(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116425742 A
(43)申请公布日 2023.07.14

(21)申请号 202211523779.6
(22)申请日 2020.11.05
(30)优先权数据
62/933,141 2019.11.08 US
63/031,318 2020.05.28 US
63/070,593 2020.08.26 US
(62)分案原申请数据
202080091551.7 2020.11.05
(71)申请人 锐新医药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 A·L·吉尔 A·巴克 E·S·科顿 N·艾依 A·A·坦博勇 S·汤普森 M·J·吉特 J·E·诺克斯 J·J·克莱格 A·V·爱德华兹 Y·刘 G·L·伯内特 W·D·托马斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07F 9/6568(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/5386(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)

权利要求书4页 说明书353页

(54)发明名称

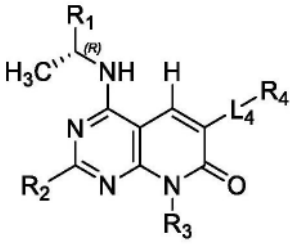
双环杂芳基化合物及其用途

(57)摘要

本公开针对SOS1调节剂及其用于治疗疾病的用途。还公开了包含所述SOS1调节剂的药物组合物。

CN 116425742 A

1.一种化合物,其具有式(I)的结构,



(I)

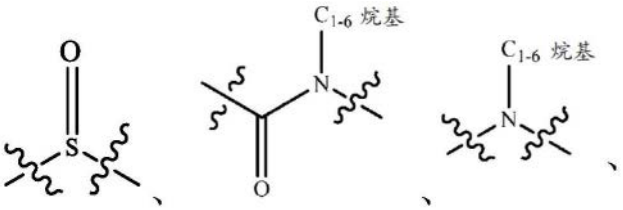
或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药,其中:

R_1选自由以下组成的组:任选地被取代的3-6元环烷基、任选地被取代的3-6元杂环基、任选地被取代的6元芳基和任选地被取代的5-6元杂芳基;

R_2选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN;其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环基取代,另外其中R_{2a}选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基;

R_3选自由以下组成的组:H、C_{1-3}烷基、-OR_{3a}、环丙基和3-6元杂环基,其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环基各自任选地被R_{3a}取代,另外其中R_{3a}选自由以下组成的组:C_{1-3}烷基、卤素、-OH或-CN;

L_4选自由以下组成的组:一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)$NH(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、



-$(CH_2)_p$-和-O-;其中o是0、1或2;并且其中p是1到6的数;并且

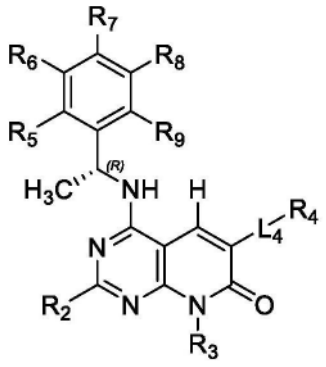
R_4选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代:C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-$NR_{4b}C(O)R_{4c}$、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、任选地被R_{4a}取代的3-6元环烷基、任选地被R_{4a}取代的3-7元杂环基、任选地被R_{4a}取代的6-10元芳基或任选地被R_{4a}取代的5-10元杂芳基;

其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、=O、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、=N-3-6元环烷基、3-7元杂环基、-$(CH_2)_r OCH_3$或-$(CH_2)_r OH$,其中r是1、2或3;

其中各个R_{4b}独立地为H、C_{1-6}烷基;并且

其中各个R_{4c}独立地为H或C_{1-6}烷基。

2.如权利要求1所述的化合物,其具有式(II)的结构,



(II)

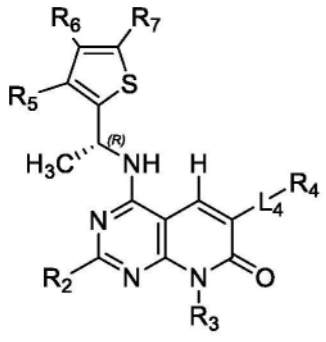
或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药，其中R_2、R_3、L_4和R_4如权利要求1中所定义；

R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被$-R_{10}$取代的C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

3.如权利要求1所述的化合物，其具有式(III)的结构，



(III)

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药，其中R_2、R_3、L_4和R_4如权利要求1中所定义；

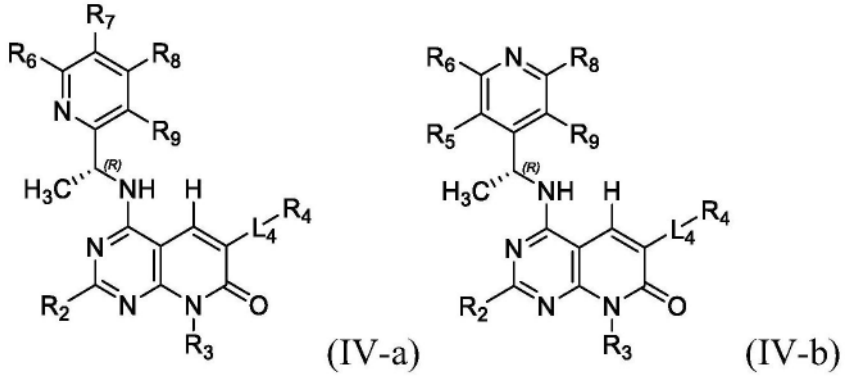
R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元

环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被-R_{10}取代的C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2和-CN；并且

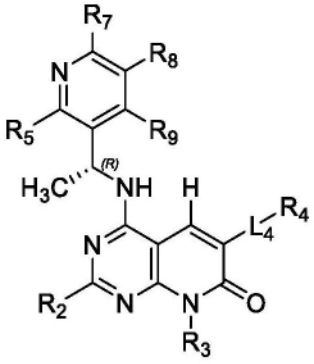
R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

4.如权利要求1所述的化合物，其具有式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)的结构，



(IV-a)

(IV-b)



(IV-c)

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药，其中R_2、R_3、L_4和R_4如权利要求1中所定义；

R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、-$C(O)R_{10}$、-$CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被-R_{10}取代的C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、

3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2和-CN;并且

R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基,其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

5.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药和药学上可接受的载体。

6.一种在受试者中抑制SOS1的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药。

7.一种抑制细胞中SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或抑制细胞中SOS1与RAC1的相互作用的方法,所述方法包括向所述细胞施用如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药。

8.一种治疗或预防疾病的方法,其中治疗或预防所述疾病是以抑制SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或抑制SOS1与RAC1的相互作用为特征,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药。

9.一种在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体、立体异构体或前药。

双环杂芳基化合物及其用途

[0001] 本申请是申请号为202080091551.7的中国专利申请(申请日

[0002] 2020年11月5日,发明名称:双环杂芳基化合物及其用途)的分案申请。

[0003] 相关申请的交叉参考

[0004] 本申请要求2019年11月8日提交的美国临时申请系列号62/933,141的优先权权益,所述美国临时申请的公开内容以引用的方式如同阐述般整体并入在此。本申请要求2020年5月28日提交的美国临时申请系列号63/031,318的优先权权益,所述美国临时申请的公开内容以引用的方式如同阐述般整体并入在此。本申请要求2020年8月26日提交的美国临时申请系列号63/070,593的优先权权益,所述美国临时申请的公开内容以引用的方式如同阐述般整体并入在此。

技术领域

[0005] 本公开涉及可用于治疗疾病或病症的SOS1抑制剂。具体来说,本发明有关于抑制SOS1的化合物和组合物、治疗与SOS1相关的疾病的方法以及合成这些化合物的方法。

[0006] 发明背景

[0007] RAS家族蛋白,包括KRAS(V-Ki-ras2柯尔斯顿(Kirsten)大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物)、NRAS(成神经细胞瘤RAS病毒致癌基因同源物)和HRAS(哈维(Harvey)鼠类肉瘤病毒致癌基因)及其任何突变体,是细胞中存在的呈GTP结合状态或GDP结合状态的小GTP酶(McCormick等,J.Mol.Med.(Berl),2016,94(3):253-8;Nimnual等,Sci.STKE.,2002,2002(145):pl36)。RAS家族蛋白具有弱固有GTP酶活性和缓慢核苷酸交换率(Hunter等,Mol.Cancer Res.,2015,13(9):1325-35)。结合GTP酶激活蛋白(GAP)如NF1使RAS家族蛋白的GTP酶活性增高。结合鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)如SOS1(Son of Sevenless 1)促进GDP从RAS家族蛋白释放,从而能够发生GTP结合(Chardin等,Science,1993,260(5112):1338-43)。当处于GTP结合状态时,RAS家族蛋白具有活性并且啮合诸多效应蛋白,包括RAF和磷酸肌醇3激酶(PI3K),从而促进RAF/促分裂原或细胞外信号调控激酶(MEK/ERK)。公开数据表明SOS1在癌症中关键性地参与突变KRAS激活和致癌信号传导(Jeng等,Nat.Commun.,2012,3:1168)。耗竭SOS1水平使携带KRAS突变的肿瘤细胞的增殖率和存活率降低,而在KRAS野生型细胞系中未观测到效应。SOS1丧失的效应无法通过引入催化位点突变SOS1来挽救,从而证明SOS1 GEF活性在KRAS突变癌细胞中的重要作用。

[0008] SOS1在癌症中通过除RAS家族蛋白突变以外的机制关键性地参与RAS家族蛋白信号传导激活。SOS1与衔接蛋白Grb2相互作用,并且产生的SOS1/Grb2复合物结合激活/磷酸化受体酪氨酸激酶(例如EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1 R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL)(Pierre等,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56)。SOS1还被募集到其他磷酸化细胞表面受体,如T细胞受体(TCR)、B细胞受体(BCR)和单核细胞集落刺激因子受体(Salojin等,J.Biol.Chem.2000,275(8):5966-75)。SOS1对RAS家族蛋白近端的质膜的这种定位使得SOS1能够促进RAS家族蛋白激活。RAS家族蛋白的SOS1激活还可以通过SOS1/Grb2与慢性骨髓性白血病中常见的BCR-ABL致癌蛋

白的相互作用来介导(Kardinal等,2001,Blood,98:1773-81;Sini等,Nat.Cell Biol.,2004,6(3):268-74)。此外,SOS1中的变化牵涉到癌症。SOS1突变见于胚胎性横纹肌肉瘤、支持细胞性睾丸肿瘤、皮肤颗粒细胞肿瘤(Denayer等,Genes Chromosomes Cancer,2010,49(3):242-52)和肺腺癌(Cancer Genome Atlas Research Network.,Nature,2014,511(7511):543-50)中。同时,膀胱癌(Watanabe等,IUBMB Life,2000,49(4):317-20)和前列腺癌(Timofeeva等,Int.J.Oncol.,2009;35(4):751-60)中已经描述了SOS1过度表达。除癌症以外,遗传性SOS1突变还牵涉RAS蛋白病变,例如努南氏综合征(Noonan syndrome,NS)、心脏-面部-皮肤综合征(CFC)和1型遗传性齿龈纤维瘤病的发病机制(Pierre等,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56)。

[0009] SOS1还是用于激活GTP酶RAC1(Ras相关C3肉毒毒素底物1)的GEF(Innocenti等,J.Cell Biol.,2002,156(1):125-36)。RAC1同RAS家族蛋白一样牵涉多种人类癌症和其他疾病的发病机制(Bid等,Mol.Cancer Ther.2013,12(10):1925-34)。

[0010] 哺乳动物细胞中的SOS1同源物SOS2(Son of Sevenless 2)还充当激活RAS家族蛋白的GEF(Pierre等,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56;Buday等,Biochim.Biophys.Acta.,2008,1786(2):178-87)。来自小鼠基因敲除模型的公开数据表明SOS1和SOS2在成年小鼠体内平衡中的冗余作用。尽管SOS1生殖系敲除在小鼠中导致胚胎中期妊娠过程中的致死性(Qian等,EMBO J.,2000,19(4):642-54),但系统性条件性SOS1敲除成年小鼠是活的(Baltanas等,Mol.Cell.Biol.,2013,33(22):4562-78)。SOS2基因靶向在小鼠中未产生任何外显表型(Esteban等,Mol.Cell.Biol.,2000,20(17):6410-3)。相比之下,SOS1和SOS2双重敲除导致成年小鼠快速致死(Baltanas等,Mol.Cell.Biol.,2013,33(22):4562-78)。这些公开数据表明,可以充分耐受对个别SOS同种型的选择性靶向(例如选择性SOS1靶向),以在SOS1/RAS家族蛋白驱动的癌症(或其他SOS1/RAS家族蛋白病变)与正常的细胞和组织之间实现治疗指数。

[0011] 预计选择性药理学抑制SOS1催化位点与RAS家族蛋白结合能防止SOS1介导的RAS家族蛋白激活成GTP结合形式。预计此类SOS1抑制剂化合物因此抑制RAS家族蛋白下游细胞中的信号传导(例如ERK磷酸化)。在与对RAS家族蛋白的依赖性相关的癌细胞(例如KRAS突变癌细胞系)中,预计SOS1抑制剂化合物递送抗癌功效(例如抑制增殖、存活、转移等)。对抑制细胞中SOS1:RAS家族蛋白结合(纳摩尔水平IC_{50}值)和ERK磷酸化(纳摩尔水平IC_{50}值)的高效能是SOS1抑制剂化合物的理想特征。此外,SOS1抑制剂化合物的理想特征应是相对于SOS2选择性抑制SOS1。这一结论是基于如上文所述的SOS1敲除小鼠的活表型和SOS1/SOS2双重敲除小鼠的致死性。

[0012] 先前描述的SOS1抑制剂化合物中尚未实现这些特征。在最近数十年中,RAS家族蛋白-SOS1蛋白相互作用已经获得了日益增加的认识。已经进行了若干努力以鉴定并优化靶向RAS的效应因子结合位点或SOS1的催化结合位点的结合剂(关于所选综述,参见:Lu等,ChemMedChem.2016,11(8):814-21),但仅取得了有限的成功。

[0013] 最近,已经鉴定出结合到紧邻RAS结合位点的SOS1亲脂性口袋的小激活分子(Burns等,Proc.Natl.Acad.Sci.2014,111(9):3401-6)。然而,这些分子的结合似乎导致核苷酸交换增加,从而导致RAS激活而非灭活。

[0014] 在努力稳定RAS家族蛋白与SOS1的蛋白质-蛋白质相互作用并防止RAS家族蛋白再

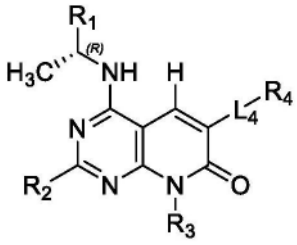
负载GTP时，然后鉴定了若干个不同的片段(Winter等,J.Med.Chem.2015,58(5):2265-74)。然而，片段与SOS1的可逆结合没有转化成对核苷酸交换的可测量作用，而且对与RAS共价结合的片段仅观测到弱作用。

[0015] 同样最近，已经进行了研究以组合合理的设计和筛检平台来鉴定SOS1的小分子抑制剂(Evelyn等,Chem.Biol.2014,21(12):1618-28;Evelyn等,J.Biol.Chem.2015,290(20):12879-98;Zheng等,WO2016/077793)，即，结合SOS1并抑制与RAS家族蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用的化合物。尽管已经鉴定了对SOS1具有轻微抑制作用的化合物，但对鸟嘌呤核苷酸交换和细胞信号转导调节(例如ERK磷酸化)的作用较弱。

发明概要

[0016] 本公开涉及能够抑制SOS1活性的化合物。本发明还提供了制备化合物的方法、包含此类化合物的药物制剂以及使用此类化合物和组合物控制与异常SOS1活性相关的疾病或病症的方法。

[0017] 本公开的一个方面涉及式(I)化合物：

[0018] 

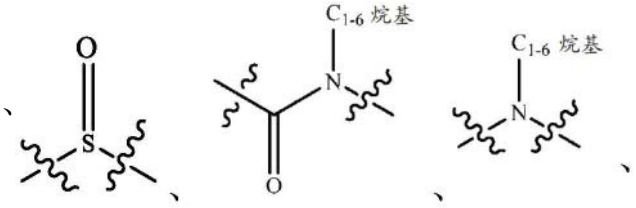
(I)，

[0019] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中：

[0020] R_1选自由以下组成的组：任选地被取代的3-6元环烷基、任选地被取代的3-6元杂环基、任选地被取代的6元芳基和任选地被取代的5-6元杂芳基；

[0021] R_2选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN；其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环基取代，另外其中R_{2a}选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基；

[0022] R_3选自由以下组成的组：H、C_{1-3}烷基、-OR_{3a}、环丙基和3-6元杂环基，其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环基各自任选地被R_{3a}取代，另外其中R_{3a}选自由以下组成的组：C_{1-3}烷基、卤素、-OH或-CN；

[0023] L_4选自由以下组成的组：一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、 

-C(O)$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-和-O-；其中o是0、1或2；并且其中p是1至6的数；并且

[0024] R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基；其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-NR_{4b}C(O)R_{4c}、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-

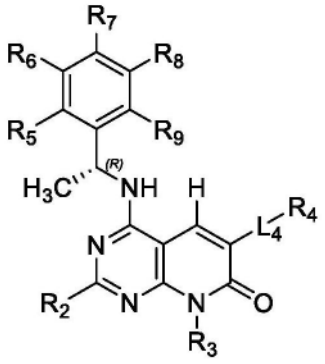
SO_2R_{4a}、任选地被R_{4a}取代的3-6元环烷基、任选地被R_{4a}取代的3-7元杂环基、任选地被R_{4a}取代的6-10元芳基或任选地被R_{4a}取代的5-10元杂芳基；

[0025] 其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、=O、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、=N-3-6元环烷基、3-7元杂环基、-$(CH_2)_rOCH_3$或-$(CH_2)_rOH$，其中r是1、2或3；

[0026] 其中各个R_{4b}独立地为H、C_{1-6}烷基；并且

[0027] 其中各个R_{4c}独立地为H或C_{1-6}烷基。

[0028] 本公开的另一个方面涉及式(II)化合物，

[0029] 

(II)

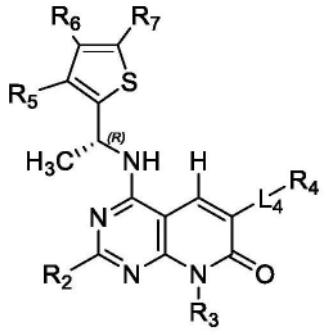
[0030] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

[0031] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、-C(O)R_{10}、-CO_2R_{10}、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[0032] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2和-CN；并且

[0033] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

[0034] 本公开的另一个方面涉及式(III)化合物，

[0035] 

(III)

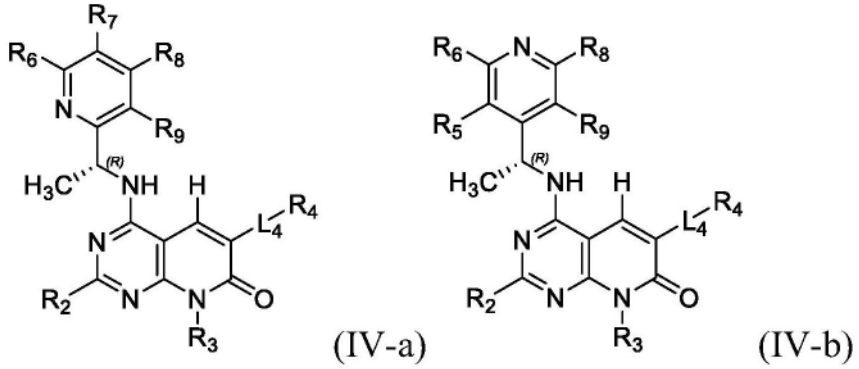
[0036] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

[0037] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

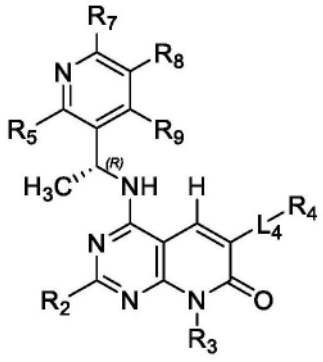
[0038] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[0039] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[0040] 本公开的另一个方面涉及式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)化合物，

[0041] 
(IV-a)

(IV-b)


(IV-c)

[0042] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

[0043] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[0044] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[0045] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[0046] 本公开的一个方面涉及一种在有需要的受试者中抑制SOS1的方法，所述方法包括向所述受试者施用本发明的SOS1抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0047] 本公开的另一个方面涉及通过在有需要的受试者中抑制SOS1与RAS家族蛋白和/或RAC1的相互作用来实现治疗或预防疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体。

[0048] 本公开的另一个方面涉及在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)至式(IV)中任一者的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体。

[0049] 本公开的另一个方面涉及抑制SOS1的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体。

[0050] 本公开的另一个方面涉及药物组合物，所述药物组合物包含式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体，以及药学上可接受的载体。所述药学上可接受的载体还可以包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。所述药物组合物可以在有需要的受试者中有效治疗或预防与SOS1调节相关的疾病。所述药物组合物可以在有需要的受试者中有效治疗或预防癌症。

[0051] 本公开的另一个方面涉及一种式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体，用于治疗或预防与SOS1调节相关的疾病。本公开的另一个方面涉及一种式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体，用于治疗或预防疾病癌症。

[0052] 本公开的另一个方面涉及式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体在制造用于治疗或预防与SOS1调节相关的疾病的药物中的用途。本公开的另一个方面涉及式(I)至式(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、互变异构体和异构体在制造用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

[0053] 本发明还提供了可用于抑制SOS1的化合物。

具体实施方式

[0054] 本发明的细节阐述于以下所附发明描述中。尽管与本文描述的那些类似或等效的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中，但现在描述说明性方法和材料。本发明的其他特征、目标和优点将从发明描述和权利要求书中显而易知。除非上下文另外清楚指明，否则在本说明书和所附权利要求书中，单数形式也包括复数形式。除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物都以全文引用的方式并入本文。

[0055] 术语

[0056] 冠词“一(a和an)”在本发明中用于指该冠词的一个或多于一个(即，至少一个)语法受词。举例来说，“一要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0057] 除非另外指明，否则术语“和/或”在本发明中用于意指“和”或“或”。除非明确指出仅指替代物或替代物互相排斥，否则使用术语“或”用于意指“和/或”，但本发明支持仅指替代物以及“和/或”的定义。

[0058] 如本文所使用，术语“约”用于指出值包括用于测定该值的装置或方法的误差的标准偏差。在某些实施方案中，除非另外阐明或以其他方式从上下文显而易见(例如，在该数值将超过可能值的100％时)，否则术语“约”是指在任一方向上(大于或小于)落在所述值的25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、

5%、4%、3%、2%、1%或更小范围内的值范围。

[0059] “任选”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，并且该描述包括该事件或情形发生的情况以及其不发生的情况。举例来说，“任选地被取代的芳基”涵盖如本文所定义的“芳基”和“取代的芳基”二者。本领域普通技术人员应理解，关于含有一个或多个取代基的任何基团，此类基团不希望引入空间上不切实际、合成上不可行和/或固有地不稳定的任何取代或取代模式。

[0060] 除非另外规定，否则术语“任选地取代”意指基团可能未被取代或者被针对该基团列出的一个或多个(例如，0、1、2、3、4或5个以上，或其中可衍生的任何范围)取代基取代，其中所述取代基可能相同或不同。在一个实施方案中，任选地被取代的基团具有1个取代基。在另一个实施方案中，任选地被取代的基团具有2个取代基。在另一个实施方案中，任选地被取代的基团具有3个取代基。在另一个实施方案中，任选地被取代的基团具有4个取代基。在另一个实施方案中，任选地被取代的基团具有5个取代基。举例来说，任选地被取代的烷基可以是完全饱和烷基链(即，纯烃)。替代地，相同任选地被取代的烷基可以具有与氢不同的取代基。举例来说，它可以沿着链在任一点与卤素原子、羟基或本文描述的任何其他取代基键合。因此，术语“任选地取代”意指指定化学部分有可能含有其他官能团，但未必具有任何其他官能团。

[0061] 如本文所使用，“烷基”可能意指具有1至10个碳原子的饱和直链或支链。代表性饱和烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等等，以及更长烷基，如庚基和辛基等等。烷基可能未被取代或被取代。含有三个以上碳原子的烷基可以是直链或支链的。如本文所使用，“低级烷基”意指具有1至6个碳原子的烷基。

[0062] 如本文所使用，术语“杂烷基”是指“烷基”(如本文所定义)，其中至少一个碳原子已被置换为杂原子(例如O、N或S原子)。杂原子可能出现在基团的中间或末端。

[0063] 术语“烯基”意指含有碳-碳双键并且可以是链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基。某些烯基在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一个或多个如甲基、乙基或丙基等低级烷基连接至直链烯基链。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和异丁烯基。C_2-C_6烯基是含有2个至6个碳原子的烯基。

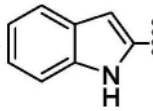
[0064] 术语“炔基”意指含有碳-碳三键并且可以是链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基。某些炔基在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一个或多个如甲基、乙基或丙基等低级烷基连接至直链炔基链。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基和正戊炔基。C_2-C_6炔基是含有2至6个碳原子的炔基。

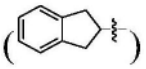
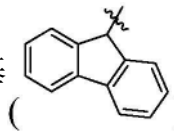
[0065] 如本文所使用，术语“卤代”或“卤素”意指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0066] 如本文所使用，术语“氧代”是指“=O”基团。当氧代基团键合至碳原子时，它在本文中还可以缩写为C(O)或C=O。氧代还可以键合至硫原子(例如S=O和$S(O)_2$)或磷原子(例如P=O、PO_2、PO_3、PO_4等)。

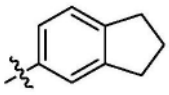
[0067] 如本文所使用，术语“亚胺”是指“=N”基团。当亚胺键合至碳原子时，它在本文中

还可以缩写为C＝N。氮还可以双键合至硫，例如S＝N，称为硫代亚胺。

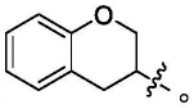
[0068] 结合与本文描述的环系统有关的术语(例如，环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂芳基)使用的术语“环原子”是指该系统中存在的环原子的总数。“环原子”因此不包括连接至该环的取代基中存在的原子。因此，“环原子”的数目包括稠合环中存在的所有原子。举例来说，2-吲哚基环  被视为5元杂芳基，但也是含有9个环原子的杂芳基。在另一个实例中，吡啶被视为6元杂芳基，而且是含有6个环原子的杂芳基。

[0069] “环烷基”是指具有3至20个环碳原子(例如C_3-C_{20}环烷基)，例如3至15个环原子，例如3至12个环原子的饱和全碳单环。在某些实施方案中，环烷基是单环的(“单环环烷基”)或含有稠合、桥合或螺环系统，如双环系统(“双环环烷基”)，而且可以是饱和的。“环烷基”包括其中如以上定义的环烷基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合的环系统，其中连接点在环烷基环上，而且在此类情况下，所述碳原子数继续表示含有连接点的环烷基环中的碳数目。环烷基的实例包括环己基、环庚基、2-金刚烷基 、2-(2,3-二氢-1H-茚 )和9-芴基  。如以上所指出，环烷基环还可以以环原子数为特征。举例来说，环己基环是具有6个环原子的C_6环烷基环，而2-(2,3-二氢-1H-茚)是具有9个环原子的C_5环烷基。而且，举例来说，9-芴基是具有13个环原子的C_5环烷基环，而2-金刚烷基是具有10个环原子的C_6环烷基。

[0070] 如本文所使用，术语“环烯基”可能是指部分饱和的单环稠合或螺多环全碳环，每个环具有3至18个碳原子且含有至少一个双键。“环烯基”包括其中如以上定义的环烯基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合的环系统，其中连接点在环烯基环上，而且在此类情况下，所述碳原子数继续表示含有连接点的环烯基环中的碳数目。环烯基环还可以以环原子数为特征。环烯基的实例包括1-环己-1-烯基和环戊-1-烯基。

[0071] 如本文所使用，术语“芳基”是指全碳芳香族单环或缩合全碳多环系统，其中所述环中至少一个是芳香族的。举例来说，在某些实施方案中，芳基具有5至20个环碳原子、5至14个环碳原子或5至12个环碳原子。芳基还包括具有约9至20个碳原子的缩合多环系统(例如，包含2、3或4个环的环系统)，其中至少一个环是芳香族，并且其中其他环可以是芳香族或非芳香族(即，环烷基)。“芳基”包括其中如以上定义的芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合的环系统，并且其中连接点在芳基环上，并且在此类情况下，所述碳原子数继续表示含有连接点的芳基环中的碳原子数。芳基的实例包括苯基和5-(2,3-二氢-1H-茚)：  。如以上所指出，芳基环还可以以环原子数为特征。举例来说，苯基是具有6个环原子的C_6芳基，而5-(2,3-二氢-1H-茚)是具有9个环原子的C_6芳基。

[0072] 如本文所使用，“杂环基”是指环中具有至少一个杂原子(选自氧、氮、磷和硫的至少一个环杂原子)的饱和或部分不饱和非芳香族单环或非芳香族多环系统(包括稠合和螺

多环)。除非另外规定,否则杂环基具有5至约20个环原子,例如5至15个环原子,例如5至10个环原子。因此,所述术语包括环中具有约1至6个环碳原子以及约1至3个选自由氧、氮、磷和硫组成的组的环杂原子的饱和或部分不饱和单环(例如3、4、5、6或7元环)。该术语还包括环中具有约4至9个环碳原子以及约1至3个选自由氧、氮、磷和硫组成的组的环杂原子的饱和或部分不饱和单环(例如5、6、7、8、9或10元环)。"杂环基"包括其中如以上定义的杂环基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在杂环上,而且在此类情况下,所述环成员数继续表示含有连接点的杂环中的环原子数。杂环还可以以环原子数为特征。杂环基团的实例包括哌啶基(具有6个环原子的6元杂环)、氮杂环庚基(具有7个环原子的7元杂环)和3-色烷基(具有10个环原子的6元杂环)  。

[0073] 如本文所使用,术语"杂芳基"是指环中具有至少一个非碳原子的芳香族单环,其中该原子选自由以下组成的组:氧、氮和硫;该术语还包括具有至少一个此类芳香族环的缩合多环系统。因此,所述术语包括环中具有约1至10个环碳原子以及约1至5个选自由氧、氮和硫组成的组的环杂原子的杂芳基单环。硫和氮原子还可以以氧化形式存在,限制条件为该环是芳香族的。"杂芳基"包括其中如以上定义的杂芳基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员数继续表示含有连接点的杂芳基环中的环成员数。杂芳基环还可以以环原子数为特征。举例来说,吡啶是具有6个环原子的6元杂芳基。

[0074] 本发明还包括包含有效量的所公开化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。代表性"药学上可接受的盐"包括但不限于例如水溶性和水不溶性盐,如乙酸盐、安索酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐(edetate)、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酸盐(hexylresorcinate)、海巴盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐(sethionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-葡甲胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,依伯酸盐(einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐(suramate)、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘盐和戊酸盐。

[0075] 术语"互变异构体"是指具有相同的原子数和类型但在键连接性方面不同且彼此平衡的一组化合物。"互变异构体"是这组化合物的单个成员。通常绘出单个互变异构体,但应当理解,这单个结构意在表示可能存在的所有可能互变异构体。实例包括烯醇-酮互变异构现象。当绘出酮时,应当理解,烯醇和酮形式都是本发明的一部分。

[0076] 除非另外阐述,否则本文描绘的结构还意在包括仅在存在一个或多个同位素富集

原子方面不同的化合物。可以并入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。同位素标记的化合物(例如，用^{3}H和^{14}C标记的那些)可能可用于化合物或底物组织分布测定。氚化(即，^{3}H)和碳-14(即，^{14}C)同位素可能由于它们的容易制备和可检测性而可用。此外，用如氘(即，^{2}H)等较重同位素取代可以提供由更大代谢稳定性带来的某些治疗优势(例如，增加体内半衰期或减少剂量需求)。在一些实施方案中，一个或多个氢原子被置换为^{2}H或^{3}H，或者一个或多个碳原子被置换为^{13}C或^{14}C富集的碳。正电子发射同位素，如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占用率。同位素标记的化合物的制备对本领域技术人员是已知的。举例来说，同位素标记的化合物一般可以通过遵循与针对本文所述的本发明化合物公开的那些程序类似的程序，通过用同位素标记的试剂替代未被同位素标记的试剂来制备。

[0077] 如本发明中所使用，术语“前药”意指可以通过代谢手段(例如通过水解)而在体内转化成所公开的化合物的化合物。此外，如本文所使用，前药是在体内无活性但通常在从胃肠道吸收过程中或在吸收之后在体内转化成活性化合物的药物。前药在体内转化成活性化合物可以以化学方式或生物学方式(即，使用酶)来进行。

[0078] 术语“溶剂合物”是指由溶质和溶剂形成的具有可变化学计量的复合物。出于本发明的目的，此类溶剂不能干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂合物通常称为水合物。水合物包括含有化学计量的水的组合物以及含有可变量的水的组合物。

[0079] 术语“异构体”是指具有相同的组成和分子量但在物理和/或化学性质方面不同的化合物。结构差异可能在构造方面(几何异构体)或在使偏振光平面旋转的能力方面(立体异构体)。关于立体异构体，本文的化合物可能具有一个或多个不对称碳原子而且可以作为外消旋物、外消旋混合物以及作为个别镜像异构体或非镜像异构体存在。

[0080] 术语“立体异构体”是指一组具有相同的原子数目和类型而且在那些原子之间共用相同键连接但在三维结构方面不同的化合物。术语“立体异构体”是指这组化合物的任何成员。举例来说，立体异构体可以是镜像异构体或非镜像异构体。

[0081] 术语“镜像异构体”是指互为不可重叠镜像的一对立体异构体。术语“镜像异构体”是指这对立体异构体的单个成员。术语“外消旋”是指镜像异构体配对的1:1混合物。

[0082] 术语“非镜像异构体”是指一组无法通过围绕单键旋转而使其重叠的立体异构体。举例来说，顺式和反式双键、双环状环系统上的内向和外向取代以及含有多个具有不同相对构象的立体异构中心的化合物被视为非镜像异构体。术语“非镜像异构体”是指这组化合物的任何成员。在呈现的一些实例中，合成途径可以产生单个非镜像异构体或非镜像异构体混合物。

[0083] “有效量”当结合化合物使用时为就在受试者中治疗或预防如本文所描述的疾病而言有效的量。

[0084] 如本发明所使用，术语“载体”涵盖赋形剂和稀释剂，而且意指参与将药剂从受试者的一个器官或身体部分运载或输送至另一个器官或身体部分的材料、组合物或媒介物，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。

[0085] 术语“治疗”在与受试者有关时是指改善受试者的病症的至少一种症状。治疗包括

治愈、改善或至少部分改善病症。

[0086] 术语“预防”在与受试者有关时是指使疾病或病症不再折磨受试者。预防包括预防性治疗。举例来说，预防可以包括在受试者罹患疾病之前向受试者施用本文公开的化合物，而且该施用将使该受试者免受该疾病折磨。

[0087] 术语“抑制”和“减轻”或这些术语的任何变化形式包括为了实现所期望的结果的任何可测量的或完全的抑制。举例来说，活性(例如SOS1:Ras家族蛋白结合活性)降低可能为与正常相比降低约、至多约或至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或更多，或者其中可衍生的任何范围。

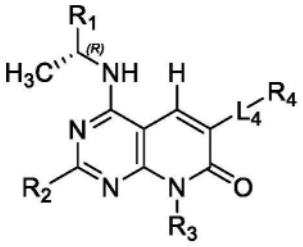
[0088] 除非另外指明，否则术语“病症”在本发明中用于意指术语疾病、疾患或不适且可与其互换使用。

[0089] 本发明所使用的术语“施用(administer、administering或administration)”是指向受试者直接施用所公开的化合物或所公开的化合物的药学上可接受的盐或组合物，或者向受试者施用化合物的前药衍生物或类似物或化合物的药学上可接受的盐或组合物，它们可以在受试者体内形成等效量的活性化合物。

[0090] “患者”或“受试者”是哺乳动物，例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、母牛、猪或非人灵长类动物，如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0091] 具有所公开的化学式的化合物

[0092] 在一些实施方案中，本发明涉及具有以下式(A)的化合物：

[0093] 

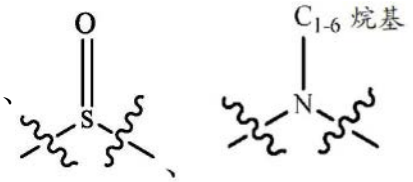
(A)

[0094] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中：

[0095] R_1选自由以下组成的组：任选地被取代的3-6元环烷基、任选地被取代的3-6元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基和任选地被取代的5-6元杂芳基；

[0096] R_2选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN；其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环烷基取代，另外其中R_{2a}选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基；

[0097] R_3选自由以下组成的组：H、C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环烷基，其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环烷基各自任选地被卤素、-OH或-CN取代；

[0098] L_4选自由以下组成的组：一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、 

、-$(CH_2)_p$-和-O-；其中p是1到6的数；并且

[0099] R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环

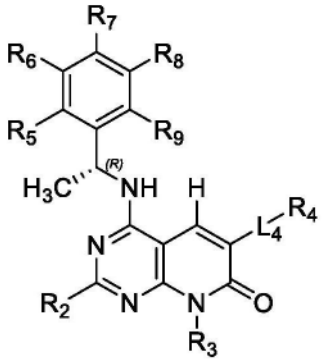
基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代:C_{1-6}烷基、-OR_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-CN、-$NR_{4b}R_{4c}$、3-6元环烷基、3-7元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0100] 其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、3-7元杂环基或-$(CH_2)_rOCH_3$,其中r是1、2或3;

[0101] 其中R_{4b}是H或C_{1-6}烷基;并且

[0102] 其中R_{4c}是H或C_{1-6}烷基。

[0103] 在其他实施方案中,本发明涉及具有以下式(B)的化合物:

[0104] 

(B)

[0105] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体,其中:

[0106] R_2选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN;其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环烷基取代,另外其中R_{2a}选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基;

[0107] R_3选自由以下组成的组:H、C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环烷基,其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环烷基各自任选地被卤素、-OH或-CN取代;

[0108] L_4是一个键;并且

[0109] R_4选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代:C_{1-6}烷基、-OR_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-CN、-$NR_{4b}R_{4c}$、3-6元环烷基、3-7元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0110] 其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、3-7元杂环基或-$(CH_2)_rOCH_3$,其中r是1、2或3;

[0111] 其中R_{4b}是H或C_{1-6}烷基;

[0112] 其中R_{4c}是H或C_{1-6}烷基;

[0113] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由H、D、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、-OH、卤素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、-C(O)R_{10}、-CO_2R_{10}、芳基和杂芳基组成的组,其中各个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基和芳基任选地被以下基团取代:-OH、任选地被-OH、$NR_{11}R_{12}$或杂环基取代的C_1-C_6烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、杂环、芳基或杂芳基;

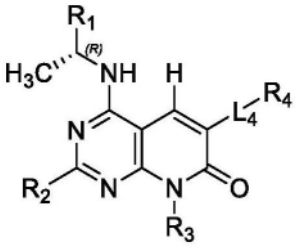
[0114] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6

炔基、C_3-C_8环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2或-CN;并且

[0115] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地为H、D、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_4-C_8环烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、3-14元杂环基,其中各个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基和杂环基任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

[0116] 具有所公开的化学式的其他化合物

[0117] 在一些实施方案中,本公开涉及具有式(I)的结构的化合物,

[0118] 

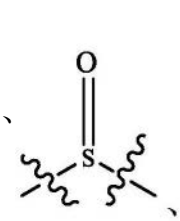
(I)

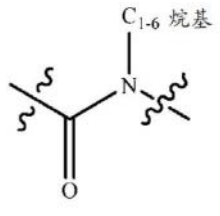
[0119] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体,其中:

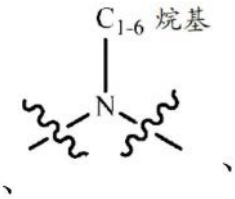
[0120] R_1选自由以下组成的组:任选地被取代的3-6元环烷基、任选地被取代的3-6元杂环基、任选地被取代的6元芳基和任选地被取代的5-6元杂芳基;

[0121] R_2选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN;其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环基取代,另外其中R_{2a}选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基;

[0122] R_3选自由以下组成的组:H、C_{1-3}烷基、-OR_{3a}、环丙基和3-6元杂环基,其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环基各自任选地被R_{3a}取代,另外其中R_{3a}选自由以下组成的组:C_{1-3}烷基、卤素、-OH或-CN;

[0123] L_4选自由以下组成的组:一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)$NH(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、 

、 

、 

、-$(CH_2)_p$-和-O-;其中o是0、1或2;并且其中p是1到6的数;并且

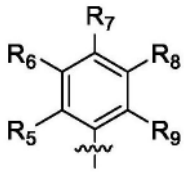
[0124] R_4选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代:C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-NR_{4b}C(O)R_{4c}、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、任选地被R_{4a}取代的3-6元环烷基、任选地被R_{4a}取代的3-7元杂环基、任选地被R_{4a}取代的6-10元芳基或任选地被R_{4a}取代的5-10元杂芳基;

[0125] 其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、=O、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、=N-3-6元环烷基、3-7元杂环基、-$(CH_2)_r$$OCH_3$或-$(CH_2)_r$OH,其中r是1、2或3;

[0126] 其中各个R_{4b}独立地为H、C_{1-6}烷基;并且

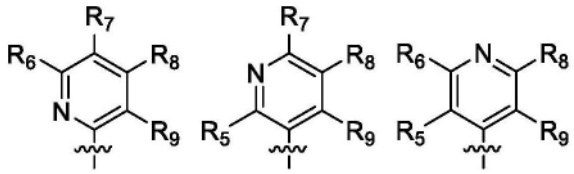
[0127] 其中各个R_{4c}独立地为H或C_{1-6}烷基。

[0128] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1是任选地被取代的6元芳基。在一些实施方案中，所述6元芳基具有以下结构：

[0129] 

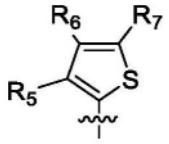
[0130] 其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9如以下结合式(II)至式(IV)所定义。

[0131] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1是任选地被取代的5-6元杂芳基。在一些实施方案中，R_1是具有以下结构中任一个的6元杂芳基：

[0132] 

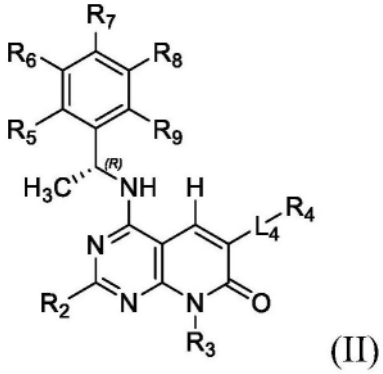
[0133] 其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9如以下结合式(II)至式(IV)所定义。

[0134] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1是任选地被取代的5-6元杂芳基。在一些实施方案中，R_1是具有以下结构的5元杂芳基：

[0135] 

[0136] 其中R_5、R_6和R_7如以下结合式(II)至式(IV)所定义。

[0137] 在一些实施方案中，本公开涉及具有式(II)的结构的化合物，

[0138] 
(II)

[0139] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

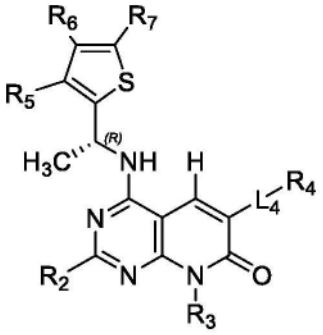
[0140] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被$-R_{10}$取代的C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)$

$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、3-8元环烷基、任选地被R_{10}取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[0141] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2和-CN；并且

[0142] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

[0143] 在一些实施方案中，本公开涉及具有式(III)的结构的化合物，

[0144] 

(III)

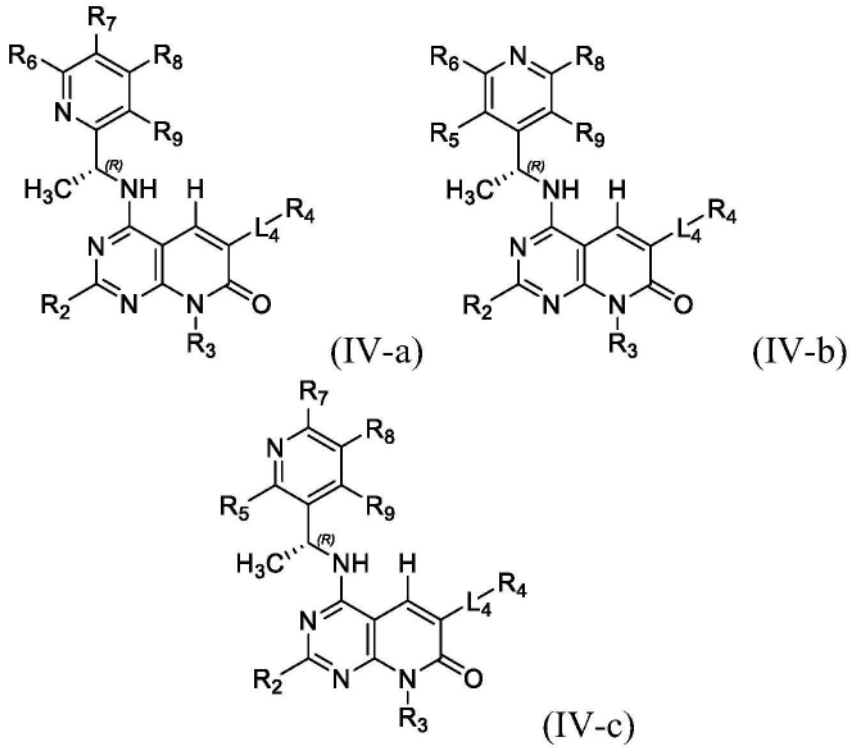
[0145] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

[0146] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、-C(O)R_{10}、-CO_2R_{10}、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被-R_{10}取代的C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2R_{10}$、-NR_{10}S(O)$_2NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)$_2R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)R_{10}、-NR_{10}S(O)$NR_{11}R_{12}$、-NR_{10}S(O)R_{11}、3-8元环烷基、任选地被R_{10}取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[0147] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OR_{13}、-SR_{13}、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2和-CN；并且

[0148] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN取代。

[0149] 在一些实施方案中，本公开涉及具有式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)结构的化合物，

[0150] 

[0151] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如式(I)中所定义；

[0152] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被$-R_{10}$取代的C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[0153] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[0154] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[0155] 在一些实施方案中，本公开涉及具有式(IV-a)或式(IV-b)的结构的化合物。

[0156] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是C_{1-6}烷基，其中所述烷基任选地被卤素取代。

[0157] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是C_{1-6}烷基，其中所述烷基任选地被卤素或-OH取代。

[0158] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是C_{1-6}

烷基，并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是任选地被卤素取代的C_{1-6}烷基。

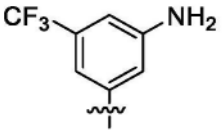
[0159] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是卤素，并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是任选地被卤素取代的C_{1-6}烷基。

[0160] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是-NH_2。

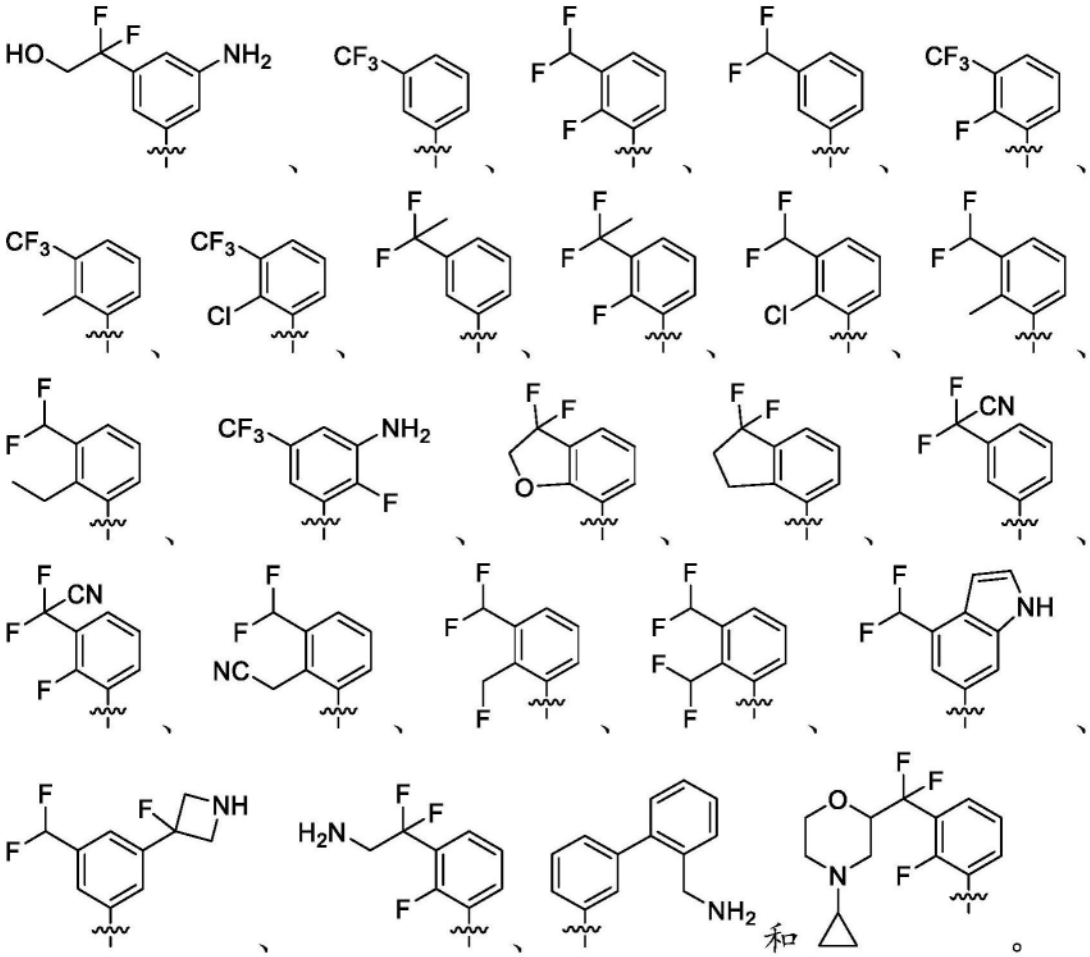
[0161] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-NH_2；并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是任选地被卤素取代的C_{1-6}烷基。

[0162] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，任两个相邻R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成3-14元稠合环。在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，任两个相邻R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成3-8元稠合环。在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，任两个相邻R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成4-8元稠合环。在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，任两个相邻R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成4元稠合环或5元稠合环。在一些实施方案中，所述稠合环是3-8元杂环基或3-8元环烷基。在一些实施方案中，所述稠合环是4-8元杂环基或4-8元环烷基。在一些实施方案中，所述稠合环是4元杂环基或5元杂环基。在一些实施方案中，所述稠合环是4元环烷基或5元环烷基。在一些实施方案中，所述稠合环任选地被以下基团取代：-OH、C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、卤代、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基。在一些实施方案中，所述稠合环任选地被卤素取代。

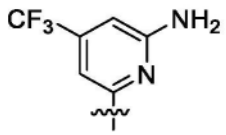
[0163] 在式(II)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个或多个选自-CF_3、-NH_2、-F和-CF_2CH_2OH。在式(II)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-CF_3并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-NH_2。在式(II)化合物的一些实施方案中，R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-F并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-CF_2CH_2OH。

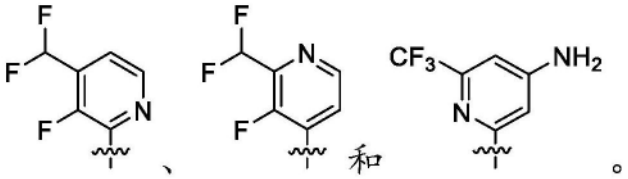
[0164] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1选自： 

、

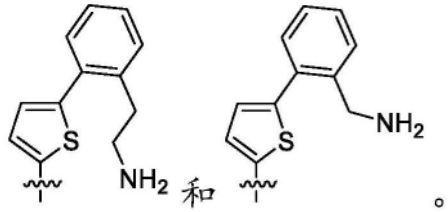


[0165] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1选自：

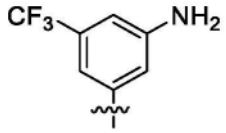


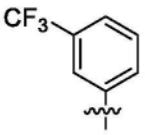
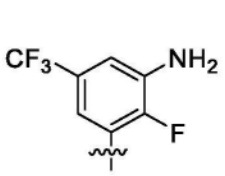
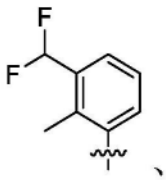
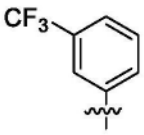
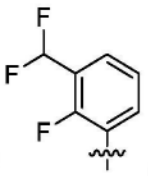


[0166] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1选自：



[0167] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R_1选自：

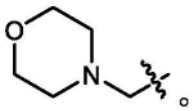


、

、

、

、

、

和 。

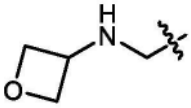
[0168] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是H。

[0169] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是C_{1-6}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-CH_3$。

[0170] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是被5-6元杂环烷基取代的C_{1-6}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是

[0171]  。

[0172] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是被$-NHR_{2a}$取代的C_{1-6}烷基,其中R_{2a}是C_{1-6}烷基或3-6元杂环基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2选自


和$-CH_2NHCH_3$。

[0173] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是被$-OR_{2a}$取代的C_{1-6}烷基,其中R_{2a}是H或C_{1-6}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-CH_2OH$。

[0174] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-NHR_{2a}$,其中R_{2a}是C_{1-6}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-NHCH_3$。

[0175] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-OR_{2a}$;其中R_{2a}是C_{1-6}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_2是$-OCH_3$。

[0176] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是C_{1-3}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是$-CH_3$。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是$-CD_3$。

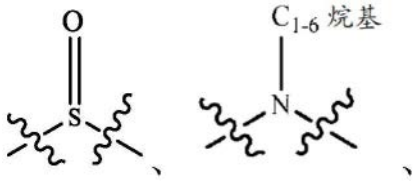
[0177] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是被-OH取代的C_{1-3}烷基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是$-CH_2CH_2OH$。

[0178] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是H。

[0179] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是$-OR_{3a}$。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是$-OCH_3$。

[0180] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是环丙基。

[0181] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是3-6元杂环基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_3是 。

[0182] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，L_4选自由以下组成的组：一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、  、-$(CH_2)_p$-和-O-；其中o是0、1或2；并且其中p是1至6的数。

[0183] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，L_4是一个键。

[0184] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，L_4是-C(O)-。

[0185] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，L_4是-$(CH_2)_p$-。在式(I)化合物的一些实施方案中，L_4是-(CH_2)-。

[0186] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基；其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-NR_{4b}C(O)R_{4c}、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、3-6元环烷基、3-7元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基。

[0187] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基；其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：C_{1-6}烷基、-OR_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-CN、-$NR_{4b}R_{4c}$、3-6元环烷基、3-7元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基。

[0188] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、=O、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、=N-3-6元环烷基、3-7元杂环基、-$(CH_2)_r$$OCH_3$或-$(CH_2)_r$OH，其中r是1、2或3；其中各个$R_{4b}$独立地为H、$C_{1-6}$烷基；并且其中各个$R_{4c}$独立地为H或$C_{1-6}$烷基。

[0189] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、3-7元杂环基、-$(CH_2)_r$$OCH_3$或-$(CH_2)_r$OH，其中r是1、2或3；其中各个$R_{4b}$独立地为H、$C_{1-6}$烷基；并且其中各个$R_{4c}$独立地为H或$C_{1-6}$烷基。

[0190] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是3-14元杂环基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是取代的3-14元杂环基。

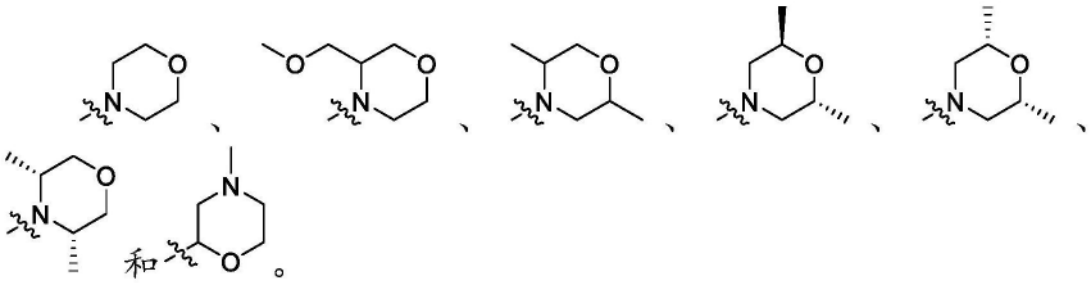
[0191] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是被3-6元杂环基取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中，所述杂环基取代基是氧杂环丁基。

[0192] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是被C_{1-6}烷基取代的3-14元杂环基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是被-CH_3取代的3-14元杂环基。在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是被-CH_2-取代的3-14元杂环基，即，取代基是桥连杂环基环中的2个碳原子的亚甲基桥。

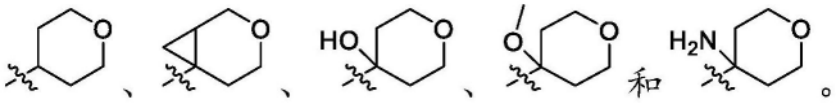
[0193] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中，R_4是被3-6元环烷基取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中，所述环烷基取代基是环丙基。

[0194] 在式(I)至式(IV)化合物的一些实施方案中,R_4是被=O取代的3-14元杂环基。

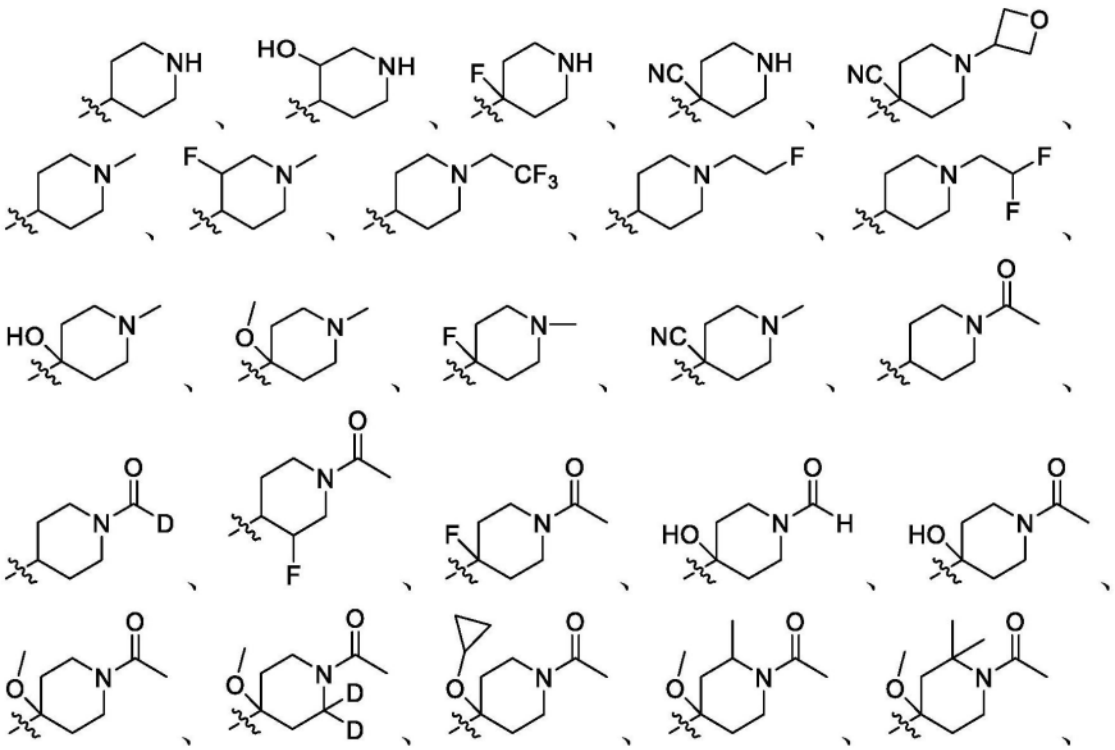
[0195] 在一些实施方案中,R_4是选自以下的杂环基:

[0196] 

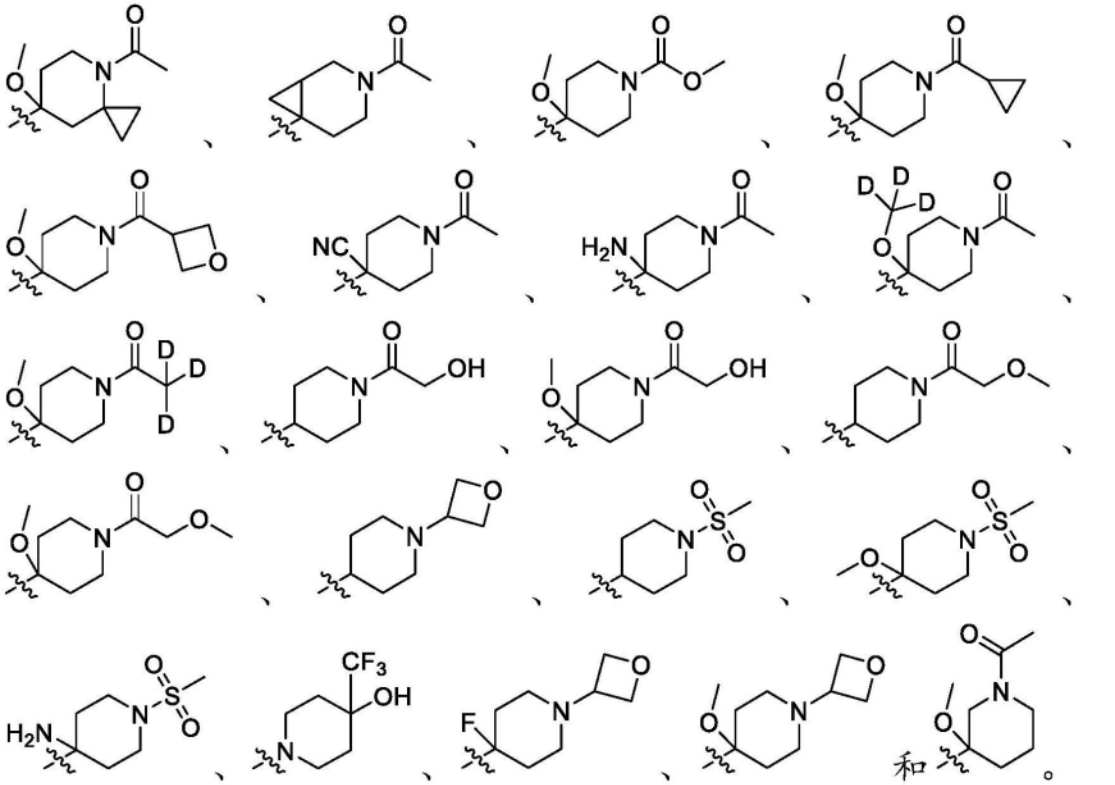
[0197] 在一些实施方案中,R_4是选自以下的杂环基:

[0198] 

[0199] 在一些实施方案中,R_4是选自以下的杂环基:

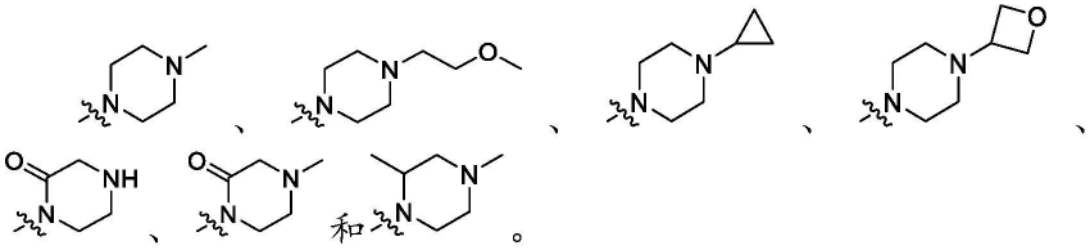


[0200]

