



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105503862 B

(45)授权公告日 2018.02.02

(21)申请号 201510893703.6

(22)申请日 2012.08.01

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105503862 A

(43)申请公布日 2016.04.20

(30)优先权数据

61/513,793 2011.08.01 US

(62)分案原申请数据

201280043260.6 2012.08.01

(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 P·S·查理弗森 M·P·克拉克

U·K·班达拉格 R·S·贝希尔

M·J·博伊德 I·戴维斯

邓红波 J·P·杜菲

L·J·弗雷姆尔 高淮 顾文鑫

J·M·肯尼迪 B·莱德弗德

M·W·里德博尔 F·玛尔泰斯

E·佩罗拉 王天生

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07F 9/6561(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

A61P 31/16(2006.01)

(56)对比文件

WO 2010148197 A1,2010.12.23,

WO 2010148197 A1,2010.12.23,

审查员 彭晓琦

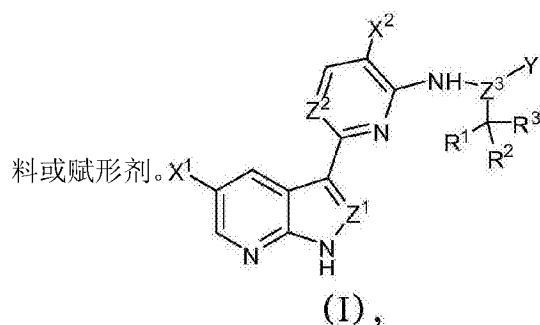
权利要求书15页 说明书127页 附图11页

(54)发明名称

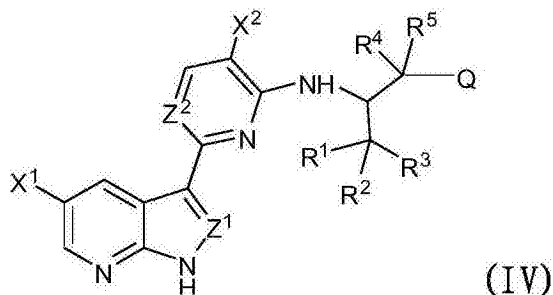
流感病毒复制抑制剂

(57)摘要

抑制生物样品或患者中流感病毒复制、减少生物样品或患者中流感病毒的量、及治疗患者中流感的方法,包括向所述生物样品或患者施用有效量的结构式(I)表示的化合物或其可药用盐,其中结构式(I)中的基团的定义为如说明书所描述的。化合物由结构式(I)或其可药用盐表示,其中结构式(I)的值为如本文描述的。包括有效量的这种化合物或其可药用盐、及可药用载体、辅



1. 式 (IV) 的化合物:



或其可药用盐, 其中:

X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或-CH₃;

X²为-H、-F或-Cl;

Z¹为N或-CH;

Z²为N或CR⁰;

R⁰为-H、-F或-CN;

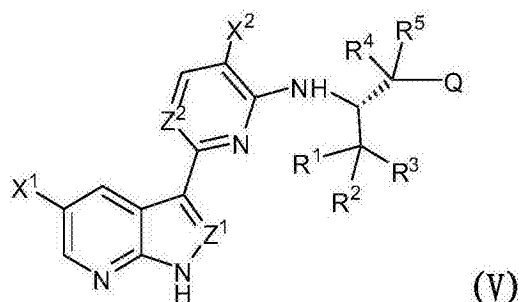
R¹、R²和R³各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R⁴和R⁵各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR; 并且

R为-H或C₁-₄烷基。

2. 式 (V) 的化合物:



或其可药用盐, 其中:

X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或-CH₃;

X²为-H、-F或-Cl;

Z¹为N或-CH;

Z²为N或CR⁰;

R⁰为-H、-F或-CN;

R¹、R²和R³各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R⁴和R⁵各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR; 并且

R为-H或C₁-₄烷基。

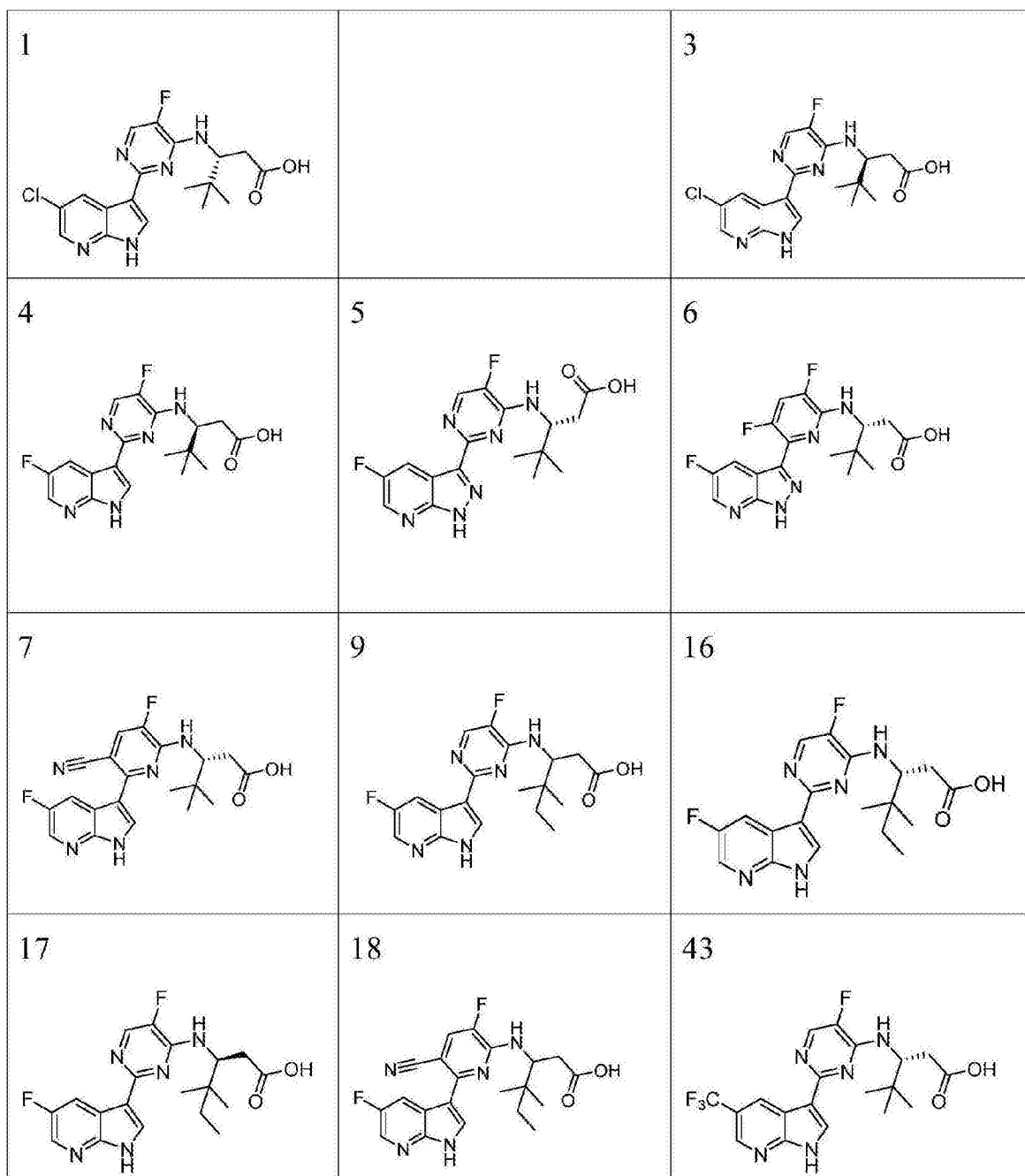
3. 权利要求1或2的化合物, 其中X¹为-F或-Cl。

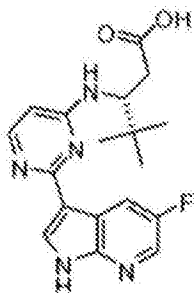
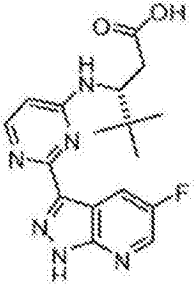
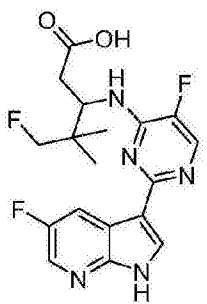
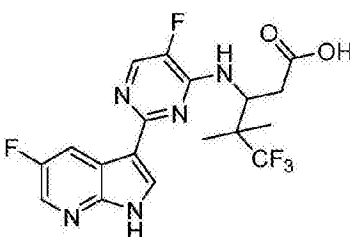
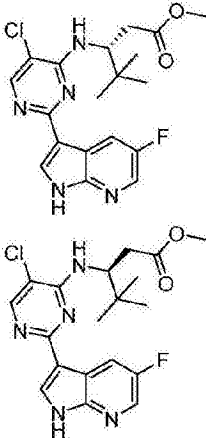
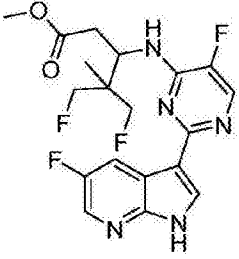
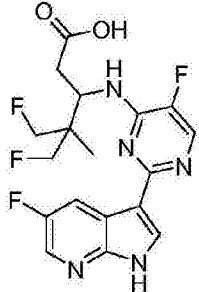
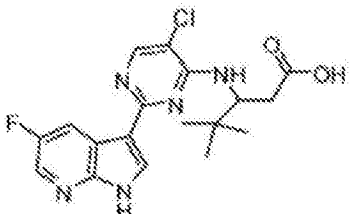
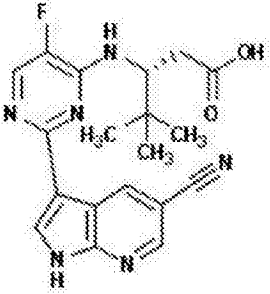
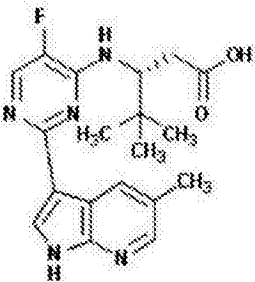
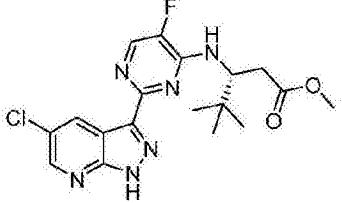
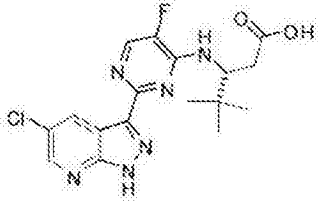
4. 权利要求1或2的化合物, 其中X²为-F或-Cl。

5. 权利要求1或2的化合物, 其中Z¹为CH。

6. 权利要求1或2的化合物, 其中Z¹为N。

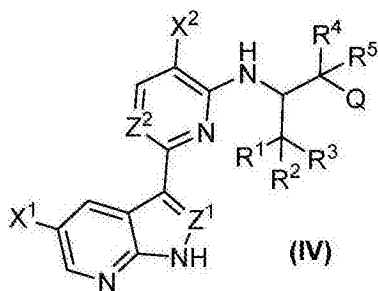
7. 权利要求1或2的化合物,其中 Z^2 为N、C-F或C-CN。
8. 权利要求1或2的化合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ 。
9. 权利要求1或2的化合物,其中R是-H。
10. 权利要求1的化合物,其中所述式(IV)化合物选自



47	48	76
		
79	80	81
		
84	85	89
		
90	96	97
		

或其可药用盐。

11. 一种药物组合物, 包含式 (IV) 的化合物



或其可药用盐, 其中:

X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或-CH₃;

X²为-H、-F或-Cl;

Z¹为N或-CH;

Z²为N或CR⁰;

R⁰为-H、-F或-CN;

R¹、R²和R³各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

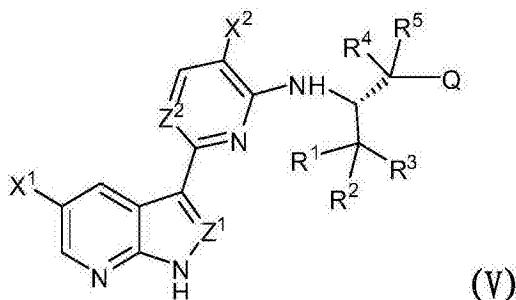
R⁴和R⁵各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR; 并且

R为-H或C₁-₄烷基;

以及可药用载体、辅料或赋形剂。

12. 一种药物组合物, 包含式 (V) 的化合物:



或其可药用盐, 其中:

X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或-CH₃;

X²为-H、-F或-Cl;

Z¹为N或-CH;

Z²为N或CR⁰;

R⁰为-H、-F或-CN;

R¹、R²和R³各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R⁴和R⁵各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR; 并且

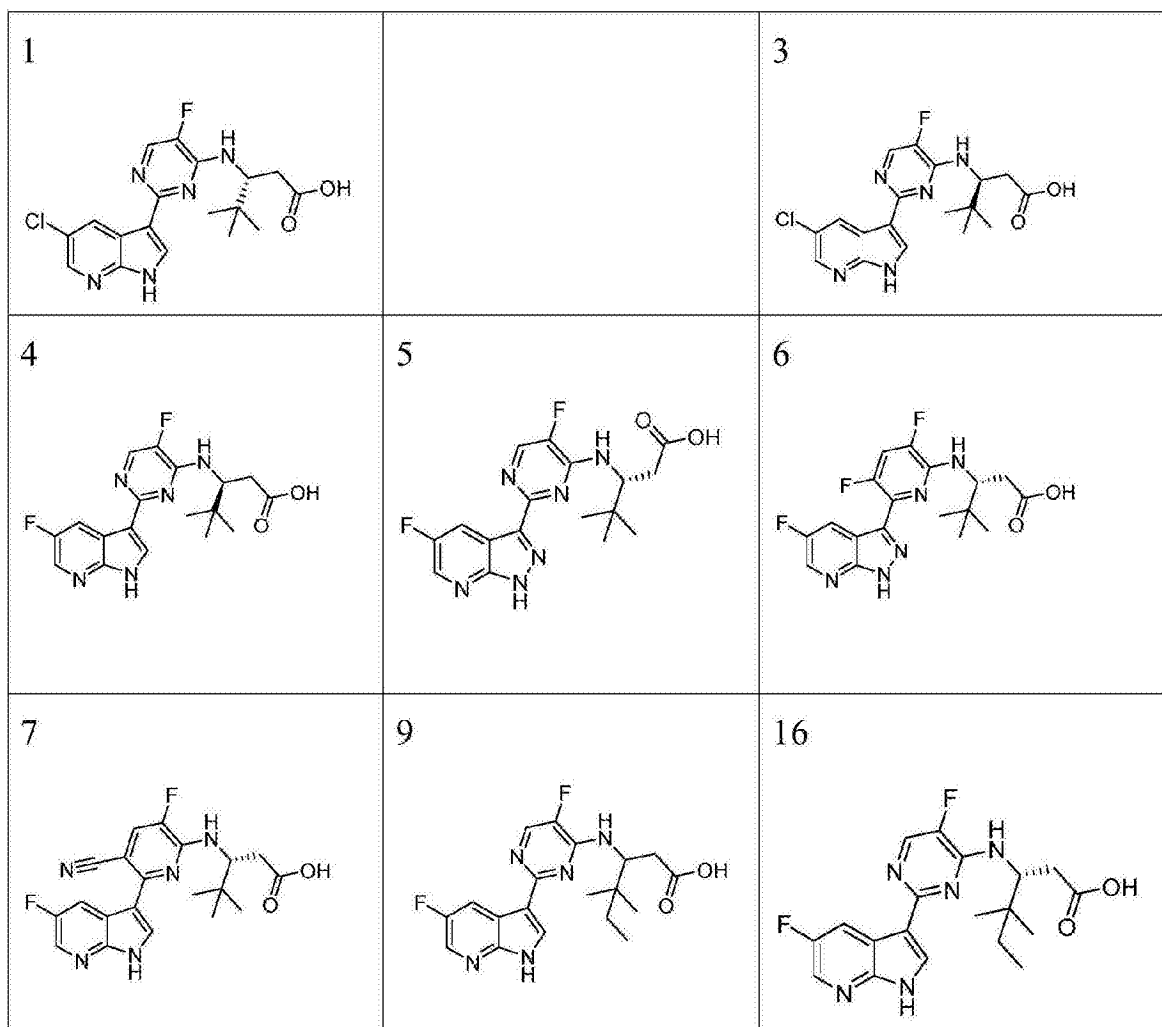
R为-H或C₁-₄烷基;

以及可药用载体、辅料或赋形剂。

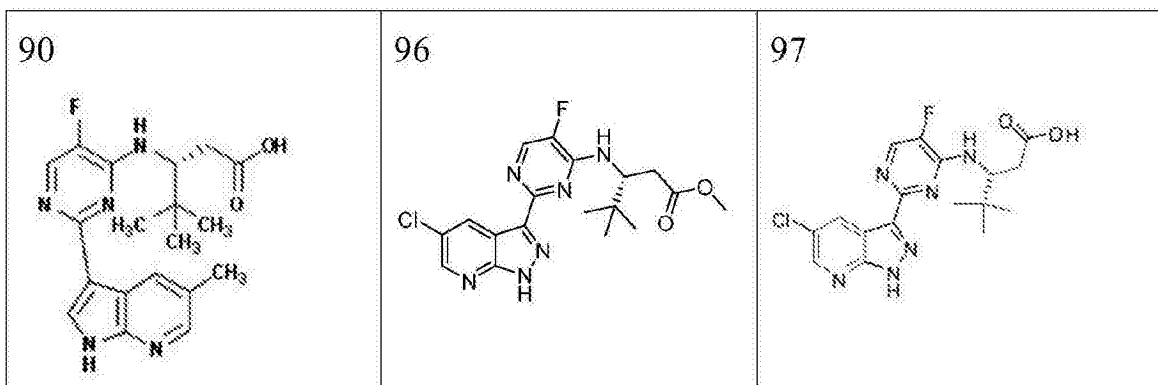
13. 权利要求11或12的药物组合物, 其中X¹为-F或-Cl。

14. 权利要求11或12的药物组合物, 其中X²为-F或-Cl。

15. 权利要求11或12的药物组合物,其中 Z^1 为CH。
16. 权利要求11或12的药物组合物,其中 Z^1 为N。
17. 权利要求11或12的药物组合物,其中 Z^2 为N、C-F或C-CN。
18. 权利要求11或12的药物组合物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ 。
19. 权利要求11或12的药物组合物,其中R是-H。
20. 权利要求11的组合物,其中所述式(IV)化合物选自

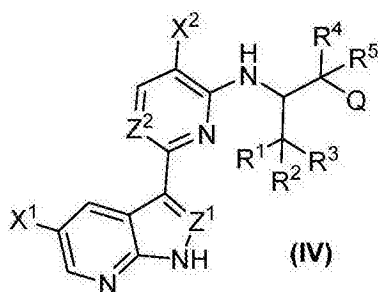


17	18	43
47	48	76
79	80	81
84	85	89



或其可药用盐。

21. 一种非治疗目的的抑制体外生物样品中流感病毒的复制或减少其数量的方法, 包括向所述体外生物样品施用有效量的式 (IV) 化合物或其可药用盐的步骤:



其中:

X^1 为 -F、-Cl、-CF₃、-CN 或 -CH₃;

X^2 为 -H、-F 或 -Cl;

Z^1 为 N 或 -CH;

Z^2 为 N 或 CR⁰;

R^0 为 -H、-F 或 -CN;

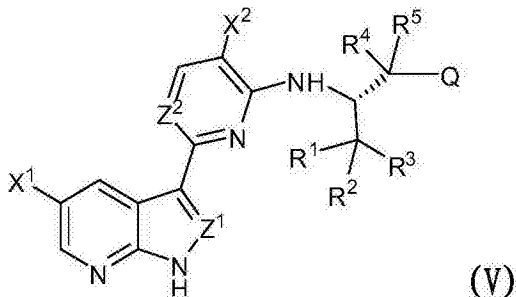
R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 -CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F 或 -CH₂CF₃;

R^4 和 R^5 各自独立地为 -H;

Q 为 -C(O)OR; 并且

R 为 -H 或 C₁₋₄ 烷基。

22. 一种非治疗目的的抑制体外生物样品中流感病毒的复制或减少其数量的方法, 包括向所述体外生物样品施用有效量的式 (V) 化合物或其可药用盐的步骤:



其中:

X^1 为 -F、-Cl、-CF₃、-CN 或 -CH₃;

X^2 为-H、-F或-Cl;

Z^1 为N或-CH;

Z^2 为N或 CR^0 ;

R^0 为-H、-F或-CN;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R^4 和 R^5 各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR;并且

R为-H或C₁₋₄烷基。

23. 权利要求21或22的方法,其中 X^1 为-F或-Cl。

24. 权利要求21或22的方法,其中 X^2 为-F或-Cl。

25. 权利要求21或22的方法,其中 Z^1 为CH。

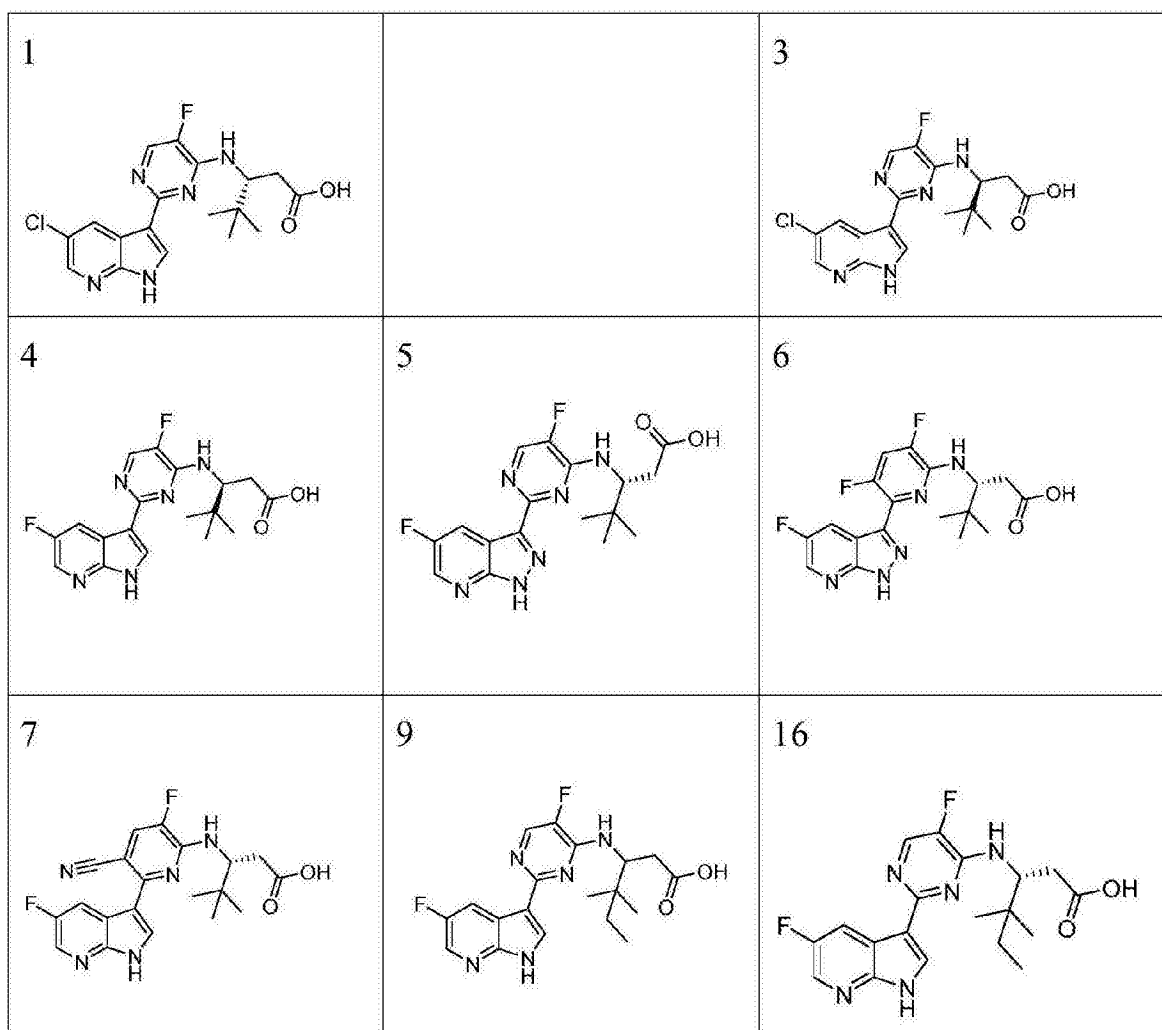
26. 权利要求21或22的方法,其中 Z^1 为N。

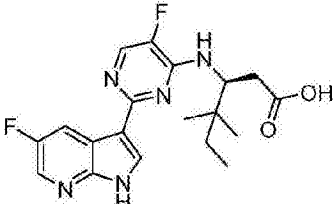
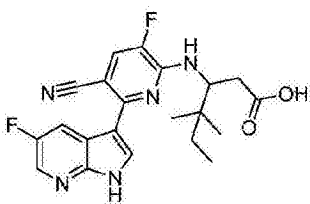
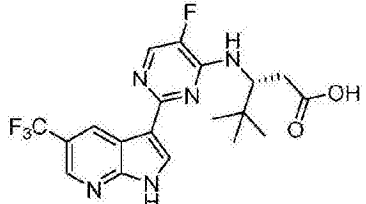
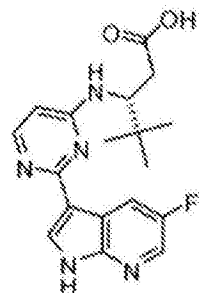
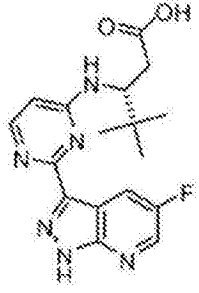
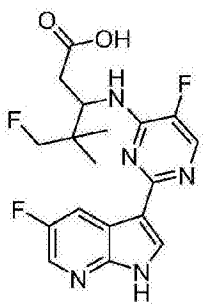
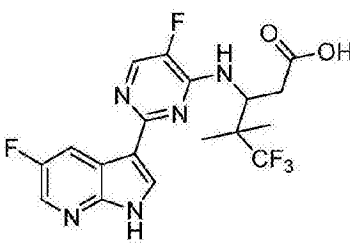
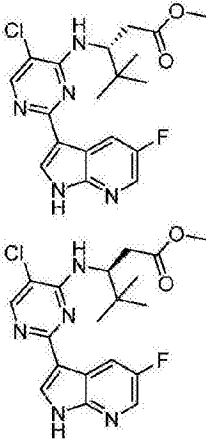
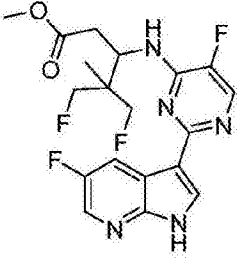
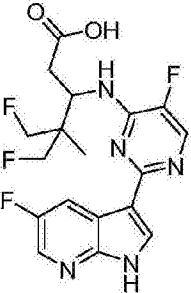
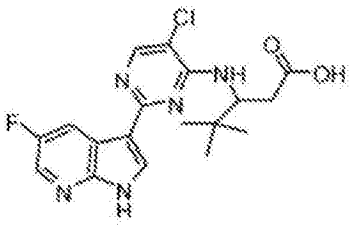
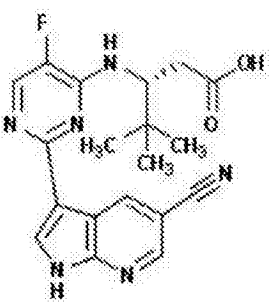
27. 权利要求21或22的方法,其中 Z^2 为N、C-F或C-CN。

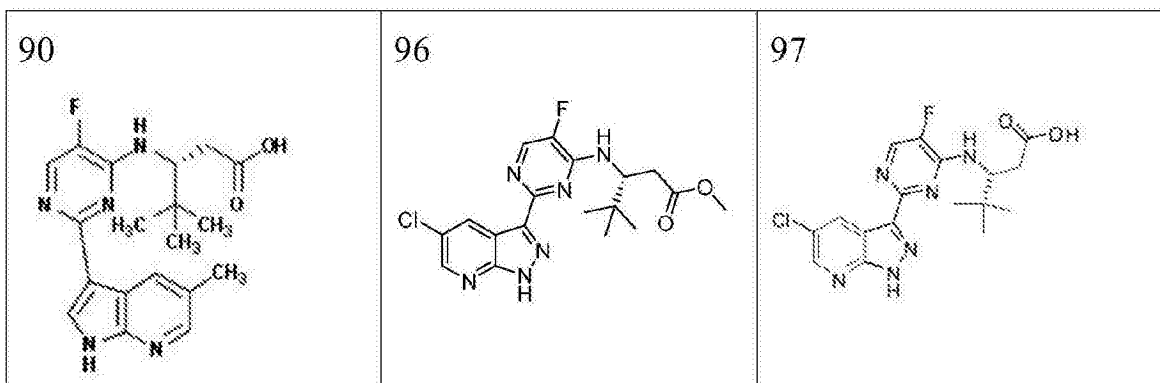
28. 权利要求21或22的方法,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃或-C₂H₅。

29. 权利要求21或22的方法,其中R是-H。

30. 权利要求21的方法,其中所述式(IV)化合物选自

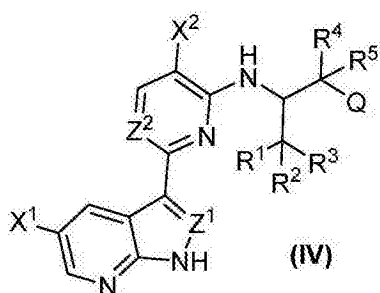


17	18	43
		
47	48	76
		
79	80	81
		
84	85	89
		



或其可药用盐。

31. 式 (IV) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防患者流感病毒感染的药物中的用途：



其中：

X^1 为 -F、-Cl、-CF₃、-CN 或 -CH₃；

X^2 为 -H、-F 或 -Cl；

Z^1 为 N 或 -CH；

Z^2 为 N 或 CR⁰；

R^0 为 -H、-F 或 -CN；

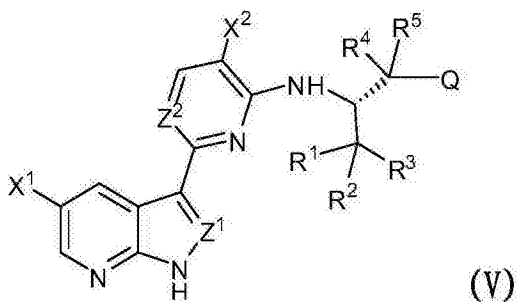
R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 -CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F 或 -CH₂CF₃；

R^4 和 R^5 各自独立地为 -H；

Q 为 -C(O)OR；并且

R 为 -H 或 C₁₋₄ 烷基。

32. 式 (V) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防患者流感病毒感染的药物中的用途：



其中：

X^1 为 -F、-Cl、-CF₃、-CN 或 -CH₃；

X^2 为 -H、-F 或 -Cl；

Z^1 为N或-CH;

Z^2 为N或 CR^0 ;

R^0 为-H、-F或-CN;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R^4 和 R^5 各自独立地为-H;

Q为-C(O)OR;并且

R为-H或C₁₋₄烷基。

33. 权利要求31或32的用途,其中 X^1 为-F或-Cl。

34. 权利要求31或32的用途,其中 X^2 为-F或-Cl。

35. 权利要求31或32的用途,其中 Z^1 为CH。

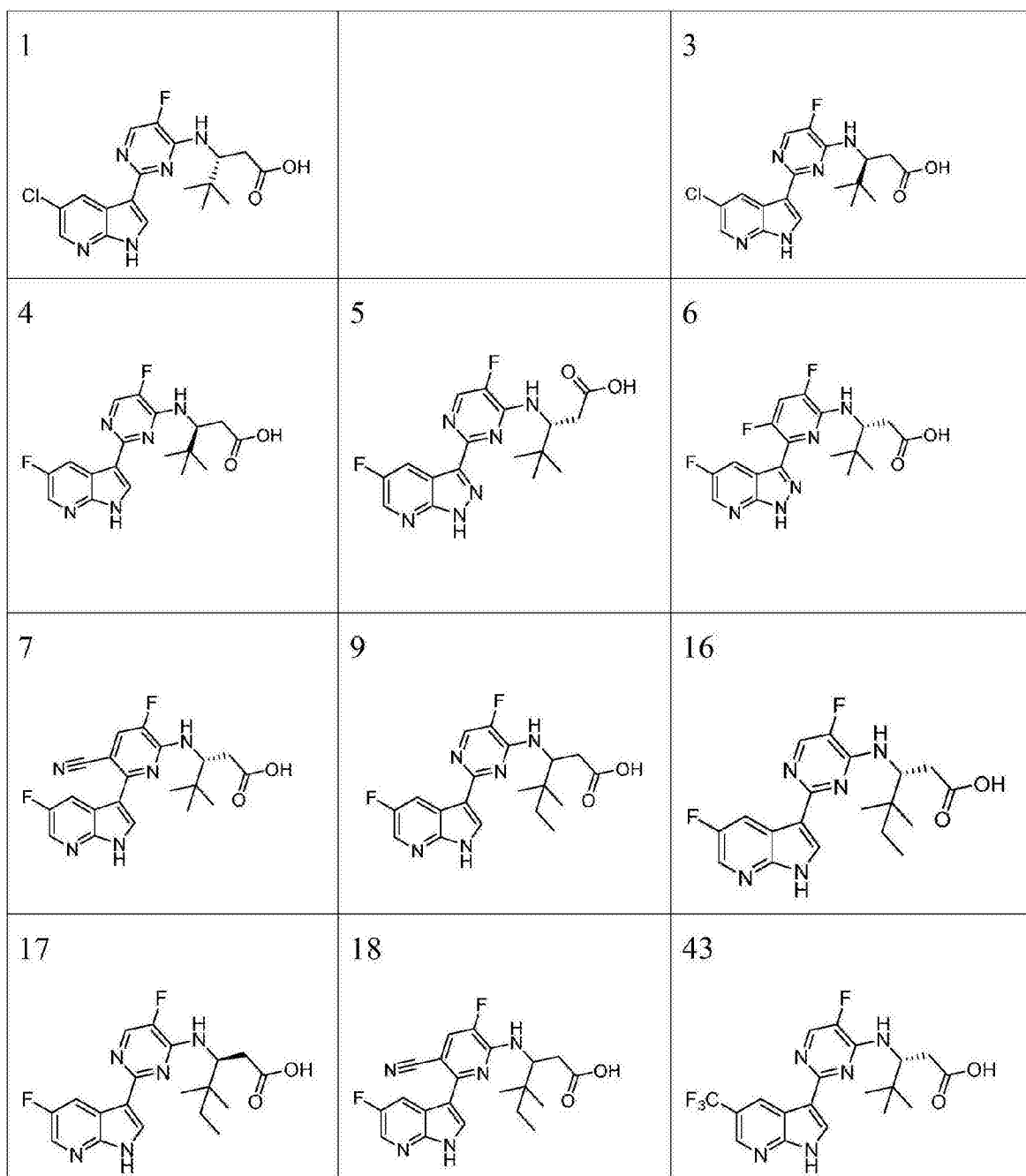
36. 权利要求31或32的用途,其中 Z^1 为N。

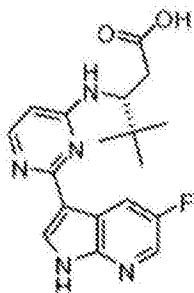
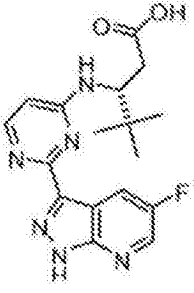
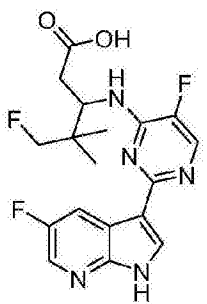
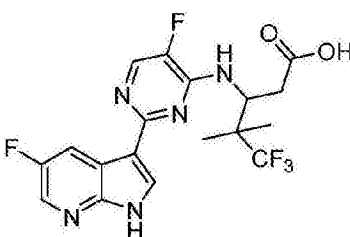
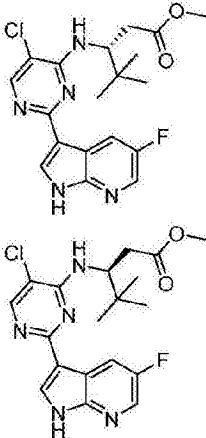
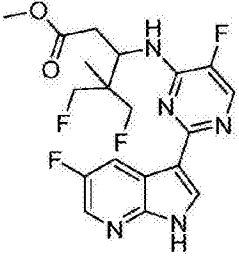
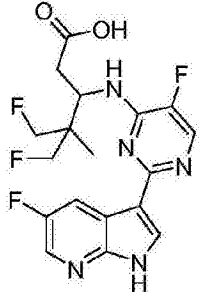
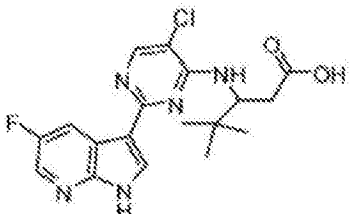
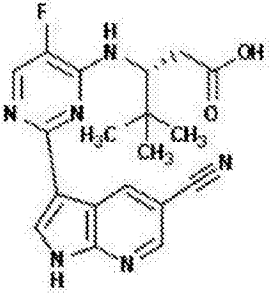
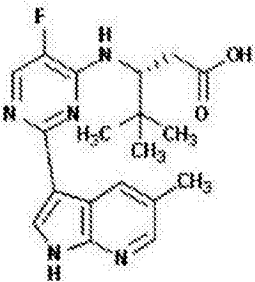
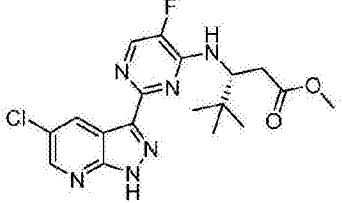
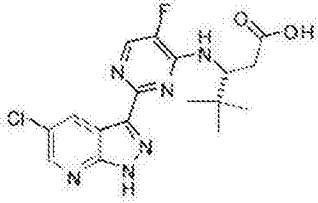
37. 权利要求31或32的用途,其中 Z^2 为N、C-F或C-CN。

38. 权利要求31或32的用途,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃或-C₂H₅。

39. 权利要求31或32的用途,其中R是-H。

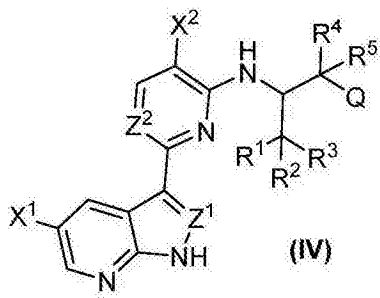
40. 权利要求31的用途,其中所述式(IV)化合物选自



47	48	76
		
79	80	81
		
84	85	89
		
90	96	97
		

或其可药用盐。

41. 制备式 (IV) 的化合物或其可药用盐的方法:



其中:

X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或-CH₃;

X²为-H、-F或-Cl;

Z¹为N或-CH;

Z²为N或CR⁰;

R⁰为-H、-F或-CN;

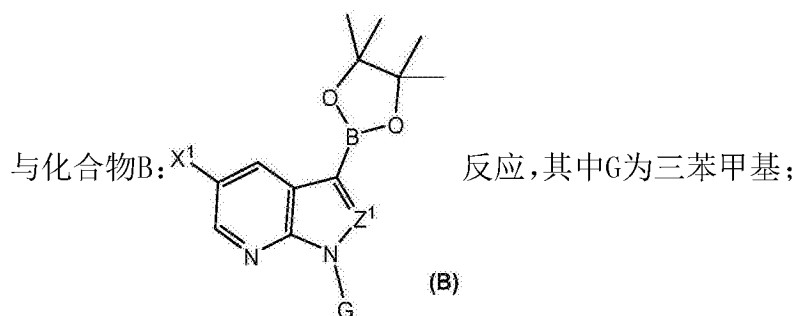
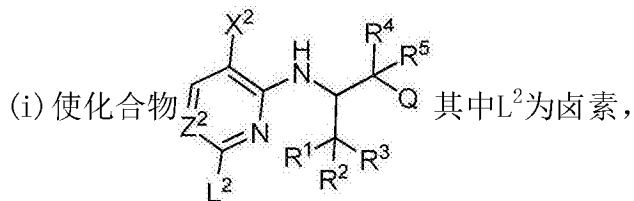
R¹、R²和R³各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F或-CH₂CF₃;

R⁴和R⁵各自独立地为-H;

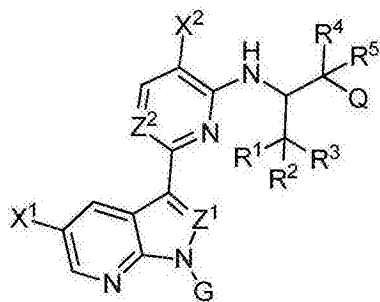
Q为-C(O)OR; 并且

R为-H或C₁-₄烷基;

包括如下步骤:



形成下式的化合物:



; 和

(ii) 使步骤 (i) 中合成的化合物的G基团在合适的条件下去保护, 形成式 (IV) 的化合物

或其可药用盐。

流感病毒复制抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2012年8月1日、申请号为201280043260.6 (PCT/US2012/049097)、发明名称为“流感病毒复制抑制剂”的中国专利申请的分案申请。本申请要求2011年8月01日提交的美国临时申请No.61/513,793的优先权,其全部教导内容引入本文作为参考。

背景技术

[0002] 在季节性流行病中,流感在全世界传播,导致每年数十万人死亡-在大流行病年为数百万人。例如,20世纪发生了3次流感大流行,造成数千万人死亡,每次大流行均起因于在人类中新病毒株的出现。通常,这些新菌株由现有流感病毒从其它动物物种向人类的传播引起。

[0003] 流感主要经由当感染者咳嗽或打喷嚏时产生的载有病毒的大飞沫在人与人之间传播;然后,这些大飞沫可停留在靠近(例如,约6英尺内)感染者的易感个体的上呼吸道的粘膜表面。传播也可通过与呼吸道分泌物的直接或间接接触而发生,比如触摸被流感病毒污染的表面,然后触摸眼睛、鼻子或嘴。成人也许能在出现症状前1天或症状开始后约5天将流感传播给他人。幼儿和免疫功能弱的人可能在症状发作后10天或以上具有传染性。

[0004] 流感病毒是正粘病毒(Orthomyxoviridae)科的RNA病毒,其包括5个属:A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、鲑鱼贫血病毒(Isavirus)和索戈托病毒(Thogoto virus)。

[0005] A型流感病毒属有1个物种,A型流感病毒。野生水鸟是大量A型流感的天然宿主。有时,病毒传播至其它物种并且可接着引起驯养家禽中的毁灭性爆发或导致人类流感大流行。3种流感类型中,A型流感是最具毒性的人类病原体并且会造成最严重的疾病。根据对这些病毒的抗体反应,可将A型流感病毒再分为不同血清型。按已知人类大流行死亡数排序的已确认人类血清型为:H1N1(1918年引起西班牙流感)、H2N2(1957年引起亚洲流感)、H3N2(1968年引起香港流感)、H5N1(2007-08流感季的大流行威胁)、H7N7(具有罕见的动物传染病潜能)、H1N2(在人类和猪中的地方性流行)、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7。

[0006] B型流感病毒属有1个物种,B型流感病毒。B型流感几乎专门感染人类,并且与A型流感相比更不常见。已知易受B型流感感染的唯一其它动物是海豹。这种类型的流感按照比A型慢2-3倍的速率突变,因此遗传多样性低,仅有一种B型流感血清型。由于这种抗原多样性的缺乏,通常在早年获得一定程度的B型流感免疫力。然而,B型流感突变足以使不可能持久免疫。这样降低了抗原变化率,结合其受限宿主范围(抑制跨物种抗原转变),确保不会发生B型流感大流行。

[0007] C型流感病毒属有1个物种,C型流感病毒,其感染人类和猪,可引起严重疾病和地方性流行病。然而,C型流感与其它类型流感相比更不常见,并且通常似乎引起儿童轻度患病。

[0008] A、B和C型流感病毒在结构上非常相似。病毒颗粒直径为80-120nm,通常近似球体,但可能出现丝状形式。对于病毒而言不同寻常的是,其基因组并非单一片段的核酸;相反,基因组包含7个或8个片段的分段负义RNA。A型流感基因组编码11种蛋白质:血凝素(HA)、神

经氨酸酶 (NA)、核蛋白 (NP)、M1、M2、NS1、NS2 (NEP)、PA、PB1、PB1-F2 和 PB2。

[0009] HA 和 NA 是病毒颗粒外部的大分子糖蛋白。HA 是介导病毒结合靶细胞和病毒基因组进入靶细胞的凝集素,而 NA 涉及通过裂解与成熟病毒颗粒结合的糖而从受感染细胞释放子代病毒。因此,这些蛋白质已成为抗病毒药物的靶标。而且,这些蛋白质是可产生抗体的抗原。根据对 HA 和 NA 的抗体反应将 A 型流感病毒分为亚型,形成例如 H5N1 中 H 和 N 区别的基础(参见上文)。

[0010] 流感会产生由于丧失生产力和相关医疗的直接成本,以及预防措施的间接成本。在美国,流感是造成每年超过 100 亿美元总成本的原因,而据估计未来的大流行病可引起数千亿美元的直接和间接成本。预防成本也很高。世界各国政府已花费了数十亿美元为可能的 H5N1 禽流感大流行做准备和计划,成本与购买药物和疫苗以及发展灾难演练和提高边境管制的策略相关。

[0011] 目前的流感治疗选择包括接种疫苗和用抗病毒药物进行化疗或化学预防。常常向高危群体,比如儿童和老年人,或有哮喘、糖尿病或心脏病的人推荐接种抗流感的流感疫苗。然而,可能经接种但仍然得流感。每个季节重新配制一些特定流感株的疫苗,但不可能包括该季节世界上主动感染人的所有菌株。制造商花费约 6 个月配制并生产针对季节性流行病所需的数百万份剂量;有时,新的或被忽视的菌株在这期间变得显著并感染人群,虽然这些人群已经接种疫苗(如 2003-2004 流感季 H3N2 Fujian 流感)。也可能就在接种之前被感染并恰好感染假定疫苗要预防的菌株,因为疫苗需要约两周才起效。

[0012] 另外,这些流感疫苗的功效可变。由于病毒的高突变率,特定流感疫苗通常赋予不超过几年的保护。由于病毒随时间快速变化,并且不同菌株成为优势,为一年配制的疫苗可能在下一年无效。

[0013] 同样,由于缺乏 RNA 校正读码酶,流感 vRNA 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶大约每 1 万个核苷酸(这是流感 vRNA 的近似长度)产生一个核苷酸插入错误。因此,几乎每种新制流感病毒均为突变-抗原漂移。如果超过一个病毒系感染了单个细胞,则基因组分离为 8 个单独的 vRNA 片段使 vRNA 混合或重配。所产生的病毒遗传学上的快速变化产生抗原性转变,并且使病毒感染新宿物种并迅速克服保护性免疫。

[0014] 抗病毒药物也可用于治疗流感,其中神经氨酸酶抑制剂尤其有效,但病毒可对标准抗病毒药物产生抗药性。

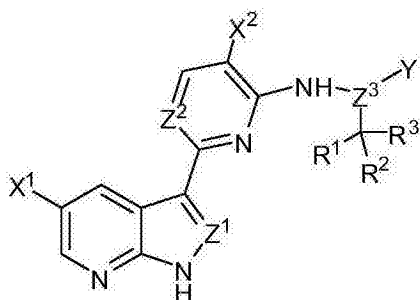
[0015] 因此,仍然需要治疗流感感染的药物,例如治疗窗扩大和/或对病毒滴度的敏感性降低的药物。

发明内容

[0016] 本发明通常涉及治疗流感的方法、抑制流感病毒复制的方法、减少流感病毒量的方法、以及可用于这些方法的化合物和组合物。

[0017] 在一个实施方案中,本发明涉及结构式 (I) 代表的化合物:

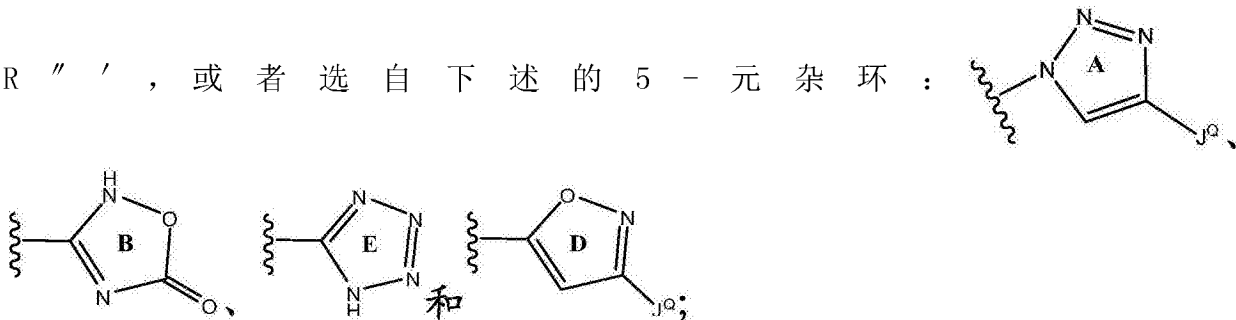
[0018]



[0019] 或其可药用盐, 其中:

[0020] X^1 为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 CH_3 ;[0021] X^2 为 $-H$ 、 $-F$ 或 $-Cl$;[0022] Z^1 为 N 或 CH ;[0023] Z^2 为 N 或 CR^0 ;[0024] Z^3 为 CH 或 N ;[0025] Y 为 $-C(R^4R^5)-[C(R^6R^7)]_n-Q$ 或 $-C(R^4)=C(R^6)-Q$;[0026] R^0 为 $-H$ 、 $-F$ 或 CN ;[0027] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$; 或任选地 R^2 和 R^3 , 或 R^1 、 R^2 和 R^3 , 与它们连接的碳原子一起形成 3-10 元碳环;[0028] R^4 和 R^5 各自独立地为 $-H$;[0029] R^6 和 R^7 各自独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$; 或[0030] 任选地, R^6 和 R^7 与它们连接的碳原子一起形成环丙烷环; 而[0031] 每个 Q 独立地为 $-C(O)OR$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2-NR''$

R''' , 或者选自下述的 5-元杂环:

[0032] J^Q 为 $-H$ 、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$;[0033] R 为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基;[0034] R' 为 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基或 $-CH_2C(O)OH$;[0035] R'' 为 $-H$ 或 $-CH_3$;[0036] R''' 为 $-H$ 、3-6 元碳环, 或任选地被一个或多个选自卤素、 $-OR^a$ 和 $-C(O)OR^a$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;[0037] R^a 为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基; 而[0038] n 为 0 或 1。

[0039] 在另一个实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包括本文公开的化合物 (例如, 结构式 (I) - (X) 中任一项或其可药用盐表示的化合物) 和可药用载体、辅料或赋形剂。

[0040] 在再一个实施方案中, 本发明涉及一种抑制生物样品或患者中流感病毒复制的方

法,包括向所述生物样品或患者施用有效量的本文公开的化合物(例如,结构式(I)-(X)中任一项表示的化合物,其可药用盐)的步骤。

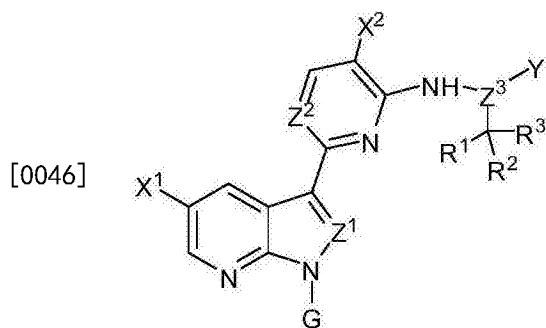
[0041] 在再一个实施方案中,本发明涉及一种减少生物样品或患者中流感病毒的量的方法,包括向所述生物样品或患者施用有效量的本文公开的化合物(例如,结构式(I)-(X)中任一项表示的化合物,其可药用盐)。

[0042] 在再一个实施方案中,本发明涉及一种治疗患者中流感的方法,包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物(例如,结构式(I)-(X)中任一项表示的化合物,其可药用盐)。

[0043] 本发明还提供本文描述的化合物抑制生物样品或患者中流感病毒复制、减少生物样品或患者中流感病毒的量、或治疗患者流感的用途。

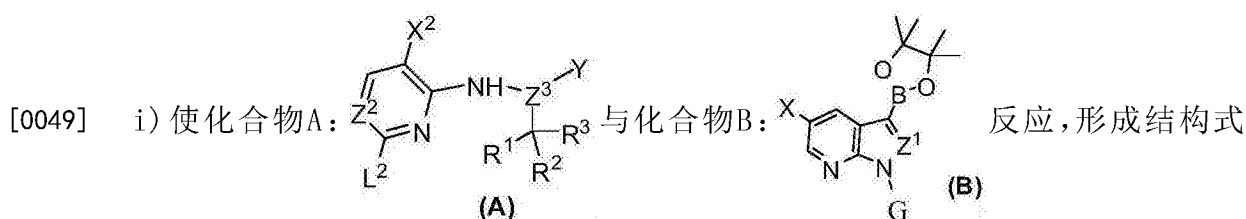
[0044] 本文还提供本文描述的化合物在制备用于治疗患者中流感、减少生物样品或患者中流感病毒的量、或抑制生物样品或患者流感病毒复制的药物中的用途。

[0045] 本文还提供结构式(XX)表示的化合物:

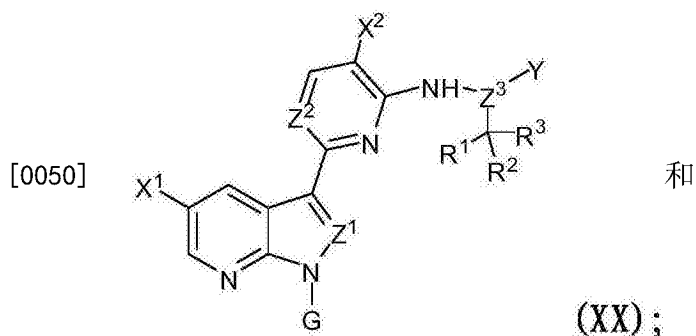


[0047] 或其可药用盐。不希望受到特定理论的束缚,结构式(XX)的化合物可用于合成式(I)的化合物。结构式(XX)的变量各自独立地为如本文定义的;当Z¹为N时,G为三苯甲基(即,C(Ph)₃,其中Ph为苯基),和当Z¹为CH时,G为甲苯磺酰基(Ts:CH₃C₆H₄SO₂)或三苯甲基。

[0048] 本发明还提供制备结构式(I)表示的化合物或其可药用盐的方法。在一个实施方案中,所述方法使用如下步骤:



(XX)表示的化合物:



