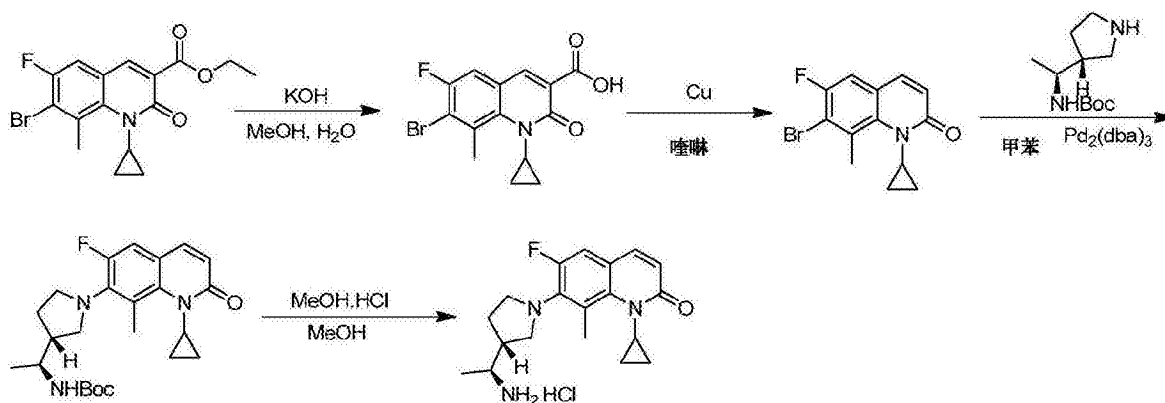
[0757] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0758] 实施例9.1:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐



[0760] 按照以下流程制得标题化合物:

[0761]



[0762] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸:

[0763] 于10℃向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(300mg,0.81mmol)在MeOH(12mL)和H₂O(3mL)的混合物中的溶液中加入KOH(91.4mg,1.63mmol)。将所得混合物于40℃搅拌2小时。反应完全后,用HCl水溶液(2N)将反应混合物酸化至pH=~4。所得溶液用DCM萃取(15mL x 2)。有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物(230mg,产率:83.0%)。

[0764] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 14.16 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.33 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)

[0765] (ii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0766] 于 10°C 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(230mg, 0.68mmol)在喹啉(2mL)中的溶液中加入Cu(42.9mg, 0.68mmol)。所得混合物于 240°C 搅拌30分钟。反应混合物冷却至 10°C ,加入水。将所得混悬液用EtOAc萃取(50mL x 2)。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到标题化合物,为黄色固体(120mg,产率:60.0%)。

[0767] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.44 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)

[0768] (iii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

[0769] 于 25°C 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(50mg, 0.17mmol)在甲苯(3mL)中的溶液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(45.4mg, 0.21mmol)和 Cs_2CO_3 (138.0mg, 0.42mmol),然后加入Xantphos(12.3mg, 0.021mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.5mg, 0.007mmol)。所得混合物于 110°C 在氮气下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于水中。所得溶液用DCM萃取(10mL x 2)。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩,得到粗产物。粗产物经制备型TLC纯化,得到标题化合物(35mg,产率:48.3%)。

[0770] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.38 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.63 (brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 5H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.15 (s, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)

[0771] (iv) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[0772] 于 10°C 向((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(35mg, 0.08mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(2mL, 4M)。所得混合物于 20°C 在氮气下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。残余物经制备型HPLC(酸性)纯化,得到标题化合物(10.9mg,产率:36.6%)。

[0773] ^1H NMR (400MHz, $\text{D}_2\text{O}\text{-d}_2$) δ 7.63 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H)

[0774] LCMS(10-80AB_7min), $[\text{MH}]^+=330.2$, RT=1.877分钟。

[0775] LCMS方法10-80AB_7MIN

[0776] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

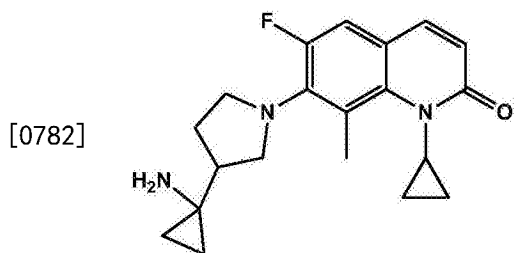
[0777] 柱温: 40°C ;

[0778] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0779] 流速:0.8mL/min;

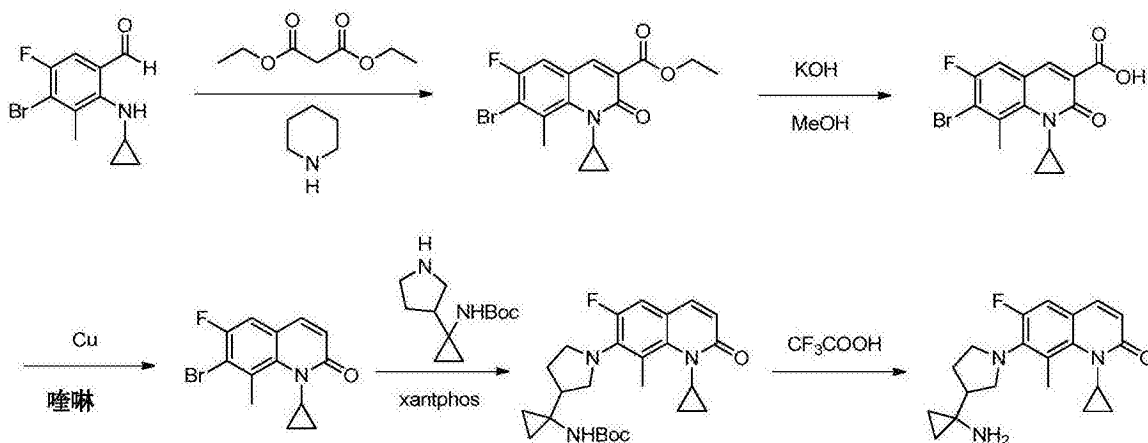
[0780] 梯度:历经6分钟10%-80%(溶剂B)和于80%保持0.5分钟。

[0781] 实施例9.2:7-(3-(1-氨基环丙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



[0783] 按照以下流程制得标题化合物:

[0784]



[0785] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0786] 向4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛(530mg, 1.94mmol)在EtOH(12mL)中的溶液中加入丙二酸二乙基酯(0.59mL, 3.90mmol)和哌啶(0.77mL, 7.79mmol)。将混合物于100℃在油浴中搅拌16小时。将反应混合物浓缩,残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-20-50%溶液洗脱纯化,得到7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(280mg, 39.0%产率)。LCMS(m/z): 368/370, RT 0.91分钟。

[0787] (ii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0788] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(280mg, 0.76mmol)在MeOH(10mL)、水(2.5mL)中的溶液中加入KOH(85mg, 1.52mmol)。混合物于环境温度搅拌40分钟。通过添加2N HCl将溶液酸化至pH=4。所得溶液用DCM萃取(3 x 20mL),有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(240mg, 93%产率)。LCMS(m/z): 340/342, RT 0.84分钟。

[0789] (iii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0790] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(230mg, 0.67mmol)在喹啉(2mL)中的冷的二噁烷-冰浴的溶液中加入Cu(25.8mg, 0.4mmol)。所得混合物于210℃在油浴中搅拌30分钟。将溶液在干冰-二噁烷浴中冷却至10℃,向其中加入水。将混悬液用乙酸乙酯萃取(2x30mL)。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。所得残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-20-50%溶液洗脱纯化,得到7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(140mg, 69.9%产率)。LCMS(m/z): 296/298, RT 0.84分钟。

[0791] (iv) (1-(1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)

环丙基) 氨甲酸叔丁基酯

[0792] 于环境温度向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(30mg, 0.10mmol) 在二噁烷(1.5mL) 中的混悬液中加入(1-(吡咯烷-3-基) 环丙基) 氨甲酸叔丁基酯(41.3mg, 0.18mmol)、Cs₂CO₃(49.5mg, 0.15mmol)、xantphos(35.2mg, 0.061mmol), 然后加入Pd₂(dba)₃(21.3mg, 0.023mmol)。所得混合物用氮气净化5分钟, 在油浴中加热至110℃达14小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-10-30-60%溶液洗脱纯化, 得到(1-(1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基) 吡咯烷-3-基) 环丙基) 氨甲酸叔丁基酯(15mg, 33.5%产率)。LCMS(m/z): 442(MH⁺), RT 1.01分钟。

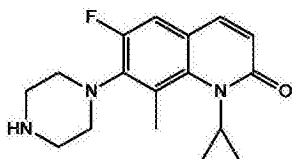
[0793] (v) 7-(3-(1-氨基环丙基) 吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0794] 于环境温度向(1-(1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基) 吡咯烷-3-基) 环丙基) 氨甲酸叔丁基酯(15mg, 0.034mmol) 在DCM(5mL) 中的溶液中加入TFA(3mL, 38.9mmol)。将所得混合物搅拌1小时。将混合物浓缩。所得残余物经HPLC纯化, 得到7-(3-(1-氨基环丙基) 吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(4.3mg, 26.4%产率)。LCMS(m/z): 342, RT 0.62分钟。

[0795] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.39(d, J=9.39Hz, 1H), 6.91-7.03(m, 1H), 6.51(d, J=9.39Hz, 1H), 3.24-3.63(m, 4H), 2.52-2.60(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.17-2.29(m, 1H), 2.01(d, J=5.87Hz, 1H), 1.91(dd, J=7.83, 12.52Hz, 1H), 1.23-1.40(m, 4H), 1.10-1.23(m, 3H), 0.80-0.94(m, 2H), 0.53(d, J=3.91Hz, 2H)

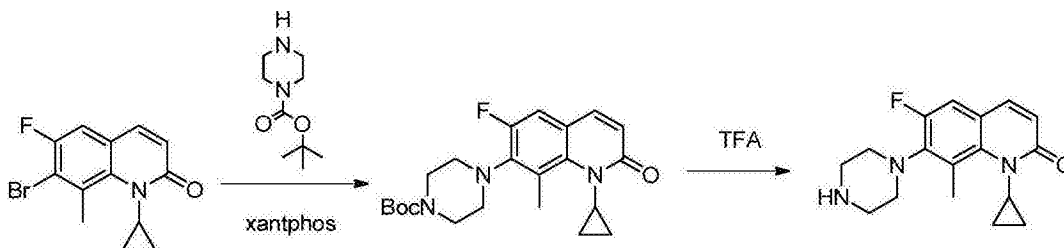
[0796] 实施例9.3:1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(哌嗪-1-基) 喹啉-2(1H)-酮

[0797]



[0798] 按照以下流程制得标题化合物:

[0799]



[0800] (i) 4-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[0801] 于环境温度向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(30mg, 0.1mmol) 在二噁烷(1.5mL) 中的混悬液中加入哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(56.6mg, 0.30mmol)、Cs₂CO₃(99mg, 0.30mmol)、xantphos(35.2mg, 0.06mmol), 然后加入Pd₂(dba)₃(21.3mg, 0.023mmol)。所得混合物用氮气净化5分钟, 在油浴中加热至110℃达15小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 所得混合物用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。所得残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-10-30-60%溶液洗脱纯化, 得到4-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(15mg, 36.9%产率)。LCMS(m/z): 402, RT 1.00分钟。

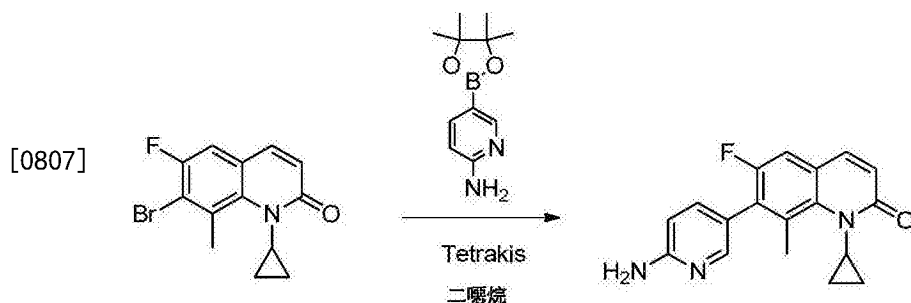
[0802] (ii) 1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮

[0803] 于环境温度向4-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(15mg, 0.037mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(3mL, 38.9mmol)。所得混合物搅拌1小时。将反应溶液浓缩。所得残余物经HPLC纯化,得到1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮(9.6mg, 58.8%产率)。LCMS (m/z): 302, RT 0.48分钟。

[0804] ^1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 8.69 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=9.39Hz, 1H), 7.30 (d, J=12.13Hz, 1H), 6.36 (d, J=9.39Hz, 1H), 3.3 (1H), 3.10-3.32 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.26Hz, 2H), 0.30 (br. s., 2H)

[0805] ^{19}F NMR (376MHz, d6-DMSO) δ -73.91 (s, 3F), -129.24 (d, J=12.47Hz, 1F)

[0806] 实施例10: 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮按照以下流程制得标题化合物:



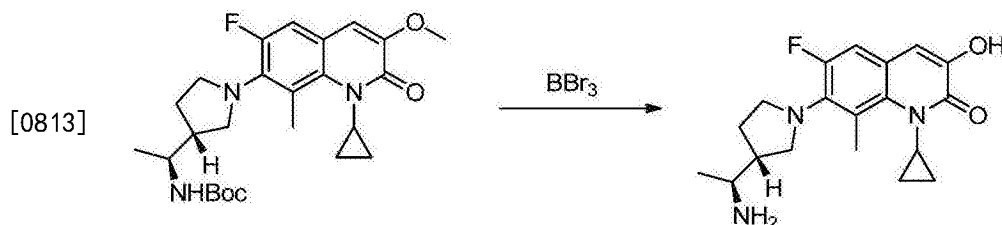
[0808] (i) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0809] 将7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(10mg, 0.034mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯(8.9mg, 0.041mmol)、Tetrakis(1.95mg, 1.68 μ mol)、NaHCO₃(8.5mg, 0.10mmol)在二噁烷(1mL)和水(1mL)中的混悬液用氮气净化5分钟。所得混合物于100 $^{\circ}$ C在油浴中搅拌1小时。混悬液用水稀释,用乙酸乙酯萃取(2 x 10mL)。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。所得残余物经HPLC纯化,得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(5.1mg, 33.9%产率)。LCMS (m/z): 310 (MH⁺), RT 0.51分钟。

[0810] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J=9.39Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.39Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.61Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.00Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.39Hz, 1H), 3.51 (td, J=3.23, 6.85Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.29 (q, J=6.39Hz, 2H), 0.64 (d, J=3.13Hz, 2H)

[0811] 实施例11.1: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0812] 按照以下流程制得标题化合物:



[0814] (i) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0815] 向((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-

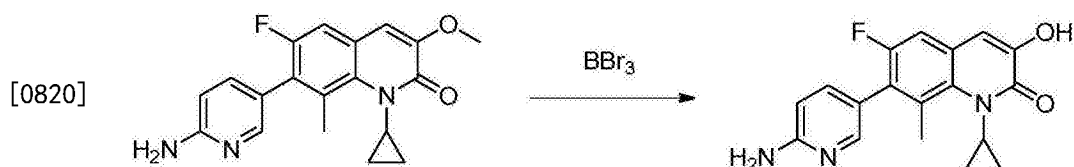
基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg,0.044mmol)在DCM(2mL)中的冰冷溶液中加入1.0M/DCM三溴化硼(0.22mL,0.22mmol)。所得混合物于环境温度搅拌2小时。反应混合物用冰水(20mL)淬灭。水溶液用乙酸乙酯萃取(2 x 10mL)。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩以除去溶剂。所得残余物经HPLC纯化,得到7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(4.2mg,19.9%产率)。LCMS(m/z):346,RT 0.57分钟。

[0816] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.94 (d, $J=12.52\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.47 (qd, $J=3.49$, 7.14Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.12 (tdd, $J=3.62$, 7.68, 11.69Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H), 1.03-1.18 (m, 2H), 0.42 (q, $J=3.91\text{Hz}$, 2H)

[0817] ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.01 (s, 3F), -128.47 (d, $J=12.47\text{Hz}$, 1F)

[0818] 实施例11.2:7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0819] 按照以下流程制得标题化合物:



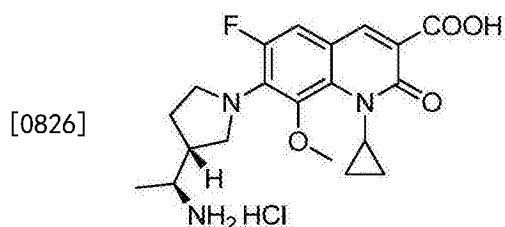
[0821] (i) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0822] 向7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(70mg,0.16mmol)在DCM(5mL)中的冰冷溶液中加入三溴化硼的1.0M DCM溶液(0.82mL,0.82mmol)。所得混合物于环境温度搅拌4小时。混合物用冰水(30mL)淬灭,水溶液用乙酸乙酯萃取(2 x 15mL)。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩以除去溶剂。所得残余物经HPLC纯化,得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-6-氟-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(21.3mg,27.9%产率)。LCMS(m/z):326,RT 0.54分钟。

[0823] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.92 (m, 2H), 6.99-7.17 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.50 (td, $J=3.28$, 7.14Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.17 (q, $J=6.78\text{Hz}$, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H)

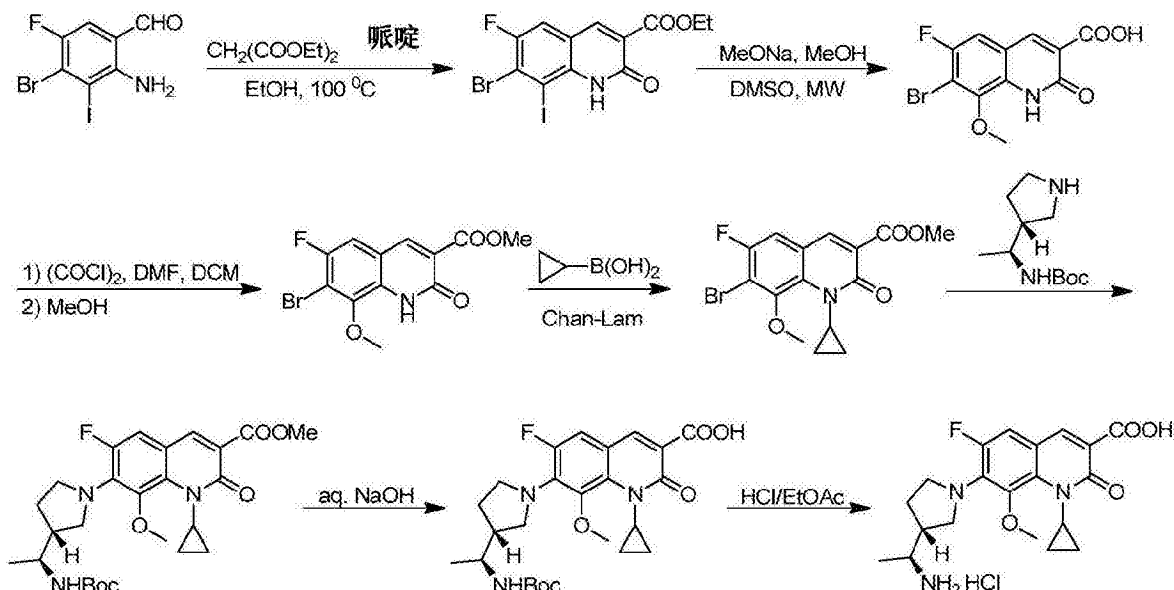
[0824] ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.05 (s, 3F), -123.15 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1F)

[0825] 实施例12:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐



[0827] 按照以下流程制得标题化合物:

[0828]



[0829] (i) 7-溴-6-氟-8-碘-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0830] 向2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲醛(20.00g, 58.2mmol)在500mL EtOH中的溶液中加入丙二酸二乙基酯(18.65g, 116.4mmol)和哌啶(19.83g, 232.7mmol)。混合物于100℃搅拌12小时。将混合物过滤,得到粗产物。粗产物经快速色谱法纯化(洗脱剂:DCM:EtOAc=0至10:1),得到标题化合物(16.5g, 产率:64.5%)。

[0831] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (brs, 1H), 8.32 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.41 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.40 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

[0832] (ii) 7-溴-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0833] 向7-溴-6-氟-8-碘-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(500mg, 1.1mmol)在1mL MeOH和1mL DMSO中的溶液中加入CuI(42mg, 0.22mmol)和MeONa(594mg, 11.0mmol)。反应混合物在微波条件下于100℃搅拌2.5小时。用HCl水溶液(2M)将反应混合物酸化至pH~2。所得混悬液过滤,得到粗标题化合物(400mg),其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0834] (iii) 7-溴-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯

[0835] 向7-溴-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(3.0g, 9.5mmol)和DMF(1mL)在干燥DCM(100mL)中的溶液中加入(COCl) $_2$ (1.3g, 10.4mmol)在干燥DCM(10mL)中的溶液。反应混合物于20℃搅拌30分钟。反应完全后,将混合物用MeOH(2mL)淬灭。所得混悬液过滤。残余物用DCM(2×30mL)洗涤,然后干燥,得到标题化合物(2.8g, 产率:89.4%)。

[0836] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s., 1H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)

[0837] (iv) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯:

[0838] 向7-溴-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯(1.60g, 4.9mmol)在DCE(70mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(2.08g, 24.2mmol)、Cu(OAc) $_2$ (881mg, 4.9mmol)、联吡啶(765mg, 4.9mmol)和Cs $_2$ CO $_3$ (3.16g, 9.7mmol)。混合物于100℃在O $_2$ 气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物过滤。滤液浓缩,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到标题化合物(680mg, 产率:37.9%)。

[0839] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.18 (s, 1H), 7.14 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 3H), 0.63-0.59 (m, 2H)

[0840] (v) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯

[0841] 于20℃向7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯 (100.0mg, 0.27mmol) 在甲苯 (40mL) 中的溶液中加入 ((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (115.8mg, 0.54mmol)、 Cs_2CO_3 (264.3mg, 0.81mmol)、X-phos (23.4mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.4mg, 0.01mmol)。反应混合物于110℃搅拌12小时。反应完全后,将混合物溶于水 (20mL),然后用EtOAc萃取 (30mL×3)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化 (洗脱剂:EtOAc:PE,从1:8至1:2),得到标题化合物 (50.0mg,产率:36.8%)。

[0842] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.36 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.60-3.30 (m, 8H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.15-1.05 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.45-0.35 (m, 2H)

[0843] (vi) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0844] 于25℃向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲基酯 (50.0mg, 0.10mmol) 在THF/ H_2O (6mL, 1:1) 中的溶液中加入NaOH (7.9mg, 0.20mmol)。反应混合物于45℃搅拌4小时。反应完全后,通过HCl水溶液 (0.5N) 将反应混合物酸化至pH=5~6。所得溶液用EtOAc萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到标题化合物 (40.0mg,产率:82.3%)。

[0845] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.59 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.15-1.05 (m, 5H), 0.45-0.35 (m, 2H)

[0846] (vii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐盐酸盐

[0847] 于0℃向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-yl)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 (40.0mg, 0.08mmol) 在EtOAc (10mL) 中的溶液中加入HCl/EtOAc (10mL)。反应混合物于25℃搅拌3小时。反应完全后,将反应混合物浓缩,得到粗产物。粗产物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物 (15.0mg,产率:43.1%)。

[0848] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.32 (brs, 3H), 7.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.60 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.00 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)

[0849] LCMS (10-80AB_7min), $[\text{MH}]^+=390.2$, RT=2.010mins

[0850] LCMS方法10-80AB_7MIN

[0851] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

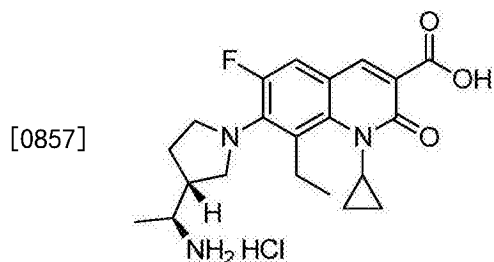
[0852] 柱温:40℃;

[0853] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0854] 流速:0.8mL/min;

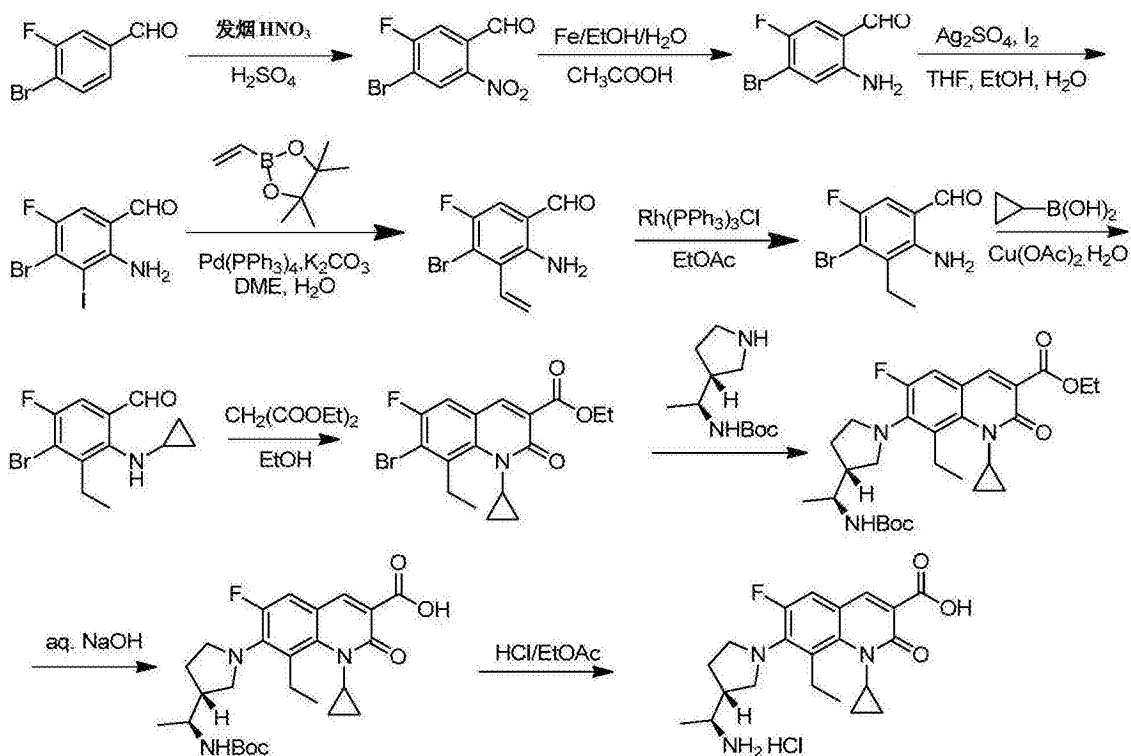
[0855] 梯度:历经6分钟10%–80% (溶剂B) 和于80%保持0.5分钟。

[0856] 实施例13:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐



[0858] 按照以下流程制得标题化合物:

[0859]



[0860] (i) 4-溴-5-氟-2-硝基苯甲醛

[0861] 于0℃向4-溴-3-氟苯甲醛(50g, 246.3mmol)在浓H₂SO₄(250mL, 4595.3mmol)中的混合物中分批加入发烟HNO₃(25mL, 595.0mmol)。反应混合物于0℃搅拌30分钟。通过¹H NMR监测反应完全后,将反应混合物倒入1L冰-水中。水层用DCM萃取(3×500mL)。有机相经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(50g, 产率:81.9%)。

[0862] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0Hz, 1H)

[0863] (ii) 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲醛

[0864] 于10℃将铁粉(99g, 1774.2mmol)分批加入4-溴-5-氟-2-硝基苯甲醛(100g, 403.2mmol)在EtOH(750mL),水(500mL)和AcOH(150mL)中的溶液中。反应混合物于90℃搅拌30分钟。反应完全后,将挥发物真空浓缩。所得混悬液用EtOAc萃取(3×500mL)。有机相经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/15),

得到标题化合物(15.0g,产率:17.1%)。

[0865] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H)

[0866] (iii) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲醛

[0867] 向2-氨基-4-溴-5-氟苯甲醛(35g, 161mmol)和 Ag_2SO_4 (55.2g, 177mmol)在 H_2O (300mL)和EtOH(350mL)中的混合物中加入 I_2 (44.9g, 177mmol)在THF(200mL)中的溶液。反应混合物于20℃搅拌3小时。反应完全后,向反应混合物中加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(100mL, 1M)和 Na_2CO_3 水溶液(100mL, 1M)。所得混悬液过滤。残余物用DCM(800mL)洗涤。水相用DCM萃取(3×300mL)。合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。粗产物经快速色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=20:1),得到标题化合物(18g,产率:32.6%)。

[0868] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (brs, 2H)

[0869] (iv) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-乙基苯甲醛

[0870] 于25℃向2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲醛(8g, 23.3mmol)在DME和 H_2O (70mL, DME: $\text{H}_2\text{O}=6:1$)中的溶液中用4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(17.9g, 116.2mmol)、 K_2CO_3 (6.4g, 46.3mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.7g, 2.3mmol)处理。反应混合物于110℃搅拌48小时。通过 ^1H NMR监测反应完全后,将反应混合物用EtOAc(12mL)和水(2mL)稀释。所得溶液用EtOAc萃取(2×100mL)。合并有机相,经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/30),得到标题化合物(2.8g,产率:49.3%)。

[0871] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (dd, $J=7.6\text{Hz}$, 18.0Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=0.4\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=0.4\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H)

[0872] (v) 2-氨基-4-溴-3-乙基-5-氟苯甲醛

[0873] 向2-氨基-4-溴-5-氟-3-乙基苯甲醛(2.8g, 11.5mmol)在EtOAc(30mL)中的溶液中加入 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (1.0g, 1.1mmol)。将混合物在 H_2 气氛下搅拌24小时。通过 ^1H NMR监测反应完全后,将反应混合物过滤。滤液浓缩,然后经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/PE=1/30),得到标题化合物(2.0g,产率:70.8%)。

[0874] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (brs, 2H), 2.80 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

[0875] (vi) 4-溴-2-(环丙基氨基)-3-乙基-5-氟苯甲醛

[0876] 向2-氨基-4-溴-3-乙基-5-氟苯甲醛(1.4g, 5.69mmol)、环丙基硼酸(978mg, 11.38mmol)、联吡啶(888mg, 5.69mmol)和 Na_2CO_3 (1.206g, 11.38mmol)在DCE(50mL)中的混合物中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.033g, 5.69mmol)。然后将反应混合物于80℃搅拌18分钟。反应完全后,将反应混合物过滤。将滤液蒸发,得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE,从3:100至1:10),得到标题化合物(279mg, 17.1%产率)。

[0877] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9.78 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.80 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)

[0878] (vii) 7-溴-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0879] 向4-溴-2-(环丙基氨基)-3-乙基-5-氟苯甲醛(380mg, 1.33mmol)和丙二酸二乙基酯(426mg, 2.66mmol)在15mL EtOH中的混合物中加入哌啶(453mg, 5.32mmol)。然后将反应混合物于110℃搅拌17小时。反应完全后,将反应混合物蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶色

谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE,从3:100至1:10),得到标题化合物(100mg,19.7%产率)。

[0880] ^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.15(s, 1H), 7.19(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.42(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.63(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.45(m, 1H), 1.43(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.20(m, 2H), 1.05(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.65-0.55(m, 2H)

[0881] (viii) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0882] 向7-溴-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(100mg, 0.26mmol)、((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(84mg, 0.39mmol)、 Cs_2CO_3 (254mg, 0.78mmol)和Xantphos(23mg, 0.039mmol)在PhMe(30mL)中的混合物中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12mg, 0.013mmol)。然后将反应混合物在 N_2 气氛下于 110°C 搅拌14小时。反应完全后,将反应混合物蒸发,得到粗产物。粗产物经硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc:PE=1:1),得到粗标题化合物(40mg),将其直接用于下一步骤。

[0883] (ix) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[0884] 向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(40mg, 0.078mmol)在THF/ H_2O (8mL, 1:1)中的混合物中加入NaOH(6mg, 0.15mmol)。然后将反应混合物于 30°C 搅拌17小时。用HCl水溶液(0.5M)将反应混合物酸化至pH~6。所得溶液用EtOAc萃取(40mL \times 8)。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗标题化合物(32mg),将其直接用于下一步骤。

[0885] (x) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐

[0886] 将7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸(22mg, 0.045mmol)在HCl/EtOAc(5mL, 4M)和EtOAc(5mL)中的混合物于 25°C 搅拌2小时。反应完全后,向反应混合物中加入水(10mL)。所得溶液用EtOAc洗涤(40mL \times 6)。将水溶液冷冻干燥,得到标题化合物(8mg, 41.8%产率)。

[0887] ^1H NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_1$) δ 8.73(s, 1H), 7.44(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.75(m, 1H), 3.70-3.40(m, 6H), 3.25-3.10(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.46(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.30(m, 2H), 0.94(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70-0.55(m, 2H)

[0888] LCMS(0-60AB_7min), $[\text{MH}]^+=388.2$, RT=3.049mins

[0889] LCMS方法0-60AB_7MIN

[0890] 柱:Xtimate C18 2.1 \times 30mm, 3 μm ;ESI源,阳离子模式;波长220nm;

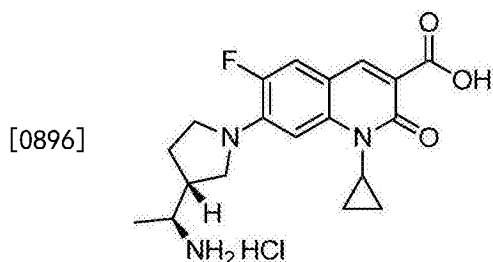
[0891] 柱温: 40°C ;

[0892] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;

[0893] 流速:0.8mL/min;

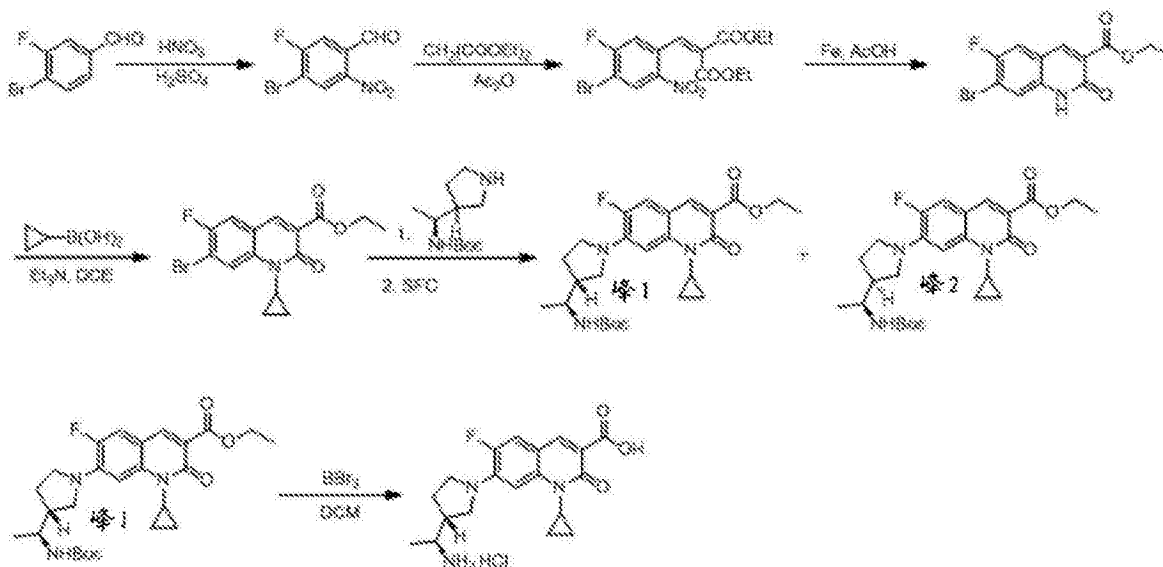
[0894] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持0.5分钟。

[0895] 实施例14:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐



[0897] 按照以下流程制得标题化合物:

[0898]



[0899] (i) 4-溴-5-氟-2-硝基苯甲醛

[0900] 于0℃向4-溴-3-氟苯甲醛(40g, 0.2mol)在浓H₂SO₄(160mL)中的混合物中加入浓HNO₃(320mL)。然后反应物于25℃搅拌2小时。反应完全后,将反应混合物然后倒入冷水(600mL)中。所得溶液用EtOAc萃取(2×500mL)。有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到预期产物(重量:34g,产率:69.6%)。

[0901] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₁) δ10.42(d, J=2.0Hz, 1H), 8.45(d, J=5.6Hz, 1H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H)

[0902] (ii) 2-(4-溴-5-氟-2-硝基亚苄基)丙二酸二乙基酯

[0903] 向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲醛(34g, 0.14mmol)在乙酸酐(400mL)中的混合物中加入丙二酸二乙基酯(28.8g, 0.18mol)和NaHCO₃(18.5g, 0.22mol)。反应混合物于100℃搅拌6小时。反应完全后,将反应混合物用EtOAc和水分配。有机层用水、5%Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到预期产物(重量:52g,产率:97.2%)。

[0904] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₁) δ8.48(d, J=6.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 4.36-4.31(m, 2H), 4.25-4.19(m, 2H), 1.36-1.32(m, 3H), 1.30-1.25(m, 3H)

[0905] (iii) 7-溴-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[0906] 于25℃向2-(4-溴-5-氟-2-硝基亚苄基)丙二酸二乙基酯(52g, 0.13)在乙酸(450mL)中的溶液中加入Fe(48.5g, 0.87mol)。所得混合物于80℃搅拌3小时。反应完全后,将挥发物蒸发。残余物用水、DCM/MeOH(2:1, 400mL)、然后用EtOAc(4×80mL)洗涤,得到预期产物(重量:33g,产率:78.8%)。

=7.2Hz, 2H)

[0917] (vi) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐

[0918] 于15°C向7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯(260mg, 0.53mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入 BBr_3 (534mg, 2.13mmol)。所得混合物于15°C搅拌16小时。将反应混合物于0°C用水淬灭。所得混悬液用DCM萃取。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到粗产物, 将其经制备型HPLC(碱性)纯化, 得到预期产物(重量: 15mg, 产率: 7.1%)。

[0919] LCMS(10-80AB_7min), RT=1.818分钟, $[\text{MH}]^+ = 360.0$

[0920] ^1H NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.68(s, 1H), 7.47(d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.92(m, 1H), 3.81-3.74(m, 2H), 3.59(t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.96-1.86(m, 1H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.44(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.90(m, 2H)

[0921] LCMS方法10-80AB_7MIN

[0922] 柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

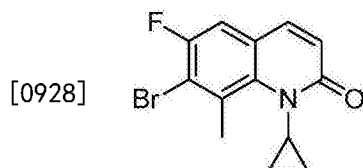
[0923] 柱温: 40°C;

[0924] 流动相: A: 1.5mL/4L TFA, 在水中, B: 0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0925] 流速: 0.8mL/min;

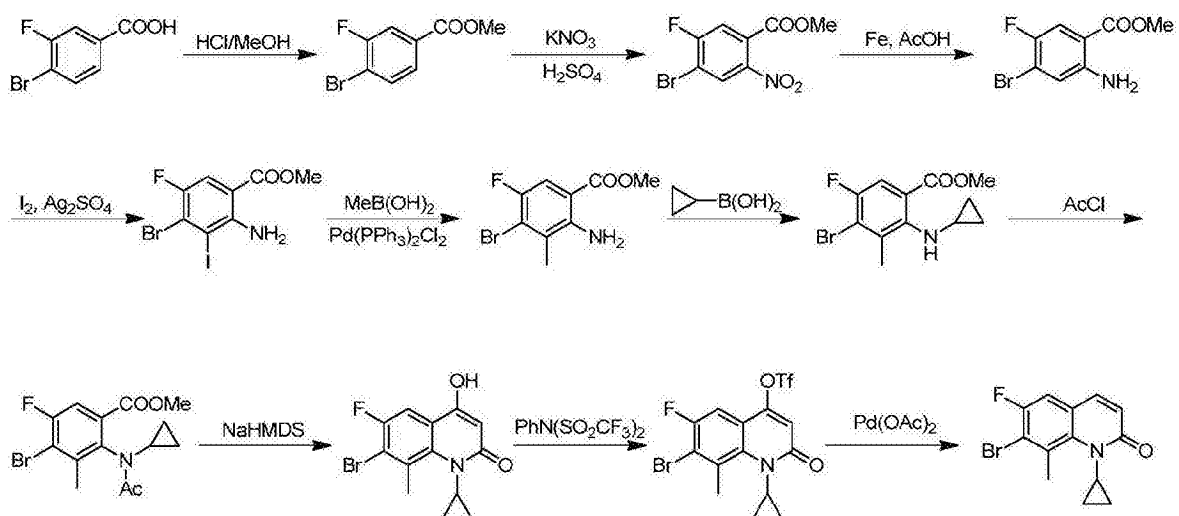
[0926] 梯度: 历经6分钟10%-80%(溶剂B)和于80%保持0.5分钟。

[0927] 中间体15: 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

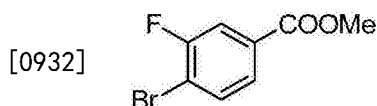


[0929] 按照以下流程制得了标题化合物:

[0930]



[0931] (i) 甲基4-溴-3-氟苯甲酸酯



[0933] 将4-溴-3-氟苯甲酸(350g, 1.6mol, 1.0eq.)在HCl/MeOH(2L)中的溶液于50℃搅拌3小时。反应混合物浓缩,得到粗标题化合物(372.3g),为灰色固体。

[0934] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.78-7.64 (m, 3H), 3.93 (s, 3H)

[0935] (ii) 4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸甲基酯

[0936] 于0℃向4-溴-3-氟苯甲酸甲基酯(372g, 1.6mol, 1.0eq.)在 H_2SO_4 (1000mL)中的溶液中加入 KNO_3 (169.5g, 1.678mol, 1.05eq.)。然后将混合物于室温搅拌2小时。反应完全后,将反应混合物用冰水淬灭,然后用EtOAc萃取。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=20:1),得到标题化合物(380g,产率:85.8%),为黄色固体。

[0937] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 8.21 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H)

[0938] (iii) 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸甲基酯

[0939] 向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸甲基酯(95g, 0.34mol, 1.0eq.)在MeOH(1000mL)中的溶液中加入AcOH(102g, 1.7mol, 5.0eq.)。然后于0℃缓慢加入Fe粉末(95.4g, 1.7mol, 5.0eq.)。于室温搅拌1小时后,将反应混合物过滤。滤液浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=20:1),得到标题化合物(62.5g,产率:73.7%),为白色固体。

[0940] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.59 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.62 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0941] (iv) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯

[0942] 向2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸甲基酯(50g, 0.2mol, 1.0eq.)在MeOH(480mL)中的溶液中加入水(400mL)和 Ag_2SO_4 (100g, 0.32mol, 1.6eq.)。然后于室温加入 I_2 (81.2g, 0.32mol, 1.6eq.)在THF(480mL)中的溶液。于室温搅拌30分钟后,将挥发物蒸发,所得混悬液过滤。滤液用EtOAc萃取。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=15:1),得到标题化合物(68g,产率:90.2%),为黄色固体。

[0943] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.75 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.55 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H)

[0944] (v) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[0945] 于室温向2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯(80g, 0.214mol, 1.0eq.)在DME(1170mL)中的溶液中加入水(200mL)、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ (77g, 1.28mol, 6.0eq.)、 K_2CO_3 (59g, 0.428mol, 2.0eq.)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15g, 0.0214mol, 0.1eq.)。反应混合物于60℃搅拌18小时,然后将混合物在 N_2 气氛下于90℃搅拌6小时。反应完全后,将反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,然后经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EA=50:1),得到粗的化合物,然后将其从PE/EtOAc中重结晶,得到标题化合物(29g,产率:51.78%),为黄色固体。

[0946] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.52 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.83 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

[0947] LCMS(10-80AB_2min), RT=1.153分钟, $[\text{MH}]^+=262.0$

[0948] LCMS方法10-80AB_2MIN

- [0949] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;
- [0950] 柱温:40℃;
- [0951] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;
- [0952] 流速:1.2mL/min;
- [0953] 梯度:历经0.9分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持0.6分钟。
- [0954] HPLC(10-80AB_8min),RT=2.91分钟。
- [0955] HPLC方法10-80AB_8MIN
- [0956] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长UV 220nm,215nm,254nm;
- [0957] 柱温:50℃;
- [0958] 流动相A:2.75mL/4L TFA,在水中,B:2.50mL/4L TFA,在乙腈中;
- [0959] 流速:1.2mL/min;
- [0960] 梯度:历经6分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持2分钟。
- [0961] (vi) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯
- [0962] 于10℃向2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(5g,19.2mmol)在DCE(50mL)中的溶液中加入Na₂CO₃(4.07g,38.4mmol)、2,2'-联吡啶(2.9g,19.2mmol)、Cu(OAc)₂(3.5g,19.2mmol)和环丙基硼酸(3.5g,19.2mmol)。反应混合物于10℃搅拌20分钟,然后于70℃搅拌5小时。反应完全后,将反应混合物过滤。滤液真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=50:1),得到标题化合物(2.4g,产率:41.5%),为黄色油状物。
- [0963] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d₁) δ7.52(d,J=9.03Hz,1H),7.22(brs,1H),3.85(s,3H),2.71(tt,J=3.51,6.78Hz,1H),2.57(s,3H),0.68-0.62(m,2H),0.49-0.45(m,2H)
- [0964] LCMS(10-80AB_2min),RT=1.311分钟,[MH]⁺=302.2
- [0965] LCMS方法10-80AB_2MIN
- [0966] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;ESI源,阳离子模式;波长220nm;
- [0967] 柱温:40℃;
- [0968] 流动相:A:1.5mL/4L TFA,在水中,B:0.75mL/4L TFA,在乙腈中;
- [0969] 流速:1.2mL/min;
- [0970] 梯度:历经0.9分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持0.6分钟。
- [0971] HPLC(10-80AB_8min),RT=3.87分钟。
- [0972] HPLC方法10-80AB_8MIN
- [0973] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长UV 220nm,215nm,254nm;
- [0974] 柱温:50℃;
- [0975] 流动相:A:2.75mL/4L TFA,在水中,B:2.50mL/4L TFA,在乙腈中;
- [0976] 流速:1.2mL/min;
- [0977] 梯度:历经6分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持2分钟。
- [0978] (vii) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯
- [0979] 于20℃向4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(13g,43.0mmol)在DCM(260mL)中的溶液中加入DIEA(27.8g,215mmol)和乙酰氯(33.8g,430mmol)。反应混合物于20℃搅拌20分钟。反应完全后,将反应混合物倒入冰水中。分离两相。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到

标题化合物(10.5g,产率:70.9%),为棕色油状物。

[0980] ^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.63-7.53 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.79-0.60 (m, 3H), 0.47-0.27 (m, 1H)

[0981] LCMS(5-95AB_1.5min), RT=1.311分钟, $[\text{MH}]^+ = 302.2$

[0982] LCMS方法5-95AB_1.5MIN

[0983] 柱:MERCK, RP-18e 25-2mm, ESI源, 阳离子模式; 波长:220nm;

[0984] 柱温:40°C;

[0985] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0986] 流速&梯度:从0-0.08min的流速为1.0mL/min, 采用从0-0.7min的5%-95% (溶剂B) 和于95%保持0.4分钟的洗脱梯度, 流速为1.5ml/min;

[0987] HPLC(10-80AB_8min), RT=2.50分钟。

[0988] HPLC方法10-80AB_8MIN

[0989] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; 波长UV 220nm, 215nm, 254nm;

[0990] 柱温:50°C;

[0991] 流动相:A:2.75mL/4L TFA, 在水中, B:2.50mL/4L TFA, 在乙腈中;

[0992] 流速:1.2mL/min;

[0993] 梯度:历经6分钟10%-80% (溶剂B) 和于80%保持2分钟。

[0994] (viii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0995] 在 N_2 下于0°C向4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(14.4g, 0.042mol, 1.0eq.) 在THF(140mL) 中的溶液中加入1M NaHMDS(125.6mL, 0.126mol, 3.0eq.)。于室温搅拌30分钟后, 将反应混合物用水淬灭。所得溶液用EtOAc洗涤, 用4M HCl水溶液调节至 $\text{pH} < 5$, 然后过滤。残余物用PE洗涤, 然后干燥, 得到标题化合物(10.3g, 产率:75.7%), 为黄色固体。

[0996] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H)

[0997] (ix) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[0998] 向7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(10.3g, 0.033mol, 1.0eq.) 在DMF(100mL) 中的溶液中加入TEA(13.8mL, 0.099mol, 3.0eq.)。然后于0°C滴加 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (14.14g, 0.0396mol, 1.2eq.) 在DMF中的溶液。然后将反应混合物于室温搅拌1小时。反应完全后, 将混合物用水淬灭, 然后用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤三次, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后浓缩, 得到粗产物, 将其经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:E:EtOAc=10:1), 得到标题化合物(9g, 产率:61.4%), 为黄色固体。

[0999] ^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.34 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)

[1000] (x) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1001] 在 N_2 下向三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(5.1g, 11.5mmol, 1.0eq.) 在DMF(100mL) 中的溶液中加入1,3-DPPP(1.42g, 3.4mmol, 0.3eq.)、 Et_3SiH (1.6g, 13.8mmol, 1.2eq.) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.38g, 1.7mmol, 0.15eq.)。反应混合

物于100℃搅拌18小时。反应完全后,将反应混合物用水淬灭,用DCM萃取。有机相用盐水洗涤三次,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到标题化合物(2g,产率:58.8%),为黄色固体。

[1002] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₁) δ7.44 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.61 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)

[1003] LCMS (0-60AB_2min), RT=1.561分钟, [MH]⁺=295.9

[1004] LCMS方法0-60AB_2MIN

[1005] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; ESI源, 阳离子模式; 波长220nm;

[1006] 柱温:40℃;

[1007] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[1008] 流速:1.2mL/min;

[1009] 梯度:历经0.9分钟0%-60% (溶剂B) 和于60%保持0.6分钟。

[1010] HPLC (0-60AB_8min), RT=3.69分钟。

[1011] HPLC方法0-60AB_8MIN

[1012] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; 波长UV 220nm, 215nm, 254nm;

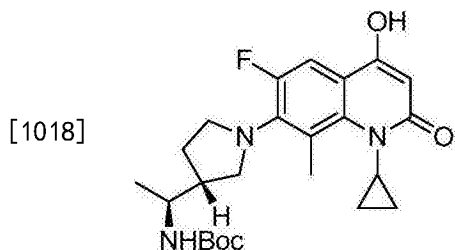
[1013] 柱温:50℃;

[1014] 流动相:A:2.75mL/4L TFA, 在水中, B:2.50mL/4L TFA, 在乙腈中;

[1015] 流速:1.2mL/min;

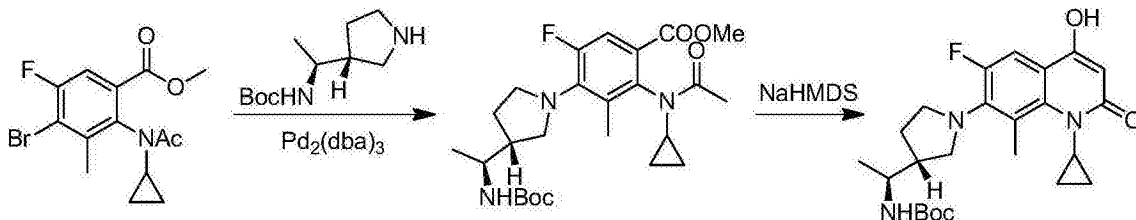
[1016] 梯度:历经6分钟0%-60% (溶剂B) 和于60%保持2分钟。

[1017] 实施例16: ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯



[1019] 按照以下流程制得标题化合物:

[1020]



[1021] (i) 4-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1022] 于10℃向4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(6g, 17.49mmol)在甲苯(180mL)中的混悬液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(6.72g, 31.48mmol)、Cs₂CO₃(11.4g, 34.98mmol)、Xantphos(3g, 5.25mmol)和Pd₂(dba)₃(1.6g, 1.75mmol)。所得混合物用氮气净化5分钟,加热至110℃达24小时。将反应混

合物过滤,滤液真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到粗标题化合物(5g,产率:59.9%),为棕色油状物。

[1023] ^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 7.54-7.45(m, 1H), 4.61(brs, 1H), 3.85-3.80(m, 3H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.40-3.26(m, 3H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.44-2.37(m, 2H), 2.29-2.23(m, 1H), 2.13(s, 2H), 2.08-2.02(m, 3H), 1.79-1.72(m, 2H), 1.66(s, 1H), 1.43(s, 9H), 1.22-1.16(m, 3H), 0.89-0.79(m, 1H), 0.75-0.61(m, 3H), 0.45-0.30(m, 1H)

[1024] (ii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1025] 于10℃向4-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(5g, 10.48mmol)在THF(150mL)中的溶液中加入NaHMDS(52mL, 52.4mmol, 1M在THF中的溶液)。所得混合物于10℃搅拌20分钟。反应完全后,将反应混合物用水淬灭,然后用1M HCl水溶液酸化至pH=4。所得混悬液用EtOAc萃取(100mL X 2)。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(2.3g,产率:49.3%),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 7.40(d, $J=13.55\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.79(s, 1H), 3.62(d, $J=6.53\text{Hz}$, 2H), 3.48-3.38(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.40-2.29(m, 1H), 2.11(ddd, $J=3.89, 7.28, 11.42\text{Hz}$, 1H), 1.80-1.68(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.25-1.10(m, 5H), 0.55-0.44(m, 2H)

[1026] LCMS(5-95AB_1.5min), RT=0.881分钟, $[\text{MH}]^+=447.2$

[1027] LCMS方法5-95AB_1.5MIN

[1028] 柱:MERCK, RP-18e 25-2mm, ESI源, 阳离子模式; 波长:220nm;

[1029] 柱温:40℃;

[1030] 流动相:A:1.5mL/4L TFA, 在水中, B:0.75mL/4L TFA, 在乙腈中;

[1031] 流速&梯度:从0-0.08min的流速为1.0mL/min, 采用从0-0.7min的5%-95%(溶剂B)和于95%保持0.4分钟的洗脱梯度, 流速为1.5ml/min;

[1032] HPLC(0-60AB_8.0min), RT=5.53分钟。

[1033] HPLC方法0-60AB_8MIN

[1034] 柱:Xtimate C18 2.1*30mm, 3um; 波长UV 220nm, 215nm, 254nm;

[1035] 柱温:50℃;

[1036] 流动相:A:2.75mL/4L TFA, 在水中, B:2.50mL/4L TFA, 在乙腈中;

[1037] 流速:1.2mL/min;

[1038] 梯度:历经6分钟0%-60%(溶剂B)和于60%保持2分钟。

[1039] de%分析方法, RT=6.377分钟。

[1040] de%分析方法

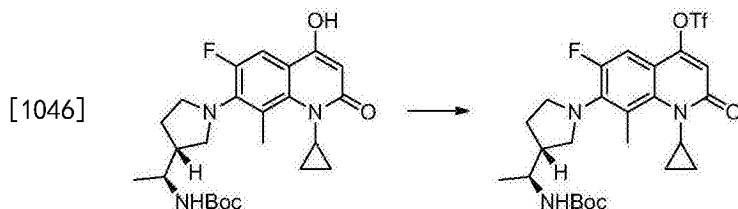
[1041] 柱:Chiralpak AD-H 250*4.6mm I.D., 5um。

[1042] 流动相:在 CO_2 中的乙醇(0.05%DEA), 5%至40%;

[1043] 流速:2.35mL/min;