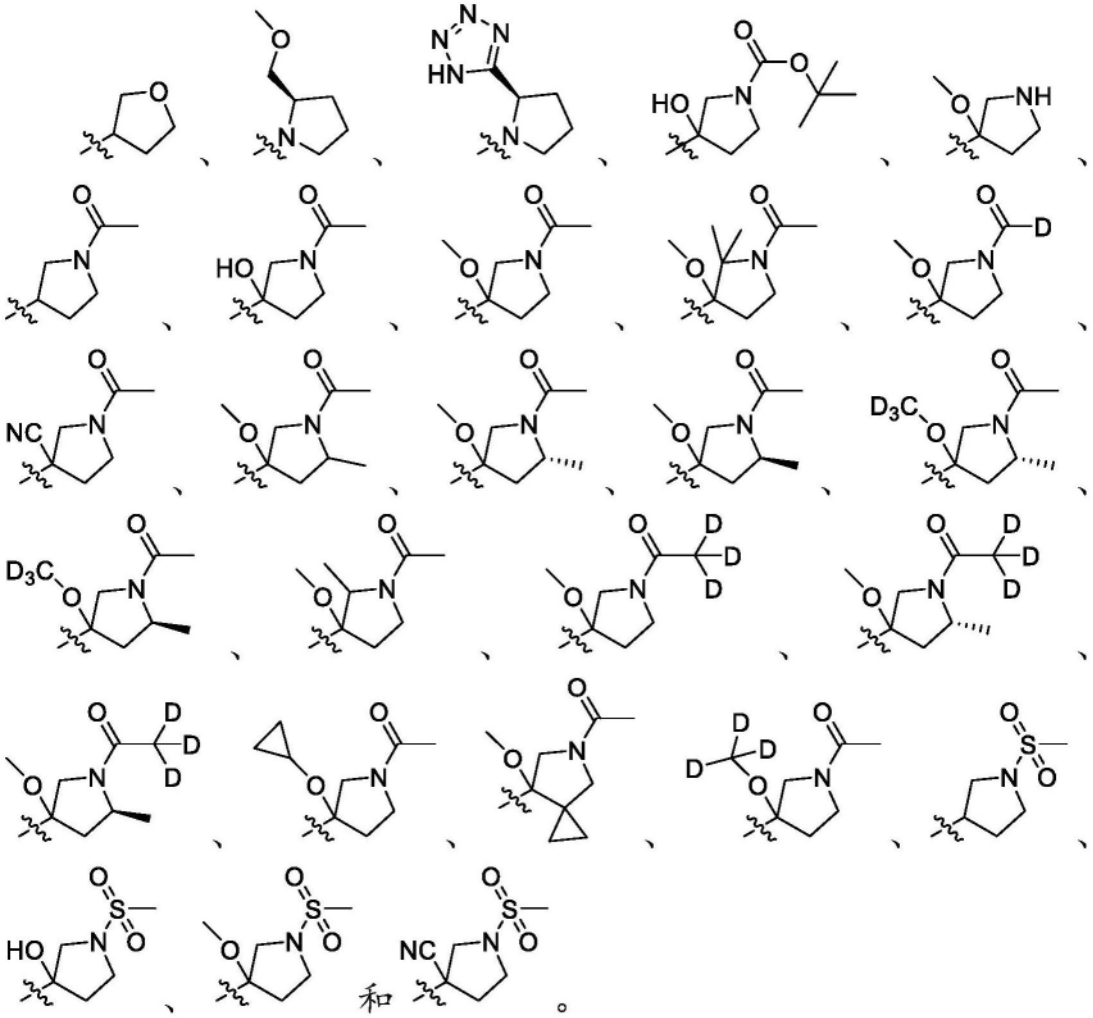


[0201] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

[0202]



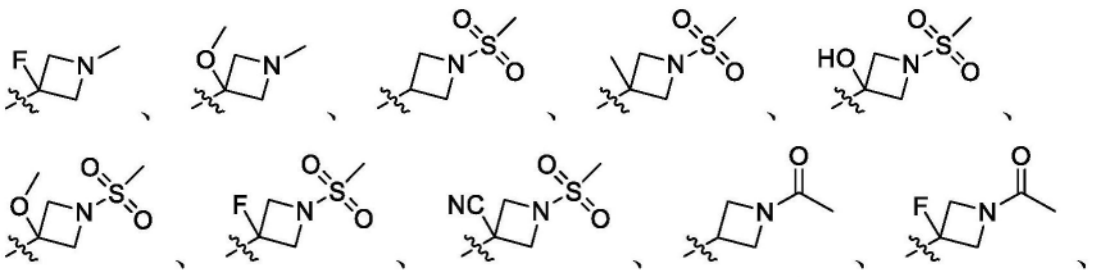
[0203] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：



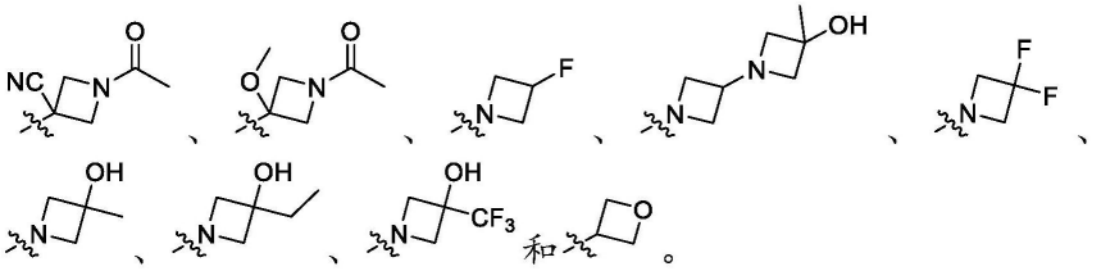
[0204]

[0205] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

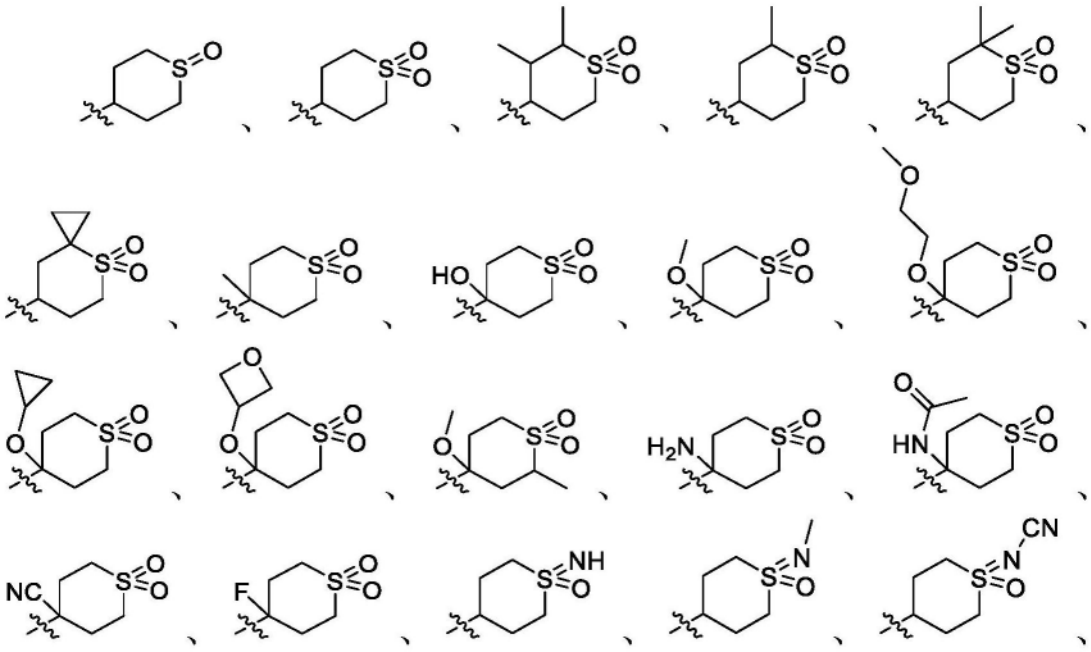
[0206]

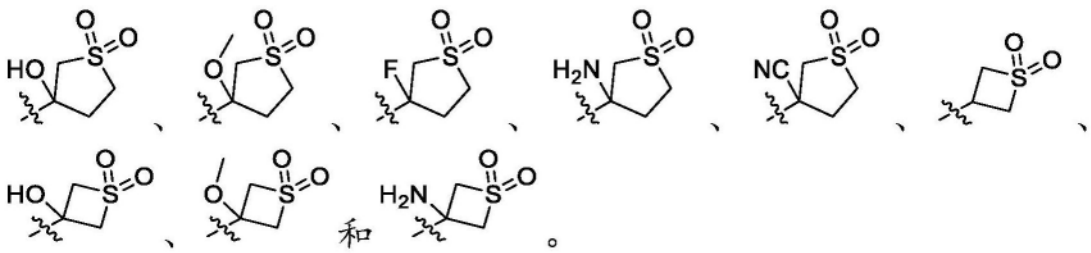


[0207]

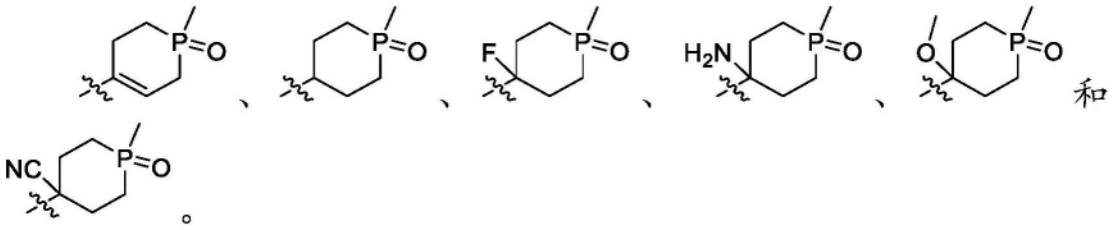


[0208] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

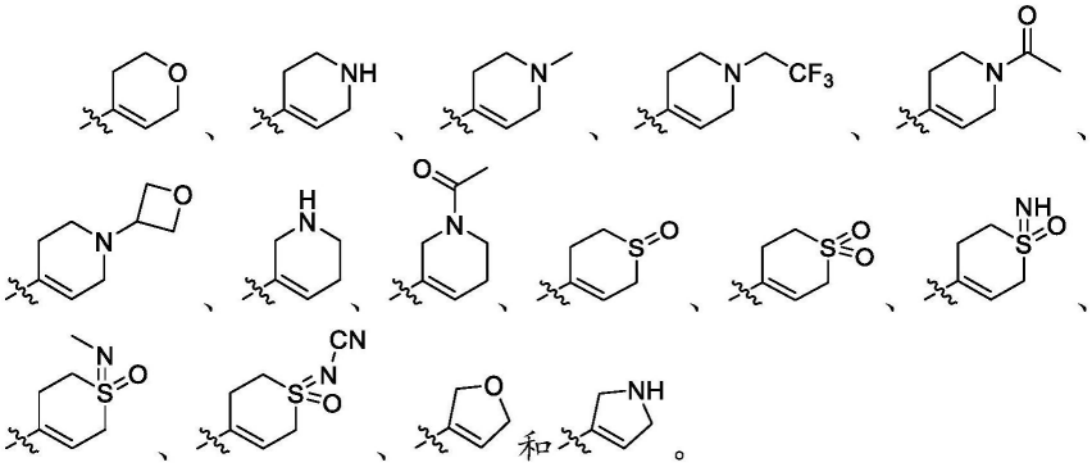
[0209] 

[0210] 

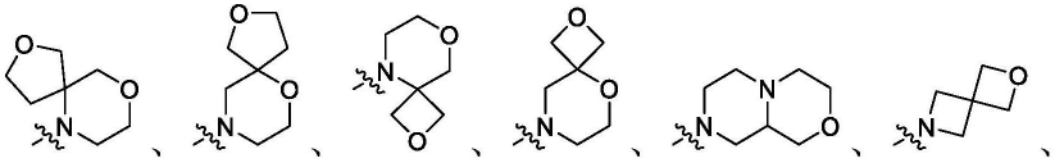
[0211] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

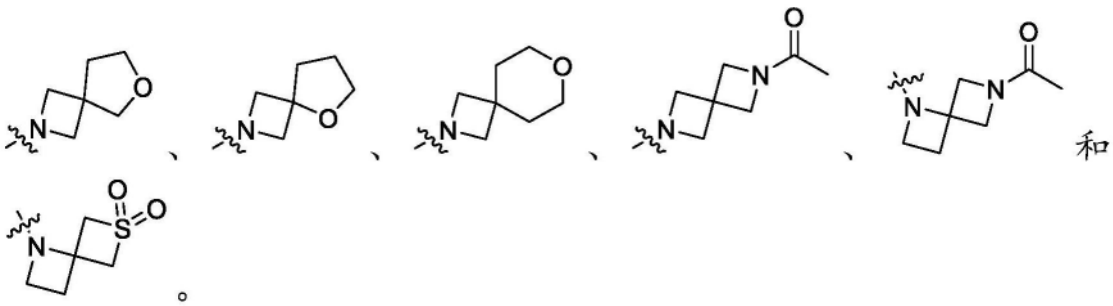
[0212] 

[0213] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

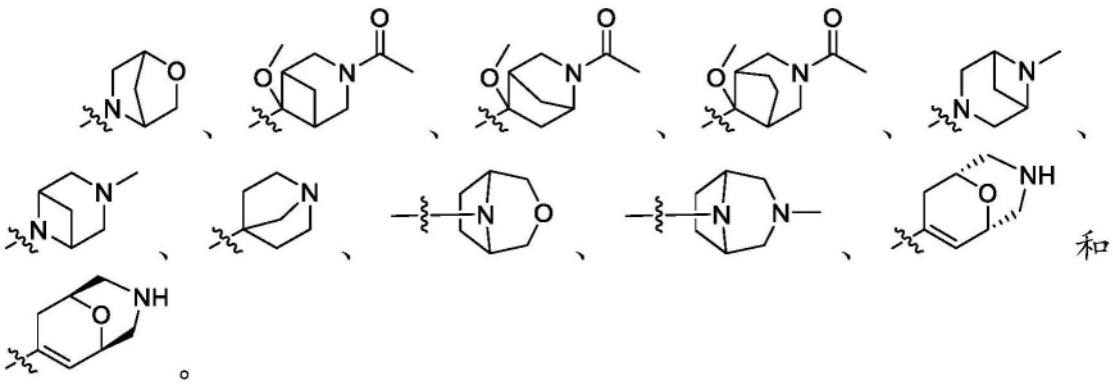
[0214] 

[0215] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

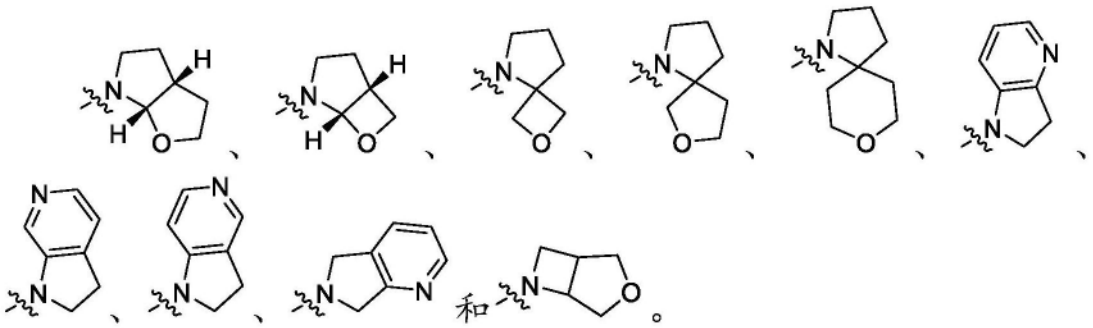
[0216] 

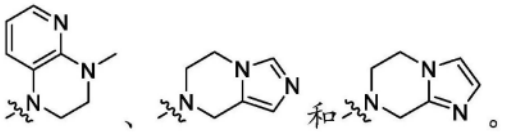
[0217] 

[0218] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

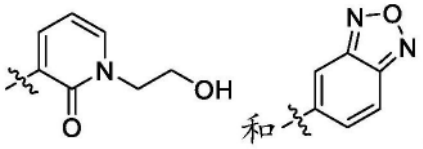
[0219] 

[0220] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

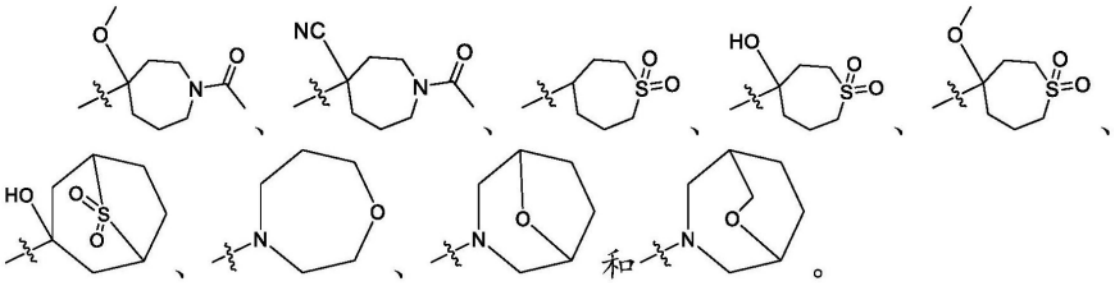
[0221] 

[0222] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基： 

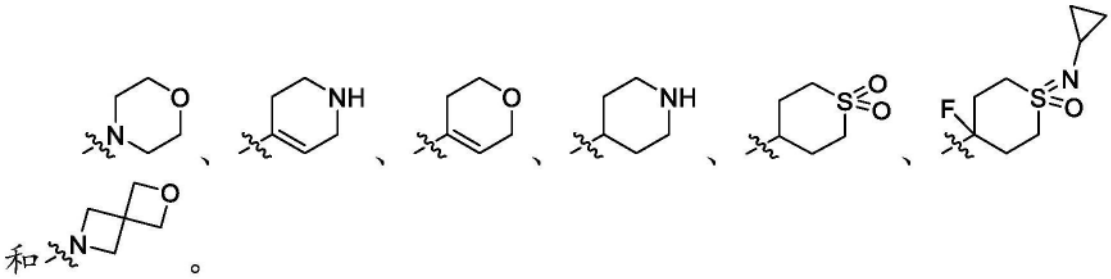
[0223] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

[0224] 

[0225] 在一些实施方案中，R_4是选自以下的杂环基：

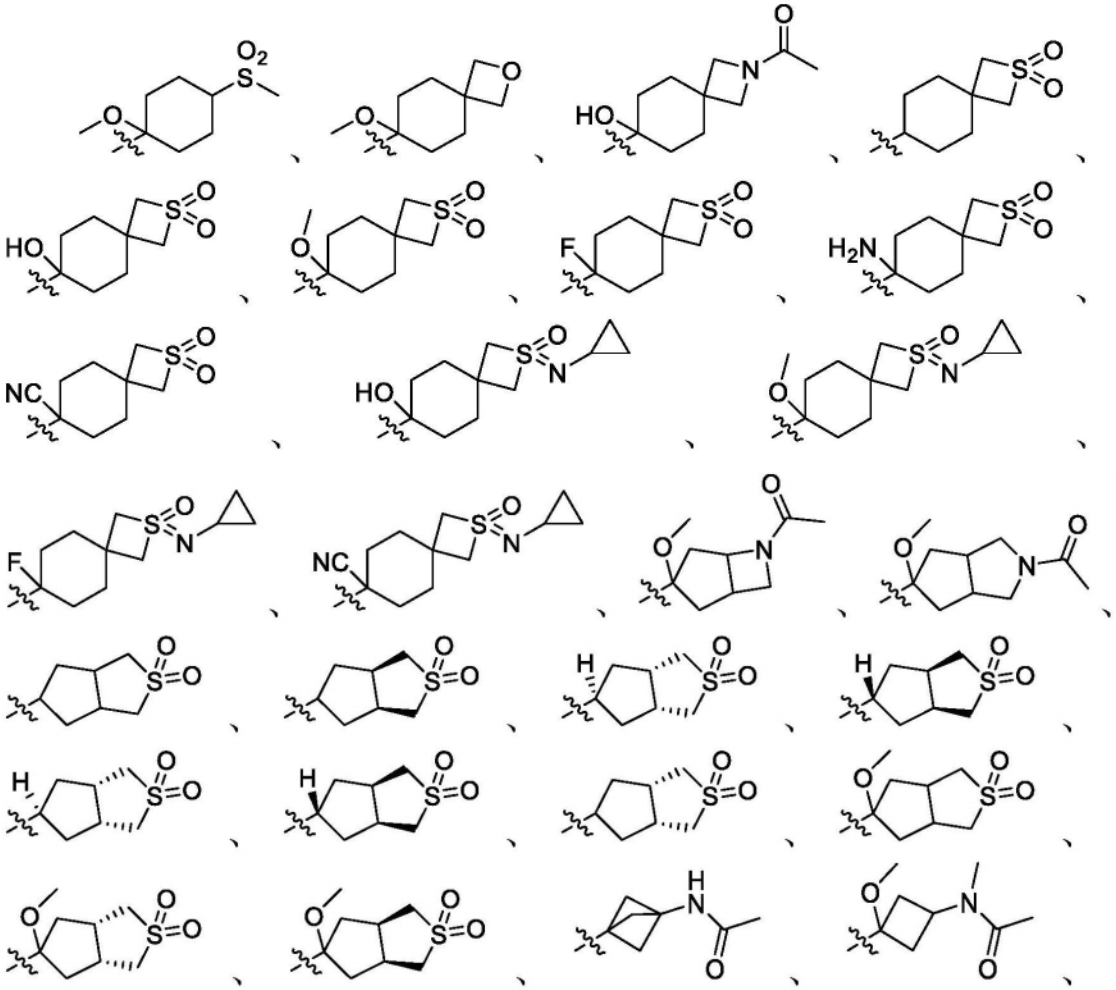
[0226] 

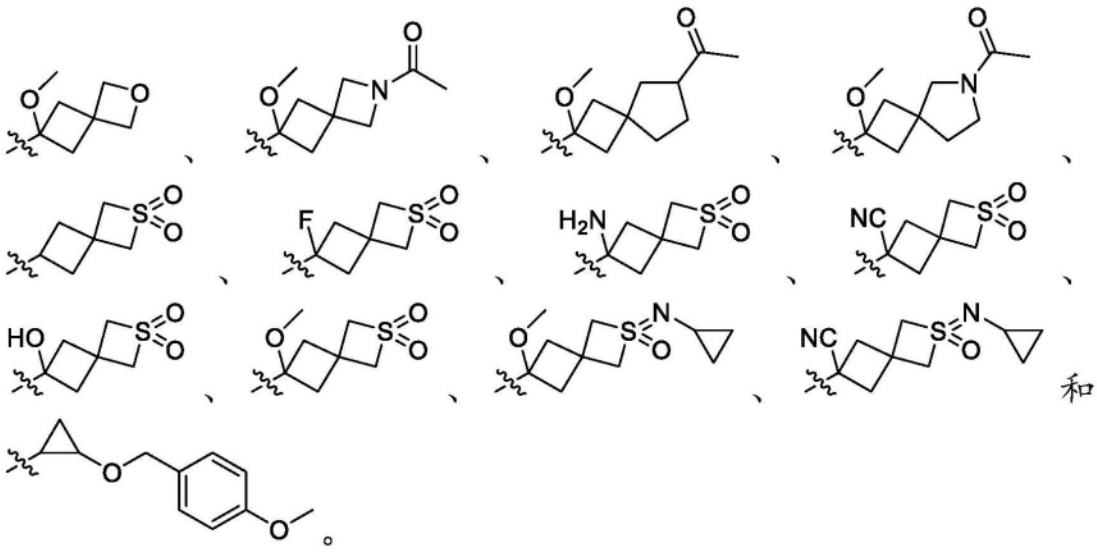
[0227] 在一些实施方案中，R_4选自：

[0228] 

[0229] 在一些实施方案中，R_4是3-14元环烷基。在一些实施方案中，R_4是取代的3-14元环烷基。

[0230] 在一些实施方案中，R_4选自：

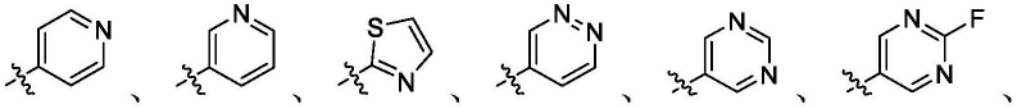
[0231] 

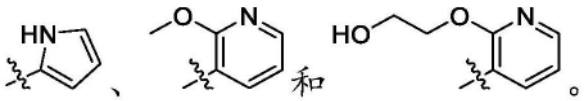
[0232] 

[0233] 在一些实施方案中，R_4是6-10元芳基。在一些实施方案中，R_4是取代的6-10元芳基。在一些实施方案中，R_4是苯基。在一些实施方案中，R_4是被选自-OCH_3和-CN的一个或两个基团取代的苯基。

[0234] 在一些实施方案中，R_4是5-10元杂芳基。在一些实施方案中，R_4是取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中，R_4选自1H-吡咯、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶，所述基团各自任选地被选自-F、-OCH_3和-OCH_2CH_2OH的基团取代。

[0235] 在一些实施方案中，R_4选自：

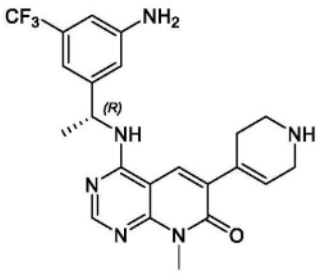
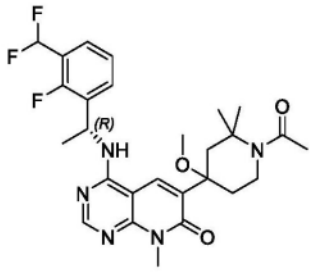
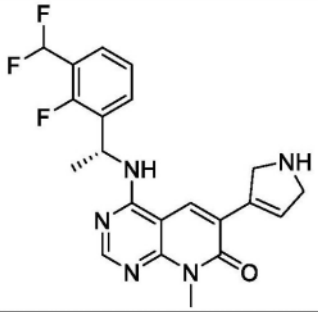
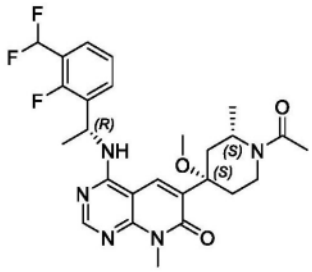
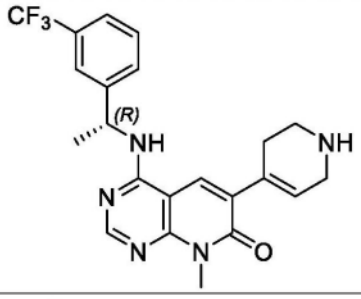
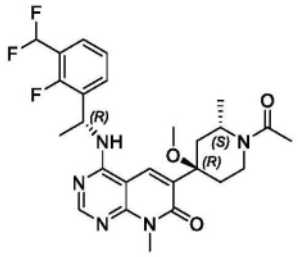
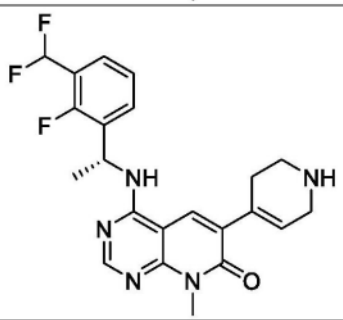
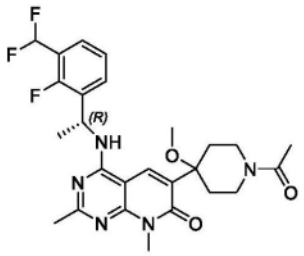
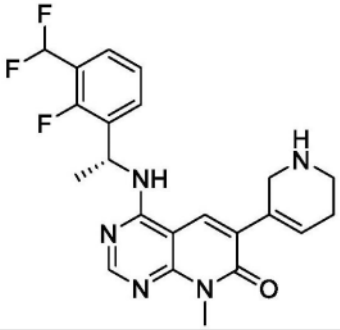
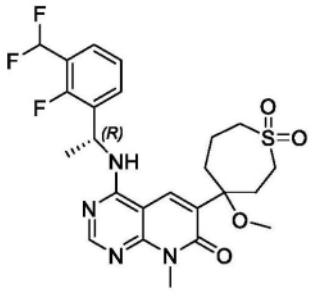
[0236] 

[0237] 

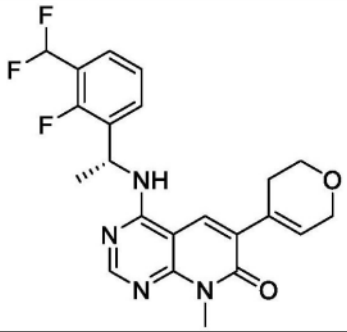
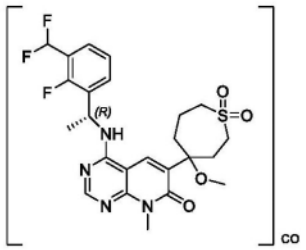
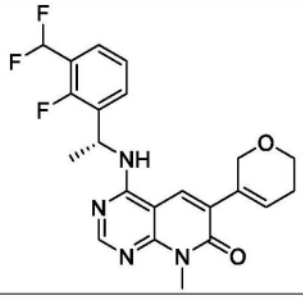
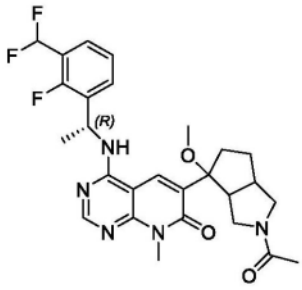
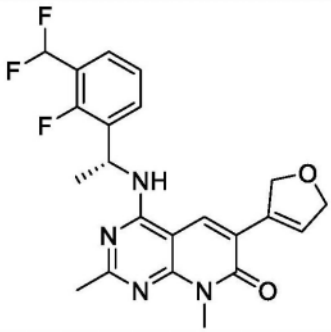
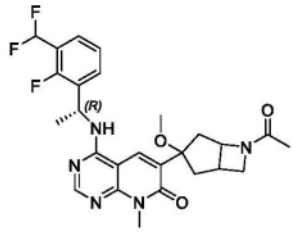
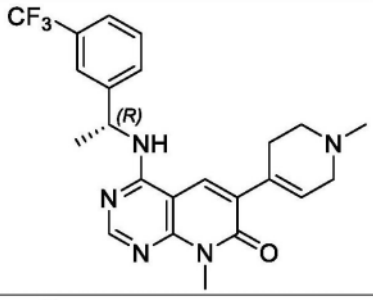
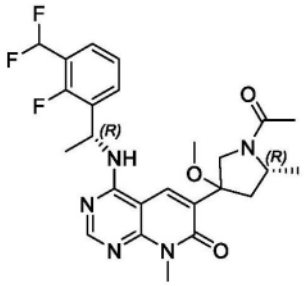
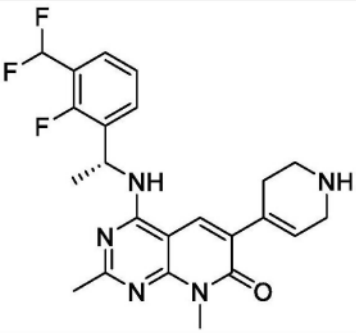
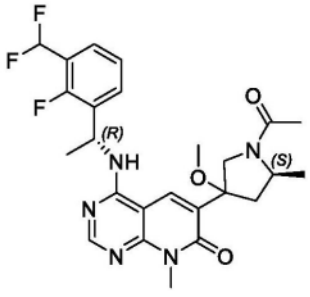
[0238] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体，其选自由表A的化合物组成的组：

[0239] 表A.

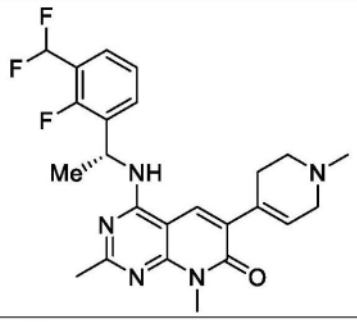
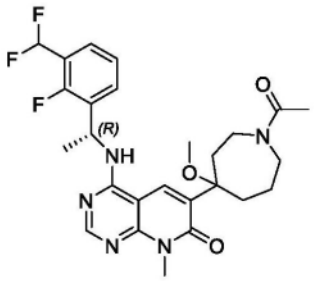
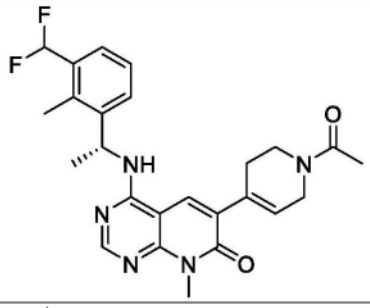
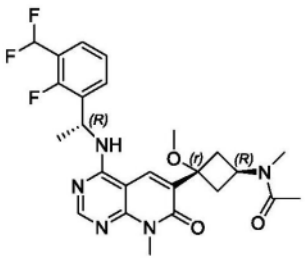
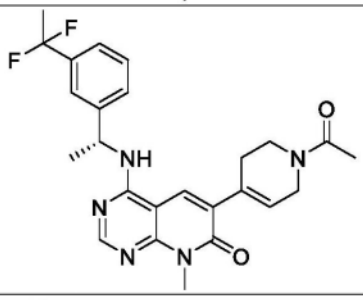
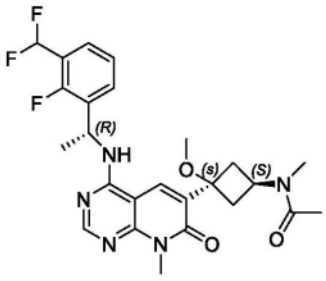
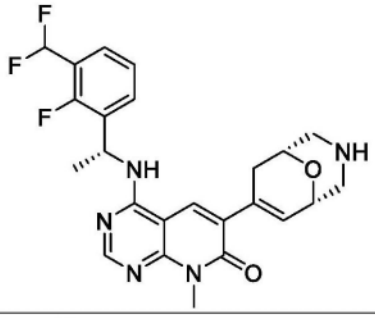
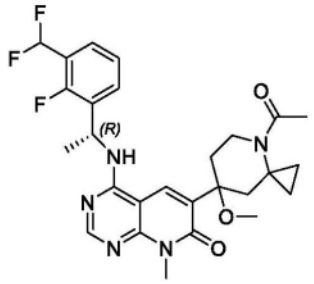
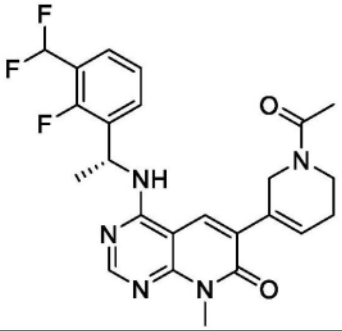
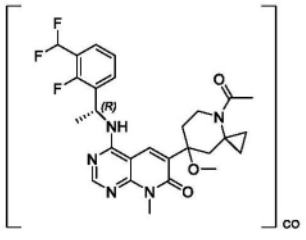
[0240]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
实施例1.		实施例32-29.	
实施例1-1.		实施例32-30.	
实施例1-2.		实施例32-31.	
实施例1-3.		实施例32-32.	
实施例1-4.		实施例32-33.	

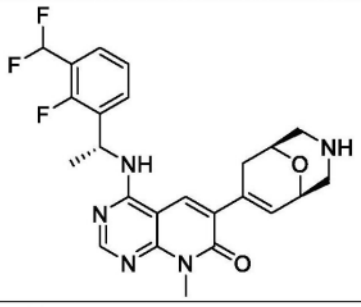
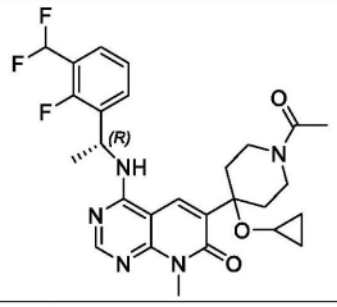
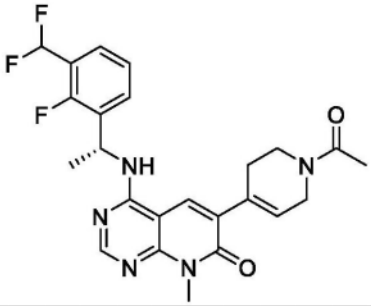
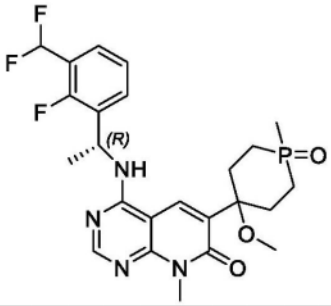
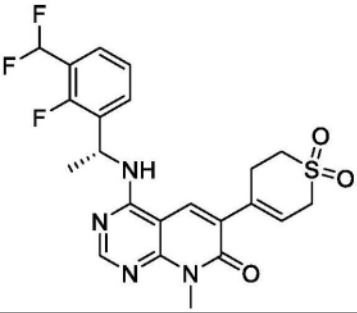
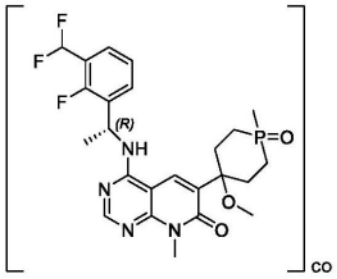
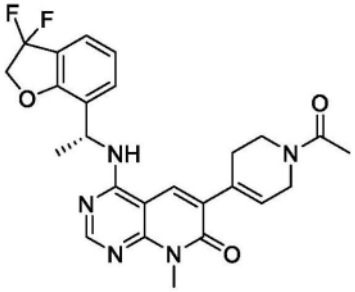
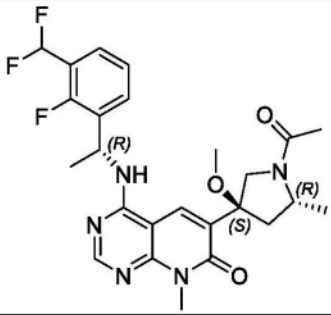
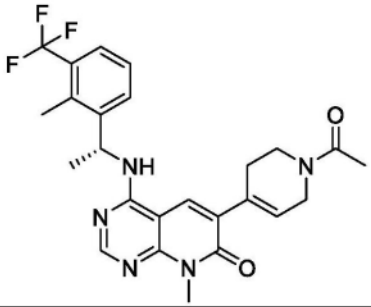
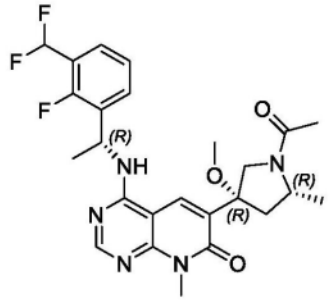
[0241]

实施例 1-5.		实施例 32-34.	
实施例 1-6.		实施例 32-35.	
实施例 1-7.		实施例 32-36.	
实施例 1-8.		实施例 32-37.	
实施例 1-9.		实施例 32-38.	

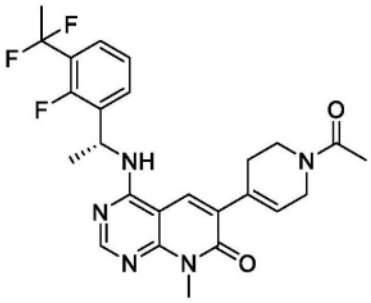
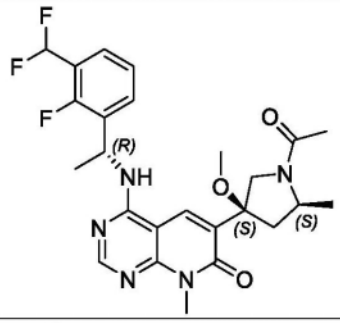
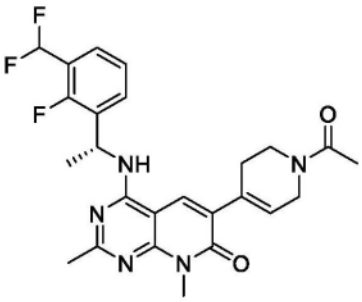
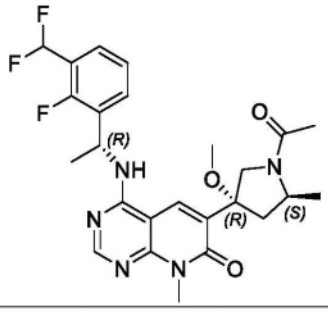
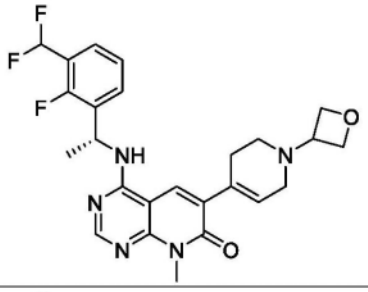
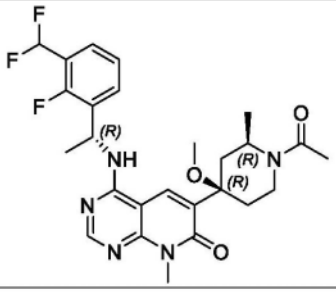
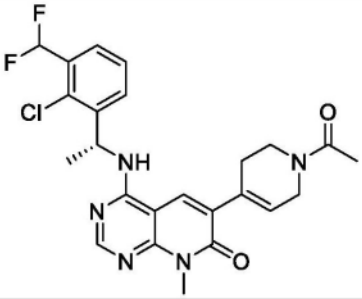
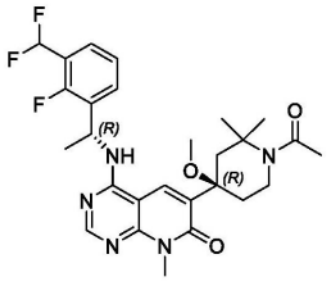
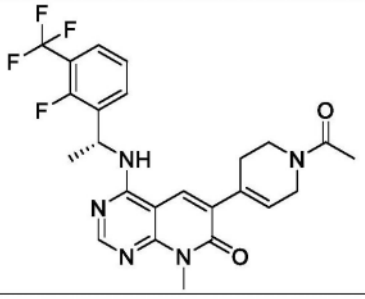
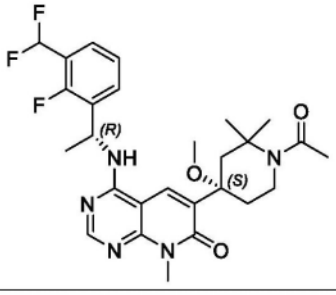
[0242]

实施例 1-10.		实施例 32-39.	
实施例 1-11.		实施例 32-40.	
实施例 1-12.		实施例 32-41.	
实施例 1-13.		实施例 32-42.	
实施例 1-14.		实施例 32-43.	

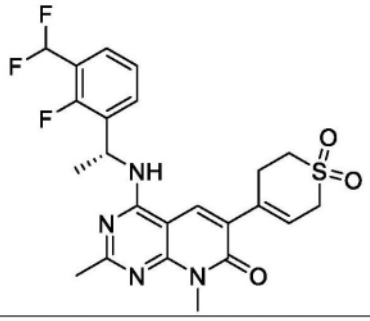
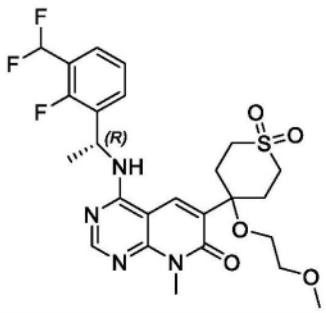
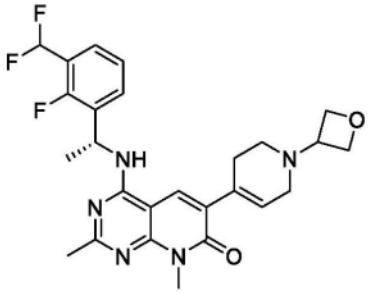
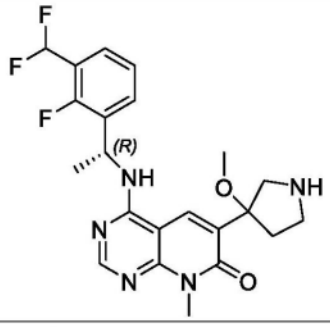
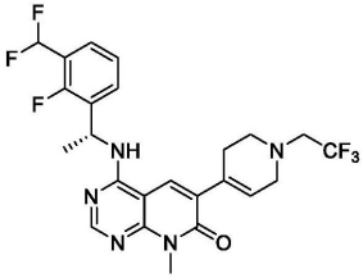
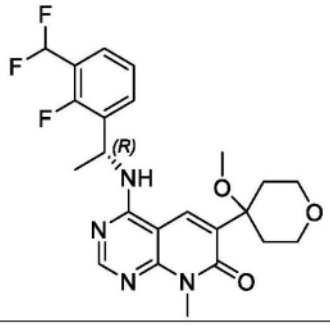
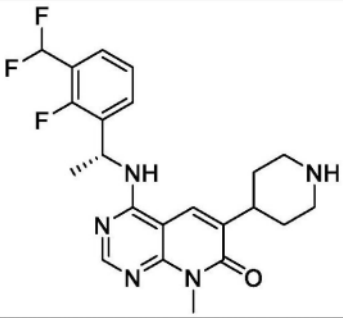
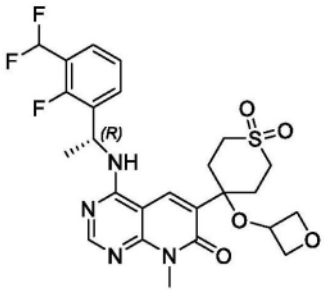
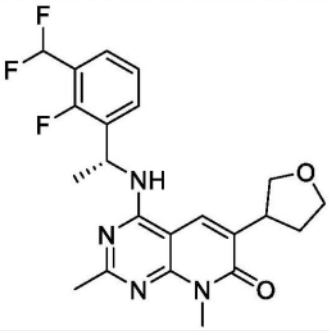
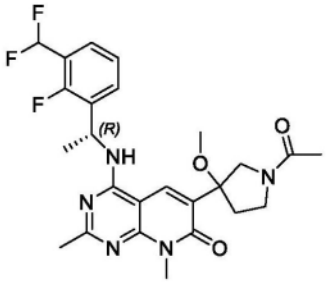
[0243]

实施例 1-15.		实施例 32-44.	
实施例 1-16.		实施例 32-45.	
实施例 1-17.		实施例 32-46.	
实施例 1-18.		实施例 32-47.	
实施例 1-19.		实施例 32-48.	

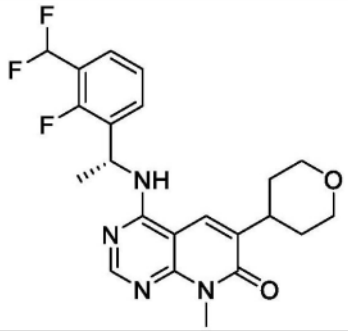
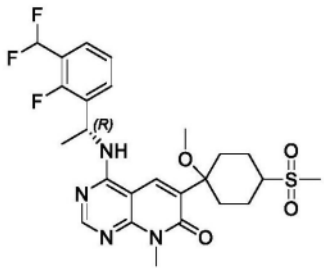
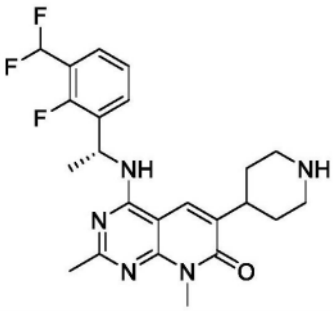
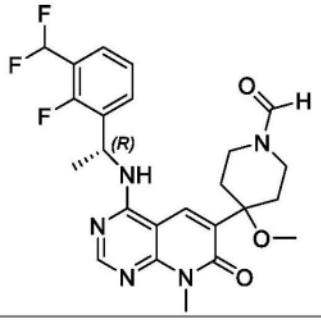
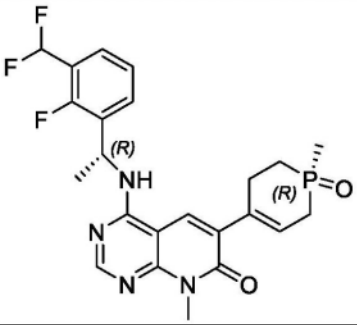
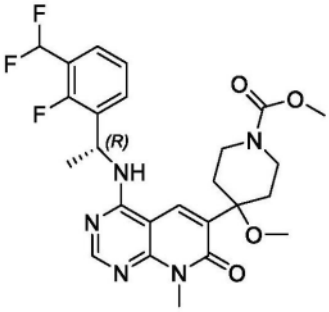
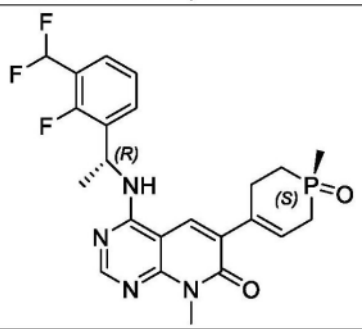
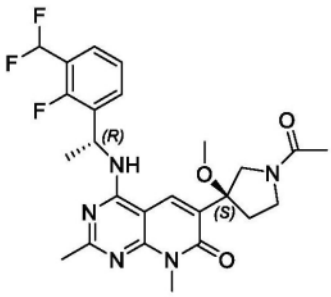
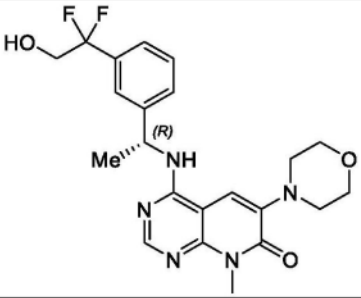
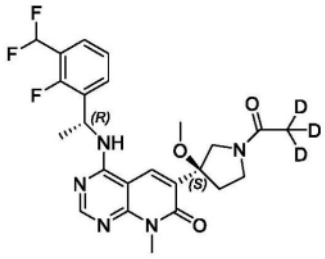
[0244]

实施例 1-20.		实施例 32-49.	
实施例 1-21.		实施例 32-50.	
实施例 1-22.		实施例 32-51.	
实施例 1-23.		实施例 32-52.	
实施例 1-24.		实施例 32-53.	

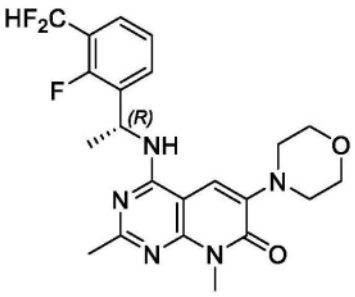
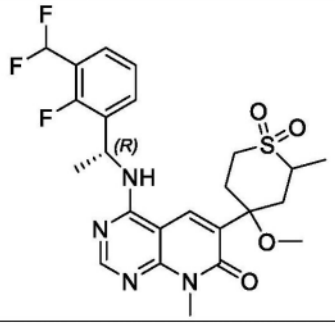
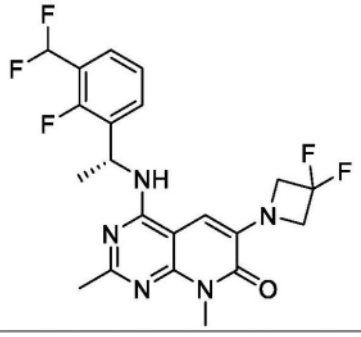
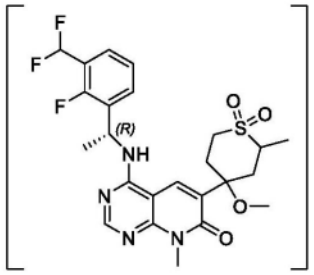
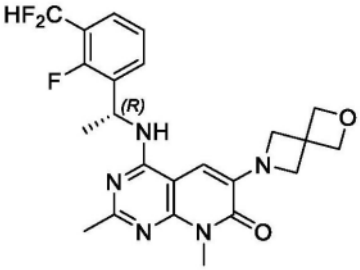
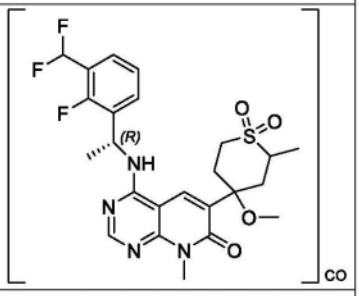
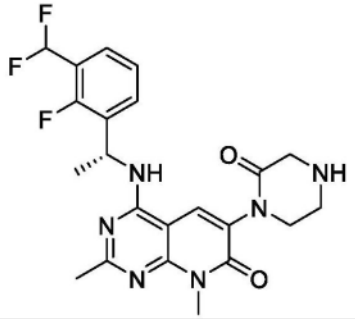
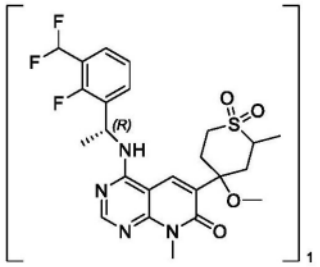
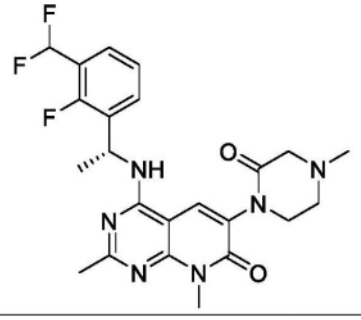
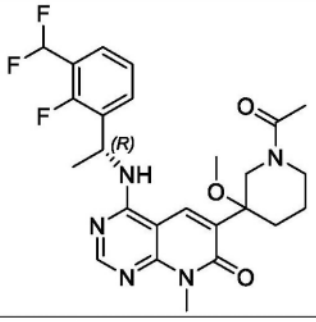
[0245]

实施例 1-25.		实施例 32-54.	
实施例 1-26.		实施例 32-55.	
实施例 1-27.		实施例 32-56.	
实施例 1-28.		实施例 32-57.	
实施例 1-29.		实施例 32-58.	

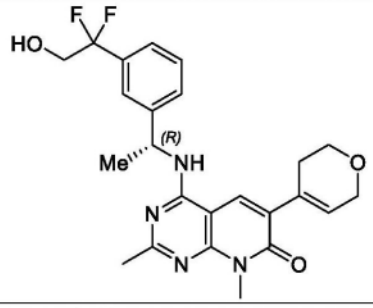
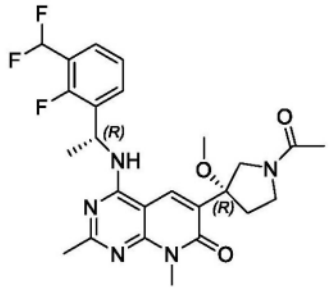
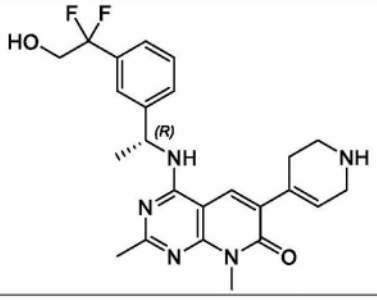
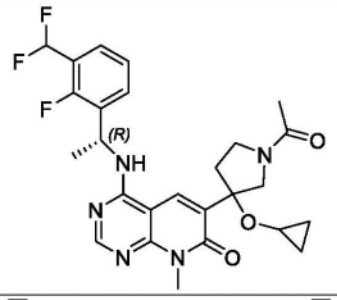
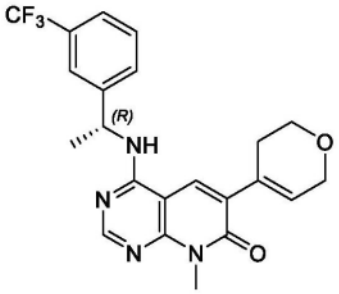
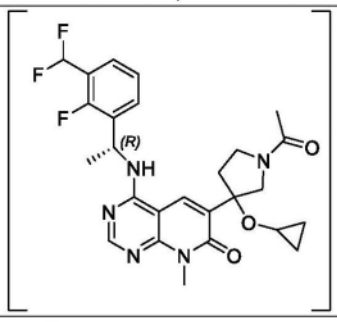
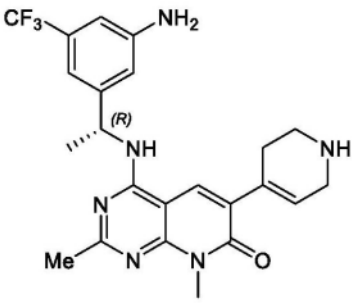
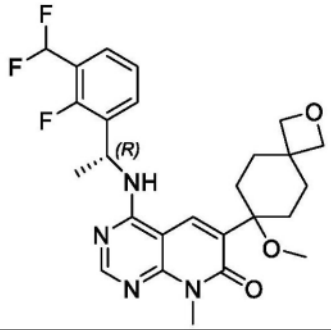
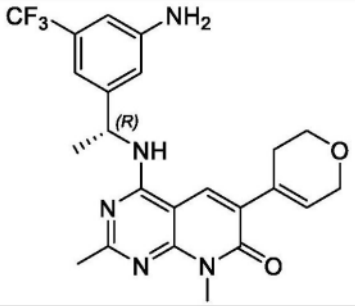
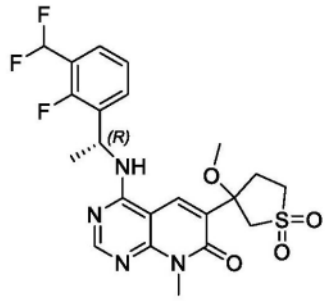
[0246]

实施例 1-30.		实施例 32-59.	
实施例 1-31.		实施例 32-60.	
实施例 1-32.		实施例 32-61.	
实施例 1-33.		实施例 32-62.	
实施例 2.		实施例 32-63.	

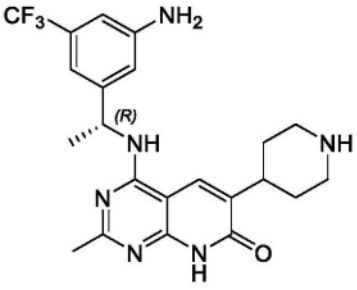
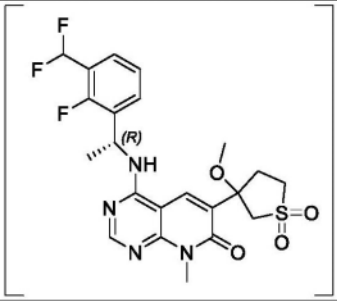
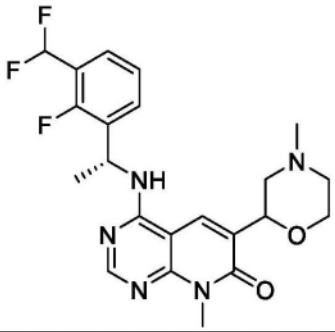
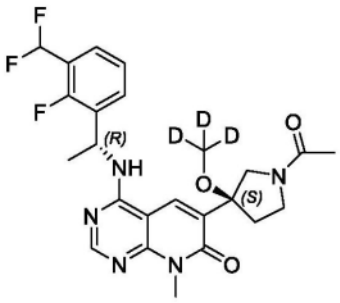
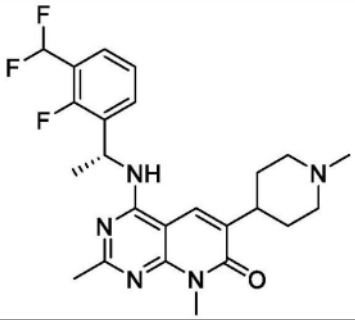
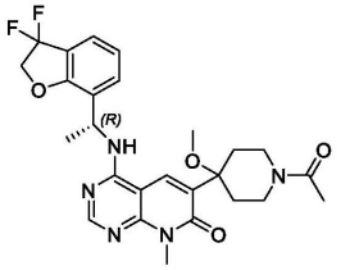
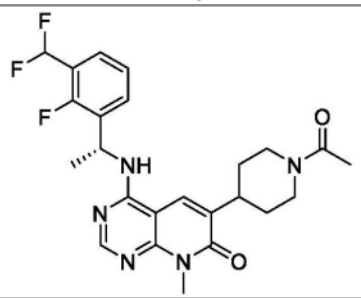
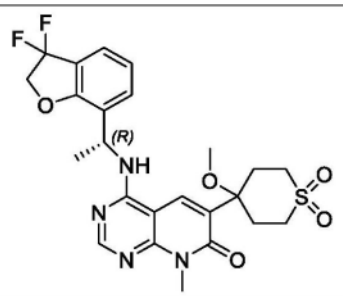
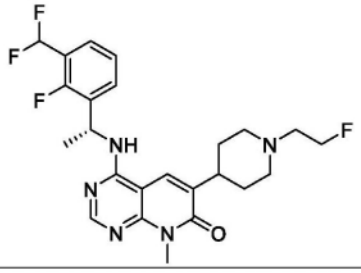
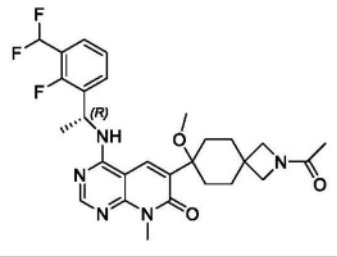
[0247]

实施例 2-1.		实施例 32-64.	
实施例 2-2.		实施例 32-65.	
实施例 2-3.		实施例 32-66.	
实施例 2-4.		实施例 32-67.	
实施例 2-5.		实施例 32-68.	

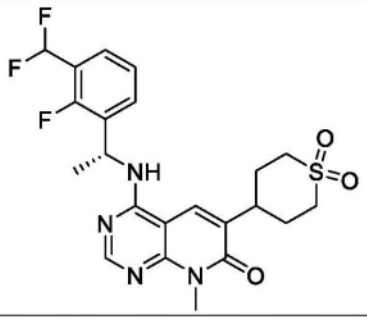
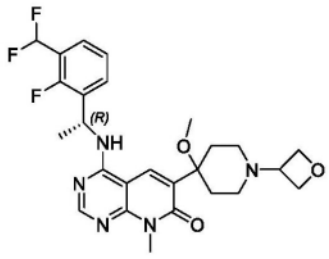
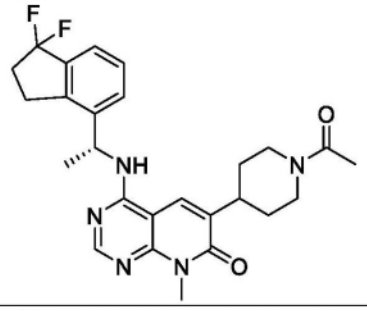
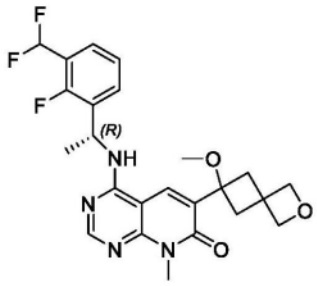
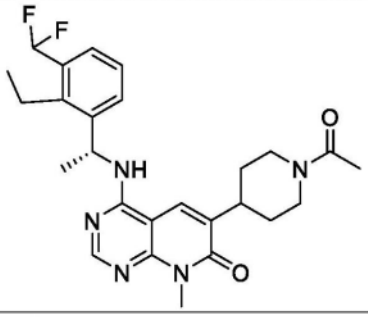
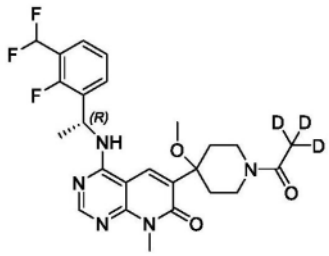
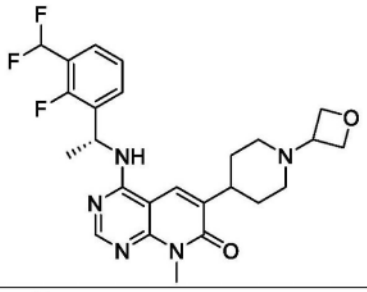
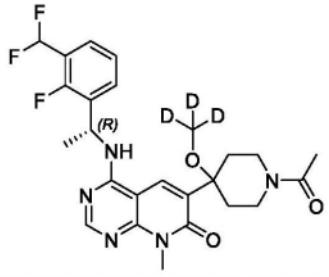
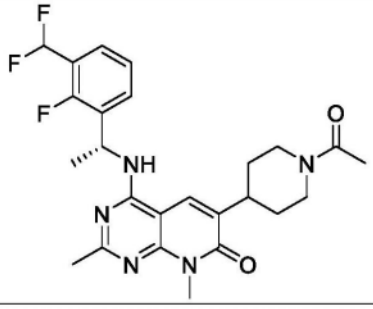
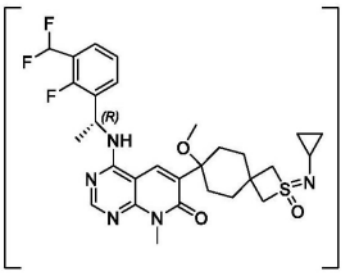
[0248]

实施例 3.		实施例 32-69.	
实施例 4.		实施例 32-70.	
实施例 5.		实施例 32-71.	
实施例 6.		实施例 32-72.	
实施例 7.		实施例 32-73.	