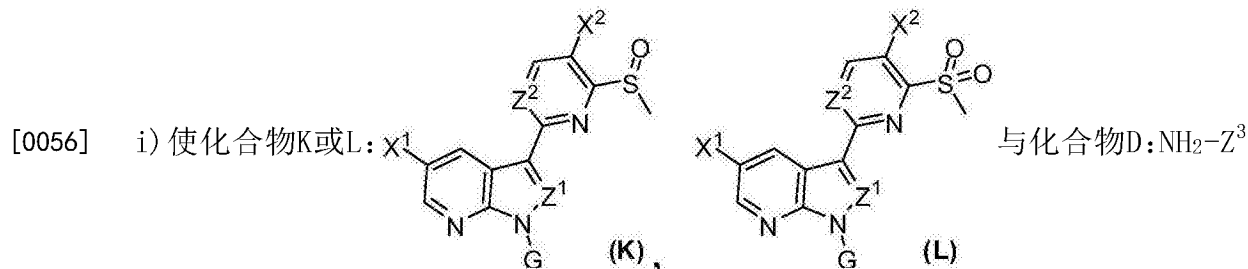
[0051] ii) 使结构式 (XX) 的化合物的G基团在合适的条件下去保护, 形成结构式 (I) 的化合物, 其中:

[0052] 结构式 (I) 和 (XX)、以及化合物 (A) 和 (B) 的变量独立地如本文所定义的; 并且

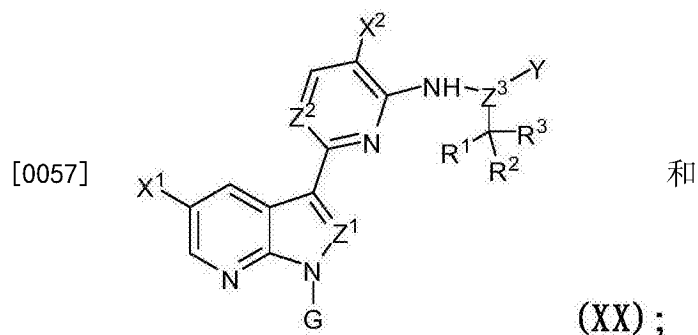
[0053] L^2 为卤素; 而

[0054] 当 Z^1 为 N 时, G 为三苯甲基; 当 Z^1 为 CH 时, G 为甲苯磺酰基或三苯甲基。

[0055] 在再一个实施方案中, 所述方法使用如下步骤:



($C(R^1R^2R^3)$)-Y 反应, 形成结构式 (XX) 表示的化合物:



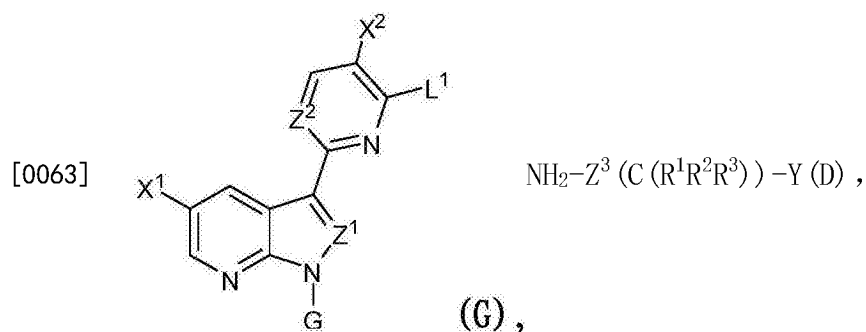
[0058] ii) 使结构式 (XX) 的化合物的G基团在合适的条件下去保护, 形成结构式 (I) 的化合物, 其中:

[0059] 结构式 (I) 和 (XX)、以及化合物 (L)、(K) 和 (D) 的变量各自独立地如本文所定义的; 而

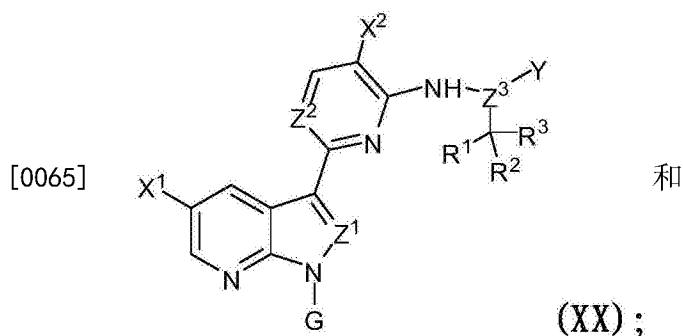
[0060] 当 Z^1 为 N 时, G 为三苯甲基; 当 Z^1 为 CH 时, G 为甲苯磺酰基或三苯甲基。

[0061] 在再一个实施方案中, 所述方法使用如下步骤:

[0062] i) 使化合物 (G) 与化合物 (D):



[0064] 在合适的条件下反应, 形成结构式 (XX) 表示的化合物:



[0066] ii) 使结构式 (XX) 的化合物的G基团在合适的条件下去保护,形成结构式 (I) 的化合物,其中:

[0067] 结构式 (I) 和 (XX) 的变量,和化合物 (G) 和 (D) 各自独立地如本文所定义的;

[0068] L¹为卤素;而

[0069] 当Z¹为N时,G为三苯甲基;当Z¹为CH时,G为甲苯磺酰基或三苯甲基。

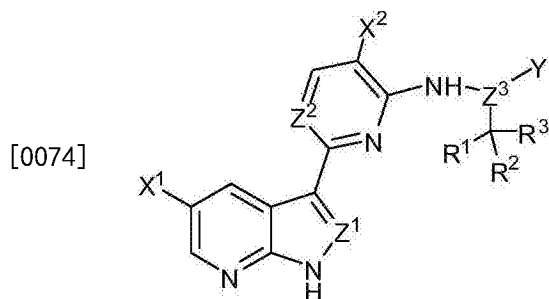
附图说明

[0070] 图1显示本发明的一些化合物。

[0071] 发明详述

[0072] 本发明的化合物为如权利要求书中描述的。在某些实施方案中,本发明的化合物为由结构式 (I) - (X) 或其可药用盐中任一项表示的,其中变量各自独立地为如权利要求书中任一项描述的。在某些实施方案中,本发明的化合物是由表1和图1描述的任一化学式或其可药用盐表示的。在某些实施方案中,本发明的化合物由结构式 (I) - (X) 或其可药用盐表示,其中变量各自独立地为表1和图1中的化学式所描述的。

[0073] 在一个实施方案中,本发明的化合物是由结构式 (I) 或其可药用盐表示的:



[0075] 其中结构式 (I) 的变量的值为如下所述。

[0076] 结构式 (I) 的变量的第一组值如下:

[0077] X¹为-F、-Cl、-CF₃、-CN或CH₃。在一个方面,X¹为-F、-Cl或-CF₃。在另一个方面,X¹为-F或-Cl。

[0078] X²为-H、-F、-Cl或-CF₃。在一个方面,X²为-F、-Cl或-CF₃。在另一个方面,X²为-F或-Cl。

[0079] Z¹为N或CH。在一个方面,Z¹为CH。在另一个方面,Z¹为N。

[0080] Z²为N或CR⁰。在一个方面,Z²为N、C-F或C-CN。在另一个方面,Z²为N。

[0081] Z³为CH或N。在一个方面,Z³为CH。

[0082] Y为-C(R⁴R⁵)-[C(R⁶R⁷)]_n-Q或-C(R⁴)=C(R⁶)-Q。

[0083] R^0 为-H、-F或CN。

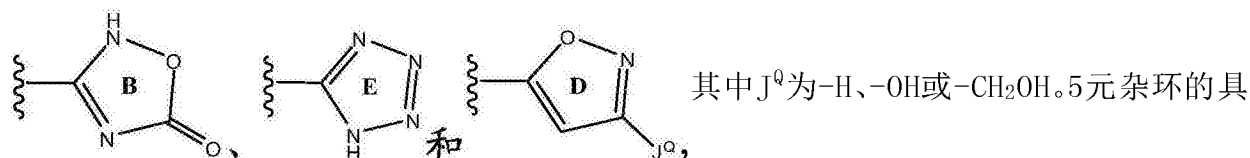
[0084] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃、-C₂H₅、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃；或任选地 R^2 和 R^3 ，或 R^1 、 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成3-10元碳环(包括桥连碳环，比如金刚烷基环(adamantly ring))。在一个方面， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃或-C₂H₅，或任选地 R^2 和 R^3 ，或 R^1 、 R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成3-10元碳环。在另一个方面， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃或-C₂H₅；或者 R^1 为-CH₃，而 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成3-6元碳环。在另一个方面， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃或-C₂H₅。在仍然另一个方面， R^1 、 R^2 和 R^3 ，各自独立地为-CH₃，或者任选地 R^2 和 R^3 ，或者 R^1 、 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成3-6元碳环。碳环的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或桥环，比如金刚烷基。在仍然另一个方面， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃。

[0085] R^4 和 R^5 各自独立地为-H。

[0086] R^6 和 R^7 各自独立地为-H、-OH、-CH₃或-CF₃；任选地， R^5 和 R^7 与它们连接的碳原子一起形成环丙烷环。在一个方面， R^6 和 R^7 各自独立地为-H、-OH、-CH₃或-CF₃。在另一个方面， R^6 和 R^7 各自独立地为-H。

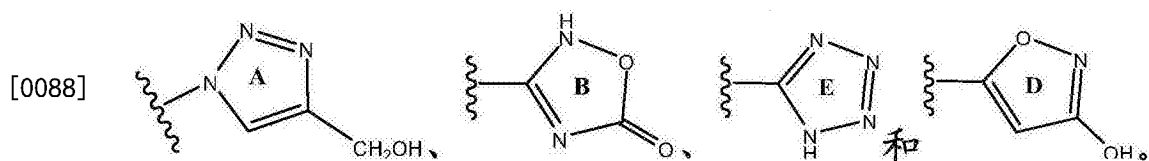
[0087] 每个Q独立地为-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)R'、-P(O)(OH)₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR''

R''，或者选自下述的5-元杂环：

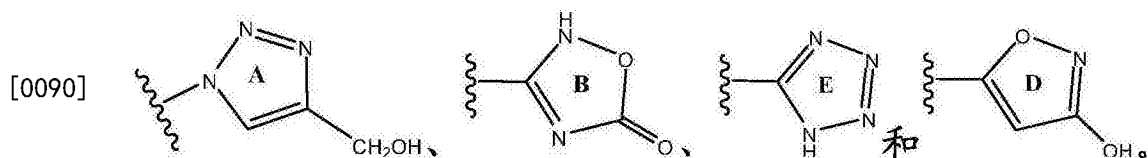


体实例包括：

一个方面，每个Q独立地为-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR''R'''，或者选自下组的5-元杂环：



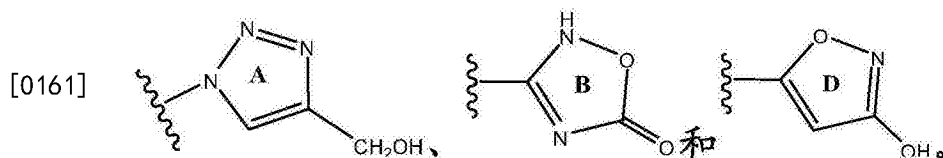
[0089] 在另一个方面，每个Q独立地为-C(O)OH、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR''R'''，或者选自下组的5-元杂环：



[0091] 在另一个方面，每个Q独立地为-C(O)OR、-OH、-S(O)₂R'、或-S(O)₂NR''R'''。在仍然另一个方面，每个Q独立地为-C(O)OH、-OH、-S(O)₂R'或-S(O)₂NR''R'''。

- [0092] R为-H或C₁₋₄烷基。在一个方面,R为-H。
- [0093] R'为-OH、C₁₋₄烷基或-CH₂C(O)OH。在一个方面,R'为-OH或-CH₂C(O)OH。
- [0094] R''为-H或-CH₃。在一个方面,R''为-H。
- [0095] R'''为-H、3-6元碳环,或任选地被一个或多个选自卤素、-OR^a和-C(O)OR^a的取代基取代的C₁₋₄烷基。在一个方面,R'''为-H、3-6元碳环,或任选取代的C₁₋₄烷基。在另一个方面,R'''为-H或任选取代的C₁₋₄烷基。
- [0096] R^a为-H或C₁₋₄烷基。在一个方面,R^a为-H。
- [0097] n为0或1。
- [0098] 结构式(I)的变量的第二组值如下:
- [0099] X¹为-F或-Cl。
- [0100] X²为-F或-Cl。
- [0101] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0102] 结构式(I)的变量的第三组值如下:
- [0103] X¹为-F或-Cl。
- [0104] Z¹为CH。
- [0105] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0106] 结构式(I)的变量的第四组值如下:
- [0107] X²为-F或-Cl。
- [0108] Z¹为CH。
- [0109] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0110] 结构式(I)的变量的第五组值如下:
- [0111] X¹为-F或-Cl。
- [0112] Z¹为N。
- [0113] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0114] 结构式(I)的变量的第六组值如下:
- [0115] X²为-F或-Cl。
- [0116] Z¹为N。
- [0117] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0118] 结构式(I)的变量的第七组值如下:
- [0119] X¹为-F或-Cl。
- [0120] X²为-F或-Cl。
- [0121] Z¹为CH。
- [0122] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0123] 结构式(I)的变量的第八组值如下::
- [0124] X¹为-F或-Cl。
- [0125] X²为-F或-Cl。
- [0126] Z¹为N。
- [0127] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0128] 结构式(I)的变量的第九组值如下:

- [0129] X^1 为-F或-Cl。
- [0130] Z^2 为N、C-F或C-CN。
- [0131] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0132] 结构式(I)的变量的第十组值如下：
- [0133] X^2 为-F或-Cl。
- [0134] Z^2 为N、C-F或C-CN。
- [0135] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0136] 结构式(I)的变量的第十一组值如下：
- [0137] Z^1 为CH。
- [0138] Z^2 为N、C-F或C-CN。
- [0139] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0140] 结构式(I)的变量的第十一组值如下：
- [0141] Z^1 为N。
- [0142] Z^2 为N、C-F或C-CN。
- [0143] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0144] 结构式(I)的变量的第十二组值如下：
- [0145] X^1 为-F或-Cl。
- [0146] X^2 为-F或-Cl。
- [0147] Z^1 为N。
- [0148] Z^2 为N、C-F或C-CN。
- [0149] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0150] 结构式(I)的变量的第十三组值如下：
- [0151] X^1 、 X^2 、 Z^1 和 Z^2 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十二组值的任一个中所述的。
- [0152] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为-CH₃、-CH₂F、-CF₃或-C₂H₅；或者 R^1 为-CH₃，而 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成3-6元碳环。
- [0153] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0154] 结构式(I)的变量的第十四组值如下：
- [0155] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十三组值的任一个中所述的。
- [0156] R^6 和 R^7 各自独立地为-H、-OH、-CH₃或-CF₃。
- [0157] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。
- [0158] 结构式(I)的变量的第十五组值如下：
- [0159] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十四组值的任一个中所述的。
- [0160] 每个Q独立地为-C(O)OR、-OH、-CH₂OH、-S(O)₂R'、-S(O)₂-NR''R'''，或者选自下组的5-元杂环：



[0162] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0163] 结构式(I)的变量的第十六组值如下：

[0164] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十四组值的任一个中所述的。

[0165] 每个Q独立地为 $-C(O)OR$ 、 $-OH$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2-NR''R'''$ 。

[0166] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0167] 结构式(I)的变量的第十七组值如下：

[0168] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十四组值的任一个中所述的。

[0169] 每个Q独立地为 $-C(O)OH$ 、 $-OH$ 、 $-S(O)_2R'$ 、或 $-S(O)_2-NR''R'''$ 。

[0170] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0171] 结构式(I)的变量的第十八组值如下：

[0172] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十四组值的任一个中所述的。

[0173] 每个Q独立地为 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2R'$ 、或 $-S(O)_2-NR''R'''$ 。

[0174] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0175] 结构式(I)的变量的第十九组值如下：

[0176] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和Q各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十六组值的任一个中所述的。

[0177] R' 为 $-OH$ 或 $-CH_2C(O)OH$ 。

[0178] R'' 为 $-H$ 。

[0179] R''' 为 $-H$ 、3-6元碳环,或任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0180] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0181] 结构式(I)的变量的第二十组值如下：

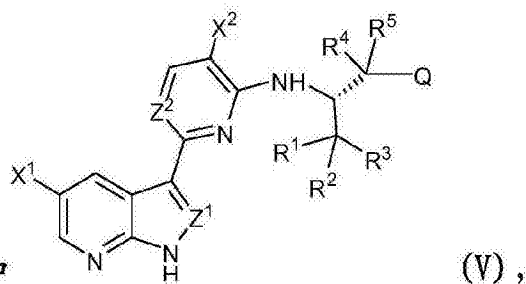
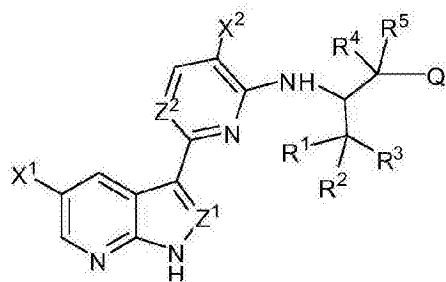
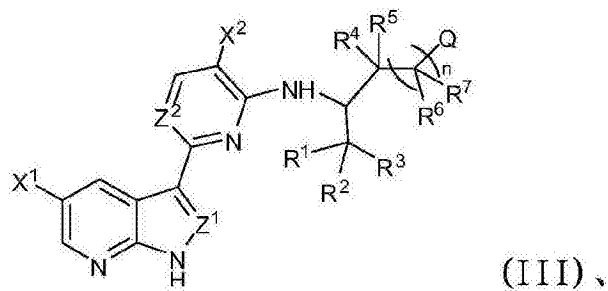
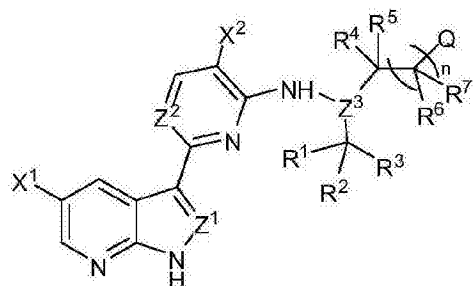
[0182] X^1 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第十六组值的任一个中所述的。

[0183] 每个Q独立地为 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2CH_2C(O)OH$ 、 $-S(O)_2-NH(C_{1-4}烷基)$ 。

[0184] 其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一组值中所述的。

[0185] 在另一个实施方案中,本发明的化合物为由结构式(II)-(V)的任一项或其可药用盐表示的。

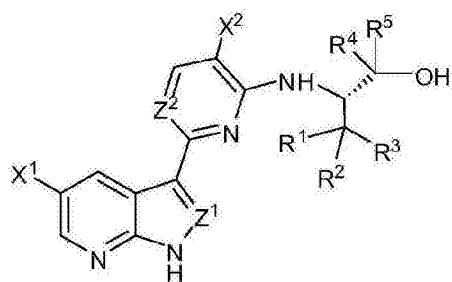
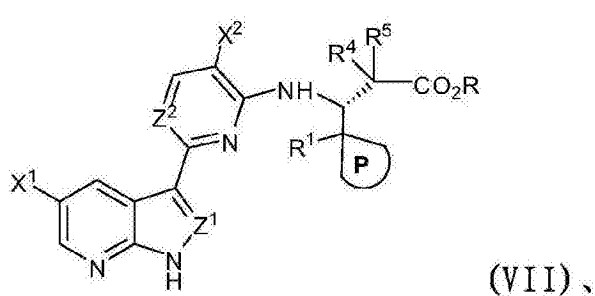
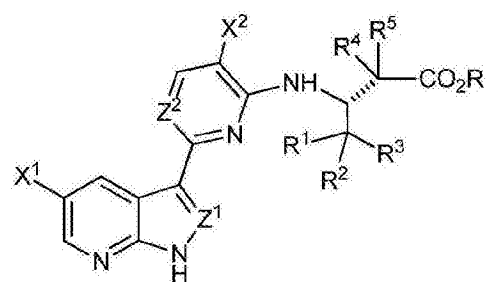
[0186]



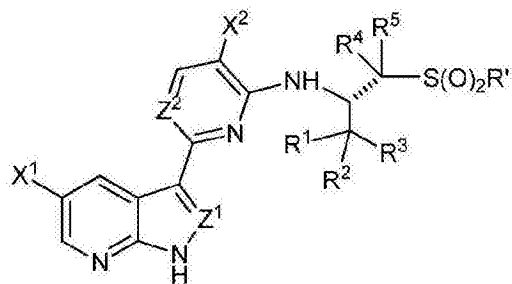
[0187] 其中结构式(II)–(V)的变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第二十组值的任一个中所述的。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明的化合物是由结构式(VI)–(X)的任一个或其可药用盐表示的:

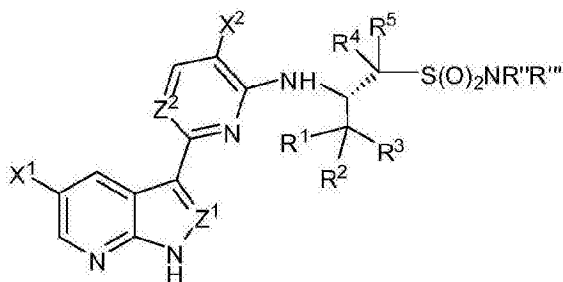
[0189]



[0190]



(IX)



(X),

[0191] 或其可药用盐,其中: R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;和环P为3-6元碳环;并且其中结构式(VI)和(X)的其它变量的值各自独立地为如上在结构式(I)的变量的第一至第二十组值的任一个中所述的。

[0192] 结构式(II)-(X)的变量的第二十一组值如下:

[0193] R为H;

[0194] R' 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

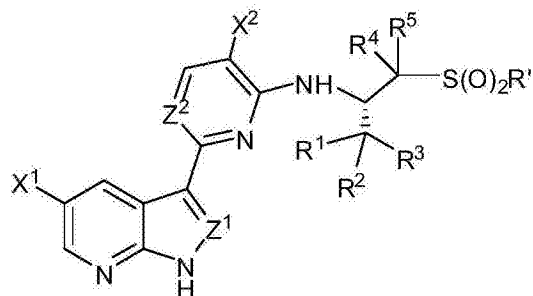
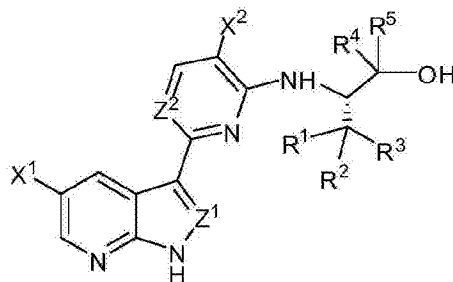
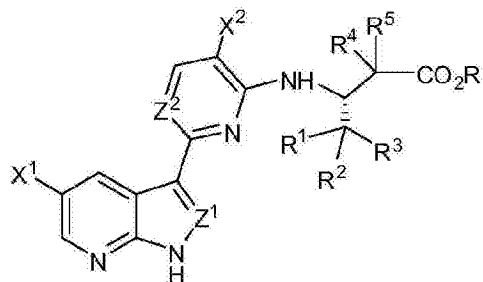
[0195] R'' 为 $-\text{H}$ 。

[0196] R''' 为 $-\text{H}$ 、3-6元碳环,或任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0197] 其它变量的值各自独立地为如上所述。

[0198] 注意到,例如结构式(VI)、(VIII)和(IX)也可以分别如下所示:

[0199]



[0200] 在再一个实施方案中,本发明的化合物由结构式(I)-(X)或其可药用盐的任一个

表示,其中变量的值各自独立地为表1或图1中的化合物中所示。

[0201] 在再一个实施方案中,本发明的化合物由表1和图1中描述的任一个结构式或其可药用盐表示。

[0202] 如本文使用的,提及本发明的化合物(例如,结构式(I)的化合物,或权利要求1的化合物)将包括其可药用盐。

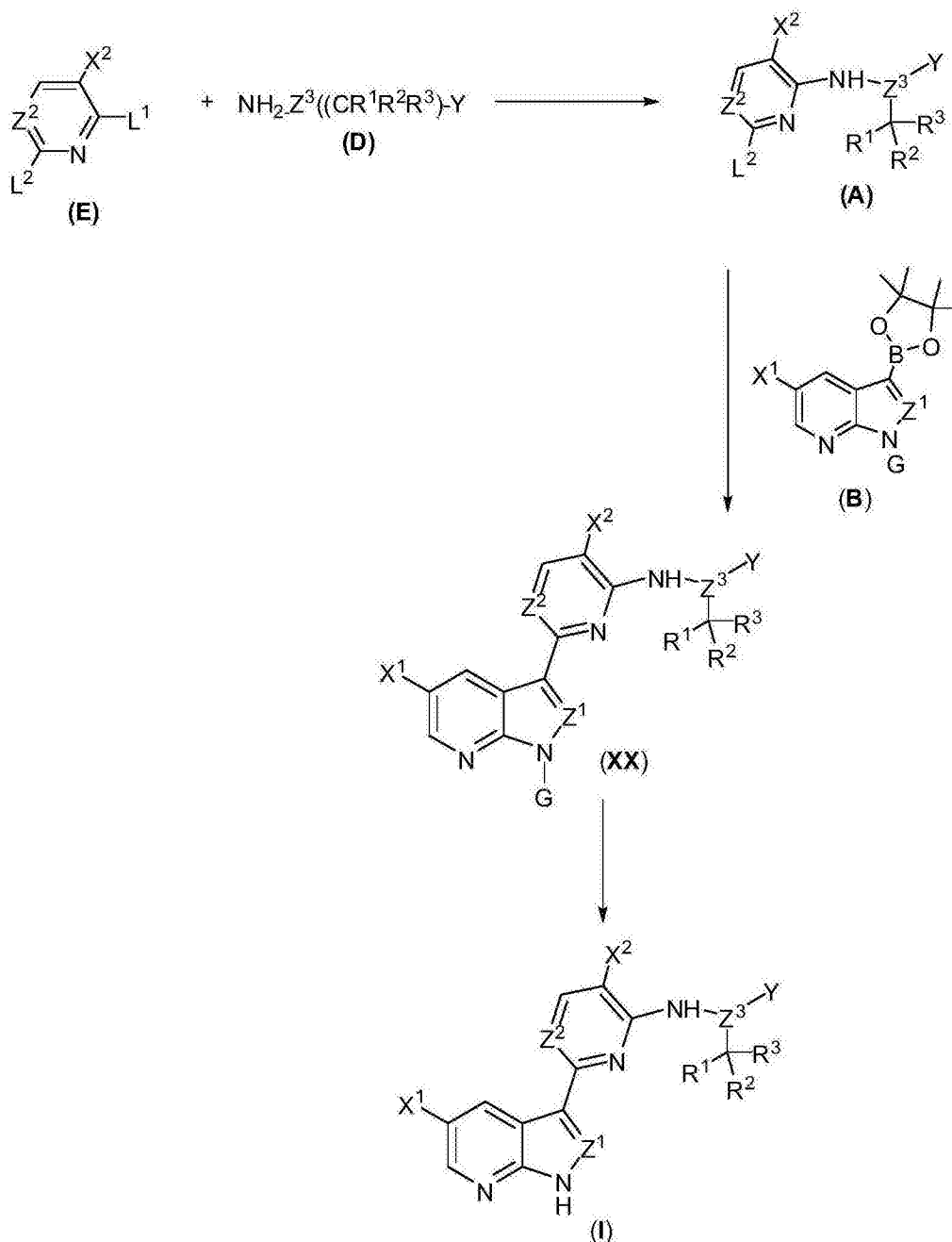
[0203] 本文描述的本发明的化合物可以通过本领域已知的任何合适方法制备。例如,它们可以根据在WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WO 2010/011772、WO 2009/073300和2010年6月17日提交的PCT/US2010/038988中描述的方法制备。例如,表1和图1中显示的化合物和上述具体化合物可以通过本领域已知的任何合适的方法制备,例如WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WO 2010/011772、WO 2009/073300和PCT/US2010/038988,并且通过如下示例性的合成进行示例描述。

[0204] 本发明提供制备结构式(I)-(X)的任一个表示的化合物的方法。在一个实施方案中,本发明的化合物可以如一般方案1-4中描述的制备。本领域已知的任何合适的条件都可以在本发明中使用,用于方案中描述的每个步骤。

[0205] 在一个具体实施方案中,如一般方案1所示,所述方法包括使化合物(A)与化合物(B)在合适的条件下反应,形成结构式(XX)的化合物,其中 L^1 和 L^2 各自独立地为卤素(F、Cl、Br或I),G为三苯甲基,化合物(A)、(B)和结构式(XX)的其余变量各自独立地为如上对于结构式(I)-(X)所述的。 L^1 和 L^2 的典型的实例各自独立地为Cl或Br。所述方法进一步包括在合适的条件下使G基团去保护,形成结构式(I)的化合物。本领域已知的任何合适的条件都可以在本发明中使用,用于方案中描述的每个步骤。例如,WO 2005/095400和WO 2007/084557中描述的用于使二氧杂环戊硼烷(dioxaborolan)与氯-嘧啶偶联的任何合适条件均可用于化合物(A)和(B)之间的反应。特别地,化合物(A)与化合物(B)之间的反应可在 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $Pd_2(dba)_3$ (dba为二亚苄基丙酮)的存在下进行。例如,脱三苯甲基化步骤在例如在 Et_3SiH (Et为乙基)的存在下,在酸性条件(例如三氟乙酸(TFA))下进行。具体的示例性条件在下述例证中描述。

[0206] 任选地,该方法还包括通过使化合物(E)与化合物(D)反应来制备化合物(A)的步骤。本领域已知的任何合适的条件均可用于该步骤,并且化合物(E)和(D)可通过本领域已知的任何合适的方法制备。具体的示例性条件在下述例证中描述。

[0207] 一般方案1



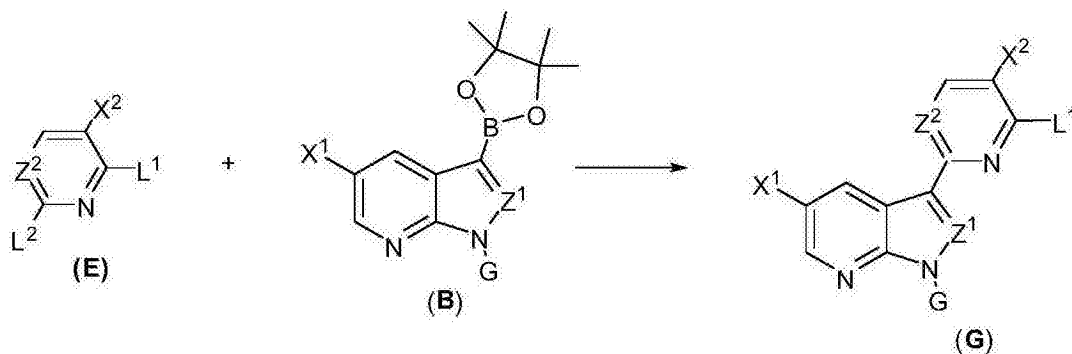
[0208]

[0209] 在另一个具体的实施方案中,如一般方案2中所示,该方法包括使化合物(G)与化合物(D)在合适的条件下反应,形成结构式(XX)的化合物的步骤,其中 L^1 和 L^2 独立地为卤素(F、Cl、Br或I),G为三苯甲基,并且化合物(G)、(D)和结构式(XX)的其余变量各自独立地为如上对于结构式(I)-(X)描述的。 L^1 和 L^2 的典型实例各自独立地为Cl或Br。所述方法进一步包括在合适的条件下使G基团去保护,形成结构式(I)的化合物。本领域已知的任何合适的条件都可以在本发明中使用,用于方案中描述的每个步骤。例如,本领域已知的任何合适胺化条件都可以在本发明中用于化合物(G)与化合物(D)的反应,并且在本发明中可以使用使Tr基团去保护的任何合适的条件用于去保护步骤。例如,胺化步骤可以在碱比如 NEt_3 或 $(^i\text{Pr})_2\text{Et}$ 的存在下进行。例如,脱三苯甲基化步骤可以在例如 Et_3SiH (Et为乙基)的存在下,在酸性条件(例如三氟乙酸(TFA))下进行。另外的具体示例性条件在下述例证中描述。

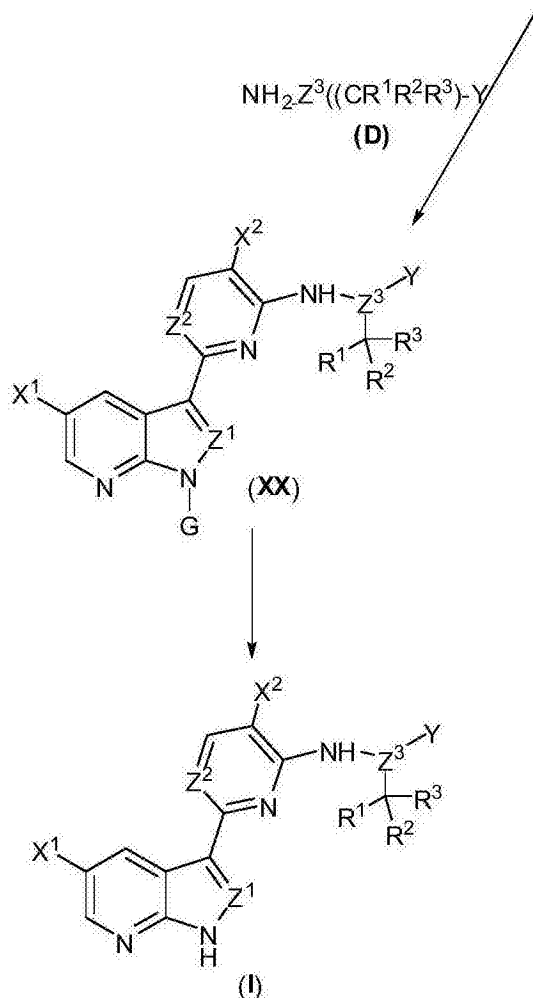
[0210] 任选地,该方法进一步包括通过使化合物(E)与化合物(B)反应来制备化合物(G)

的步骤。在该步骤中可采用本领域已知的任何合适的条件。例如,对于化合物(E)与化合物(B)之间的反应,可以采用W0 2005/095400和W0 2007/084557中描述的用于二氧杂环戊硼烷与氯-嘧啶偶联的任何合适的条件。特别地,化合物(E)与化合物(B)之间的反应可以在Pd(PPh₃)₄或Pd₂(dba)₃(dba为二亚苄基丙酮)的存在下进行。具体的示例性条件在下述例证中描述。

[0211] 一般方案2



[0212]



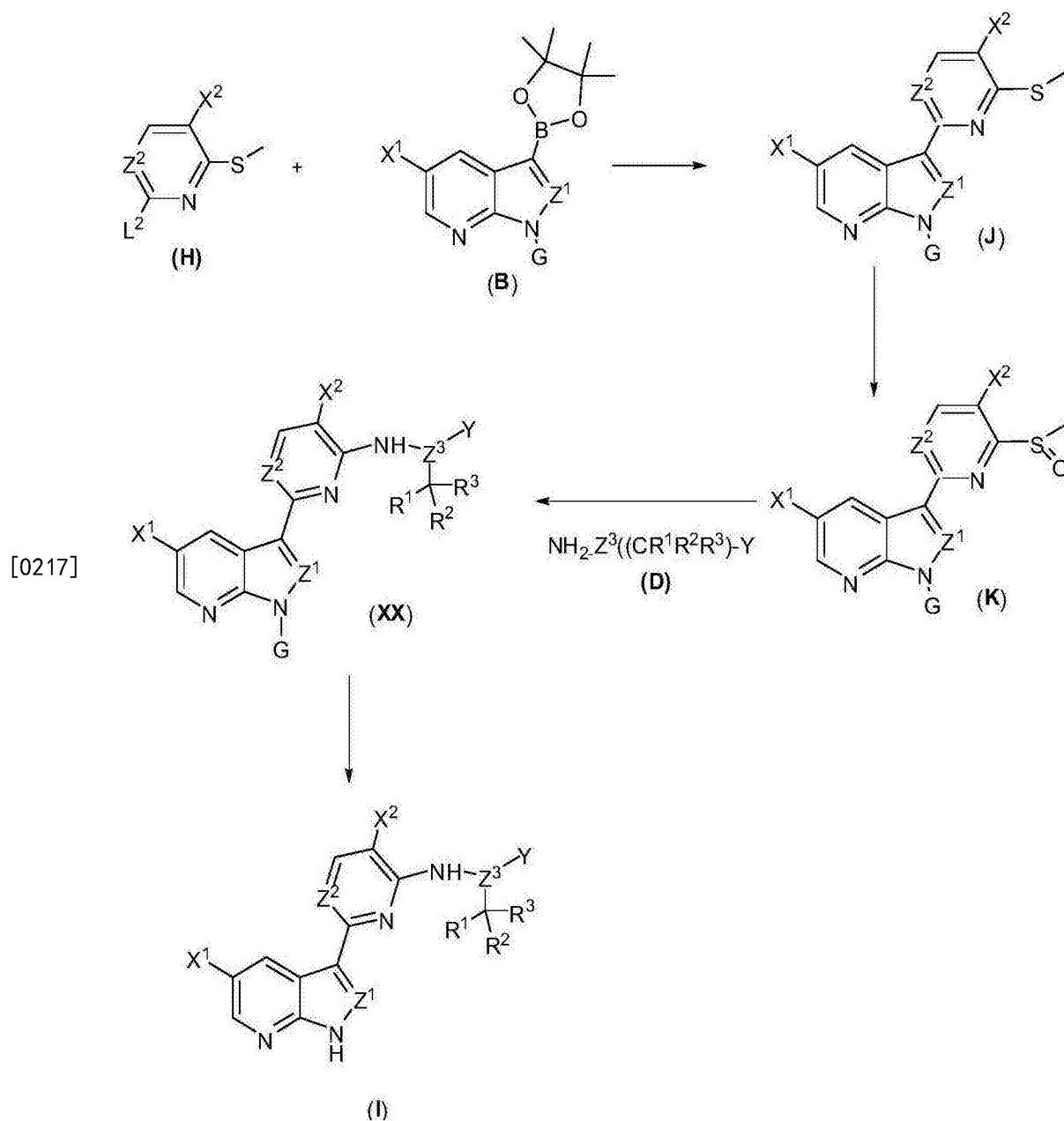
[0213] 在再一个具体的实施方案中,如一般方案3中所示,该方法包括使化合物(K)与化合物(D)在合适的条件下反应,形成结构式(XX)的化合物的步骤,其中G为三苯甲基,并且化合物(K)、(D)和结构式(XX)的其余变量各自独立地为如上对于结构式(I)-(X)所述的。所述方法进一步包括在合适的条件下使G基团去保护,形成结构式(I)的化合物。本领域已知的

任何合适的条件都可以在本发明中使用,用于方案中描述的每个步骤。例如,本领域已知的,例如WO 2005/095400和WO 2007/084557中用于偶联胺与亚磺酰基偶联的任何合适的反应条件都可以用于化合物(K)与化合物(D)的反应。例如,可以使化合物(D)和化合物(K)在碱比如 NEt_3 或 $\text{N}(\text{iPr})_2$ (Et)的存在下反应。例如,脱三苯甲基化步骤可以在例如 Et_3SiH (Et为乙基)的存在下,在酸性条件(例如三氟乙酸(TFA))下进行。另外的具体示例性条件在下述例证中描述。

[0214] 任选地,该方法进一步包括通过氧化化合物(J),例如通过用间-氯过苯甲酸处理来制备化合物(K)的步骤。

[0215] 任选地,该方法进一步包括通过使化合物(H)与化合物(B)反应来制备化合物(J)的步骤。在该步骤中,可以采用本领域已知的任何合适的条件。例如,对于化合物(H)与化合物(B)之间的反应,可以采用在WO 2005/095400和WO 2007/084557中描述的用于二氧杂环戊硼烷与氯-嘧啶偶联的任何合适的条件。特别地,化合物(H)与化合物(B)之间的反应可以在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba为二亚苄基丙酮)的存在下进行。具体的示例性条件在下述例证中描述。

[0216] 一般方案3

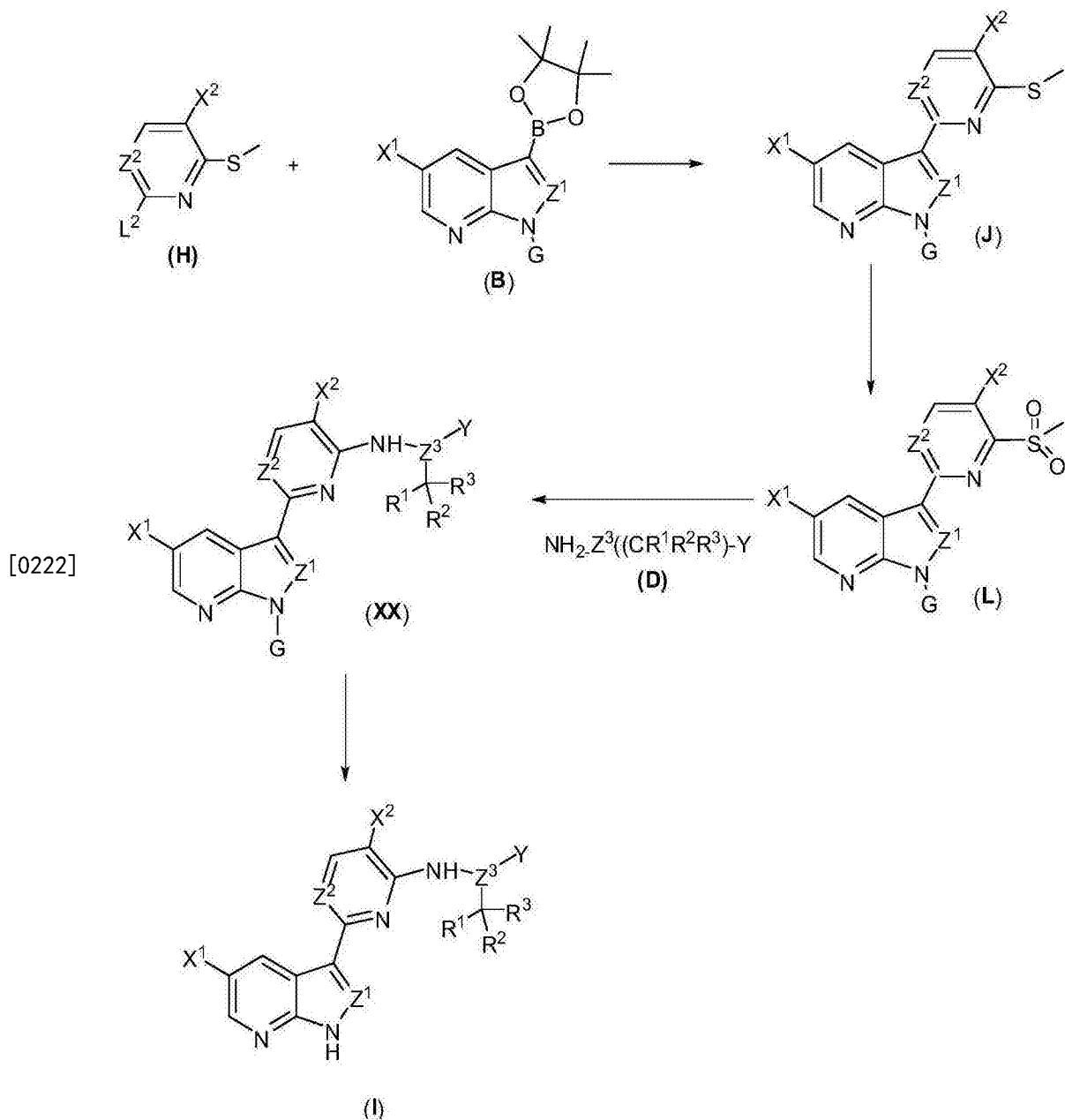


[0218] 在再一个具体的实施方案中,如一般方案4中所示,该方法包括使化合物(L)与化合物(D)在合适的条件下反应,形成结构式(XX)的化合物的步骤,其中G为三苯甲基,并且化合物(L)、(D)和结构式(XX)的其余变量各自独立地为如上对于结构式(I)-(X)所述的。所述方法进一步包括在合适的条件下使G基团去保护,形成结构式(I)的化合物。本领域已知的任何合适的条件都可以在本发明中使用,用于方案中描述的每个步骤。例如,本领域已知的,例如WO 2005/095400和WO 2007/084557中用于偶联胺与磺酰基的任何合适的反应条件都可以用于化合物(L)与化合物(D)的反应。例如,可以使化合物(D)和化合物(L)在碱比如NEt₃或N(iPr)₂(Et)的存在下反应。例如,脱三苯甲基化步骤可以在例如Et₃SiH(Et为乙基)的存在下,在酸性条件(例如三氟乙酸(TFA))下进行。另外的具体示例性条件在下述例证中描述。

[0219] 任选地,该方法进一步包括通过氧化化合物(J),例如通过用间-氯过苯甲酸处理来制备化合物(L)的步骤。

[0220] 任选地,该方法进一步包括通过使化合物(H)与化合物(B)反应来制备化合物(J)的步骤。反应条件是如上文对于一般方案3所述的。

[0221] 一般方案4



[0223] 化合物(A) - (K) 可以通过本领域已知的任何合适的方法制备。这些化合物的特定示例性合成方法在下述例证中描述。在一个实施方案中,化合物(A)、(G)、(J)、(K)和(L)可以如一般方案1-4中所述制备。

[0224] 在某些实施方案中,本发明涉及以结构式(XX)表示的化合物,其中结构式(XX)的变量各自独立地为如权利要求书中任一项所定义的,并且G为三苯甲基。由结构式(XX)表示的化合物的具体实例如下述具体实施方案中所述制备。一些具体实例包括:化合物3a、8a、28a、34a、39a、42a、51a、57a、80a、84a、90a、101a、119a、144a、148a、154a、159a、170a、176a、182a、184a、191a、197a、207a和218a,其为下述具体实施方案中显示的。

[0225] 定义和一般术语

[0226] 出于本发明的目的,根据第75版《物理化学手册》CAS版本的元素周期表确定化学元素。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999,和“March's Advanced Organic Chemistry”,第五版,编著:Smith,M.B.和March,J., John Wiley&Sons, New York:2001,将其全部内容引入本文作为参考。

[0227] 如本文所述,本发明的化合物可以任选地被一个或多个的取代基,比如下文一般性说明的或通过本发明的具体类别、亚类和种类举例说明的取代基所取代。应当理解,短语“任选取代的”可以与短语“取代的或未经取代的”互换地使用。一般而言,术语“取代的”无论其前面有没有术语“任选地”,都是指给定结构中的一个或多个氢原子团被指定取代基的基团置换。除非另有说明,否则任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置有取代基。当给定结构中超过一个位置可以被超过一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置的取代基可以相同或不同。当术语“任选取代的”位于一个名单之前时,所述术语是指该名单中所有后续可取代的基团。如果取代基基团或结构未确定或定义为“任选取代的”,则该取代基基团或结构是未取代的。例如,如果X为任选取代的C₁-C₃烷基或苯基;X可以为任选取代的C₁-C₃烷基或任选取代的苯基。同样,如果术语“任选取代的”在一个名单之后,则除非另有说明,否则所述术语也指前面名单中的全部可取代的基团。例如:如果X为C₁-C₃烷基或苯基,其中X任选且独立地被J^x取代,则C₁-C₃烷基和苯基都可以任选被J^x取代。

[0228] 如本文使用的短语“至多”是指0或等于或小于该短语后的数字的任何整数。例如,“至多3”指0、1、2和3中的任一个。如本文所述,原子的指定数量范围包括其中的任何整数。例如,具有1-4个原子的基团可以具有1、2、3或4个原子。

[0229] 本发明所设想的取代基的选择和取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些选择和组合。如本文使用的术语“稳定”是指化合物当经受为了一种或多种本文公开的目的而允许其产生、检测以及特别是其回收、纯化和使用的条件时,不会实质上被改变。在某些实施方案中,稳定化合物或化学上可行的化合物是在不存在水分或其它化学反应性条件的情况下,在40℃或更低温度下保持至少一周时实质上不会改变的化合物。只有那些导致稳定结构的取代基的选择和组合被考虑。这些选择和组合对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的,并且可在无需过度实验的情况下确定。

[0230] 如本文使用的术语“脂族基”或“脂族基团”指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元、但为非芳香族的直链(即无支链)或支链烃链。除非另有说明,否则脂族基团包含1-20个脂族碳原子。在某些实施方案中,脂族基团包含1-10个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团包含1-8个脂族碳原子。在仍然其它实施方案中,脂族基团包含1-6个脂族碳原子,并且在仍然其它实施方案中,脂族基团包含1-4个脂族碳原子。脂族基团可以为直链或支链的、取代或未取代的烷基、链烯基或炔基。具体实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及叔丁基和乙炔。

[0231] 如本文使用的术语“烷基”指饱和的直链或支链烃。如本文使用的术语“链烯基”指包含一个或多个双键的直链或支链烃。如本文使用的术语“炔基”指包含一个或多个三键的直链或支链烃。如本文使用的“烷基”、“链烯基”或“炔基”各自可以如下文所述任选被取代。在某些实施方案中,“烷基”为C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基。在某些实施方案中,“链烯基”为C₂-C₆链烯基或C₂-C₄链烯基。在某些实施方案中,“炔基”为C₂-C₆炔基或C₂-C₄炔基。

[0232] 术语“脂环族”(或“碳环”或“碳环基”或“碳环的”)指仅含非芳族碳的环系,其可以为饱和的或包含一个或多个不饱和单元,具有三至十四个环碳原子。在某些实施方案中,碳原子的数目为3至10。在其它实施方案中,碳原子的数目为4至7。在仍然其它实施方案中,碳原子的数目为5或6。该术语包括单环、双环或多环、稠合、螺合或桥连的碳环系。该术语还包括其中该碳环可以与一个或多个非芳族碳环或杂环的环或一个或多个芳环或其组合“稠合”的多环的环系,其中连接的基团或点是在该碳环上。“稠合的”双环环系包括两个共用两个邻接环原子的环。桥连的双环基团包括两个共用三个或四个相邻环原子的环。螺合的双环环系共用一个环原子。环脂族基团的实例包括但不限于环烷基和环链烯基。具体实例包括但不限于环己基、环丙烯基和环丁基。

[0233] 如本文使用的术语“杂环”(或“杂环基”或“杂环的”或“非芳族杂环”)指非芳族环系,其可以是饱和的或包含一个或多个不饱和单元,具有三至十四个环原子,其中一个或多个环碳被杂原子比如N、S或O置换,并且该体系中每个环含有3至7个成员。在某些实施方案中,非芳族杂环的环在环内包括至多三个选自N、S和O的杂原子。在其它实施方案中,非芳族杂环的环在环系内包含至多两个选自N、S和O的杂原子。在仍然其它实施方案中,非芳族杂环的环在环系内包含至多2个选自N和O的杂原子。该术语包括单环、双环或多环、稠合、螺合或桥连的杂环的环系。该术语还包括其中该杂环可以与一个或多个非芳族碳环或杂环的环或一个或多个芳环或其组合稠合的多环环系,其中连接的基团或点在该杂环的环上。杂环的实例包括,但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、三氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基(azocanyl)、二氮杂环辛烷基、三氮杂环辛烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、氧氮杂环辛烷基(oxazocanyl)、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基(thiazepanyl)、硫氮杂环辛烷基(thiazocanyl)、苯并咪唑酮基(benzimidazolonyl)、四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吗啉代基(包括例如3-吗啉代基、4-吗啉代基、2-硫代吗啉代基、3-硫代吗啉代基、4-硫代吗啉代基)、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并四氢噻吩基(benzothiolyanyl)、苯并二噻烷基(benzodithianyl)、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮基和1,3-二氢-咪唑-2-酮基。

[0234] 单独使用或如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中作为较大基团的一部分使用的术语“芳基”(或“芳环”或“芳基基团”)指碳环芳族环系。术语“芳基”可以与术语“芳环”或“芳基基团”互换地使用。

[0235] “碳环芳族环”基团仅具有碳环原子(通常为六至十四个),并且包括单环芳族环比如苯基和其中两个或多个碳环芳环相互稠合的稠合多环芳族环系。实例包括1-萘基、2-萘基、1-蒎基和2-蒎基。还包括在如本文使用的术语“碳环芳环”或“碳环芳族的”的范围内的是其中一个芳族环与一个或多个非芳族环(碳环或杂环)“稠合”的基团,比如在茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基中,其中连接的基团或点是在芳族环上。

[0236] 单独使用或如在“杂芳烷基”、“杂芳基烷氧基”中作为较大基团的一部分使用的术

语“杂芳基”、“杂芳族的”、“杂芳基环”、“杂芳基基团”、“芳族杂环”或“杂芳族基团”指具有五至十四个成员的杂芳环基团,包括单环杂芳环和多环芳环,其中单环芳环与一个或多个其它的芳环稠合。杂芳基基团具有一个或多个环杂原子。还包括在如本文使用的术语“杂芳基”的范围内的是其中一个芳环与一个或多个非芳族环(碳环或杂环)“稠合”的基团,其中连接的基团或点是在芳环上。例如,如本文使用的二环6,5杂芳环为与第二个五元环稠合的六元杂芳环,其中连接的基团或点是在六元环上。杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基或噻二唑基,包括例如2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-三唑基、5-三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡啶基、苯并异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如,2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如,1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0237] 如本文使用的“环”、“环的”、“环基团”或“环部分”包括单环、双环和三环环系,包括脂环族、杂环脂族基、碳环芳基或杂芳基,它们中的每一个之前已经定义。

[0238] 如本文使用的“双环环系”包括形成两个环的8-12(例如,9、10或11)元结构,其中这两个环共用至少一个原子(例如,共用2个原子)。双环环系包括双环脂族基(例如,双环烷基或双环烯基)、双环杂脂族基、双环碳环芳基和双环杂芳基。

[0239] 本文所用的“桥连双环环系”是指双环杂环脂族环系或双环环脂族环系,其中所述环是桥连的。桥连双环环系的实例包括,但不限于金刚烷基、降莰烷基(norbornanyl)、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.2.3]壬基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥连双环环系可以任选被一个或多个取代基取代,比如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基比如三氟甲基)、链烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、碳环芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、(碳环芳基)氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、(碳环芳基)羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基(alkylsulfanyl)、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0240] 如本文使用的术语“桥”指连接分子的两个不同部分的键或原子或不分支的原子链。将通过桥连接的两个原子(通常但并不总是两个叔碳原子)指定为“桥头”。

[0241] 如本文使用的术语“螺”指具有一个作为两个环之间唯一的共用原子的原子(通常为季碳原子)的环系。

[0242] 术语“环原子”为处于芳族基团、环烷基基团或非芳族杂环的环中的原子比如C、N、

O或S。

[0243] 芳族基团中的“可取代的环原子”为键合氢原子的环碳或氮原子。氢可以任选被合适的取代基基团替换。因此，术语“可取代的环原子”并不包括当两个环稠合时共用的环氮或碳原子。另外，当该结构描绘环碳或氮原子已经和非氢的部分连接时，则“可取代的环原子”并不包括这些环碳或氮原子。

[0244] 术语“杂原子”指氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个（包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式，或；杂环的可取代的氮，例如N（如在3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或NR⁺（如在N-取代的吡咯烷基中））。

