(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546304 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380049180.X
(22)申请日 2023.06.23
(30)优先权数据
63/355,567 2022.06.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/026118 2023.06.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/250165 EN 2023.12.28
(71)申请人 米拉蒂治疗公司
地址 美国
(72)发明人 M·A·马克思 J·M·凯查姆
C·R·史密斯 J·D·劳森
A·C·伯恩斯 王小稜
S·库雷克 A·伊韦塔克
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书58页

(54)发明名称

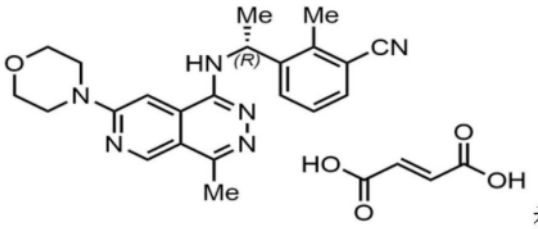
SOS1抑制剂的盐

(57)摘要

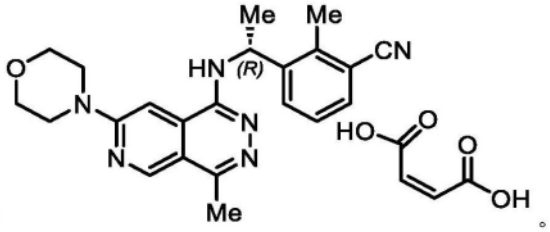
本发明涉及抑制非7激酶子同源物1(SOS1)活性的化合物。特别地,本发明涉及化合物、药物组合物及使用方法,例如使用本发明的化合物和药物组合物治疗癌症的方法。

CN 119546304 A

1.化合物,其选自:

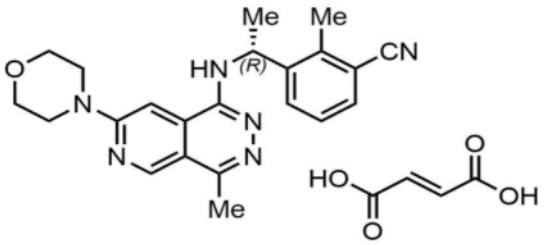


和



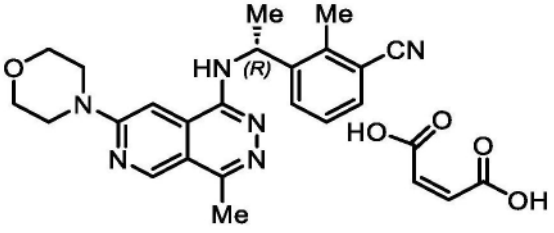
。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中化合物是



。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中化合物是



。

4.药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

5.用于抑制细胞中SOS1活性的方法,该方法包括使其中需要抑制SOS1活性的细胞与有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或根据权利要求4所述的药物组合物接触。

6.根据权利要求5所述的方法,其中细胞具有RAS家族成员基因的活化突变。

7.根据权利要求5所述的方法,其中细胞具有SOS1基因的活化突变。

8.根据权利要求5所述的方法,其中细胞具有NF-1或NF-2基因的活化突变。

9.用于治疗癌症的方法,该方法包括向患有癌症的患者施用治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,单独或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合。

10.根据权利要求9所述的方法,其中化合物的治疗有效量为每天约0.01至300mg/kg。

11.根据权利要求10所述的方法,其中化合物的治疗有效量为每天约0.1至100mg/kg。

12.根据权利要求9所述的方法,其中癌症选自心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠道:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔

姆斯瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝脏:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;骨:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液性纤维瘤、类骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌)、颗粒泡膜细胞瘤、睾丸支持细胞-睾丸间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎型横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学:血液(髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:神经母细胞瘤。

13.根据权利要求9所述的方法,其中癌症是Ras家族相关癌症。

14.根据权利要求13所述的方法,其中Ras家族相关癌症是Kras、HRas或NRas G12C相关癌症,KRas、HRas或NRas G12D相关癌症,KRas、HRas或NRas G12S相关癌症,KRas、HRas或NRas G12A相关癌症,KRas、HRas或NRas G13D相关癌症,KRas、HRas或NRas G13C相关癌症,KRas、HRas或NRas Q61X相关癌症,KRas、HRas或NRas A146T相关癌症,KRas、HRas或NRas A146V相关癌症或KRas、HRas或NRas A146P相关癌症。

15.根据权利要求14所述的方法,其中Ras家族相关癌症是KRas G12C相关癌症。

16.根据权利要求15所述的方法,其中Ras家族相关癌症是非小细胞肺癌或胰腺癌。

17.根据权利要求9所述的方法,其中癌症是SOS1相关癌症。

18.根据权利要求17所述的方法,其中SOS1相关癌症是SOS1 N233S相关癌症或SOS1N233Y相关癌症。

19.根据权利要求17所述的方法,其中SOS1相关癌症是肺腺癌、胚胎型横纹肌肉瘤、睾丸支持细胞睾丸瘤或皮肤颗粒细胞瘤。

20.根据权利要求9所述的方法,其中癌症是NF-1/NF-2相关癌症。

SOS1抑制剂的盐

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制非7激酶子同源物1(SOS1)GTP-介导的核苷酸交换的化合物。特别地,本发明涉及化合物、其盐、包含化合物的药物组合物及其使用方法。

[0002] 发明背景

[0003] Ras家族包括v-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)、神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物(NRAS)和Harvey鼠肉瘤病毒癌基因(HRAS),并且在正常和改变的状态(包括癌症)下关键地调节细胞分裂、生长和功能(参见例如Simanshu等人,Cell,2017.170(1):p.17-33;Matikas等人,Crit Rev Oncol Hematol,2017.110:p.1-12)。RAS蛋白由上游信号(包括受体酪氨酸激酶(RTK))活化,并且将信号传导至多种下游信号传导通路,例如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路。由于RAS基因或RAS通路中的其它基因的突变或改变,在癌症中经常观察到RAS信号传导的过度活化。预测抑制RAS和RAS信号传导的策略的确定将有助于治疗癌症和RAS调节的疾病状态。

[0004] RAS蛋白是鸟苷三磷酸酶(GTPases),在无活性的鸟苷二磷酸(GDP)结合状态和有活性的鸟苷三磷酸(GTP)结合状态之间循环。非7激酶子同源物1(SOS1)是鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),其介导GDP与GTP的交换,从而活化RAS蛋白。RAS蛋白通过其内在的GTP酶活性将GTP水解成GDP,所述活性由GTP酶活化蛋白(GAP)大大增强。通过GAP和GEF的这种调节是在正常条件下严格调节活化和失活的机制。在所有三种RAS蛋白中的几个残基的突变经常在癌症中观察到,并且导致RAS主要保持在活化状态(Sanchez-Vega等人,Cell,2018.173:p.321-337Li等人,Nature Reviews Cancer,2018.18:p.767-777)。密码子12和13的突变是最常见的突变的RAS残基,并且通过阻断GAP蛋白和RAS的相互作用来防止GAP-刺激的GTP水解。然而,最近的生物化学分析表明,这些突变蛋白仍然需要核苷酸循环来活化,这是基于其内在的GTPase活性和/或对外在GTPase的部分敏感性。因此,突变体RAS蛋白对上游因子例如SOS1或SHP2的抑制敏感,SOS1或SHP2是RAS活化所需的另一种上游信号传导分子(Hillig,2019;Patricelli,2016;Lito,2016;Nichols,2018)。

[0005] 在哺乳动物细胞中已鉴定出的三个主要RAS-GEF家族是SOS、RAS-GRF和RAS-GRP(Rojas,2011)。RAS-GRF和RAS-GRP分别在中枢神经系统细胞和造血细胞中表达,而SOS家族则广泛表达并且负责传导RTK信号传导。SOS家族包括SOS1和SOS2,并且这些蛋白共有约70%的序列同一性。由于SOS2的快速降解,SOS1似乎比SOS2活性高得多。小鼠SOS2敲除是可行的,而SOS1敲除是胚胎致死的。他莫昔芬诱导的SOS1敲除小鼠模型用于研究SOS1和SOS2在成年小鼠中的作用,并且证明SOS1敲除是可行的,但SOS1/2双敲除是不可行的(Baltanas,2013),表明功能冗余,并且SOS1的选择性抑制可具有足够的治疗指数,用于治疗SOS1-RAS活化的疾病。

[0006] SOS蛋白通过与生长因子受体结合蛋白2(GRB2)相互作用被募集到磷酸化的RTK中。募集到质膜使得SOS靠近RAS,并且实现SOS介导的RAS活化。SOS蛋白通过促进核苷酸交换的结合位点以及结合GTP结合RAS家族蛋白并且增强SOS功能的变构位点与RAS结合(Freedman等人,Proc.Natl.Acad.Sci,USA2006.103(45):p.16692-97)。与变构位点的结合

缓解了RAS底物结合位点的空间封闭(steric occlusion),因此是核苷酸交换所必需的。由于在活化状态下关键结构域的相互作用增强,与变构位点相互作用后,催化位点的活性构象的保留保持在分离状态。SOS1突变发现于努南综合征和几种癌症中,包括肺腺癌、胚胎型横纹肌肉瘤、Sertoli细胞睾丸瘤和皮肤颗粒细胞瘤(参见例如Denayer,E.等人,Genes Chromosomes Cancer,2010.49(3):p.242-52)。

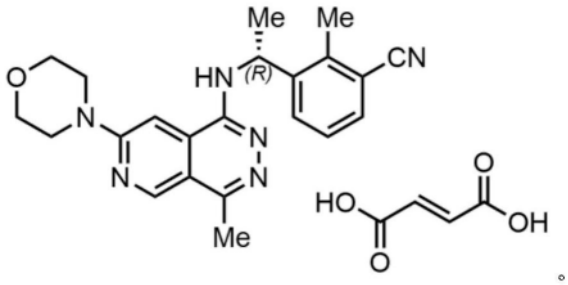
[0007] GTPase活化蛋白(GAP)是刺激RAS家族成员低的内在GTPase活性的蛋白质,因此将活性GTP结合RAS蛋白转化为无活性的GDP结合RAS蛋白(例如,参见Simanshu,D.K.,Cell,2017,Ras Proteins and their Regulators in Human Disease)。虽然在癌症中会发生GEF SOS1中的活化改变,但GAP神经纤维瘤蛋白1(NF-1)或神经纤维瘤蛋白2(NF-2)中的失活突变和功能丧失改变也会发生,形成了SOS1活性不受阻碍并且通过RAS蛋白的通路下游活性升高的状态。

[0008] 因此,阻断SOS1与Ras家族成员之间相互作用的本发明化合物防止KRas再循环为活性GTP结合形式,因此可为广泛范围的癌症,特别是Ras家族成员相关癌症提供治疗益处。本发明化合物作为SOS1-KRas相互作用的抑制剂提供潜在的治疗益处,可通过阻断细胞中的SOS1-KRas相互作用来负调节KRas的活性,以治疗多种形式的癌症,包括Ras相关癌症、SOS1相关癌症和NF1/NF2相关癌症。

[0009] 发明概述

[0010] 需要开发新的SOS1抑制剂,其能够阻断SOS1与Ras家族成员之间的相互作用,防止KRas再循环为活性GTP结合形式,从而可以为广泛范围的癌症提供治疗益处,特别是包括Ras相关癌症、SOS1相关癌症和NF1/NF2相关癌症。

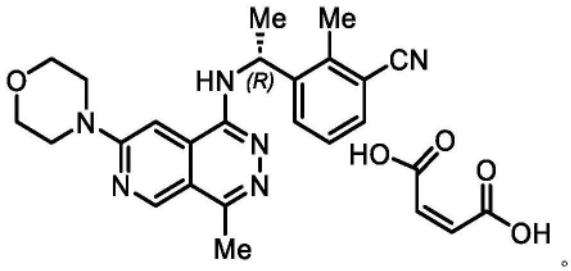
[0011] 在本发明的一个方面中,提供了由下式表示的化合物:

[0012] 

[0013] 富马酸盐的这种表示也旨在描述和包括富马酸部分去质子化和MRTX-0902部分质子化的盐形式。

[0014] 该化合物是MRTX-0902的富马酸盐,是WO 2021/127429A1的实施例12-10的种类,其内容通过引用整体并入本文。

[0015] 在本发明的另一个方面中,本发明提供了MRTX-0902的马来酸盐,其具有以下结构:

[0016] 

[0017] 马来酸盐的这种表示也旨在描述和包括马来酸部分去质子化和MRTX-0902部分质子化的盐形式。

[0018] 在本发明的另一个方面中,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0019] 在又另一个方面中,本发明提供了通过抑制细胞中Ras家族成员与SOS1之间的关联来抑制Ras家族成员活性的方法,该方法包括使细胞与所提供的化合物接触。在一个实施方案中,接触是体外的。在一个实施方案中,接触是体内的。

[0020] 本文还提供了体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。

[0021] 本文还提供了用于治疗有需要的个体的癌症的方法,该方法包括(a)确定癌症与Ras家族成员突变(例如KRAS G12C相关癌症)相关(例如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定法或试剂盒确定);和(b)向患者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0022] 本文还提供了用于治疗有需要的个体的癌症的方法,该方法包括(a)确定癌症与SOS1突变(例如SOS1相关癌症)相关(例如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定法或试剂盒确定);和(b)向患者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0023] 本文还提供了用于治疗有需要的个体的癌症的方法,该方法包括(a)确定癌症与NF-1或NF-2功能丧失性突变(例如,NF1/NF2相关癌症)相关(例如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定法或试剂盒确定);和(b)向患者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0024] 本文还提供了如本文所定义的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于抑制SOS1活性的药物中的用途。

[0025] 本文还提供了如本文所定义的所提供的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗SOS1相关疾病或障碍的药物中的用途。

[0026] 发明详述

[0027] 本发明涉及SOS1抑制剂。特别地,本发明涉及抑制SOS1活性的化合物,包含治疗有效量的化合物的药物组合物及其使用方法。

[0028] 定义

[0029] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常理解的相同的含义。本文所引用的所有专利、专利申请和出版物在它们与本公开内容一致的程度上通过引用并入本文。术语和范围具有它们通常定义的定义,除非另外明确定义。

[0030] 为了简单起见,化学部分在全文中主要定义和称为单价化学部分(例如烷基、芳基等)。然而,在本领域技术人员清楚的适当结构情况下,此类术语也可用于表示相应的多价部分。例如,虽然“烷基”部分通常是指单价基团(例如CH_3-CH_2-),但在某些情况下二价连接部分可以是“烷基”,在这种情况下本领域技术人员将理解烷基是二价基团(例如-CH_2-CH_2-),其等同于术语“亚烷基”。(类似地,在需要二价部分并且将其表述为“芳基”的情况下,本领域技术人员将理解术语“芳基”是指相应的二价部分,亚芳基)。所有原子被理解为

具有它们正常的用于键形成的化合价的数量(即,碳为4,N为3,O为2,并且S为2、4或6,这取决于S的氧化态)。

[0031] 如本文所用,“KRas G12C”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly12Cys鉴定的氨基酸序列。

[0032] 如本文所用,“KRas G12D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly12Asp鉴定的氨基酸序列。

[0033] 如本文所用,“KRas G12S”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丝氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly12Ser鉴定的氨基酸序列。

[0034] 如本文所用,“KRas G12A”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丙氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly12Ala鉴定的氨基酸序列。

[0035] 如本文所用,“KRas G13D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly13Asp鉴定的氨基酸序列。

[0036] 如本文所用,“KRas G13C”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gly13Cys鉴定的氨基酸序列。

[0037] 如本文所用,“KRas Q61L”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置61处含有亮氨酸对谷氨酰胺的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Gln61Leu鉴定的氨基酸序列。

[0038] 如本文所用,“KRas A146T”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有苏氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Ala146Thr鉴定的氨基酸序列。

[0039] 如本文所用,“KRas A146V”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有缬氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Ala146Val鉴定的氨基酸序列。

[0040] 如本文所用,“KRas A146P”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有脯氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variant p.Ala146Pro鉴定的氨基酸序列。

[0041] 如本文所用,“HRas G12C”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly12Cys鉴定的氨基酸序列。

[0042] 如本文所用,“HRas G12D”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly12Asp鉴定的氨基酸序列。

[0043] 如本文所用,“HRas G12S”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12

处含有丝氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly12Ser鉴定的氨基酸序列。

[0044] 如本文所用,“HRas G12A”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丙氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly12Ala鉴定的氨基酸序列。

[0045] 如本文所用,“HRas G13D”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly13Asp鉴定的氨基酸序列。

[0046] 如本文所用,“HRas G13C”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gly13Cys鉴定的氨基酸序列。

[0047] 如本文所用,“HRas Q61L”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置61处含有亮氨酸对谷氨酰胺的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gln61Leu鉴定的氨基酸序列。

[0048] 如本文所用,“HRas A146T”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有苏氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Ala146Thr鉴定的氨基酸序列。

[0049] 如本文所用,“HRas A146V”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有缬氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Ala146Val鉴定的氨基酸序列。

[0050] 如本文所用,“HRas A146P”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有脯氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Ala146Pro鉴定的氨基酸序列。

[0051] 如本文所用,“NRas G12C”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly12Cys鉴定的氨基酸序列。

[0052] 如本文所用,“NRas G12D”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly12Asp鉴定的氨基酸序列。

[0053] 如本文所用,“NRas G12S”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丝氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly12Ser鉴定的氨基酸序列。

[0054] 如本文所用,“NRas G12A”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丙氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人KRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly12Ala鉴定的氨基酸序列。

[0055] 如本文所用,“NRas G13D”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly13Asp鉴定的氨基酸序列。

[0056] 如本文所用,“HNRas G13C”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置

13处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Gly13Cys鉴定的氨基酸序列。

[0057] 如本文所用,“HRas Q61L”是指哺乳动物HRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置61处含有亮氨酸对谷氨酰胺的氨基酸置换。人HRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01112:Variant p.Gln61Leu鉴定的氨基酸序列。

[0058] 如本文所用,“NRas A146T”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有苏氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Ala146Thr鉴定的氨基酸序列。

[0059] 如本文所用,“NRas A146V”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有缬氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Ala146Val鉴定的氨基酸序列。

[0060] 如本文所用,“NRas A146P”是指哺乳动物NRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置146处含有脯氨酸对丙氨酸的氨基酸置换。人NRas的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot P01111:Variant p.Ala146Pro鉴定的氨基酸序列。

[0061] 本文中使用的“Ras家族成员”或“Ras家族”是指KRas、HRas、NRas及其活化突变体,包括在位置G12、G13、Q61和A146处。

[0062] 如本文所用,“Ras家族相关疾病或障碍”是指与活化的Ras突变相关或由活化的Ras突变介导或具有活化的Ras突变的疾病或障碍,所述突变例如在位置G12、G13、Q61或A146处。Ras家族相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas、HRas或NRas G12C相关癌症,KRas、HRas或NRas G12D相关癌症,KRas、HRas或NRas G12S相关癌症,KRas、HRas或NRas G12A相关癌症,KRas、HRas或NRas G13D相关癌症,KRas、HRas或NRas G13C相关癌症,KRas、HRas或NRas Q61X相关癌症,KRas、HRas或NRas A146T相关癌症,KRas、HRas或NRas A146V相关癌症或者KRas、HRas或NRas A146P相关癌症。

[0063] 如本文所用,“SOS1”是指哺乳动物非7激酶子同源物1(SOS1)酶。

[0064] 如本文所用,“SOS1相关疾病或障碍”是指与活化的SOS1突变相关或由活化的SOS1突变介导或具有活化的SOS1突变的疾病或障碍。活化的SOS1突变的实例包括SOS1 N233S和SOS1 N233Y突变。

[0065] 如本文所用,“SOS1 N233S”是指哺乳动物SOS1蛋白的突变形式,其在氨基酸位置233处含有丝氨酸对谷氨酰胺的氨基酸置换。人SOS1的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot Q07889:Variant p.Gln233Ser鉴定的氨基酸序列。

[0066] 如本文所用,“SOS1 N233Y”是指哺乳动物SOS1蛋白的突变形式,其在氨基酸位置233处含有酪氨酸对谷氨酰胺的氨基酸置换。人SOS1的氨基酸密码子和残基位置的排列基于由UniProtKB/Swiss-Prot Q07889:Variant p.Gln233Tyr鉴定的氨基酸序列。

[0067] 如本文所用,“SOS1抑制剂”是指由本文所述的结构表示的本发明化合物。这些化合物能够负向抑制SOS1与Ras家族突变体的全部或部分相互作用或负向抑制SOS1活化的突变,从而降低和/或调节Ras家族成员-SOS1复合物的核苷酸交换活性。

[0068] 如本文所用,“NF-1/NF-2相关疾病或障碍”是指与神经纤维瘤蛋白1(NF-1)基因或神经纤维瘤蛋白2(NF-2)基因中的功能丧失性突变相关或由神经纤维瘤蛋白1(NF-1)基因或神经纤维瘤蛋白2(NF-2)基因中的功能丧失性突变介导或具有神经纤维瘤蛋白1(NF-1)

基因或神经纤维瘤蛋白2(NF-2)基因中的功能丧失性突变的疾病或障碍。

[0069] 如本文所用,“功能丧失性突变”是指任何点突变、剪接位点突变、融合、无义突变(氨基酸突变为终止密码子)、框内突变或移码突变,包括插入和缺失,以及编码靶细胞或癌细胞中的蛋白质的基因的纯合缺失,其导致所编码的蛋白质的存在、活性和/或功能的部分或完全丧失。

[0070] 术语“氨基”是指-NH_2。

[0071] 术语“乙酰基”是指-C(O)CH_3。

[0072] 如本文所用,术语“酰基”是指烷基羰基或芳基羰基取代基,其中烷基和芳基部分如本文所定义。

[0073] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至12个碳原子的直链和支链脂族基团。因此,“烷基”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}和C_{12}基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0074] 如本文所用,术语“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的、具有2至12个碳原子的不饱和的直链或支链脂族基团。因此,“烯基”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}和C_{12}基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0075] 如本文所用,术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的、具有2至12个碳原子的不饱和的直链或支链脂族基团。因此,“炔基”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}和C_{12}基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0076] “亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”是如上文所定义的位于两个其它化学基团之间并且用于连接这两个化学基团的烷基、烯基或炔基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。示例性的亚烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。示例性的亚炔基包括但不限于亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

[0077] 术语“烷氧基”是指-OC1-C6烷基。

[0078] 如本文所用,术语“环烷基”是具有3至12个碳原子的饱和和部分不饱和环状烃基。因此,“环烷基”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}和C_{12}环状烃基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

[0079] 术语“杂烷基”是指如上文所定义的烷基,其中链中的一个或多个碳原子独立地被O、S或NR^x代替,其中R^x为氢或C1-C3烷基。杂烷基的实例包括甲氧基甲基、甲氧基乙基和甲氧基丙基。

[0080] “芳基”是包含一至三个芳族环的C_6-C_{14}芳族部分。因此,“芳基”包括C_6、C_{10}、C_{13}和C_{14}环状烃基。示例性的芳基是C_6-C_{10}芳基。特别地,芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基和芴基。“芳基”还包括稠合多环(例如双环)环系,其中一个或多个稠合环是非芳族的,条件是至少一个环是芳族的,例如茚基。