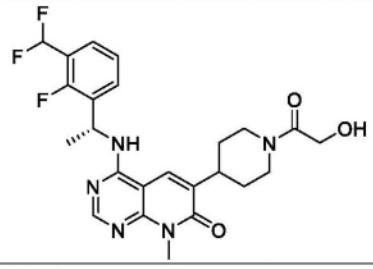
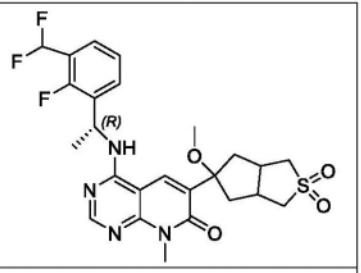
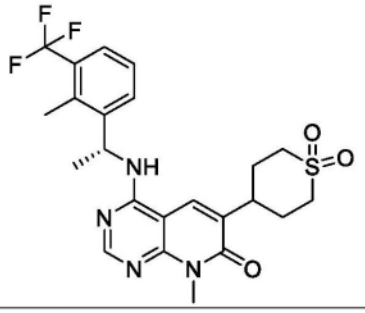
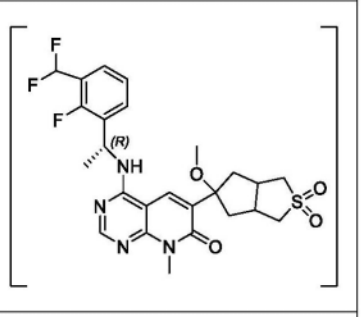
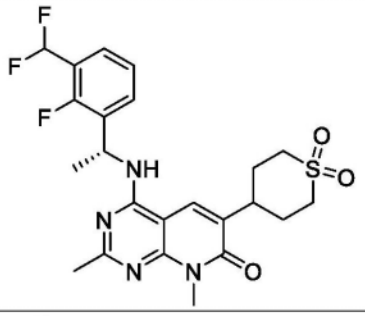
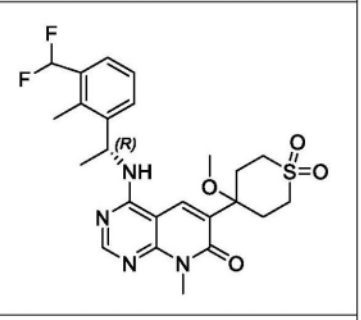
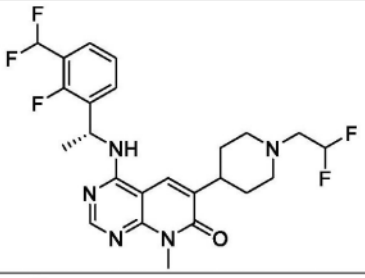
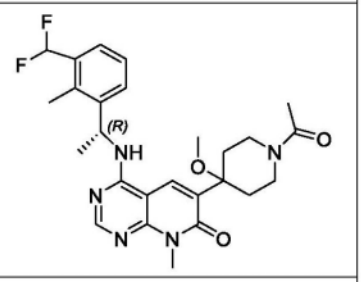
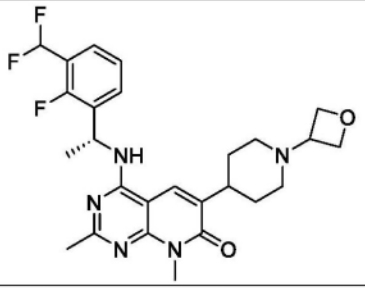
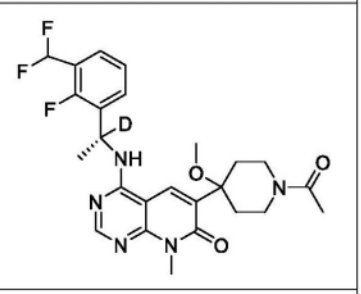
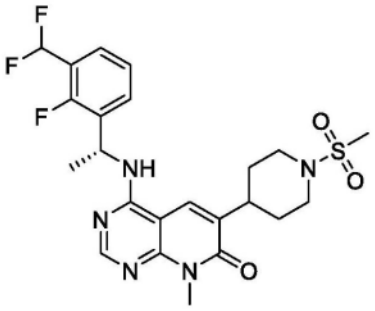
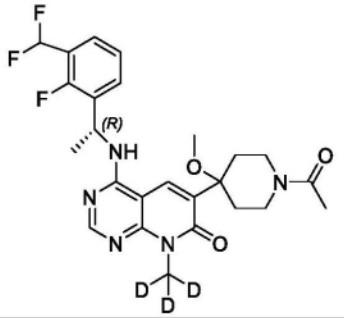
[0249]

实施例 8.		实施例 32-74.	
实施例 8-1.		实施例 32-75.	
实施例 8-2.		实施例 32-76.	
实施例 8-3.		实施例 32-77.	
实施例 8-4.		实施例 32-78.	

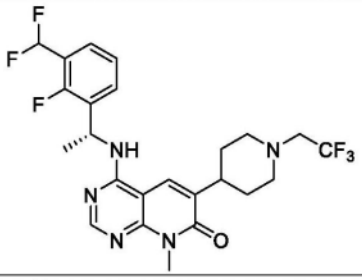
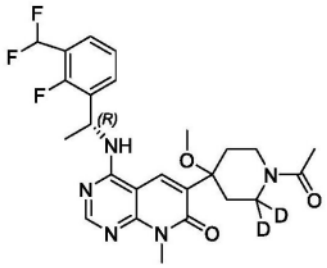
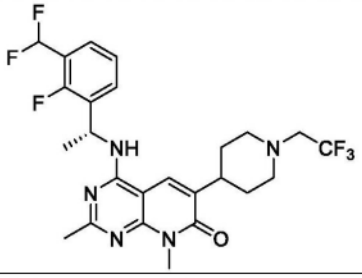
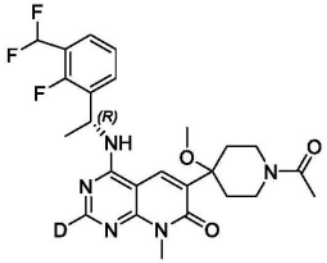
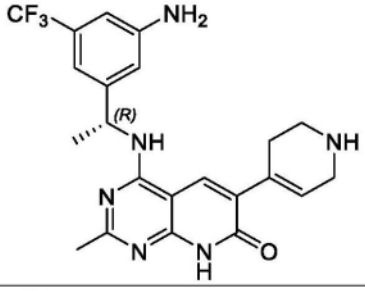
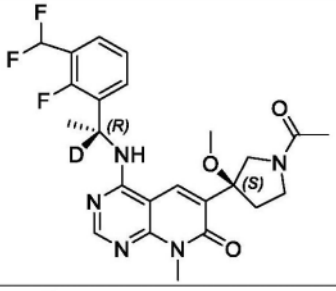
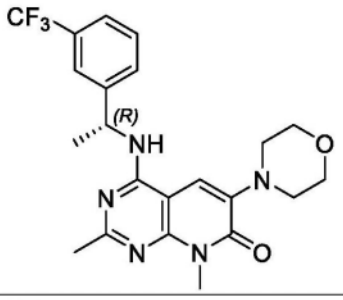
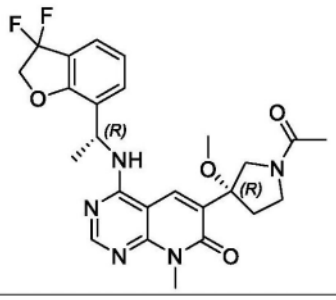
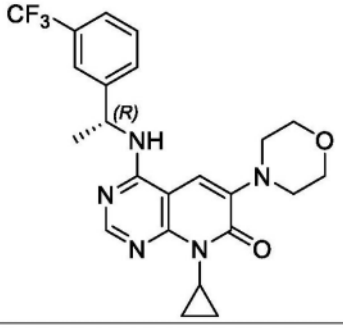
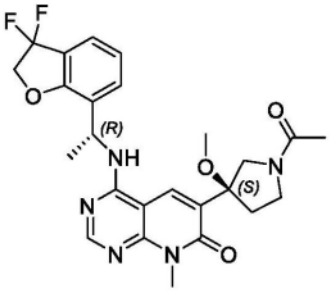
[0250]

实施例 8-5.		实施例 32-79.	
实施例 8-6.		实施例 32-80.	
实施例 8-7.		实施例 32-81.	
实施例 8-8.		实施例 32-82.	
实施例 8-9.		实施例 32-83.	

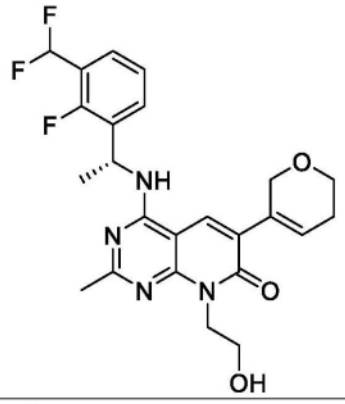
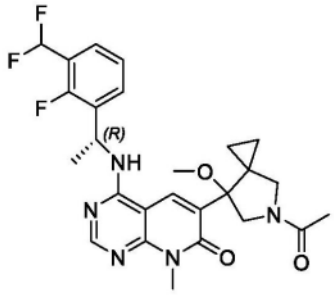
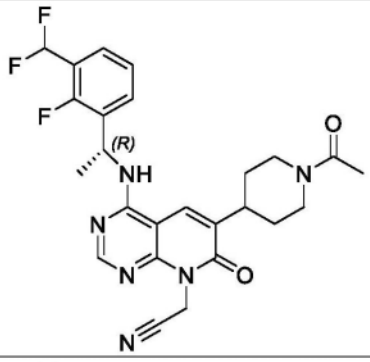
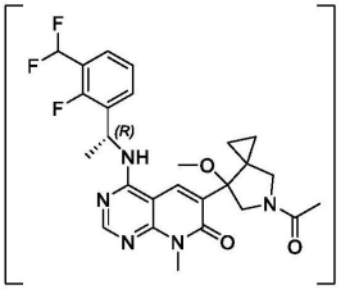
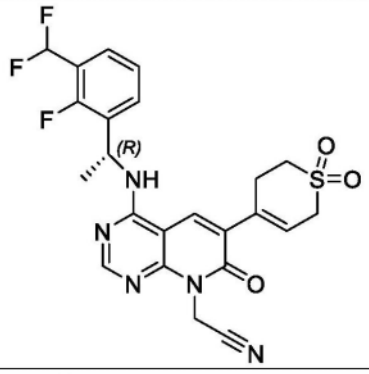
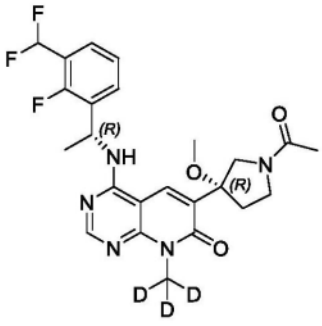
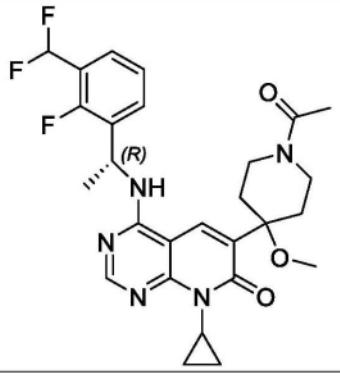
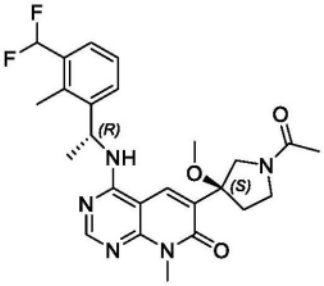
[0251]

实施例 8-10.		实施例 32-84.	
实施例 8-11.		实施例 32-85.	
实施例 8-12.		实施例 32-86.	
实施例 8-13.		实施例 32-87.	
实施例 8-14.		实施例 32-88.	
实施例 8-15.		实施例 32-89.	

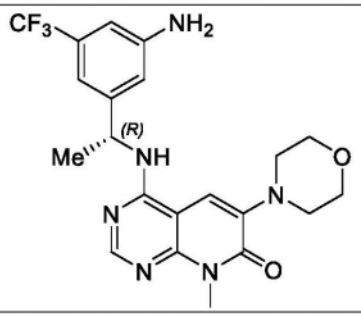
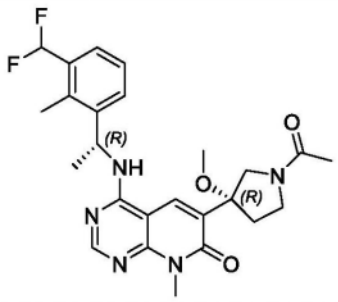
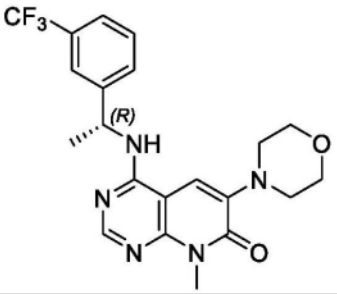
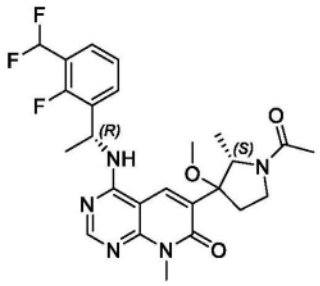
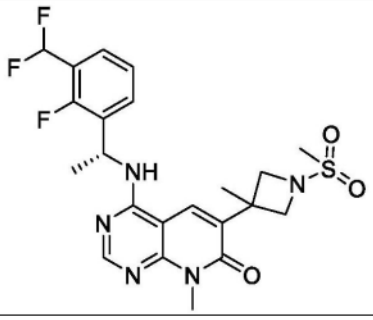
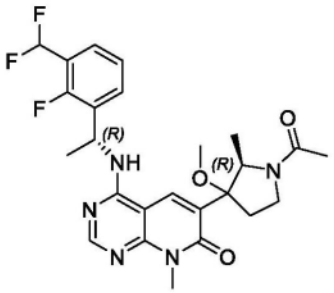
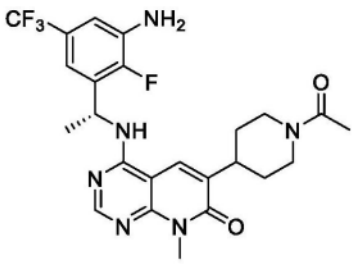
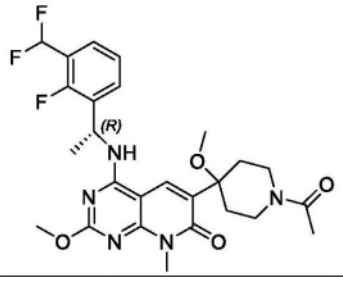
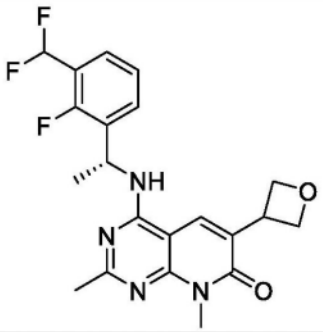
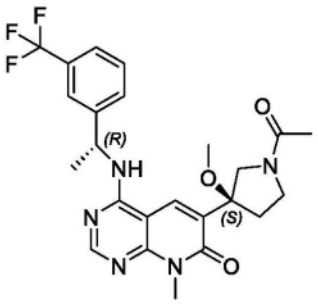
[0252]

实施例 8-16.		实施例 32-90.	
实施例 8-17.		实施例 32-91.	
实施例 9.		实施例 32-92.	
实施例 10.		实施例 32-93.	
实施例 11.		实施例 32-94.	

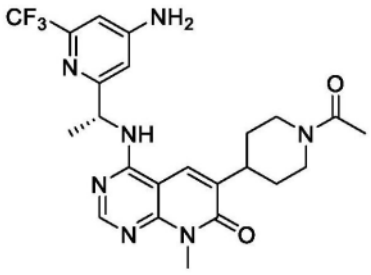
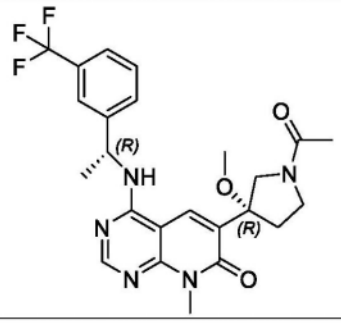
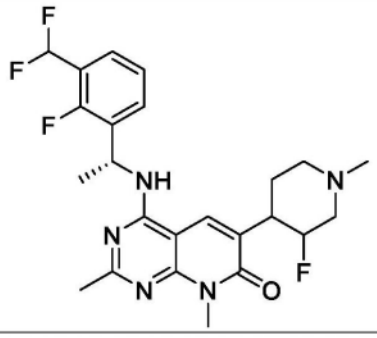
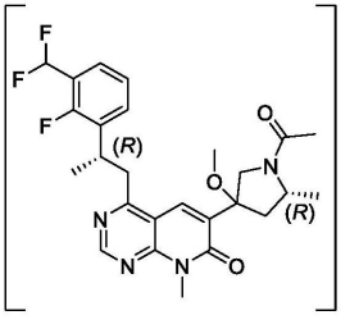
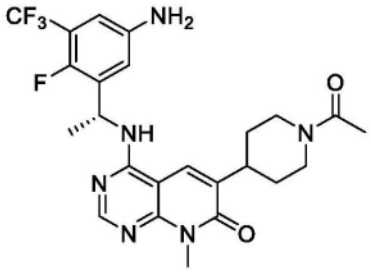
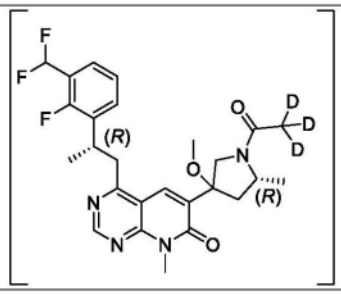
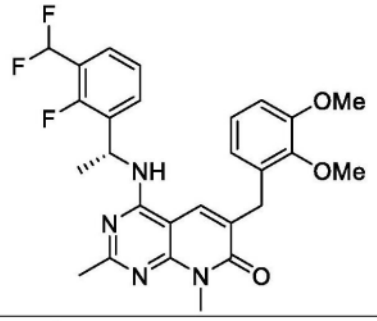
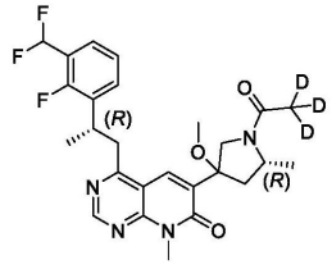
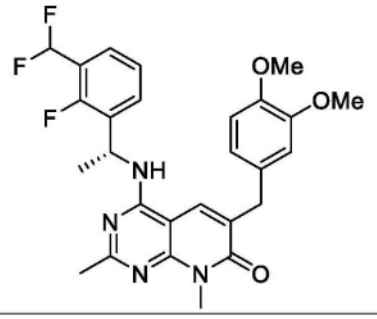
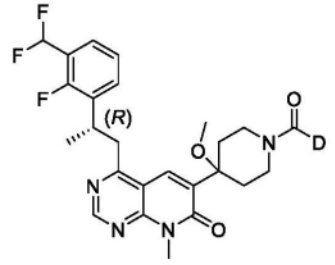
[0253]

实施例 11-1.		实施例 32-95.	
实施例 11-2.		实施例 32-96.	
实施例 11-3.		实施例 32-97.	
实施例 11-4.		实施例 32-98.	

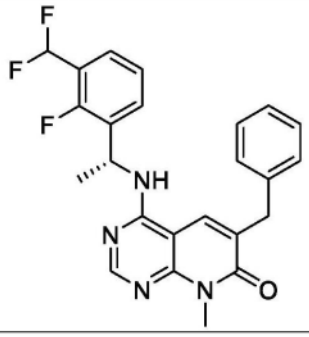
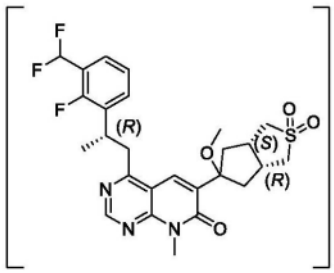
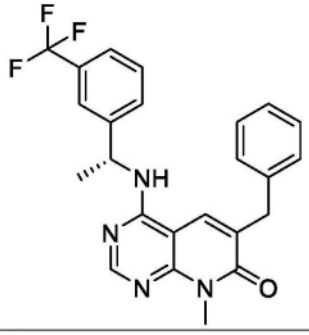
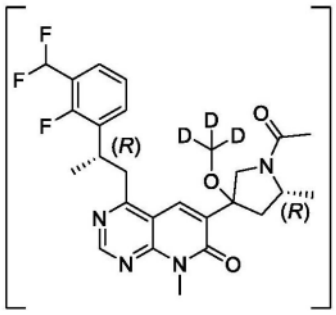
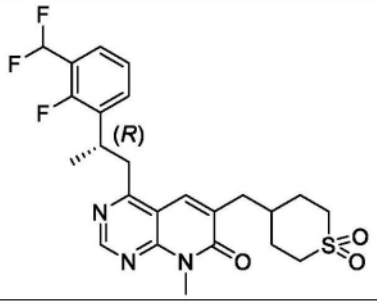
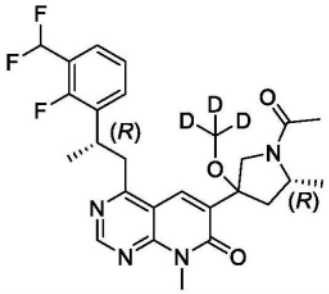
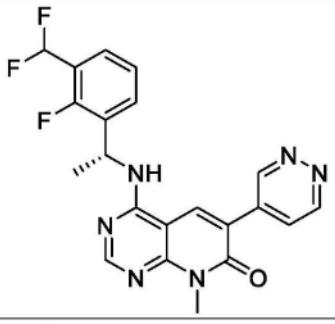
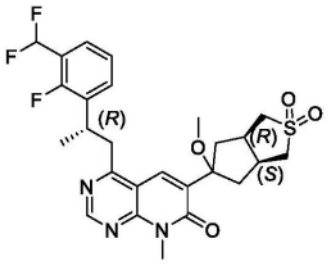
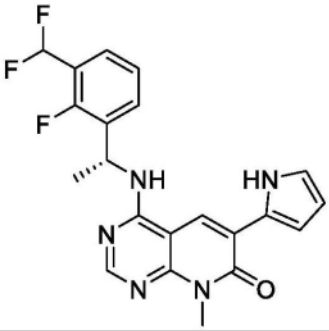
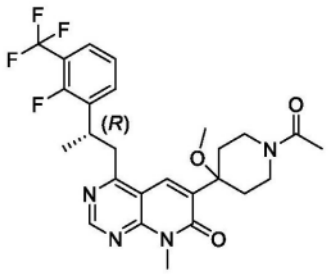
[0254]

实施例 12.		实施例 32-99.	
实施例 13.		实施例 32-100.	
实施例 14.		实施例 32-101.	
实施例 15.		实施例 32-102.	
实施例 16.		实施例 32-103.	

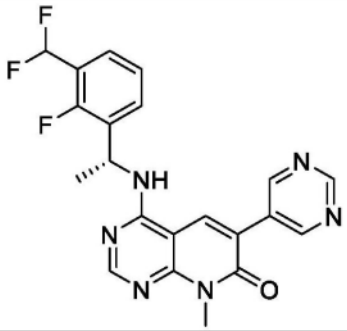
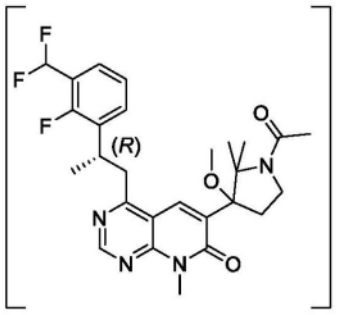
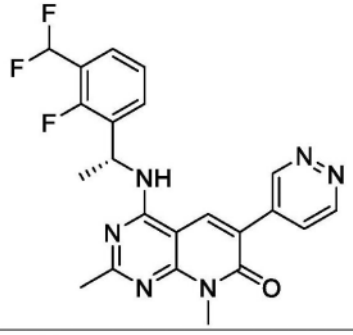
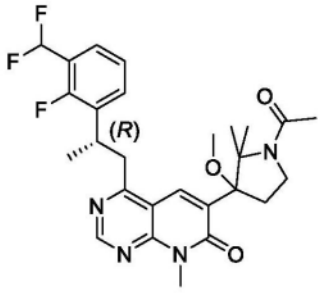
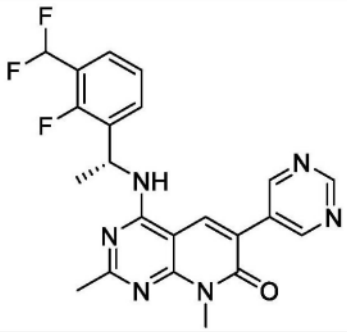
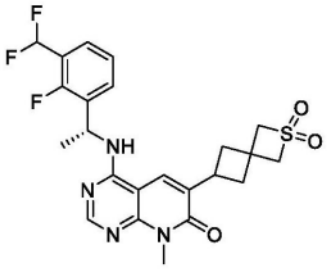
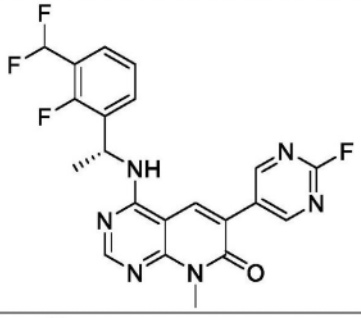
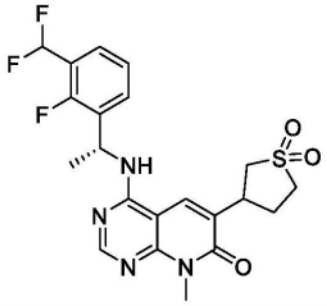
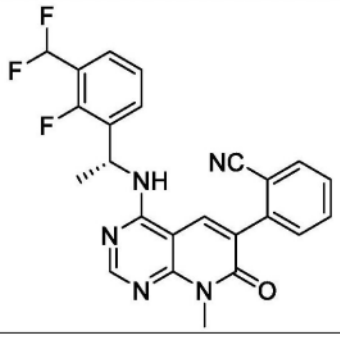
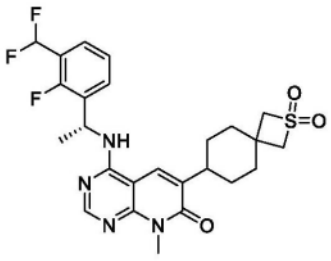
[0255]

实施例 17.		实施例 32-104.	
实施例 18.		实施例 32-105.	
实施例 19.		实施例 32-106.	
实施例 20.		实施例 32-107.	
实施例 20-1.		实施例 32-108.	

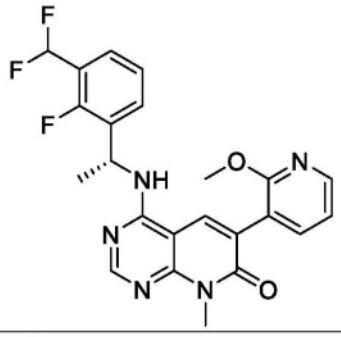
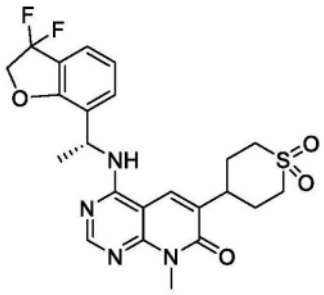
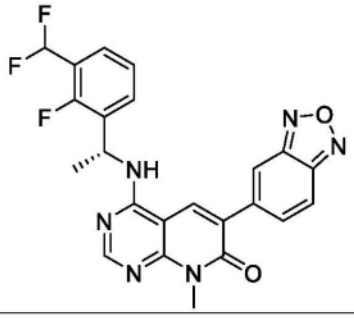
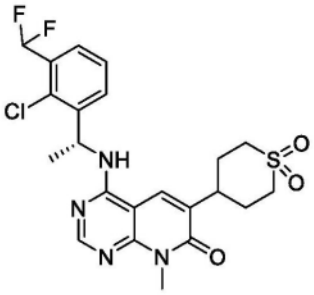
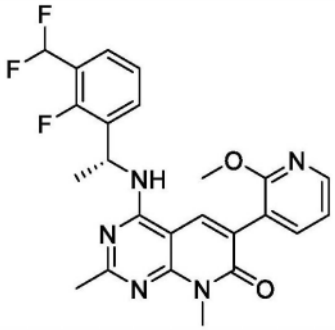
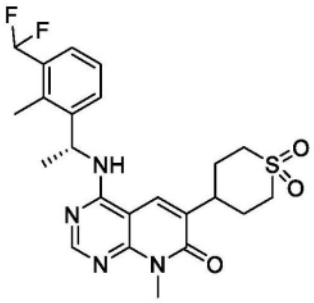
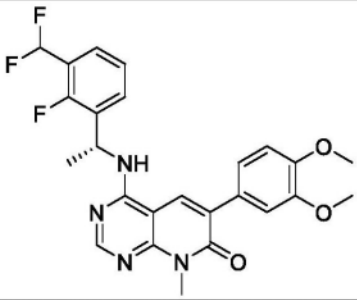
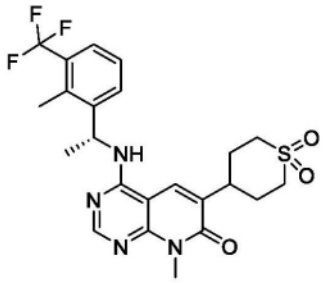
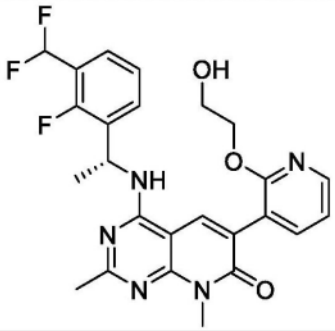
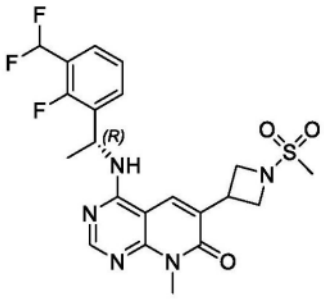
[0256]

实施例 20-2.		实施例 32-109.	
实施例 20-3.		实施例 32-110.	
实施例 20-4.		实施例 32-111.	
实施例 21.		实施例 32-112.	
实施例 21-1.		实施例 32-113.	

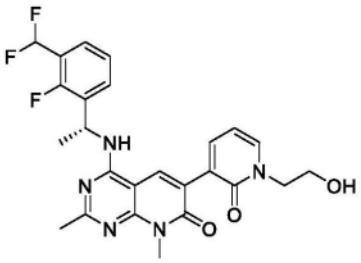
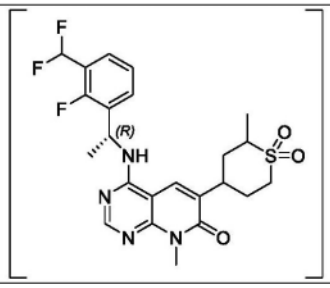
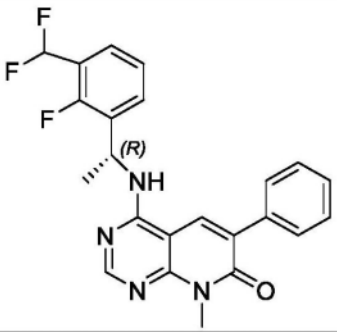
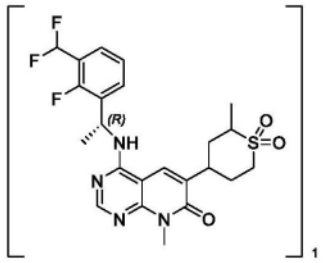
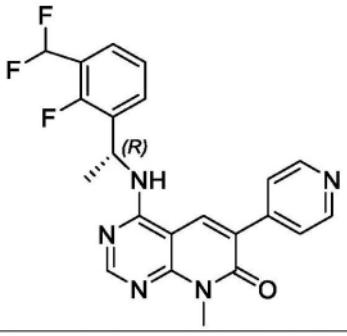
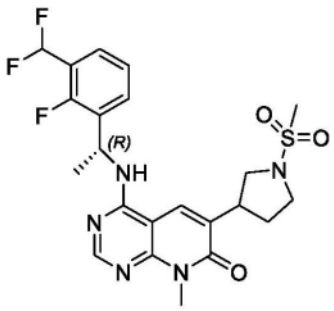
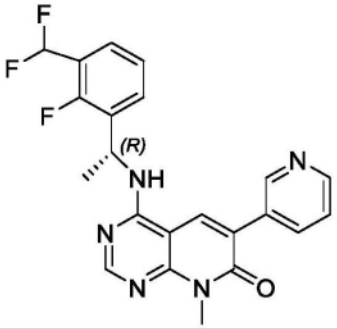
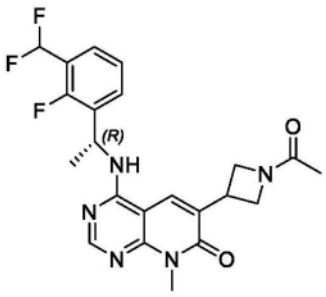
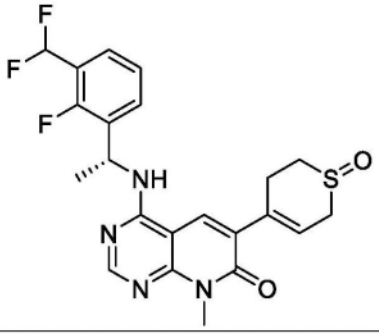
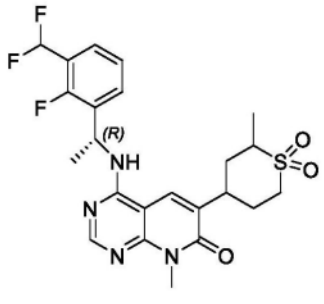
[0257]

实施例 21-2.		实施例 32-114.	
实施例 21-3.		实施例 32-115.	
实施例 21-4.		实施例 33.	
实施例 21-5.		实施例 33-1.	
实施例 21-6.		实施例 33-2.	

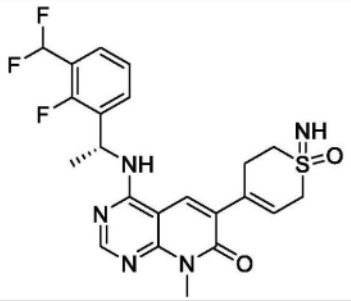
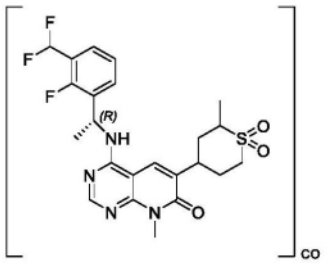
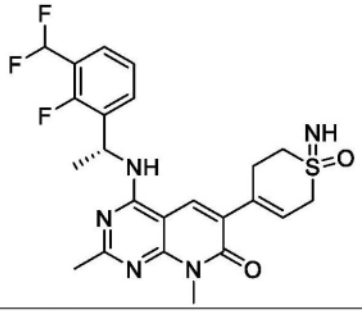
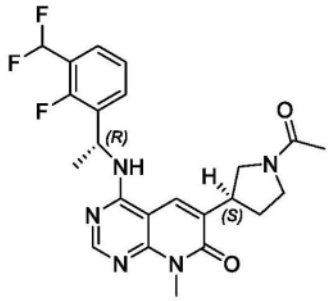
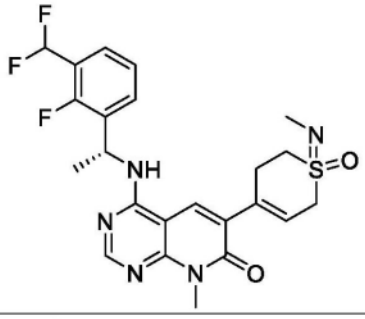
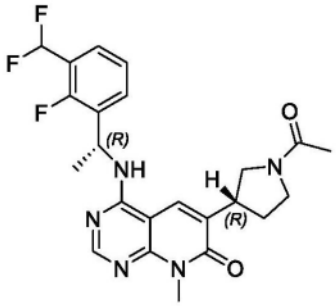
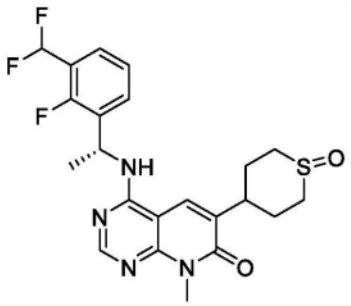
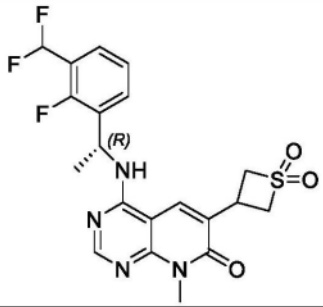
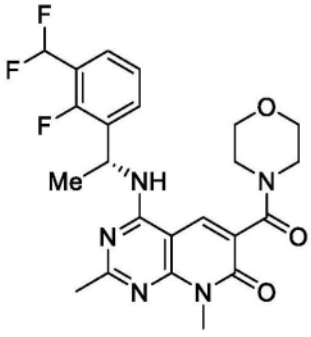
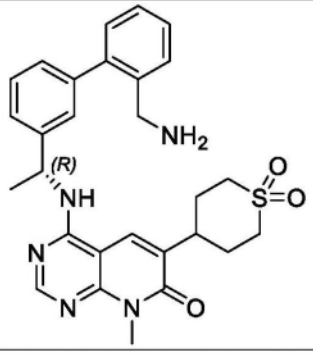
[0258]

实施例 21-7.		实施例 33-3.	
实施例 21-8.		实施例 33-4.	
实施例 21-9.		实施例 33-5.	
实施例 21-10.		实施例 33-6.	
实施例 21-11.		实施例 33-7.	

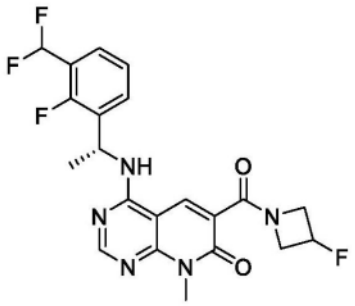
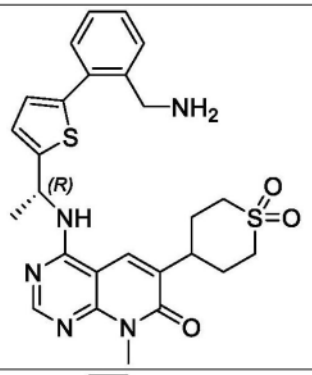
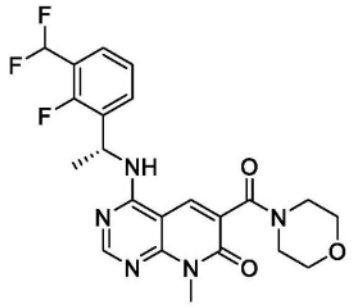
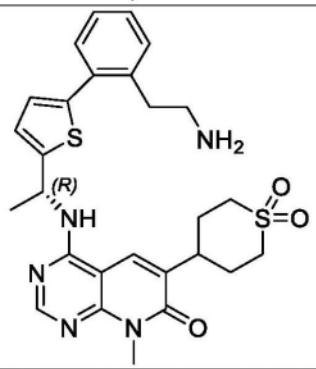
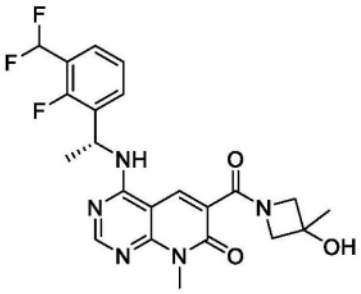
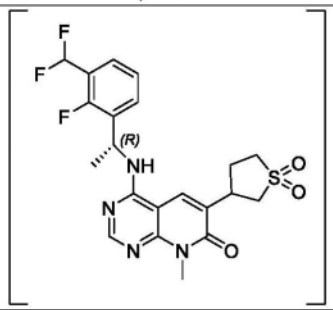
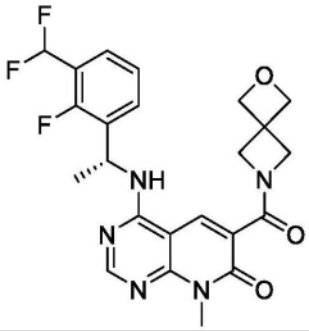
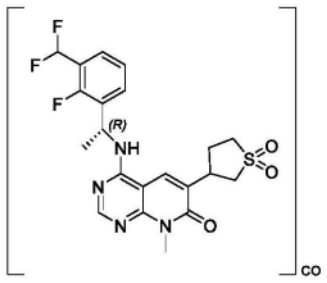
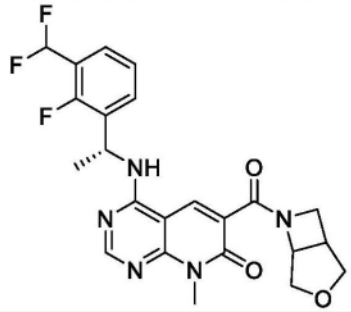
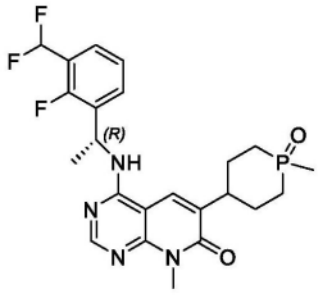
[0259]

实施例 21-12.		实施例 33-8.	
实施例 21-13.		实施例 33-9.	
实施例 21-14.		实施例 33-10.	
实施例 21-15.		实施例 33-11.	
实施例 22.		实施例 33-12.	

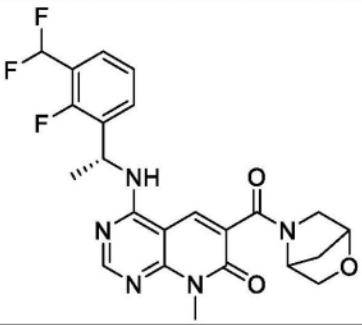
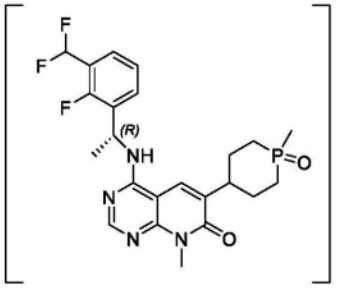
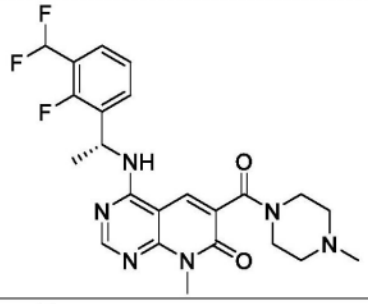
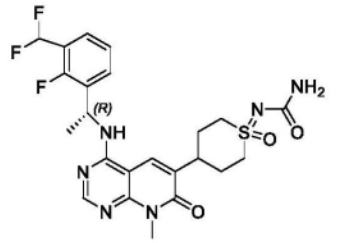
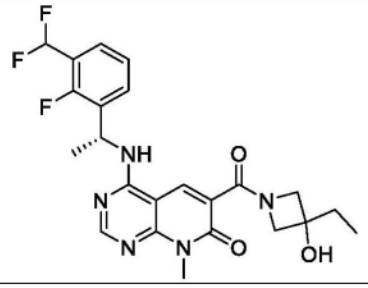
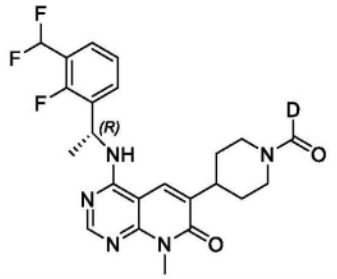
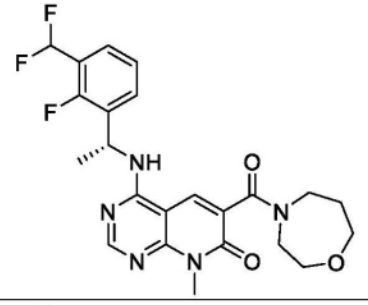
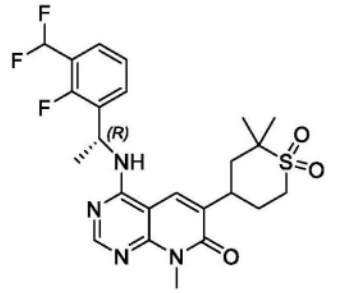
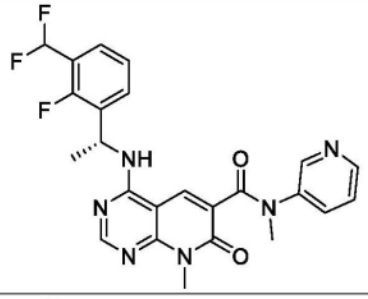
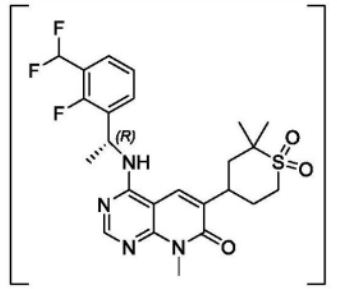
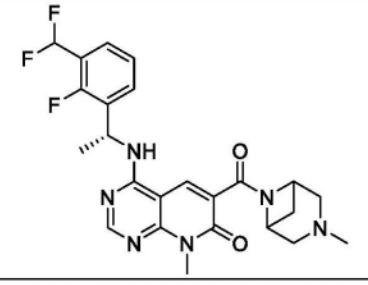
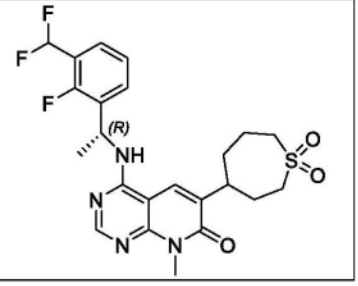
[0260]

实施例 23.		实施例 33-13.	
实施例 23-1.		实施例 33-14.	
实施例 24.		实施例 33-15.	
实施例 25.		实施例 33-16.	
实施例 26.		实施例 33-17.	

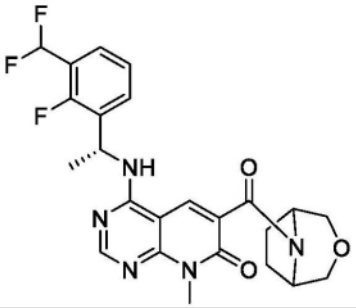
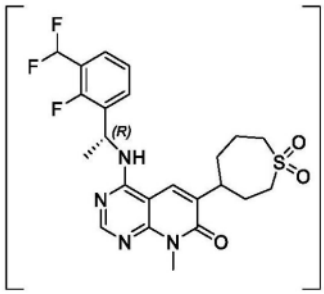
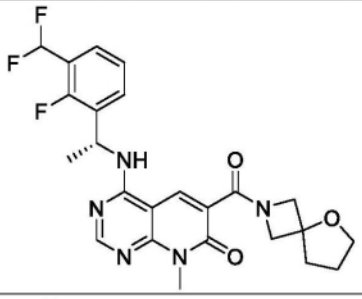
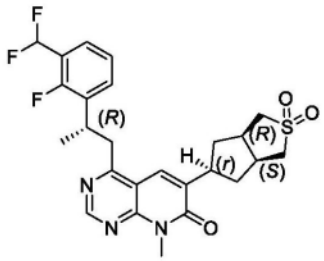
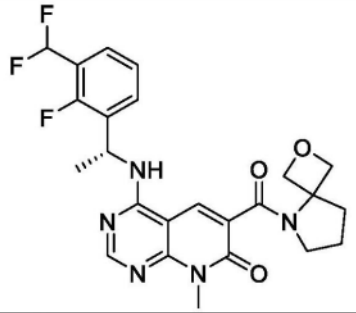
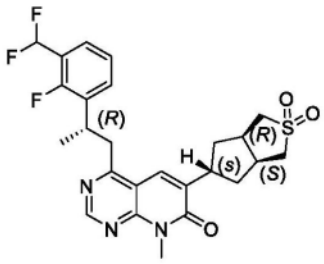
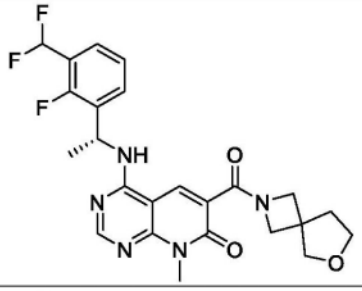
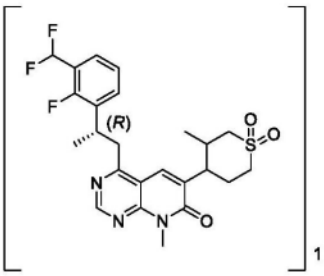
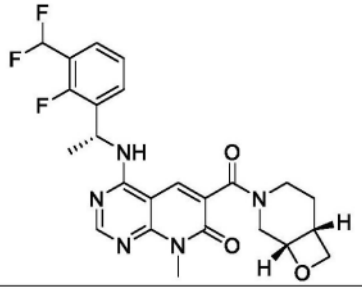
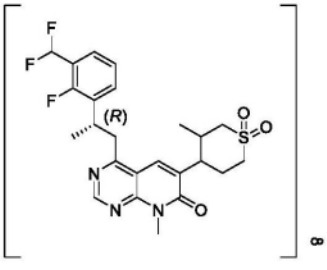
[0261]

实施例 26-1.		实施例 33-18.	
实施例 26-2.		实施例 33-19.	
实施例 26-3.		实施例 33-20.	
实施例 26-4.		实施例 33-21.	
实施例 26-5.		实施例 33-22.	

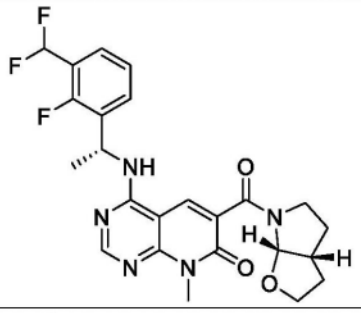
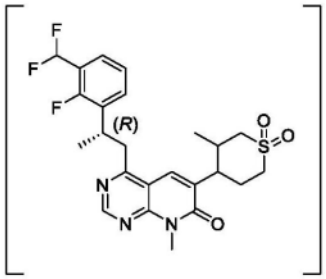
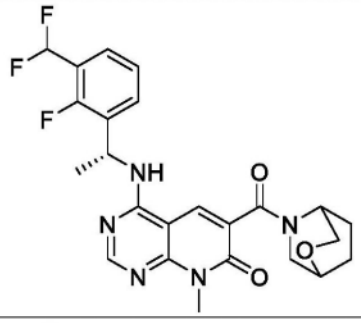
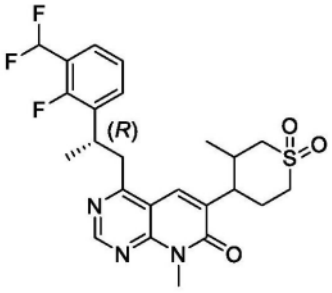
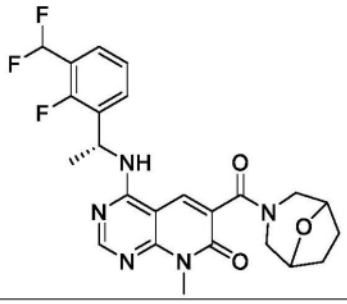
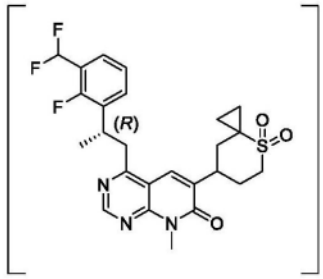
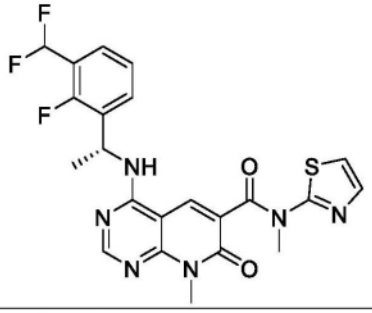
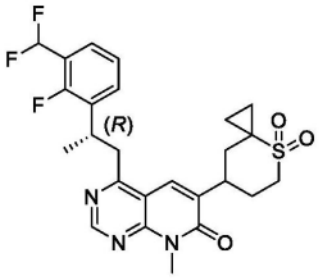
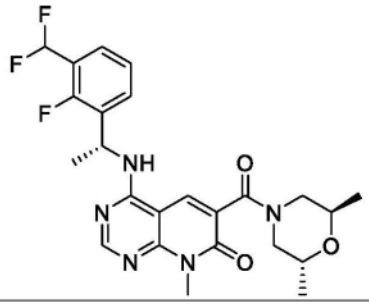
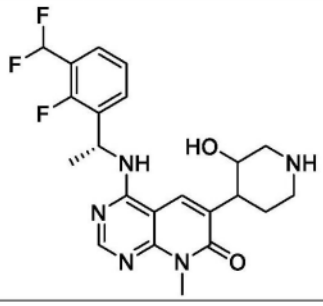
[0262]

实施例 26-6.		实施例 33-23.	
实施例 26-7.		实施例 33-24.	
实施例 26-8.		实施例 33-25.	
实施例 26-9.		实施例 33-26.	
实施例 26-10.		实施例 33-27.	
实施例 26-11.		实施例 33-28.	

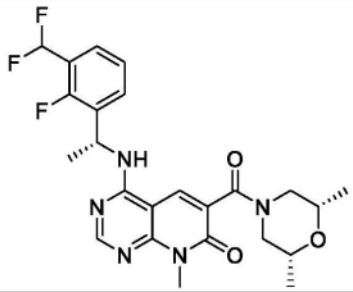
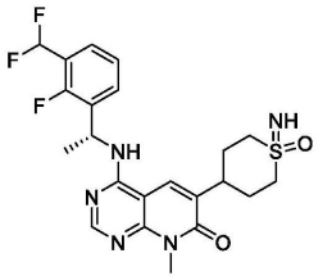
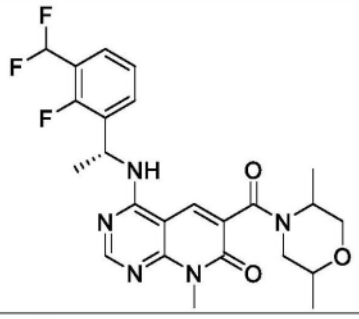
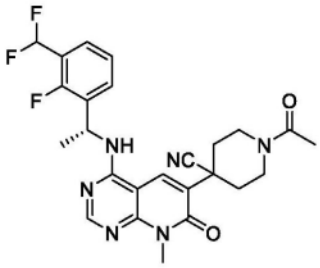
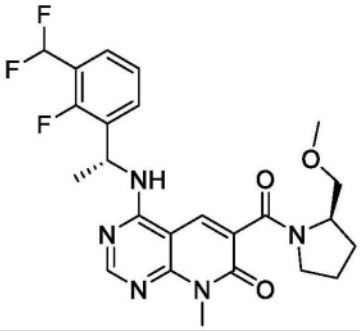
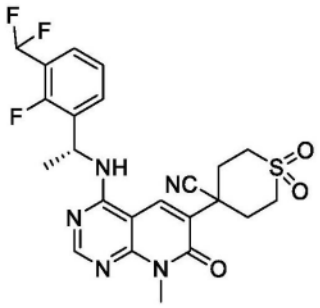
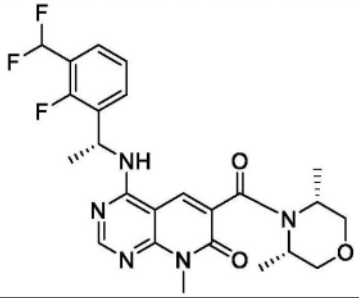
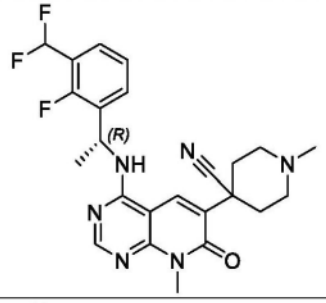
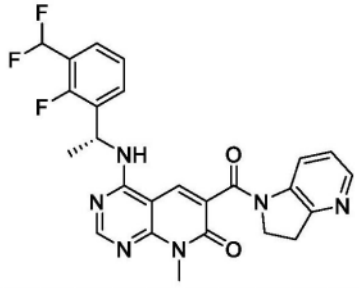
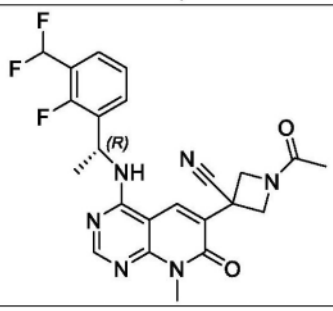
[0263]

实施例 26-12.		实施例 33-29.	
实施例 26-13.		实施例 33-30.	
实施例 26-14.		实施例 33-31.	
实施例 26-15.		实施例 33-32.	
实施例 26-16.		实施例 33-33.	

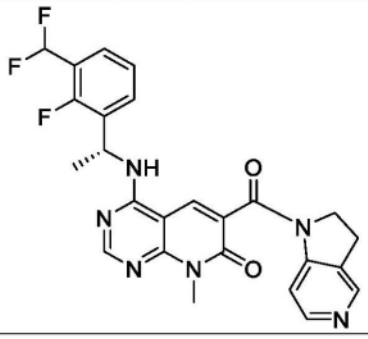
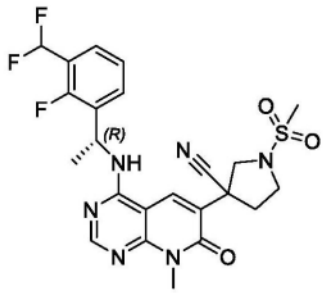
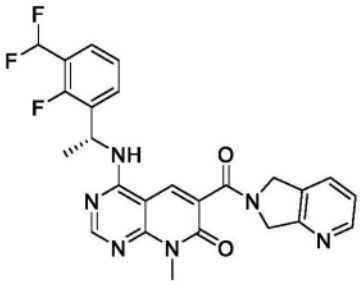
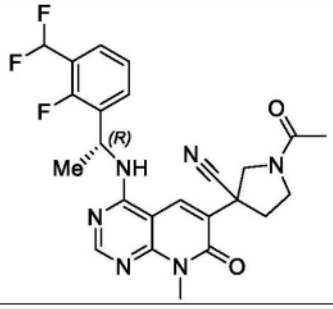
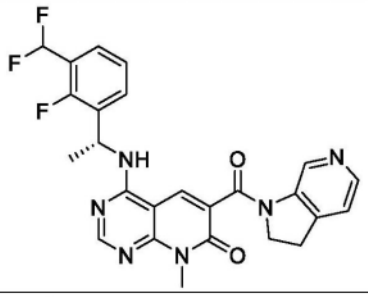
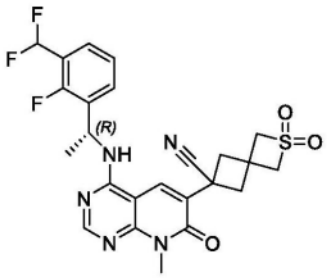
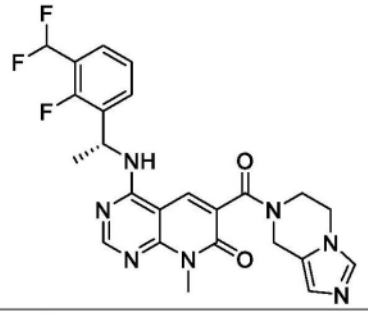
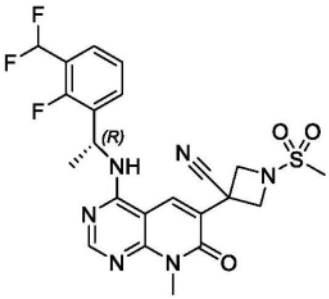
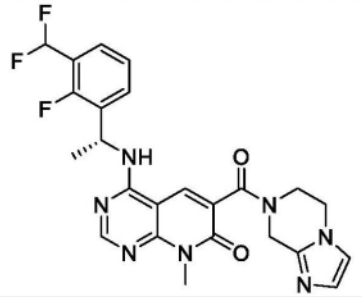
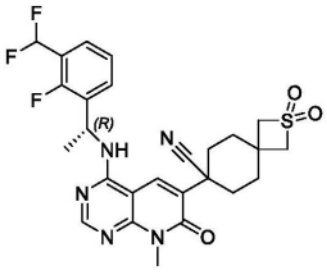
[0264]

实施例 26-17.		实施例 33-34.	
实施例 26-18.		实施例 33-35.	
实施例 26-19.		实施例 33-36.	
实施例 26-20.		实施例 33-37.	
实施例 26-21.		实施例 34.	

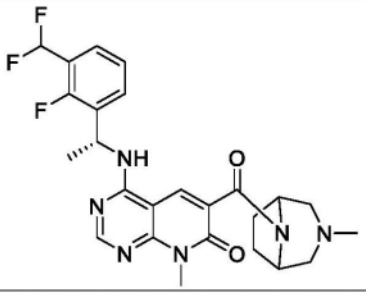
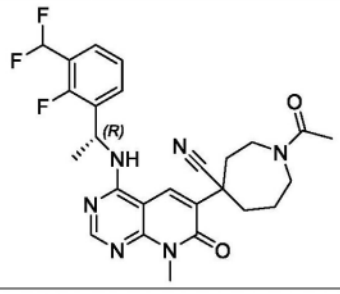
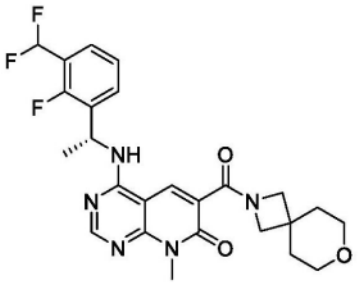
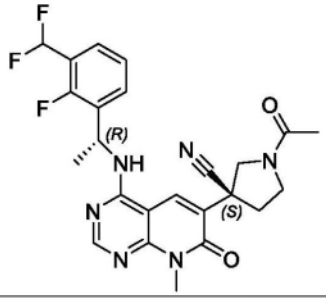
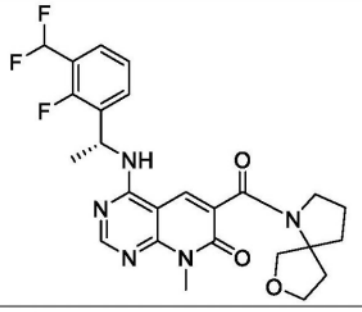
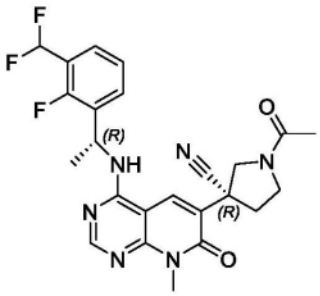
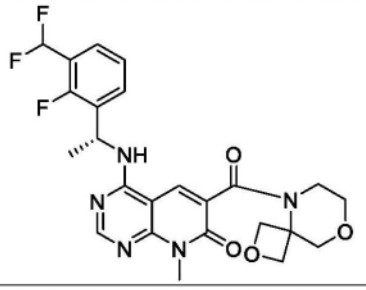
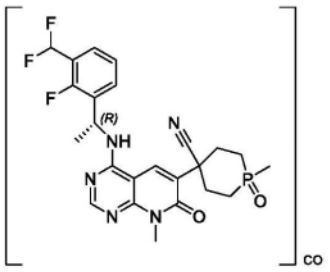
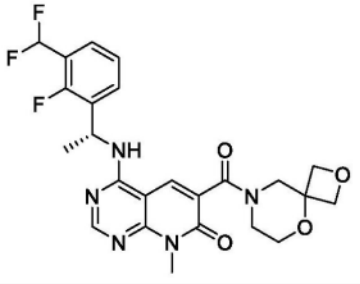
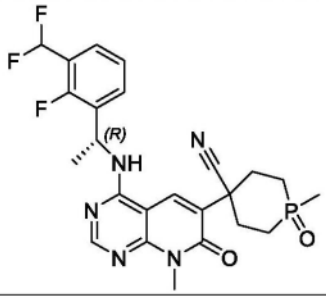
[0265]

实施例 26-22.		实施例 35.	
实施例 26-23.		实施例 36.	
实施例 26-24.		实施例 36-1.	
实施例 26-25.		实施例 36-2.	
实施例 26-26.		实施例 36-3.	