[0245] 如本文使用的任选取代的芳烷基可以在烷基和芳基部分上被取代。除非另有说明，否则如本文使用的任选取代的芳烷基任选在芳基部分上被取代。

[0246] 在某些实施方案中，脂族或杂脂族基团或非芳族杂环可包含一个或多个取代基。脂族或杂脂族基团或杂环的饱和碳上的合适的取代基选自上文列出的那些。其它合适的取代基包括那些被列出为适合碳环芳基或杂芳基的不饱和碳的取代基，并且另外包括下述取代基： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $=NNHSO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、或 $=NR^*$ ，其中每个R*独立选自氢或任选取代的C₁₋₆脂族基。R*的脂族基团上的任选取代基选自NH₂、NH（C₁₋₄脂族基）、N（C₁₋₄脂族基）₂、卤素、C₁₋₄脂族基、OH、O（C₁₋₄脂族基）、NO₂、CN、CO₂H、CO₂（C₁₋₄脂族基）、O（卤代C₁₋₄脂族基）或卤代（C₁₋₄脂族基），其中上述R*的C₁₋₄脂族基团中的每个都是未取代的。

[0247] 在某些实施方案中，杂环的氮上的任选取代基包括上文使用的那些取代基。其他合适的取代基包括 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中R⁺为氢、任选取代的C₁₋₆脂族基、任选取代的苯基、任选取代的 $-O(Ph)$ 、任选取代的 $-CH_2(Ph)$ 、任选取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；任选取代的 $-CH=CH(Ph)$ ；或具有一至四个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的未取代的5-6元杂芳基或杂环，或者，在相同取代基或不同取代基上两个独立出现的R⁺与每个R⁺基团键合的原子结合在一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳基环或3-8元环烷基环，其中所述杂芳基或杂环基环具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子。R⁺的脂族基或苯环上的任选取代基选自NH₂、NH（C₁₋₄脂族基）、N（C₁₋₄脂族基）₂、卤素、C₁₋₄脂族基、OH、O（C₁₋₄脂族基）、NO₂、CN、CO₂H、CO₂（C₁₋₄脂族基）、O（卤代C₁₋₄脂族基）或卤代（C₁₋₄脂族基），其中上述R⁺的C₁₋₄脂族基团中的每个都是未取代的。

[0248] 在某些实施方案中，芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳基烷氧基等）基团可以包含一个或多个取代基。碳环芳基或杂芳基基团的不饱和碳原子上的适合的取代基选自上文列出的那些取代基。其它合适的取代基包括：卤素； $-R^o$ ； $-OR^o$ ； $-SR^o$ ；1,2-亚甲基二氧基；1,2-亚乙基二氧基；任选被R^o取代的苯基(Ph)；任选被R^o取代的 $-O(Ph)$ ；任选被R^o取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；任选被R^o取代的 $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^o)_2$ ； $-NR^oC(O)R^o$ ； $-NR^oC(S)R^o$ ； $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ； $-NR^oC(S)N(R^o)_2$ ； $-NR^oCO_2R^o$ ； $-NR^oNR^oC(O)R^o$ ； $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$ ； $-NR^oNR^oCO_2R^o$ ； $-C(O)C(O)R^o$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^o$ ； $-CO_2R^o$ ； $-C(O)R^o$ ； $-C(S)R^o$ ； $-C(O)N(R^o)_2$ ； $-C(S)N(R^o)_2$ ； $-OC(O)N(R^o)_2$ ； $-OC(O)R^o$ ； $-C(O)N(OR^o)R^o$ ； $-C(NOR^o)R^o$ ； $-S(O)_2R^o$ ； $-S(O)_3R^o$ ； $-SO_2N(R^o)_2$ ； $-S(O)R^o$ ； $-NR^oSO_2N(R^o)_2$ ； $-NR^oSO_2R^o$ ； $-N(OR^o)R^o$ ； $-C(=NH)-N(R^o)_2$ ；或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$ ；其中每个独立出现的R^o选自氢、任选取代的C₁₋₆脂族基、未取代

的5-6元杂芳基或杂环环、苯基、-O(Ph)或-CH₂(Ph),或者,在相同取代基或不同取代基上两个独立的R^o与每个R^o基团所键合的原子结合在一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳基环或3-8元环烷基环,其中所述杂芳基或杂环基环具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子。R^o的脂族基团上的任取代基选自NH₂、NH(C₁₋₄脂族基)、N(C₁₋₄脂族基)₂、卤素、C₁₋₄脂族基、OH、O(C₁₋₄脂族基)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族基)、O(卤代C₁₋₄脂族基)或卤代C₁₋₄脂族基、CHO、N(CO)(C₁₋₄脂族基)、C(O)N(C₁₋₄脂族基),其中上述R^o的C₁₋₄脂族基团中的每个都未取代的。

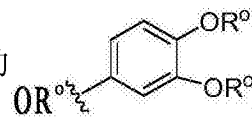
[0249] 在环氮上被取代并且在环碳原子处连接至分子的其余部分的非芳族含氮杂环被称为是N取代的。例如,N烷基哌啶基是在哌啶基环的2、3或4位处连接至分子的其余部分,并且在环氮处被烷基取代。在环氮上被取代并且在第二环氮原子处连接至分子的其余部分的非芳族含氮杂环比如吡嗪基,被称为N'取代的N-杂环。例如,N'酰基N-吡嗪基在一个环氮原子处连接至分子的其余部分并且在第二环氮原子处被酰基取代。

[0250] 如本文使用的术语“不饱和的”指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0251] 如上文详细描述,在某些实施方案中,两个单独出现的R^o(或R⁺,或本文类似定义的任何其它变量)可以与每个变量键合的原子结合在一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳基环或3-8元环烷基环。当两个独立出现的R^o(或R⁺,或本文类似定义的任何其它变量)与每个变量所键合的原子结合在一起时所形成的示例性环包括但不限于下述:

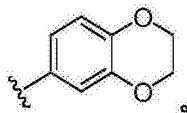
[0252] a) 键合至相同原子并且与该原子结合在一起形成环的两个独立的R^o(或R⁺,或本文类似定义的任何其它变量),例如N(R^o)₂,其中这两个R^o与氮原子结合在一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基基团;和

[0253] b) 键合至不同原子并且与那两个原子结合在一起形成环的两个单独出现的R^o(或R⁺,或本文类似定义的任何其它变量),例如其中苯基被两个出现的



取代,

出现的这两个R^o与它们键合的氧原子结合在一起形成稠合的6元含氧环:



应当

理解,当两个独立出现的R^o(或R⁺,或本文类似定义的任何其它变量)与每个变量所键合的原子结合在一起时可形成多种其它环,并且上文详述的实例并非旨在限制。

[0254] 术语“氢氧基”、“羟基”或“醇部分”指-OH。

[0255] 如本文使用的被术语羧基所涵盖的“烷氧基羰基”,单独使用或结合另一个基团使用,指比如(烷基-O)-C(O)-的基团。

[0256] 如本文使用的“羰基”指-C(O)-。

[0257] 如本文使用的“氧代”指=O。

[0258] 如本文使用的术语“烷氧基”或“烷硫基”指通过氧(“烷氧基”,例如-O-烷基)或硫(“烷硫基”,例如-S-烷基)原子与分子连接的如之前定义的烷基。

[0259] 如本文使用的术语“卤素”、“卤代”和“卤”指F、Cl、Br或I。

[0260] 如本文使用的术语“氰基”或“腈”指-CN或-C≡N。

[0261] 术语“烷氧基烷基”、“烷氧基链烯基”、“烷氧基脂族基”和“烷氧基烷氧基”指根据具体情况可以被一个或多个烷氧基取代的烷基、链烯基、脂族基或烷氧基。

[0262] 术语“卤代烷基”、“卤代链烯基”、“卤代脂族基”和“卤代烷氧基”指根据具体情况

可以被一个或多个卤素原子取代的烷基、链烯基、脂族基或烷氧基。该术语包括全氟化烷基,比如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0263] 术语“氰基烷基”、“氰基链烯基”、“氰基脂族基”和“氰基烷氧基”指根据具体情况可以被一个或多个氰基取代的烷基、链烯基、脂族基或烷氧基。在一些实施方案中,氰基烷基为 $(\text{NC})-\text{烷基}-$ 。

[0264] 术语“氨基烷基”、“氨基链烯基”、“氨基脂族基”和“氨基烷氧基”指根据具体情况可以被一个或多个氨基取代的烷基、链烯基、脂族基或烷氧基,其中氨基为如上所定义的。在某些实施方案中,氨基脂族基为被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基团。在某些实施方案中,氨基烷基是指结构 $(\text{R}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{N}-\text{烷基}-$,其中 R^{X} 和 R^{Y} 各自独立地如上所定义的。在一些具体实施方案中,氨基烷基为被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些具体实施方案中,氨基链烯基为被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 链烯基。在一些实施方案中,氨基烷氧基为 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$,其中烷基被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 基团取代。

[0265] 术语“羟基烷基”、“羟基脂族基”和“羟基烷氧基”指根据具体情况可以被一个或多个 $-\text{OH}$ 基团取代的烷基、脂族基或烷氧基。

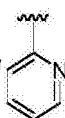
[0266] 术语“烷氧基烷基”、“烷氧基脂族基”和“烷氧基烷氧基”指根据具体情况可以被一个或多个烷氧基基团取代的烷基、脂族基或烷氧基。例如,“烷氧基烷基”指比如 $(\text{烷基}-\text{O})-\text{烷基}-$ 的烷基,其中烷基为如上所定义的。

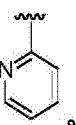
[0267] 术语“羧基烷基”指被一个或多个羧基取代的烷基,其中烷基和羧基为如上所定义的。

[0268] 本文所用的术语“保护基”和“保护性基团”可互换地使用,指用于暂时封闭具有多个反应位点的化合物中的一个或多个所需官能团的试剂。在某些实施方案中,保护基具有以下特征中的一种或多种或特别是全部:a)以良好收率选择性地加至官能团而产生受保护的底物;b)对于在一个或多个其它反应性位点发生的反应稳定;以及c)可用不会攻击该再生的、去保护的官能团的试剂以良好的收率选择性地移除。如本领域的技术人员应当理解,在一些情形中,所述试剂不会攻击化合物中的其它反应性基团。在其它情况下,所述试剂也可以与化合物中的其它反应性基团反应。保护基的实例详细描述在:Greene, T.W., Wuts, P.G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 (以及该书的其他版本)中,将其全部内容引入本文作为参考。如本文使用的术语“氮保护基”指用于暂时封闭多官能团化合物中一个或多个所需氮反应性位点的试剂。优选的氮保护基还具有以上对保护基所示例的特征,并且某些示例性的氮保护基也详细描述在 Chapter 7 in Greene, T.W., Wuts, P.G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 中,将其全部内容引入本文作为参考。

[0269] 如本文使用的术语“可替换的部分(基团)”或“离去基团”指与如本文所定义的脂族或芳族基团结合并且通过受亲核试剂的亲核攻击而被替换的基团。

[0270] 除非另有说明,否则本文描绘的结构也意味着包括该结构的所有同分异构(例如,对映异构、非对映异构、顺-反、构象和旋转)形式。例如,每个非对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体以及(Z)和(E)构象异构体包括在本发明内,除非仅具体地画出一个异构体。

如领域的技术人员应当理解,取代基可围绕任何可旋转键自由地旋转。例如,画为的取

代基也代表.

[0271] 因此,本发明化合物的单种立体化学异构体以及对映、非对映、顺/反、构象和旋转混合物均在本发明范围之内。

[0272] 除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明范围之内。

[0273] 另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构也意味着在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,具有本发明结构,不同的是用氘或氚替换氢或用富含 ^{13}C -或 ^{14}C 的碳替换碳的化合物在本发明范围之内。这种化合物可用作(例如)生物测定法中的分析工具或探针。这种化合物,尤其是氘类似物在治疗上也可能是有用的。

[0274] 术语“键”和“不存在”可互换使用以表示基团不存在。

[0275] 本发明的化合物在本文中用它们的化学结构和/或化学名称来定义。当通过化学结构和化学名称二者来提及化合物,并且化学结构和化学名称相冲突时,由化学结构决定该化合物的鉴定。

[0276] 可药用盐、溶剂化物、笼形化合物、前药和其它衍生物

[0277] 本文所述的化合物可以以游离形式存在,或者,在合适的情况下,作为盐存在。那些可药用盐特别受关注,因为它们可用于为了医学目的施用如下所述的化合物。不可药用盐可用于制备过程,为了分离和纯化目的,并且在一些情况下,用于分离本发明化合物或其中间体的立体异构形式。

[0278] 如本文使用的术语“可药用盐”指化合物的在合理医学判断范围内,适用于与人体和低等动物的组织接触而无不当副作用,比如毒性、刺激性、变态反应等,并且与合理的效益/风险比相称的盐。

[0279] 可药用盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了可药用盐,将该文献引入本文作为参考。本文描述的化合物的可药用盐包括那些衍生自适合的无机和有机酸和碱的盐。可在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备这些盐。

[0280] 本文所述化合物包含碱性基或足够碱性的生物电子等排体时,可以通过如下制备酸加成盐:1)使纯化的游离碱形式的化合物与合适的有机或无机酸反应,和2)分离由此形成的盐。在实践中,酸加成盐可以是更方便使用的形式,并且使用该盐相当于使用游离碱形式。

[0281] 可药用、无毒酸加成盐的实例为与无机酸(比如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(比如醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中所使用的其它方法(比如离子交换)而形成氨基的盐。其它可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、羟基乙酸盐、半硫酸盐、庚

酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (palmoate)、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0282] 当本文所述化合物包含羧基或足够酸性的生物电子等排体时,可通过如下制备碱加成盐:1) 使纯化的酸形式的化合物与合适的有机或无机碱反应,和2) 分离由此形成的盐。在实践中,使用碱加成盐可能更方便,并且使用该盐形式本质上相当于使用游离酸形式。衍生自适当碱的盐包括碱金属(例如,钠、锂和钾)盐、碱土金属(例如,镁和钙)盐、铵盐和 N^+ (C_{1-4} 烷基)₄盐。本发明还设想到本文所公开的化合物的任何含碱性氮的基团的季铵化。通过这种季铵化可获得水或油可溶性或可分散性的产物。

[0283] 碱加成盐包括可药用金属盐和胺盐。合适的金属盐包括钠、钾、钙、钡、锌、镁和铝。通常优选钠和钾盐。适当时,其它可药用盐包括使用抗衡离子比如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。合适的无机碱加成盐由包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌等的金属碱制备。合适的胺的碱加成盐是由因为其低毒性和医用可接受性而在药物化学中常常使用的胺制备。铵、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲铵、三乙胺、二苄胺、二苯羟甲胺、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸、二环己胺等。

[0284] 虽然其它酸和碱本身并不是可药用的,但可以用于制备在获得本文所述化合物及其可药用酸或碱加成盐的过程中可用作中间体的盐。

[0285] 应当理解,本发明包括不同的可药用盐的混合物/组合,并且还包括游离形式的化合物和可药用盐的混合物/组合。

[0286] 本文所述化合物也可以作为可药用溶剂化物(例如水合物)和笼形化合物。如本文使用的术语“可药用溶剂化物”是通过一个或多个药学上可接受的溶剂分子与本文所述化合物其中之一缔合而形成的溶剂化物。术语溶剂化物包括水合物(例如,半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0287] 如本文使用的术语“水合物”指还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量量的水的本文所述化合物或其盐。

[0288] 如本文使用的术语“笼形化合物”指呈晶格形式的本文所述化合物或其盐,所述晶格包含客体分子(例如,溶剂或水)截留于其中的空间(例如,通道)。

[0289] 除本文所述化合物之外,在组合物中也可以采用这些化合物的可药用衍生物或前药以治疗或预防本文确定的病症。

[0290] “可药用衍生物或前药”包括本文所述化合物的任何可药用酯、酯的盐或其它的衍生物或盐,它在施用给接受者时能够直接或间接提供本文所述化合物或其抑制活性代谢产物或残基。尤其受欢迎的衍生物或前药是当给患者施用这类化合物时可增加该化合物的生物利用度(例如,通过使口服化合物更易于吸收进血液中)或相对于母体种类提高母体化合物向生物隔室(例如,脑部或淋巴系统)的递送的衍生物或前药。

[0291] 如本文使用的并且除非另有说明,否则术语“前药”指在生物条件下(在体外或体内)可水解、氧化或以别的方式反应而提供本文所述化合物的化合物衍生物。在生物条件下发生这样反应时前药可以变得有活性,或它们可能在其未反应形式中有活性。本发明中预期的前药的实例包括,但不限于本发明化合物的类似物或衍生物,其包括可生物水解的部分,例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。前药的其它实例包括那些含有-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂基团的本文所述化合物的衍生物。通常可以使用众所周知的方法,例如BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 第5版)描述的方法制备前药。

[0292] “可药用衍生物”为施用给有需要的患者时能够直接或间接提供如本文以别的方式描述的化合物或其代谢产物或残余物的加合物或衍生物。可药用衍生物的实例包括,但不限于酯和这种酯的盐。本文所述化合物的可药用前药包括,但不限于酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[0293] 所公开的化合物的用途

[0294] 本发明的一个方面通常涉及本文所述的化合物或其可药用盐、或包含这种化合物或其可药用盐的可药用组合物用于抑制生物样品中或患者中的流感病毒复制、用于减少生物样品中或患者中的流感病毒量(降低病毒滴度)或用于治疗患者中的流感的用途。

[0295] 在一个实施方案中,本发明通常涉及结构式(I)-(X)或其可药用盐的任一个表示的化合物用于上述用途中的任一者的用途:

[0296] 在再一个实施方案中,本发明涉及选自表1所描述的化合物的任一种化合物或其可药用盐用于上述用途中的任一者的用途。

[0297] 在某些实施方案中,所述化合物由结构式(I)-(X)中的任一个表示,并且所述变量各自独立地为如表1的化合物中所描述的。

[0298] 在再一个实施方案中,本文所述化合物或其可药用盐可以用于降低生物样品(例如,受感染的细胞培养物)中或人类中的病毒滴度(例如,患者肺部的病毒滴度)。

[0299] 如本文使用的术语“流感病毒介导的病症”、“流感感染”或“流感”可互换地使用以指因感染流感病毒引起的疾病。

[0300] 流感是由流感病毒引起的影响鸟类和哺乳动物的传染性疾病。流感病毒是正粘病毒科的RNA病毒,其包括五个属:A型流感病毒属、B型流感病毒属、C型流感病毒属、鲑鱼贫血病毒属和索戈托病毒属。A型流感病毒属有1个种即A型流感病毒,可以根据对这些病毒的抗体响应将A型流感病毒细分为不同血清型:H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7。B型流感病毒属有1个物种,即B型流感病毒。B型流感几乎专门感染人类,与A型流感相比更不常见。C型流感病毒属有1个物种,C型流感病毒,其感染人类和猪,可引起严重疾病和地方性流行病。然而,C型流感病毒与其它类型流感相比更不常见,并且通常似乎引起儿童轻度患病。

[0301] 在本发明的某些实施例中,流感或流感病毒与A型或B型流感病毒相关。在本发明的某些实施方案中,流感或流感病毒与A型流感病毒相关。在本发明的某些具体实施例中,A型流感病毒为H1N1、H2N2、H3N2或H5N1。

[0302] 在人类中,流感的常见症状是寒战、发烧、咽炎、肌肉疼痛、剧烈头痛、咳嗽、虚弱和

全身不适。在更严重的病例中,流感引起可致命的肺炎,尤其是在幼儿和老年人中。虽然常常和普通感冒混淆,但是流感是更为严重的疾病并且是由不同类型的病毒引起。特别是在儿童中,流感可引起恶心和呕吐,但这些症状是更为无关的肠胃炎的特征,其有时称为“肠胃感冒”或“24小时流感”。

[0303] 感染后一至二天,流感症状可以相当突然地开始。通常,首发症状是寒战或畏寒感觉,但发烧在早期感染中也是常见的,体温范围为38–39°C (约100–103°F)。许多人病情严重到要卧床数天,全身疼痛,背部和腿部更严重。流感的症状可以包括:身体疼痛,特别是关节和咽喉,极度寒冷和发烧、疲劳、头痛、刺激性流泪(irritated watering eyes),眼睛、皮肤(特别是脸部)、口、咽喉和鼻子发红、腹痛(在患B型流感的儿童中)。流感的症状是非特异性的,与许多病原体(“类流感”病)重叠。通常,需要实验室数据以便确诊。

[0304] 术语“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用,以指流感病毒介导的医学或病理学病症。

[0305] 如本文使用的术语“受试者”和“患者”可互换地使用。术语“受试者”和“患者”指动物(例如,比如鸡、鹌鹑或火鸡的鸟类或哺乳动物),特别是包括非灵长类动物(例如,奶牛、猪、马、绵羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物(例如,猴、黑猩猩和人类)的“哺乳动物”,更特别地是人类。在一个实施方案中,受试者是非人类动物,例如饲养动物(例如,马、牛、猪或绵羊)或宠物(例如,狗、猫、豚鼠或兔)。在一个优选的实施例,受试者为“人类”。

[0306] 如本文使用的术语“生物样品”包括,但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其它体液或它们的提取物。

[0307] 如本文使用的术语“感染复数”或“MOI”是感染物(例如,噬菌体或病毒)与感染靶标(例如,细胞)之比。例如,当提及接种了感染性病毒颗粒的一组细胞时,感染复数或MOI是通过用孔中沉积的感染性病毒颗粒的数量除以该孔中存在的靶细胞的数量所定义的比例。

[0308] 如本文使用的术语“流感病毒复制的抑制”包括减少病毒复制的量(例如,减少至少10%)和完全阻止病毒复制(即,100%减少病毒复制的量)。在某些实施方案中,流感病毒复制被抑制至少50%、至少65%、至少75%、至少85%、至少90%或至少95%。

[0309] 可以通过本领域已知的任何合适的方法测量流感病毒复制。例如,可以测量生物样品(例如受感染的细胞培养物)中或人类中的流感病毒滴度(例如,患者体内的肺部病毒滴度)。更具体地,对于基于细胞的测定,在每种情形中,将细胞进行体外培养,在存在或不存在试验试剂的情况下将病毒加至培养物中,并在合适长度的时间后评价病毒依赖性终点。对于典型的测定,可以使用对Madin-Darby犬肾细胞(MDCK)和标准组织培养适合的流感病毒株A/Puerto Rico/8/34。可以在本发明中使用的第一类细胞测定取决于受感染的靶细胞的死亡,这是一个被称为细胞病变效应(CPE)的过程,其中病毒感染引起细胞资源耗尽和细胞最终溶解。在第一类细胞测定中,感染微量滴定板孔内的一小部分细胞(通常1/10至1/1000),让病毒在48–72小时期间进行若干轮复制,然后使用与未受感染的对照相比的细胞ATP含量的减少来测量细胞死亡量。本发明中可采用的第二类细胞测定依赖于病毒特异性RNA分子在受感染的细胞内的增殖,其中使用支链DNA杂交法(bDNA)直接测量RNA水平。在第二类细胞测定中,最初在微量滴定板的孔内感染少量的细胞,让病毒在受感染的细胞内复

制并传播到另外几轮细胞,然后溶解细胞并测量病毒RNA水平。及早停止该测定,通常是在18-36小时后停止,而所有靶细胞仍是活的。通过与固定于测定板的孔上的特异性寡核苷酸探针杂交,然后通过连接至受体酶的另外的探针杂交而扩增信号来定量病毒RNA。

[0310] 如本文使用的“病毒滴度(或滴度)”是病毒浓度的度量。滴度测定可以采用连续稀释来从本质上仅以阳性或阴性评价的分析程序获得近似的定量信息。滴度对应于仍产生阳性读数的最高稀释因子;例如,前8次连续两倍稀释中的阳性读数转换为1:256的滴度。具体实例为病毒滴度。为了确定滴度,要制备若干稀释液,比如 10^{-1} 、 10^{-2} 、 10^{-3} 、...、 10^{-8} 。仍然感染细胞的最低病毒浓度为病毒滴度。

[0311] 如本文使用的术语“治疗”是指治疗性和预防性处理。例如,治疗性处理包括由于施用一种或多种疗法(例如,一种或多种治疗剂,比如本发明的化合物或组合物)而减轻或改善流感病毒介导的病症的进展、严重程度和/或持续时间,或改善流感病毒介导的病症的一种或多种症状(特别是一种或多种可辨别的症状)。在具体的实施方案中,治疗性处理包括改善流感病毒介导的病症的至少一个可测量物理参数。在其它实施方案中,治疗性处理包括在物理上通过例如稳定可辨别的症状、在生理上通过例如稳定物理参数或通过这两者,来抑制流感病毒介导的病症的进展。在其它实施方案中,治疗性处理包括减轻或稳定流感病毒介导的感染。可以在社区环境中使用抗病毒药物以治疗已患流感的人来降低症状的严重程度以及减少他们生病的天数。

[0312] 术语“化学治疗”指使用药物,例如小分子药物(而不是“疫苗”)治疗病症或疾病。

[0313] 如本文使用的术语“预防”、“预防性使用”和“预防性治疗”指目的在于预防而不是治疗或治愈疾病的任何医疗或公共卫生程序。如本文使用的术语“防止”指降低获得或发展给定病症的风险,或减少或抑制所述病症在没有病但已经或可能接近患病人的受试者中的复发。术语“化学预防”指使用药物,例如小分子药物(而不是“疫苗”)防止病症或疾病。

[0314] 如本文使用的预防性使用包括在已检测到爆发的情况下的使用,以防止感染在许多处于严重流感并发症高风险的人彼此密切接触生活的地方(例如,在医院病房、日托中心、监狱、疗养院等)传染或传播。还包括在如下群体中的使用:需要进行流感防护,但在接种疫苗后并未获得保护(例如,由于免疫系统弱),或在他们不能获得疫苗时,或在他们由于副作用而不能接种疫苗时。还包括在疫苗接种后两周内的使用,因为在此期间疫苗仍无效。预防性使用还可包括治疗并未患有流感或未被视为处于并发症高风险的人,以减少感染流感并将流感传给与其密切接触的高危人(例如,医护人员、疗养院工作人员等)的机会。

[0315] 根据US CDC,将流感“爆发”定义为在一群相互紧密靠近的人中(例如在辅助生活设施的相同区域,在相同的家庭中,等),在48至72小时内急性发热性呼吸系疾病(AFRI)突然增加超过正常背景发生率或当受分析的群体中任何受试者测试为流感阳性。将通过任何测试方法确认的一个流感病例视为爆发。

[0316] “群集(cluster)”定义为在一群相互紧密靠近的人中(例如,在辅助生活设施的同一区域中,在同一家庭中,等)在48至72小时内发生的一组三个或更多个AFRI病例。

[0317] 如本文使用的“指示病例”、“原发病例”或“零号患者(patient zero)”是流行病学调查的人群抽样中的初始患者。当在流行病学调查中一般性地用于指这种患者时,术语不大写。当该术语在关于特定调查的报告中用于指特定的人而不是那个人的姓名时,该术语大写为零号患者(Patient Zero)。科学家常常寻找指示病例以确定疾病如何传播以及爆发

之间何种带病源会控制疾病。注意,指示病例是指示爆发的存在的首个患者。可发现较早的病例,并标记为第一、第二、第三等。

[0318] 在一个实施方案中,本发明的方法是针对容易因流感病毒感染而引起并发症的患者(特别是人)的预防性或“预先防范性(pre-emptive)”措施。如本文使用的术语“预先防范性”,如例如在预先防范性使用、“预先防范性地”等中使用的,为在已确认“指示病例”或“爆发”的情形下的预防性使用,以防止感染在社区或群体的其余部分中传播。

[0319] 在另一个实施方案中,本发明的方法可用作针对社区或群体的成员特别是人类的“预先防范性”措施,以防止感染传播。

[0320] 如本文使用的“有效量”指足以引发所需生物学应答的量。在本发明中,所需的生物学应答是抑制流感病毒复制,降低流感病毒的量或减轻或改善流感病毒感染的严重程度、持续时间、进展或发作、防止流感病毒感染的蔓延,防止流感病毒感染相关症状的复发、发展、发作或进展,或增强或提高使用的另一种抗流感感染疗法的预防或治疗作用。向受试者施用的化合物的精确量将取决于施用方式、感染的类型和严重程度以及取决于受试者的特征,例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域技术人员将能够根据这些和其它因素确定合适的剂量。当与其它抗病毒剂共同施用,例如与抗流感药物共同施用,第二药剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。经批准的试剂的合适的剂量是已知的,并且本领域技术人员可根据受试者的病症、待治疗的病症的类型和所使用的本文所述化合物的量进行调节。在未明确指出量的情况下,应当假定有效量。例如,可以以约0.01至100mg/kg体重/天的剂量范围向受试者施用本文所述化合物,用于治疗性或预防性治疗。

[0321] 通常,可以根据多个因素选择剂量方案,包括待治疗的病症和该病症的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所采用的具体化合物的排泄速率;受试者的肾和肝脏功能;所采用的特定化合物或其盐、治疗持续时间;与所采用的具体化合物结合或同时使用的药物以及医学领域众所周知的类似因素。本领域技术人员可容易地确定和开处方治疗、防止、抑制(完全或部分)或阻止疾病进展所需的本文所述化合物的有效量。

[0322] 本文所述化合物的剂量范围约为0.01至约100mg/kg体重/天、约0.01至约50mg/kg体重/天、约0.1至约50mg/kg体重/天或约1至约25mg/kg体重/天。应当理解,每天的总量可以单次剂量施用或可以多次剂量施用,比如每日2次(例如,每12小时)、每日3次(例如,每8小时)或每日4次(例如,每6小时)。

[0323] 对于治疗性治疗,本文所述化合物可以在例如症状发作(例如,鼻塞、咽喉痛、咳嗽、疼痛、疲劳、头痛和寒战/出汗)48小时之内(或在40小时之内、或少于2天、或少于1.5天、或在24小时之内)施用给患者。治疗性治疗可以持续任何合适的时间,例如5天、7天、10天、14天等。对于社区爆发期间的预防性治疗,本文所述化合物可以例如在指示病例的症状发作2天内施用给患者,并且可继续任何合适的时间,例如7天、10天、14天、20天、28天、35天、42天等。

[0324] 在本发明中可以采用各种类型的施用方法,并且在下文标题为“施用方法”的部分下详细描述。

[0325] 联合疗法

[0326] 在单独采用本发明的化合物(包括可药用盐或溶剂化物(例如水合物))或将其与

另外的合适治疗剂(例如抗病毒剂或疫苗)联合使用的本发明方法或药物组合物中可以实现有效量。当采用“联合疗法”时,可以使用第一用量的本发明化合物和第二用量的另外的合适治疗剂(例如,抗病毒剂或疫苗)实现有效量。

[0327] 在本发明的另一个实施方案中,将本发明的化合物和另外的治疗剂各自以有效量(即,各自以在单独施用时将会在治疗上有效的量)施用。在另一个实施方案中,将本发明的化合物和另外的治疗剂各自以单独时不会提供疗效的量(亚治疗剂量)施用。在再一个实施方案中,可以以有效量施用本发明的化合物,而以亚治疗剂量施用另外的治疗剂。在再一个实施方案中,可以亚治疗剂量施用本发明的化合物,而以有效量施用另外的治疗剂,例如合适的癌症治疗剂。

[0328] 如本文使用的术语“联合”或“共同施用”可互换地使用以指使用超过一种疗法(例如,一种或多种预防和/或治疗剂)。该术语的使用并不限制向受试者施用疗法(例如,预防和/或治疗剂)的顺序。

[0329] 共同施用涵盖以基本上同时的方式施用第一用量和第二用量的共同施用的化合物,例如以单一药物组合物施用,例如具有第一用量和第二用量的固定比例的胶囊或片剂,或以各自多个单独的胶囊或片剂施用。另外,这种共同施用还涵盖按任一顺序依次使用每种化合物。

[0330] 在一个实施方案中,本发明涉及使用本发明的化合物或药物组合物抑制生物样品或患者中的流感病毒复制、或治疗或预防患者中的流感病毒感染的联合疗法。因此,本发明的药物组合物还包括那些包含与表现出抗流感病毒活性的抗病毒化合物联合的本发明流感病毒复制抑制剂的药物组合物。

[0331] 本发明的化合物和组合物的使用方法还包括将化学疗法与本发明的化合物或组合物,或与本发明的化合物或组合物以及另一种抗病毒剂和接种流感疫苗的组合进行联合。

[0332] 当共同施用涉及分别施用第一用量的本发明化合物和第二用量的另外的治疗剂时,所述化合物在时间上足够接近地施用以具有所需的治疗效果。例如,可导致所需治疗效果的每次施用之间的时间段可以为几分钟至几小时,并且可以考虑每种化合物的性质比如效价、溶解性、生物利用率、血浆半衰期和动力学特征而定。例如,可以任何顺序在彼此间隔约24小时内、彼此间隔约16小时内、彼此间隔约8小时内、彼此间隔约4小时内、彼此间隔约1小时内或彼此间隔约30分钟内施用本发明化合物和第二治疗剂。

[0333] 更具体地,可以在向受试者施用第二疗法(例如,预防剂或治疗剂比如抗癌剂)之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、与之同时或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)施用第一疗法(例如,预防剂或治疗剂比如本发明的化合物)。

[0334] 应当理解,第一用量的本发明化合物和第二用量的另外的治疗剂的共同施用方法可产生增强的或协同的治疗效果,其中联合效应大于单独施用第一用量的本发明化合物和第二用量的另外的治疗剂将会产生的累加效应。

[0335] 如本文使用的术语“协同”指本发明化合物和另一种疗法(例如,预防剂或治疗剂)

的组合,其比所述疗法的累加效应更有效。疗法的组合(例如,预防剂或治疗剂的组合)的协同效应可允许使用较低剂量的一种或多种疗法和/或较低频率地给受试者施用所述疗法。能够利用较低剂量的疗法(例如,预防剂或治疗剂)和/或较低频率地施用所述疗法,可降低与给受试者施用所述疗法相关的毒性,而不降低所述疗法在病症的预防、控制或治疗中的功效。另外,协同效应可导致药剂在病症的预防、控制或治疗中的功效提高。最后,疗法的组合(例如,预防剂或治疗剂的组合)的协同效应可避免或减少与单独使用任一疗法相关的不利或不想要的副作用。

[0336] 当使用本发明的化合物进行的联合疗法是与流感疫苗联合时,可以施用这两种治疗剂而使得每次施用之间的时间可更长(例如,数天、数周或数月)。

[0337] 可以使用适于评估药物相互作用的方法来确定协同效应的存在。合适的方法包括例如Sigmoid-E_{max}方程(Holford, N.H.G.和Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6:429-453 (1981))、Loewe相加作用方程(equation of Loewe additivity) (Loewe, S.和Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326 (1926))和中效方程(median-effect equation) (Chou, T.C.和Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984))。以上提及的每个方程可以与实验数据一起应用以生成相应的图,以助于评估药物组合的效应。与上述提及的方程式相关的相应图分别为浓度-效应曲线、等效线图曲线和组合指数曲线。可以与本文所述化合物共同施用的具体实例包括神经氨酸酶抑制剂(比如奥司他韦(Tamiflu®)和扎那米韦(Rlenza®)、病毒离子通道(M2蛋白)阻滞剂(比如,金刚胺(Symmetrel®)和金刚烷乙胺(Flumadine®))和W02003/015798中所述的抗病毒药物,包括Japan的Toyama Chemical研发的T-705(还可参见Ruruta等人, Antiviral Research, 82:95-102 (2009), “T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections.”)。在某些实施方案中,本文所述化合物可以与传统的流感疫苗一起共同施用。在某些实施方案中,本文所述化合物可以与扎那米韦共同施用。在某些实施方案中,本文所述化合物可以与奥司他韦共同施用。在某些实施方案中,本文所述化合物可以与T-705共同施用。

[0338] 药物组合物

[0339] 可以将本文所述化合物配制成还包含可药用载体、稀释剂、辅料或赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及包含上述本发明的化合物和可药用载体、稀释剂、辅料或赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中,本发明为包含有效量的本发明化合物或其可药用盐和可药用载体、稀释剂、辅料或赋形剂的药物组合物。可药用载体包括例如,根据预期的施用形式而合适选择的并且符合常规药物实践的药物稀释剂、赋形剂或载体。

[0340] “有效量”包括“治疗有效量”和“预防有效量”。术语“治疗有效量”指有效用于治疗/或改善感染了流感的患者的流感病毒感染的量。术语“预防有效量”指有效用于预防和/或实质上减少流感病毒感染爆发的机会或范围的量。在上文标题为“公开的化合物的用途”部分描述了有效量的具体实例。

[0341] 可药用载体可以包含不会不当地抑制所述化合物的生物活性的惰性成分。可药用载体应该是生物相容的,例如无毒的、非炎性的、非免疫原性的或在施用给患者时无其它不期望的反应或副作用。可以采用标准的药物配制技术。

[0342] 如本文使用的可药用载体、辅料或赋形剂包括任何及所有的适于所需特定剂型的溶剂、稀释剂或其它液体赋形剂、分散或悬浮辅助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十六版, E.W.Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了在配制可药用组合物中使用的各种载体及其已知的制备技术。除非任何常规载体介质与本文所述化合物不相容, 比如通过产生任何不期望的生物效应或者以有害方式与可药用组合物的任何其它组分相互作用而不相容, 否则将其用途考虑到本发明的范围之内。如本文使用的短语“副作用”涵盖疗法(例如, 预防剂或治疗剂)的不想要的和不利的的作用。副作用总是不想要的, 但不想要的作用并不一定是不利的。来自疗法(例如, 预防剂或治疗剂)的不利作用可能是有害的或不适的或危险的。副作用包括, 但不限于发烧、寒战、嗜睡、胃肠毒性(包括胃和肠溃疡和糜烂)、恶心、呕吐、神经毒性、中毒性肾损害、肾毒性(包括比如肾乳头坏死和慢性间质性肾炎的病症)、肝毒性(包括血清肝酶水平升高)、骨髓中毒性(包括白细胞减少、骨髓抑制、血小板减少和贫血)、口干燥、金属味、妊娠期延长、虚弱、困倦、疼痛(包括肌肉疼痛、骨痛和头痛)、脱发、无力、头晕、锥体束外症状、静坐不能、心血管紊乱和性功能障碍。

[0343] 可以用作可药用载体的物质的一些实例包括, 但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(比如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如twin 80、磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(比如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠或锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段共聚物、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羊毛脂、糖类(比如乳糖、葡萄糖和蔗糖); 淀粉, 比如玉米淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素; 粉状黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石; 赋形剂, 比如可可油和栓剂蜡; 油, 比如花生油、棉籽油; 红花油; 芝麻油; 橄榄油; 玉米油和大豆油; 二醇, 比如丙二醇或聚乙二醇; 酯, 比如油酸乙酯和月桂酸乙酯; 琼脂; 缓冲剂, 比如氢氧化镁和氢氧化铝; 藻酸; 无热原水; 等渗盐水; 林格氏溶液; 乙醇和磷酸盐缓冲液, 以及其它无毒相容性滑润剂, 比如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁, 以及着色剂、防粘剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中, 根据配制人的判断而定。

[0344] 施用方法

[0345] 可以根据待治疗感染的严重程度, 通过经口、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏剂或滴剂)、口腔的方式, 作为口腔喷雾剂或鼻腔喷雾剂等向人或其它动物施用上述化合物和可药用组合物。

[0346] 用于口服施用的液体剂型包括, 但不限于可药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外, 液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂, 例如水或其它溶剂, 增溶剂和乳化剂, 比如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯, 及其混合物。除了惰性稀释剂之外, 口服组合物还可包括辅料, 比如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0347] 可以根据已知技术, 使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂配制可注射制剂, 例如无菌可注射水性或油性混悬剂。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂

或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的赋形剂和溶剂有水、U.S.P.林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单脂或甘油二酯。另外,使用脂肪酸例如油酸制备注射剂。

[0348] 可对注射制剂可以进行灭菌,例如通过细菌截留过滤器,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,在使用之前可以将该灭菌剂溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0349] 为了延长本文所述化合物的效果,通常希望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬剂来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油赋形剂中来实现经肠胃外施用的化合物的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物比如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制成可注射的储库形式。根据化合物与聚合物的比例以及所采用的特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可以通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型可注射制剂。

[0350] 用于直肠或阴道施用的组合物尤其是栓剂,其可以通过将本文所述化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体比如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体,但在体温下为液体,因而在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0351] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的可药用赋形剂或载体比如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填料或增量剂,比如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘合剂,例如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,c) 保湿剂,比如甘油,d) 崩解剂,比如琼脂——琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻滞剂,比如石蜡,f) 吸收加速剂,比如季铵化合物,g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂,比如高岭土和膨润土,和i) 润滑剂,比如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及其混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型也可以包含缓冲剂。

[0352] 也可以采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用比如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,比如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣。它们可以任选地包含遮光剂并且也可以具有这样的组成,该组成使得它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。也可以采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用比如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0353] 活性化合物也可以为具有一种或多种如上所述赋形剂的微囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,比如肠溶衣、控释包衣以及药物配制领域众所周知的其它包衣。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂比如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如一般做法,这种剂型还可包含除了惰性稀释剂之外的另外的物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。它们可任选包含遮光剂,并且也可以具有使得它

们仅仅或优先地在肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0354] 本文所述化合物的局部或透皮施用剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与可药用载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂相混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被预期到本发明的范围之内。另外，本发明预期使用透皮贴剂，其具有使化合物控制递送至身体的附加优点。可以通过将化合物溶解或分散于合适的介质中来制备这种剂型。吸收促进剂也可用于提高化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0355] 可以口服、肠胃外的方式、通过吸入喷雾剂、以局部、直肠、鼻、口腔、阴道的方式或经由植入的贮器施用本文所述的组合物。如本文使用的术语“肠胃外”包括，但不限于皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。特别地，以口服、腹膜内或静脉内的方式施用组合物。

[0356] 本文所述组合物的无菌可注射形式可以为水性或油性混悬剂。这些混悬剂可以根据本领域已知的技术使用合适的分散或润湿剂和助悬剂配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的，可以采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单脂或甘油二酯。脂肪酸比如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，同样的是天然的可药用的油，比如橄榄油或蓖麻油，尤其是以它们的聚氧乙烯化形式。这些油溶液剂或混悬剂也可以包含长链醇稀释剂或分散剂，比如羧甲基纤维素或在配制可药用剂型（包括乳剂和混悬剂）中常用的类似分散剂。其它常用的表面活性剂，比如吐温、司盘和在生产可药用固体、液体或其它剂型中常用的其它乳化剂或生物利用率增强剂也可用于配制目的。

[0357] 可以以任何口服可接受的剂型，包括但不限于胶囊剂、片剂、水混悬剂或溶液剂，来口服给予本文所述药物组合物。就用于口服使用的片剂而言，常用载体包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，比如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服施用，有用的稀释剂包括乳糖和无水玉米淀粉。当需要水混悬剂进行口服使用时，将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果需要，还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0358] 可选地，可以用于直肠施用的栓剂形式施用本文所述的药物组合物。可以通过将该试剂和合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠内融化而释放药物。这种物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0359] 本文所述的药物组合物还可局部施用，尤其是当治疗目标包括局部施用易于接近的区域或器官（包括眼部、皮肤或下肠道疾病）时。容易制备用于这些区域或器官中的每一个的合适局部用制剂。

[0360] 用于下肠道的局部应用可以直肠栓剂制剂（见上文）或以适合的灌肠制剂来实现。也可使用局部透皮贴剂。

[0361] 对于局部应用，可以将药物组合物配制为包含悬浮或溶于一种或多种载体中的活

性组分的合适软膏剂。用于局部施用本发明化合物的载体包括但不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可选地，可以将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种可药用载体中的活性组分的合适洗剂或霜剂。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0362] 对于眼科使用，可以使用或不用比如苯扎氯铵的防腐剂，将药物组合物配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂，或者特别地，制备为在等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液剂。可选地，对于眼科使用，可以将药物组合物配制在软膏比如凡士林中。

[0363] 也可以通过鼻用气雾剂或吸入施用药物组合物。这种组合物根据药物制剂领域中众所周知的技术制备，并且可采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备成在盐水中的溶液剂。

[0364] 可以将用于本发明方法的化合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”指适合作为用于受试者进行治疗的单位剂量的在物理上分离的单位，每单位包含经计算可产生所需治疗效果的预定量的活性物质，任选与合适的药物载体相结合。单位剂型可以是用于单次日剂量或多次日剂量（例如，每日约1至4次或更多次）的一次。当使用多次日剂量时，对于每次剂量，单位剂型可相同或不同。

具体实施方式

[0365] 实施例1：本发明化合物的合成

[0366] 本文所公开的化合物可以通过本领域已知的任何合适的方法制备，例如，WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WO 2010/011772、WO 2009/073300和2010年6月17日提交的PCT/US2010/038988中的方法。例如，表1和图1中显示的化合物可以通过本领域已知的任何合适的方法，例如WO 2005/095400、WO 2007/084557、WO 2010/011768、WO 2010/011756、WO 2010/011772、WO 2009/073300和PCT/US2010/038988中的方法，以及通过如下所述的示例性合成来制备。通常，可以如那些合成中所示，任选做任何所需的适当修改来制备本发明的化合物。

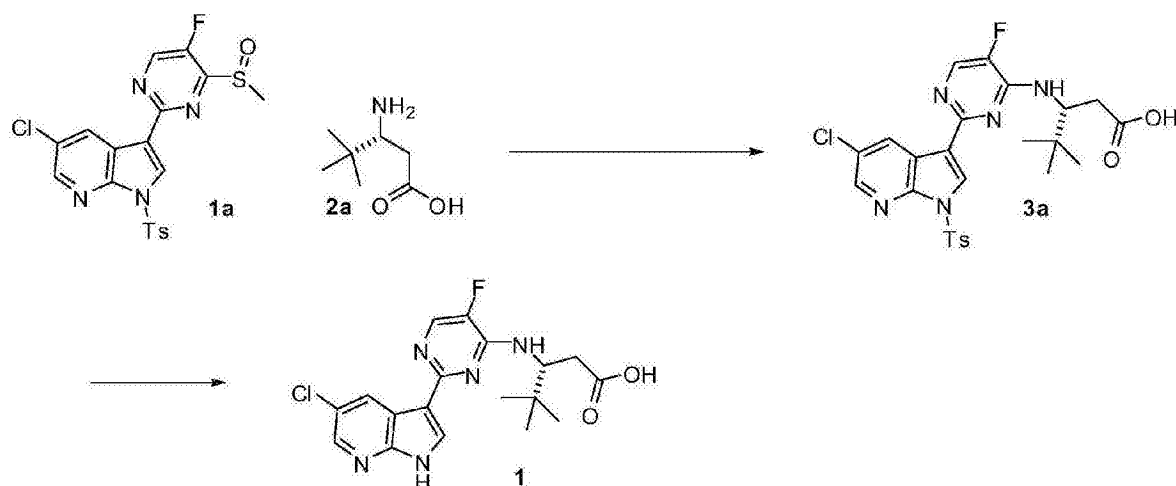
[0367] 化合物的合成方法和表征

[0368] 某些示例性的本发明化合物的合成描述如下。某些具体化合物的NMR和质谱数据汇总于表1中。本文所用的术语RT (min) 指与化合物相关的LCMS保留时间，以分钟计。

[0369] 化合物1的制备

[0370] 合成方案1

[0371]



[0372] (a) Na_2CO_3 , THF, CH_3CN , 微波, 135°C ; (b) NaOMe , MeOH , 0°C ;

[0373] (R)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸(3a)的形成

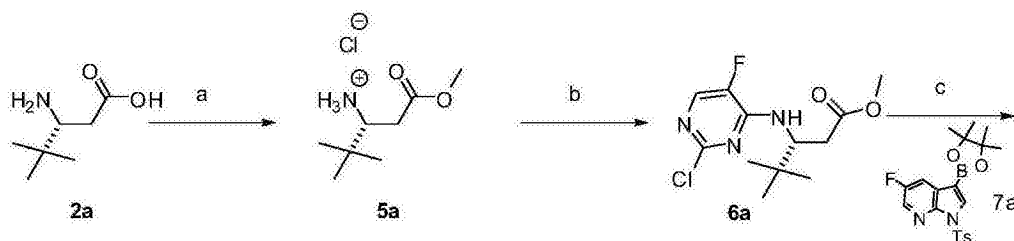
[0374] 向5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 1a, (0.100g, 0.215mmol; 以与如下所述方案4中化合物25a的类似方法制备) 和(R)-3-氨基-4,4-二甲基戊酸2a (0.031g, 0.215mmol) 在四氢呋喃(1.66mL)中的溶液中加入新研磨的 Na_2CO_3 (0.068g, 0.645mmol), 接着加入乙腈(0.331mL)。将反应混合物在微波反应器中加热至 135°C 30分钟。将反应混合物慢慢地倾倒入75mL的1N HCl中。调节最终溶液的pH至1。用EtOAc (3×5mL) 萃取水层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤, 得到粗固体残余物。经由硅胶色谱(0-10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度) 纯化粗残余物, 得到78mg的期望产物3a: LCMS梯度10-90%, 0.1% 甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.9分钟 (M+H) 546.22。

[0375] (R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸(1)

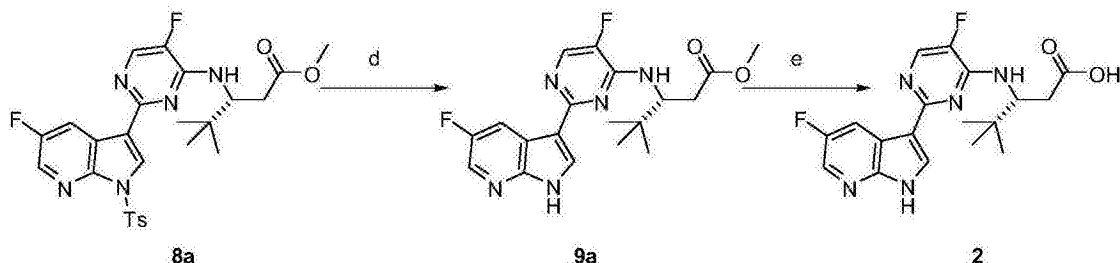
[0376] 向(R)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸3a (0.08g, 0.14mmol) 在 MeOH (2.6mL) 中的冷(0°C)溶液中加入甲醇钠(2.91mL, 25% w/v, 13.46mmol)。在室温下, 搅拌反应30分钟, 然后通过稀释到饱和的氯化铵水溶液中淬灭。在真空中蒸发 MeOH , 并用EtOAc稀释得到的水相, 然后用EtOAc (3X) 萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。由 MeOH 重结晶, 得到52mg呈白色粉末的期望产物1: ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 12.25 (s, 1H): 12.0 (bs, 1H): 8.8 (s, 1H): 8.3 (s, 1H): 8.25 (s, 1H): 8.1 (s, 1H): 7.45 (d, 1H): 4.75 (t, 1H): 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1% 甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.06分钟 (M+H) 392.21。

[0377] 化合物2、43、89和90的制备

[0378] 合成方案2



[0379]



[0380] (a) AcCl, MeOH, 回流; (b) 2,4-二氯-5-氟嘧啶, Et₃N, EtOH, THF, 55℃; (c) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷)-2-基吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 115℃; (d) HCl, 二噁烷, 乙腈, 65℃; (e) LiOH, THF, H₂O, 50℃.