[0081] “芳烷基”或“芳基烷基”包括与烷基共价连接的芳基,其中该部分通过烷基部分连接至另一个基团。示例性的芳烷基是-(C1-C6)烷基(C6-C10)芳基,包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基。

[0082] “杂环基”或“杂环”是具有3至12个原子(3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个原子)或具有3至13个原子(3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个原子),例如4至8个原子的单环或双环(稠合、螺环或桥连)环结构,其中一个或多个环原子独立地是-C(O)-、N、NR^4、O、S或$S(O)_2$,并且

其余的环原子是季碳或羰基碳。杂环基的实例包括但不限于环氧基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吖丙啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、噻唑烷基、硫杂环丁烷基、二硫杂环己烷基、三硫杂环己烷基、氮硫杂环己烷基、氧硫杂环己烷基、二氧戊环基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、十氢喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、硫代吗啉基、二甲基吗啉基和吗啉基。

[0083] 如本文所用,“杂环基”是指通过键与另一个基团共价连接的杂环基。

[0084] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子,优选5、6、10、13或14个环原子的基团;具有在环状阵列中共享的6、10或14个π电子,所述环状阵列可以包括1、2或3个环,并且除了碳原子之外还具有一至三个杂原子,所述杂原子各自独立地是N、O或S。“杂芳基”还包括稠合多环(例如双环、三环)环系,其中一个或多个稠合环是非芳族的(无论连接哪个环),条件是至少一个环是芳族的并且至少一个环含有N、O或S环原子。

[0085] 杂芳基的实例包括吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、呋喃基、呋咱基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基(phenoxazinyl)、酞嗪基、胡椒酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫吨基。

[0086] “杂芳烷基”或“杂芳基烷基”包括通过键与另一个基团共价连接的杂芳基。杂烷基的实例包括C_1-C_6烷基和具有5、6、9或10个环原子的杂芳基。杂芳烷基的实例包括吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻唑基甲基、噻唑基乙基、苯并咪唑基甲基、苯并咪唑基乙基、喹唑啉基甲基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、苯并呋喃基甲基、吲哚啉基乙基、异喹啉基甲基、异吲哚基甲基、噌啉基甲基和苯并噻吩基乙基。特别排除在该术语范围之外的是具有相邻环O和/或S原子的化合物。

[0087] “亚芳基”、“亚杂芳基”或“亚杂环基”分别是如上文所定义的二价芳基、杂芳基或杂环基,其位于两个其它化学基团之间并且用于连接这两个化学基团。

[0088] 如本文所用,当部分(例如环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、脲等)被描述为“任选取代的”而未明确说明取代基时,其是指该基团任选具有一至四个、优选一至三个、更优选一或两个非氢取代基。

[0089] 如本文所用,术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。

[0090] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢被卤素代替的烷基链。示例性的卤代烷基

是三氟甲基、二氟甲基、氟氯甲基、氯甲基和氟甲基。

[0091] 术语“羟基烷基”是指-亚烷基-OH。

[0092] 如本文所用,术语“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,个体已经经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。在一些实施方案中,个体已被鉴定或诊断为患有具有KRas G12或G13突变的癌症(例如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定法或试剂盒确定)。在一些实施方案中,个体患有对KRas G12C突变、KRas G12D突变、KRas G12S突变、KRas G12A突变、KRas G13D突变或KRas G13C突变呈阳性的肿瘤(例如使用监管机构批准的测定法或试剂盒确定)。个体可以是患有对KRas G12C突变、KRas G12D突变、KRas G12S突变、KRas G12A突变、KRas G13D突变或KRas G13C突变呈阳性的肿瘤(例如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定法或试剂盒确定为阳性)。个体可以是其肿瘤具有KRas G12C突变、KRas G12D突变、KRas G12S突变、KRas G12A突变、KRas G13D突变或KRas G13C突变的个体(例如,其中使用监管机构批准的(例如FDA批准的)试剂盒或测定法确定肿瘤本身)。在一些实施方案中,个体被怀疑患有KRas G12或G13基因相关癌症。在一些实施方案中,个体具有表明个体患有具有KRas G12C突变的肿瘤的临床记录(并且任选地,所述临床记录表明个体应当用本文提供的任何组合物治疗)。

[0093] 如本文所用,术语“儿科患者”是指诊断或治疗时年龄在16岁以下的患者。术语“儿科”可进一步分为多个亚群,包括:新生儿(从出生到生命的第一个月);婴儿(1个月至2岁);儿童(2岁至12岁);和青少年(12岁至21岁(至多但不包括22岁生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson Textbook of Pediatrics,第15版,Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996;Rudolph AM等人,Rudolph’s Pediatrics,第21版,New York:McGraw-Hill,2002;以及Avery MD,First LR.Pediatric Medicine,第2版,Baltimore:Williams&Wilkins;1994。

[0094] 如本文所用,化合物的“有效量”是足以负调节或抑制SOS1酶活性的量。

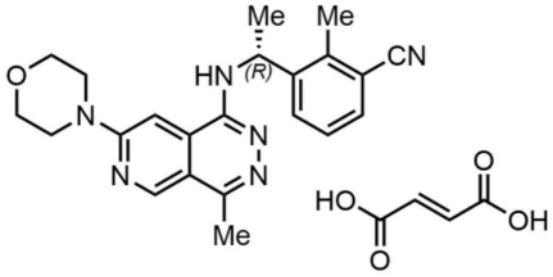
[0095] 如本文所用,化合物的“治疗有效量”是足以改善或以某些方式减轻症状或停止或逆转病情进展、或者负调节或抑制SOS1活性的量。这种量可以作为单剂量施用,或者可以根据有效的方案施用。

[0096] 如本文所用,“治疗”是指改善或以其它方式有益地改变患者的病症、障碍或疾病的症状或病理的任何方式。

[0097] 如本文所用,“通过施用特别的化合物或药物组合物来改善特别的障碍的症状”是指可归因于或与施用该组合物相关的任何减轻,无论是永久性的还是暂时性的、持久性的还是瞬时的。

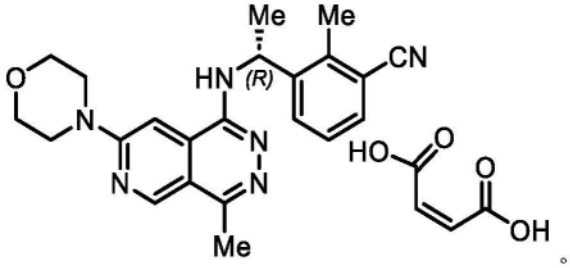
[0098] 化合物

[0099] 在本发明的一个方面中,提供了由下式表示的化合物:

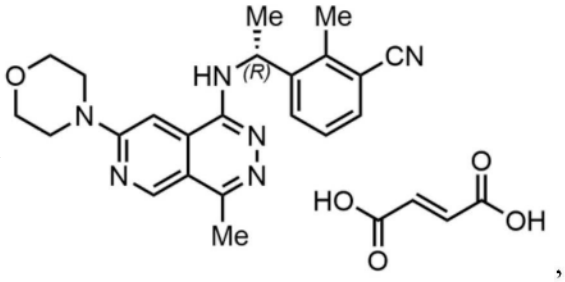
[0100] 

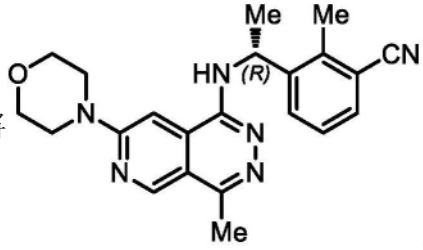
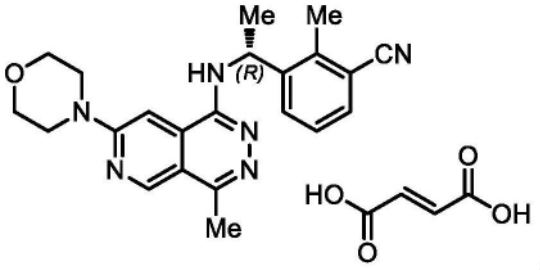
[0101] 该化合物被称为MRTX-0902的富马酸盐。

[0102] 在本发明的另一个方面中,本发明提供了MRTX-0902的马来酸盐,其具有以下结构:

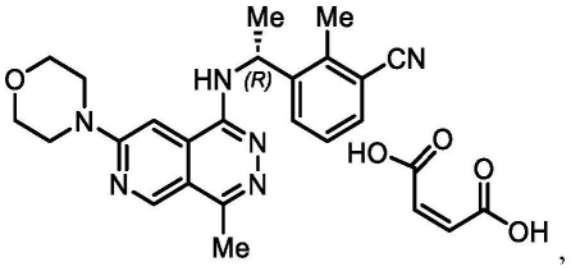
[0103] 

[0104] 所提供的化合物可以配制成药物组合物。

[0105] MRTX-0902的富马酸盐  可以如下制备:

[0106] -将  在溶剂的存在下与富马酸反应生成具有以下结构的化合物: 

[0107] 在一个实施方案中,溶剂选自二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基甲酰胺(DMF)、1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙腈(MeCN)、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲苯和式R-OH的醇,其中R是烷基、烯丙基或芳基。在优选的实施方案中,溶剂是乙醇。

[0108] MRTX-0902的马来酸盐，，可以使用类似的技术(例如,将MRTX-0902在溶剂的存在下与马来酸反应)来制备。

[0109] 药物组合物

[0110] 在另一个方面中,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的SOS1抑制剂和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本发明化合物可以通过本领域公知的任何方法配制,并且可以制备成通过任何途径施用,包括但不限于非肠道、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在某些实施方案中,本发明化合物在医院环境中静脉内施用。在某些其它实施方案中,施用可以优选通过口服途径。

[0111] 载体的特性将取决于施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的”是指与生物系统例如细胞、细胞培养物、组织或生物体相容的无毒物质,并且不干扰活性成分的生物活性的有效性。因此,除了抑制剂之外,本发明组合物还可以包含稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域公知的其它物质。药学上可接受的制剂的制备描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,A.Gennaro编辑,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1990。

[0112] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指保留上述化合物的所需生物活性并且表现出最小或没有不希望的毒理学作用的盐。此类盐的实例包括但不限于与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐,以及与有机酸形成的盐,所述有机酸例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、帕莫酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸、富马酸和聚半乳糖醛酸。化合物还可以以本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐形式施用,其特别包括式--NR+Z-的季铵盐,其中R是氢、烷基或苄基,并且Z是反离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苄酸根和二苯基乙酸根)。

[0113] 活性化合物以足以向患者递送治疗有效量而不在所治疗的患者中引起严重毒性作用的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中。对于所有上述条件,活性化合物的剂量范围为约0.01至300mg/kg,优选0.1至100mg/kg/天,更通常为0.5至约25mg/kg接受者体重/天。典型的局部剂量范围在合适的载体中为0.01-3%wt/wt。药学上可接受的衍生物的有效剂量范围可以基于待递送的母体化合物的重量来计算。如果衍生物本身表现出活性,则有效剂量可以如上所述使用衍生物的重量或通过本领域技术人员已知的其它方法来估计。

[0114] 包含本发明化合物的药物组合物可用于本文所述的方法中。

[0115] 使用方法

[0116] 在又另一个方面中,本发明提供了抑制细胞中SOS1活性的方法,包括使需要抑制SOS1活性的细胞在体外与有效量的所提供的化合物、其药学可接受的盐或含有该化合物或其药学可接受的盐的药物组合物接触。

[0117] 本文提供的组合物和方法特别被认为可用于抑制细胞中的SOS1活性。在一个实施方案中,需要抑制SOS1活性的细胞在体内与治疗有效量的提供的化合物接触以负调节SOS1的活性。在其它实施方案中,可以使用治疗有效量的药学上可接受的盐或含有所提供的化合物的药物组合物。在一个实施方案中,细胞含有Ras家族成员例如KRas、HRas或NRas中的活化突变。在一个实施方案中,细胞具有异常SOS1活性。在一个实施方案中,异常SOS1活性是SOS1活化突变的结果。在一个实施方案中,SOS1活化突变是N233S或N233Y突变。在一个实施方案中,细胞具有异常NF-1或NF-2活性。在一个实施方案中,异常NF-1或NF-2活性是NF-1或NF-2活化突变的结果。

[0118] 通过负调节SOS1的活性,设计方法以阻断SOS1与Ras家族成员之间的相互作用并且增加RAS蛋白的GTP负载,由此降低或抑制GTP核苷酸交换并且将Ras家族成员锁定在GDP结合的无活性形式,导致下游Ras介导的信号传导的抑制。可以根据特别的治疗方案以单剂量或多剂量接触细胞,以影响所需的SOS1负调节。

[0119] 在另一个方面中,提供了治疗癌症的方法,其包括向患有癌症的患者施用治疗有效量的所提供的化合物、其药学上可接受的盐或包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一个实施方案中,癌症是Ras家族相关癌症。在一个实施方案中,癌症是SOS-1相关癌症。在一个实施方案中,癌症是NF-1/NF-2相关癌症。

[0120] 本文提供的组合物和方法可用于治疗多种癌症,包括肿瘤,例如前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌等。更特别地,可通过本发明的组合物和方法治疗的癌症包括但不限于肿瘤类型,例如星形细胞癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肝细胞癌、喉癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌和甲状腺癌和肉瘤。更特别地,这些化合物可以用于治疗:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠道:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝脏:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;骨:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(osteochronfroma)(骨软骨性外生骨疣(osteocartilaginous exostoses))、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液性纤维瘤、类骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌)、颗粒泡膜细胞瘤

(granulosa-thecal cell tumors)、睾丸支持细胞-睾丸间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎型横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学:血液(髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:神经母细胞瘤。在某些实施方案中,癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0121] 在一个实施方案中,癌症是Ras家族相关癌症,例如KRas、NRas或HRas相关癌症。在某些实施方案中,Ras家族相关癌症是非小细胞肺癌或胰腺癌。在一个实施方案中癌症是SOS1相关癌症。在某些实施方案中,SOS1相关癌症是肺腺癌、胚胎型横纹肌肉瘤、睾丸支持细胞睾丸瘤和皮肤颗粒细胞瘤。在一个实施方案中,癌症是NF-1相关癌症。

[0122] 向患者施用的浓度和途径将取决于待治疗的癌症而不同。化合物、其药学上可接受的盐和包含此类化合物和盐的药物组合物还可以与其它抗肿瘤化合物例如化疗剂共同施用,或与其它治疗例如放射或手术干预组合使用,作为手术前或手术后的佐剂。

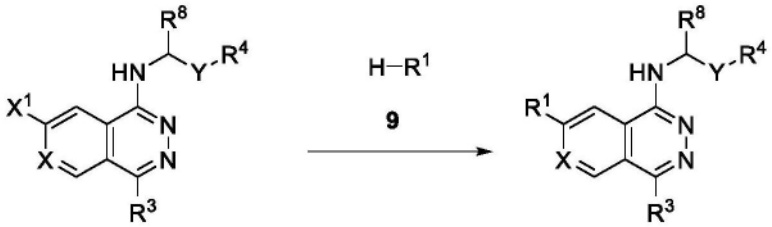
[0123] 通用反应方案、中间体和实施例

[0124] 通用反应方案

[0125] 本发明化合物可以在本文所述的合成方法和反应方案中,使用市售的试剂和中间体来制备,或者可以使用本领域技术人员熟知的其它试剂和常规方法制备。

[0126] 例如,用于制备本发明化合物的中间体可以根据通用反应方案III制备:

[0127] 通用反应方案III

[0128] 

7 5

[0129] 在该通用反应方案III中,化合物7可在合适的碱例如碳酸铯存在下,进行金属催化反应或与偶联配偶体例如醇或胺,H-R^1 9的亲核取代,形成标题化合物5。

[0130] 在该通用反应方案III中,

[0131] R^1是氢、羟基、C1-C6烷基、烷氧基、-$N(R^6)_2$、-$NR^6C(O)R^6$、-$C(O)N(R^6)_2$、-SO_2烷基、-SO_2NR^6烷基、环烷基、-Q-杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被一个或多个R^2或L-R2取代;

[0132] 每个Q独立地是键、O或NR^6;

[0133] X是N或CR^7;

[0134] 每个R^2独立地是C1-C3烷基、氧代(即C=O)、羟基、卤素、氰基、羟基烷基、卤代烷基、烷氧基、-$C(O)N(R^6)_2$、-$N(R^6)_2$、-SO_2烷基、-$NR^6C(O)$C1-C3烷基、-C(O)环烷基、-C(O)C1-C3烷基、-C(O)杂环基、芳基、杂芳基或杂环基,其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或杂环基各

自任选被一个或多个R^{11}取代；

[0135] R^3是氢、C1-C6烷基、烷氧基、-$N(R^{10})_2$、-L$N(R^{10})_2$、环烷基、卤代烷基或杂环基，其中C1-C6烷基、环烷基和杂环基各自任选被一个或多个R^9取代；

[0136] Y是键或亚杂芳基；

[0137] R^4是芳基或杂芳基，各自任选被一个或多个R^5取代；

[0138] 每个R^5独立地是羟基、卤素、氰基、羟基烷基、烷氧基、C1-C3烷基、卤代烷基、卤代烷基-OH、-$N(R^6)_2$、-L-$N(R^6)_2$或-SO_2烷基；

[0139] L是C1-C3亚烷基；

[0140] 每个R^6独立地是氢、C1-C3烷基、卤代烷基或环烷基；

[0141] R^7是氢、氰基或烷氧基；

[0142] R^8是C1-C2烷基或卤代C1-C2烷基；

[0143] 每个R^9独立地是羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基或C1-C3烷基；

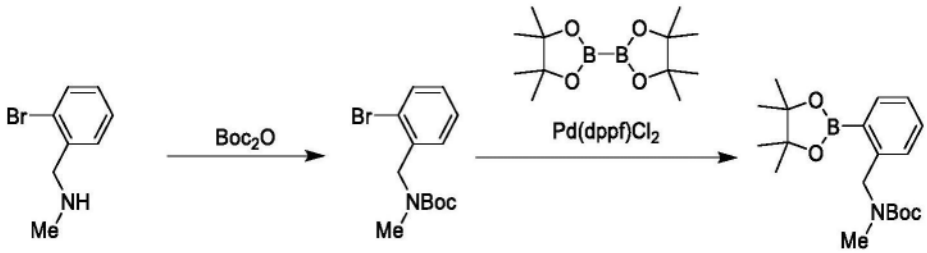
[0144] 每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基或环烷基；

[0145] 每个R^{11}独立地是C1-C3烷基、卤素或卤代烷基；并且

[0146] R^{12}是氢、卤素或C1-C3烷基。

[0147] 下列中间体可用于制备本发明化合物。

[0148] 中间体A

[0149] 

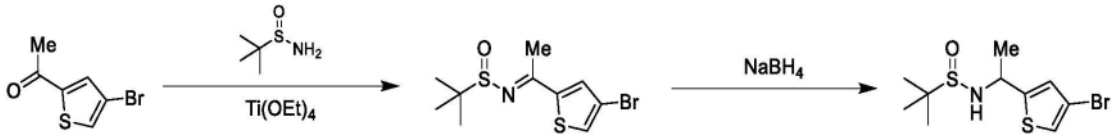
[0150] 步骤A：在25℃，向1-(2-溴苯基)-N-甲基甲胺(6.50g，32.5mmol，1当量)在THF(70.0mL)中的混合物中滴加Boc_2O(7.80g，35.7mmol，8.21mL，1.10当量)，并且将混合物在25℃搅拌1小时。将反应混合物直接在真空中浓缩，得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10/1)纯化，得到(2-溴苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(7.50g，25.0mmol，76.9％产率)，为无色油状物。

[0151] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.55(br d，J＝8.0Hz，1H)，7.34-7.28(m，1H)，7.22-7.08(m，2H)，4.61-4.42(m，2H)，2.94-2.78(m，3H)，1.60-1.33(m，9H)。

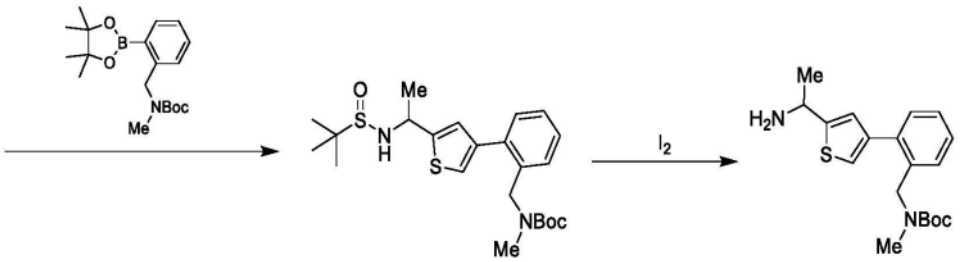
[0152] 步骤B：将(2-溴苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(7.00g，23.3mmol，1.00当量)、双(频哪醇合)二硼(8.88g，35.0mmol，1.50当量)、Pd(dppf)Cl_2(1.71g，2.33mmol，0.10当量)和乙酸钾(5.72g，58.3mmol，2.50当量)在二噁烷(80.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次，然后将混合物在110℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩，得到残留物，并且将残留物通过柱色谱(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯＝1/0至10/1)纯化，得到甲基(2-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(8.00g，23.0mmol，98.8％产率)，为无色油状物。

[0153] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.82(br d，J＝7.2Hz，1H)，7.48-7.37(m，1H)，7.27-7.21(m，2H)，4.85-4.63(m，2H)，2.92-2.73(m 3H)，1.54-1.41(m，9H)，1.35(s，12H)。

[0154] 中间体B



[0155]



[0156] 步骤A:向1-(4-溴噻吩-2-基)乙-1-酮(4.00g,19.5mmol,1.10当量)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.15g,17.7mmol,1.00当量)在THF(56.0mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(8.09g,35.5mmol,7.35mL,2.00当量)。将混合物在70℃搅拌2小时。将混合物倒入水(15.0mL)中,并且搅拌5分钟。过滤悬浮液,并且将滤液在真空中浓缩,得到残留物。将残留物用石油醚/乙酸乙酯=5/1(10mL)洗涤,过滤,并且收集滤饼并且在真空中干燥,得到N-(1-(4-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.00g,9.73mmol,54.9%产率),为黄色固体。

[0157] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=1.2Hz,1H),7.41(d,J=1.2Hz,1H),2.72(s,3H),1.30(s,9H)。

[0158] 步骤B:在0℃,向N-(1-(4-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.70g,12.0mmol,1.00当量)在THF(40.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(1.36g,36.0mmol,3.00当量)。将反应混合物缓慢温至25℃并且搅拌2小时。将混合物倒入冰水(15.0mL)中并且在0℃搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到N-(1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.60g,9.51mmol,79.3%产率,82.0%纯度),为黄色油状物。

[0159] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.15(s,1H),6.98-6.96(s,1H),4.81-4.75(m,1H),3.55(br d,J=3.6Hz,1H),1.59(d,J=6.4Hz,3H),1.24(s,9H)。