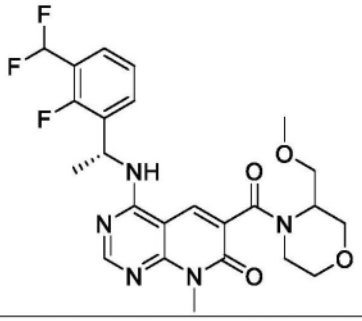
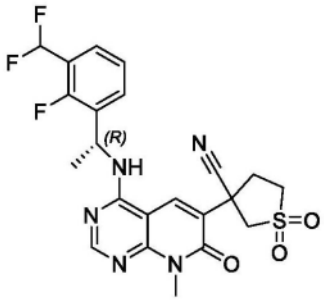
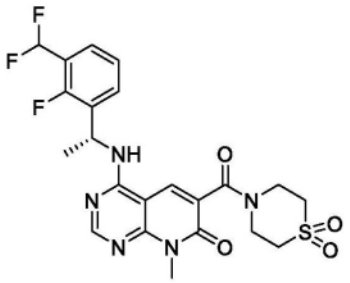
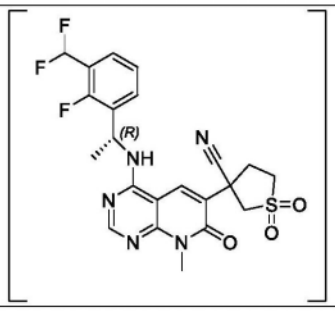
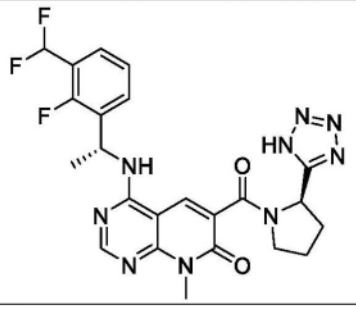
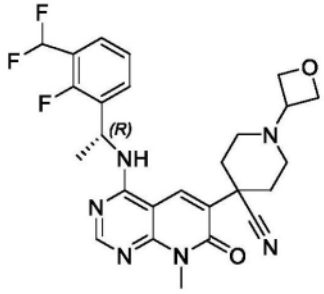
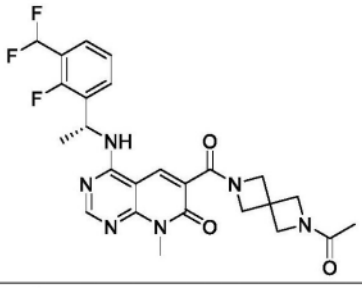
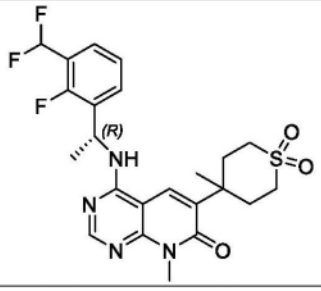
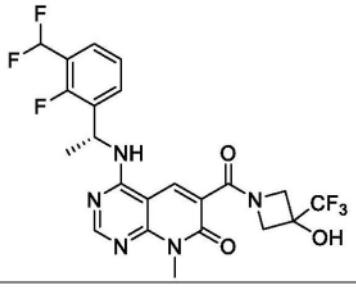
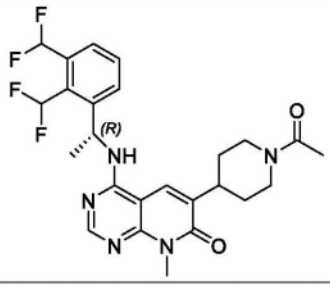
[0266]

实施例 26-27.		实施例 36-4.	
实施例 26-28.		实施例 36-5.	
实施例 26-29.		实施例 36-6.	
实施例 26-30.		实施例 36-7.	
实施例 26-31.		实施例 36-8.	

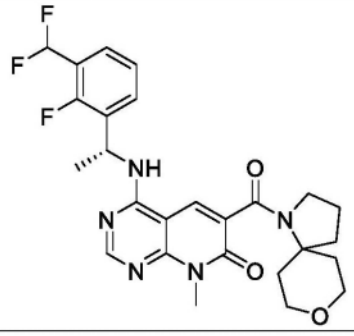
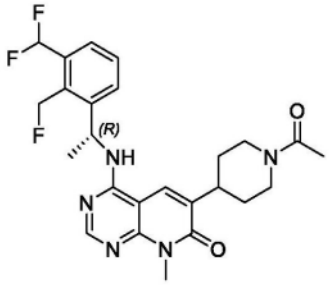
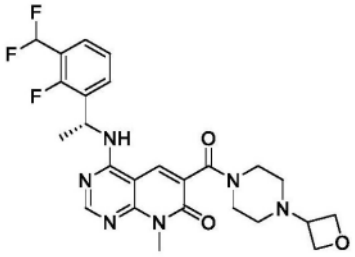
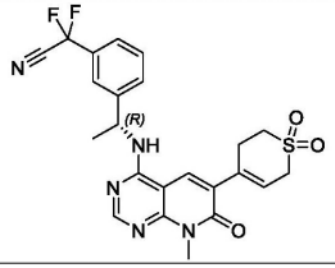
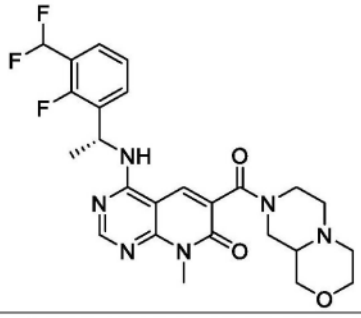
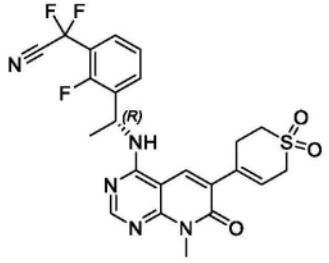
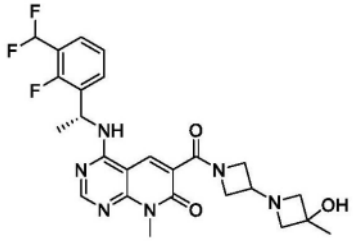
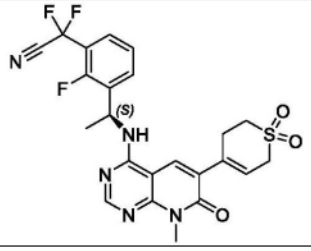
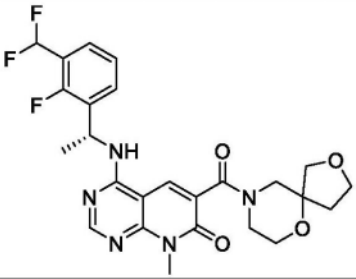
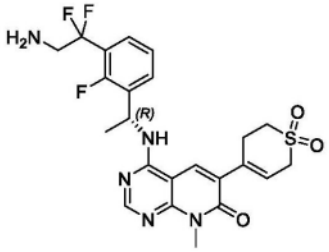
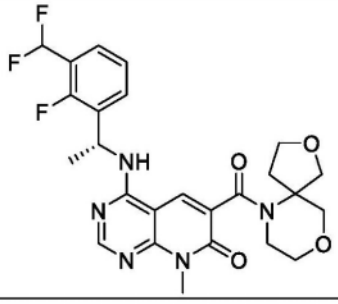
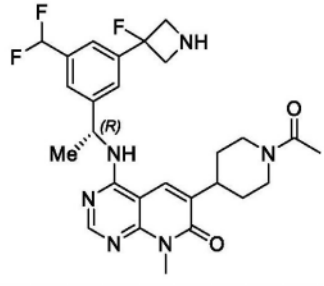
[0267]

实施例 26-32.		实施例 36-9.	
实施例 26-33.		实施例 36-10.	
实施例 26-34.		实施例 36-11.	
实施例 26-35.		实施例 36-12.	
实施例 26-36.		实施例 36-13.	

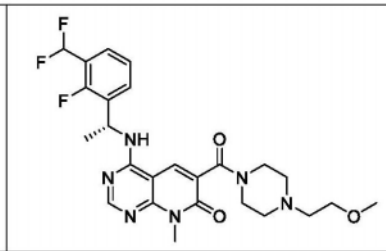
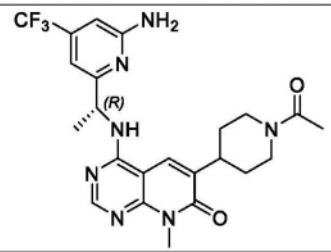
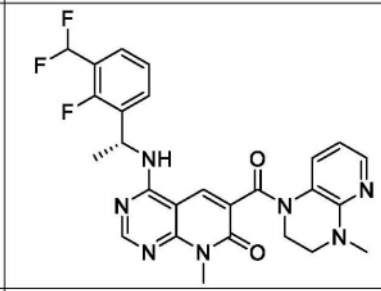
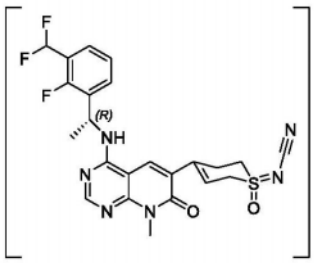
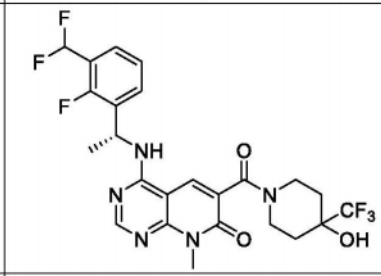
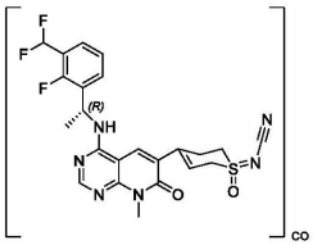
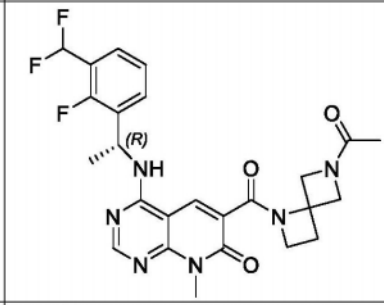
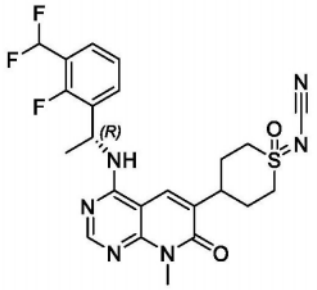
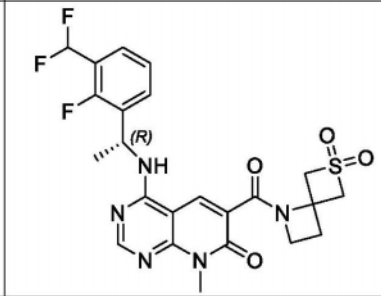
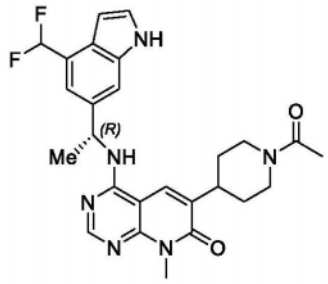
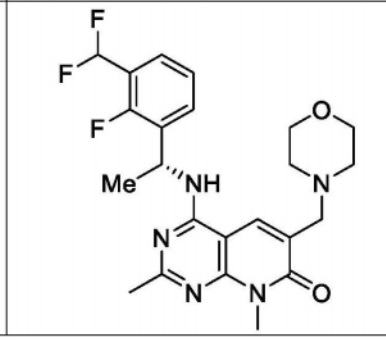
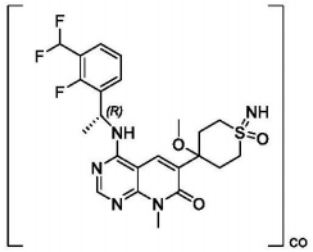
[0268]

实施例 26-37.		实施例 36-14.	
实施例 26-38.		实施例 36-15.	
实施例 26-39.		实施例 36-16.	
实施例 26-40.		实施例 37.	
实施例 26-41.		实施例 38.	

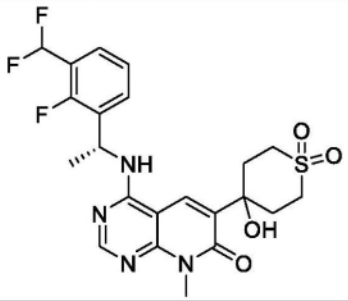
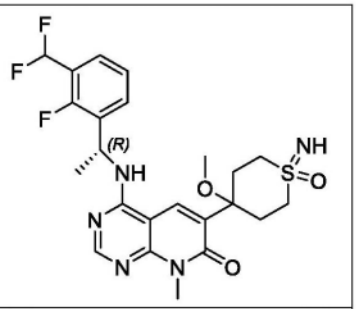
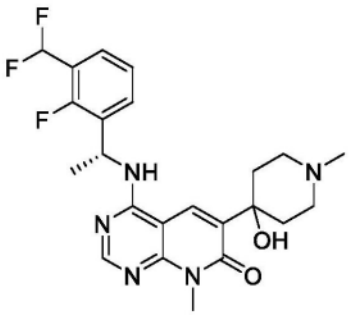
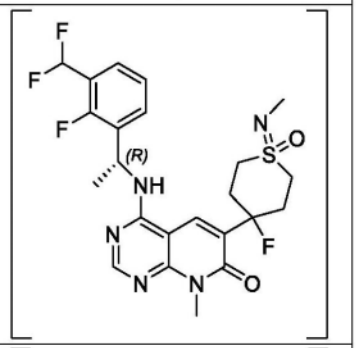
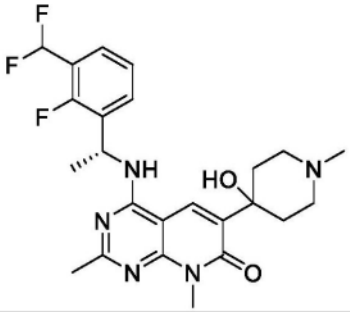
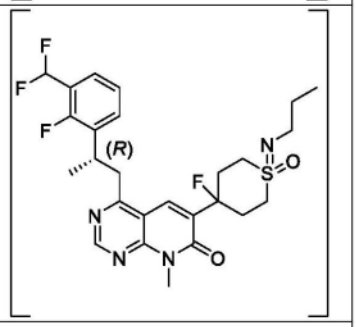
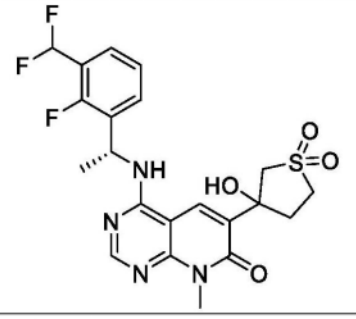
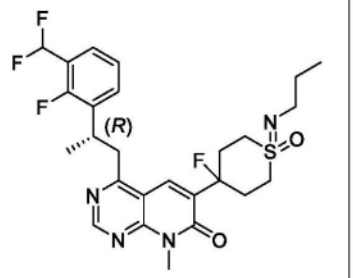
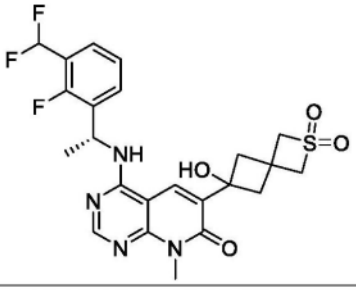
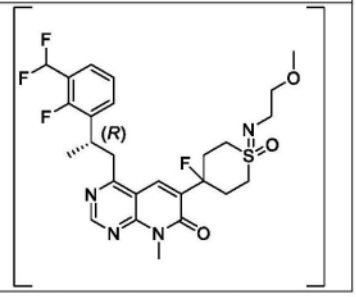
[0269]

实施例 26-42.		实施例 39.	
实施例 26-43.		实施例 40.	
实施例 26-44.		实施例 41.	
实施例 26-45.		实施例 41-1.	
实施例 26-46.		实施例 42.	
实施例 26-47.		实施例 43.	

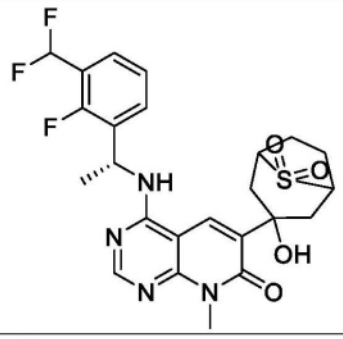
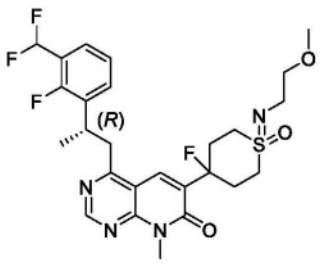
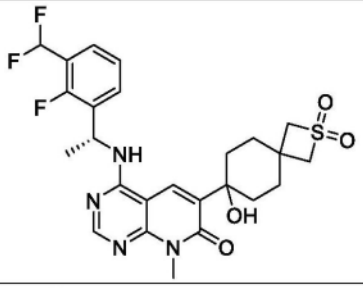
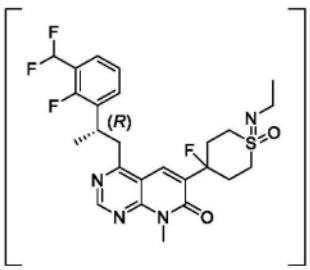
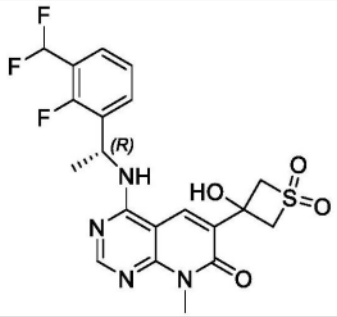
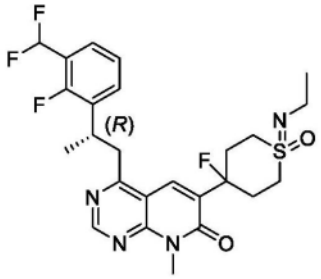
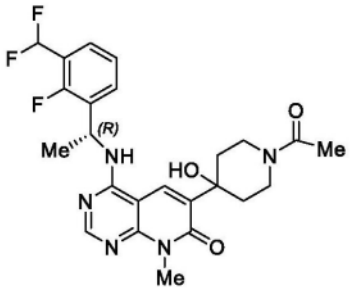
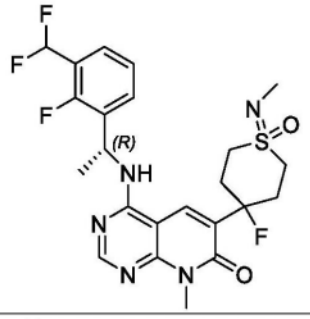
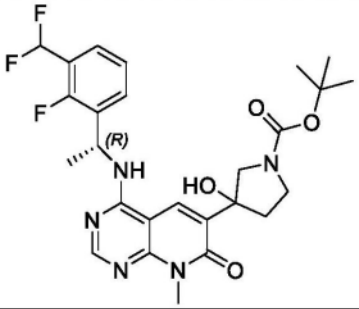
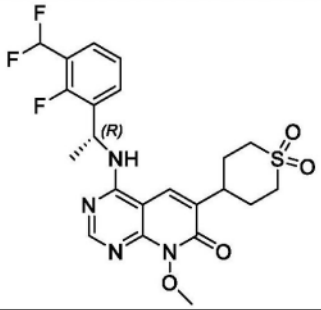
[0270]

实施例 26-48.		实施例 44.	
实施例 26-49.		实施例 45.	
实施例 26-50.		实施例 46.	
实施例 26-51.		实施例 47.	
实施例 26-52.		实施例 48.	
实施例 27.		实施例 49.	

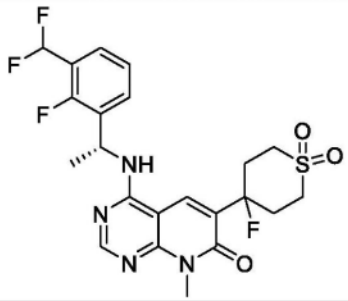
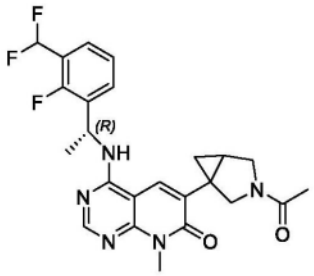
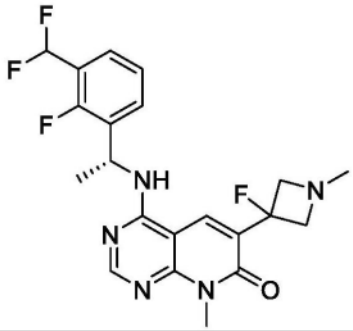
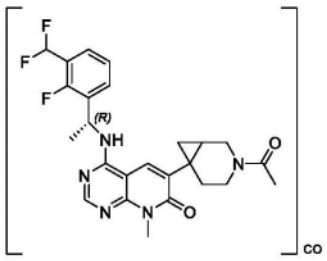
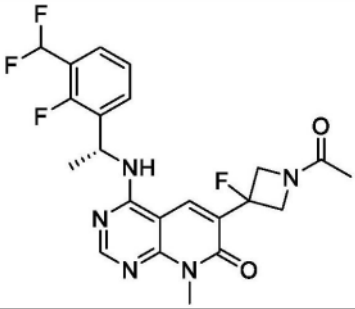
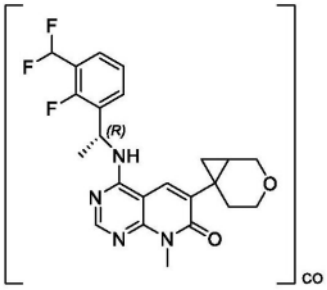
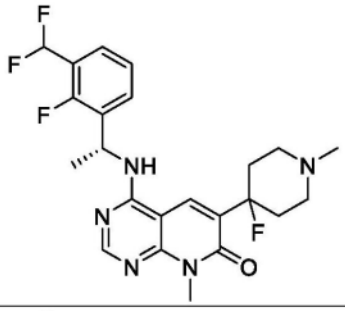
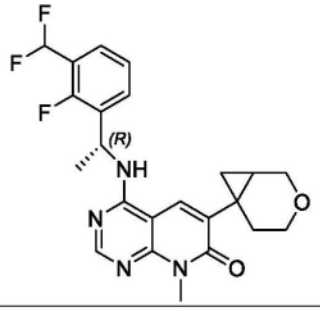
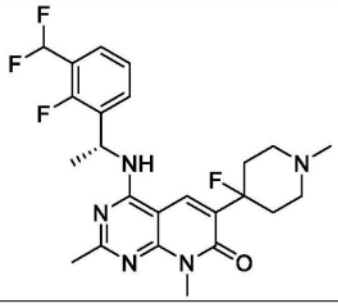
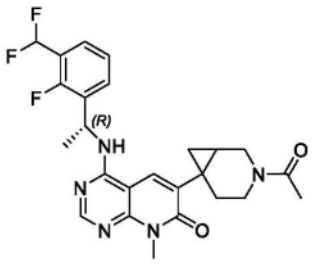
[0271]

实施例 28.		实施例 50.	
实施例 28-1.		实施例 51.	
实施例 28-2.		实施例 51-1.	
实施例 28-3.		实施例 51-2.	
实施例 28-4.		实施例 51-3.	

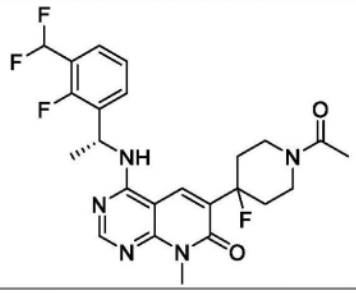
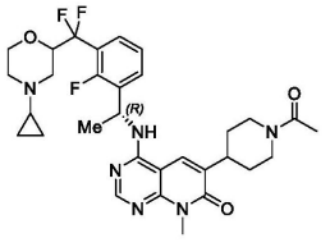
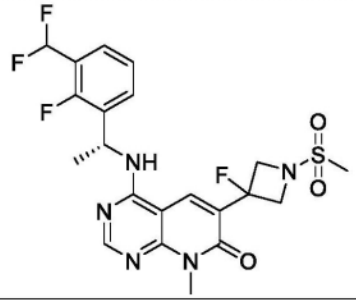
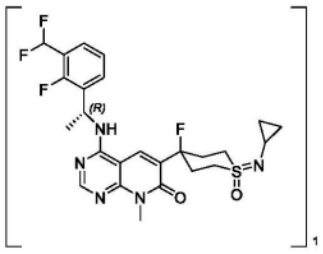
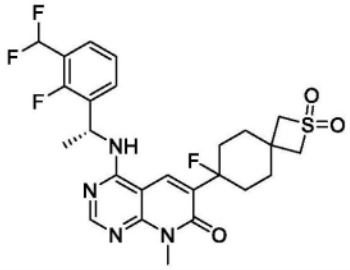
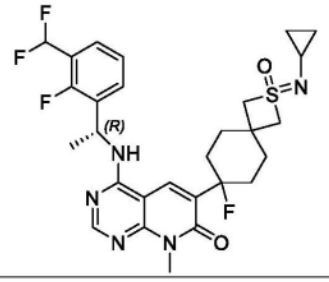
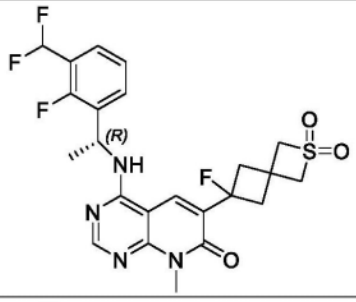
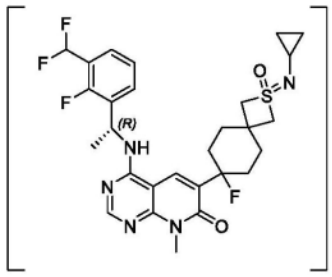
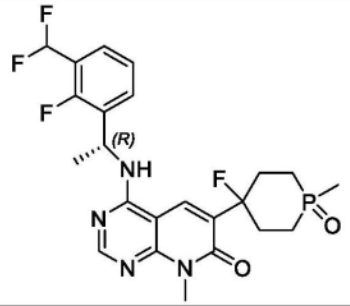
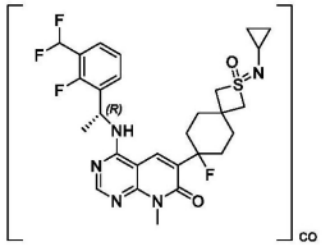
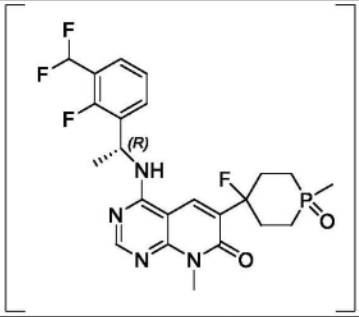
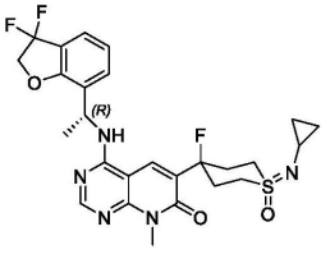
[0272]

实施例 28-5.		实施例 51-4.	
实施例 28-6.		实施例 51-5.	
实施例 28-7.		实施例 51-6.	
实施例 28-8.		实施例 52.	
实施例 28-9.		实施例 53.	

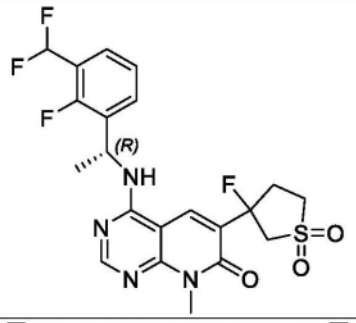
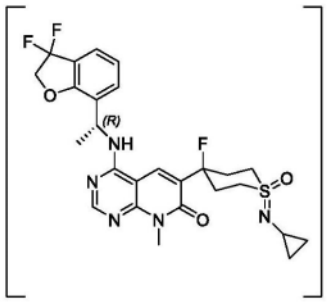
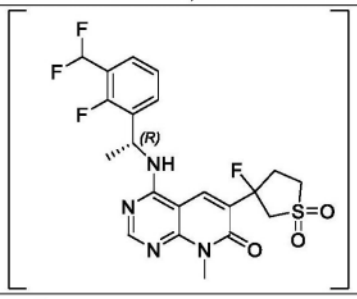
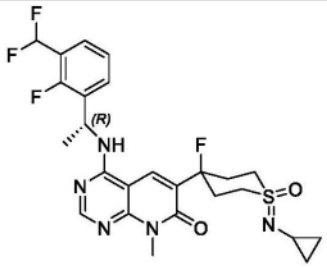
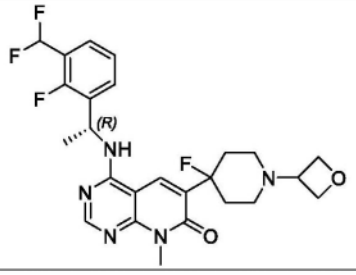
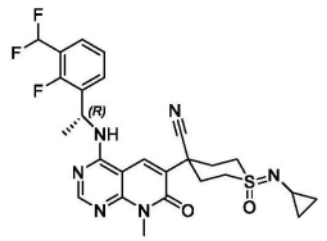
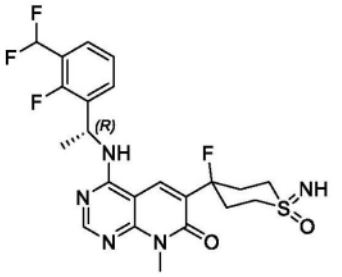
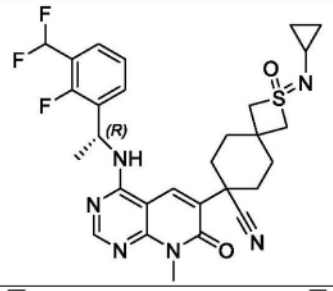
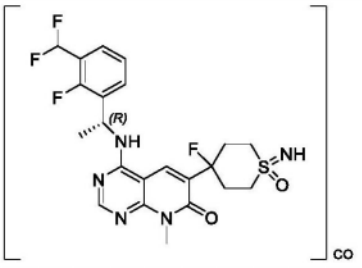
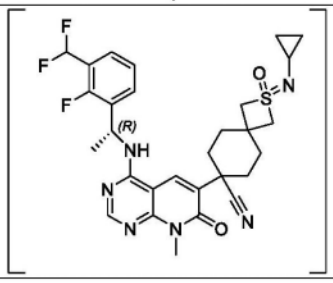
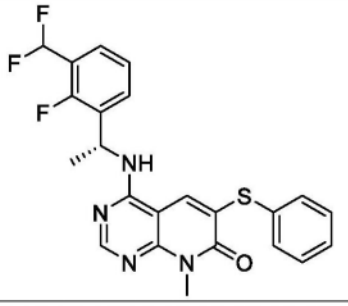
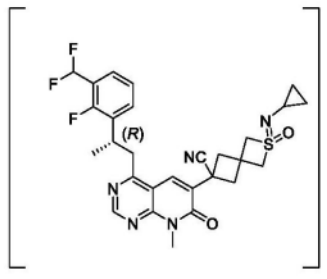
[0273]

实施例 29.		实施例 54.	
实施例 29-1.		实施例 54-1.	
实施例 29-2.		实施例 54-2.	
实施例 29-3.		实施例 54-3.	
实施例 29-4.		实施例 54-4.	

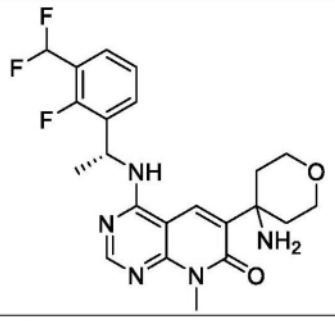
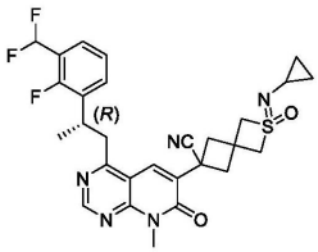
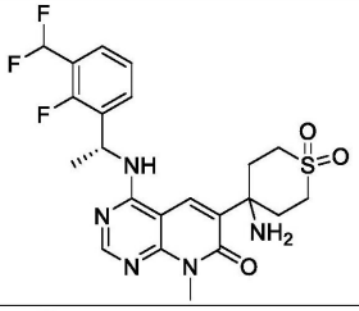
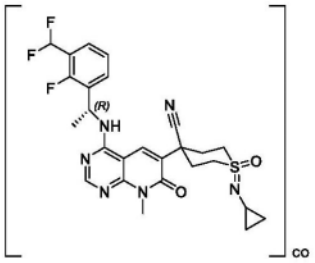
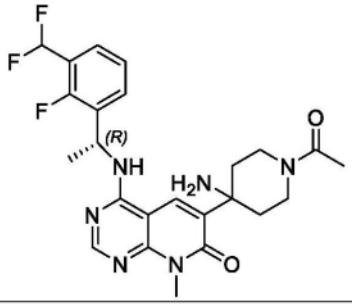
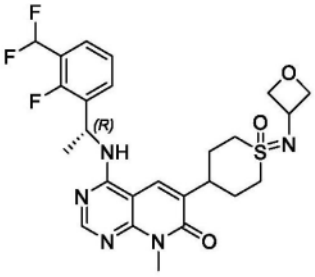
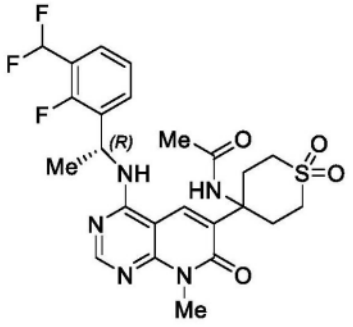
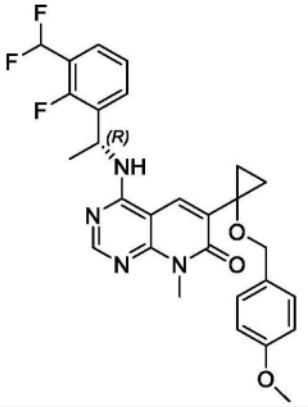
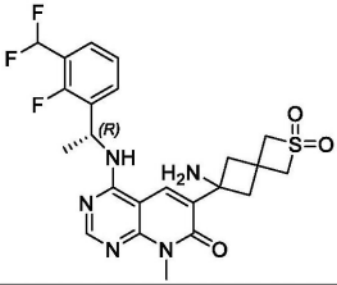
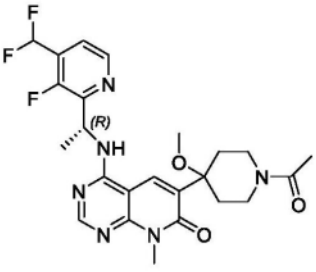
[0274]

实施例 29-5.		实施例 55.	
实施例 29-6.		实施例 56.	
实施例 29-7.		实施例 56-1.	
实施例 29-8.		实施例 56-2.	
实施例 29-9.		实施例 56-3.	
实施例 29-10.		实施例 56-4.	

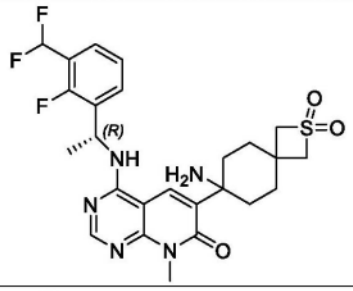
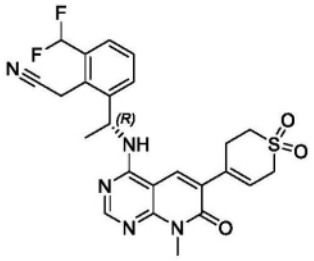
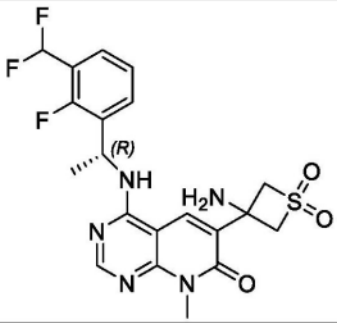
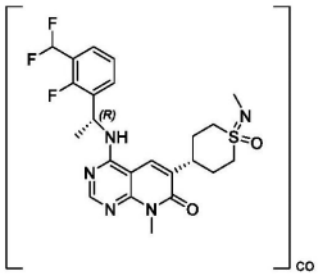
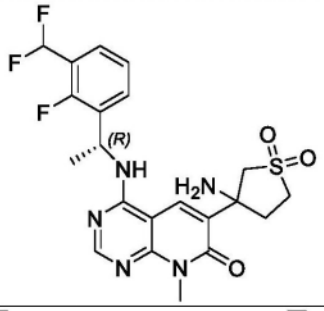
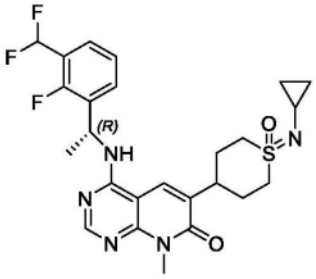
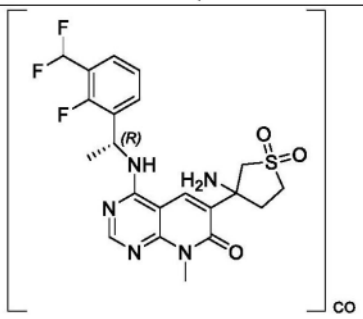
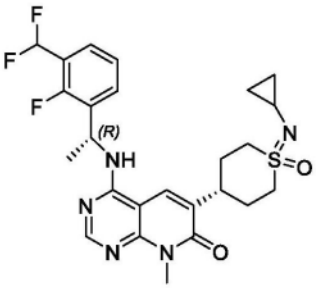
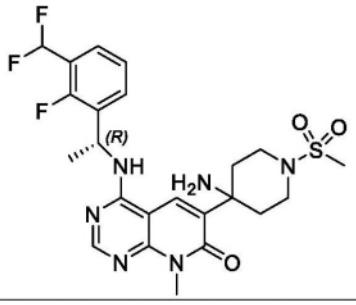
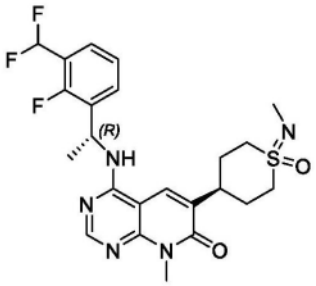
[0275]

实施例 29-11.		实施例 56-5.	
实施例 29-12.		实施例 57.	
实施例 29-13.		实施例 58.	
实施例 29-14.		实施例 58-1.	
实施例 29-15.		实施例 58-2.	
实施例 30.		实施例 58-3.	

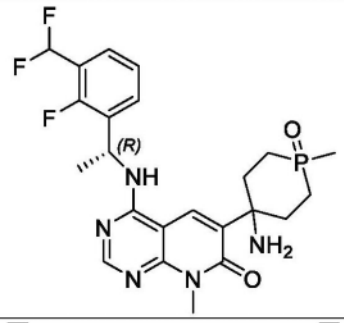
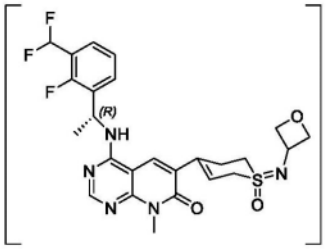
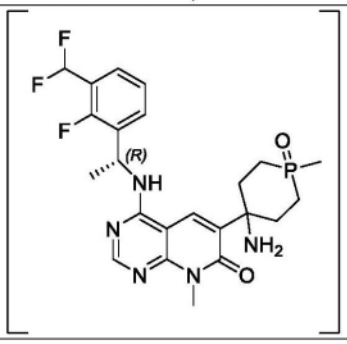
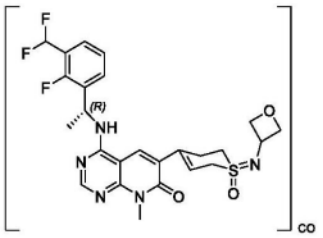
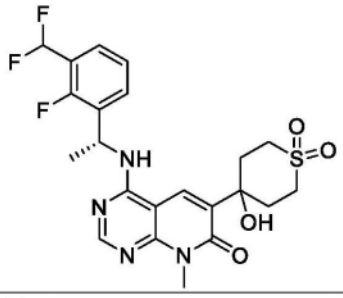
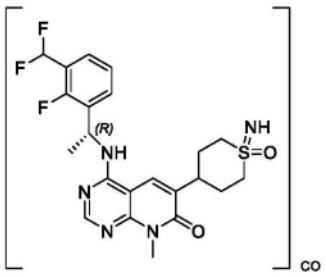
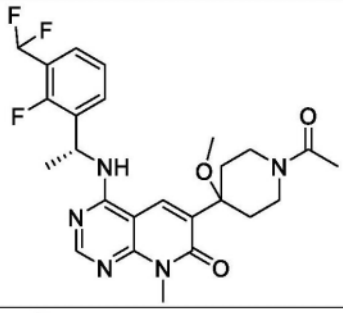
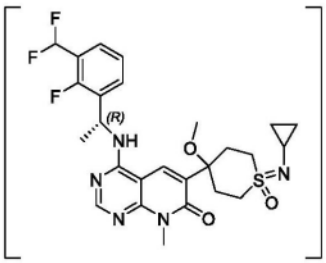
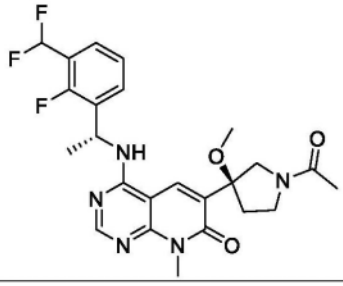
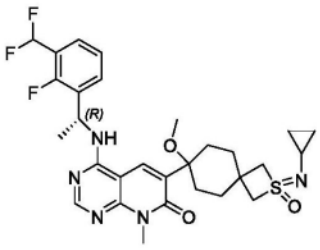
[0276]

实施例 31.		实施例 58-4.	
实施例 31-1.		实施例 59.	
实施例 31-2.		实施例 60.	
实施例 31-3.		实施例 61.	
实施例 31-4.		实施例 62.	

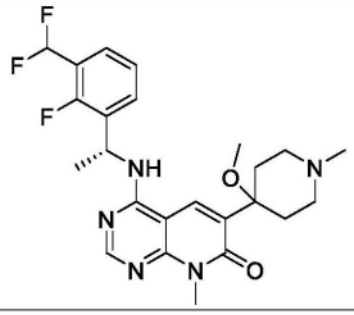
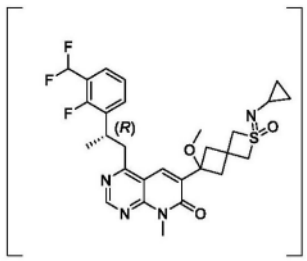
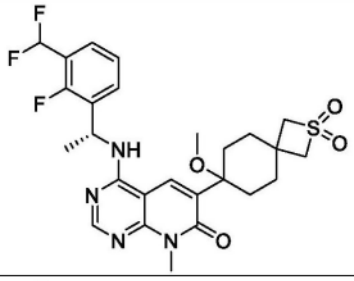
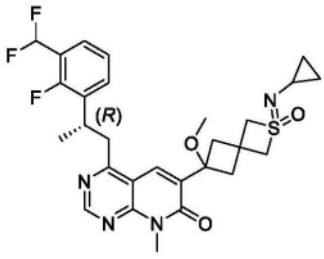
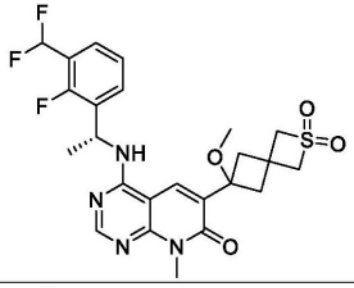
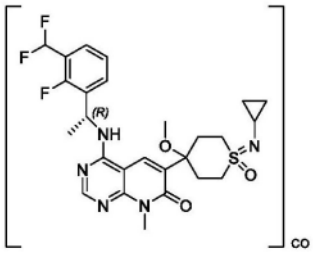
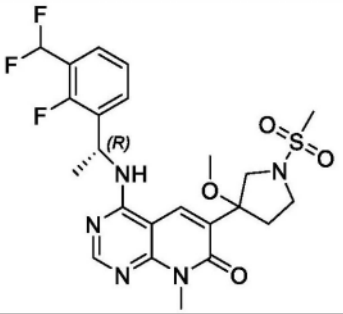
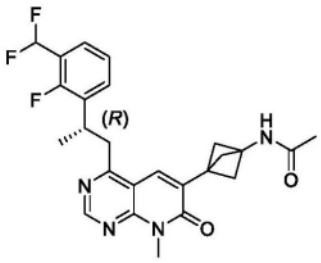
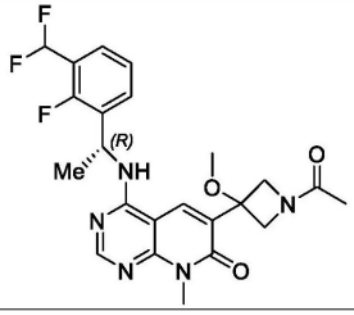
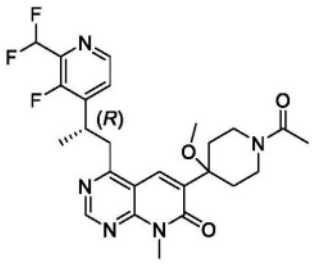
[0277]

实施例 31-5.		实施例 63.	
实施例 31-6.		实施例 64.	
实施例 31-7.		实施例 64-1.	
实施例 31-8.		实施例 64-2.	
实施例 31-9.		实施例 64-3.	

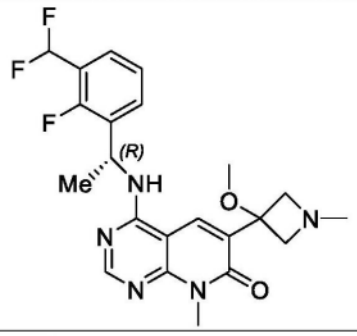
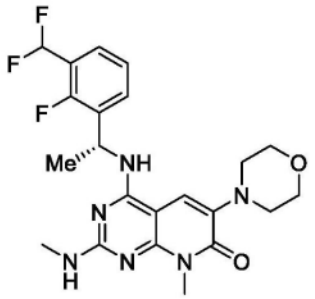
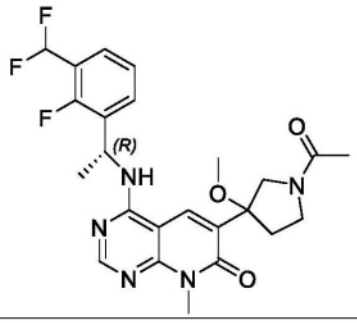
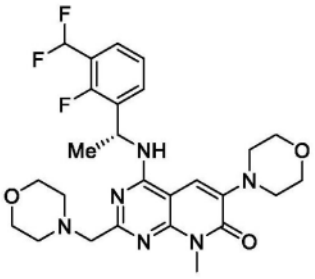
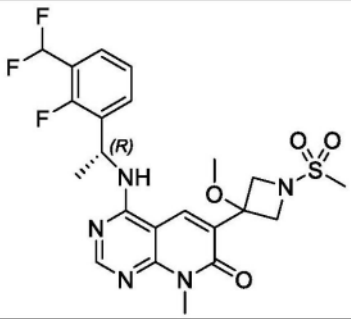
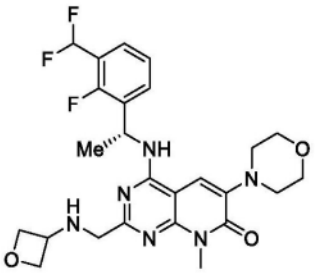
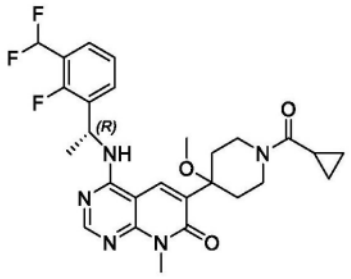
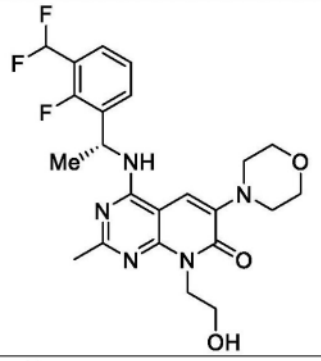
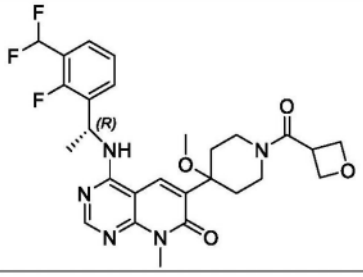
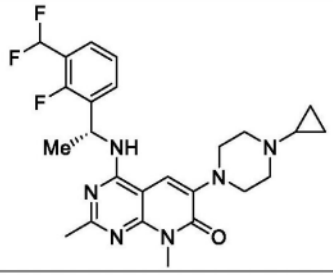
[0278]

实施例 31-10.		实施例 65.	
实施例 31-11.		实施例 66.	
实施例 32.		实施例 67.	
实施例 32-1.		实施例 68.	
实施例 32-2.		实施例 68-1.	

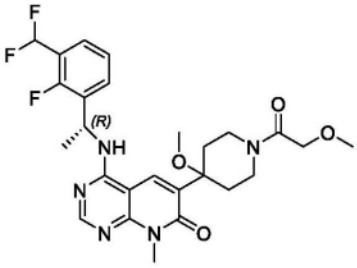
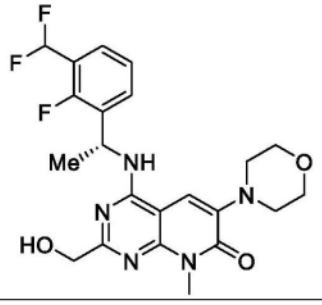
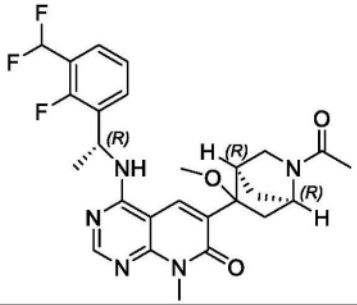
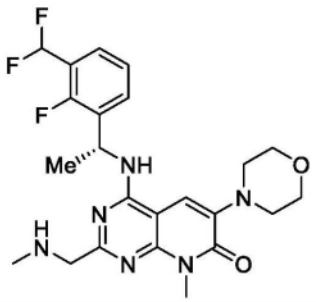
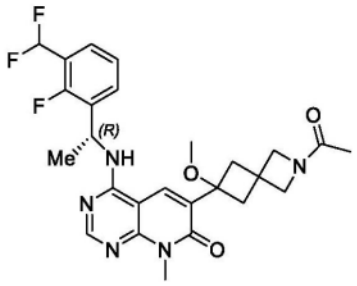
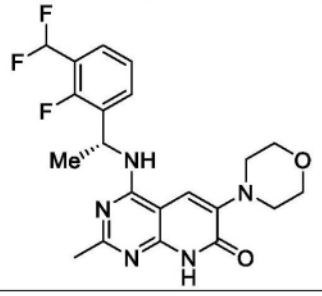
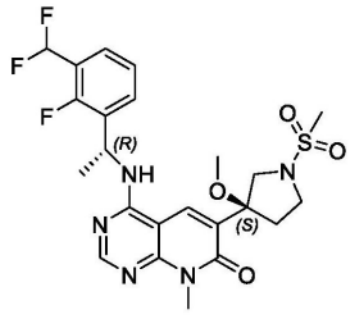
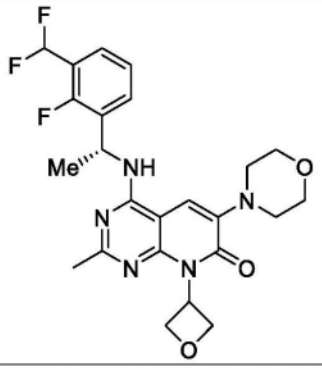
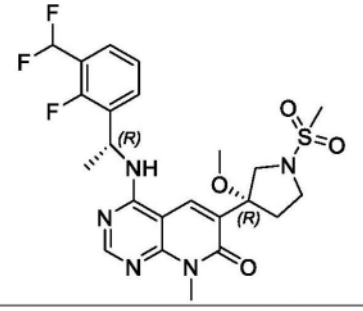
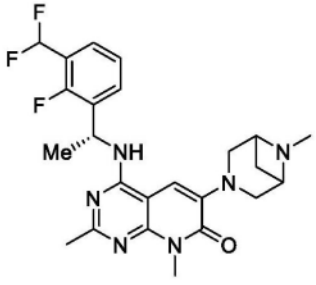
[0279]

实施例 32-3.		实施例 68-2.	
实施例 32-4.		实施例 68-3.	
实施例 32-5.		实施例 69.	
实施例 32-6.		实施例 70.	
实施例 32-7.		实施例 71.	

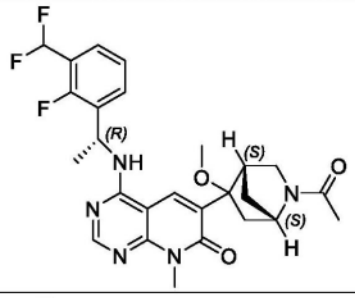
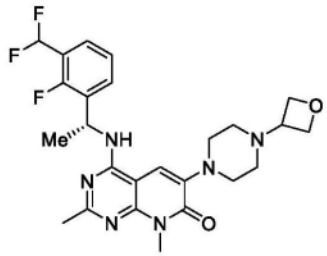
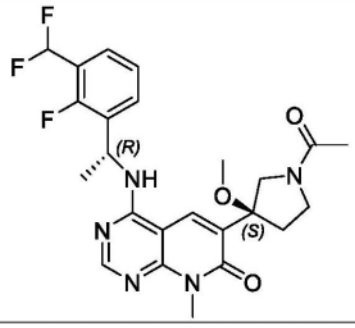
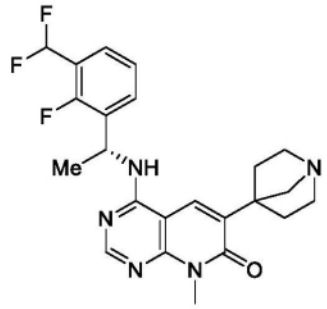
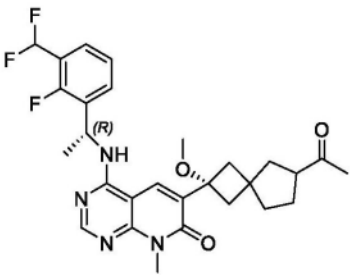
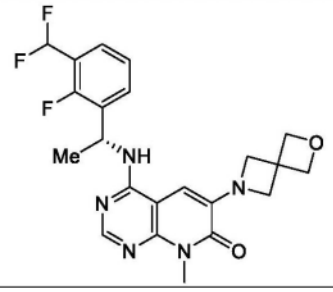
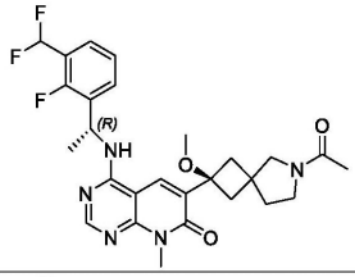
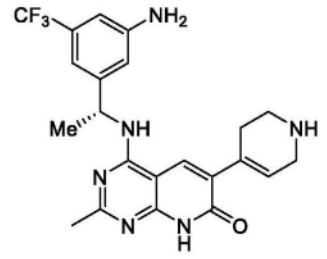
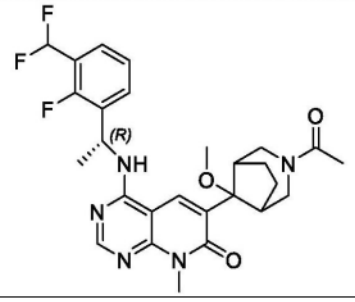
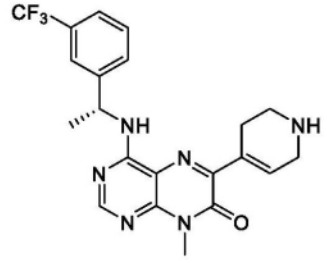
[0280]

实施例 32-8.		实施例 P-1.	
实施例 32-9.		实施例 P-2.	
实施例 32-10.		实施例 P-3.	
实施例 32-11.		实施例 P-4.	
实施例 32-12.		实施例 P-5.	

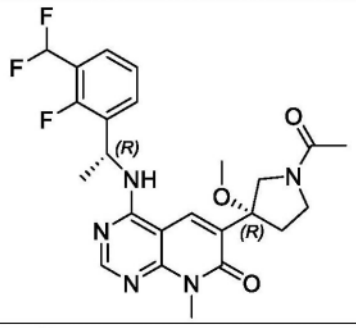
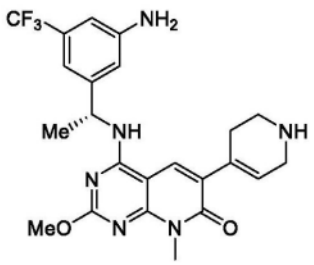
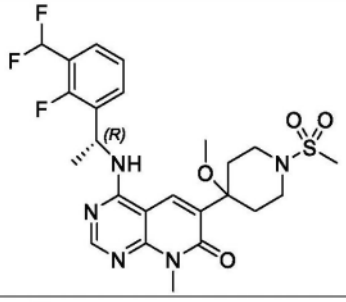
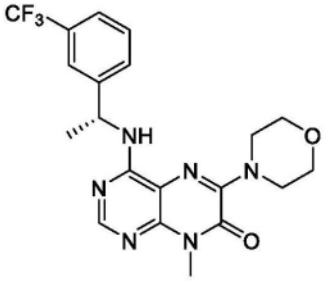
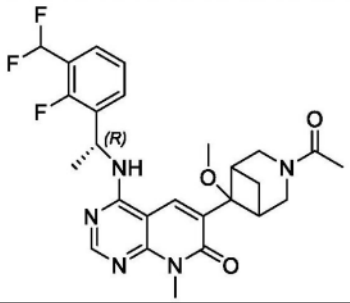
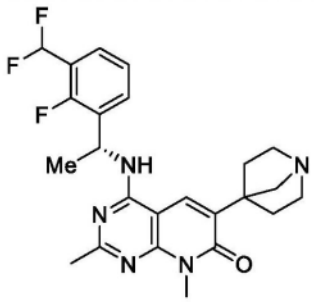
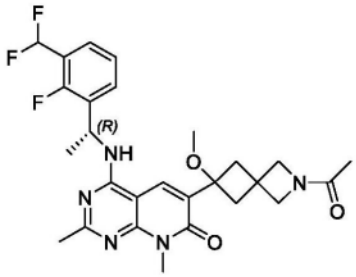
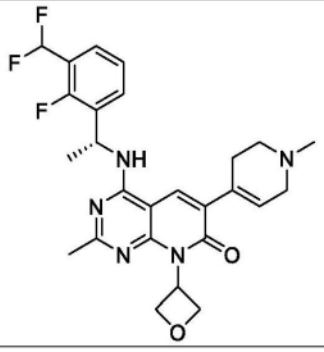
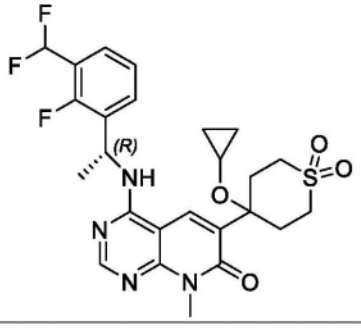
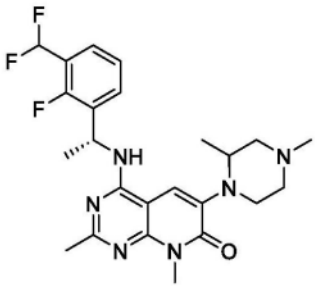
[0281]

实施例 32-13.		实施例 P-6.	
实施例 32-14.		实施例 P-7.	
实施例 32-15.		实施例 P-8.	
实施例 32-16.		实施例 P-9.	
实施例 32-17.		实施例 P-10.	

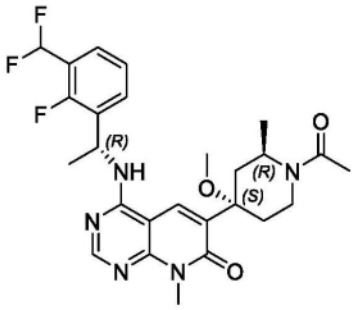
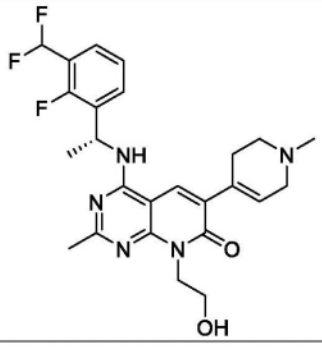
[0282]

实施例 32-18.		实施例 P-11.	
实施例 32-19.		实施例 P-12.	
实施例 32-20.		实施例 P-13.	
实施例 32-21.		实施例 P-14.	
实施例 32-22.		实施例 P-15.	

[0283]

实施例 32-23.		实施例 P-16.	
实施例 32-24.		实施例 P-17.	
实施例 32-25.		实施例 P-18.	
实施例 32-26.		实施例 P-19.	
实施例 32-27.		实施例 P-20.	

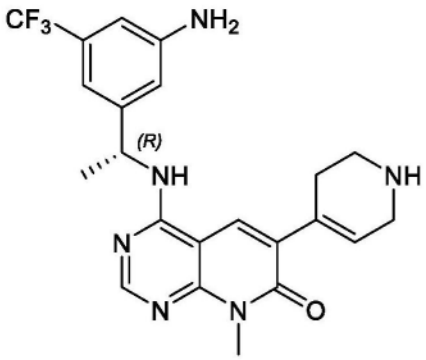
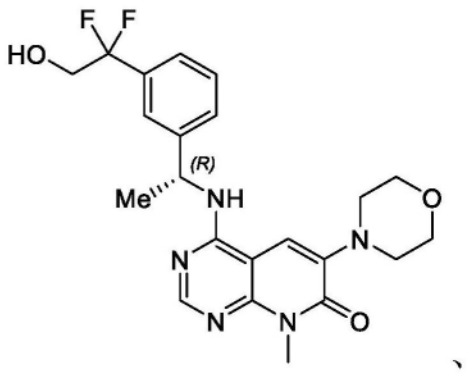
[0284]

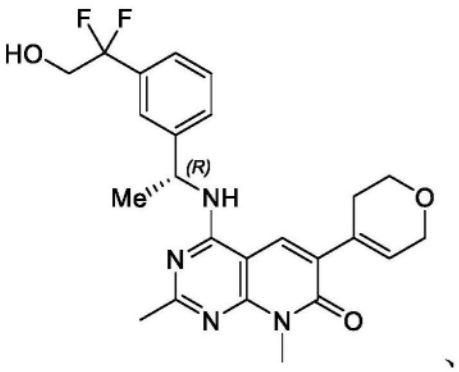
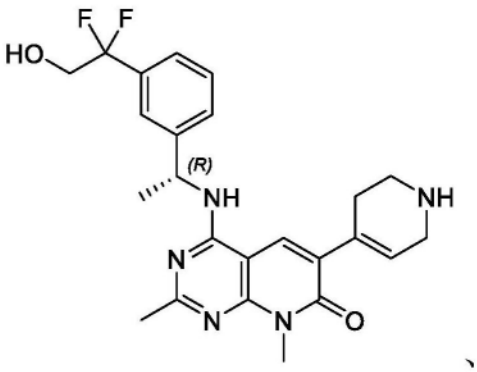
实施例 32-28.		实施例 P-21.	