[0381] (R)-1-甲氧基-4,4-二甲基-1-氧代戊-3-氨鎓(aminium)氯化物(5a)的形成

[0382] 将(R)-3-氨基-4,4-二甲基戊酸2a溶于甲醇(1.4L)中。将该溶液在冰浴中冷却,并滴加乙酰氯(67.0mL, 947.0mmol)(保持温度低于10℃)。将反应混合物加热至65℃,并在该温度搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,然后用甲苯冲洗以除去挥发物。使用原料而无需进一步纯化:¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.75(s, 3H), 3.41(t, 1H), 2.88(dd, 1H), 2.64-2.46(m, 1H), 1.04(s, 9H)。

[0383] (R)-1-甲氧基3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸酯(6a)的形成

[0384] 将(R)-1-甲氧基-4,4-二甲基-1-氧代戊-3-氨鎓(aminium)氯化物5a(37g, 189mmol)溶于四氢呋喃(667mL)和EtOH(74mL)的混合物中。将溶液在冰浴中冷却。加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(35g, 208mmol),接着滴加三乙胺(85mL, 606mmol)。将反应混合物在55℃下加热17小时。然后,将反应混合物冷却至室温,之后加入水(625mL)和二氯甲烷(625mL)。相分离,并用二氯甲烷(625mL)洗涤水层。合并有机层,并用盐水洗涤。除去溶剂,并在硅胶(EtOAc/己烷)上纯化残余物:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5min, C18/ACN, RT=3.10分钟(M+H) 291.02。

[0385] (R)-1-甲氧基3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸酯(8a)的形成

[0386] 将5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(24.3g, 58.3mmol)、(R)-1-甲氧基3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸甲酯6a(14.1g, 48.6mmol)和K₃PO₄(30.9g, 146mmol)的2-MeTHF(253mL)/水(56mL)溶液用氮气吹扫0.75小时。加入XPhos(2.8g, 5.8mmol)和Pd₂(dba)₃(1.1g, 1.2mmol),并在密封管中于115℃下搅拌该反应混合物2小时。将反应混合物冷却,并除去水相。通过硅藻土垫料过滤有机相,并将该混合物浓缩至无水。在硅胶(EA/Hex)上纯化残余物,得到期望的产物8a(23.2g):LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5min, C18/ACN, RT=2.18分钟(M+H) 245.28。

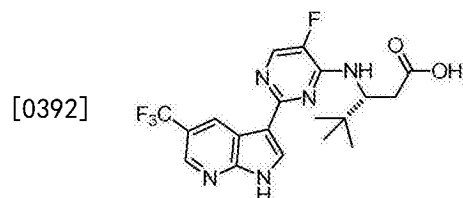
[0387] (R)-甲基3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸酯(9a)的形成

[0388] 向(R)-甲基3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸酯8a(21g, 39mmol)在乙腈(157mL)中的溶液中加入在二噁烷中的4M HCl(174mL)。将该反应混合物加热至65℃4小时。将溶液冷却至室温,并在减压下除去溶剂。在加入二氯甲烷(100mL)、饱和的NaHCO₃水溶液(355mL)和乙酸乙酯(400mL)之后,用乙腈冲洗该混合物。相分离,并用乙酸乙酯(500mL)洗涤水层。合并有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。在硅胶(EtOAc/己烷)上纯化得到的残余物,得到期望的产物9a, (12.1g):LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5min, C18/ACN, RT=2.26分钟(M+H) 391.05。

[0389] (R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(2)的形成

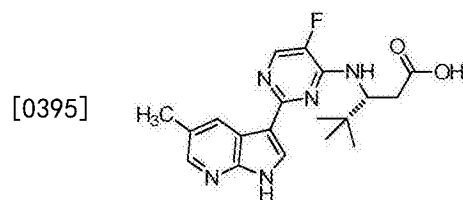
[0390] 将(R)-甲基3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸酯9a(18.4g, 47.1mmol)溶于四氢呋喃(275mL)中,并加入1M LiOH水溶液(141mL)。将该混合物加热至50℃3.5小时。将反应混合物冷却至室温,并加入180mL的水。在减压下除去四氢呋喃,然后用己烷冲洗残余物两次。加入乙醚(60mL),并分离各层。用1N HCl将水层的pH调节至6。加入乙酸乙酯(540mL),分离各层,并用乙酸乙酯(720mL)萃取水层,再次用乙酸乙酯(300mL)萃取。合并有机层,用盐水(100mL)洗涤并干燥(Na₂SO₄)。除去溶剂,同时用庚烷冲洗,得到期望的产物2(17.5g):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.23(s, 1H), 12.03(s, 1H), 8.68-8.52(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.19(d, J=2.5Hz, 1H), 8.13(d, J=4.0Hz, 1H), 7.39(d, J=9.2Hz, 1H), 4.83(t, J=9.3Hz, 1H), 2.71-2.51(m, 2H), 0.97(s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5min, C18/ACN, RT=1.96分钟(M+H) 377.02。

[0391] 以与上述对于化合物2的过程类似的方式制备下述类似物:



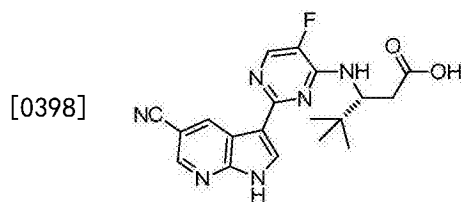
[0393] (R)-3-((5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(43)

[0394] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ11.16(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.04(d, J=3.2Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.87(s, 1H), 5.02(d, J=8.1Hz, 1H), 4.80(t, J=9.6Hz, 1H), 2.81(d, J=9.9Hz, 1H), 2.34(t, J=11.3Hz, 1H), 1.14(s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.49分钟(M+H) 426.47。



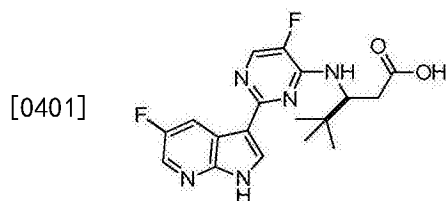
[0396] (R)-3-((5-氟-2-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(90)

[0397] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 2H), 8.23 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.88–2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C_{18}/ACN , 保留时间=1.8分钟 (M+H) 372.5。



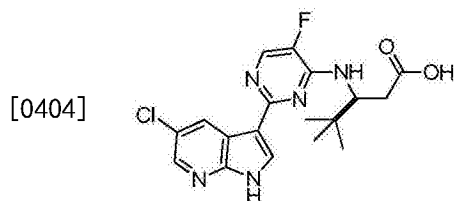
[0399] (R)-3-((2-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸 (89)

[0400] LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C_{18}/ACN , 保留时间=2.1分钟 (M+H) 383.38。



[0402] (S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸 (4)

[0403] LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C_{18}/ACN , 保留时间=1.93分钟 (M+H) 376.21。



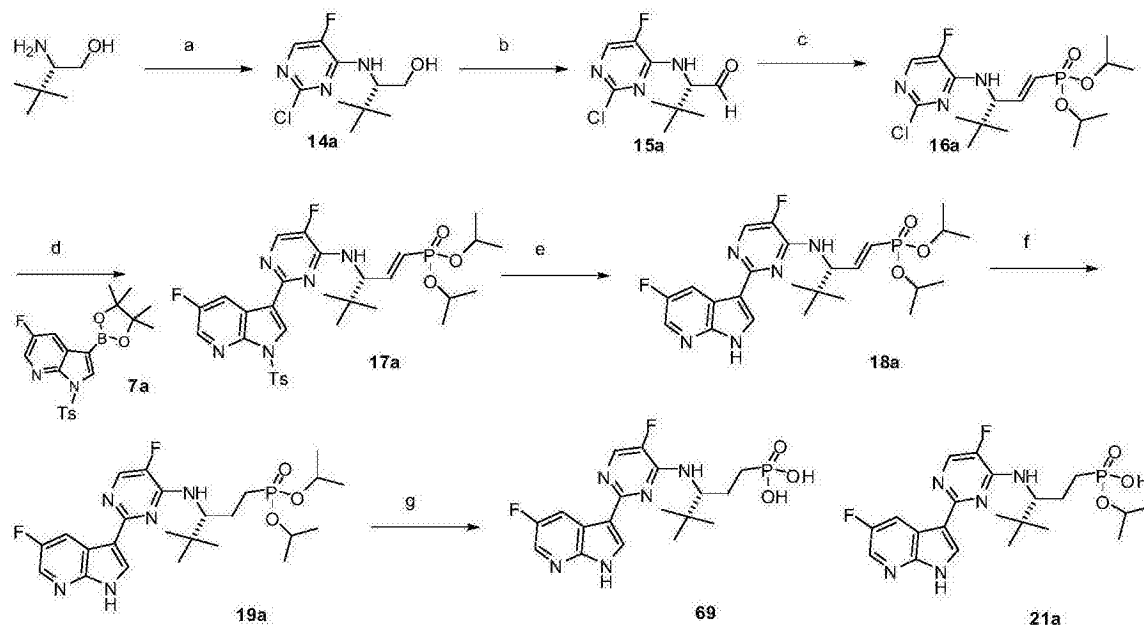
[0405] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸 (3)

[0406] LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C_{18}/ACN , 保留时间=2.06分钟 (M+H) 392.21。

[0407] 化合物69的制备

[0408] 合成方案3

[0409]



[0410] (a) 2,4-二氯-5-氟嘧啶, Et_3N , DMF; (b) 草酰氯, DMF, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (c) $[(^i\text{PrO})_2\text{P}(\text{O})]_2\text{CH}_2$, NaH, THF; (d) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, K_3PO_4 , 2-MeTHF, H_2O , 100°C ; (e) NaOMe, MeOH; (f) H_2 , Pd/C, MeOH, 40psi; (g) 三甲基甲硅烷基碘, CH_2Cl_2 。

[0411] (S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁-1-醇 (14a) 的形成

[0412] 向 (2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁-1-醇 (5.0g, 42.7mmol) 和 2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (5.7g, 42.7mmol) 在 DMF (50mL) 中的混合物中加入加入三乙胺 (7.1mL, 51.2mmol)。在 90 分钟之后, 将反应物稀释到饱和的 NH_4Cl 水溶液中, 并用 EtOAc 萃取两次。用盐水洗涤合并的有机相两次, 干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度) 纯化粗残余物, 得到 6.7g 呈粘性固体的期望的产物 1: LCMS 梯度 10-90%, 0.1% 甲酸, 5 分钟, C18/ACN, RT=2.48 分钟 (M+H) 248.32。

[0413] (S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁醛 (15a) 的形成

[0414] 向草酰氯 (1.06mL, 12.11mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的冷 (-78°C) 溶液中滴加二甲亚砜 (1.43mL, 20.18mmol)。在 -78°C 下, 搅拌该混合物 10 分钟, 加入 (2S)-2-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-3,3-二甲基-丁-1-醇 14a, (1.0g, 4.04mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的悬浮液。在 -78°C 下, 搅拌该反应混合物 30 分钟, 并加入三乙胺 (3.38mL, 24.22mmol)。经 2 小时, 将该混合物慢慢地温热至 0°C 。将该混合物稀释到饱和的 NaHCO_3 水溶液中, 并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (0-15% EtOAc/ CH_2Cl_2 梯度) 纯化粗残余物, 得到 680mg 呈白色固体的期望的产物。

[0415] (3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)膦酸 (R,E)-二异丙基酯 (16a) 的形成

[0416] 向氢化钠 (0.163g, 7.083mmol) 在 THF (8.0mL) 中的冷 (0°C) 悬浮液中加入 2-(二异丙氧基磷酰基甲基 (异丙氧基) 磷酰基)-氧代丙烷 (1.220g, 3.542mmol)。在 15 分钟之后, 滴加 (S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁醛, 15a, (0.580g, 2.361mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液。经 1 小时, 使反应混合物慢慢地温热至室温。将该混合物稀释到饱和的

NH₄Cl水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(10-50%EtOAc/CH₂Cl₂梯度)纯化得到的粗残余物,得到810mg期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=3.28分钟(M+H) 408.36。

[0417] (3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)磷酸(R,E)-二异丙基酯(17a)的形成

[0418] 向(R,E)-二异丙基(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)磷酸酯16a(0.81g,1.99mmol)和5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(1.24g,3.00mmol)在2-Me-THF(16mL)中的溶液中加入K₃PO₄(1.27g,3.00mmol)和水(4mL)。在氮气流下,使该双相混合物脱气15分钟。然后,向混合物中加入X-Phos(0.11g,0.24mmol)和Pd₂(dba)₃(0.06g,0.06mmol)。在用氮气脱气另外5分钟之后,将容器密封并在100℃下加热2小时。将该混合物冷却至室温,并用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤。用盐水洗涤滤液,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-50%EtOAc/CH₂Cl₂梯度)纯化粗残余物,得到1.123g期望的产物:¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO) δ8.55-8.42(m,3H),8.31(d,J=3.7Hz,1H),8.06(d,J=8.3Hz,2H),7.73(d,J=8.9Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),6.80(ddd,J=22.2,17.1,6.9Hz,1H),5.99(dd,J=20.3,17.1Hz,1H),4.95(t,J=7.6Hz,1H),4.51-4.32(m,2H),2.35(s,3H),1.19-1.14(m,6H),1.11(dd,J=6.0,4.4Hz,6H),1.02(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=4.06分钟(M+H) 662.35。

[0419] (3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)磷酸(R,E)-二异丙基酯(18a)的形成

[0420] 向(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)磷酸(R,E)-二异丙基酯17a(1.0g,1.51mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入甲醇钠(8.2mL的25%wt的MeOH溶液)。3分钟之后,将该混合物稀释到饱和的NH₄Cl水溶液中,并用EtOAc萃取两次。将合并的有机相干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-15%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化粗残余物,得到724mg期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=2.76分钟(M+H) 508.13。

[0421] (R)-二异丙基-(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊基)磷酸酯(19a)的形成

[0422] 向(R,E)-二异丙基(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-烯-1-基)磷酸酯18a(0.36g,0.71mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中加入Pd碳(10%,湿,Degussa,0.07g,0.07mmol)。在Parr氢化烧瓶中,于50psi氢气下搅拌反应混合物过夜。用EtOAc稀释该混合物,并通过硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液,得到呈深灰色固体的期望产物:¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO) δ12.28(s,1H),8.46(dd,J=9.9,2.7Hz,1H),8.30-8.21(m,2H),8.15(d,J=3.9Hz,1H),7.29(d,J=9.5Hz,1H),4.51(dt,J=12.3,6.2Hz,2H),4.37(t,J=9.8Hz,1H),1.95-1.60(m,3H),1.59-1.35(m,1H),1.24-1.09(m,12H),0.99(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=2.46分钟(M+H) 510.56。

[0423] (R)-(3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊基)磷酸(69)的形成

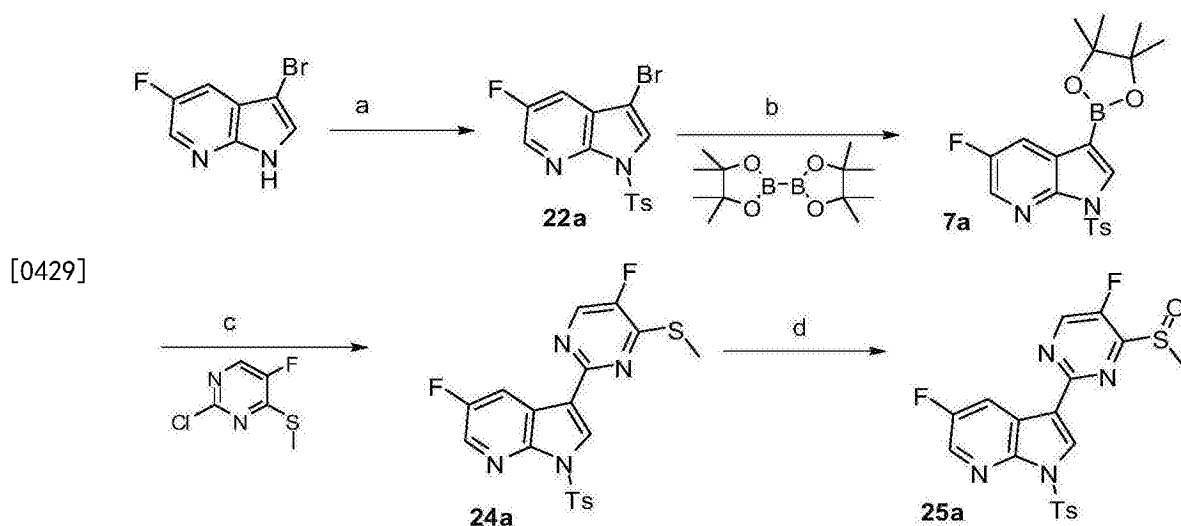
[0424] 向(R)-二异丙基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊基)膦酸酯19a (0.16g, 0.32mmol) 在二氯甲烷(8ml)中的溶液中加入碘代三甲基硅烷(0.45mL, 3.18mmol)。在室温下,搅拌该反应混合物。1小时之后,LCMS显示反应不完全。向反应混合物中加入另外0.90mL的碘代三甲基硅烷(0.64mmol)。5小时之后,在真空中浓缩该混合物,并经由制备型HPLC(CH₃CN/1%的TFA水溶液)纯化得到的残余物,得到8mg的膦酸69和34mg的膦酸酯21a。

[0425] 膦酸69的光谱数据:¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.59-8.39 (m, 2H), 8.32 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.59 (d, J=9.5Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.79 (dddd, J=28.6, 23.0, 13.2, 6.9Hz, 3H), 1.11 (d, J=9.5Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=1.81分钟 (M+H) 426.09。

[0426] 膦酸酯21a的光谱数据:¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.57-8.41 (m, 2H), 8.32 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.73-4.41 (m, 2H), 2.25 (d, J=25.7Hz, 1H), 2.06-1.43 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 6H), 1.11 (d, J=11.2Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.06分钟 (M+H) 468.13。

[0427] 化合物16和17的制备

[0428] 合成方案4



[0430] (a) NaH, TsCl, DMF; (b) KOAc, PdCl₂(dppf), 二噁烷, 水, 回流; (c) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME, 水; (d) 吗啉-4-碳酰氯, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂;

[0431] 3-溴-5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶(22a)的形成

[0432] 将3-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.0g, 23.3mmol)溶于DMF(37.5mL)中,并冷却至0℃。加入氢化钠(1.5g, 37.2mmol),并搅拌该反应混合物10分钟,然后用甲苯磺酰氯(6.6g, 34.9mmol)处理。在0℃下,搅拌该混合物30分钟,然后在室温下再搅拌另外90分钟。将该反应混合物倾倒入水(100mL)中,并收集得到的固体,用水和己烷洗涤三次,并在真空中干燥,得到8.26g的3-溴-5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 22a:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.92 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

[0433] 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(7a)的形成

[0434] 将3-溴-5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶22a (4.0g, 10.8mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (8.3g, 32.5mmol) 和乙酸钾 (3.2g, 32.5mmol) 收集在包含几滴水的二噁烷 (40mL) 中。在用氮气吹扫30分钟之后, 加入PdCl₂(dppf) (0.8g, 1.1mmol)。再次继续氮气吹扫40分钟, 然后加热回流反应混合物过夜。在冷却之后, 将该混合物通过Florisil (60g) 过滤, 用二氯甲烷 (220mL) 洗涤, 并在真空中浓缩, 得到褐色油状物。将粗产物收集到己烷 (40mL) 和TBME (14mL) 中, 并加热回流。在冷却至室温之后, 过滤得到的悬浮液, 得到2.6g呈白色固体的期望的产物:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.42 (dd, J=2.7, 1.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

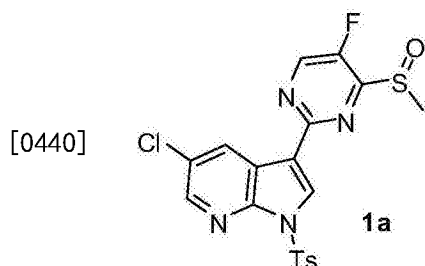
[0435] 5-氟-3-(5-氟-4-甲基硫烷基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶 (24a) 的形成

[0436] 将2-氯-5-氟-4-甲基硫烷基-嘧啶 (1.6g, 9.0mmol)、5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (2.5g, 6.0mmol) 和Na₂CO₃ (1.9g, 18.0mmol) 溶于DME (37.5mL) 和水 (7.5mL) 中。用氮气吹扫该混合物20分钟, 用Pd(PPh₃)₄处理, 用氮气再吹扫20分钟, 并加热回流过夜。在冷却至室温之后, 加入水 (35mL), 并搅拌得到的悬浮液30分钟。过滤收集沉淀物, 用水和乙腈洗涤, 并在50℃下干燥过夜, 得到2.3g (88.5%) 呈白色固体的期望产物:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.70-8.57 (m, 2H), 8.55-8.42 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0437] 5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶 (25a) 的形成

[0438] 将5-氟-3-(5-氟-4-甲基硫烷基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 24a, (2.30g, 5.32mmol) 溶于二氯甲烷 (107mL) 中, 并滴加3-氯过苯甲酸 (1.19g, 5.30mmol) 处理, 保持温度低于20℃。在搅拌2小时之后, 加入另一份3-氯过苯甲酸 (0.18g, 0.80mmol), 并再继续搅拌1小时。加入第三份的3-氯过苯甲酸 (0.07g, 0.05mmol), 继续搅拌30分钟。用15%的K₂CO₃水溶液 (30mL) 处理反应混合物, 并分离各层。用15%K₂CO₃和盐水洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到2.3g (96%) 呈黄色固体的期望的产物, 使用其而需进一步纯化:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.12 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0439] 以与上述对于亚砷25a的过程类似的方式制备下述类似物:

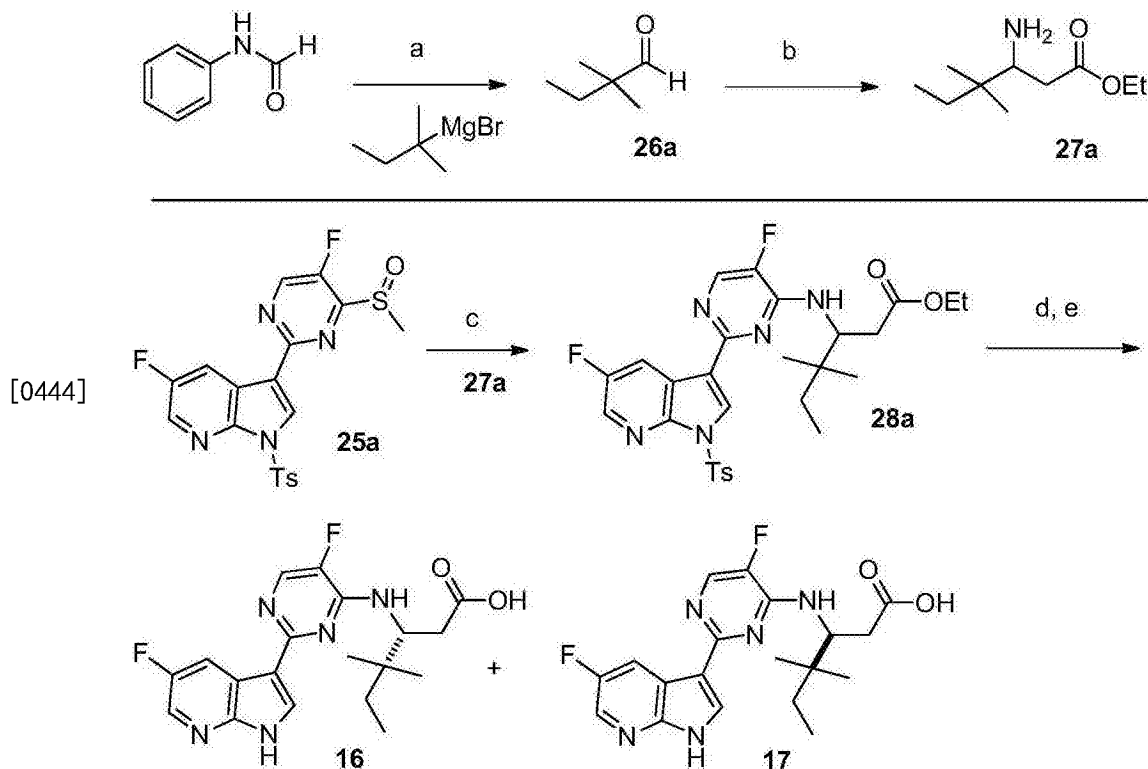


[0441] 5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶 (1a)

[0442] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.12 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.54–2.48 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0443] 合成方案5



[0445] a) Et_2O ; b) 丙二酸, 乙酸铵, 乙醇, 80°C ; c) 5-氟-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 25a, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, THF, 80°C ; (d) LiOH , THF- H_2O (3:1), 130°C 微波; e) SFC 手性分离

[0446] 2,2-二甲基丁醛 (26a) 的形成

[0447] 向1,1-二甲基丙基氯化镁 (20.0mL 1M, 20.0mmol) 在乙醚 (25mL) 中的溶液中一次加入N-甲基-N-苯基甲酰胺 (5.26mL, 20.0mmol) (放热)。使黄色溶液温和地回流两小时, 在室温下搅拌三小时。在此阶段结束时, 通过倾倒在500g的碎冰和20mL的浓硫酸上淬灭Grignard复合物。分离乙醚层, 并用50mL份的乙醚萃取水相三次。将合并的乙醚萃取物干燥 (MgSO_4), 并在真空中浓缩。通过短程蒸馏纯化粗残余物, 得到1.0g呈无色油状物的纯2,2-二甲基丁醛: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.03 (dd, $J=10.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.53 (dd, $J=15.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.15 (dd, $J=15.3, 10.9\text{Hz}$, 1H), 1.50–1.33 (m, 3H), 1.28 (dd, $J=9.0, 5.3\text{Hz}$, 3H), 1.26–1.17 (m, 1H), 0.85 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 6H)。

[0448] 3-氨基-4,4-二甲基己酸乙酯 (27a) 的形成

[0449] 将2,2-二甲基丁醛26a (3.00g, 26.75mmol)、丙二酸 (2.08g, 1.29mL, 20.00mmol)、乙酸铵 (3.08g, 40.00mmol) 在乙醇 (5mL) 中的混合物回流三小时。过滤除去沉淀物, 并用乙醇洗涤。使用该溶液而无需进一步纯化。

[0450] 将硫酸 (1.962g, 1.066mL, 20.00mmol) 加入到上述乙醇溶液中, 并将得到的混合物加热回流两小时。在减压下除去溶剂。向粗残余物中加入水 (20mL) 和乙醚 (10mL)。分离水

层,并用乙醚(10mL)洗涤。弃去有机层。将水溶液用氢氧化钠溶液(6N)和饱和的碳酸氢钠溶液中和至碱性,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的有机层,过滤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到0.5g呈浅黄色粘性油状物的期望的产物,在静置时其转变成固体。使用该粗产物而无需进一步纯化:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.17(q,J=7.1Hz,2H),3.03(dd,J=10.9,2.3Hz,1H),2.53(dd,J=15.3,2.3Hz,1H),2.15(dd,J=15.3,10.9Hz,1H),1.50-1.33(m,3H),1.28(dd,J=9.0,5.3Hz,3H),1.26-1.17(m,1H),0.85(d,J=5.8Hz,6H)。

[0451] 3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基己酸乙酯(28a)的形成

[0452] 向3-氨基-4,4-二甲基己酸乙酯27a(0.19g,1.00mmol)和5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶25a(0.54g,1.20mmol)在THF(14.4mL)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.26mL,1.50mmol)。将该混合物在80℃下回流过夜。在减压下除去溶剂之后,通过硅胶色谱(0-50%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到155mg呈浅黄色固体的期望的产物:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.61(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),8.56(s,1H),8.33(dd,J=2.7,1.0Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,2H),7.30(d,J=8.2Hz,2H),5.19(dd,J=10.1,2.2Hz,1H),4.94(td,J=10.0,3.7Hz,1H),3.99(dt,J=13.7,6.8Hz,2H),2.40(s,3H),1.42(dt,J=14.1,6.9Hz,2H),1.05(t,J=7.1Hz,3H),1.01-0.94(m,8H);¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) δ-130.39-133.75(dd,J=9.0,1.1Hz,1F),-158.56(s,1F);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=4.18分钟(M+H) 572.07。

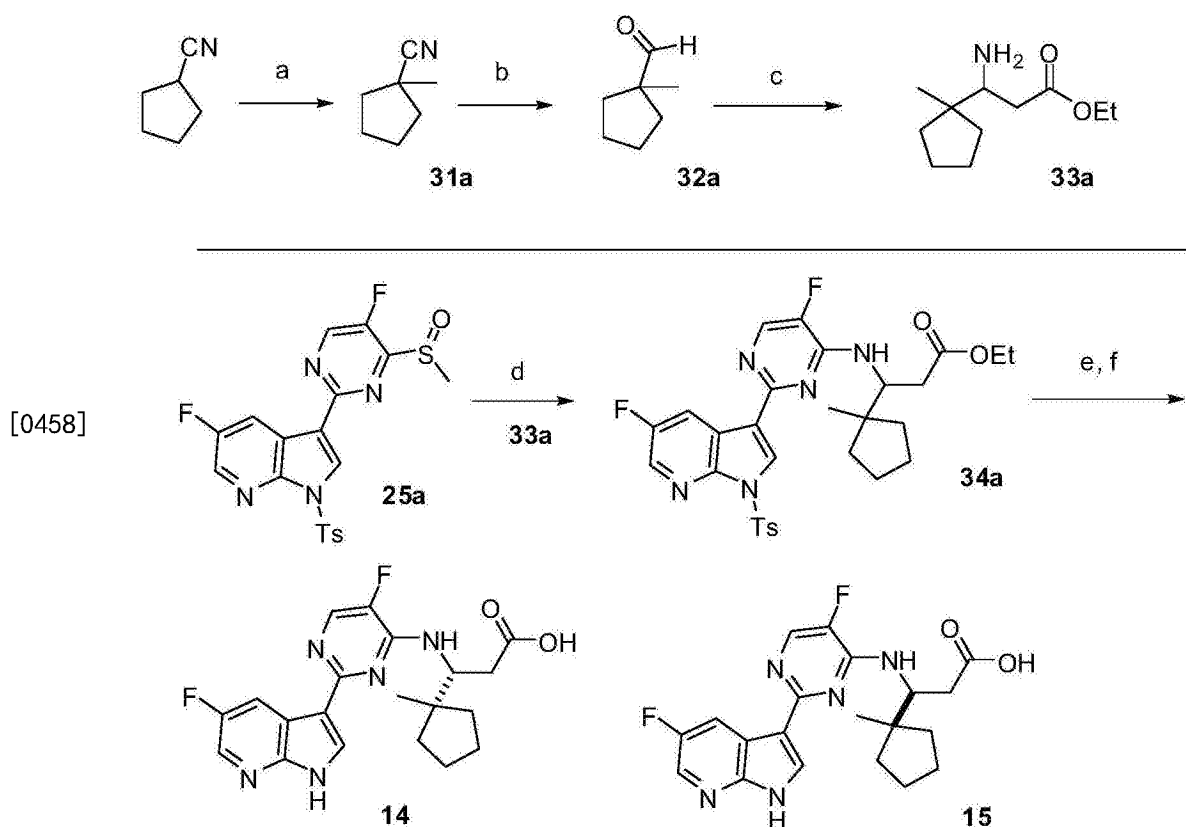
[0453] 3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基己酸(16,17)的形成

[0454] 向3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基己酸乙酯28a(0.16g,0.27mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入LiOH(1.50mL,1M溶液,1.50mmol)。将该反应混合物在微波反应器中于130℃下加热30分钟。通过加入饱和的NH₄Cl水溶液淬灭反应。收集得到的白色沉淀物,并用水、乙腈和乙醚洗涤。然后,在真空中浓缩合并的有机相,得到呈固体的纯的期望的羧酸。将固体用盐酸(2mL,1N溶液)稀释并冻干,得到110mg呈盐酸盐的期望的产物(浅黄色粉末):¹H NMR(300MHz,MeOD) δ8.73(d,J=9.5Hz,1H),8.16(s,1H),8.15-8.10(m,1H),7.93(d,J=4.0Hz,1H),5.02(d,J=6.4Hz,1H),3.75(ddd,J=6.7,4.2,2.5Hz,3H),2.66(d,J=11.2Hz,1H),2.45(dd,J=14.0,9.9Hz,1H),1.93-1.83(m,3H),1.46(d,J=7.5Hz,2H),1.05-0.93(m,9H);¹⁹F NMR(282MHz,MeOD) δ-139.17(s,1F),-160.86(s,1F);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=2.04分钟(M+H) 390.23。

[0455] 外消旋混合物进行SFC手性分离,得到单独的对映异构体16和17。

[0456] 化合物14和15的制备

[0457] 合成方案6



铵 (3.08g, 40.00mmol) 在乙醇 (5mL) 中的混合物回流12小时。过滤除去沉淀物,并用乙醇洗涤。使用该滤液而无需进一步纯化。

[0466] 将硫酸 (1.07mL, 20.00mmol) 加入到上述乙醇溶液中,并加热回流2小时。在减压下除去溶剂。用水 (20mL) 和乙醚 (10mL) 稀释残余物。分离水层,并用乙醚 (10mL) 洗涤。弃去有机层。将水溶液用氢氧化钠溶液 (6N) 中和至碱性,并用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层,过滤,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到 1.5g 呈浅黄色粘性油状物,在静置时其转变成固体。使用该粗产物而无需进一步纯化:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.25–4.14 (q, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.20–3.09 (m, 1H), 2.48 (ddd, J = 26.2, 16.0, 6.6Hz, 2H), 1.77–1.58 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.47–1.32 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 0.94 (s, 3H)。

[0467] 3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯 (34a) 的形成

[0468] 将3-氨基-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯 33a (0.20g, 1.00mmol)、5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对-甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶 25a (0.54g, 1.20mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.26mL, 1.50mmol) 在THF (14.4mL) 中的悬浮液在80℃下回流过夜。在真空除去溶剂之后,通过硅胶色谱 (0–50% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗产物,得到 300mg 呈浅黄色固体的期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, J = 9.0, 2.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.99 (d, J = 3.1Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8Hz, 2H), 5.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.80 (td, J = 9.7, 3.6Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.73–2.58 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 14.7, 9.6Hz, 1H), 2.33–2.21 (m, 3H), 1.72–1.46 (m, 7H), 1.42–1.31 (m, 1H), 1.28 (t, J = 6.1Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 13.4, 6.2Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS 梯度 10–90%, 0.1% 甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT = 4.25分钟 (M+H) 584.29。

[0469] 3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯 (14, 15) 的形成

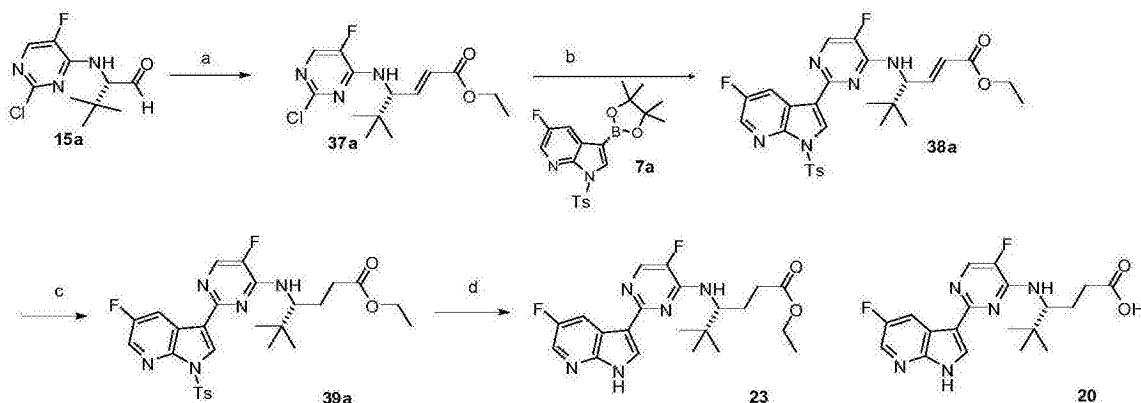
[0470] 向3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯 34a (0.16g, 0.27mmol) 在THF (6mL) 中的溶液中加入LiOH (1.50mL, 1M溶液, 1.50mmol)。在微波反应器中在130℃下照射该反应混合物30分钟。加入饱和的NH₄Cl水溶液以酸化该混合物。收集得到的白色沉淀物,并用水、乙腈和乙醚洗涤。然后,在真空中干燥该固体,得到纯的期望的酸。向固体中加入盐酸 (2mL, 1N溶液), 并冻干该混合物,得到120mg呈盐酸盐的期望的产物 (浅黄色粉末):¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.64 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.97 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.3Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.75 (dd, J = 14.9, 3.6Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 14.8, 9.7Hz, 1H), 1.83–1.57 (m, 6H), 1.54–1.42 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 11.9, 5.6Hz, 1H), 1.11 (d, J = 19.2Hz, 3H); LCMS 梯度 10–90%, 0.1% 甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT = 2.10分钟 (M+H) 401.94。

[0471] 使羧酸的外消旋混合物进行SFC手性分离,得到单独的对映异构体14和15。

[0472] 化合物20和23的制备

[0473] 合成方案7

[0474]



[0475] (a) 乙基-2-三苯基亚膦基 (phosphoranylidene) 乙酸盐 CH_2Cl_2 ; (b) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, aq. K_3PO_4 , 2-Me-THF, H_2O , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; (c) H_2 , 10% Pd/C, MeOH; (d) CH_3CN , 4N HCl/二噁烷

[0476] 4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯(37a)的形成

[0477] 向(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁醛, 15a, (0.45g, 1.84mmol) 在二氯甲烷(9.0mL)中的溶液中加入2-三苯基亚膦基乙酸乙酯(0.96g, 2.75mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜之后,在减压下除去接近一半的溶剂。通过直接填充到硅胶柱(0-100%EtOAc/己烷)上纯化其余粗混合物,得到535mg的期望的产物:LCMS 梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.41分钟(M+H) 316.32。

[0478] 4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯(38a)的形成

[0479] 将 K_3PO_4 (1.078g, 5.079mmol) 溶于水(3.2mL)中,并加入到4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-烯酸(R,E)-乙酯37a (0.534g, 1.693mmol) 在2-甲基-THF (10.7mL)中的溶液中,并用氮气吹扫该混合物30分钟。加入5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.775g, 1.862mmol),并再继续氮气吹扫15分钟。加入X-Phos (0.048g, 0.102mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.031g, 0.034mmol),并在80℃下加热该混合物过夜。在冷却至室温之后,用水稀释反应混合物,并用EtOAc萃取。分离各层,并用盐水洗涤有机相,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸干。将粗残余物溶于最小体积的二氯甲烷中,通过硅胶色谱(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化,得到650mg的期望的产物: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.38 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (dd, J=10.5, 5.5Hz, 3H), 7.08 (dt, J=36.7, 18.3Hz, 1H), 6.01 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.97-4.77 (m, 1H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.39 (d, J=10.7Hz, 3H), 1.27 (q, J=7.4Hz, 4H), 1.10 (s, 9H); LCMS 梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.99分钟(M+H) 570.01。

[0480] 4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己酸(R)-乙酯(39a)的形成

[0481] 向装有10%Pd/C (0.033g, 0.310mmol) 的氮气吹扫的烧瓶中加入足够量的甲醇,以覆盖催化剂。向该混合物中加入4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己-2-烯酸 (R,E)-乙基酯38a (0.330g, 0.579mmol) 在MeOH中的溶液。注意到, 加入少量EtOAc以完全溶解起始原料。然后, 在1氢气气氛下搅拌反应混合物3小时。LCMS显示存在显著量的起始原料。将反应混合物的内容物转移到包含新钯源的 (0.033g, 0.310mmol) 压力容器中。在46psi的氢气下, 在Parr氢化烧瓶中搅拌反应混合物过夜。用甲醇稀释该混合物, 并通过硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液, 得到331mg的期望的产物, 使用其而无需进一步纯化: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.75分钟 (M+H) 572.35。

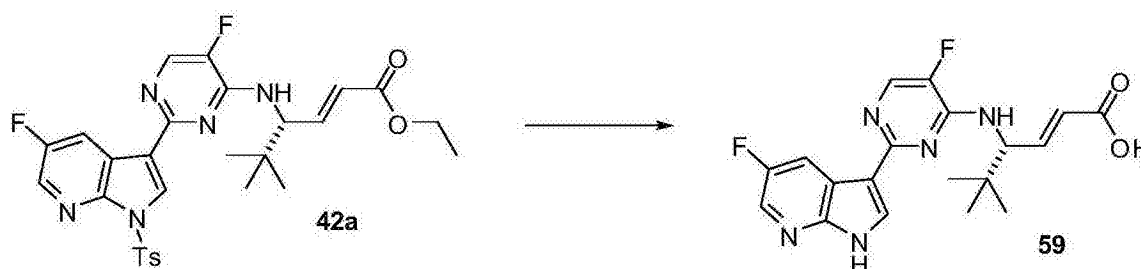
[0482] (R)-4-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己酸 (20) 的形成

[0483] 向4-((5-氟-2-((5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己酸 (R)-乙基酯39a (0.30g, 0.53mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中加入HCl (0.70mL, 在二噁烷中的4M溶液, 2.80mmol)。在60℃下加热该反应混合物3小时, 然后加热至80℃6小时以使反应完成。在冷却至室温之后, 然后将该混合物搅拌过夜。LCMS显示剩余起始原料。加入新制HCl (0.7mL, 在二噁烷中4M溶液, 2.80mmol), 并加热该混合物至80℃过夜。在减压下除去所有挥发物, 并用EtOAc和饱和的NaHCO₃水溶液稀释残余物。分离各层, 并用盐水洗涤有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸干。通过硅胶色谱 (0-100% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物, 得到144mg的4-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己酸 (R)-乙基酯23和29mg的 (R)-4-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己酸20。20的光谱数据: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.33-8.07 (m, 3H), 7.18 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.39 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.38-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.00 (d, J=20.2Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.14分钟 (M+H) 390.06。

[0484] 化合物59的制备

[0485] 合成方案8

[0486]



[0487] (R,E)-4-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己-2-烯酸 (59) 的形成

[0488] 以与显示在合成方案7中的对映异构体乙酯38a相同的方式制备起始乙酯42a。

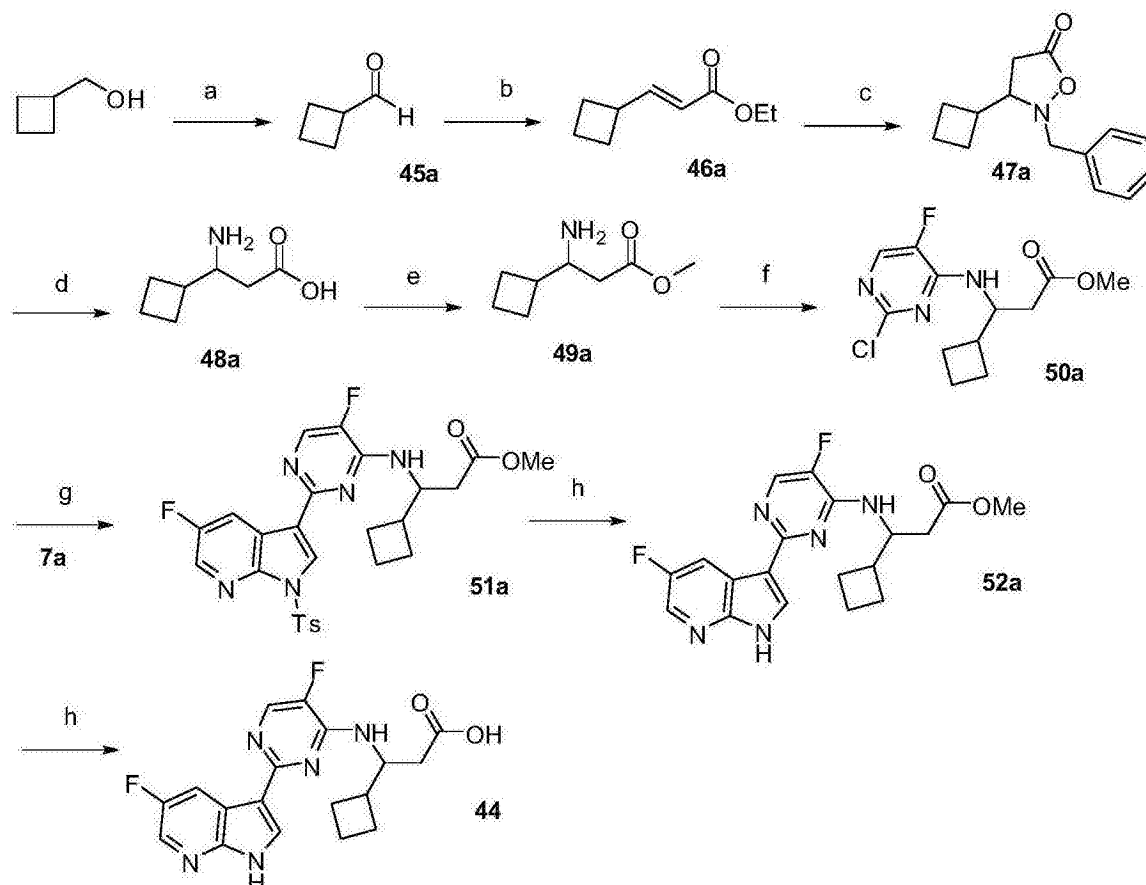
[0489] 向4-((5-氟-2-((5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基) -5,5-二甲基己-2-烯酸 (S,E)-乙基酯42a (0.064g, 0.112mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液中加入LiOH (2mL, 2N溶液)。在加热至100℃2小时之后, 将该混合物用2N HCl酸化至pH 6。用乙酸乙酯 (3x) 萃取水相, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。经由制备型HPLC (CH₃CN/

H₂O-TFA调节剂) 纯化得到的残余物, 得到35mg呈TFA-盐的期望的产物: ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ8.54 (s, 1H), 8.50-8.18 (m, 3H), 7.18 (dd, J=15.7, 7.1Hz, 1H), 6.08 (dd, J=15.7, 1.3Hz, 1H), 5.21 (t, J=22.5Hz, 1H), 1.12 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 388.23。

[0490] 化合物44的制备

[0491] 合成方案9

[0492]



[0493] (a) 氯铬酸吡啶, CH₂Cl₂; (b) 乙基-2-三苯基亚膦基乙酸酯, CH₂Cl₂; (c) N-苄基羟胺, Et₃N, CH₂Cl₂ (d) H₂, 氢氧化钡, EtOH (e) 重氮基甲基-三甲基硅烷, MeOH, 苯 (f) 2,4-二氯-5-氟-嘧啶, Et₃N, THF, EtOH (g) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, Aq. K₃PO₄, 2-Me-THF, H₂O, X-Phos, Pd₂(dba)₃, 80 °C; (h) MeOH, NaOMe (i) aq. NaOH, THF, MeOH

[0494] 环丁烷甲醛 (45a) 的形成

[0495] 向氯铬酸吡啶 (14.9g, 69.1mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的搅拌悬浮液中加入环丁基甲醇 (4.0g, 46.4mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 中的溶液。反应混合物在几分钟之内转变成黑色, 并使其在室温下搅拌1小时。用乙醚 (500mL) 稀释该混合物, 并通过硅酸镁载体床 (100-200目) 过滤。使用粗原料而无需进一步纯化。注意: 产物是挥发性的, 溶剂被产物带到下一步。

[0496] 3-环丁基丙烯酸 (E)-乙基酯 (46a) 的形成

[0497] 将2-三苯基亚膦基乙酸乙酯 (9.32g, 26.74mmol) 加入到环丁烷甲醛45a (1.50g,

17.83mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液。用氮气简单吹扫反应混合物,并在室温下盖盖儿搅拌过夜。在减压下除去所有挥发物,并将残余物溶于Et₂O (100mL) 和己烷 (25mL) 中。过滤出得到的粉红色沉淀物,弃去。在减压下从滤液除去溶剂。经由硅胶色谱 (0-20%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗产物,得到646mg (23%) 期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.05 (dd, J=15.6, 6.8Hz, 1H), 5.73 (dd, J=15.6, 1.4Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.28-2.09 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 4H), 1.36-1.18 (m, 3H)。

[0498] 2-苄基-3-环丁基异噁唑烷-5-酮 (47a) 的形成

[0499] 将N-苄基羟胺盐酸盐 (0.77g, 4.82mmol) 和三乙胺 (0.76mL, 5.45mmol) 连续地加入到3-环丁基丙烯酸 (E)-乙基酯46a (0.65g, 4.19mmol) 在无水二氯甲烷 (23.5mL) 中的溶液中。在室温下,在氮气气氛下使反应混合物搅拌3天。用75mL的水稀释该混合物,并分离各层。用二氯甲烷 (50mL) 再萃取水相两次以上。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并蒸干。经由硅胶色谱 (0-100%EtOAc/己烷梯度) 纯化残余物,得到834mg (86%) 期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.38-7.26 (m, 5H), 4.64 (s, 1H), 3.82 (q, J=13.5Hz, 2H), 3.37-3.18 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 2H), 2.33 (dd, J=14.5, 5.1Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.01-1.68 (m, 5H)。

[0500] (+/-)-3-氨基-3-环丁基丙酸 (48a) 的形成

[0501] 将二羟基钨 (0.252g, 1.794mmol) 装入烧瓶中,并用氮气吹扫。加入乙醇 (30mL), 接着加入2-苄基-3-环丁基-异噁唑烷-5-酮47a (0.834g, 3.605mmol) 在约90mL乙醇中的溶液。使反应混合物接受50psi的氢气4小时。进行压力排放,并过滤出催化剂。在减压下除去所有挥发物。¹H NMR显示存在起始原料47a。将该混合物溶于约100mL的MeOH中,并加入到83mg已经用20mL的MeOH润湿的10%Pd/C中。该混合物接受50psi的H₂过夜。进行压力排放,并过滤出催化剂。在减压下除去所有挥发性物质,得到340mg的产物。使用得到的粗残余物而无需进一步纯化:¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ3.06-2.83 (m, 1H), 2.28 (ddd, J=23.7, 11.8, 7.7Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.99-1.56 (m, 6H)。

[0502] (+/-)-甲基3-氨基-3-环丁基丙酸酯 (49a) 的形成

[0503] 向外消旋的3-氨基-3-环丁基-丙酸48a (0.34g, 2.38mmol) 在MeOH (10.2mL) 和苯 (10.2mL) 中的溶液中加入重氮甲基三甲基硅烷 (3.56mL, 2M溶液, 7.13mmol),并在氮气氛下、在室温下搅拌反应混合物过夜。用EtOAc和盐水稀释该混合物。分离各层,干燥 (MgSO₄) 有机相,过滤并在真空中浓缩,得到354mg (95%) 的粗产物,使用其而无需进一步纯化:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.71-3.66 (m, 3H), 3.18-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.27-1.63 (m, 10H)。

[0504] (+/-)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3-环丁基丙酸甲酯 (50a) 的形成

[0505] 向3-氨基-3-环丁基丙酸甲酯49a (0.354g, 2.252mmol) 和2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (0.414g, 2.477mmol) 在THF (10mL) 和乙醇 (1mL) 中的外消旋溶液中加入三乙胺 (0.628mL, 4.504mmol)。在70℃下,加热并搅拌反应混合物5小时。过滤该混合物,并在真空中浓缩滤液至约5mL最终体积。经由硅胶色谱 (0-100%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物,得到289mg (45%) 的期望产物:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.87 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.71-4.38 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84-2.37 (m, 3H), 2.23-1.67 (m, 6H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.08分钟 (M+H) 287.98。

[0506] (+/-)-3-环丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸酯(51a)的形成

[0507] 将磷酸三钾(0.640g, 3.021mmol)在水(1.735mL)中的溶液加入到外消旋的3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-3-环丁基-丙酸甲酯50a(0.289g, 1.005mmol)在2-甲基四氢呋喃(5.782mL)中的溶液中。然后,用氮气吹扫该混合物20分钟。加入5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.460g, 1.106mmol),并用氮气再吹扫该混合物10分钟。加入二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)磷烷(X-Phos:0.029g, 0.060mmol)和Pd₂{dba}₃(0.018g, 0.020mmol),使反应混合物温热至80℃,并在该温度下搅拌5小时。将该混合物冷却至室温。用水稀释反应混合物,并用EtOAc萃取。分离各层,用盐水洗涤有机相,经MgSO₄干燥,过滤并蒸干。将粗物质溶于最小体积的二氯甲烷中,经由硅胶色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化,得到385mg(71%)期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=3.68分钟(M+H) 542.27。

[0508] (+/-)-甲基3-环丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸酯(52a)的形成

[0509] 向3-环丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸甲酯51a(0.151g, 0.280mmol)在甲醇(1.5mL)中的外消旋溶液中加入NaOMe(1.5mL, 25%w/v溶液, 6.941mmol)。在室温下搅拌该反应混合物5分钟之后,用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭该混合物,并用EtOAc和水稀释。分离各层,用盐水洗涤有机相,干燥(MgSO₄),过滤并蒸干。将得到的粗残余物溶于最小体积的二氯甲烷中,并经由硅胶色谱(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化,得到108mg期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=2.29分钟(M+H) 388.07。

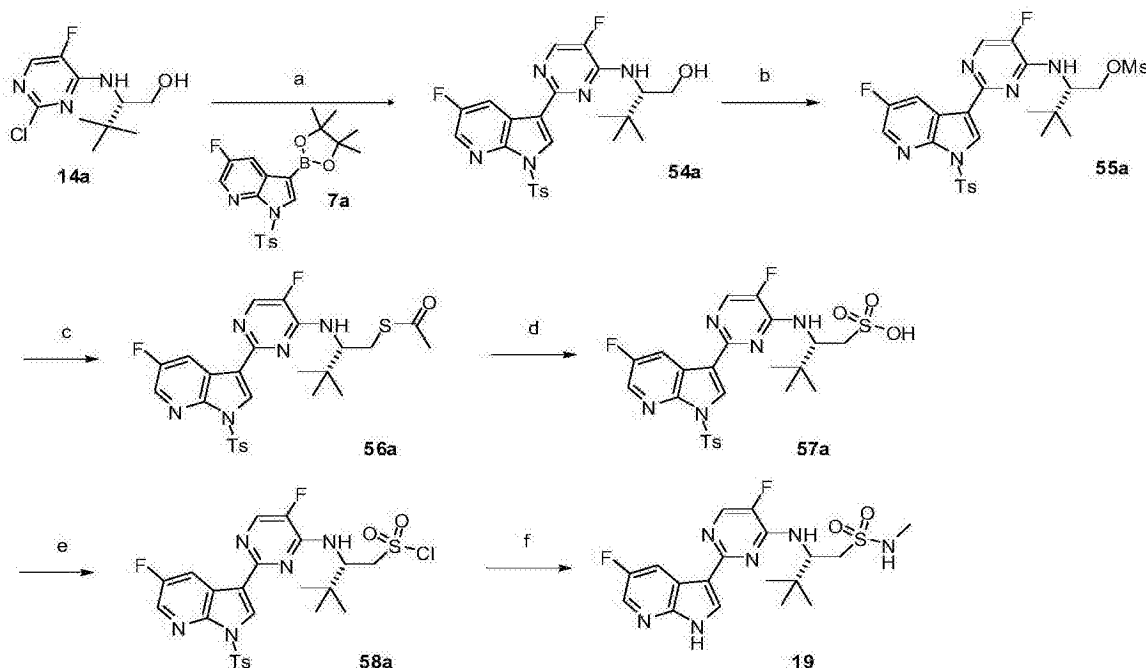
[0510] (+/-)-3-环丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸(44)的形成

[0511] 向3-环丁基-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸甲酯(0.042g, 0.109mmol)在THF(1.5mL)和MeOH(0.5mL)中的外消旋溶液中加入NaOH(0.300mL, 2M溶液, 0.600mmol),并使反应混合物温热至50℃。在搅拌反应混合物1小时之后,用饱和的NH₄Cl水溶液和EtOAc稀释该混合物。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸干,得到36mg期望的产物,使用其而需进一步纯化:¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ12.26(s, 2H), 8.55(d, J=9.7Hz, 1H), 8.19(dd, J=45.1, 15.8Hz, 3H), 7.48(d, J=8.1Hz, 1H), 4.79(s, 1H), 2.58(dd, J=20.6, 12.2Hz, 2H), 1.85(ddd, J=29.4, 26.5, 21.1Hz, 7H);LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=2.10分钟(M+H) 374.02。

[0512] 化合物10、11、19、21、22、32、33、34、35、38、39、40、49、57和58的制备

[0513] 合成方案10

[0514]



[0515] (a) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, K_3PO_4 , X-Phos, $Pd_2(dba)_3$, 2-MeTHF, 水, $120^\circ C$; (b) $MsCl \cdot CH_2Cl_2$; (c) $KOAc$, DMF, $80^\circ C$; (d) 30% H_2O_2 , $HCOOH$, RT, 2hr; (e) 草酰氯, DMF, CH_2Cl_2 ; (f) (i) 甲胺, THF (ii) 4M HCl, CH_3CN , $65^\circ C$.

[0516] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁-1-醇 (54a).