[1044] 波长:220nm

[1045] 实施例17:三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

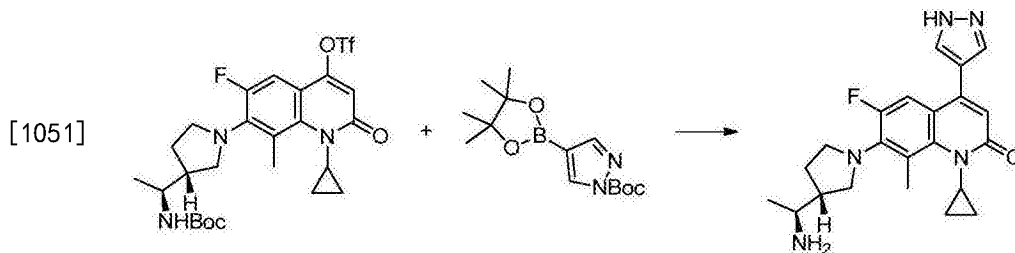


[1047] 向of ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(170.1mg, 0.382mmol)和三乙胺(160 μ L, 1.145mmol)在DMF(1273 μ l)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液中滴加在DMF(1mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(164mg, 0.458mmol)。将反应物搅拌1小时,然后倒入水,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。粗物质经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱进行纯化,得到预期物质(92%产率)。

[1048] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.16(d, J=12.9Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 3.75(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.55-3.39(m, 4H), 2.47(s, 3H), 2.29(m, 1H), 2.09(dtd, J=14.0, 6.8, 2.8Hz, 1H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.30-1.24(m, 2H), 1.23(d, J=6.7Hz, 3H), 1.14(m, 1H), 0.66-0.52(m, 2H)

[1049] LC/MS计算值C₂₅H₃₂F₄N₃O₆S[M+H]⁺578.6, 实测值578.2

[1050] 实施例18:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮



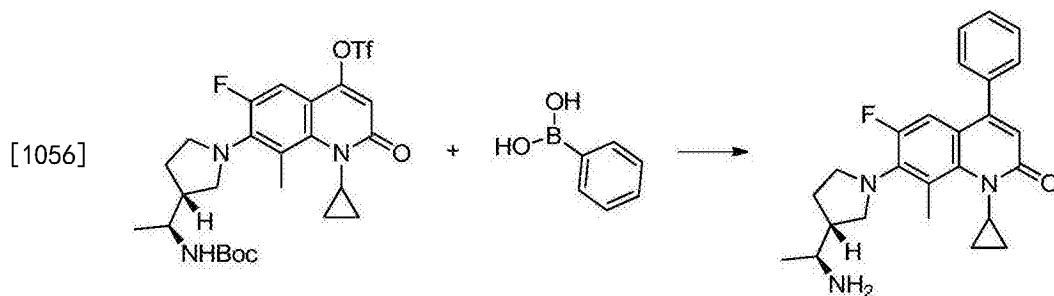
[1052] 将装有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(50mg, 0.087mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯(25.5mg, 0.087mmol)、碳酸钠(27.5mg, 0.260mmol)和四(三苯膦)钯(5.00mg, 4.33 μ mol)在二噁烷(750 μ l)和水(577 μ l)中的溶液的小瓶于80 $^{\circ}$ C加热2小时。将反应物冷却至室温,在水和乙酸乙酯之间分配。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,采用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度进行色谱法硅胶,得到((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-(1H-吡唑-4-基)-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(LC/MS C₂₇H₃₅FN₅O₃[M+H]⁺计算值496.6, 实测值496.1),将其随后用二氯甲烷(500 μ l)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化1小时。反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(32%产率)。

[1053] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99(m, 2H), 7.24(d, J=14.3Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 3.62-3.49(m, 1H), 3.46-3.34(m, 4H), 2.85-2.73(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.14-2.04(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.72-1.59(m, 1H), 1.21-1.09(m, 3H), 1.07(d, J=6.3Hz, 3H), 0.39(s, 2H)

[1054] LC/MS C₂₂H₂₇FN₅O[M+H]⁺计算值396.5, 实测值396.1

[1055] 实施例19:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-

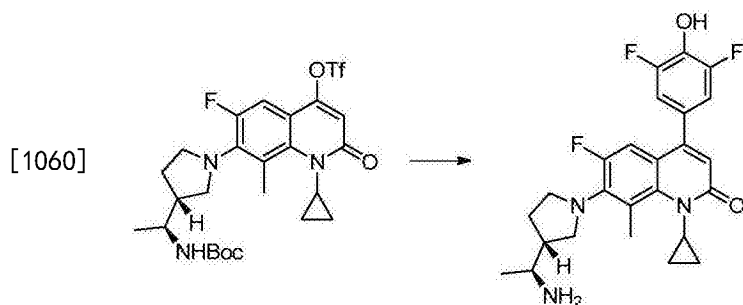
4-苯基喹啉-2(1H)-酮



[1057] 采用与实施例18类似的操作,但是用苯基硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯,获得标题化合物,65%产率。

[1058] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.56-7.48 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.76 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.16 (m, 3H), 1.06 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.52-0.39 (m, 2H) LC/MS计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.5, 实测值406.1

[1059] 实施例20:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

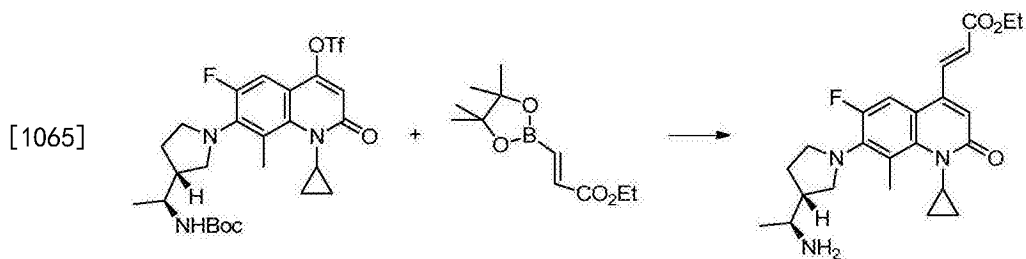


[1061] 将装有二噁烷(131 μl)和水(13.12 μl)中的三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(来自实施例32, 25mg, 0.043mmol)、2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯酚(11.08mg, 0.043mmol)、碳酸钠(13.76mg, 0.130mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.608mg, 0.866 μmol)的小瓶子于80 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO_4),过滤和浓缩。粗残余物加入二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟。在减压下除去挥发物,残余物经制备型HPLC纯化,得到预期物质(37.2%产率)。

[1062] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.15 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

[1063] LC/MS $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值458.5, 实测值458.2

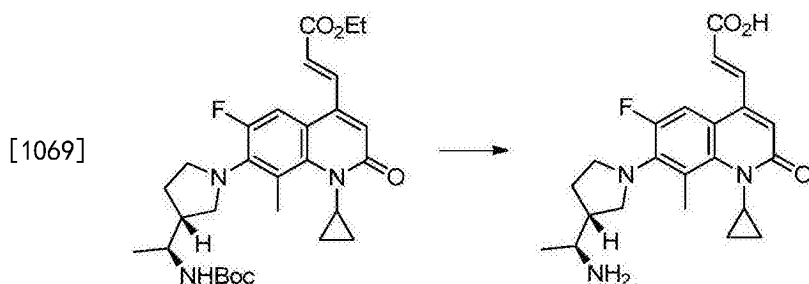
[1064] 实施例21:3-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)丙烯酸(E)-乙基酯



[1066] 采用与实施例18类似的操作,但是用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙烯酸(E)-乙基酯代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯,获得标题化合物,28%产率。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.83 (bs, 2H), 7.37 (d, J=14.0Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.28 (m, 5H), 1.19-1.05 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

[1067] LC/MS C₂₄H₃₁FN₃O₃ [M+H]⁺计算值428.5,实测值428.1

[1068] 实施例22: (E)-3-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)丙烯酸

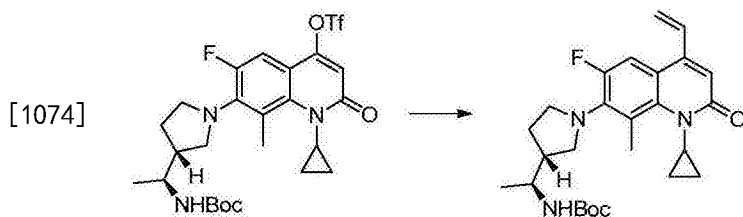


[1070] 将3-(7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)丙烯酸(E)-乙基酯(13mg, 0.025mmol)在乙醇(2mL)和水(100μl)中的溶液用氢氧化钠(4.93mg, 0.123mmol)处理,于60℃搅拌1小时。反应物在减压下浓缩,加入二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。30分钟后,将反应物浓缩,通过制备型HPLC分离标题化合物(31.2%产率)。

[1071] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.82 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.35 (d, J=14.0Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.44-0.32 (m, 2H)

[1072] LC/MS C₂₂H₂₇FN₃O₃ [M+H]⁺计算值400.5,实测值400.0

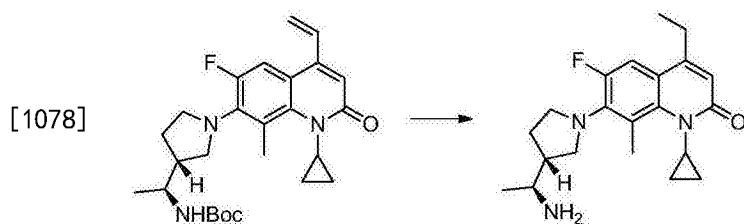
[1073] 实施例23: ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-乙烯基-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯



[1075] 将装有二噁烷(1385 μ l)和水(346 μ l)中的三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(50mg,0.087mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(14.67mg,0.095mmol)、碳酸钠(27.5mg,0.260mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(1.215mg,1.731 μ mol)的小瓶于80℃加热过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。粗残余物经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱进行纯化,得到预期物质(49.7%产率)。

[1076] LC/MS C₂₆H₃₅FN₃O₃[M+H]⁺计算值456.6,实测值456.1

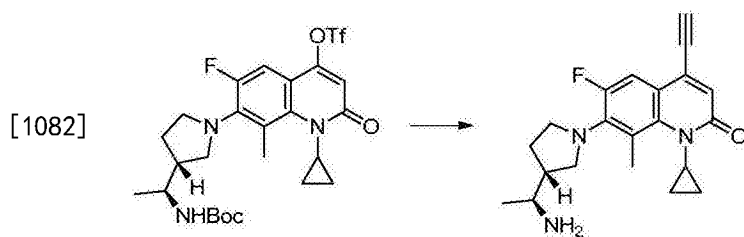
[1077] 实施例24:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-乙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



[1079] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-乙基-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(19.6mg,0.043mmol)和10%Pd/C(10mg)在甲醇中的混合物用H₂(g)喷射1小时。反应物经Celite过滤,减压浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(1mL)中,用TFA(1mL)处理。将反应物熟化30分钟,然后浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(60.2%产率)。

[1080] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.81(bs,2H),7.33(d,J=14.1Hz,1H),6.24(s,1H),3.48-3.38(m,3H),3.39-3.30(m,2H),3.27(m,1H),2.69(q,J=7.3Hz,2H),2.45(s,3H),2.39(m,1H),2.09(m,1H),1.80-1.68(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),1.18(t,J=7.4Hz,3H),1.14-1.04(m,2H),0.34(m,2H)LC/MS C₂₁H₂₉FN₃O[M+H]⁺计算值358.5,实测值358.3

[1081] 实施例25:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-乙炔基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



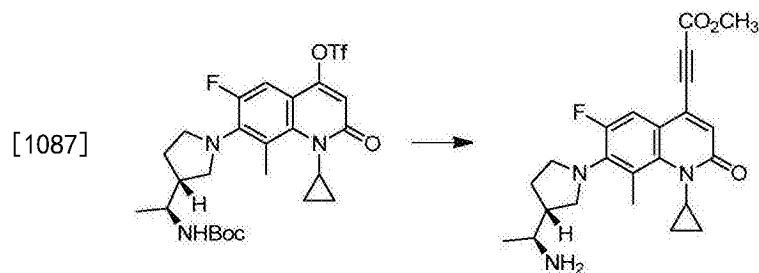
[1083] 将装有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(50mg,0.087mmol)、三丁基(乙炔基)锡烷(25.05 μ l,0.087mmol)、氯化锂(46.8mg,1.104mmol)、四(三苯膦)钯(10.00mg,8.66 μ mol)和THF(866 μ l)的溶液的密封小瓶于80℃加热过夜。将反应物冷却至室温,倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥,过滤,浓缩,经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱进行纯化,得到((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-乙炔基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯,将其溶于二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。将溶液熟化30分钟,减压浓缩,然后经制备型HPLC

纯化,得到标题化合物(15.5%产率)。

[1084] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (bs, 2H), 7.34 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.12 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

[1085] LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值354.4, 实测值354.0

[1086] 实施例26: 3-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)丙炔酸甲基酯

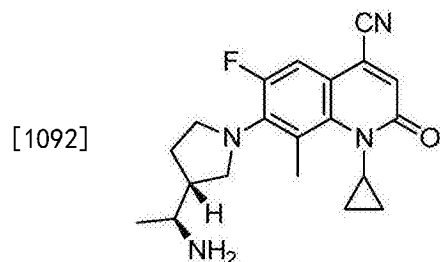


[1088] 将二异丙基胺(0.012mL, 0.094mmol)在THF(1mL)中的冷(0℃)溶液用正丁基锂(0.038mL, 0.094mmol)处理,搅拌30分钟。然后将反应物冷却至-78℃,用丙炔酸甲基酯(7.68 μ l, 0.094mmol)处理。20分钟后,滴加在500 μ L THF中的溴化锌(II)(21.13mg, 0.094mmol)。将反应物温热至0℃,用三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(实施例41, 54.2mg, 0.094mmol)和四(三苯膦)钯(4.34mg, 3.75 μ mol)在500 μ L THF中的溶液进行处理。将反应物温热至室温,搅拌过夜。家境反应物用饱和 NH_4Cl (aq)处理,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO_4),过滤,浓缩,经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化,得到3-(7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)丙炔酸甲基酯,将其溶于二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。使溶液熟化30分钟,然后减压浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(29.0%产率)。

[1089] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (bs, 2H), 7.27 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

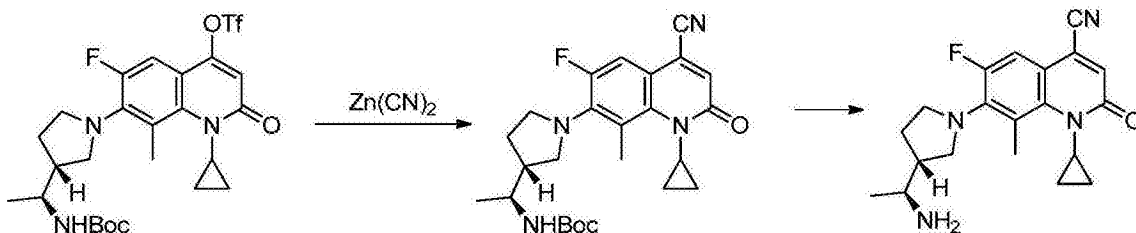
[1090] LC/MS计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.5, 实测值412.1

[1091] 实施例27: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈



[1093] 按照以下流程制得标题化合物:

[1094]



[1095] (i) ((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基叔丁基酸酯:

[1096] 将装有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(112.6mg,0.195mmol)、四(三苯膦)钯(2.253mg,1.949 μ mol)和氰化锌(13.73mg,0.117mmol)在DMF(650 μ l)中的溶液的密封小瓶于80 $^{\circ}$ C加热两天。将反应物冷却至室温,在盐水和乙酸乙酯之间分配。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,采用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度进行硅胶色谱法,得到预期物质(60%产率)。

[1097] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.31(d,J=12.7Hz,1H),6.85(s,1H),4.48(m,1H),3.73(m,1H),3.70-3.60(m,1H),3.47(m,4H),2.46(s,3H),2.29(m,1H),2.10(m,1H),1.75(dq,J=12.0,8.9Hz,1H),1.44(s,9H),1.32-1.24(m,2H),1.23(d,J=6.6Hz,3H),0.62-0.48(m,2H)

[1098] LC/MS C₂₅H₃₂FN₄O₃[M+H]⁺计算值455.5,实测值455.1

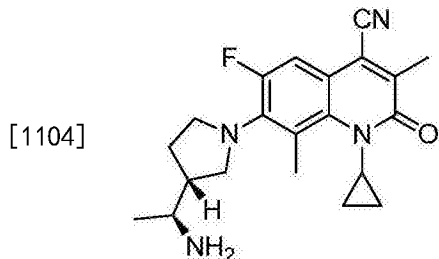
[1099] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1100] 将((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基叔丁基酯(26.4mg,0.058mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液用三氟乙酸(1mL)处理,于室温熟化30分钟。将反应物浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(60.2%产率)。

[1101] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.84(bs,2H),7.24(d,J=12.9Hz,1H),7.12(s,1H),3.61(m,1H),3.54-3.44(m,3H),3.40(m,1H),3.29(m,1H),2.43(s,3H),2.43-2.31(m,2H),2.10(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),1.21-1.10(m,1H),0.44(ddd,J=10.5,6.2,4.5Hz,2H)

[1102] LC/MS计算值C₂₀H₂₄FN₄O[M+H]⁺355.4,实测值355.2

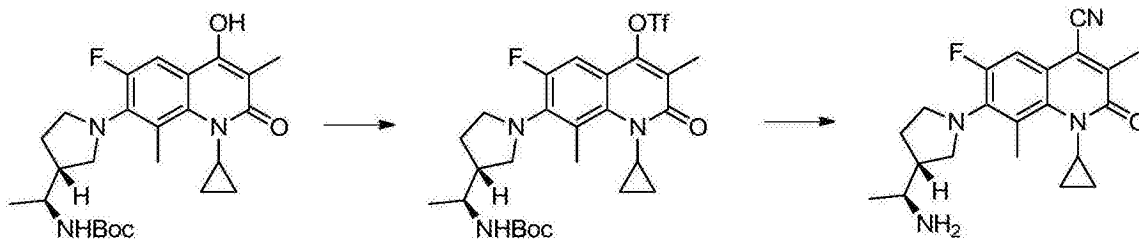
[1103] 实施例28:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈:



[1104]

[1105] 按照以下流程制得标题化合物:

[1106]



[1107] (i) 三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[1108] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-3,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(128mg, 0.223mmol)和三乙胺(93 μ l, 0.668mmol)在DMF(2.5mL)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液通过滴加在DMF(1mL)的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(96mg, 0.267mmol)进行处理,搅拌1小时。将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。粗物质经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化,得到预期物质(51.1%产率)。

[1109] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.16(d, J=13.1Hz, 1H), 4.49(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.47-3.36(m, 3H), 2.49(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.08(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.26(m, 1H), 1.22(d, J=6.7Hz, 3H), 1.20-1.10(m, 1H), 0.63-0.48(m, 2H)

[1110] LC/MS C₂₆H₃₄F₄N₃O₆S[M+H]⁺计算值592.6, 实测值592.2

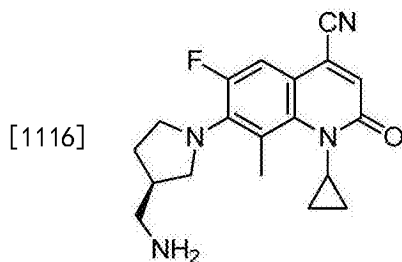
[1111] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1112] 采用与实施例27(i)类似的操作,但是用三氟甲磺酸酯7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基代替三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯,获得标题化合物(42.8%产率)。

[1113] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.83(bs, 2H), 7.21(d, J=12.8Hz, 1H), 3.54(m, 2H), 3.49-3.42(m, 1H), 3.42-3.33(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.15-2.06(m, 1), 1.74(m, 1H), 1.27(d, J=6.5Hz, 3H), 1.14(m, 2H), 0.42(m, 2H)

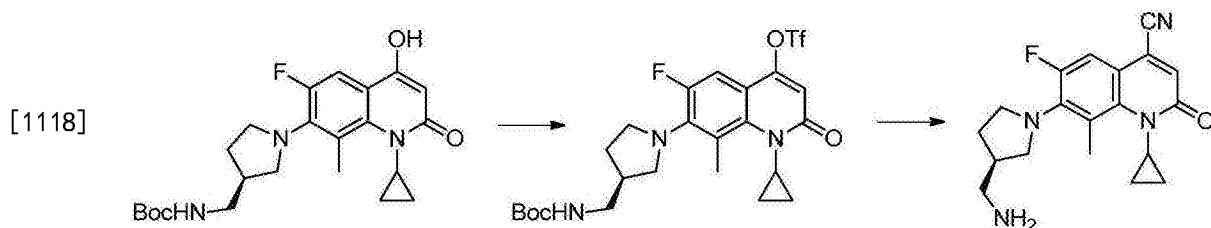
[1114] LC/MS C₂₁H₂₆FN₄O[M+H]⁺计算值369.5, 实测值369.1

[1115] 实施例29: (R)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈



[1116]

[1117] 按照以下流程制得标题化合物:



[1119] (i) 三氟甲磺酸(R)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[1120] 采用与实施例17类似的操作,但是用((1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸(R)-叔丁基酯代替((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯,获得标题化合物(22%产率)。

[1121] LC/MS $C_{24}H_{30}F_4N_3O_6S[M+H]^+$ 计算值564.6,实测值564.1

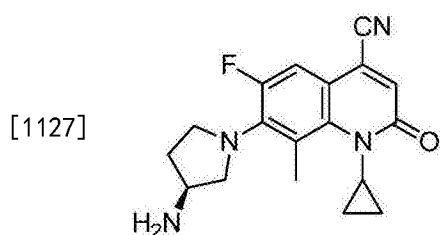
[1122] (ii) (R)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1123] 将装有三氟甲磺酸(R)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(28.9mg,0.051mmol)、四(三苯膦)钯(2.96mg,2.56 μ mol)和氰化锌(6.02mg,0.051mmol)在DMF(1mL)中的溶液的密封小瓶于70 $^{\circ}$ C加热并维持24小时。将反应物冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。粗残余物加入二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。反应熟化30分钟,然后减压浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(43.1%产率)。

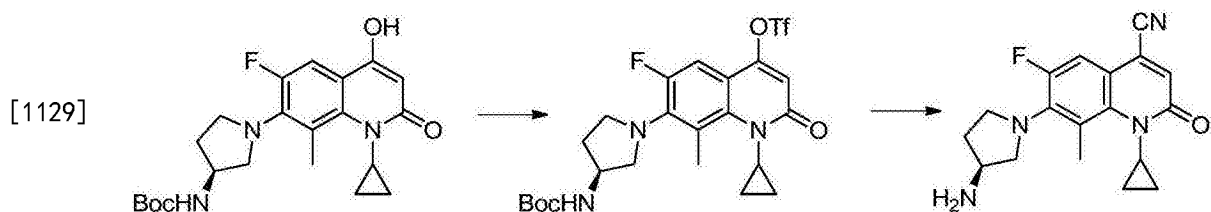
[1124] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.81(bs,2H),7.24(d,J=12.9Hz,1H),7.12(s,1H),3.56(m,1H),3.49(m,3H),3.33(ddd,J=9.4,6.8,2.3Hz,1H),2.97(m,2H),2.58-2.51(m,1H),2.43(s,3H),2.21-2.10(m,1H),1.81-1.70(m,1H),1.15(m,2H),0.45(m,2H)

[1125] LC/MS $C_{19}H_{22}FN_4O[M+H]^+$ 计算值341.4,实测值341.0

[1126] 实施例30:(S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈



[1128] 按照以下流程制得标题化合物:



[1130] (i) 三氟甲磺酸(S)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[1131] 将(1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸(S)-叔丁基酯(232mg, 0.278mmol)和三乙胺(116 μ L, 0.834mmol)在DMF(2.5mL)中的冷(0 $^{\circ}$ C)混合物通过滴加在DMF(1mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(119mg, 0.333mmol)进行处理,搅拌1小时。将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。粗物质经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化,得到预期物质(22.3%产率)。

[1132] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.18(d, J=12.7Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.76(m, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.46(m, 3H), 3.29(dd, J=10.1, 4.4Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.33(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.33-1.17(m, 2H), 0.58(m, 2H)

[1133] LC/MS C₂₃H₂₈F₄N₃O₆S[M+H]⁺计算值550.5, 实测值550.1

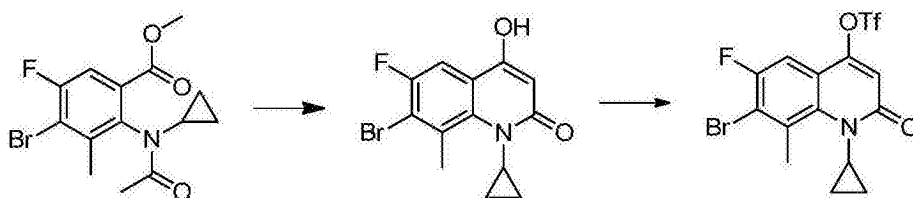
[1134] (ii) (S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1135] 将装有三氟甲磺酸(S)-7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(34mg, 0.062mmol)、四(三苯膦)钯(3.57mg, 3.09 μ mol)和氰化锌(7.26mg, 0.062mmol)在DMF(1mL)中的溶液的密封小瓶于70 $^{\circ}$ C加热24小时。将反应物冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。粗残余物加入二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。反应熟化30分钟,然后减压浓缩,经制备型HPLC纯化(60.7%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(bs, 2H), 7.26(d, J=12.8Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 3.92(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.54-3.42(m, 3H), 2.48(s, 3H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.15(m, 2H), 0.44(m, 2H)

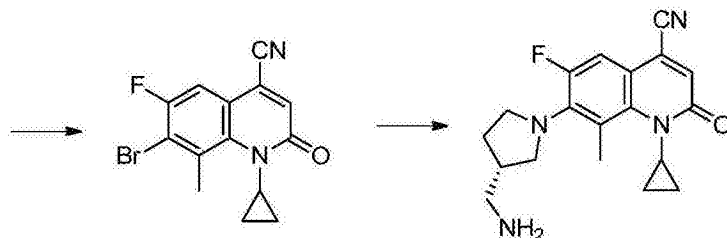
[1136] LC/MS C₁₈H₂₀FN₄O[M+H]⁺计算值327.4, 实测值327.0

[1137] 实施例31: (S)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1138] 按照以下流程制得标题化合物:



[1139]



[1140] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮:

[1141] 将4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(595mg, 1.729mmol)在THF(12mL)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液通过滴加NaHMDS(1.0M, 在THF中, 8.64mL, 8.64mmol)进行处理。搅拌30分钟后,滴加1N HCl(aq)直至pH<2。固体沉淀出,通过过滤收集,用水洗涤。水相用乙酸乙酯萃取,收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,在减压下浓缩。将所萃取的物质与固体

滤出物合并,得到标题化合物(85%产率)。

[1142] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (bs, 1H), 7.50 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.39 (tt, $J=6.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 2H)

[1143] LC/MS $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值313.1, 实测值313.9

[1144] (ii) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯:

[1145] 将7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2 (1H)-酮 (286.8mg, 0.919mmol) 和三乙胺 (384 μl , 2.76mmol) 在DMF (2.5mL) 中的冷 (0 $^\circ\text{C}$) 混合物通过滴加在DMF (1mL) 中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (394mg, 1.103mmol) 进行处理, 搅拌1小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤。收集有机相, 干燥 (MgSO_4), 过滤和浓缩。粗物质经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化, 得到预期物质 (90%产率)。

[1146] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.51 (tt, $J=6.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H)

[1147] LC/MS $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_4\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值445.2, 实测值446.0

[1148] (iii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈:

[1149] 将装有三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯 (237.8mg, 0.535mmol)、四(三苯膦)钨 (30.9mg, 0.027mmol) 和氰化锌 (32.7mg, 0.278mmol) 在DMF (1784 μl) 中的溶液的密封小瓶于85 $^\circ\text{C}$ 加热18小时。反应物用水处理, 用乙酸乙酯萃取。收集有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化, 得到预期物质 (72.2%产率)。

[1150] LC/MS $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrFN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值322.2, 实测值322.9

[1151] (iv) (S)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈:

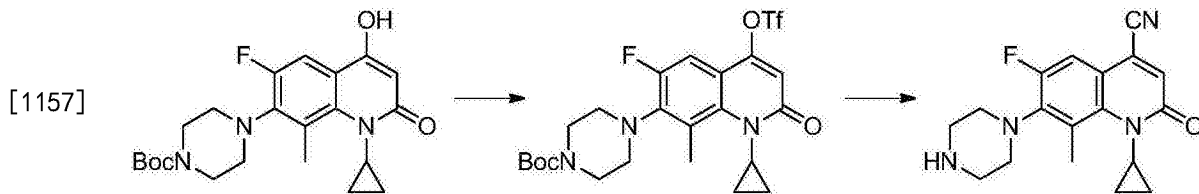
[1152] 将装有7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈 (51.9mg, 0.162mmol)、XANTPHOS (9.35mg, 0.016mmol)、(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸(R)-叔丁基酯 (32.4mg, 0.162mmol)、三(双苯亚甲基丙酮)二钨 (0), 4.44mg, 4.85 μmol) 和碳酸铯 (73.7mg, 0.226mmol) 在二噁烷 (539 μl) 中的混合物的密封小瓶于160 $^\circ\text{C}$ 经微波加热并维持30分钟。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 用二氯甲烷 (1mL) 稀释, 用三氟乙酸 (1mL) 处理。反应物熟化30分钟, 减压浓缩, 经制备型HPLC纯化, 得到标题化合物。

[1153] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.34 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (ddd, $J=9.5, 6.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.57-0.51 (mM, 2H)

[1154] LC/S $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值341.4, 实测值341.0

[1155] 实施例32: 1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[1156] 按照以下流程制得标题化合物:



[1158] (i) 4-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2-二氢喹啉-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1159] 将4-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(139mg, 0.334mmol)和三乙胺(140 μ L, 1.002mmol)在DMF(3.2mL)中的冷(0 $^{\circ}$ C)混合物通过滴加在DMF(1mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(143mg, 0.401mmol)进行处理,搅拌1小时。将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。粗物质经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化,得到预期物质(99%产率)。

[1160] LC/MS C₂₃H₂₈F₄N₃O₆S[M+H]⁺计算值550.5,实测值550.0

[1161] (ii) 1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-7-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

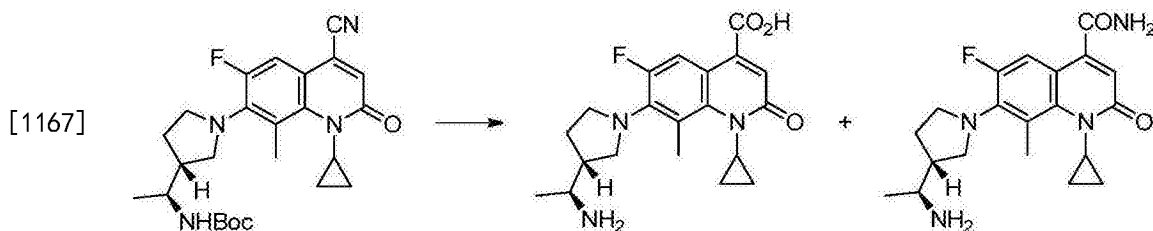
[1162] 将装有4-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2-二氢喹啉-7-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(45mg, 0.082mmol)、四(三苯膦)钯(4.73mg, 4.09 μ mol)和氰化锌(9.61mg, 0.082mmol)在DMF(1mL)中的溶液的密封小瓶于85 $^{\circ}$ C加热72小时。反应物用水处理,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,减压浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理。30分钟后,在减压下除去挥发物,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(31.7%产率)。

[1163] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(bs, 1H), 7.34(d, J=11.7Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 3.53(m, 2H), 3.27(m, 6H), 2.60(s, 3H), 1.13(dd, J=7.5, 5.8Hz, 2H), 0.47-0.38(m, 2H)

[1164] LC/MS计算值C₁₈H₂₀FN₄O[M+H]⁺327.4,实测值327.0

[1165] 实施例33和34:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸(33)和

[1166] 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酰胺(34)



[1168] 将((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(27.7mg, 0.061mmol)在10%乙醇水溶液(2mL)中的溶液用氢氧化钠(12.19mg, 0.305mmol)处理,于120 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。反应物在减压下浓缩,溶于二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。30分钟后,将反应物浓缩,通过制备型HPLC(33, 19.2%产率;34, 38.3%产率)分离预期产物。

[1169] 33:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.83(bs, 2H), 7.73(d, J=14.7Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 3.56(m, 1H), 3.52-3.44(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.28(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.42-2.34(m,

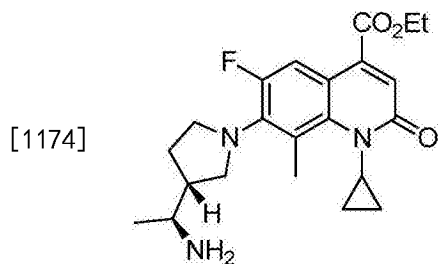
2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

[1170] LC/MS $C_{20}H_{25}FN_3O_3$ [M+H]⁺ 计算值374.4, 实测值374.0

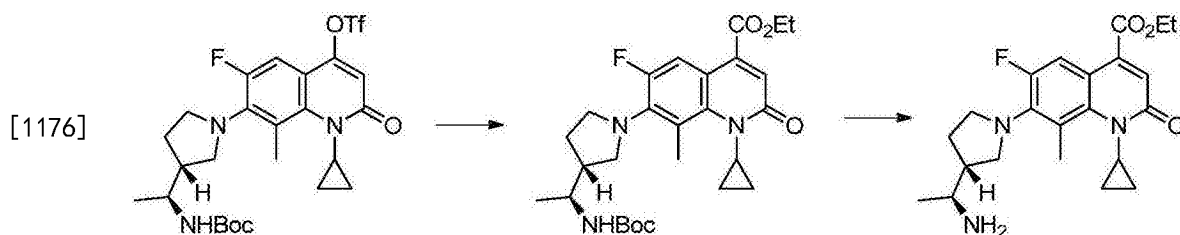
[1171] 34:1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.12 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (d, J=14.2Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.13 (dq, J=11.3, 5.9, 5.4Hz, 2H), 0.38 (ddd, J=11.9, 7.0, 4.7Hz, 2H)

[1172] LC/MS $C_{20}H_{26}FN_4O_2$ [M+H]⁺ 计算值373.4, 实测值373.0

[1173] 实施例35: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯



[1175] 按照以下流程制得标题化合物:



[1177] (i) 7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯

[1178] 将装有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯 (79.9mg, 0.138mmol)、乙酸钡 (3.11mg, 0.014mmol)、DPPF (7.67mg, 0.014mmol)、六羰基钼 (18.26mg, 0.069mmol)、乙醇 (1mL) 和吡啶 (0.250mL) 的溶液的密封小瓶于150℃经微波加热20分钟。反应物在减压下浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤。收集有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 经硅胶柱色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度洗脱纯化, 得到预期物质 (51%产率)。

[1179] 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.77 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.53 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.57-0.47 (m, 2H)

[1180] LC/MS $C_{27}H_{37}FN_3O_5$ [M+H]⁺ 计算值502.6, 实测值502.3

[1181] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯:

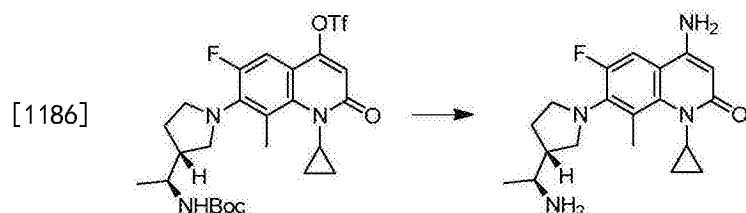
[1182] 将7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯 (69.7mg, 0.139mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液用三氟乙酸 (1mL) 处理, 熟化30分钟。反应物在减压下浓缩, 直接通过制备型HPLC纯化,

得到标题化合物(40%产率)。

[1183] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (bs, 2H), 7.62 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.32 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)

[1184] LC/MS $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值402.5, 实测值402.1

[1185] 实施例36: 4-氨基-7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

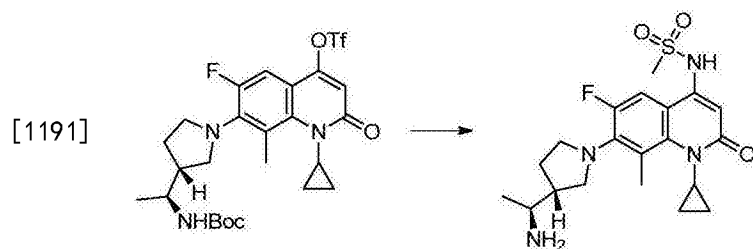


[1187] 将含有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(45mg, 0.078mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(10.18 μl , 0.078mmol)、XANTPHOS(5.41mg, 9.35 μmol)、三(双苯亚甲基丙酮)二钯(0)(2.85mg, 3.12 μmol)和碳酸铯(44.4mg, 0.136mmol)的溶液的密封小瓶经微波加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 维持45分钟。将反应物冷却至室温,经Celite过滤,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO_4),过滤和浓缩。残余物用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理。反应物加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 并维持1小时。反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(11.4%产率)。

[1188] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (bs, 2H), 7.57 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (bs, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H)

[1189] LC/MS $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值345.4, 实测值345.0

[1190] 实施例37: N-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲磺酰胺



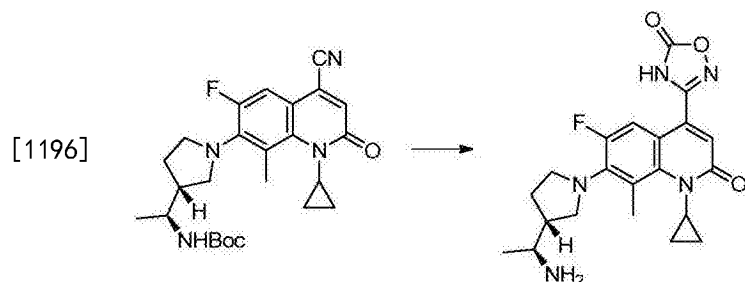
[1192] 将装有三氟甲磺酸7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(51.2mg, 0.089mmol)、三(双苯亚甲基丙酮)二钯(0)(3.25mg, 3.55 μmol)、甲磺酰胺(10.12mg, 0.106mmol)和碳酸铯(40.4mg, 0.124mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液的密封小瓶于120 $^{\circ}\text{C}$ 经微波加热10分钟。反应物用水处理,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,减压浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理。该溶液熟化30分钟,然后减压浓缩,经制备型HPLC

纯化,得到标题化合物。

[1193] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.94 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.64 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.54-3.28 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)

[1194] LC/MS $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值423.5, 实测值423.1

[1195] 实施例38: 3-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



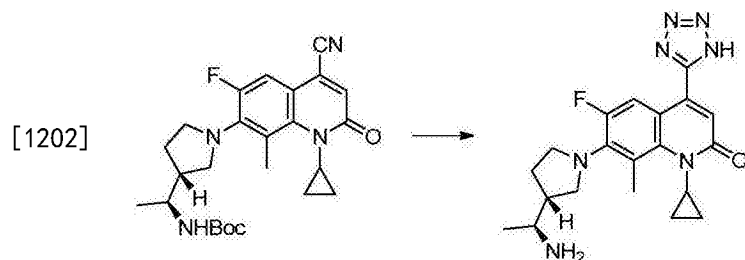
[1197] 将((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(69.4mg, 0.153mmol)和碳酸钠(10.52mg, 0.099mmol)在乙醇(1mL)和水(0.200mL)中的温热(60°C)溶液用在水(0.5mL)中的羟胺盐酸盐(11.67mg, 0.168mmol)处理,于60°C搅拌12小时。将反应物冷却至室温,减压浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO_4),过滤和浓缩。

[1198] 残余物用二噁烷(2mL)稀释,用羰二咪唑(24.76mg, 0.153mmol)处理,于90°C加热1小时。将反应物再次浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟。将反应物浓缩,残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(18.8%产率)。

[1199] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.99 (bs, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.77 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H)

[1200] LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值414.5, 实测值414.0

[1201] 实施例39: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-(1H-四唑-5-基)喹啉-2(1H)-酮



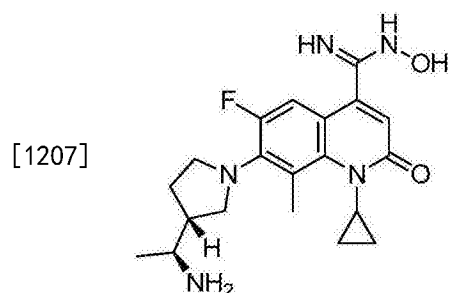
[1203] 将装有((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(35mg, 0.077mmol)、叠氮化钠(30.0mg, 0.462mmol)和溴化锌(II)(52.0mg, 0.231mmol)在2-丙醇(128 μ l)和水(128 μ l)中的溶液的密封小瓶于100°C加热2小时。反应物真空浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。收集有机相,干燥(MgSO_4),过滤,浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30

分钟。将反应物浓缩,残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(30.6%产率)。

[1204] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (bs, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.27 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

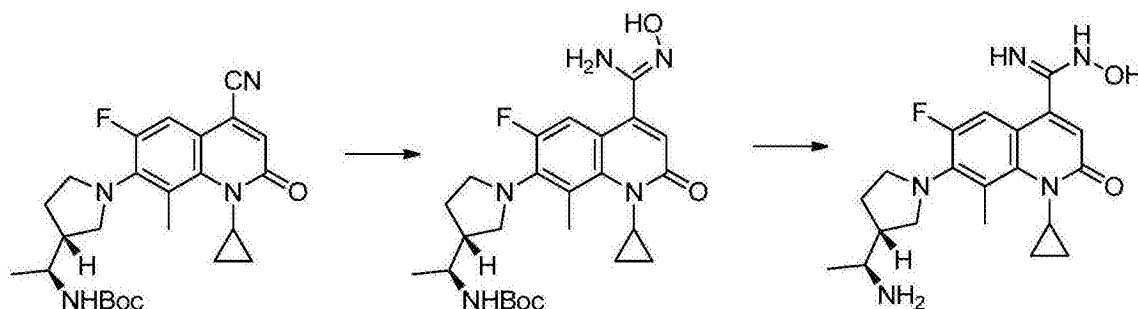
[1205] LC/MS $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值398.5, 实测值398.1

[1206] 实施例40:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-N-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲脒



[1208] 按照以下流程制得标题化合物:

[1209]



[1210] (i) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(N'-羟基甲脒基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯:

[1211] 将((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(70.9mg, 0.156mmol)和50%羟胺水溶液(100 μ l)在乙醇(1mL)中的溶液于50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌12小时。将反应物冷却至室温,减压浓缩,得到预期标题化合物(定量产率)。

[1212] LC/MS计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.6, 实测值488.1

[1213] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-N-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲脒:

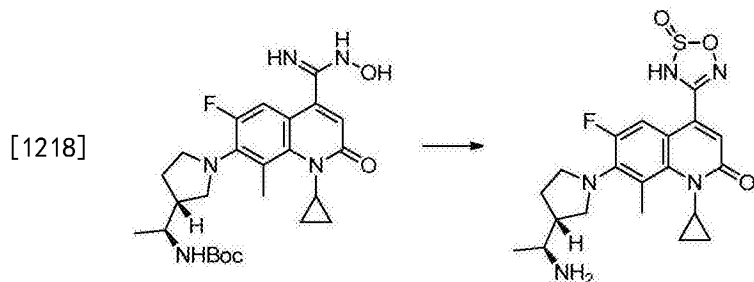
[1214] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(N'-羟基甲脒基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯在二氯甲烷(1mL)中的溶液用三氟乙酸(1mL)处理,于室温搅拌30分钟。反应物在减压下浓缩,经质量导向的HPLC纯化,得到标题化合物(24%产率)。

[1215] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (bs, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.22 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H),

1.18 (m, 2H), 0.44-0.31 (m, 2H)

[1216] LC/MS $C_{20}H_{27}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 计算值388.5, 实测值388.1

[1217] 实施例41: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-(2-氧化-3H-1,2,3,5-氧杂噻二唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮:

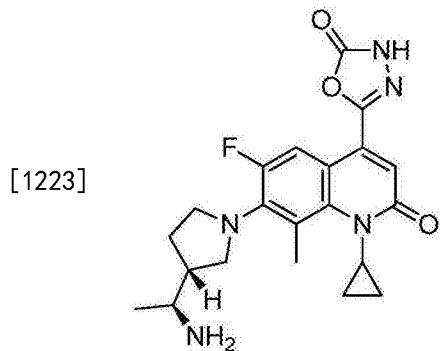


[1219] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(N-羟基甲脒基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(41.3mg, 0.085mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液用吡啶(0.015mL, 0.186mmol)、继之以亚硫酸氯(6.45 μ l, 0.089mmol)进行处理,于室温搅拌1小时。然后将反应物减压浓缩,用二氯甲烷(1mL)稀释,用TFA(1mL)处理,熟化30分钟。反应物浓缩,然后经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(11.5%产率)。

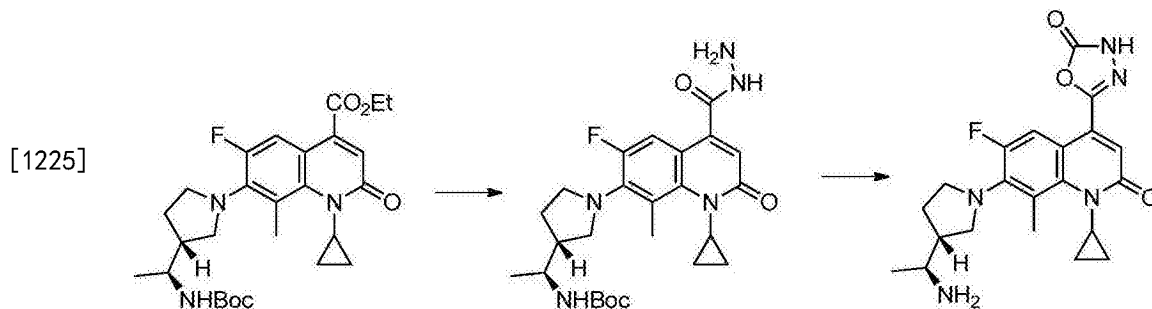
[1220] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (bs, 2H), 7.45 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.23-1.12 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)

[1221] LC/MS $C_{20}H_{25}FN_5O_3S$ $[M+H]^+$ 计算值434.5, 实测值434.0

[1222] 实施例42: 5-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[1224] 按照以下流程制得标题化合物:



[1226] (i) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(肼羰基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯:

[1227] 将7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯(48.1mg,0.096mmol)和胍(0.015mL,0.479mmol)在乙醇(2mL)中的溶液于60℃搅拌12小时。将反应物冷却至室温,减压浓缩,得到预期物质(定量产率)。

[1228] LC/MS计算值 $C_{25}H_{35}FN_5O_4$ [M+H]⁺488.6,实测值488.1

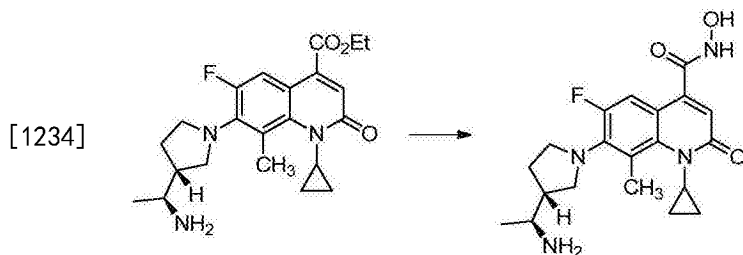
[1229] (ii) 5-(7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮:

[1230] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(胍羰基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(51.6mg,0.106mmol)和羰二咪唑(34.32mg,0.212mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液于90℃搅拌2天。将反应物浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟。反应物在减压下浓缩,然后经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(5.7%产率)。

[1231] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.03(s,1H),8.08(d,J=15.0Hz,1H),7.80(bs,2H),6.72(s,1H),3.68-3.16(m,6H),2.45(s,3H),2.42-2.34(m,1H),2.10(m,1H),1.75(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),1.15(m,2H),0.42(m,2H)

[1232] LC/MS $C_{21}H_{25}FN_5O_3$ [M+H]⁺计算值414.5,实测值414.1

[1233] 实施例43:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-N-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酰胺

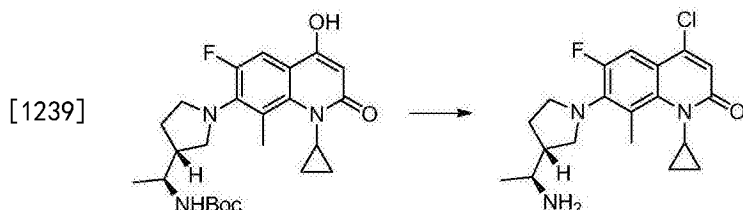


[1235] 将7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯(28mg,0.044mmol)在甲醇(1mL)中的溶液用羟胺盐酸盐(12.36mg,0.178mmol)、继之以氢氧化钾(17.47mg,0.311mmol)进行处理,熟化36小时。将反应物真空浓缩,直接通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(44.4%产率)。

[1236] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.27(s,1H),7.85(bs,2H),7.25(d,J=14.1Hz,1H),6.34(s,1H),3.55(m,1H),3.51-3.43(m,2H),3.43-3.31(m,2H),3.28(m,1H),2.44(s,3H),2.42-2.31(m,1H),2.14-2.04(m,1H),1.80-1.68(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H),1.15(m,2H),0.39(m,2H)

[1237] LC/MS $C_{20}H_{26}FN_4O_3$ [M+H]⁺计算值389.4,实测值389.1

[1238] 实施例44:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

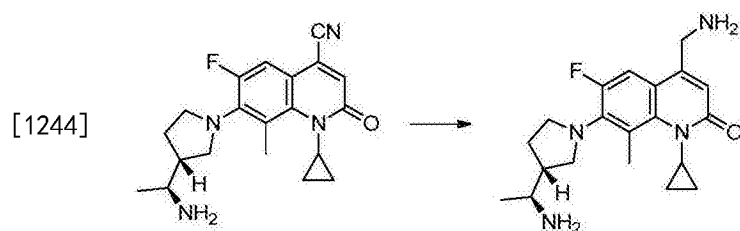


[1240] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(65mg, 0.146mmol)和磷酸三氯(0.027mL, 0.146mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液于室温搅拌2分钟,然后经微波加热至120℃并维持20分钟。反应物冷却至室温,用冰和6N NaOH处理。反应用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(18.4%产率)。

[1241] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.83 (bs, 2H), 7.39 (d, J=13.6Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)

[1242] LC/MS计算值C₁₉H₂₄C₁FN₃O[M+H]⁺364.9, 实测值364.2

[1243] 实施例45:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



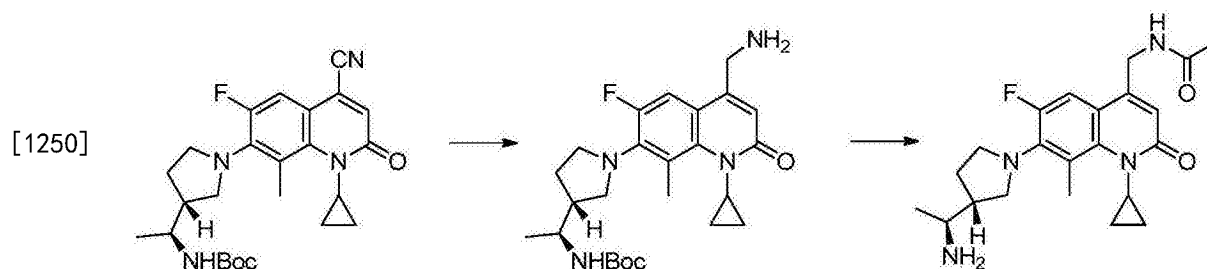
[1245] 将7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈(13.7mg, 0.024mmol)、10%Pd/C(10mg)和乙酸(100μl)在甲醇(2mL)中的混合物喷射H₂(g)达5分钟,然后在H₂(g)气氛下放置4小时,然后经Celite过滤,浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(31.6%产率)。

[1246] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (bs, 2H), 7.86 (bs, 2H), 7.38 (d, J=14.1Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H)

[1247] LC/MS C₂₀H₂₈FN₄O[M+H]⁺计算值359.5, 实测值359.0

[1248] 实施例46:N-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)乙酰胺

[1249] 按照以下流程制得标题化合物:



[1251] (i) ((S)-1-((R)-1-(4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1252] 将((S)-1-((R)-1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(103.4mg, 0.227mmol)、10%Pd/C(10mg)和乙酸(100μl)在甲醇(2mL)中的溶液喷射H₂(g)达5分钟,然后在H₂(g)气氛下放置2小时。然后将反

应物经Celite过滤,减压浓缩,得到标题化合物(99%产率)。

[1253] LC/MS $C_{25}H_{36}FN_4O_3$ [M+H]⁺计算值459.6,实测值459.2

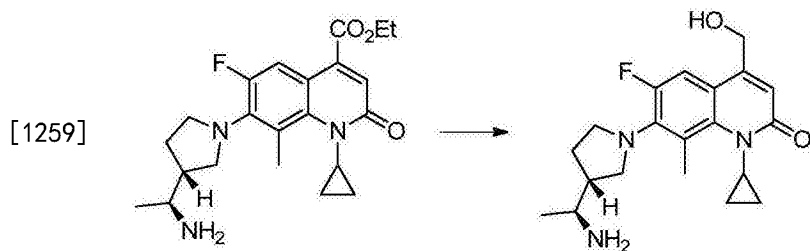
[1254] (ii) N-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)乙酰胺:

[1255] 将((S)-1-((R)-1-(4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(15mg,0.033mmol)和乙酰氯(2.334 μ l,0.033mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液用三乙胺(0.018mL,0.131mmol)处理,于室温搅拌过夜。然后将反应物用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟,然后减压浓缩。残余物经制备型HPLC纯化,得到预期物质(27.1%产率)。

[1256] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.35 (d, J=14.1Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.31 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.62-3.21 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)

[1257] LC/MS $C_{22}H_{30}FN_4O_2$ [M+H]⁺计算值401.5,实测值401.1

[1258] 实施例47:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-(羟基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



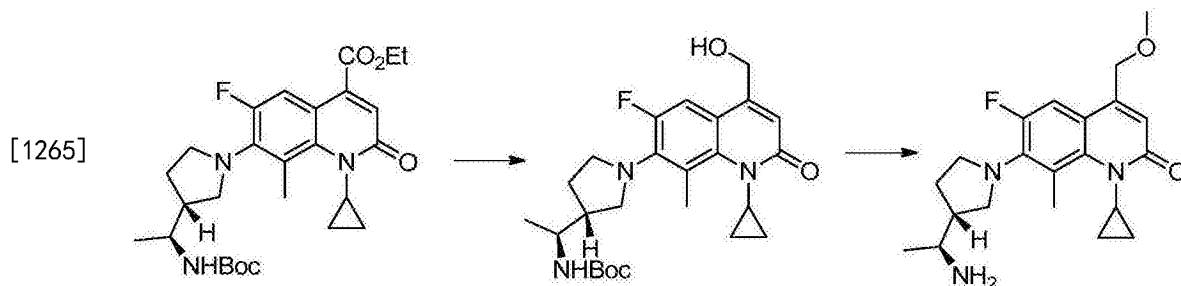
[1260] 将7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯(34.2mg,0.085mmol)在2-丙醇(702 μ l)和水(149 μ l)中的溶液用硼氢化钠(11.28mg,0.298mmol)处理,于室温搅拌4小时。反应物用乙酸淬灭,减压浓缩,经反相制备型HPLC纯化,得到标题化合物(8.1%产率)。

[1261] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.24 (d, J=13.9Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.53-3.22 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

[1262] LC/MS $C_{20}H_{27}FN_3O_2$ [M+H]⁺计算值360.4,实测值360.1

[1263] 实施例48:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-(甲氧基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1264] 按照以下流程制得标题化合物:



[1266] (i) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(羟基甲基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[1267] 将7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酸乙基酯(63.9mg,0.127mmol)在2-丙醇(1050 μ l)和水(223 μ l)中的溶液用硼氢化钠(16.87mg,0.446mmol)处理。将反应物搅拌4小时。反应物用乙酸处理,倒入饱和NaHCO₃(aq)中,用EtOAc萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,经硅胶柱色谱法采用甲醇在二氯甲烷的0-10%溶液的线性梯度纯化,得到预期产物(23.6%产率)。LC/MS C₂₅H₃₅FN₃O₄[M+H]⁺计算值460.6,实测值460.1