[0285] 注意:以上表A和本文任一处的括号中所示的任何化合物都表明所述化合物是非对映异构体,并且所述非对映异构体的绝对立体化学可能是未知的。

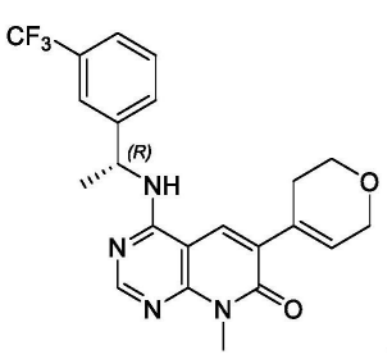
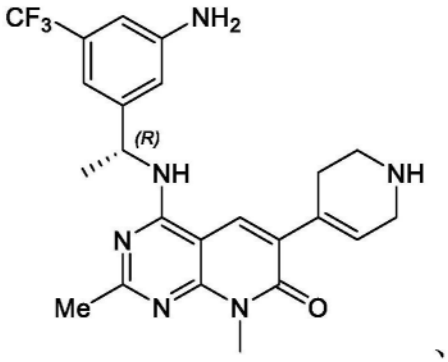
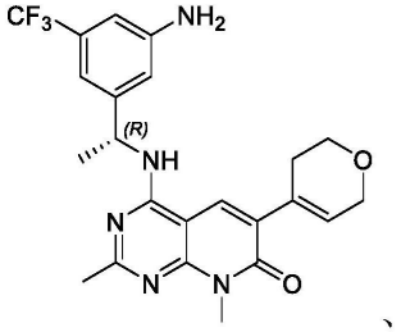
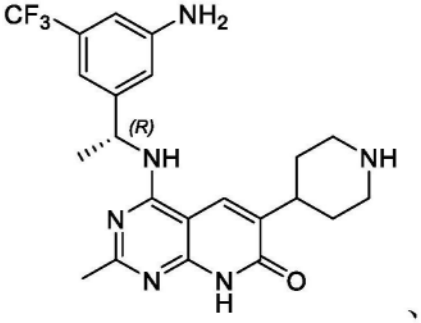
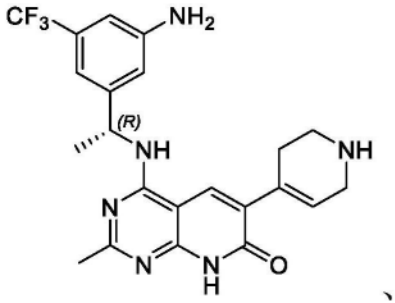
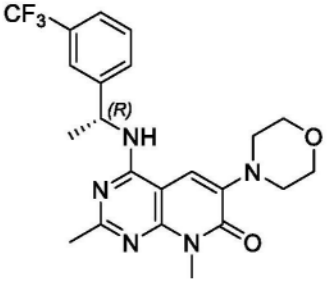
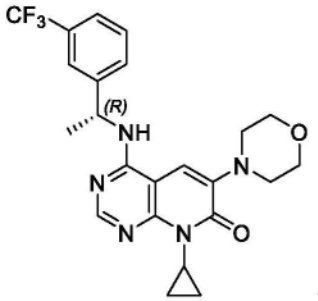
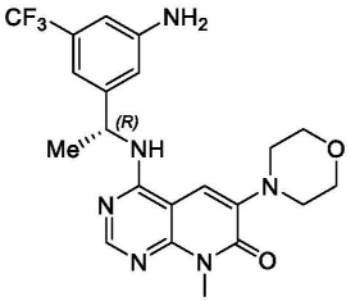
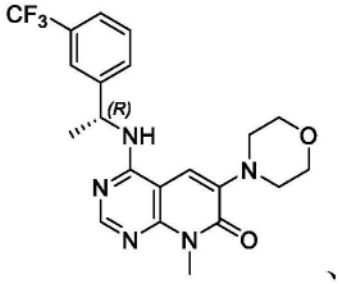
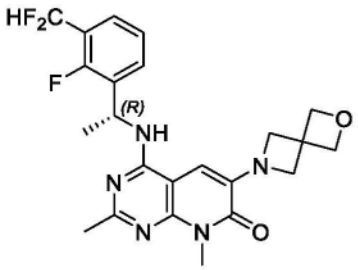
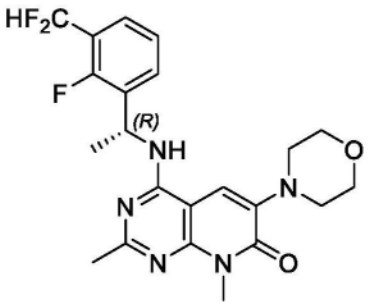
[0286] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体,其选自由合集1的化合物组成的组:

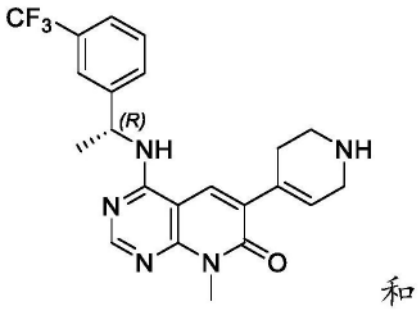
[0287] 合集1:本发明的某些化合物

[0288]  

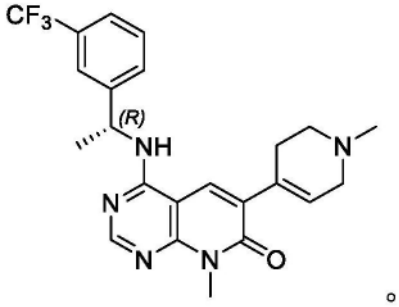
[0289]



和

[0290]

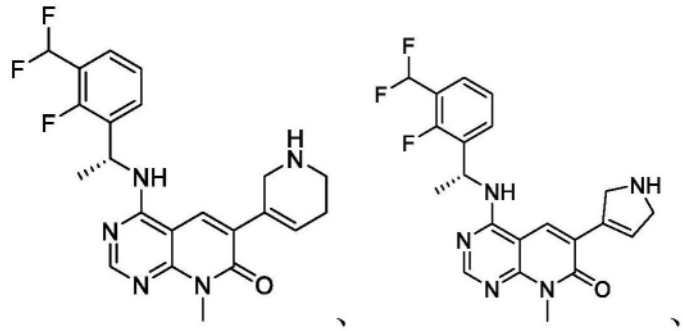


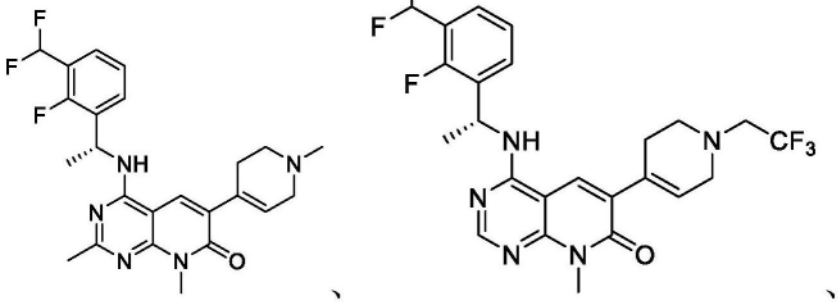
。

[0291] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体，其选自由合集2的化合物组成的组：

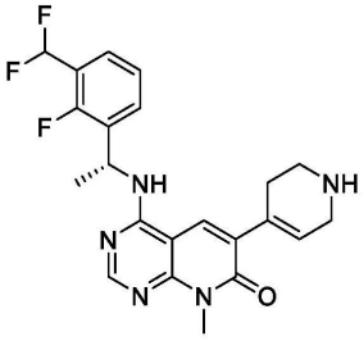
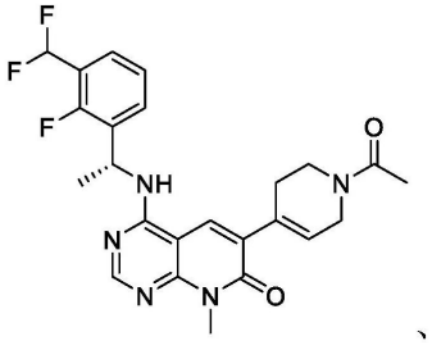
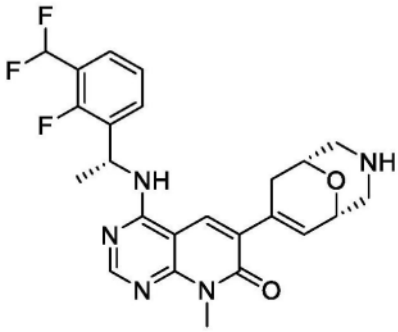
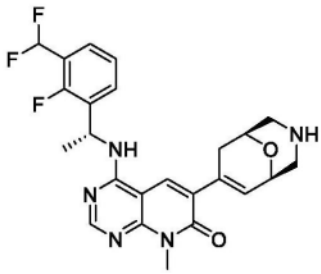
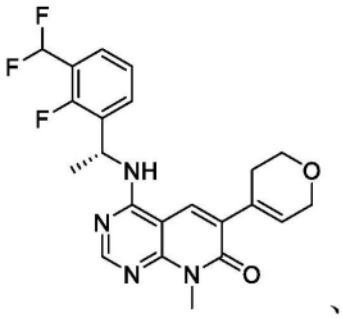
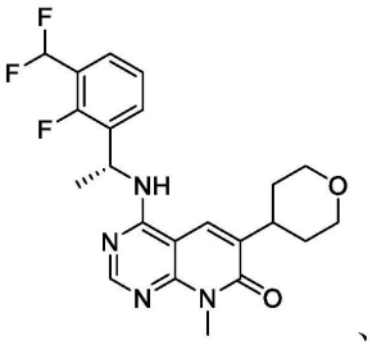
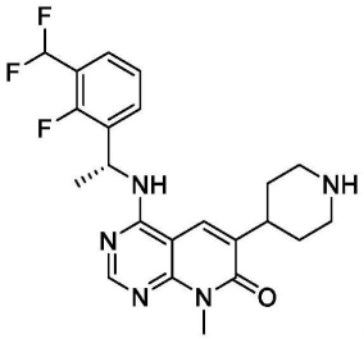
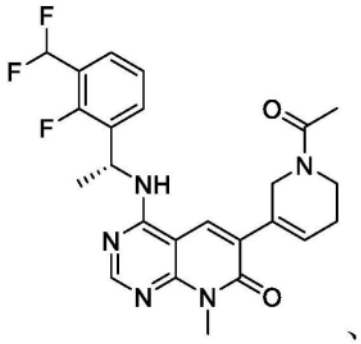
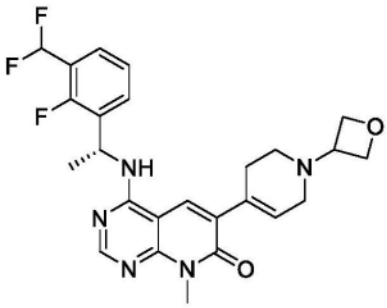
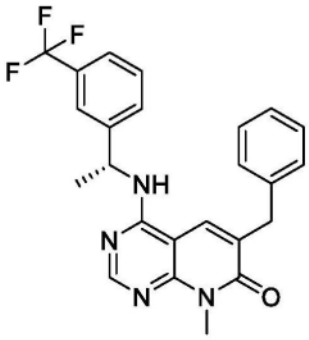
[0292] 合集2：本发明的某些化合物

[0293]

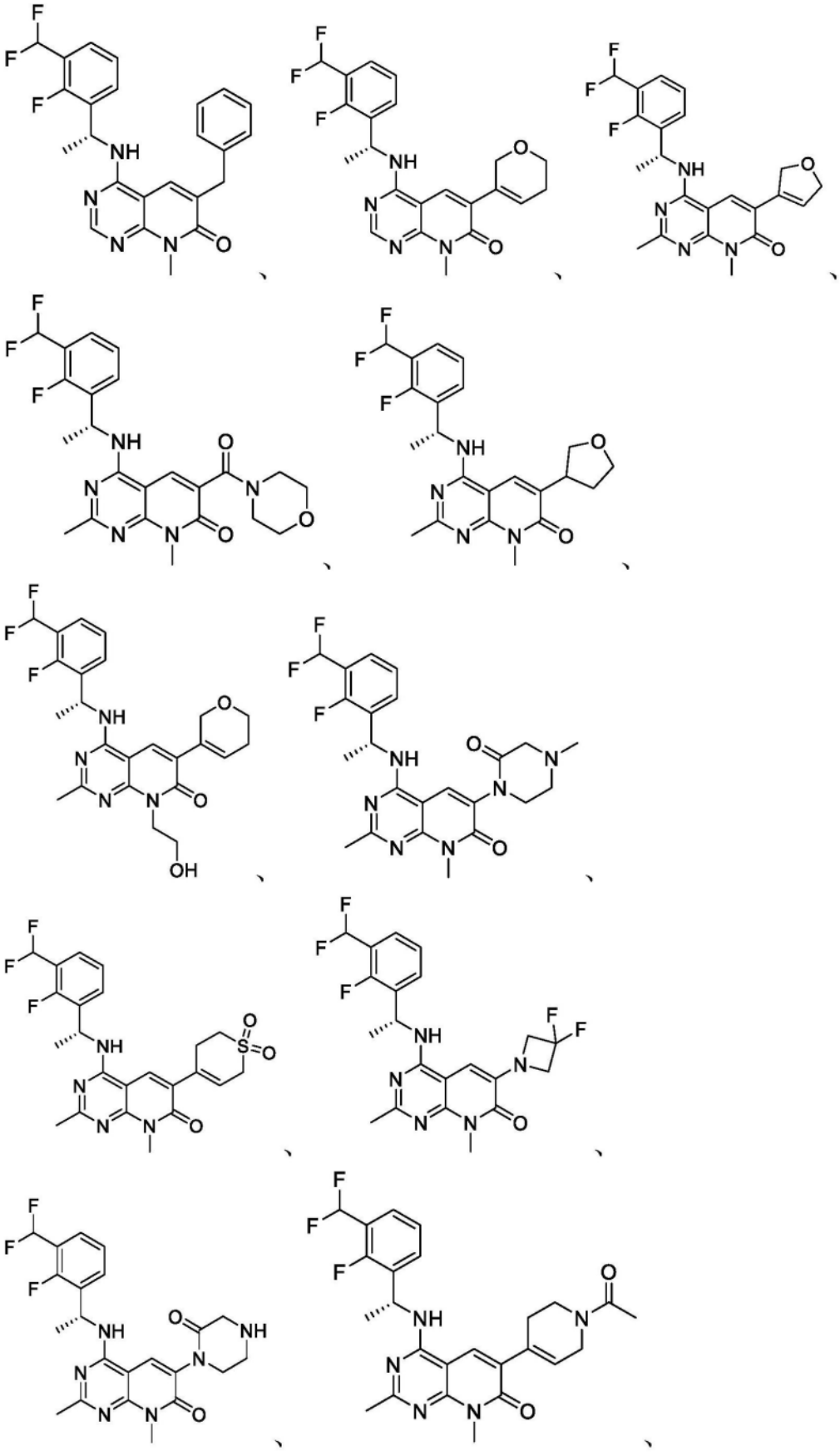




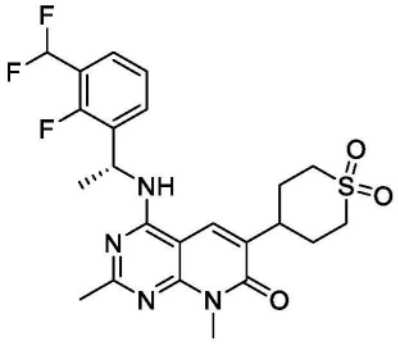
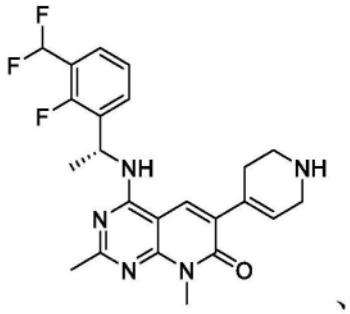
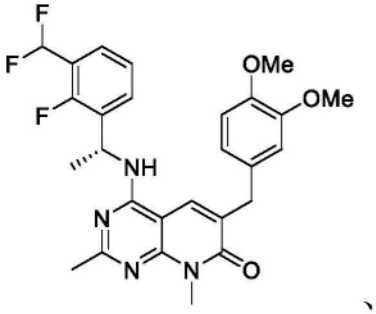
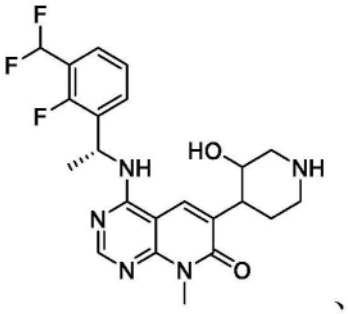
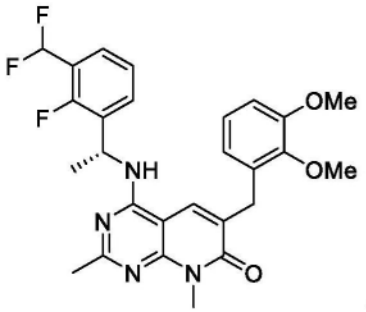
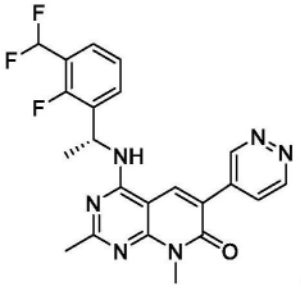
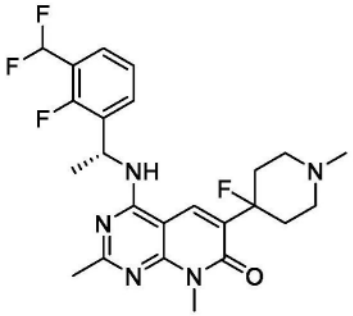
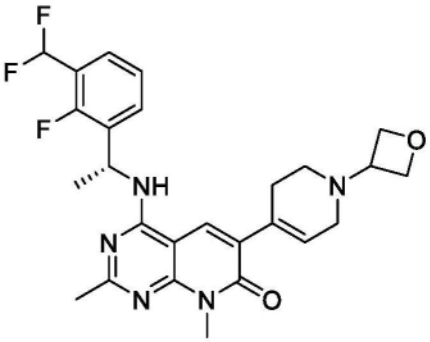
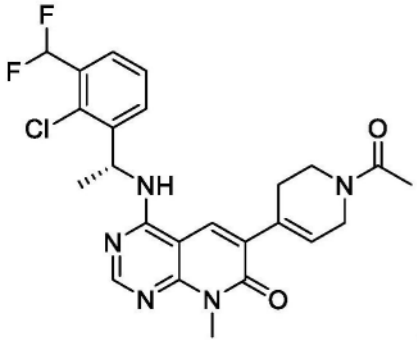
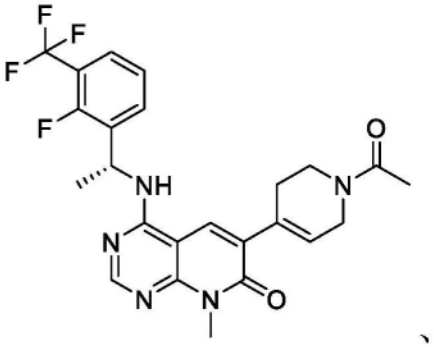
[0294]

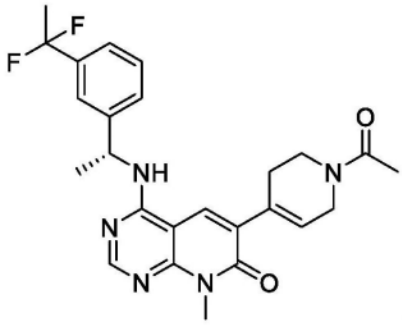
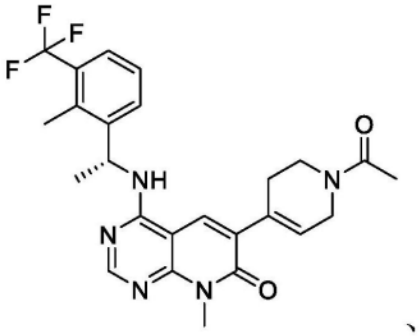
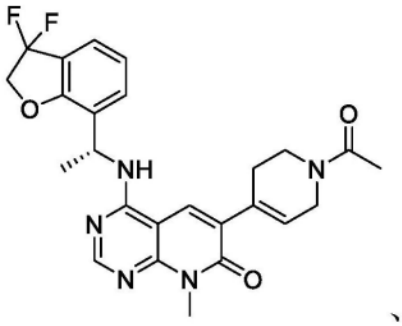
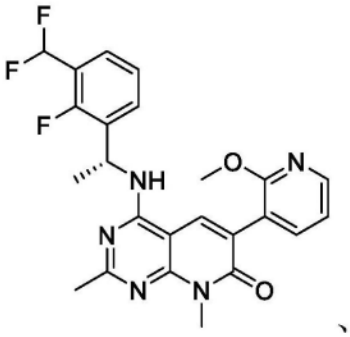
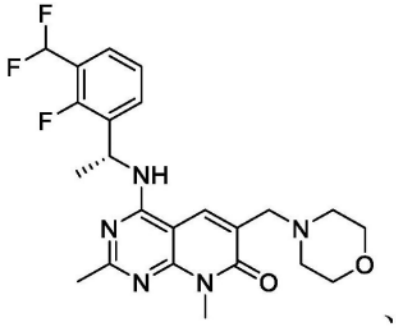
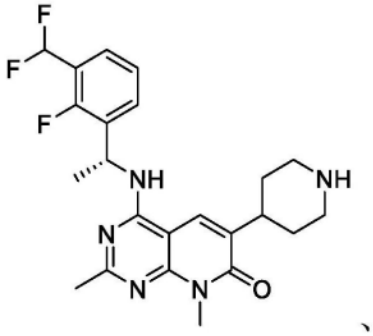
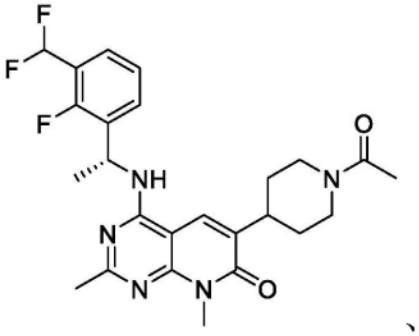
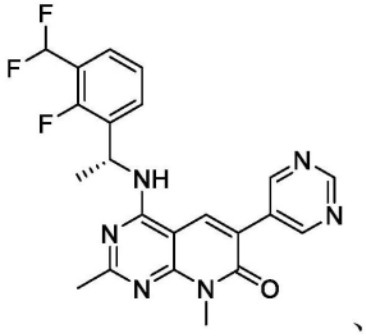
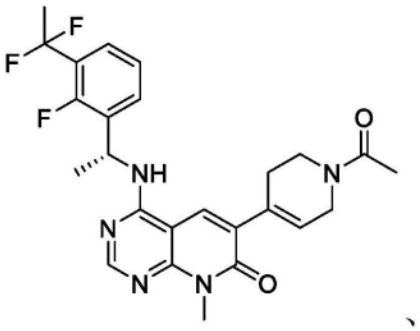











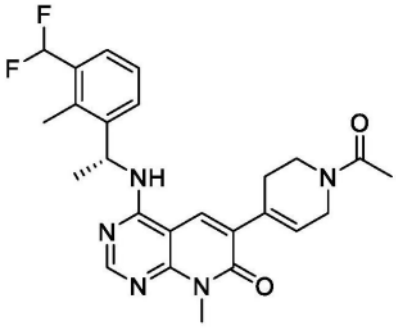
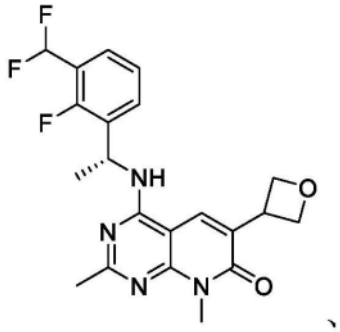
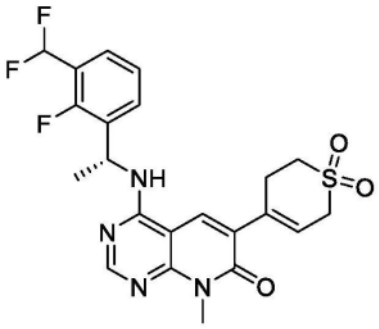
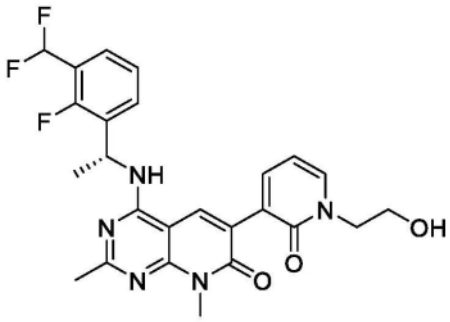
[0295]

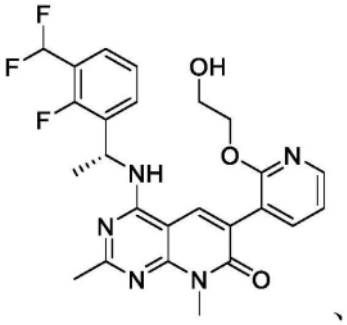
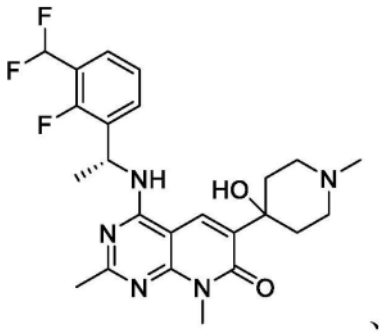
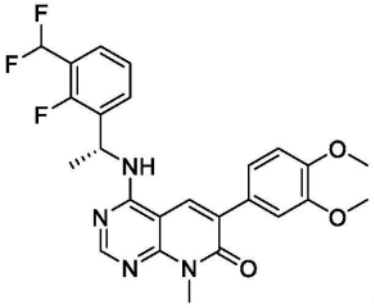
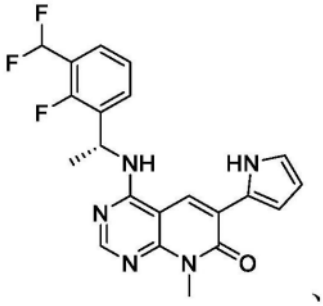
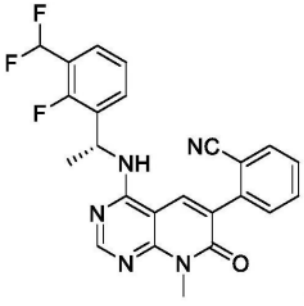
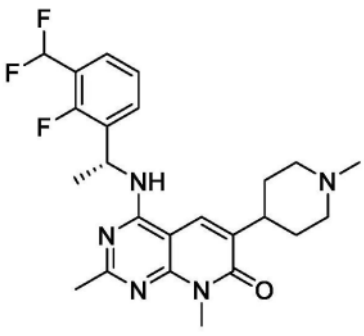


[0296]

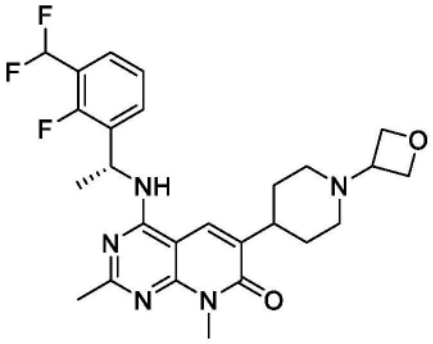
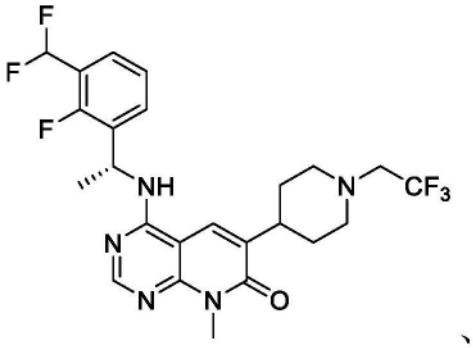
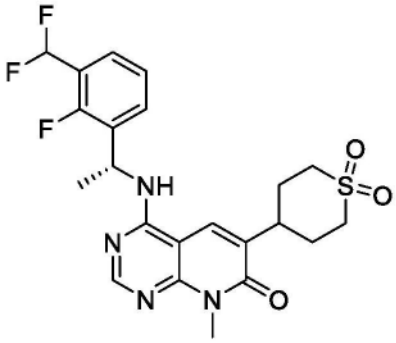
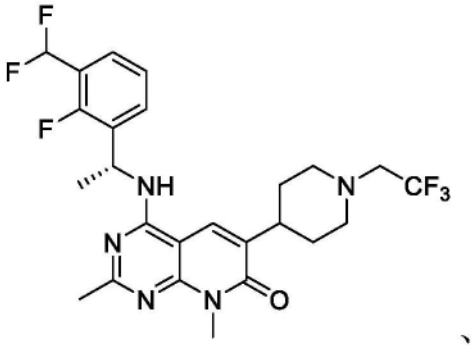
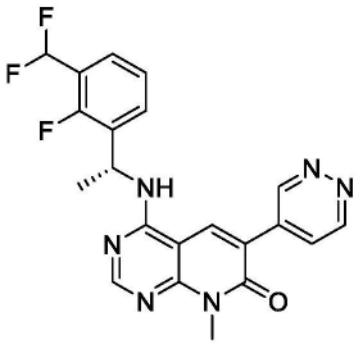
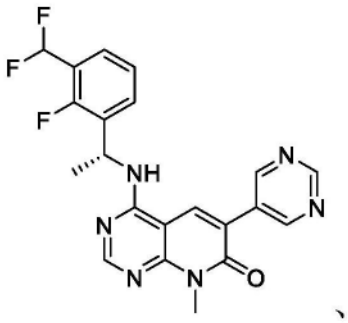
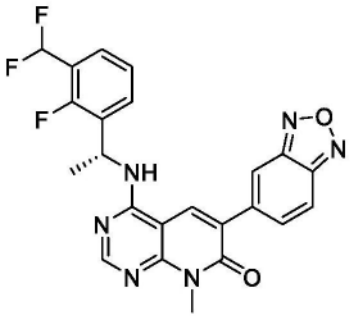
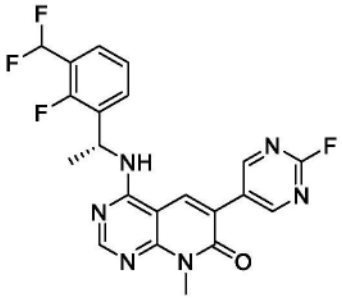
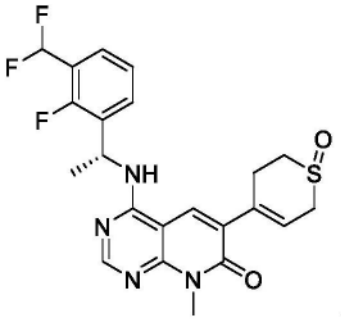
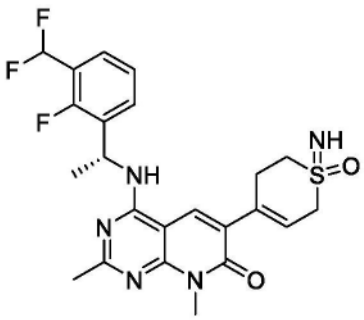











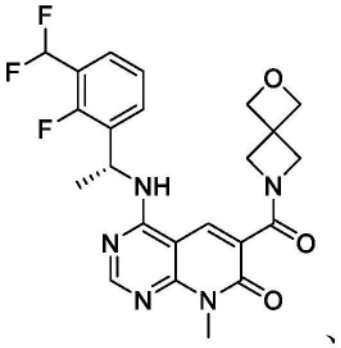
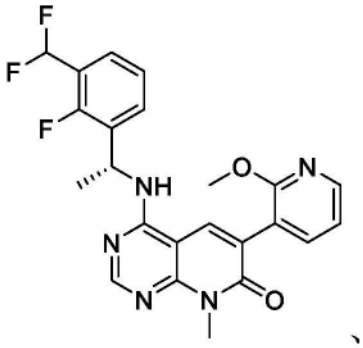
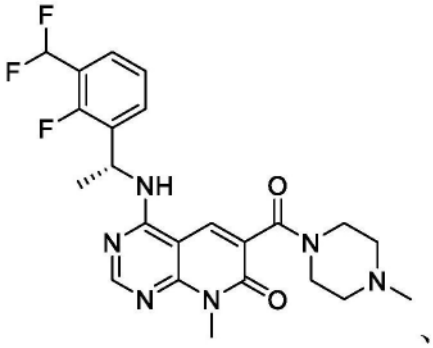
[0297]  、  、  、  、  、  、  、  、  、


、

、

、

、

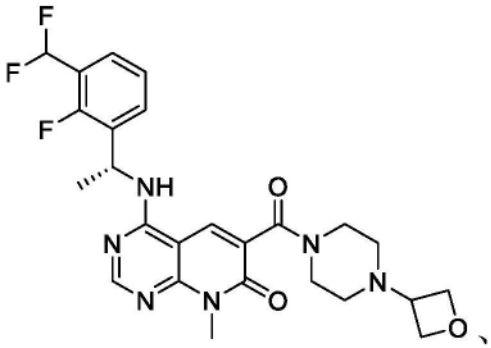
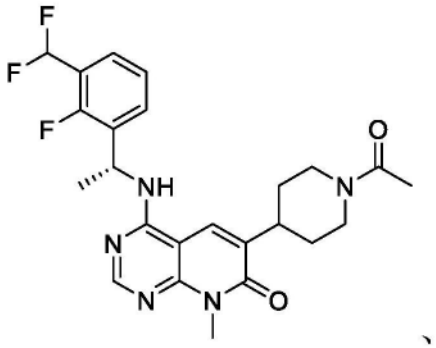
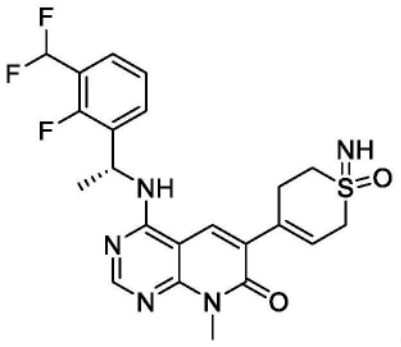
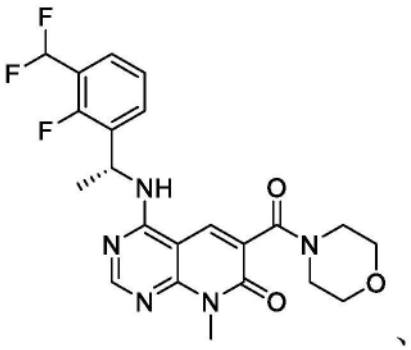
[0298]

、

、

、

、

、

、

[0299]

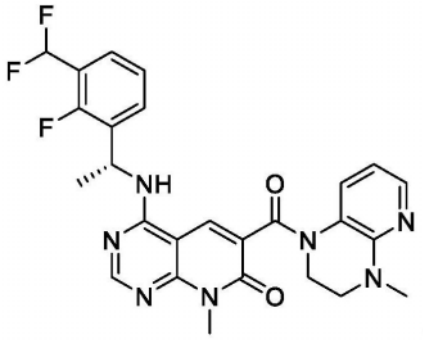
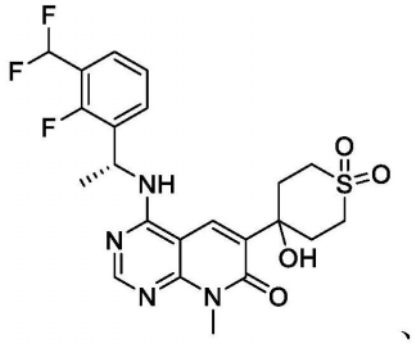
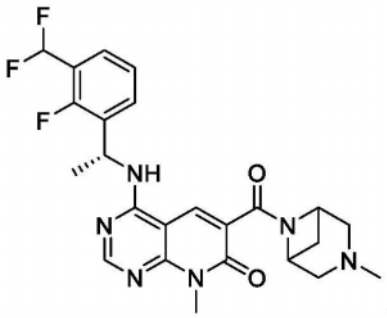
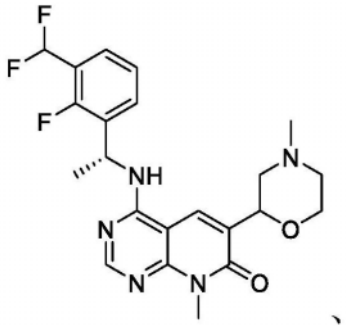
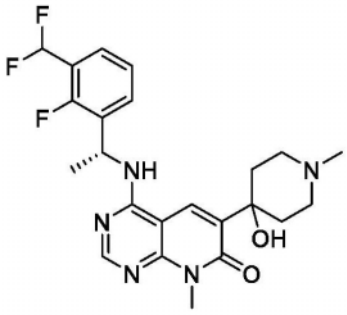
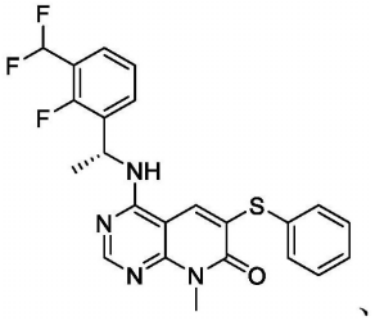
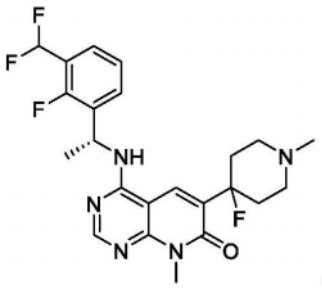
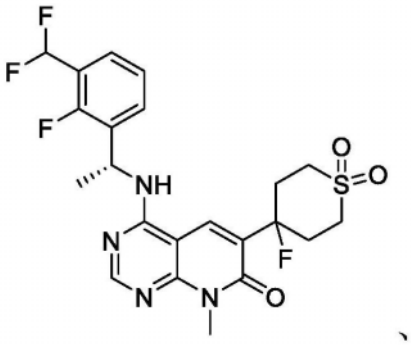
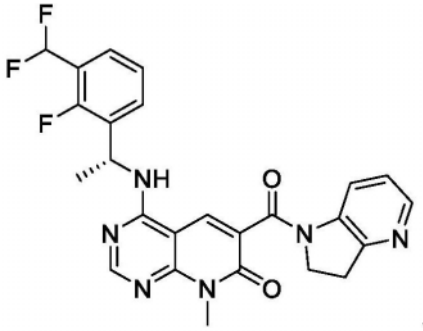
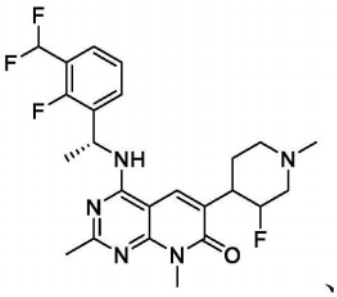











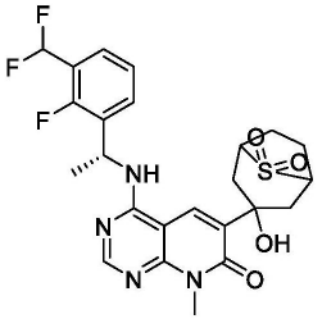
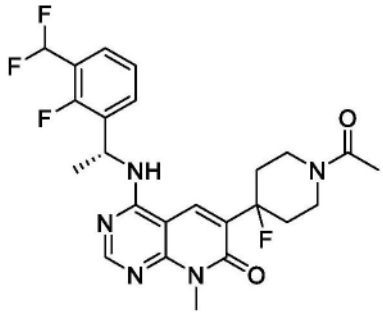
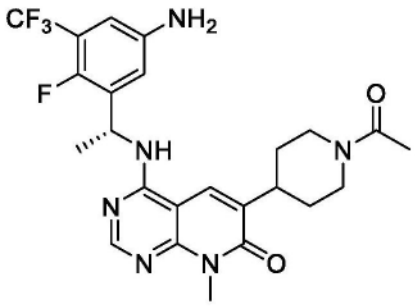
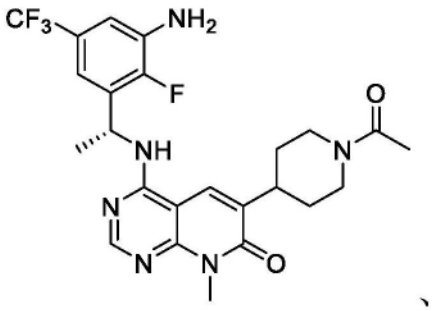
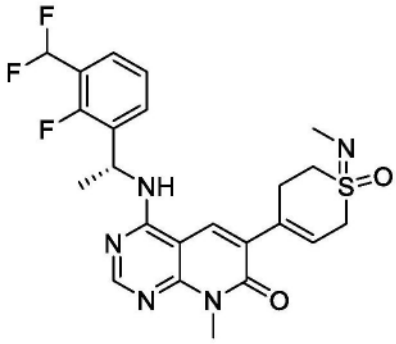
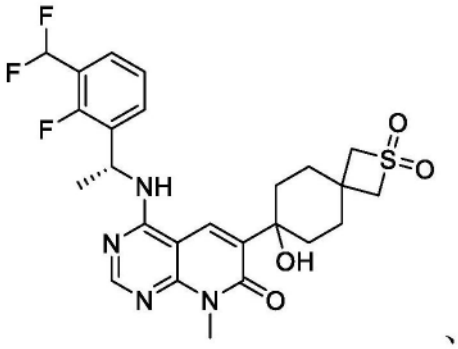
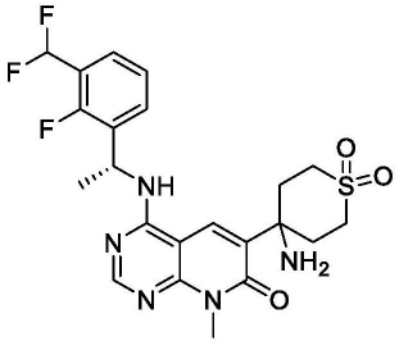
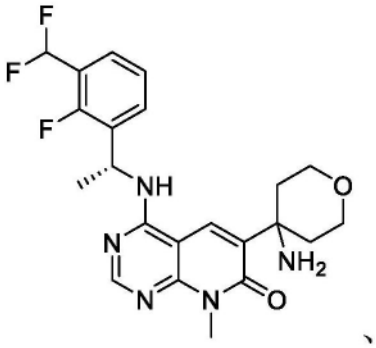
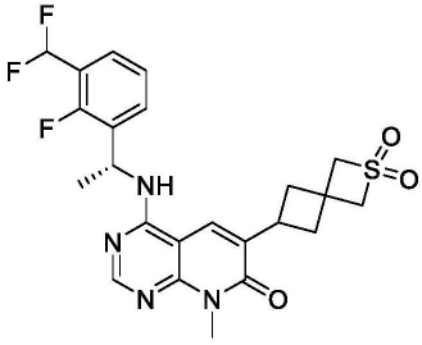
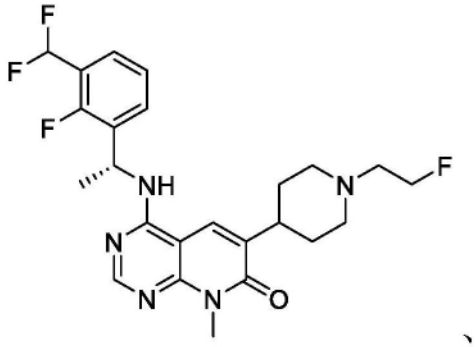
[0300]

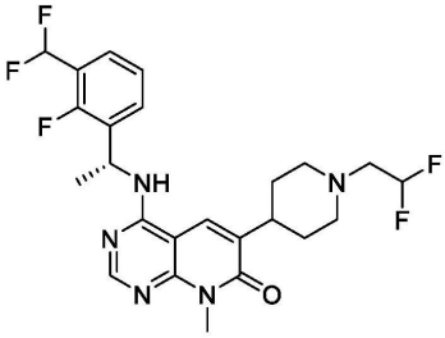
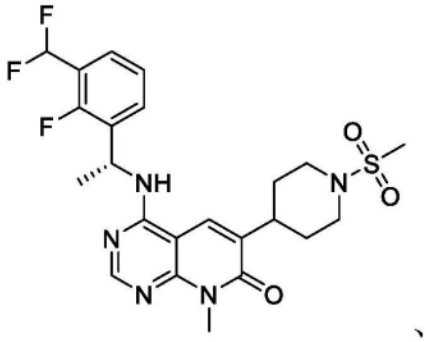
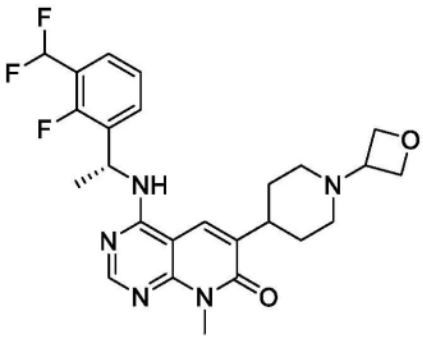
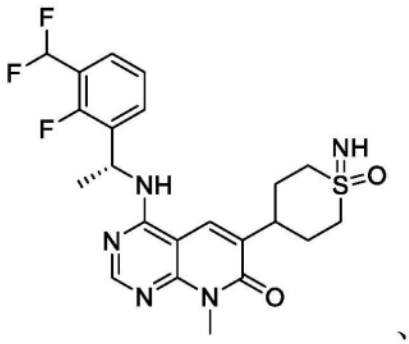
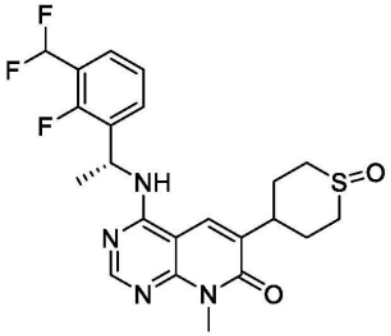
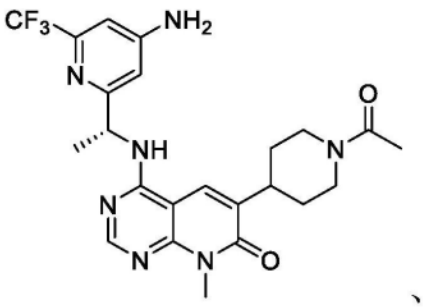
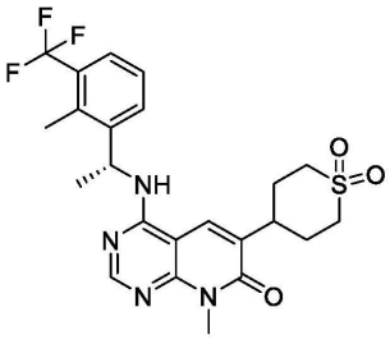
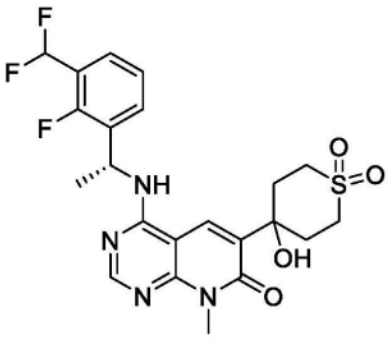
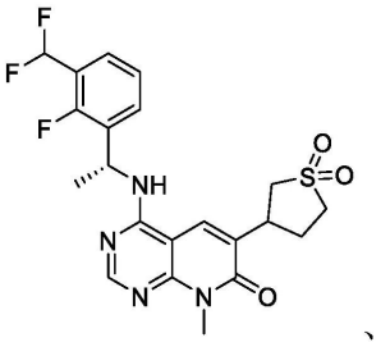
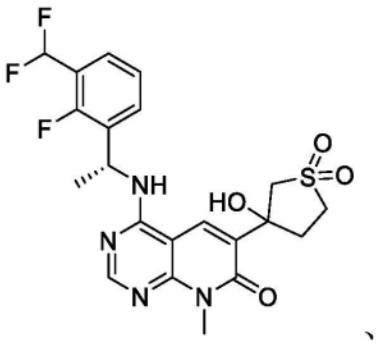
[0301]

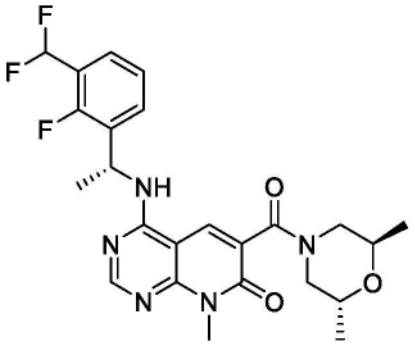
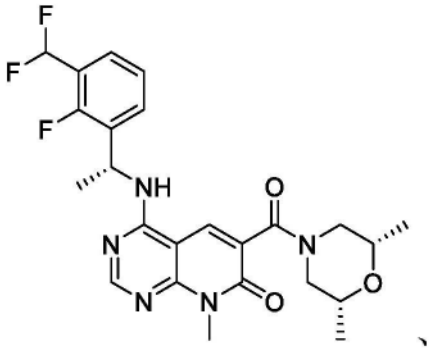
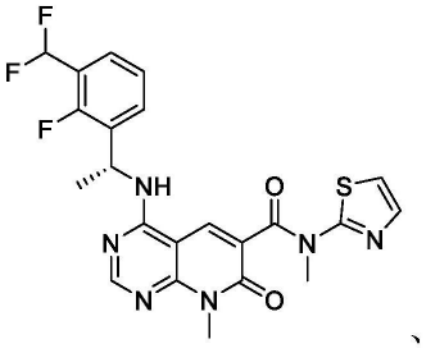
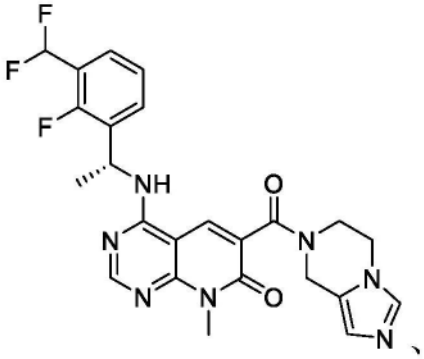











[0302]

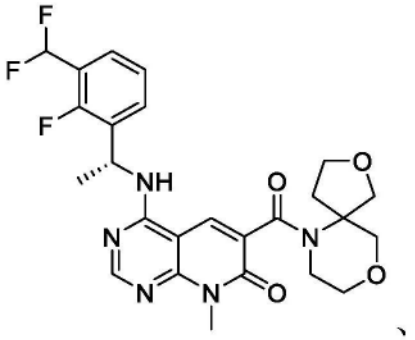
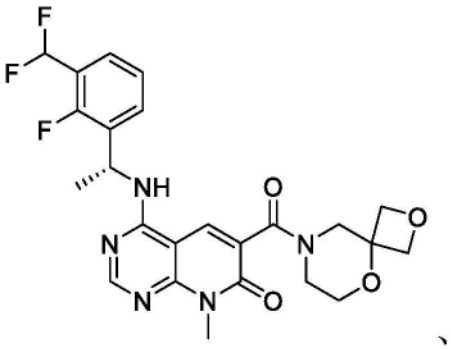
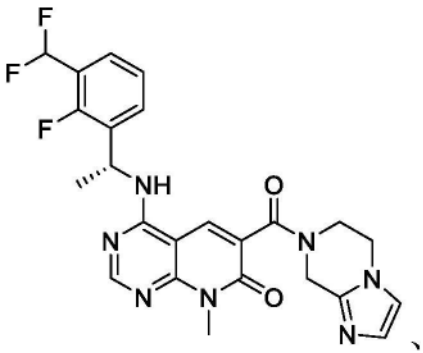
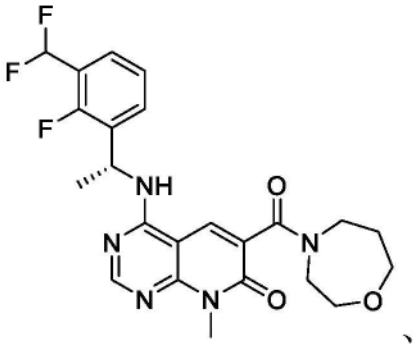











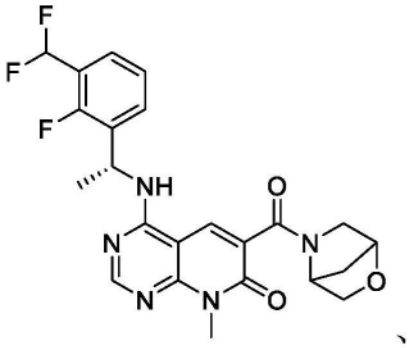
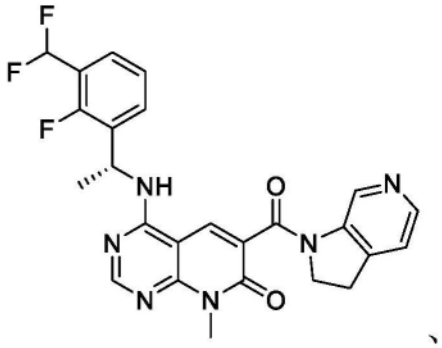
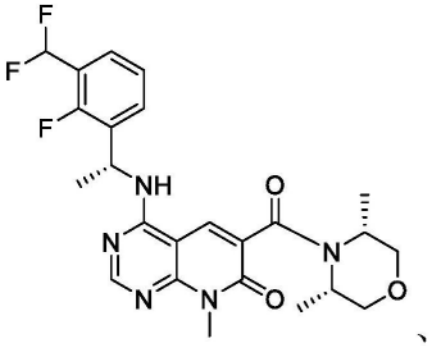
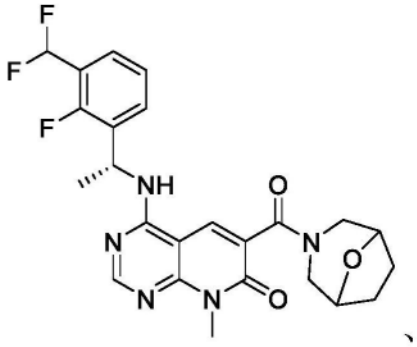
[0303]

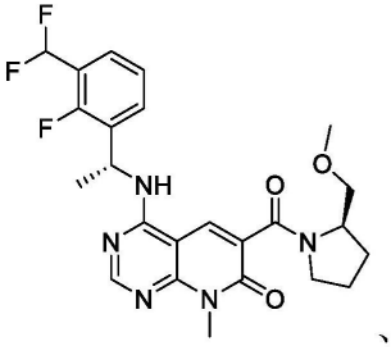
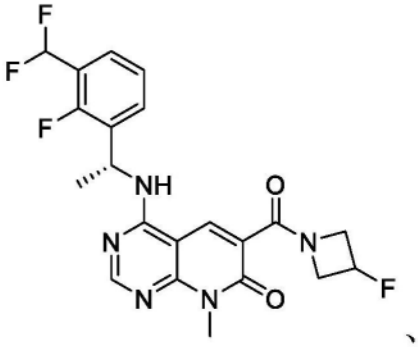
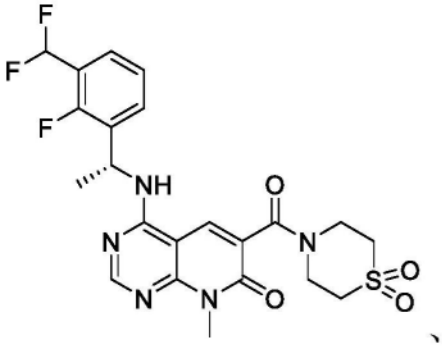
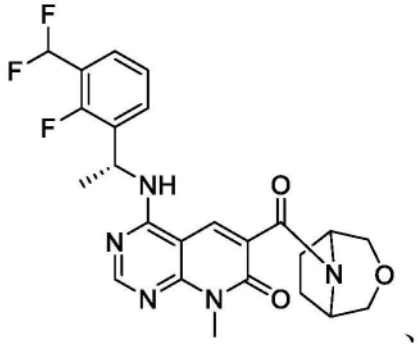

、

、

、

、

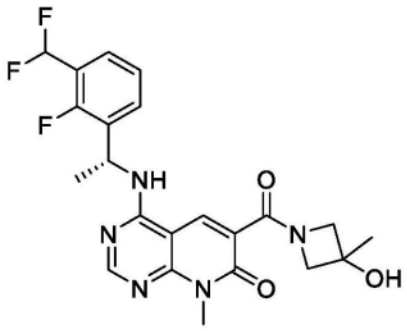
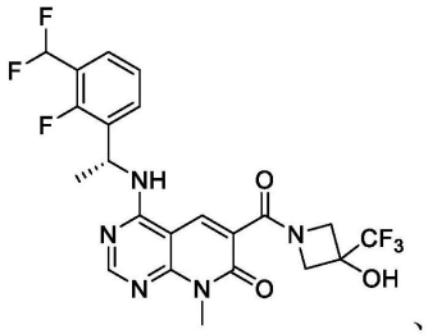
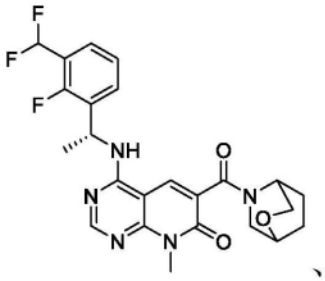
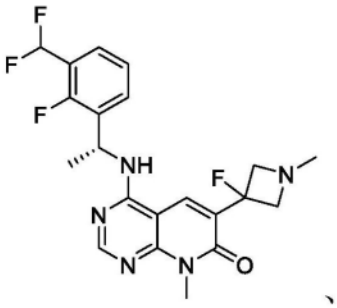
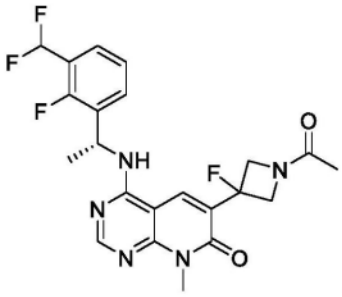
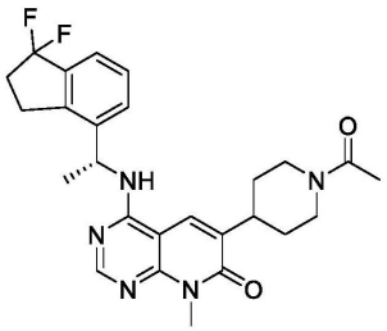
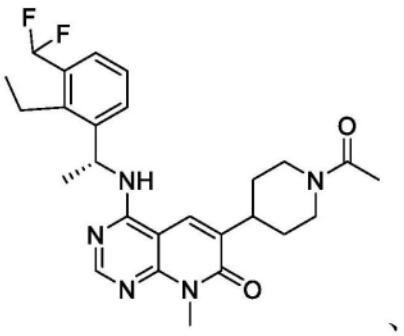
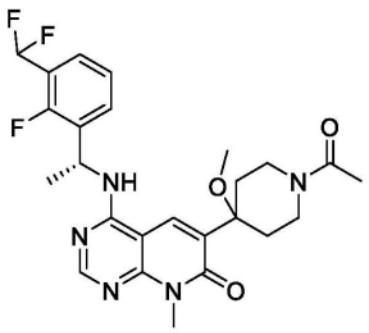
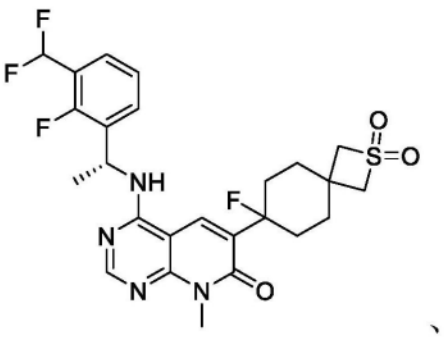
[0304]

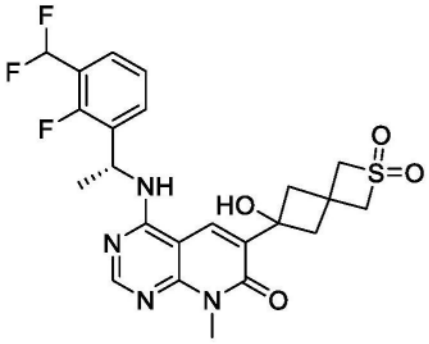
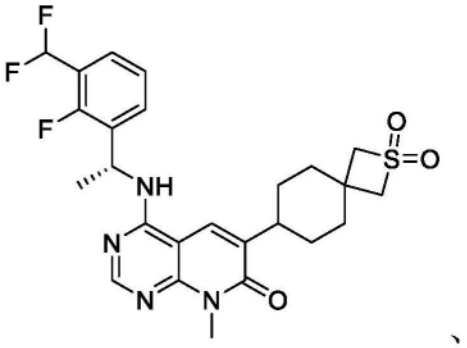
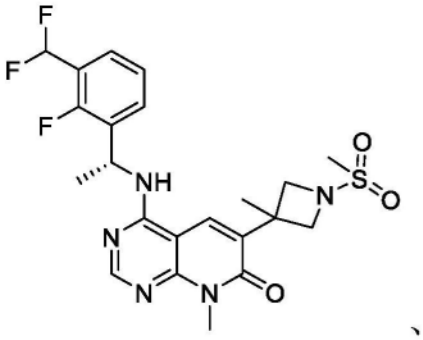
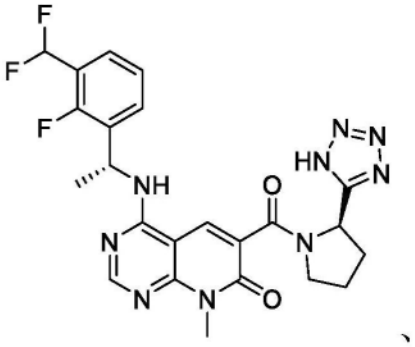

、

、

、

、


、

、

、

、

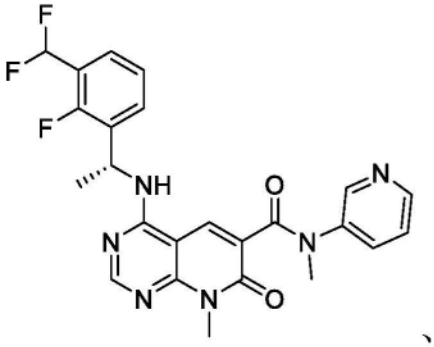
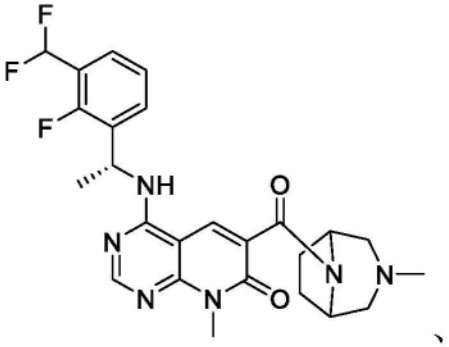
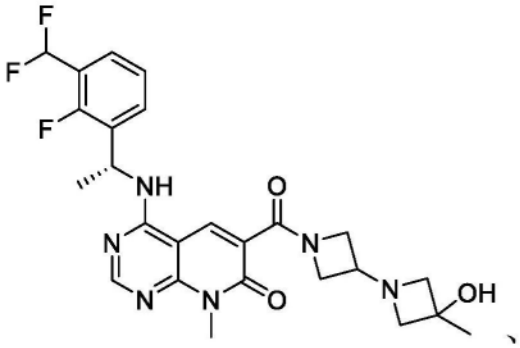
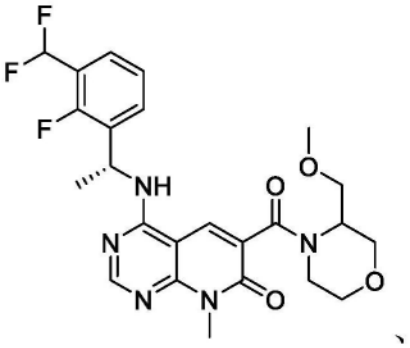
[0305]