[0517] 将5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶 7a (11.09g, 26.64mmol)、(S)-2-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁-1-醇 14a (6.00g, 24.22mmol) 和 K_3PO_4 (15.42g, 72.66mmol) 在2-甲基THF (90mL) 和水 (12.00mL) 中的混合物用氮气吹扫30分钟。加入X-Phos (0.92g, 1.94mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (0.44g, 0.48mmol), 并在压力瓶中, 在 $120^\circ C$ 下加热反应混合物2小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc (100mL) 中, 并用水洗涤。将有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-40% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗产物, 得到10g呈泡沫状固体的期望的产物: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.54-8.40 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.01 (m, 9H); LC/MS (60-90% ACN/水 5min, 含0.9% FA, C4) m/z 502.43 ($M+H$) RT=1.52min。

[0518] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯 (55a)。

[0519] 将甲磺酰氯 (1.83mL, 23.67mmol) 加入到 (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁-1-醇 54a (9.50g, 18.94mmol) 和三乙胺 (3.30mL, 23.67mmol) 在二氯甲烷 (118mL) 中的冷 ($0^\circ C$) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时。在减压下除去溶剂, 并用水 (100mL) 和 EtOAc (200mL) 稀释残余物。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并在减压下浓缩, 得到10.5g呈浅黄色泡沫状物的期望的产

物:LC/MS (60-90%ACN/水5min与0.9%FA,C4)m/z 580.41 (M+H) RT=2.00分钟。

[0520] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫代酸酯(ethanethioate) (56a)。

[0521] 向(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯55a (10.5g, 18.11mmol) 在无水DMF (200mL) 中的溶液中加入硫代乙酸钾 (3.1g, 27.1mmol)。在80℃下,加热搅拌该褐色溶液1小时。将褐色稠悬浮液倾倒入水中,并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (0-30%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物,得到6.8g呈淡褐色固体的期望的产物56a:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.41 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.99 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.21 (dd, J=13.8, 2.3Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LC/MS (10-90%ACN/water 5min with 0.9%FA) m/z 560.99 (M+H) RT=4.14分钟。

[0522] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸 (57a)。

[0523] 向甲酸 (103.4mL, 2.7mol) 的冷 (0℃) 溶液中加入H₂O₂ (34.2mL, 30%溶液, 0.3mol)。在0℃下,搅拌该溶液1小时。滴加(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫代酸酯56a (6.7g, 12.0mmol) 在甲酸 (20.0mL) 中的溶液。在室温下搅拌得到的混合物2小时,得到黄色溶液。在减压下除去溶剂,得到呈泡沫状浅黄色固体的期望的产物,使用其而无需进一步纯化:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.72 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.04 (m, 9H); LC/MS (10-90%ACN/water5min with 0.9%TFA,C18) m/z 566.0 (M+H) RT=2.66分钟。

[0524] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰氯 (58a)。

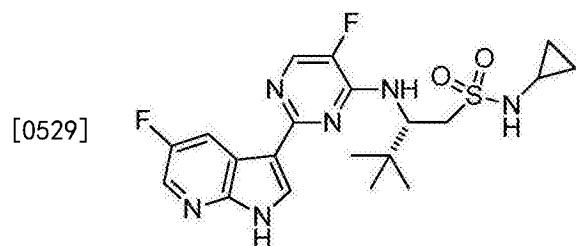
[0525] 将草酰氯 (3.5mL, 38.7mmol) 加入到(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸57a (7.3g, 12.9mmol) 在二氯甲烷 (130mL) 中的溶液中,接着缓慢地滴加DMF (2mL)。在室温下搅拌该黄色溶液1小时。在减压下除去溶剂,得到8.4g呈泡沫状黄色固体的期望的产物:LC/MS (60-90%ACN/水5min与0.9%FA) m/z 585.72 (M+H) RT=2.30分钟。

[0526] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-N,3,3-三甲基丁烷-1-磺酰胺 (19)

[0527] 将甲胺 (0.75mL, 2M溶液, 1.53mmol) 加入到(S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰氯58a (0.15g, 0.26mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。在室温下搅拌该溶液1小时,然后在减压下除去溶剂。将粗磺酰胺溶于乙腈 (3mL) 中,加入HCl (2mL, 在二噁烷中的4M溶液)。在65℃下加热该混合物3小时,然后冷却至室温。在减压下除去溶剂,并通过制备型HPLC色谱 (10-80%CH₃CN/水, 0.5%TFA, 15min) 纯化得到的粗残余物,得到26mg呈白色固体的期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.75 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (brs, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 0.99 (m, 9H); LC/MS (10-90%ACN/水5min

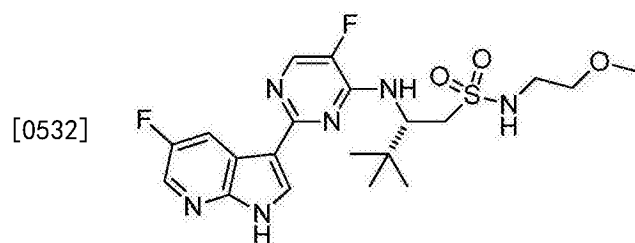
与0.9%FA) m/z 425.3 (M+H), RT=2.0分钟。

[0528] 可以以与上述对于化合物19的过程类似的方式制备下述化合物:



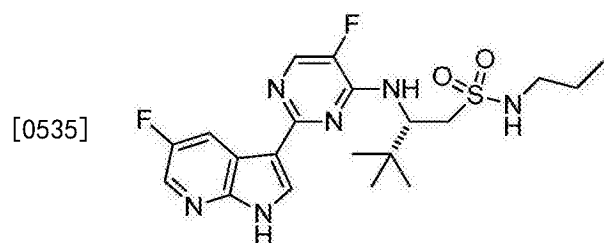
[0530] (S)-N-环丙基-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (21)

[0531] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (dd, $J=9.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.68-0.48 (m, 4H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9%FA) m/z 451.14 (M+H) RT=2.2 分钟。



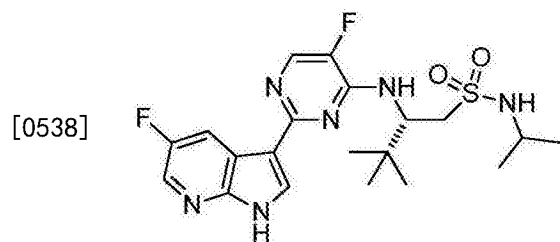
[0533] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (35)

[0534] LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9%FA) m/z 469.28 (M+H) RT=2.11 分钟。



[0536] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺酰胺 (34)

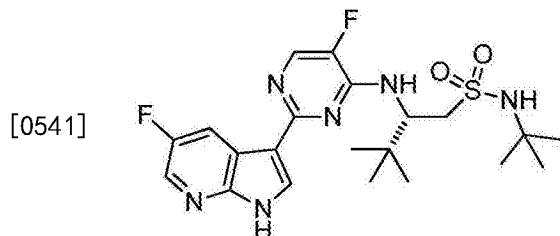
[0537] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.41 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.19-2.84 (m, 3H), 1.59-1.38 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9%FA) m/z 453.44 (M+H) RT=2.42 分钟。



[0539] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N-异丙

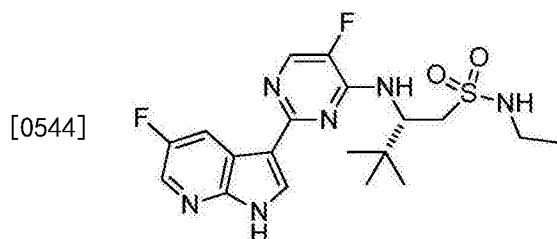
基-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺酰胺 (39)

[0540] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 4.96 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09–2.86 (m, 1H), 1.20 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 6H), 0.97 (s, 9H); LC/MS (10–90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 453.19 (M+H) RT=2.22 分钟。



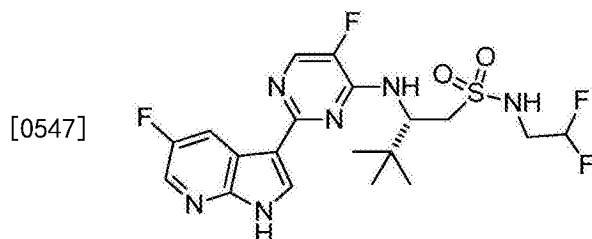
[0542] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N-叔-丁基-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺酰胺 (40)

[0543] LC/MS (10–90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 467.20 (M+H) RT=2.36 分钟。



[0545] (S)-N-乙基-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (33)

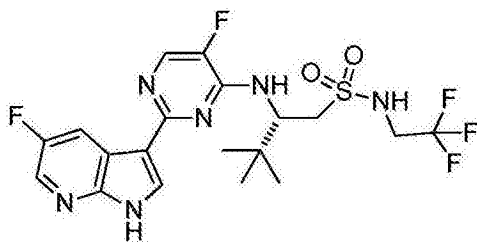
[0546] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.89 (brs, 1H), 8.07 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18–2.96 (m, 3H), 1.35–1.12 (m, 3H), 0.90 (m, 9H); LC/MS (10–90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 439.30 (M+H) RT=2.25 分钟。



[0548] (S)-N-(2,2-二氟乙基)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (57)

[0549] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.87 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 5.03 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS (10–90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 475.23 (M+H) RT=2.26 分钟。

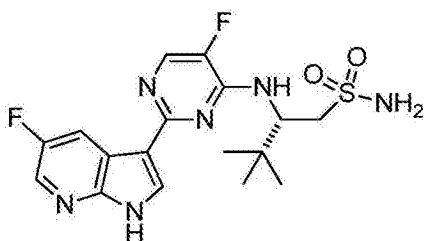
[0550]



[0551] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丁烷-1-磺酰胺 (58)

[0552] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J=9.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.07 (t, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 493.31 (M+H) RT=2.37 分钟。

[0553]

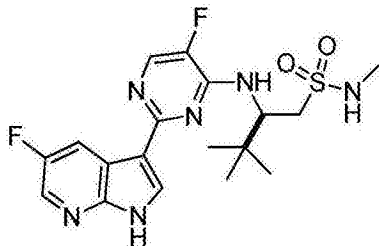


[0554] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (22)

[0555] 将浓 NH_4OH (1.0mL, 25.7mmol) 滴加至 (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰氯 58a (0.3g, 0.5mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液中。在室温下, 搅拌该反应混合物 15 分钟, 得到期望的磺酰胺和磺酸的 1:1 混合物。在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱 (0-70% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗产物, 得到 93mg 呈泡沫状固体的甲苯磺酸化磺酰胺中间体。

[0556] 将该甲苯磺酸化磺酰胺 (93mg) 溶于 THF (10mL) 中, 并加入 NaOMe 的溶液 (0.15mL, 在 MeOH 中 25% 溶液, 0.66mmol)。在室温下, 搅拌得到的黄色溶液 15 分钟, 然后稀释到饱和的 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 中。减压除去溶剂, 残余物溶于水中 (10mL)。用 EtOAc (3 $\times$ 10mL) 萃取水层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。用 HPLC 制备色谱纯化粗残余物。(10-80% CH_3CN /水, 0.5% TFA, 15min), 得到 40mg 目标产物 22, 为白色固体: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.65 (d, $J=9.3$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 5.28 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.10 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 411.0, 1.96 (M+H) RT=1.96 分钟。

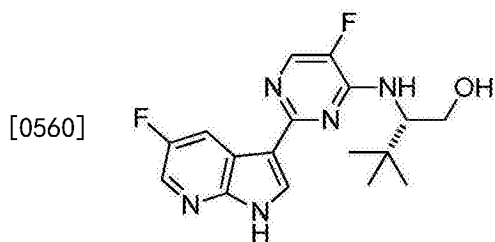
[0557]



[0558] (R)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-N,3,3-三甲基丁烷-1-磺酰胺 (38)

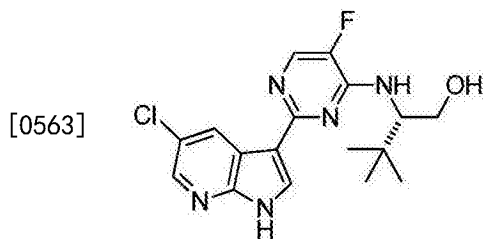
[0559] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12.21 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=10.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.29-

8.23 (m, 1H), 8.19 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.15 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 4.88 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, J=10.5Hz, 1H), 2.55 (t, J=5.6Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.11分钟 (M+H) 425.03。



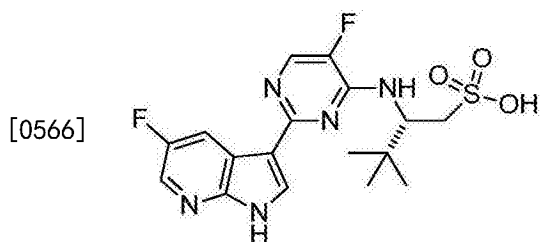
[0561] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-醇 (32)

[0562] 以与化合物70a类似的方式, 利用相同的脱保护过程, 从化合物54a开始, 合成醇32: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J=8.3Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%FA) m/z 348.13 (M+H) RT=1.83分钟。



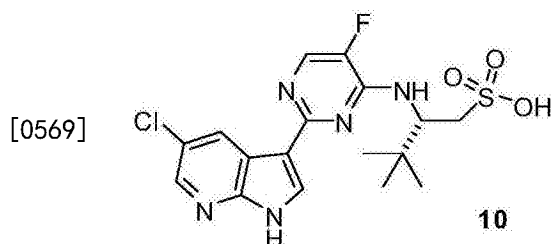
[0564] (S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-醇 (49)

[0565] 以与化合物32类似的方式合成醇49: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J=8.3Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%FA) m/z 348.13 (M+H) RT=1.83分钟。



[0567] (S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸 (11)

[0568] 以与如下所述化合物25类似的方式, 使用化合物57a作为起始原料合成磺酸11: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 1.10 (d, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%TFA, C18) m/z 412.19 (M+H) 保留时间=1.91分钟。



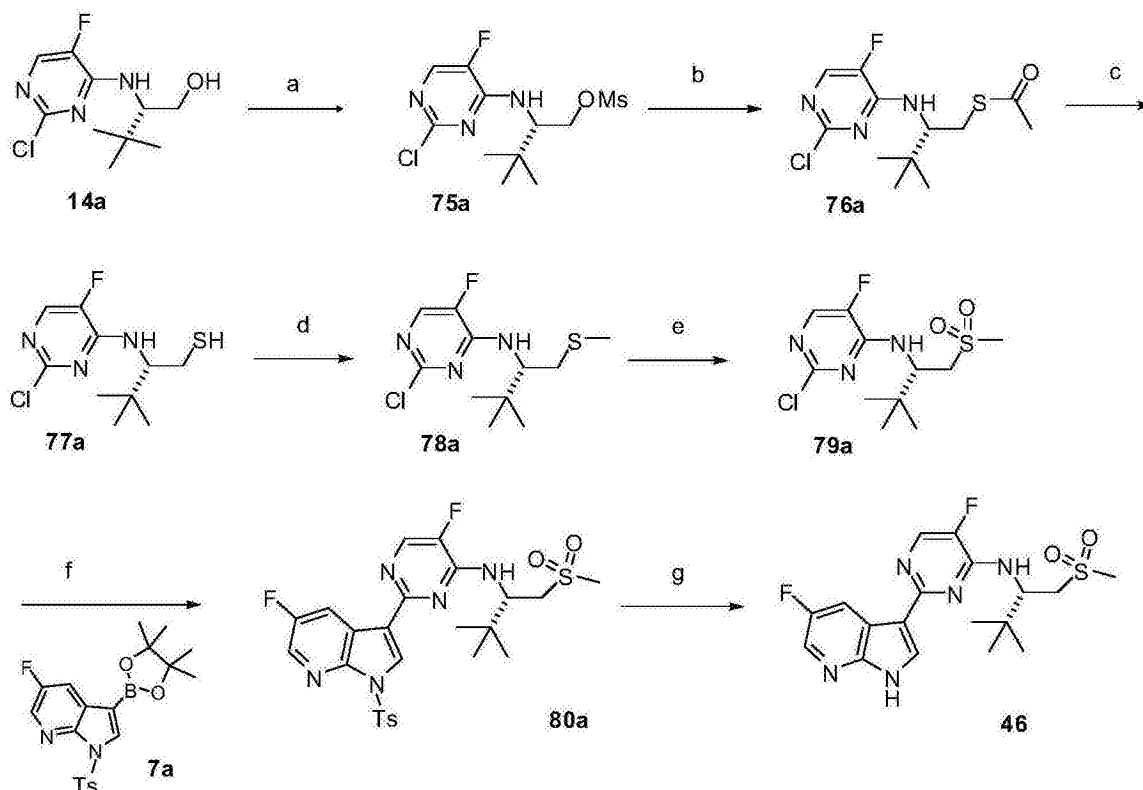
[0570] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸(10)

[0571] 以与化合物11类似的方式,使用5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替硼酸酯7a作为起始原料合成磺酸10:¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.44(s,1H),8.34(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),8.22(d,J=5.7Hz,1H),8.13(s,1H),5.16(d,J=4.1Hz,1H),3.46-3.33(m,2H),1.10(d,9H);LC/MS(10-90%ACN/水5min与0.9%TFA,C18)m/z 412.19(M+H) 保留时间=1.91分钟。

[0572] 化合物46的制备

[0573] 合成方案11

[0574]



[0575] (a) $\text{MsCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$; (b) KOAc , DMF; (c) NaOMe , MeOH; (d) MeI , K_2CO_3 , 丙酮, 70°C ; (e) Oxone, 水, MeOH, 3hr, RT; (f) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, $\text{K}_3\text{PO}_4\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-MeTHF, 水, 120°C , 3hr, 然后 80°C , 1hr; (g) NaOMe , MeOH.

[0576] (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯(75a)

[0577] 向(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁-1-醇14a(1.95g, 7.87mmol)和三乙胺(1.37mL, 9.84mmol)在二氯甲烷(25mL)中的冷(0°C)溶液中加入甲磺酰

氯 (0.76mL, 9.84mmol)。在室温下, 搅拌该溶液1小时。在减压下除去溶剂, 并加入水 (100mL) 和EtOAc (50mL)。分离有机相, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩, 得到2.55g呈浅黄色泡沫状固体的期望的产物: LC/MS (10-90%ACN/水5min与0.9%FA, C4) m/z 326.99 (M+H) RT=2.96分钟。

[0578] (S)-S-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫代酸酯 (76a)。

[0579] 将硫代乙酸钾 (1.30g, 11.51mmol) 加入到 (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯75a (2.50g, 7.67mmol) 在无水DMF (50mL) 中的搅拌溶液中。在78℃下, 加热搅拌得到褐色溶液1小时。将褐色悬浮液倾倒入水中, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (0-30%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物, 得到2.1g呈淡褐色固体的化合物76a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.21 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (m, 9H); LC/MS (10-90%ACN/水5min与0.9%FA) m/z 306.02 (M+H) RT=3.32min。

[0580] (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-硫醇 (77a)

[0581] 向 (S)-S-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫代酸酯76a (1.00g, 3.27mmol) 在甲醇 (20mL) 中的氮气吹扫溶液中加入NaOMe (1.457mL, 在MeOH中25%溶液, 6.540mmol), 并在室温下搅拌该溶液1小时。在真空中浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水 (25mL) 中, 用2N HCl慢慢地酸化, 得到白色沉淀物, 用EtOAc萃取两次。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩, 得到0.85g呈浅米色固体的期望的产物: LC/MS (10-90%ACN/水5min与0.9%FA) m/z 264.92 (M+H) RT=3.32min。

[0582] (S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基硫代)丁烷-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺 (78a)

[0583] 向 (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-硫醇, 77a, (0.85g, 3.60mmol) 和K₂CO₃ (2.26g, 16.35mmol) 在丙酮中的悬浮液中加入碘甲烷 (0.82mL, 13.08mmol)。将该悬浮液在70℃下加热1.30小时, 然后冷却至室温。过滤固体, 并在减压下浓缩溶液。通过硅胶色谱 (0-10%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物, 得到310mg呈白色固体的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.21 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (m, 9H); LC/MS (60-90%ACN/水5min与0.9%FA) m/z 278.29 (M+H) RT=1.35分钟。

[0584] (S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺 (79a)

[0585] 向 (S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基硫代)丁烷-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺, 78a, (0.15g, 0.54mmol) 在甲醇 (10mL) 中的冷 (0℃) 溶液中加入Oxone (0.50g, 0.81mmol)。在室温下, 搅拌该溶液3小时。在真空中浓缩该溶液, 得到白色残余物, 其溶于水 (10mL) 中。用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到150mg呈白色固体的期望的产物: LC/MS (60-90%ACN/水5min与0.9%FA) m/z 310.31 (M+H) RT=2.60分钟。

[0586] (S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (80a)

[0587] 将 (S)-2-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺, 79a, (0.15g, 0.48mmol)、5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.24g, 0.58mmol) 和K₃PO₄ (0.25g, 1.16mmol) 在2-甲基THF

(5mL) 和水 (1mL) 中的溶液用氮气吹扫30分钟。加入X-Phos (0.015g, 0.031mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.007g, 0.008mmol), 并在压力瓶中, 在120℃下加热反应混合物2小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc (50mL) 中, 并用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-40% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物, 得到210mg呈泡沫状固体的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54-8.43 (m, 2H), 8.24 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.99 (dt, J = 20.3, 10.1Hz, 2H), 3.37 (d, J = 14.4Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 31.3, 15.7Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (d, J = 19.0Hz, 3H), 0.98 (d, J = 20.7Hz, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9% FA, C4) m/z 564.20 (M+H) RT = 3.70分钟。

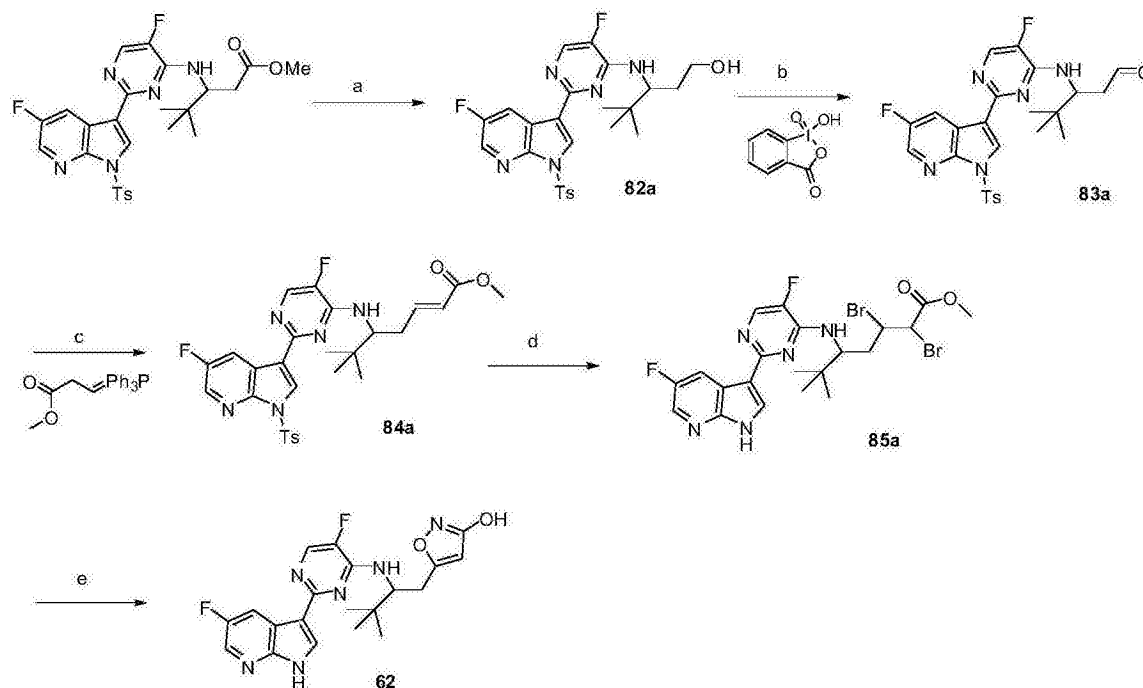
[0588] (S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (46)

[0589] 向(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺, 80a, (0.21g, 0.37mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中加入NaOMe (0.33mL, 在MeOH中25%溶液, 1.45mmol)。在室温下, 搅拌该溶液10分钟, 然后稀释到饱和的NH₄Cl水溶液中。在减压下除去溶剂, 并将残余物溶于水 (10mL) 中。用EtOAc (3×10mL) 萃取水层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度) 纯化产物, 得到109mg呈白色固体的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.9Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9% FA) m/z 410.19 (M+H) RT = 2.03分钟。

[0590] 化合物62的制备

[0591] 合成方案12

[0592]



[0593] (a) LiBH₄, THF, 1N HCl; (b) 2-碘酰基苯甲酸, THF, 回流; (c) 甲苯; (d) Br₂, HBr,

AcOH, 65℃; (e) NaOH, 羟基脲, MeOH.

[0594] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-醇(82a)的形成

[0595] 经30分钟,向外消旋的3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸甲酯(4.00g, 7.36mmol)在THF(160mL)和MeOH(10mL)中的冷(0℃)溶液中滴加硼氢化锂(29.44mL, 2M溶液, 58.87mmol)。使反应混合物慢慢地温热至室温,然后再冷却至0℃。滴加1N HCl溶液(294mL, 294mmol)。搅拌该混合物15分钟,然后用二氯甲烷稀释。分离各相,再次用二氯甲烷萃取水相。用饱和的NaHCO₃水溶液和盐水洗涤合并的有机相,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(EtOAc/己烷)纯化得到的残余物,得到3.79g期望的产物。

[0596] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊醛(83a)的形成

[0597] 向外消旋的3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊-1-醇82a(1.60g, 3.10mmol)在THF(64mL)中的溶液中加入2-碘酰基苯甲酸(Ibx)(3.86g, 6.21mmol)。在氮气气氛下,加热回流该反应混合物30分钟。在将该混合物冷却至室温之后,过滤固体。将饱和的NaHCO₃水溶液加入到滤液中,并搅拌双相混合物30分钟。用二氯甲烷进一步稀释该混合物,并分离各相。再次用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(EtOAc/己烷)纯化得到的残余物,得到1.59g期望的产物。

[0598] 5-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-6,6-二甲基庚-2-烯酸(+/-)-甲基酯(84a)的形成

[0599] 向3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊醛83a(0.295g, 0.574mmol)在甲苯(5.9mL)中的溶液中加入2-(三苯基亚膦基)乙酸甲酯(0.300g, 0.862mmol)。在室温下,搅拌该混合物过夜,然后在硅胶(EtOAc/己烷)上直接纯化,得到278mg期望的产物:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸,5分钟, C18/ACN, RT=2.54分钟(M+H) 584.12。

[0600] (+/-)-甲基2,3-二溴-5-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-6,6-二甲基庚酸酯(85a)的形成

[0601] 向外消旋的5-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-6,6-二甲基庚-2-烯酸甲酯84a(0.278g, 0.476mmol)乙酸(2.5mL)的溶液中加入溴(0.099g, 0.620mmol),接着加入HBr(0.085mL, 在AcOH中5.6M溶液)。将该反应混合物在65℃下加热过夜。将该混合物稀释到二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液中。分离各相,并用二氯甲烷洗涤水层。合并有机层,并在减压下除去溶剂。经由硅胶色谱(EtOAc/己烷)纯化残余物,得到期望的产物:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸,5分钟, C18/ACN, RT=3.00分钟(M+H) 590.94。

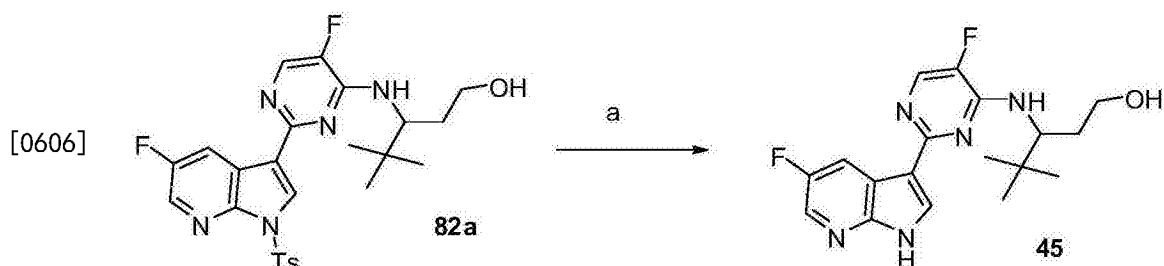
[0602] (+/-)-5-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)异噻唑-3-醇(62)的形成

[0603] 向溶于水(0.410mL)中的NaOH(0.015g)溶液中加入羟基脲(0.008g, 0.100mmol)。搅拌得到的混合物30分钟,之后滴加加入在MeOH(0.150mL)中的2,3-二溴-5-((5-氟-2-(5-

氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-6,6-二甲基庚酸甲酯85a (0.064g, 0.110mmol) 中。搅拌该溶液6小时,之后加入AcOH (0.031mL)。通过反相制备型HPLC纯化残余物,得到期望的产物:¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.57 (dd, J=9.7, 2.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.00 (d, J=4.1Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.03 (ddd, J=27.4, 15.4, 12.3Hz, 2H), 1.10 (d, J=3.3Hz, 11H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.15分钟 (M+H) 416.04。

[0604] 化合物45的制备

[0605] 合成方案13



[0607] (a) LiOH, 二噁烷, H₂O, 100°C.

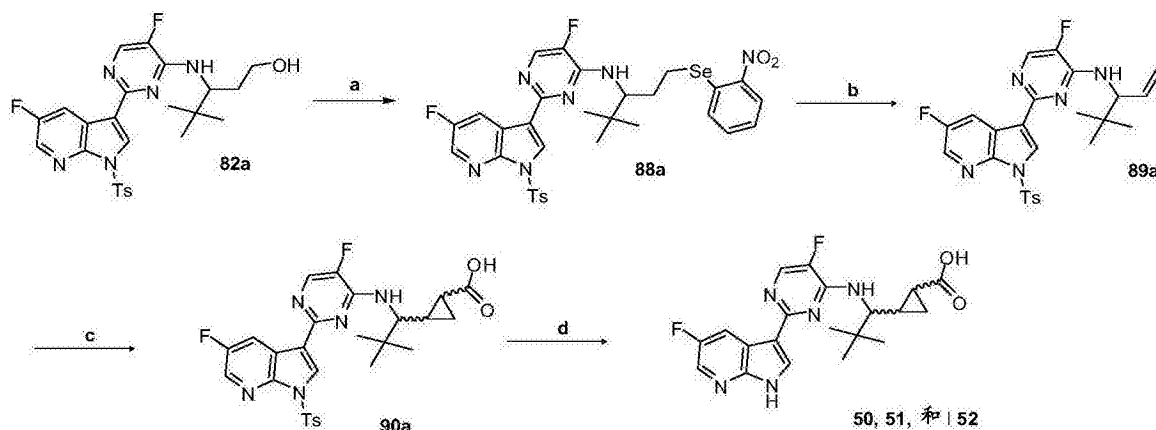
[0608] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4,4-二甲基戊-1-醇 (45) 的形成

[0609] 向外消旋的3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4,4-二甲基戊-1-醇82a, (0.187g, 0.363mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的溶液中加入LiOH (0.91mL, 2M溶液, 1.81mmol)。将反应混合物在100°C下加热2小时。用水 (30mL) 稀释该混合物, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。用己烷洗涤粗残余物, 得到76mg期望的产物:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.47 (dd, J=9.3, 2.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=11.2Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.89 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.26 (t, J=9.9Hz, 1H), 3.65 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.54 (td, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.40 (dd, J=14.0, 11.9Hz, 1H), 0.96 (d, J=18.4Hz, 9H), 0.90-0.73 (m, 1H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 362。

[0610] 化合物50、51和52的制备

[0611] 合成方案14

[0612]



[0613] (a) 2-硝基苯基硒酸酯, Bu₃P, THF; (b) mCPBA, CHCl₃; (c) Rh₂ (OAc)₄, N₂CH₂CO₂Et,

CH₂Cl₂; (d) LiOH, 二噁烷, H₂O。

[0614] (+/-)-N-(4,4-二甲基-1-((2-硝基苯基)硒烷基(selanyl))戊-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(88a)的形成

[0615] 向外消旋的3-[[5-氟-2-(5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-4,4-二甲基-戊-1-醇82a(1.093g, 2.120mmol)和(2-硝基苯基)硒氰酸酯(0.722g, 3.180mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入叔丁基磷烷(0.792mL, 3.180mmol)。将该反应混合物搅拌过夜,然后在减压下浓缩。通过硅胶(0至100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残余物,得到1.20g期望的产物。

[0616] (+/-)-N-(4,4-二甲基戊-1-烯-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(89a)的形成

[0617] 向外消旋的N-(4,4-二甲基-1-((2-硝基苯基)硒烷基(selanyl))戊-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺88a(1.01g, 1.45mmol)在氯仿(15mL)中的冷(0℃)溶液中加入mCPBA(0.40g, 77%, 1.79mmol)。在室温下搅拌1小时之后,用二氯甲烷(100mL)稀释该混合物,并用碳酸氢钠水溶液洗涤得到的溶液。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0至100%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到623mg期望的产物:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 496.76。

[0618] 2-(1-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基丙基)环丙烷羧酸(50、51和52)的形成

[0619] 向外消旋的N-(4,4-二甲基戊-1-烯-3-基)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺89a(0.105g, 0.211mmol)和乙酸铈(II)(0.019g, 0.042mmol)在二氯甲烷(6.2mL)中的溶液中滴加2-重氮基乙酸乙酯(0.181g, 0.166mL, 1.582mmol)在2mL二氯甲烷中的溶液,历经30分钟。加入在二氯甲烷(2mL)中的Pd(OAc)₂(0.019g, 0.042mmol),接着滴加在二氯甲烷(2mL)中的2-重氮基乙酸乙酯(0.181g, 0.166mL, 1.582mmol)。将反应物搅拌过夜,并在真空中浓缩溶剂。通过硅胶色谱(0至100%EtOAc/己烷梯度)纯化得到的粗残余物,得到非对映体酯90a的外消旋混合物。将酯的混合物溶于二噁烷(2mL)和2N LiOH(1mL)中。在100℃下加热2小时和冷却至室温之后,用2N HCl酸化该混合物至pH 6.5。用EtOAc萃取水相两次,并用二氯甲烷萃取一次。将合并的有机相干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。粗残余物进行硅胶色谱(0-20%MeOH/EtOAc梯度),以分离非对映异构体酸的混合物,通过制备型HPLC(CH₃CN/H₂O-TFA调节剂)进一步纯化,得到3种非对映异构体。分离各自呈单一非对映异构体的两种非对映异构体51和52。分离呈非对映异构体混合物的第三种非对映异构体50。所有三种非对映异构体都显示出相同的LCMS: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 402.45。

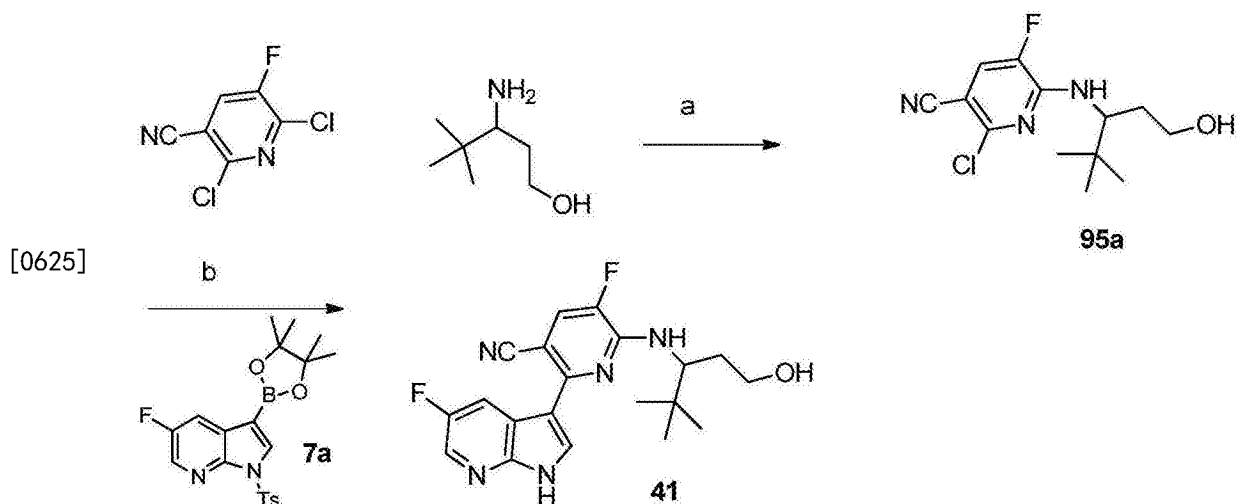
[0620] 第一级分-在1.8、1.9、2.06和2.16分钟具有4个峰的非对映异构体的混合物-包含50;

[0621] 第二级分-在2.06分钟的单峰-(51)

[0622] 第三级分-在2.16分钟的单峰-(52)

[0623] 化合物41的制备

[0624] 合成方案15



[0626] (a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, EtOH, 75°C; (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, K_3PO_4 , THF, H_2O , 135°C, 微波。

[0627] (+/-)-2-氯-5-氟-6-(1-羟基-4,4-二甲基戊烷-3-基氨基-)吡啶-3-甲腈(95a)的形成

[0628] 向3-氨基-4,4-二甲基戊-1-醇(2.00g, 8.64mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入外消旋的2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈(1.65g, 8.64mmol)和5mL的N,N-二异丙基乙胺。在75°C下搅拌该溶液12小时,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(亚甲基氯)纯化残余物,得到2.2g的2-氯-5-氟-6-(1-羟基-4,4-二甲基戊烷-3-基氨基-)吡啶-3-甲腈,95a:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=3.02分钟(M+H) 286.16。

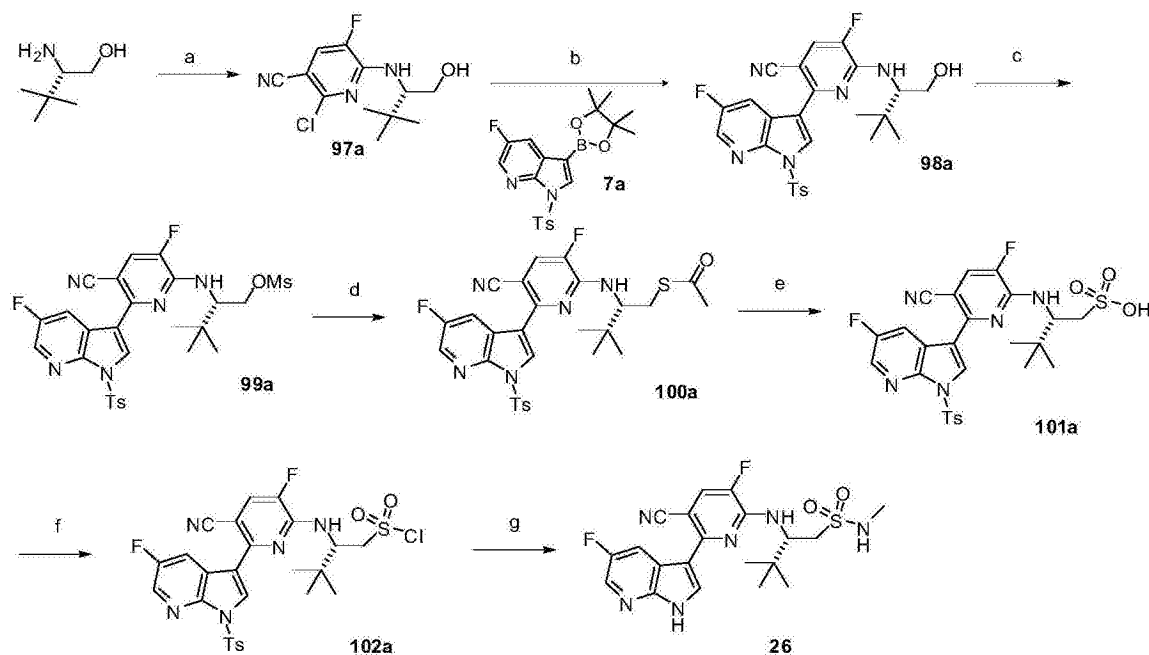
[0629] (+/-)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-(1-羟基-4,4-二甲基戊烷-3-基氨基-)吡啶-3-甲腈(41)的形成

[0630] 向2-氯-5-氟-6-(1-羟基-4,4-二甲基戊烷-3-基氨基-)吡啶-3-甲腈,95a,(0.20g, 0.70mmol)和5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.44g, 1.05mmol)在THF(15mL)中的外消旋的溶液中加入磷酸钾(0.45g)在3mL水中的溶液。在氮气流下使得到的混合物脱气15分钟。然后,向该混合物中加入X-Phos(0.03g, 0.07mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02g, 0.04mmol)。经由微波照射15分钟使反应物温热至135°C,然后萃取到EtOAc(3×15mL) vs. 水中。合并有机层,并在真空中浓缩,得到深色油状物,将其再溶于20mL的THF中。向该溶液中加入5mL的2N LiOH中,并使反应物温热至65°C 12小时,然后在真空中浓缩。经由硅胶色谱(EtOAc)纯化得到的残余物,得到108mg呈黄色固体的期望的产物41: ^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO) δ 12.40(s, H), 8.63(dd, J=2.8, 10.1Hz, H), 8.37-8.32(m, H), 7.83(d, J=11.4Hz, H), 7.31(d, J=9.7Hz, H), 4.56-4.50(m, H), 4.41(dd, J=4.1, 5.2Hz, H), 3.69(s, H), 3.57(s, H), 3.49(t, J=6.6Hz, H), 3.48(s, H), 3.36-3.28(m, H), 2.50(qn, J=1.8Hz, H), 1.86-1.67(m, 2H), 1.21(dd, J=7.0, 16.1Hz, H) and 0.94(s, 9H) ppm; LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,RT=3.09分钟(M+H) 386.39。

[0631] 化合物11、24、25、26、27、28、29、30和31的制备

[0632] 合成方案16

[0633]



[0634] (a) 2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, MeOH, 95°C ; (b) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, K_3PO_4 , X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-Me THF, 水, 120°C ; (c) $\text{MsCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$; (d) KOAc , DMF, 80°C ; (e) 30% H_2O_2 , HCOOH ; (f) $(\text{COCl})_2$, DMF, CH_2Cl_2 . (g) i. 胺, THF; ii. 4M HCl , CH_3CN , 65°C .

[0635] (S)-2-氯-5-氟-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)烟腈 (97a)

[0636] 在 80°C 下,加热2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈(6.52g, 34.13mmol)、(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁-1-醇(4.00g, 34.13mmol)和三乙胺(9.51mL, 68.26mmol)在 CH_3CN (50mL)和THF(50mL)中的混合物4小时。将该混合物冷却至室温,并在减压下蒸发溶剂。经由硅胶色谱(0-60% EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到6.7g呈黄白色固体的期望的产物: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.74-3.51 (m, 1H), 0.92 (s, 9H); LC/MS (60-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 272.02 (M+H), 保留时间 1.02 分钟。

[0637] (S)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)烟腈 (98a)。

[0638] 将5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶 7a (1.84g, 4.42mmol)、(S)-2-氯-5-氟-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)烟腈 97a, (1.00g, 3.68mmol) 和 K_3PO_4 (2.40g, 11.22mmol) 在2-甲基-THF (12mL) 和水 (2mL) 中的溶液用氮气吹扫30分钟。加入X-Phos (0.14g, 0.294mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.07g, 0.07mmol), 并在压力瓶中,在 120°C 下加热反应混合物2小时。将反应混合物冷却至室温,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc (50mL) 中,并用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-40% EtOAc/己烷梯度) 纯化粗产物,得到1.88g呈泡沫状固体的产物: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LC/MS (60-90% ACN/水

5min与0.9%FA,C4)m/z 526.49 (M+H),保留时间=1.83分钟。

[0639] (S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯(99a)。

[0640] 向(S)-5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)烟腈98a,(3.77g,7.17mmol)和三乙胺(1.25mL,8.96mmol)在二氯甲烷(75mL)中的冷(0℃)溶液中加入甲磺酰氯(0.69mL,8.96mmol)。在室温下,搅拌该溶液1小时。在减压下除去溶剂,并加入水(100mL)和EtOAc(200mL)。分离有机相,干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩,得到4.22g呈浅黄色泡沫状固体的期望的产物,使用其而无需进一步纯化:LC/MS(60-90%ACN/水5min与0.9%FA,C4)m/z 604.45 (M+H)保留时间=2.03分钟。

[0641] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫醇酯(ethanethiolate)(100a)。

[0642] 将硫代乙酸钾(1.2g,10.5mmol)加入到(S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯99a(4.22g,6.99mmol)在无水DMF(90mL)中的溶液中。在80℃下,加热搅拌该褐色溶液1小时。将褐色稠悬浮液倾倒入水中,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(0-30%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到6.8g呈淡褐色固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.57(s,1H),8.28(d,J=1.3Hz,1H),8.11(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),8.05(d,J=8.3Hz,2H),7.33(d,J=10.2Hz,1H),7.24(d,J=8.3Hz,2H),5.11(m,1H),4.31(m,1H),3.19(dd,J=14.0,3.0Hz,1H),3.03(dt,J=13.6,6.9Hz,1H),2.31(s,3H),2.10(m,3H),10.97(s,9H);LC/MS(60-90%ACN/水5min与0.9%FA)m/z 584.0 (M+H)保留时间=2.66分钟。

[0643] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸(101a)。

[0644] 向甲酸(22.2mL,588.5mmol)的冷(0℃)溶液中加入H₂O₂(7.35mL,30%溶液,71.96mmol)。在0℃下,搅拌该混合物1小时。将(S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁基乙硫醇酯99a(1.5g,2.57mmol)在甲酸(5mL)中的溶液滴加至反应混合物中。在室温下,搅拌得到的溶液2小时。在减压下除去溶剂。得到1.72g呈浅黄色泡沫状固体的期望的磺酸:LC/MS(10-90%ACN/水5min与0.9%FA)m/z 586 (M+H)保留时间=3.95分钟。

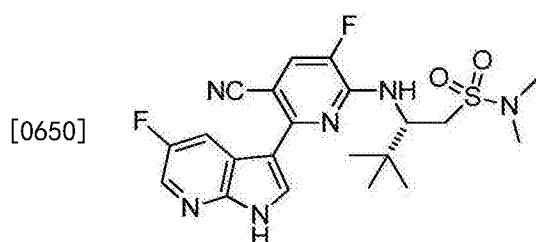
[0645] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰氯(102a)。

[0646] 向(S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸101a(1.5g,2.54mmol)和DMF(0.5mL)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中滴加加入草酰二氯(oxalyl dichloride)(0.68mL,7.63mmol)。在室温下,搅拌该溶液1小时。在减压下除去溶剂,得到1.6g呈黄色固体的期望的产物:LC/MS(60-90%ACN/水5min与0.9%FA)m/z 608 (M+H)保留时间=2.40分钟。

[0647] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-N,3,3-三甲基丁烷-1-磺酰胺(26)

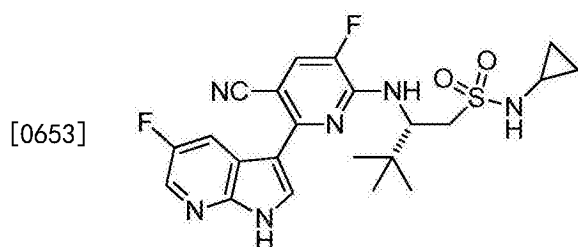
[0648] 将甲胺 (0.41mL, 2M溶液, 0.82mmol) 加入到 (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰氯 102a (0.10g, 0.16mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中。在室温下搅拌该溶液 1 小时, 并在减压下除去溶剂。将粗磺酰胺溶于 CH₃CN (3mL) 中, 并加入 HCl (2mL, 在二噁烷中的 4M 溶液)。在 65℃ 下加热该反应混合物 3 小时, 然后冷却至室温。在减压下除去溶剂, 并通过制备型 HPLC 色谱 (10-80% CH₃CN/水, 0.5% TFA, 15min) 纯化得到的粗残余物, 得到 26mg 呈白色固体的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.45-8.33 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.3Hz, 1H), 6.47 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.11 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.90 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.04 (dd, J=15.0, 10.5Hz, 1H), 2.67 (d, J=5.0Hz, 3H), 1.02 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 449.22 (M+H) 保留时间=2.97 分钟。

[0649] 可以与上述对于化合物 26 的过程类似的方式制备下述化合物:



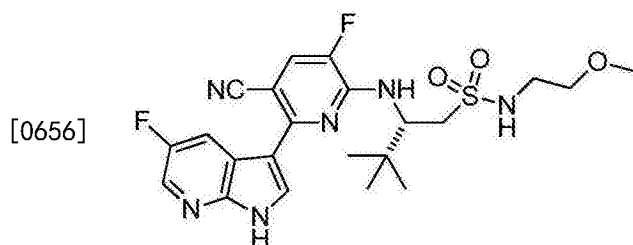
[0651] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-N,N,3,3-四甲基丁烷-1-磺酰胺 (27)

[0652] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (dd, J=9.7, 2.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 0.95 (m, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 463.49 (M+H) 保留时间=3.12 分钟。



[0654] (S)-2-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-N-环丙基-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (28)

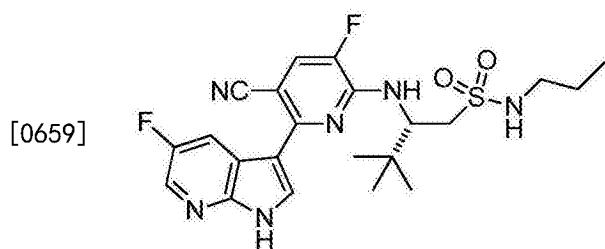
[0655] LC/MS (10-90% ACN/水 5min 与 0.9% FA) m/z 475.0 (M+H) 保留时间=3.12 分钟。



[0657] (S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (29)

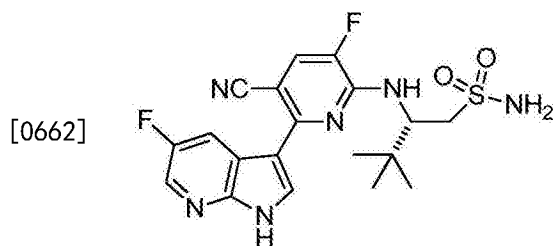
[0658] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.71 (dd, J=9.7, 2.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.15 (t, J

=5.4Hz, 2H), 1.03 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%FA) m/z 493.50 (M+H) 保留时间=3.05分钟。



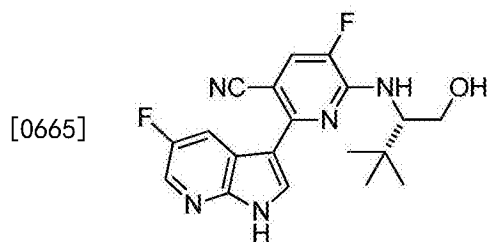
[0660] (S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-N-丙基丁烷-1-磺酰胺 (31)

[0661] LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%FA) m/z 477.65 (M+H) 保留时间=3.27分钟。



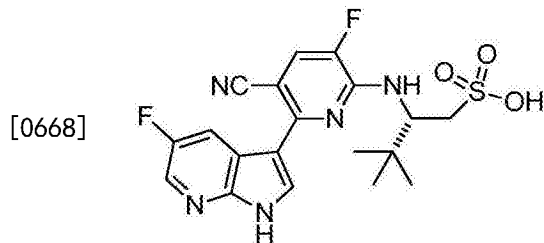
[0663] (S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酰胺 (30)

[0664] LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9%FA) m/z 435.46 (M+H) 保留时间=2.80分钟。



[0666] (S)-5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)烟腈 (24)

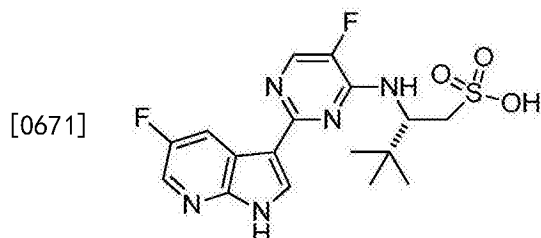
[0667] 以与化合物32类似的方式,利用相同的脱保护过程,从化合物98a开始,合成醇24:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.27 (brs, 1H), 8.25 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.23 (d, J=10.3Hz, 1H), 5.20 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.82-3.58 (m, 1H), 0.99 (d, J=19.5Hz, 9H)。



[0669] (S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸 (25)

[0670] 向(S)-2-((5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)

吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸, 101a, (0.12g, 0.21mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的溶液中加入加入HCl (2mL, 在二噁烷中的4M溶液)。在压力瓶中, 在100℃下, 加热该反应混合物18小时, 然后冷却至室温。在减压下除去溶剂, 并通过制备型HPLC色谱 (10-80% CH₃CN/水, 0.5% TFA, 15分钟) 纯化产物, 得到42mg呈黄白色固体的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 3H), 1.10 (s, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9% TFA, C18) m/z 449.22 (M+H)。



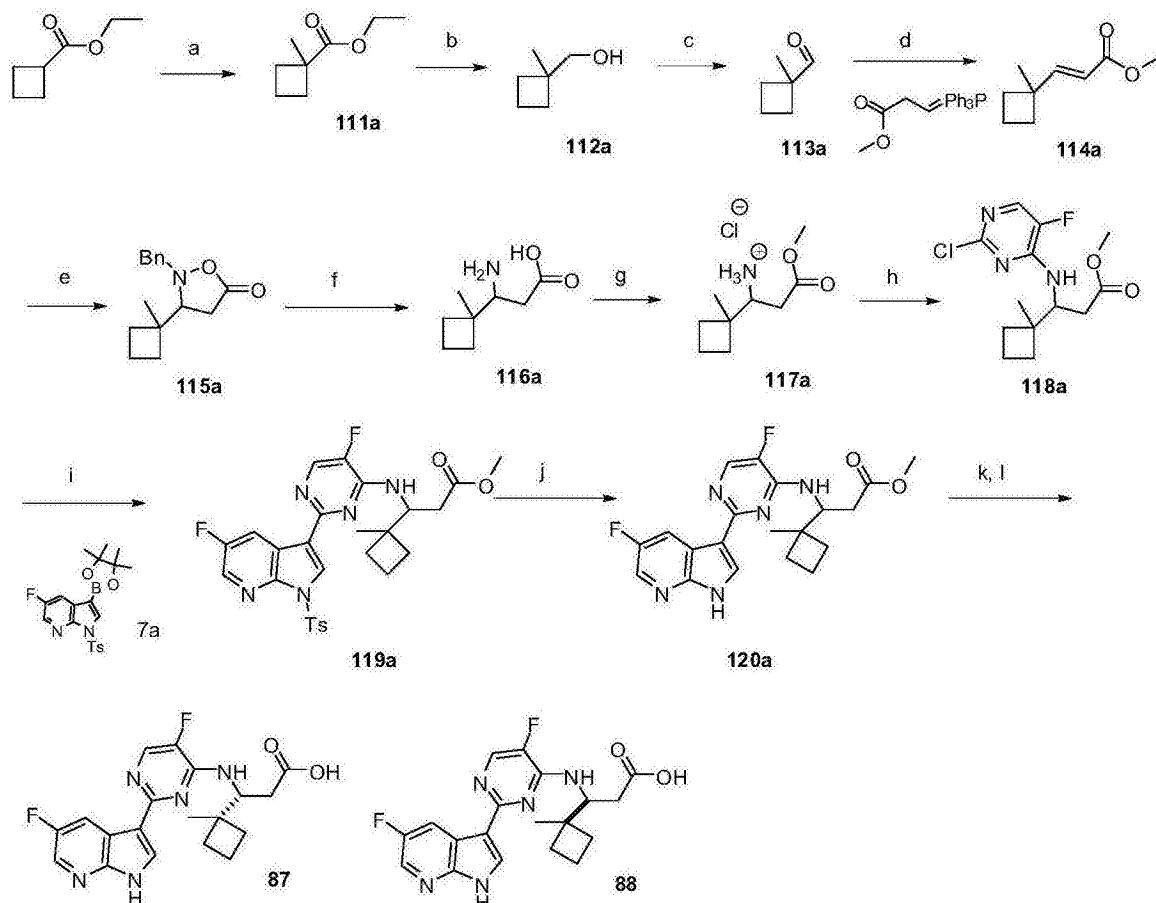
[0672] (S)-2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-磺酸 (11)

[0673] 以与化合物30类似的方式, 使用化合物57a, 合成磺酸11: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 1.10 (d, 9H); LC/MS (10-90% ACN/水5min与0.9% TFA, C18) m/z 412.19 (M+H) 保留时间=1.91分钟。

[0674] 化合物62、87和88的制备

[0675] 合成方案17

[0676]



[0677] (a) LDA, MeI, THF; (b) LiAlH₄, 乙醚; (c) PCC, CH₂Cl₂; (d) 2-(三苯基亚膦基) 乙酸盐, CH₂Cl₂; (e) N-苄基羟胺, -HCl, CH₂Cl₂; (f) H₂, Pd/C, MeOH; (g) AcCl, MeOH, 回流; (h) 2,4-二氯-5-氟嘧啶, Et₃N, EtOH, THF, 55℃; (i) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并-[2,3-b]吡啶, 7a, Pd₂(dba)₃, XPhos, K₃PO₄, 2-MeTHF, H₂O, 115℃; (j) HCl, 二噁烷, 乙腈, 65℃; (k) LiOH, THF, H₂O, 50℃.