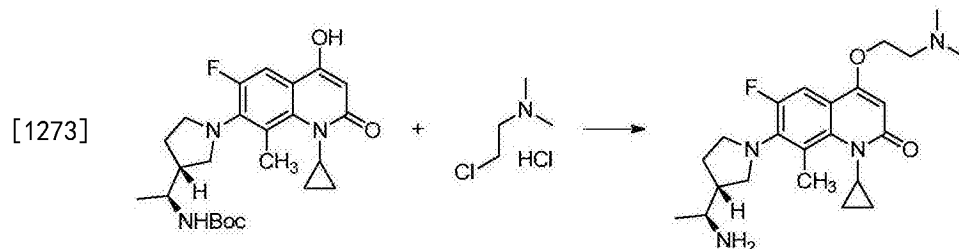
[1268] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-(甲氧基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮:

[1269] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(羟基甲基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(13.8mg,0.030mmol)在THF(100 μ l)中的冷(0 $^{\circ}$ C)溶液用氢化钠(1.081mg,0.045mmol)处理,搅拌5分钟,继之以添加碘甲烷(2.80 μ l,0.045mmol)。将反应物温热至室温,搅拌过夜。然后将反应物用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟。然后将反应物减压浓缩,经制备型HPLC纯化,得到预期物质(45.5%产率)。

[1270] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.80(bs,2H),7.24(d,J=13.9Hz,1H),6.38(s,1H),4.53(s,2H),3.41(m,6H),3.35(s,3H),2.45(s,3H),2.38(m,1H),2.09(m,1H),1.79-1.67(m,1H),1.26(d,J=6.5Hz,3H),1.11(m,2H),0.35(m,2H)

[1271] LC/MS C₂₁H₂₉FN₃O₂[M+H]⁺计算值374.5,实测值374.1

[1272] 实施例49:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

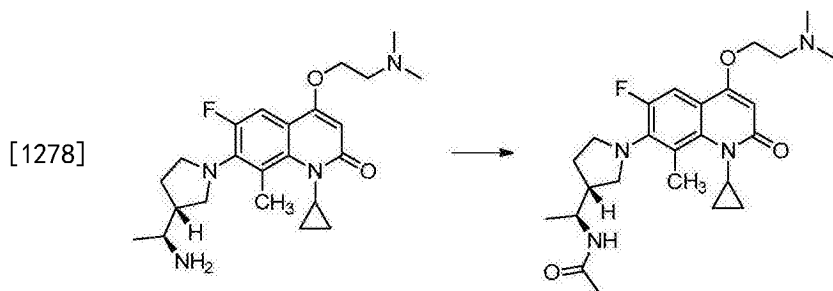


[1274] 将装有在DMA(444 μ l)中的((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(59.4mg,0.133mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙胺-盐酸盐(19.21mg,0.133mmol)、碳酸钾(55.3mg,0.400mmol)和18-冠醚-6(211mg,0.800mmol)的小瓶于85 $^{\circ}$ C加热,搅拌过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。将粗残余物溶于二氯甲烷(500 μ l)中,用三氟乙酸(1mL)处理。反应物熟化1小时,然后减压浓缩。然后将残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(81%产率)。

[1275] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.61(d,J=13.3Hz,1H),5.95(s,1H),4.47(dd,J=5.6,4.0Hz,2H),3.74-3.68(m,2H),3.65-3.54(m,2H),3.50-3.40(m,3H),3.40-3.33(m,1H),3.01(s,6H),2.56(s,3H),2.49(q,J=8.5Hz,1H),2.22(m,1H),1.83(m,1H),1.40(d,J=6.6Hz,3H),1.19(m,2H),0.47(m,2H);

[1276] LC/MS C₂₃H₃₄FN₄O₂[M+H]⁺计算值417.5,实测值417.1

[1277] 实施例50:N-((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)乙酰胺

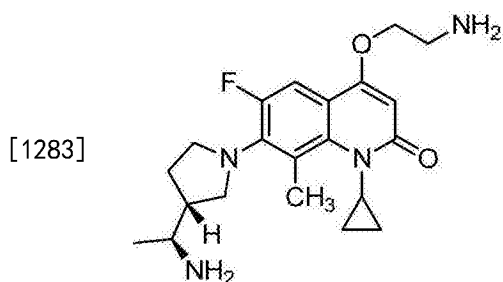


[1279] 将7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(22.8mg,0.030mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液用Hunig's碱(0.021mL,0.120mmol)和乙酰氯(2.135 μ l,0.030mmol)处理。30分钟后,反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(13.2%产率)。

[1280] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,甲醇- d_4) δ 8.02(d, J =8.8Hz,1H),7.57(d, J =13.5Hz,1H),5.93(s,1H),4.48-4.44(m,2H),3.99-3.91(m,1H),3.74-3.68(m,2H),3.59(m,1H),3.46-3.35(m,4H),3.01(s,6H),2.52(s,3H),2.35(m,1H),2.11(m,1H),1.92(d, J =2.3Hz,3H),1.75(m,1H),1.20(d, J =6.7Hz,3H),1.19(m,2H),0.46(m,2H)

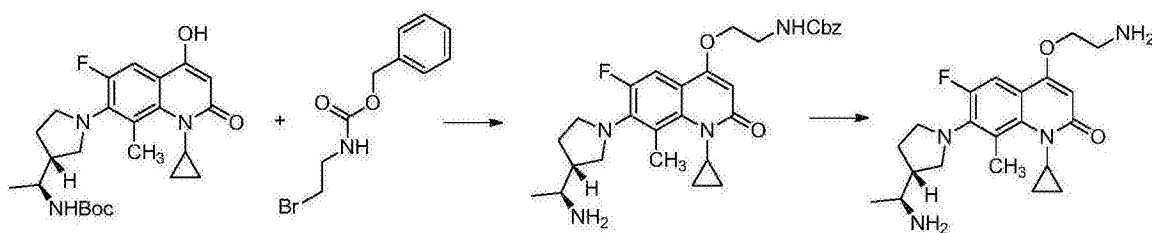
[1281] LC/MS $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值459.6,实测值459.1

[1282] 实施例51:4-(2-氨基乙氧基)-7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



[1284] 按照以下流程制得标题化合物:

[1285]



[1286] (i) 2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)氨甲酸苄基酯

[1287] 采用与实施例49类似的操作,但是用(2-溴乙基)氨甲酸苄基酯代替2-氯-N,N-二甲基乙胺-盐酸盐,获得标题化合物,34%产率。

[1288] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.82(bs,2H),7.63(dd, J =6.0Hz,1H),7.51(d, J =13.5Hz,1H),7.30(m,5H),5.80(s,1H),5.04(s,2H),4.02(t, J =5.1Hz,2H),3.53-3.39(m,

4H), 3.39-3.29 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)。

[1289] LC/MS $C_{29}H_{36}FN_4O_4$ [M+H]⁺ 计算值523.6, 实测值523.2

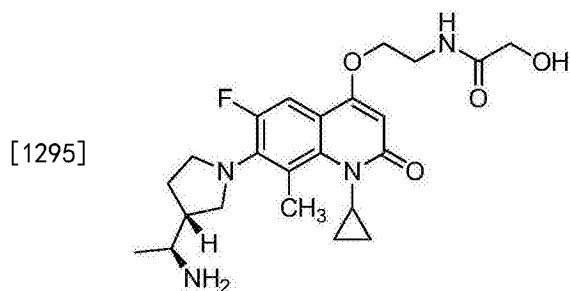
[1290] (ii) 4-(2-氨基乙氧基)-7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮:

[1291] 将(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)氨甲酸苄基酯(28.0mg, 0.037mmol)和10%Pd/C(10mg)在甲醇(1mL)中的混合物用H₂(g)净化10分钟,在H₂(g)下搅拌1小时。然后将反应物经Celite过滤,浓缩,经制备型HPLC纯化(63.4%产率)。

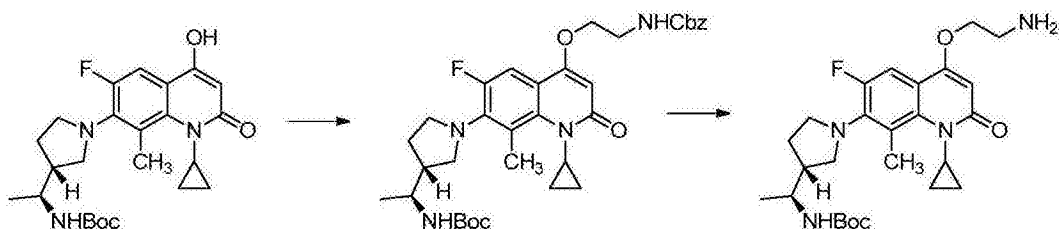
[1292] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.06 (bs, 2H), 7.89 (bs, 2H), 7.74 (d, J=13.8Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)

[1293] LC/MS $C_{21}H_{30}FN_4O_2$ [M+H]⁺ 计算值389.5, 实测值389.1

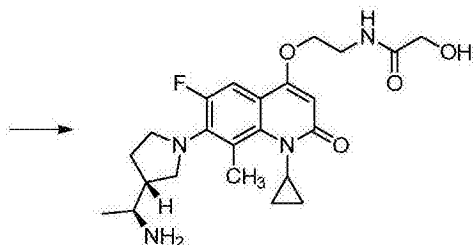
[1294] 实施例52:N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)-2-羟基乙酰胺



[1296] 按照以下流程制得标题化合物:



[1297]



[1298] (i) ((S)-1-((R)-1-(4-(2-N-苄基氨甲酰基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1299] 将装有在DMA(1mL)中的((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(73.4mg, 0.140mmol)、(2-溴

乙基) 氨甲酸苄基酯 (36.1mg, 0.140mmol)、碳酸钾 (58.1mg, 0.420mmol) 和18-冠醚-6 (222mg, 0.840mmol) 的小瓶于80℃加热过夜。将反应物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取。收集有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤和浓缩。粗物质经硅胶色谱法用甲醇在二氯甲烷中的0-10%溶液的线性梯度洗脱纯化, 得到预期物质 (99%产率)。

[1300] LC/MS C₃₄H₄₄FN₄O₆ [M+H]⁺ 计算值623.7, 实测值623.3

[1301] (ii) ((S)-1-((R)-1-(4-(2-氨基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯:

[1302] 将10%Pd/C (10mg) 和 ((S)-1-((R)-1-(4-(2-N-苄基氨甲酰基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯 (87mg, .14mmol) 在甲醇 (2mL) 中的混合物喷射H₂ (g) 达30分钟, 然后在H₂ (g) 气氛下放置1小时。反应物经Celite过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (定量产率)。

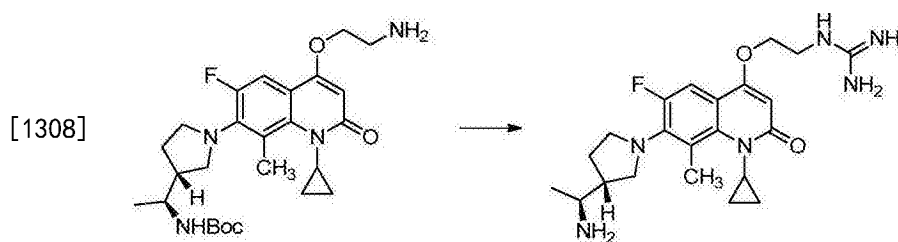
[1303] LC/MS C₂₆H₃₈FN₄O₄ [M+H]⁺ 计算值489.6, 实测值489.2

[1304] (iii) N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)-2-羟基乙酰胺:

[1305] 将2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐 (V) (HATU, 58.6mg, 0.154mmol)、((S)-1-((R)-1-(4-(2-氨基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯 (68.4mg, .14mmol) 和乙醇酸 (10.65mg, 0.140mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液用Hunig's碱 (0.098mL, 0.154mmol) 处理, 于室温搅拌2小时。然后向反应物中加入三氟乙酸 (1mL)。反应物于室温搅拌30分钟, 然后减压浓缩, 经制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (18.4%产率)。

[1306] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.45 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.05 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.59-3.21 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H) LC/MS C₂₃H₃₂FN₄O₄ [M+H]⁺ 计算值447.5, 实测值447.2

[1307] 实施例53: 1-(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)胍

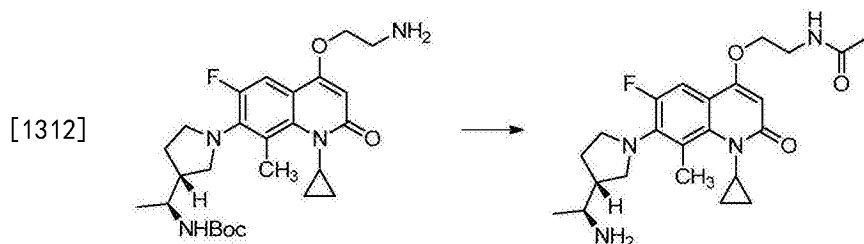


[1309] 将 ((S)-1-((R)-1-(4-(2-氨基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯 (46mg, 0.094mmol) 和Hunig's碱 (0.066mL, 0.377mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液用1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐 (27.6mg, 0.188mmol) 处理, 于室温搅拌45分钟。立即将反应物经制备型HPLC纯化。残余物然后用TFA (1mL) 处理, 熟化1小时。将反应物再次浓缩, 残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期物质 (24.3%产率)。

[1310] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (bs, 2H), 7.41 (d, J=13.5Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.09 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H),

1.78-1.65 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.16 (d, J=14.5Hz, 2H), 1.13-1.02 (m, 2H), 0.39-0.28 (m, 2H) LC/MS $C_{22}H_{32}FN_6O_2$ [M+H]⁺ 计算值431.5, 实测值431.1

[1311] 实施例54: N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)乙酰胺

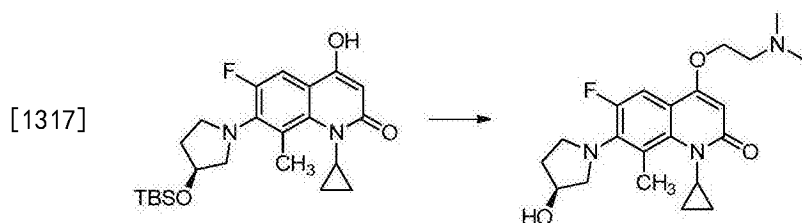


[1313] 将((S)-1-((R)-1-(4-(2-氨基乙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(28mg, 0.057mmol)和三乙胺(9.58μl, 0.069mmol)在二氯甲烷(2mL)中的冷(0°C)溶液用乙酰氯(4.07μl, 0.057mmol)处理, 搅拌1小时, 温热至室温。然后将反应物用三氟乙酸(1mL)处理, 熟化30分钟。反应物在减压下浓缩, 经制备型HPLC纯化, 得到预期化合物(45.1%产率)。

[1314] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.44 (d, J=13.5Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.99 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.53-3.38 (m, 5H), 3.38-3.21 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)

[1315] LC/MS $C_{23}H_{32}FN_4O_3$ [M+H]⁺ 计算值431.5, 实测值431.3

[1316] 实施例55: (S)-1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-氟-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

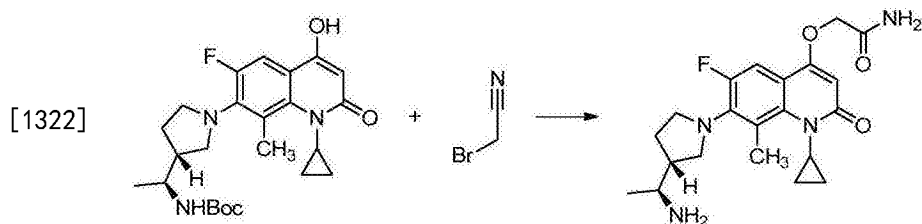


[1318] 将装有在DMA (158μl) 中的(S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(20.5mg, 0.047mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙胺-盐酸盐(6.83mg, 0.047mmol)、碳酸钾(19.65mg, 0.142mmol)和18-冠醚-6(75mg, 0.284mmol)的小瓶于85°C加热过夜。将反应物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取。收集有机相, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。将粗残余物溶于THF中, 用TBAF(1mL, 1.0M在THF中的溶液)处理。30分钟后, 将反应物浓缩, 经制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(10.1%产率)。

[1319] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.57 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H)

[1320] LC/MS $C_{21}H_{29}FN_3O_3$ [M+H]⁺ 计算值390.5, 实测值390.1

[1321] 实施例56: 2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙酰胺

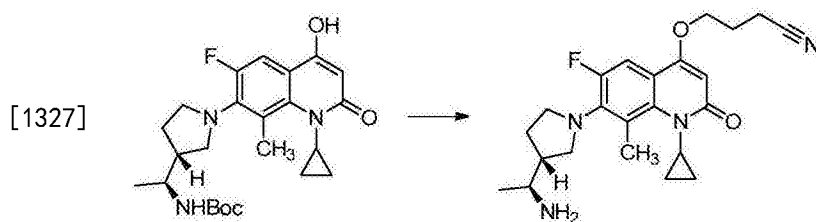


[1323] 将装有((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(289.3mg,0.649mmol)、2-溴乙腈(78mg,0.649mmol)、碳酸钾(197mg,1.429mmol)和18-冠醚-6(755mg,2.86mmol)和DMA(2164 μ l)的小瓶于85 $^{\circ}$ C加热过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。将粗残余物溶于二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理。熟化30分钟后,反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(56.4%产率)。

[1324] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.86(bs,J=5.3Hz,2H),7.67(bs,1H),7.61(d,J=13.6Hz,1H),7.49(bs,1H),5.73(s,1H),4.53(s,2H),3.51(m,1H),3.44(m,1H),3.36(m,2H),3.28(m,2H),2.44(s,3H),2.39(m,1H),2.09(m,1H),1.80-1.67(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,3H),1.09(m,2H),0.35(m,2H)

[1325] LC/MS C₂₁H₂₈FN₄O₃[M+H]⁺计算值403.7,实测值403.1

[1326] 实施例57:4-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丁腈

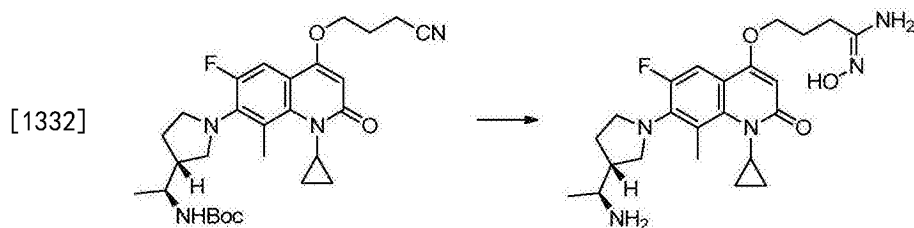


[1328] 将装有在DMA(429 μ l)中的((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(57.4mg,0.129mmol)、4-溴丁腈(28.6mg,0.193mmol)、碳酸钾(26.7mg,0.193mmol)和18-冠醚-6(102mg,0.387mmol)的小瓶于60 $^{\circ}$ C加热1小时。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,经快速硅胶色谱法采用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液的线性梯度纯化,得到((S)-1-((R)-1-(4-(3-氰基丙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯,将其溶于二氯甲烷(1mL)中,用三氟乙酸(1mL)处理,熟化30分钟。反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(13.4%产率)。

[1329] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.79(bs,2H),7.48(d,J=13.5Hz,1H),5.83(s,1H),4.11(t,J=5.6Hz,2H),3.49(m,1H),3.43(m,1H),3.39-3.24(m,4H),2.72(t,J=6.9Hz,2H),2.44(s,3H),2.43-2.34(m,1H),2.13-2.05(m,3H),1.79-1.67(m,1H),1.26(d,J=6.4Hz,3H),1.08(m,2H),0.36(m,2H)

[1330] LC/MS C₂₃H₃₀FN₄O₂[M+H]⁺计算值413.5,实测值413.1

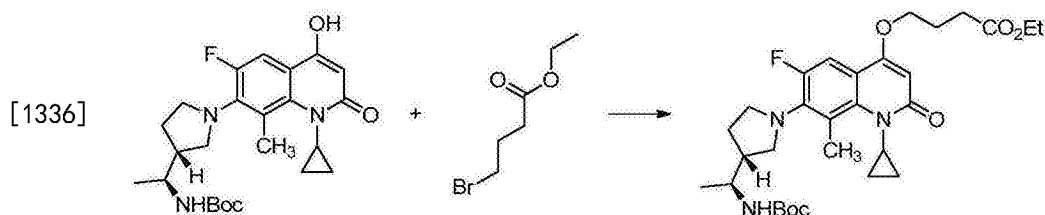
[1331] 实施例58:4-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)-N'-羟基丁腈



[1333] 将((S)-1-((R)-1-(4-(3-氰基丙氧基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(41.2mg,0.080mmol)和50%羟胺水溶液(100 μ l)在乙醇(1mL)中的溶液于50 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应物冷却至室温,减压浓缩。残余物用二氯甲烷(1mL)稀释,用三氟乙酸(1mL)处理。反应物熟化30分钟,然后浓缩,经制备型HPLC纯化(18.2%产率)。 1 H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.34(s,1H),10.85(s,1H),8.65(s,1H),7.83(bs,2H),7.36(d,J=13.3Hz,1H),5.82(s,1H),4.05(t,J=5.8Hz,2H),3.49(m,1H),3.43-3.37(m,1H),3.37-3.20(m,4H),2.42(s,3H),2.41-2.33(m,1H),2.14-2.02(m,3H),1.79-1.64(m,2H),1.25(d,J=6.5Hz,3H),1.14-1.01(m,2H),0.32(m,2H)

[1334] LC/MS C₂₃H₃₃FN₅O₃[M+H]⁺计算值446.5,实测值446.1

[1335] 实施例59:4-((7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丁酸乙基酯



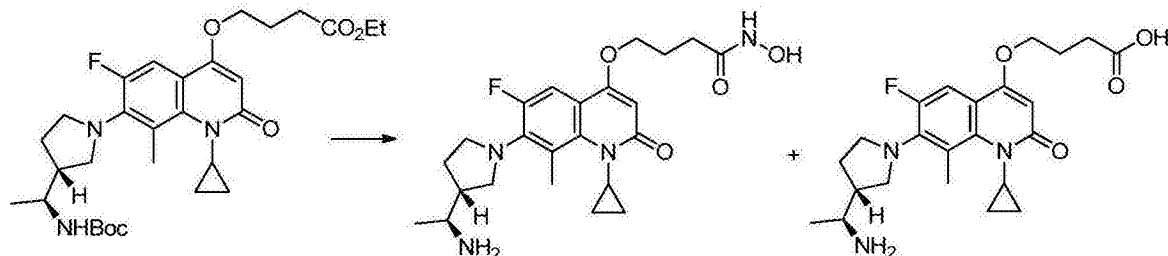
[1337] 采用与实施例57类似的操作,但是用4-溴丁酸乙基酯代替溴丁腈,获得标题化合物(89%产率)。

[1338] LC/MS C₃₀H₄₃FN₃O₆[M+H]⁺计算值560.7,实测值560.2

[1339] 实施例60和61:4-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)-N-羟基丁酰胺(60)和

[1340] 4-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丁酸(61):

[1341]



[1342] 将4-((7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丁酸乙基酯(15mg,0.027mmol)和羟胺水溶液(250 μ L,0.027mmol)在乙醇中的溶液于60 $^{\circ}$ C搅拌36小时。反应物在减压下浓缩,用二氯甲烷(1mL)稀释,用TFA(1mL)处理。将反应物熟化30分钟,然后浓缩,经制备型HPLC纯化,得到

两种标题化合物(60,25.9%产率和61,21.7%产率)。

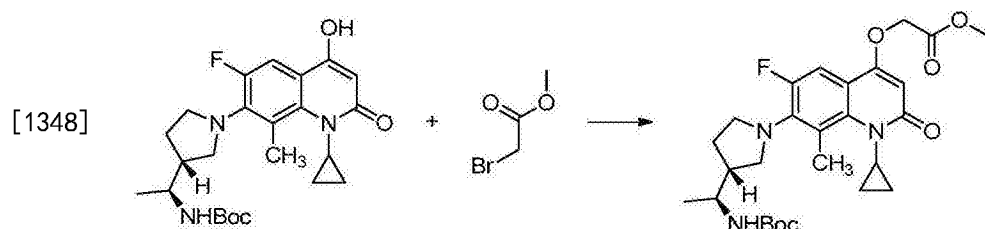
[1343] 60:1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.42 (s, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.34 (d, J=13.3Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.03 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.47 (m, J=17.2Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.16 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H);

[1344] LC/MS C₂₃H₃₂FN₄O₄ [M+H]⁺计算值447.5, 实测值447.1

[1345] 61:1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.76 (bs, 2H), 7.30 (d, J=13.4Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.49-3.18 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)

[1346] LC/MS C₂₃H₃₁FN₃O₄ [M+H]⁺计算值432.5, 实测值432.1

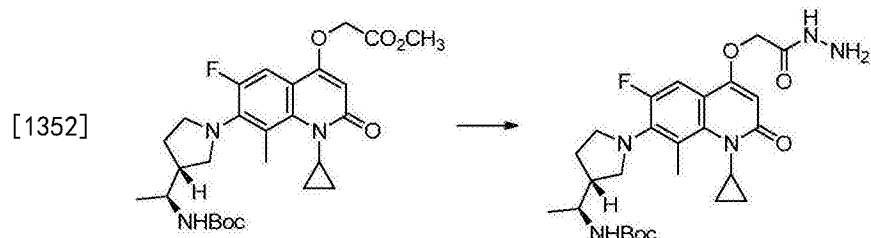
[1347] 实施例62:2-((7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙酸甲基酯



[1349] 采用与实施例57类似的操作,但是用2-溴乙酸甲基酯代替溴丁腈,获得标题化合物(67.5%产率)。

[1350] LC/MS计算值C₂₇H₃₇FN₃O₆ [M+H]⁺518.6, 实测值518.1

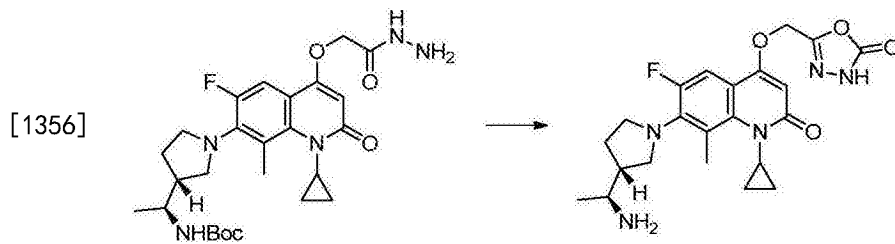
[1351] 实施例63:((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(2-胍基-2-氧代乙氧基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯



[1353] 将2-((7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙酸乙基酯(26.2mg, 0.051mmol)和胍(7.74 μl, 0.246mmol)在乙醇中的溶液于60℃搅拌12小时。将反应物冷却至室温,减压浓缩,得到标题化合物(定量产率)。

[1354] LC/MS计算值C₂₆H₃₇FN₅O₅ [M+H]⁺518.6, 实测值518.1

[1355] 实施例64:5-(((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

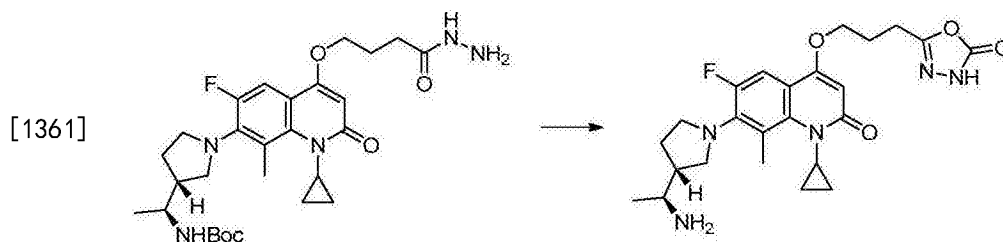


[1357] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-(2-胍基-2-氧代乙氧基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(0.025g,0.049mmol)在二氯甲烷(1mL)和三光气在二氯甲烷中的1M溶液(0.049mL,0.049mmol)中的冷(0℃)溶液搅拌30分钟,然后温热至室温。1小时后,将反应物浓缩,然后用二氯甲烷(1mL)溶解,用三氟乙酸(1mL)处理。于室温熟化30分钟后,在减压下除去挥发物,粗残余物经制备型HPLC纯化,得到标题化合物(24.6%产率)。

[1358] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 7.76 (bs, 2H), 7.28 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.31 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

[1359] LC/MS $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 计算值444.5, 实测值444.1

[1360] 实施例65:5-(3-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

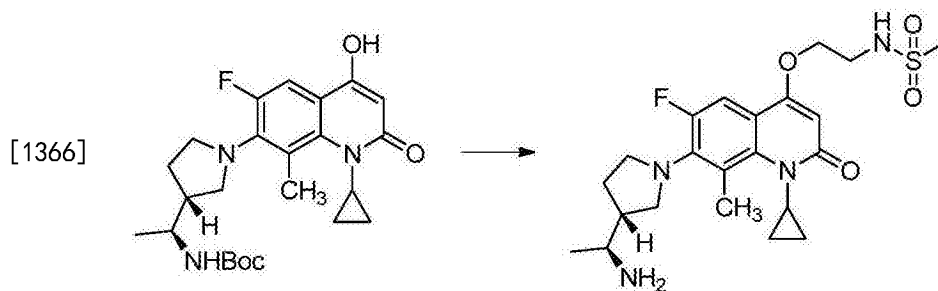


[1362] 采用与形成实施例64类似的操作,但是代替4-((7-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)丁酸乙基酯作为起始物质,获得标题化合物(45.1%产率)。

[1363] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.80 (bs, 2H), 7.29 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 4H), 2.75 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

[1364] LC/MS $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 计算值472.5, 实测值472.1

[1365] 实施例66:N-(2-((7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氧基)乙基)甲磺酰胺

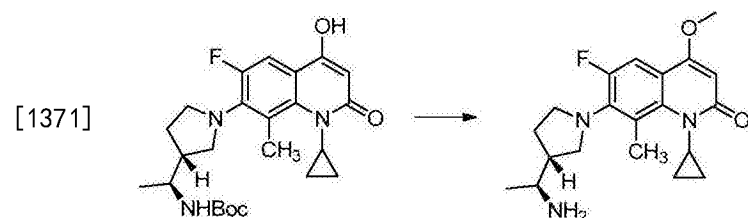


[1367] 将装有在DMA (190 μ l) 中的 ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯 (25.4mg, 0.057mmol)、N-(2-氯乙基)甲磺酰胺 (9.44mg, 0.060mmol)、碳酸钾 (15.76mg, 0.114mmol) 和18-冠醚-6 (60.3mg, 0.228mmol) 的密封小瓶于40 $^{\circ}$ C加热过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥 (MgSO₄),过滤和浓缩。粗物质用二氯甲烷 (1mL) 稀释,用三氟乙酸 (1mL) 处理,熟化30分钟。反应物在减压下浓缩,经制备型HPLC纯化 (46.6%产率)。

[1368] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.57 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.45 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.54-3.22 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)

[1369] LC/MS C₂₂H₃₂FN₄O₄S [M+H]⁺ 计算值467.6, 实测值467.2

[1370] 实施例67: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

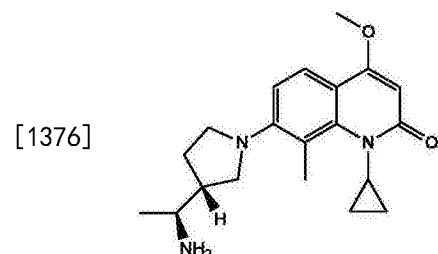


[1372] 将装有在DMA (1mL) 中的 ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯 (17.1mg, 0.038mmol)、碘甲烷 (10.90mg, 0.077mmol)、碳酸钾 (10.61mg, 0.077mmol) 和18-冠醚-6 (40.6mg, 0.154mmol) 的小瓶于室温搅拌过夜。将反应物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机相,干燥 (MgSO₄),过滤和浓缩。粗物质用二氯甲烷 (1mL) 稀释,用三氟乙酸 (1mL) 处理,熟化30分钟。然后将反应物减压浓缩,经制备型HPLC纯化,得到预期物质 (33.8%产率)。

[1373] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (bs, 2H), 7.29 (d, J=13.5Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.44-3.23 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)

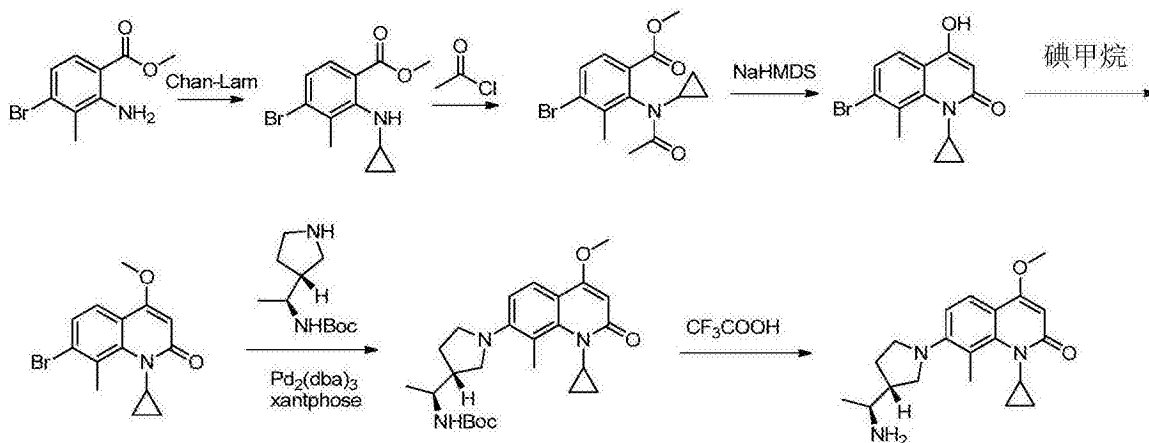
[1374] LC/MS C₂₀H₂₇FN₃O₂ [M+H]⁺ 计算值360.4, 实测值360.0

[1375] 实施例68: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



[1377] 按照以下流程制得标题化合物:

[1378]



[1379] (i) 4-溴-2-(环丙基氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯:

[1380] 将2-氨基-4-溴-3-甲基苯甲酸甲基酯(0.666g, 2.73mmol)、碳酸钠(3.47g, 32.7mmol)和联吡啶(2.13g, 13.6mmol)混悬于DCE中,在开放空气中于室温搅拌。深蓝色混合料变得不均匀。在加热块上于60℃简单加热30分钟使得搅拌更有效。深蓝色非均匀rxn在60分钟内冷却至室温。将硼酸(1.4g, 16.4mmol)和Cu(OAc)₂(2.23g, 12.3mmol)分为4批,于室温在2小时内加入。在加热块上于80℃继续加热。反应混合物迅速变为深棕色。释放气体!加热30分钟后,约30-40%转化。将深棕色混合料冷却回室温,在开放空气中搅拌24小时。约50-60%转化。将另外的硼酸(1.4g, 16.4mmol)和Cu(OAc)₂(2.23g, 12.3mmol)分为4批,于室温历经4小时分4批加入。将浓稠绿蓝色混合料于室温在大量空气下搅拌另外24小时(>90%转化)。观察到一些N,N-二环丙基加合物。平均UV/LC/MS/NMR评价显示副产物不超过10%。将混合物用DCM稀释,过滤。固体用DCM和EtOH洗涤。合并的DCM用水洗涤。水相用DCM反萃取。经MgSO₄干燥和过滤后,将粗品浓缩,得到深绿色油状物。将粗品在硅胶柱ISCO上纯化,20-40%EtOAc/庚烷,在20%EtOAc洗脱出油性产物(550mg, 64%),紧接着是回收的起始材料。LCMS(m/z):283.9/285.9,RT 1.12分钟。

[1381] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.58(d, J=8.6Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.03(d, J=8.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 2.77(t, J=3.6Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 0.68(dd, J=5.1, 3.5Hz, 2H), 0.5(dd, J=5.1, 3.5Hz, 2H); ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ168.8, 153.3, 132.9, 129.2, 127.9, 122.7, 114.7, 51.8, 30.1, 20.8, 9.1。

[1382] (ii) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1383] 在环境温度下向4-溴-2-(环丙基氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯(180mg, 0.63mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DIEA(0.55mL, 3.17mmol)、继之以添加乙酰氯(0.22mL, 3.17mmol)。所得溶液于环境温度搅拌1小时。反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥后,在真空下除去溶剂,得到4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯(270mg, 98%产率),为棕色油状物,粗化合物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1384] LCMS(m/z):326/328,RT 0.85分钟。

[1385] (iii) 7-溴-1-环丙基-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1386] 在环境温度下向4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯(250mg, 0.57mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.43mL, 1.43mmol)。所得溶液搅拌1小时。反应混合物用EtOAc和水(1:1v/v)稀释。通过添加6N HCl(0.24mL, 1.44mmol)以使水相pH=

3而将水相酸化,然后用乙酸乙酯萃取(3 x 25mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩。粗产物在高真空下干燥,得到7-溴-1-环丙基-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(180mg,95%产率)。

[1387] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.70(d, $J=8.61\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 5.85(s, 1H), 3.47(td, $J=3.28, 7.14\text{Hz}$, 1H), 2.76(s, 3H), 1.05-1.24(m, 2H), 0.39-0.55(m, 2H)

[1388] LCMS(m/z): 294/296, RT 0.80min

[1389] (iv) 7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1390] 在环境温度下向7-溴-1-环丙基-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(160mg, 0.54mmol)在DMF(5mL)和丙酮(3mL)中的溶液中加入碳酸钠(231mg, 2.17mmol)和碘甲烷(0.1mL, 1.63mmol)。所得溶液搅拌18小时。反应混合物用EtOAc和水(1:1, v/v)稀释。有机相经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗的7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(140mg, 50.1%产率)。

[1391] LCMS(m/z): 308/310, RT 0.95min

[1392] (v) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1393] 于环境温度向7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(50mg, 0.16mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(69.5mg, 0.32mmol)、碳酸铯(159mg, 0.48mmol)、xantphos(18.7mg, 0.032mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.86mg, 0.016mmol)。所得混合物在油浴中加热至110℃达3小时。混合物用水稀释(30mL),溶液用乙酸乙酯萃取(3 x 15mL),合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩。残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-20-50-100%溶液洗脱纯化,得到((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg, 27.9%产率)。LCMS(m/z): 442, RT 0.99min

[1394] (vi) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1395] 于环境温度向((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg, 0.045mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL, 26.0mmol)。所得混合物搅拌15分钟,浓缩以除去溶剂。所得残余物经HPLC纯化,得到7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(4.3mg, 19.80%产率)。

[1396] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.58(d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 6.79(d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 5.71(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.46-3.57(m, 1H), 3.25-3.40(m, 4H), 2.38(br. s., 1H), 2.36(s, 4H), 2.08-2.20(m, 1H), 1.67-1.80(m, 1H), 1.32(d, $J=6.65\text{Hz}$, 3H), 0.99-1.21(m, 2H), 0.33-0.52(m, 2H)

[1397] LCMS(m/z): 342, RT 0.59min

[1398] 实施例69:7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1399] 按照以下流程制得标题化合物:

[1400] (i) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1401] 将7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(40mg, 0.13mmol)、2-氨基吡

啉-5-硼酸酯 (57.1mg, 0.26mmol)、Tetrakis (12.00mg, 10.38 μ mol)、NaHCO₃ (43.6mg, 0.52mmol) 在二噁烷 (2mL) 和水 (2mL) 中的混悬液用氮气净化5min。所得混合物于100℃在油浴中搅拌4小时。混悬液用水稀释,用乙酸乙酯萃取 (2 x 10mL)。合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩。所得残余物经HPLC纯化,得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (6.8mg, 11.43%产率)。

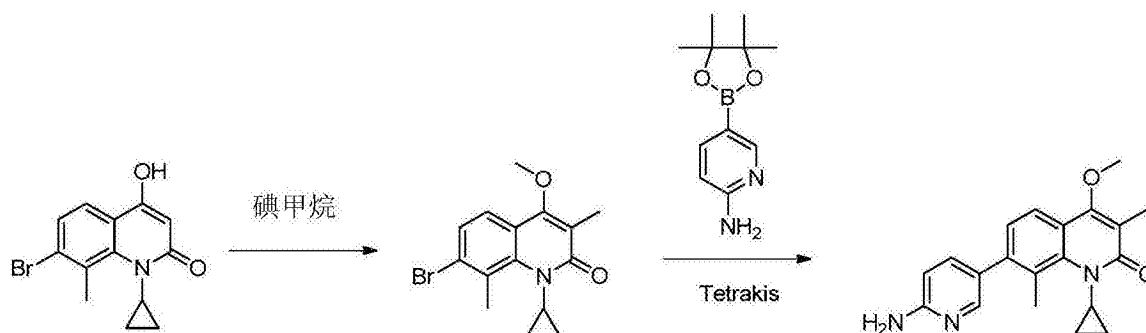
[1402] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD.) δ 8.06 (dd, J=2.15, 9.20Hz, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 7.07-7.28 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.49 (qd, J=3.49, 7.14Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.16-1.33 (m, 2H), 0.51-0.67 (m, 2H)

[1403] LCMS (m/z) : 322, RT 0.58min

[1404] 实施例70:7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮

[1405] 按照以下流程制得标题化合物:

[1406]



[1407] (i) 7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮

[1408] 在环境温度下向7-溴-1-环丙基-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (160mg, 0.544mmol) 在DMF (5mL) 和丙酮 (3mL) 中的溶液中加入碳酸钠 (231mg, 2.176mmol) 和碘甲烷 (0.102mL, 1.632mmol)。所得溶液搅拌18小时。反应混合物用EtOAc和水 (1:1, v/v) 稀释。有机相经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗的7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (40mg, 0.124mmol, 22.8%产率)。

[1409] LCMS (m/z) : 322/324。

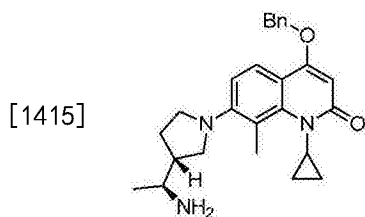
[1410] (ii) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮

[1411] 将7-溴-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (40mg, 0.130mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯 (57.1mg, 0.260mmol)、tetrakis (12mg, 10.38 μ mol)、NaHCO₃ (43.6mg, 0.519mmol) 在二噁烷 (2mL) 和水 (2mL) 中的混悬液用氮气净化5分钟。所得混合物于100℃在油浴中搅拌4小时。混悬液用水稀释,用乙酸乙酯萃取 (10mL x2)。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。所得残余物经HPLC纯化,得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-4-甲氧基-3,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (2mg, 3.92 μ mol, 3.02%产率)。

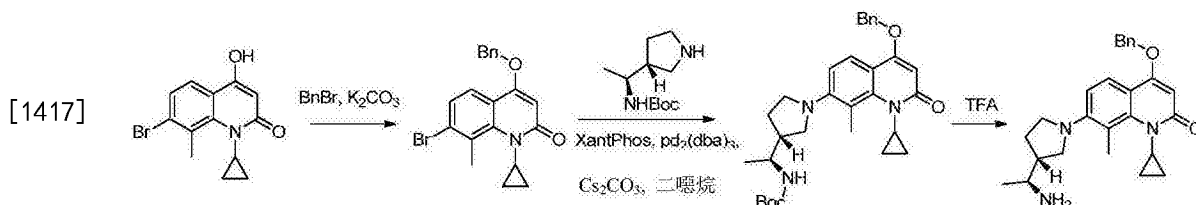
[1412] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.97 (dd, J=2.15, 9.19Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.39Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (qd, J=3.49, 7.14Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.10-1.23 (m, 2H), 0.44-0.58 (m, 2H)

[1413] LCMS (m/z) : 336, RT 0.66min

[1414] 实施例71:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-(苄基氧基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1416] 按照以下流程制得标题化合物:



[1418] (i) 4-(苄基氧基)-7-溴-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-on

[1419] 将7-溴-1-环丙基-4-羟基-1-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(186mg, 0.633mmol)溶于丙酮(16mL)中,向所得溶液中加入K₂CO₃(656mg, 4.75mmol)和苄基溴(0.07mL, 0.589mmol)。混合物在回流下搅拌3小时。过滤以除去固体后,在真空下除去溶剂,残余物经FCC(0-60% EtOAc/庚烷)纯化,得到标题化合物(60mg, 23.43%产率)。

[1420] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 7.70(d, J=8.61Hz, 1H), 7.46-7.53(m, 3H), 7.34-7.45(m, 3H), 6.07(s, 1H), 5.22(s, 2H), 3.45-3.56(m, 1H), 2.77(s, 3H), 1.12-1.24(m, 2H), 0.42-0.54(m, 2H)

[1421] LCMS(m/z): 384.1, 386.3, RT=1.16min

[1422] (ii) ((S)-1-((R)-1-(4-(苄基氧基)-1-环丙基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1423] 于环境温度向i(30mg, 0.078mmol)在二噁烷(781μl)中的混悬液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(30mg, 0.078mmol)、Cs₂CO₃(50.9mg, 0.156mmol)、xantphos(11.75mg, 0.020mmol)和Pd₂(dba)₃(7.15mg, 7.81μmol)。所得混合物用氮气净化5分钟,在油浴中于110℃加热2小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥,浓缩。残余物经ISCO FCC(0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到标题化合物(23mg, 56.9%产率)。LCMS(m/z): 518.4, RT=1.15min

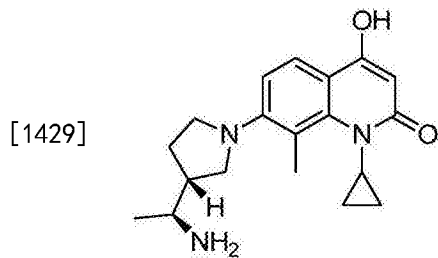
[1424] (iii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-(苄基氧基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1425] 将II(22mg, 0.042mmol)溶于二噁烷(1mL)中,用HCl(0.404mL, 4M, 1.615mmol)处理。反应物在1.5小时内完全。在真空下除去溶剂,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(5mg, 21.91%产率)。

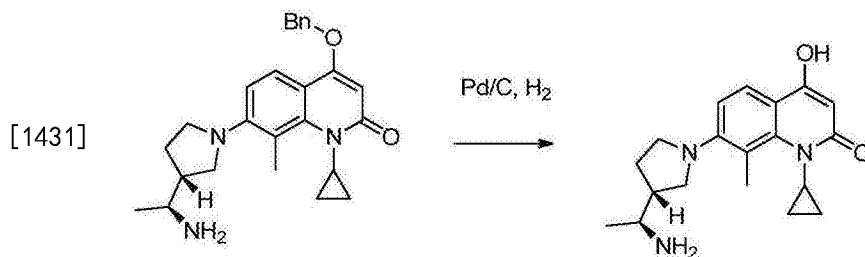
[1426] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.72(d, J=8.83Hz, 1H), 7.46-7.50(m, 2H), 7.42(t, J=7.41Hz, 2H), 7.37(d, J=7.57Hz, 1H), 6.90(d, J=8.83Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.63(d, J=7.25Hz, 1H), 3.37-3.48(m, 4H), 2.47(s, 4H), 2.19-2.29(m, 1H), 1.78-1.89(m, 1H), 1.42(d, J=6.62Hz, 3H), 1.10-1.30(m, 2H), 0.45-0.62(m, 2H)。UPLC_{10min_Acidic} RT=3.003分钟。

[1427] LCMS- (m/z) :418.4,RT=0.74分钟。

[1428] 实施例72:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1430] 按照以下流程制得标题化合物:

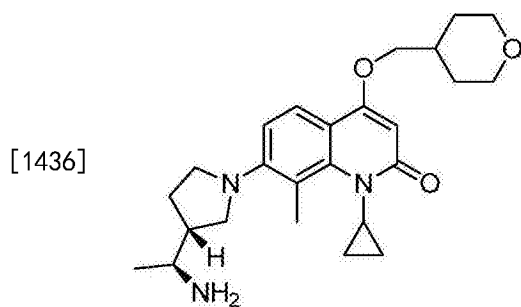


[1432] 将粗的7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-(苄基氧基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(15mg,0.03mmol)溶于MeOH(1.5mL)中,加入Pd/C(13.57mg,0.013mmol)。用H₂净化空气后,将溶液在H₂下搅拌20分钟。过滤以除去固体后,在真空下除去溶剂,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(8mg,41.8%产率)。

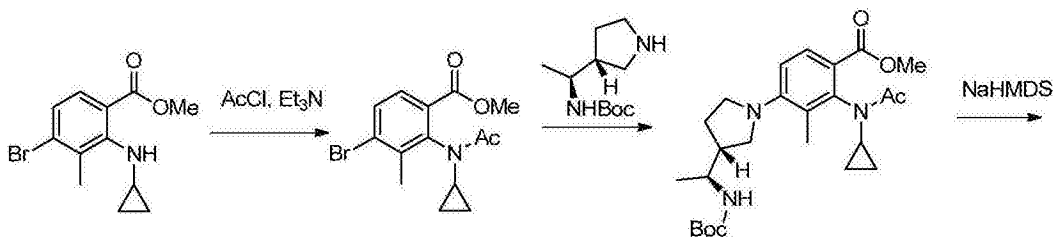
[1433] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.71(d,J=8.83Hz,1H),6.90(d,J=8.83Hz,1H),5.72(s,1H),3.63(d,J=7.88Hz,1H),3.37-3.47(m,6H),2.46(s,5H),2.19-2.30(m,1H),1.80-1.90(m,1H),1.42(d,J=6.62Hz,4H),1.09-1.27(m,2H),0.45-0.62(m,2H)。UPLC_10min_Acidic RT=1.594min

[1434] LCMS(m/z):328.3,RT=0.49min

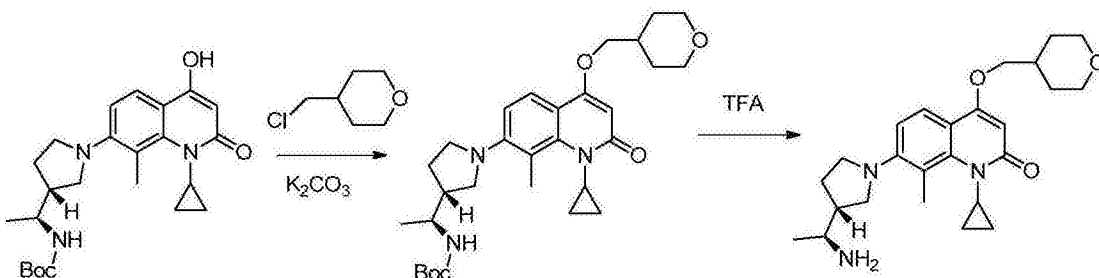
[1435] 实施例73:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1437] 按照以下流程制得标题化合物:



[1438]



[1439] (i) 4-((R)-3-((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1440] 于环境温度向4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-3-甲基苯甲酸甲基酯(170mg, 0.521mmol)在二噁烷(5.2mL)中的混悬液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(190mg, 0.886mmol)、Cs₂CO₃(340mg, 1.042mmol)、xantphos(90mg, 0.156mmol)和Pd₂(dba)₃(47.7mg, 0.052mmol)。所得混合物用氮气净化5分钟,在油浴中于110℃加热5小时。混合物用乙酸乙酯稀释,过滤以除去任意固体,浓缩至干。残余物经FCC(0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到标题化合物(190mg, 71.4%产率)。LCMS(m/z):460.3, RT=0.94min

[1441] (ii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1442] 将I(171mg, 0.372mmol)溶于THF(6.6mL)中。向溶液中加入NaHMDS(1860μL, 1.860mmol)。混合物于室温搅拌30分钟。反应混合物在真空下浓缩至干,加入EtOAc(40mL)和水(1mL)。混合物冷却至0℃,加入HCl/二噁烷(0.5mL, 4M, 2mmol)。收集沉淀,用EtOAc洗涤(20mL),得到粗标题化合物(100mg, 59.7%产率)。LCMS(m/z):428.3, RT=0.88min

[1443] (iii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-8-甲基-2-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1444] 将II(10mg, 0.023mmol)、4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(12.56mg, 0.070mmol)和K₂CO₃(6.47mg, 0.047mmol)在DMA(0.5mL)中的混合物于56℃搅拌7小时。反应混合物用EtOAc(10mL)稀释。通过过滤除去固体,在真空下除去溶剂后,残余物未经进一步纯化用于随后的步骤。

[1445] LCMS(m/z):526.4, RT=1.06min

[1446] (iv) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1447] 于室温将在DCM(2mL)中的III(10mg, 0.019mmol)用TFA(0.5mL, 6.49mmol)处理10分钟。在真空下除去溶剂,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(3.2mg, 30.6%产率)。

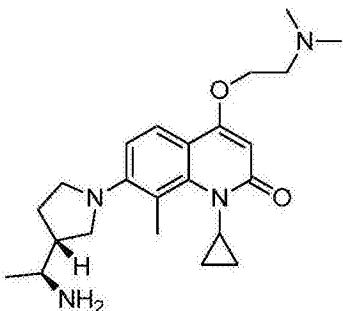
[1448] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 0.43-0.62(m, 2H), 1.07-1.34(m, 3H), 1.42(d, J=6.65Hz, 3H), 1.54(qd, J=12.39, 4.30Hz, 2H), 1.74-1.90(m, 3H), 2.11-2.30(m, 2H), 2.42-

2.53 (m, 4H), 3.38-3.56 (m, 7H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 6.90 (d, J=9.00Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.61Hz, 1H) UPLC_{10min_Acidic} RT=2.511min

[1449] LCMS (m/z): 426.3, RT=0.69min

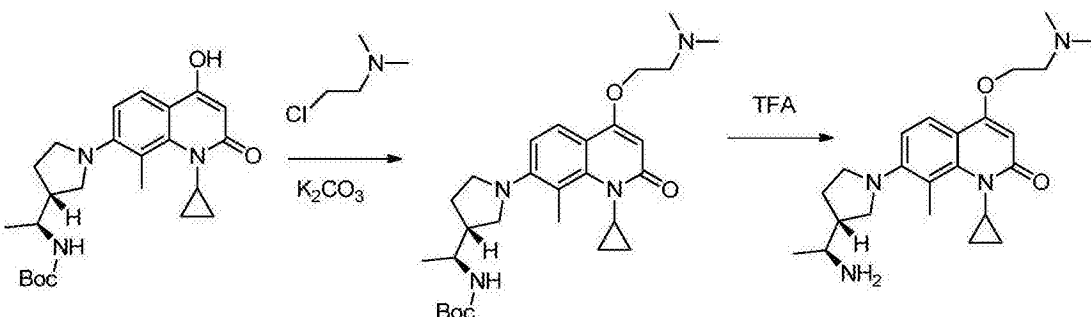
[1450] 实施例74: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1451]



[1452] 按照以下流程制得标题化合物:

[1453]



[1454] (i) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯:

[1455] 将((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(10mg, 0.023mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙胺(10.11mg, 0.070mmol)和K₂CO₃(6.47mg, 0.047mmol)在DMA(0.5mL)中于56℃搅拌7小时。反应混合物用10mL EtOAc稀释。过滤除去固体,在真空下除去溶剂后,残余物未经进一步纯化用于随后的步骤。

[1456] LCMS (m/z): 499.4, RT=0.76min

[1457] (ii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1458] 于室温将在CH₂Cl₂(2mL)中的I(10mg, 0.020mmol)用TFA(0.5mL, 6.49mmol)处理10分钟。在真空下除去溶剂,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(2.8mg, 27%产率)。

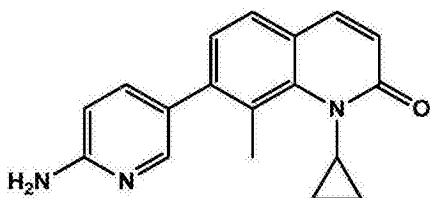
[1459] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 0.42-0.61 (m, 2H), 1.12-1.34 (m, 3H), 1.42 (d, J=6.65Hz, 3H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.24 (ddd, J=11.74, 7.04, 4.70Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.35-3.51 (m, 5H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.61Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.00Hz, 1H)