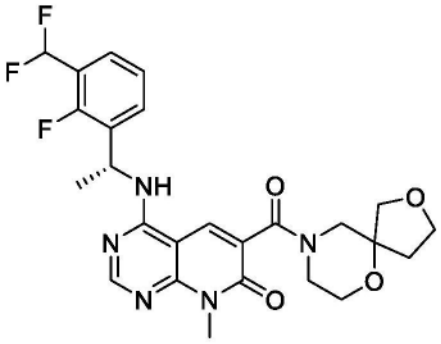
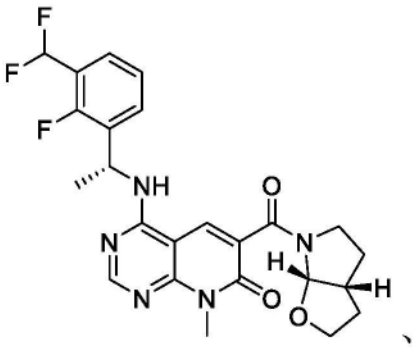
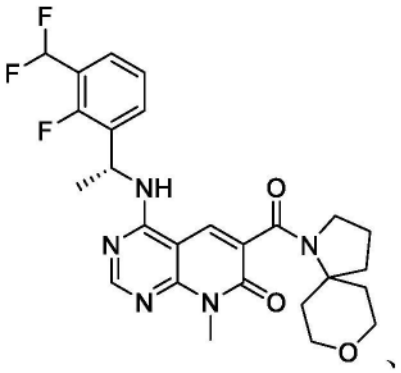
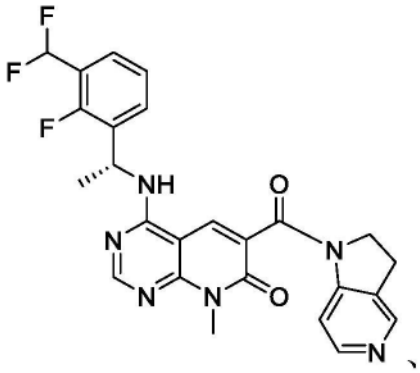

、

、

、

、





[0306]






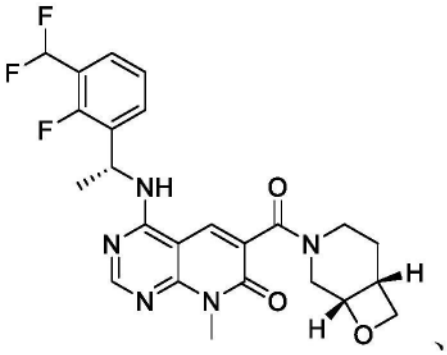
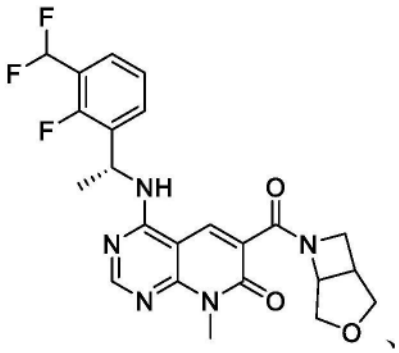
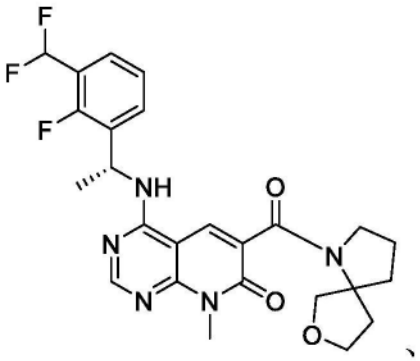
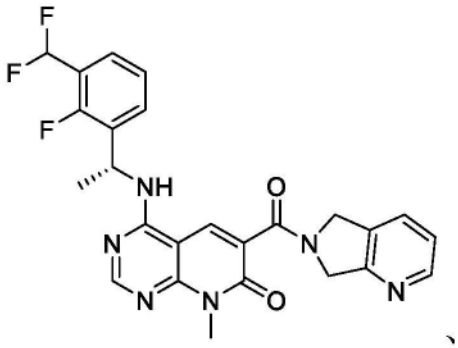





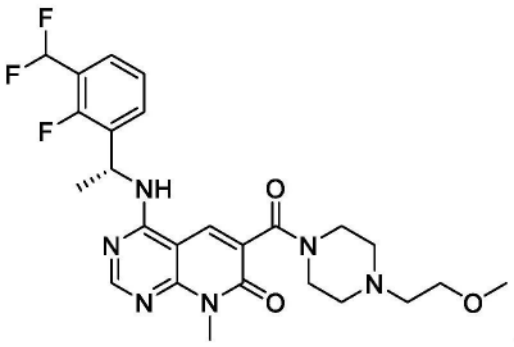
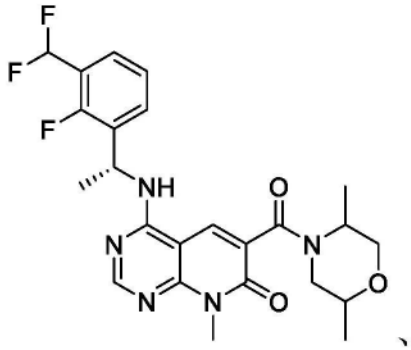
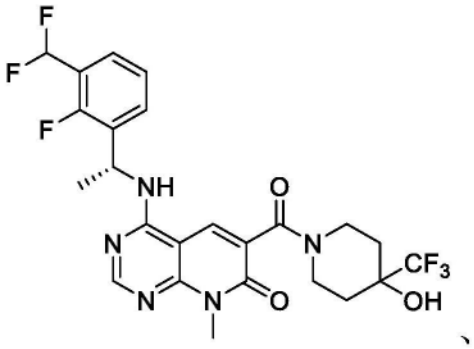
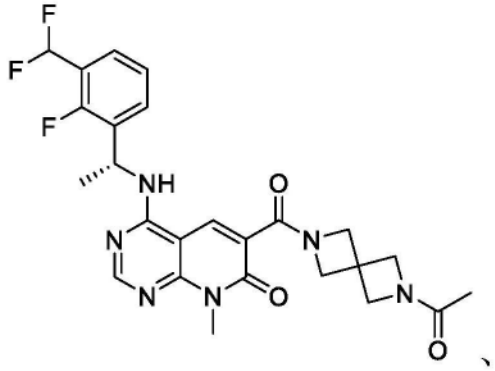
[0307]

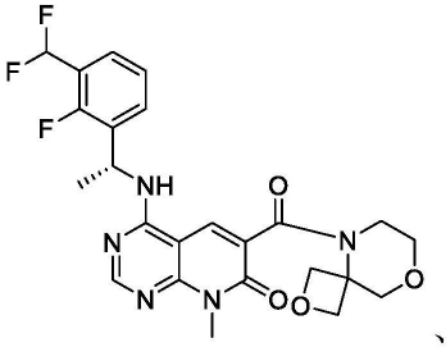
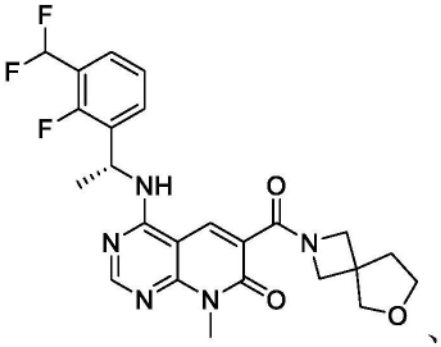
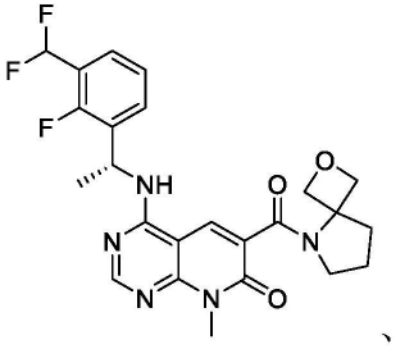
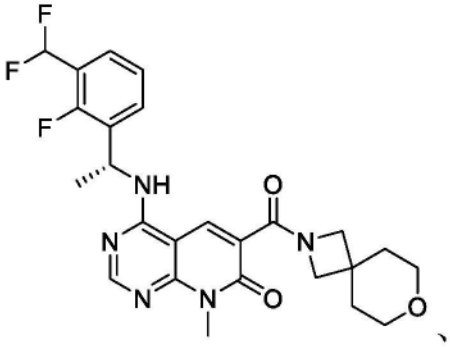

、

、

、

、

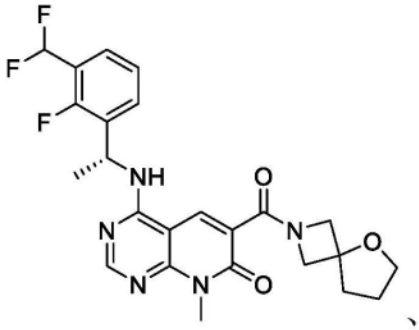
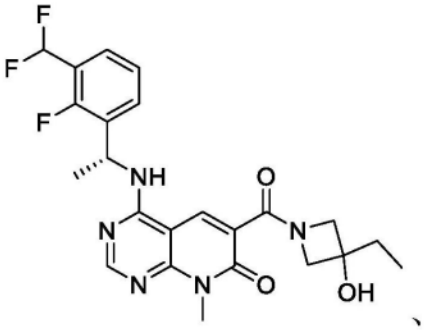
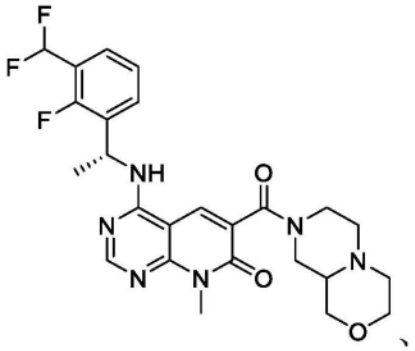
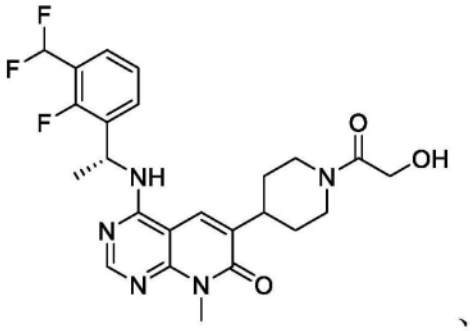
[0308]

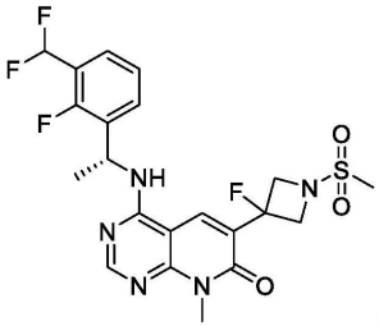
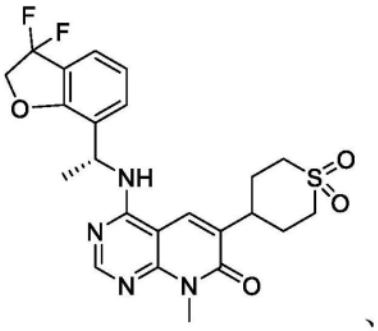
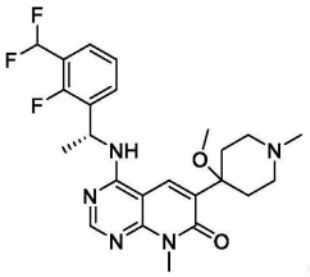
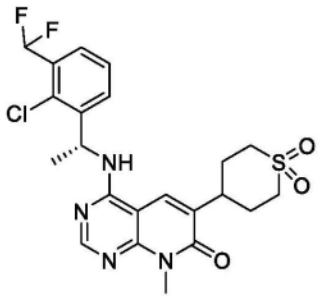
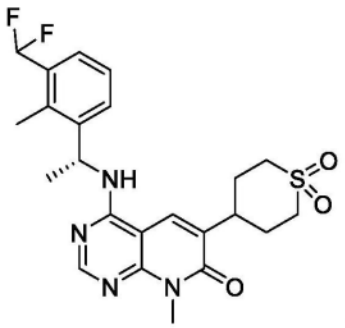
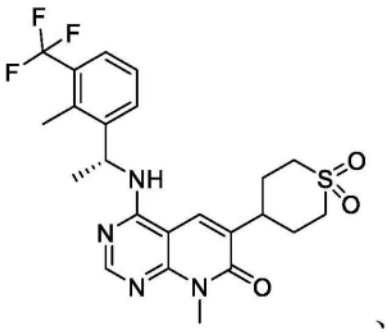

、

、

、

、

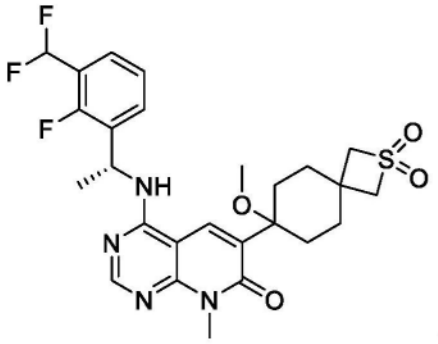
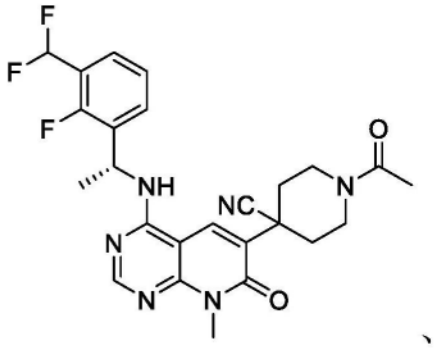
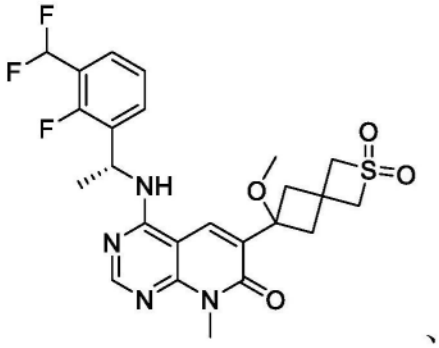
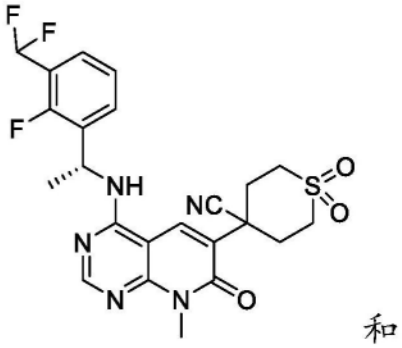
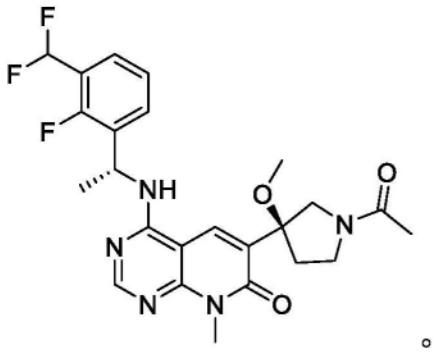

、

、

、

、

[0309]


、

、

、

、

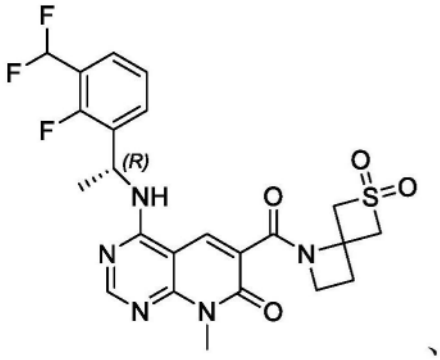
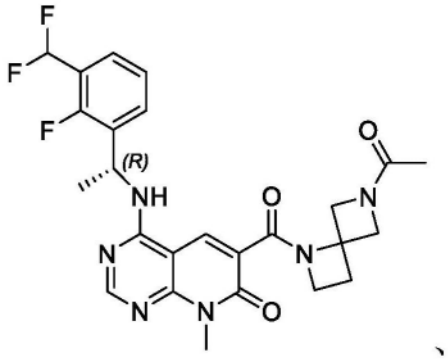

、

、

、

、

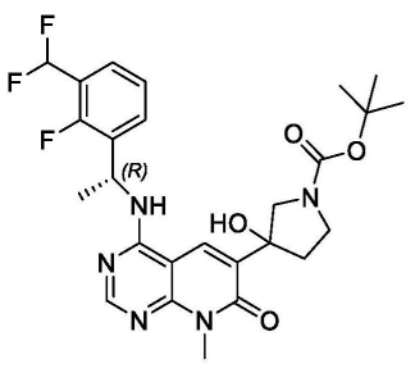
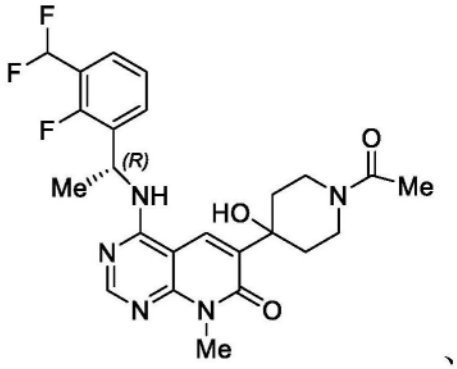
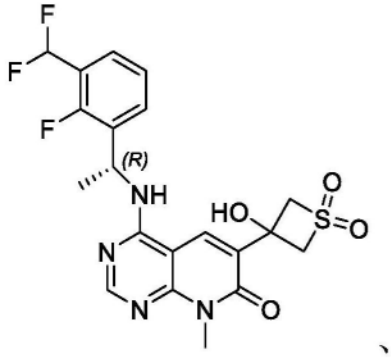
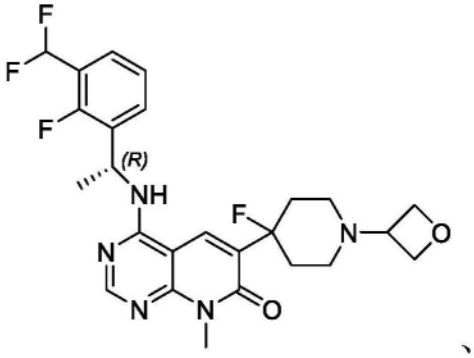
[0310]

、

、

、

、

、

、

[0311]  、  、  、  和  。

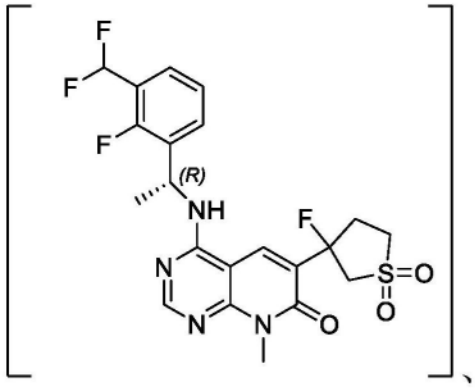
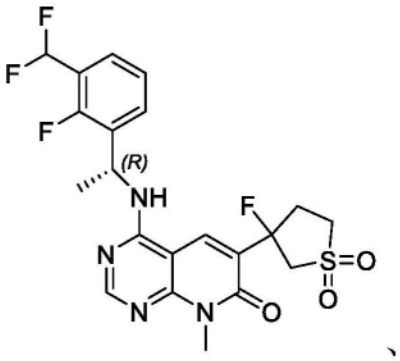
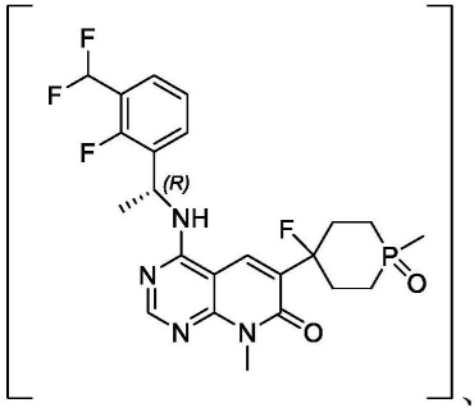
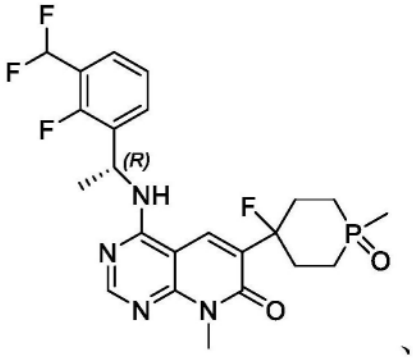
[0312] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体，其选自由合集3的化合物组成的组：

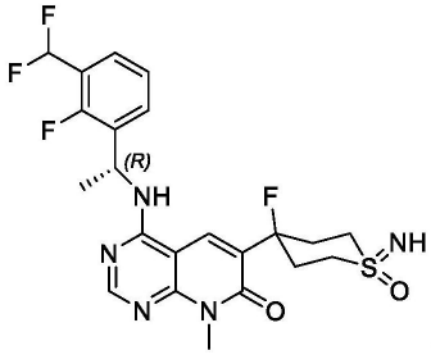
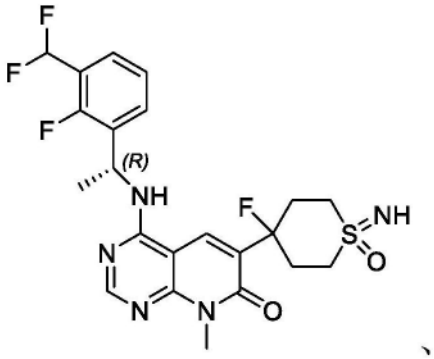
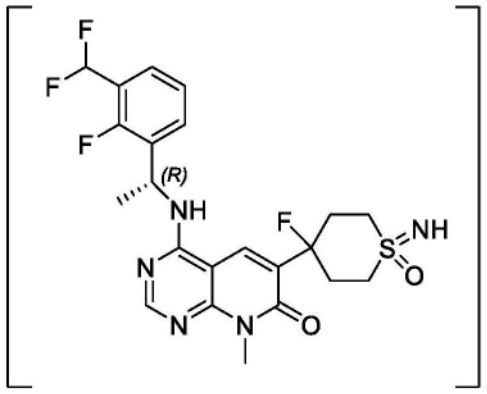
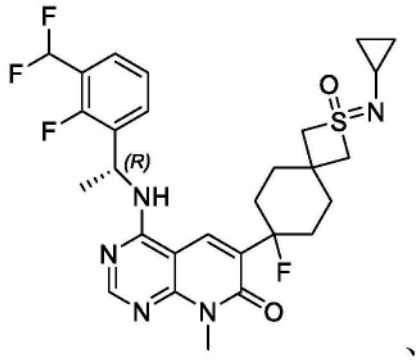
[0313] 合集3：本发明的某些化合物

[0314]  、  、

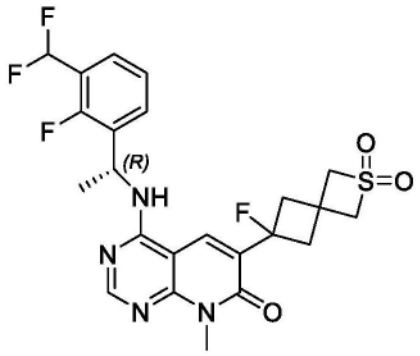
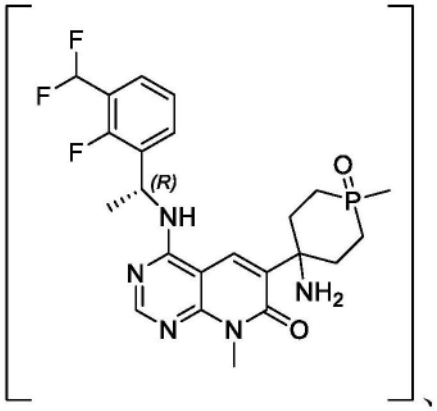
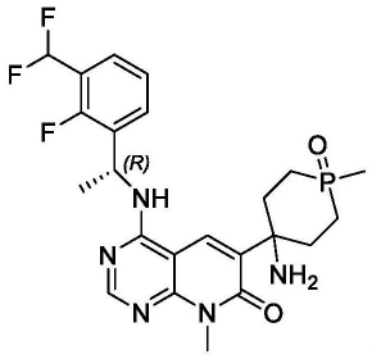
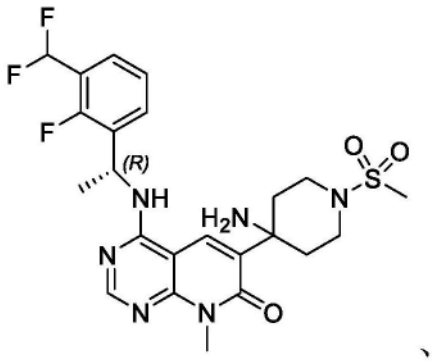

、

、

、


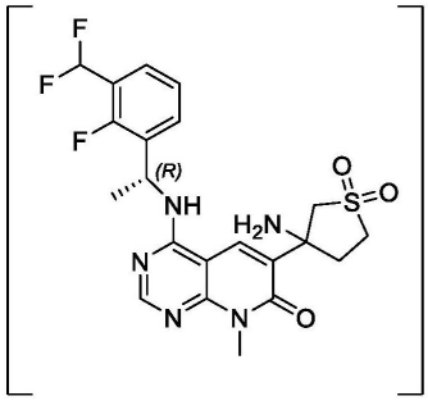
[0315]

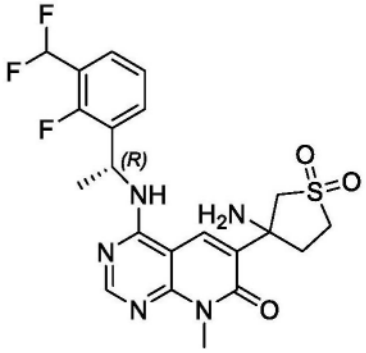

、

、

、


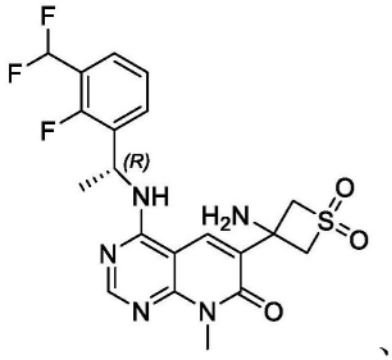

、

、

、

、

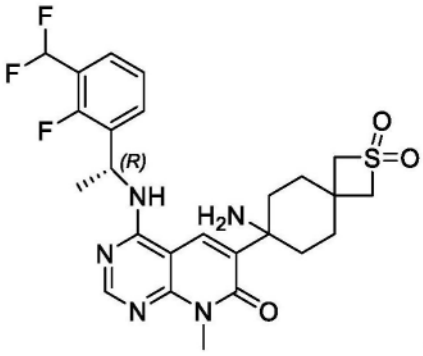
[0316]


、

、

、

、

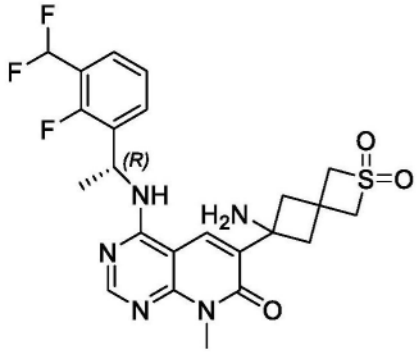

F
F
F
(R)
NH
H2N
O
S
O
N
N
N
O
co、

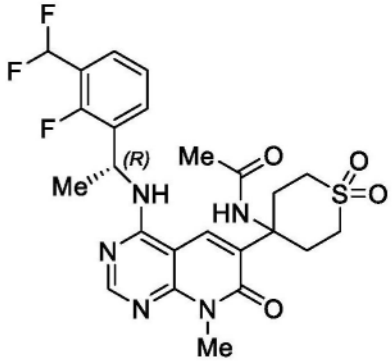

F
F
F
(R)
NH
H2N
O
S
O
N
N
N
O
、

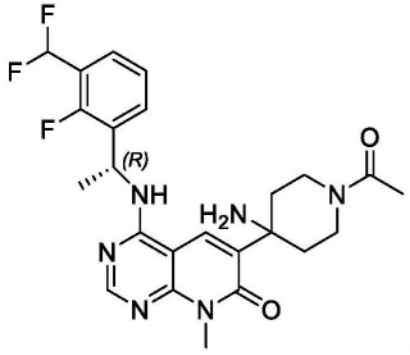

F
F
F
(R)
NH
H2N
O
S
O
N
N
N
O
、

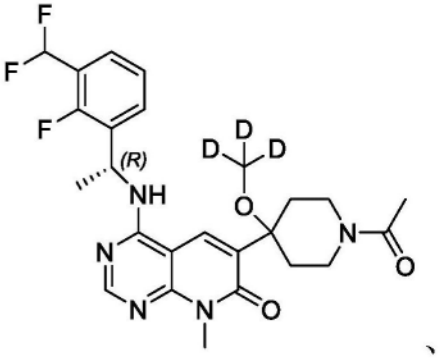

F
F
F
(R)
NH
H2N
O
S
O
N
N
N
O
、

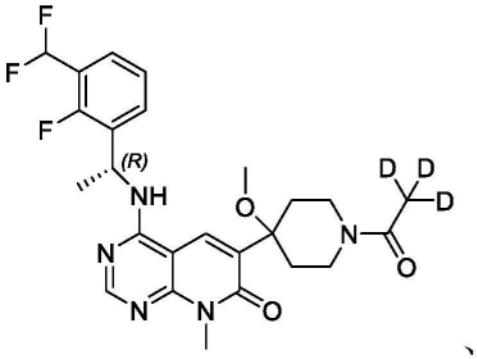
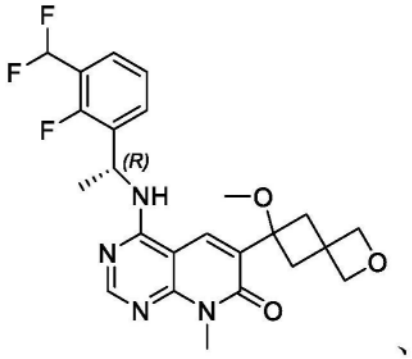
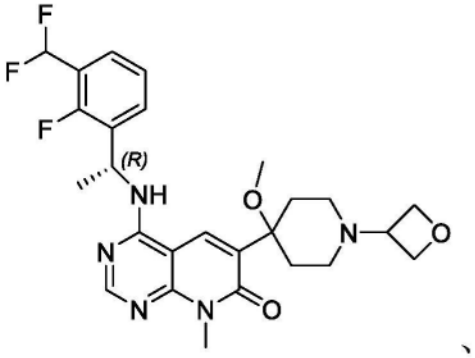
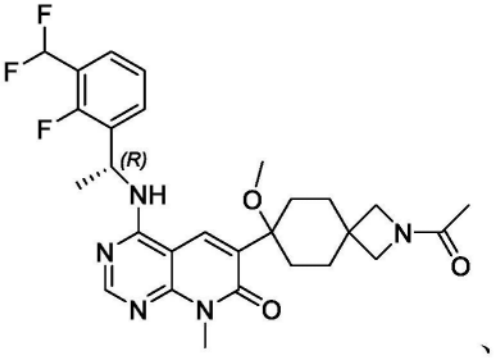
[0317]


F
F
F
(R)
NH
H2N
O
S
O
N
N
N
O
、

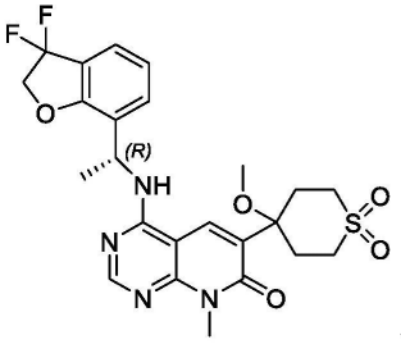
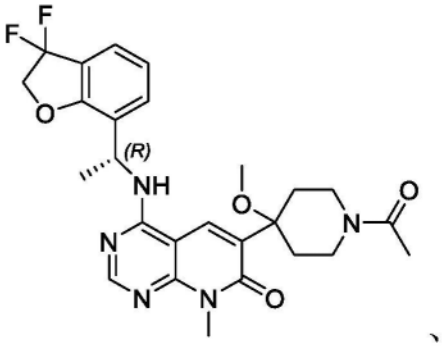
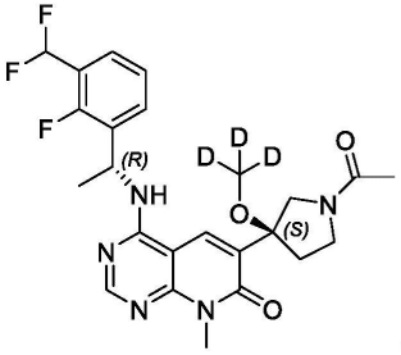
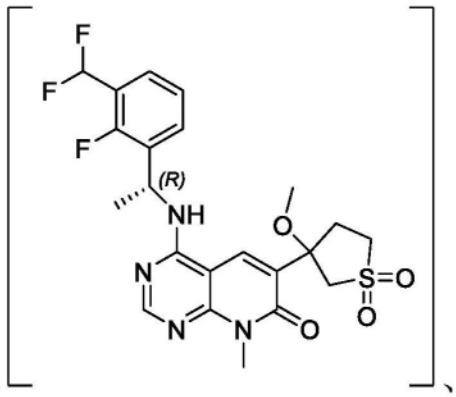

F
F
F
(R)
Me
NH
Me
O
HN
O
S
O
N
N
N
O
Me
、

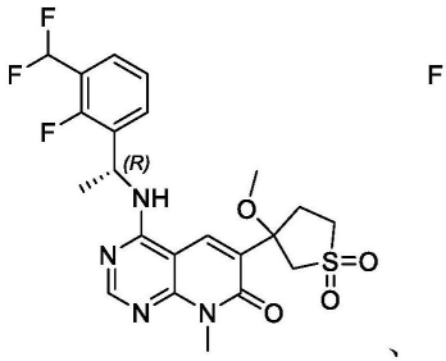
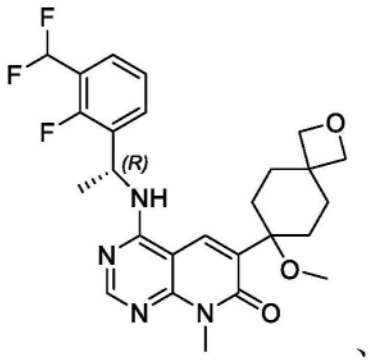
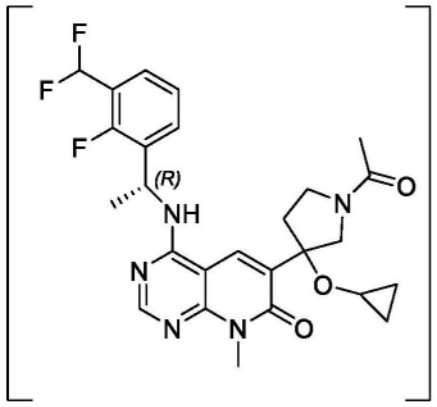
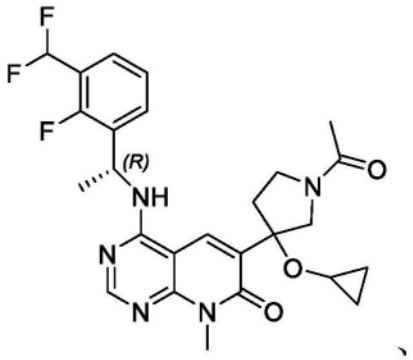
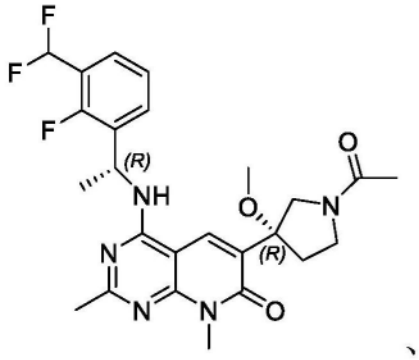
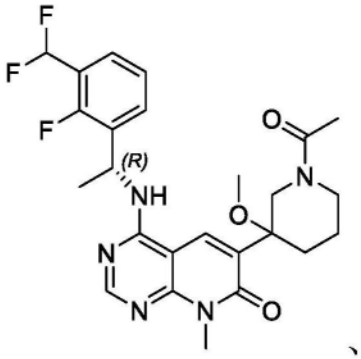
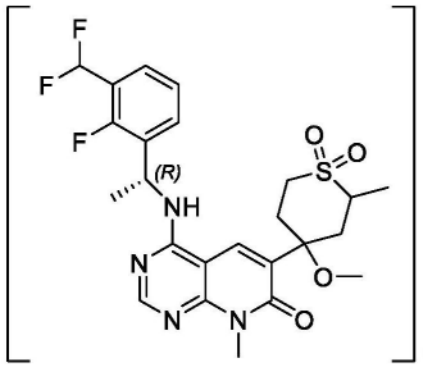
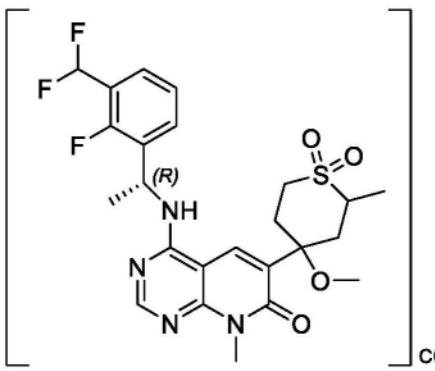

F
F
F
(R)
NH
H2N
O
N
O
N
N
N
、

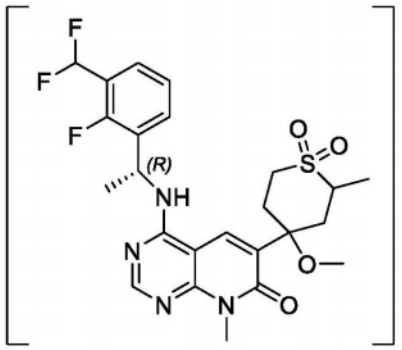
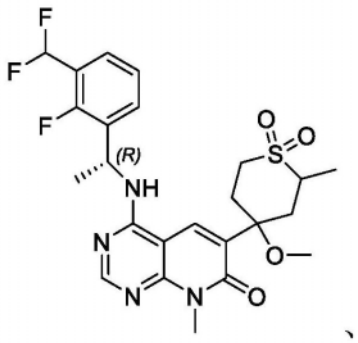
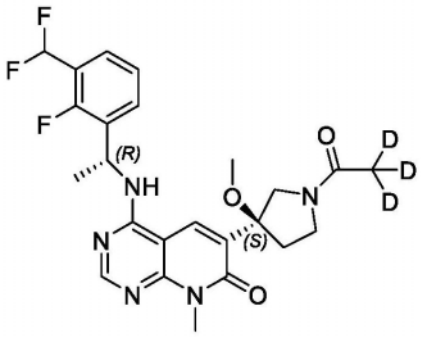
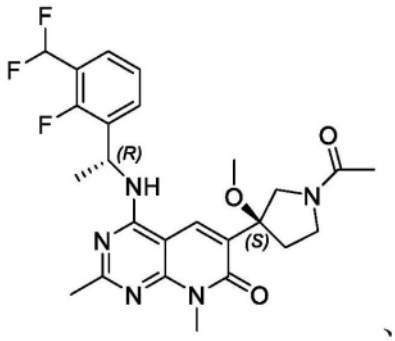
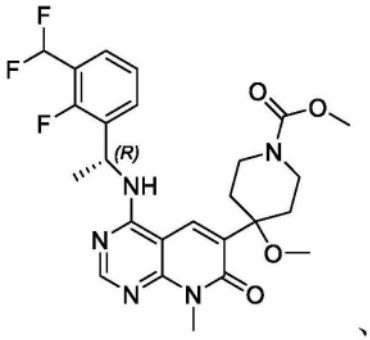
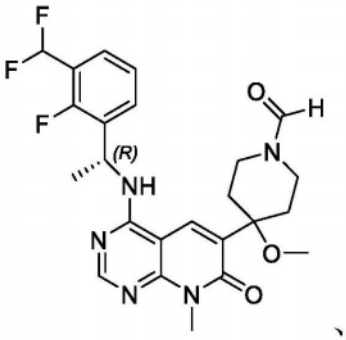
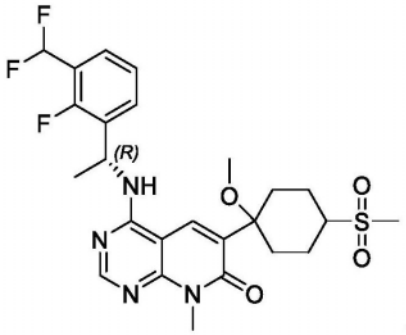
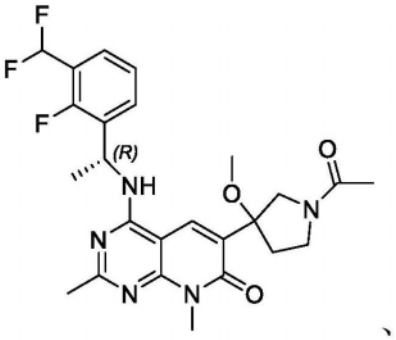
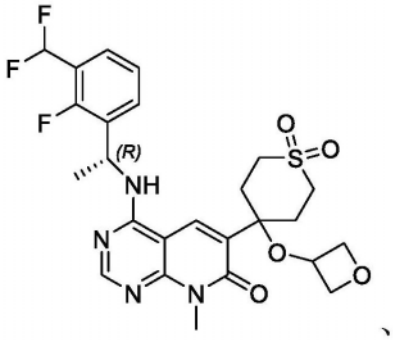
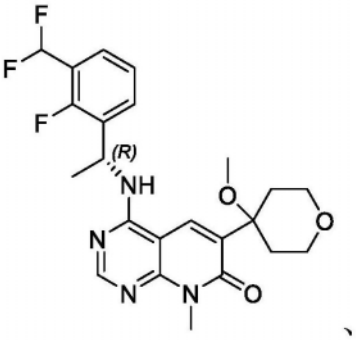

F
F
F
(R)
NH
D
D
D
O
N
O
N
N
N
O
、

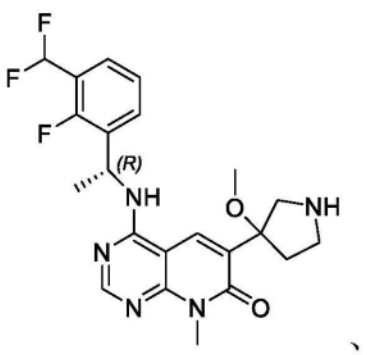
[0318]

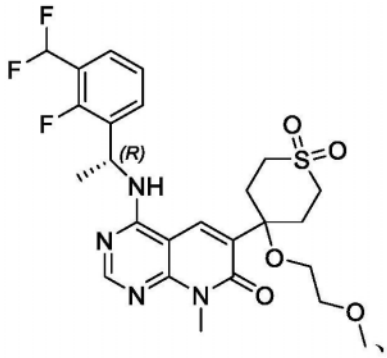





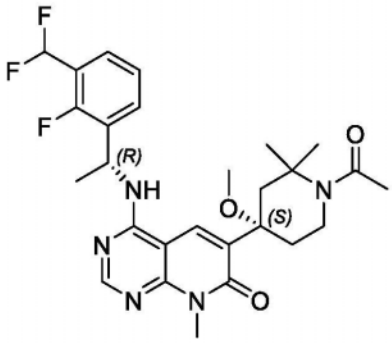
[0319]  、  、  、  、  、  、  1、  co、

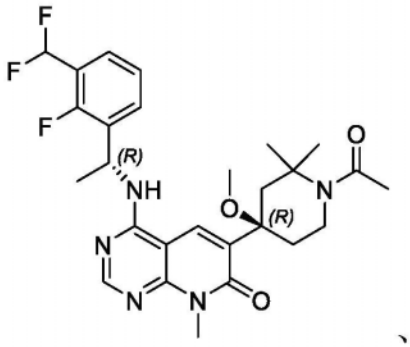
[0320]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

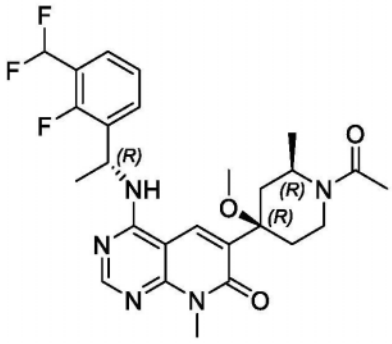
[0321]

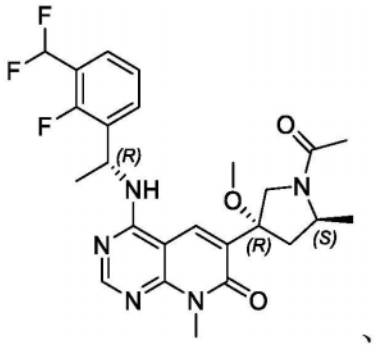


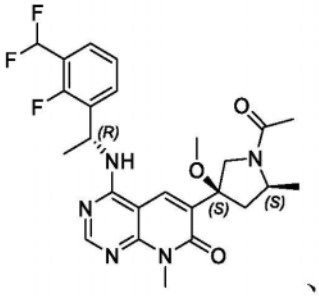


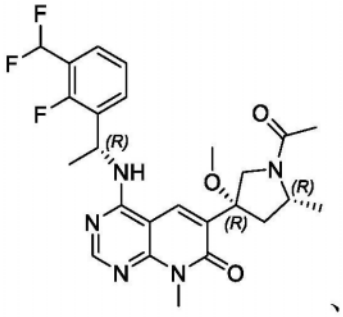


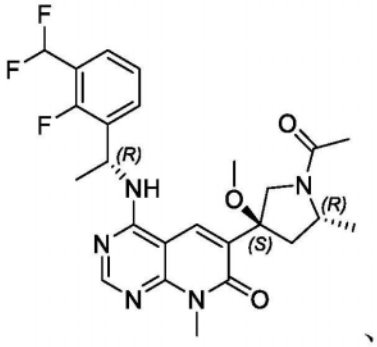


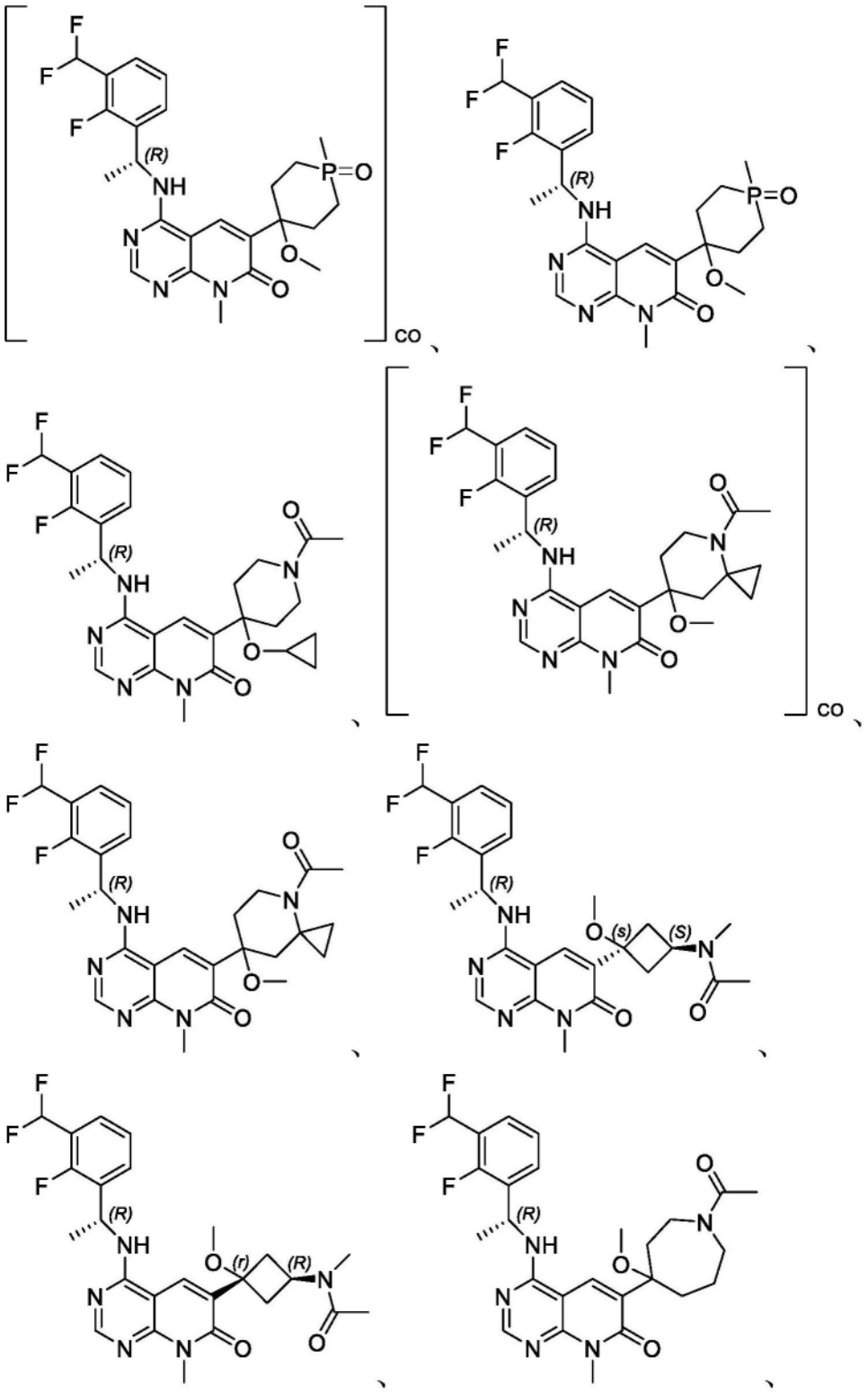


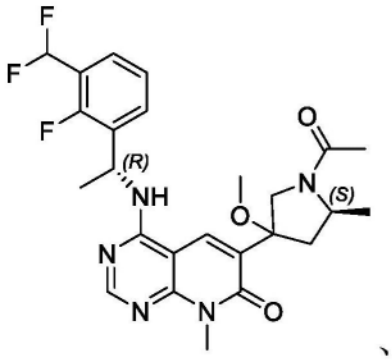
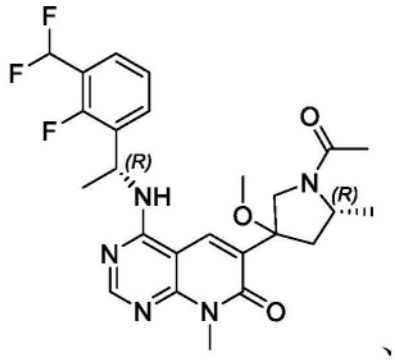
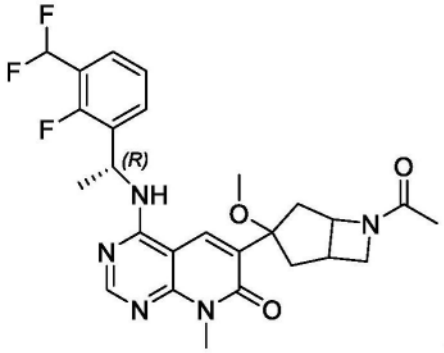
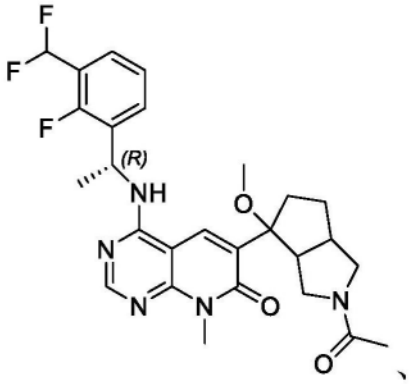




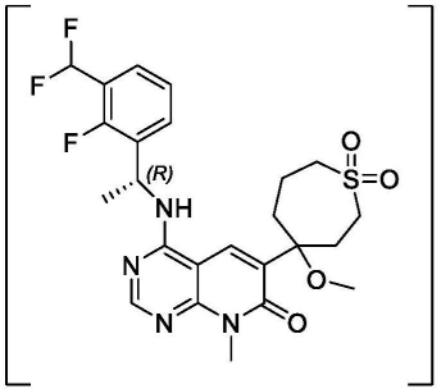
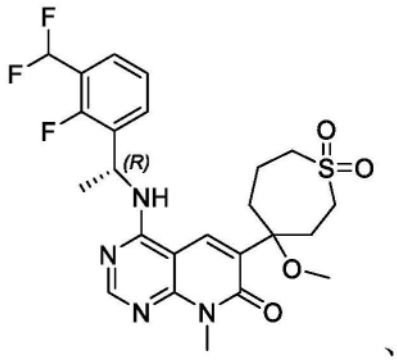
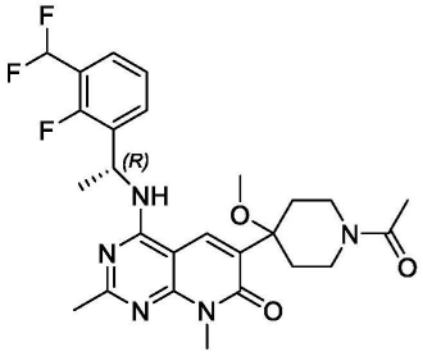
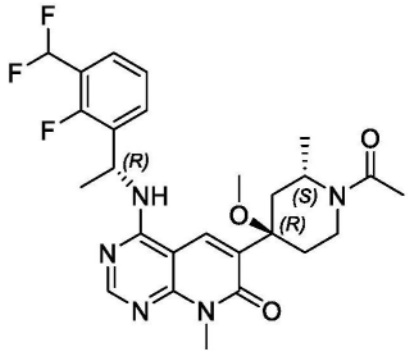




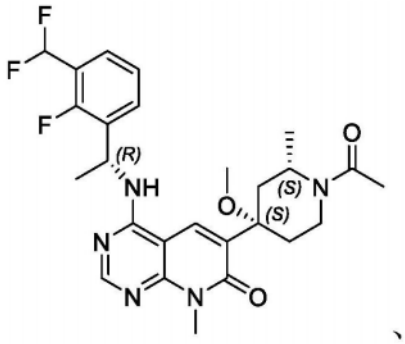
[0322] 

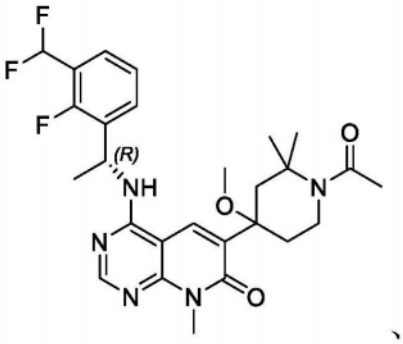

、

、


、

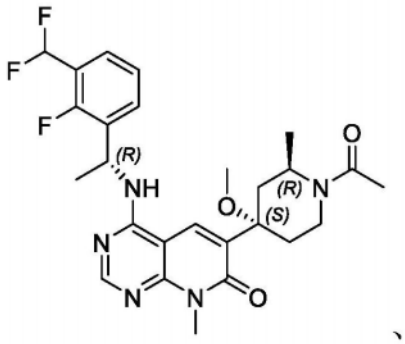
[0323]

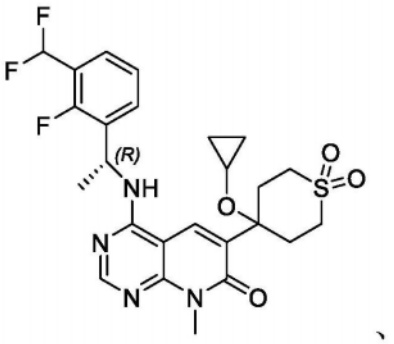

co、

、

、

、

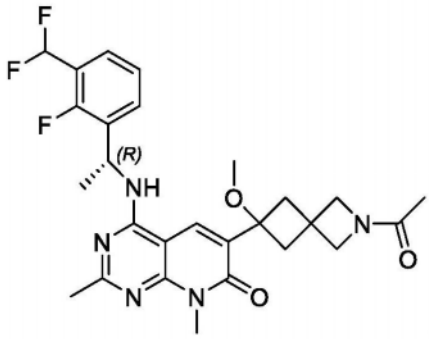
[0324]

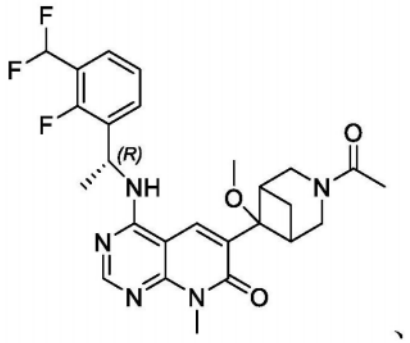


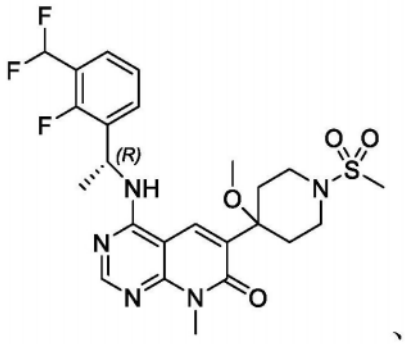


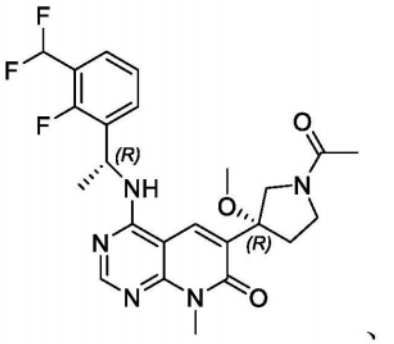


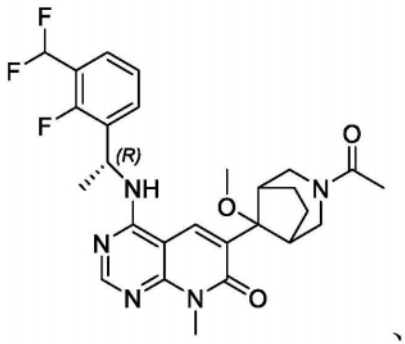


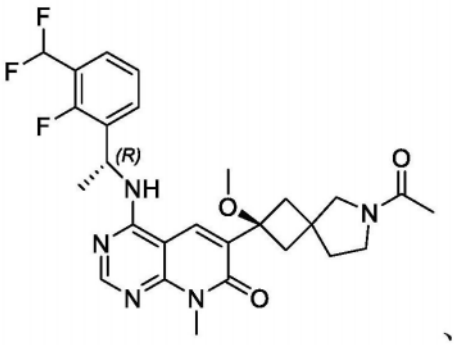


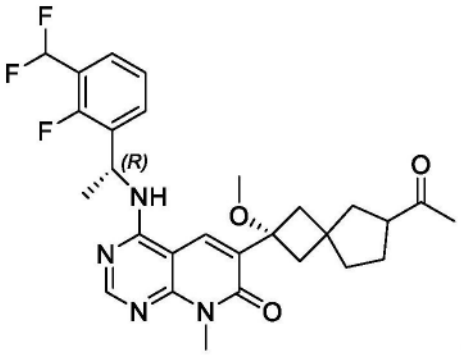
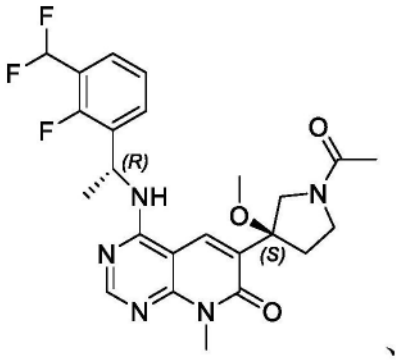
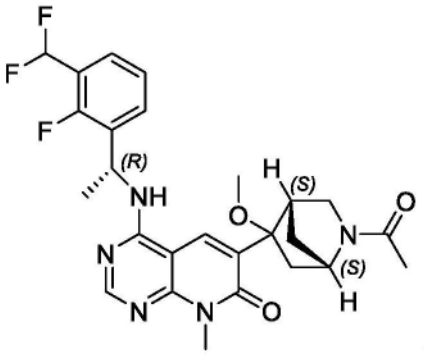
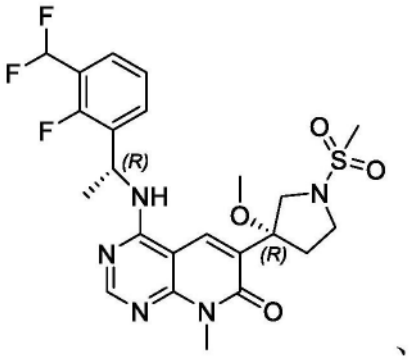




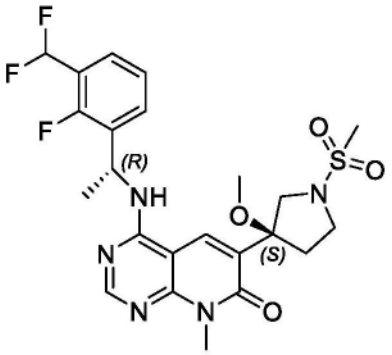
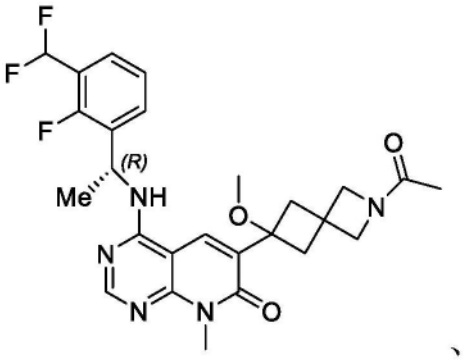
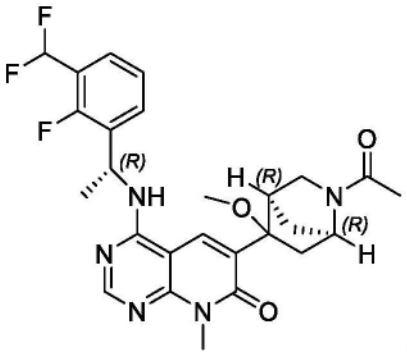
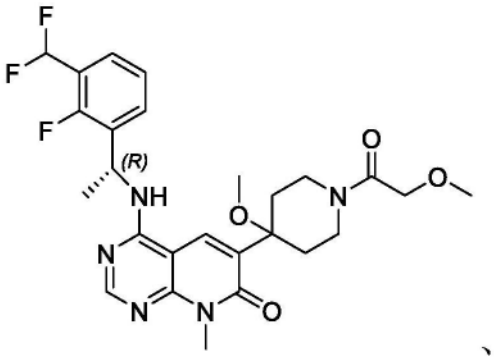


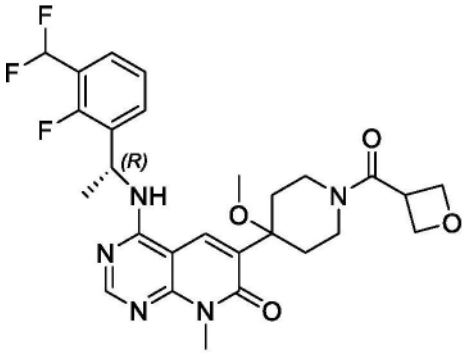
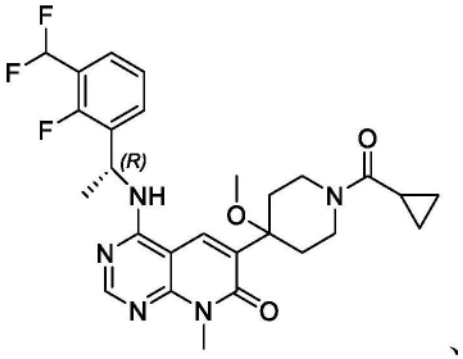
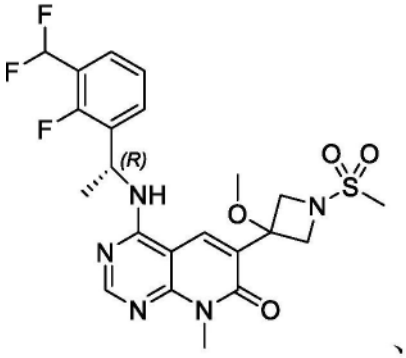
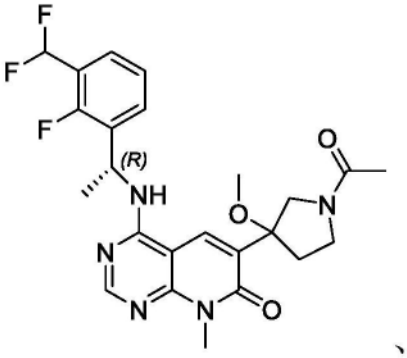