[0678] 1-甲基环丁烷羧酸乙酯(111a)的形成

[0679] 将环丁烷羧酸乙酯(20.0g, 156.0mmol)在THF(160mL)中的溶液中滴加LDA(164mmol, 2M溶液)在THF(40mL)中的冷(-78℃)溶液中。使该溶液温热至0℃, 然后再冷却至-40℃, 之后加入碘甲烷(10.2mL, 163.8mmol)。使该溶液慢慢地温热至室温, 并搅拌过夜。用饱和的氯化铵水溶液淬灭该反应, 并加入乙醚。分离各层, 用乙醚洗涤水层。用1N HCl洗涤合并的有机层, 然后经MgSO₄干燥。通过蒸馏纯化产物:¹H NMR(400MHz, MeOD) δ4.20-4.05(m, 2H), 2.57-2.33(m, 2H), 2.08-1.94(m, 1H), 1.94-1.77(m, 3H), 1.40(s, 3H), 1.27(t, t, J=7.1, 1.5Hz, 3H)。

[0680] (1-甲基环丁基) 甲醇(112a)的形成

[0681] 将氢化铝锂(2.1g, 59.4mmol)悬浮在乙醚(150mL)中, 并冷却至0℃。向LiAlH₄悬浮液中滴加1-甲基环丁烷羧酸乙酯111a(13.0g, 91.4mmol)在乙醚(60mL)中的溶液。在冰浴中搅拌该混合物2小时, 然后用1N HCl慢慢地淬灭。分离各层, 并用乙醚洗涤水层。用盐水洗涤合并的有机层, 并用温和的氮气流除去挥发物, 得到期望的产物, 使用其而无需进一步纯化:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.54-3.39(m, 4H), 1.99-1.74(m, 8H), 1.74-1.62(m, 4H), 1.46-

1.18 (m, 3H), 1.13 (d, J=1.7Hz, 6H)。

[0682] 1-甲基环丁烷甲醛 (carbaldehyde) (113a) 和3-(1-甲基环丁基) 丙烯酸甲酯 (114a) 的形成

[0683] 将(1-甲基环丁基) 甲醇112a (1.00g, 9.98mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液加入到PCC (2.69g, 12.50mmol) 和硅藻土 (2.70g) 在二氯甲烷 (25mL) 中的悬浮液中。将该反应混合物搅拌2小时, 并通过硅胶垫 (用二氯甲烷洗脱) 过滤。用氮气流除去溶剂, 直到体积接近20mL。一次性加入2-(三苯基-亚膦基) 乙酸酯 (0.98g, 10.00mmol), 并搅拌该混合物7小时。在减压下除去挥发物, 并加入10%己烷/乙醚的溶液。过滤出得到的固体, 弃去。将得到的溶液直接倾倒入硅胶上, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J=15.8Hz, 1H), 5.66 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 2H), 2.12-1.73 (m, 7H), 1.29-1.17 (m, 6H)。

[0684] (+/-)-2-苄基-3-(1-甲基环丁基) 异噁唑烷-5-酮 (115a) 的形成

[0685] 将N-苄基羟胺 (盐酸) (0.28g, 1.80mmol) 和三乙胺 (0.28mL, 2.00mmol) 加入到3-(1-甲基环丁基) 丙烯酸甲酯114a (0.26g, 1.50mmol) 在二氯甲烷 (9.5mL) 中的溶液中。在50℃下, 搅拌该反应混合物过夜。将反应混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷和水稀释该混合物。用相分离器分离各层, 并用二氯甲烷洗涤水层。合并有机层, 并在减压下除去挥发物。在硅胶 (EtOAc/己烷) 上纯化残余物, 得到呈外消旋混合物的期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=1.47分钟 (M+H) 246.10。

[0686] (+/-)-3-氨基-3-(1-甲基环丁基) 丙酸 (116a) 的形成

[0687] 将外消旋的2-苄基-3-(1-甲基环丁基) 异噁唑烷-5-酮, 115a, (0.18g, 1.28mmol) 在MeOH (2.9mL) 中的溶液在50mg氢氧化钡催化剂的存在下在50psi氢气下振摇过夜。通过硅藻土过滤该混合物, 并在减压下除去挥发物, 得到期望的产物, 使用其而无需进一步纯化:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 3.42 (dd, J=11.0, 1.9Hz, 1H), 2.26 (ddd, J=27.8, 16.7, 6.5Hz, 2H), 1.86 (dddd, J=36.9, 26.3, 11.2, 7.6Hz, 6H), 1.18 (s, 3H)。

[0688] (+/-)-甲基3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基) 氨基)-3-(1-甲基环丁基) 丙酸酯 (118a) 的形成

[0689] 将外消旋的3-氨基-3-(1-甲基环丁基) 丙酸116a (2.3g, 14.4mmol) 溶于甲醇 (104mL) 中。将该溶液在冰浴中冷却, 并滴加乙酰氯 (5.6g, 71.9mmol) (温度保持<10℃)。将反应混合物加热至65℃, 并在该温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温, 然后用甲苯冲洗以除去挥发物。使用粗外消旋的3-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-3-氧代丙烷-1-鎓氯化物117a, 而无需进一步纯化。

[0690] 将外消旋的3-甲氧基-1-(1-甲基环丁基)-3-氧代丙-1-鎓氯化物117a (3.3g, 15.9mmol) 溶于59mL THF和6.6mL EtOH的混合物中, 并在冰浴中冷却该溶液。加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (2.9g, 18.0mmol), 接着滴加三乙胺 (5.1g, 51.0mmol)。在55℃下, 搅拌该反应混合物17小时。在向其中加入水和二氯甲烷之后, 将该反应混合物冷却至室温。分离各相, 并用二氯甲烷洗涤水层。合并有机层, 并用盐水洗涤。除去溶剂, 并经由硅胶色谱 (EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=3.23分钟 (M+H) 302.35。

[0691] (+/-)-甲基3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧

啉-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸酯(119a)的形成

[0692] 将5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (3.31g, 7.95mmol)、外消旋的3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯118a (2.00g, 6.63mmol) 和K₃PO₄ (4.22g, 20.00mmol) 在2-MeTHF (253mL) 和水 (56mL) 中的溶液用氮气吹扫0.75小时。加入XPhos (0.38g, 0.80mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.15g, 0.17mmol), 并在密封管中于115℃下搅拌该反应混合物2小时。将反应混合物冷却, 并除去水相。通过硅藻土垫料过滤有机相, 并将该混合物浓缩至无水。经由硅胶色谱(EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.32分钟 (M+H) 556.44。

[0693] (+/-)-甲基3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸酯(120a)的形成

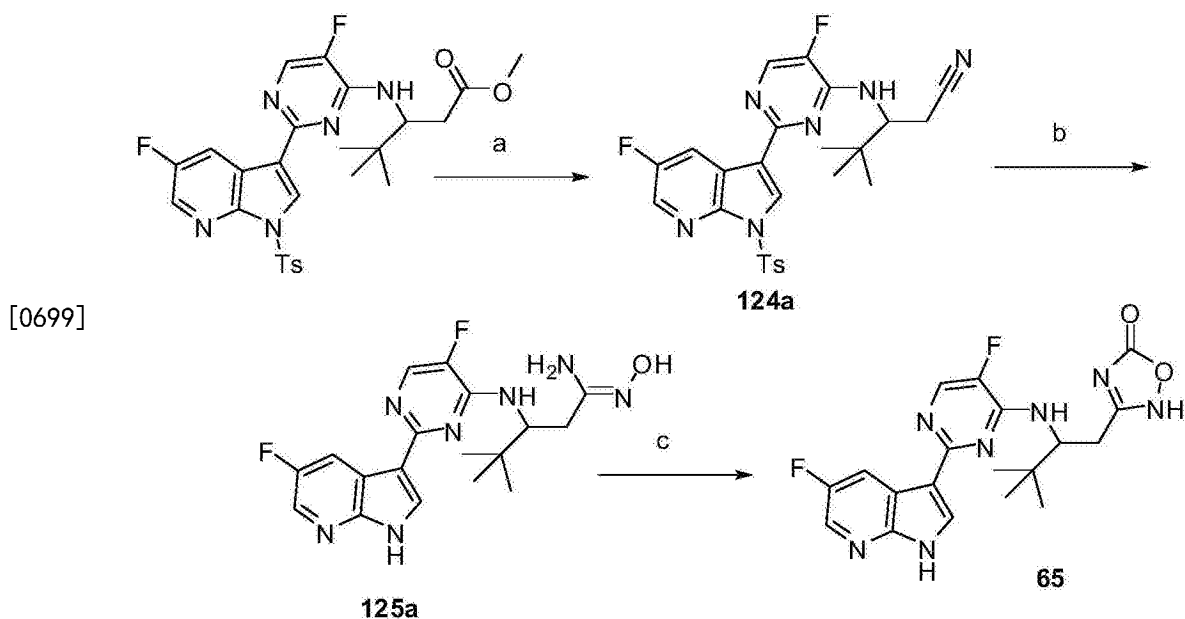
[0694] 向3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯119a (3.3g, 5.9mmol) 在乙腈 (25mL) 中的外消旋的溶液中加入HCl (26mL, 在二噁烷中4N溶液)。将该反应混合物加热至65℃4小时。将该溶液冷却至室温, 并在减压下除去溶剂。在加入碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之后, 用乙腈冲洗该混合物。分离各相, 并用乙酸乙酯洗涤水层。用Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(EtOAc/己烷)纯化得到的残余物, 得到期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.34分钟 (M+H) 403.11。

[0695] 3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸(87和88)的形成

[0696] 向3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯(11) (1.75g, 4.36mmol) 在THF (25mL) 中的溶液中加入1N LiOH水溶液 (13.1mL)。将该混合物加热至50℃3.5小时。使反应混合物冷却至室温, 并用水稀释。在减压下除去THF, 然后用己烷冲洗残余物两次。加入乙醚, 并分离各层(弃去乙醚层)。用1N HCl调节pH至5.5, 过滤得到的固体, 并用水洗涤。用庚烷冲洗固体, 并经P₂O₅干燥, 得到期望的产物: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.17 (d, J=60.2Hz, 2H), 8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.39-8.05 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.81 (d, J=48.3Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.21 (s, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.08分钟 (M+H) 388.46。使外消旋的混合物进行SFC手性分离, 得到单独的对映异构体87和88。

[0697] 化合物65的制备

[0698] 合成方案18



[0700] (a) AlMe_3 , NH_4Cl , 甲苯; (b) 羟胺, DMSO, 140°C ; (c) CDI, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, THF。

[0701] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊烷腈(124a)的形成

[0702] 将氯化铵 (0.12g, 2.30mmol) 悬浮在甲苯 (4.5mL) 中。在冰浴中冷却该混合物, 并滴加 AlMe_3 (1.15mL, 在甲苯中的 2M 溶液, 2.30mmol)。搅拌该混合物 30 分钟, 并在室温下再搅拌 30 分钟。加入外消旋的 3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]-4,4-二甲基-戊酸甲酯 (0.25g, 0.46mmol) 在 4.5mL 甲苯中的溶液, 并在 60℃ 下搅拌得到的混合物过夜。将反应混合物在冰浴中冷却, 并用 1N HCl 淬灭。用二氯甲烷萃取该混合物, 并通过相分离器过滤。在硅胶 (EA/Hex) 上纯化残余物: LCMS 梯度 10-90%, 0.1% 甲酸, 5 分钟, C18/ACN, RT=2.04 分钟 (M+H) 511.42。

[0703] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-N'-羟基-4,4-二甲基戊亚胺(pentanimidamide) (125a) 的形成

[0704] 向外消旋的3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]-4,4-二甲基-戊烷腈124a (0.059g, 0.116mmol) 在DMSO (0.500mL) 中的溶液中加入羟胺 (0.031g, 0.470mmol)。在微波中于140℃下加热该混合物30分钟。在C18柱 (乙腈/0.1%甲酸) 上纯化残余物, 得到期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=1.58分钟 (M+H) 390.06。

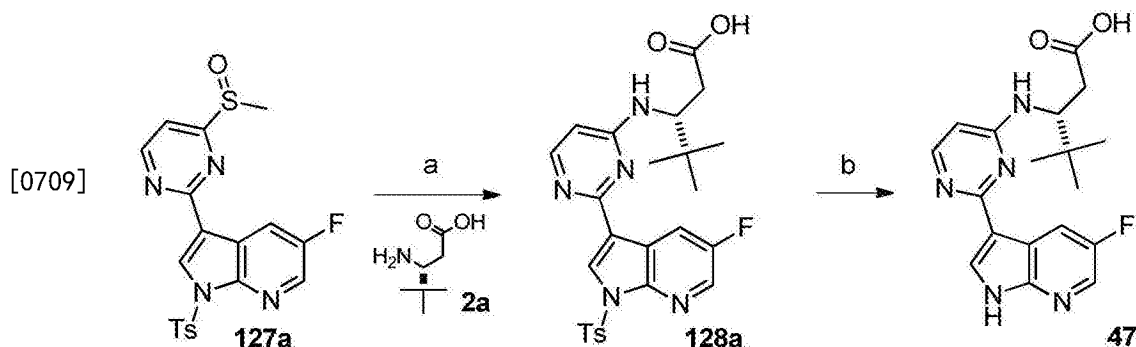
[0705] (+/-)-3-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮(65)的形成

[0706] 向外消旋的3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-N'-羟基-4,4-二甲基-戊烷脒125a (0.034g, 0.087mmol) 和羰基二咪唑 (0.014g, 0.087mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.045mL, 0.260mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物48小时。加入氯化铵水溶液和二氯甲烷, 用相分离器分离各层。在C18柱(乙腈/0.1% 甲酸)上纯化残余物, 得到最终产物: ^1H NMR (400MHz, Acetone) δ 11.23 (s, 1H), 8.54 (dd, J=9.8, 2.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.00 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.15 (d, J=14.8Hz, 3H), 2.94 (dd, J=14.4, 11.9Hz, 2H), 1.16 (s, 8H); LCMS梯

度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, RT=1.58分钟 (M+H) 390.06。

[0707] 化合物47的制备

[0708] 合成方案19



[0710] (a) Na_2CO_3 , CH_3CN -THF, 125-150°C; (b) 4M HCl, 1,4-二噁烷- CH_3CN , 60°C

[0711] (R)-3-((2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(128a)。

[0712] 以与亚砷25a(参见合成方案4)类似的方式,使用2,4-二氯嘧啶代替2-氯-5-氟-4-甲基硫烷基-嘧啶制备亚砷127a。

[0713] 在微波照射下,将5-氟-3-(4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶127a(0.052g, 0.121mmol)和(3R)-3-氨基-4,4-二甲基-戊酸2a, (0.035g, 0.242mmol)与 Na_2CO_3 (0.051g, 0.483mmol)在THF(0.780mL)和乙腈(0.260mL)中的混合物加热至125°C 30分钟。然后,使温度升高至150°C,再保持2.5小时。用2N HCl水溶液中和该混合物,并用几份EtOAc萃取。在真空中蒸发有机溶剂。通过快速色谱(SiO_2 , 0-100%己烷-EtOAc(含10%MeOH))纯化,得到19mg期望的物质(产率31%),其用于下一步而无需进一步纯化: LCMS梯度10-90%, 0.1%三氟乙酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.70分钟 (M+H) 512.00。

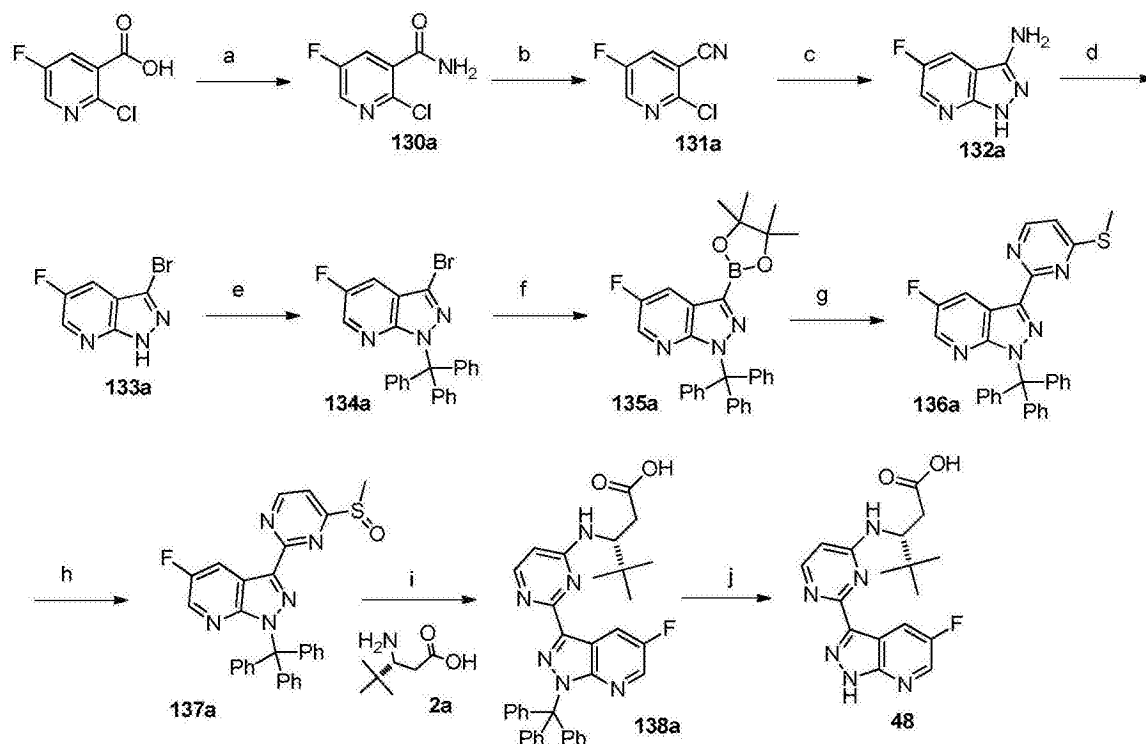
[0714] (R)-3-((2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(47)。

[0715] 向(R)-3-((2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸128a(0.019g, 0.037mmol)在乙腈(0.6mL)中的溶液中加入HCl(0.15mL, 在二噁烷中4M, 0.60mmol)。将该溶液加热至60°C 18小时。然后,加入另外的HCl(0.36mL, 在二噁烷中4M),并继续加热4小时。将该混合物冷却,并在真空中浓缩。用 Et_2O 研磨,接着通过制备型HPLC纯化,得到17.5mg呈TFA盐的期望的产物: NMR显示4:1比例的阻转异构体: ^1H NMR(400MHz, MeOD, 主要的阻转异构体) δ 8.70(dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.50(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.99(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 2.93(dd, $J=15.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.53(dd, $J=15.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 1.08(d, $J=0.8\text{Hz}$, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%三氟乙酸, 5分钟, C18/ACN, RT=2.17分钟 (M+H) 358.02。

[0716] 化合物48的制备

[0717] 合成方案20

[0718]



[0719] (a) $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, DMF/ CH_2Cl_2 , NH_4OH ; (b) Et_3N , TFAA, CH_2Cl_2 (c) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $n\text{BuOH}$, 回流; (d) $t\text{BuNO}_2$, Br_3CH , $60-90^\circ\text{C}$; (e) Ph_3CCl , K_2CO_3 , DMF; (f) KOAc , 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, DMF, 100°C ; (g) 2-氯-4-甲基硫烷基-嘧啶, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos , K_3PO_4 , 2-MeTHF, H_2O , 115°C ; (h) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; (i) Na_2CO_3 , $\text{CH}_3\text{CN}-\text{THF}$, $125-150^\circ\text{C}$; (c) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 。

[0720] 2-氯-5-氟吡啶-3-甲酰胺 (130a) 的形成

[0721] 在氮气下,向2-氯-5-氟吡啶-3-羧酸 (37.0g, 210.8mmol) 在二氯甲烷 (555mL) 中的悬浮液中加入草酰氯 (56.2g, 442.7mmol)。将DMF (1.54g, 21.08mmol) 慢慢地加入到反应混合物中。在室温下,搅拌该混合物2小时,并在减压下除去二氯甲烷。将残余物溶于THF (300mL) 中,并通过冰浴冷却至 0°C 。一次性加入氢氧化铵 (28-30%, 113.0mL, 1.8mmol)。再搅拌该混合物15分钟。将混合物稀释到乙酸乙酯 (300mL) 和水 (300mL) 中,并分离各相。用盐水洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到29.8g呈白色固体的期望的产物: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=8.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, $\text{RT}=1.11$ 分钟, (M+H) 175.02。

[0722] 2-氯-5-氟吡啶-3-甲腈 (131a) 的形成

[0723] 向2-氯-5-氟吡啶-3-甲酰胺130a (29.8g, 170.4mmol) 在二氯甲烷 (327mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (52.3mL, 374.9mmol)。将该混合物冷却至 0°C 。经15分钟的时期慢慢地加入三氟醋酐 (26.1mL, 187.4mmol)。在 0°C 下搅拌该混合物90分钟。将该混合物稀释到二氯甲烷 (300mL) 中,并用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤得到的有机相。经 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤,在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (40%至60%乙酸乙酯/己烷梯度) 纯化该产物,得到24.7g呈白色固体的产物: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H),

7.77 (dd, $J=6.8, 3.0\text{Hz}$, 1H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.50分钟, (M+H) 157.06。

[0724] 5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(132a)的形成

[0725] 向2-氯-5-氟吡啶-3-甲腈131a (29.6g, 157.1mmol) 在正丁醇(492mL) 中的混合物中加入水合肼(76.4mL, 1.6mol)。将该混合物加热回流4.5h, 并冷却。在减压下除去正丁醇, 并加入水(300mL), 得到黄色沉淀。过滤悬浮液, 用水洗涤两次, 接着进行MTBE洗涤。在真空烘箱中干燥黄色固体, 得到18g期望的产物:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.38 (dd, $J=2.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.56 (s, 2H)。LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.25分钟 (M+H) 152.95。

[0726] 3-溴-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(133a)的形成

[0727] 向5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺132a (0.88g, 5.79mmol) 在三溴甲烷(8.8mL) 中的溶液中加入叔丁基亚硝酸酯(1.38mL, 11.57mmol)。将该混合物加热至61℃1小时, 然后再加热至90℃一小时。将该混合物冷却至室温, 并在减压下除去三溴甲烷。通过硅胶色谱(5–50%乙酸乙酯/己烷) 纯化得到的粗残余物, 得到970mg呈白色固体的期望的产物:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 8.67 (dd, $J=2.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=8.2, 2.7\text{Hz}$, 1H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.42分钟 (M+H) 216.11。

[0728] 3-溴-5-氟-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(134a)的形成

[0729] 将3-溴-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶133a (0.97g, 4.49mmol) 和K₂CO₃ (1.86g, 13.47mmol) 在DMF (9.7mL) 中的混合物冷却至冷却至0℃。加入氯二苯基甲基苯(1.38g, 4.94mmol)。在室温下, 搅拌该混合物过夜。将该混合物稀释到乙酸乙酯(40mL) 和水(30mL) 中, 并分离各层。用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。将产物通过硅胶色谱(40%乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到1.68g呈白色固体的期望的产物:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.45–8.38 (m, 1H), 8.04 (dd, $J=8.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.35–7.16 (m, 15H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.03分钟 (M+H) 459.46。

[0730] 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(135a)的形成

[0731] 使3-溴-5-氟-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶134a (3.43g, 7.48mmol), KOAc (2.20g, 22.45mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.85g, 11.23mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液在氮气流下脱气40分钟。向该混合物中加入Pd(dppf)₂Cl₂ (0.610g, 0.748mmol)。在100℃下, 加热反应混合物90分钟。通过硅藻土垫过滤该反应混合物。向得到的滤液中加入乙醚和盐水。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到4.0g粗产物, 其用于下一步而无需进一步纯化(注意到, 如果经由硅胶色谱进行纯化, 则产物分解)。

[0732] 5-氟-3-(4-(甲基硫代)嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(136a)的形成

[0733] 使2-氯-4-甲基硫烷基-嘧啶(0.25g, 1.56mmol)、K₃PO₄ (0.99g, 4.67mmol) 和5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶135a (0.87g, 1.71mmol) 在水(1mL) 和2-甲基四氢呋喃(9mL) 中的溶液在氮气流下脱气15分

钟。然后,加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04g, 0.05mmol), 并使该混合物再脱气2-3分钟。密封容器, 并加热至95℃过夜。在分离各层之后, 用水洗涤有机相。过滤得到的固体, 并用乙醚和MeTHF洗涤。通过含MeOH/二氯甲烷混合物的PSA柱过滤, 得到呈白色固体的期望的产物: LCMS梯度60-98%, 0.1%甲酸, 7min, C4/ACN, 保留时间=2.68min (M+Na) 526.1。

[0734] 5-氟-3-(4-(甲基亚磺酰基) 嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(137a)的形成

[0735] 向5-氟-3-(4-(甲基硫代) 嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶135a (0.70g, 1.38mmol) 在二氯甲烷 (10.4mL) 中的冷 (0℃) 混合物中加入mCPBA (0.43g, 1.93mmol)。在30分钟之后, 用二氯甲烷稀释该混合物, 并用2N NaOH和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤并用 CH_3CN 汽提 (stripped down) 两次, 得到660mg期望的产物, 使用其而无需进一步纯化: LCMS梯度60-98%, 0.1%甲酸, 7min, C4/ACN, 保留时间=2.68分钟 (M+H) 520。

[0736] (R)-3-((2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4,4-二甲基戊酸(138a)。

[0737] 将5-氟-3-(4-(甲基亚磺酰基) 嘧啶-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶137a (0.09g, 0.18mmol)、(3R)-3-氨基-4,4-二甲基-戊酸 (0.05g, 0.36mmol) 和 Na_2CO_3 (0.76g, 0.72mmol) 在乙腈 (0.62mL) 和2-MeTHF (0.31mL) 中的搅拌悬浮液在微波反应器中加热至125℃1小时。在冷却至室温之后, 用EtOAc稀释该混合物, 用HCl (0.72mL, 2M溶液, 1.42mmol) 中和, 并用几份EtOAc和 CH_2Cl_2 萃取产物。蒸发合并的有机相, 得到109mg期望的粗产物, 其用于下一步中而无需进一步纯化: LCMS梯度10-90%, 0.1%三氟乙酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.08分钟 (M+H) 601.05。

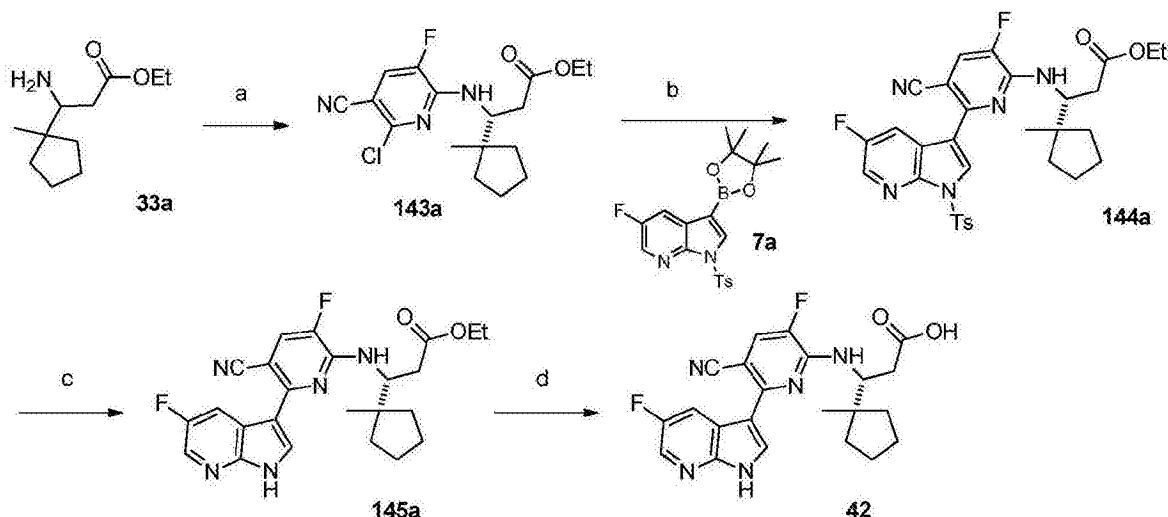
[0738] (R)-3-((2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4,4-二甲基戊酸(48)

[0739] 向粗的(R)-3-((2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4,4-二甲基戊酸138a (0.11g, 0.21mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入三乙基硅烷 (0.15mL, 0.94mmol), 接着加入三氟乙酸 (0.15mL, 1.95mmol)。在室温下搅拌得到的溶液1小时之后, 使反应混合物保持在低于5℃过夜 (冰箱)。然后, 使该混合物升温至室温, 并保持在温度另外5小时。用甲苯稀释该溶液, 并在真空中浓缩。用 Et_2O 研磨, 接着通过制备型HPLC纯化, 得到15mg呈TFA盐的期望的产物。 ^1H NMR显示3:1的阻转异构体混合物: ^1H NMR (400MHz, MeOD, 主要异构体) δ 8.63-8.45 (m, 2H), 7.96 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.95 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 2.84 (dd, $J=15.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.44 (dd, $J=15.9, 10.7\text{Hz}$, 2H), 0.98 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%三氟乙酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.12分钟 (M+H) 359.02。

[0740] 化合物42的制备

[0741] 合成方案21

[0742]



[0743] (a) 2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈, Et_3N , THF, EtOH; (b) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O , 130°C ; (c) NaOMe , THF; (d) LiOH , THF, H_2O .

[0744] (R)-乙基3-(6-氯-5-氰基-3-氟吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸酯(143a)的形成

[0745] 向外消旋的3-氨基-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯33a (0.40g, 2.01mmol) 和2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈 (0.46g, 2.41mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.67mL, 4.82mmol)。在压力管中, 于 90°C 下搅拌反应混合物18小时。过滤反应混合物, 并在真空中浓缩得到的滤液。通过硅胶色谱 (25% EtOAc/己烷) 纯化产物, 得到380mg呈外消旋混合物的期望的产物: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.68 (td, $J=9.6, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.07 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.68 (dd, $J=14.8, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.46 (dd, $J=14.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.01 (s, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.81分钟 (M+H) 354.98。使外消旋混合物进行SFC手性分离, 得到单独的对映异构体143a和143b。(R)-对映异构体143a进入下一合成步骤中。

[0746] (R)-乙基3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸酯(144a)的形成

[0747] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.155g, 0.373mmol)、外消旋的3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)氨基]-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯143a (0.120g, 0.339mmol) 和 K_3PO_4 (0.288g, 1.357mmol) 在2-甲基THF (10.0mL) 和 H_2O (0.24mL) 中的溶液在氮气流下脱气30分钟。向该混合物中加入X-phos (0.020g, 0.041mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.008g, 0.008mmol)。在压力管中, 于 130°C 下搅拌反应混合物45分钟。通过硅藻土垫料过滤有机相, 并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (30% EtOAc/己烷) 纯化得到的粗物质, 得到150mg期望的产物: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (dt, $J=15.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.38 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.89 (td, $J=10.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 2.74 (dd, $J=15.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.52 (dd, $J=15.1, 10.2\text{Hz}$, 1H), 2.40

(s, 3H), 1.61 (ddt, $J=32.0, 20.7, 7.7\text{Hz}$, 7H), 1.49–1.30 (m, 3H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.08–0.97 (m, 3H). LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=4.22min (M+H) 608.29。

[0748] 3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸(R)-甲基酯(145a)的形成

[0749] 向外消旋的3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-甲基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯144a (0.150g, 0.247mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入甲醇钠(0.053mL, 在MeOH中25%wt溶液, 0.247mmol)。在室温下搅拌该反应混合物5分钟。用饱和的NaHCO₃和EtOAc水溶液稀释该反应混合物。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(40%EtOAc/己烷)纯化产物, 得到90mg呈乙酯和甲酯的混合物的期望的产物。该混合物进入下一步, 而无需进一步纯化: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 1H), 8.65 (dd, $J=9.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (t, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.02 (td, $J=9.8, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.80 (dt, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$, 1H), 2.57 (dd, $J=14.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 1.80–1.57 (m, 7H), 1.43 (ddd, $J=24.5, 14.1, 6.0\text{Hz}$, 3H), 1.08 (s, 3H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.60分钟 (M+H) 440.26。

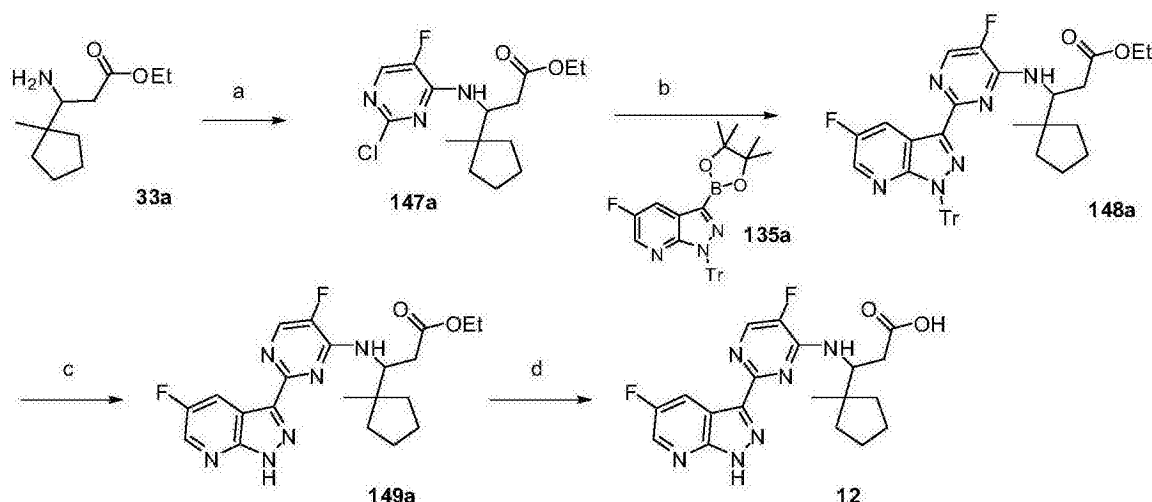
[0750] (R)-3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸(42)的形成

[0751] 向外消旋的3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸甲酯145a (0.090g, 0.204mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中加入氢氧化锂(0.035g, 0.819mmol) 在H₂O (10mL) 中的溶液。在70℃下, 搅拌反应混合物过夜。在减压下除去有机相, 并通过制备型HPLC纯化得到的残余物。用EtOAc萃取合适的HPLC级分, 并在减压下除去溶剂: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.78 (qd, $J=15.9, 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.85–1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, $J=11.8, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.36 (dt, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.11 (s, 3H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.21分钟 (M+H) 426.25。

[0752] 化合物5、6和12的制备

[0753] 合成方案22

[0754]



[0755] (a) Et₃N, THF, EtOH; (b) 5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶, 135a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-甲基THF, H₂O, 135°C; (c) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂; (d) LiOH, THF, H₂O。

[0756] (+/-)-乙基3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸酯(147a)的形成

[0757] 向2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.184g, 1.100mmol)和外消旋的3-氨基-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯33a(0.199g, 1.000mmol)在THF(10mL)和乙醇(1mL)中的溶液中加入三乙胺(0.307mL, 2.200mmol)。在70°C下, 搅拌反应混合物5小时。过滤该混合物, 并在真空中浓缩滤液。经由硅胶色谱(25%EtOAc/己烷)纯化得到的残余物, 得到180mg期望的产物:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.88(d, J=2.7Hz, 1H), 5.54(d, J=9.2Hz, 1H), 4.74-4.54(m, 1H), 4.08(q, J=7.2Hz, 2H), 2.68(dd, J=14.8, 3.7Hz, 1H), 2.46(dd, J=14.8, 9.3Hz, 1H), 1.69(dd, J=12.8, 8.8Hz, 4H), 1.63-1.50(m, 2H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.37-1.23(m, 1H), 1.23-1.14(m, 3H), 1.00(s, 3H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.54分钟(M+H) 330.17。

[0758] (+/-)-乙基3-(5-氟-2-(5-氟-1-三苯甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸酯(148a)的形成

[0759] 使K₃PO₄(0.464g, 2.183mmol)、外消旋的3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯147a(0.180g, 0.546mmol)和5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-三苯甲基-吡啶并[3,4-b]吡啶135a(303.4mg, 0.6004mmol)在2-甲基THF(3.240mL)和H₂O(0.360mL)中的溶液在氮气流下脱气30分钟。向该混合物中加入X-phos(0.031g, 0.066mmol)和Pd₂(dba)₃(0.013g, 0.014mmol)。在压力管中, 于135°C下搅拌反应混合物1小时。通过硅藻土垫过滤有机相, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(30%EtOAc/己烷)纯化得到的残余物, 得到240mg期望的产物:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.55(dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 8.15(d, J=2.4Hz, 2H), 7.27(dd, J=11.0, 5.0Hz, 1H), 5.38(d, J=9.7Hz, 1H), 4.89(dd, J=9.7, 6.0Hz, 1H), 3.99(q, J=7.1Hz, 2H), 2.73(dd, J=14.7, 3.8Hz, 1H), 2.52(dd, J=14.8, 9.4Hz, 1H), 1.68(dd, J=12.0, 6.6Hz, 2H), 1.64-1.52(m, 4H), 1.47-1.36(m, 1H), 1.30(dt, J=14.3, 7.2Hz, 2H), 1.11-0.99(m, 4H)。LCMS梯度60-98%, 甲酸, 7分钟, C18/

can, 保留时间=3.24分钟 (M+H) 672.85。

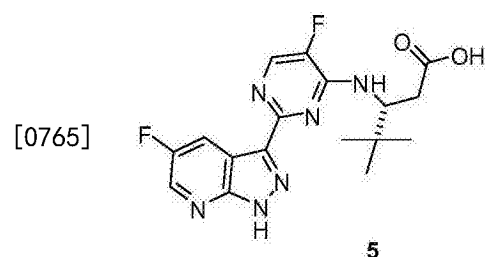
[0760] (+/-)-乙基3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸酯(149a)的形成

[0761] 向外消旋的3-[[5-氟-2-(5-氟-1-三苯甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯148a (0.240g, 0.357mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入三乙基硅烷 (0.285mL, 1.784mmol), 接着加入三氟乙酸 (0.275mL, 3.567mmol)。在室温下, 搅拌该反应混合物过夜。在真空中浓缩该反应混合物, 并通过硅胶色谱 (5%MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到的粗残余物, 得到期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.80 (s, 2H), 8.59 (d, J=12.3Hz, 2H), 8.48 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.09 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.97-2.59 (m, 2H), 1.70 (dd, J=27.7, 13.9Hz, 6H), 1.57-1.33 (m, 2H), 1.16 (dd, J=18.1, 11.1Hz, 6H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.97分钟 (M+H) 431.24。

[0762] (+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸(12)的形成

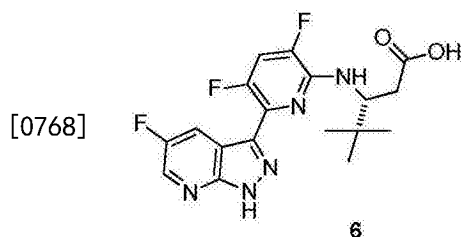
[0763] 向外消旋的3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-3-(1-甲基环戊基)丙酸乙酯149a (0.110g, 0.256mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中加入氢氧化锂水合物 (0.043g, 1.022mmol) 在H₂O (20mL) 中溶液。在70℃下, 搅拌该反应混合物过夜。在减压下除去有机溶剂, 并将其余水相直接用于经由制备型HPLC纯化。用EtOAc萃取得到的HPLC级分。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在减压下除去溶剂, 得到期望的产物: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.78 (qd, J=15.9, 6.6Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J=11.8, 6.0Hz, 1H), 1.36 (dt, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 1.11 (s, 3H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.37min, (M+H) 403.22。

[0764] 可以以与上述对于化合物12的过程类似的方式制备下述化合物:



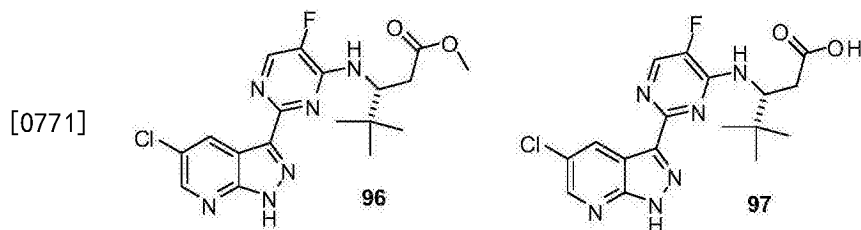
[0766] (R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(5)

[0767] 以与化合物12类似的方式, 从化合物6a开始, 合成化合物5: ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.19 (d, J=20.0Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.70min, (M+H) 393.32。



[0769] (R)-3-((3,5-二氟-6-((5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(6)

[0770] 以与化合物12类似的方式,使用3-((6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(R)-乙基酯作为Suzuki偶联的中间体,合成化合物6。以与中间体143a相同的方式,使用2-溴-3,5,6-三氟吡啶作为起始原料代替2-氯-5,6-二氟吡啶-3-甲腈,制备3-((6-溴-3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-4,4-二甲基-戊酸(R)-乙基酯。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.31(d,J=6.4Hz,1H),8.06(s,1H),7.06(t,J=9.7Hz,1H),4.58(s,2H),2.80(d,J=13.2Hz,1H),2.29(dd,J=13.3,8.7Hz,1H),0.98(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=2.92min,(M+H) 394.19。



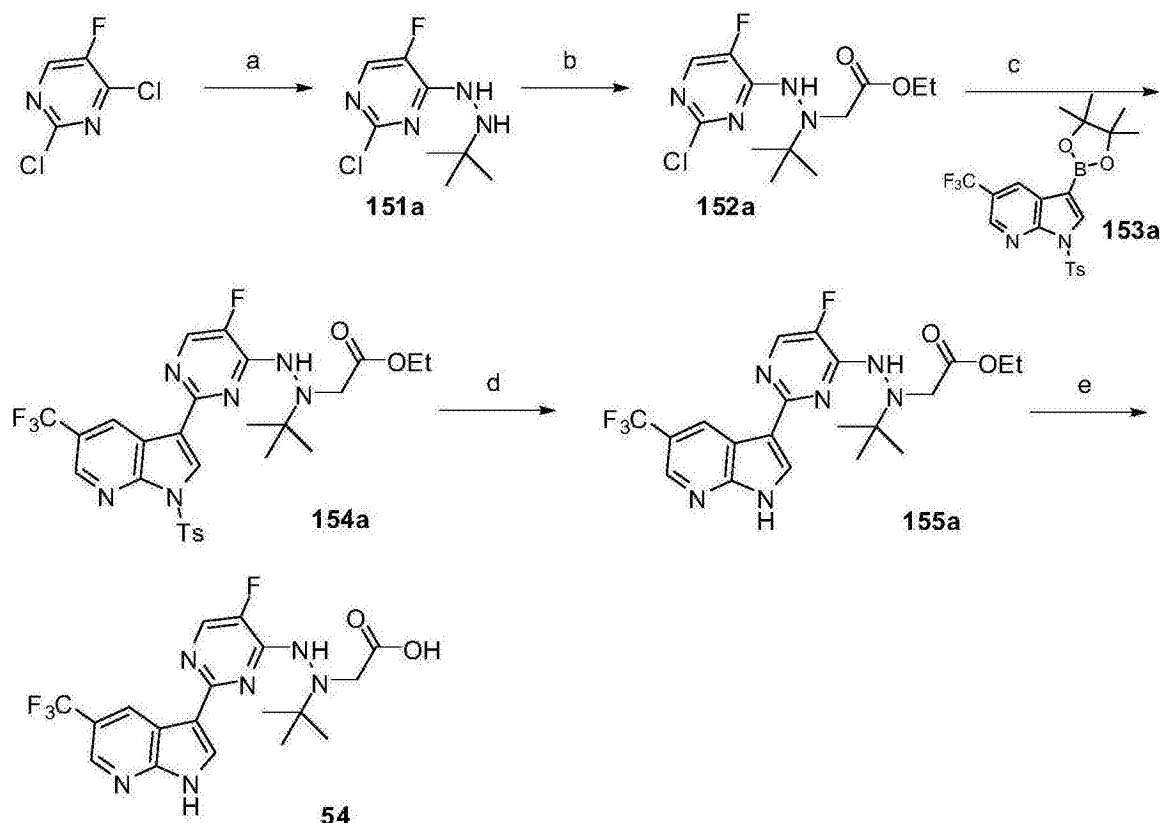
[0772] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(97)及甲酯(96)

[0773] 以与化合物12类似的方式,从化合物6a开始,合成化合物96和97:化合物97的¹H NMR(300MHz,MeOD): δ8.95(d,J=2.3Hz,1H),8.66(d,J=2.3Hz,1H),8.35(d,J=5.2Hz,1H),5.12(dd,J=10.7,2.9Hz,1H),2.93(dd,J=16.5,2.9Hz,1H),2.73(dd,J=16.4,10.7Hz,1H),1.10(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=2.79min,(M+H) 407.37。

[0774] 化合物54、56和53的制备

[0775] 合成方案23

[0776]



[0777] (a) 叔-丁基胍-HCl, Et₃N, THF, EtOH; (b) 2-溴乙基乙酸酯 K₂CO₃, CH₃CN; (c) 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 153a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, THF, H₂O; (d) TBAF/THF; (e) LiOH, H₂O, THF.

[0778] 4-(2-叔-丁基胍基)-2-氯-5-氟嘧啶 (151a) 的形成

[0779] 向2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (1.84g, 11.00mmol) 和丁基胍盐酸盐 (1.25g, 10.00mmol) 在THF (50mL) 和EtOH (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (4.18mL, 30.00mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物过夜。过滤该反应混合物以除去三乙胺HCl盐, 并在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱 (EtOAc/己烷) 纯化得到的残余物, 得到1.7g期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.60 (d, J=5.8Hz, 1H), 1.09 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.19分钟 (M+H) 218.81。

[0780] 2-(1-叔-丁基-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)胍基)乙醇酸乙酯 (152a) 的形成

[0781] 向4-(2-叔-丁基胍基)-2-氯-5-氟嘧啶 151a (1.50g, 6.86mmol) 在乙腈 (68mL) 中的悬浮液中加入2-溴甲基乙酸酯 (0.84mL, 7.55mmol) 和K₂CO₃ (2.28g, 16.46mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物过夜。将该混合物稀释到EtOAc和盐水中。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (30% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到1g期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.16 (dt, J=7.1, 5.9Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.69分钟 (M+H) 305.09。

[0782] 2-(1-叔-丁基-2-(5-氟-2-(1-甲苯磺酰基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胍基)乙醇酸乙酯 (154a)

[0783] 以与硼酸酯7a (参见合成方案4) 类似的方式, 使用3-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶代替3-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶制备硼酸酯153a。

[0784] 使1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶153a (0.551g, 1.181mmol)、2-(1-叔-丁基-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)肼基)乙醇酸乙酯152a (0.300g, 0.984mmol) 和K₃PO₄ (0.627g, 2.953mmol) 在2-甲基THF (26mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液在氮气流下脱气45分钟。向该反应混合物中加入X-phos (0.056g, 0.118mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.022g, 0.025mmol)。在120℃下加热反应混合物75分钟。除去水相, 通过硅藻土垫过滤有机相, 在真空中浓缩, 并通过硅胶色谱 (30% EtOAc/己烷) 纯化, 得到540mg期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.71 (t, J=7.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=11.1Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.11 (d, J=21.4Hz, 1H), 4.10 (dd, J=13.4, 6.3Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=4.18分钟 (M+H) 609.37。

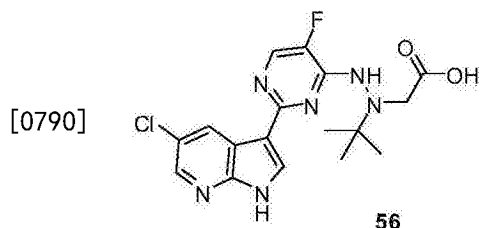
[0785] 2-(1-(叔-丁基)-2-(5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙酸乙酯 (155a) 的形成

[0786] 向2-(1-叔-丁基-2-(5-氟-2-(1-甲苯磺酰基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙醇酸酯154a (0.54g, 0.89mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入氟化四丁铵 (1.78mL, 1M, 1.78mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物30分钟。将该反应混合物稀释到EtOAc和盐水中。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (70% EtOAc/己烷) 纯化得到的残余物, 得到300mg期望的产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.13 (dd, J=3.8, 1.5Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.28 (d, J=9.1Hz, 9H), 1.19 (dt, J=7.1, 3.6Hz, 3H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.93min, (M+H) 455.43。

[0787] 2-(1-(叔-丁基)-2-(5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)肼基)乙酸 (54) 的形成

[0788] 向2-[叔-丁基-[[5-氟-2-[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]]氨基]氨基]乙酸乙酯155a (0.200g, 0.440mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中加入氢氧化锂水合物 (0.074g, 1.760mmol) 在H₂O (4mL) 中的溶液。在室温下, 搅拌反应混合物过夜。在真空中浓缩该反应混合物以除去THF。将剩余水相稀释至8mL, 并在制备型HPLC中直接使用溶液。当在旋转蒸发器上浓缩时, 产物沉淀。过滤固体, 并在干燥器中用P₂O₅干燥, 得到120mg期望的产物:¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=3.5Hz, 2H), 3.97-3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.18 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.92min, (M+H) 427.40。

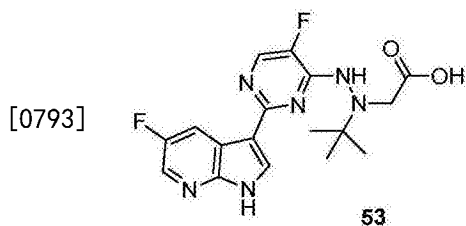
[0789] 可以与上述对于化合物54的过程类似的方式制备下述化合物:



[0791] 2-(1-(叔-丁基)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)肼

基)乙酸-TFA(三氟乙酸)盐(56)的形成

[0792] ^1H NMR(400MHz, d6-DMSO) δ 12.65(s, 1H), 9.43(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.44(d, J=4.7Hz, 1H), 8.41-8.29(m, 2H), 3.93(s, 1H), 3.54(s, 1H), 1.19(d, J=20.0Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.70min, (M+H) 393.32。

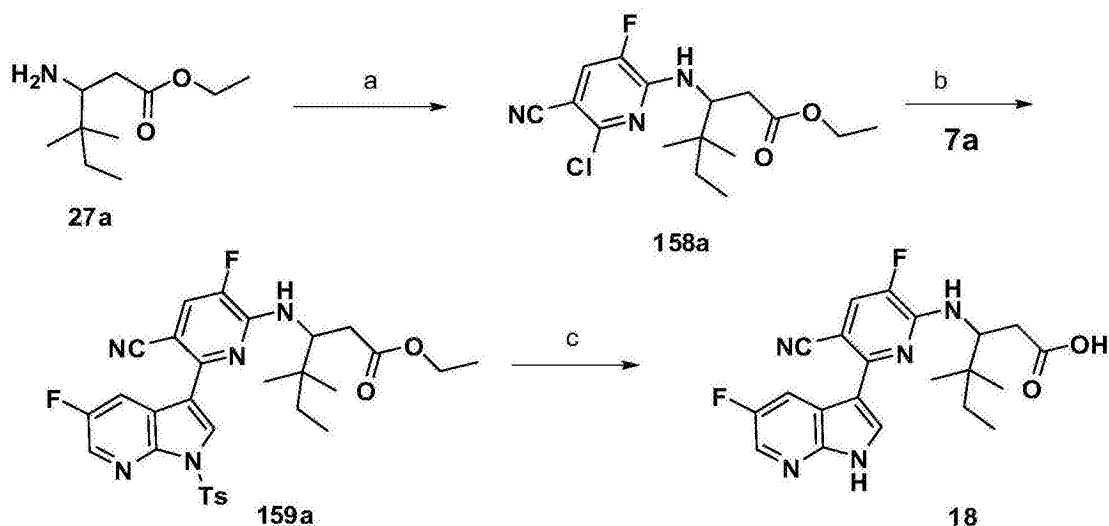


[0794] 2-(1-(叔-丁基)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胍基)乙酸-TFA盐(53)的形成

[0795] ^1H NMR(400MHz, d6-DMSO) δ 12.57(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.40(d, J=18.7Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 3.93(s, 1H), 3.52(s, 1H), 1.20(s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.50min, (M+H) 377.42。

[0796] 化合物7、8和18的制备

[0797] 合成方案24



[0799] (a) 2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈, Et_3N , 乙腈; (b) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos, K_3PO_4 , 2-MeTHF, H_2O , 125°C; (c) LiOH , THF, H_2O

[0800] 3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)氨基]-4,4-二甲基-己酸乙酯(158a)的形成

[0801] 在70°C下, 搅拌3-氨基-4,4-二甲基-己酸乙酯, 27a, (0.24g, 1.28mmol), 2,6-二氯-5-氟-吡啶-3-甲腈(0.29g, 1.53mmol)和 Et_3N (0.43mL, 3.07mmol)在乙腈(4.8mL)中的溶液过夜。在真空中浓缩反应混合物, 并通过硅胶色谱(10-40%EtOAc/己烷梯度)纯化, 得到205mg的3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)氨基]-4,4-二甲基-己酸乙酯; LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.75分钟(M+H) 342.04。

[0802] 3-[[5-氰基-3-氟-6-[5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2-吡啶基]氨基]-4,4-二甲基-己酸乙酯(159a)的形成

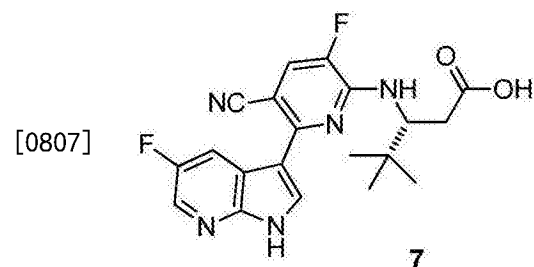
[0803] 使3-[(6-氯-5-氰基-3-氟-2-吡啶基)氨基]-4,4-二甲基-己酸乙酯158a(0.21g,

0.600mmol)、5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.30g, 0.72mmol) 和K₃PO₄ (0.51g, 2.40mmol) 在2-甲基THF (20.5mL) 和H₂O (2.7mL) 中的溶液脱气45分钟,并用X-phos (0.03g, 0.07mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.01g, 0.02mmol) 处理。密封反应容器,并加热至125℃90分钟。在冷却至室温之后,除去水相,过滤有机相并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-40%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物,得到270mg期望的产物:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.69 (s, 1H), 8.51 (dd, J=9.1, 2.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J=10.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.92 (td, J=10.4, 3.2Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 2.75 (dd, J=14.9, 3.5Hz, 1H), 2.45 (dd, J=12.6, 8.2Hz, 1H), 2.40 (s, J=4.7Hz, 3H), 1.36 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.01 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.92 (d, J=8.8Hz, 6H), 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H). LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.86分钟 (M+H) 596.02。

[0804] 3-[[5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4,4-二甲基-己酸(18)的形成

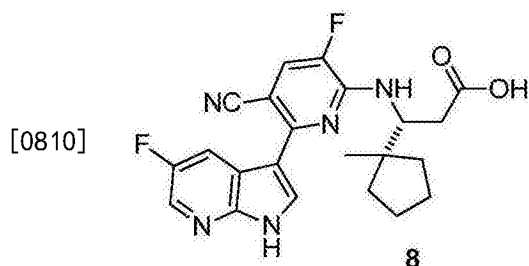
[0805] 将3-[[5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4,4-二甲基-己酸乙酯159a (0.27g, 0.45mmol) 溶于THF (7mL) 中,并用LiOH (4.50mL, 1M, 4.50mmol) 处理。将反应混合物加热至70℃10小时。在冷却至室温之后,加入水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL), 并分离各层。通过加入1N HCl使水层达到中性pH,并通过过滤收集得到的沉淀物,用水洗涤,并在真空中浓缩,得到77mg期望的产物:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.37 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.83 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.00 (t, J=9.1Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.30 (d, J=7.4Hz, 2H), 0.80 (t, J=18.7Hz, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.14分钟 (M+H) 414.31。

[0806] 可以以与上述对于化合物18的过程类似的方式制备下述化合物:



[0808] (R)-3-(5-氰基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-4,4-二甲基戊酸(7)的形成