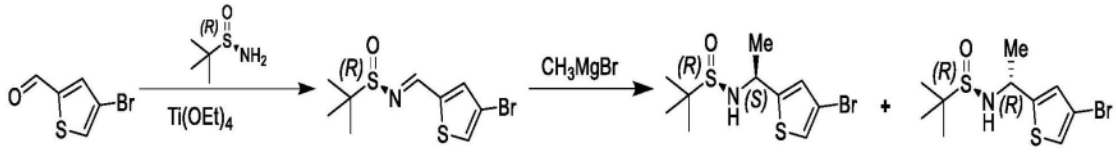
[0160] 步骤C:在氮气气氛下,向N-(1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.00g,9.67mmol,1.00当量)和甲基(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(5.04g,14.5mmol,1.50当量)在二噁烷(35.0mL)和水(8.00mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(1.12g,967μmol,0.10当量)和碳酸铯(9.45g,29.01mmol,3.00当量)。将混合物在110℃、氮气气氛下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到(2-(5-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.40g,3.11mmol,32.1%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]:451.2。

[0161] 步骤D:向(2-(5-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.40g,4.88mmol,1.00当量)在THF(15.0mL)和水(5.00mL)中的溶液中加入碘(232mg,1.46mmol,295μL,0.30当量)。将混合物在50℃搅拌30分钟。将残留物倒入饱和亚硫

酸钠水溶液(30.0mL)中,并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(15.0mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.20g,粗品),为黄色油状物。

[0162] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.28(m,3H),7.26-7.22(m,1H),7.01(s,1H),6.91(br s,1H),4.49(br d,J=19.2Hz,2H),4.40(q,J=6.4Hz,1H),2.72(br d,J=19.2Hz,3H),1.53(d,J=6.4Hz,3H),1.51-1.40(m,9H)。

[0163] 中间体C&D

[0164] 

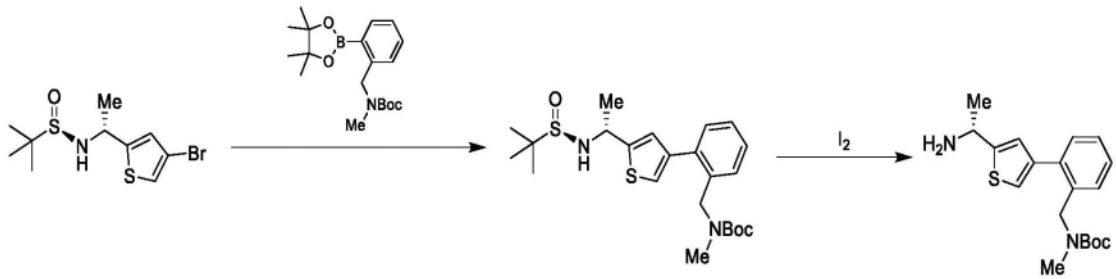
[0165] 步骤A:向4-溴噻吩-2-甲醛(20.0g,104mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.1g,99.5mmol,0.95当量)在THF(200mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(47.8g,209mmol,43.4mL,2.00当量)。将反应混合物在25℃搅拌1小时。然后将混合物倒入水(20.0mL)中并且搅拌5分钟,得到悬浮液。过滤悬浮液并且将滤液在真空中浓缩,得到(R,E)-N-((4-溴噻吩-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20.0g,粗品),为黄色油状物。LCMS[M+1]:295.8。

[0166] 步骤B:在0℃,向(R,E)-N-((4-溴噻吩-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(600mg,2.04mmol,1.00当量)在THF(200mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.00M,2.04mL,3.00当量)。然后将反应混合物在25℃搅拌1小时。将饱和氯化铵水溶液(3.00mL)加入到反应混合物中,并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3.00mL×2)萃取,并且将合并的有机相用盐水(3.00mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到(R)-N-((S)-1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(第1次洗脱,中间体C)(120mg,19.0%产率),为黄色油状物和(R)-N-((R)-1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(第2次洗脱,中间体D)(150mg,483μmol,23.7%产率),为黄色油状物。

[0167] 中间体C:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.15(d,J=1.6Hz,1H),6.97(s,1H),4.81-4.75(m,1H),3.51(br d,J=3.2Hz,1H),1.59(d,J=6.8Hz,3H),1.24(s,9H)。

[0168] 中间体D:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.14(d,J=1.6Hz,1H),6.89(s,1H),4.81-4.74(m,1H),3.39(br d,J=5.6Hz,1H),1.65(d,J=6.8Hz,3H),1.25(s,9H)。

[0169] 中间体E

[0170] 

[0171] 步骤A:在氮气气氛下,向(R)-N-((R)-1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,483μmol,1.00当量)和甲基(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

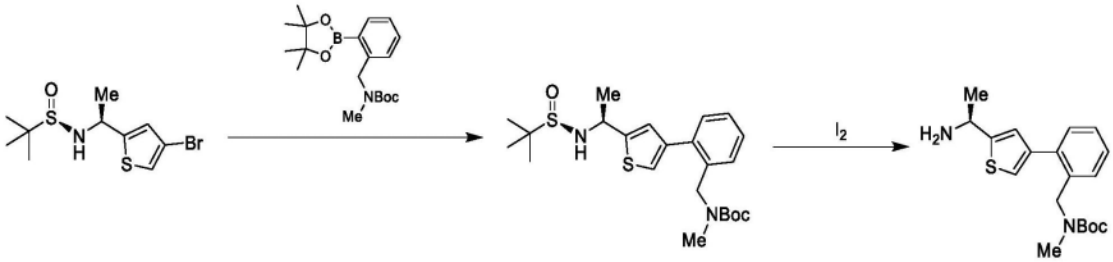
烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(168mg,483μmol,1.00当量)在二噁烷(1.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(55.9mg,48.3μmol,0.10当量)和碳酸铯(473mg,1.45mmol,3.00当量)。将反应混合物在110℃、氮气气氛下搅拌2小时,然后至25℃并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,266μmol,55.1%产率),为白色固体。LCMS[M+1]=451.1。

[0172] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,3H),7.25(s,1H),7.06(s,1H),6.95(br s,1H),4.88-4.81(m,1H),4.48(br d,J=16.0Hz,2H),3.44(br d,J=6.0Hz,1H),2.73(br d,J=12.8Hz,3H),1.71(d,J=6.4Hz,3H),1.27(s,9H),1.25(s,9H)。

[0173] 步骤B:向(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,266μmol,1.00当量)在THF(1.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中加入碘(20.3mg,79.9μmol,16.1μL,0.30当量),并且将反应混合物在50℃搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至25℃,倒入饱和亚硫酸钠水溶液(2.00mL)中,并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3.00mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(3.00mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C1875×30mm×3um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:28%-38%)纯化,得到(R)-(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,113μmol,42.3%产率,97.5%纯度),为白色油状物。

[0174] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.41-7.23(m,6H),4.84-4.79(m,1H),4.48(s,2H),2.73(s,3H),1.76(d,J=6.8Hz,3H),1.51-1.36(m,9H)。

[0175] 中间体F

[0176] 

[0177] 步骤A:在氮气气氛下,向(R)-N-((S)-1-(4-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,322μmol,1.00当量)和甲基(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(112mg,322μmol,1.00当量)在二噁烷(1.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(37.2mg,32.2μmol,0.10当量)和碳酸铯(315mg,967μmol,3.00当量)。将反应混合物在110℃搅拌2小时,然后冷却至25℃并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到(2-(5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,266μmol,68.9%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]=451.1。

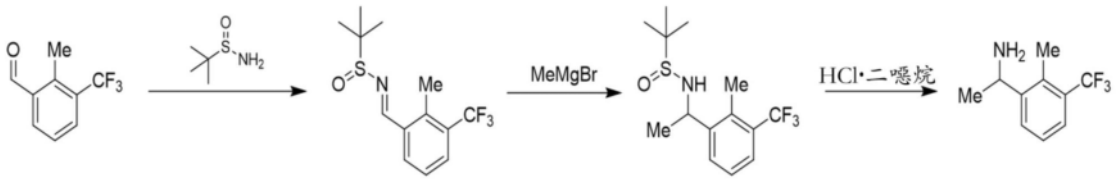
[0178] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.28(m,3H),7.26-7.22(m,1H),7.07(d,J=1.2Hz,1H),7.03(br s,1H),4.90-4.83(m,1H),4.55-4.41(m,2H),3.71-3.55(m,1H),2.80-2.65(m,3H),1.64(d,J=6.8Hz,3H),1.52-1.41(m,9H),1.26(s,9H)。

[0179] 步骤B:向(2-(5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)

(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,266μmol,1.00当量)在THF(1.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中加入碘(16.9mg,66.6μmol,13.4μL,0.30当量)。将反应混合物在50℃搅拌1小时,然后冷却至25℃并且倒入饱和亚硫酸钠水溶液(2.00mL)中,并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3.00mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(3.00mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:24%-54%)纯化,得到(S)-(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(45.0mg,97.7μmol,44.0%产率,TFA盐),为白色油状物。LCMS[M+1]=347.2。

[0180] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.40(d,J=1.2Hz,1H),7.38-7.22(m,5H),4.82-4.80(br s,1H),4.48(s,2H),2.73(s,3H),1.75(d,J=6.8Hz,3H),1.50-1.35(m,9H)。

[0181] 中间体G

[0182] 

[0183] 步骤A:向2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛(300mg,1.59mmol,1.00当量)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(213mg,1.75mmol,1.10当量)在THF(5.00mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(727mg,3.19mmol,661μL,2.00当量)。将反应混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物倒入水(2.00mL)中并且搅拌5分钟,得到悬浮液。过滤悬浮液并且在真空中浓缩,得到2-甲基-N-(2-甲基-3-(三氟甲基)亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺(360mg,1.24mmol,77.5%产率),为白色固体。

[0184] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.98(s,1H),8.13(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),2.70(d,J=0.8Hz,3H),1.29(s,9H)。

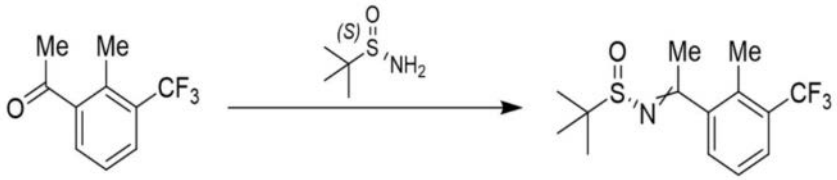
[0185] 步骤B:在0℃、氮气气氛下,向2-甲基-N-(2-甲基-3-(三氟甲基)亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺(185mg,635μmol,1.00当量)在THF(5.00mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(227mg,3.00M,635μL,3.00当量)。将反应混合物在25℃搅拌3小时,然后用饱和氯化铵溶液(10.0mL)缓慢处理。分离有机相和水相,并且将水相用乙酸乙酯(5.00mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到2-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,488.0μmol,76.8%产率),为黄色固体。

[0186] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.65-7.54(m,4H),7.35-7.28(m,2H),5.00-4.87(m,2H),2.49(s,6H),1.54-1.50(m,6H),1.26-1.24(m,9H),1.22(s,9H)。

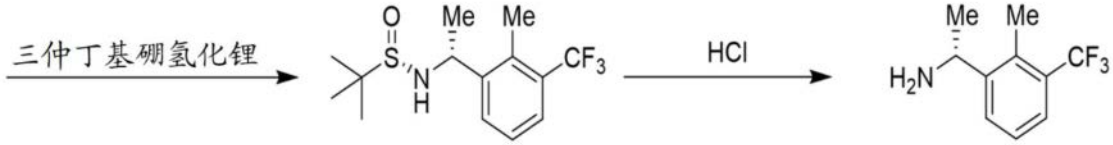
[0187] 步骤C:将2-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,488.0μmol,1.00当量)在HCl(4.0M,在二噁烷中,1.00mL)中的溶液在25℃搅拌1小时。将反应混合物过滤并且将滤饼在真空中浓缩,得到1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(45.0mg,38.5%产率),为红色固体。LCMS[M+1]=204.3。

[0188] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.78-7.65(m,2H),7.56-7.48(m,1H),4.93-4.89(m,1H),2.52(d,J=0.8Hz,3H),1.63(d,J=6.8Hz,3H)。

[0189] 中间体H



[0190]



[0191] 步骤A:向1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(8.00g,39.6mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.28g,43.5mmol,1.10当量)在THF(80.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(18.1g,79.1mmol,16.4mL,2.00当量)。将反应混合物在70℃搅拌2小时。将反应混合物在25℃冷却并且倒入冰水(w/w=1/1)(80.0mL)中,并且搅拌15分钟,得到悬浮液。过滤悬浮液,并且将滤液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1)纯化,得到(S)-2-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(8.00g,26.2mmol,66.2%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]:306.2。

[0192] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.74(br t,J=7.2Hz,2H),7.57-7.51(m,1H),7.46(br t,J=7.6Hz,2H),7.43-7.30(m,1H),2.72(s,3H),2.54(J=6.8Hz,3H),2.48(s,3H),2.40(br d,J=16.0Hz,3H),1.31(s,9H),1.24(br d,J=12.4Hz,9H)。

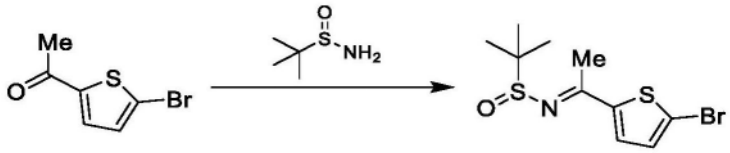
[0193] 步骤B:在-78℃,向S)-2-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(8.00g,26.2mmol,1.00当量)在THF(80.0mL)中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)(7.47g,39.3mmol,8.59mL,1.50当量)。将反应混合物在-78℃搅拌2小时。在0℃,将水滴加到反应混合物(10.0mL)中并且将得到的混合物搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1)纯化,得到(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(3.50g,11.4mmol,43.5%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]:308.0。

[0194] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),4.94-4.88(m,1H),2.48(d,J=1.2Hz,3H),1.54(d,J=6.4Hz,3H),1.20(s,9H)。

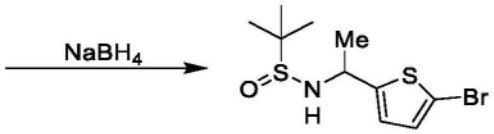
[0195] 步骤C:将S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.30g,4.23mmol,1.00当量)在HCl(4M,在二噁烷中,15.0mL)中的溶液在25℃搅拌30分钟。将反应混合物过滤并且将滤饼在真空中干燥,得到(R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(700mg,2.89mmol,68.4%产率,99.1%纯度,盐酸盐),为白色固体。LCMS[M+H]:204.0。

[0196] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.73(t,J=7.6Hz,2H),7.54-7.49(m,1H),4.92-4.88(m,1H),2.52(d,J=0.8Hz,3H),1.62(d,J=6.8Hz,3H)。

[0197] 中间体I



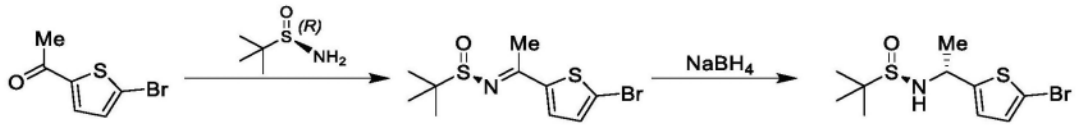
[0198]



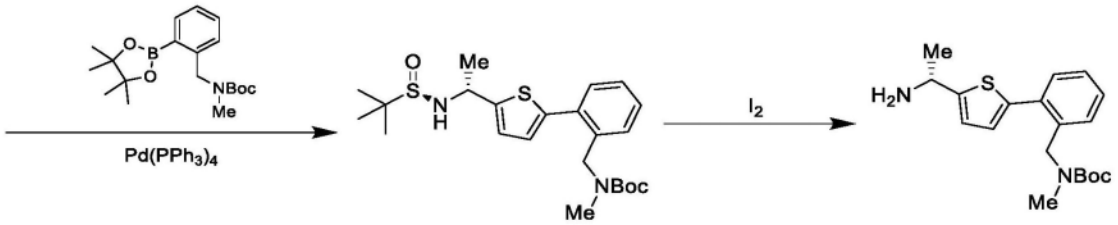
[0199] 步骤A:向1-(5-溴噻吩-2-基)乙-1-酮(11.0g,53.6mmol,1.00当量)在THF(120mL)中的溶液中加入2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.45g,69.7mmol,1.30当量)和乙醇钛(IV)(24.5g,107mmol,22.3mL,2.00当量),将反应混合物在75℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃并且在真空中浓缩得到残留物,将残留物用水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释,过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(16.0g,粗品),为黄色固体。LCMS[M+1]:308.0。

[0200] 步骤B:在0℃,向N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(16.0g,51.9mmol,1.00当量)在THF(150mL)中的溶液中加入硼氢化钠(3.93g,104mmol,2.00当量),将反应混合物在20℃搅拌1小时。将饱和碳酸氢钠水溶液(20.0mL)滴加到反应混合物中,然后将混合物用水(200mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至2/1)纯化,得到N-(1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.0g,38.7mmol,74.5%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]:309.9。

[0201] 中间体J



[0202]



[0203] 步骤A:向1-(5-溴噻吩-2-基)乙-1-酮(10.0g,48.8mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.68g,63.4mmol,1.30当量)在THF(120mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(22.3g,97.5mmol,20.2mL,2.00当量),将反应混合物在70℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃,用水(200mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释,得到悬浮液,过滤悬浮液并且将滤液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓

缩,得到(R,E)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(13.0g,粗品),为棕色油状物。LCMS[M+1]:308.2。

[0204] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.23(d,J=4.0Hz,1H),7.04(d,J=4.0Hz,1H),2.67(s,3H),1.28(s,9H)。

[0205] 步骤B:在0℃,向(R,E)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(13.0g,42.2mmol,1.00当量)在THF(150mL)中的溶液中加入硼氢化钠(4.79g,127mmol,3.00当量)。将反应混合物在20℃、氮气气氛下搅拌2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液(20.0mL)滴加到混合物中,并且用水(200mL)稀释,得到的水溶液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至2/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.00g,17.4mmol,41.3%产率,90.0%纯度),为棕色固体。LCMS[M+1]:309.9。

[0206] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.90(d,J=3.6Hz,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),4.84-4.66(m,1H),3.50(d,J=2.8Hz,1H),1.57(d,J=6.4Hz,3H),1.23(s,9H)。

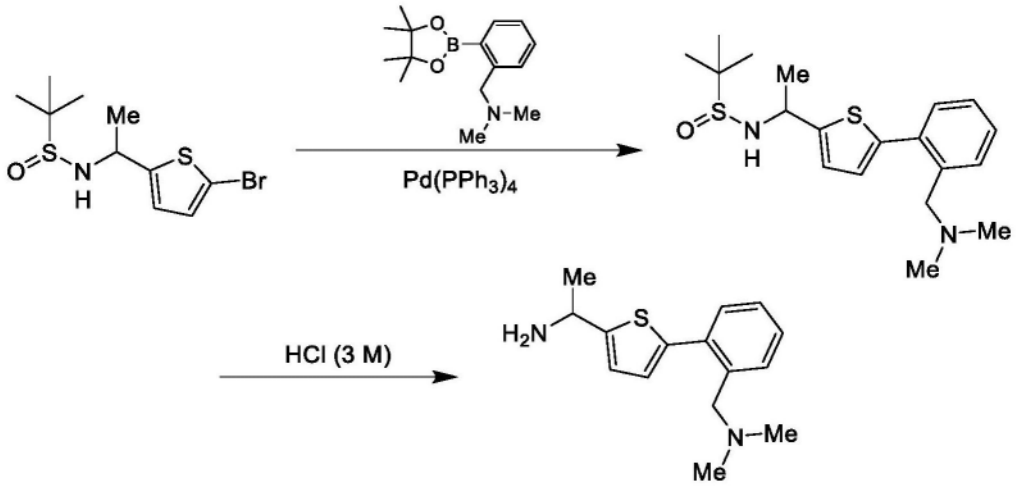
[0207] 步骤C:在氮气气氛下,向(R)-N-((R)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.00g,6.45mmol,1.00当量)和甲基(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(2.69g,7.74mmol,1.20当量)在二噁烷(20.0mL)和水(2.00mL)中的溶液中加入碳酸铯(6.30g,19.3mmol,3.00当量)和$Pd(PPh_3)_4$(745mg,645μmol,0.10当量)。将反应混合物在110℃、氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至25℃,用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,得到(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.60g,5.19mmol,80.6%产率,90.0%纯度),为黄色油状物。LCMS[M+1]:451.4。

[0208] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.40-7.32(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.01(s,1H),6.83(s,1H),4.95-4.79(m,1H),4.67-4.44(m,2H),3.56(d,J=3.2Hz,1H),2.93-2.56(m,3H),1.64(d,J=6.4Hz,3H),1.56-1.36(m,9H),1.26(s,9H)。

[0209] 步骤D:向(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.60g,5.77mmol,1.00当量)在THF(20.0mL)和水(4.00mL)中的溶液中加入碘(439mg,1.73mmol,349μL,0.30当量),将反应混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至25℃,用饱和碳酸氢钠(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯萃取(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,得到(R)-(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(1.50g,3.68mmol,63.8%产率,85.0%纯度),为黄色油状物。LCMS[2M+1]:693.3。

[0210] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39-7.31(m,2H),7.30-7.20(m,2H),7.01(d,J=2.8Hz,1H),6.81(d,J=3.2Hz,1H),4.61-4.48(m,3H),4.04(s,2H),2.73(s,3H),1.64(d,J=6.4Hz,3H),1.57-1.33(m,9H)。

[0211] 中间体K

[0212] 

[0213] 步骤A:向N-(1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.50g,1.61mmol,1.00当量)和N,N-二甲基-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲胺(505mg,1.93mmol,1.20当量)在二噁烷(5.00mL)和水(0.50mL)中的溶液中加入碳酸铯(1.58g,4.83mmol,3.00当量)和$Pd(PPh_3)_4$(186mg,161μmol,0.10当量),然后脱气并且用氮气吹扫3次。将反应混合物在110℃、氮气气氛下搅拌2小时。完成后,将反应混合物冷却至25℃,用水(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1)纯化,得到N-(1-(5-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(450mg,1.15mmol,71.3%产率,93.0%纯度),为棕色油状物。LCMS[M+1]:365.2。

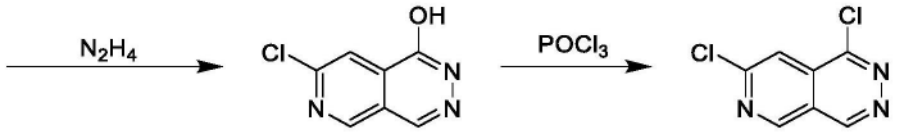
[0214] 步骤B:向N-(1-(5-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(410mg,1.12mmol,1.00当量)在THF(4.00mL)中的溶液中加入盐酸(3.00M,375μL,1.00当量),将反应混合物在20℃搅拌2小时。完成后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到1-(5-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙胺(200mg,691μmol,61.5%产率,90.0%纯度),为黄色油状物。

[0215] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.48-7.42(m,1H),7.41-7.36(m,1H),7.34-7.28(m,2H),7.13(d,J=3.6Hz,1H),6.96-6.92(m,1H),4.29-4.21(m,1H),3.39(s,2H),2.14(s,6H),1.38(d,J=6.4Hz,3H)。

[0216] 中间体L



[0217]



[0218] 步骤A:向6-氯呋喃并[3,4-c]吡啶-1(3H)-酮(1.50g,8.85mmol,1.00当量)在四氯化碳(10.0mL)中的溶液中加入AIBN(145mg,884μmol,0.10当量)和NBS(1.42g,7.96mmol,0.9当量)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。将反应过滤并且将滤液在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到3-溴-6-氯呋喃并[3,4-c]吡啶-1(3H)-酮(1.20g,4.83mmol,54.6%产率),为黄色油状物。LCMS[M+3]:249.8。