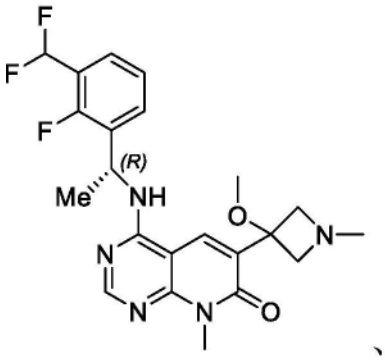
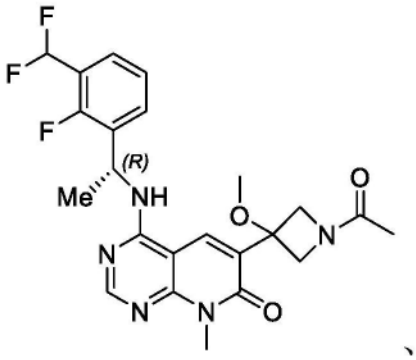
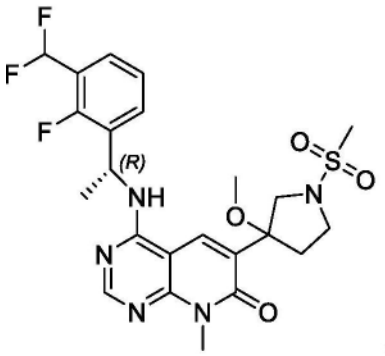
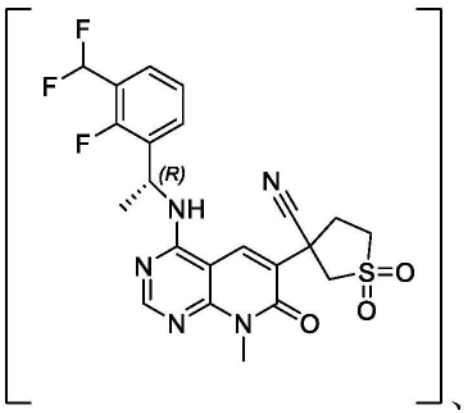





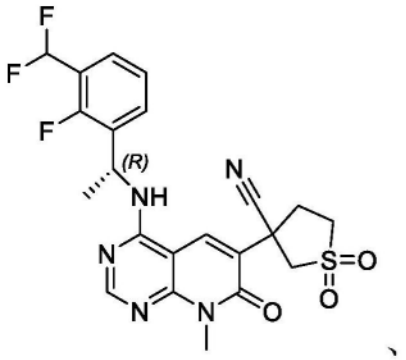
[0325]

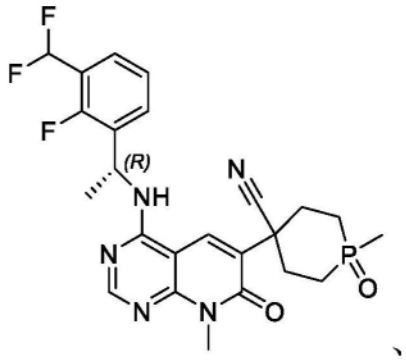





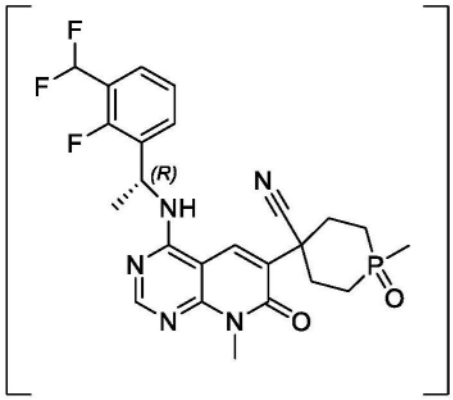





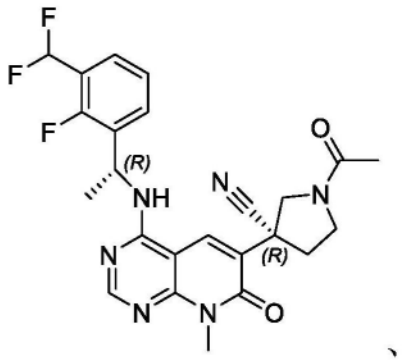
[0326]

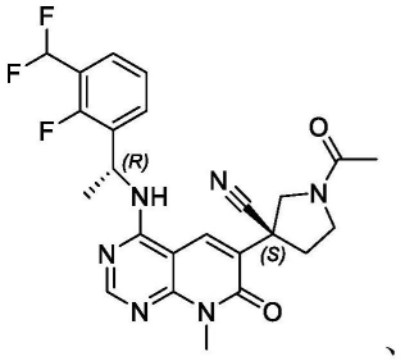





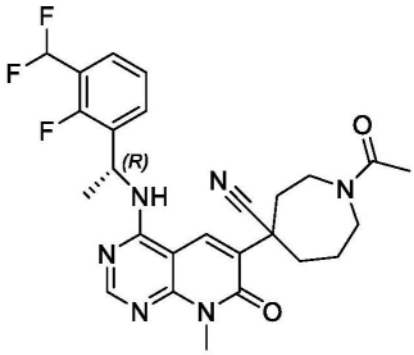


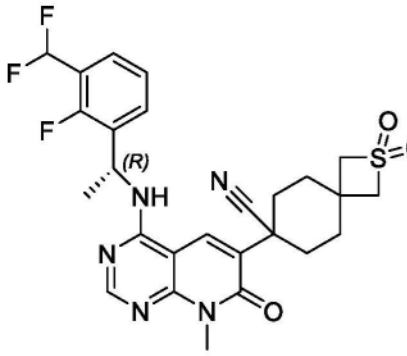


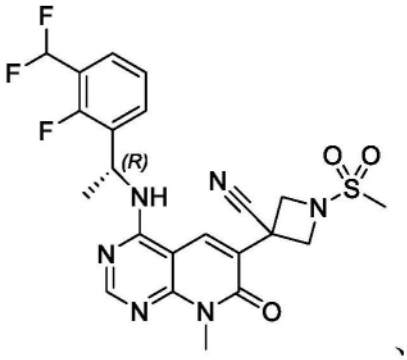
[0327] 

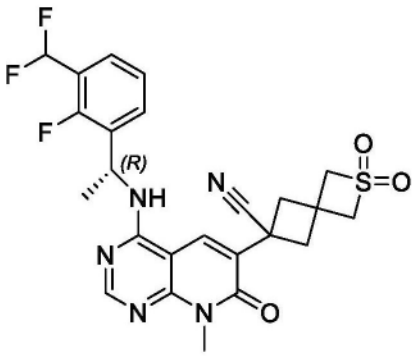


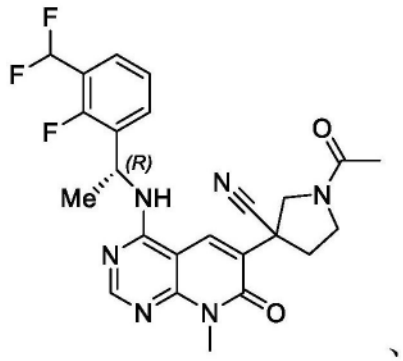


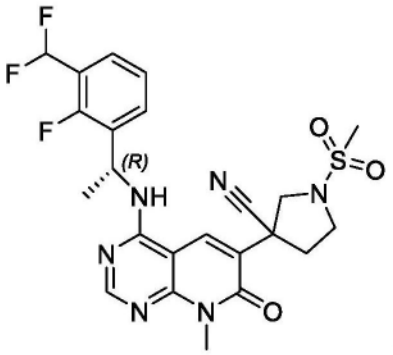


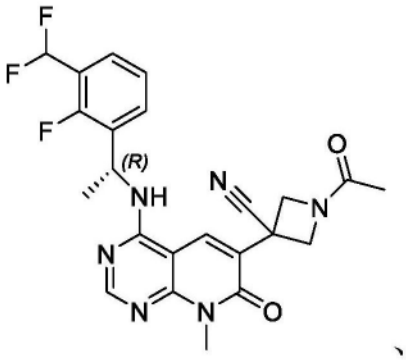




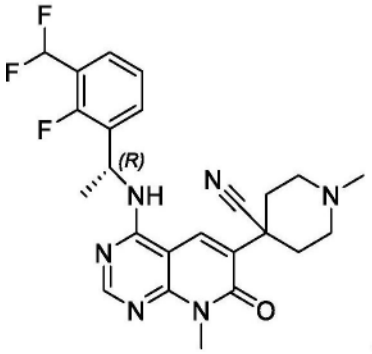


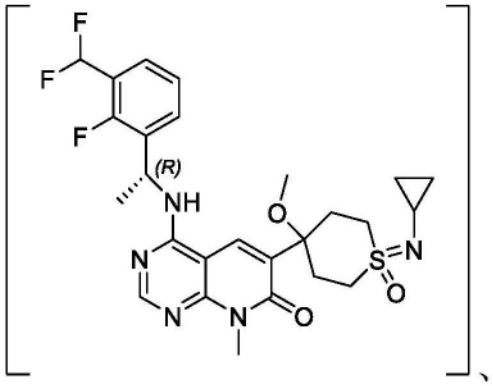


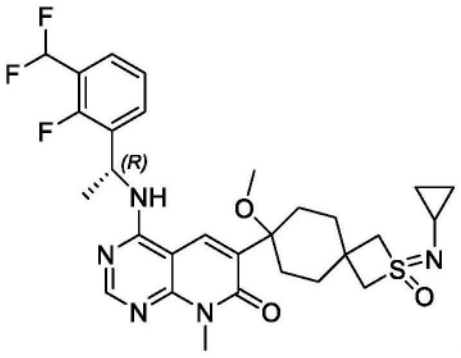


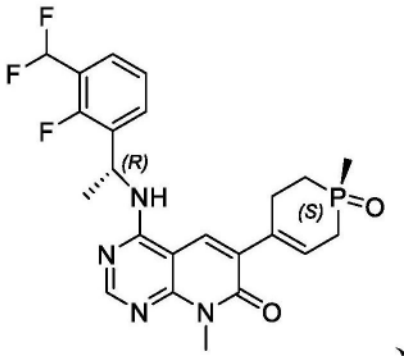


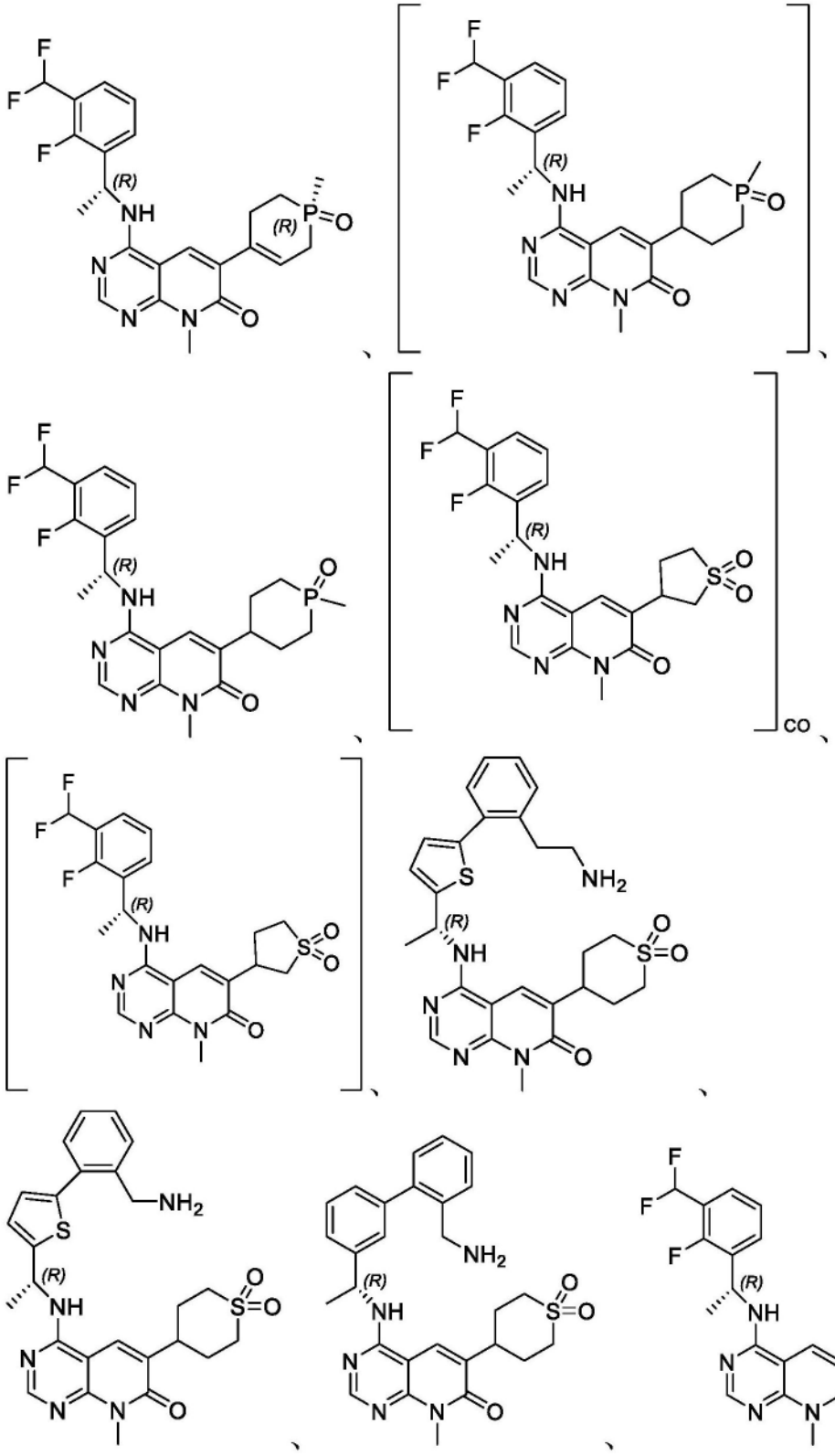
[0328]

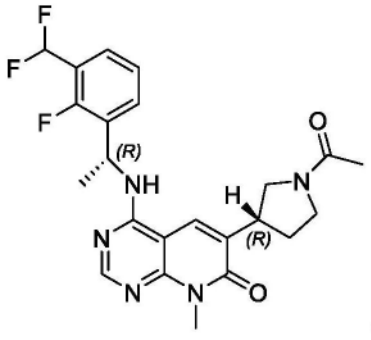




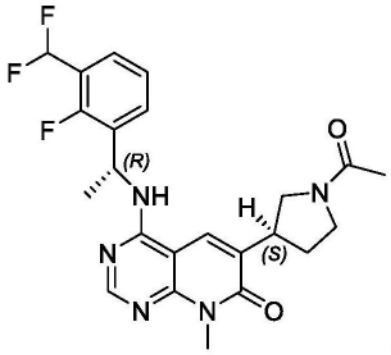




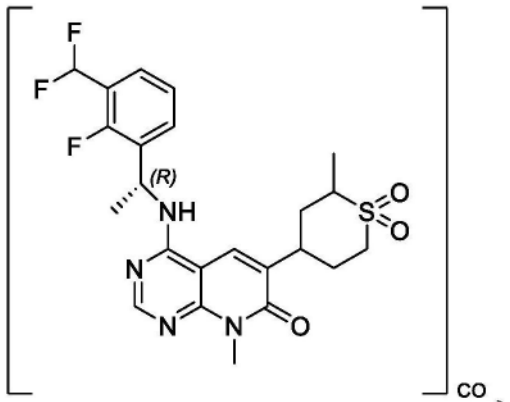
[0329] 



、

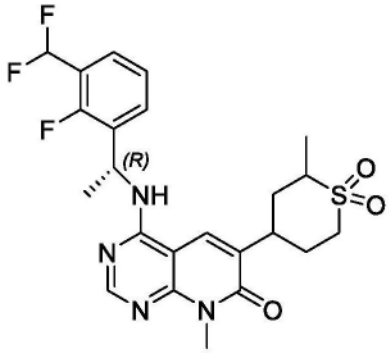


、

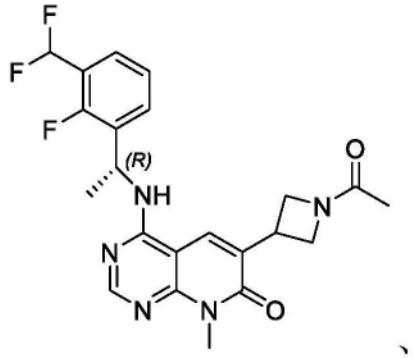


co、

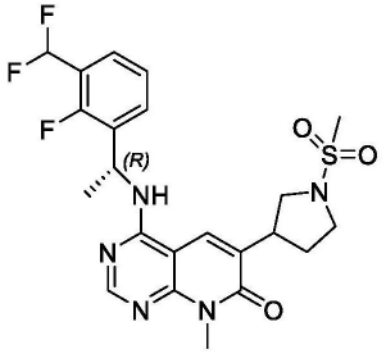
[0330]



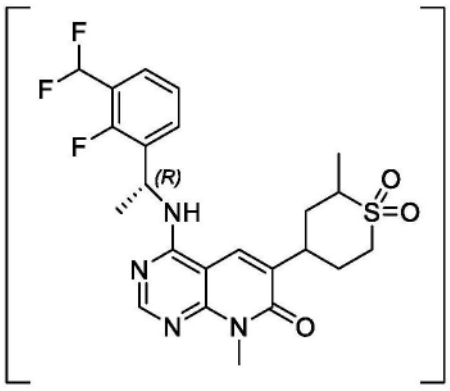
、



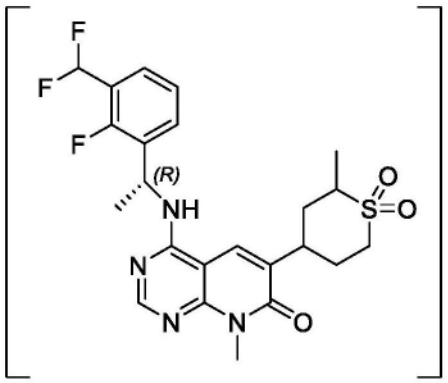
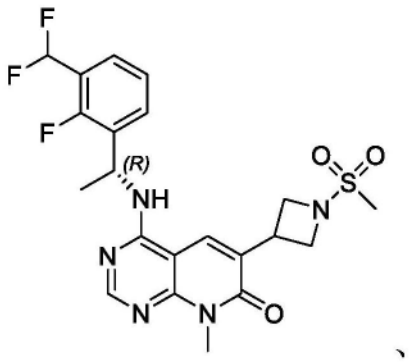
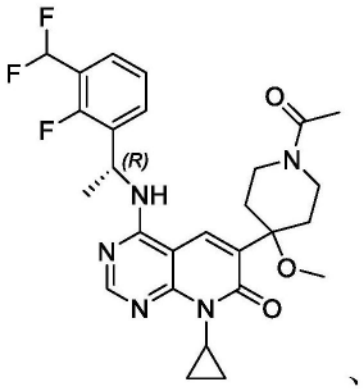
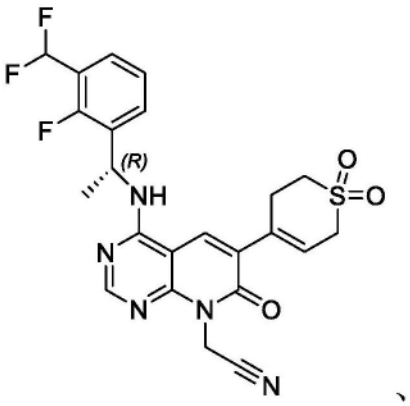
、

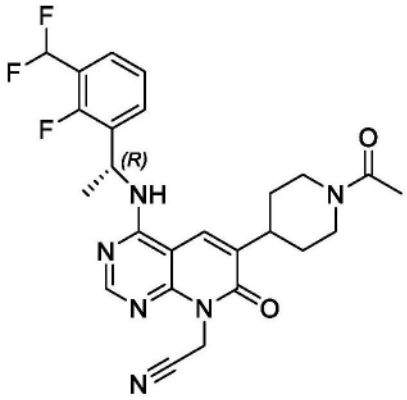
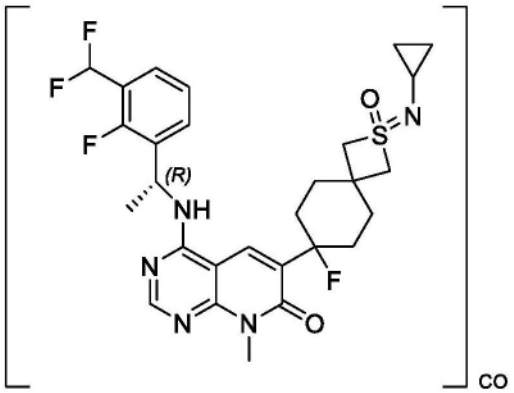
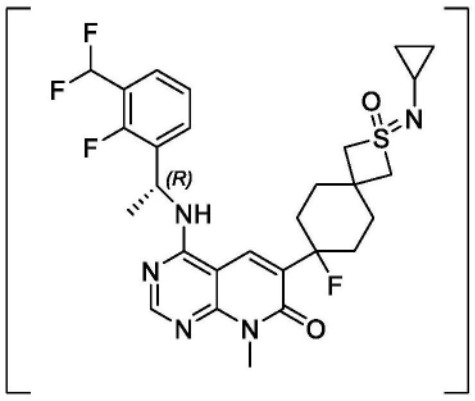
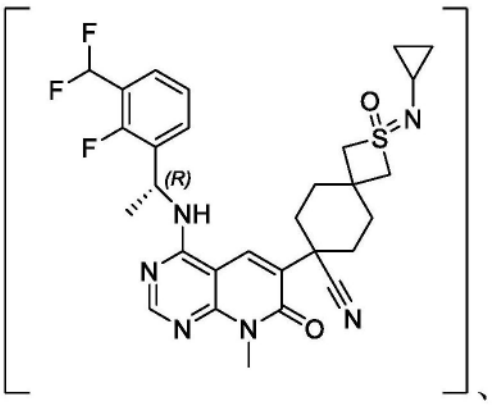


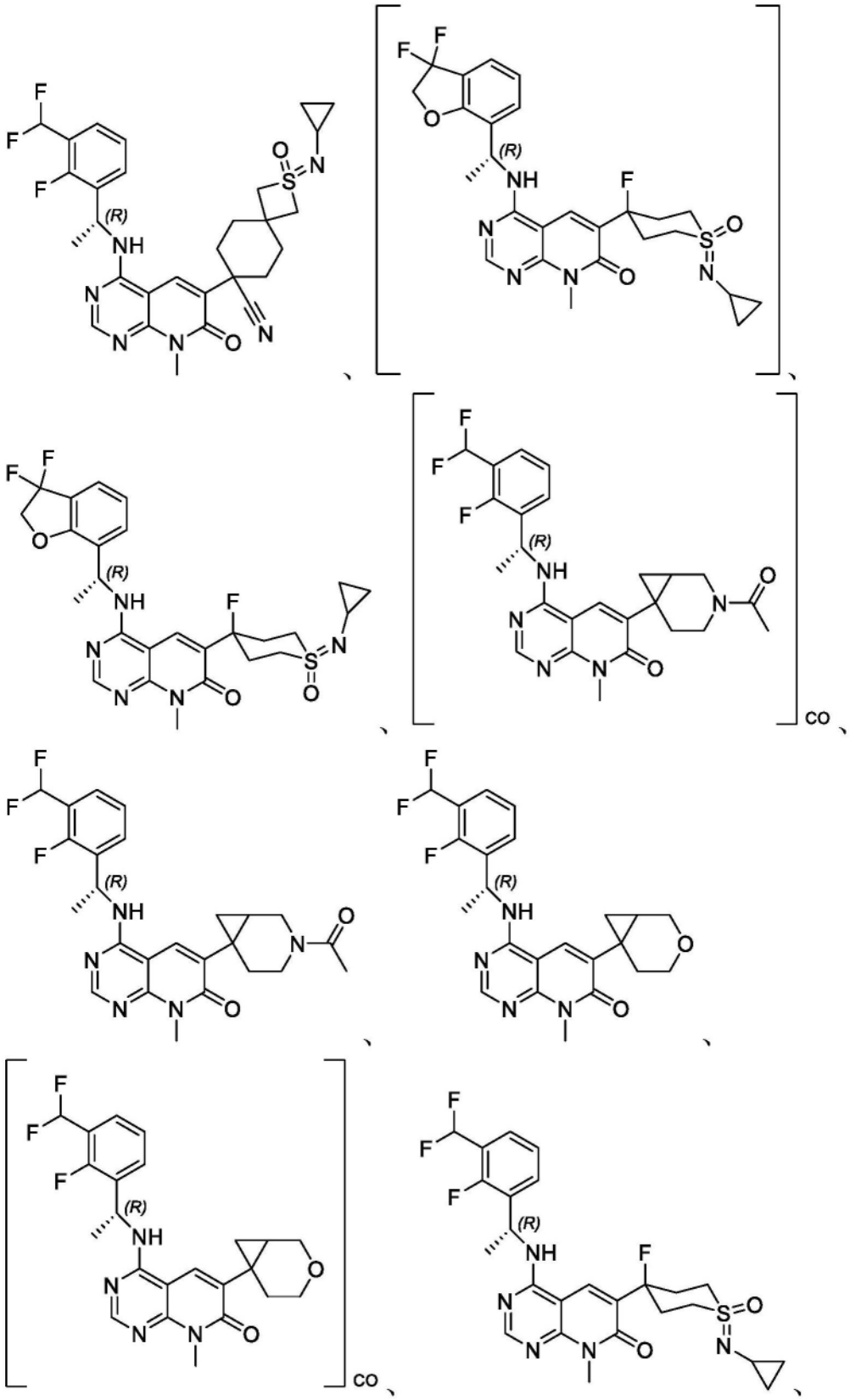
、

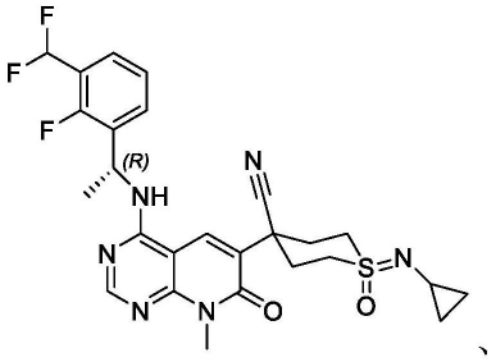


1、

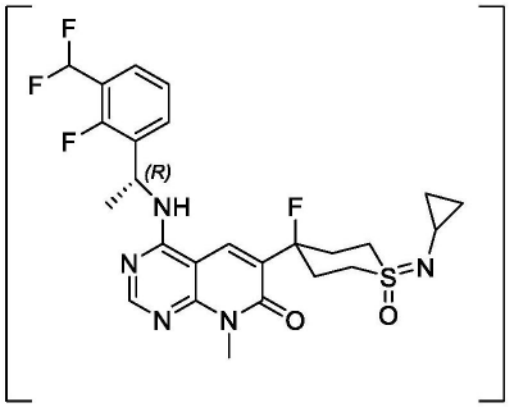

、

、

、

、

[0331]

、

co、

、

、

[0332] 

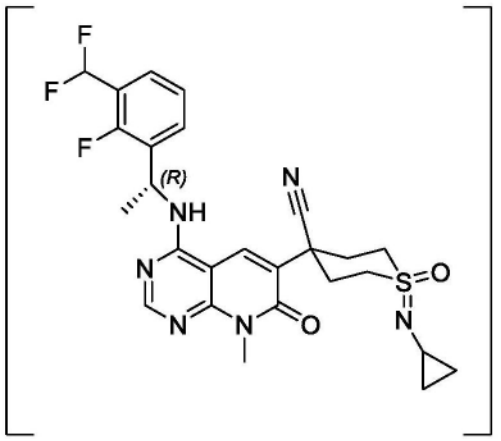


、

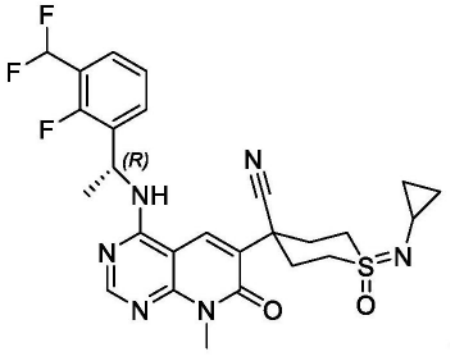


、

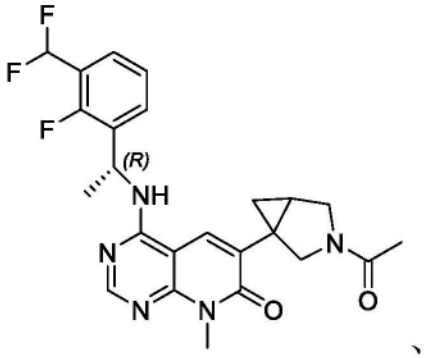
[0333]



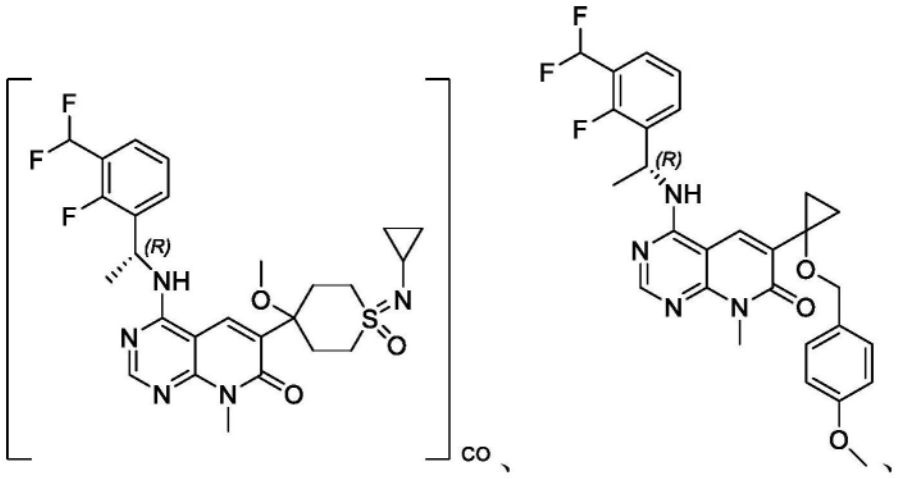
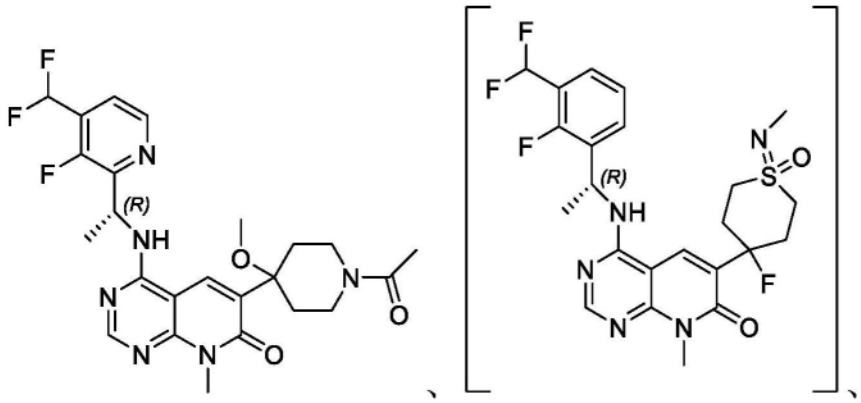
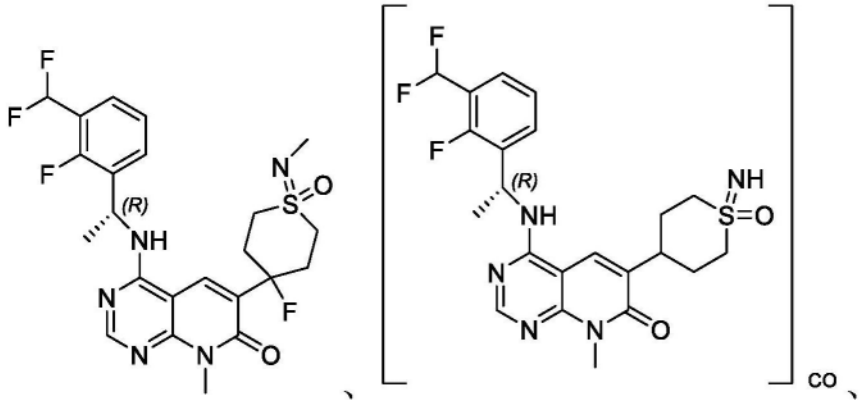
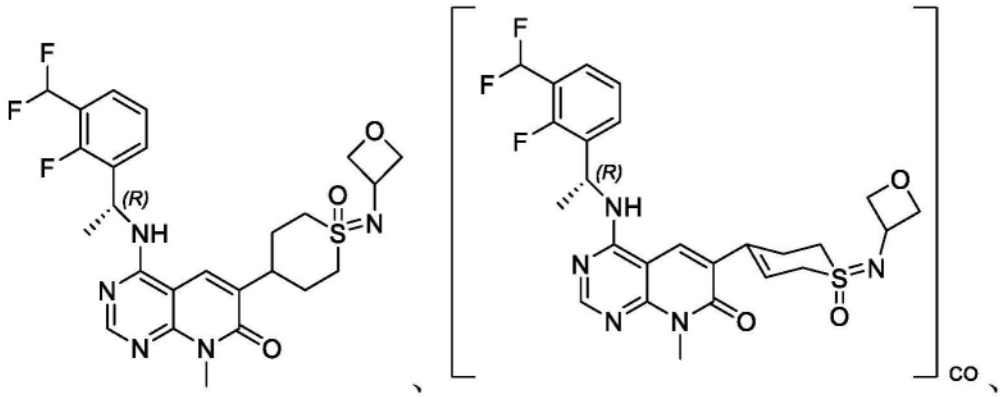
、

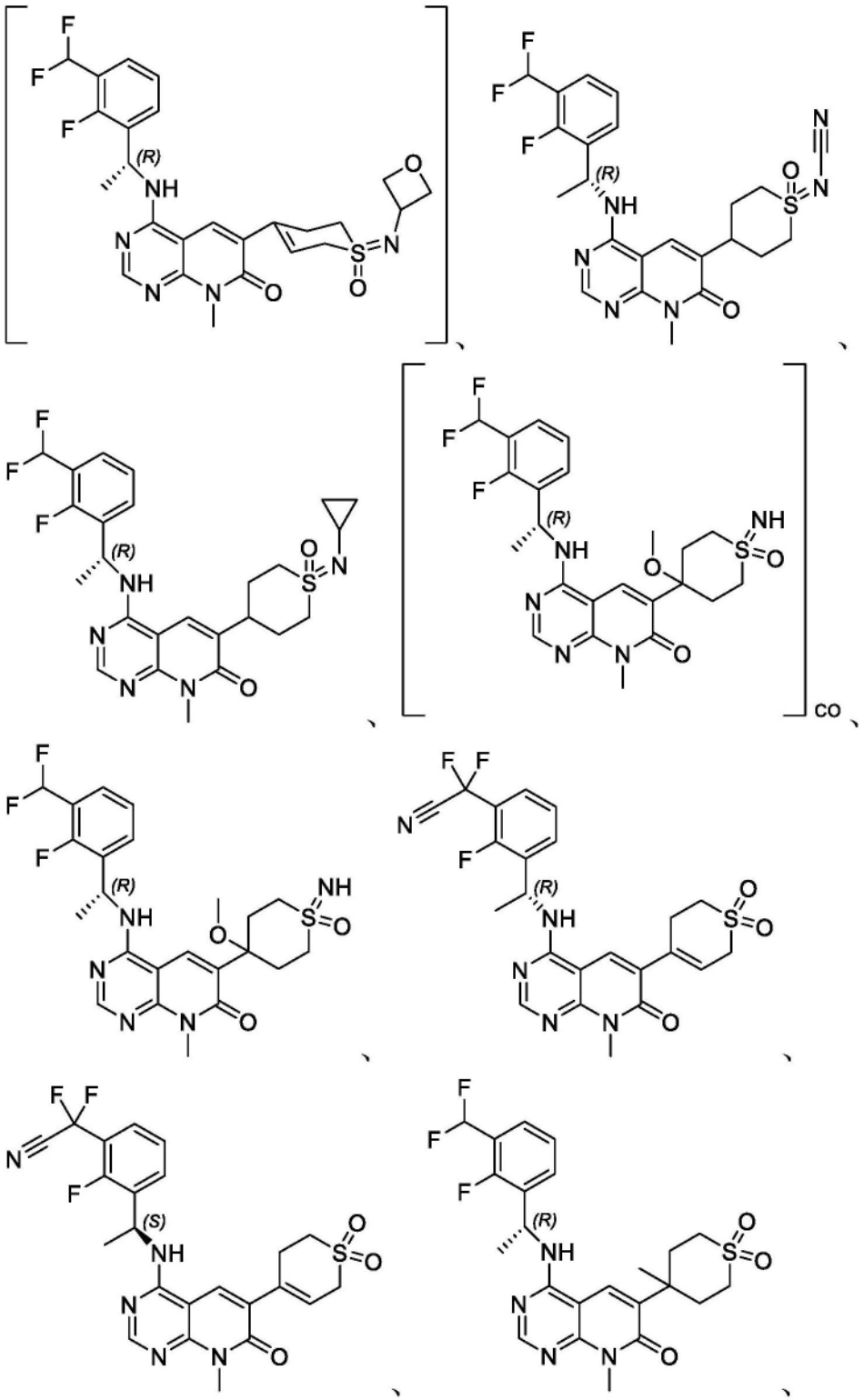


、

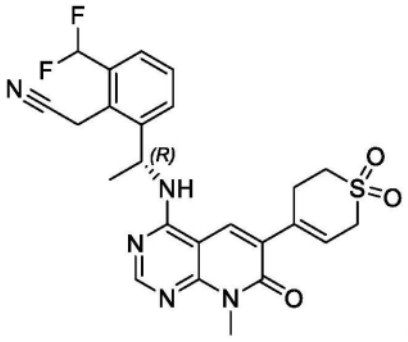
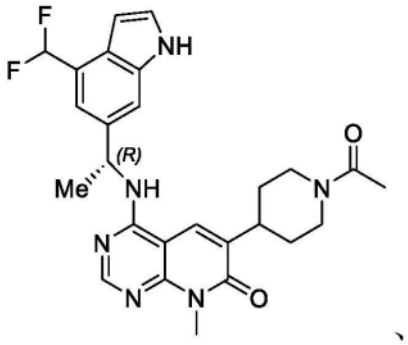
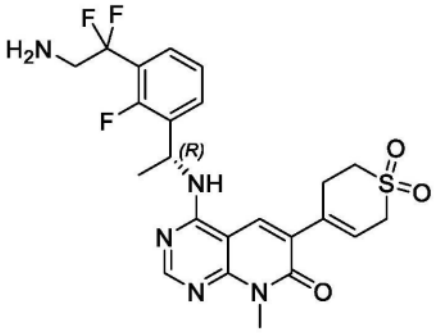
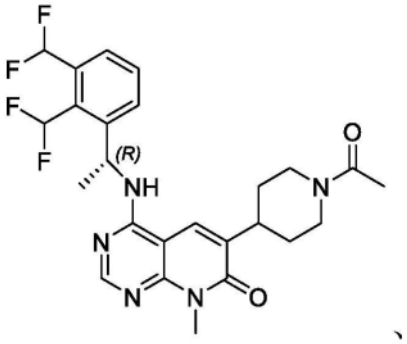
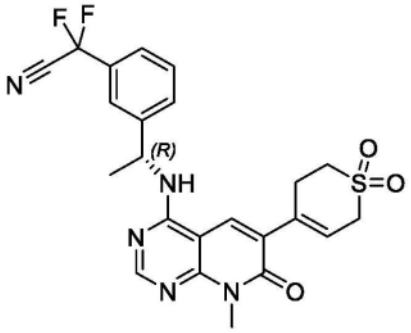
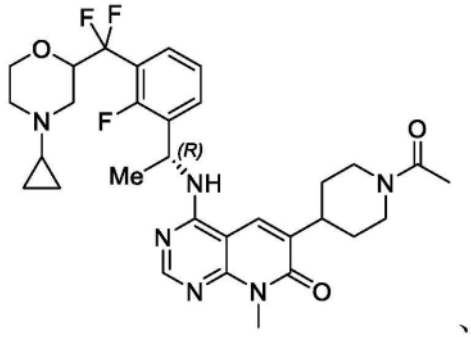
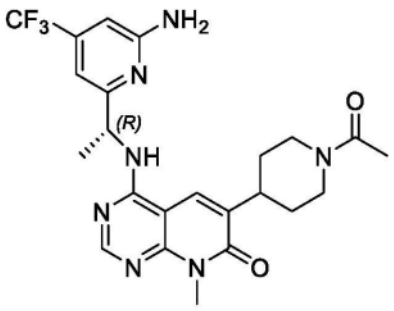
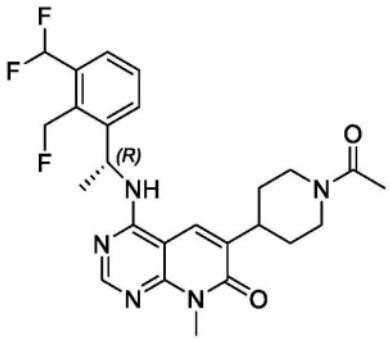
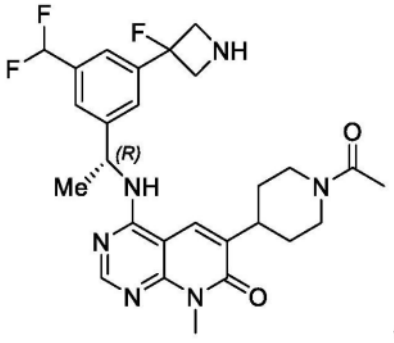
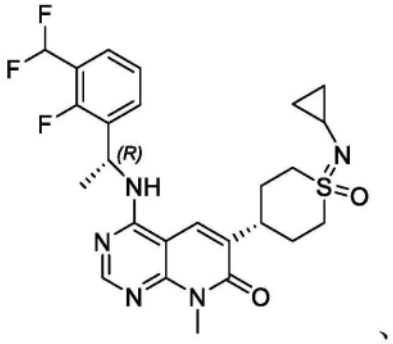


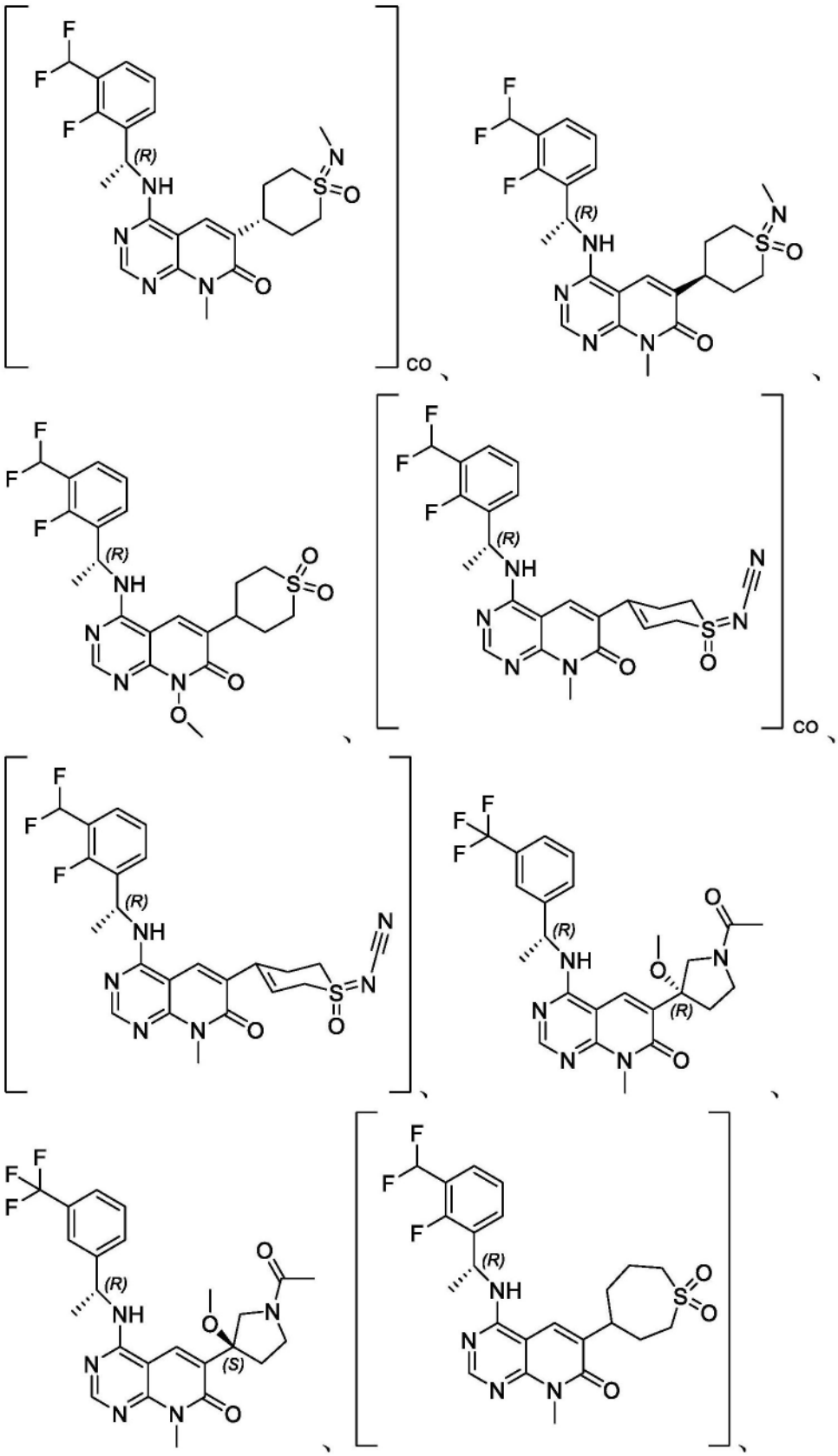
、

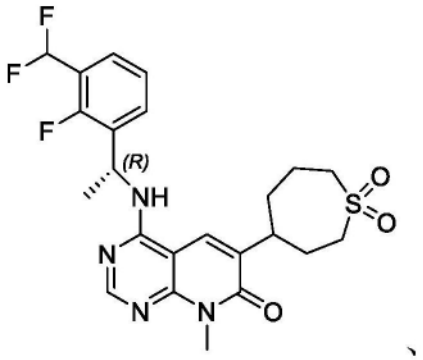
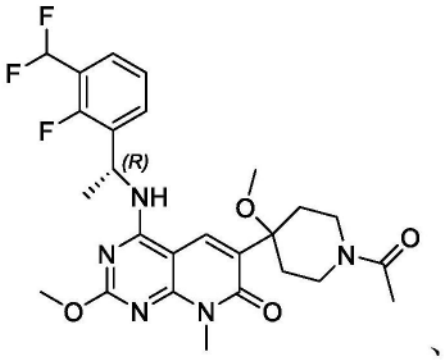
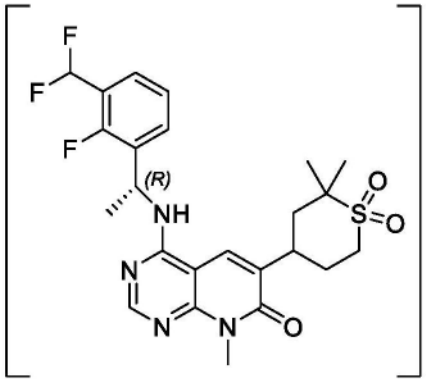
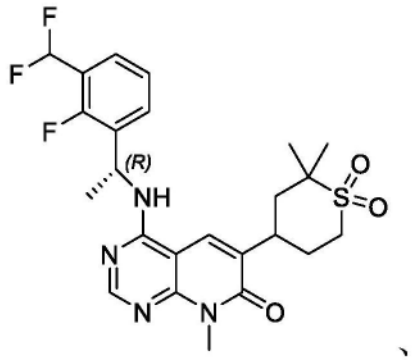
[0334] 




[0335] 

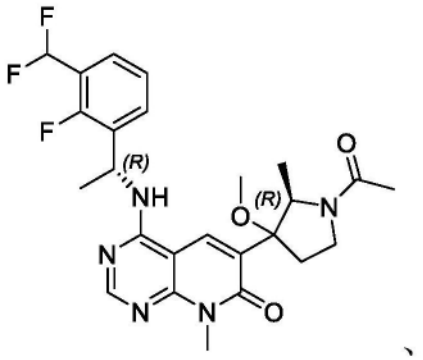
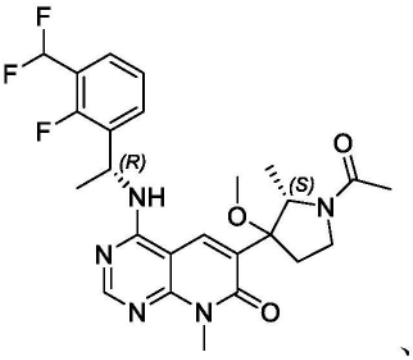
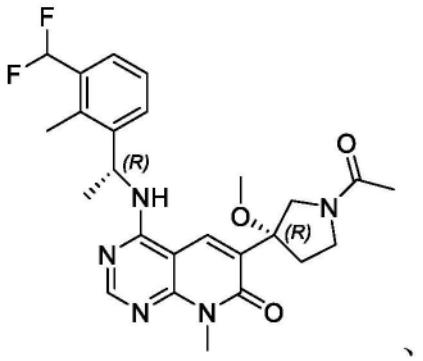
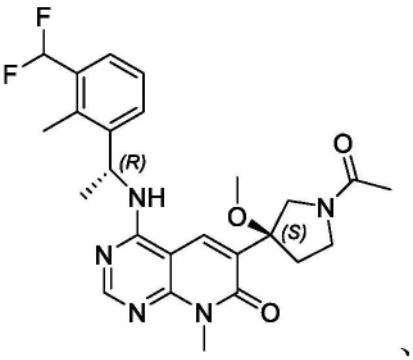
[0336]

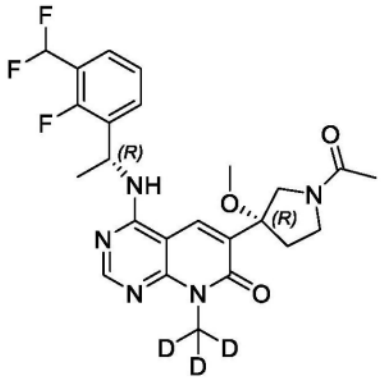
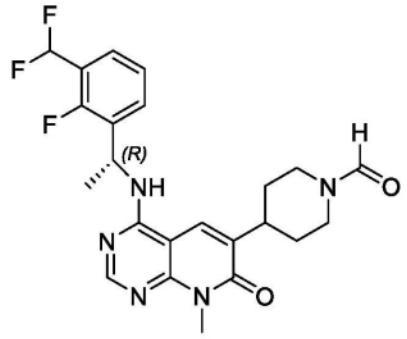
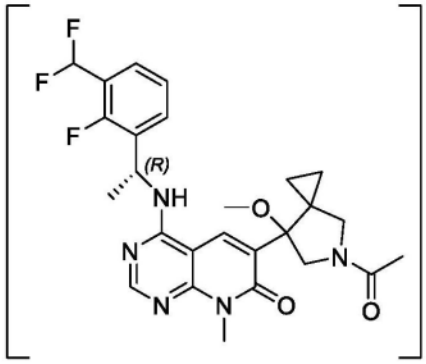
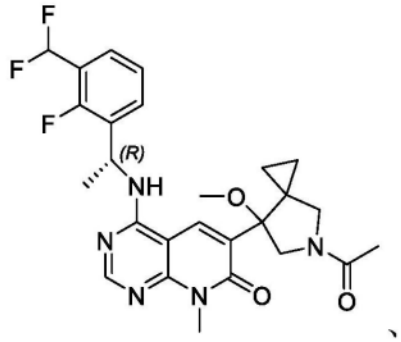
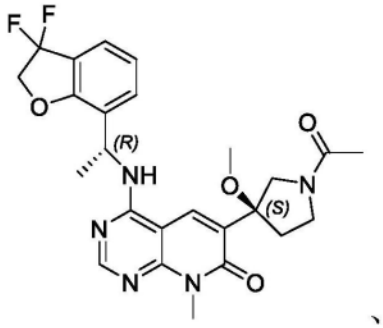
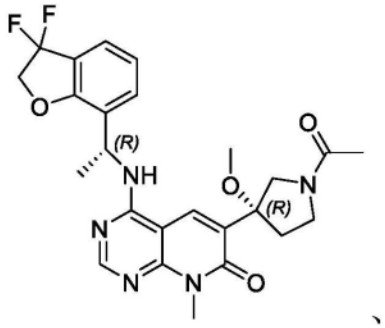
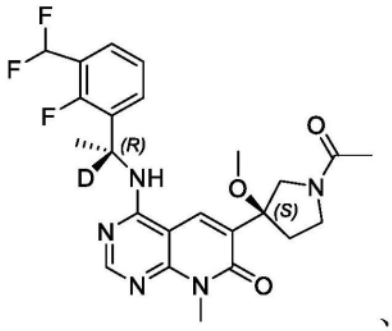
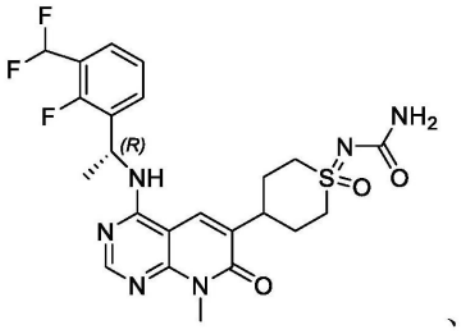
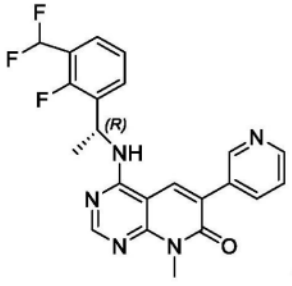
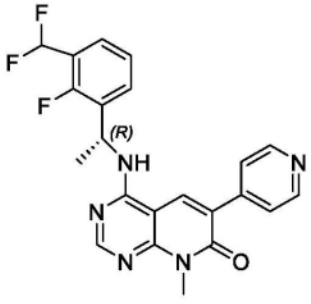











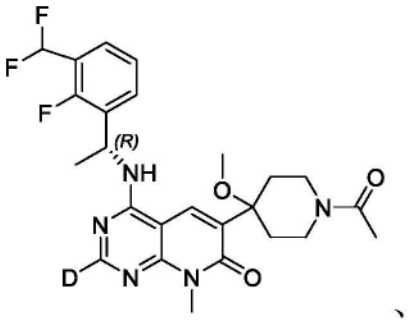
[0337] 

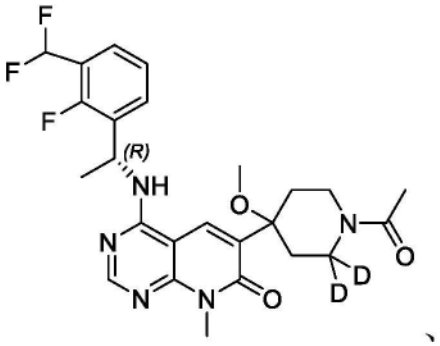

、

、

、

、

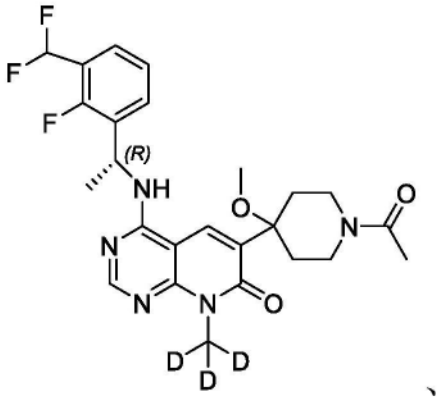
[0338]


、

、

、

、

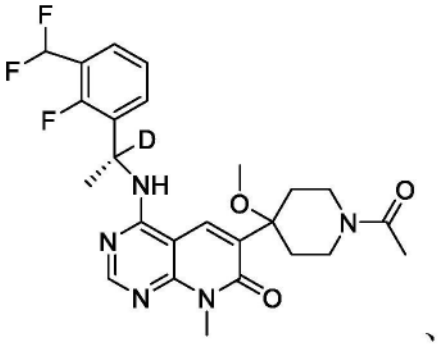
[0339] 










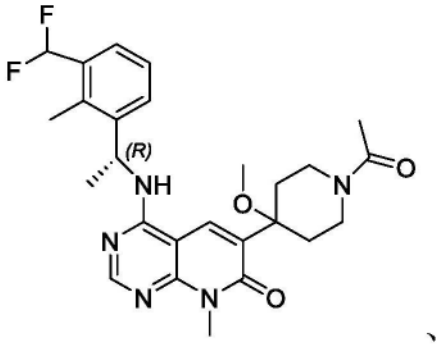


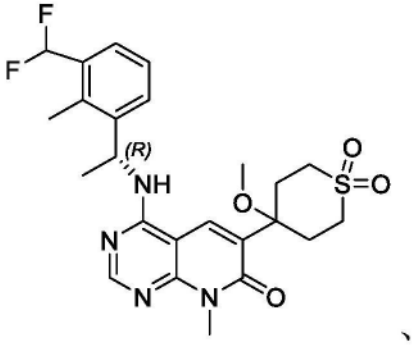


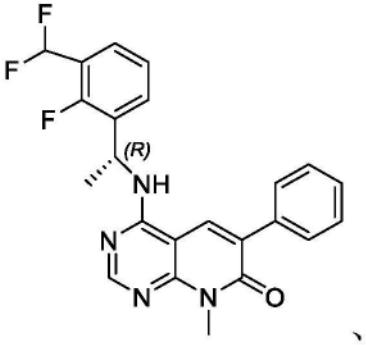


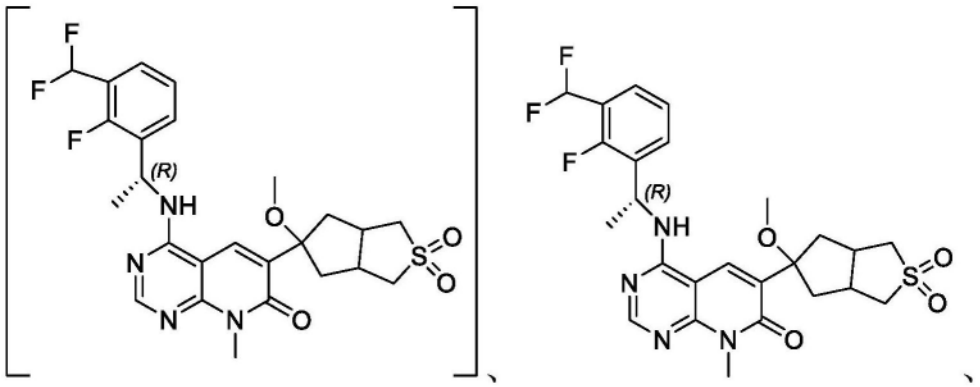
[0340]



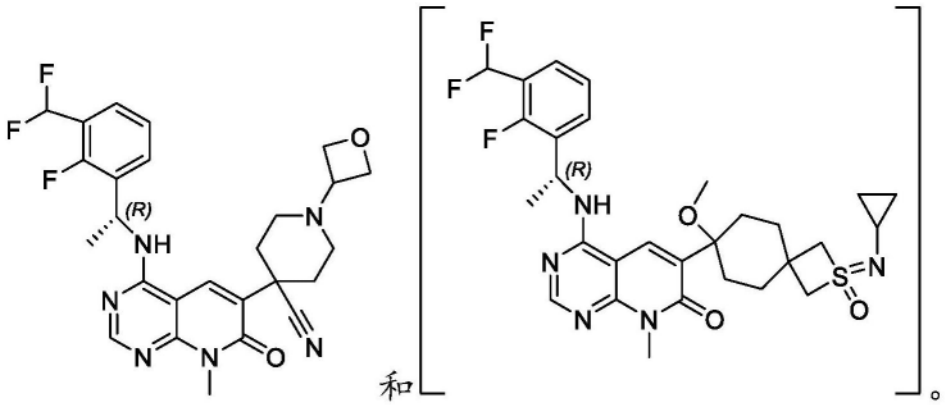








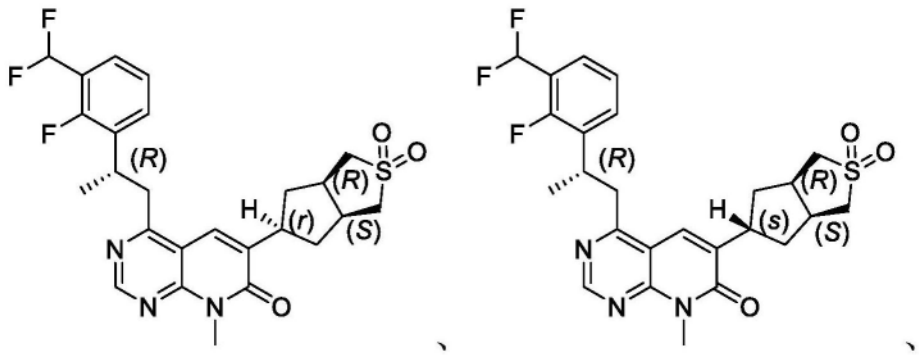
[0341]

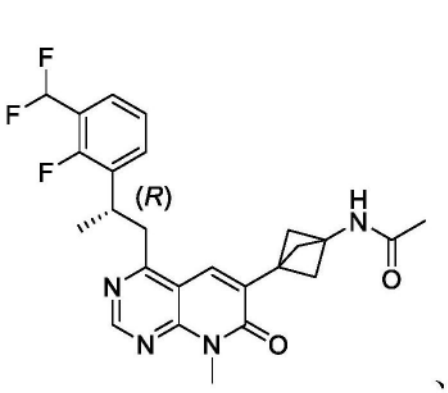
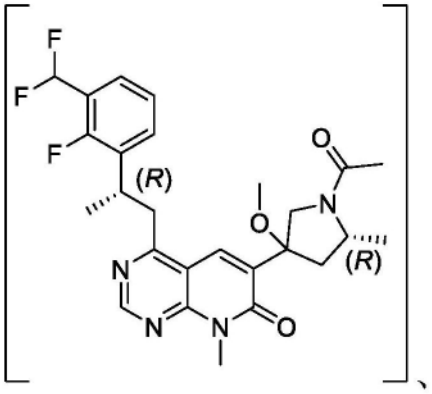
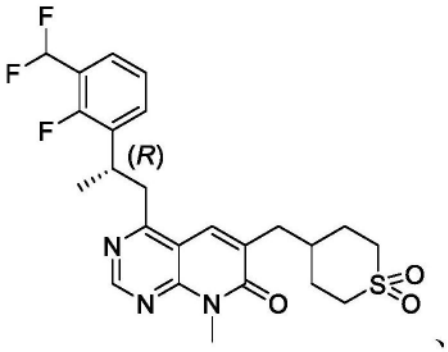
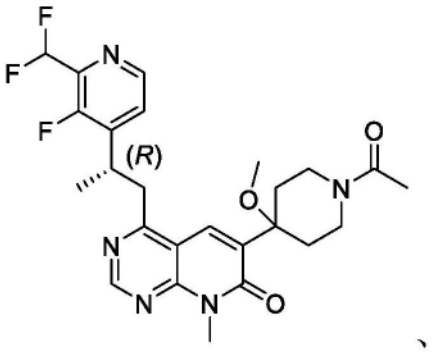