[0809] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.81 (dd, J=9.8, 2.7Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.80 (dd, J=15.2, 2.5Hz, 1H), 2.59 (dd, J=15.0, 11.0Hz, 1H), 0.99 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.0分钟 (M+H) 400.39。



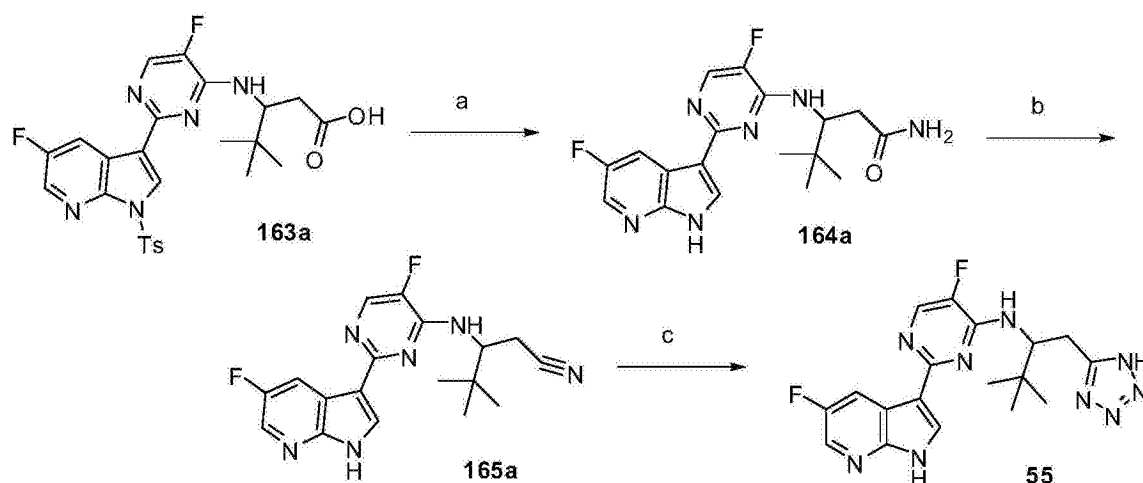
[0811] (R)-3-(5-氟基-3-氟-6-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基氨基)-3-(1-甲基环戊基)丙酸(8)的形成

[0812] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.70 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.83 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=12.8, 9.6\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.37 (m, 8H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.27分钟 ($\text{M}+\text{H}$) 426.31。

[0813] 化合物55的制备

[0814] 合成方案25

[0815]



[0816] (a) (i) NH_3 , HBTU, THF, (ii) 2N LiOH , MeOH; (b) TFAA, 吡啶; (c) Bu_3SnN_3 , 二噁烷, 130 $^\circ\text{C}$;

[0817] (+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酰胺(164a)的形成

[0818] 向外消旋的3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸163a (0.50g, 0.94mmol) 在15mL的THF中溶液中加入HBTU (0.36g, 0.95mmol)。搅拌反应物15分钟, 然后鼓入氨气5分钟。使反应物搅拌12小时, 然后浓缩至干。将残余物再溶于20mL的MeOH中, 并用3mL的2N LiOH 处理。将反应物温热至60 $^\circ\text{C}$ 3小时, 然后浓缩至干。通过硅胶色谱(EtOAc)纯化残余物, 得到250mg期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.78分钟 ($\text{M}+\text{H}$) 375.45。

[0819] (+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊烷腈(165a)的形成

[0820] 将外消旋的3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-

4,4-二甲基戊酰胺164a (0.250g, 0.668mmol) 在吡啶中的溶液冷却至0℃, 并用三氟乙酸酐 (0.278mL, 2.003mmol) 处理。在0℃下2小时之后, 将反应物浓缩至干, 并通过硅胶色谱 (EtOAc) 纯化残余物, 得到150mg期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.41分钟 (M+H) 357.47。

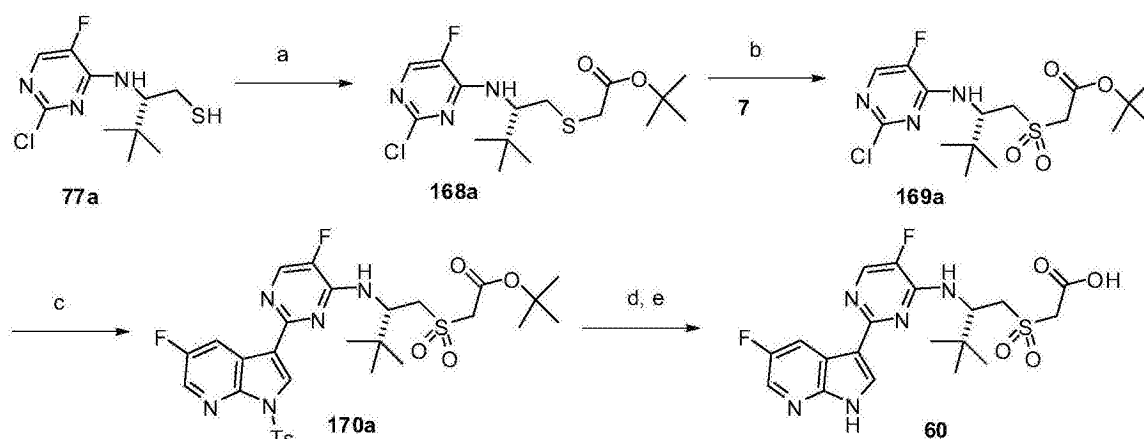
[0821] (+/-)-N-(3,3-二甲基-1-(2H-四唑-5-基)丁烷-2-基)-5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(55)的形成

[0822] 向外消旋的3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊烷腈165a (0.150g, 0.420mmol) 在10mL的二噁烷中溶液中加入叠氮基-叔丁基锡烷 (0.221g, 0.668mmol)。密封反应容器, 并加热至130℃12小时。在冷却时, 将反应物浓缩至干, 并通过硅胶色谱纯化得到的残余物, 得到48mg期望的产物: ¹H NMR (300.0MHz, d₆-DMSO) δ12.23 (s, H), 8.49 (d, J=9.6Hz, H), 8.26-8.05 (m, H), 4.03 (d, J=7.1Hz, H), 3.48-3.35 (m, H), 3.17 (s, H), 2.50 (s, H), 1.99 (s, H), 1.13 (dt, J=25.1, 8.0Hz, H), 1.01 (s, H), 0.96 (s, H) and 0.87 (d, J=6.6Hz, H) ppm; LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.94分钟 (M+H) 400.46。

[0823] 化合物60和61的制备

[0824] 合成方案26

[0825]



[0826] (a) 叔-丁基溴乙酸酯, K₂CO₃, 丙酮; (b) Oxone, 水, MeOH; (c) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7, K₃PO₄X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-Me THF, 水, 120℃; (d) 25%NaOMe, MeOH; (e) TFA, CH₂Cl₂, 50℃。

[0827] 2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基-磺酰基)乙醇酸(S)-叔-丁基酯(168a)的形成

[0828] 向(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁烷-1-硫醇, 77a, (1.50g, 5.69mmol) 和K₂CO₃ (2.36g, 17.06mmol) 在丙酮(15mL)中的搅拌悬浮液中加入叔-丁基溴乙酸酯 (1.26mL, 8.53mmol)。在室温下, 搅拌该悬浮液18小时。过滤得到的固体, 用丙酮洗涤, 并在减压下浓缩滤液。通过硅胶色谱 (0-30%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余物, 得到1.6g呈黄白色固体的期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.81分钟 (M+H) 378.06。

[0829] 2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基-磺酰基)乙醇酸(S)-叔-丁

基酯(169a)的形成

[0830] 将Oxone (5.37g, 8.73mmol) 加入到2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-丁基硫代)乙醇酸(S)-叔-丁基酯168a (1.10g, 2.91mmol) 在甲醇(50mL) 和水(20mL) 中的溶液中,并在室温下搅拌该溶液3小时。在真空中浓缩该溶液,得到白色残余物,其溶于水(100mL) 中。用EtOAc (3×50mL) 萃取水层,并干燥(MgSO₄) 合并的有机相,过滤并在真空中浓缩,得到750mg呈白色固体的期望的产物:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸,5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.29分钟(M+H) 410.19。

[0831] 2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基磺酰基)乙醇酸(S)-叔-丁基酯(170a)的形成

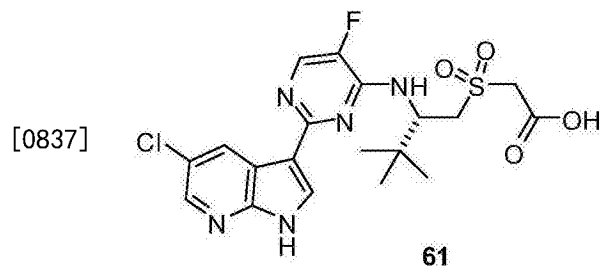
[0832] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.76g, 1.83mmol)、2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基-磺酰基)乙醇酸(S)-叔-丁酯169a (0.75g, 1.83mmol) 和K₃PO₄ (0.93g, 4.39mmol) 在2-甲基THF (10mL) 和水(2mL) 中溶液在氮气流下脱气30分钟。加入X-Phos (0.06g, 0.12mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.03g, 0.03mmol), 并在压力瓶中,于115℃下加热该反应混合物2.5小时。将反应混合物冷却至室温,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc (50mL) 中,并用水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-60%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到1.0g呈泡沫状固体的期望的产物:LCMS梯度60-98%ACN/水, 0.9%甲酸,7分钟, C4, 保留时间=2.39分钟(M+H) 564.34。

[0833] (S)-2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基磺酰基)乙酸(60)的形成

[0834] 向(2-(2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基磺酰基)乙醇酸(S)-叔-丁基酯170a, (1.00g, 1.50mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中加入NaOMe (1.30mL在MeOH中25%溶液, 1.45mmol)。在室温下,搅拌黄色溶液30分钟,然后用饱和的NH₄Cl水溶液稀释该混合物。在减压下除去溶剂,并将残余物溶于水(50mL) 中。用EtOAc (3×50mL) 萃取水层并干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0-10%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化产物,得到0.50g呈白色固体的去甲苯磺酰化酯中间体。

[0835] 将该酯(0.50g) 溶于CH₂Cl₂ (4mL) 中,并加入三氟乙酸(2mL)。在50℃下,加热该溶液2小时。在减压下蒸发溶剂。用水(10mL) 稀释残余物,并用饱和的NaHCO₃水溶液中和该溶液。用EtOAc (3×10mL) 萃取水相,干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0-15% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化粗产物,得到204mg呈白色固体的期望的产物60:LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸,5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.01分钟(M+H) 454.21。

[0836] 可以以相同的方式,使用上述过程制备下述化合物:



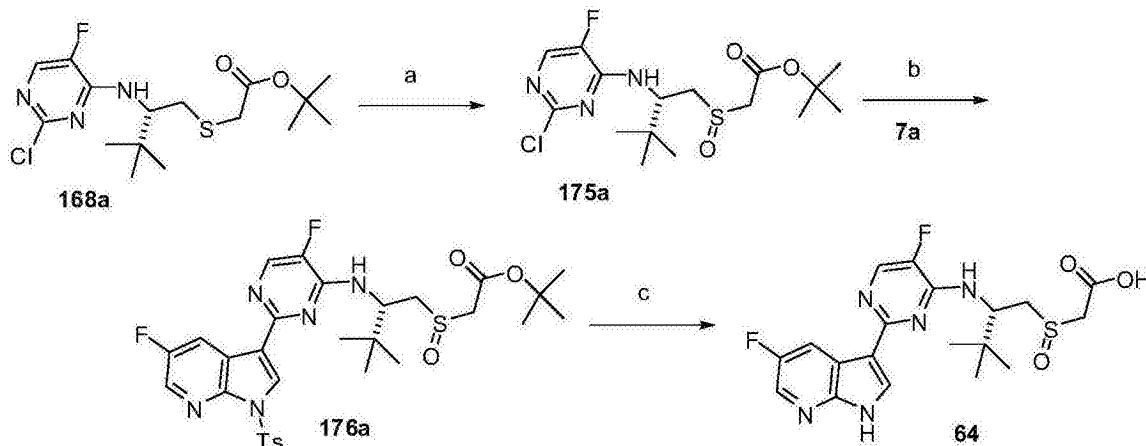
[0838] (S)-2-(2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基磺酰基)乙酸(61)

[0839] ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 2H), 8.08 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 3.92 (dd, $J=30.0, 14.5\text{Hz}$, 2H), 3.77-3.57 (m, 1H), 1.10 (s, 9H); LCMS梯度60-98%ACN/water, 0.9%甲酸, 7分钟, C4, 保留时间=2.23分钟 (M+H) 470.14。

[0840] 化合物64的制备

[0841] 合成方案28

[0842]



[0843] (a) Oxone, MeOH; (b) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, K_3PO_4 -X-Phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-Me THF, 水, 120°C ; (c) NaOMe, MeOH, THF。

[0844] 叔-丁基-((S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基亚磺酰基)乙醇酸酯(175a)的形成

[0845] 将Oxone (1.04g, 1.69mmol) 加入到(S)-叔-丁基2-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-丁基硫代)乙醇酸酯168a (0.53g, 1.41mmol) 在甲醇(20mL)中的搅拌溶液中。在室温下, 搅拌该溶液15分钟。浓缩该溶液, 得到白色残余物, 其溶于水(50mL)中。用EtOAc (3×25mL) 萃取水层, 干燥(MgSO_4) 有机层, 过滤并在真空中浓缩, 得到540mg呈白色固体的期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.05分钟 (M+H) 394.28。

[0846] 2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基亚磺酰基)乙醇酸叔-丁酯(176a)

[0847] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.66g, 1.58mmol)、((S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基亚磺酰基)乙醇酸叔-丁酯175a, (0.50g, 1.27mmol) 和 K_3PO_4 (0.65g, 3.05mmol) 在2-甲基THF (10mL) 和水 (2mL) 中的溶液在氮气流下脱气30分钟。加入X-Phos (0.04g, 0.08mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02g, 0.02mmol), 并在压力瓶中, 于 115°C 下加热该反应混合物4小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc (50mL) 中, 并用水洗涤。将有机层干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-60%EtOAc/己烷梯度) 纯化粗残余

物,得到450mg呈白色泡沫状固体的期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=3.91分钟(M+H) 648.40。

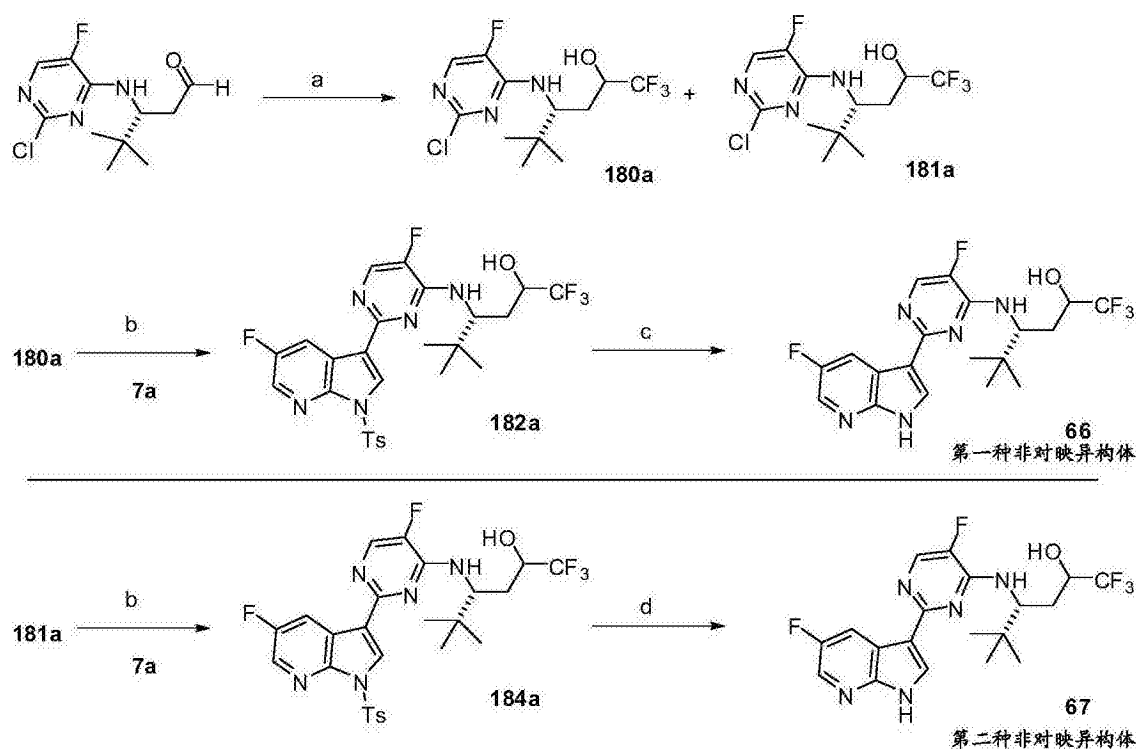
[0848] 2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基亚磺酰基) 乙酸 (64)

[0849] 向2-((S)-2-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基丁基亚磺酰基) 乙醇酸叔-丁酯176a (0.42g, 0.64mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中加入NaOMe (0.21mL, 在MeOH中25%溶液, 0.96mmol)。在室温下,搅拌该溶液30分钟。加入饱和的NH₄Cl水溶液,并在减压下除去溶剂。将残余物溶于水 (20mL) 中,并用EtOAc (3×20mL) 萃取水层。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (0-15% MeOH/CH₂Cl₂ 梯度) 纯化残余物,得到36mg呈白色固体的期望的产物:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.60-8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.3Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.00 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.80 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.59 (d, J=13.9, 1H), 1.12 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.93分钟 (M+H) 438.25。

[0850] 化合物66、67、72和73的制备

[0851] 合成方案29

[0852]



[0853] (a) i. TMS-CF₃, CsF, THF, ii. TFA, CH₂Cl₂; (b) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 120°C; (c) NaOMe, THF; (d) TBAF, THF。

[0854] (4R)-4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基) 氨基)-1,1,1-三氟-5,5-二甲基己-2-醇 (180a) 和 (181a) 的形成

[0855] 向 (3R)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基) 氨基]-4,4-二甲基-戊醛 (0.212g, 0.817mmol) 和 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (1.96mL, 0.980mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入氟

化铯 (0.001g, 0.008mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物1小时。将该反应混合物稀释到盐水和EtOAc中。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (EtOAc/己烷) 纯化粗残余物, 得到190mg硅烷基化的醇。用二氯甲烷 (10mL) 稀释该中间体, 并向该混合物中加入三氟乙酸 (1mL)。在室温下, 搅拌反应混合物30分钟。在真空中浓缩该反应混合物, 并经由硅胶色谱 (60%EtOAc/己烷) 纯化得到的残余物, 得到60mg的非对映异构体180a和100mg的非对映异构体181a。通过其余合成顺序分别收集每种非对映异构体。

[0856] 非对映异构体180a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.93 (dd, J=43.4, 2.6Hz, 1H), 5.10 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.13 (dd, J=15.8, 5.8Hz, 1H), 3.94-3.71 (m, 1H), 2.05 (ddd, J=13.7, 9.2, 2.1Hz, 1H), 1.64 (t, J=12.9Hz, 1H), 1.05 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.18分钟 (M+H) 330.42。

[0857] 非对映异构体181a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.30 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 2.19 (ddd, J=28.7, 15.3, 13.4Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.26分钟 (M+H) 330.42。

[0858] (4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-醇 (182a) 的形成

[0859] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.091g, 0.218mmol)、7a (4R)-4-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1,1,1-三氟-5,5-二甲基己-2-醇180a (0.060g, 0.182mmol) 和K₃PO₄ (0.116g, 0.546mmol) 在2-甲基THF (5mL) 和H₂O (1.5mL) 中的溶液在氮气流下脱气45分钟。向该反应混合物中加入X-phos (0.010g, 0.022mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.004g, 0.005mmol)。在压力管中, 于120℃下搅拌反应混合物2小时。除去水相。通过硅藻土垫料过滤有机相, 并在真空中浓缩。经由硅胶色谱 (40% EtOAc/己烷) 纯化得到的残余物, 得到60mg期望的产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.41 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 8.24 (t, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.92 (t, J=7.8Hz, 2H), 4.44 (t, J=10.3Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (dt, J=13.6, 4.9Hz, 1H), 1.66 (dd, J=23.0, 9.3Hz, 1H), 1.07 (d, J=8.4Hz, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=4.02min (M+H) 584.41。

[0860] 也以相同的方式使第二种非对映异构体醇181a反应, 得到非对映异构体的Suzuki产物。184a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.53 (s, 1H), 8.47 (dt, J=11.5, 5.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.61 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.09 (d, J=10.8Hz, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=4.02分钟 (M+H) 584.44。

[0861] (4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-醇 (66和67) 的形成

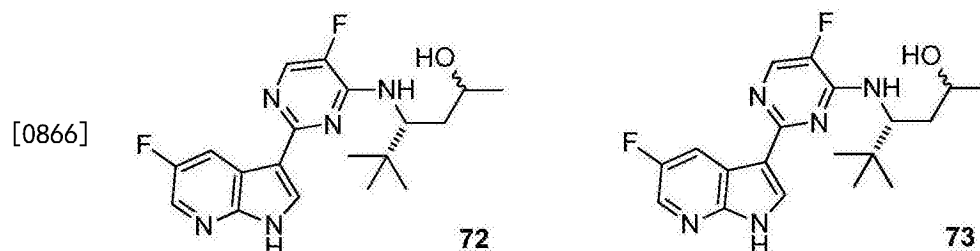
[0862] 向(4R)-1,1,1-三氟-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-醇182a (0.053g, 0.091mmol) 的溶液中加入NaOMe (0.019g, 在MeOH中25%溶液, 0.091mmol)。在室温下, 搅拌该反应混合物5分钟。将该反应混合物稀释到EtOAc和饱和的NaHCO₃水溶液中。经MgSO₄干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。通

过硅胶色谱 (EtOAc/己烷) 纯化粗残余物, 得到26mg期望的产物66: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.84 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.62 (t, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.01 (s, 9H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.42分钟 (M+H) 430.44。

[0863] 使用下述过程, 通过除去中间体184a上的甲苯磺酰基-保护基, 制备第二非对映异构体产物67:

[0864] 在室温下, 向 (4R)-1,1,1-三氟-4-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]-5,5-二甲基己-2-醇184a (0.060g, 0.103mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入氟化四丁铵 (0.411mL, 1M溶液, 0.412mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物30分钟。将该反应混合物稀释到EtOAc和饱和的 NaHCO_3 水溶液中。经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (50%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到30mg期望的产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 1H), 8.49 (dd, $J=9.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 5.19–5.10 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 2.37 (dt, $J=14.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.85–1.71 (m, 2H), 1.09 (s, 9H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.37分钟 (M+H) 430.47。

[0865] 可以以与上述过程类似的方式制备下述两种非对映异构体:



[0867] (4R)-4-((5-氟-2-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己-2-醇 (72和73)

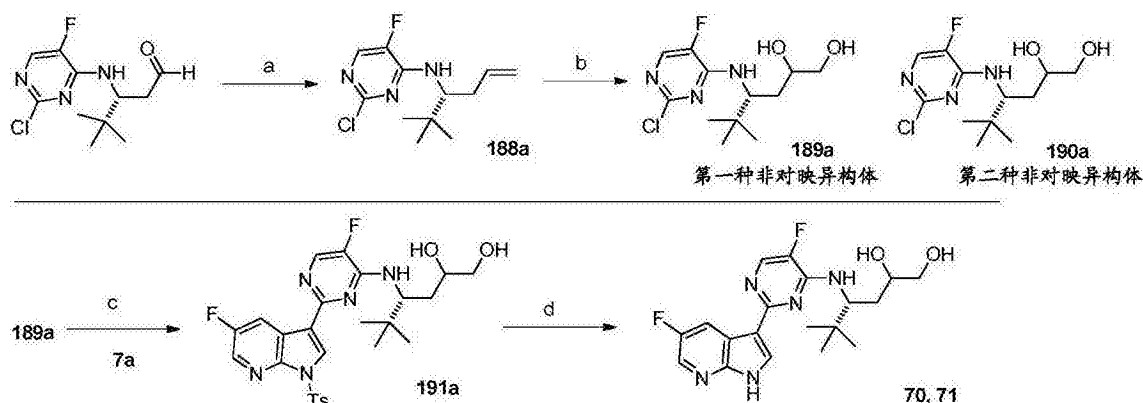
[0868] 非对映异构体72: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=9.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=9.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.97 (ddd, $J=14.2, 5.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.28 (dd, $J=6.5, 5.5\text{Hz}$, 4H), 1.04 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 9H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.93分钟 (M+H) 376.46。

[0869] 非对映异构体73: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.31–4.14 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.83–1.70 (m, 1H), 1.48–1.32 (m, 1H), 1.24–1.11 (m, 4H), 0.98 (s, 9H); LCMS梯度10–90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.01分钟 (M+H) 376.46。

[0870] 化合物70和71的制备

[0871] 合成方案30

[0872]



[0873] (a) $\text{Ph}_3\text{P}-\text{Br}$, LiHMDS , THF; (b) OsO_4 , 4-甲基吗啉-4-氧化物, THF, H_2O ; (c) X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O ; (d) MeONa , THF; (e) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, 7a, X-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-甲基THF, H_2O , 120°C ; (f) MeONa , THF

[0874] (R)-2-氯-N-(2,2-二甲基己-5-烯-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(188a)的形成:

[0875] 向甲基(三苯基)磷鎓溴化物(0.983g, 2.753mmol)在THF(40mL)中的溶液中加入 LiHMDS (2.753mL, 1M溶液, 2.753mmol)。在室温下, 搅拌该反应混合物1小时。将(3R)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-4,4-二甲基-戊醛(0.550g, 2.118mmol)在THF(20mL)中的溶液加入到反应混合物中, 产生明显的沉淀物形成。在室温下, 搅拌该反应混合物45分钟。将反应混合物稀释到 EtOAc 和饱和的 NH_4Cl 水溶液中。分离有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(EtOAc /己烷)纯化得到的残余物, 得到180mg期望的产物: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.82 (t, $J=22.1\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.60分钟(M+H) 258.38。

[0876] (4R)-4-[(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基]-5,5-二甲基己烷-1,2-二醇(189a)和(190a)的形成:

[0877] 向(R)-2-氯-N-(2,2-二甲基己-5-烯-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺188a(0.140g, 0.543mmol)在THF(10mL)和 H_2O (10mL)中的溶液中加入四氧化锇(0.138g, 0.014mmol)和4-甲基吗啉-4-氧化物(0.085mL, 0.815mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物2.5小时。用饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液稀释该混合物。搅拌得到的混合物20分钟, 并用 EtOAc 萃取。经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)纯化得到的残余物, 得到90mg的第一种非对映异构体189a和65mg的第二种非对映异构体190a。

[0878] 非对映异构体189a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.49 (dd, $J=19.2, 8.4\text{Hz}$, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.74 (ddd, $J=13.2, 10.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 1.27 (dd, $J=19.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 0.92 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.24分钟(M+H) 292.36。

[0879] 非对映异构体190a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.74 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.95 (dt, $J=14.7, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.56 (ddd, $J=14.8, 9.2, 7.4\text{Hz}$, 1H), 0.99 (s, 9H); LCMS

梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.24分钟 (M+H) 292.39。

[0880] (4R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己烷-1,2-二醇(191a)的形成

[0881] 使(4R)-4-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-5,5-二甲基-己烷-1,2-二醇189a (0.090g, 0.309mmol)、5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.167g, 0.401mmol)和K₃PO₄(0.196g, 0.926mmol)在2-甲基THF (15mL)和H₂O (2mL)中的溶液在氮气流下脱气45分钟。向该反应混合物中加入X-phos (0.018g, 0.037mmol)和Pd₂(dba)₃(0.007g, 0.008mmol)。在压力管下,于120℃下搅拌反应混合物2小时。除去水相,通过硅藻土垫过滤有机相,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(60% EtOAc/己烷)纯化得到的粗物质,得到140mg期望的产物191a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.51 (dt, J=7.6, 3.8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.2, 5.7Hz, 3H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.99 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.53分钟 (M+H) 546.49。

[0882] 也以相同的方式使第二种非对映异构体1,2-二醇190a反应,得到非对映异构体的Suzuki产物193a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.56-8.49 (m, 2H), 8.32 (dd, J=2.8, 1.1Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.27 (td, J=9.7, 3.0Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.55 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.54分钟 (M+H) 546.49。

[0883] (4R)-4-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二甲基己烷-1,2-二醇(70,71)的形成

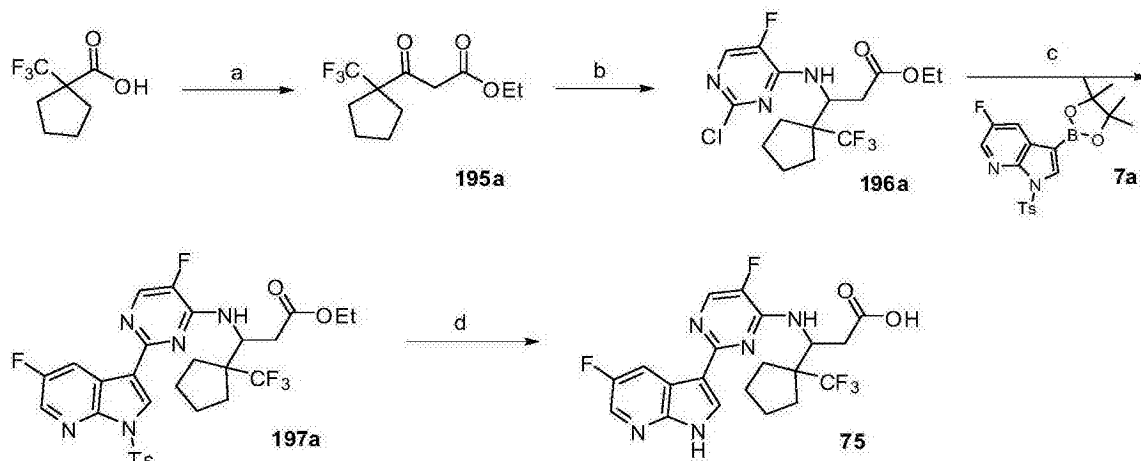
[0884] 向(4R)-4-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]-5,5-二甲基-己烷-1,2-二醇191a (0.140g, 0.257mmol)在THF (10mL)中的溶液中加入甲醇钠(0.055g, 25%w/w溶液, 0.257mmol)。在室温下,搅拌反应混合物5分钟。将该反应混合物稀释到EtOAc和饱和的NaHCO₃水溶液中。经MgSO₄干燥有机相,过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(MeOH/CH₂Cl₂),接着进行制备型HPLC纯化粗残余物,得到10mg纯的期望的产物: ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ8.61 (dd, J=9.9, 2.6Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (d, J=6.1Hz, 2H), 1.69 (t, J=12.3Hz, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.76分钟 (M+H) 392.46。

[0885] 也以相同的方式使第二种非对映异构体1,2-二醇193a反应,得到非对映异构体的最终产物。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.61 (dd, J=9.6, 2.7Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, J=11.0, 6.3Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.75 (dt, J=28.7, 9.4Hz, 1H), 1.04 (s, 9H)。LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=1.79分钟 (M+H) 392.46。

[0886] 化合物75、76、79、85、93和95的制备

[0887] 合成方案31

[0888]



[0889] (a) i. 羰基二咪唑, CH₂Cl₂; ii. 乙基丙二酸钾, MgCl₂, DMAP, Et₃N, THF, CH₃CN; (b) i. 乙酸铵, EtOH, 回流; ii. 氰基硼氢化钠, AcOH, EtOAc; iii. 2,4-二氯-5-氟嘧啶, *i*-Pr₂NEt, EtOH; (c) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 7a, X-phos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-甲基THF, H₂O, 135℃, 微波; (d) LiOH, MeOH, 65℃.

[0890] 3-氧代-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸乙酯(195a)的形成

[0891] 向1-(三氟甲基)环戊烷羧酸(1.30g, 7.14mmol)在二氯甲烷(14mL)中的溶液中加入羰基二咪唑(5.46g, 33.68mmol)。在室温下搅拌5小时之后,在真空中浓缩反应物,得到残余物。在另一个烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代-丙酸酯(钾离子)(2.03g, 11.90mmol)与在THF(23.13mL)和乙腈(11.57mL)中的二氯化镁(1.13g, 11.90mmol)和DMAP(72.65mg, 0.59mmol)混合。在3小时之后,加入上述在THF(10mL)中的粗溶液,接着加入三乙胺(1.66mL, 11.90mmol)。在25℃下搅拌反应8小时。通过萃取到乙酸乙酯(2×100mL)(相对于1N HCl(100mL))分离粗产物,经硫酸钠干燥和在真空中浓缩,得到1.0g呈黄色油状物的期望的产物:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 12.58(s, H), 5.32(s, H), 4.27-4.18(m, 2H), 2.33-2.14(m, 2H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.77-1.69(m, 2H)和1.30(td, J=7.1, 3.2Hz, 3H) ppm。

[0892] (+/-)-乙基3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-(三氟甲基)-环戊基)丙酸酯(196a)的形成

[0893] 将3-氧代-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸酯195a(0.500g, 1.982mmol)和乙酸铵(0.458g, 5.946mmol)在EtOH(20mL)中的溶液加热回流3小时。在真空中浓缩粗反应物,得到残余物,并再溶解于EtOAc(20mL)中。将该新的混合物冷却至0℃,并将乙酸(0.338mL, 5.946mmol)和氰基硼氢化钠(0.498g, 7.928mmol, 4equiv)加入到混合物中。将该反应加热至室温,并搅拌过夜。用饱和的碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭该反应,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。在真空中浓缩有机相,并再溶于EtOH(20mL)中。向该溶液中加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.496g, 2.973mmol)和N,N-二异丙基乙胺碱(2.0mL)。将反应回流12小时,然后在真空中浓缩。通过硅胶色谱(EtOAc)纯化残余物,得到84mg呈黄色油状物的期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.54分钟(M+H) 384.40。

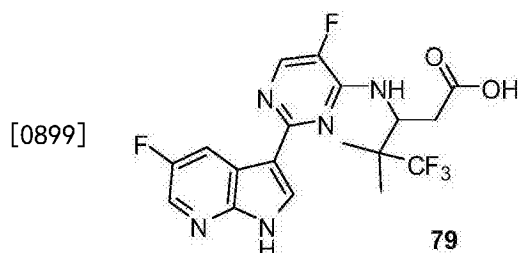
[0894] (+/-)-乙基3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸酯(197a)的形成

[0895] 向外消旋的3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸乙酯196a (0.084g, 0.219mmol) 在THF (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a (0.137g, 0.328mmol) 和磷酸钾 (0.140g, 0.657mmol)。使得到的混合物在氮气流下脱气10分钟。然后, 向该反应中加入X-Phos (0.010g, 0.021mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.010g, 0.011mmol)。在微波中, 于135℃下照射反应15分钟。在真空中浓缩得到的混合物至褐色油状物, 将其通过硅胶色谱 (EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化, 得到80mg呈浅黄色固体的期望的产物: LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=4.22分钟 (M+H) 638.42。

[0896] (+/-)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸 (75) 的形成

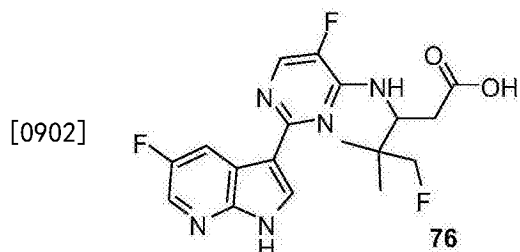
[0897] 向外消旋的3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-(三氟甲基)环戊基)丙酸乙酯197a (0.080g, 0.120mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (2mL, 2N溶液)。将反应回流3小时, 并冷却至室温。在减压下除去非水溶剂, 将水层调节至pH 4。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层。在真空中浓缩合并的有机相, 得到16mg呈浅黄色固体的期望的产物: ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ8.51 (s, H), 8.25-7.97 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.5Hz, H), 4.35 (m, H), 2.85 (m, 2H) and 1.27-0.70 (m, 8H) ppm; LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.55分钟 (M+H) 456.45。

[0898] 可以与上述化合物75的过程类似的方式制备下述类似物:



[0900] (+/-)-5,5,5-三氟-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4-二甲基戊酸 (79)

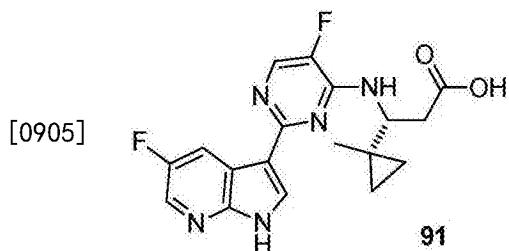
[0901] ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ8.66 (d, J=8.9Hz, H), 8.29 (s, H), 8.22-8.18 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, H), 2.97 (s, H), 2.92 (s, H), and 1.27-1.21 (m, 6H) ppm; LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.22分钟 (M+H) 430.41。



[0903] (+/-)-5-氟-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸 (76)

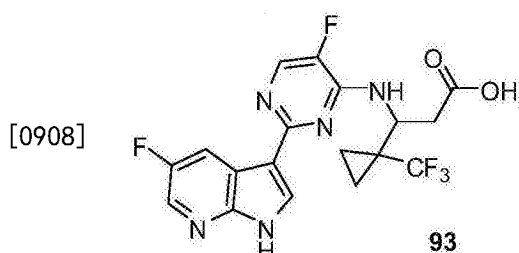
[0904] ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ8.70 (dd, J=9.7, 2.8Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.1, 4.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=4.1Hz, 1H), 5.23 (dd, J=10.7, 3.1Hz, 1H), 4.30 (d, J=47.9Hz, 2H), 3.63

(d, J=18.2Hz, 1H), 3.31 (dt, J=3.3, 1.6Hz, 3H), 2.83 (dd, J=15.3, 3.3Hz, 1H), 2.63 (dd, J=15.3, 10.8Hz, 1H), 1.07 (s, 6H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 394。



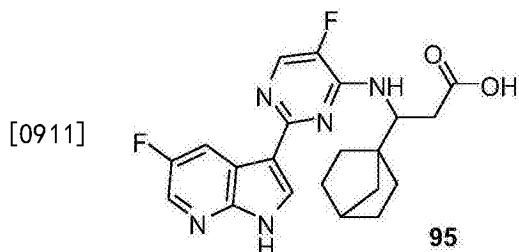
[0906] (R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-甲基环丙基)丙酸(91)

[0907] LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 374。



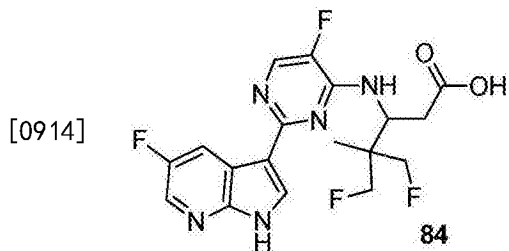
[0909] (+/-)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酸(93)

[0910] LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.37分钟 (M+H) 428.49。



[0912] (+/-)-3-(双环[2.2.1]庚烷-1-基)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-丙酸(95)

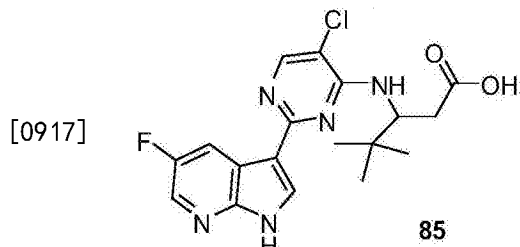
[0913] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.62 (dd, J=9.3, 2.6Hz, 1H), 8.48 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.42 (dd, J=10.0, 3.4Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.39 (m, 6H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.12分钟 (M+H) 414.28。



[0915] (+/-)-5-氟-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(2,2,2-三氟乙基)丙酸(84)

基)-4-(氟甲基)-4-甲基戊酸(84)

[0916] ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.67 (dd, $J=9.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.38 (dd, $J=10.8, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.23 (m, 4H), 2.86 (dd, $J=15.5, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.70 (dd, $J=15.5, 10.9\text{Hz}$, 1H), 1.15 (s, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, (M+H) 412。



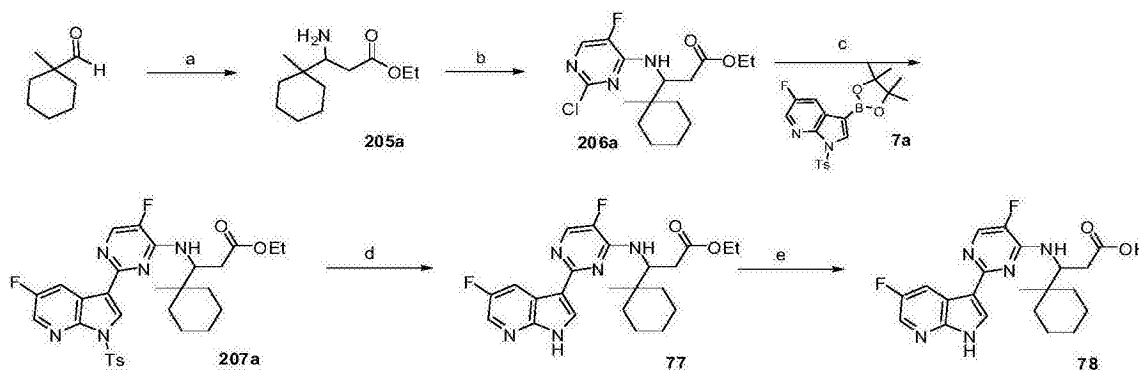
[0918] (+/-)-3-((5-氯-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二甲基戊酸(85)

[0919] 以与羧酸4(参见合成方案1)类似的方式,使用5-氯-3-(5-氯-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替亚砷1,制备羧酸203: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.68 (dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.17 (dd, $J=9.8, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.06 (s, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.1分钟 (M+H) 383.38。

[0920] 化合物77、78、83、86和94的制备

[0921] 合成方案32

[0922]



[0923] (a) NH_4OAc , 丙二酸, EtOH, 回流; (b) 2,4-二氯-5-氟嘧啶, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, MeOH, 95°C ; (c) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, $\text{K}_3\text{PO}_4\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2-MeTHF, 水, 120°C ; (d) 4N HCl, CH_3CN , 65°C ; (e) LiOH, 水, THF。

[0924] (+/-)-乙基-3-氨基-3-(1-甲基环己基)丙酸酯(205a)的形成

[0925] 将1-甲基环己烷甲醛(2.75g, 21.79mmol)、丙二酸(2.27g, 21.79mmol)和乙酸铵(3.36g, 43.58mmol)在无水乙醇(5mL)中的溶液加热回流4小时。过滤固体,并用乙醇(10mL)洗涤。在真空中浓缩滤液,得到稠油状物,用 CH_2Cl_2 (50mL)稀释。过滤沉淀的固体,并在真空中浓缩滤液,得到4.3克的黄色油状物。将浓硫酸(1.16mL, 21.79mmol)加入到粗物质在无水乙醇(25mL)中的溶液,并将该混合物回流12小时。将该溶液冷却至室温,并在真空中浓缩,

得到稠油状物。加入水(10mL),并用2N NaOH中和该溶液。用EtOAc(3×25mL)萃取水层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到2.4g期望的产物:LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=1.54分钟(M+H) 214.14。

[0926] (+/-)-乙基3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸酯(206a)的形成

[0927] 在95℃下,加热2,4-二氯-5-氟-嘧啶(1.83g,85.33mmol)、外消旋的乙基-3-氨基-3-(1-甲基环己基)丙酸酯205a(2.34g,11.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.79g,27.50mmol)在THF(40mL)和甲醇(10mL)中混合物3小时。将该溶液冷却至室温,并在减压下蒸发溶剂。通过硅胶色谱(0-60%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残余物,得到620mg白色泡沫状固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.80(d,J=2.6Hz,1H),5.37(m,1H),4.59(m,1H),4.00(q,7.2Hz,2H),2.62(dd,J=14.7,3.8Hz,1H),1.67(m,1H),1.17(m,10H),1.10(t,J=7.1Hz,3H),0.85(s,3H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=3.69分钟(M+H) 344.39。

[0928] (+/-)-乙基3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸酯(207a)的形成

[0929] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.51g,1.22mmol)、外消旋的3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸乙酯206a(0.35g,1.02mmol)和K₃PO₄(0.52g,2.44mmol)在2-甲基THF(8mL)和水(2mL)中的溶液在氮气流下脱气30分钟。加入X-Phos(0.03g,0.07mmol)和Pd₂(dba)₃(0.02g,0.02mmol),并在压力瓶中,于115℃下加热得到的混合物4小时。将反应混合物冷却至室温,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶于EtOAc(50mL)中,并用水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-35%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残余物,得到486mg呈白色固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.50(m,1H),8.48(s,1H),8.24(d,J=1.7Hz,1H),8.01(m,3H),7.20(m,2H),5.12(m,1H),4.88(m,1H),3.89(q,J=7.4Hz,2H),2.71(dd,J=14.5,3.8Hz,1H),2.39-2.32(m,1H),2.31(s,3H),1.60-1.32(m,10H),0.95(t,J=7.4Hz,3H),0.87(s,3H);LCMS梯度60-98%,0.1%甲酸,7分钟,C18/ACN,保留时间=2.81分钟(M+H) 599.19。

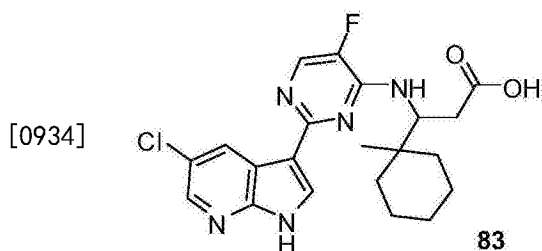
[0930] (+/-)-乙基3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸酯(77)的形成

[0931] 向3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸乙酯207a(0.49mg,0.81mmol)在CH₃CN(3mL)中的溶液中加入HCl(2.0mL,在二噁烷中4M溶液,8.1mmol)。在70℃下,加热该溶液3小时,然后冷却至室温。在减压下除去溶剂,并用饱和的NaHCO₃水溶液中和产物。用EtOAc(3×10mL)萃取沉淀物。将溶剂干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0-70%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到230mg呈黄白色固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.55(s,1H),8.58(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),8.18(s,2H),8.00(d,J=2.7Hz,1H),5.13(brs,1H),4.95(t,J=8.2Hz,1H),3.84(m,2H),2.72(m,1H),2.38(m,1H),1.67-1.15(m,10H),0.94(m,3H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=2.77分钟(M+H) 444.36。

[0932] 3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环

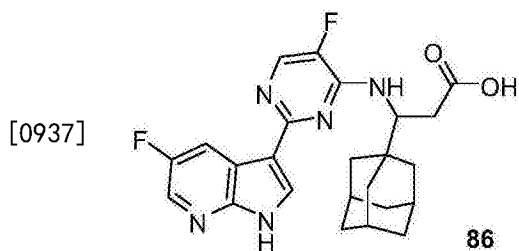
己基)丙酸(78)

[0933] 将LiOH(0.118mg, 4.927mmol)加入到3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)-丙酸乙酯77(0.23g, 0.49mmol)在水(5mL)和THF(5mL)中的溶液中。在95℃下搅拌该溶液18小时,然后冷却至室温。在减压下除去溶剂。用水(10mL)稀释残余物,并用2N HCl中和。用EtOAc(3×10mL)萃取得到的沉淀物。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到210mg呈黄白色固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.78(dd, J=9.7, 2.7Hz, 1H), 8.16(s, 2H), 7.99(d, J=4.1Hz, 1H), 5.20(d, J=9.9Hz, 1H), 2.86-2.69(m, 1H), 2.53(dd, J=14.7, 11.0Hz, 1H), 1.76-1.56(m, 2H), 1.53(m, 4H), 1.29(m, 4H), 1.02(s, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.20分钟(M+H) 416.27。



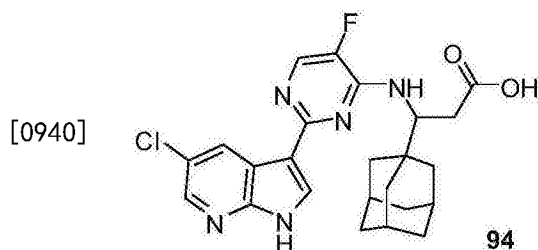
[0935] (+/-)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸(83)

[0936] 以与3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸78类似的方式,使用5-氯-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶代替硼酸酯7a,合成化合物83:¹H NMR(400MHz, MeOD) δ9.05(d, J=2.1Hz, 1H), 8.39-8.24(m, 2H), 8.16(d, J=4.9Hz, 1H), 5.23(d, J=10.4Hz, 1H), 2.86(d, J=15.6Hz, 1H), 2.65(m, 1H), 1.58(m, 7H), 1.37(m, 3H), 1.05(s, 3H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.37分钟(M+H) 442.36。



[0938] (+/-)-3-(1-金刚烷基)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]丙酸(86)

[0939] 以与3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-3-(1-甲基环己基)丙酸78类似的方式,使用金刚烷-1-甲醛作为起始原料,合成化合物86:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.75(dd, J=9.7, 2.7Hz, 1H), 8.18(s, 2H), 8.00(d, J=4.2Hz, 1H), 2.81(dd, J=15.2, 3.1Hz, 1H), 2.55(dd, J=15.2, 10.8Hz, 1H), 2.00(m, 3H), 1.82-1.49(m, 12H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.40分钟(M+H) 454.34。



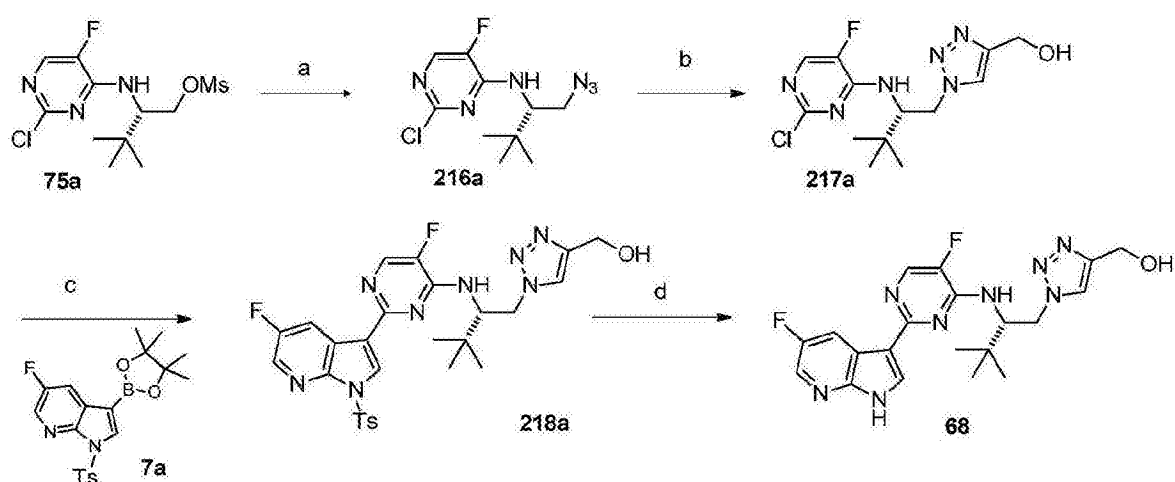
[0941] (+/-)-3-(1-金刚烷基)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]丙酸(94)

[0942] 以与3-(1-金刚烷基)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]丙酸86类似的方式,使用5-氯-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶代替硼酸酯7a,合成化合物94:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.02(d, J=2.3Hz, 1H), 8.40-8.24(m, 2H), 8.18(d, J=5.0Hz, 1H), 4.91(d, J=11.6Hz, 1H), 2.88(dd, J=16.0, 2.8Hz, 1H), 2.65(dd, J=15.9, 11.0Hz, 1H), 2.01(s, 3H), 1.77(dd, J=27.9, 11.9Hz, 12H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=2.60分钟(M+H) 470.27。

[0943] 化合物68的制备

[0944] 合成方案33

[0945]



[0946] (a) NaN₃, DMF, 70°C; (b) 炔丙醇, THF, 甲苯, 120°C; (c) 5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂(dba)₃, 2-MeTHF, 水, 120°C; (d) 4N HCl, CH₃CN, 65°C。

[0947] (S)-N-(1-叠氮基-3,3-二甲基丁烷-2-基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(216a)的形成

[0948] 在70°C下,加热(S)-2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基甲磺酸酯75a(2.37g, 7.26mmol)和叠氮化钠(1.89g, 29.07mmol)在DMF(50mL)中的混合物6小时。将反应混合物冷却至室温,并倾倒入水中。用EtOAc(2×25mL)萃取水相,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-20%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到1.2g呈白色结晶固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.86(dd, J=2.6, 1.1Hz, 1H), 5.07(m, 1H), 4.32-4.09(m, 1H), 3.60(dd, J=12.8, 3.9Hz, 1H), 3.34(dd, J=12.8, 7.6Hz, 1H), 0.96(m, 9H); LCMS梯度10-90%, 0.1%甲酸, 5分钟, C18/ACN, 保留时间=3.28分钟(M+H) 273.14。

[0949] (S)-(1-(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(217a)的形成

[0950] 在压力瓶中,于120℃下加热丙-2-炔-1-醇(0.22g,3.85mmol)和(S)-N-(1-叠氮基-3,3-二甲基丁烷-2-基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺216a(0.21g,0.77mmol)在THF(4mL)和甲苯(4mL)中的混合物8小时。将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(0-5%MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化包含两种区域异构体的粗产物,得到100mg期望的区域异构体217a和70mg次要的区域异构体(5-羟基甲基三唑)。

[0951] 4-羟基甲基三唑区域异构体217a:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.71(d,J=2.6Hz,1H),7.19(s,1H),5.31-5.16(m,1H),4.86(m,1H),4.79-4.60(m,2H),4.44(m,1H),1.07(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=2.26分钟(M+H)329.31。

[0952] (S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(218a)的形成

[0953] 使5-氟-1-(对-甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶7a(0.158g,0.380mmol)、(S)-(1-(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇217a(0.100g,0.304mmol)和K₃PO₄(0.520g,2.440mmol)在2-甲基THF(8mL)和水(2mL)中的溶液在氮气流下脱气30分钟。加入X-Phos(0.008g,0.018mmol)所述滤液为Pd₂(dba)₃(0.006g,0.006mmol),并在压力瓶中,于115℃下加热该反应混合物4小时。将反应混合物冷却至室温,并过滤。在真空中浓缩滤液。将残余物溶于EtOAc(50mL)中,并用水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。经由硅胶色谱(0-70%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残余物,得到120mg呈白色泡沫状固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.37(s,1H),8.33(s,1H),8.21(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.90(d,J=3.0Hz,1H),5.37(m,1H),4.92-4.83(m,1H),4.78-4.69(m,2H),4.44(dd,J=13.9,11.3Hz,1H),2.32(s,3H),1.11(s,9H);LCMS梯度60-98%,0.1%甲酸,7分钟,C18/ACN,保留时间=1.29分钟(M+H)583.33。

[0954] (S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(68)的形成

[0955] 向(S)-(1-(2-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇218a(0.11g,0.19mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入NaOMe(0.17mL,在MeOH中25%溶液,0.75mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟之后,将该混合物稀释到饱和的NH₄Cl水溶液(5mL)和EtOAc(10mL)中。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到41mg呈黄白色固体的期望的产物:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),8.09(s,1H),7.93(d,J=3.5Hz,1H),7.38(s,1H),5.08(m,1H),5.00-4.90(m,1H),4.74(s,2H),4.60(m,1H),1.2(s,9H);LCMS梯度10-90%,0.1%甲酸,5分钟,C18/ACN,保留时间=1.90分钟(M+H)429.26。