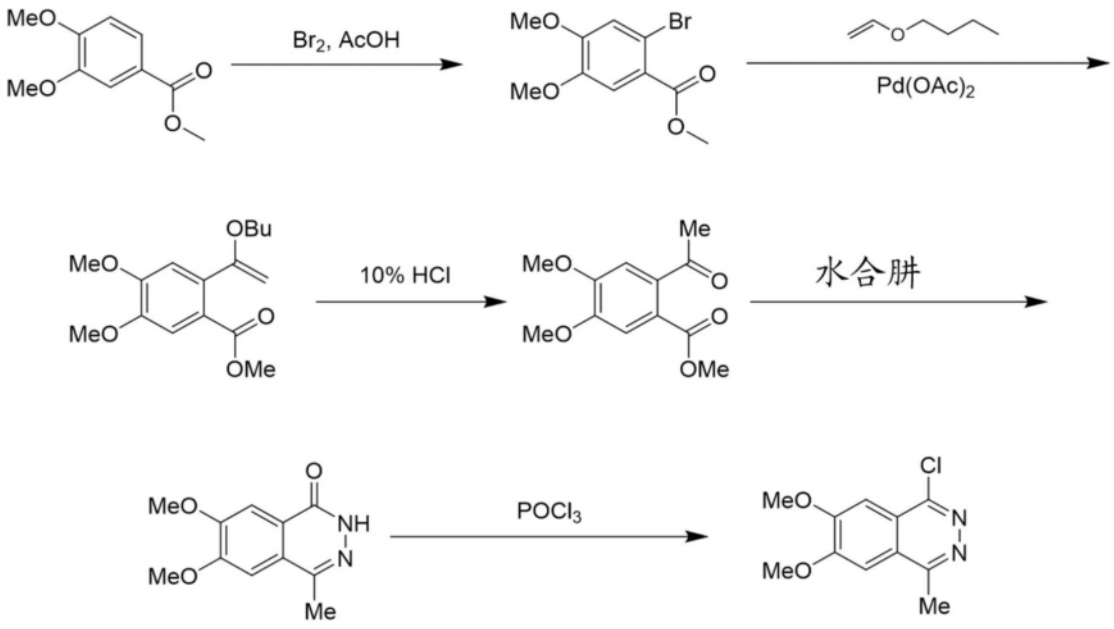
[0219] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.84-8.80(m,1H),7.84(s,1H),7.47(s,1H)。

[0220] 步骤B:在0℃,向3-溴-6-氯呋喃并[3,4-c]吡啶-1(3H)-酮(1.20g,4.83mmol,1.00当量)在乙醇(20.0mL)中的溶液中加入水合肼(370mg,7.24mmol,359μL,1.50当量)。将反应混合物在80℃搅拌30分钟。将反应冷却至25℃,倒入冰水(1.00mL)中,得到悬浮液。过滤悬浮液,并且收集滤饼并且在真空下干燥,得到7-氯吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(800mg,4.41mmol,91.2%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:182.0。

[0221] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.08(br s,1H),9.20(s,1H),8.53(s,1H),8.10(s,1H)。

[0222] 步骤C:在25℃,向7-氯吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(78.0mg,430μmol,1.00当量)在乙腈(2.00mL)中的溶液中加入氯氧磷(V)(phosphorus(V)oxychloride)(231mg,1.50mmol,139μL,3.50当量)。将反应混合物在80℃搅拌2小时。将反应在25℃冷却,倒入饱和碳酸氢钠水溶液(2.00mL)中并且在0℃搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(3.00mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(2.00mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩,得到1,7-二氯吡啶并[3,4-d]哒嗪(65.0mg,粗品),为红色固体。LCMS[M+1]:199.8。

[0223] 中间体M

[0224] 

[0225] 步骤A:在0℃,历经1.5小时,向3,4-二甲氧基苯甲酸甲酯(10.0g,51.0mmol,1.00当量)在乙酸(50.0mL)中的混合物中加入在乙酸(50.0mL)中的溴(8.96g,56.1mmol,2.89mL,1.10当量)。然后将混合物缓慢至室温并且搅拌45分钟。完成后,通过倒入水(700mL)将反应淬灭并且搅拌30分钟,然后停止搅拌,并且静置1小时后过滤混合物。将收集的固体用水(100mL)洗涤,并且用亚硫酸钠水溶液(100mL)洗涤。将固体部分干燥,溶解于热甲醇(300mL)中,并且冷却所得溶液。将冷甲醇溶液用水(200mL)处理,得到悬浮液,过滤悬浮液,收集滤饼并且在真空中干燥,得到2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(9.00g,32.7mmol,64.2%产率),为白色粉末。LCMS[M+1]:275.3。

[0226] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.36(s,1H),7.24(s,1H),3.84(s,3H),3.82(s,3H),3.79(s,3H)。

[0227] 步骤B:将2-溴-4,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯(6.00g,21.8mmol,1.00当量)、1-(乙烯基氧基)丁烷(10.9g,109mmol,14.0mL,5.00当量)、$Pd(OAc)_2$(490mg,2.18mmol,0.10当量)、三苯基膦(1.14g,4.36mmol,0.20当量)和三乙胺(2.65g,26.2mmol,3.64mL,1.20当量)在乙腈(60.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后将反应混合物在100℃、氮气气氛下搅拌16小时。然后将混合物冷却至25℃,过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到2-(1-丁氧基乙烯基)-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(6.00g,粗品),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[0228] 步骤C:在20℃,将2-(1-丁氧基乙烯基)-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(6.00g,20.4mmol,1.00当量)在盐酸(10%,在水中,61.2g,168mmol,60.0mL,8.23当量)和THF(60.0mL)中的混合物搅拌1小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液调至pH=7,然后将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。在20℃,将残留物用石油醚/乙酸乙酯=5/1(50.0mL)研磨20分钟,得到悬浮液,过滤悬浮液,收集滤饼并且在真空中干燥,得到2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(3.00g,12.6mmol,61.8%产率),为白色固体。

[0229] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.26(s,1H),7.17(s,1H),3.86(s,3H),3.84(s,3H),3.77(s,3H),2.46(s,3H)。

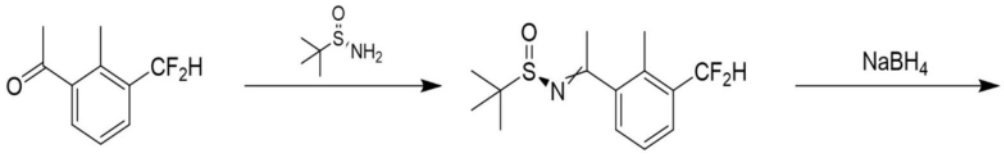
[0230] 步骤D:在室温,向2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(3.00g,12.6mmol,1.00当量)在乙醇(30.0mL)中的溶液中加入水合肼(2.22g,37.8mmol,2.16mL,3.00当量),然后将反应混合物在95℃搅拌30分钟。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。在20℃,将残留物用乙酸乙酯(50.0mL)研磨20分钟,得到悬浮液,过滤悬浮液,收集滤饼并且在真空中干燥,得到6,7-二甲氧基-4-甲基酞嗪-1(2H)-酮(2.00g,9.08mmol,72.1%产率),为类白色固体。LCMS[M+1]:221.4。

[0231] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=12.25(s,1H),7.58(s,1H),7.21(s,1H),3.96(s,3H),3.92(s,3H),2.48(s,3H)。

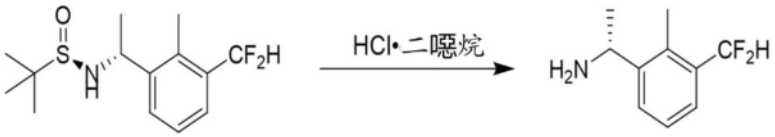
[0232] 步骤E:将6,7-二甲氧基-4-甲基酞嗪-1(2H)-酮(1.30g,5.90mmol,1.00当量)在氯氧磷(V)(13.0mL)中的混合物在120℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到1-氯-6,7-二甲氧基-4-甲基酞嗪(1.20g,粗品),为黄色固体。LCMS[M+1]:239.0。

[0233] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.80(s,1H),7.64(s,1H),4.13(s,3H),4.12(s,3H),3.08(s,3H)。

[0234] 中间体N



[0235]



[0236] 步骤A:向1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙-1-酮(0.37g,1.99mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(2.27g,9.95mmol,2.06mL,5.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(724mg,5.97mmol,3.00当量)。将混合物在75℃搅拌16小时。在25℃,将反应混合物通过加入饱和碳酸氢钠水溶液20.0mL淬灭。将混合物过滤,并且将滤液用乙酸乙酯45.0mL(15.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水20.0mL(20.0mL×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过快速硅胶色谱(0~12%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到(R,E)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.36g,1.19mmol,59.8%产率,95.0%纯度),为无色油状物。

[0237] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.55-7.62(m,1H),7.16-7.51(m,2H),6.79-7.13(m,1H),2.48-2.73(m,3H),2.27-2.47(m,3H),1.19-1.30(m,9H)。

[0238] 步骤B:向(R,E)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(340mg,1.18mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5.00mL)中的溶液中加入硼氢化钠(89.5mg,2.37mmol,2.00当量)。将混合物在0℃搅拌1小时。在25℃,将反应混合物通过加入水10.0mL淬灭,然后用乙酸乙酯30.0mL(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过快速硅胶色谱(0-13%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)-2-甲

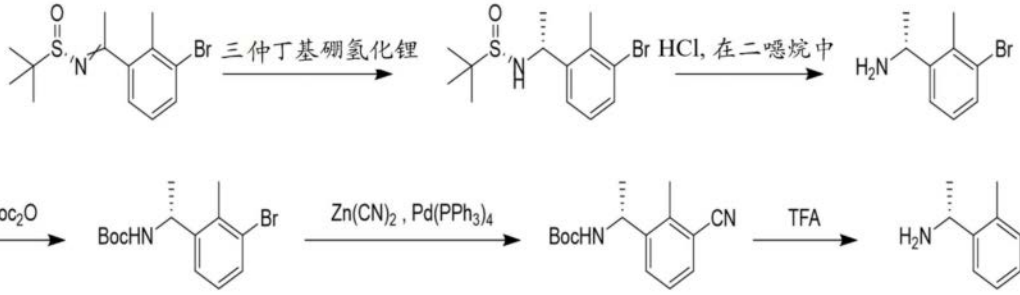
基丙烷-2-亚磺酰胺(190mg,643μmol,54.4%产率,98.0%纯度),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$=290.1。

[0239] 步骤C:在25℃,将(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(140mg,484μmol,1.00当量)在二噁烷盐酸盐(4.00M,7.00mL,57.9当量)中的混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗产物(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙-1-胺(110mg,475μmol,98.2%产率,80.0%纯度)为白色固体,其无需进一步纯化即可使用。LCMS[M+1]$^+$=186.0。

[0240] 中间体O



[0241]



[0242] 步骤A:向3-溴-2-甲基苯甲酸(100g,465mmol,1.00当量)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(68.6g,512mmol,1.10当量,HCl)在DMF(1000mL)中的溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(195g,512mmol,1.10当量)和N,N-二异丙基乙基胺(180g,1.40mol,243mL,3.00当量)。将混合物在25℃搅拌2小时,然后倒入水(1000mL)中并且搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(1000mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(1000mL×5)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到3-溴-N-甲氧基-N,2-二甲基苯甲酰胺(120g,粗品),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$:258.0。

[0243] 步骤B:在0℃,向3-溴-N-甲氧基-N,2-二甲基苯甲酰胺(120g,465mmol,1.00当量)在THF(100mL)中的溶液中加入甲基溴化镁(3.0M,180mL,1.16当量)。将混合物在0-40℃之间搅拌3小时,然后将混合物冷却至0℃,并且滴加盐酸(6.0N)(450mL),并且在40-45℃之间搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃并且倒入饱和氯化铵溶液(9000mL)中。将水相用乙酸乙酯(1500mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(1000mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到1-(3-溴-2-甲基苯基)乙-1-酮(90.0g,422mmol,90.9%产率),为黄色油状物。

[0244] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.70(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.62(dd,J=0.8,7.6Hz,1H),7.19(t,J=8.0Hz,1H),2.56(s,3H),2.46(s,3H)。

[0245] 步骤C:向1-(3-溴-2-甲基苯基)乙-1-酮(88.0g,413mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60.1g,496mmol,1.20当量)在THF(100mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(471g,2.07mol,428mL,5.00当量)和二甘醇二甲醚(55.4g,413mmol,59.1mL,1.00当量)。将混合物在80℃搅拌2小时,然后倒入水(300mL)中并且搅拌15分钟。然后将混合物过滤并且

在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至40/1)纯化,得到(S)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(110g,348mmol,84.2%产率),为黄色油状物。

[0246] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.63(br t,J=6.8Hz,2H),7.28(br d,J=7.6Hz,1H),7.17(t,J=8.0Hz,2H),7.14-7.02(m,1H),2.67(s,3H),2.50(br d,J=4.8Hz,3H),2.42(s,3H),2.31(br d,J=17.2Hz,3H),1.31-1.26(m,9H),1.24-1.16(m,9H)

[0247] 步骤D:在-78℃,向(S)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(109g,345mmol,1.00当量)在THF(1100mL)中的溶液中加入三仲丁基硼氢化锂(1.0M,689mL,2.00当量)。将混合物在-78℃搅拌2小时,然后倒入饱和氯化铵水溶液(1000mL)中并且在25℃搅拌60分钟。将水相用乙酸乙酯(1000mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(500mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至2/1)纯化,得到残留物。将残留物进一步用石油醚洗涤,得到(S)-N-((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(70.0g,220mmol,63.8%产率),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:318.1。

[0248] 步骤E:在0℃,将(S)-N-((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(71.0g,223mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷溶液(300mL)和MeOH(300mL)中的溶液搅拌30分钟。将混合物在真空中浓缩,得到(R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙-1-胺(55.0g,粗品,HCl),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:214.1。

[0249] 步骤F:向(R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙-1-胺(55.0g,220mmol,1.00当量,HCl)和Boc_2O(48.4g,222mmol,50.9mL,1.01当量)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(56.7g,439mmol,76.5mL,2.00当量)。将混合物在0-25℃之间搅拌30分钟,然后在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化,得到残留物。将残留物进一步用石油醚洗涤,得到(R)-(1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(51.0g,162mmol,73.9%产率),为白色固体。LCMS[M-55]$^+$:258.0。

[0250] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),4.93(br d,J=6.4Hz,2H),2.45(s,3H),1.41(br s,9H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

[0251] 步骤G:向(R)-(1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(51.0g,162mmol,1.00当量)在DMF(540mL)中的溶液中加入氰化锌(22.9g,195mmol,12.4mL,1.20当量)和$Pd(PPh_3)_4$(18.8g,16.2mmol,0.10当量)。将混合物在110℃搅拌3小时,然后冷却至25℃并且倒入水(500mL)中。将水相用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(1000mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1)纯化,得到(R)-(1-(3-氰基-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(37.0g,142.1mmol,87.6%产率),为白色固体。LCMS[M-55]$^+$:205.0。

[0252] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.39-7.30(m,1H),4.93(br d,J=6.8Hz,1H),2.58(s,3H),1.40(br s,9H),1.34(d,J=7.2Hz,3H)。

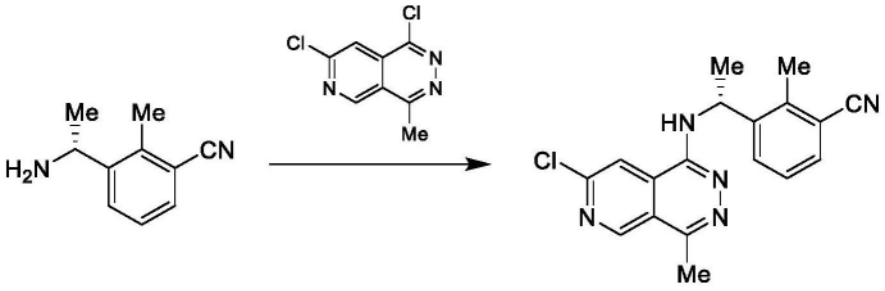
[0253] 步骤H:向(R)-(1-(3-氰基-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(49.0g,188mmol,1.00当量)在二氯甲烷(400mL)中的溶液中加入TFA(133mL)。将混合物在0℃搅拌30分钟,然

后倒入饱和碳酸氢钠溶液(200mL)中并且再搅拌30分钟。将水相用乙酸乙酯(1000mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到(R)-3-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲腈(26.0g,162mmol,86.2%产率),为黄色油状物。LCMS[M-16]$^+$:144.1。

[0254] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.36(br s,2H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.80(dd,J=0.8,7.6Hz,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),4.68(q,J=6.8Hz,1H),2.55(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。

[0255] SFC条件:柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:A相为CO_2,并且B相为MeOH(0.05%DEA);梯度洗脱:MeOH(0.05%DEA),在CO_2中,5%-40%,流速:3mL/分钟;检测器:PDA,柱温:35℃;背压:100Bar。

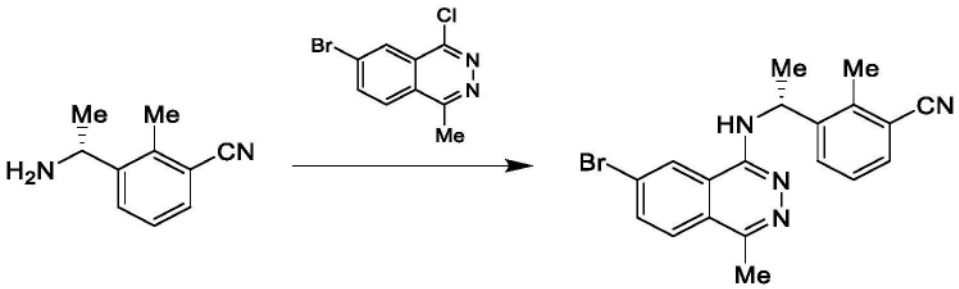
[0256] 中间体P

[0257] 

[0258] 向(R)-3-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲腈(16.0g,99.9mmol,1.00当量)和1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(21.4g,99.9mmol,1.00当量)在DMSO(130mL)中的溶液中加入氟化铯(22.8g,150mmol,5.52mL,1.50当量),并且将混合物在130℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(200mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC[柱:Kromasil Eternity XT 250×80mm×10um;流动相:A相:水(0.1%TFA),B相:乙腈;B%:25%-55%]纯化。将合并的级分合并,并且使用碳酸氢钠水溶液将pH调节至pH=8。将悬浮液用乙酸乙酯(1000mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R)-3-(1-((7-氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈(14.5g,42.9mmol,43.0%产率),为黄色固体。

[0259] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.19(d,J=0.4Hz,1H),7.74(s,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.50(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),5.72(五重峰,J=6.8Hz,1H),5.40(br d,J=6.0Hz,1H),2.86(s,3H),2.69(s,3H),1.63(s,3H)。

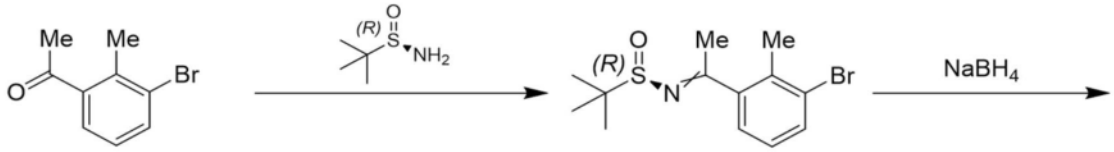
[0260] 中间体Q

[0261] 

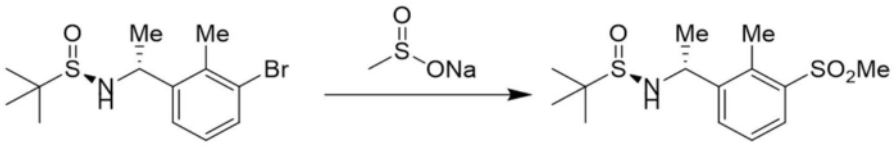
[0262] 向(R)-3-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲腈(5.32g,19.4mmol,1.00当量,TFA)和6-溴-

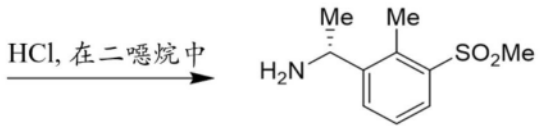
4-氯-1-甲基酞嗪(5.00g,19.4mmol,1.00当量)在DMSO(30.0mL)中的溶液中加入氟化铯(5.90g,38.8mmol,1.43mL,2.00当量)和N,N-二异丙基乙基胺(5.02g,38.8mmol,6.76mL,2.00当量),并且将混合物在130℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(10.0mL)稀释,并且将水相用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至2/1)纯化,得到(R)-3-(1-((7-溴-4-甲基酞嗪-1-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈(5.20g,13.6mmol,70.2%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:381.1。

[0263] 中间体R



[0264]





[0265] 步骤A:将(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.12g,42.2mmol,1.00当量)、1-(3-溴-2-甲基苯基)乙-1-酮(9.00g,42.2mmol,1.00当量)、异丙醇钛(IV)(60.0g,211mmol,62.3mL,5.00当量)在THF(90.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,并且在80℃搅拌12小时。将混合物冷却至25℃,通过加入水(100mL)淬灭,过滤,并且将滤液在乙酸乙酯(300mL)和水(300mL)之间分配。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,得到(R)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.23g,22.8mmol,54.1%产率),为黄色固体。LCMS[M+3]$^+$:318.0。

[0266] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.67-7.58(m,2H),7.28(br d,J=7.6Hz,1H),7.17(t,J=8.0Hz,2H),7.14-7.01(m,1H),2.67(s,3H),2.50(br d,J=4.0Hz,3H),2.42(s,3H),2.31(br d,J=17.2Hz,3H),1.28(s,9H),1.21(br d,J=11.2Hz,9H)。(E/Z异构体的比例是~1/1)。

[0267] 步骤B:在0℃,向(R)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(400mg,1.26mmol,1.00当量)在THF(5.00mL)中的溶液中分批加入硼氢化钠(239mg,6.32mmol,5.00当量),然后将反应在25℃搅拌1小时。将反应混合物倒入水(30.0mL)中,并且搅拌5分钟。将所得水相用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(150mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200mg,628μmol,49.7%产率),为棕色油状物。

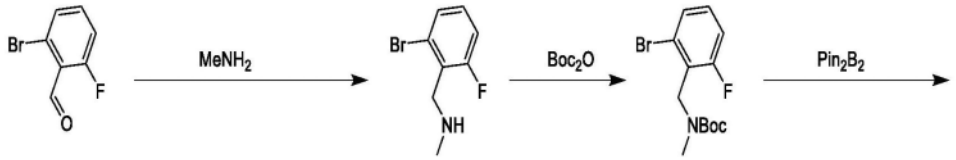
[0268] 步骤C:在20℃,向(R)-N-((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺

酰胺(250mg,786μmol,1.00当量)、甲烷亚磺酸钠(176mg,1.73mmol,2.20当量)、碳酸钾(326mg,2.36mmol,3.00当量)和L-脯氨酸(18.1mg,157μmol,0.20当量)在二甲基砜(3.00mL)中的混合物中加入碘化亚铜(I)(15.0mg,78.6μmol,0.10当量),将混合物在130℃、氮气气氛下搅拌3小时。向混合物中加入水(15.0mL),并且将混合物用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型TLC(硅胶板,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到(R)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-(甲基磺酰基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(120mg,378μmol,48.1%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$:318.1。

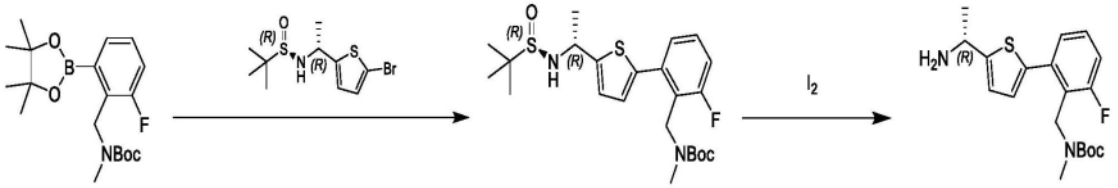
[0269] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.85(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.46(t,J=8.0Hz,1H),5.42-5.50(m,1H),4.71-4.80(m,1H),3.22(s,3H),2.65(s,3H),1.46(d,J=6.8Hz,3H),1.09(s,9H)。

[0270] 步骤D:将(R)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-(甲基磺酰基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(120mg,378μmol,1.00当量)在盐酸(4.0M,在二噁烷中,2.00mL,21.2当量)中的混合物在20℃搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,得到(R)-1-(2-甲基-3-(甲基磺酰基)苯基)乙-1-胺(91.0mg,粗品,HCl),为白色固体。

[0271] 中间体S



[0272]



[0273] 步骤A:向甲胺(100g,1.48mol,3.01当量,HCl盐)在THF(1.00L)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(237g,1.84mol,3.73当量)、2-溴-6-氟苯甲醛(100g,493mmol,1.00当量)、乙酸(9.00g,150mmol,0.30当量)和氰基硼氢化钠(62.0g,987mmol,2.00当量)。将反应混合物在25℃搅拌3小时,然后用水(500mL)稀释并且用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤(500mL),经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到1-(2-溴-6-氟苯基)-N-甲基甲胺(120g,484mmol,88%纯度),为类白色固体,将其直接用于下一步骤。LCMS[M+1]$^+$:218.0。

[0274] 步骤B:向1-(2-溴-6-氟苯基)-N-甲基甲胺(120g,484mmol,88%纯度,1.00当量)在THF(1.00L)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(211g,968mmol,2.00当量),并且将混合物在25℃搅拌2小时。然后将混合物在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化,得到N-[(2-溴-6-氟-苯基)甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(70.0g,220mmol),为棕色油状物。LCMS[M-55]$^+$:261.9

[0275] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.26(m,2H),4.57(s,2H),2.64(s,3H),1.38(s,9H)。

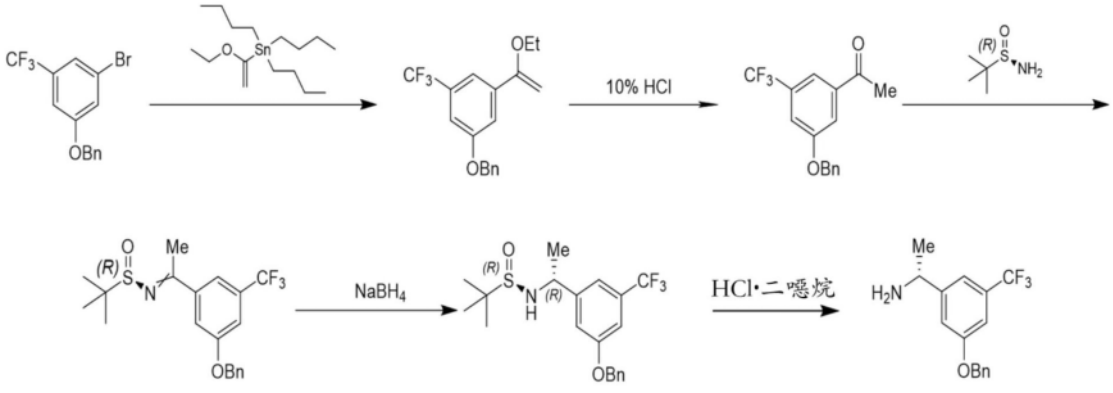
[0276] 步骤C:向(2-溴-6-氟苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60.0g,189mmol,1.00当量)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(60.0g,236mmol,1.25当量)在二噁烷(600mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(15.0g,18.4mmol,0.10当量)和乙酸钾(72.0g,734mmol,3.89当量)。将反应混合物用氮气脱气(3次),并且在100℃、氮气气氛下搅拌12小时。将混合物冷却至25℃并且在真空下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化,得到(2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(80.0g,160mmol,73%纯度),为黄色油状物。LCMS[M-55]$^+$:266.1。

[0277] 步骤D:在氮气气氛下,向(2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(80.0g,160mmol,73%纯度,1.00当量)和(R)-N-[(1R)-1-(5-溴-2-噻吩基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(56.0g,180mmol,1.13当量)在二噁烷(500mL)和水(100mL)中的溶液中加入碳酸铯(150g,460mmol,2.88当量)和Pd(PPh_3)$_4$(20.0g,17.3mmol,0.10当量),并且将混合物在100℃、氮气气氛下搅拌3小时。将混合物用水(500mL)稀释,用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取,将有机相用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至5/1)纯化,得到(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-2-基)-6-氟苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(84.0g,152mmol,85%纯度),为黄色油状物。LCMS[M-100]$^+$:369.1。

[0278] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.44-7.36(m,1H),7.27-7.17(m,2H),7.08(br d,J=2.8Hz,1H),6.96(d,J=3.6Hz,1H),5.88(br d,J=6.8Hz,1H),4.65(五重峰,J=6.4Hz,1H),4.56(s,2H),2.48(s,3H),1.55(br d,J=6.8Hz,3H),1.33(br s,9H),1.13(s,9H)。

[0279] 步骤E:向(2-(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻吩-2-基)-6-氟苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(80.0g,145mmol,85%纯度,1.00当量)在THF(240mL)和水(48.0mL)中的溶液中加入碘(6.80g,26.8mmol,0.19当量)。将反应在50℃加热2小时,然后用水(500mL)稀释并且用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将有机相用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=300/1至10/1)纯化,得到(R)-(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-2-基)-6-氟苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40.0g,110mmol),为黄色油状物。LCMS[M-16]$^+$:348.1。

[0280] 中间体T

[0281] 

[0282] 步骤A:在20℃,向1-(苄氧基)-3-溴-5-(三氟甲基)苯(3.00g,9.06mmol,1.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(663mg,906μmol,0.10当量)在二噁烷(50.0mL)中的混合物中加入三丁

基(1-乙氧基乙烯基)锡(5.00g,13.8mmol,4.67mL,1.53当量),并且将混合物在80℃、氮气气氛下搅拌12小时。然后向该混合物中加入饱和氟化钾溶液(100mL),并且将溶液在20℃搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到粗品1-(苄氧基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)苯(2.90g,粗品),为黄色油状物。该粗品油状物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0283] 步骤B:向1-(苄氧基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-5-(三氟甲基)苯(2.90g,9.00mmol,粗品,1.00当量)在四氢呋喃(30.0mL)中的溶液中加入盐酸(3.0M,在THF中,10.0mL,3.33当量),并且将溶液在20℃搅拌1小时。然后将混合物用水(60.0mL)稀释,用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.60g,8.84mmol,98.2%产率),为黄色油状物。

[0284] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.79(s,1H),7.74(s,1H),7.45-7.39(m,6H),5.16(s,2H),2.63(s,3H)。

[0285] 步骤C:在氮气气氛下,向1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.60g,8.84mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.39g,11.5mmol,1.30当量)在四氢呋喃(40.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(5.02g,17.7mmol,5.22mL,2.00当量),并且将溶液在70℃搅拌12小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到(R)-N-(1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.20g,5.03mmol,57.0%产率),为黄色油状物。

[0286] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ=7.45(d,J=10.0Hz,2H),7.24-7.13(m,6H),4.94(s,2H),2.56(s,3H),1.10(s,9H)。

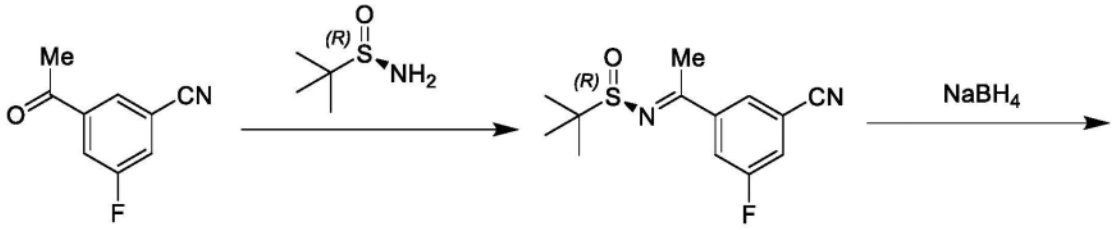
[0287] 步骤D:在0℃,向(R)-N-(1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.20g,5.54mmol,1.00当量)在四氢呋喃(30.0mL)中的混合物中加入硼氢化钠(270mg,7.14mmol,1.29当量),并且将混合物在20℃搅拌3小时。向混合物中加入饱和氯化铵水溶液(80.0mL)并且将得到的混合物在20℃搅拌30分钟。然后将混合物用乙酸乙酯(80.0mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(80.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.20g,3.00mmol,54.3%产率),为黄色油状物。

[0288] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.53-7.32(m,5H),7.23-7.12(m,3H),5.12(s,2H),4.62-4.53(m,1H),3.43(d,J=2.8Hz,1H),1.53(d,J=6.4Hz,3H),1.25(s,9H)。

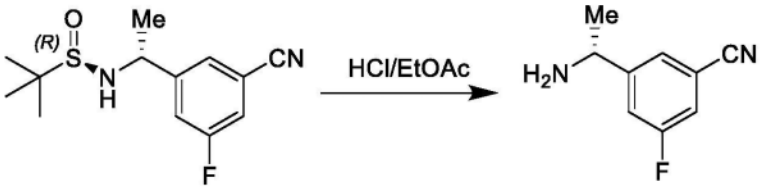
[0289] 步骤E:向(R)-N-((R)-1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.20g,3.00mmol,1.00当量)中的溶液中加入盐酸(4.0M,在二噁烷中,751μL,1.00当量),并且将溶液在20℃搅拌20分钟。将混合物在减压下浓缩以除去,得到(R)-1-(3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(1.20g,粗品,HCl)为白色固体,其无需进一步纯化即可使用。

[0290] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.82(s,2H),7.44-7.31(m,8H),5.09(s,2H),4.42(s,1H),1.43(s,3H)。

[0291] 中间体U



[0292]



[0293] 步骤A:向3-乙酰基-5-氟苯甲腈(2.00g,12.3mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(5.59g,24.5mmol,5.08mL,2.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.93g,15.9mmol,1.30当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后在70℃、氮气气氛下搅拌12小时。将混合物用水(20.0mL)稀释并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化,得到(R,E)-N-(1-(3-氰基-5-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.01g,3.68mmol,30.0%产率,97.5%纯度),为黄色油状物。LCMS$[M+1]^+$:267.1.

[0294] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.93(s,1H),7.82-7.79(m,1H),7.45-7.52(m,1H),2.79(s,3H),1.35(s,9H)。

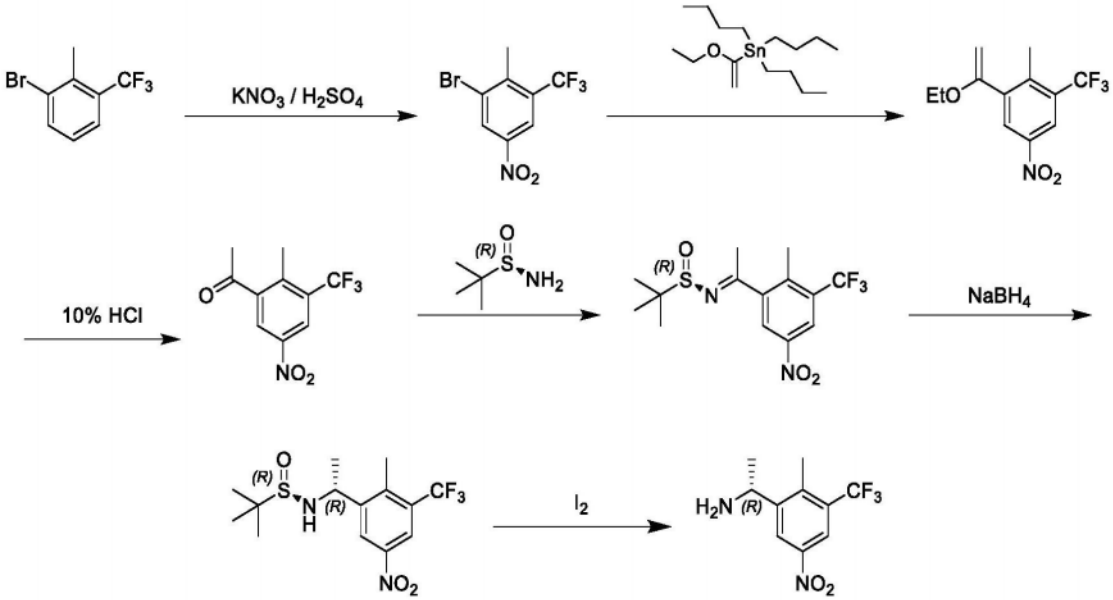
[0295] 步骤B:在0℃,向(R,E)-N-(1-(3-氰基-5-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,3.38mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(383mg,10.1mmol,3.00当量)。然后将混合物温至20℃并且搅拌2小时。在25℃,将混合物用饱和氯化铵水溶液(20.0mL)淬灭,用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(3-氰基-5-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(711mg,2.52mmol,74.5%产率,95.3%纯度),为黄色油状物。LCMS$[M+1]^+$:269.1。

[0296] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.46(t,J=1.2Hz,1H),7.46-7.33(m,1H),7.31-7.29(m,1H),4.60-4.55(m,1H),3.47(d,J=3.6Hz,1H),1.54(d,J=6.8Hz,3H),1.25(s,9H)。

[0297] 步骤C:向(R)-N-((R)-1-(3-氰基-5-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(711mg,2.65mmol,1.00当量)在二噁烷(3.00mL)中的溶液中加入在乙酸乙酯中的盐酸(4.0M,9.94mL,15.0当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(10.0mL)中和,用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R)-3-(1-氨基乙基)-5-氟苯甲腈(330mg,粗品),为黄色油状物。

[0298] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.72-7.71(m,1H),7.67-7.66(m,1H),7.65-7.62(m,1H),4.59(q,J=6.8Hz,1H),1.65(d,J=6.8Hz,3H)。

[0299] 中间体V

[0300] 

[0301] 步骤A:在0℃,将1-溴-2-甲基-3-(三氟甲基)苯(10.0g,41.8mmol,1.00当量)加入到冰冷却的浓硫酸(100mL)中,然后缓慢加入硝酸钾(12.7g,125mmol,3.00当量),然后将混合物在100℃搅拌1小时。然后将混合物冷却至25℃,倒入冰水(500mL)中,并且用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,得到1-溴-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(5.20g,16.9mmol,40.4%产率),是白色油状物。

[0302] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.72(d,J=2.0Hz,1H),8.40(d,J=2.4Hz,1H),2.58-2.62(m,3H)。

[0303] 步骤B:将1-溴-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(5.20g,18.3mmol,1.00当量)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(8.60g,23.8mmol,8.03mL,1.30当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(385mg,549μmol,0.03当量)在二噁烷(60.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后将混合物在80℃、氮气气氛下搅拌10小时。将反应混合物用饱和氟化钾溶液(300mL)淬灭并且在25℃搅拌2小时。然后将悬浮液用乙酸乙酯(180mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到1-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(6.00g,粗品),为黑色油状物。

[0304] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.47(d,J=2.0Hz,1H),8.32(d,J=2.0Hz,1H),4.58(d,J=2.8Hz,1H),4.32(d,J=2.4Hz,1H),4.00-3.95(m,2H),2.56(d,J=1.2Hz,3H),1.37(t,J=7.0Hz,3H)。

[0305] 步骤C:在20℃、氮气气氛下,将1-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯(6.00g,21.8mmol,1.00当量)和盐酸(3.0M,20.7mL,2.85当量)在THF(80.0mL)中的混合物搅拌1小时。将反应混合物通过加入水(100mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(60.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(70.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,得到1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(4.10g,16.5mmol,76.0%产率),为黄色油状物。

[0306] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.67(s,1H),8.57(s,1H),2.66(s,3H),2.60(s,3H)。

[0307] 步骤D:向1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.00g,8.09mmol,1.00

当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.27g,10.5mmol,1.30当量)在THF(20.0mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(3.69g,16.1mmol,3.36mL,2.00当量),将混合物在70℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物用水(70.0mL)和乙酸乙酯(60.0mL)稀释,过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,得到(R,E)-2-甲基-N-(1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(2.00g,5.71mmol,70.5%产率),为黄色油状物。

[0308] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.43(s,1H),8.30(s,1H),2.75(s,3H),2.58(s,3H),1.30(m,9H)。

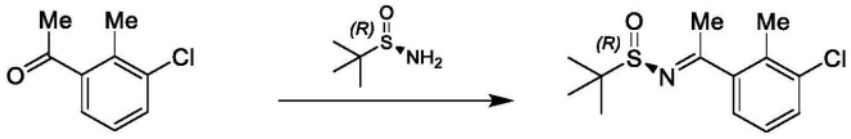
[0309] 步骤E:在0℃,向(R,E)-2-甲基-N-(1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(2.00g,5.71mmol,1.00当量)在THF(23.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(647mg,17.1mmol,3.00当量)。然后将混合物在20℃搅拌2小时,并且加入饱和碳酸氢钠,然后用水(100mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(60.0mL×3)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化,得到(R)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(700mg,1.75mmol,30.6%产率),为黑棕色油状物。LCMS[M+1]$^+$:353.0。

[0310] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.67(d,J=2.4Hz,1H),8.31(d,J=2.0Hz,1H),6.09(d,J=7.2Hz,1H),4.83-4.79(m,1H),2.54(s,3H),1.43(d,J=6.8Hz,1H),1.11(m,9H)。

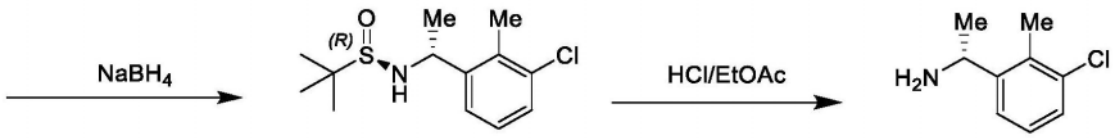
[0311] 步骤F:将(R)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(700mg,1.99mmol,1.00当量)和碘(151mg,595μmol,120μL,0.30当量)在四氢呋喃(8.00mL)和水(2.00mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后将混合物在50℃、氮气气氛下搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠(50.0mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,得到(R)-1-(2-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(250mg,1.01mmol,50.7%产率),为黄色固体。

[0312] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.30(d,J=2.4Hz,1H),4.54-4.49(m,1H),2.57(s,3H),1.46(d,J=6.4Hz,1H)。

[0313] 中间体W



[0314]



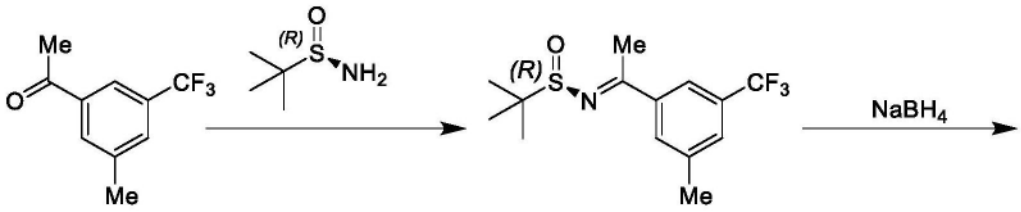
[0315] 步骤A:向1-(3-氯-2-甲基苯基)乙-1-酮(1.50g,8.90mmol,1.00当量)在四氢呋喃(30.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(6.09g,26.7mmol,5.53mL,3.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-

2-亚磺酰胺(1.40g,11.6mmol,1.30当量)。将混合物在70℃搅拌10小时。将反应混合物在20℃通过碳酸氢钠(50.0mL)淬灭,然后搅拌10分钟。过滤固体,并且将滤液用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R,E)-N-(1-(3-氯-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.40g,粗品),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$:272.0。

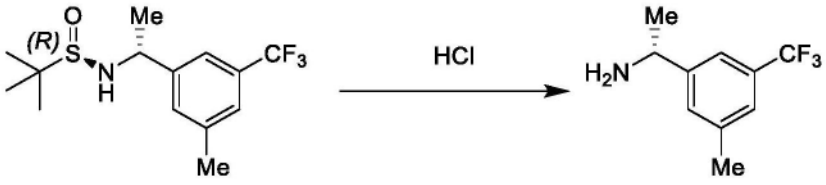
[0316] 步骤B:在-40℃,向(R,E)-N-(1-(3-氯-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.30g,8.46mmol,1.00当量)在四氢呋喃(30.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(850mg,22.5mmol,2.66当量),将混合物在-40℃搅拌2小时。将反应混合物在20℃用饱和氯化铵溶液(50.0mL)淬灭,然后搅拌10分钟。滤出固体,将滤液用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(3-氯-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,5.48mmol,64.7%产率),为无色油状物。LCMS[M+1]$^+$:274.1。

[0317] 步骤C:在0℃,向(R)-N-((R)-1-(3-氯-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.10g,4.02mmol,1.00当量)在乙酸乙酯(20.0mL)中的溶液中加入在乙酸乙酯中的盐酸盐(4.0M,30.0mL),将混合物在20℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到(R)-1-(3-氯-2-甲基苯基)乙-1-胺(700mg,粗品),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:170.1。

[0318] 中间体X



[0319]



[0320] 步骤A:向1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(500mg,2.47mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(689mg,5.69mmol,2.30当量)在THF(7.00mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(1.30g,5.69mmol,1.18mL,2.30当量),将混合物在70℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物用水(30.0mL)和乙酸乙酯(20.0mL)稀释,过滤并且将滤液用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,得到(R,E)-2-甲基-N-(1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(750mg,2.46mmol,99.3%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$:306.1。

[0321] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.99(s,1H),7.95(s,1H),7.75(s,1H),5.75(s,1H),2.76(s,3H),2.46(s,3H),1.22(s,9H)。

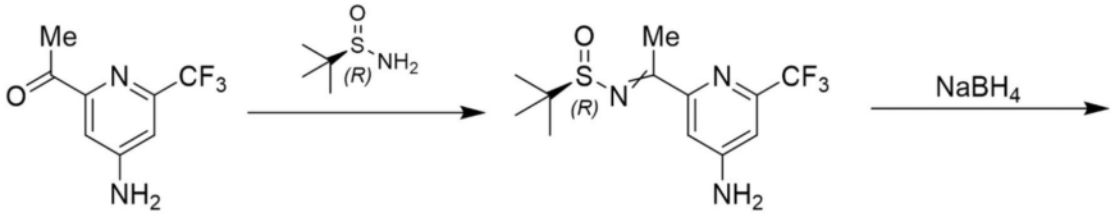
[0322] 步骤B:在-40℃,向(R,E)-2-甲基-N-(1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙

烷-2-亚磺酰胺(650mg,2.13mmol,1.00当量)在THF(15.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(253mg,6.69mmol,3.14当量)。将混合物在-40℃搅拌2小时。向混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液,并且用水(50.0mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化,得到(R)-2-甲基-N-((R)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(320mg,1.04mmol,48.9%产率),为浅黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:308.1。

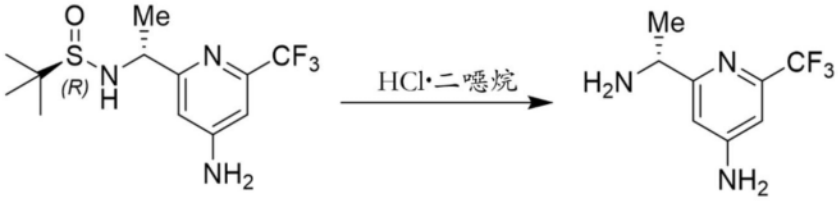
[0323] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.52(s,1H),7.50(s,1H),7.39(s,1H),4.56 -4.51(m,1H),2.44(s,1H),1.54-1.53(d,3H),1.25(s,9H)。

[0324] 步骤C:(R)-2-甲基-N-((R)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(305mg,992μmol,1.00当量)在盐酸(4.0M,在乙酸乙酯,10.0mL)中的溶液,将得到的混合物在25℃搅拌1小时。在减压下浓缩,得到(R)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(200mg,粗品),为浅黄色固体。粗品无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS[M+1]$^+$:204.0。

[0325] 中间体Y



[0326]



[0327] 步骤A:向1-(4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(35.6g,175mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25.4g,209mmol,1.20当量)在THF(350mL)中的溶液中加入异丙醇钛(IV)(149g,524mmol,155mL,3.00当量)和1,2-二甲氧基乙烷(15.7g,175mmol,18.1mL,1.00当量)。将反应混合物在80℃搅拌12小时,然后加入水(50.0mL),得到悬浮液。过滤悬浮液,将滤液在减压下浓缩,得到残留物,将残留物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到(R)-N-(1-(4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(44.0g,143mmol,82.0%产率),为棕色油状物。

[0328] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.45(d,J=2.0Hz,1H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),4.56(br s,2H),2.82(s,3H),1.33(s,9H)。

[0329] 步骤B:在0℃,向(R)-N-(1-(4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(44.0g,143mmol,1.00当量)在THF(400mL)中的溶液中分批加入硼氢化钠(16.3g,430mmol,3.00当量),然后将反应在0℃搅拌1小时。将混合物缓慢倒入水(200mL)中并且搅拌5分钟,然后用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗

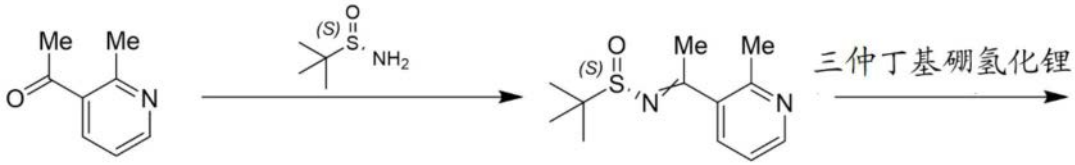
涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(24.0g,76.2mmol,53.2%产率,98.2%纯度),为棕色油状物。

[0330] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.63(d,J=2.0Hz,1H),6.56(d,J=2.0Hz,1H),5.06(d,J=6.0Hz,1H),4.69(s,2H),4.46-4.39(m,1H),1.45(d,J=6.8Hz,3H),1.27(s,9H)。

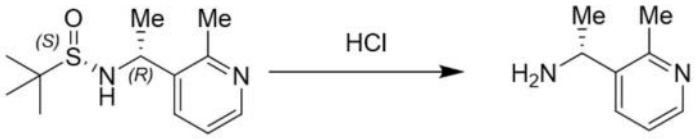
[0331] 步骤C:在25℃,将(R)-N-((R)-1-(4-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(23.5g,76.0mmol,1.00当量)在HCl/二噁烷(200mL)中的溶液搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤,然后收集滤饼并且在真空下干燥,得到(R)-2-(1-氨基乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(盐酸盐),为白色固体。

[0332] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.43(br s,3H),6.93(br d,J=2.0Hz,2H),6.74(d,J=1.6Hz,1H),4.34-4.27(m,1H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。

[0333] 中间体Z



[0334]



[0335] 步骤A:向1-(2-甲基吡啶-3-基)乙-1-酮(800mg,5.92mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(933mg,7.69mmol,1.30当量)在四氢呋喃(8.00mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(2.70g,11.8mmol,2.45mL,2.00当量)和1,2-二甲氧基乙烷(533mg,5.92mmol,615μL,1.00当量),并且将混合物在70℃搅拌16小时。冷却至25℃后,将混合物在减压下浓缩并且通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,得到(S)-2-甲基-N-(1-(2-甲基吡啶-3-基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.25g,5.24mmol,88.6%产率),为黄色油状物。LCMS $[M+1]^+$:239.2。

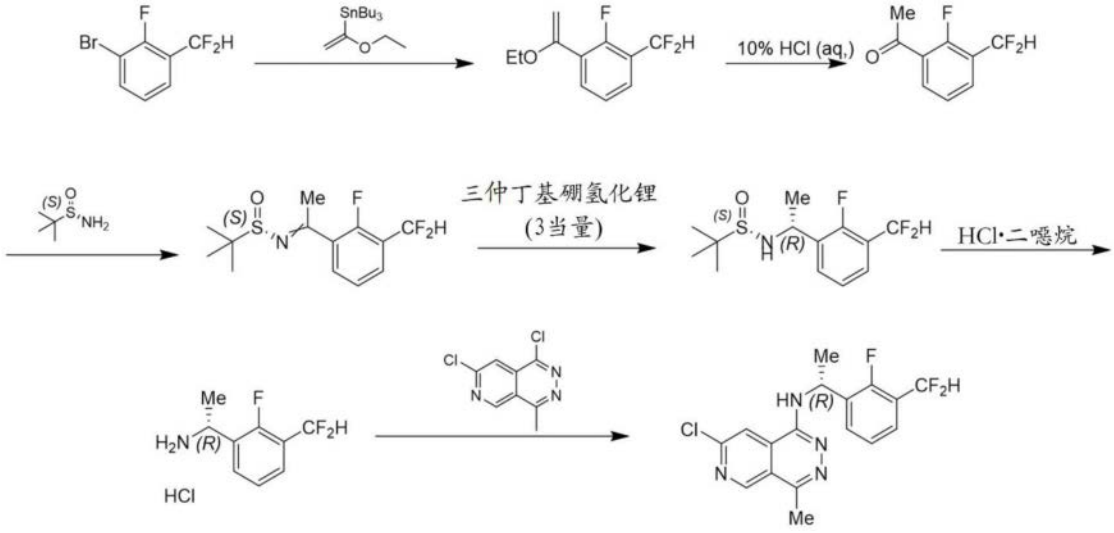
[0336] 步骤B:-78℃,历经30分钟,向(S)-2-甲基-N-(1-(2-甲基吡啶-3-基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.25g,5.24mmol,1.00当量)在四氢呋喃(7.00mL)中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂(1.0M,在THF中,7.87mL,1.50当量),然后在-78℃再搅拌1小时。然后在0℃将反应混合物通过加入饱和氯化铵溶液(在水中,30.0mL)淬灭,并且在25℃再搅拌1小时。然后将溶液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1)纯化两次,得到(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基吡啶-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(600mg,2.50mmol,47.6%产率),为白色固体。LCMS $[M+1]^+$:432.3。

[0337] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.36(dd,J=1.2,3.6Hz,1H),7.64(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.12(dd,J=4.8,7.6Hz,1H),4.81-4.70(m,1H),2.58(s,3H),1.47(d,J=6.8Hz,3H),1.14(s,9H)。

[0338] SFC条件:柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3um,流动相:A相:CO_2,和B相:MeOH(0.05%二乙胺);梯度洗脱:MeOH(0.05%二乙胺),在CO_2中,5%-40%,流速:3mL/分钟;检测器:PDA,柱温:35℃;背压:100Bar。

[0339] 步骤C:在0℃、氮气气氛下,将(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基吡啶-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(600mg,2.50mmol,1.00当量)在HCl·二噁烷(3.00mL)中的混合物搅拌30分钟。此后,形成白色沉淀,并且过滤悬浮液。收集滤饼并且在真空下干燥,并且将残留物进一步通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:A相:水(0.05%氢氧化铵v/v),B相:MeCN;B%:3%-33%]纯化,得到(R)-1-(2-甲基吡啶-3-基)乙-1-胺(370mg,2.23mmol,89.2%产率,82%纯度),为无色油状物。LCMS[M-16]$^+$:120.3。

[0340] 中间体AA

[0341] 

[0342] 步骤A:向1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯(商购,4.50g,20.0mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(50.0mL)中的溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.40g,2.00mmol,0.10当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(21.7g,60.0mmol,20.3mL,3.00当量),并且将混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),然后在100℃、氮气气氛下搅拌3小时。将混合物冷却至室温,在减压下浓缩,并且将氟化钾水溶液(2.0M,100mL)加入到残留物中。将混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到1-(二氟甲基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟苯(7.50g,粗品),为棕色油状物,其无需进一步纯化即可使用。

[0343] 步骤B:向1-(二氟甲基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟苯(7.50g,34.7mmol,1.00当量)在四氢呋喃(50.0mL)中的溶液中加入盐酸水溶液(30.0mL,10%纯度),并且将混合物在25℃搅拌1小时。此后,用碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至6-8,并且将混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,得到1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-酮(6.01g,31.3mmol,90.2%产率,98.0%纯度),为无色油状物。LCMS[M+1]$^+$:189.1。

[0344] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.02-7.97(m,1H),7.80-7.76(m,1H),7.34(t,J=8.0Hz,1H),6.94(t,J=14.8Hz,1H),2.66(d,J=5.2Hz,3H)。

[0345] 步骤C:将(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.32g,19.1mmol,1.20当量)、1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-酮(3.00g,16.0mmol,1.00当量)和乙醇钛(IV)(7.27g,31.9mmol,

6.60mL,2.00当量)在2-甲基四氢呋喃(30.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),然后在75℃、氮气气氛下搅拌4小时。然后将反应混合物冷却,用水(50.0mL)稀释,用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,得到(S)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.80g,6.18mmol,38.8%产率)。LCMS[M+1]$^+$:292.2。

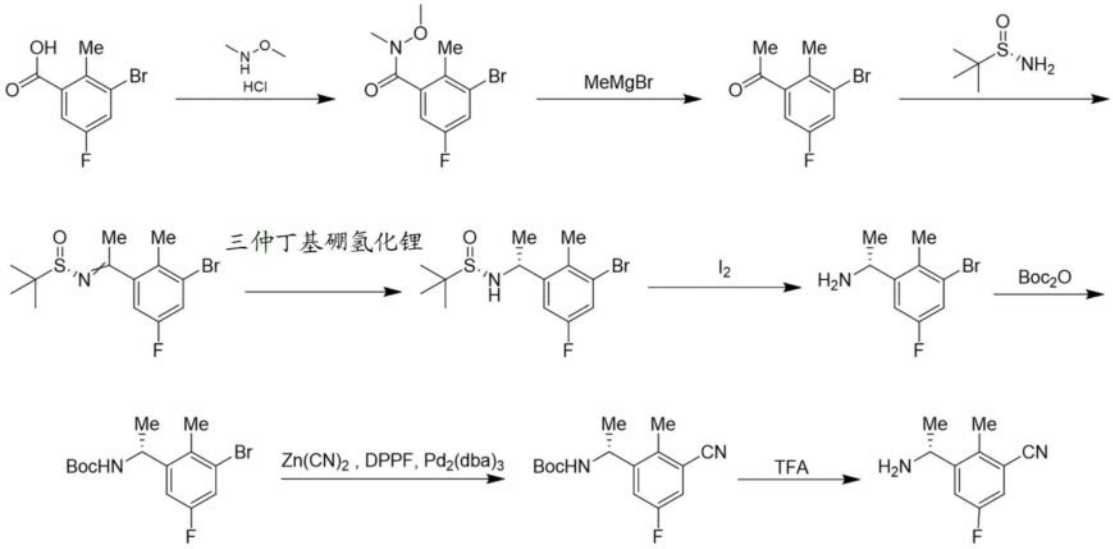
[0346] 步骤D:在-78℃、氮气气氛下,向(S)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.80g,6.18mmol,1.00当量)在2-甲基四氢呋喃(30.0mL)中的混合物中加入三仲丁基硼氢化锂(3.52g,18.5mmol,4.10mL,3.00当量),然后将混合物在-78℃、氮气气氛下搅拌3小时。此后,再加入三仲丁基硼氢化锂(1.76g,9.30mmol,2.00mL,1.50当量),将溶液脱气并且用氮气吹扫(3次)并且在-78℃、氮气气氛下搅拌9小时。将混合物冷却至室温,用水(30.0mL)稀释,并且用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,得到(S)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.30g,4.34mmol,70.3%产率,98%纯度),为无色油状物。LCMS[M+1]$^+$:294.2。

[0347] 步骤E:向(S)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.29g,4.43mmol,1.00当量)中的溶液中加入盐酸(4.00M,在1,4-二噁烷中,15.0mL,14.0当量),并且将混合物在25℃搅拌30分钟。然后将混合物用水(30.0mL)稀释,用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(480mg,2.13mmol,48.0%产率,HCl盐),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可使用。

[0348] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.52-7.47(m,2H),7.24-7.19(m,1H),6.88(t,J=14.8Hz,1H),4.85-4.92(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

[0349] 步骤F:将(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(300mg,1.59mmol,1.00当量)、1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(339mg,1.59mmol,1.00当量)和氟化钾(461mg,7.93mmol,186μL,5.00当量)在二甲亚砜(6.00mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),并且将混合物在130℃、氮气气氛下搅拌12小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(30.0mL)稀释,并且用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:A相:水(0.225%甲酸),B相:乙腈;B%:20%-50%]纯化,得到(R)-7-氯-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(250mg,629μmol,39.7%产率,92.3%纯度),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:367.2。

[0350] 中间体AB

[0351] 

[0352] 步骤A:向3-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(4.00g,17.2mmol,1.00当量)和N,O-二甲基羟基胺(1.84g,18.9mmol,1.10当量,HCl盐)在DMF(50.0mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(6.66g,51.5mmol,8.97mL,3.00当量)和HATU(7.83g,20.6mmol,1.20当量),并且将反应混合物在20℃搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50.0mL)稀释,用盐水(30.0mL×3)洗涤,并且收集合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化,得到3-溴-5-氟-N-甲氧基-N,2-二甲基苯甲酰胺(4.70g,17.0mmol,99.2%产率),为白色固体。

[0353] 步骤B:在0℃,向3-溴-5-氟-N-甲氧基-N,2-二甲基-苯甲酰胺(4.70g,17.0mmol,1.00当量)在THF(100mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.0M,34.1mL,6.00当量)。滴加完成后,将反应混合物温至45℃并且搅拌5小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(20.0mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙-1-酮(3.80g,16.5mmol,96.6%产率),为浅黄色固体。

[0354] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.43(dd,J=2.8,7.6Hz,1H),7.19(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),2.55(s,3H),2.45(d,J=0.4Hz,3H)。

[0355] 步骤C:向1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙-1-酮(3.80g,16.5mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.79g,23.0mmol,1.40当量)在THF(60.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(7.50g,32.9mmol,6.82mL,2.00当量)和1,2-二甲氧基乙烷(1.48g,16.5mmol,1.71mL,1.00当量),并且将混合物在70℃搅拌12小时。然后将反应混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(100mL)和水(10.0mL)稀释,得到悬浮液。过滤悬浮液,并且将滤液在减压下浓缩以除去所有挥发物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至20/1)纯化,得到(S)-N-(1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.70g,14.1mmol,85.5%产率),为黄色油状物。LCMS[M+3]$^+$:336.0。

[0356] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.35(br dd,J=2.4,7.6Hz,1H),6.92(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),2.66(s,3H),2.37(s,3H),1.30(s,9H)。

[0357] 步骤D:在-78℃,向(S)-N-(1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.50g,16.5mmol,1.00当量)在THF(80.0mL)中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂

(1.0M,24.7mL,1.50当量),并且将反应混合物温至0℃并且搅拌2小时。然后将混合物用氯化铵水溶液(30.0mL)稀释,并且将得到的溶液用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物用石油醚(20.0mL)研磨,过滤,并且将滤饼在真空下干燥,得到(S)-N-((R)-1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.20g,9.52mmol,57.8%产率),为白色固体。

[0358] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.24(dd,J=2.4,7.6Hz,1H),7.10(dd,J=2.8,10.0Hz,1H),4.90-4.82(m,1H),3.30(br d,J=2.8Hz,1H),2.42(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,9H)。

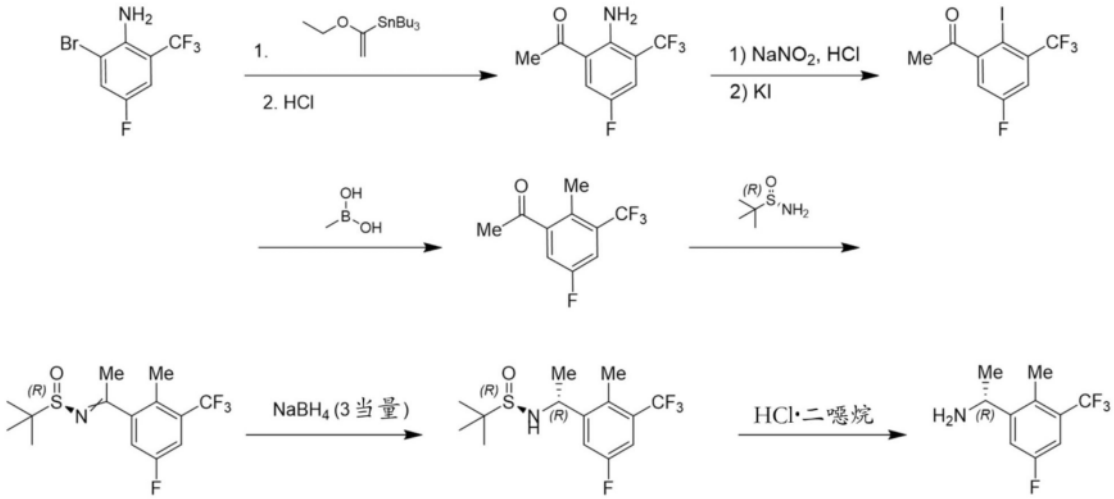
[0359] 步骤E:向(S)-N-((R)-1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.60g,4.76mmol,1.00当量)在THF(20.0mL)和水(5.00mL)中的溶液中加入碘(362mg,1.43mmol,288μL,0.30当量),并且将混合物在50℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃,并且用碳酸氢钠水溶液将pH调节至pH=7。将得到的溶液用DCM(20.0mL×3)萃取,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R)-1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙-1-胺(1.20g,粗品),为浅黄色油状物。该粗品油状物无需进一步纯化即可使用。

[0360] 步骤F:向(R)-1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙-1-胺(1.20g,5.17mmol,1.00当量)在THF(20.0mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.35g,6.20mmol,1.43mL,1.20当量),并且将混合物在20℃搅拌3小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=150/1至70/1)纯化,得到(R)-(1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,4.36mmol,84.4%产率),为白色固体。

[0361] 步骤G:将(R)-(1-(3-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.35g,4.06mmol,1.00当量)、氰化锌(954mg,8.13mmol,516μL,2.00当量)、DPPF(451mg,813μmol,0.20当量)、锌粉(26.6mg,406μmol,0.10当量)和$Pd_2(dba)_3$(372mg,406μmol,0.10当量)在二甲基乙酰胺(20.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),并且将混合物在120℃、氮气气氛下搅拌6小时。然后将混合物用乙酸乙酯(60.0mL)稀释,过滤,并且将滤液用盐水(30.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至30/1)纯化,得到(R)-(1-(3-氰基-5-氟-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,3.95mmol,97.3%产率),为浅黄色固体。

[0362] 步骤H:向(R)-(1-(3-氰基-5-氟-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,3.95mmol,1.00当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中加入TFA(1.88g,16.5mmol,1.22mL,4.18当量),并且将混合物在20℃搅拌1小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7。将得到的溶液用DCM(50.0mL)萃取,并且将有机相经硫酸钠干燥,并且在真空中浓缩,得到(R)-3-(1-氨基乙基)-5-氟-2-甲基苯甲腈(0.80g,粗品),为棕色油状物,其无需进一步纯化即可使用。

[0363] 中间体AC

[0364] 

[0365] 步骤A:在氮气气氛下,向2-溴-4-氟-6-(三氟甲基)苯胺(2.00g,7.75mmol,1.00当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(2.80g,7.75mmol,2.62mL,1.00当量)在二噁烷(20.0mL)中的溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(544mg,775μmol,0.10当量),并且将混合物在80℃搅拌12小时。然后将反应混合物冷却至25℃,用氟化钾水溶液(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到化合物2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟-6-(三氟甲基)苯胺(4.00g,粗品),为黄色油状物。向2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟-6-(三氟甲基)苯胺(4.00g,粗品)在四氢呋喃(50.0mL)中的溶液中滴加盐酸水溶液(4.00M,20.0mL,1.33当量)。然后将混合物在25℃搅拌1小时,用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=30/1至3/1)纯化,得到化合物1-(2-氨基-5-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5.60g,25.3mmol,42.0%产率,99.9%纯度),为黄色固体。

[0366] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.99(d,J=9.2Hz,1H),7.65-7.61(m,1H),7.33(s,2H),2.59(s,3H)。

[0367] 步骤B:向1-(2-氨基-5-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5.60g,25.3mmol,1.00当量)在盐酸(50.0mL)和水(100mL)中的溶液中分批加入亚硝酸钠(2.27g,32.9mmol,1.30当量),然后在0℃将碘化钾(8.41g,50.6mmol,2.00当量)加入到混合物中。加完后,将反应混合物在25℃搅拌12小时,然后用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用亚硫酸钠(200mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到化合物1-(5-氟-2-碘-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5.60g,10.3mmol,40.8%产率,61.2%纯度),为黄色固体。

[0368] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.83-7.76(m,1H),7.74-7.71(m,1H),2.56(s,3H)。

[0369] 步骤C:在氮气气氛下,向甲基硼酸(1.62g,27.1mmol,2.50当量)和1-(5-氟-2-碘-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(3.60g,10.8mmol,1.00当量)在二噁烷(20.0mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(400mg,542μmol,0.05当量)和碳酸钾(7.49g,54.2mmol,5.00当量),并且将混合物在90℃搅拌12小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到化合物1-(5-氟-2-

甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(1.70g,7.72mmol,71.2%产率),为黄色油状物。

[0370] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.47(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.36-7.30(m,1H),2.58(s,3H),2.47(s,3H)。