[1460] LCMS (m/z): 399.4, RT=0.49min

[1461] UPLC_{10min_Acidic} RT=1.289min

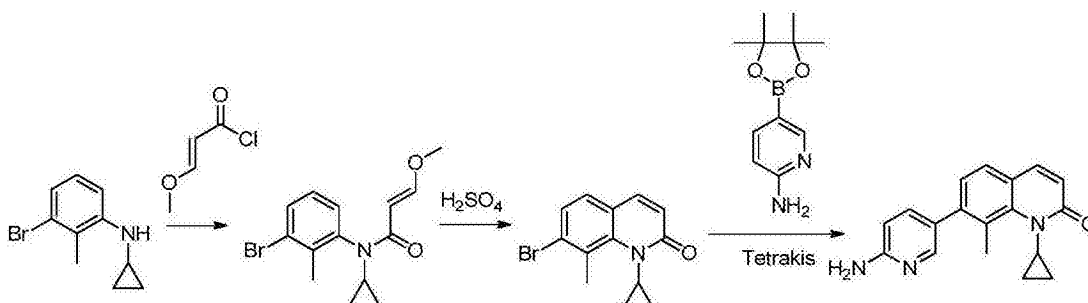
[1462] 实施例75: 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1463]



[1464] 按照以下流程制得标题化合物:

[1465]



[1466] (i) (E)-N-(3-溴-2-甲基苯基)-N-环丙基-3-甲氧基丙烯酰胺

[1467] 向3-溴-N-环丙基-2-甲基苯胺 (130mg, 0.57mmol) 在吡啶 (3mL) 中的冰冷溶液中加入 (E)-3-乙氧基丙烯酰氯 (348mg, 2.59mmol)。混合物于0℃搅拌1小时, 于环境温度搅拌16小时。混悬液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (2x40mL)。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩。所得残余物未经纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 324/326, RT 1.01分钟。

[1468] (ii) 7-溴-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1469] 于环境温度将 (E)-N-(3-溴-2-甲基苯基)-N-环丙基-3-甲氧基丙烯酰胺 (120mg, 0.37mmol) 在吡啶 (0.3mL) 中的溶液加入装有H₂SO₄ (0.6mL, 11.26mmol) 的至烧瓶中。混合物在相同温度下搅拌80分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 所得溶液用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。所得残余物经ISCO用乙酸乙酯在庚烷中的0-30-50-100%溶液洗脱纯化, 得到7-溴-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (28mg, 16.3%产率)

[1470] LCMS (m/z): 278/280, RT 0.86min

[1471] (iii) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

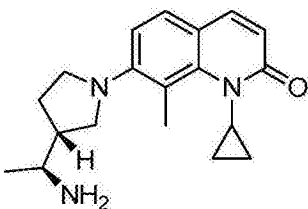
[1472] 将7-溴-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (28mg, 0.10mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯 (44.3mg, 0.20mmol)、Tetrakis (5.82mg, 5.03μmol)、NaHCO₃ (33.8mg, 0.40mmol) 在二噁烷 (2mL) 和水 (2mL) 中的混悬液用氮气净化5min。所得混合物于100℃在油浴中搅拌3h。混悬液用水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (2 x 10mL)。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩。所得残余物经HPLC纯化, 得到7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (11mg, 25.6%产率)。

[1473] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.07 (dd, J=2.15, 9.19Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.56Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.39Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.39Hz, 1H), 6.58 (d, J=9.39Hz, 1H), 3.50-3.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.23-1.36 (m, 2H), 0.55-0.70 (m, 2H)

[1474] LCMS (m/z): 292, RT 0.51min

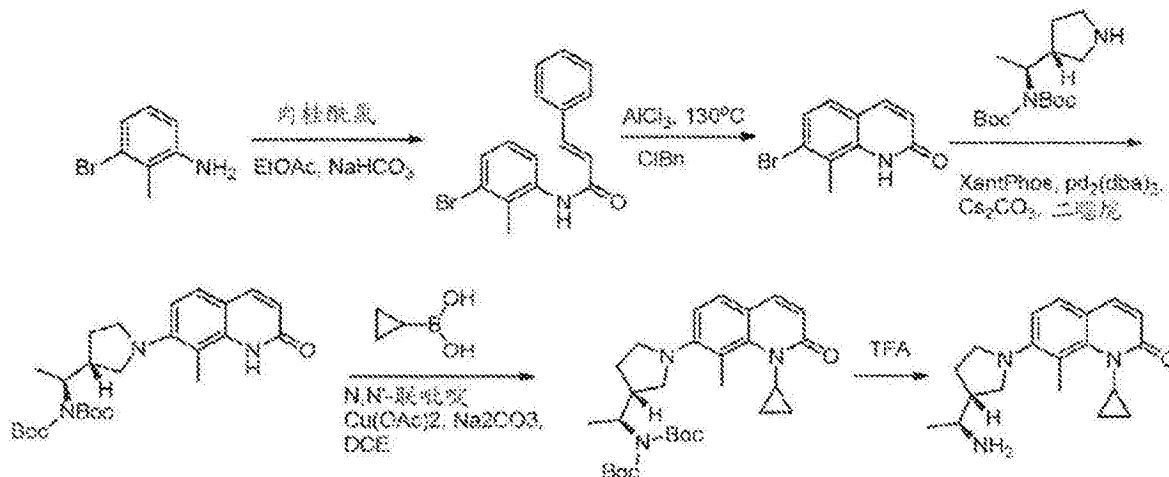
[1475] 实施例76: 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐

[1476]



[1477] 按照以下流程制得标题化合物:

[1478]



[1479] (i) N-(3-溴-2-甲基苯基)肉桂酰胺

[1480] 于室温将3-溴-2-甲基苯胺(7.55g, 40.6mmol)溶于EtOAc(30mL)中。加入NaHCO₃(34.1g, 406mmol)和水(60mL)。在剧烈搅拌后,缓慢加入在EtOAc(30mL)中的肉桂酰氯(7.12g, 40.6mmol)。反应在1小时内完全。真空除去大部分溶剂。过滤,得到固体,将其混悬于5%MeOH水溶液(40mL)中。过滤并收集白色固体产物,将其用MeOH水溶液洗涤,在真空下干燥16小时(20g, 156%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一反应。LCMS(m/z): 316.1, 318.2, RT 0.99min

[1481] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δppm 7.78(d, J=15.7Hz, 1H), 7.55(d, J=3.1Hz, 2H), 7.4(m, 4H), 7.11(m, 2H), 6.57(d, J=15.6Hz, 1H), 2.42(s, 3H)

[1482] (ii) 7-溴-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1483] 于室温将I(10g, 31.6mmol)混选于氯苯(40mL)中。加入AlCl₃(16.87g, 127mmol)。在剧烈搅拌后,在热板上温度升至130°C。30分钟内深棕色溶液。加热另外30分钟后,SM被消耗并且观察到目标产物。将混合物缓慢加入冰水300g中。过滤得到固体,将其用水、ACN/水混合液洗涤,干燥o/n,得到纯的白色固体产物(3g, 40%产率)。

[1484] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δppm 11.0(s, 1H) 7.88(d, J=8.6Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 6.53(d, J=7.8Hz, 1H), 3.3(s, 3H). ¹³C(376MHz, d₆-DMSO) ppm 162.8, 141, 138.5, 127.6, 126.0, 122.3, 119, 17.3

[1485] LCMS(m/z):], 238.0, 240.1 RT 0.71min

[1486] (iii) 7-((R)-3-((S)-1-(双(叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉

[1487] 于环境温度向ii(150mg, 0.630mmol)在二噁烷(6300μl)中的混悬液中加入ii(150mg, 0.630mmol)、Cs₂CO₃(308mg, 0.945mmol)、xantphos(219mg, 0.378mmol)和Pd₂

(dba)₃ (133mg, 0.145mmol)。所得混合物用氮气净化5min, 在油浴中于110℃加热2小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 干燥, 浓缩。残余物经硅胶色谱法用乙酸乙酯在庚烷中的0-100%溶液洗脱纯化, 得到v, 为v和产物的单-Boc保护形式的混合物 (230mg, 31%产率)。

[1488] LCMS (m/z): 472.2, RT 1.13min

[1489] (iv) 7-((R)-3-((S)-1-(双(叔丁氧羰基)氨基)乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉

[1490] 向iii (270mg, 0.727mmol) 在DCE (14mL) 中的溶液中加入环丙基硼酸 (250mg, 2.9mmol)、Cu(OAc)₂ (528mg, 2.9mmol)、2,2'-联吡啶 (454mg, 2.91mmol) 和Cs₂CO₃ (947mg, 2.91mmol)。将混合物搅拌10分钟, 于80-90℃加热2小时。加入另一批环丙基硼酸 (250mg, 2.9mmol)。反应物冷却至室温, 搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释, 继之以水性后处理。经FCC纯化, 得到标题化合物 (140mg, 23.4%产率), 为起始物质产物的混合物。LCMS (m/z): 412.3, RT 0.98min

[1491] (v) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

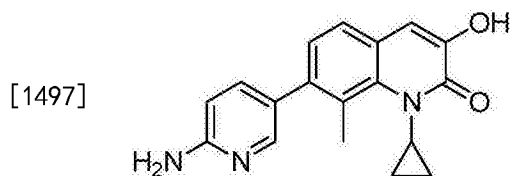
[1492] 向iv中加入DCM (1mL)、继之以TFA (1mL)。5分钟后, 除去溶剂, 残余物经HPLC纯化, 得到标题化合物。

[1493] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 7.68 (d, J=9.39Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.61Hz, 1H), 6.34 (d, J=9.00Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.51 (tt, J=7.04, 3.72Hz, 1H), 3.39-3.45 (m, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.65Hz, 3H), 1.14-1.35 (m, 3H), 0.43-0.67 (m, 2H)

[1494] LCMS (m/z): 312.3, RT=0.53

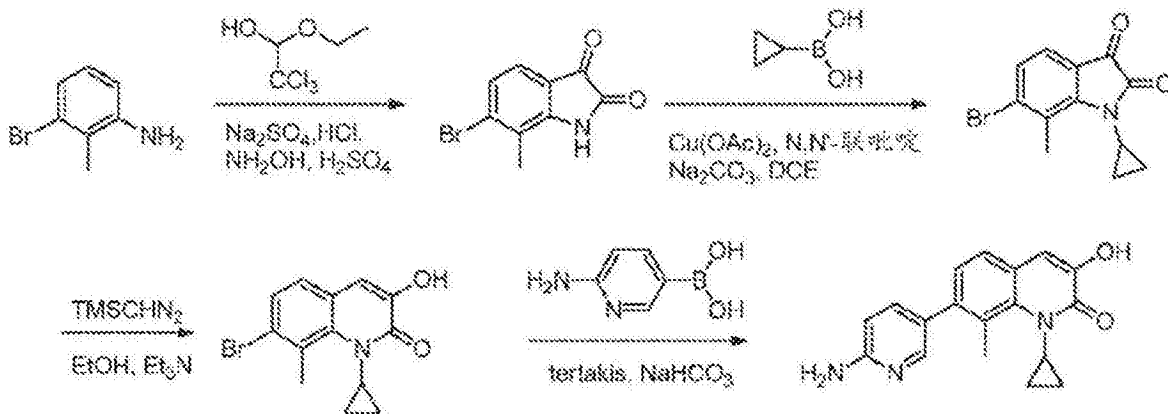
[1495] UPLC_10min_Acidic RT=1.78min

[1496] 实施例77.7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1498] 按照以下流程制得标题化合物:

[1499]



[1500] (i) 6-溴-7-甲基二氢吡啶-2,3-二酮

[1501] 将氯醛缩乙醇 (3.85g, 16.93mmol) 和 Na_2SO_4 (25.2g, 177mmol) 溶于水 (91mL) 中。向溶液中加入 3-溴-2-甲基苯胺 (3g, 16.12mmol), 继之以浓 HCl (1.47mL, 48.4mmol) 水溶液和 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.36g, 48.4mmol)。混合物回流 15mins, 于室温继续搅拌另外 1 小时。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 在真空下干燥。LCMS (m/z): 257.0, 259.0, RT=0.70 分钟。将该沉淀溶于浓 H_2SO_4 (9.45mL, 177mmol) 中, 溶液于 80℃ 加热 15 分钟。冷却至室温后, 将混合物倒入冰-水混合物中, 收集沉淀, 用水洗涤, 在真空下干燥, 得到标题化合物 (3.25g, 81% 产率)。LCMS (m/z): 240.2, 242.0, RT=0.71 分钟。

[1502] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.33-7.38 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 2.31 (s, 1H)。

[1503] (ii) 6-溴-1-环丙基-7-甲基二氢吡啶-2,3-二酮

[1504] 向 i (2g, 8.33mmol) 在 DCE (83mL) 中的溶液中加入环丙基硼酸 (0.72g, 8.33mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.513g, 8.33mmol)、2,2'-联吡啶 (1.301g, 8.33mmol) 和 Cs_2CO_3 (5.43g, 16.66mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 于 80-90℃ 加热 2 小时。加入另外的环丙基硼酸 (0.72g, 8.33mmol)。反应物冷却至室温, 搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 继之以水性后处理。经 FCC 纯化, 得到 ii (600mg, 1.178mmol, 14.14% 产率), 为产物和配体的混合物 (摩尔比=1:1.6)。

[1505] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.65 (d, J=4.30Hz, 3H), 8.30 (d, J=7.83Hz, 3H), 7.94 (td, J=7.73, 1.76Hz, 3H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.83Hz, 1H), 3.05 (tt, J=6.95, 3.62Hz, 1H), 2.98 (dt, J=6.95, 3.37Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 1.07-1.19 (m, 3H), 0.95-1.03 (m, 2H), 0.87 (d, J=3.91Hz, 1H)

[1506] LCMS (m/z): 280.0, 282.0, RT=0.88min

[1507] (iii) 7-溴-1-环丙基-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1508] 将 II (243mg, 0.477mmol)、 TMSCHN_2 /己烷 (0.21mL, 0.42mmol) 和 TEA (0.067mL, 0.477mmol) 溶于乙醇 (3mL) 中, 放置在 N_2 下。反应物搅拌 15 小时。除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc (20mL) 中, 用 1N HCl (3X2mL)、继之以盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。有机相浓缩, 得到粗标题化合物。

[1509] LCMS (m/z): 294.0, 296.0, RT=0.89min

[1510] (iv) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 TFA 盐

[1511] 将 iii (68mg, 0.231mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯 (102mg, 0.462mmol)、tetrakis (26.7mg, 0.023mmol) 和 NaHCO_3 (58.3mg, 0.694mmol) 在二噁烷 (1mL) 和水 (1mL) 中的混悬液用氮气净化 5 分钟。所得混合物于 110℃ 在油浴中搅拌 1 小时。混悬液加入饱和水溶液 NH_4Cl (5mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20mL x 2)。有机相干燥, 浓缩。所得残余物经 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (19mg, 18.14% 产率)。

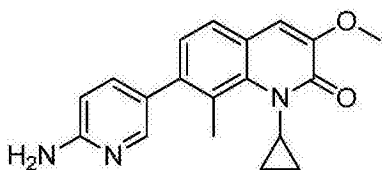
[1512] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.07 (dd, J=9.14, 1.89Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.88Hz, 1H), 7.16 (dd, J=16.71, 8.51Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 2H), 0.62-0.69 (m, 2H)

[1513] LCMS (m/z): 308.2, RT=0.51min

[1514] UPLC_10min_Acidic RT=1.489min

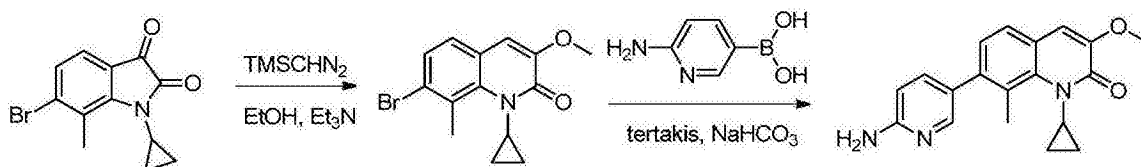
[1515] 实施例78.7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1516]



[1517] 按照以下流程制得标题化合物:

[1518]



[1519] (i) 7-溴-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1520] 将6-溴-1-环丙基-7-甲基二氢吡啶-2,3-二酮(100mg, 0.357mmol)、TMSCHN₂/己烷(178μl, 0.357mmol)和TEA(100μl, 0.714mmol)溶于乙醇(3570μl)中,放置在N₂下。搅拌6小时。在真空下除去溶剂,残余物用DCM(30mL)稀释,用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩,得到残余物i,将其未经进一步纯化用于随后的步骤。

[1521] LCMS(m/z): 308.0, 310.0, RT=0.88min

[1522] (ii) 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1523] 将i(80mg, 0.260mmol)、2-氨基吡啶-5-硼酸酯(86mg, 0.389mmol)、tertakis(15.00mg, 0.013mmol)、NaHCO₃(65.4mg, 0.779mmol)在二噁烷(1.5mL)和水(1.5mL)中的混悬液用氮气净化5分钟。所得混合物于110℃在油浴中搅拌1h。混悬液用水稀释,用乙酸乙酯萃取(20mL x 2)。有机相干燥,浓缩。所得残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(32mg, 27.7%产率)。

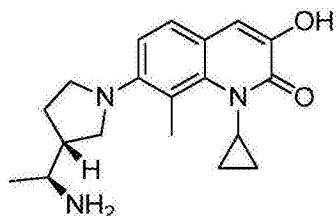
[1524] ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δppm 8.08(dd, J=9.14, 2.21Hz, 1H), 7.93(d, J=1.89Hz, 1H), 7.53(d, J=8.20Hz, 1H), 7.22(d, J=7.88Hz, 1H), 7.13-7.17(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.60-3.67(m, 1H), 2.61(s, 3H), 1.28-1.35(m, 2H), 0.64(dd, J=2.52, 1.26Hz, 2H)

[1525] LCMS(m/z): 322.3, RT=0.49min

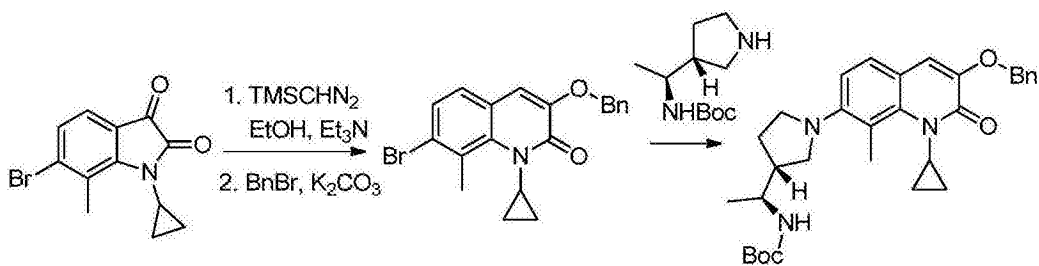
[1526] UPLC_10min_Acidic RT=1.569min

[1527] 实施例79.7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

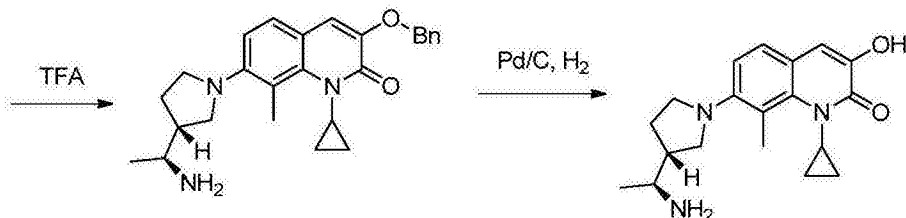
[1528]



[1529] 按照以下流程制得标题化合物:



[1530]



[1531] (i) 3-(苄基氧基)-7-溴-1-环丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1532] 将6-溴-1-环丙基-7-甲基二氢吡啶-2,3-二酮(300mg, 0.589mmol)、TMSCHN₂/己烷(0.295mL, 0.589mmol)和TEA(0.164mL, 1.178mmol)溶于乙醇(2mL)中,放置在N₂下。反应物搅拌15小时。反应混合物浓缩,在真空下干燥2小时。将残余物溶于丙酮(3mL)中,向所得溶液中加入K₂CO₃(407mg, 2.95mmol)和苄基溴(0.07mL, 0.589mmol)。所得混合物在回流下搅拌30分钟。过滤以除去固体后,在真空下除去溶剂至干。将残余物溶于30mL EtOAc中,用1N HCl(3mL X 3)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩。残余物经FCC纯化(0-30%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(90mg, 39.8%产率)。

[1533] LCMS(m/z): 384.2, 386.1, RT=1.10min

[1534] (ii) ((S)-1-((R)-1-(3-(苄基氧基)-1-环丙基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1535] 于环境温度向i(90mg, 0.234mmol)在二噁烷(3444μl)中的混悬液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(90mg, 0.234mmol)、Cs₂CO₃(114mg, 0.351mmol)、xantphos(81mg, 0.141mmol)和Pd₂(dba)₃(49.3mg, 0.054mmol)。所得混合物用氮气净化5min,于110℃在油浴中加热2小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥,浓缩。残余物经FCC纯化(0-40%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(85mg, 59.6%产率)。

[1536] LCMS(m/z): 518.4, RT=1.01min

[1537] (iii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-3-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

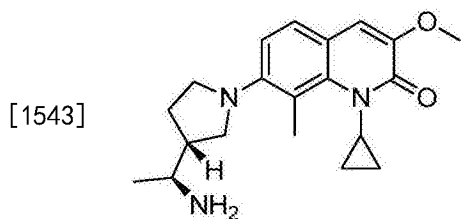
[1538] 将II溶于乙醇(4mL)中,加入Pd/C(34.9mg, 0.033mmol)。用N₂净化后,将混合物在H₂下搅拌90分钟。过滤以除去固体后,在真空下除去溶剂,残余物加入DCM(1mL)中,继之以TFA(1mL)。10分钟后,在真空下除去溶剂,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物。

[1539] ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.23(d, J=8.20Hz, 1H), 6.89-6.98(m, 2H), 3.56-3.62(m, 1H), 3.50-3.55(m, 1H), 3.35-3.44(m, 3H), 3.29(dd, J=3.31, 1.73Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.50(d, J=8.20Hz, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 1.85(dd, J=12.14, 8.99Hz, 1H), 1.43(d, J=6.62Hz, 3H), 1.18-1.34(m, 2H), 0.47-0.65(m, 2H)

[1540] LCMS(m/z): 328.2, RT=0.50min

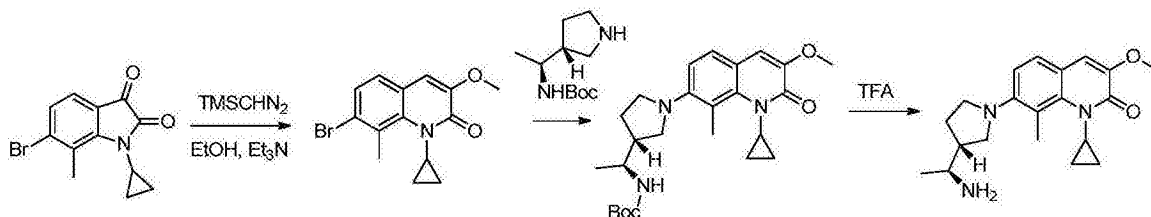
[1541] UPLC_10min_Acidic RT=1.474min

[1542] 实施例80:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1544] 按照以下流程制得标题化合物:

[1545]



[1546] (i) 7-溴-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1547] 将6-溴-1-环丙基-7-甲基二氢吡啶-2,3-二酮(300mg, 0.589mmol)、TMSCHN₂/己烷(0.295mL, 0.589mmol)和TEA(0.164mL, 1.178mmol)溶于乙醇(2mL)中,放置在N₂下。反应物于RT搅拌15小时。在真空下除去溶剂。将残余物溶于EtOAc(30mL)中,用1N HCl(3mL X3)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩。残余物经FCC纯化(0-30%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(58mg, 32%产率)。

[1548] LCMS(m/z): 308.1, 310.0, RT=0.88min

[1549] (ii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯

[1550] 于环境温度向i(56mg, 0.182mmol)在二噁烷(2672μl)中的混悬液中加入((S)-1-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)氨甲酸叔丁基酯(56mg, 0.182mmol)、Cs₂CO₃(89mg, 0.273mmol)、xantphos(63.1mg, 0.109mmol)和Pd₂(dba)₃(38.3mg, 0.042mmol)。所得混合物用氮气净化5分钟,于110℃在油浴中加热2小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥,浓缩。残余物经FCC纯化(0-50%EtOAc/庚烷),得到标题化合物ii(76mg, 90%产率)。

[1551] LCMS(m/z): 442.4, RT=0.82min

[1552] (iii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-3-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1553] 将化合物ii溶于DCM(1mL)中,然后加入TFA(1mL)。10分钟后,在真空下除去溶剂。残余物经HPLC纯化,得到标题化合物(47mg, 58.8%产率)。

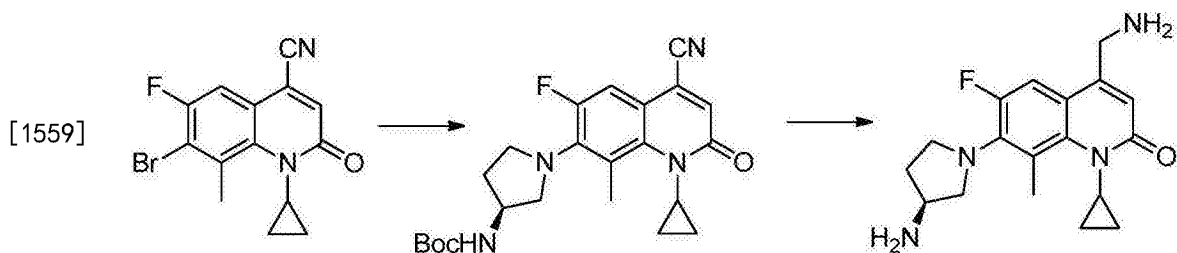
[1554] ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 7.32(d, J=8.51Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.95(d, J=8.51Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.50-3.61(m, 2H), 3.35-3.46(m, 3H), 3.31(br. s., 1H), 2.52(s, 3H), 2.50(br. s., 1H), 2.21-2.30(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.44(d, J=6.62Hz, 3H), 1.18-1.33(m, 2H), 0.46-0.63(m, 2H)

[1555] LCMS(m/z): 342.3, RT=0.50min

[1556] UPLC_{10min_Acidic} RT=1.586min

[1557] 实施例81: (S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1558] 按照以下流程制得标题化合物:



[1560] (i) (1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯

[1561] 采用与实施例31类似的操作,但是用吡咯烷-3-基氨甲酸(S)-叔丁基酯代替(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸(R)-叔丁基酯,制得标题化合物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.34(d,J=12.5Hz,1H),6.87(s,1H),4.75(s,1H),4.35(s,1H),3.81-3.73(m,1H),3.61(m,1H),3.49(m,2H),3.30(m,1H),2.48(s,3H),2.33(m,1H),1.92(m,1H),1.47(s,9H),0.88(m,2H),0.56(m,2H);LC/MS C₂₃H₂₈FN₄O₃[M+H]⁺计算值427.5,实测值427.1。

[1562] 可以采用胺化反应的供选条件,其对于某些胺可以给出改善的产率,例如:

[1563] 1) BINAP,Cs₂CO₃,甲苯,100℃

[1564] 2) RuPhos Pd G1,DavePhos,K₃PO₄,90℃

[1565] 3) RuPhos Pd G3,Ruphos,Cs₂CO₃,甲苯或二噁烷,85-90℃

[1566] (ii) (S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

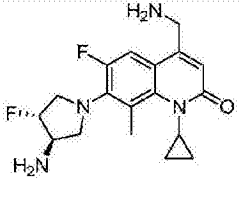
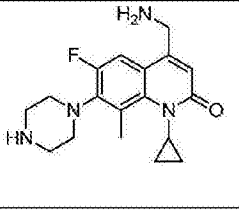
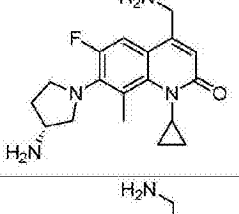
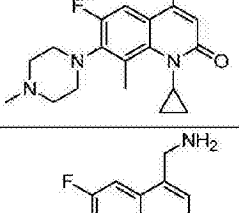
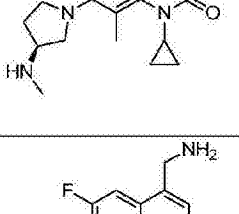
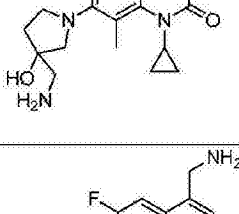
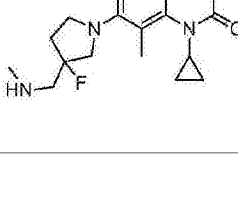
[1567] 将(1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨甲酸(S)-叔丁基酯(54.7mg,0.128mmol)在2M NH₃的EtOH溶液(体积:3mL)中的混合物用Pd/C(10%干燥wt,50%水)(41.2mg,0.038mmol)处理,喷射氢5分钟。反应物在H₂(g)气氛下放置1.5小时。反应物经Celite过滤,减压浓缩,用二氯甲烷(1mL)稀释,用TFA(1mL)处理。1小时后,反应物在减压下浓缩,经反相HPLC纯化(13%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.36(bs,2H),8.11(bs,2H),7.41(d,J=14.0Hz,1H),6.46(s,1H),4.23(m,2H),3.91(m,1H),3.68(m,1H),3.55(m,2H),3.47(m,2H),2.49(s,3H),2.33(m,1H),2.04-1.92(m,1H),1.14(m,2H),0.33(m,2H);LC/MS C₁₈H₂₄FN₄O[M+H]⁺计算值331.4,实测值331.1。

[1568] 采用对实施例81所述的操作,制备了下述化合物的TFA盐(另有指示除外):

[1569]

Ex#	结构	化学名称	LCMS t_R (min)	LCMS [M+H] ⁺
81.2		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.78	346.2
81.3		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	0.81	345.2
81.4		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(六氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.24	371.2
81.5		4-(氨基甲基)-1-环丙基-7-(3-环丙基-3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (作为游离碱制得)	1.87	358.2
81.6		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	2.25	316.2
81.7		7-((3R,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.73	349.1

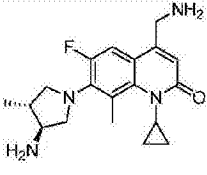
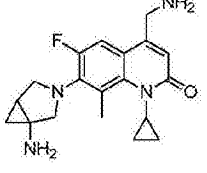
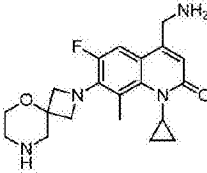
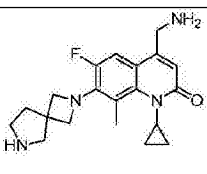
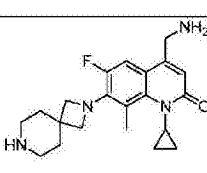
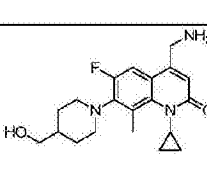
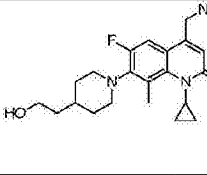
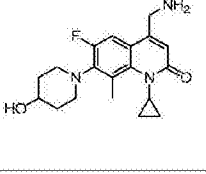
[1570]

81.8		7-((3R,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.89	349.1
81.9		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	0.31 (2 min LC/MS)	331.1
81.10		(R)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.18	331.2
81.11		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	0.82	345.3
81.12		(S)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	1.42	345.1
81.13		4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.74	360.9
81.14		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(3-氟-3-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.00	377.0

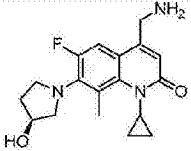
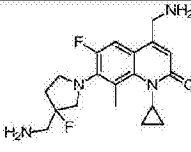
[1571]

81.15		(R)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(3-(2-羟基丙烷-2-基)吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	2.13	374.0
81.16		4-(氨基甲基)-7-((3R,4S)-3,4-双(2-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.56	404.2
81.17		4-(氨基甲基)-1-环丙基-7-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.84	348.1
81.18		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-吗啉代基喹啉-2(1H)-酮	1.80	332.1
81.19		7-(3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.09	345.1
81.20		7-((3S,4R)-3-氨基-4-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.71	361.1
81.21		(S)-7-(7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.24	357.2

[1572]

81.22		7-((3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.16	345.2
81.23		7-(1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.02	343.1
81.24		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)喹啉-2(1H)-酮	1.01	373.2
81.25		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)喹啉-2(1H)-酮	1.11	357.2
81.26		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)喹啉-2(1H)-酮	1.00	371.2
81.27		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.94	360.2
81.28		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	2.22	374.2
81.29		4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(4-羟基哌啶-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.57	346.2

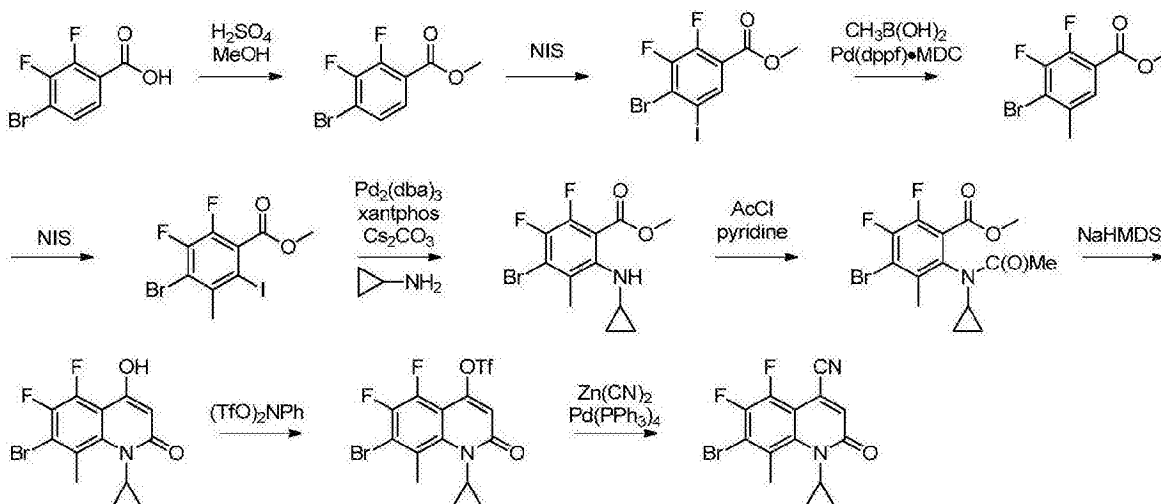
[1573]

81.32		(S)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.95	332.1
81.33		4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.64	363.1

[1574] 前表中的化合物通过高效液相色谱法 (HPLC) 在 Waters ACQUITY UPLC 系统上表征, 流速为 1.2 mL/min; 柱 Kinetex-C18, 2.6 μm, 2.1 x 50 mm, 来自 Phenomenex, 柱温: 50 °C; 梯度: MeCN 在水中的 2-88% 溶液, 含 0.1% TFA, 历经 9.29 分钟时期 (另有指示除外); 通过 220 nm 处的紫外光 (UV) 吸收检测了化合物。

[1575] 中间体 82: 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈按照以下流程制得标题化合物:

[1576]



[1577] (i) 4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲基酯

[1578] 于 0 °C 在氮气下采用添加漏斗将浓 H₂SO₄ (110 mL) 滴加至 4-溴-2,3-二氟苯甲酸 (110 g) 在甲醇 (550 mL) 中的溶液中。反应混合物于回流温度搅拌过夜。反应混合物用冷水淬灭, 用 EtOAc 萃取。有机层用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到白色固体, 为预期产物 (115 g, 98% 产率)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1579] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74-7.63 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[1580] (ii) 4-溴-2,3-二氟-5-碘苯甲酸甲基酯

[1581] 在氮气下将 4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲基酯 (115 g, 458.16 mmol, 1.0 当量) 溶于二氯甲烷 (460 mL) 中。反应混合物冷却至 0 °C, 于 0 °C 滴加浓 H₂SO₄ (460 mL)。于 0 °C 分批加入 NIS (155 g, 687.25 mmol, 1.5 当量), 反应混合物于 RT 搅拌 2-3 小时。反应混合物用冷水淬灭, 用 EtOAc 萃取。有机层用饱和 NaHCO₃ 溶液、饱和 Na₂S₂O₃ 溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预

期产物 (167g, 97% 产率), 为白色固体。产物未经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.18 (dd, $J=6.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=4.3$ Hz, 3H)。

[1582] (iii) 4-溴-2,3-二氟-5-甲基苯甲酸甲基酯

[1583] 于RT在密闭试管中将4-溴-2,3-二氟-5-碘苯甲酸甲基酯 (60g, 159.15mmol, 1.0当量)、甲基硼酸 (19.05g, 318.3mmol, 2.0当量)、K₃PO₄ (67.47g, 318.3mmol, 2.0当量) 加入THF (600mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入PdCl₂ (dppf) .MDC复合物 (3.9g, 4.775mmol, 0.03当量), 反应混合物于90-95℃搅拌过夜。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化 (0-1% DCM/己烷), 得到预期产物 (22.0g, 52% 产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[1584] (iv) 4-溴-2,3-二氟-6-碘-5-甲基苯甲酸甲基酯

[1585] 在氮气下将4-溴-2,3-二氟-5-甲基苯甲酸甲基酯 (44.0g, 166.04mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (166mL) 中。反应混合物冷却至0℃, 于0℃滴加浓H₂SO₄ (166mL)。于0℃分批加入NIS (149.4g, 664.15mmol, 4.0当量), 反应混合物于RT搅拌2-3小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用饱和NaHCO₃溶液、饱和Na₂S₂O₃溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经60-120目硅胶柱色谱法纯化 (0-12% EtOAc/己烷), 得到预期产物 (52g, 80% 产率)。

[1586] (v) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1587] 将4-溴-2,3-二氟-6-碘-5-甲基苯甲酸甲基酯 (5.73g, 14.66mmol) 溶于1,4-二噁烷 (体积: 117mL) 中, 通过喷射氮气进行脱气10分钟。加入Pd₂dba₃ (0.671g, 0.733mmol)、xantphos (1.272g, 2.199mmol) 和碳酸铯 (7.16g, 21.99mmol)。烧瓶装配有回流冷凝器, 冷凝器顶部连接有具有真空线 (低真空) 和氮气气囊的三向PTFE活塞部件。整个仪器抽真空和回填氮气三次。加入环丙基胺 (2.1mL, 29.3mmol), 混合物在氮气下加热至80℃达15小时。冷却至室温后, 混合物用水 (400mL) 稀释, 用EtOAc萃取 (1 x 150mL 和 2 x 100mL)。合并的有机提取物用盐水 (150mL) 洗涤, 经干燥MgSO₄, 减压浓缩。进行SiO₂快速色谱法 (ISCO combiflash, 0-15% EtOAc/庚烷, 120g短柱), 提供了标题化合物 (3.51g, 10.96mmol, 74.8% 产率), 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.92 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.39 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)

[1588] LCMS: $t_r=0.96$ 分钟, $m/z=320/322$ [M+H]⁺

[1589] (vi) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1590] 将4-溴-2-(环丙基氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯 (32g, 100.0mmol, 1.0当量) 溶于甲苯 (180mL) 中。加入乙酰氯 (11.77g, 150.0mmol, 1.5当量), 反应混合物于100℃搅拌1小时。反应混合物用水淬灭, 用NaHCO₃溶液中和, 用EtOAc萃取。有机层用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化 (40-45% EtOAc/己烷), 得到标题化合物 (29g, 80% 产率)。

[1591] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.91 (s, 1.3H, OCH₃旋转异构体), 3.88 (s, 1.6H, OCH₃旋转异构体), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.36 (s, 1.7H, CH₃旋转异构体), 2.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1.4H, CH₃旋转异构体), 2.23 (d, $J=1.1$ Hz, 1.6H, CH₃旋转异构体), 1.82 (s, 1.4H, CH₃旋转异构体), 0.92-0.64 (m, 3H), 0.53-0.44 (m, 0.5H, CH旋转异构体), 0.37-0.29 (m, 0.5H, CH旋转异构体)

[1592] LCMS: $t_R=0.79$ 分钟, $m/z=362/364$ [M+H]⁺

[1593] (vii) 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1594] 于-78℃将NaHMDS(1M在THF中的溶液, 19.05mL, 19.05mmol)作为缓慢流加入4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(2.3g, 6.35mmol)在THF(体积: 63.5mL)中的混合物中。混合物快速变为暗黄色, 于-78℃搅拌30分钟。加入水(~60mL), 从干冰/丙酮浴上移开反应烧瓶。加入更多的水(200mL)以及少量饱和盐水。水相混合物用EtOAc洗涤(50mL)。水层(含有预期产物)用2M HCl(20mL)酸化, 用7:3CHCl₃/i-PrOH(3 x 100mL)萃取。合并后来的有机萃取物, 减压浓缩。粗固体物质混悬于Et₂O中, 用庚烷稀释和过滤, 用庚烷洗涤, 得到标题化合物(1.86g, 5.63mmol, 89%产率), 为乳色粉末。

[1595] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52(d, J=2.2Hz, 1H), 5.78(s, 1H), 3.43-3.35(m, 1H), 2.62(s, 3H), 1.09-

[1596] (viii) 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基三氟甲磺酸酯

[1597] 于0℃将1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(3.34g, 9.34mmol)作为在DMF(18mL+3mL冲洗)中的溶液滴加至7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(2.57g, 7.78mmol)和三乙胺(3.26mL, 23.35mmol)在DMF(60mL)中的混合物中。将所得澄清浅黄色混合物搅拌3小时, 此时温度升高至~5℃, 颜色变暗。LCMS指示起始材料完全消耗。混合物用水(300mL)和盐水稀释, 用EtOAc(3 x 100mL)萃取三次。合并的有机提取物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 减压浓缩。SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100% EtOAc/庚烷, 120g短柱)提供了标题化合物(3.07g, 6.64mmol, 85%产率), 为橙色固体。

[1598] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.64(s, 1H), 3.56-3.46(m, 1H), 2.74(d, J=1.1Hz, 3H), 1.31-1.21(m, 2H), 0.63-0.49(m, 2H)

[1599] LCMS: $t_R=0.98$ 分钟, $m/z=462/464$ [M+H]⁺

[1600] (ix) 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

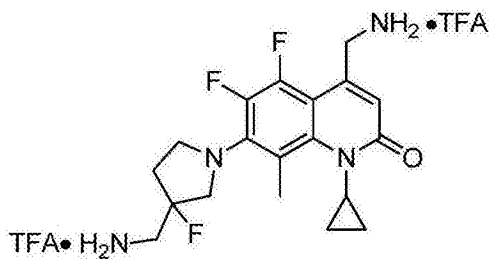
[1601] 在200mL回收烧瓶中将三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(3.07g, 6.64mmol)在DMF(体积: 66.4mL)中的溶液用四(三苯膦)钯(0)(0.768g, 0.664mmol)、继之以氰化锌(0.406g, 3.45mmol)处理。烧瓶装配有回流冷凝器和氮气囊, 然后将混合物加热至80℃达16小时, 颜色变为暗绿棕色。冷却至室温后, 反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(300mL)和水(50mL)稀释, 用EtOAc(100mL)萃取三次。合并的有机提取物依次用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水(每次100mL)洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 得到呈绿色固体。SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100% EtOAc/庚烷, 80g短柱)得到标题化合物(1.83g, 5.40mmol, 81%产率), 为浅黄色固体。

[1602] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.11(s, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 2.74(d, J=1.1Hz, 3H), 1.32-1.23(m, 2H), 0.59-0.51(m, 2H)

[1603] LCMS: $t_R=0.81$ 分钟, $m/z=339/341$ [M+H]⁺

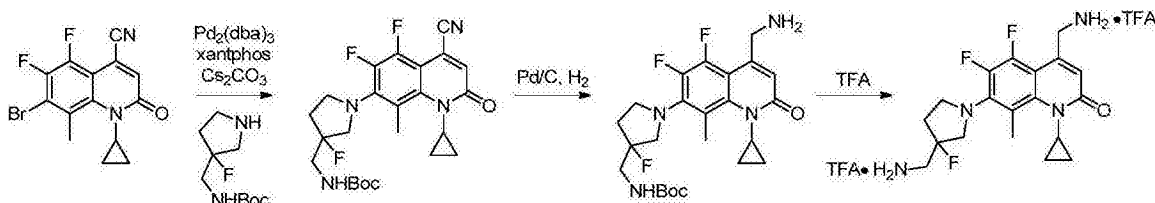
[1604] 实施例83: 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1605]



[1606] 按照以下流程制得标题化合物:

[1607]



[1608] (i) ((1-(4-氰基-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1609] 向5mL微波小瓶中装入7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈(75mg, 0.221mmol)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(113mg, 0.442mmol)、xantphos(38.4mg, 0.066mmol)、Pd₂(dba)₃(20.25mg, 0.022mmol)和碳酸铯(216mg, 0.663mmol)。将小瓶密封,抽真空,回填氮。加入甲苯(体积:2.2mL,之前通过喷射氮进行了脱气),混合物加热至100℃达15.5小时。粗反应混合物用水稀释,然后用EtOAc萃取(3times)。合并的有机提取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩,得到棕色油。SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100% EtOAc/庚烷, 4g短柱)提供了标题化合物(68mg, 0.143mmol, 64.5%产率),为黄-棕色。

[1610] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.92(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.00-3.76(m, 2H), 3.65-3.42(m, 5H), 2.41(s, 3H), 2.34-2.06(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.34-1.22(m, 1H), 1.19-1.10(m, 1H), 0.61-0.47(m, 2H)

[1611] LCMS: t_R=1.04分钟, m/z=477.3[M+H]⁺

[1612] 可以采用供选的胺化反应条件,其对于某些胺可以给出改善的产率。

[1613] 4) RuPhos Pd G3, Ruphos, Cs₂CO₃, 甲苯, 90℃

[1614] 5) Xphos Pd G3, Ruphos, Cs₂CO₃, 二噁烷, 85℃

[1615] (ii) ((1-(4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1616] 将((1-(4-氰基-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(68mg, 0.143mmol)在2M NH₃的MeOH溶液(体积:5.7mL)中的混合物用Pd/C(10%干燥wt, 50%水, 91mg, 0.043mmol)处理,喷射氢5分钟,然后在氢气气囊下搅拌30分钟。混合物喷射氮气数分钟,然后通过1μm注射器式滤器,减压浓缩,得到标题化合物(56mg, 0.117mmol, 82%产率),为黄色膜。粗物质未经进一步纯化立即使用。

[1617] LCMS: t_R=0.74分钟, m/z=481.3[M+H]⁺

[1618] (iii) 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1619] 将((1-(4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(56mg, 0.117mmol)在DCM(体积:1.2mL)和TFA(体积:1.2mL)中的混合物于RT搅拌30分钟。混合物在减压下浓缩。残余物从DCM-甲苯中浓缩,然后从MeOH-甲苯中浓缩。最后,将暗黄色油性残余物溶于DMSO(2.5mL)中,通过0.45 μ m注射器式滤器,经制备型RP-HPLC纯化(MeCN-H₂O-TFA),得到标题化合物(17.3mg, 0.027mmol, 23.42%产率),为黄色固体。

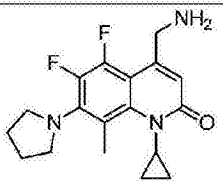
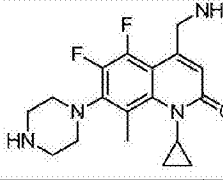
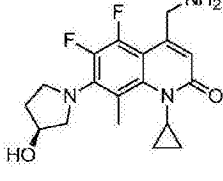
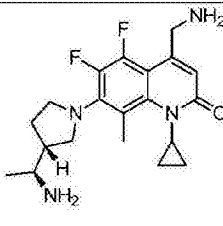
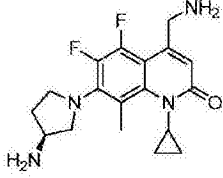
[1620] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 3H), 8.27 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 5H, obscured by H₂O peak), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 1H), 0.33-0.25 (m, 1H)。

[1621] ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ 6.50 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.71 (dd, J=21.7, 11.5Hz, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.48-2.22 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 2H), 0.56-0.38 (m, 2H)。

[1622] LCMS: t_R=1.05分钟, m/z=381.2[M+H]⁺(10minute run)

[1623] 采用对实施例83所述的操作,制备了以下化合物的TFA盐:

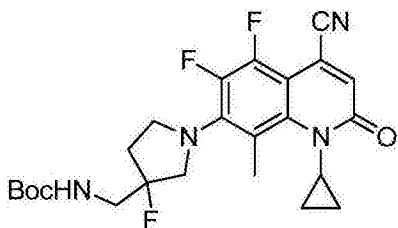
[1624]

Ex#	结构	化学名称	LCMS t_R (min)	LCMS [M+H] ⁺
83.2		4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-7-(吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	2.68	334.2
83.3		4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-7-(哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮	0.68	349.1
83.4		(S)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.59	350.1
83.5		7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-4-(氨基甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	1.34	377.2
883. 6		(S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	0.86	349.1

[1625] 前表中的化合物通过高效液相色谱法 (HPLC) 在 Waters ACQUITY UPLC 系统上表征, 流速为 1.2 mL/min; 柱 Kinetex-C18, 2.6 μm, 2.1 x 50 mm, 来自 Phenomenex, 柱温: 50 °C; 梯度: MeCN 在水中的 2-88% 溶液, 含 0.1% TFA, 历经 9.29 分钟时期 (另有指示除外); 通过 220 nm 处的紫外光 (UV) 吸收检测了化合物。

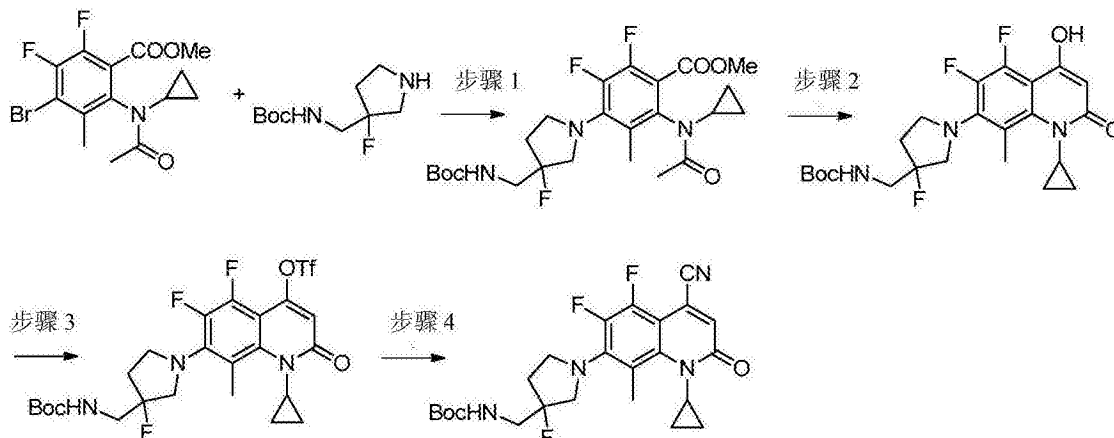
[1626] 实施例 84: ((1-(4-氰基-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1627]



[1628] 按照以下流程制得标题化合物:

[1629]



[1630] (i) 4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1631] 将4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(0.7g, 1.93mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (1.57g, 4.83mmol, 2.5当量)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(0.84g, 3.86mmol, 2.0当量)加入1,4-二噁烷(25mL)中,反应混合物脱气5分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol, 0.1当量)、Xantphos(0.22g, 0.39mmol, 0.2当量),反应混合物于130℃搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(30-100%EtOAc/己烷),得到预期产物84-i(0.34g, 35.4%产率)。LCMS(m/z):500.4[M+H]。

[1632] (ii) ((1-(1-环丙基-5,6-二氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1633] 将84-i(0.29g, 0.58mmol, 1.0当量)溶于THF(5mL)中,冷却至-40℃。滴加NaHMDS(1.0M,在THF中)(1.16mL, 1.16mmol, 2.0当量),反应混合物于0℃搅拌15分钟。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,用水稀释,用EtOAc萃取。水层通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 3至4,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物84-ii(0.27g, 85%产率,粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1634] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 5.76(s, 1H), 3.87-3.70(m, 3H), 3.41(d, $J=18.7\text{Hz}$, 4H), 2.50(s, 3H), 2.09(s, 2H), 1.39(d, $J=3.7\text{Hz}$, 9H), 0.77(s, 2H), 0.35(s, 2H)

[1635] LCMS(m/z):468.4[M+H]

[1636] (iii) 7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基

[1637] 将84-ii(0.27g, 0.6mmol, 1.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中,冷却至0℃。滴加TEA(0.24mL, 1.73mmol, 3.0当量)、 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (0.24g, 0.7mmol, 1.2当量),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(10-50%EtOAc/己烷),得到预期产物84-iii(0.1g, 30%产率)。

[1638] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.30(s, 1H), 6.59(s, 1H), 3.83(d, $J=11.4\text{Hz}$, 4H), 3.49(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.23(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 2.12(s, 1H), 1.40(d, $J=4.6\text{Hz}$, 9H), 0.79-0.75(m, 1H), 0.65-0.60(m, 1H), 0.53-0.49(m, 1H), 0.43-0.38(m, 1H)

[1639] LCMS (m/z) : 600.4 [M+H]

[1640] (iv) ((1-(4-氰基-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1641] 将84-iii (0.09g, 0.15mmol, 1.0当量) 加入DMA (4mL) 中, 在密闭试管中加入Zn (CN)₂ (0.23g, 1.95mmol, 13当量)、Zn (粉末) (0.009g, 0.15mmol, 1.0当量), 反应混合物脱气10分钟。加入Pd (P (t-Bu)₃)₂ (0.015g, 0.03mmol, 0.2当量), 反应混合物于55℃搅拌24小时。反应混合物经硅藻土床过滤, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (60%EtOAc/己烷), 得到预期产物84-iv (0.06g, 76%产率)。

[1642] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 477.4, RT = 2.381分钟

[1643] LCMS方法C_4MIN

[1644] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长237/396nm

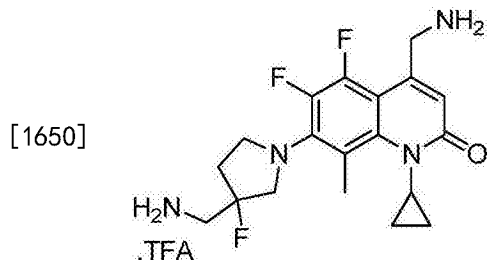
[1645] 柱温: 环境温度

[1646] 流动相:A: 在0.1%在甲酸水溶液中的5mM乙酸铵, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

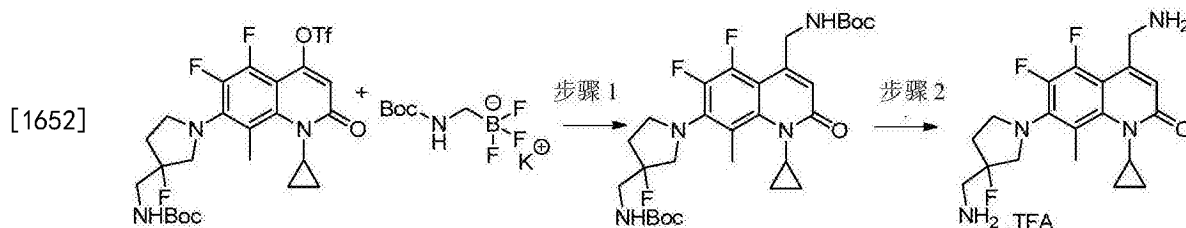
[1647] 流速: 0.55mL/min

[1648] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1649] 实施例85: 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1651] 按照以下流程制得标题化合物:



[1653] (i) ((1-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1654] 将84-iii (0.27g, 0.45mmol, 1.0当量)、(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)三氟硼酸钾 (0.21g, 0.89mmol, 2.0当量) 加入甲苯:水 (5:0.5) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入Pd (II) OAc (0.005g, 0.022mmol, 0.05当量)、RuPhos (0.02g, 0.044mmol, 0.1当量)、K₂CO₃ (0.19g, 1.34mmol, 3.0当量), 反应混合物于80℃搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期产物85-i (0.038g, 15%产率)。

[1655] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96-

3.80 (m, 2H), 3.53 (dd, J=18.0, 5.8Hz, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.18 (d, J=7.7Hz, 1H), 1.48 (d, J=10.2Hz, 18H), 1.15 (d, J=5.5Hz, 1H), 0.90 (d, J=7.1Hz, 1H), 0.53-0.43 (m, 2H)

[1656] LCMS (m/z) : 581.5 [M+H]