[0956] 实施例2:抗流感病毒测定

[0957] 使用两种基于细胞的方法进行抗病毒测定:

[0958] 开发了标准细胞病变效应(CPE)测定方法的384孔微量滴定板改进,与Noah等人(Antiviral Res.73:50-60,2006)的类似。简而言之,将MDCK细胞与测试化合物和A型流感

病毒(A/PR/8/34),以低感染复数(约 $MOI=0.005$)在 37°C 下温育72小时,并使用ATP检测(CellTiter Glo, Promega Inc.)测量细胞生活力。包含细胞和病毒的对照孔显示细胞死亡,而包含细胞、病毒和活性抗病毒化合物的孔显示细胞存活(细胞保护)。对不同浓度的测试化合物进行评价,一式四份,例如在约 $20\mu\text{M}$ 至 1nM 的范围。使用标准4参数曲线拟合方法制作剂量-反应曲线,并将导致50%细胞保护或导致相当于50%未感染孔的细胞存活的测试化合物浓度报告为 IC_{50} 。

[0959] 开发了第二种基于细胞的抗病毒测定,其基于受感染细胞中病毒特异性RNA分子的增殖,其中使用支链DNA(bDNA)杂交方法(Wagaman等人, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002)直接测量RNA水平。在这个测定法中,最初在96孔微量滴定板的孔中感染细胞,让病毒在感染的细胞中复制并且传播至另外的几轮细胞,然后溶解细胞并测量病毒RNA含量。该测定法比CPE测定法较早停止,通常在18-36小时后停止,而所有靶细胞仍是活的。如下定量病毒RNA:根据试剂盒制造商的说明(Quantigene 1.0, Panomics, Inc.),使孔的溶胞产物与固定于测定板孔的特异性寡核苷酸探针杂交,然后通过连接至受体酶的另外的探针杂交来放大信号。使用针对共有的A型血细胞凝集基因设计的探针测量负链病毒RNA。包含细胞和病毒的对照孔用于定义100%病毒复制水平,并且使用4参数曲线拟合方法分析抗病毒测试化合物的剂量-反应曲线。将导致病毒RNA水平等于对照孔的50%的病毒RNA水平的测试化合物浓度报告为 EC_{50} 。

[0960] 病毒和细胞培养方法:将Madin-Darby犬肾细胞(CCL-34美国典型培养物保藏中心)维持在补充有 2mM L-谷氨酰胺、 $1,000\text{U/ml}$ 青霉素、 $1,000\mu\text{g/ml}$ 链霉素、 10mM HEPES和10%胎牛培养基的Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)中。对于CPE测定法,在测定前一天,通过胰蛋白酶处理使细胞悬浮并以 $50\mu\text{l}$ 将10,000个细胞/孔分配到384孔板的各孔。在测定当天,更换三次包含 $1\mu\text{g/ml}$ TPCK处理的胰蛋白酶、无胎牛血清的DMEM,以洗涤贴壁细胞。在包含 $1\mu\text{g/ml}$ TPCK处理的胰蛋白酶的培养基中加入 30TCID_{50} 的病毒和测试化合物而开始测定,最终体积为 $50\mu\text{l}$ 。在 37°C 下于湿润的5% CO_2 空气中将平板温育72小时。可选地,使细胞在如上DMEM+胎牛血清中生长,但是在测定当天用胰蛋白酶处理细胞,洗涤2次并悬浮于无血清EX-Cell MDCK细胞培养基中(SAFC Biosciences, Lenexa, KS),并以20,000个细胞/孔涂布接种进孔内。然后在温育5小时之后,这些孔用于测定而无需洗涤。

[0961] 从ATCC(VR-1469)获得流感病毒株A/PR/8/34(组织培养适应的)。用标准方法(WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002)在MDCK细胞中制备低传代病毒母液,通过如上以384孔CPE测定形式在MDCK细胞上测试系列稀释液,并使用Karber方法计算结果,来进行 TCID_{50} 测量。

[0962] 对于某些具体化合物的平均 IC_{50} 值(全部平均值)汇总在表1中:

[0963] A: IC_{50} (全部平均值) $<0.3\mu\text{M}$;

[0964] B $0.3\mu\text{M} \leq IC_{50}$ (全部平均值) $\leq 3.3\mu\text{M}$;

[0965] C IC_{50} (全部平均值) $>3.3\mu\text{M}$ 。

[0966] 对于某些具体化合物的平均 EC_{50} 值(全部平均值)也汇总在表1中:

[0967] A: EC_{50} (全部平均值) $<0.3\mu\text{M}$;

[0968] B $0.3\mu\text{M} \leq EC_{50}$ (全部平均值) $\leq 3.3\mu\text{M}$;

[0969] C EC_{50} (全部平均值) $>3.3\mu\text{M}$ 。

[0970] 对于某些具体化合物的平均EC₉₉值(全部平均值)也汇总在表1中:

[0971] A:EC₉₉(全部平均值)<0.3μM;

[0972] B 0.3μM≤EC₉₉(全部平均值)≤3.3μM;

[0973] C EC₉₉(全部平均值)>3.3μM。

[0974] 一些示例性的数据如下:化合物1:IC₅₀=0.006μM,EC₅₀=0.009μM,EC₉₉=0.0094μM;化合物2:IC₅₀=0.004μM,EC₅₀=0.009μM,EC₉₉=0.0063μM;化合物6:IC₅₀=0.004μM,EC₅₀=0.015μM,EC₉₉=0.082μM;化合物69:IC₅₀=2.31μM,EC₅₀=0.8μM,EC₉₉=8.4μM;化合物76:IC₅₀=0.423μM,EC₅₀=0.25μM,EC₉₉=1.4μM。

[0975] 为了比较的目的,还使用上述bDNA和MDCK细胞保护测定针对流感病毒来测试W02005/095400中公开的一些化合物,并将其平均IC₅₀、EC₅₀、和EC₉₉值汇总在表2中。

[0976] 表1:本发明化合物的IC₅₀、EC₅₀、NMR和LCMS数据

[0977]

化合物编号	MDCK IC ₅₀ (μM)	bDNA EC ₅₀ (μM)	bDNA EC ₉₉ (μM)	NMR	M+1	LCMS RT
1	A	A	A	12.25 (s, 1H) : 12.0 (bs, 1H) : 8.8 (s, 1H) : 8.3 (s, 1H) : 8.25 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).	392.21	2.07
2	A	A	A	12.25 (s, 1H) : 12.0 (bs, 1H) : 8.6 (d, 1H) : 8.3 (s, 1H) : 8.2 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 4.8 (t, 1H); 2.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).	376.21	1.92
3	B	B	C		392.21	2.06
4	C	C	C		376.21	1.93
5	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 5.08 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.3, 10.6 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).	377.24	2.17

[0978]

6	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.06 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).	394.19	2.92
7	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.86 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26–8.14 (m, 1H), 7.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.4, 3.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).	400.27	2.99
8 (化合物 15 的非对映异 构体)	A	A	A		401.94	2.1
9	A	A	A		390.23	2.04
10	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H).	428	2.02
11	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.46–3.33 (m, 3H), 1.10 (d, J = 19.9 Hz, 10H).	412.13	1.91
12	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.7 Hz,	403.22	2.37

[0979]

				1H), 2.78 (qd, J = 15.9, 6.6 Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H).		
13	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.64 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.78 (qd, J = 15.9, 6.6 Hz, 2H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.48 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.36 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H).	426.25	3.21
14	A	A	A		402.32	2.13
15 (化合物 8 的非对映异 构体)	B	B	C		402.38	2.12
16	A	A	A		390.35	2.03
17	B	B	C		389.97	2.03
18	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.37 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.75 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.80 (t, J = 18.7 Hz, 9H).	414.31	3.14
19	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (brs, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 3.08 (m,	425.3	1.98

[0980]

				1H), 2.76 (s, 3H), 0.99 (m, 9H).		
20	A	A	A	1H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.33-8.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.38-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.00 (d, J = 20.2 Hz, 9H).	390.06	2.14
21	A	A	A	1H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.68 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 0.68-0.48 (m, 4H).	451.14	2.2
22	A	A	B	1H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.65 (d, J = 9.3, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (m, , 2H), 5.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 14.5, 13.0 Hz, 2H), 1.20-1.03 (m, 9H).	411	1.96
23	B	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.23 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32-8.06 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00-3.67 (m, 2H), 2.41-2.13 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 12H).	419.08	2.41

[0981]

24	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 10.27 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.23 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.82-3.58 (m, 1H), 0.99 (d, J = 19.5 Hz, 9H).	373.03	3.08
25	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 9.26 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66-7.35 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.45-3.17 (m, 2H), 1.03 (m, 9H).	436	2.54
26		A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.68 (s, 1H), 8.45-8.33 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.04 (dd, J = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H).	449.22	2.97
27		A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 8.59 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 0.95 (m, 9H).	463.49	3.12
28		A	A		475	3.12

[0982]

29		A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.71 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H)	493.5	3.05
30		A	A		435.46	2.8
31		A	A		477.65	3.27
32	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 10.77 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.59 (brs, 1H), 4.36 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).	348.13	1.83
33	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.89 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.95 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 9H).	439.3	2.25
34	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.84 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.41 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.19-2.84 (m, 3H), 1.59-1.38 (m, 3H), 0.98 (s,	453.44	2.42

[0983]

				9H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).		
35	A	A	B		469.18	2.11
36	B	C	C		390.29	1.98
37	C	C	C	¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) ? 12.21 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30-8.23 (m, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 11.0, 5.1, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 11.1, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).		
38	C	C	C	¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) ? 12.21 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 4.88 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).	425.03	2.11
39	A	A	B	¹H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.89 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 4.96 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.0, 6.6	453.19	2.22

[0984]

				Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 1H), 1.20 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 0.97 (s, 9H).		
40	A	A	B		467.2	2.36
41	A	A	B		386.39	3.09
42	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, CDC13) ? 10.70 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H), 1.92-1.37 (m, 8H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 3H).	426.31	3.27
43	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, CDC13) ? 11.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H).	426.47	2.49
44	A	B	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.26 (s, 2H), 8.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 45.1, 15.8 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J = 20.6, 12.2 Hz, 2H), 1.85 (ddd, J = 29.4, 26.5, 21.1 Hz, 7H).	374.02	2.1

[0985]

45	B	A	C	¹H NMR (300 MHz, CDC13) ? 10.42 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 14.0, 11.9 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 18.4 Hz, 9H), 0.90-0.73 (m, 1H).	362.39	1.89
46	A	B	C	¹H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).	410.19	2.03
47	A	A	B	¹H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.9, 11.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 0.8 Hz, 9H)	358.02	2.17
48	A	B	B	¹H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.63-8.45 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 15.4, 2.4 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 15.9, 10.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H).	359.02	2.12

[0986]

49	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.73 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37-8.22 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.4, 10.0 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).	364.44	2.1
50 (化合物 51 和 52 的非 对映异构 体)	A	A	B		402.45	1.98
51 (化合物 50 和 52 的非 对映异构 体)	A	A	C		402.45	2.06
52 (化合物 50 和 51 的非 对映异构 体)	A	A	B		402.25	2.16
53	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.20 (s, 9H).	377.42	2.5
54	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.65 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.97-3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.18 (s, 9H)	427.4	2.92
55	A	A	B		400.46	1.94

[0987]

56	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.41–8.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.19 (d, J = 20.0 Hz, 9H).	393.32	2.7
57	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.87 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).	475.23	2.26
58	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 8.03 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.07 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.16–2.99 (m, 1H), 0.97–0.86 (m, 9H).	493.31	2.37
59	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.54 (s, 1H), 8.50–8.18 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 15.7, 1.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 22.5 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).	388.23	2.21
60	A	B	C		454.21	2.01
61	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.95 (s, 1H), 8.29–8.14 (m, 2H), 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.21 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 30.0, 14.5 Hz, 2H), 3.77–3.57 (m, 1H),	470.14	2.23

[0988]

				1.10 (s, 9H).		
62	A	B	B		416.04	2.15
63	A	A	A		389.06	2.08
64		A	C	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.60–8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.00 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.9, 1H), 1.12 (s, 9H).	438.25	1.93
65	A	A	B		416.07	2.11
66 (化合物 67 的非对映异 构体)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 10.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.19–5.10 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 2.37 (dt, J = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 1.85–1.71 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).	430.47	2.37
67 (化合物 66 的非对映异 构体)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.40 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.84 (d, J = 7.5 Hz,	430.44	2.42

[0989]

				1H), 4.23 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.62 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).		
68	B	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 1.2 (s, 9H).	429.26	1.9
69	B	B	C	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.59-8.39 (m, 2H), 8.32 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.79 (dddd, J = 28.6, 23.0, 13.2, 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 9.5 Hz, 9H).	426.09	1.81
70 (化合物 71 的非对映异 构体)	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) ? 8.61 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).	392.46	1.76
71 (化合物 70 的非对映异 构体)	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.75 (dt, J = 28.7, 9.4 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).	392.46	1.79

[0990]

72 (化合物 73 的非对映异 构体)			C	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.97 (ddd, J = 14.2, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 1.66 ? 1.58 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 6.5, 5.5 Hz, 4H), 1.04 (d, J = 10.1 Hz, 9H).	376.46	1.93
73 (化合物 72 的非对映异 构体)	C	B	C	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 10.81 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31 ? 4.14 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 1.83 ? 1.70 (m, 1H), 1.48 ? 1.32 (m, 1H), 1.24 ? 1.11 (m, 4H), 0.98 (s, 9H).	376.46	2.01
74	B	B	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.59 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 2.90-2.68 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.85 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 0.64 (dt, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 0.47-0.33 (m, 1H), 0.27 (ddd, J = 21.3, 12.8, 10.1 Hz, 1H).	374.42	1.94
75	C	B	C		456.45	2.55

[0991]

76	B	A	B	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.70 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 47.9 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 3H), 2.83 (dd, J = 15.3, 3.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 15.3, 10.8 Hz, 1H), 1.07 (s, 6H).	394.45	1.87
77	C	B	C	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.55 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.67–1.15 (m, 10H), 0.94 (m, 3H).	444.36	2.77
78	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.78 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.86–2.69 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 14.7, 11.0 Hz, 1H), 1.76–1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.29 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).	416.27	2.2
79	B	A	B	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 8.9 Hz, H), 8.29 (s, H), 8.22–8.18 (m, H), 5.49 (s, H), 4.16–4.06 (m, H), 2.97 (s, H), 2.92 (s, H), 2.86–2.78 (m, H), 2.45 (s, H), 2.06 (s, H), 1.93 (s, H), 1.80 (s, H) and 1.27–1.21 (m, 6 H) ppm	430.41	2.22

[0992]

80	C	B	C	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 8.66 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.02-2.87 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.06 (s, 9H).	406.09	2.41
81	C	C	C	¹ H NMR (300 MHz, CDC13) ? 9.83 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.32-5.16 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 4H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.08-1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).	440.45	2.35
82	C	C	C	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) ? 9.93 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.98-3.65 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 14.3, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.69-1.23 (m, 10H), 0.93 (t, J = 6.8, 3H).	460.29	3.08
83	B	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 9.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39-8.24 (m, 2H), 8.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.58 (m, , 7H), 1.37 (m, 3H), 1.05 (s, 3H).	432.36	2.37

[0993]

84	B	B	C	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.67 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.72-4.23 (m, 4H), 2.86 (dd, J = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).	412.43	1.9
85	B	A	C	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.68 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).	392.1	2.23
86	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ? 8.75 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.2, 3.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 15.2, 10.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 12H).	454.34	2.4
87	A	A	A		389.13	2.02
88	A	A	B		388.36	2.01
89	A	A	B		383.38	2.1
90	A	A	B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) ? 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.88-2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).	372.5	1.8

[0994]

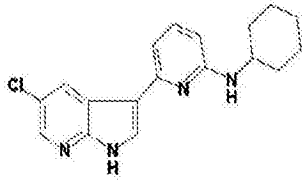
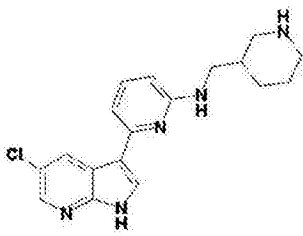
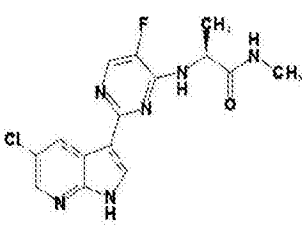
91	A	A	B		374.42	1.96
92	B	B	C		374.42	1.94
93	B	B	C		428.49	2.37
94	A	A	A	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40–8.24 (m, 2H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 15.9, 11.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (dd, J = 27.9, 11.9 Hz, 12H).	470.27	2.6
95	A	A	B	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.39 (m, 6H).	414.28	2.12
96	A	A	B		407.37	2.79
97	A	A	A	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 2.93	393.43	2.5

[0995]

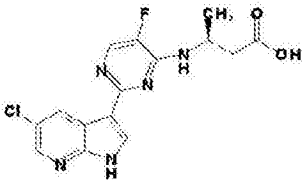
				(dd, $J = 16.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.4, 10.7$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); LCMS 梯 度 10-90%, 0.1% 甲酸, 5 分 钟, C18/ACN, 保留时间=2.79 min, (M+H) 407.37		
--	--	--	--	--	--	--

[0996] 表2:W02005/095400的化合物的IC₅₀、EC₅₀、NMR和LCMS数据

[0997]

化合物	分子式	MDCK cell IC ₅₀ (uM)	bDNA EC ₅₀ (uM)	bDNA EC ₉₉ (uM)
C1		>20 (C)		
C2		>20 (C)		
C3		>20 (C)	3.38 (C)	9.37 (C)

[0998]

C4		2.33 (B)	6.4 (C)	>16.7 (C)
----	---	----------	---------	-----------

[0999] 实施例3:体内测定

[1000] 对于功效研究,通过在全身麻醉(氯胺酮/赛拉嗪)下进行鼻腔内滴注(25μl/鼻孔),用总体积为50μl的 5×10^3 TCID₅₀攻击Balb/c小鼠(4-5周龄)。用组织培养基(DMEM,总体积50μl)攻击未感染对照。在感染后48小时,开始用化合物1和2以30mg/kg每日两次处理小鼠10天。每日对体重和存活率进行评分,进行21天。另外,在攻击后大约每三天进行全身体积描记,并记录增加的间歇(Penh)。在攻击后第8天记录总存活率、体重损失百分比以及在研究的第6天/7天记录Penh。

[1001] 表3.流感治疗小鼠模型(在感染后第48小时以30mg/kg给药,每天两次,共10天)

[1002]

化合物	存活率%	体重损失%(第8天) ¹	WBP (Penh; 第6天) ²
1	100	26.6	1.88
2	100	14	2.03

[1003] ¹在第8天未处理对照的平均重量损失为30-32%。

[1004] ²在研究的第6或第7天未处理对照的平均Penh得分为2.2-2.5,对于未感染小鼠为~0.35-0.45。

[1005] 实施例4:协同作用/拮抗作用分析

[1006] 对于协同作用/拮抗作用分析,使用Bliss独立方法(Macsynergy, Pritchard和Shipman, 1990),在采用MOI为0.01的A/Puerto Rico/8/34感染,进行三天的基于MDCK细胞CPE的测定,对化合物进行评估。在组合试验中与神经氨酸苷酶抑制剂奥司他韦羧酸盐或扎那米韦、或聚合酶抑制剂T-705(参见,例如Ruruta等人, Antiviral Research, 82:95-102 (2009)、“T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections”)相联合。参见,例如Prichard, M.N. 和C. Shipman, Jr., A three-dimensional model to analyze drug-drug interactions. Antiviral Res, 1990. 14 (4-5): p. 181-205。该标准方法包括测定以棋盘方式测定抑制剂的不同浓度组合,并通过比较所观察的响应面与由单独添加单一试剂的简单相加作用计算的预期结果来计算协同量。协同量大于100被视为强协同作用,协同量在50至100之间被视为中等协同作用。协同量为0表示相加作用,负协同量表示试剂之间具有拮抗作用。

[1007] 表4. 协同作用/拮抗作用数据

[1008]

使用 Bliss 独立 (Macsynergy) 方法的组合实验		
Bliss 独立	协同量, 95% 置信区间	结果
化合物 1 + 奥司他韦	360	强协同作用
化合物 1 + 法维拉韦	1221	强协同作用
化合物 1 + 扎那米韦	231	强协同作用
化合物 2 + 奥司他韦	250	强协同作用
化合物 2 + 法维拉韦	100	协同作用
化合物 2 + 扎那米韦	220	强协同作用
化合物 14 + 奥司他韦	545	强协同作用
化合物 14 + 法维拉韦	349	强协同作用
化合物 14 + 扎那米韦	255	强协同作用
化合物 57 + 奥司他韦	268	强协同作用
化合物 57 + 法维拉韦	430	强协同作用
化合物 57 + 扎那米韦	171	强协同作用
化合物 87 + 奥司他韦	348	强协同作用
化合物 87 + 法维拉韦	412	强协同作用
化合物 87 + 扎那米韦	2.7	不显著

[1009] 将本文提供的所有参考文献的全部内容通过引用并入本文。如本文使用的所有缩写、符号和惯例均与当代科学文献中使用那些一致。参见例如 Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 第2版, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997。

[1010] 应当理解, 虽然已经结合其详细说明描述了本发明, 但前述说明旨在阐述而并不限制本发明的范围, 该范围是由所附权利要求书的范围限定。其它方面、优点和修饰均在所附权利要求书的范围之内。

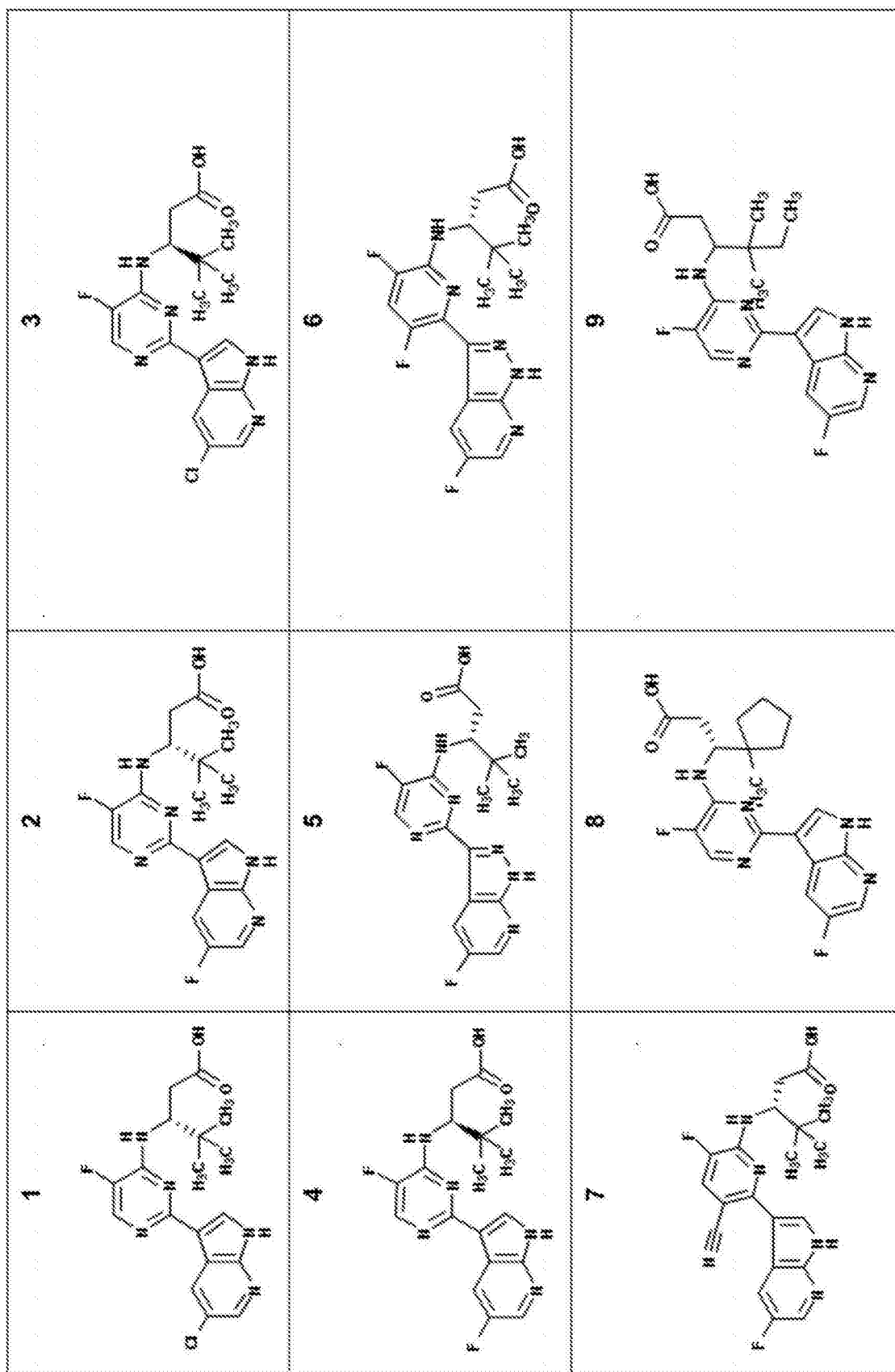


图1

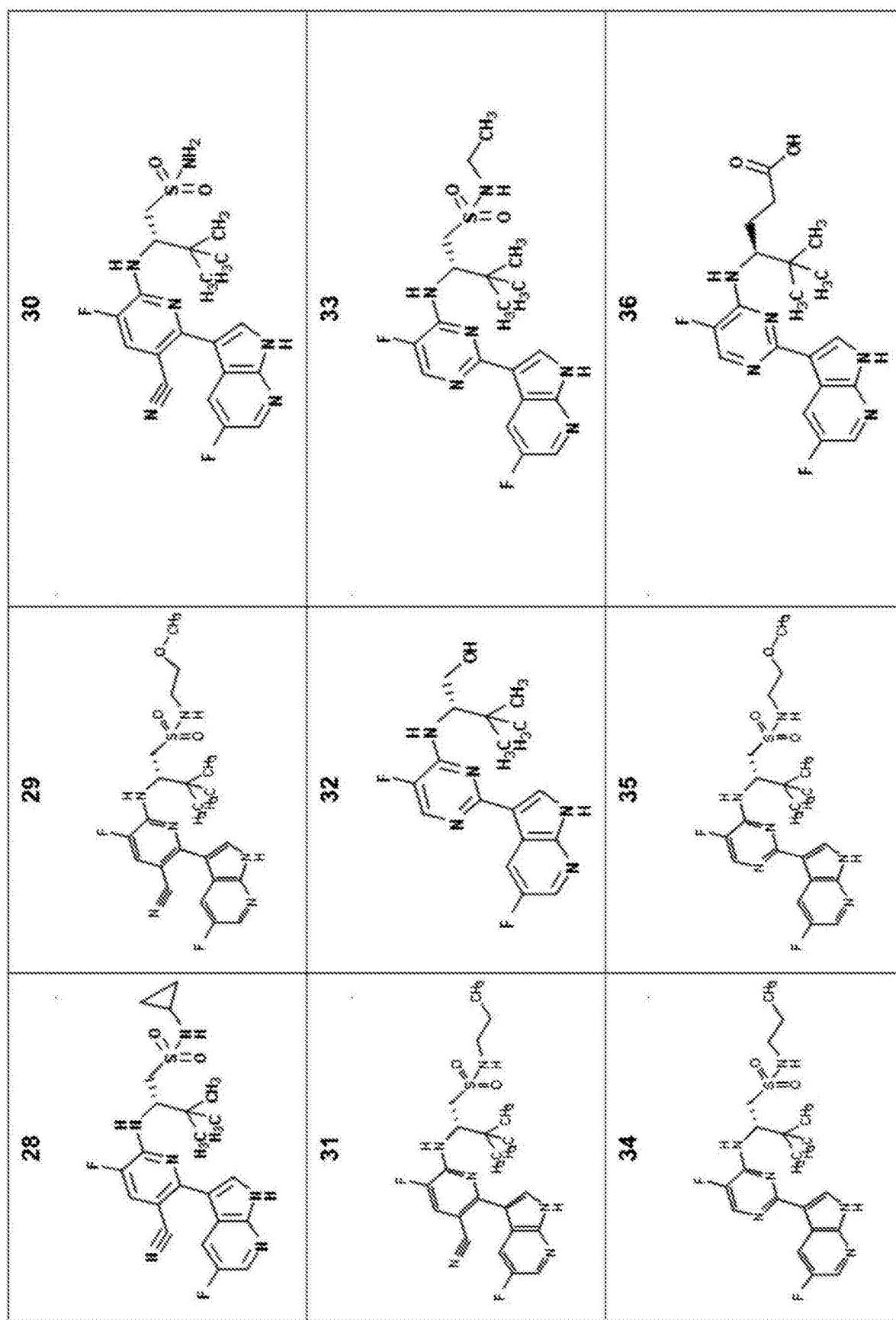


图1

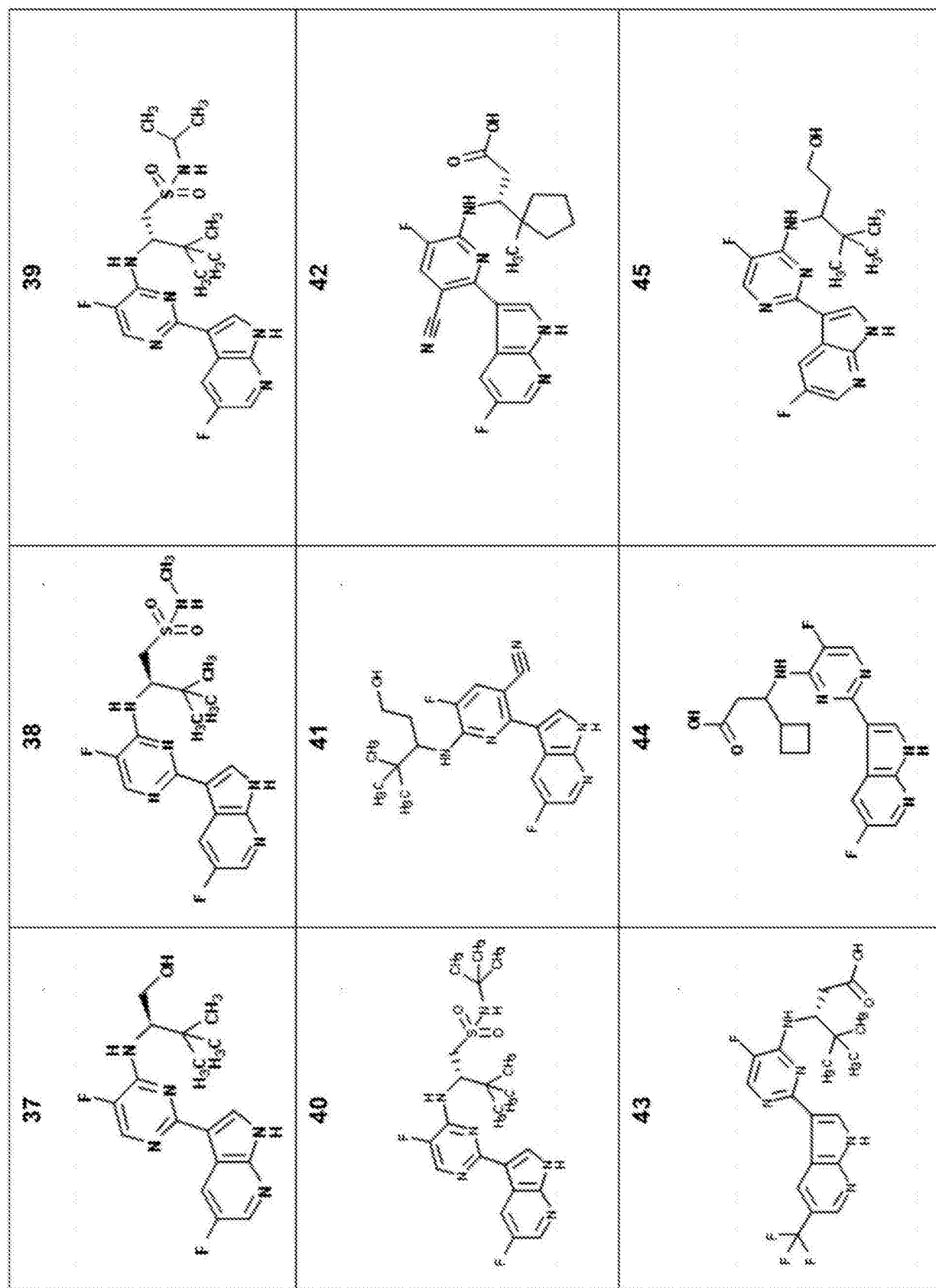


图1

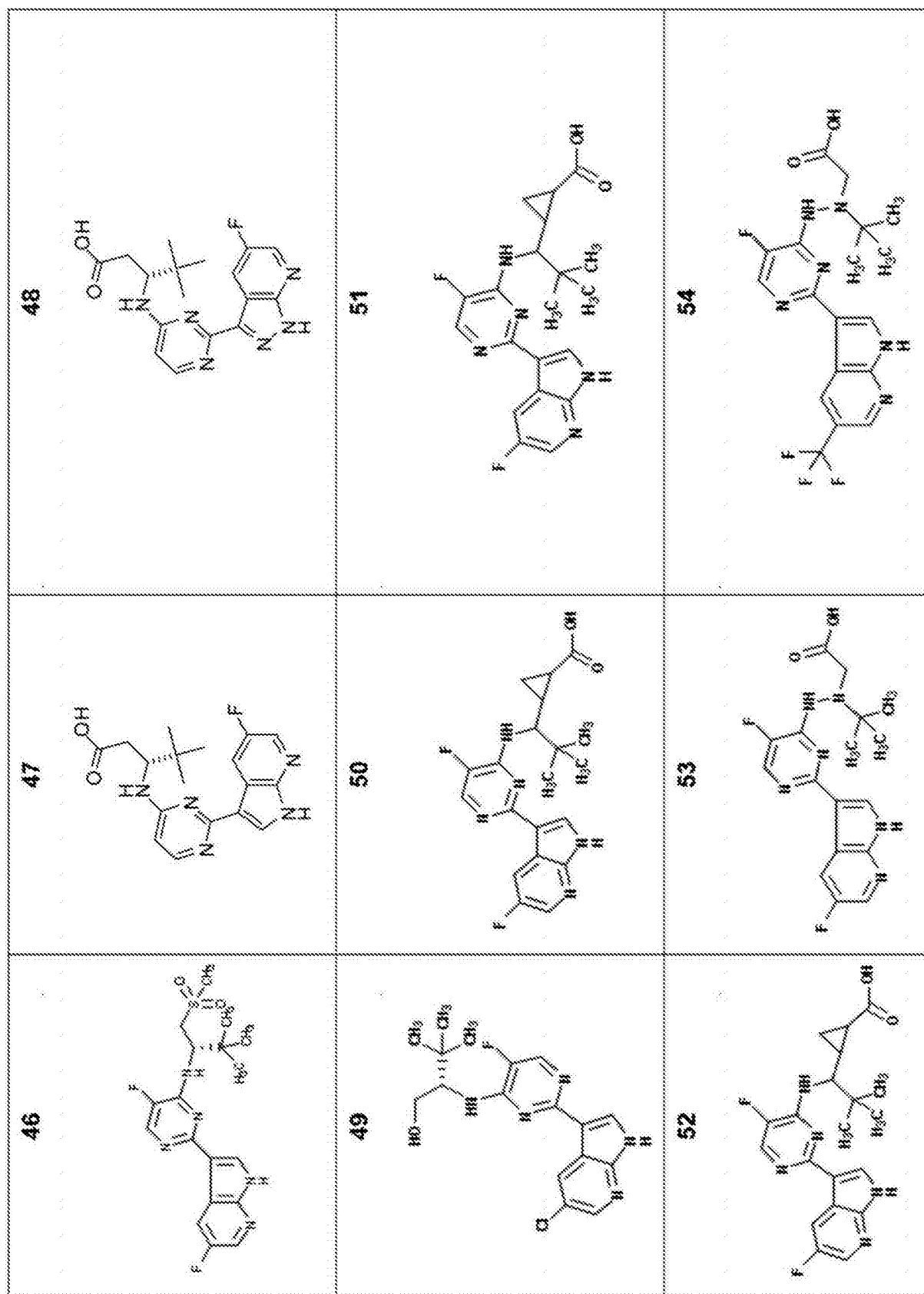


图1

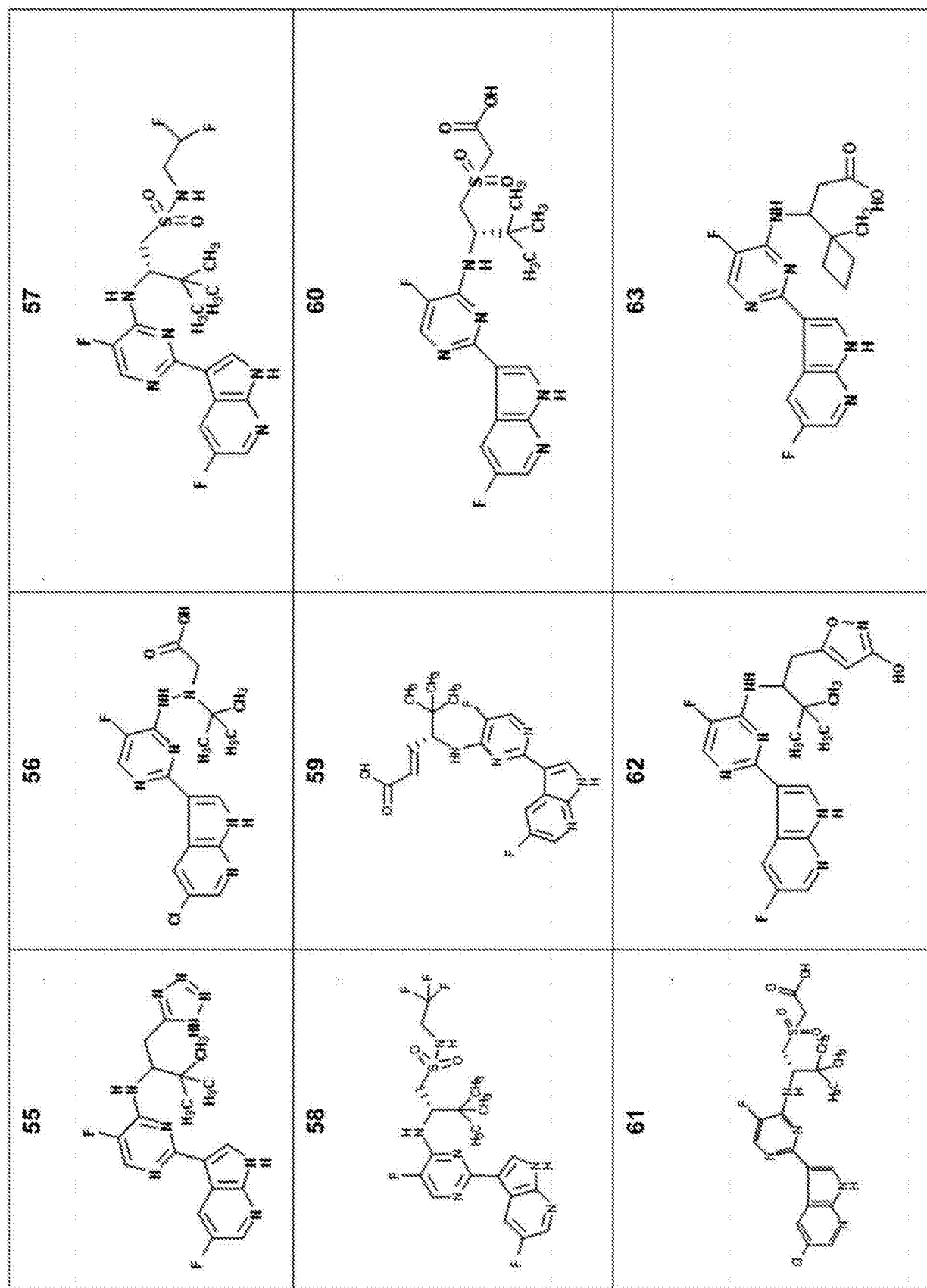


图1

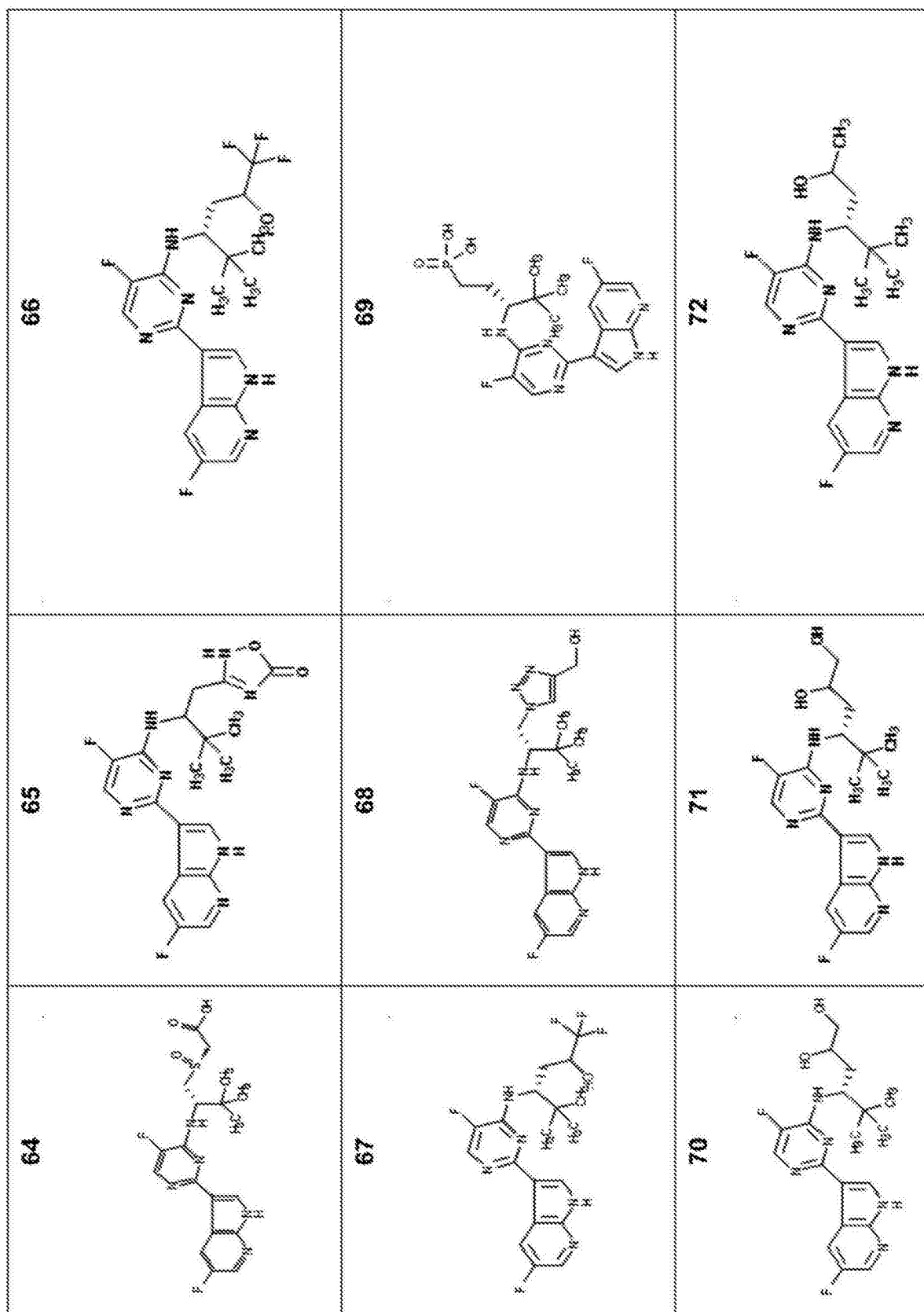


图1

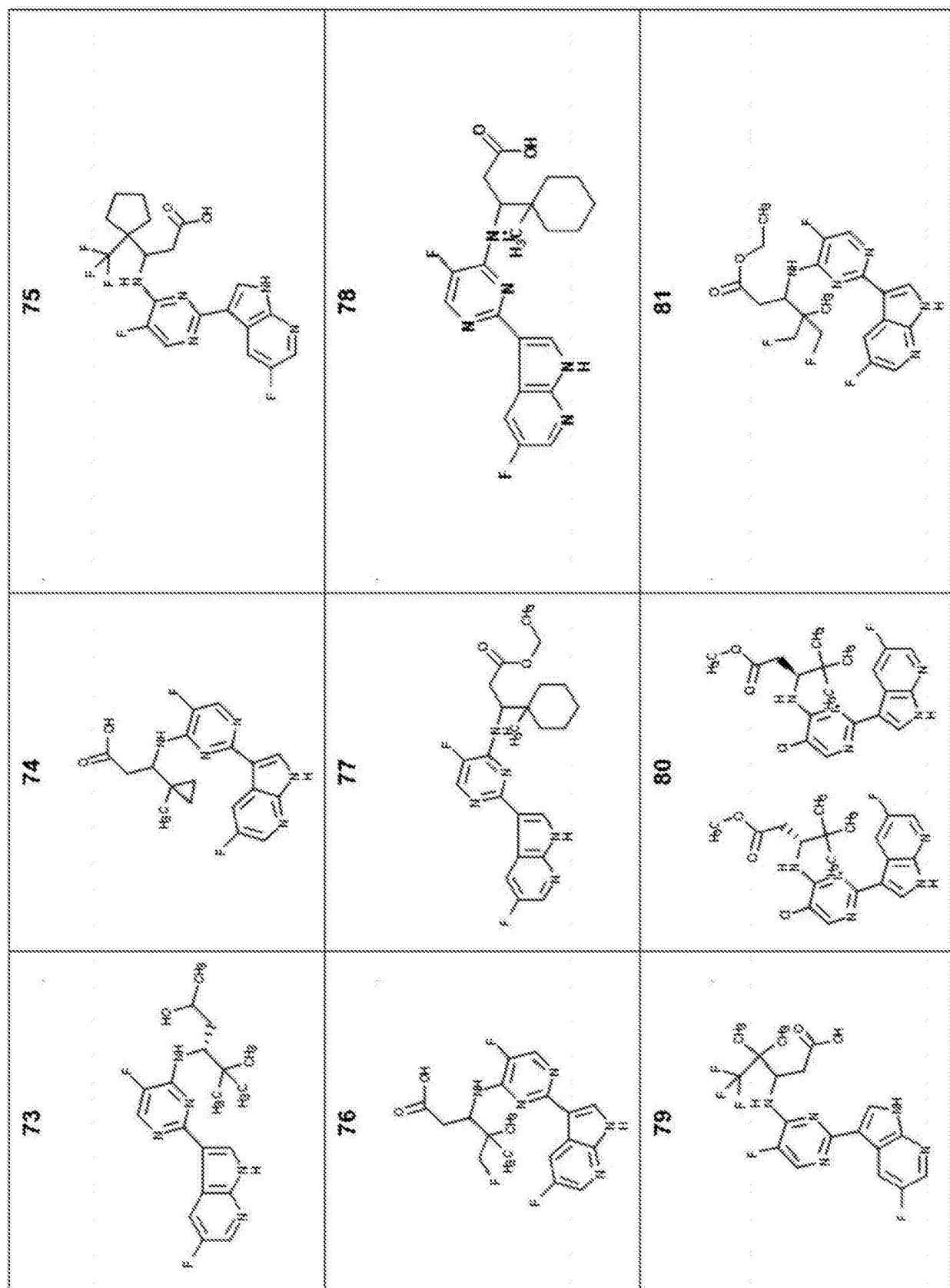


图1

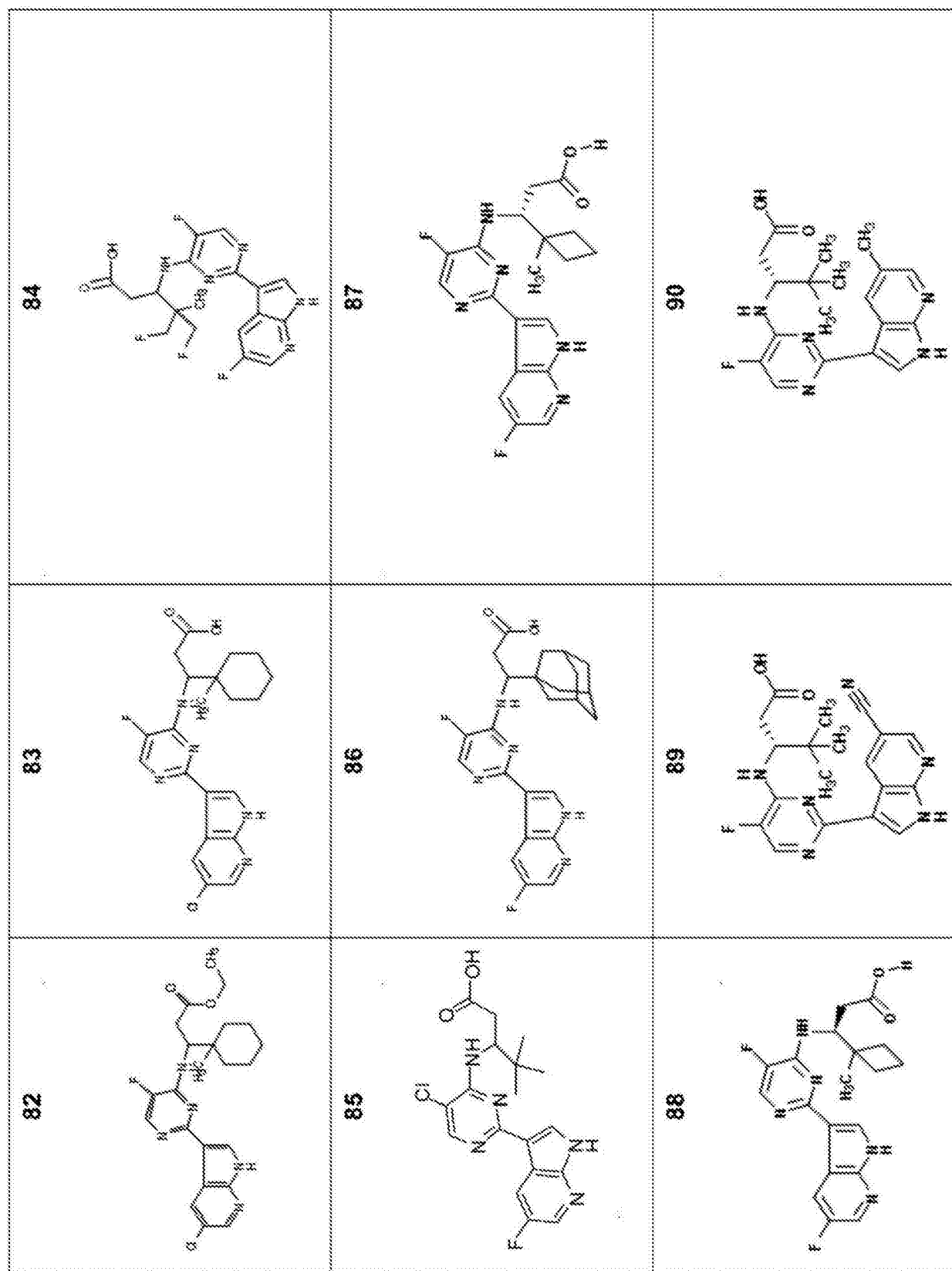


图1

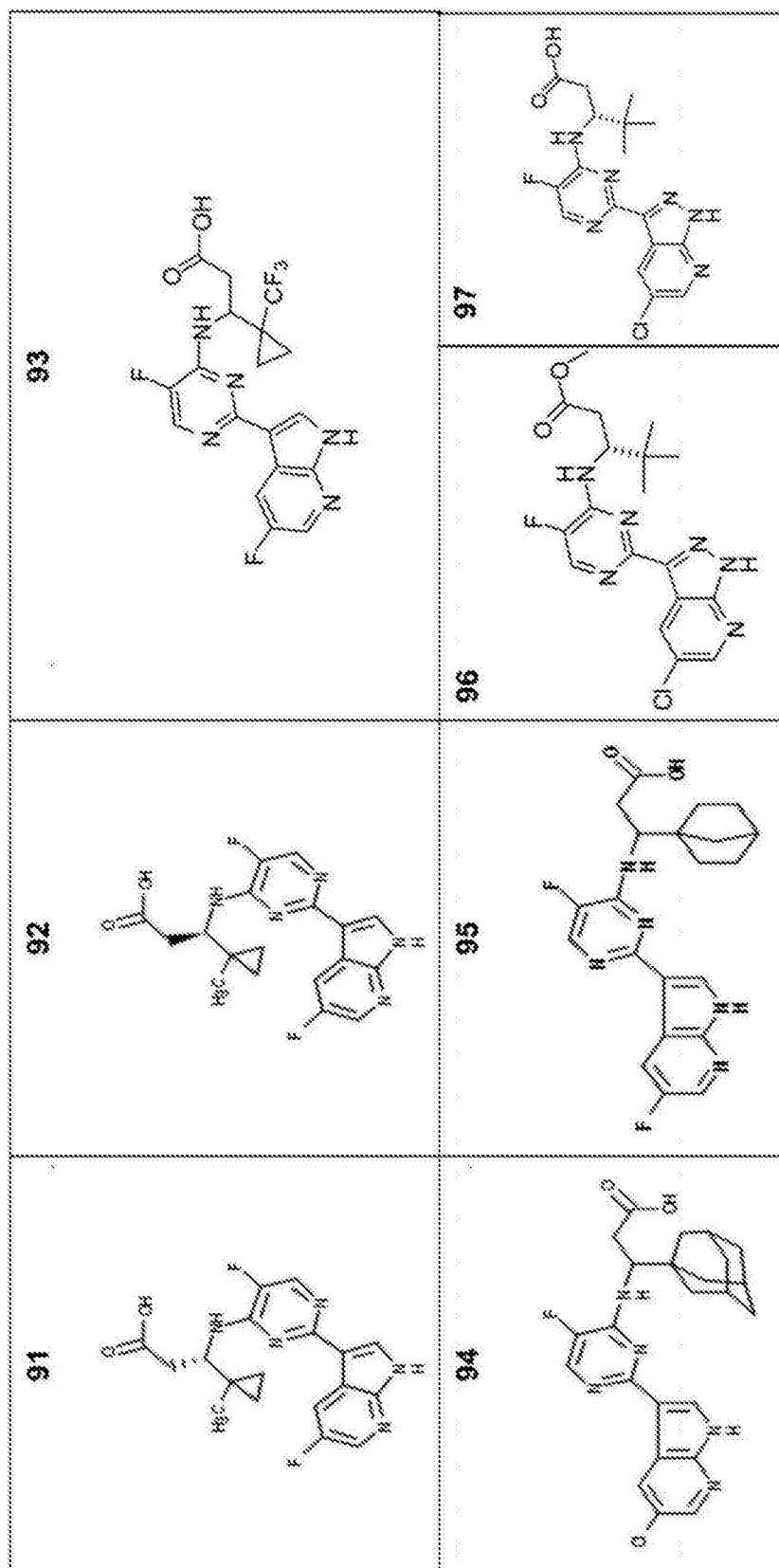


图1