[0371] 步骤D:向1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(2.20g,9.99mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.42g,20.0mmol,2.00当量)在四氢呋喃(15.0mL)中的溶液中加入异丙醇钛(IV)(5.68g,20.0mmol,5.90mL,2.00当量)和1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(4.12g,30.7mmol,4.40mL,3.08当量),并且将混合物在75℃搅拌12小时。然后将混合物冷却至25℃,用水(50.0mL)稀释,得到悬浮液。将得到的悬浮液过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(100mL×3)稀释。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物(R)-N-(1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,4.64mmol,46.4%产率),为黄色油状物。

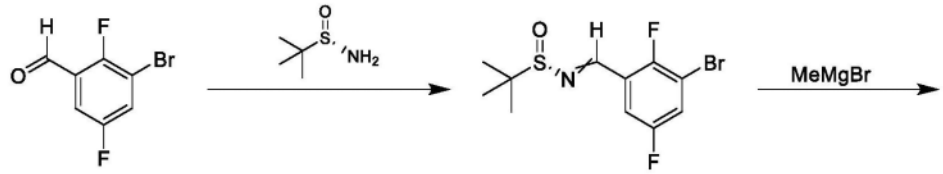
[0372] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.39(dd,J=2.2,8.8Hz,1H),7.10(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),2.68(s,3H),2.41(s,3H),1.30(s,9H)。

[0373] 步骤E:在0℃,向(R)-N-(1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.90g,5.88mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中分批加入硼氢化钠(667mg,17.6mmol,3.00当量)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后用饱和氯化铵水溶液(50.0mL)缓慢稀释,并且搅拌30分钟。将得到的混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,并且将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到(R)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.30g,4.00mmol,68.0%产率),为黄色油状物。

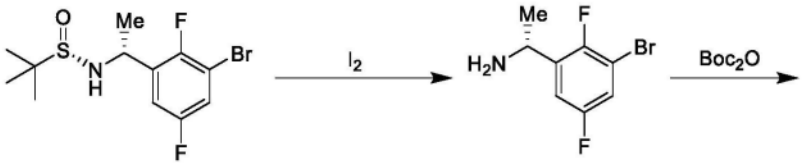
[0374] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.40-7.28(m,2H),4.95-4.84(m,1H),3.40-3.32(m,1H),2.43(s,3H),1.49(d,J=6.4Hz,3H),1.23(s,9H)。

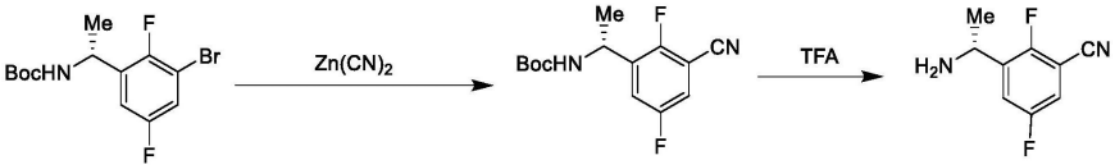
[0375] 步骤F:向(R)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.30g,4.00mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5.00mL)中的溶液中加入盐酸(4.00M,在1,4-二噁烷中,5.00mL,5.0当量),并且将混合物在25℃搅拌1小时。然后将混合物在减压下浓缩,得到化合物(R)-1-(5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(700mg,2.81mmol,70.4%产率,88.9%纯度,HCl盐),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可直接使用。

[0376] 中间体AD



[0377]





[0378] 步骤A:向3-溴-2,5-二氟苯甲醛(4.00g,18.1mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.07g,25.3mmol,1.40当量)在THF(50.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(8.26g,36.2mmol,7.51mL,2.00当量)和1,2-二甲氧基乙烷(1.63g,18.1mmol,1.88mL,1.00当量),并且将混合物在70℃搅拌12小时。然后将混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(50.0mL)和水(5.00mL)缓慢稀释,得到悬浮液。过滤悬浮液,并且将滤液在减压下浓缩,然后通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到(S)-N-(3-溴-2,5-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.70g,17.6mmol,97.1%产率),为白色固体。

[0379] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.81(d,J=2.4Hz,1H),7.74(dd,J=6.0,8.4Hz,1H),7.44(dd,J=5.2,8.8Hz,1H),1.28(s,9H)。

[0380] 步骤B:在-60℃,向(S)-N-(3-溴-2,5-二氟亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.50g,17.0mmol,1.00当量)在DCM(60.0mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.0M,17.0mL,3.00当量),然后将混合物温至0℃并且搅拌1小时。将混合物用氯化铵水溶液(50.0mL)稀释,并且将得到的水溶液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化,得到(S)-N-((R)-1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.50g,10.3mmol,60.6%产率),为白色固体。

[0381] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.31-7.26(m,1H),7.16(dd,J=6.4,8.8Hz,1H),4.89-4.78(m,1H),3.35(br d,J=4.0Hz,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,9H)。

[0382] 步骤C:向(S)-N-((R)-1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,4.41mmol,1.00当量)在THF(20.0mL)和水(5.00mL)中的溶液中加入碘(336mg,1.32mmol,266μL,0.30当量),并且将混合物在50℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃,并且用碳酸氢钠水溶液将pH调节至pH=7。将得到的水溶液用DCM(20.0mL×3)萃取,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R)-1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙-1-胺(1.20g,粗品),为浅黄色油状物。该粗品油状物无需进一步纯化即可直接使用。

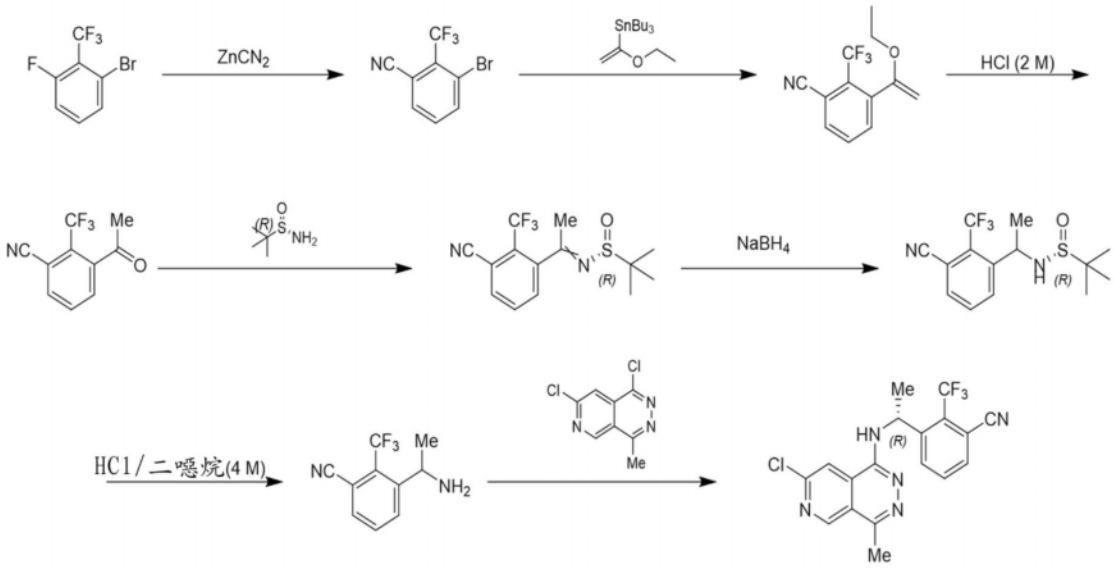
[0383] 步骤D:向(R)-1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙-1-胺(1.20g,5.08mmol,1.00当量)在

THF(20.0mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.22g,5.59mmol,1.28mL,1.10当量),并且将混合物在20℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=150/1至80/1)纯化,得到(R)-(1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.30g,3.87mmol,76.1%产率),为白色固体。

[0384] 步骤E:将(R)-(1-(3-溴-2,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.20g,3.57mmol,1.00当量)、氰化锌(838mg,7.14mmol,453μL,2.00当量)、锌(23.3mg,357μmol,0.10当量)、DPPF(396mg,714μmol,0.20当量)和$Pd_2(dba)_3$(327mg,357μmol,0.10当量)在二甲基乙酰胺(20.0mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),并且将混合物在115℃、氮气气氛下搅拌3小时。然后将混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且将有机相用盐水(50.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至30/1)纯化,得到(R)-(1-(3-氰基-2,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.90g,3.19mmol,89.3%产率),为浅黄色固体。

[0385] 步骤F:向(R)-(1-(3-氰基-2,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.90g,3.19mmol,1.00当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入TFA(4.62g,40.5mmol,3.00mL,12.7当量),并且将反应混合物搅拌在20℃搅拌1小时。然后将反应混合物在减压下浓缩,并且将残留物用水(10.0mL)稀释。用碳酸氢钠水溶液将溶液的PH调节至pH=7,并且将得到的水溶液用DCM(20.0mL×2)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到(R)-3-(1-氨基乙基)-2,5-二氟苯甲腈(700mg,粗品),为浅黄色油状物。该化合物无需进一步纯化即可直接使用。

[0386] 中间体AE

[0387] 

[0388] 步骤A:向1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯(39.0g,160mmol,1.00当量)在二甲亚砜(200mL)中的溶液中加入氰化锌(11.5g,176mmol,7.56mL,1.10当量),并且将反应混合物在80℃搅拌16小时。然后将混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(1.00L)稀释,并且分离有机相,用水(500mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化,得到3-溴-2-(三氟甲基)苯甲腈(29.0g,116mmol,72.3%产率),为白色固体。

[0389] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.20(d,J=8.0Hz,1H),8.10(d,J=7.6Hz,1H),7.75

(t,J=8.0Hz,1H)。

[0390] 步骤B:在氮气气氛下,向3-溴-2-(三氟甲基)苯甲腈(29.0g,116mmol,1.00当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(50.3g,139mmol,47.0mL,1.20当量)在甲苯(250mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(6.70g,5.80mmol,0.05当量),并且将混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃,用水(500mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释,最后加入氟化钾(50.0g)固体。将混合物在25℃搅拌30分钟,然后分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化,得到粗产物。将粗产物通过石油醚(50.0mL)研磨,过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到3-(1-乙氧基乙烯基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(8.00g,33.2mmol,23.0%产率),为浅黄色油状物。

[0391] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.82(d,J=7.2Hz,1H),7.70(d,J=7.2Hz,1H),7.65-7.59(t,J=7.6Hz,1H),4.37(d,J=2.8Hz,1H),4.25(d,J=2.8Hz,1H),3.90(q,J=7.2Hz,2H),1.36(t,J=6.8Hz,3H)。

[0392] 步骤C:向3-(1-乙氧基乙烯基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(7.00g,29.0mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入盐酸(2.00M,29.0mL,2.00当量),并且将反应混合物在20℃搅拌2小时。然后用碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至pH=8,并且进一步用水(100mL)稀释。将得到的溶液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取,并且将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化,得到3-乙酰基-2-(三氟甲基)苯甲腈(5.30g,24.8mmol,85.6%产率),为无色油状物。

[0393] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.25(dd,J=0.8,7.6Hz,1H),8.07-7.94(m,2H),2.60(s,3H)。

[0394] 步骤D:向3-乙酰基-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.00g,4.69mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(625mg,5.16mmol,1.10当量)在四氢呋喃(2.00mL)中的溶液中加入1,2-二甲氧基乙烷(423mg,4.69mmol,488μL,1.00当量)和乙醇钛(IV)(3.21g,14.1mmol,2.92mL,3.00当量),并且将反应混合物在80℃搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残留物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且倒入硅藻土(celatom)(20.0g)和饱和碳酸氢钠(10.0g)在水(100mL)中的混合物中。将混合物搅拌,然后过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(30.0mL)搅拌并且过滤,重复该过程三次直到产物滤饼被洗掉。分离合并的滤液,并且将水相用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱(乙酸乙酯/石油醚,0-30%)纯化,得到(R)-N-(1-(3-氰基-2-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(950mg,2.99mmol,63.7%产率,99.5%纯度),为浅黄色油状物。LCMS$[M+1]^+$:317.1。

[0395] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.92-7.80(m,1H),7.77-7.65(m,1H),7.61-7.37(m,1H),2.74-2.38(m,3H),1.29-1.24(m,9H)。

[0396] 步骤E:在0℃、氮气气氛下,向(R)-N-(1-(3-氰基-2-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.70g,5.37mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中分批加入硼氢化钠(610mg,16.0mmol,3.00当量)。加完后,将混合物在该温度搅拌30分钟,然后温至25℃并且再搅拌3小时。然后在氮气气氛、25℃搅拌下将混合物用饱和氯化铵水溶液(100mL)逐滴稀释,然后用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,

过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,得到(R)-N-(1-(3-氰基-2-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,4.71mmol,87.7%产率,非对映异构体混合物),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:319.1。

[0397] 步骤F:将(R)-N-(1-(3-氰基-2-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.4g,4.40mmol,1.00当量)在HCl·二噁烷(10.0mL)中的混合物在5℃搅拌30分钟。此后,形成白色沉淀,并且过滤悬浮液。收集滤饼并且在真空下干燥,得到3-(1-氨基乙基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(850mg,3.39mmol,77.1%产率,HCl盐),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:215.1。

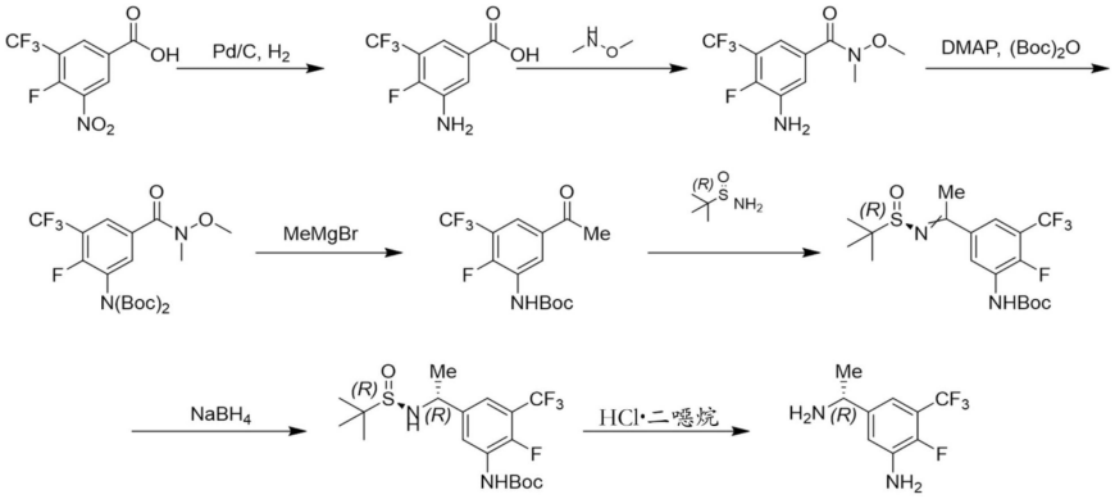
[0398] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.84(s,3H),8.38(br d,J=8.0Hz,1H),8.19(d,J=7.6Hz,1H),8.12-7.95(m,1H),4.64(br d,J=6.0Hz,1H),1.56(d,J=6.4Hz,3H)。

[0399] 步骤G:将3-(1-氨基乙基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(300mg,1.40mmol,1.00当量,HCl盐)、1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(300mg,1.40mmol,1.00当量)、二异丙基乙基胺(499mg,3.86mmol,673μL,2.76当量)和氟化铯(400mg,2.63mmol,97.0μL,1.88当量)在二甲亚砜(1.50mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫(3次),然后将混合物在130℃、氮气气氛下搅拌1小时。然后将混合物冷却至25℃并且加入乙酸乙酯(60.0mL),并且将有机溶液用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,得到3-(1-((7-氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(160mg,408μmol,29.2%产率),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:392.1。

[0400] 将3-(1-((7-氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(160mg)使用SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um);流动相:A相:(0.1%NH_4OH),在MeOH中,B相:CO_2;B%:20%-20%]进一步纯化,得到第一洗脱异构体,为(R)-3-(1-((7-氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(62.0mg,158μmol,39.0%产率),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:392.1。

[0401] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.24(d,J=0.8Hz,1H),8.46(d,J=0.8Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.80(d,J=7.2Hz,1H),7.71-7.57(m,1H),5.74(q,J=6.8Hz,1H),2.74(s,3H),1.68(d,J=6.8Hz,3H)。

[0402] 中间体AF

[0403] 

[0404] 步骤A:在氮气气氛下,向4-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.00g,7.90mmol,

1.00当量)在四氢呋喃(15.0mL)中的溶液中加入钯碳(7.90mmol,10%纯度,1.00当量),并且将混合物在25℃、氢气气氛(15Psi)下搅拌2小时。然后将混合物过滤并且在减压下浓缩,得到化合物3-氨基-4-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.60g,7.17mmol,90.8%产率),为白色固体。

[0405] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.68-7.64(m,1H),7.32-7.29(m,1H),5.95-5.89(m,2H)。

[0406] 步骤B:向3-氨基-4-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.50g,6.72mmol,1.00当量)和N,O-二甲基羟基胺(830mg,13.45mmol,2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液中加入HATU(5.11g,13.5mmol,2.00当量)和N,N-二异丙基乙基胺(2.61g,20.2mmol,3.50mL,3.00当量),并且将混合物在25℃搅拌12小时。将混合物用水(50.0mL)稀释,然后用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物3-氨基-4-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.50g,5.64mmol,83.9%产率),为黄色油状物。

[0407] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.38-7.34(m,2H),3.57(s,3H),3.36(s,3H)

[0408] 步骤C:向3-氨基-4-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.50g,5.64mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(3.69g,16.9mmol,3.88mL,3.00当量)和4-二甲基氨基吡啶(688mg,5.64mmol,1.00当量),并且将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用水(50.0mL)稀释,然后用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物(叔丁氧基羰基)(2-氟-5-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,4.29mmol,76.1%产率),为黄色油状物。

[0409] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.05-8.01(m,1H),7.87-7.84(m,1H),3.55(s,3H),3.39(s,3H),1.42(s,18H)。

[0410] 步骤D:在0℃,向(叔丁氧基羰基)(2-氟-5-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.80g,3.86mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中加入甲基溴化镁溶液(3.00M,3.86mL,3.00当量),并且将混合物在0℃搅拌12小时。然后将反应混合物用水(100mL)稀释,并且将溶液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物(5-乙酰基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,3.42mmol,88.7%产率),为黄色油状物。

[0411] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.98(d,J=6.4Hz,1H),7.90-7.87(m,1H),6.86(s,1H),2.65(s,3H),1.56(s,9H)。

[0412] 步骤E:向(5-乙酰基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g,2.61mmol,1.00当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(950mg,7.83mmol,3.00当量)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入异丙醇钛(IV)(1.48g,5.22mmol,1.54mL,2.00当量)和1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(1.87g,13.97mmol,2.00mL,5.35当量),并且将混合物在70℃搅拌12小时。然后将混合物用水(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并

的有机层用盐水(50.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物(R)-(5-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.36mmol,90.1%产率),为黄色油状物。

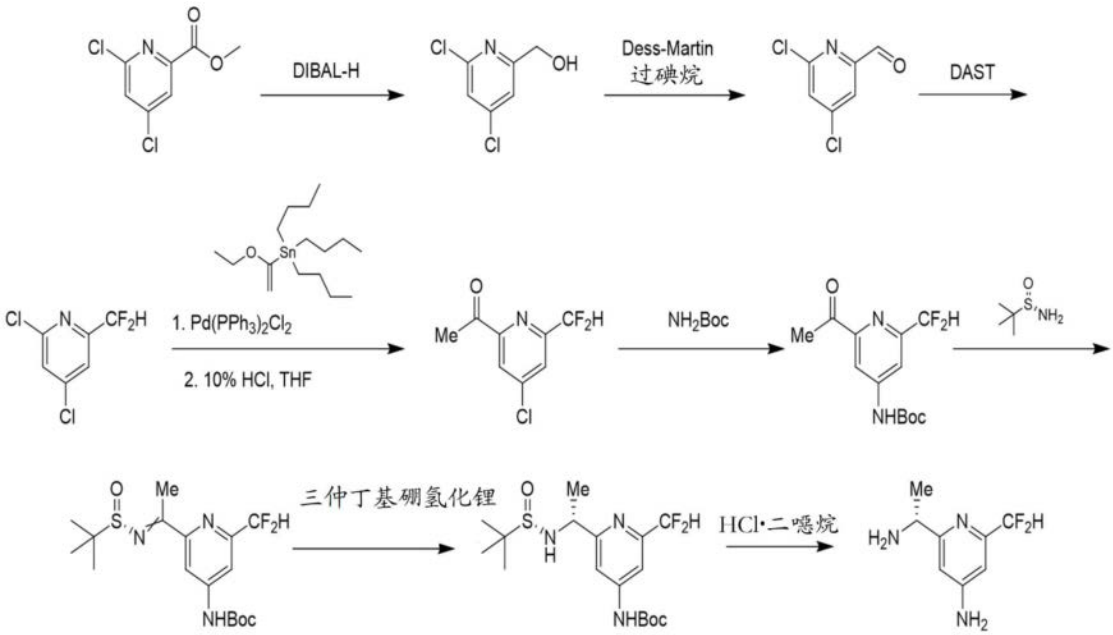
[0413] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.86(d,J=6.4Hz,1H),7.82(d,J=6.0Hz,1H),6.85(s,1H),2.79(s,3H),1.54(s,9H),1.33(s,9H)。

[0414] 步骤F:在0℃,向(R)-(5-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.36mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(268mg,7.07mmol,3.00当量),并且将混合物0℃搅拌2小时。然后将混合物用水(50.0mL)稀释并且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL×3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,得到化合物(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(620mg,1.45mmol,61.7%产率),为白色固体。

[0415] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.34(d,J=6.4Hz,1H),7.23-7.20(m,1H),6.80(s,1H),4.56-5.53(m,1H),1.54-1.52(m,12H),1.24(s,9H)。

[0416] 步骤G:向(5-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(620mg,1.45mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5.00mL)中的溶液中加入盐酸盐(4.00M,在1,4-二噁烷中,5.00mL,13.76当量),并且将混合物在25℃搅拌1小时。然后将混合物在减压下浓缩,得到化合物(R)-5-(1-氨基乙基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯胺(280mg,1.24mmol,85.5%产率,98.6%纯度,HCl盐),为黄色油状物。该化合物无需进一步纯化即可直接使用。

[0417] 中间体AG

[0418] 

[0419] 步骤A:在-78℃,历经10分钟,向4,6-二氯吡啶甲酸甲酯(4.50g,21.8mmol,1.00当量)在二氯甲烷(40.0mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(1.0M,65.5mL,3.00当量),并且将反应混

合物在-78℃搅拌2小时。然后在0℃、氮气气氛下将混合物用水(2.50mL)逐滴稀释,随后加入氢氧化钠水溶液(2.50mL,w/w=15%)和水(6.26mL)。然后将混合物在0℃搅拌30分钟,得到悬浮液,并且过滤悬浮液并且将滤液在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至10/1)纯化,得到(4,6-二氯吡啶-2-基)甲醇(2.40g,13.5mmol,61.7%产率),为黄色油状物。

[0420] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.65(s,1H),7.52(s,1H),5.69(t,J=6.0Hz,1H),4.53(d,J=6.0Hz,2H)。