[1657] (ii) 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1658] 将85-i (0.038g, 0.067mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷(3mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.4mL),反应混合物于室温搅拌30分钟。将反应混合物浓缩,与乙醚共蒸馏,得到粗残余物。粗残余物用乙醚研制,倾析出溶剂,得到预期产物85-ii (0.03g, 75.3%产率)。

[1659] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ6.50 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.76-3.48 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.46-2.26 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)

[1660] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 381.3, RT = 1.310分钟

[1661] LCMS方法C_4MIN

[1662] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长235/359nm;

[1663] 柱温:环境温度;

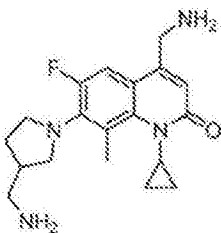
[1664] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液;

[1665] 流速:0.55mL/min;

[1666] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

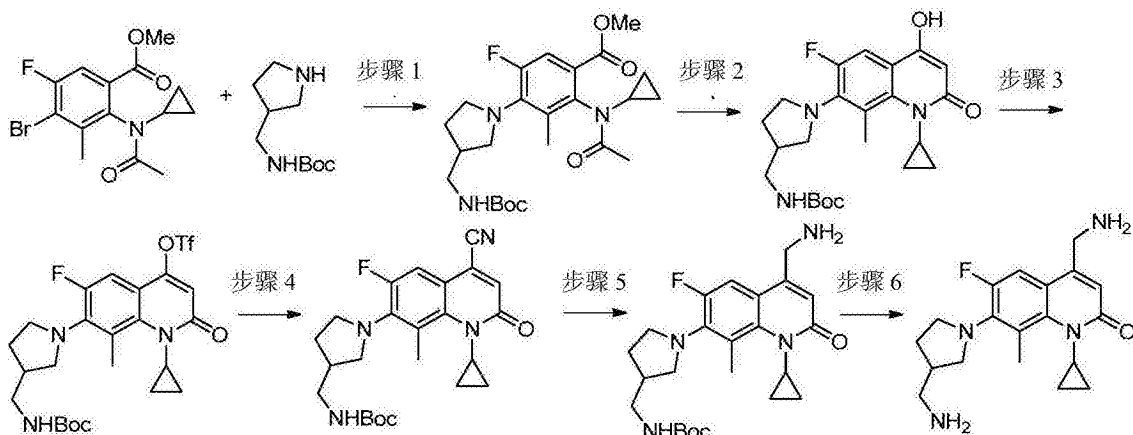
[1667] 实施例86:4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1668]



[1669] 按照以下流程制得标题化合物:

[1670]



[1671] (i) 4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[1672] 将4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(2g, 5.8mmol, 1.0当量)、(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯(2.3g, 11.6mmol, 2.0当量)、Cs₂CO₃(5.7g, 17.4mmol, 3.0当量)加入在密闭试管中的甲苯(22mL)中,反应混合物脱气10分钟。加入Pd₂(dba)₃(0.27g, 0.3mmol, 0.05当量)、xantphos(0.5g, 0.87mmol, 0.15当量),反应混合物于110℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(60-65%EtOAc/己烷),得到预期产物86-i(1.6g, 59%产率)。

[1673] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.52(t, J=13.1Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 3.87(t, J=13.5Hz, 3H), 3.51-2.99(m, 7H), 2.50(m, 1H), 2.43(s, 1.7H), 2.11(d, J=29.4Hz, 4H), 1.78(d, J=3.6Hz, 1.3H), 1.68(m, 1H), 0.88(d, J=17.1Hz, 1H), 0.70(m, 2H), 0.40(m, 1H)

[1674] LCMS(m/z): 465.0[M+H]。

[1675] (ii) ((1-(1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1676] 将86-i(1.5g, 3.2mmol, 1.0当量)溶于THF(30mL)中,冷却至0℃。滴加NaHMDS(1M, 在THF中)(16.2mL, 16.2mmol, 5.0当量),反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用水淬灭,通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 4至5,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物用正戊烷研制,倾析出溶剂,得到预期产物86-ii(1.2g, 粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 432.8[M+H]。

[1677] (iii) 三氟甲烷磺酸7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[1678] 将86-ii(1.2g, 2.8mmol, 1.0当量)、TEA(1.16g, 8.4mmol, 3.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,冷却至0℃。滴加在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的PhN(SO₂CF₃)₂(1.2g, 3.34mmol, 1.2当量),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(40% EtOAc/己烷),得到预期产物86-iii(0.6g, 40%产率)。

[1679] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ7.11(d, J=13.3Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.50(s, 4H), 3.27(s, 1H), 3.05(d, J=6.0Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 2.38(d, J=7.0Hz, 1H), 2.00(d, J=6.3Hz, 1H), 1.69(s, 1H), 1.19-1.11(m, 2H), 0.45(m, 2H)

[1680] LCMS(m/z): 565.1[M+H]

[1681] (iv) ((1-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1682] 在密闭试管中将86-iii(0.54g, 0.96mmol, 1.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中,反应混合物脱气10分钟。加入Pd(PPh₃)₄(0.055g, 0.048mmol, 0.05当量)、Zn(CN)₂(0.12g, 1.1mmol, 1.1当量),反应混合物于70℃搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(35-40%EtOAc/己烷),得到预期产物86-iv(0.27g, 63%产率)。LCMS(m/z): 441.7[M+H]。

[1683] (v) ((1-(4-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1684] 将86-iv (0.2g, 0.5mmol, 1.0当量) 溶于甲醇 (4mL) 中, 加入乙酸 (0.4mL)、10%Pd/C (50%湿度) (0.04g), 向溶液中通入H₂(气体) 5分钟。反应混合物在H₂(气体) 气氛下于室温搅拌5小时。反应混合物经硅藻土床过滤, 滤液浓缩, 得到预期产物86-v (0.1g, 49.8%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 446.0 [M+H]。

[1685] (vi) 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1686] 将86-v (0.1g, 0.23mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0℃。加入HCl (在1,4-二噁烷中) (2mL), 反应混合物于室温搅拌3小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期产物86-vi (0.015g, 21%产率)。

[1687] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J=13.7Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.68 (dd, J=14.6, 6.7Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.68 (dq, J=14.5, 7.3Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (ddd, J=14.3, 9.5, 5.8Hz, 1H), 1.85 (dq, J=12.4, 7.8Hz, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H), 0.50 (dd, J=8.6, 4.2Hz, 2H)

[1688] LCMS (02_4min), [MH]⁺ = 345.0, RT = 1.43分钟。

[1689] LCMS方法C_4MIN

[1690] 柱: HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长232/372nm

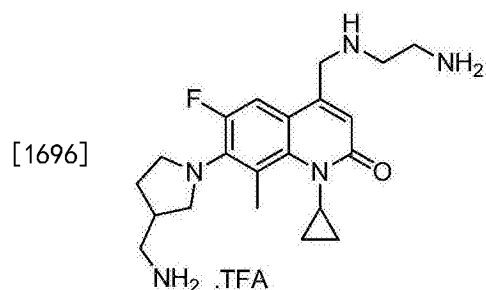
[1691] 柱温: 环境温度

[1692] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1693] 流速: 0.55mL/min

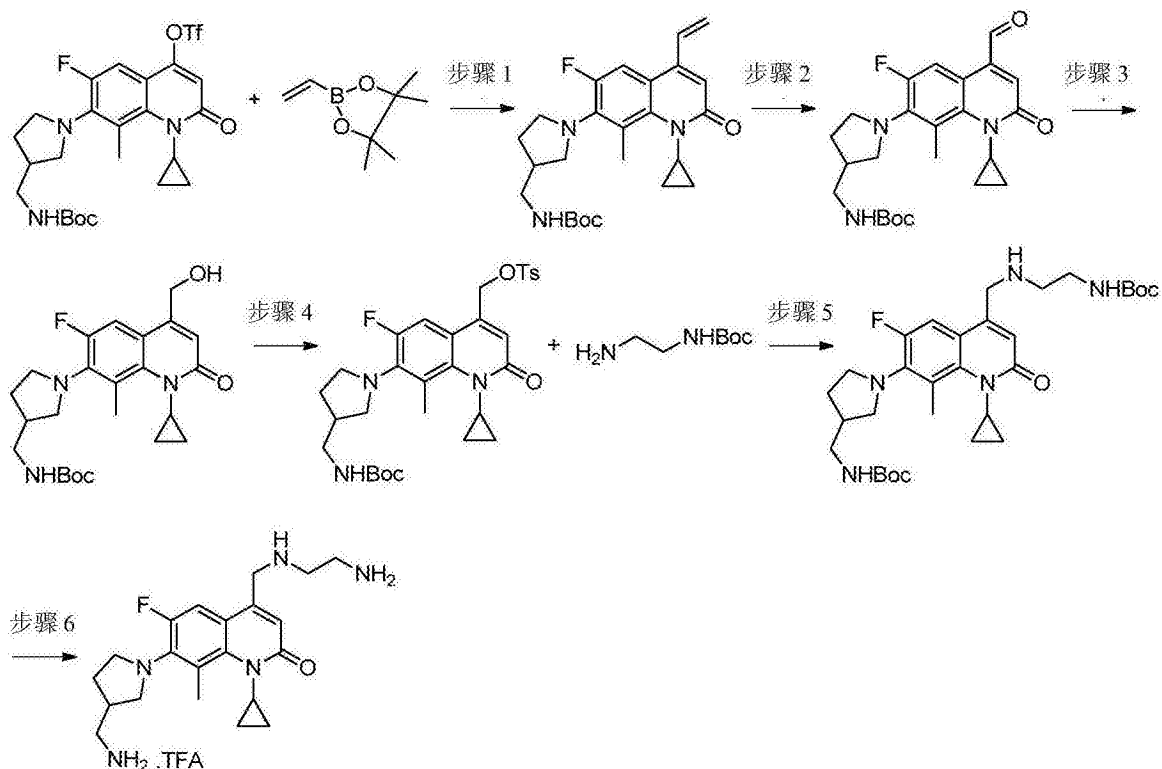
[1694] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1695] 实施例87: 4-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1697] 按照以下流程制得标题化合物:

[1698]



[1699] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-4-乙烯基-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1700] 在密闭试管将86-iii (1g, 1.78mmol, 1.0当量)、 Na_2CO_3 (0.57g, 5.33mmol, 3.0当量) 混悬于1,4-二噁烷:水 (22mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (0.33g, 2.12mmol, 1.2当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.025g, 0.04mmol, 0.02当量), 反应混合物于80℃搅拌3小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化 (反相) (70% MeOH/水), 得到预期产物87-i (0.47g, 60%产率)。

[1701] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.40 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=17.1, 11.1\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.92 (dd, $J=17.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.42 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 4H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.66 (dd, $J=11.9, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.10 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.37 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H)

[1702] LCMS (m/z): 442.8 [M+H]

[1703] (ii) ((1-(1-环丙基-6-氟-4-甲酰基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1704] 将87-i (0.47g, 1.07mmol, 1.0当量) 溶于1,4-二噁烷:水 (3:1, 20mL) 中。加入2,6-二甲基吡啶 (0.23g, 2.13mmol, 2.0当量)、 NaIO_4 (0.91g, 4.3mmol, 4.0当量), 反应混合物于室温搅拌5分钟。加入 OsO_4 (0.0054g, 0.021mmol, 0.02当量), 反应混合物于室温搅拌4小时。反应混合物用冷水淬灭, 通过50% HCl水溶液酸化至pH 4至5, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物87-ii (0.42g, 89.4%产率)。

[1705] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.12 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01

(s, 1H), 3.44 (d, J=6.0Hz, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (d, J=5.1Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 2H), 0.40 (d, J=4.4Hz, 2H)

[1706] LCMS (m/z): 442.7 [M+H]

[1707] (iii) ((1-(1-环丙基-6-氟-4-(羟基甲基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1708] 将87-ii (0.5g, 1.13mmol, 1.0当量)溶于甲醇(10mL)中,冷却至0℃。分批加入硼氢化钠(0.034g, 0.09mmol, 0.8当量),反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物87-iii (0.46g, 92%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1709] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.22 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.42 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.69 (d, J=23.1Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.03 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.11 (s, 2H), 0.34 (d, J=3.6Hz, 2H)

[1710] LCMS (m/z): 445.7 [M+H]

[1711] (iv) 苯磺酸(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基4-甲基酯

[1712] 将87-iii (0.25g, 0.56mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷(10mL)中,冷却至0℃。加入TEA (0.4mL, 2.8mmol, 5.0当量)、DMAP (0.014g, 0.11mmol, 0.2当量)、4-甲基苯磺酰氯(0.16g, 0.84mmol, 1.5当量),反应混合物于室温搅拌4小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物87-iv (0.24g, 71%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1713] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (dd, J=15.0, 8.0Hz, 2H), 7.09 (dd, J=18.2, 11.0Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.39 (d, J=7.1Hz, 6H), 2.33 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (m, 2H), 0.28 (m, 2H)

[1714] LCMS (m/z): 600.9 [M+H]

[1715] (v) ((1-(4-(((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1716] 在密闭试管中将87-iv (0.1g, 0.16mmol, 1.0当量)、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.27g, 1.66mmol, 10.0当量)溶于乙腈(5mL)中,反应混合物于80℃搅拌5小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物87-v (0.09g, 91.8%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 588.6 [M+H]。

[1717] (vi) 4-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1718] 将87-iv (0.09g, 0.15mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷(2mL)中,冷却至0℃。加入TFA (2mL),反应混合物于室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩,与二氯甲烷共蒸馏,得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化,得到预期产物87-vi (0.022g, 19.8%产率)。

[1719] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J=13.7Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.39 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.13 (d, J=3.6Hz, 2H), 2.66 (dd, J

=14.6, 7.2Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (dd, J=11.7, 5.1Hz, 1H), 1.85 (dd, J=12.2, 7.7Hz, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.50 (s, 2H)

[1720] LCMS (02_4min), [MH]⁺=388.0, RT=1.389mins

[1721] LCMS方法C_4MIN

[1722] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长202/232nm

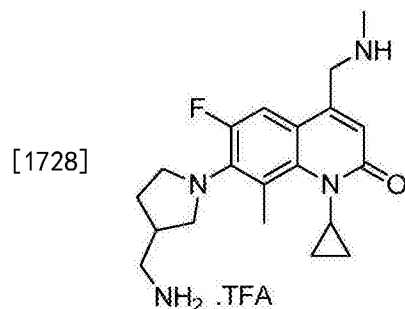
[1723] 柱温: 环境温度

[1724] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

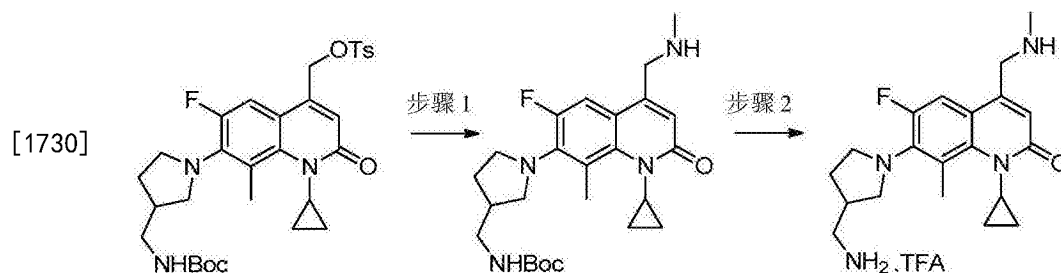
[1725] 流速: 0.55mL/min

[1726] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1727] 实施例88: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-((甲基氨基)甲基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1729] 按照以下流程制得标题化合物:



[1731] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1732] 将87-iv (0.21g, 0.35mmol, 1.0当量)、甲胺 (1M在THF中的溶液) (10.5mL, 10.5mmol, 30.0当量) 溶于THF (6mL) 中, 反应混合物于80℃搅拌2小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物88-i (0.14g, 87%产率)。

[1733] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.34 (d, J=13.9Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.14 (dd, J=12.7, 6.2Hz, 1H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.92 (t, J=6.9Hz, 2H), 0.49 (d, J=3.6Hz, 2H)

[1734] LCMS (m/z): 459.9 [M+H]

[1735] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-4-((甲基氨基)甲基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1736] 将88-i (0.14g, 0.31mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 冷却至0℃。加入TFA

(0.5mL), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期产物88-ii (0.021g, 21%产率)。

[1737] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.56 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.13 (dd, $J=7.1, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.86 (dd, $J=12.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.27 (s, 2H), 0.51 (s, 2H)

[1738] LCMS (06_4min), $[\text{MH}]^+ = 359.7$, RT = 1.394分钟

[1739] LCMS方法C_4MIN

[1740] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长374nm

[1741] 柱温: 环境温度

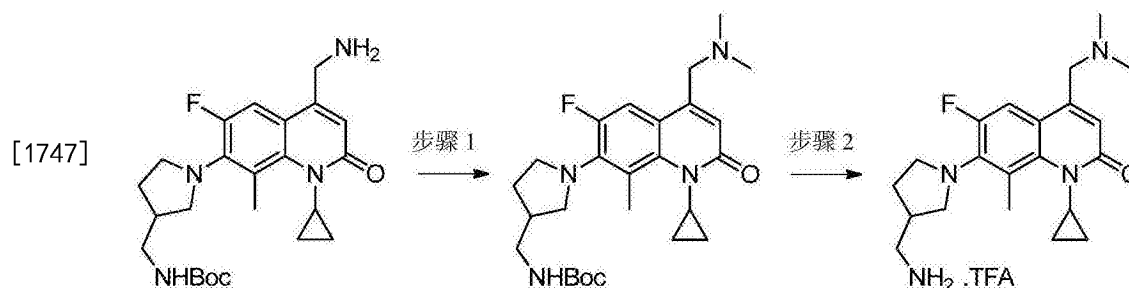
[1742] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1743] 流速: 0.55mL/min

[1744] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1745] 实施例89: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1746] 按照以下流程制得标题化合物:



[1748] (i) ((1-(1-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1749] 将86-v (0.1g, 0.23mmol, 1.0当量) 和低聚甲醛 (0.01g, 0.3mmol, 1.5当量) 溶于甲醇 (4mL) 中。加入乙酸 (0.14g, 2.3mmol, 10.0当量)、 NaCNBH_3 (0.044g, 0.7mmol, 3.1当量), 反应混合物于室温搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭, 用固体碳酸氢钠碱化至pH 8至9, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物89-i (0.09g, 85%产率)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 473.8[M+H]。

[1750] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1751] 将89-i (0.09g, 0.2mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。加入TFA (2mL), 反应混合物于室温搅拌3小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期产物89-ii (0.008g, 11%产率)。

[1752] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (t, $J=35.9\text{Hz}$, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.69 (d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 0.54 (s, 2H)

[1753] LCMS (06_4min), $[\text{MH}]^+ = 373.6$, RT = 1.40mins

[1754] LCMS方法C_4MIN

[1755] 柱:HSS C18 (50*2.1mm) ,1.8um;ESI源,阳离子模式;波长202/380nm

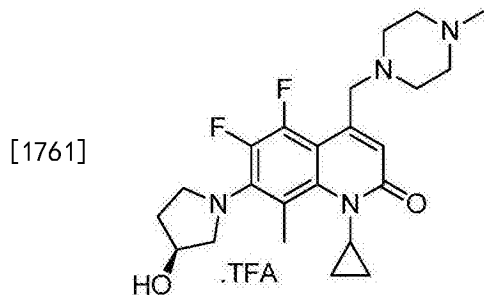
[1756] 柱温:环境温度

[1757] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1758] 流速:0.55mL/min

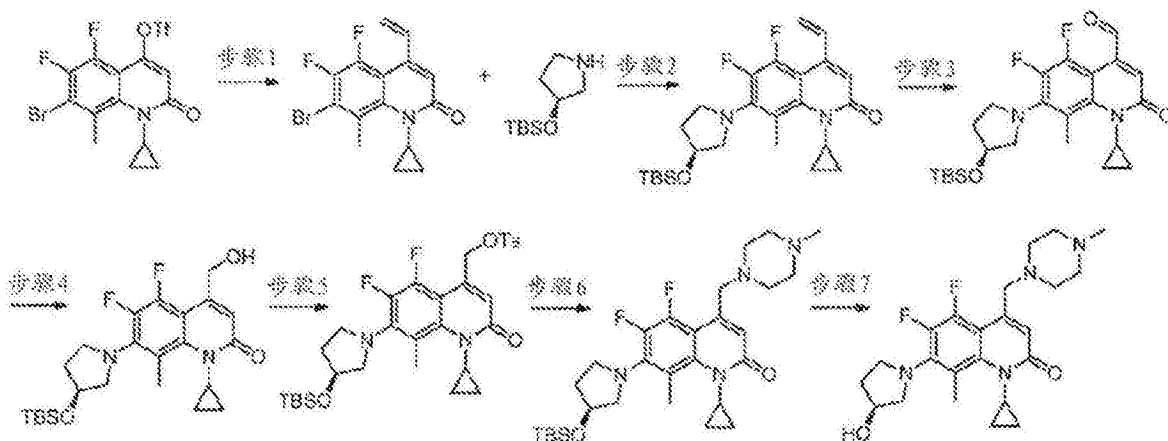
[1759] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1760] 实施例90: (S)-1-环丙基-5,6-二氟-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-8-甲基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸



[1762] 按照以下流程制得标题化合物:

[1763]



[1764] (i) 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-4-乙烯基喹啉-2(1H)-酮

[1765] 于RT将三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯(0.65g,1.41mmol,1.0当量)、TEA(0.39mL,2.81mmol,2.0当量)加入IPA:THF(3:1,16mL)中,反应混合物脱气10分钟。加入PdCl₂dppf.MDC(0.11g,0.14mmol,0.1当量),反应混合物脱气10分钟。加入乙烯基硼酸频哪醇酯(0.26g,1.7mmol,1.2当量),反应混合物于80℃搅拌5小时。反应混合物用冷水稀释,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法(0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到预期产物90-i(0.2g,43%产率)。

[1766] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21-7.08(m,1H),6.63(s,1H),5.67(d,J=17.0Hz,1H),5.47(d,J=11.1Hz,1H),3.55-3.50(m,1H),2.79-2.68(m,3H),1.23(d,J=6.9Hz,2H),0.54(d,J=3.0Hz,2H)

[1767] LCMS(m/z):342.3[M+H]

[1768] (ii) (S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-4-乙烯基喹啉-2(1H)-酮

[1769] 将90-i (0.02g, 0.53mmol, 1.0当量)、(S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷(0.017g, 0.088mmol, 1.5当量)、Cs₂CO₃(0.028g, 0.088mmol, 1.5当量)加入1,4-二噁烷(1mL)中,反应混合物脱气10分钟。加入Pd₂dba₃(0.0026g, 0.015mmol, 0.05当量)、Xantphos(0.0033g, 0.0058mmol, 0.1当量),反应混合物脱气10分钟。反应混合物于110℃搅拌过夜。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化(10-100%EtOAc/己烷),得到预期产物90-ii(0.016g, 60%产率)

[1770] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.20(dd, J=18.9, 8.9Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 5.75-5.68(m, 1H), 5.46(d, J=10.9Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 3.90-3.80(m, 2H), 3.54-3.45(m, 2H), 3.28(s, 1H), 2.47(d, J=15.2Hz, 3H), 2.17(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 1.98(s, 1H), 1.23(dd, J=10.9, 4.2Hz, 2H), 0.94(d, J=2.9Hz, 9H), 0.55-0.49(m, 2H), 0.14(d, J=11.7Hz, 6H)

[1771] LCMS(m/z): 461.4[M+H]。

[1772] (iii) (S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲醛

[1773] 将90-ii(0.34g, 0.74mmol, 1.0当量)加入1,4-二噁烷:水(3:1, 4mL)中,于0℃加入OsO₄(1g in 50mL t-BuOH)(0.94mL),反应混合物于RT搅拌5分钟。分批加入高碘酸钠(0.63g, 3.0mmol, 4.0当量),反应混合物于95℃搅拌2小时。反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取。有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物90-iii(0.36g, 粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 463.4[M+H]。

[1774] (iv) (S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-4-(羟基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1775] 将90-iii(0.36g, 0.78mmol, 1.0当量)加入甲醇(6mL)中,冷却至0℃。加入硼氢化钠(0.029g, 0.78mmol, 1.0当量),反应混合物于RT搅拌45分钟。反应混合物用NH₄Cl淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物90-iv(0.38g, 粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 465.4[M+H]。

[1776] (v) 4-甲基苯磺酸(S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基酯

[1777] 将90-iv(0.38g, 0.82mmol, 1.0当量)加入二氯甲烷(15mL)、DMAP(0.019g, 0.16mmol, 0.2当量)、TEA(0.56mL, 4.1mmol, 5.0当量)中,冷却至0℃。加入TsCl(0.23g, 1.23mmol, 1.5当量),反应混合物于RT搅拌1小时。反应混合物用水淬灭,用二氯甲烷萃取。有机层用稀HCl洗涤,继之以用NaHCO₃、盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经60-120目硅胶柱色谱法纯化(10-100%EtOAc/己烷,然后10%MeOH/二氯甲烷),得到预期产物90-v(0.31g, 30-35%by LCMS)。LCMS(m/z): 619.4[M+H]。

[1778] (vi) (S)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮

[1779] 将90-v(0.31g, 0.5mmol, 1.0当量)溶于干燥THF(8mL)中,加入N-甲基哌嗪(0.17g, 1.5mmol, 3.0当量),反应混合物于80℃搅拌1小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物90-vi(0.28g, 30-35%by LCMS)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 547.5[M+H]。

[1780] (vii) (S)-1-环丙基-5,6-二氟-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-8-甲基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1781] 将90-vi (0.093g, 0.17mmol, 1.0当量)溶于甲醇(3mL)中,于0℃加入HCl(在1,4-二噁烷中)(0.1mL),反应混合物于RT搅拌1小时。反应混合物浓缩,与二氯甲烷、乙醚和正戊烷共蒸馏,得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化,得到预期产物90-vii,为TFA盐(TFA在制备型HPLC纯化中用作添加剂)(0.017g, 23%产率)。

[1782] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ 6.61 (s, 1H), 4.55 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.82 (m, 4H), 3.50 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (dd, $J=12.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.27-1.18 (m, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H)

[1783] LCMS (06_4min), $[\text{MH}]^+ = 433.4$, RT = 1.557分钟。

[1784] LCMS方法C_4MIN

[1785] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长361nm

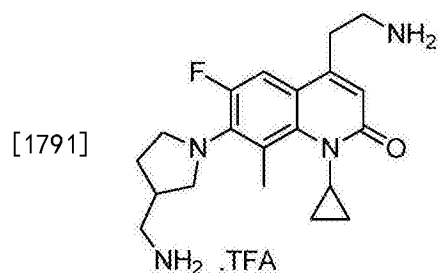
[1786] 柱温:环境温度

[1787] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1788] 流速:0.55mL/min

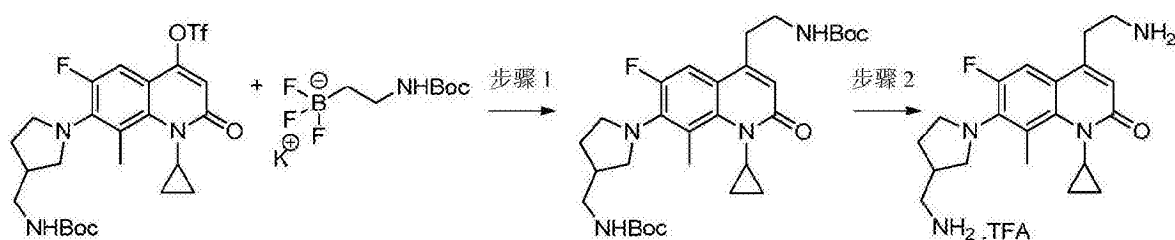
[1789] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1790] 实施例91:4-(2-氨基乙基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1792] 按照以下流程制得标题化合物:

[1793]



[1794] (i) ((1-(4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1795] 将86-iii (0.25g, 0.44mmol, 1.0当量)溶于1,4-二噁烷:水(4:0.4mL)中。加入(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(0.22g, 0.88mmol, 2.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.14g, 0.44mmol, 1.0当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.032g, 0.044mmol, 0.1当量),反应混合物脱气20分钟。反应混合物于100℃搅拌2小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化(5%MeOH/二氯甲烷),得到预期产物91-i (0.09g, 36%产率)。

[1796] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.52 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 5H), 3.35 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.20 (dd, $J=7.1, 2.7\text{Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.14 (dd, $J=12.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (s, 2H), 0.51 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 2H)

[1797] LCMS (m/z) : 560.5 [M+H]

[1798] (ii) 4-(2-氨基乙基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1799] 将91-ii (0.09g, 0.16mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 冷却至 0°C 。加入TFA (1mL), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到预期产物91-iii (0.018g, 31%产率)。

[1800] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.37 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J=13.1, 7.4\text{Hz}$, 4H), 2.67 (dt, $J=19.1, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (dt, $J=11.9, 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.85 (dq, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.24 (dd, $J=9.8, 6.6\text{Hz}$, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H)

[1801] LCMS (02_4min), $[\text{MH}]^+ = 359.1$, RT=1.465分钟。

[1802] LCMS方法C_4MIN

[1803] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长202/232nm;

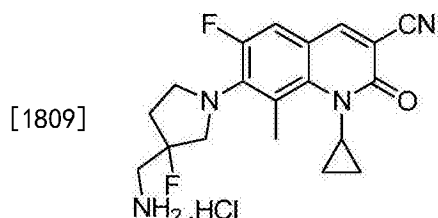
[1804] 柱温: 环境温度;

[1805] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液;

[1806] 流速: 0.55mL/min;

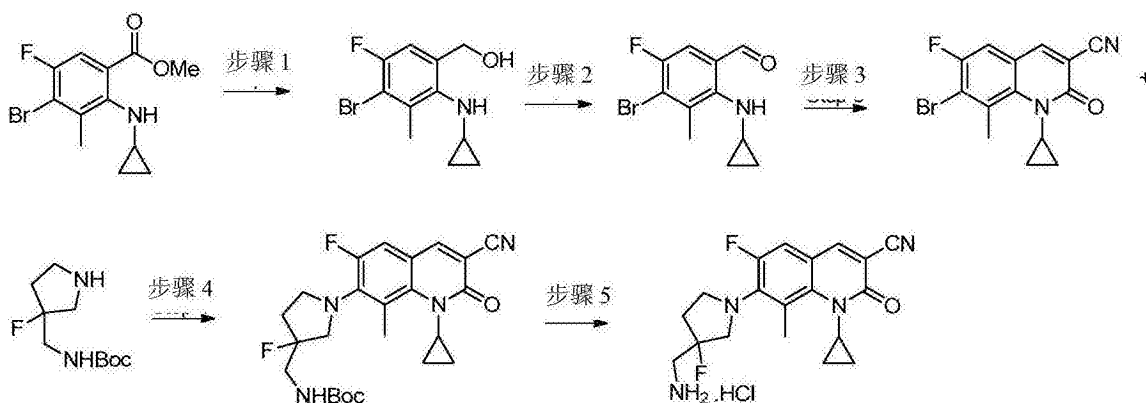
[1807] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟。

[1808] 实施例92: 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈HCl盐



[1810] 按照以下流程制得标题化合物:

[1811]



[1812] (i) (4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯基) 甲醇

[1813] 将4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(2.0g, 6.6mmol, 1.0当量)溶于干燥THF(20mL)中, 冷却至0℃。于0℃10分钟内滴加LiAlH₄(1.0M, 在THF中)(13.2mL, 13.2mmol, 2.0当量)。反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用THF(20mL)稀释, 用NH₄Cl于0℃处理。反应混合物过硅藻土床滤, 滤液浓缩, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物92-i(1.3g, 71.8%产率)。

[1814] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ7.11(d, J=9.6Hz, 1H), 5.35(t, J=5.5Hz, 1H), 4.45(d, J=5.3Hz, 2H), 2.48(dd, J=7.3, 3.9Hz, 1H), 2.36(d, J=11.7Hz, 3H), 0.52(dd, J=6.5, 1.7Hz, 2H), 0.39-0.36(m, 2H)。

[1815] LCMS(m/z): 276.1[M+H]

[1816] (ii) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛

[1817] 于0℃将92-i(0.9g, 3.3mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷(20mL)中。10分钟内分批加入Dess-Martin过碘烷(2.8g, 6.6mmol, 2.0当量), 反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用NaHCO₃淬灭, 搅拌15分钟。有机层用代硫酸钠、盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经60-120目硅胶柱色谱法纯化(1%EtOAc/己烷), 得到预期产物92-ii(0.3g, 22%产率)。

[1818] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ10.02(d, J=1.0Hz, 1H), 7.49(d, J=8.7Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 2.89(dt, J=6.7, 3.0Hz, 1H), 2.49(s, 3H), 0.73(dt, J=6.7, 3.3Hz, 2H), 0.50-0.42(m, 2H)

[1819] LCMS(m/z): 274.2[M+H]

[1820] (iii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈

[1821] 在密闭试管中于RT将92-ii(0.3g, 1.1mmol, 1.0当量)、2-氰基乙酸乙基酯(0.25g, 2.2mmol, 2.0当量)加入EtOH(2mL)中。加入哌啶(0.37g, 4.4mmol, 4.0当量), 反应混合物于100℃搅拌6小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经60-120目硅胶柱色谱法纯化(12%EtOAc/己烷), 得到预期产物92-iii(0.08g, 22%产率)。

[1822] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.63(s, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 3.62-3.55(m, 1H), 2.74(d, J=7.3Hz, 3H), 1.17(q, J=7.0Hz, 2H), 0.56-0.47(m, 2H)

[1823] LCMS(m/z): 323.2[M+H]

[1824] (iv) ((1-(3-氟基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1825] 将92-iii(0.08g, 0.24mmol, 1.0当量)、Cs₂CO₃(0.12g, 0.37mmol, 1.5当量)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.08g, 0.37mmol, 1.5当量)、Pd₂(dba)₃(0.011g, 0.0013mmol, 0.05当量)、xantphos(0.014g, 0.025mmol, 0.1当量)加入1,4-二噁烷(2mL)中, 反应混合物脱气5分钟。反应混合物于110℃搅拌18小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化(50%EtOAc/己烷), 得到预期产物92-iv(0.03g, 26%产率)。

[1826] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.91(s, 1H), 7.04(d, J=12.1Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 4.01-3.82(m, 2H), 3.57(ddd, J=14.5, 13.5, 4.6Hz, 5H), 2.48(s, 3H), 2.31-2.11(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.34(s, 1H), 1.22-1.14(m, 1H), 0.67-0.55(m, 2H)

[1827] LCMS (m/z) : 459.5 [M+H]

[1828] (v) 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈HCl盐

[1829] 将92-iv (0.03g, 0.066mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2.5mL) 中, 于0℃加入HCl (4M, 在1,4-二噁烷中) (1mL), 反应混合物于RT搅拌2小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物用乙醚和二氯甲烷研制, 得到预期产物92-v (0.02g, 86%产率)。

[1830] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.72 (dd, J=21.3, 11.8Hz, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 2.59 (d, J=16.0Hz, 3H), 2.46-2.24 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.68-0.53 (m, 2H)

[1831] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 359.4, RT = 1.579分钟

[1832] LCMS方法C_4MIN

[1833] 柱: HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长239nm

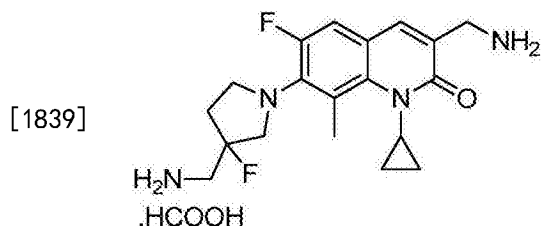
[1834] 柱温: 环境温度

[1835] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

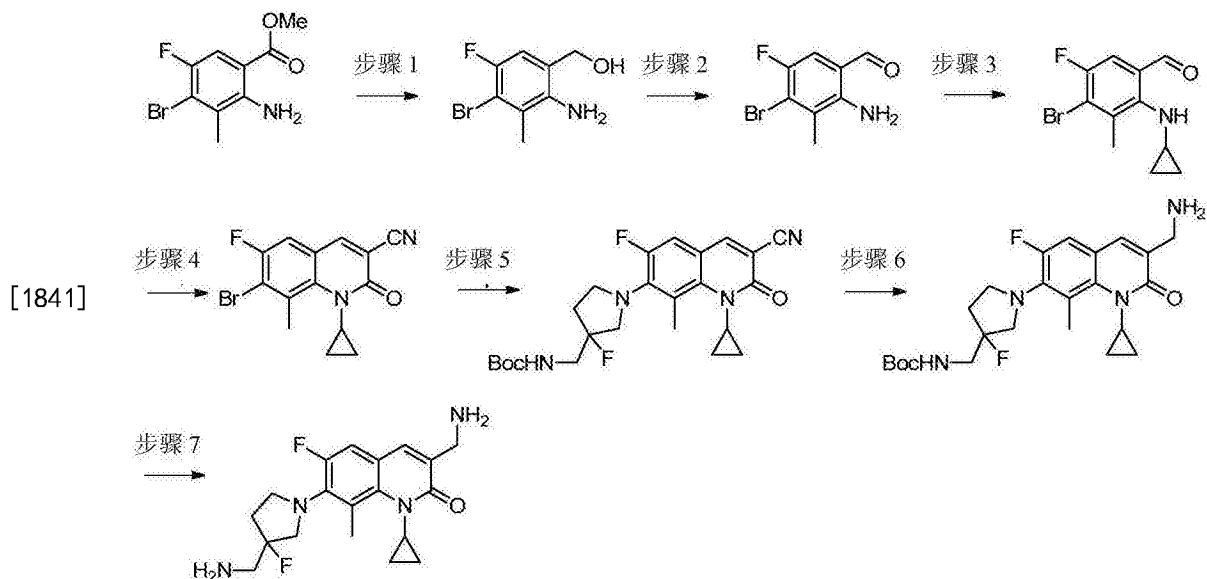
[1836] 流速: 0.55mL/min

[1837] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1838] 实施例93: 3-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮甲酸盐



[1840] 按照以下流程制得标题化合物:



[1842] (i) (2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯基) 甲醇

[1843] 将2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯 (2.7g, 10.3mmol, 1.0当量) 溶于THF

(30mL)中,冷却至 -10°C 。滴加LAH(1M在THF中的溶液)(15.4mL,15.4mmol,1.5当量),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物于 -10°C 用EtOAc(2mL)淬灭,倒入潮湿硫酸钠中,用EtOAc稀释。有机层在真空下浓缩,得到预期产物93-i(2.5g,粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1844] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.91(d,J=9.1Hz,1H),4.55(s,2H),2.33(s,3H)。

[1845] (ii) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛

[1846] 将93-i(2.5g,10.8mmol,1.0当量)溶于DCM(30mL)中,冷却至 -10°C 。分批加入 MnO_2 (4.7g,54.3mmol,5当量),混合物于室温搅拌1小时。反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液在真空下浓缩,得到预期产物93-ii(2.2g,88.7%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1847] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.82(d,J=10.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.17(d,J=8.1Hz,1H),6.26(s,2H),2.35(s,3H)。

[1848] (iii) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛

[1849] 将93-ii(2.2g,9.6mmol,1.0当量)溶于EDC(30mL)中。加入环丙基硼酸(1.42g,19.2mmol,2当量)、乙酸铜(II)(1.73g,9.6mmol,1当量)、联吡啶(1.5g,9.6mmol,1当量)和碳酸钠(2.0g,19.2mmol,2.0当量),混合物在氧气净化下加热至 70°C 达4小时。然后将反应混合物于室温搅拌过夜。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量DCM洗涤。滤液用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-2% EtOAc/己烷),得到预期产物93-iii(1.1g,42.3%产率)。

[1850] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.76(s,1H),7.28(s,1H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),2.84(td,J=6.9,3.5Hz,1H),0.76(dt,J=6.4,3.2Hz,2H),0.60-0.56(m,2H)

[1851] (iv) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈

[1852] 将93-iii(0.8g,2.95mmol,1.0当量)溶于EtOH(7mL)中。加入氰基乙酸乙基酯(0.667g,5.9mmol,2.0当量)和哌啶(1.0g,11.8mmol,4.0当量),反应混合物加热至 100°C 达6小时。反应混合物冷却至 0°C ,固体经真空过滤,得到预期产物93-iv(0.44g,46.5%产率)。

[1853] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.66(d,J=7.9Hz,1H),3.62-3.55(m,1H),2.74(d,J=7.4Hz,3H),1.20-1.12(m,2H),0.54-0.47(m,2H)

[1854] LCMS(m/z):321.2[M+H]

[1855] (v) ((1-(3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯)

[1856] 将93-iv(0.22g,0.68mmol,1.0当量)溶于1,4-二噁烷中。向反应混合物中加入((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.224g,0.1mmol,1.5当量)和碳酸铯(0.444g,1.3mmol,2.0当量),用氮气脱气5分钟。加入 Pd_2dba_3 (0.031g,0.034mmol,0.05当量)和xantphos(0.039g,0.068mmol,0.1当量),再次脱气5分钟。反应混合物在密闭试管中加热至 100°C 达6小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化(40%EtOAc/己烷),得到预期产物93-v(0.065g,20.7%产率)。

[1857] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.29(s,1H),7.44(d,J=22.2Hz,1H),7.29(d,J=12.9Hz,1H),3.97(dd,J=30.8,11.1Hz,2H),3.52(dd,J=22.8,17.2Hz,5H),2.52(s,3H),2.24(d,J=7.9Hz,1H),2.18(s,1H),1.48(s,9H),1.27-1.18(m,2H),0.66-0.53(m,2H)

[1858] (vi) ((1-(3-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1859] 将93-v (0.07g, 0.15mmol, 1.0当量) 溶于甲醇氨 (2M) (4mL) 中。加入Pd/C (10%) (0.105g, 0.045mmol, 0.3当量), 反应物在H₂气氛 (气囊压力) 下于室温搅拌45分钟。反应混合物经硅藻土垫过滤, 用过量EtOAc洗涤。滤液在真空下浓缩, 得到预期产物93-vi (0.065g, 92%粗)。粗品未经任何进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (m/z): 463.8 [M+H]

[1860] (vii) 3-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮甲酸盐

[1861] 将93-vi (0.065g, 0.14mmol, 1.0当量) 溶于DCM (2mL) 中, 冷却至0℃。加入HCl-二噁烷 (6M) (1mL), 于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 用正戊烷研制, 得到粗残余物。粗品用制备型HPLC纯化, 得到预期产物93-vii (0.01g, 19.65%产率)。

[1862] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (dd, J=28.7, 10.4Hz, 2H), 3.69-3.48 (m, 3H), 3.39 (d, J=20.2Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.28 (dd, J=13.8, 5.9Hz, 2H), 0.58 (s, 2H)

[1863] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 363.5, RT = 2.367分钟

[1864] LCMS方法C_4MIN

[1865] 柱: HSS C18 (50*2.1mm), 1.8μm; ESI源, 阳离子模式; 波长230/362nm

[1866] 柱温: 环境温度

[1867] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

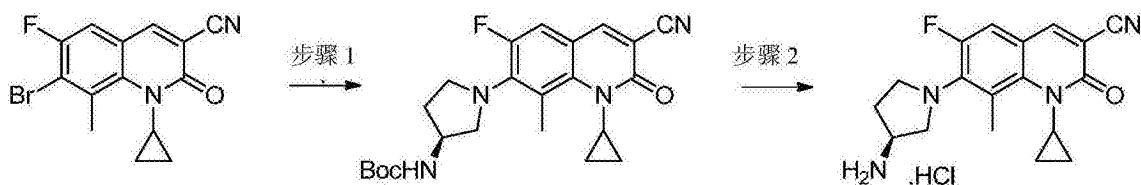
[1868] 流速: 0.55mL/min

[1869] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1870] 实施例94: (S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈HCl盐

[1871] 按照以下流程制得标题化合物:

[1872]



[1873] (i) (S)-(1-(3-氨基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1874] 将93-iv (0.2g, 0.62mmol, 1.0当量) 溶于1,4-二噁烷中。加入(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯 (0.173g, 0.93mmol, 1.5当量)、碳酸铯 (0.4g, 1.2mmol, 2.0当量), 用氮气脱气5分钟。加入Pd₂dba₃ (0.028g, 0.031mmol, 0.05当量)、xantphos (0.036g, 0.062mmol, 0.1当量), 反应混合物在密闭试管中加热至100℃达6小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (50% EtOAc/己烷), 得到预期产物94-i (0.045g, 16.98%产率)。

[1875] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.27 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H),

2.51 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (d, J=7.2Hz, 2H), 0.60 (s, 2H)

[1876] LCMS (m/z) : 327.5 [M+H]

[1877] (ii) (S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲腈HCl盐

[1878] 将94-i (0.045g, 0.105mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0℃。加入HCl-二噁烷 (4M) (1mL), 反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 用正戊烷和乙醚研制, 得到预期产物94-ii (0.02g, 58.8%产率)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 7.35 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.74 (dd, J=15.1, 8.5Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 2.61 (d, J=16.1Hz, 3H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.13 (d, J=5.4Hz, 1H), 1.28 (dd, J=13.6, 7.5Hz, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)

[1879] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 327.3, RT = 1.535分钟。

[1880] LCMS方法C_4MIN

[1881] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长230/362nm

[1882] 柱温: 环境温度

[1883] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

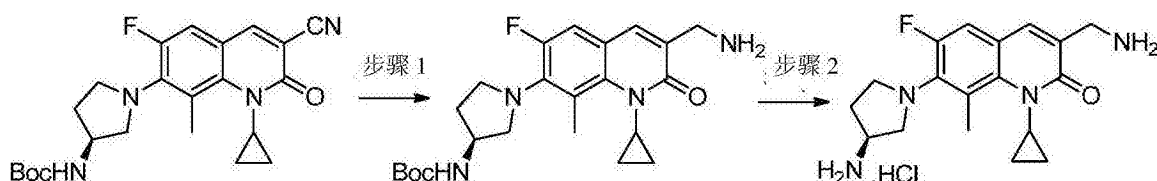
[1884] 流速: 0.55mL/min

[1885] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1886] 实施例95: (S)-3-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮HCl盐

[1887] 按照以下流程制得标题化合物:

[1888]



[1889] (i) (S)-1-(3-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨甲酸叔丁基酯

[1890] 将94-i (0.045g, 0.105mmol, 1.0当量) 溶于甲醇氨 (2M) (2mL) 中。加入Pd/C (10%, 50%用H₂O润湿的) (0.066g, 0.031mmol, 0.3当量), 反应混合物在氢气氛 (气囊压力) 下于室温搅拌1小时。反应混合物经硅藻土垫过滤, 用过量EtOAc洗涤, 滤液浓缩, 得到预期产物95-i (0.030g, 66%粗品)。粗品未经任何进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (m/z) : 431.7 [M+H]。

[1891] (ii) (S)-3-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮HCl盐

[1892] 将95-i (0.03g, 0.069mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0℃。加入HCl-二噁烷 (4M) (1mL), 反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 用正戊烷研制, 得到预期产物95-ii (0.01g, 43.5%产率)。

[1893] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.30 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.88-

3.82 (m, 1H), 3.63 (dd, J=16.3, 6.0Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.58 (s, 2H)

[1894] LCMS (06_4min), [MH]⁺=331.5, RT=1.332分钟

[1895] LCMS方法C_4MIN

[1896] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长360nm

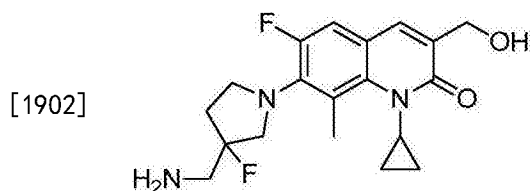
[1897] 柱温:环境温度

[1898] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1899] 流速:0.55mL/min

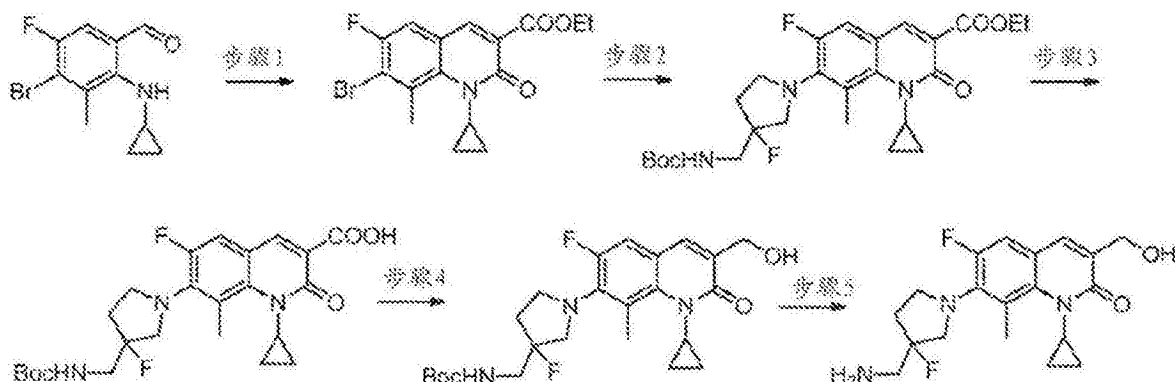
[1900] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1901] 实施例96:7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-(羟基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



[1903] 按照以下流程制得标题化合物:

[1904]



[1905] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[1906] 将4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲基苯甲醛 (1.3g, 4.7mmol, 1.0当量) 溶于乙醇 (10mL) 中。加入哌啶 (1.63g, 19.2mmol, 4.0当量)、丙二酸二乙基酯 (1.53g, 9.5mmol, 2.0当量), 反应混合物于90℃搅拌5小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (40%EtOAc/己烷), 得到预期产物96-i (0.54g, 32%产率)。

[1907] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.54 (td, J=6.8, 3.4Hz, 1H), 2.78 (d, J=16.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.27 (q, J=6.9Hz, 2H), 0.59 (q, J=7.1Hz, 2H)

[1908] LCMS (m/z): 368.2 [M+H]

[1909] (ii) 7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸乙基酯

[1910] 将96-i (0.35g, 0.95mmol, 1.0当量)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

(0.312g, 1.43mmol, 1.5当量)、碳酸铯(0.526g, 1.6mmol, 1.7当量)混悬于1,4-二噁烷(7mL)中,反应混合物脱气5分钟。加入Pd₂dba₃(0.043g, 0.047mmol, 0.05当量)、Xantphos(0.082g, 0.142mmol, 0.15当量),反应混合物在密闭试管中于100℃搅拌6小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶色谱法纯化(30-40%EtOAc/己烷),得到预期产物96-ii(0.15g, 41%产率)。

[1911] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.17(s, 1H), 7.07(d, J=12.1Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.40(q, J=7.1Hz, 2H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.78(d, J=12.2Hz, 1H), 3.70-3.55(m, 3H), 3.51(d, J=5.1Hz, 2H), 2.49(s, 2H), 2.31-2.13(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.42(t, J=7.1Hz, 3H), 1.16(s, 2H), 0.58(t, J=8.8Hz, 2H)

[1912] LCMS(m/z): 506.6[M+H]

[1913] (iii) 7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

[1914] 将96-ii(0.195g, 0.37mmol, 1.0当量)溶于THF:MeOH:H₂O(2:1:1)(1.8mL)中。加入LiOH·H₂O(0.031g, 0.75mmol, 2.0当量),混合物于室温搅拌30分钟。反应混合物用冷水稀释,用稀HCl酸化至pH 4。沉淀物经真空过滤,干燥,得到预期产物96-iii(0.15g, 81%产率)。

[1915] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.62(s, 1H), 7.20(d, J=12.0Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 3.94(dd, J=31.4, 19.9Hz, 3H), 3.60(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.30(s, 2H), 1.49(s, 9H), 1.24(m, 2H), 0.71-0.62(m, 2H)

[1916] LCMS(m/z): 478.6[M+H]

[1917] (iv) ((1-(1-环丙基-6-氟-3-(羟基甲基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1918] 将96-iii(0.15g, 0.314mmol, 1.0当量)溶于THF(6mL)中,冷却至0℃。加入三乙胺(0.041g, 0.408mmol, 1.3当量)、氯甲酸异丁基酯(0.055g, 0.408mmol, 1.3当量),反应混合物于0℃搅拌15分钟。反应混合物于0℃缓慢加入硼氢化钠(0.015g, 0.408mmol, 1.3当量)在H₂O(3mL)中的混悬液中,搅拌5-10分钟。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化(30%EtOAc/己烷),得到预期产物96-iv(0.024g, 17%产率)。LCMS(m/z): 464.5[M+H]。

[1919] (v) 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-3-(羟基甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1920] 将96-iv(0.024g, 0.051mmol, 1.0当量)溶于DCM(2mL)中,冷却至0℃。加入HCl-二噁烷(4M)(1.0mL),于室温搅拌30分钟。反应混合物浓缩,用正戊烷研制,得到粗残余物。粗品经制备型HPLC纯化,得到预期产物96-v(0.002g, 10.6%产率)。

[1921] ¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δ7.53(s, 1H), 7.15(d, J=12.7Hz, 1H), 5.38(m, 1H), 4.46(d, J=1.3Hz, 2H), 3.77(dd, J=18.5, 9.9Hz, 2H), 3.52-3.42(m, 3H), 3.06(d, J=2.4Hz, 1H), 3.01(d, J=3.9Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 1.19-1.13(m, 2H), 0.52-0.42(m, 2H)

[1922] LCMS(06_4min), [MH]⁺=364.5, RT=1.482分钟

[1923] LCMS方法C_4MIN

[1924] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8um;ESI源,阳离子模式;波长229/354nm

[1925] 柱温:环境温度

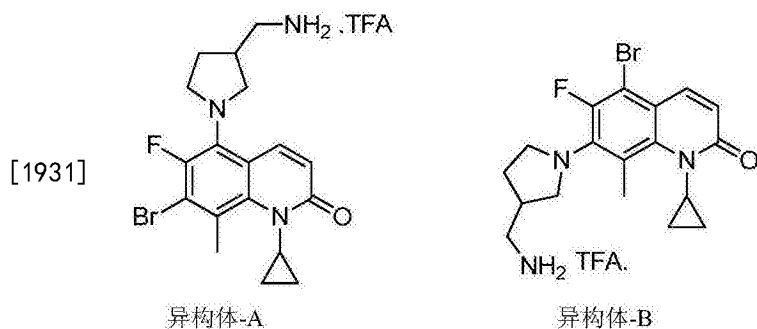
[1926] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1927] 流速:0.55mL/min

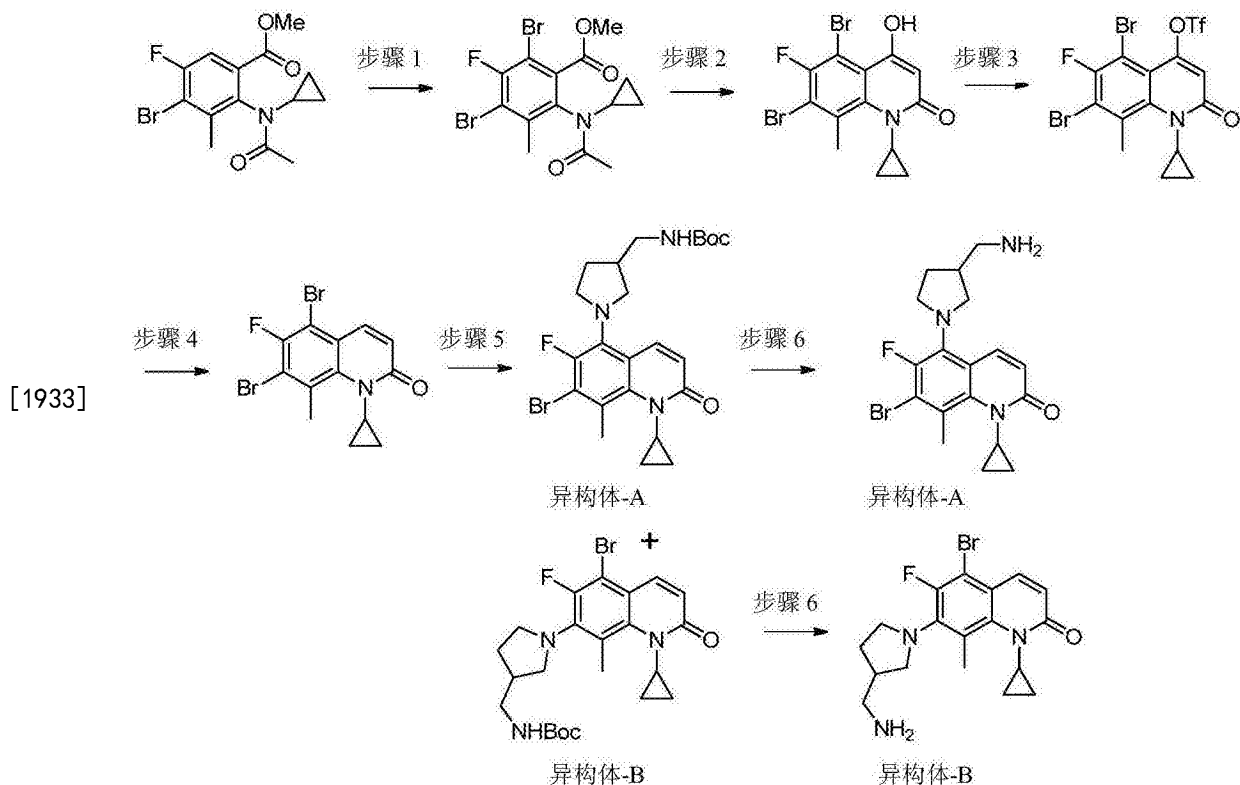
[1928] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1929] 实施例97:5-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐(异构体-A)和

[1930] 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐(异构体-B)



[1932] 按照以下流程制得标题化合物:



[1934] (i) 2,4-二溴-6-(N-环丙基乙酰氨基)-3-氟-5-甲基苯甲酸甲基酯

[1935] 将4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(0.5g, 1.45mmol, 1.0当量)溶于浓H₂SO₄(3mL)中,加入NBS(0.37g, 1.88mmol, 1.3当量),反应混合物于室温搅拌4小时。加入NBS(0.37g, 1.88mmol, 1.3当量),反应混合物于室温搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭,用固体碳酸氢钠中和,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-70%EtOAc/己烷),得到预期产物97-i

(0.39g, 64.6%产率)。

[1936] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.86 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.03-2.96 (m, 0.6H), 2.87 (ddd, $J=11.3, 7.3, 3.9\text{Hz}$, 0.4H), 2.57 (s, 2H), 2.28 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1H), 2.13 (s, 1.5H), 1.26-0.23 (m, 4H)

[1937] LCMS (m/z) : 424.6 [M+H]

[1938] (ii) 5,7-二溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1939] 将97-i (0.39g, 0.92mmol, 1.0当量) 溶于THF (5mL) 中, 冷却至 -45°C 。滴加KHMDs (0.91M in THF) (2mL, 1.84mmol, 2.0当量), 反应混合物于 -45°C 搅拌10分钟(反应混合物的颜色变暗)。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物97-ii (0.33g, 粗)。LCMS (m/z) : 392.5 [M+H]。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[1940] (iii) 三氟甲烷磺酸5,7-二溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[1941] 将97-ii (0.33g, 0.87mmol, 1.0当量) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 加入TEA (0.26g, 2.6mmol, 3.0当量), 冷却至 0°C 。滴加 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (0.37g, 1.04mmol, 1.2当量), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc/己烷), 得到预期产物97-iii (0.17g, 37.9%产率)。

[1942] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 6.85 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)

[1943] LCMS (m/z) : 524.0 [M+H]

[1944] (iv) 5,7-二溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[1945] 将97-iii (0.13g, 0.25mmol, 1.0当量)、Pd(II)OAc (0.0083g, 0.04mmol, 0.15当量) 和dppp (0.03g, 0.074mmol, 0.3当量) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中。加入 Et_3SiH (0.034g, 0.3mmol, 1.2当量), 反应混合物在微波照射下于 80°C 搅拌20分钟。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc/己烷), 得到预期产物97-iv (0.04g, 43%产率)。

[1946] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.95 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 3H), 1.14 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 0.43 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H)

[1947] LCMS (m/z) : 376.7 [M+H]

[1948] (v) ((1-(7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(异构体A)和

[1949] ((1-(5-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(异构体B)

[1950] 将97-iv (0.1g, 0.27mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.13g, 0.39mmol, 1.5当量)、(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (0.064g, 0.32mmol, 1.2当量) 加入1,4-二噁烷 (5mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.012g, 0.013mmol, 0.05当量)、xantphos (0.023g, 0.4mmol, 0.15当量), 反应混合物于 110°C 搅拌10小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (30%

EtOAc/己烷),得到异构体产物97-v-异构体A(0.06g,45.6%产率)和异构体产物97-v-异构体B(0.021g,16%产率)。

[1951] 97-v-异构体A:

[1952] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.00 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.20 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.67 (dd, $J=12.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 1.31 (d, $J=51.4\text{Hz}$, 9H), 1.15 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 0.39 (s, 2H)

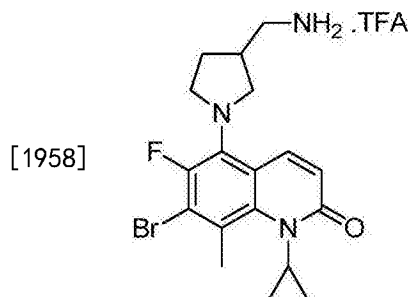
[1953] LCMS (m/z): 495.1 [M+H]

[1954] 97-v-异构体B:

[1955] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.84 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.12 (s, 2H), 0.39 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H)

[1956] LCMS (m/z): 495.3 [M+H]

[1957] (vi) 5-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐(异构体A)



[1959] 将97-v-异构体A(0.06g,0.12mmol,1.0当量)加入二氯甲烷(2mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.6mL),反应混合物于室温搅拌30分钟。反应混合物浓缩,与THF、乙醚和二氯甲烷共蒸馏,得到粗残余物。粗残余物用乙醚、正戊烷研制,倾析出溶剂,得到预期产物97-vi(0.04g,67%产率)。

[1960] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.02 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 3H), 6.53 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.75 (dd, $J=12.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.38 (s, 2H)

[1961] LCMS(03_4min), [MH]⁺=394.8, RT=1.757分钟

[1962] LCMS方法C_4MIN

[1963] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8 μm ;ESI源,阳离子模式;波长226nm

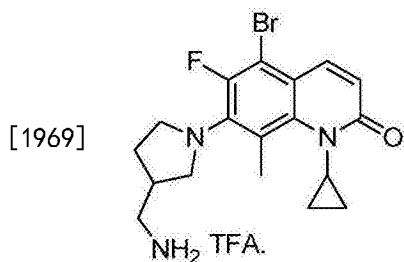
[1964] 柱温:环境温度

[1965] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1966] 流速:0.55mL/min

[1967] 梯度:历经2.5分钟5%-100%(溶剂B)和于100%保持0.6分钟

[1968] (vii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐(异构体B)



[1970] 将97-v-异构体B (0.021g, 0.042mmol, 1.0当量) 加入二氯甲烷 (1mL) 中, 冷却至0℃。加入TFA (0.2mL), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩, 与乙醚共蒸馏, 用乙醚研制, 得到粗产物。粗产物进一步经制备型HPLC纯化, 得到预期产物97-vii (0.01g, 90%产率)。

[1971] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.85 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.7 (s, 3H), 6.49 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.53-2.50 (m, 8H), 2.14 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.38 (s, 2H)

[1972] LCMS (03_4min), [MH]⁺=394.8, RT=1.719分钟

[1973] LCMS方法C_4MIN

[1974] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长235nm

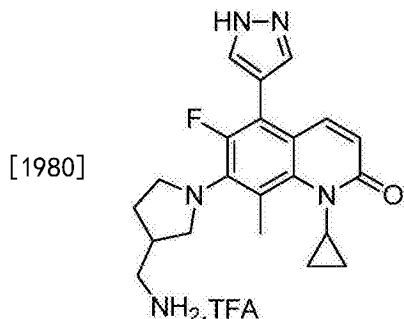
[1975] 柱温: 环境温度

[1976] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

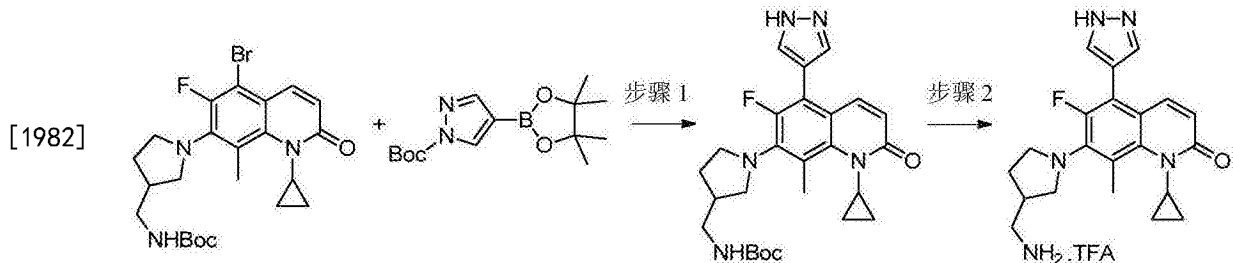
[1977] 流速: 0.55mL/min

[1978] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[1979] 实施例98: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[1981] 按照以下流程制得标题化合物:



[1983] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-5-(1H-吡唑-4-基)-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[1984] 将97-v-异构体B (0.025g, 0.051mmol, 1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯 (0.029g, 0.1mmol, 2.0当量)、K₃P₀₄

(0.032g, 0.15mmol, 3.0当量)加入DME:水(2:1, 1.5mL)中,反应混合物脱气5分钟。加入Pd₂(dba)₃(0.0045g, 0.005mmol, 0.1当量)、t-Bu₃P(0.0014g, 0.005mmol, 0.1当量),反应混合物在微波照射下于110℃搅拌1小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物98-i(0.03g,粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z):482.4[M+H]。

[1985] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[1986] 将98-i(0.03g, 0.06mmol, 1.0当量)加入二氯甲烷(2mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.3mL),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化,得到预期产物98-ii(0.004g, 16.4%产率)。

[1987] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.79(d, J=9.6Hz, 3H), 6.45(d, J=9.6Hz, 1H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.57(d, J=4.5Hz, 3H), 3.35(s, 1H), 3.06(d, J=7.0Hz, 2H), 2.65-2.58(m, 4H), 2.32-2.25(m, 1H), 1.84(dd, J=12.2, 7.6Hz, 1H), 1.26(d, J=6.0Hz, 2H), 0.55(d, J=3.7Hz, 2H)

[1988] LCMS(03_4min), [MH]⁺=382.3, RT=1.448分钟

[1989] LCMS方法C_4MIN

[1990] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8um;ESI源,阳离子模式;波长226nm

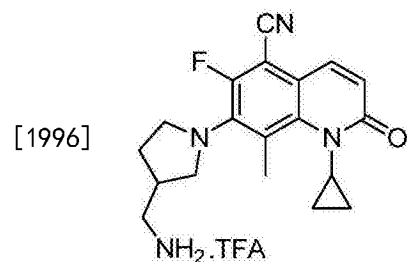
[1991] 柱温:环境温度

[1992] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[1993] 流速:0.55mL/min

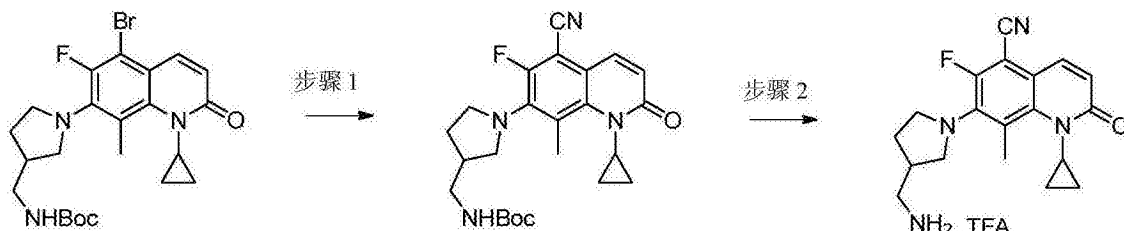
[1994] 梯度:历经2.5分钟5%-100%(溶剂B)和于100%保持0.6分钟

[1995] 实施例99:7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲腈TFA盐



[1997] 按照以下流程制得标题化合物:

[1998]



[1999] (i) ((1-(5-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2000] 将97-v-异构体B(0.05g, 0.1mmol, 1.0当量)加入DMA(2mL)中,加入Zn(CN)₂

(0.14g, 1.2mmol, 12.0当量), 反应混合物脱气10分钟。加入Pd(t-Bu₃P)₂(0.005g, 0.01mmol, 0.1当量), 反应混合物于120℃搅拌5小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物99-i(0.05g, 粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 441.4[M+H]。

[2001] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲腈TFA盐

[2002] 将99-i(0.05g, 0.11mmol, 1.0当量)加入二氯甲烷(2mL)中, 冷却至0℃。加入TFA(0.5mL), 反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物99-ii(0.011g, 32%产率)。

[2003] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.88(d, J=9.5Hz, 1H), 6.65(d, J=9.5Hz, 1H), 3.65(d, J=8.0Hz, 2H), 3.54(t, J=11.4Hz, 2H), 3.37(s, 1H), 2.87(d, J=6.5Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.49(d, J=7.5Hz, 1H), 2.24(s, 1H), 1.82(s, 1H), 1.26(s, 2H), 0.55(s, 2H)

[2004] LCMS(03_4min), [MH]⁺=341.3, RT=1.544分钟

[2005] LCMS方法C_4MIN

[2006] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长230nm

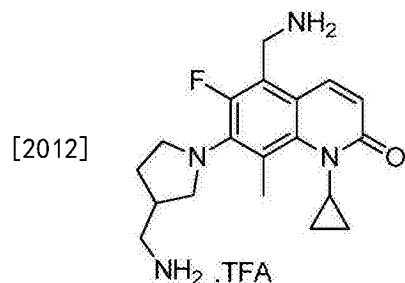
[2007] 柱温:环境温度

[2008] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2009] 流速:0.55mL/min

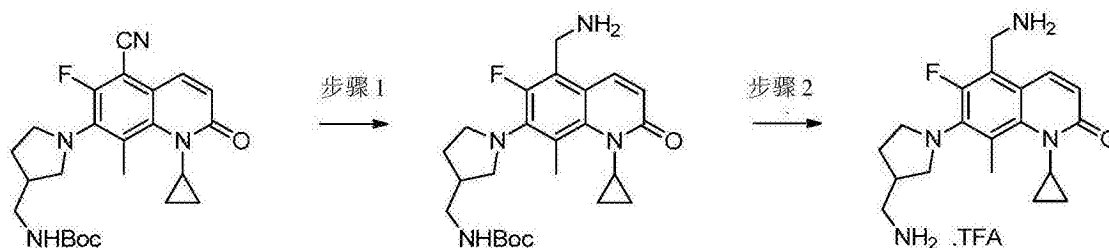
[2010] 梯度:历经2.5分钟5%-100%(溶剂B)和于100%保持0.6分钟

[2011] 实施例100:5-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2013] 按照以下流程制得标题化合物:

[2014]



[2015] (i) ((1-(5-(氨基甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2016] 将99-i(0.04g, 0.091mmol, 1.0当量)加入甲醇(4mL)中, 冷却至0℃。加入NiCl₂·6H₂O(0.0021g, 0.0091mmol, 0.1当量), 反应混合物于0℃搅拌5分钟。加入NaBH₄

(0.0034g, 0.91mmol, 1.0当量), 反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物100-i (0.045g, 粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 445.3 [M+H]。

[2017] (ii) 5-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2018] 将100-i (0.045g, 0.1mmol, 1.0当量) 加入二氯甲烷 (5mL) 中, 冷却至0℃。加入TFA (0.5mL), 反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 用乙醚研制, 倾析出溶剂, 得到粗产物。粗产物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物100-ii (0.009g, 23%产率)。

[2019] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.02 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.60 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.67 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.56 (d, J=15.6Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.14 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.87 (dd, J=12.3, 7.9Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 1H), 0.48 (d, J=4.4Hz, 2H)

[2020] LCMS (03_4min), [MH]⁺ = 345.3, RT = 1.281mins

[2021] LCMS方法C_4MIN

[2022] 柱: HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长233/368nm

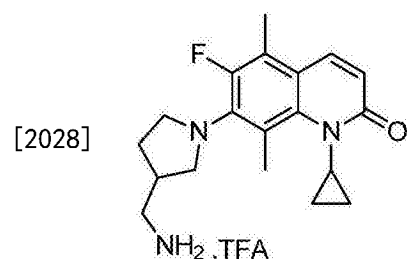
[2023] 柱温: 环境温度

[2024] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

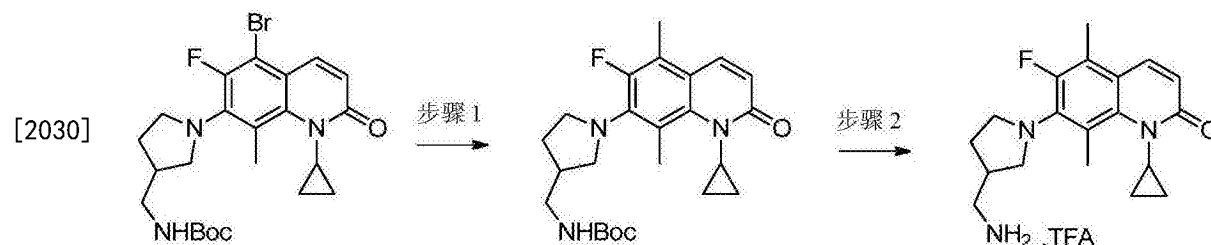
[2025] 流速: 0.55mL/min

[2026] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2027] 实施例101: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-5,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2029] 按照以下流程制得标题化合物:



[2031] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-5,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2032] 将97-v-异构体B (0.055g, 0.11mmol, 1.0当量)、甲基硼酸 (0.013g, 0.22mmol, 2.0当量)、K₃PO₄ (0.071g, 0.33mmol, 3.0当量) 加入THF:水 (5:1, 2.4mL) 中, 反应混合物脱气10分钟。加入PdCl₂(dppf).DCM (0.0045g, 0.006mmol, 0.05当量), 反应混合物脱气10分钟。反应

混合物于80℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化(30%EtOAc/己烷,运行三次),得到预期产物101-i(0.03g,63.8%产率)。LCMS(m/z):430.5[M+H]。

[2033] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-5,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2034] 将101-i(0.03g,0.069mmol,1.0当量)加入二氯甲烷(2mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.3mL),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化,得到预期产物101-ii(0.01g,33.7%产率)。

[2035] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ 7.97 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, J=14.7, 7.9Hz, 3H), 3.12 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.65 (dd, J=14.4, 7.3Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (d, J=2.4Hz, 3H), 2.30 (dd, J=12.2, 4.9Hz, 2H), 1.84 (dd, J=12.3, 7.5Hz, 1H), 1.22 (dd, J=10.9, 4.3Hz, 2H), 0.50 (d, J=2.8Hz, 2H)

[2036] LCMS(03_4min), $[\text{MH}]^+ = 330.4$, RT=1.565分钟

[2037] LCMS方法C_4MIN

[2038] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8 μm ;ESI源,阳离子模式;波长365/234nm

[2039] 柱温:环境温度

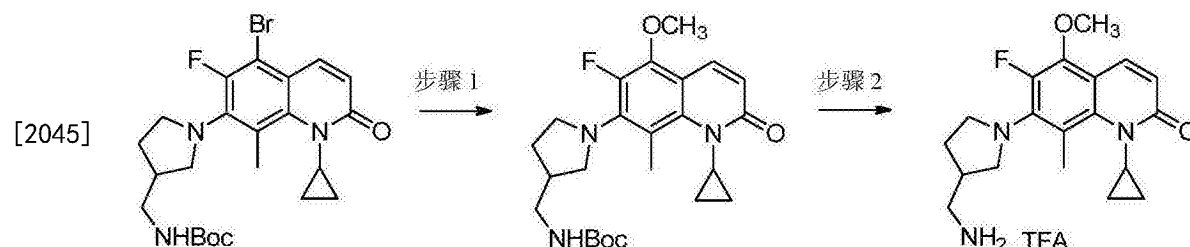
[2040] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2041] 流速:0.55mL/min

[2042] 梯度:历经2.5分钟5%-100%(溶剂B)和于100%保持0.6分钟

[2043] 实施例102:7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-5-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2044] 按照以下流程制得标题化合物:



[2046] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-5-甲氧基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[2047] 在密闭试管中将Pd(II)OAc(0.056g,0.002mmol,0.05当量)、t-Bu-Xphos(0.0032g,0.007mmol,0.15当量)、Cs₂CO₃(0.032g,0.1mmol,2.0当量)加入甲苯(1mL)中,反应混合物脱气5分钟。反应混合物于45℃搅拌5分钟,加入在甲醇(1mL)中的97-v-异构体B(0.025g,0.05mmol,1.0当量)。反应混合物脱气5分钟,反应混合物于80℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物102-i(0.03g,粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z):446.5[M+H]。

[2048] (ii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-5-甲氧基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2049] 将102-i(0.03g,0.067mmol,1.0当量)溶于二氯甲烷(1mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.3mL),反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制

备型HPLC纯化进行纯化,得到预期产物102-ii (0.005g,22.3%产率)。

[2050] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.99 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.52 (s, 2H)

[2051] LCMS (03_4min), $[\text{MH}]^+ = 346.4$, RT = 1.547分钟

[2052] LCMS方法C_4MIN

[2053] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ;ESI源,阳离子模式;波长202/236nm

[2054] 柱温:环境温度

[2055] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

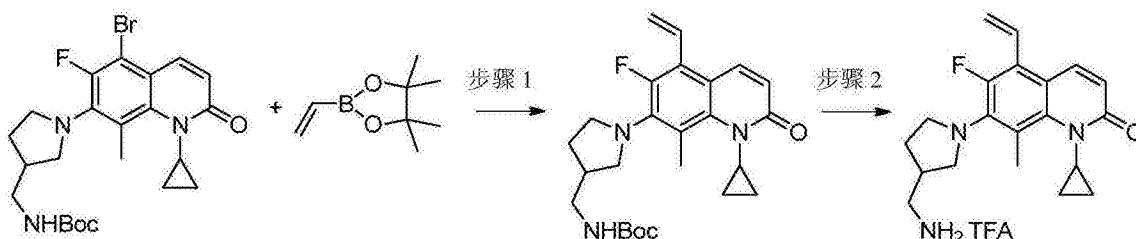
[2056] 流速:0.55mL/min

[2057] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2058] 实施例103:1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-((2,2,2-三氟乙酰基)-14-氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-5-乙烯基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2059] 按照以下流程制得标题化合物:

[2060]



[2061] (i) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-5-乙烯基-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2062] 将97-v-异构体B (0.055g, 0.13mmol, 1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (0.029g, 0.19mmol, 1.5当量)、 K_3PO_4 (0.081g, 0.38mmol, 3.0当量) 加入 THF:水 (2:1, 2mL) 中,反应混合物脱气5分钟。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DMC}$ (0.005g, 0.006mmol, 0.05当量),反应混合物于 80°C 搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型 TLC 纯化 (40% EtOAc/己烷),得到预期产物103-i (0.04g, 81.6%产率)。LCMS (m/z): 442.3 [M+H]。

[2063] (ii) 1-环丙基-6-氟-8-甲基-7-(3-((2,2,2-三氟乙酰基)-14-氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-5-乙烯基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2064] 将103-i (0.04g, 0.091mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中,冷却至 0°C 。加入 TFA (0.4mL),反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型 HPLC 纯化进行纯化,得到预期产物103-ii (0.013g, 33.3%产率)。

[2065] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.04 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=17.9, 11.4\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.81-5.76 (m, 1H), 5.66 (d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.13 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.85 (dd, $J=12.3, 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H)。

[2066] LCMS (03_4min), $[\text{MH}]^+ = 342.4$, RT = 1.609分钟。

[2067] LCMS方法C_4MIN

[2068] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um;ESI源,阳离子模式;波长236nm;

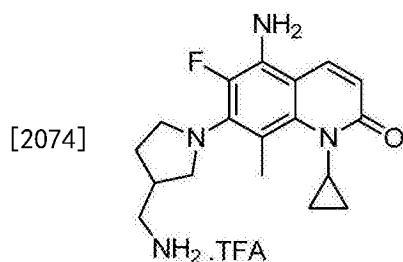
[2069] 柱温:环境温度;

[2070] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液;

[2071] 流速:0.55mL/min;

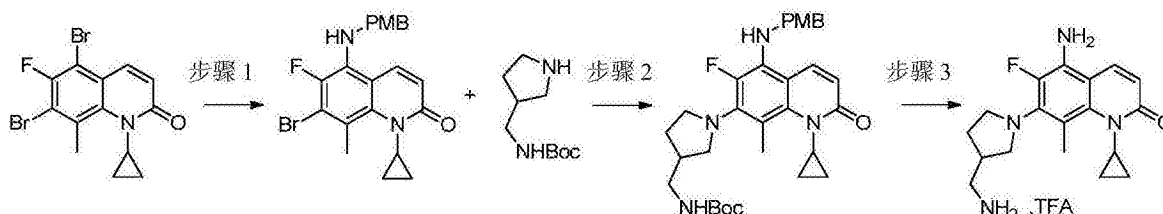
[2072] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟。

[2073] 实施例104:5-氨基-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2075] 按照以下流程制得标题化合物:

[2076]



[2077] (i) 7-溴-1-环丙基-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)氨基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2078] 将97-iv (0.15g, 0.39mmol, 1.0当量)、Cs₂CO₃ (0.19g, 0.59mmol, 1.5当量)、PMB-胺 (0.064g, 0.47mmol, 1.2当量)、Pd₂(dba)₃ (0.017g, 0.019mmol, 0.05当量)、xantphos (0.034g, 0.059mmol, 0.15当量) 加入1,4-二噁烷 (6mL) 中,反应混合物脱气5分钟。反应混合物于100℃搅拌9小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (30%EtOAc/己烷,运行4次),得到预期产物104-i (0.12g, 75.6%产率)。LCMS (m/z): 431.2 [M+H]。

[2079] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.04 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.83 (dd, J=11.2, 8.7Hz, 2H), 6.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (d, J=1.6Hz, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.20 (d, J=5.7Hz, 2H), 0.46 (s, 2H)

[2080] LCMS (m/z): 431.2 [M+H]

[2081] (ii) ((1-(1-环丙基-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)氨基)-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2082] 将104-i (0.13g, 0.3mmol, 1.0当量)、Cs₂CO₃ (0.19g, 0.58mmol, 2.0当量)、(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯 (0.087g, 0.44mmol, 1.5当量) 加入1,4-二噁烷 (5mL) 中,反应混合物脱气5分钟。加入Pd₂(dba)₃ (0.013g, 0.014mmol, 0.05当量)、xantphos (0.025g, 0.043mmol, 0.15当量),反应混合物于110℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (40%EtOAc/己烷,运行4次),得到预期产物104-ii (0.07g, 55%产率)。

[2083] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.96 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 3H), 2.49 (dd, J=13.8, 6.8Hz, 1H), 2.39 (d, J=16.7Hz, 3H), 2.12 (dd, J=12.6, 6.1Hz, 1H), 1.74 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 1.19 (d, J=5.9Hz, 2H), 0.47 (d, J=2.8Hz, 2H)

[2084] LCMS (m/z) : 551.5 [M+H]

[2085] (iii) 5-氨基-7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2086] 取103-ii (0.045g, 0.082mmol, 1.0当量), 加入TFA (0.45mL), 将反应混合物在微波照射下于50°C搅拌10分钟。反应混合物浓缩, 与THF共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物104-iii (0.005g, 11.6%产率)。

[2087] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.29 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.53 (dd, J=10.4, 6.2Hz, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.11 (d, J=6.2Hz, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.82 (dd, J=12.5, 7.4Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.1Hz, 2H), 0.49 (d, J=2.4Hz, 2H)

[2088] LCMS (024min), [MH]⁺=331.0, RT=1.586分钟

[2089] LCMS方法C_4MIN

[2090] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长

[2091] 223nm

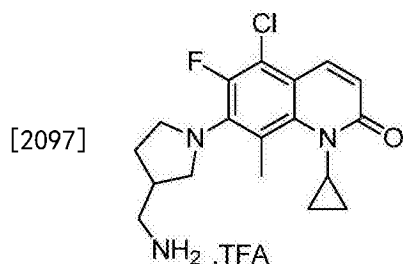
[2092] 柱温: 环境温度

[2093] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2094] 流速: 0.55mL/min

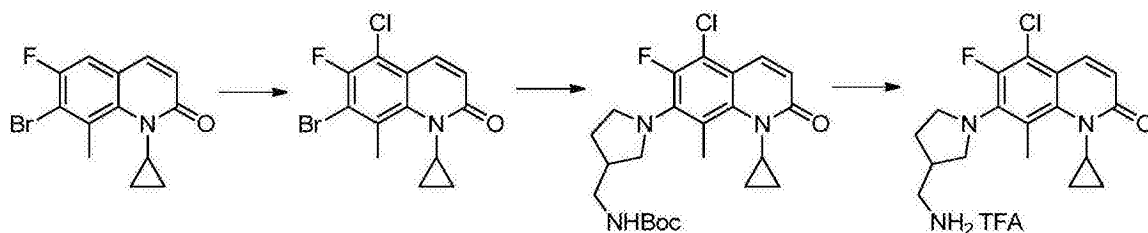
[2095] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2096] 实施例105: 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2098] 按照以下流程制得标题化合物:

[2099]



[2100] (i) 7-溴-5-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2101] 将15-x (0.1g, 0.33mmol, 1.0当量) 加入H₂SO₄ (0.5M) (0.15mL) 中, 加入NCS (0.058g,

0.43mmol, 1.3当量), 反应混合物于室温搅拌4小时。加入NCS (0.058g, 0.43mmol, 1.3当量), 反应混合物于室温搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶快速柱色谱法纯化 (10-12% EtOAc/己烷), 得到预期产物105-i (0.085g, 75%产率)。

[2102] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.99 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.54 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.43 (s, 2H)

[2103] LCMS (m/z) : 330.1 [M+H]

[2104] (ii) ((1-(5-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2105] 将105-i (0.085g, 0.2mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.13g, 0.38mmol, 1.5当量)、(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯 (0.06g, 0.3mmol, 1.2当量) 加入1,4-二噁烷 (10mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.011g, 0.012mmol, 0.05当量)、xantphos (0.022g, 0.038mmol, 0.15当量), 反应混合物脱气5分钟, 反应混合物于120°C搅拌24小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (40-50% EtOAc/己烷), 得到预期产物105-ii (0.085g, 73%产率)。LCMS (m/z) : 450.3 [M+H]。

[2106] (iii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2107] 将105-ii (0.08g, 0.17mmol, 1.0当量) 加入二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0°C。加入TFA (0.4mL), 反应混合物于室温搅拌3小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 用乙醚研制, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物105-iii (0.013g, 16.5%产率)。

[2108] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.55 (t, $J=19.0\text{Hz}$, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.66 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.88 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 1.25 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 0.53 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H)。

[2109] LCMS (02_4min), $[\text{MH}]^+ = 349.9$, RT=1.749分钟。

[2110] LCMS方法C_4MIN

[2111] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ;ESI源, 阳离子模式;波长238nm

[2112] 柱温:环境温度

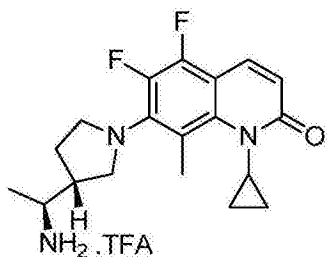
[2113] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2114] 流速:0.55mL/min

[2115] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

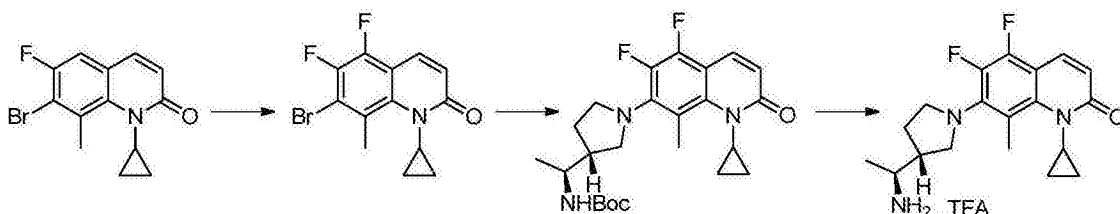
[2116] 实施例106:7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA

[2117]



[2118] 按照以下流程制得标题化合物:

[2119]



[2120] (i) 7-溴-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2121] 将15-x (0.38g, 1.2mmol, 1.0当量) 溶于乙腈 (10mL) 中, 加入Selectfluor (0.9g, 2.5mmol, 2.0当量), 反应混合物在微波照射下于75℃搅拌3小时。反应混合物用水稀释, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (20-25%EtOAc/己烷), 得到预期产物106-i (0.045g, 11.3%产率)。回收起始物质 (0.18g)。

[2122] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.73 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.72 (d, $J=28.1\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 0.47 (s, 2H)

[2123] LCMS (m/z) : 314.3 [M+H]

[2124] (ii) ((S)-1-((R)-1-(1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯

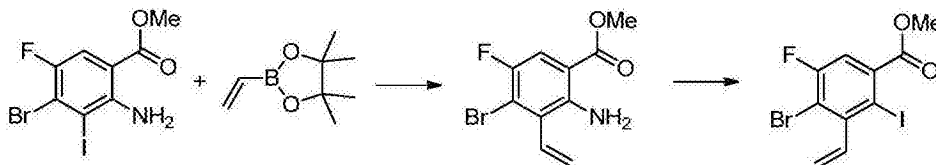
[2125] 将106-i (0.089g, 0.25mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.12g, 0.38mmol, 1.5当量)、(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙烷-1-鎓 (ethan-1-ylum) (0.06g, 0.3mmol, 1.2当量) 加入1,4-二噁烷 (8mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.012g, 0.012mmol, 0.05当量)、xantphos (0.022g, 0.038mmol, 0.15当量), 反应混合物于130℃搅拌10小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化 (30-35%EtOAc/己烷), 得到预期产物106-ii (0.09g, 82%产率)。LCMS (m/z) : 449.1 [M+H]。

[2126] (iii) 7-((R)-3-((S)-1-氨基乙基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

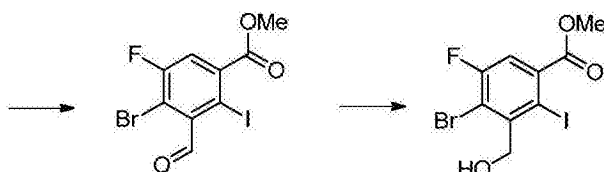
[2127] 将106-ii (0.092g, 0.2mmol, 1.0当量) 加入二氯甲烷 (10mL) 中, 冷却至0℃。加入TFA (0.7mL), 反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物106-iii (0.023g, 32%产率)。

[2128] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.51 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.41 (ddd, $J=12.9, 7.5, 4.7\text{Hz}$, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (dd, $J=16.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J=8.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.27 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 0.58 (dd, $J=9.3, 4.1\text{Hz}$, 2H)

- [2129] LCMS (03_4min), $[MH]^+ = 347.41$, RT = 1.626mins
 [2130] LCMS方法C_4MIN
 [2131] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um;ESI源,阳离子模式;波长228/298nm
 [2132] 柱温:环境温度
 [2133] 流动相:A:5mM乙酸铵,在0.1%甲酸水溶液中,B:甲酸在ACN中的0.1%溶液
 [2134] 流速:0.55mL/min
 [2135] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟
 [2136] 中间体107:4-溴-5-氟-3-(羟基甲基)-2-碘苯甲酸甲基酯
 [2137] 按照以下流程制得标题化合物:



[2138]



- [2139] (i) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-乙基苯甲酸甲基酯
 [2140] 将2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯(12.5g, 33.4mmol, 1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(10.25g, 66.8mmol, 2.0当量)、 K_2CO_3 (13.82g, 100mmol, 3.0当量)加入N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,反应混合物脱气5分钟。加入PdCl₂(dppf).MDC(1.36g, 1.60mmol, 0.05当量),反应混合物于60℃搅拌48小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-2%EtOAc/己烷),得到预期产物107-i(13.0g, 82%)。
 [2141] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.57 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.70-6.44 (m, 3H), 5.79 (dd, J=11.5, 0.9Hz, 1H), 5.69-5.55 (m, 1H), 3.83 (d, J=6.6Hz, 3H) LCMS (m/z): 274.1 [M+H]
 [2142] (ii) 4-溴-5-氟-2-碘-3-乙基苯甲酸甲基酯
 [2143] 将107-i(7.5g, 28.3mmol, 1.0当量)溶于乙腈(45mL)中,加入6M HCl(90mL),反应混合物于0℃搅拌10分钟。于0℃滴加NaNO₂(2.04g, 29.7mmol, 1.05当量)在水(40mL)中的溶液,反应混合物搅拌60分钟。反应混合物变为澄清浅黄色溶液。于0℃将KI(9.39g, 56.7mmol, 2.0当量)在水(60mL)中的溶液滴加至反应混合物中,搅拌20分钟。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用10%硫代硫酸钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-3%EtOAc/己烷),得到预期产物107-ii(15.0g, 71.0%产率)。
 [2144] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.59 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.58 (dd, J=17.7, 11.4Hz, 1H), 5.71 (dd, J=11.4, 1.0Hz, 1H), 5.42 (dd, J=17.7, 1.0Hz, 1H), 3.86 (d, J=7.8Hz, 3H)。
 [2145] (iii) 4-溴-5-氟-3-甲酰基-2-碘苯甲酸甲基酯
 [2146] 将107-ii(15.0g, 39.06mmol, 1.0当量)溶于1,4-二噁烷:水(3:1)(120mL)中,冷却

至0℃。在10分钟内加入在叔丁醇(49mL)中的四氧化锇(0.99g, 3.9mmol, 0.1当量)。反应混合物于室温搅拌另外10分钟。于室温分批加入高碘酸钠(33.3g, 156.2mmol, 4.0当量), 混合物在相同温度下搅拌过夜。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-5%EtOAc/己烷), 得到预期产物107-iii(9.3g, 61.0%产率)。

[2147] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H)

[2148] (iv) 4-溴-5-氟-3-(羟基甲基)-2-碘苯甲酸甲基酯

[2149] 将107-iii(4.5g, 11.62mmol, 1.0当量)溶于EtOH(90mL)中, 冷却至-5℃。在10分钟内分批加入硼氢化钠(0.132g, 3.40mmol, 0.3当量), 反应混合物于-5℃搅拌30分钟。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-1%EtOAc/己烷), 得到预期产物107-iv(7.2g, 89.0%产率)。

[2150] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.35 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H)

[2151] LCMS(06_4min), $[\text{MH}]^+=389.1$, RT=2.017分钟

[2152] LCMS方法C_4MIN

[2153] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长232nm

[2154] 柱温:环境温度

[2155] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

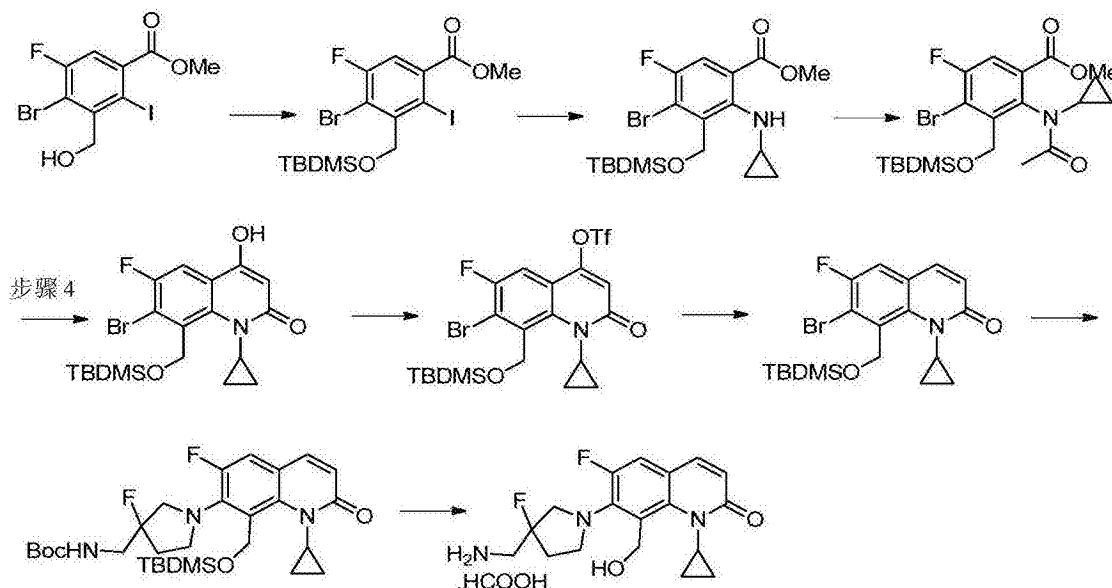
[2156] 流速:0.55mL/min

[2157] 梯度:历经2.5分钟5%-100%(溶剂B)和于100%保持0.6分钟

[2158] 实施例108:7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-(羟基甲基)喹啉-2(1H)-酮甲酸盐

[2159] 按照以下流程制得标题化合物:

[2160]



[2161] (i) 4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氟-2-碘苯甲酸甲基酯

[2162] 将107-iv (2.5g, 6.42mmol, 1.0当量)、咪唑 (0.874g, 12.8mmol, 2.0当量) 溶于DCM (25mL) 中, 冷却至0℃。于0℃将在DCM (5mL) 中的TBDMS-Cl (1.93g, 12.8mmol, 2.0当量)、DMAP (0.078g, 0.64mmol, 0.1当量) 加入反应混合物中, 反应混合物于室温搅拌4小时。反应混合物用氯化铵溶液淬灭, 用DCM萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空下浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (1.5% EtOAc/己烷), 得到预期产物108-i (3.0g, 90%产率)。

[2163] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.93 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 9H), 0.15 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 6H)

[2164] LCMS (m/z) : 503.4 [M+H]

[2165] (ii) 4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(环丙基氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2166] 将108-i (1.5g, 2.99mmol, 1.0当量)、碳酸铯 (1.46g, 4.4mmol, 1.5当量)、Xantphos (0.259g, 0.44mmol, 0.15当量) 混悬于1,4-二噁烷 (15mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入环丙基胺 (0.24g, 5.9mmol, 2.0当量)、Pd₂dba₃ (0.15g, 0.16mmol, 0.05当量), 反应混合物于90℃搅拌6小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (27-30% EtOAc/己烷), 得到预期产物108-ii (1.67g, 63%产率)。

[2167] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (dt, $J=10.3, 3.3\text{Hz}$, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.69 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 0.54-0.46 (m, 2H), 0.14 (s, 6H)

[2168] LCMS (m/z) : 434.4 [M+H]

[2169] (iii) 4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2170] 将108-ii (2.67g, 6.2mmol, 1.0当量) 溶于甲苯 (30mL) 中。于室温加入乙酰氯 (0.708g, 10.4mmol, 1.5当量), 反应混合物于60℃搅拌2小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (15% EtOAc/己烷), 得到预期产物108-iii (2.92g, 59%产率)。

[2171] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 0.7H), 7.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 0.3H), 4.67 (dd, $J=22.1, 10.4\text{Hz}$, 1.3H), 4.43 (dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$, 0.7H), 3.91 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 3H), 3.16-3.09 (m, 0.7H), 3.08-3.02 (m, 0.3H), 2.44 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 0.93 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 9H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 0.5H), 0.42-0.33 (m, 0.5H), 0.18 (dd, $J=10.9, 7.5\text{Hz}$, 6H)

[2172] LCMS (m/z) : 474.5 [M+H]

[2173] (iv) 7-溴-8-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-环丙基-6-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮

[2174] 将108-iii (1.5g, 3.1mmol, 1.0当量) 溶于THF (20mL) 中, 冷却至0℃。滴加NaHMDS (1.0M, 在THF中) (15.8mL, 15.8mmol, 5.0当量), 反应混合物于室温搅拌6小时。反应混合物用冰-水淬灭, 用稀HCl酸化, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物用正戊烷研制, 得到预期产物108-iv (0.9g, 45%产率)。

[2175] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 1.10 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.38 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), -0.21 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 6H)

[2176] LCMS (m/z) : 442.4 [M+H]

[2177] (v) 三氟甲磺酸7-溴-8-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[2178] 将108-iv (0.9g, 1.9mmol, 1.0当量) 溶于DMF (6mL) 中, 冷却至0℃。加入三乙胺 (0.59g, 5.8mmol, 3.0当量)、在DMF (1mL) 中的PhNTf (1.38g, 3.8mmol, 2.0当量), 反应混合物于室温搅拌5小时。反应混合物用冰-水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (5%EtOAc/己烷), 得到预期产物108-v (0.8g, 71%产率)。

[2179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (ddd, $J=11.0, 7.0, 4.1\text{Hz}$, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.62 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), -0.14 (s, 6H)

[2180] LCMS (m/z) : 574.5 [M+H]

[2181] (vi) 7-溴-8-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-环丙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮

[2182] 将108-v (0.8g, 1.04mmol, 1.0当量) 溶于DMF (10mL) 中。加入Pd(II)OAc (0.04g, 0.156mmol, 0.15当量)、1,3-双(二苯膦)丙烷 (0.2g, 0.31mmol, 0.3当量), 反应混合物冷却至0℃。加入三乙基甲硅烷 (0.3g, 1.25mmol, 1.2当量), 反应混合物于室温搅拌5小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (20%EtOAc/己烷), 得到预期产物108-vi (0.15g, 25%产率)。

[2183] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.59 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), -0.11--0.21 (s, 6H)

[2184] LCMS (m/z) : 426.4 [M+H]

[2185] (vii) 7-溴-8-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-环丙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮

[2186] 将108-vi (0.05g, 0.117mmol, 1.0当量)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (0.045g, 0.234mmol, 2.0当量)、碳酸铯 (0.057g, 0.175mmol, 1.5当量) 混悬于1,4-二噁烷 (1mL) 中, 反应混合物脱气5分钟。加入Pd₂dba₃ (0.005g, 0.006mmol, 0.05当量)、Xantphos (0.01g, 0.017mmol, 0.15当量), 反应混合物在密闭试管中于120℃搅拌48小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (30%EtOAc/己烷), 得到预期产物108-vii (0.026g, 43%产率)。

[2187] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 5.24 (dd, $J=37.6, 21.0\text{Hz}$, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.79-3.40 (m, 7H), 2.24 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.58 (s, 2H), -0.32 (d, $J=34.9\text{Hz}$, 6H)

[2188] (viii) 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-(羟基甲基)喹

啉-2(1H)-酮甲酸盐

[2189] 于0℃将108-vii (0.026g, 0.046mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷(1mL)中。加入HCl-二噁烷(4M) (1.0mL), 反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 与DCM共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到108-viii (0.003g, 16.5%产率)。

[2190] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3CN) δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 5.04 (q, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.73 (dd, $J=14.7, 8.3\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.41 (td, $J=8.5, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=20.2\text{Hz}$, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.52-0.42 (m, 2H)

[2191] LCMS(06_4min), $[\text{MH}]^+ = 350.3$, RT=1.535分钟

[2192] LCMS方法C_4MIN

[2193] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ;ESI源, 阳离子模式;波长230/362nm

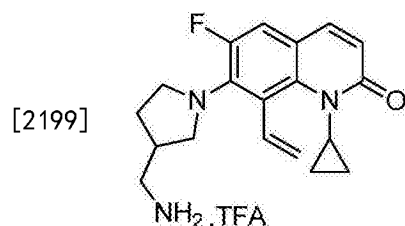
[2194] 柱温:环境温度

[2195] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

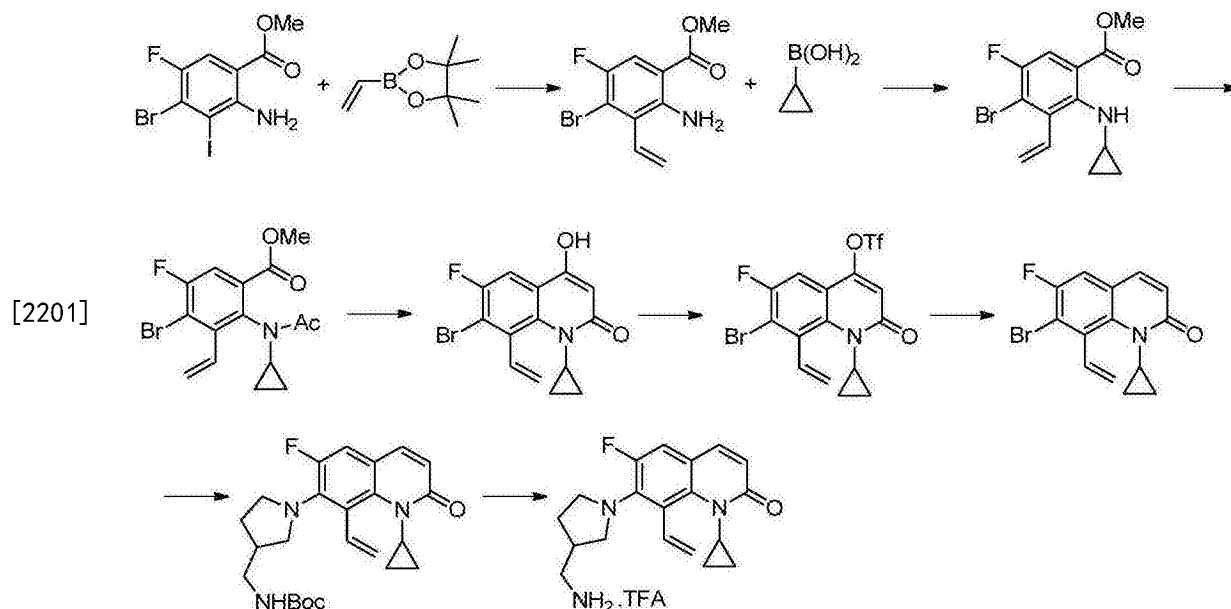
[2196] 流速:0.55mL/min

[2197] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2198] 实施例109:7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-乙烯基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2200] 按照以下流程制得标题化合物:



[2202] (i) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-乙烯基苯甲酸甲基酯

[2203] 将2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯 (2g, 5.34mmol, 1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (0.99g, 6.4mmol, 1.2当量)、 K_2CO_3 (2.2g, 16.0mmol,

3.0当量)加入N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中,反应混合物脱气5分钟。加入PdCl₂(dppf)·MDC(0.22g,0.26mmol,0.05当量),反应混合物于60℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(0-20%二氯甲烷/己烷),得到预期产物109-i(0.42g,39.7%产率)。

[2204] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.56(d,J=9.6Hz,1H),6.67-6.45(m,3H),5.82-5.75(m,1H),5.61(dd,J=18.0,1.3Hz,1H),3.82(s,3H)

[2205] LCMS(m/z):274.1[M+H]

[2206] (ii) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-乙炔基苯甲酸甲基酯

[2207] 将109-i(0.52g,1.89mmol,1.0当量)、环丙基硼酸(0.32g,3.79mmol,2.0当量)、2,2'-联吡啶(0.58g,3.73mmol,2.0当量)、Cu(II)(OAc)₂(0.68g,3.74mmol,2.0当量)和Na₂CO₃(1.1g,10.2mmol,5.4当量)加入二氯甲烷(29mL)中。加入分子筛(4°A)(2g),连续用氧(气体)净化,反应混合物于室温搅拌4天。反应混合物经硅藻土床过滤,滤液用水淬灭,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(0-30%二氯甲烷/己烷),得到预期产物109-ii(0.25g,41.8%产率)。

[2208] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.57(d,J=9.3Hz,1H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),6.74(dd,J=17.9,11.4Hz,1H),5.65(dt,J=4.2,2.1Hz,1H),5.39(dd,J=17.9,1.5Hz,1H),3.84-3.79(m,3H),2.67(dt,J=10.0,3.2Hz,1H),0.67-0.58(m,2H),0.39-0.30(m,2H)

[2209] LCMS(m/z):314.6[M+H]

[2210] (iii) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-乙炔基苯甲酸甲基酯

[2211] 将109-ii(0.21g,0.66mmol,1.0当量)溶于二氯甲烷(25mL)中,冷却至0℃。加入DIPEA(0.42mL,3.3mmol,5.0当量)、乙酰氯(0.52g,6.58mmol,10.0当量),反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物109-iii(0.29g,粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2212] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.72(d,J=8.8Hz,1H),6.52(dd,J=17.8,11.6Hz,1H),5.63(d,J=11.6Hz,1H),5.40(d,J=17.9Hz,1H),3.79(s,3H),3.02(d,J=3.8Hz,1H),2.22(s,3H),0.78-0.67(m,3H),0.50-0.43(m,1H)

[2213] LCMS(m/z):356.7[M+H]

[2214] (iv) 7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-乙炔基喹啉-2(1H)-酮

[2215] 将109-iii(0.29g,0.81mmol,1.0当量)溶于THF(25mL)中,冷却至-40℃。滴加NaHMDS(1.0M,在THF中)(2.44mL,2.44mmol,3.0当量),反应混合物于0℃搅拌30分钟。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物109-iv(0.26g,粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2216] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ11.69(s,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.10(dd,J=17.6,11.3Hz,1H),5.82(s,1H),5.52(d,J=11.2Hz,1H),5.04(d,J=17.7Hz,1H),2.91(s,1H),1.05(d,J=5.9Hz,2H),0.36(s,2H)。

[2217] LCMS(m/z):323.9[M+H]

[2218] (v) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-2-氧代-8-乙炔基-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[2219] 将109-iv(0.26g,0.8mmol,1.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(22mL)中,冷却至0℃。加入TEA(0.24mL,2.41mmol,3.0当量)、PhN(SO₂CF₃)₂(0.35g,0.96mmol,1.2当量),反应

混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-25%EtOAc/己烷),得到预期产物109-v(0.25g,粗)。

[2220] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.54(d,J=8.2Hz,1H),7.13(dd,J=17.6,11.3Hz,1H),6.91(s,1H),5.57(d,J=12.0Hz,1H),5.17(d,J=17.7Hz,1H),3.04(s,1H),1.14(d,J=6.4Hz,2H),0.47(s,2H)

[2221] LCMS(m/z):456.9[M+H]

[2222] (vi) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-乙炔基喹啉-2(1H)-酮

[2223] 将109-v(0.2g,0.44mmol,1.0当量)、Pd(II)OAc(0.015g,0.065mmol,0.15当量)和dppp(0.053g,0.12mmol,0.3当量)加入N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中。加入Et₃SiH(0.06g,0.52mmol,1.2当量),反应混合物在微波照射下于75℃搅拌15分钟。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-30%EtOAc/己烷),得到预期产物109-vi(0.08g,59.2%产率)。

[2224] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.80(d,J=9.5Hz,1H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.12(dd,J=17.6,11.2Hz,1H),6.61(d,J=9.4Hz,1H),5.53(d,J=12.3Hz,1H),5.06(d,J=18.1Hz,1H),3.00(s,1H),1.14-1.08(m,2H),0.40(s,2H)

[2225] LCMS(m/z):308.6[M+H]

[2226] (vii) ((1-(1-环丙基-6-氟-2-氧代-8-乙炔基-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2227] 将109-vi(0.06g,0.19mmol,1.0当量)溶于甲苯(8mL)中,加入(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯(0.058g,0.29mmol,1.5当量)、NaOtBu(0.055g,0.58mmol,3.0当量),反应混合物脱气10分钟。加入Pd₂(dba)₃(0.009g,0.0097mmol,0.05当量)、BINAP(0.018g,0.029mmol,0.15当量),反应混合物于110℃搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化进行纯化(60%EtOAc/己烷),得到预期产物109-vii(0.035g,42%产率)。

[2228] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.71(d,J=9.3Hz,1H),7.36(dd,J=17.7,11.0Hz,1H),7.27(d,J=12.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.46(d,J=9.3Hz,1H),5.36(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),4.81(dd,J=17.7,1.8Hz,1H),3.47(d,J=7.1Hz,2H),3.31-3.20(m,3H),3.16(t,J=7.4Hz,2H),2.50-2.43(m,1H),2.09(d,J=6.6Hz,1H),1.74(d,J=6.7Hz,1H),1.47(s,8H),1.21(s,2H),0.54(s,2H)。