[0421] 步骤B:在0℃,向(4,6-二氯吡啶-2-基)甲醇(2.40g,13.5mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20.0mL)中的溶液中分批加入Dess-Martin过碘烷(11.4g,27.0mmol,8.35mL,2.00当量),并且将混合物在20℃搅拌2小时。然后将混合物倒入水(10.0mL)中并且搅拌15分钟,然后缓慢加入饱和硫代硫酸钠水溶液(20.0mL),并且将混合物再搅拌15分钟。过滤悬浮液,分离各层,并且将水相用DCM(20.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到4,6-二氯吡啶甲醛(1.60g,9.09mmol,67.4%产率),为红色油状物。

[0422] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.87(s,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H)。

[0423] 步骤C:在-20℃,向4,6-二氯吡啶甲醛(1.10g,6.25mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中滴加二乙基氨基三氟化硫(2.01g,12.5mmol,1.65mL,2.00当量),并且将混合物在25℃搅拌1小时。然后在25℃将混合物缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10.0mL)中,并且将得到的溶液用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5.00mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化,得到2,4-二氯-6-(二氟甲基)吡啶(1.00g,5.05mmol,80.8%产率),为黄色油状物。

[0424] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.75(s,1H),7.74(s,1H),6.82-6.55(m,1H)。

[0425] 步骤D:在氮气气氛下,向三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(2.01g,5.56mmol,1.88mL,1.00当量)和2,4-二氯-6-(二氟甲基)吡啶(1.10g,5.56mmol,1.00当量)在二噁烷(10.0mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(390mg,556μmol,0.10当量),并且将混合物110℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃,并且缓慢倒入饱和氟化钾水溶液(20.0mL)中。将得到的水溶液用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(30.0mL×2)洗涤,经无水钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化,得到4-氯-2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)吡啶(1.20g,5.14mmol,92.5%产率),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[0426] 在20℃,向4-氯-2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)吡啶(1.00g,4.28mmol,1.00当量)在二噁烷(5.00mL)中的溶液中加入盐酸水溶液(2.00M,4.28mL,2.00当量),并且将混合物在20℃搅拌1小时。然后通过加入饱和碳酸氢钠(15.0mL)将混合物的pH调节至pH=8,并且用乙酸乙酯(30.0mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(10.0mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,得到1-(4-氯-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(800mg,3.89mmol,90.9%产率),为白色固体。

[0427] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.10-8.16(m,1H),7.95(d,J=1.6Hz,1H),6.67-6.95(m,1H),2.69(s,3H)。

[0428] 步骤E:在氮气气氛下,向1-(4-氯-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(0.85g,4.13mmol,1.00当量)和氨基甲酸叔丁酯(1.45g,12.4mmol,3.00当量)在二噁烷(6.00mL)中的溶液中加入碳酸铯(2.69g,8.27mmol,2.00当量)、XPhos(394mg,827μmol,0.20当量)和乙酸钯(92.8mg,413μmol,0.10当量),并且将混合物在90℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至25℃并且在减压下浓缩,并且将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1)纯化,得到(2-乙酰基-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.49mmol,84.5%产率),为白色固体。LCMS[M+1]$^+$:287.1。

[0429] 步骤F:向(2-乙酰基-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.49mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(508mg,4.19mmol,1.20当量)在THF(10.0mL)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(7.97g,34.9mmol,7.24mL,10.0当量),并且将混合物在75℃搅拌12小时。然后将混合物冷却至25℃并且倒入水(5.00mL)中,然后过滤悬浮液,并且将滤液在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)纯化,得到(S)-(2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.57mmol,73.5%产率),为黄色固体。

[0430] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.30(s,1H),7.94(d,J=1.6Hz,1H),6.52-6.82(m,1H),2.81(s,3H),1.54(s,9H),1.35(s,9H)。

[0431] 步骤G:在0℃,向(S)-(2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.57mmol,1.00当量)在THF(10.0mL)中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂(1.0M,976mg,5.14mmol,1.12mL,2.00当量),并且将混合物在0-20℃搅拌1小时。将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(15.0mL)中并且搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯(15.0mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(15.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1)纯化,得到(2-((R)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.26mmol,49.0%产率,89.5%纯度),为白色固体。

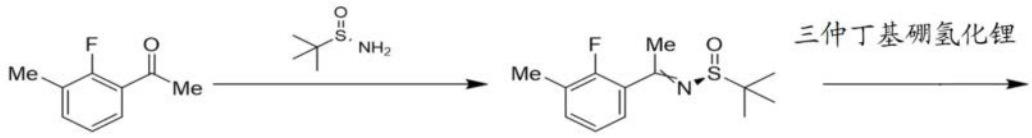
[0432] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.70(s,1H),7.61(d,J=2.0Hz,1H),6.41-6.77(m,1H),4.55(q,J=6.8Hz,1H),1.58(d,J=6.8Hz,3H),1.53(s,9H),1.23(s,9H)。

[0433] SFC:柱:Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3um流动相:A相为CO_2,B相为MeOH(0.05%DEA);梯度洗脱:MeOH(0.05%DEA),在CO_2中,5%-40%,流速:3mL/分钟;检测器:PDA,柱温:35℃;背压:100Bar。

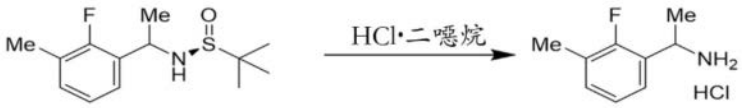
[0434] 步骤H:在0-20℃,将(2-((R)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.15mmol,1.00当量)在盐酸/二噁烷(2.00mL)中的溶液搅拌1小时。然后将混合物在减压下浓缩,得到(R)-2-(1-氨基乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-胺和(2-((R)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的混合物,为白色固体,其无需纯化即可直接用于下一步骤。LCMS[M+1]$^+$:288.2。

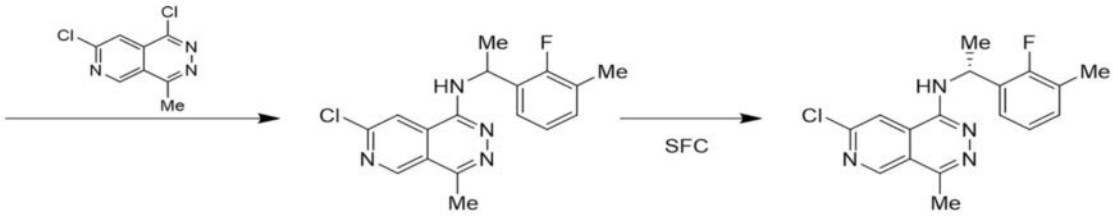
[0435] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.74(s,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),6.82-6.51(m,1H),4.60-4.45(m,2H),1.61(d,J=6.8Hz,3H),1.54(s,9H)。

[0436] 中间体AH



[0437]





[0438] 步骤A:在氮气气氛下,向1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.00g,6.57mmol,1.00当量)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.04g,8.54mmol,1.30当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中加入四异丙醇钛(3.73g,13.1mmol,3.88mL,2.00当量),并且将混合物在70℃、氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃并且倒入水(40.0mL)中,搅拌10分钟后得到悬浮液,过滤悬浮液,将得到的水溶液用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1)纯化,得到(S)-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,5.87mmol,89.4%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:256.2。

[0439] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.46(br t,J=6.8Hz,1H),7.30-7.24(m,1H),7.09-7.04(m,1H),2.76(br d,J=2.8Hz,3H),2.31(d,J=2.4Hz,3H),1.31(s,9H)。

[0440] 步骤B:在-78℃、氮气气氛下,向(S)-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.50g,5.87mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中加入三仲丁基硼氢化锂(1.0M,11.7mmol,11.8mL,2.00当量),并且将混合物在-78℃搅拌2小时。将反应混合物缓慢倒入水(10.0mL)中并且搅拌10分钟,并且将得到的混合溶液用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化,得到(S)-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,3.50mmol,59.5%产率),为黄色油状物。LCMS[M+1]$^+$:258.4。

[0441] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16(t,J=7.6Hz,1H),7.13-7.08(m,1H),7.04-6.99(m,1H),4.85(q,J=6.8Hz,1H),2.28(d,J=2.0Hz,3H),1.58(d,J=6.8Hz,3H),1.20(s,9H)。

[0442] 步骤C:在氮气气氛下,向(S)-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,3.50mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5.00mL)中的溶液中加入HCl(4.00M,在1,4-二噁烷中,5.00mL,5.72当量),并且将混合物在20℃搅拌1小时。将混合物浓缩,得到1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-胺(390mg,粗品,盐酸盐),是黄色固体,其无需进一步纯化即可直接使用。

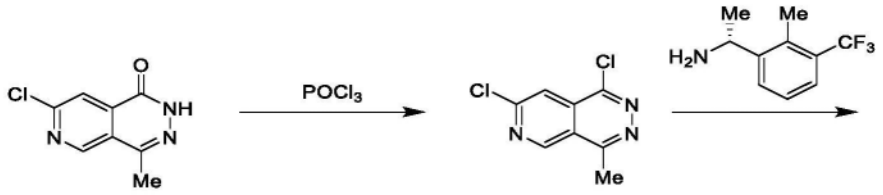
[0443] 在130℃、氮气气氛下,将1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-胺(300mg,1.96mmol,1.00当量,盐酸盐)、1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(419mg,1.96mmol,1.00当量)、N,N-二异丙基乙基胺(506mg,3.92mmol,2.00当量)和氟化钾(341mg,5.87mmol,0.14mL,3.00当量)在二甲亚砜(5.00mL)中的溶液搅拌1小时。然后将混合物冷却至25℃,倒入水(20.0mL)中,并且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC[柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5um;流动相:A相:水(0.05%HCl),B相:乙腈;B%:14%-44%]纯化,得到7-氯-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)乙基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(100mg,0.30mmol,23.2%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:331.2。

[0444] 将外消旋的7-氯-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)乙基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(200mg,0.60mmol,1.00当量)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);流动相:A相:0.1%NH_4OH,在MeOH中,B相:CO_2;B%:30%-30%]纯化,得到(R)-7-氯-N-(1-(2-氟-3-甲基苯基)乙基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺,为第一洗脱异构体(80.0mg,0.24mmol,40.0%产率),为黄色固体。

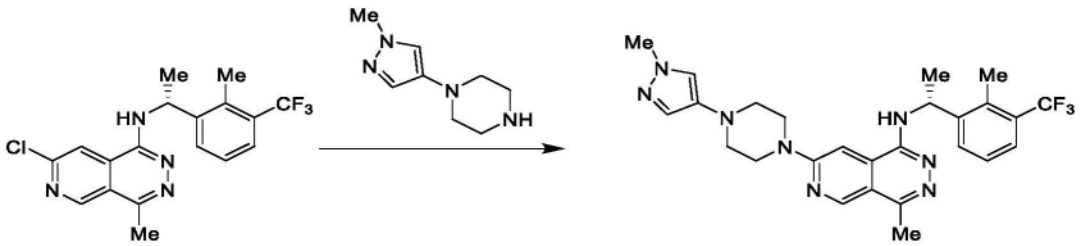
[0445] 以下实施例旨在说明本发明的进一步的某些实施方案,而不旨在限制本发明的范围。

[0446] 实施例12-1

[0447] (R)-4-甲基-7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺



[0448]



[0449] 步骤A:在25℃,向7-氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮(5.00g,25.6mmol,1.00当量)在$POCl_3$(137g,893mmol,83.0mL,34.9当量)中的溶液中滴加N,N-二异丙基乙基胺(9.91g,76.7mmol,13.4mL,3当量),然后将反应在110℃搅拌2小时。此后,将混合物冷却至25℃并且在真空下浓缩,得到残留物,将残留物在0℃用乙酸乙酯(300mL)稀释,缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液调节至pH=7。将合并的有机相用盐水(200mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,得到1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(4.10g,19.2mmol,74.9%产率),为粉色固体。

[0450] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.65(s,1H),8.22(s,1H),3.02(s,3H)。

[0451] 步骤B:向1,7-二氯-4-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪(300mg,1.40mmol,1.00当量)和(R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(285mg,1.40mmol,1.00当量)在DMSO(5.00mL)

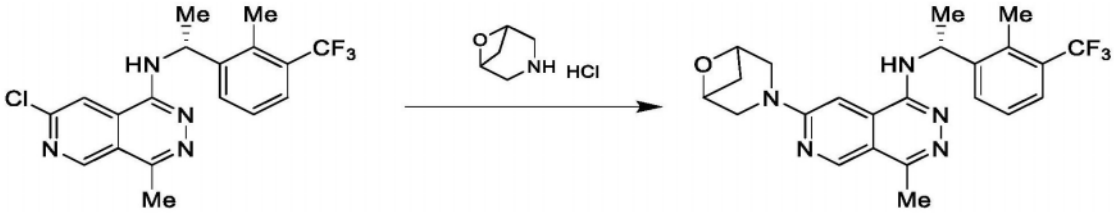
中的溶液中加入氟化钾(244mg,4.20mmol,98.5μL,3.00当量)和N,N-二异丙基乙基胺(543mg,4.20mmol,732μL,3.00当量)。将混合物在130℃搅拌12小时,然后冷却至室温并且加入水(20.0mL)。将混合物用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(5.00mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,得到(R)-7-氯-4-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(320mg,840μmol,60.0%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:381.0。

[0452] 步骤C:将(R)-7-氯-4-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(40.0mg,105μmol,1.00当量)、1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪(58.9mg,210μmol,2.00当量,TFA盐)、碳酸铯(171mg,525μmol,5.00当量)、RuPhos Pd G3(8.79mg,10.5μmol,0.10当量)在二噁烷(1.00mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后将混合物在80℃、氮气气氛下搅拌10小时。将反应混合物在20℃通过加入水(15.0mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(5.00mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5.00mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3um;流动相:A相:水(0.04%HCl),B相:乙腈;梯度:B%:30%-60%)纯化,得到(R)-4-甲基-7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(9.51mg,15.1%产率,HCl盐),为浅黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:511.1。

[0453] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.00(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=6.4Hz,1H),7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.36(s,1H),7.35-7.29(m,1H),7.25(s,1H),5.63(五重峰,J=6.8Hz,1H),3.88-3.83(m,4H),3.75(s,2H),3.78-3.72(m,1H),3.04-2.98(m,4H),2.56(s,6H),1.55(d,J=6.8Hz,3H)。

[0454] 实施例12-2

[0455] 7-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-4-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺

[0456] 

[0457] 在氮气气氛下,向(R)-7-氯-4-甲基-N-(1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(50.0mg,131μmol,1.00当量)和6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(35.6mg,263μmol,2.00当量,HCl)在二噁烷(2.00mL)中的溶液中加入碳酸铯(171mg,525μmol,4.00当量)、RuPhos(6.10mg,13.1μmol,0.10当量)和$Pd_2(dba)_3$(6.00mg,6.60μmol,0.05当量)。将混合物在110℃搅拌2小时,然后冷却至25℃,过滤,并且将滤液用水(10.0mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5um;流动相:A相:水(10mM NH_4HCO_3),B相:乙腈;梯度:B%:30%-60%)纯化,得到7-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-4-甲基-N-((R)-1-(2-甲基-3-

(三氟甲基)苯基)乙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-胺(8.64mg,18.9μmol,14.4%产率),为黄色固体。LCMS[M+1]$^+$:444.1。

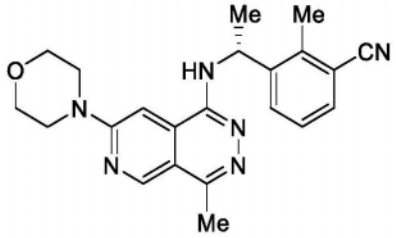
[0458] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.03(s,1H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.31(t,J=8.0Hz,1H),7.27(s,1H),5.66(t,J=7.2Hz,1H),4.80(d,J=6.4Hz,2H),3.91-3.90(m,2H),3.75-3.68(m,2H),3.23-3.16(m,1H),2.57(s,6H),1.95(d,J=9.2Hz,1H),1.55(d,J=7.2Hz,3H)。

[0459] SFC条件:Chiralcel OD-3 3μm,0.46cm id×5cm L;流动相:A为SFC CO2和B为MeOH(0.05%异丙胺);梯度:B在A中,10%至40%,3分钟内;流速:4.0mL/分钟;柱温:35℃;波长:220nm;系统背压:100Bar。

[0460] 按照通用反应方案III的教导以及制备实施例12-1和12-2中所述的方法,制备以下表1中所示的实施例12-10的化合物。

[0461] 表1

[0462]

实施例	结构	谱数据
12-10	 (R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-吗啉代吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 7.6, Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 4H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 LCMS [M+1]$^+$: 389.1

[0463]

[0464] MRTX-0902的富马酸盐是通过在溶剂存在下使MRTX-0902与富马酸反应制备的。

[0465] MRTX-0902的马来酸盐可以使用类似的技术制备,例如,通过在溶剂存在下使MRTX-0902与马来酸反应。

[0466] 实施例A

[0467] 该实施例说明本发明的示例性化合物与SOS1结合并且防止标记的示踪剂配体占据SOS1结合位点。

[0468] 使用HTRF置换试验测量所提供化合物结合SOS1的能力。将重组人SOS1多肽(对应于氨基酸560-1049,在大肠杆菌中表达,具有N端His-TEV-AviTag-SOS1(MW=59.4kDa))和镧系元素标记的链霉亲和素(CisBio)与示例性的所提供的化合物(在DMSO储备溶液中)在缓冲液(25mM HEPES pH 7.5,25mM NaCl,1mM DTT,0.01% Brij 35,0.02%BSA,0.1% DMSO)中温育。在室温温育10-15分钟后,将由定制的(custom-made)Cy5标记的示踪剂和Mab抗-6HIS Tb cryptate Gold(Cisbio 61HI2TLA)在缓冲液中组成的溶液加入到含有SOS1多肽和示例性的所提供的化合物的溶液中。在室温温育1小时后,根据制造商的说明,使用Clairostar平板读取器(BMG Labtech)测量HTRF信号。使用激发滤光片EX-TR,并且在650-610nm处检测发射1,并且在620-610nm处检测发射2。使用下式计算HTRF比:[发射1/发射2]*10000。

[0469] 由具有10μM抑制剂(已知在该浓度下抑制100%)的孔计算背景信号。扣除背景后的信号被转化为相对于DMSO对照的结合%。使用XLFIT软件(IDBS)使用Morrison等式对竞争性结合的数据进行分析,并且生成所提供的化合物的Ki。

[0470] 对于实施例12-10,K_i(nM)为1.78。

[0471] 因此,本发明的示例性化合物有效地抑制SOS1标记的示踪剂与SOS1蛋白的结合。

[0472] 实施例B

[0473] 本实施例说明本发明的示例性化合物防止由SOS1介导的KRas介导的GTP核苷酸交换以抑制KRas活性,从而抑制下游效应子pERK的产生。

[0474] 将MKN1细胞(15,000/w)或H358(30,000/w)接种在黑色透明平底96孔细胞培养板(Corning,#3904)中并且在37℃温育过夜。在测定第1天,用10μM起始浓度的本发明化合物对细胞给药,并且系列稀释3×,总共9个浓度。细胞与溶解于DMSO中的化合物在37℃温育约0.5-1小时。通过在通风橱中向所有孔中加入50μL 4%甲醛立即固定细胞,并且将板在室温温育20分钟。从培养板中弃去甲醛,并且加入150μL冰冷的甲醇,在-20℃使细胞透化10分钟。从每个板中弃去甲醇,并且通过轻拍板将板中剩余的任何液体轻拍在纸巾上。然后将细胞用150μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR Biosciences#927-50010),使用0.05%吐温,在室温于振荡器上封闭1小时。弃去封闭缓冲液,并且加入50μL稀释于Odyssey封闭缓冲液中的一抗pERK(cell signaling Technology#9101L;兔,1:500)和GapDH(Millipore#MAB34;小鼠,1:5000)。将板在4℃于振荡器上温育过夜。

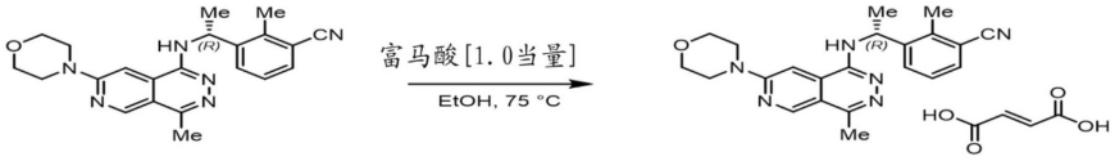
[0475] 在测定第2天,除去一抗溶液。用150μL 1×PBST(PBS+0.1%吐温20)洗涤每个板3次,并且与50μL二抗温育:抗兔(LI-COR Biosciences#926-32211)和抗鼠(LI-COR Biosciences#68070)在含有吐温的Odyssey封闭缓冲液中以1:800稀释,在室温于振荡器上温育2小时(避光)。除去二抗溶液,并且用PBST洗涤每个板3次。弃去任何剩余的液体,并且根据制造商的说明使用Licor Odyssey机器,使用3mm的设定焦距以及800nm和700nm滤光片,使该板成像。将每个孔的GAPDH标准化扫描值除以载体孔的平均值,得到pERK抑制%。然后使用Graph pad Prism软件计算IC_{50}值。

[0476] 实施例12-10的IC_{50}(nM)为46。

[0477] 该结果说明本发明的化合物能够有效地抑制KRas介导的pERK的活化和形成,从而阻断细胞内KRas介导的信号传导。

[0478] 实施例C

[0479] MRTX0902富马酸盐的制备

[0480] 

[0481] 向500L反应器中加入(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-吗啉代吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)苯甲腈[7.85kg,20.2mol,1.0当量]和EtOH[86.4L]。将悬浮液加热至75℃。加入终产物的结晶晶种材料[39.5g]。然后滴加富马酸[2.40kg,20.2mol,1.0当量]在95%乙醇水溶液[52.2L]中的制备溶液。加入富马酸溶液后观察到结晶,并且加入结束后继续在75℃搅拌2小时。历经4小时,将反应混合物冷却至20℃,然后在相同温度继续搅拌4小

时。过滤悬浮液并且用EtOH[23.6L]冲洗收集的固体。然后将湿饼在50℃、真空下干燥,得到8.93kg(R)-2-甲基-3-(1-((4-甲基-7-吗啉代吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)苯甲腈富马酸盐,97%产率。

[0482] M.p.:253.2-253.3℃。

[0483] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01(s,1H),7.71(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.42(s,1H),7.32(t,J=7.8Hz,1H),6.61(s,2H),5.51(s,1H),3.80-3.74(m,4H),3.73-3.66(m,4H),2.65(s,3H),2.56(s,3H),1.54(d,J=7.0Hz,3H)。

[0484] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ16.7,17.7,21.4,45.0,46.7,65.8,93.2,112.3,113.8,118.5,124.9,127.0,129.2,130.8,134.1,138.7,145.8,147.2,149.3,150.8,159.5,166.2。

[0485] 对于$C_{22}H_{25}N_6O$,HRMS(ESI)计算值:389.2085[M+H]$^+$,测定值:389.2085。

[0486] 尽管本发明已经结合其具体实施方案进行了描述,但是应当理解,其能够进行进一步的修饰,并且本申请旨在涵盖通常遵循本发明原理的本发明的任何变化、用途或适应性改变,并且包括本发明所属领域中已知或常规实践内,并且可以应用于上文阐述的基本特征,以及落入以下所附的权利要求范围内的偏离本公开的情形。