[2229] LCMS(m/z):428.3[M+H]

[2230] (viii) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-乙炔基喹啉-2(1H)-酮 TFA盐

[2231] 将109-vii(0.03g,0.7mmol,1.0当量)溶于二氯甲烷(4mL)中,冷却至0℃。加入TFA(0.3mL),反应混合物于室温搅拌30分钟。反应混合物浓缩,与二氯甲烷和乙醚共蒸馏,得到粗残余物。粗残余物用正戊烷和乙醚研制,倾析出溶剂,得到预期产物109-viii(0.013g,48%产率)。

[2232] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.73(d,J=9.3Hz,1H),7.42-7.25(m,2H),6.51(d,J=9.4Hz,1H),5.39(dd,J=11.1,1.8Hz,1H),4.86(d,J=1.8Hz,1H),3.64-3.56(m,1H),3.54-

3.44 (m, 2H) , 3.25 (dt, J=9.7, 5.7Hz, 2H) , 3.08 (d, J=6.4Hz, 2H) , 2.61 (dt, J=13.9, 7.0Hz, 1H) , 2.30-2.22 (m, 1H) , 1.84-1.75 (m, 1H) , 1.28-1.20 (m, 2H) , 0.54 (d, J=1.3Hz, 2H)

[2233] LCMS(03_4min) , [MH]⁺=328.2, RT=1.651分钟

[2234] LCMS方法C_4MIN

[2235] 柱:HSS C18 (50*2.1mm) , 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长328/364nm

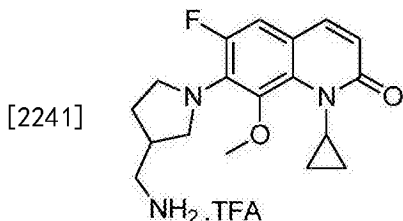
[2236] 柱温:环境温度

[2237] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2238] 流速:0.55mL/min

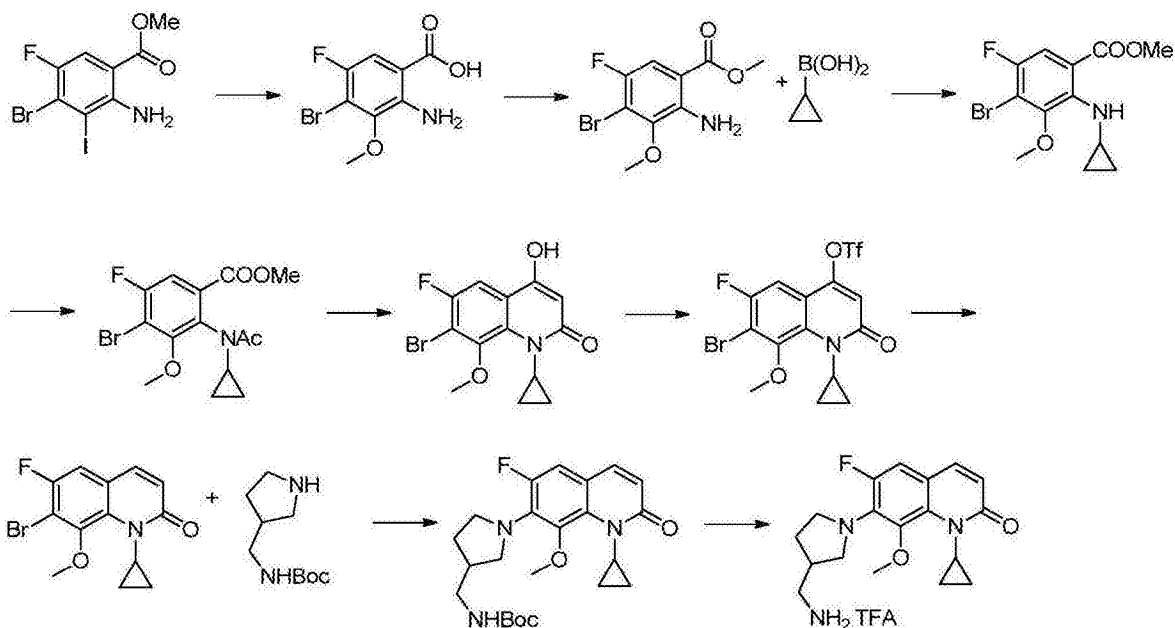
[2239] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2240] 实施例110:7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2242] 按照以下流程制得标题化合物:

[2243]



[2244] (i) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲氧基苯甲酸

[2245] 将2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯(1g, 2.67mmol, 1.0当量)、CuI (0.1g, 0.5mmol, 0.2当量)加入吡啶:MeOH(1:1, 28mL)中。加入NaOMe(1.44g, 26.7mmol, 10当量), 反应混合物在微波照射下于110℃搅拌1小时。反应混合物用冷水淬灭, 通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 3-4, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物用正戊烷:乙醚(1:1)研制, 倾析出溶剂, 得到预期产物110-i (2g, 粗)。LCMS (m/z) : 264.1 [M+H]。

[2246] (ii) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲基酯

[2247] 将110-i (2g, 7.57mmol, 1.0当量) 加入甲醇 (20mL) 中, 加入浓H₂SO₄ (2g), 反应混合物于80℃搅拌24小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化 (0-50% 二氯甲烷/己烷), 得到预期产物110-ii (1.1g, 67%产率)。

[2248] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.41 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)

[2249] LCMS (m/z): 277.9 [M+H]

[2250] (iii) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲基酯

[2251] 将110-ii (1.1g, 3.96mmol, 1.0当量)、环丙基硼酸 (0.67g, 7.91mmol, 2.0当量)、2, 2'-联吡啶 (1.24g, 7.9mmol, 2.0当量)、Cu (II) (OAc) (1.44g, 7.91mmol, 2.0当量) 和Na₂CO₃ (1.26g, 11.9mmol, 3.0当量) 加入二氯甲烷 (30mL) 中。反应混合物在氧气气氛下于室温搅拌24小时。反应混合物经硅藻土床过滤, 滤液用水淬灭, 用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (0-15% 二氯甲烷/己烷), 得到预期产物110-iii (0.65g, 51.6%产率)。

[2252] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.46 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)

[2253] LCMS (m/z): 318.1 [M+H]

[2254] (iv) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲基酯

[2255] 将110-iii (0.65g, 2.04mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (25mL) 中, 冷却至0℃。加入DIPEA (1.32g, 10.2mmol, 5.0当量)、乙酰氯 (1.6g, 20.4mmol, 10.0当量), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭, 用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物110-iv (0.7g, 粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2256] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 0.75 (q, J=6.7Hz, 2H), 0.61 (d, J=6.9Hz, 2H)

[2257] LCMS (m/z): 360.7 [M+H]

[2258] (v) 7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[2259] 将110-iv (0.7g, 1.94mmol, 1.0当量) 溶于THF (10mL) 中, 冷却至-30℃。滴加NaHMDS (1.0M, 在THF中) (5.83mL, 5.83mmol, 3.0当量), 反应混合物于0℃搅拌15分钟。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 2至3, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物110-v (0.5g, 粗)。产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2260] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.64-1.0 (m, 4H)

[2261] LCMS (m/z): 328.6 [M+H]

[2262] (vi) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-4-基酯

[2263] 将110-v (0.5g, 1.52mmol, 1.0当量) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 冷却至0℃。加入TEA (0.46mL, 4.57mmol, 3.0当量)、PhN(SO₂CF₃)₂ (0.65g, 1.83mmol, 1.2当量), 反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc/己烷), 得到预期产物110-vi (0.26g, 37.1%)。

[2264] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.70 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.69

(s, 3H), 3.24 (s, 1H), 1.02 (d, J=6.1Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)

[2265] LCMS (m/z): 460.1 [M+H]

[2266] (vii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[2267] 将110-vi (0.26g, 0.55mmol, 1.0当量)、Pd(II)OAc (0.018g, 0.083mmol, 0.15当量)和dppp (0.069g, 0.17mmol, 0.3当量)加入N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中。加入Et₃SiH (0.07g, 0.67mmol, 1.2当量), 反应混合物于100℃搅拌20分钟。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化 (20-100%EtOAc/己烷), 得到预期产物110-vii (0.12g, 67%产率)。

[2268] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.40 (td, J=7.0, 3.6Hz, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H)

[2269] LCMS (m/z): 313.9 [M+H]

[2270] (viii) ((1-(1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2271] 将110-vii (0.08g, 0.26mmol, 1.0当量)、(吡咯烷-3-基甲基)氨甲酸叔丁基酯 (0.1g, 0.51mmol, 2.0当量)、Cs₂CO₃ (0.17g, 0.52mmol, 2.0当量)加入密闭试管中, 反应混合物脱气10分钟。加入Pd₂(dba)₃ (0.011g, 0.012mmol, 0.05当量)、xantphos (0.022g, 0.038mmol, 0.15当量), 反应混合物于110℃搅拌24小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化 (60%EtOAc/己烷, 运行两次), 得到预期产物110-viii (0.04g, 36.2%产率)。

[2272] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.38 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.19 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.46 (d, J=6.7Hz, 1H), 2.11 (d, J=6.3Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.16 (d, J=13.8Hz, 2H), 0.56 (d, J=3.4Hz, 2H)

[2273] (ix) 7-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 TFA盐

[2274] 将110-viii (0.04g, 0.093mmol, 1.0当量)溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至0℃。加入TFA (0.4mL), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩, 与乙醚共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物用乙醚研制, 倾析出溶剂, 得到预期产物110-ix (0.013g, 32.7%产率)。

[2275] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.67 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.79 (dd, J=16.6, 8.3Hz, 2H), 3.68 (dd, J=7.2, 3.1Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.43 (ddd, J=11.1, 7.0, 4.1Hz, 1H), 3.13 (dd, J=7.2, 3.2Hz, 2H), 2.61 (dt, J=14.6, 7.3Hz, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)

[2276] LCMS (02_4min), [MH]⁺=332.2, RT=1.627分钟

[2277] LCMS方法C_4MIN

[2278] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长230/366nm

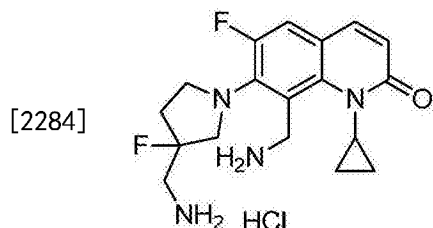
[2279] 柱温:环境温度

[2280] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2281] 流速:0.55mL/min

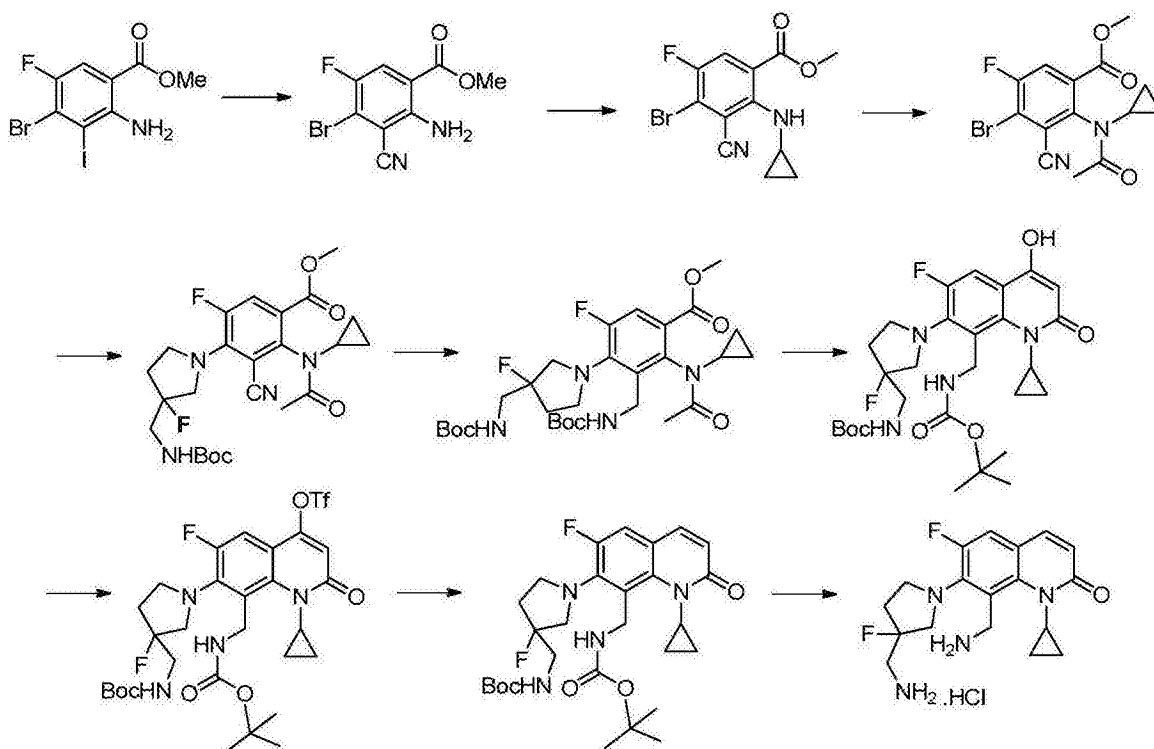
[2282] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2283] 实施例111:8-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮HCl盐



[2285] 按照以下流程制得标题化合物:

[2286]



[2287] (i) 2-氨基-4-溴-3-氰基-5-氟苯甲酸甲基酯

[2288] 在密闭试管中将2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯(5g, 13.4mmol, 1.0当量)溶于DMSO(50mL)中,加入Cu(II)CN(2.4g, 26.7mmol, 2.0当量),反应混合物于90℃搅拌过夜。反应混合物用冷水稀释,经硅藻土床过滤,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经60-120目硅胶柱色谱法纯化(2.5%EtOAc/己烷),得到预期产物111-i(2.8g, 77%产率)。

[2289] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.92 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 2H), 3.85 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.84 (ddd, $J=11.2, 6.1, 4.2\text{Hz}$, 2H)

[2290] LCMS (m/z): 273.1 [M+H]

[2291] (ii) 4-溴-3-氰基-2-(环丙基氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2292] 将111-i(2.8g, 10.2mmol, 1.0当量)、环丙基硼酸(1.8g, 20.4mmol, 2.0当量)、2,2'-联吡啶(3.2g, 20.4mmol, 2.0当量)、Cu(II)(OAc)(3.7g, 20.4mmol, 2.0当量)和 Na_2CO_3 (3.2g, 30.7mmol, 3.0当量)加入二氯甲烷(60mL)中。连续用氧(气体)净化,反应混合物于室

温搅拌3天。反应混合物经硅藻土床过滤,用二氯甲烷洗涤床,滤液浓缩,得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化(1-3%EtOAc/己烷),得到预期产物111-ii(0.5g,15.6%产率)。回收了1.5g起始物质。

[2293] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.36(s,1H),7.98(d,J=9.1Hz,1H),3.83(d,J=3.9Hz,3H),3.06(dd,J=6.4,3.5Hz,1H),0.92-0.86(m,2H),0.71-0.66(m,2H)

[2294] LCMS(m/z):313.1[M+H]

[2295] (iii) 4-溴-3-氰基-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2296] 将111-ii(0.9g,2.9mmol,1.0当量)溶于甲苯(15mL)中,加入乙酰氯(0.34g,4.3mmol,1.5当量),反应混合物于110℃搅拌5小时。反应混合物用水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用NaHCO₃洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物111-iii(0.9g,87.5%产率)。

[2297] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.15(d,J=8.7Hz,1H),3.85(d,J=4.1Hz,3H),3.22(dt,J=10.7,3.6Hz,1H),2.34(d,J=4.0Hz,3H),0.98-0.64(m,4H)

[2298] LCMS(m/z):355.2[M+H]

[2299] (iv) 4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-3-氰基-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2300] 将111-iii(0.45g,1.3mmol,1.0当量)加入在密闭试管中的甲苯(6mL)、Cs₂CO₃(0.61g,1.9mmol,1.5当量)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯(0.41g,1.9mmol,1.5当量)中,反应混合物脱气15分钟。加入Pd₂(dba)₃(0.06g,0.06mmol,0.05当量)、xantphos(0.072g,0.13mmol,0.1当量),反应混合物于110℃搅拌6小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(50-60%EtOAc/己烷),得到预期产物111-iv(0.2g,32.5%产率)。LCMS(m/z):493.5[M+H]。

[2301] (v) 3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2302] 将111-iv(0.18g,0.37mmol,1.0当量)加入甲醇(5mL)中,冷却至0℃。加入NiCl₂·6H₂O(0.17g,0.73mmol,2.0当量)、(Boc)₂O(0.16g,0.73mmol,2.0当量)。于0-5℃分批加入NaBH₄(0.07g,1.8mmol,5.0当量),反应混合物于RT搅拌2天。反应混合物经硅藻土床过滤,滤液浓缩,用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物111-v(0.19g,87.2%产率)。

[2303] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.58(d,J=12.6Hz,1H),7.20(s,1H),6.36(s,1H),4.35-4.14(m,2H),4.00(d,J=7.7Hz,1H),3.78(d,J=2.3Hz,3H),3.53-3.37(m,4H),3.25(s,1H),3.12(s,1H),2.28(d,J=20.8Hz,3H),1.38(d,J=10.1Hz,17H),0.83-0.56(m,4H)

[2304] LCMS(m/z):597.6[M+H]

[2305] (vi) ((1-(8-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-1-环丙基-6-氟-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2306] 将111-v(0.05g,0.083mmol,1.0当量)溶于干燥THF(1.0mL)中,反应混合物于-40℃冷却。于-40℃加入NaHMDS(1.0M,在THF中)(0.17mL,0.17mmol,2.0当量),反应混合物于0至5℃搅拌1小时。反应混合物采用1N HCl酸化至pH 4至5,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物用正戊烷研制,倾析出溶剂,得到预期产

物111-vi (0.03g, 63.8%产率)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2307] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 7.34 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.66 (d, $J=43.5\text{Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 2H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 17H), 1.03 (d, $J=20.4\text{Hz}$, 2H), 0.33 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H)

[2308] LCMS (m/z): 565.5 [M+H]

[2309] (vii) 三氟甲磺酸8-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[2310] 将111-vi (0.03g, 0.05mmol, 1.0当量) 溶于干燥N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中, 加入TEA (0.016g, 0.16mmol, 3.0当量), 冷却至0-5 $^{\circ}\text{C}$ 。加入PhN(SO₂CF₃)₂ (0.021g, 0.06mmol, 1.1当量), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物111-vii (0.04g, quantitative)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 697.6 [M+H]。

[2311] (viii) ((1-(8-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[2312] 将111-vii (0.04g, 0.06mmol, 1.0当量) 溶于干燥N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中, 反应混合物于0至5 $^{\circ}\text{C}$ 冷却。于0至5 $^{\circ}\text{C}$ 加入1,3DPPP (0.007g, 0.02mmol, 0.3当量)、Pd(II)OAc (0.002g, 0.0009mmol, 0.15当量)、TES (0.01g, 0.07mmol, 1.2当量), 反应混合物于0至5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌2小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物111-viii (0.015g, 52%产率)。LCMS (m/z): 549.6 [M+H]。

[2313] (ix) 8-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟喹啉-2(1H)-酮HCl盐

[2314] 将111-viii (0.015g, 0.027mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (1mL) 中, 冷却至0-5 $^{\circ}\text{C}$ 。加入HCl (在1,4-二噁烷中) (0.5mL), 反应混合物于RT搅拌1小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物用乙醚、正戊烷研制, 倾析出溶剂, 得到预期产物111-ix (0.08g, 84.2%产率)。

[2315] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.78 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.93 (q, $J=14.8\text{Hz}$, 2H), 3.79 (ddd, $J=30.5, 18.7, 7.7\text{Hz}$, 3H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.52-2.38 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.57 (s, 2H)

[2316] LCMS (06_4min), [MH]⁺ = 349.3, RT = 1.355分钟

[2317] LCMS方法C_4MIN

[2318] 柱: HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长348nm

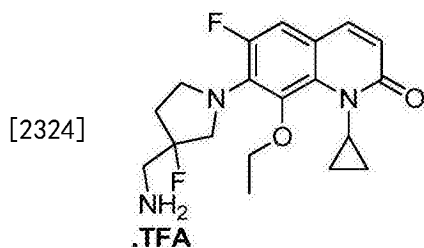
[2319] 柱温: 环境温度

[2320] 流动相: A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2321] 流速: 0.55mL/min

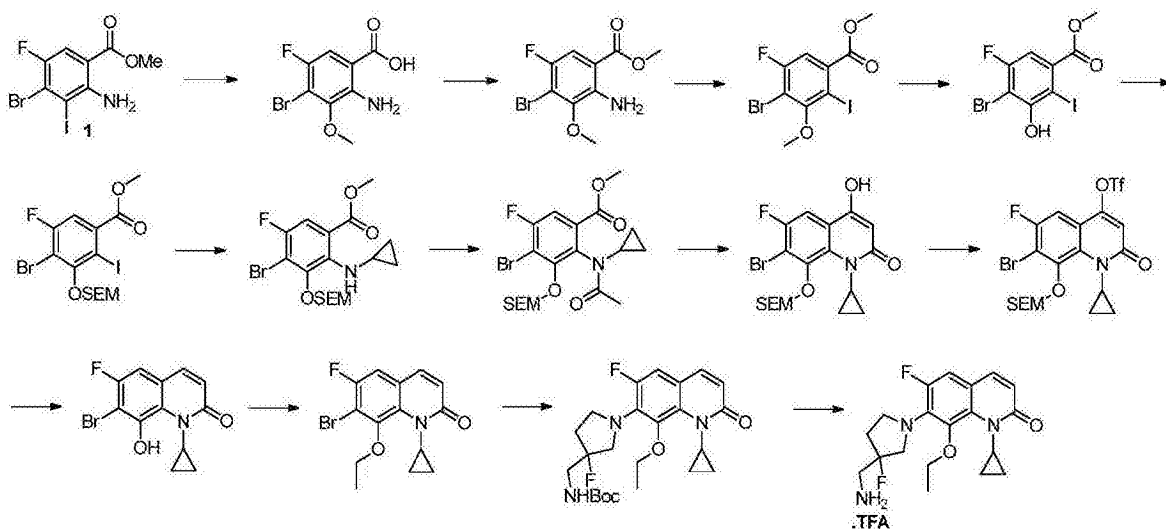
[2322] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2323] 实施例112: 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙氧基-6-氟喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2325] 按照以下流程制得标题化合物:

[2326]



[2327] (i) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲氧基苯甲酸

[2328] 将2-氨基-4-溴-5-氟-3-碘苯甲酸甲基酯(1g, 2.652mmol, 1.0当量)溶于在30 mL微波小瓶中的干燥甲醇(15mL)中。加入CuI(0.1g, 0.53mmol, 0.2当量), 反应混合物于RT搅拌5分钟。加入NaOMe(1.432g, 26.52mmol, 10当量), 反应混合物变为亮黄绿色。加入干燥吡啶(2mL), 反应混合物在微波照射下于110℃搅拌1小时。反应混合物用冷水淬灭, 通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 2至3, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物用正戊烷:乙醚(1:1)研制, 倾析出溶剂, 得到预期产物112-i(6g, 未经纯化)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(m/z): 264.2[M-H]。

[2329] (ii) 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲基酯

[2330] 将112-i(6g, 22.72mmol, 1.0当量)加入甲醇(120mL)中, 加入浓H₂SO₄(12mL), 反应混合物于80-85℃搅拌24小时。反应混合物用冰-水淬灭, 用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经柱色谱法纯化(0-20%EtOAc/己烷), 得到预期产物112-ii(4.5g, 71.2%产率)。

[2331] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ7.41(d, J=9.7Hz, 1H), 6.69(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.75(s, 3H)

[2332] LCMS(m/z): 279.9[M+H]

[2333] (iii) 4-溴-5-氟-2-碘-3-甲氧基苯甲酸甲基酯

[2334] 将112-ii(4.5g, 16.18mmol, 1.0当量)溶于乙腈(27mL)中, 加入6M HCl(58.5mL), 反应混合物于室温搅拌10分钟。反应混合物冷却至0℃, 加入在水(18mL)中的NaNO₂(1.17g, 16.99mmol, 1.05当量), 反应混合物于0℃搅拌1小时。滴加在水(36mL)中的KI(5.37g,

32.37mmol, 2.0当量), 反应混合物于0℃搅拌20-30分钟。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(10%EtOAc/己烷), 得到预期产物112-iii (1.8g, 28.6%产率)。

[2335] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

[2336] (iv) 4-溴-5-氟-3-羟基-2-碘苯甲酸甲基酯

[2337] 将112-iii (1.8g, 4.6mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 冷却至-78℃。加入 BBr_3 (1M) (37mL, 36.8mmol, 8.0当量), 反应混合物于室温搅拌18小时。反应混合物用冰-水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-10%EtOAc/己烷), 得到预期产物112-iv (0.851g, 49%产率)。

[2338] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.91-10.54 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H)

[2339] LCMS (m/z) : 375.1 [M-H]

[2340] (v) 4-溴-5-氟-2-碘-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲基酯

[2341] 将112-iv (0.8g, 2.1mmol, 1.0当量) 溶于乙腈 (6mL) 中。加入 K_2CO_3 (0.73g, 5.3mmol, 2.5当量) 和SEM-Cl (0.42g, 2.5mmol, 1.2当量), 反应混合物于100℃搅拌1小时。反应混合物过滤, 用EtOAc洗涤, 浓缩, 得到粗的预期产物112-v (0.9g, 未经纯化)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.08-0.04 (s, 9H)

[2342] (vi) 4-溴-2-(环丙基氨基)-5-氟-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲基酯

[2343] 于RT将112-v (0.9g, 1.7mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (0.86g, 2.65mmol, 1.5当量)、xantphos (0.15g, 0.265mmol, 0.15当量) 加入1,4-二噁烷 (28mL) 中。加入 Pd_2dba_3 (0.08g, 0.085mmol, 0.05当量)、环丙基胺 (0.203g, 3.5mmol, 2.0当量), 反应混合物在密闭试管中于110℃搅拌7-8小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(0-1%EtOAc/己烷), 得到预期产物112-vi (0.303g, 45%产率)。

[2344] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.43 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (dd, $J=10.7, 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.62 (td, $J=6.7, 4.9\text{Hz}$, 2H), 0.40-0.33 (m, 2H), 0.02--0.01 (s, 9H)

[2345] LCMS (m/z) : 436.4 [M+H]

[2346] (vii) 4-溴-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲基酯

[2347] 将112-vi (0.3g, 0.6912mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 冷却至0℃。加入DIPEA (0.44g, 3.456mmol, 5.0当量)、乙酰氯 (0.27g, 3.456mmol, 5.0当量), 反应混合物于室温搅拌3-4小时。反应混合物用水淬灭, 用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化(20-30%EtOAc/己烷), 得到预期产物112-vii (0.301g, 91%产率)。

[2348] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 1.03 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 0.84-0.81 (m, 1H), 0.68-0.64 (m, 1H), 0.06 (s, 9H)

[2349] LCMS (m/z) : 346.2 [M-SEM]

[2350] (viii) 7-溴-1-环丙基-6-氟-4-羟基-8-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[2351] 将112-vii (0.3g, 0.6302mmol, 1.0当量)溶于THF (10mL)中,冷却至-78℃。滴加NaHMDS (1.0M, 在THF中) (1.9mL, 1.9mmol, 3.0当量),反应混合物于-78℃搅拌1小时。反应混合物用冰-水淬灭,通过1.0N HCl水溶液酸化至pH 2至3,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到预期产物112-viii (0.161g, 粗)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。

[2352] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.01 (d, J=6.6Hz, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H), 0.42 (s, 2H), 0.00-0.12 (s, 9H)

[2353] LCMS (m/z) : 446.4 [M+H]

[2354] (ix) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丙基-6-氟-2-氧代-8-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[2355] 将112-viii (0.161g, 0.30mmol, 1.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL)中,冷却至0℃。加入TEA (0.1g, 1.0mmol, 3.0当量)、PhN(SO₂CF₃)₂ (0.19g, 0.5mmol, 1.5当量),反应混合物于室温搅拌1.5小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用冷水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经硅胶柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc/己烷),得到预期产物112-ix (0.19g, 94%, 被PhNTf₆&DMF污染)。

[2356] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 1.27 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.02 (s, 9H)

[2357] LCMS (m/z) : 578.4 [M+H]

[2358] (x) 7-溴-1-环丙基-6-氟-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[2359] 将112-ix (0.19g, 0.3298mmol, 1.0当量)、Pd(II)OAc (0.08g, 0.3958mmol, 1.2当量)和dppp (0.04g, 0.099mmol, 0.3当量)加入N,N-二甲基甲酰胺 (5mL)中。加入Et₃SiH (0.065g, 0.3958mmol, 1.2当量),反应混合物于40-45℃搅拌1-2小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化 (20-100% EtOAc/己烷),得到预期产物112-x (0.07g, 73%产率, 60%纯的)。

[2360] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.7Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)

[2361] LCMS (m/z) : 300.2 [M+H]

[2362] (xi) 7-溴-1-环丙基-8-乙氧基-6-氟喹啉-2(1H)-酮

[2363] 将112-x (0.07g, 0.23mmol, 1.0当量)、K₂CO₃ (0.081g, 0.59mmol, 2.5当量)加入N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)中。加入乙基碘 (0.055g, 0.35mmol, 1.5当量),反应混合物在密闭试管中于100℃搅拌1-2小时。反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗残余物。粗残余物经制备型TLC纯化进行纯化 (50% EtOAc/己烷),得到预期产物R8-112-xi (0.04g, 52.6%产率)。LCMS (m/z) : 328.3 [M+H]。

[2364] (xii) ((1-(1-环丙基-8-乙氧基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[2365] 将112-xi (0.025g, 0.076mmol, 1.0当量) 溶于二噁烷 (2mL) 中。加入 ((3-氟吡咯烷-3-基) 甲基) 氨甲酸叔丁基酯 (0.025g, 0.11mmol, 1.5当量)、Cs₂CO₃ (0.037g, 0.11mmol, 1.5当量), 反应混合物脱气5分钟。加入Pd₂(dba)₃ (0.003g, 0.0038mmol, 0.05当量)、Xantphos (0.006g, 0.00115mmol, 0.15当量), 反应混合物在密闭试管中于110℃搅拌8-9小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物112-xii (0.072g, 未经纯化)。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。LCMS (m/z): 465.8 [M+H]。

[2366] (xiii) 7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丙基-8-乙氧基-6-氟喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2367] 将112-xii (0.06g, 0.18mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 冷却至0℃。加入HCl的二噁烷溶液 (2mL), 反应混合物于室温搅拌1小时。反应混合物浓缩, 与乙醚共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物用乙醚研制, 倾析出溶剂, 经制备型HPLC纯化进行纯化 (含TFA作为修饰剂), 得到预期产物112-xiii, 为TFA盐 (0.004g, 7%产率)。

[2368] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.06 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.4, 7.1Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 3H), 3.60 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.45 (dd, J=19.7, 5.5Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.37-2.07 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.16 (d, J=5.2Hz, 1H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.53 (td, J=11.1, 5.5Hz, 2H)

[2369] LCMS (06_4min), [MH]⁺=364.5, RT=1.549分钟

[2370] LCMS方法C_4MIN

[2371] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长229nm

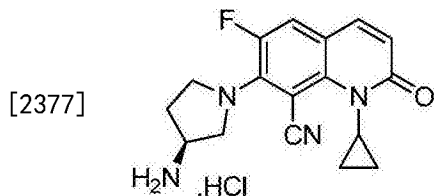
[2372] 柱温: 环境温度

[2373] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

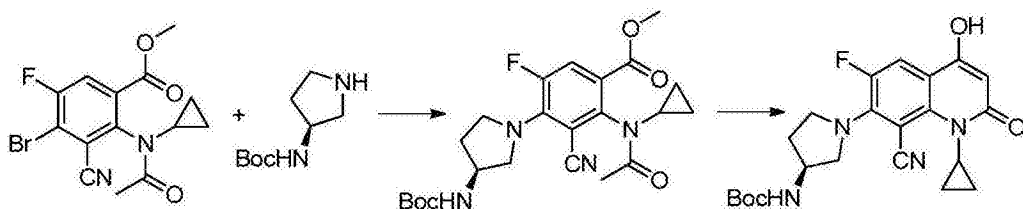
[2374] 流速: 0.55mL/min

[2375] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

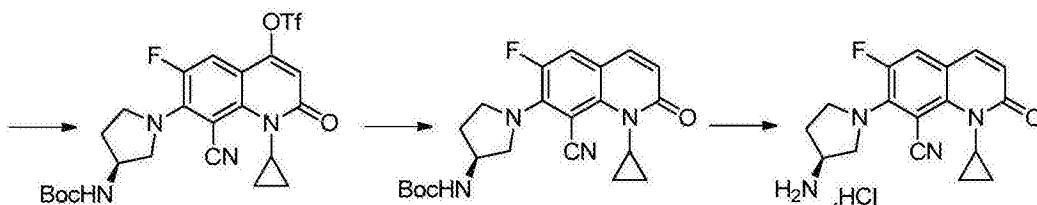
[2376] 实施例113: (S)-7-(3-(氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-甲腈HCl盐



[2378] 按照以下流程制得标题化合物:



[2379]



[2380] (i) (S)-4-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-3-氰基-2-(N-环丙基乙酰氨基)-5-氟苯甲酸甲基酯

[2381] 将111-iii (0.5g, 1.41mmol, 1.0当量) 加入在密闭试管中的甲苯 (10mL) 中, 加入 Cs_2CO_3 (0.69g, 2.1mmol, 1.5当量)、(S)-吡咯烷-3-基氨甲酸叔丁基酯 (0.4g, 2.1mmol, 1.5当量), 反应混合物脱气15分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.065g, 0.07mmol, 0.05当量)、xantphos (0.081g, 0.14mmol, 0.1当量), 反应混合物于110℃搅拌6小时。反应混合物用冷水淬灭, 用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化 (45%EtOAc/己烷), 得到预期产物113-i (0.11g, 17%产率)。

[2382] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.75-7.68 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.17 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.30 (d, $J=21.8\text{Hz}$, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.40 (s, 8H), 1.25 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 0.73 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H)

[2383] LCMS (m/z) : 461.5 [M+H]

[2384] (ii) (S)-(1-(8-氰基-1-环丙基-6-氟-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨甲酸叔丁基酯

[2385] 将113-i (0.14g, 0.3mmol, 1.0当量) 溶于干燥THF (8mL) 中, 反应混合物于-40℃冷却。于-40℃加入NaHMDS (1.0M, 在THF中) (0.67mL, 0.61mmol, 2.0当量), 使反应混合物于0至5℃搅拌1小时。采用1N HCl将反应混合物酸化至pH 2至3, 用EtOAc萃取。有机层在TLC上显示出两个点, 因此将有机层用 NaHCO_3 洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到预期产物113-ii (0.11g, 74%产率)。

[2386] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.54 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 2H), 0.62 (s, 2H)。

[2387] (iii) 三氟甲磺酸 (S)-7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-8-氰基-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯

[2388] 将113-ii (0.09g, 0.21mmol, 1.0当量) 溶于干燥N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中, 加入 TEA (0.083g, 0.63mmol, 3.0当量), 冷却至0℃。加入 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (0.083g, 0.23mmol, 1.1当量), 反应混合物于RT搅拌2小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经100-200目硅胶柱色谱法纯化 (25%EtOAc/己烷), 得到预期产物113-iii (0.075g, 52%产率)。

[2389] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.43 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.62 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.30 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.96 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.34 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 0.75 (s, 2H)。

[2390] (iv) (S)-(1-(8-氰基-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基) 氨甲酸叔丁基酯

[2391] 将113-iii (0.065g, 0.12mmol, 1.0当量) 溶于干燥N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中, 反应混合物于 -10°C 冷却。于0至 5°C 加入1,3DPPP (0.014g, 0.023mmol, 0.3当量)、Pd(II)OAc (0.004g, 0.017mmol, 0.15当量)、TES (0.016g, 0.14mmol, 1.2当量), 使反应混合物于0至 5°C 搅拌2小时。反应混合物用冷水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用冷水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化进行纯化, 得到预期产物113-iv (0.03g, 54%产率)。

[2392] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.46 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 9H), 1.31 (s, 2H), 0.78 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H)

[2393] (v) (S)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-甲腈 HCl 盐

[2394] 将113-iv (0.03g, 0.073mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。加入HCl (在1,4-二噁烷中) (0.3mL), 反应混合物于RT搅拌2小时。反应混合物浓缩, 与二氯甲烷共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物用乙醚、正戊烷研制, 倾析出溶剂, 得到预期产物113-v (0.016g, 77%产率)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 6.51 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $J=9.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H), 3.97 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.50 (dt, $J=7.0, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.54 (dd, $J=13.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.20 (dt, $J=13.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H)

[2395] LCMS (06_4min), $[\text{MH}]^+ = 313.3$, RT = 1.437分钟

[2396] LCMS方法C_4MIN

[2397] 柱:HSS C18 (50*2.1mm), 1.8 μm ; ESI源, 阳离子模式; 波长387nm

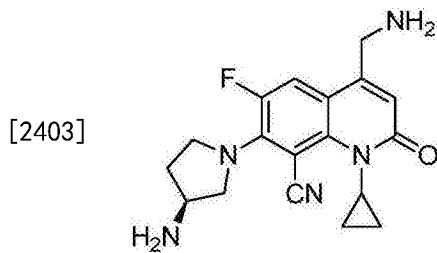
[2398] 柱温: 环境温度

[2399] 流动相:A: 5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B: 甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2400] 流速: 0.55mL/min

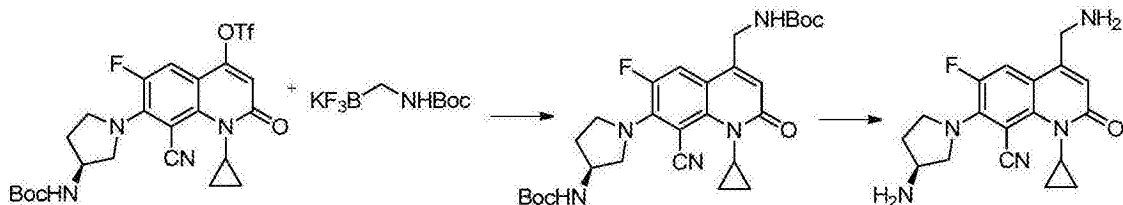
[2401] 梯度: 历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2402] 实施例114: (S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-甲腈



[2404] 按照以下流程制得标题化合物:

[2405]



[2406] (i) (S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-8-氰基-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)吡咯烷-3-基)氨甲酸叔丁基酯

[2407] 将113-ii (0.085g, 0.15mmol, 1.0当量) 溶于1,4-二噁烷(1mL)中。加入在水(0.1mL)中的[[叔丁氧羰基)氨基]甲基]三氟硼酸钾(0.071g, 0.30mmol, 2.0当量)、碳酸钠(0.032g, 0.30mmol, 2.0当量), 脱气5分钟。加入PdCl₂dppf(0.011g, 0.015mmol, 0.1当量), 再次脱气5分钟。反应混合物在密闭试管中加热至85℃达2小时。反应混合物用水淬灭, 用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗残余物。粗品经制备型TLC纯化(70%EtOAc:己烷), 得到预期产物114-i (0.016g, 19.5%产率)。

[2408] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.67(d, J=15.6Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.25(s, 1H), 4.08(d, J=23.3Hz, 2H), 3.94(d, J=6.2Hz, 1H), 3.74(s, 1H), 3.52(d, J=13.1Hz, 1H), 2.26(d, J=6.9Hz, 1H), 2.05(dd, J=10.5, 5.9Hz, 1H), 1.48(d, J=6.4Hz, 18H), 1.44(s, 2H), 0.74(s, 2H)

[2409] LCMS(m/z): 452.8[M+H]

[2410] (ii) (S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-甲腈

[2411] 于0℃将114-i (0.9g, 3.3mmol, 1.0当量) 溶于二氯甲烷(20mL)中加入.HCl-二噁烷(4M)(0.5mL), 反应混合物于室温搅拌2小时。反应混合物浓缩, 与DCM共蒸馏, 得到粗残余物。粗残余物经制备型HPLC纯化, 得到114-ii (0.002g, 19.8%产率)。

[2412] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.61(d, J=15.6Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.04(s, 3H), 3.95(s, 2H), 3.68(d, J=9.6Hz, 2H), 3.50(s, 1H), 2.32-2.23(m, 1H), 1.97-1.89(m, 1H), 1.47-1.39(m, 2H), 0.74(d, J=3.6Hz, 2H)

[2413] LCMS(01_4min), [MH]⁺=341.9, RT=3.016分钟

[2414] LCMS方法C_4MIN

[2415] 柱:HSS C18(50*2.1mm), 1.8um; ESI源, 阳离子模式; 波长254nm

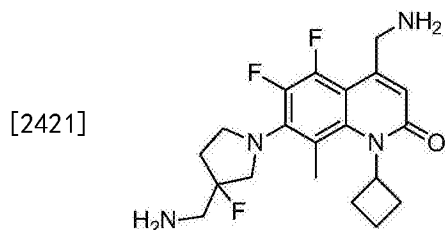
[2416] 柱温: 环境温度

[2417] 流动相:A:5mM乙酸铵, 在0.1%甲酸水溶液中, B:甲酸在ACN中的0.1%溶液

[2418] 流速:0.55mL/min

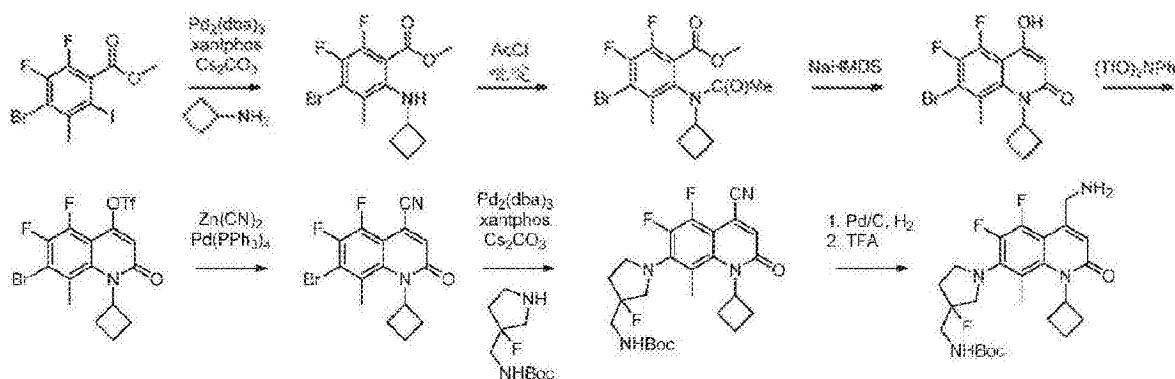
[2419] 梯度:历经2.5分钟5%-100% (溶剂B) 和于100%保持0.6分钟

[2420] 实施例115:4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2422] 按照以下流程制得了标题化合物:

[2423]



[2424] (i) 4-溴-2-(环丁基氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[2425] 将4-溴-2,3-二氟-6-碘-5-甲基苯甲酸甲基酯(1.5g, 3.84mmol)溶于1,4-二噁烷(体积:30.7mL)中,通过充入氮气10分钟进行脱气。加入Pd₂dba₃(0.176g, 0.192mmol)、xantphos(0.333g, 0.576mmol)、碳酸铯(1.875g, 5.76mmol)和环丁基胺(0.491mL, 5.76mmol)。将烧瓶装配回流冷凝器,采用三通旋塞阀将整个仪器抽真空和从气囊回填氮气。混合物在氮气下加热至80℃达15小时。冷却至室温后,混合物用水稀释(100mL),用EtOAc萃取(3 x 50mL)。合并的有机提取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,减压浓缩。进行SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-15%EtOAc/庚烷, 40g短柱),提供了4-溴-2-(环丁基氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(1.07g, 3.20mmol, 83%产率),为黄色油状物。

[2426] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ3.95(s, 3H), 3.55(p, J=7.9Hz, 1H), 2.34(d, J=1.0Hz, 3H), 2.30-2.19(m, 2H), 1.90-1.75(m, 2H), 1.72-1.60(m, 1H), 1.58-1.46(m, 1H)

[2427] LCMS: t_R=1.07分钟, m/z=334/336[M+H]⁺

[2428] (ii) 4-溴-2-(N-环丁基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯

[2429] 于0℃将乙酰氯(0.532mL, 7.48mmol)加入4-溴-2-(环丁基氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(500mg, 1.496mmol)和吡啶(0.605mL, 7.48mmol)在DCM(体积:15.000mL)中的混合物中。混合物立即变为浑浊灰白色。5分钟后LCMS显示只有起始材料,因此将混合物温热至室温。1小时后LCMS指示起始材料被消耗。混合物用DCM(25mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)、饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥,减压浓缩。进行SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100%EtOAc/庚烷, 12g短柱),提供了4-溴-2-(N-环丁基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(446mg, 1.186mmol, 79%产率),为无色固体。

[2430] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ4.78-4.61(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.14-2.04

(m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 4H)

[2431] LCMS: $t_R=0.90$ 分钟, $m/z=376/378$ [M+H]⁺

[2432] (iii) 7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2433] 于-78℃将NaHMDS (1M在THF中的溶液, 6.49mL, 6.49mmol) 滴加至4-溴-2-(N-环丁基乙酰氨基)-5,6-二氟-3-甲基苯甲酸甲基酯(814mg, 2.164mmol) 在THF (体积: 21.6mL) 中的混合物中。混合物立即变为暗棕黑色。在该温度下20分钟后, LCMS指示完全和干净地转化为预期产物。总共搅拌30分钟。滴加水 (~5mL), 从干冰/丙酮浴上移开反应烧瓶。当混合物温热至室温时加入另外的水 (~7mL), 然后将其用水 (100mL) 和盐水稀释, 用EtOAc (50mL) 洗涤。用1M HCl (20mL) 酸化水层 (含有预期产物), 用EtOAc萃取 (3 x 50mL)。合并稍后的有机萃取物, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 减压浓缩。将粗物质与来自早期测试反应的那些合并, 浓缩, 得到黄色固体。将固体混悬于Et₂O中, 过滤, 用Et₂O洗涤, 得到浅黄色粉末。滤液浓缩, 残余物再次研制, 得到450mg浅黄色固体。最后, 将滤液浓缩, 得到另外130mg粗产物 (总共580mg, 69%产率)。

[2434] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.46 (p, J=8.2Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 5H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H)

[2435] LCMS: $t_R=0.85$ 分钟, $m/z=344/346$ [M+H]⁺

[2436] (iv) 三氟甲磺酸7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯, 1,1,1-三氟-N-苯基甲磺酰胺

[2437] 于0℃将1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (561mg, 1.569mmol) 作为在DMF中的溶液滴加至7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-4-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮 (450mg, 1.308mmol) 和三乙胺 (0.547mL, 3.92mmol) 在DMF (体积: 13.1mL) 中的混合物中。5分钟后从冰浴上移开反应烧瓶, 于室温30分钟后LCMS指示起始材料被完全消耗。混合物用水 (50mL) 和盐水稀释, 用EtOAc (25mL) 萃取三次。合并的有机提取物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 减压浓缩。将粗物质与来自早期测试反应的那些合并。合并的粗残余物进行SiO₂快速色谱法 (ISCO combiflash, 0-20% EtOAc/庚烷, 12g短柱), 提供了三氟甲磺酸7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯 (550mg, 76%), 为浅黄色固体, 被N-苯基三氟甲磺酰胺污染 (~10-20%)。

[2438] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.61 (s, 1H), 4.59 (p, J=8.1Hz, 1H), 2.51 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.48-2.38 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H)

[2439] LCMS: $t_R=1.11$ 分钟, $m/z=476/478$ [M+H]⁺

[2440] (v) 7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈

[2441] 在25mL圆底烧瓶中将三氟甲磺酸7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基酯 (300mg, 0.630mmol) 在DMF (体积: 6.3mL) 中的混合物用四(三苯膦)钯 (0) (72.8mg, 0.063mmol)、继之以氰化锌 (38.5mg, 0.328mmol) 进行处理。烧瓶装配有回流冷凝器和氮气囊, 然后将混合物加热至80℃达16小时, 颜色变为暗绿色。反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 和水 (25mL) 稀释, 用EtOAc (25mL) 萃取三次。合并的有机提取物用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩。将所得粗残余物与来自早期测试反应的那些合并, 进行SiO₂快速色谱法 (ISCO combiflash, 0-30% EtOAc/庚烷, 12g短柱), 得到7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈 (180mg, 0.510mmol,

69%产率),为黄色固体。

[2442] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.09 (s, 1H), 4.61 (p, $J=8.7, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.50 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H)

[2443] LCMS: $t_{\text{R}}=0.92$ 分钟, $m/z=353/355$ [M+H] $^+$

[2444] (vi) ((1-(4-氰基-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2445] 向5mL微波小瓶中装入7-溴-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈 (90mg, 0.255mmol)、((3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯 (111mg, 0.510mmol)、xantphos (44.2mg, 0.076mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.34mg, 0.025mmol) 和碳酸铯 (166mg, 0.510mmol)。将小瓶密封,抽真空,回填氮。加入甲苯 (体积:2.55mL,之前通过喷射氮进行了脱气),混合物加热至110 $^{\circ}\text{C}$ 达7小时。混合物用水稀释,用EtOAc萃取三次。合并的有机提取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩。进行 SiO_2 快速色谱法 (ISCO combiflash, 0-100%EtOAc/庚烷,4g短柱),得到((1-(4-氰基-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯 (72mg, 0.147mmol, 57.6%产率),为黄色固体。

[2446] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.88 (s, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.58 (p, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.76 (m, 2H), 3.67-3.43 (m, 4H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.41-2.02 (m, 8H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

[2447] LCMS: $t_{\text{R}}=1.00$ 分钟, $m/z=491.3$ [M+H] $^+$

[2448] (vii) ((1-(4-(氨基甲基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯

[2449] 将((1-(4-氰基-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯 (35mg, 0.071mmol) 在2M NH_3/MeOH (体积:3mL) 中的混合物用Pd/C (10%干重, 50%水, 45.6mg, 0.021mmol) 处理,喷射氢5分钟,然后在氢气气囊下搅拌30分钟。LCMS显示起始材料被完全消耗和转换为新产物 ($t_{\text{R}}=0.76$ 分钟, $m/z=495.3$)。将混合物喷射氮气数分钟,然后穿过1 μm 注射器式滤器,减压浓缩,得到黄色油状物。以相同规模再次进行反应,得到相同结果。将来自两次反应的粗材料合并,未经进一步纯化进行使用。获得((1-(4-(氨基甲基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯 (61mg, 0.123mmol, 85%产率),为黄色泡沫。

[2450] LCMS: $t_{\text{R}}=0.76$ 分钟, $m/z=495.3$ [M+H] $^+$

[2451] (viii) 4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐

[2452] 将((1-(4-(氨基甲基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)氨甲酸叔丁基酯 (61mg, 0.123mmol) 在DCM (体积:1.2mL, 比例:1.000) 和TFA (体积:1.2mL, 比例:1.000) 中的混合物于室温搅拌。15分钟后LCMS指示起始材料完全消耗。将混合物在减压下浓缩。从DCM-甲苯、然后MeOH-甲苯中浓缩残余物。最后,将暗黄色油性残余物溶于DMSO (2mL) 中,穿过0.45 μm 注射器式滤器,进行制备型RP-HPLC (MeCN-H $_2$ O-TFA)。将汇集的含有预期产物的级分冷冻干燥,得到标题化合物 (8.6mg, 10%产率),为粘性胶状物。

[2453] ^1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 6.47 (s, 1H), 4.71 (p, J=8.3Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.69 (dd, J=21.3, 11.7Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52 (dd, J=19.7, 5.7Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.49-2.18 (m, 8H), 1.78-1.69 (m, 2H)

[2454] LCMS: t_R = 1.29分钟, m/z = 395.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (10分钟运行)

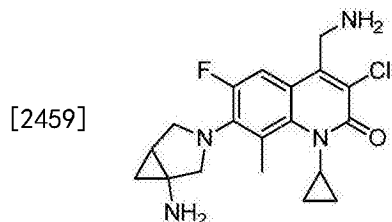
[2455] 采用对实施例115所述的操作, 制备了下述化合物的TFA盐:

[2456]

Ex#	结构	化学名称	LCMS t_R (min)	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$
115.2		(S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1-环丁基-5,6-二氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐	1.18	363.3
115.3		(S)-4-(氨基甲基)-7-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟-1-iso丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐	1.05	333.1
115.4		4-(氨基甲基)-7-(3-(氨基甲基)-3-氟吡咯烷-1-基)-6-氟-1-异丙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐	1.2	365.2

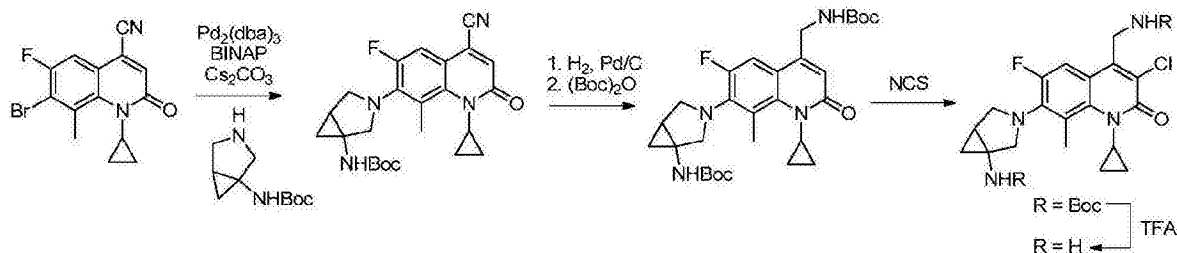
[2457] 前表中的化合物通过高效液相色谱法 (HPLC) 在Waters ACQUITY UPLC系统上进行表征, 1.2mL/min流速; 柱Kinetex-C18, 2.6 μm , 2.1 x 50mm, 来自Phenomenex, 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 历经9.29min的时期2-88%的MeCN在含0.1%TFA的水中的溶液 (除非另有指示); 化合物通过在220nm的紫外光 (UV) 吸收进行检测。

[2458] 实施例116: 7-(1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(氨基甲基)-3-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐



[2460] 按照以下流程制得标题化合物:

[2461]



[2462] (i) (3-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)氨甲酸叔丁基酯

[2463] 向5mL微波小瓶中装入7-溴-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲腈(250mg, 0.778mmol)、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基氨甲酸叔丁基酯(309mg, 1.557mmol)、BINAP(194mg, 0.311mmol)、三(双苯亚甲基丙酮)二钯(0)(143mg, 0.156mmol)和碳酸铯(761mg, 2.335mmol)。将小瓶密封,抽真空,回填N₂。加入甲苯(体积:7.8mL,之前通过喷射氮进行了脱气),混合物加热至100℃达5.5小时。冷却至室温后,将混合物经一次性玻璃漏斗过滤,将挥发物在减压下蒸发。将粗物质于来自第二次相同反应的那些合并,进行SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100%EtOAc/庚烷, 24g短柱),得到(3-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)氨甲酸叔丁基酯(650mg, 1.482mmol, 85%产率),为暗黄色油状物,其在真空中变为玻璃状。

[2464] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.32(d, J=12.1Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.94-3.82(m, 1H), 3.75-3.67(m, 1H), 3.59-3.52(m, 1H), 3.52-3.44(m, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.73(s, 1H), 1.54(s, 9H), 1.27-1.20(m, 2H), 1.17-1.10(m, 1H), 1.06-0.97(m, 1H), 0.60-0.47(m, 2H)。

[2465] LCMS: t_R=0.93分钟, m/z=439.4[M+H]⁺

[2466] (ii) (3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)氨甲酸叔丁基酯

[2467] 在200mL圆底烧瓶中将(3-(4-氰基-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)氨甲酸叔丁基酯(650mg, 1.482mmol)在2M NH₃的MeOH溶液(体积:59.3mL)中的混合物用Pd/C(10%干重, 50%水, 947mg, 0.445mmol)处理。将烧瓶部分排空并回填H₂ 5次,然后在H₂气囊下搅拌1小时。将烧瓶部分排空并回填N₂ 5次,然后将反应混合物经硅藻土柱过滤,减压浓缩,得到预期伯胺,为黄-棕色油状物。将胺物质溶于THF(体积:7.4mL)中,用Huenig's碱(777μl, 4.45mmol)和Boc-酐(447μl, 1.927mmol)处理,于室温搅拌1小时。混合物用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)和水(10mL)稀释,用EtOAc萃取(3 x 25mL)。合并的有机提取物用饱和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤和在减压下浓缩。进行SiO₂快速色谱法(ISCO combiflash, 0-100%EtOAc/庚烷, 24g短柱),提供了标题化合物(448mg, 0.743mmol, 50.1%产率),为黄色泡沫。

[2468] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.10(d, J=13.2Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.04(s, 1H), 4.86-4.74(m, 1H), 4.44-4.31(m, 2H), 3.88-3.75(m, 1H), 3.67(d, J=8.6Hz, 1H), 3.56-3.39(m, 2H), 3.28(d, J=9.3Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 1.69(s, 1H), 1.47(s, 18H), 1.21-1.12(m, 3H), 1.03-0.96(m, 1H), 0.54-0.47(m, 2H) LCMS: t_R=0.96分钟, m/z=543.4[M+H]⁺

[2469] (iii) (3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-

1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基) 氨甲酸叔丁基酯

[2470] 将(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基) 氨甲酸叔丁基酯(176mg, 0.324mmol) 在MeCN (体积:1.6mL) 中的混合物用N-氯琥珀酰亚胺(130mg, 0.973mmol) 处理, 于室温搅拌4小时。将挥发物在减压下蒸发。将残余物溶于EtOAc中, 用10%柠檬酸水溶液、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩。进行SiO₂快速色谱法 (ISCO combiflash, 0-100%EtOAc/庚烷, 4g短柱), 提供了标题化合物(127mg, 0.198mmol, 61.1%产率), 为浅黄色泡沫。

[2471] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.55-7.44 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.62 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.83 (br s, 1H), 3.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.31 (d, J=9.3Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.55-1.38 (m, 18H), 1.22-1.14 (m, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.56-0.48 (m, 2H)

[2472] LCMS: t_R=1.01分钟, m/z=577.3[M+H]⁺

[2473] (iv) 7-(1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(氨基甲基)-3-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2474] 将(3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基) 氨甲酸叔丁基酯(67mg, 0.116mmol) 在DCM(体积:581μl, 比例:1.000) 和TFA(体积:581μl, 比例:1.000) 中的混合物于室温搅拌20分钟。在减压下蒸发挥发物, 将油性残余物从MeOH-甲苯中浓缩两次, 然后进行制备型RP-HPLC(1-40%MeCN/H₂O+0.1%TFA)。收集含有产物的级分, 直接进行冷冻干燥, 得到7-(1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(氨基甲基)-3-氯-1-环丙基-6-氟-8-甲基喹啉-2(1H)-酮TFA盐(22.8mg, 0.037mmol, 31.8%产率), 为浅黄色松软固体。

[2475] ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ7.55 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.52-0.42 (m, 2H)。

[2476] LCMS: t_R=0.38分钟, m/z=377.2[M+H]⁺

[2477] 使用方法

[2478] 游离或可药用盐形式的式I至V任一项的化合物呈现出有价值的药理学性质、包括抑制细菌中的DNA促旋酶活性以及用作抗菌剂。

[2479] 根据一项实施方案, 本发明提供了在受治疗者中抑制细菌DNA促旋酶活性的方法, 该方法包括给所述受治疗者施用式I-VI化合物或包含式I-VI化合物和可药用载体、佐剂或赋形剂的组合物。

[2480] 根据另一项实施方案, 本发明提供了在受治疗者中减少细菌量的方法, 该方法包括给所述受治疗者施用式I-VI化合物或或包含式I-VI化合物和可药用载体、佐剂或赋形剂的组合物。

[2481] 根据另一项实施方案, 本发明提供了在受治疗者中预防或治疗细菌感染或减轻细菌感染的严重性的方法, 该方法包括给所述受治疗者施用式I-VI化合物或或包含式I-VI化合物和可药用载体、佐剂或赋形剂的组合物。

[2482] 根据另一项实施方案, 本发明的方法可用于治疗兽医学领域的患者, 包括但不限

于动物园、实验室和农场动物,包括灵长类动物、啮齿类动物和鸟。所述动物的实例包括但不限于豚鼠、仓鼠、沙鼠、大鼠、小鼠、兔、狗、猫、马、猪、绵羊、牛、山羊、鹿、恒河猴、猴、罗望子(tamarinds)、猿、狒狒、大猩猩、黑猩猩、orangutans、长臂猿、鸵鸟、鸡、火鸡、鸭和鹅。

[2483] 在另一实施方案中,本发明提供了一种方法,其中待治疗或预防的细菌感染的特征在于存在一种或多种发酵或非发酵细菌物种。

[2484] 在另一实施方案中,本发明提供了一种方法,其中待治疗或预防的细菌感染的特征在于存在一种或多种发酵或非发酵革兰氏阴性细菌,所述细菌选自铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和其它假单胞菌属(*Pseudomonas*)物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)和其它伯克氏菌属(*Burkholderia*)物种、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)和其它不动杆菌属(*Acinetobacter*)物种、氧化木糖无色杆菌(*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌(*Alcaligenes denitrificans*)和其它无色菌科(*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)和其它柠檬酸杆菌属(*Citrobacter*)物种、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌(*Klebsiella oxytoca*)和其它克雷伯杆菌属(*Klebsiella*)物种、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)和其它肠杆菌属(*Enterobacter*)物种、大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌(*Salmonella enterica*)和其它沙门氏菌属(*Salmonella*)物种、鼠疫巴斯德氏菌(*Yersinia pestis*)、普通变形菌(*Proteus vulgaris*)和其它变形菌属(*Proteus*)物种、*Serratia marscens*和其它沙雷氏菌属(*Serratia*)物种、摩氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)和肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的其它成员、脑膜炎奈氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌(*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)和其它拟杆菌属(*Bacteriodes*)物种、*Pasteurella multocoda*和其它巴斯德菌属(*Pasteurella*)物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)和其它志贺氏菌属(*Shigella*)物种、霍乱弧菌(*Vibrio cholera*)和其它弧菌属(*Vibrio*)物种、百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)和其它博德特菌属(*Bordetella*)物种、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)和其它螺杆菌属(*Helicobacter*)物种、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)。

[2485] 在另一实施方案中,本发明提供了一种方法,其中待治疗或预防的细菌感染的特征在于存在一种或多种发酵或非发酵革兰氏阳性细菌,所述细菌选自金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)和其它葡萄球菌属(*Staphylococcus*)物种、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)和其它肠球菌属(*Enterococcus*)物种、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)和其它链球菌属(*Streptococcus*)物种、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)和其它杆菌属(*Bacillus*)物种、大消化链球菌(*Peptostreptococcus magnus*)和其它消化链球菌属(*Peptostreptococcus*)物种、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)和其它梭菌属(*Clostridium*)物种、单核细胞增生利斯特菌(*Listeria monocytogenes*)和其

它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

[2486] 根据另一项实施方案,本发明包括给受治疗者施用除本发明的化合物以外的一种或多种另外的治疗性抗菌剂。

[2487] 根据另一项实施方案,本发明包括给所述受治疗者施用一种或多种另外的治疗剂,所述治疗剂作为连同所述化合物一起的多剂量形式的一部分或者作为单独剂量形式,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括抗生素,选自天然青霉素、耐青霉素酶青霉素、抗假单胞菌青霉素、氨基青霉素、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、第四代头孢菌素、卡巴培南、头霉素、单菌胺环、喹诺酮、氟喹诺酮、氨基糖苷、大环内酯、酮内酯、四环素、糖肽、链阳性菌素、噁唑烷酮、利福霉素或其它抗生素。

[2488] 根据另一项实施方案,本发明包括给人施用一种或多种另外的治疗剂,所述治疗剂作为连同所述化合物一起的多剂量形式的一部分或者作为单独剂量形式,其中所述一种或多种另外的治疗剂包括抗生素,选自天然青霉素、耐青霉素酶青霉素、抗假单胞菌青霉素、氨基青霉素、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、第四代头孢菌素、卡巴培南、头霉素、单菌胺环、喹诺酮、氟喹诺酮、氨基糖苷、大环内酯、酮内酯、四环素、糖肽、链阳性菌素、噁唑烷酮、利福霉素或其它抗生素。

[2489] 根据另一项实施方案,本发明包括给所述受治疗者施用一种或多种另外的治疗剂,所述治疗剂作为连同所述化合物一起的多剂量形式的一部分或者作为单独剂量形式,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自天然青霉素、包括苜星青霉素G、青霉素G和青霉素V,选自耐青霉素酶青霉素、包括氯唑西林、双氯西林、萘夫西林和苯唑西林,选自抗假单胞菌青霉素、包括羧苄西林、美洛西林、哌拉西林、哌拉西林/三唑巴坦、替卡西林 (Ticaricillin) 和替卡西林 (Ticaricillin)/克拉维酸盐,选自氨基青霉素、包括阿莫西林、氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦,选自第一代头孢菌素、包括头孢唑林、头孢羟氨苄、头孢氨苄和Cephadrine,选自第二代头孢菌素、包括头孢克洛、头孢克洛-CD、头孢孟多、Cefonacid、头孢丙烯、氯碳头孢和头孢呋辛,选自第三代头孢菌素、包括头孢地尼、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟 (Ceftizoxime) 和头孢曲松,选自第四代头孢菌素、包括头孢吡肟、Ceftaroline和Ceftolozane,选自头霉素、包括头孢替坦和头孢西丁,选自卡巴培南、包括亚胺培南、多利培南和美罗培南,选自单菌胺环、包括氨曲南和卡芦莫南,选自喹诺酮、包括西诺沙星、萘啶酸、Oxolinic acid和吡哌酸,选自氟喹诺酮、包括Ciprofloxacin、依诺沙星、加替沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和司帕沙星,选自氨基糖苷、包括阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、大观霉素、链霉素、Plazomycin和妥布霉素,选自大环内酯、包括阿奇霉素、克拉霉素和红霉素,选自酮内酯、包括泰利霉素,选自四环素、包括金霉素、地美环素、多西环素、米诺环素、替加环素 (tigecycline) 和四环素,选自糖肽、包括奥利万星、替考拉宁、达巴万星、替拉凡星和万古霉素,选自链阳性菌素、包括达福普汀/奎奴普汀,选自噁唑烷酮、包括利奈唑胺,选自利福霉素、包括利福布汀和利福平,和选自其它抗生素包括bactitracin、氯霉素、克林霉素、异烟肼、甲硝唑、多粘菌素B、吡嗪酰胺和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑。

[2490] 根据另一项实施方案,本发明包括给人施用一种或多种另外的治疗剂,所述治疗

剂作为连同所述化合物一起的多剂量形式的一部分或者作为单独剂量形式,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自天然青霉素、包括苄星青霉素G、青霉素G和青霉素V,选自耐青霉素酶青霉素、包括氯唑西林、双氯西林、萘夫西林和苯唑西林,选自抗假单胞菌青霉素、包括羧苄西林、美洛西林、哌拉西林、哌拉西林/三唑巴坦、替卡西林(Ticaricillin)和替卡西林(Ticaricillin)/克拉维酸盐,选自氨基青霉素、包括阿莫西林、氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦,选自第一代头孢菌素、包括头孢唑林、头孢羟氨苄、头孢氨苄和Cephadrine,选自第二代头孢菌素、包括头孢克洛、头孢克洛-CD、头孢孟多、Cefonacid、头孢丙烯、氯碳头孢和头孢呋辛,选自第三代头孢菌素、包括头孢地尼、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟(Ceftizoxime)和头孢曲松,选自第四代头孢菌素、包括头孢吡肟,选自头霉素、包括头孢替坦和头孢西丁,选自卡巴培南、包括亚胺培南和美罗培南,选自单菌胺环、包括氨基曲南,选自喹诺酮、包括西诺沙星、萘啶酸、Oxolinicacid和吡哌酸,选自氟喹诺酮、包括Ciprofloxacin、依诺沙星、加替沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和司帕沙星,选自氨基糖苷、包括阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、大观霉素、链霉素和妥布霉素,选自大环内酯、包括阿奇霉素、克拉霉素和红霉素,选自酮内酯、包括泰利霉素,选自四环素、包括金霉素、地美环素、多西环素、米诺环素和四环素,选自糖肽、包括奥利万星、替考拉宁和万古霉素,选自链阳性菌素、包括达福普汀/奎奴普汀,选自噁唑烷酮、包括利奈唑胺,选自利福霉素、包括利福布汀和利福平和来自其它抗生素包括bactitracin、氯霉素、克林霉素、异烟肼、甲硝唑、多粘菌素B、吡嗪酰胺和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑。

[2491] 根据另一项实施方案,本发明提供了在受治疗者中预防或治疗细菌感染或者减轻细菌感染的严重性的方法,其中待治疗或预防的细菌感染选自以下的一种或多种:上呼吸道感染、下呼吸道感染、耳部感染、胸膜肺和支气管感染、泌尿道感染、腹内感染、心血管感染、血流感染、脓毒病、CNS感染、皮肤和软组织感染、GI感染、骨和关节感染、生殖系统感染、眼感染或肉芽肿感染。

[2492] 在另一实施方案中,待治疗的细菌感染选自如下的一种或多种:咽炎、鼻窦炎、外耳炎、中耳炎、支气管炎、积脓、肺炎、膀胱炎和肾盂肾炎、肾结石、前列腺炎、腹膜炎、透析相关性腹膜炎、内脏脓肿、心内膜炎、心肌炎、心包炎、输液相关性脓毒病、脑膜炎、脑炎、脑脓肿、骨髓炎、关节炎、生殖系统溃疡、尿道炎、阴道炎、宫颈炎、龈炎、结膜炎、角膜炎、眼内炎或发热性中性粒细胞减少患者的感染。

[2493] 根据另一项实施方案,本发明提供了在受治疗者中治疗或预防敏感的细菌生物体的方法f,其中所述方法进一步包括给所述患者施用另外的治疗剂,所述治疗剂作为连同所述化合物一起的多剂量形式的一部分或者作为单独剂量形式。

[2494] 根据另一项实施方案,本发明提供了在受治疗者中治疗或预防敏感的细菌生物体的方法,其中所述方法还包括给所述受治疗者施用增加细菌生物体对抗生素的敏感性的物质的步骤。

[2495] 根据本发明的其它实施方案,所述方法还包括给受治疗者施用一种或多种另外的增加细菌生物体对抗生素的敏感性的治疗剂的步骤。例如,其中本发明的化合物与 β -内酰胺如单菌胺环、青霉素、卡巴培南、头霉素或头孢菌素一起施用。

[2496] 根据本发明的其它实施方案,所述方法还包括给受治疗者施用一种或多种另外的

增加细菌生物体对抗生素、包括生物被膜抑制剂的敏感性的治疗剂的步骤。

[2497] 在另一实施方案中,本发明的药物组合物和方法将通常可用于控制由以下生物体引起的体内细菌感染:铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、*Serratia marscens* 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multocoda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

[2498] 在另一实施方案中,本发明的药物组合物和方法将通常可用于控制由以下生物体引起的体内细菌感染:肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、凝固酶阴性葡萄球菌 (*Coag.Neg.Staph*)、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus*

epidermidis)、腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 或结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)。

[2499] 因此,组合物和方法可用于控制、治疗或减轻医院内或非医院内感染的进程、严重性和效应。

[2500] 医院内或非医院内感染的实例包括但不限于上呼吸道感染、下呼吸道感染、耳部感染、胸膜肺和支气管感染、泌尿道感染、腹内感染、心血管感染、心血管感染、血流感染、脓毒病、CNS感染、皮肤和软组织感染、GI感染、骨和关节感染、生殖系统感染或肉芽肿感染。具体细菌感染的实例包括但不限于咽炎、鼻窦炎、外耳炎、中耳炎、支气管炎、积脓、肺炎、膀胱炎和肾盂肾炎、肾结石、前列腺炎、腹膜炎、透析相关性腹膜炎、内脏脓肿、心内膜炎、心肌炎、心包炎、输液相关性脓毒病、脑膜炎、脑炎、脑脓肿、骨髓炎、关节炎、生殖系统溃疡、尿道炎、阴道炎、宫颈炎、龈炎、结膜炎、角膜炎、眼内炎或发热性中性粒细胞减少患者的感染。

[2501] 最优选地,本发明的可药用组合物被配制用于口服施用。

[2502] 约0.01至约100mg/kg体重/天、优选0.5至约75mg/kg体重/天、最优选约1至50mg/kg体重/天的活性成分化合物的剂量水平可用于预防和治疗由细菌引起的细菌感染的单一疗法,所述细菌例如是肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、肠杆菌属 (*Enterobacter*)、变形菌属 (*Proteus*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠埃希氏菌 (*E.coli*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、凝固酶阴性葡萄球菌 (Coag.Neg.Staph)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*)、肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhals*)、肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 或幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*)。

[2503] 约0.01至约100mg/kg体重/天、优选0.5至约75mg/kg体重/天、最优选约1至50mg/kg体重/天的活性成分化合物的剂量水平可用于预防和治疗由细菌引起的耐药性细菌感染的单一疗法,所述细菌例如是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)、耐氟喹诺酮金黄色葡萄球菌 (Fluoroquinolone resistant *Staphylococcus aureus*)、万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌 (Vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus*)、耐利奈唑胺金黄色葡萄球菌 (Linezolid resistant *Staphylococcus aureus*)、耐青霉素肺炎链球菌 (Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*)、耐大环内酯肺炎链球菌 (Macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*)、耐氟喹诺酮肺炎链球菌 (Fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*)、耐万古霉素粪肠球菌 (Vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*)、耐利奈唑胺粪肠球菌 (Linezolid resistant *Enterococcus faecalis*)、耐氟喹诺酮粪肠球菌 (Fluoroquinolone resistant *Enterococcus faecalis*)、耐万古霉素屎肠球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*)、耐利奈唑胺屎肠球菌 (Linezolid resistant *Enterococcus faecium*)、耐氟喹诺酮屎肠球菌 (Fluoroquinolone resistant *Enterococcus faecium*)、耐氨苄西林屎肠球菌 (Ampicillin resistant *Enterococcus*

faecium)、耐大环内酯流感嗜血杆菌 (Macrolide resistant Haemophilus influenzae)、耐 β -内酰胺流感嗜血杆菌 (β -lactam resistant Haemophilus influenzae)、耐氟喹诺酮流感嗜血杆菌 (Fluoroquinolone resistant Haemophilus influenzae)、耐 β -内酰胺卡他莫拉菌 (β -Lactam resistant Moraxella catarrhalis)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis)、耐万古霉素表皮葡萄球菌 (Vancomycin resistant Staphylococcus epidermidis)、耐氟喹诺酮表皮葡萄球菌 (Fluoroquinolone resistant Staphylococcus epidermidis)、耐大环内酯肺炎支原体 (Macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae)、耐异烟肼结核分枝杆菌 (Isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis)、耐利福平结核分枝杆菌 (Rifampin resistant Mycobacterium tuberculosis)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (Methicillin resistant Coagulase negative staphylococci)、耐氟喹诺酮凝固酶阴性葡萄球菌 (Fluoroquinolone resistant Coagulase negative staphylococci)、糖肽中度耐药金黄色葡萄球菌 (Glycopeptide intermediate resistant Staphylococcus aureus)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (Vancomycin resistant Staphylococcus aureus)、异质性万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌 (Hetero Vancomycin intermediate resistant Staphylococcus aureus)、异质性万古霉素耐药金黄色葡萄球菌 (Hetero Vancomycin resistant Staphylococcus aureus)、大环内酯-林可酰胺-链阳性菌素耐药性葡萄球菌属 (Macrolide-Lincosamide-Streptogramin resistant Staphylococcus)、耐 β -内酰胺粪肠球菌 (β -lactam resistant Enterococcus faecalis)、耐 β -内酰胺屎肠球菌 (β -lactam resistant Enterococcus faecium)、耐酮内酯肺炎链球菌 (Ketolide resistant Streptococcus pneumoniae)、耐酮内酯酿脓链球菌 (Ketolide resistant Streptococcus pyogenes)、耐大环内酯酿脓链球菌 (Macrolide resistant Streptococcus pyogenes) 或耐万古霉素表皮葡萄球菌 (Vancomycin resistant Staphylococcus epidermidis)。

[2504] 本发明的药物组合物将每天施用约1至5次,或者作为连续输注施用。或者,本发明的组合物可以在脉冲配制剂 (pulsatile formulation) 中施用。这种施用可以用作长期或急性治疗。可以与载体材料组合以产生单剂量形式的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定施用方式而异。典型的制剂将含有约5%至约95%活性化合物 (w/w)。优选地,这类制剂含有约20%至约80%活性化合物。

[2505] 在包含式I-VI化合物和一种或多种另外的治疗剂或预防剂的组合的实施方案中,所述化合物和所述另外的治疗剂或预防剂均应当以单一疗法方案中常用剂量的约10%至80%的剂量水平存在。

[2506] 本领域技术人员将理解,可以要求与上述剂量相比较低或较高的剂量。对于任意特定受治疗者的具体剂量和治疗方案将取决于治疗医师的判断。

[2507] 药物活性

[2508] 可以通过体外或体内方法评价本发明的化合物的活性。

[2509] 方法1:大肠埃希氏菌 (E. coli) 促旋酶的超螺旋分析

[2510] 通过监测超螺旋向松弛型质粒pHOT-1 (TopoGEN, TG2035-3) 中的引入分析了由其纯化亚单位重构的大肠埃希氏菌 (E. coli) DNA促旋酶的酶活性。为了形成功能性促旋酶

A2B2异四聚体酶,将相等摩尔浓度的GyrA和GyrB亚单位在高蛋白质浓度(500nM)下合并,在冰上孵育1小时,然后在不含ATP或pHOT-1质粒的反应缓冲液中开始分析。反应混合物(25 μ l)含有10nM酶、10ng/ μ l pHOT-1、1mM ATP、35mM Tris-HCl pH 7.5、24mM KCl、4mM MgCl₂、2mM DTT、1.8mM亚精胺、6.5%甘油和100 μ g/ml牛血清白蛋白。反应于37 $^{\circ}$ C进行90分钟,通过添加2.5 μ l 10X终止溶液(0.9%SDS、50%甘油、0.05%溴酚蓝)终止。将5微升各反应混合物装载到在0.5X TBE缓冲液(Tris 44.5mM、硼酸44.5mM、EDTA 1.25mM pH 8.3)中的1%琼脂糖凝胶上,运行40分钟(120V/80mA)。将凝胶用溴化乙啶(0.5 μ g/ml)染色30分钟,在水中脱色20分钟。将所有凝胶采用具有Image Lab 3.0软件的BIO-RAD ChemiDoc™ XRS+进行分析。50%抑制浓度(IC₅₀)测定为超螺旋链从DMSO不含药物的对照降低50%的化合物浓度(Microsoft Excel 2010I DBS XLfit,GraftPad Prism 6)。

[2511] 方法2:大肠埃希氏菌(E.coli)拓扑异构酶IV的解连环分析

[2512] 通过动基DNA向小环的解连环监测了其纯化亚单位重构的大肠埃希氏菌(E.coli)拓扑异构酶IV(Topo IV)的酶活性(kDNA,TopoGEN,TG2013-3)。为了形成功能性Topo IV C₂E₂异四聚体酶,将相等摩尔浓度的ParC和ParE亚单位在高蛋白质浓度(500nM)下合并,在冰上孵育1小时,然后在不含ATP或kDNA的反应缓冲液中开始分析。反应混合物(25 μ l)含有12.5nM酶、5ng/ μ l kDNA(处于Km)、1mM ATP(Km过量)、35mM Tris-HCl pH 7.5、24mM KCl、4mM MgCl₂、2mM DTT、1.8mM亚精胺、6.5%甘油和100 μ g/ml牛血清白蛋白。反应于37 $^{\circ}$ C进行2小时,通过添加2.5 μ l 10X终止溶液(0.9%SDS、50%甘油、0.05%溴酚蓝)终止。将5微升各反应混合物装载到在0.5X TBE(Tris 44.5mM、硼酸44.5mM、EDTA 1.25mM pH 8.3)中的1%琼脂糖凝胶上,运行40分钟(120V/80mA)。将凝胶用溴化乙啶(0.5 μ g/ml)染色30分钟,在水中脱色20分钟。将所有凝胶采用具有Image Lab 3.0软件的BIO-RAD ChemiDoc™ XRS+进行分析。50%抑制浓度(IC₅₀)测定为凝胶中存在的kDNA小环从DMSO不含药物的对照降低50%的化合物浓度(Microsoft Excel 2010IDBS XLfit,GraftPad Prism 6)。

[2513] 发现本发明的化合物抑制大肠埃希氏菌(E.coli)促旋酶/拓扑异构酶IV的超螺旋/解连环活性,它们具有表1中列出的示例性IC₅₀值。

[2514] 表1.本发明的化合物作为大肠埃希氏菌(E.coli)促旋酶(GyrA-B)和topo IV(ParC-E)的超螺旋/解连环活性的抑制剂的IC₅₀(μ M)

实施例	GyrA-B IC50 (酶)	ParC-E IC50 (酶)
1.1	0.68	NA
8	1.68	NA
9.1	1.3	9.91
9.2	1.19	NA
9.3	11.9	>100
10	1.2	1.93
11.2	8.07	NA
12	4.64	NA
25	1.03	6.46
27	0.13	0.59
30	0.98	14.56
33	16.3	NA
34	0.44	5.14
39	9.8	NA
42	0.83	1.86
43	0.56	3.35
45	<0.10	0.24
64	3.2	NA
73	3.01	4.97
74	0.31	0.24
76	6.8	38.52
79	2.44	1.84

[2516] 方法3:体外抗菌活性的评价

[2517] 将细菌分离物于35℃在环境空气下、在5%血琼脂 (Remel, Lenexa, KS) 上由-70℃冷冻储备物通过两个连续过夜传代进行培养。从美国典型培养物保藏中心 (ATCC; Rockville, MD) 获得以下的质量控制和野生型菌株,在Novartis菌株保藏库中如下编号:大肠埃希氏菌 (*E. coli*) ATCC 25922 (NB27001) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) ATCC 29213 (NB01001)。大肠埃希氏菌 (*E. coli*) NB27177获自耶鲁大学的Coli Genetic Stock Center (New Haven, CT), 是载有 Δ tolC732::kan突变的流出不足CGSC 11430品系。铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) NB52019获自女王大学 (Kingston, Ontario, 加拿大), 是野生型PA01品系。铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) NB52023获自女王大学, 是载有 Δ mexX Δ mexB突变的流出不足K1542品系。铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) NB52023-CDK0006, 通过定点诱变衍生自铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) NB52023, 载有导致在gyrA (T83I) 和parC (S87L) 处的氨基酸置换的突变。金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) NB01006-AVR005, 通过在含有环丙沙星的马-欣二氏琼脂上进行选择衍生自金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) ATCC 49951, 载有导致在gyrA (S84L)、grlA (S80F) 和grlB (E471K) 处的氨基酸置换的突变。

[2518] 按照Clinical and Laboratories Institute (CLSI) 指南通过肉汤微量稀释方法测定了最低抑制浓度 (MIC)。简言之,将新鲜的细菌过夜培养物重新混悬于无菌盐水中,调

节至0.5McFarland浊度标准,然后在阳离子调节的Mueller-Hinton Broth II (MHB;Remel BBL)中稀释200倍,产生了约 5×10^5 集落形成单位(CFU)/mL的最终接种物。在100%二甲基亚砷(DMSO)中于100-倍最高最终分析浓度制备化合物的两倍系列稀释;将所得的化合物稀释系列用无菌水1:10稀释。转移10 μ l在10%DMSO中的药物稀释系列至微量滴定孔中,向孔中接种90 μ l细菌混悬液。将所有接种的微量稀释盘在环境空气中于35 $^{\circ}$ C培养20小时。在培养后,将分析板在微量滴定板读数器中于600nm读取和视觉观察以确定具有OD值的MIC终点孔。化合物阻止视觉上可见的生长的最低浓度记录为MIC(μ g/mL)。按照CLSI指南,通过测试对抗环丙沙星的实验室品质对照品系监测了分析的进行。

[2519] 表2.本发明的化合物的抗菌活性(μ g/mL)。

实施例 #	NB27001	NB27177	NB52019	NB52023	NB52023-CDK0006	NB01001	NB01006-AVR005
1.1	8	0.25	32	8	>32	0.125	2
6	2	0.125	32	8	32	0.125	0.5
7	32	0.25	>32	>32	>32	2	4
9.1	1	<0.03	16	4	8	0.06	0.06
9.2	4	0.06	>32	16	32	0.125	0.125
9.3	4	0.25	32	16	16	16	16
10	4	< 0.03	>32	4	8	0.25	0.25
11.1	8	0.25	>32	32	>32	0.25	0.25
11.2	8	0.125	>32	16	>32	1	2
18	32	0.125	32	8	16	0.5	0.25
19	32	0.5	>32	>32	>32	0.5	0.5
20	32	0.125	>32	32	16	0.5	0.25
21	16	0.125	>32	32	32	0.125	0.125
22	32	8	>32	>32	>32	8	8
24	8	0.06	>32	>32	>32	0.06	0.06
25	4	0.06	8	2	4	0.06	<0.03
26	32	1	>32	16	32	1	0.25
27	1	<0.03	4	1	2	<0.03	<0.03
28	2	< 0.03	16	2	0.5	<0.03	<0.03
29	1	0.03	8	2	4	0.125	0.125
30	1	<0.03	8	1	4	0.5	0.5
31	2	<0.03	8	2	4	0.06	0.06
32	4	0.125	32	16	32	4	2
33	32	16	32	>32	>32	32	>32
34	32	2	>32	16	16	4	4
35	4	< 0.03	8	8	8	0.06	0.06
36	16	1	>16	16	>16	2	1
37	32	4	32	>32	>32	8	16
38	32	2	>32	32	>32	4	4
39	32	32	32	>32	>32	32	>32
40	4	0.5	16	4	8	4	4
41	4	0.125	16	4	8	0.5	0.5
42	8	0.25	>32	8	32	0.5	0.5
43	32	4	>32	>32	>32	8	16
44	2	0.03	8	4	8	0.06	0.03
45	1	0.06	2	0.5	2	0.25	0.5

[2520]

[2521]

46	32	2	32	>32	>32	8	2
47	16	0.25	16	4	8	0.25	0.25
48	8	0.06	32	16	16	0.125	0.125
49	1	0.06	8	4	8	0.125	0.25
50	32	0.125	>32	>32	>32	1	2
51	2	0.06	4	2	2	0.5	0.5
53	4	0.125	16	4	4	0.5	0.5
54	32	4	32	>32	>32	8	4
55	8	0.125	>32	32	32	0.5	0.5
56	32	2	>32	16	>32	4	4
57	32	0.25	>32	16	>32	0.25	0.25
58	32	1	>32	32	32	4	2
60	32	1	>32	>32	>32	8	4
61	32	>32	32	>32	>32	>32	>32
64	32	4	>32	>32	>32	8	4
65	32	4	>32	>32	>32	4	2
66	32	2	>32	>32	>32	4	4
67	8	0.06	32	8	16	0.06	0.06
68	32	0.25	>32	>32	>32	0.5	1
69	32	0.5	>32	>32	>32	2	2
70	32	2	32	>32	>32	16	4
71	32	6	>32	>32	>32	2	6
72	32	16	32	>32	>32	16	8
73	32	2	>32	>32	>32	1	4
74	8	0.25	32	8	16	1	2
75	32	0.5	>32	32	>32	8	8
76	4	0.125	32	8	16	0.25	0.5
77	32	0.5	>32	>32	>32	4	32
78	32	1	>32	>32	>32	8	16
79	8	1	>32	>32	>32	2	8
80	32	2	>32	>32	>32	1	2
81.09	2	0.5	4	0.5	2	16	16
81.23	0.25	0.06	4	0.5	1	0.5	0.5
81.32	0.5	<0.03	4	0.25	1	0.5	1
81.33	0.5	0.06	2	0.5	1	0.5	1
83	0.125	<0.03	2	0.25	0.5	0.125	0.125
83.6	0.5	0.06	4	0.25	0.5	1	2
87	8	0.5	16	4	8	0.5	0.25
88	4	0.25	16	2	4	1	2
89	4	0.5	>32	16	32	1	4
90	16	NA	>32	32	32	0.125	0.125
91	8	1	16	8	16	1	1
93	8	1	8	4	8	2	16
96	2	NA	32	8	8	0.5	1

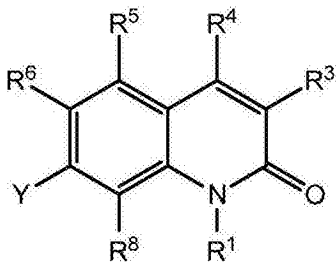
[2522]

99	4	0.125	>32	2	4	0.125	0.06
100	32	2	>32	8	16	8	4
101	8	0.125	>32	8	16	0.5	0.125
106	0.125	<0.03	2	0.5	1	0.015	0.015
110	4	NA	>32	16	32	0.25	0.125
111	8	2	>32	8	16	8	8
113	0.5	0.125	16	2	4	8	16
114	2	0.5	16	2	4	16	32
115	1	0.5	>32	8	16	2	4
Cipro	0.008	0.002	0.12	0.03	4	0.25	64

[2523] 注释:Cipro=环丙沙星,纳入作为标准。环丙沙星的MIC是来自约100次分析的模式值(mode values)。

[2524] 从上述可以理解,虽然本文出于解释说明的目的已经描述了本发明的具体实施方案,但是可以进行各种变通而不背离本发明的宗旨和范围。因此,除了所附权利要求所述那样,本发明不受限制。

1. 式 (I) 化合物:



(I)

其中:

R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_3 - C_7 环烷基,其各自任选被至多三个选自卤素、 OR^2 、 CN 、 $-N(R^2)_2$ 和氧代基的基团取代;

R^3 选自 H 、 $-L^1-OR^2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-L^1-CN$ 、 $-L^1-N(R^2)_2$ 、 $-L^1-COOR^2$ 、 $-L^1-CON(R^2)_2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-L^1-N(R^2)C(O)OR$ 、 $-L^1-SO_2R$ 、 $-L^1-N(R^2)-SO_2-R$ 和 $-L^1-SO_2-N(R^2)_2$;

L^1 是价键或 C_1 - C_4 直链或支链亚烷基连接基;

R 各自独立地是 C_1 - C_4 烷基,其任选被一至三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)和氧代基的基团取代;

R^2 各自独立地是 H 或任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代的 C_1 - C_4 烷基;

或者相同氮上的两个 R^2 可以一起形成4-6元杂环,其任选地含有选自 N 、 O 和 S 的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CN 、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代;

R^4 选自 H 、卤代基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-L^2-C_3-C_7$ 环烷基、 $-L^2-CN$ 、 $-L^2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)R^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)OR^2$ 、 $-L^2-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-L^2-NR^2C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-COOR^2$ 、 $-L^2-CON(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-C(=NR^2)-NR^2-OR^2$ 、 $-L^2-SO_2R$ 、 $-L^2-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-L^2-Q$ 和 $-L^2-O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-L^2-OR^2$,其中所述 C_1 - C_4 烷基任选被一个或两个选自 $-OR^2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-C(=X)NR^2-OR^2$ 、 $-C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(=X)R^2$ 、 $-NR^2C(=X)OR$ 、 $-NR^2C(=X)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)-O-L^2-Q$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2-N(R^2)_2$ 、 $-NR^2-SO_2R$ 和 Q 的基团取代;

其中 Q 各自是任选取代的选自苯基和含有至多四个选自 N 、 O 和 S 的杂原子作为环成员的5-6元杂芳基或杂环基环的环,其中对于任选取代的环而言的任选的取代基是至多三个选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代基、氧代基、 $=N-OR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2C(O)OR$ 、 $-C(O)NR^2-OR^2$ 、 $-SO_2R$ 和 $-SO_2-N(R^2)_2$ 的基团;且

L^2 各自独立地选自价键和二价直链或支链 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基或 C_2 - C_6 炔基连接基团;

且 X 各自独立地是 O 或 $=NR^{11}$;

R^5 选自 H 、卤代基、氨基、 CN 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、含有1-3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的5-6元杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^6 选自 H 、卤代基、 CN 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基;

Y是吡啶基,其任选被一至三个选自卤代基、CN、氨基、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基和-(CH₂)₁₋₄-X的基团取代,其中X选自-OH、-CN、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR、-SO₂R和-SO₂N(R²)₂;

或者Y是式-NR^{7A}R^{7B}的基团,

其中R^{7A}选自H、-C(O)R²、-C(O)OR²和C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

R^{7B}是-L³-Q³或C₁-C₆烷基,其任选地被至多两个独立地选自如下的基团取代:卤素、-OH、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、-N(R²)₂、C₃-C₇环烷基、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR和4-6元杂芳基或杂环基基团,所述杂芳基或杂环基基团含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多两个选自羟基、氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的基团取代;

其中L³是价键或直链或支链C₁-C₆烷基连接基,且Q³选自吡啶基和含有一或两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-7元杂环基,且其中Q³任选被至多三个选自卤素、CN、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、=N-OR²、-N(R²)₂、-COOR²、-C(O)N(R²)₂、-NR²C(O)R²、-NR²C(O)OR的基团取代;

或者R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,其中通过R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、氧代基、C₃-C₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

其中所述C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;

R⁸选自H、卤代基、CN、任选被羟基或氨基取代的C₁-C₄烷基、C₂-4链烯基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷基;

R⁹和R¹⁰各自独立地选自H和任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³、-SO₂R和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

或者在相同氮上的两个R⁹或两个R¹⁰可以一起形成4-6元杂环,所述杂环任选地含有选自N、O和S的另外的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、-NR¹²R¹³和氧代基的基团取代;

R¹¹各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

R¹²和R¹³各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、-OH、C₁-C₄烷氧基、CN、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-SO₂(C₁-C₄烷基)和氧代基的基团取代的C₁-C₄烷基;

或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环基,所述4-至6-元杂环基任选地包括另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选地被一至三个选自如下的取代基取代:OH、卤素、氧代基、 $=N-OR^{11}$ 、任选被一至三个卤素原子或 NH_2 取代的 C_1-C_6 烷基、任选被一个或多个OH基团或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷氧基;和 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基;

及其可药用盐。

2. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 是 C_3-C_6 环烷基或 C_2-C_4 烷基。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其可药用盐,其中 R^5 是H或卤素。

4. 权利要求1-3任一项的化合物,其中 R^6 是H或F。

5. 权利要求1-4任一项的化合物,其中 R^8 是甲基或甲氧基。

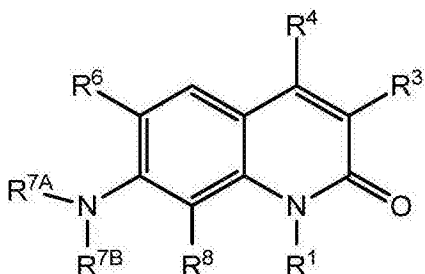
6. 权利要求1-5任一项的化合物,其中 R^3 是H。

7. 权利要求1-5任一项的化合物,其中 R^3 是卤代基、 C_1-2 烷基或 C_1-2 卤代烷基。

8. 权利要求1-7任一项的化合物,其中 R^4 是H。

9. 权利要求1-7任一项的化合物,其中 R^4 是 $-CH_2NH_2$ 。

10. 权利要求1的化合物,其具有式(II):



(II).

11. 根据权利要求10的化合物,其中 R^{7A} 是H。

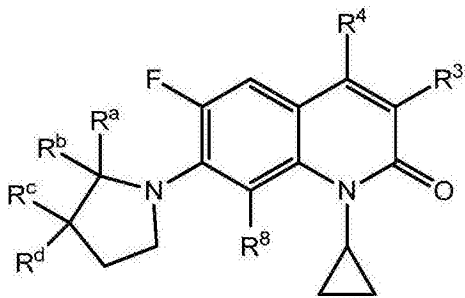
12. 根据权利要求10的化合物,其中 R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-至7-元单环杂环基团,

或者任选地含有一或两个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-10元双环杂环基团,

其中通过 R^{7A} 和 R^{7B} 与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多三个选自如下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、苯基、氧代基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代基、 C_3-C_6 环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团,

其中 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代:卤素、 $-CN$ 、羟基、氧代基、 $-OR^{10}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基。

13. 根据前述权利要求任一项的化合物或其可药用盐,其中所述化合物以式(III)表示:



(III)

其中，

R^3 是氢或 $-C(O)OR^2$ 、卤代基、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤代烷基；

R^4 是H或CN或 $-CH_2NH_2$ ；

R^8 是氢、甲基、OMe或CN；

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自氢、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_5 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂，其中每个 C_{1-4} 烷基和每个 C_3-C_5 环烷基任选被OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^9_2$ 取代；
或

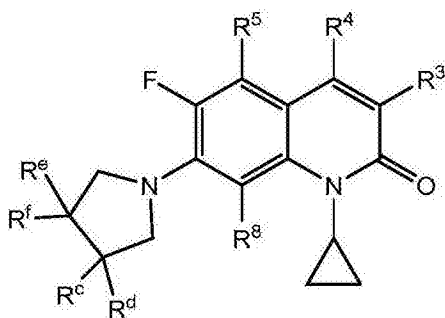
R^a 和 R^b 一起或 R^c 和 R^d 一起可以形成氧代基或可以含有N、O或S作为环成员的3-6元螺环；

R^9 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)和 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基各自任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R$ 和氧代基的基团取代；

或者在相同氮上的两个 R^9 可以一起形成4-6元杂环，所述杂环任选地含有另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员并且任选被至多三个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 和氧代基的基团取代；且

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或任选被一或两个选自卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH-C(O)-O-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-SO_2(C_{1-4}$ 烷基)和氧代基的基团取代的 C_{1-4} 烷基。

14. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中所述化合物具有式(IV)：



(IV)

其中，

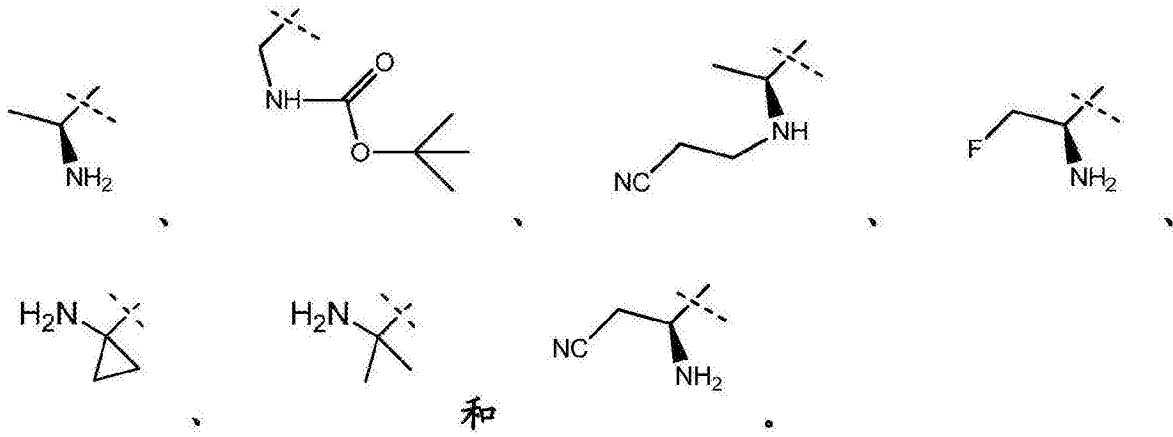
R^3 是氢、卤代基、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤代烷基；

R^4 是H或 $-CH_2NH_2$ ；

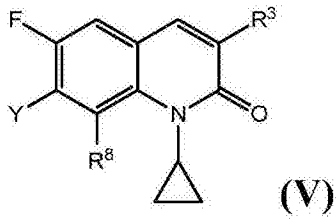
R^5 是H、Me或卤代基；

R^c 和 R^f 均是氢或 R^c 和 R^f 与它们所连接的原子一起形成环丙基环；

R^d 和 R^e 各自选自H、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、OH、 CH_2OH 、



15. 根据权利要求1或2的化合物或其可药用盐,以式(V)表示:

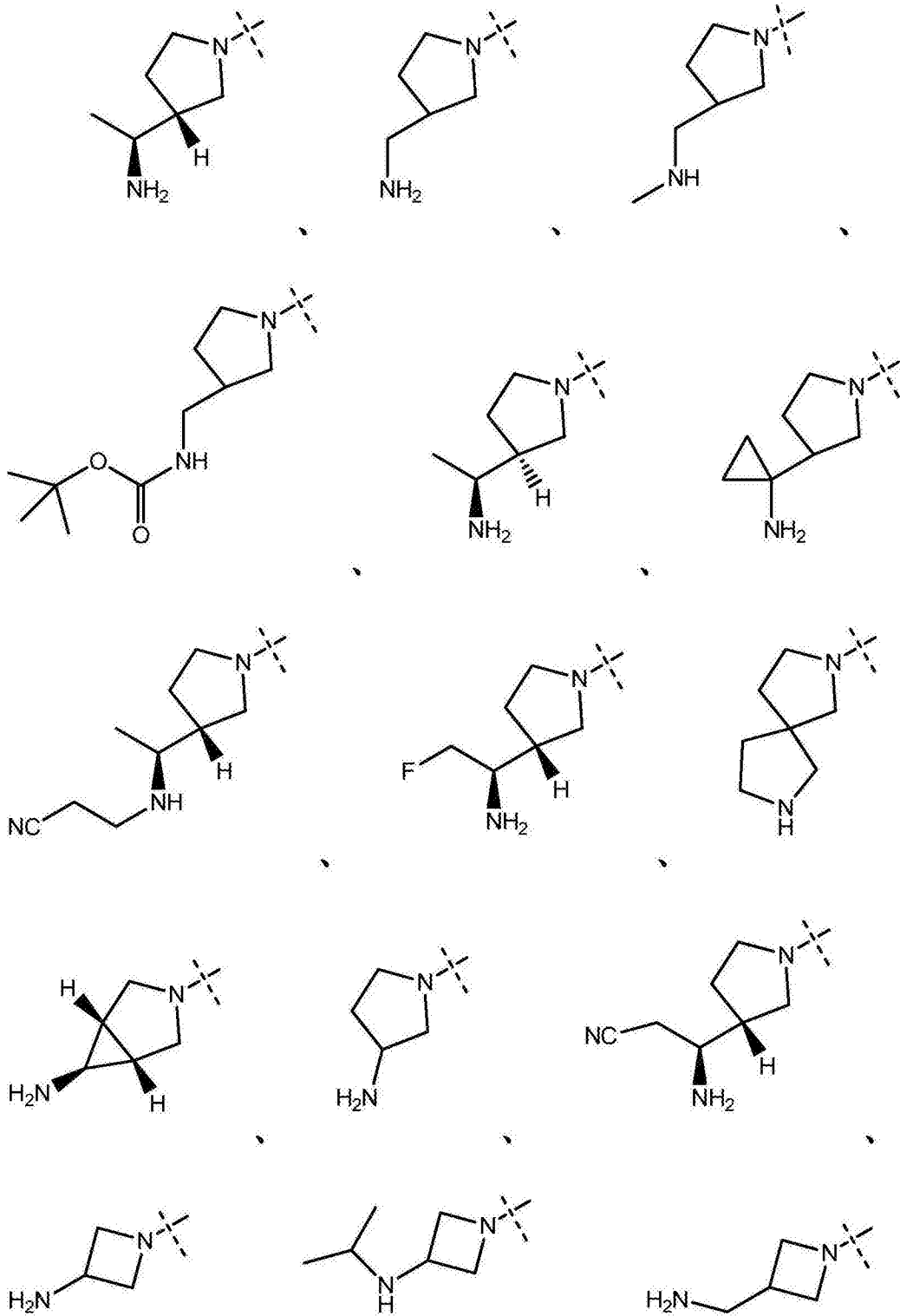


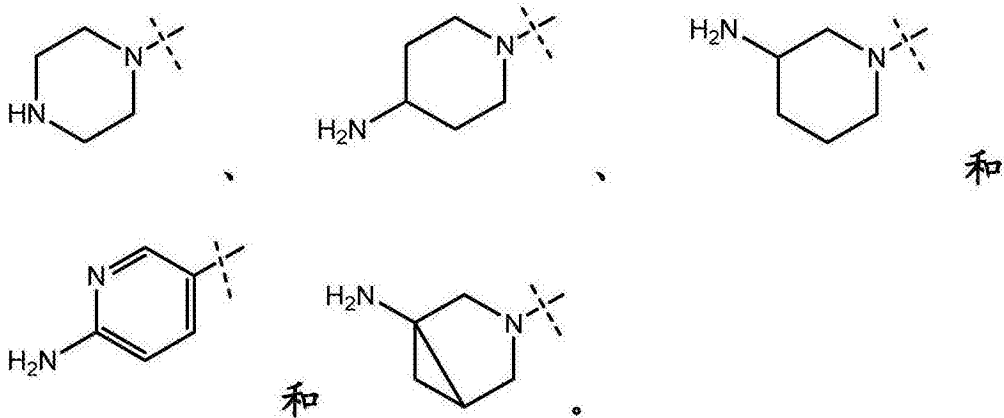
其中,

R^3 是氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-O-$ (C_{1-4} 烷基)或 $-S(O)_2-$ (C_{1-4} 烷基);

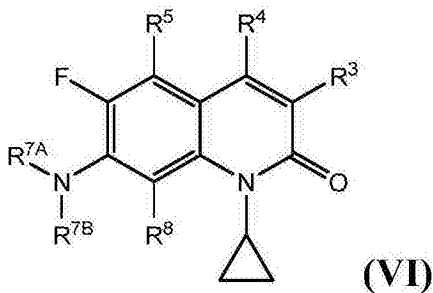
R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Y选自





16. 式 (VI) 化合物,



其中、

R³是氢、C₁₋₂烷基、C₁₋₂卤代烷基或卤代基；

R⁴是氢或-CH₂NH₂；

R⁵是氢、Me或卤代基；

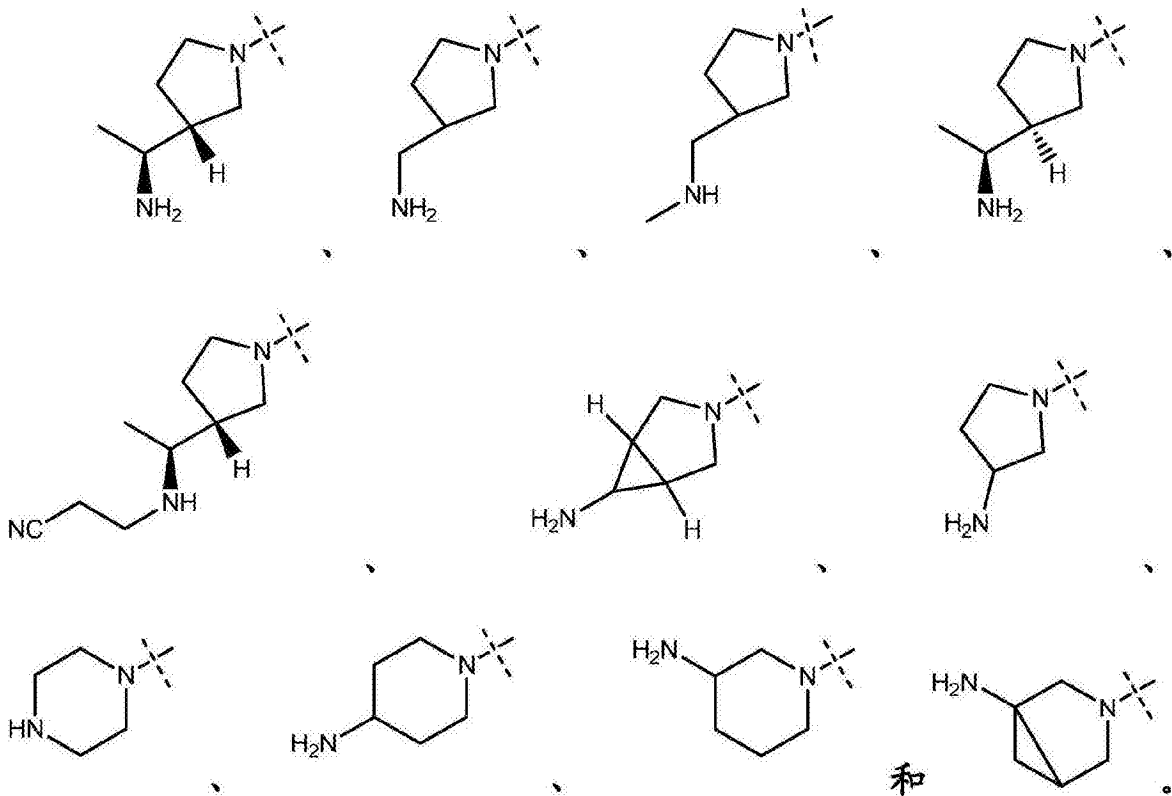
R⁸是氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基或CN；

且R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-至6-元单环杂环基团或者任选地含有一个另外的选自N、O和S的杂原子作为环成员的6-7元双环杂环基团，

其中R^{7A}和R^{7B}与它们所连接的氮原子一起形成的单环或双环杂环基团任选被至多四个选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、苯基、氧代基、-OR⁹、-N(R⁹)₂、-COOR⁹、-C(O)N(R⁹)₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基和含有至多两个选自N、O和S的杂原子作为环成员的4-6元杂芳基或杂环基基团，

其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、苯基和4-6元杂芳基或杂环基各自任选被至多三个独立地选自如下的基团取代：卤素、-CN、羟基、氧代基、-OR¹⁰、=N-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-COOR¹⁰、-N(R¹⁰)-C(O)-O-(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

17. 权利要求16的化合物，其中-NR^{7A}R^{7B}所代表的基团选自：



18. 药物组合物, 包含:

权利要求1至17任一项的化合物, 和
可药用载体、佐剂或赋形剂。

19. 根据权利要求18的药物组合物, 还包含另外的具有抗菌活性的治疗剂。

20. 抑制细菌促旋酶活性的方法, 该方法包括: 使细菌与权利要求1至17任一项的化合物接触。

21. 治疗患有细菌感染的受治疗者的方法, 该方法包括: 给需要其的受治疗者施用抗菌有效量的权利要求1至17任一项的化合物。

22. 权利要求21的方法, 其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染: 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌

(*Morganella morganii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multocoda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。

23. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗细菌感染。

24. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗细菌感染的药剂中的用途。

25. 根据权利要求24的用途,其中所述细菌感染是包括至少一种选自如下的细菌的感染:铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和其它假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*) 和其它伯克氏菌属 (*Burkholderia*) 物种、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和其它不动杆菌属 (*Acinetobacter*) 物种、氧化木糖无色杆菌 (*Achromobacter xylosoxidans*)、反硝化产碱菌 (*Alcaligenes denitrificans*) 和其它无色菌科 (*Achromobacteraceae*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 和其它柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*) 物种、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*) 和其它克雷伯杆菌属 (*Klebsiella*) 物种、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*) 和其它肠杆菌属 (*Enterobacter*) 物种、大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和其它沙门氏菌属 (*Salmonella*) 物种、鼠疫巴斯德氏菌 (*Yersinia pestis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*) 和其它变形菌属 (*Proteus*) 物种、*Serratia marscens* 和其它沙雷氏菌属 (*Serratia*) 物种、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的其它成员、脑膜炎奈氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella cattharallis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides*

thetaitaomicron) 和其它拟杆菌属 (*Bacteriodes*) 物种、*Pasteurella multicauda* 和其它巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 物种、*Fransicella tularensis*、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*) 和其它志贺氏菌属 (*Shigella*) 物种、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 和其它弧菌属 (*Vibrio*) 物种、百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 和其它博德特菌属 (*Bordetella*) 物种、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和其它螺杆菌属 (*Helicobacter*) 物种、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 和其它葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 物种、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和其它肠球菌属 (*Enterococcus*) 物种、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和其它链球菌属 (*Streptococcus*) 物种、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 和其它杆菌属 (*Bacillus*) 物种、大消化链球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 和其它消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*) 物种、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 和其它梭菌属 (*Clostridium*) 物种、单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和其它利斯特菌属 (*Listeria*) 物种和白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 和其它棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 物种。