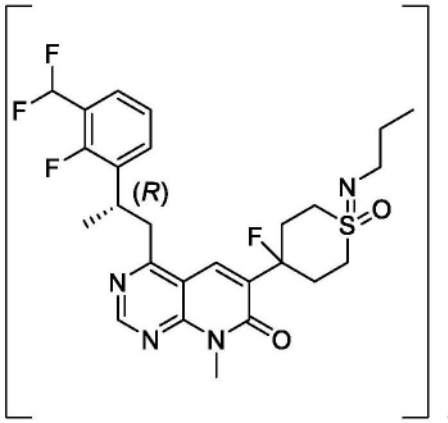
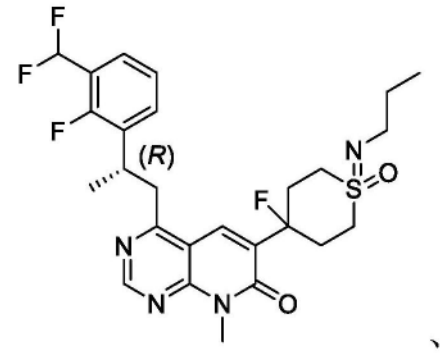
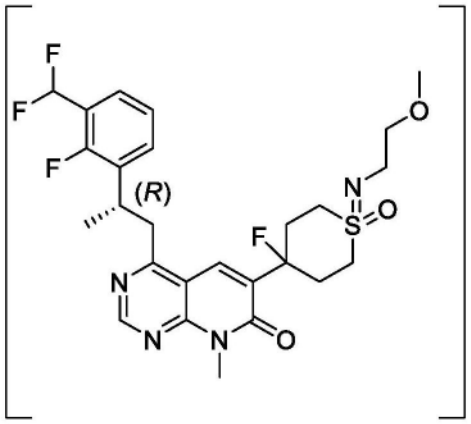
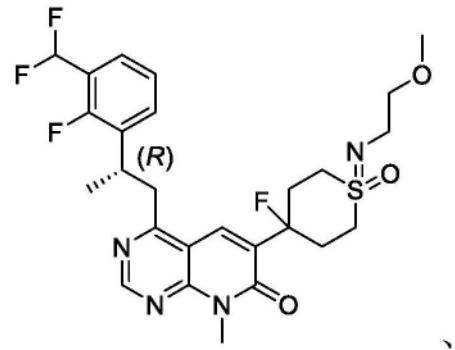
[0342] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体，其选自由合集4的化合物组成的组：

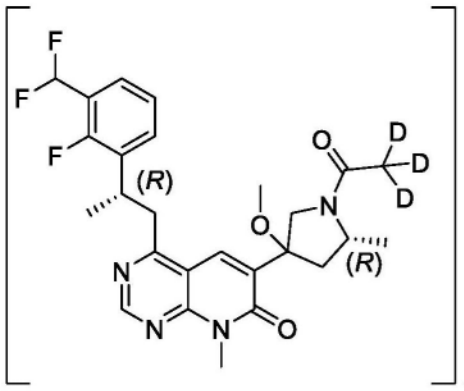
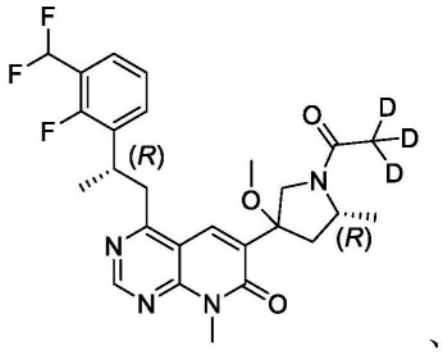
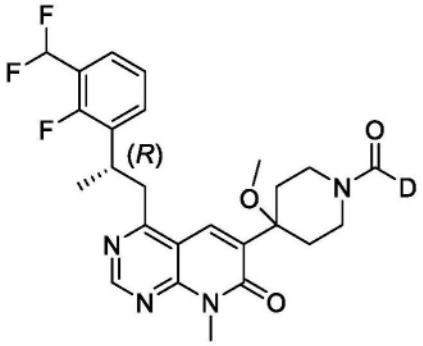
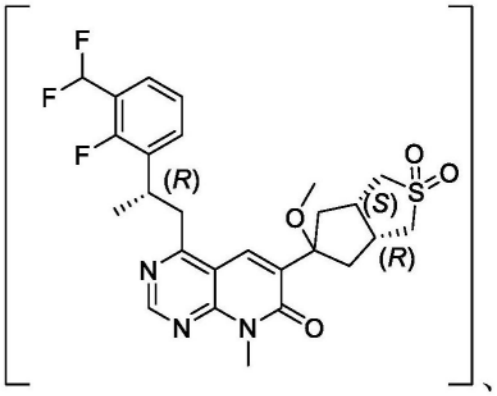
[0343] 合集4：本发明的某些化合物

[0344]

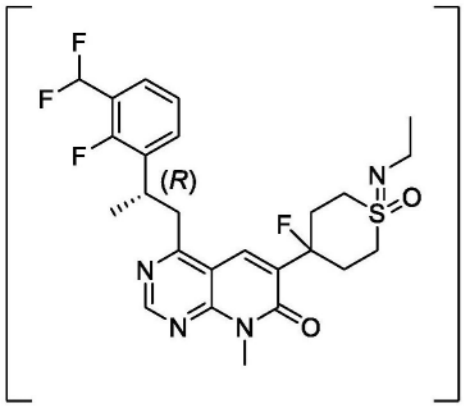
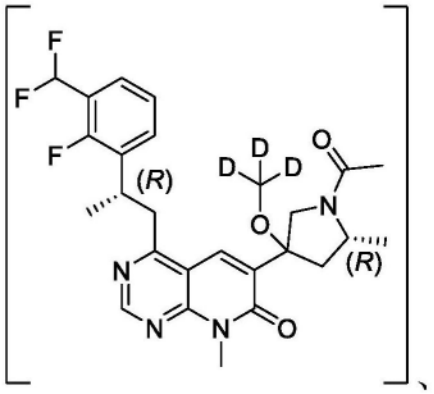
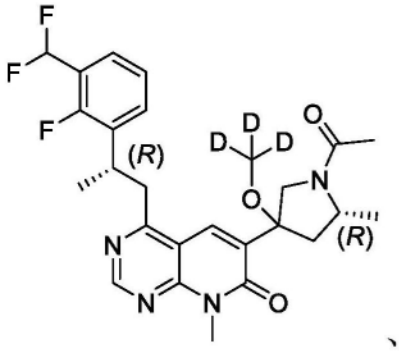
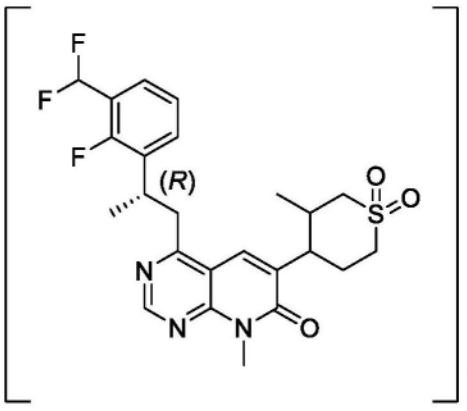


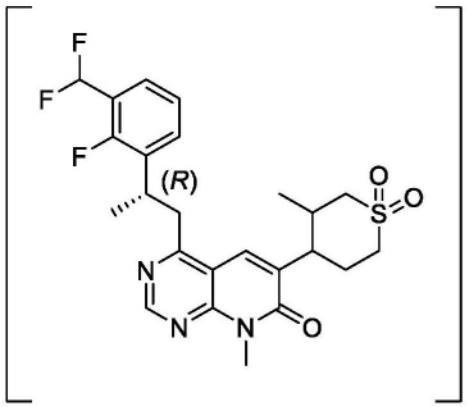
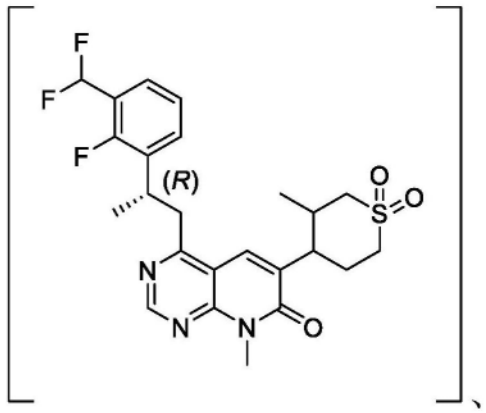
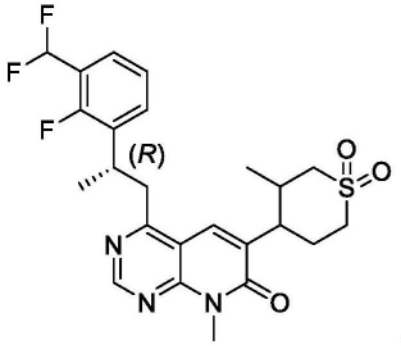
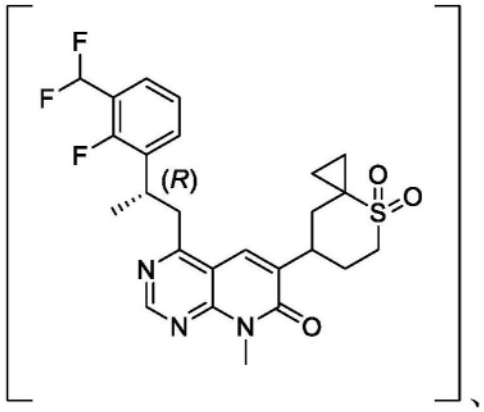
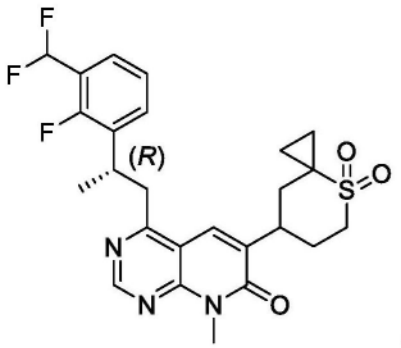
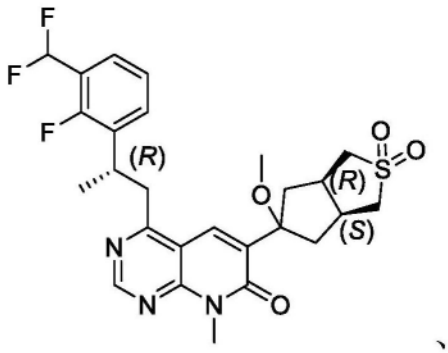
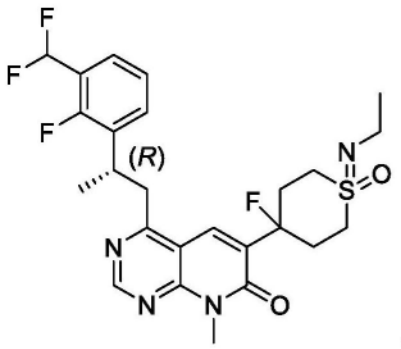
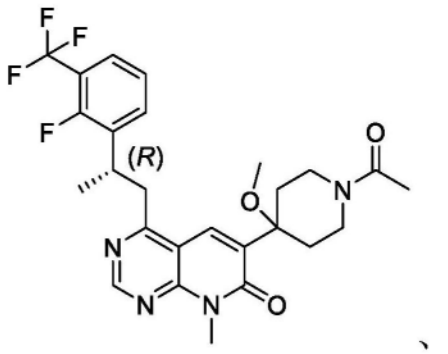

、

、

、

、

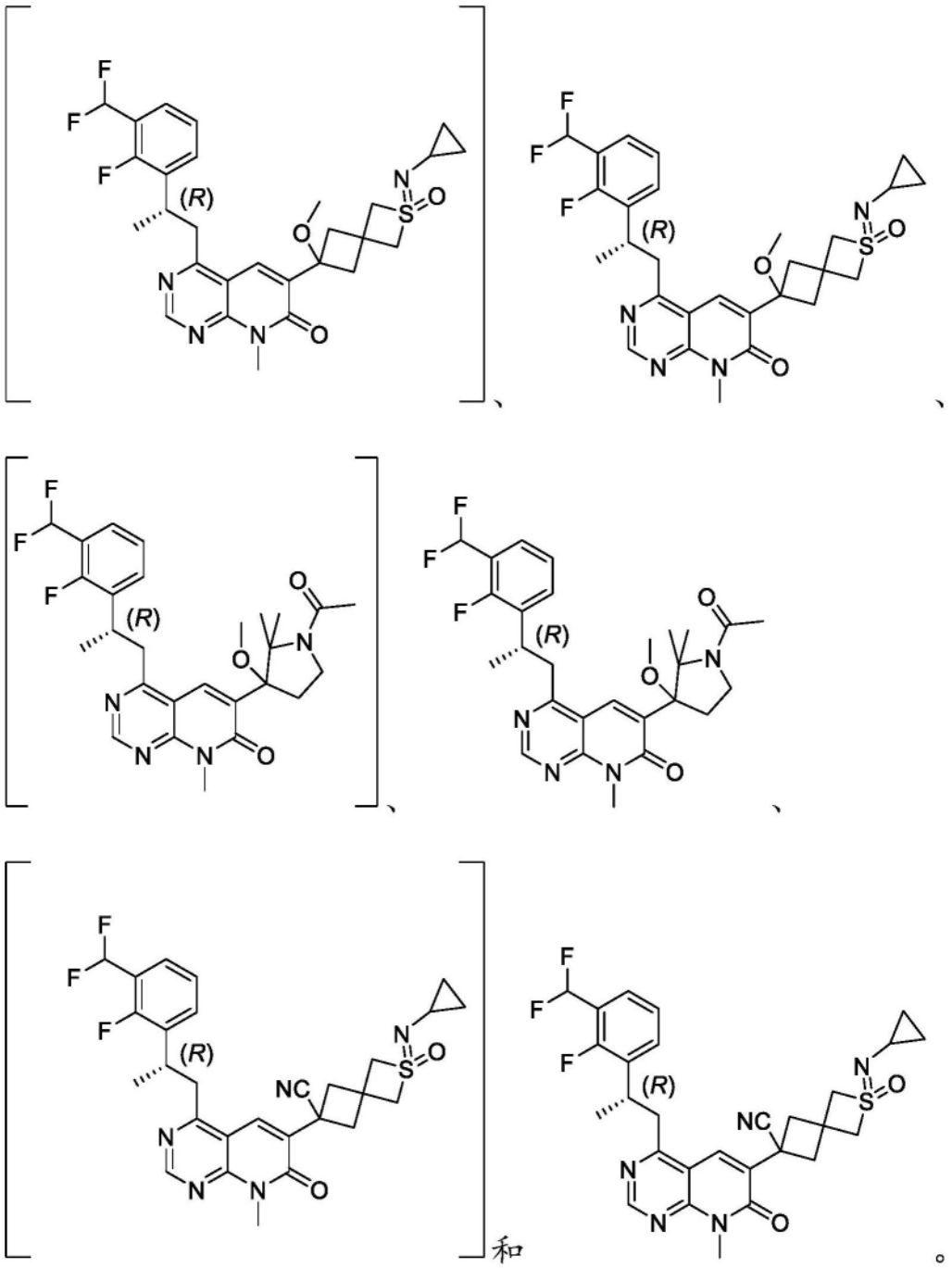
[0345]

、

、

、

、


、

、

、

、

[0346]


、

、

、

1、

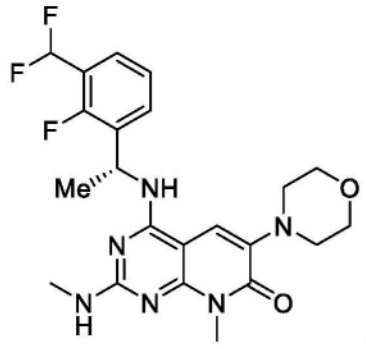
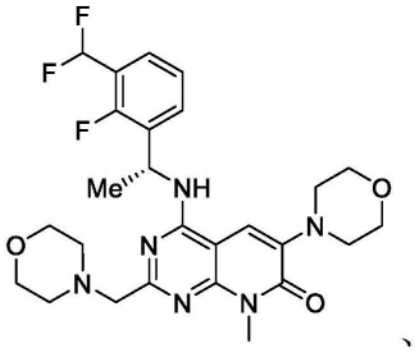
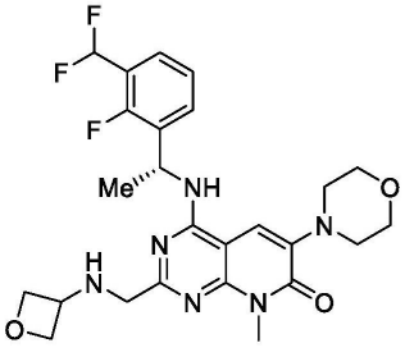
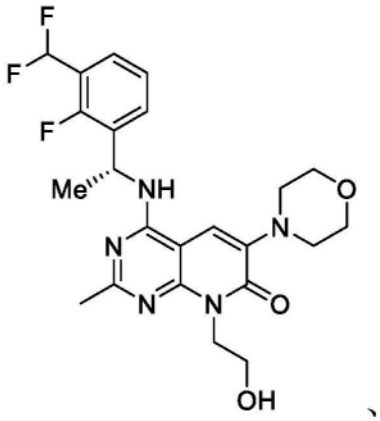
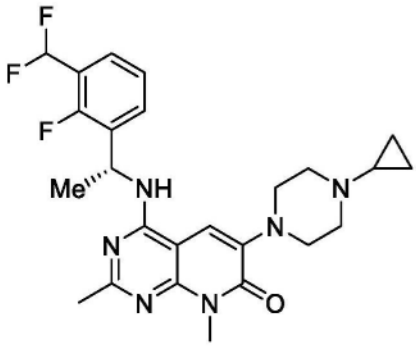
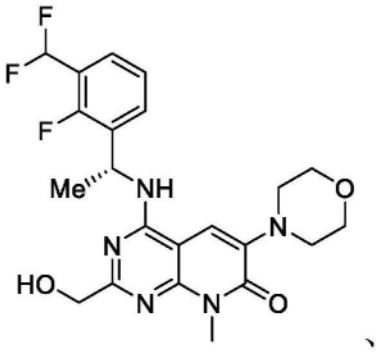
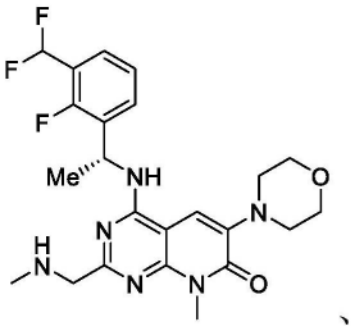
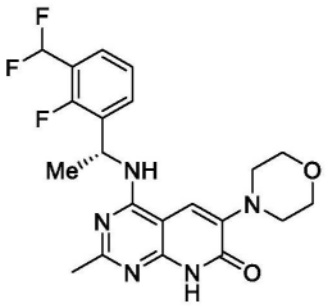
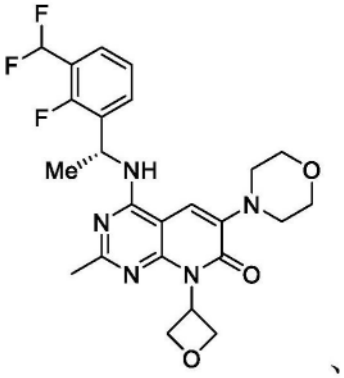
[0347]  、  、  、  、  、  、  、  、

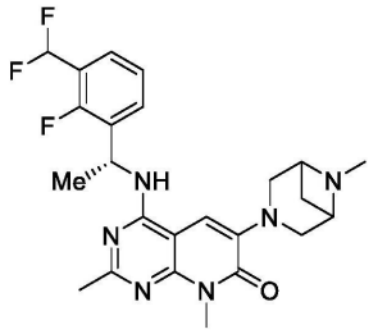
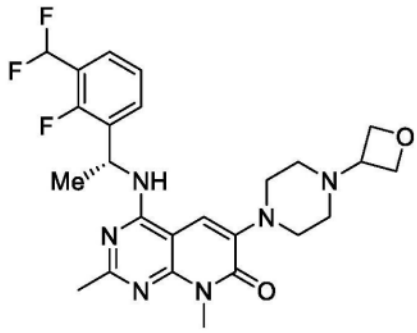
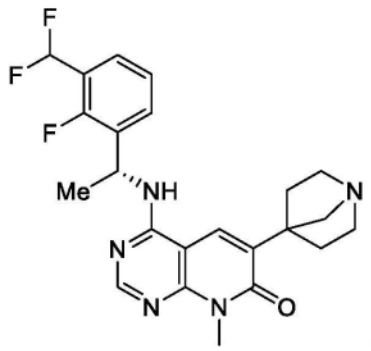
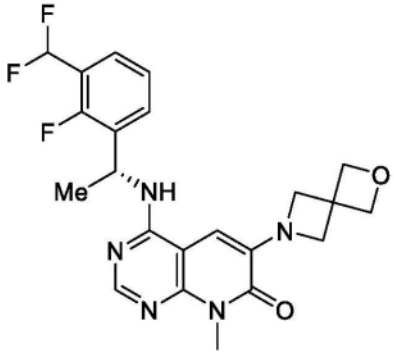
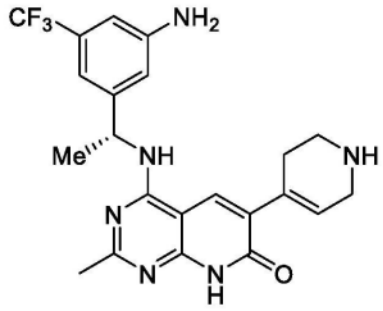
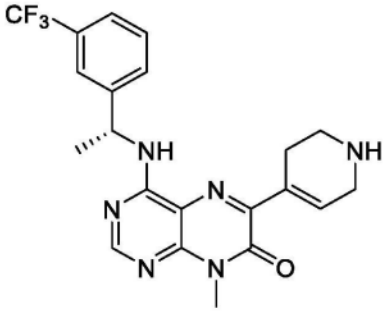
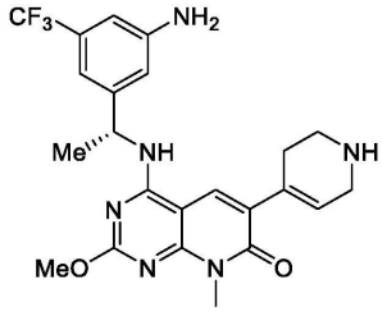
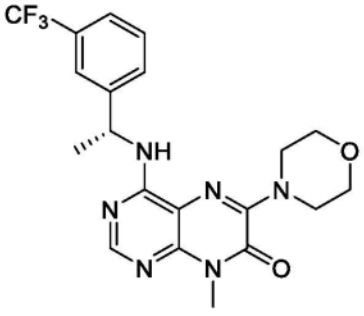
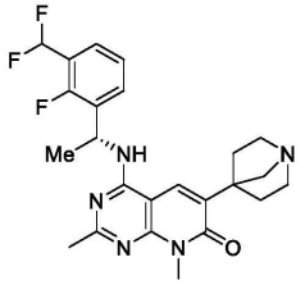
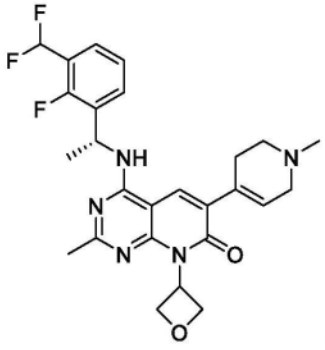
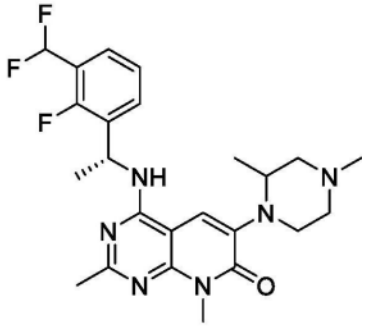
[0348] 

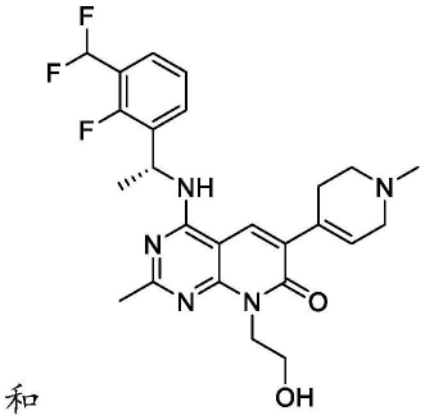
[0349] 本发明提供了一种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体和互变异构体，其选自由合集5的化合物组成的组。本领域技术人员可以使用常规方法，包括本文公开的合成方法的调适方案来制备这些化合物。

[0350] 合集5：本发明的某些化合物

[0351]

[0352] 











[0353] 

和 。

[0354] 合成所公开的化合物的方法

[0355] 本发明化合物可以通过多种方法，包括标准化学反应来制造。以下提供的方案中描绘了合适的合成途径。

[0356] 可以通过部分如以下合成方案和实施例所阐述的有机合成技术中已知的方法来制备具有本文描述的任何化学式的化合物。在以下描述的方案中，应当充分理解，在必要时根据一般原理或化学性质采用敏感性或反应性基团的保护基。根据标准有机合成方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts，“Protective Groups in Organic Synthesis”，第三版，Wiley,New York 1999)来操纵保护基。在化合物合成的适宜阶段使用对本领域技术人员显而易知的方法来去除这些基团。选择方法以及它们的执行反应条件和顺序应当符合具有本文公开的任何化学式的化合物的制备。

[0357] 本领域技术人员应当认识到任何本发明化合物中是否存在立体中心。因此，本发明包括两种可能的立体异构体(除非在合成中规定)，并且不仅包括外消旋化合物而且还包括个别镜像异构体和/或非镜像异构体。当需要呈单个镜像异构体或非镜像异构体形式的化合物时，可以通过立体特异性合成或通过拆分最终产物或任何适宜中间物来获得。可以通过本领域中已知的任何合适的方法来实现最终产物、中间物或起始物质的拆分。参见例如“Stereochemistry of Organic Compounds”，E.L.Eliel,S.H.Wilen和L.N.Mander(Wiley-lnterscience,1994)。

[0358] 化合物的制备

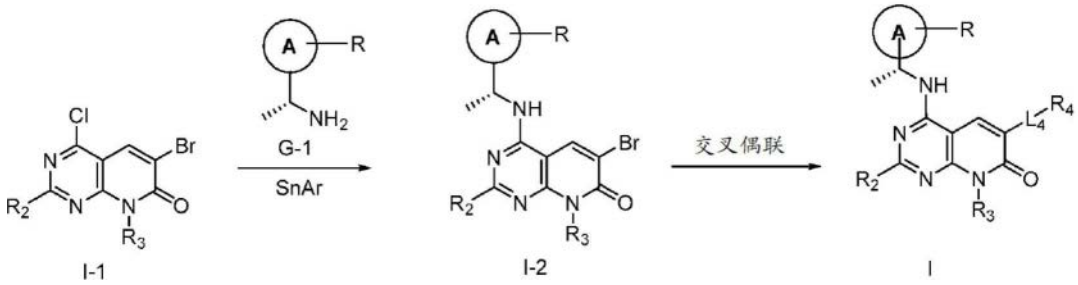
[0359] 本文描述的化合物可以由市售起始物质制造或者使用已知的有机、无机和/或酶催工艺合成。

[0360] 可以用有机合成领域的技术人员众所周知的许多方式来制备本发明化合物。举例来说，可以使用以下描述的方法连同合成有机化学领域已知的合成方法或如本领域技术人员所了解的其变化方案来合成本发明化合物。这些方法包括但不限于以下所描述的那些方法。

[0361] 方案1概述了取代的(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或类似杂环的一般合成。

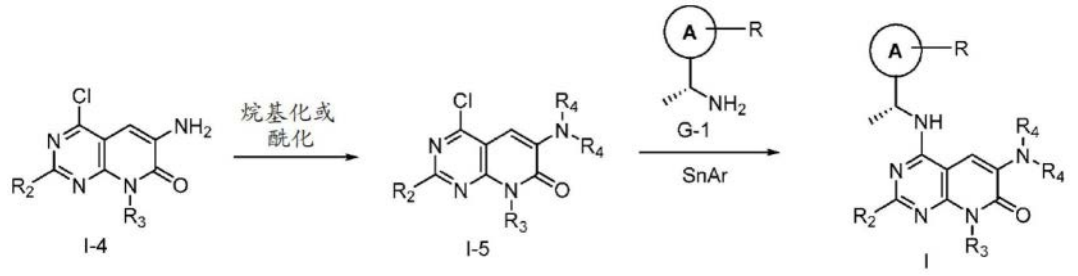
[0362] 6-溴-4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(I-1)可以用适当取代的苯甲胺(G-1)进行亲核性芳族取代。所得中间物I-2中的溴取代基可以用于与适当取代的醇、胺、酰胺、烷基、烯烃、芳族化合物或杂芳族化合物进行交叉偶联反应。

[0363] 方案1：

[0364] 

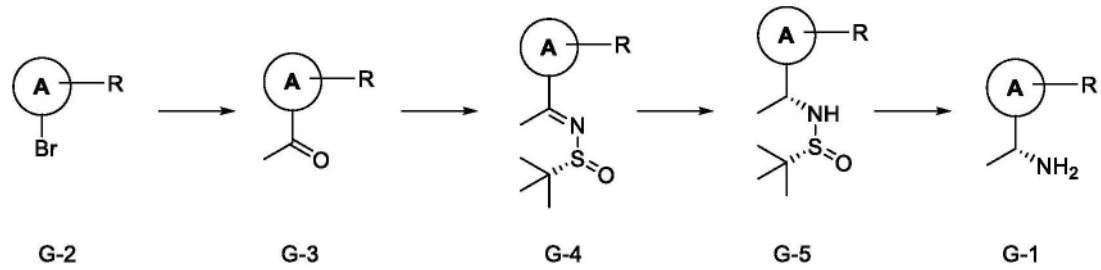
[0365] 替代地,可以由6-氨基-4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮通过烷基化或酰化制备在6位(溴)上具有氮取代基的最终化合物,得到I-5类型中间物,可以用适当取代的苯甲胺(G-1)进行亲核性芳族取代,以提供根据方案2的最终类似物I。

[0366] 方案2:

[0367] 

[0368] 可以如方案3中所概述来制备建构块G-1。可以通过金属卤素交换,继而加入酰化剂而将适当取代的芳基或杂芳基溴化物G-2转化为相应的乙酰基杂芳基G-3。可以使用埃尔曼氏方法(Ellman's method)将酮官能团立体选择性地转化为手性胺。

[0369] 方案3:

[0370] 

[0371] 治疗用途

[0372] 由于本发明化合物的生物性质,本发明化合物、其互变异构体、外消旋物、镜像异构体、非镜像异构体、其混合物以及所有上述形式的盐都可能适用于治疗以过度或异常细胞增殖为特征的疾病,如癌症。

[0373] 举例来说,可以用本发明化合物治疗以下癌症、肿瘤和其他增殖性疾病,但不限于此:

[0374] 头颈部癌症/肿瘤/癌瘤:例如鼻腔、鼻旁窦、鼻咽、口腔(包括唇、齿龈、牙槽脊、磨牙后三角、口底、舌、硬腭、颊粘膜)、口咽(包括舌根、扁桃腺、扁桃体、软腭、扁桃窦、咽壁)、中耳、喉(包括声门上、声门、声门下、声带)、下咽、唾液腺(包括小唾液腺)的癌症/肿瘤/癌瘤;眼内癌(例如葡萄膜黑素瘤)以及眼眶和附件癌;

[0375] 肺癌症/肿瘤/癌瘤:例如非小细胞肺癌(NSCLC)(鳞状细胞癌、梭形细胞癌、腺癌、大细胞癌、透明细胞癌、细支气管癌)、小细胞肺癌(SCLC)(燕麦细胞癌、中间细胞癌、混合型燕麦细胞癌);

[0376] 纵隔赘瘤：例如神经性肿瘤(包括神经纤维瘤、神经鞘瘤、恶性许旺氏细胞瘤(malignant schwannoma)、神经肉瘤、节细胞成神经细胞瘤、节细胞神经瘤、成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、生殖细胞肿瘤(包括精原细胞瘤、畸胎瘤、非精原细胞瘤)、胸腺肿瘤(包括胸腺瘤、胸腺脂肪瘤、胸腺癌瘤、胸腺类癌)、间质肿瘤(包括纤维瘤、纤维肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、间皮瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、黄色肉芽肿、间叶瘤、血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮瘤、淋巴管瘤、淋巴管平滑肌瘤、淋巴管肌瘤)、星形细胞瘤(大脑、小脑、弥漫性、纤维性、退行性、毛细胞型、原浆性、肥胖细胞型(gemistocytary))、成神经胶质细胞瘤、神经胶质瘤、少突神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、室管膜瘤、成室管膜细胞瘤、脉络丛瘤、成髓细胞瘤、脑膜瘤、许旺氏细胞瘤、成血管细胞瘤、血管瘤、血管外皮瘤、神经瘤、神经节细胞瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、神经鞘瘤(例如听神经鞘瘤)、脊轴肿瘤；

[0377] 胃肠(GI)道癌症/肿瘤/癌瘤：例如食道、胃(胃癌)、胰腺、肝脏和胆道系统(包括肝细胞癌(HCC)，例如儿童期HCC、纤维板层型HCC、混合型HCC、梭状细胞型HCC、透明细胞型HCC、巨细胞型HCC、癌肉瘤型HCC、硬化性HCC；成肝细胞瘤；胆管癌；胆管细胞癌；肝囊腺癌；血管肉瘤、血管内皮瘤、平滑肌肉瘤、恶性许旺氏细胞瘤、纤维肉瘤、克拉茨金瘤(Klatskin tumor))、胆囊、肝外胆管、小肠(包括十二指肠、空肠、回肠)、大肠(包括盲肠、结肠、直肠、肛门；结肠直肠癌、胃肠基质肿瘤(GIST))、生殖泌尿系统(包括肾脏，例如肾盂、肾细胞癌(RCC)、肾母细胞瘤(威尔姆斯氏瘤(Wilms'tumor))、肾上腺样瘤、格拉维茨瘤(Grawitz tumor)；输尿管；膀胱，例如脐尿管癌、尿路上皮癌；尿道，例如远端、球部膜部、前列腺；前列腺(雄激素依赖性、非雄激素依赖性、去势抗性、非激素依赖性、激素难治性)、阴茎)的肿瘤/癌瘤/癌症；

[0378] 睾丸癌症/肿瘤/癌瘤：例如精原细胞瘤、非精原细胞瘤；

[0379] 妇科癌症/肿瘤/癌瘤：例如卵巢、输卵管、腹膜、宫颈、外阴、阴道、子宫体(包括子宫内膜、基底)的肿瘤/癌瘤/癌症；

[0380] 乳房癌症/肿瘤/癌瘤：例如乳腺癌(浸润性乳腺管、胶状、乳小叶侵袭性、管状、腺样囊性、乳头状、髓样、粘液性)、激素受体阳性乳腺癌(雌激素受体阳性乳腺癌、孕酮受体阳性乳腺癌)、HER2阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌、乳腺佩吉特氏病(Paget's disease)；

[0381] 内分泌系统癌症/肿瘤/癌瘤：例如内分泌腺、甲状腺(甲状腺癌/肿瘤；乳头状、滤泡性、退行性、髓样)、副甲状腺(副甲状腺癌/肿瘤)、肾上腺皮质(肾上腺皮层癌/肿瘤)、垂体腺(包括泌乳素瘤、颅咽管瘤)、胸腺、肾上腺、松果腺、颈动脉体、胰岛细胞瘤、副神经节、胰腺内分泌肿瘤(PET；非功能性PET、PPoma、胃泌素瘤、胰岛瘤、VIP瘤、升糖素瘤、体制素瘤、GRF瘤、ACTH瘤)、类癌瘤肿瘤的肿瘤/癌瘤/癌症；

[0382] 软组织肉瘤：例如纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管球瘤、血管外皮瘤、滑膜肉瘤、腱鞘巨细胞瘤、胸膜和腹膜孤立性纤维瘤、弥漫性间皮瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、颗粒细胞瘤、透明细胞肉瘤、黑素细胞许旺氏细胞瘤、神经丛肉瘤、成神经细胞瘤、节细胞成神经细胞瘤、神经上皮瘤、骨外尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、副神经节瘤、骨外软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、间叶瘤、肺泡软部肉瘤、上皮样肉瘤、肾外横纹肌样瘤、促结缔组织增生性小细胞瘤；

[0383] 骨肉瘤:例如骨髓瘤、网状细胞肉瘤、软骨肉瘤(包括中央型、外周型、透明细胞性、间叶性软骨肉瘤)、骨肉瘤(包括骨旁型、骨膜型、高级表面型、小细胞型、放射诱导型骨肉瘤、佩吉特氏肉瘤)、尤因氏瘤、恶性巨细胞瘤、釉质瘤、(纤维)组织细胞瘤、纤维肉瘤、脊索瘤、小圆细胞肉瘤、血管内皮瘤、血管外皮瘤、骨软骨瘤、骨样骨瘤、成骨细胞瘤、嗜酸性肉芽肿、成软骨细胞瘤;

[0384] 间皮瘤:例如胸膜间皮瘤、腹膜间皮瘤;

[0385] 皮肤癌:例如基底细胞癌、鳞状细胞癌、莫克尔氏细胞(Merkel's cell)癌、黑素瘤(包括皮肤、浅表扩散性、恶性雀斑样、肢端痣样型、结节性、眼内黑素瘤)、光化性角化病、眼睑癌;

[0386] 外周和中枢神经系统以及脑赘瘤:例如,星形细胞瘤(大脑、小脑、弥漫性、纤维性、退行性、毛细胞型、原浆性、肥胖细胞型)、成神经胶质细胞瘤、神经胶质瘤、少突神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、室管膜瘤、成室管膜细胞瘤、脉络丛瘤、成髓细胞瘤、脑膜瘤、许旺氏细胞瘤、成血管细胞瘤、血管瘤、血管外皮瘤、神经瘤、神经节细胞瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、神经鞘瘤(例如听神经鞘瘤)、脊轴肿瘤、神经性肿瘤(包括神经纤维瘤、神经鞘瘤、恶性许旺氏细胞瘤、神经肉瘤、节细胞成神经细胞瘤、节细胞神经瘤、成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、生殖细胞肿瘤(包括精原细胞瘤、畸胎瘤、非精原细胞瘤)、胸腺肿瘤(包括胸腺瘤、胸腺脂肪瘤、胸腺癌瘤、胸腺类癌)、间质肿瘤(包括纤维瘤、纤维肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、间皮瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、黄色肉芽肿、间叶瘤、血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮瘤、淋巴管瘤、淋巴管平滑肌瘤、淋巴管肌瘤);

[0387] 淋巴瘤和白血病:例如B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(包括小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)(BL))、伯基特氏白血病、T细胞非霍奇金氏淋巴瘤(包括退行性大细胞淋巴瘤(ALCL)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL))、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤(T-LBL)、成人T细胞淋巴瘤、成淋巴细胞性B细胞淋巴瘤(B-LBL)、免疫细胞瘤、慢性B细胞淋巴细胞性白血病(B-CLL)、慢性T细胞淋巴细胞性白血病(T-CLL)、B细胞小淋巴细胞性淋巴瘤(B-SLL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)、免疫母细胞瘤、霍奇金氏病(HD)(包括结节性淋巴细胞优势型HD(NLPHD)、结节性硬化HD(NSHD)、混合细胞型HD(MCHD)、富淋巴细胞型典型HD、淋巴细胞耗竭型HD(LDHD))、大颗粒淋巴细胞性白血病(LGL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性/骨髓性白血病(AML)、急性淋巴/成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性前骨髓细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞/淋巴性白血病(CLL)、前淋巴细胞性白血病(PLL)、毛细胞白血病、慢性骨髓性/骨髓性白血病(CML)、骨髓瘤、浆细胞瘤、多发性骨髓瘤(MM)、浆细胞瘤、骨髓发育不良综合征(MDS)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、青少年骨髓单核细胞性白血病(JMML)、不明谱系急性白血病、骨髓增殖性赘瘤、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤、早期前体T细胞白血病、自然杀伤细胞白血病/淋巴瘤、骨髓性/淋巴性赘瘤伴嗜酸性粒细胞增多症、骨髓肉瘤、瞬时异常骨髓细胞生成;以及

[0388] 原发部位不明型癌症(CUP)。

[0389] 以上提到的以其在体内的具体位置/起点为特征的所有癌症/肿瘤/癌瘤都意在包括原发性肿瘤和由其衍生的转移性肿瘤。

[0390] 以上提到的所有癌症/肿瘤/癌瘤都可以通过其组织病理学分类进行进一步区分：

[0391] 上皮癌，例如鳞状细胞癌(SCC)(原位癌、浅表侵袭性、疣状癌、假性肉瘤、退行性、移行细胞、淋巴上皮)、腺癌(AC)(分化良好型、粘液性、乳头状、多形性巨细胞、导管、小细胞、戒环细胞、梭状细胞、透明细胞、燕麦细胞、胶状、腺鳞状细胞、粘液表皮样、腺样囊性)、粘液性囊腺癌、腺泡细胞癌、大细胞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤(小细胞癌、副神经节瘤、类癌)；嗜酸性癌瘤；以及

[0392] 非上皮和间质癌，例如肉瘤(纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、巨细胞肉瘤、淋巴肉瘤、纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、神经纤维肉瘤)、淋巴瘤、黑素瘤、生殖细胞肿瘤、血液赘瘤、混合型和未分化癌。

[0393] 本发明化合物可用于一线、二线或任何其他线治疗情形下的治疗方案中。

[0394] 本发明化合物可用于预防、短期或长期治疗上述疾病，任选地还与放射疗法和/或手术和/或其他化合物组合使用。

[0395] 当然，上文还包括本发明化合物在通过向有需要的患者施用治疗有效剂量来治疗上述疾病的各种方法中的用途，以及这些化合物用于制造供治疗此类疾病用的药物的用途，以及包括此类本发明化合物的药物组合物，以及包括此类本发明化合物的药物的制备和/或制造等等。

[0396] 使用所公开的化合物的其他方法

[0397] 本发明一方面涉及一种在有需要的受试者中抑制SOS1的方法，所述方法包括向所述受试者施用本发明的SOS1抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0398] 本发明另一方面涉及一种治疗或预防疾病的方法，所述治疗或预防是通过调节SOS1与RAS家族蛋白和/或RAC1的相互作用来实现或为特征。所述方法包括向需要治疗与SOS1调节相关的疾病或病症的患者施用有效量的具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体。

[0399] 在某些实施方案中，提供了抑制细胞中SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或抑制细胞中SOS1与RAC1的相互作用的方法，所述方法包括向所述细胞施用具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，以及药学上可接受的载体。

[0400] 在某些实施方案中，提供了一种在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[0401] 在某些实施方案中，所述疾病可以是但不限于癌症。在某些实施方案中，所述疾病或癌症选自由以下组成的组：胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病、青少年骨髓单核细胞性白血病(JMML)、急性成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、淋巴瘤、中枢和外周神经系统肿瘤、上皮和非上皮肿瘤和间质肿瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、成神经胶质细胞瘤、肾癌和肉瘤。在一些实施方案中，所述癌症是结肠直肠癌或胰腺癌。

[0402] 在某些实施方案中，所述疾病可以是但不限于癌症。在某些实施方案中，所述疾病

或癌症选自由以下组成的组:胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、成神经胶质细胞瘤、肾癌和肉瘤。

[0403] 在某些实施方案中,所述疾病可以是但不限于RAS蛋白家族病变。在某些实施方案中,所述RAS蛋白家族病变选自由以下组成的组:1型神经纤维瘤病(NF1)、努南氏综合征(NS)、努南氏综合征伴随多发性雀斑(NSML)、毛细管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特罗综合征(Costello Syndrome,CS)、心脏-面部-皮肤综合征(CFC)、雷吉士综合征(Legius Syndrome)和遗传性齿龈纤维瘤病。

[0404] 本发明另一方面涉及一种抑制SOS1的方法。所述方法包括向有需要的患者施用有效量的具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体。

[0405] 本发明涉及能够调节(例如抑制)SOS1的活性的组合物。本发明还涉及此类化合物的治疗用途。

[0406] 所公开的化合物可以以有效量施用以治疗或预防病症和/或预防其在受试者中发展。

[0407] 本发明另一方面涉及一种具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防受调节SOS1与RAS家族蛋白和/或RAC1的相互作用影响的疾病。本发明另一方面涉及一种具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防疾病,所述治疗或预防是以抑制SOS1与RAS家族蛋白的相互作用和/或SOS1与RAC1的相互作用为特征。

[0408] 本发明另一方面涉及一种具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防疾病,其中所述治疗或预防是通过抑制SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或通过抑制SOS1与RA的相互作用来实现或为特征。

[0409] 本发明另一方面涉及一种具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制hSOS1与H-RAS或N-RAS或K-RAS(包括其临床已知突变)结合,并且抑制由hSOS1在以20μM或更低浓度存在时催化(但其在20μM或更低浓度下对EGFR激酶基本上无活性)的核苷酸交换反应,从而用于制备供治疗或预防过度增殖性病症用的药物。

[0410] 本发明另一方面涉及一种具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于制造供抑制hSOS1特异性结合至K-RAS G12C蛋白或如本文描述的另一种Ras突变体用的药物,并且抑制由hSOS1在以20μM或更低浓度存在时催化(但其在20μM或更低浓度下对EGFR激酶基本上无活性)的核苷酸交换反应,从而用于制备供治疗或预防过度增殖性病症用的药物。

[0411] 在另一方面,本发明涉及具有本文公开的任何化学式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体的用途,用于制造供治疗或预防疾病用的药物。

[0412] 所公开的化合物的施用可以通过治疗剂的任何施用模式来实现。这些模式包括全身或局部施用，如口服、经鼻、经肠胃外、经静脉内、经皮、皮下、阴道、口腔、直肠或局部施用模式。同样，它们还可以呈静脉内(药团和输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式施用，并且全都使用医药领域技术人员众所周知的形式。

[0413] 取决于预定施用模式，所公开的化合物或药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型，举例来说，如可注射剂、片剂、栓剂、丸剂、限时释放胶囊、酏剂、酊剂、乳液、糖浆、粉剂、液体、悬浮液等等，有时呈单位剂量形式并且符合常规医药实践。

[0414] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊，其包含本发明化合物和药学上可接受的载体，如:a)稀释剂，例如纯化水、三酸甘油酯油(如氢化或部分氢化植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(如EPA或DHA)或其酯或三酸甘油酯或其混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸；b)润滑剂，例如硅石、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇；对于片剂，还有:c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖(如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮(若需要)；d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；e)吸附剂、着色剂、调味剂和甜味剂；f)乳化剂或分散剂，如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂；和/或g)化合物吸收增强剂，如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0415] 举例来说，可以通过溶解、分散等来制备液体(特别是可注射的)组合物。举例来说，将所公开的化合物溶解在药学上可接受的溶剂中或与之混合，如水、生理盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等等，从而形成可注射等渗溶液或悬浮液。可以使用如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白等白质来溶解所公开的化合物。

[0416] 所公开的化合物还可以使用如丙二醇等聚二醇作为载体配制为可以由脂肪乳液或悬浮液制备的栓剂。

[0417] 所公开的化合物还可以呈如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡等脂质体递送系统形式施用。脂质体可以由多种含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱的磷脂形成。在一些实施方案中，使脂质组分的膜与药物的水溶液发生水合以形成囊封药物的脂质层，如例如美国专利号5,262,564中所描述，所述专利的内容以引用的方式并入本文。

[0418] 所公开的化合物还可以通过使用所公开的化合物与其偶合的单克隆抗体作为个别载体进行递送。所公开的化合物还可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，所公开的化合物可以与一类可用于实现药物控制释放的生物可降解聚合物(例如，聚乳酸、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶交联或两性嵌段共聚物)偶合。在一个实施方案中，所公开的化合物未与聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

[0419] 肠胃外可注射施用一般用于皮下、肌肉内或静脉内注射和输注。可注射剂可以制

备为常规形式，呈液体溶液或悬浮液或者适合在注射前溶解在液体中的固体形式。

[0420] 本发明另一方面涉及一种药物组合物，包含本发明化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可以包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0421] 可以分别根据常规混合、粒化或涂覆方法来制备组合物，而且以重量或体积计，本发明药物组合物可以含有约0.1％至约99％、约5％至约90％或约1％至约20％所公开的化合物。

[0422] 根据多种因素来选择利用所公开的化合物的给药方案，包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学疾患；欲治疗的疾患的严重程度；施用途径；患者的肾或肝功能；以及所采用的特定公开化合物。本领域的普通医师或兽医可以容易地确定并指定预防、对抗或延滞疾患进展所需的药物有效量。

[0423] 在治疗疾患有需要时，所公开的化合物用于所指出的效果时的有效剂量的量在约0.5mg至约5000mg所公开的化合物的范围内。供体内或体外使用的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg所公开的化合物，或者在剂量清单中的一个量至另一个量的范围内。在一个实施方案中，所述组合物呈可能刻痕的片剂形式。

[0424] 组合疗法

[0425] 本发明方法可以包括单独或者与一种或多种其他疗法(例如非药物治疗或治疗剂)组合使用的本发明化合物。组合疗法可以例如组合两种疗法或可以组合三种疗法(例如三种治疗剂的三联疗法)或更多种疗法。一种或多种其他疗法(例如非药物治疗或治疗剂)的剂量相对于单独施用时的标准剂量可以降低。举例来说，剂量可以根据药物组合和排列凭经验确定，或可以通过等辐射分析推断(例如Black等,Neurology 65:S3-S6(2005))。

[0426] 本发明化合物可以在一种或多种此类其他疗法之前、之后或同时施用。当组合时，本发明化合物的剂量和一种或多种其他疗法(例如非药物治疗或治疗剂)的剂量提供了治疗效果(例如协同或累加治疗效果)。本发明化合物和其他疗法(如抗癌剂)可以共同(如在单一药物组合物中)或分开施用，而且当分开施用时，这可能同时或顺序发生。此类顺序施用可以在时间上相隔较近或较远。

[0427] 在一些实施方案中，所述其他疗法是施用副作用限制剂(例如，希望减轻治疗副作用的发生率或严重程度的剂)。举例来说，在一些实施方案中，本发明化合物还可以与治疗恶心的治疗剂组合使用。可用于治疗恶心的剂的实例包括：屈大麻酚(dronabinol)、格拉司琼(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、昂丹司琼(ondansetron)和丙氯哌嗪(prochlorperazine)或其药学上可接受的盐。

[0428] 在一些实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)。在一些实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增殖剂、糖解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物剂)。在一些实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)和治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增殖剂、糖解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物剂)。在其他实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括两种治疗剂。在其他实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括三种治疗剂。在一些实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括四种或更多种治疗剂。

[0429] 非药物疗法

[0430] 非药物治疗的实例包括但不限于放射疗法、冷冻疗法、高温、手术(例如手术切除肿瘤组织)和T细胞过继性转移(ACT)疗法。

[0431] 在一些实施方案中,本发明化合物可以用作手术后辅助疗法。在一些实施方案中,本发明化合物可以用作手术前新辅助疗法。

[0432] 放射疗法可以用于在受试者(例如哺乳动物(例如人))中抑制异常细胞生长或治疗过度增殖性病症,如癌症。用于施用放射疗法的技术在此项技术中是已知的。放射疗法可以通过若干方法之一或诸多方法的组合施用,包括但不限于外射束疗法、内放射疗法、植入物放射、立体定位放射手术、全身放射疗法、放射疗法以及永久性或暂时性间质近接疗法。如本文所使用,术语"近接疗法"是指通过在肿瘤或其他增殖性组织疾病部位处或附近插入体内的空间受限放射性物质递送的放射疗法。该术语希望包括但不限于暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu放射性同位素)。用作本发明的细胞调节剂的合适的辐射源包括固体与液体二者。作为非限制性实例,辐射源可以是放射性核素,如I-125、I-131、Yb-169、呈固体源形式的Ir-192、呈固体源形式的I-125或者发出光子、β粒子、γ射线或其他治疗性射线的其他放射性核素。放射性物质还可以是由任何放射性核素溶液(例如I-125或I-131溶液)制成的流体,或者可以使用含有固体放射性核素(如Au-198或Y-90)小颗粒的合适的流体的浆液产生放射性流体。此外,放射性核素可以体现在凝胶或放射性微球体中。

[0433] 在一些实施方案中,出于杀伤或抑制此类细胞生长的目的,本发明化合物可以致使异常细胞对放射治疗更敏感。因此,本发明还涉及一种使哺乳动物中的异常细胞对放射治疗敏感的方法,所述方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物,所述量对使异常细胞对放射治疗敏感有效。这种方法中化合物的量可以根据确定本文所描述的此类化合物的有效量的手段来确定。在一些实施方案中,本发明化合物可以用作放射疗法后的辅助疗法或用作放射疗法前的新辅助疗法。

[0434] 在一些实施方案中,非药物治疗是T细胞过继性转移(ACT)疗法。在一些实施方案中,T细胞是活性T细胞。T细胞可以经过修饰以表达嵌合抗原受体(CAR)。CAR修饰的T(CAR-T)细胞可以通过本领域中已知的任何方法产生。举例来说,可以通过向T细胞引入编码CAR的合适的表达载体来产生CAR-T细胞。在对T细胞进行扩增和基因修饰前,从受试者获得T细胞源。T细胞可以获自许多来源,包括外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、肋膜积液、脾脏组织和肿瘤。在本发明的某些实施方案中,可以使用本领域中可利用的许多T细胞系。在一些实施方案中,T细胞是自体T细胞。无论在对T细胞进行基因修饰以表达所需蛋白质(例如CAR)之前抑或之后,一般可以使用如例如以下美国专利中描述的方法对T细胞进行激活和扩增:6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;7,572,631;5,883,223;6,905,874;6,797,514;和6,867,041。

[0435] 治疗剂

[0436] 治疗剂可以是用于治疗癌症或其相关症状的化合物。

[0437] 举例来说,治疗剂可以是类固醇。因此,在一些实施方案中,一种或多种其他疗法包括类固醇。合适的类固醇可以包括但不限于21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松

(alclometasone)、阿尔孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betame thasone)、布地奈德(budesonide)、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龙(clocortolone)、氯泼尼醇(cloprednol)、皮质固酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、双氟拉松(diflorasone)、双氟可龙(diflucor tolone)、双氟泼尼酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟扎可松(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟美他松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、氟欣诺能(fluoci nonide)、氟考丁酯(fluocortin butyl)、氟考龙(fluocortolone)、氟甲松龙(fluorometholone)、醋酸氟培龙(fluperolone acetate)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼松龙(fluprednisolone)、氟氢缩松(flura ndrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西缩松(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤美他松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马泼尼酮(mazipredone)、甲羟孕酮(medr ysone)、甲泼尼松(meprednisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、对氟米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、25-二乙基氨基醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松(prednisone)、戊酸泼尼松龙(predn ival)、泼尼立定(prednylidene)、双甲丙酰龙(rimexolone)、替可的松(t ixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonid e)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其盐或衍生物。

[0438] 可与本发明化合物一起用于组合疗法中的治疗剂的其他实例包括以下专利中描述的化合物:美国专利号6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764和8,623,885;以及国际专利申请WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089和WO00/02871。

[0439] 治疗剂可以是用于治疗癌症或其相关症状的生物剂(例如细胞介素(例如干扰素或白介素,如IL-2))。在一些实施方案中,生物剂是基于免疫球蛋白的生物剂,例如单克隆抗体(例如人源化抗体、完全人源抗体、Fc融合蛋白或其功能片段),其使靶标激动以刺激抗癌反应或拮抗对癌症重要的抗原。还包括抗体-药物结合物。

[0440] 治疗剂可以是检查点抑制剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抑制抗体(例如单特异性抗体,如单克隆抗体)。抗体可以是例如人源化或完全人源的。在一些实施方案中,检查点抑制剂是融合蛋白,例如Fc受体融合蛋白。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白相互作用的剂,如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白的配体相互作用的剂,如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂(例如抑制抗体或小分子抑制剂)(例如抗CTLA-4抗体或融合蛋白)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂或拮抗剂(例如抑制抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-1抑制剂或拮抗剂(例如抑制抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-2抑制剂或拮抗剂(例如抑制抗体或Fc融合蛋白或小分子抑制剂)(例如PDL-2/Ig

融合蛋白)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的抑制剂或拮抗剂(例如抑制抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、PDR001(NVS)、REGN2810(Sanofi/Regeneron);PD-L1抗体,如阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、匹地珠单抗(pidilizumab)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene);或Preusser,M.等,(2015)Nat.Rev.Neurol.中所公开的检查点抑制剂,包括但不限于伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、纳武单抗、派姆单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MED14736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞鲁单抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9和KW-6002。

[0441] 治疗剂可以是治疗癌症或其相关症状的剂(例如,细胞毒性剂、非肽小分子或可用于治疗癌症或其相关症状的其他化合物,统称为"抗癌剂")。抗癌剂可以是例如化疗剂或靶向治疗剂。

[0442] 抗癌剂包括有丝分裂抑制剂、插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、烷基化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物和相关抑制剂、长春花生物碱、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位错合物、蒽二酮取代的脲、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺类固醇、孕酮、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。其他抗癌剂包括甲酰四氢叶酸(LV)、伊立替康(irenotecan)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡培他滨(capecitabine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)和多西他塞(doxetaxel)。在一些实施方案中,所述一种或多种其他疗法包括两种或更多种抗癌剂。两种或更多种抗癌剂可以呈混合剂形式使用以便组合施用或分开施用。组合抗癌剂的合适的给药方案在本领域中是已知的,并且描述于例如Saltz等,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999)和Douillard等,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)中。

[0443] 抗癌剂的其他非限制性实例包括Gleevec®(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate));Kyprolis®(卡非佐米(carfilzomib));Velcade®(硼替佐米(bortezomib));Casodex(比卡米特(bicalutamide));Iressa®(吉非替尼(gefitinib));烷基化剂,如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺;烷基磺酸酯,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮杂环丙烷,如苯佐替派(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙烯亚胺和甲基密胺,包括六甲密胺、三乙烯密胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三羟甲基密胺;番荔枝内酯(尤其布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓泊替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);海绵抑素(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(尤其念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇A(sarcodictyin A);海绵抑素(spongistatin);氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺、甲氮芥、盐酸甲氧氮芥、美法仑(melphalan)、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺

(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,如烯二炔抗生素(例如卡奇霉素(calicheamicin),如卡奇霉素γ1l和卡奇霉素ω1l(参见例如Agnew,Chem.Intl.Ed Engl.33:183-186(1994));达内霉素(dynemicin),如达内霉素A;双膦酸盐,如氯膦酸盐;埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博莱霉素(bleomycins)、放线菌素C、卡奇霉素、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、更生霉素(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿德力霉素(adriamycin)(阿霉素(doxorubicin))、吗啉基阿霉素、氰基吗啉基阿霉素、2-吡咯啉基阿霉素、脱氧阿霉素、表阿霉素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾达鲁比辛(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)(如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,如氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如德诺喋呤(denopterin)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺剂,如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);贝斯尿嘧啶(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone),如埃博霉素B;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;蘑菇多糖(lentinan);洛尼达宁(lonidamine);类美登素(maytansinoids),如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);丙脒腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamnol);硝吖啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK®聚糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecenes),如T-2毒素、疣孢霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine);乌拉坦(urethane);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘

露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷(pipobroman);加西托辛(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;类紫杉醇,例如Taxol®(太平洋紫杉醇、Abraxane®(无cremophor白蛋白工程改造太平洋紫杉醇纳米粒子制剂和Taxotere®(多西他塞);氯尿嘧啶(chloranbucil);它莫西芬(tamoxifen)(Nolvadex™);雷洛昔芬(raloxifene);芳香酶抑制4(5)-咪唑;4-羟基它莫昔芬(4-hydroxytamoxifen);曲沃昔芬(trioxifene);酮替芬(keoxifene);LY117018;奥那司酮(onapristone);托瑞米芬(toremifene)(Fareston®);氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin);氮芥苯丁酸;Gemzar®吉西他滨(gemcitabine);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;铂配位错合物,如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂和卡铂(carboplatin);长春花碱(vinblastine);铂;伊托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌;长春新碱(vincristine);Navelbine®(长春瑞滨(vinorelbine));能灭瘤(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基喋呤(aminopterin);伊班膦酸盐(ibandronate);伊立替康(irinotecan)(例如CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;埃斯培拉霉素(esperamicins);卡培他滨(例如Xeloda®);以及以上任一者的药学上可接受的盐。

[0444] 抗癌剂的其他非限制性实例包括曲妥珠单抗(trastuzumab)(Herceptin®)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(Avastin®)、西妥昔单抗(cetuximab)(Erbitux®)、利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒橼碱(avicine)、阿巴伏单抗(abagovomab)、吖啶甲酰胺、阿德木单抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素、α镭(alpharadin)、阿伏西地(alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛硫半卡腙、氨萘非特(amonafide)、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药(例如细胞周期非特异性抗肿瘤剂和本文描述的其他抗肿瘤药)、抗肿瘤发生草药、阿帕兹醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(biricodar)、溴他立星(brostallicin)、苔藓抑素、丁胱磺酰亚胺、CBV(化学疗法)、花萼海绵诱癌素(calyculin)、二氯乙酸、迪莫利德(discodermolide)、依沙芦星(elsamitrucin)、依诺他滨(enocitabine)、艾日布林(eribulin)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、铁锈醇、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化疗方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特(imiquimod)、氮茚并氮茀、伊洛福芬(irofulven)、拉尼喹达(laniquidar)、拉洛他赛(larotaxel)、来那度胺(lenalidomide)、鲁坎松(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、马磷酰胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘福昔定(nafoxidine)、奈达铂(nedaplatin)、奥拉帕尼(olaparib)、奥他赛(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹杉琼(pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、瑞贝卡霉素(rebeccamycin)、瑞喹莫德(resiquimod)、鲁比替康(rubitecan)、SN-38、盐孢菌酰胺A、沙帕他滨(sapacitabine)、Stanford V、斯旺松宁(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹达(tariquidar)、替加氟(tegafur)-尿嘧啶、特莫达(temodar)、替塞他赛(tesetaxel)、四硝酸三铂、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(troxacitabine)、尿嘧啶氮芥

(uramustine)、伐地美生(vadimezan)、长春氟宁(vinflunine)、ZD6126和佐舒奎达(zosuquidar)。

[0445] 抗癌剂的其他非限制性实例包括天然产物,如长春花生物碱(例如长春花碱、长春新碱和长春瑞滨(vinorelbine))、表鬼臼毒素(例如伊托泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如更生霉素(放线菌素D(actinomycin D))、道诺霉素和艾达鲁比辛)、蒽环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(plicamycin)(光辉霉素(mithramycin))、丝裂霉素、酶(例如L-天冬酰胺酶,其可在全身代谢L-天冬酰胺并剥夺不能合成其自身天冬酰胺的细胞)、抗血小板剂、抗增殖/抗有丝分裂烷基化剂,如氮芥类(例如甲氮芥、环磷酰胺和类似物、美法仑和氮芥苯丁酸)、乙烯亚胺和甲基密胺(例如六甲基密胺和噻替派)、CDK抑制剂(例如CDK 4/6抑制剂,如瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemaciclib)或帕博西尼(palbociclib))、塞利西尼(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、地那西尼(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和类似物以及链脲霉素);三氮烯-达卡巴嗪(DTIC)、抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,如叶酸类似物、嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)和来曲唑(letrozole))和铂配位错合物(例如顺铂和卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特、组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂(例如曲古菌素(trichostatin)、丁酸钠、阿匹西坦(apicidan)、辛二酰苯胺异羟肟酸、伏立诺他(vorinostat)、LBH 589、罗米地辛(romidepsin)、ACY-1215和帕比司他(panobinostat))、mTOR抑制剂(例如维妥舍替(vistusertib)、坦西莫斯(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、利达福莫司(ridaforolimus)和西罗莫司(sirolimus))、KSP(Eg5)抑制剂(例如Array 520)、DNA结合剂(例如Zalypsis®)、PI3K抑制剂,如PI3Kδ抑制剂(例如GS-1101和TGR-1202)、PI3Kδ和γ抑制剂(例如CAL-130)、考泮利司(copanlisib)、阿培利司(alpelisib)和艾代拉利司(idelalisib);多激酶抑制剂(例如TG02和索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素)和激素激动剂,如黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林(triptorelin))、BAFF中和抗体(例如LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6(例如CNT0328)、端粒酶抑制剂(例如GRN 163L)、极光激酶抑制剂(例如MLN8237)、细胞表面单克隆抗体(例如抗CD38(HUMAX-CD38)、抗CS1(例如埃罗妥珠单抗(elotuzumab))、HSP90抑制剂(例如17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂(例如哌立福新(perifosine))、Akt抑制剂(例如GSK-2141795)、PKC抑制剂(例如恩扎他林(enzastaurin))、FTI(例如ZarnestraTM)、抗CD138(例如BT062)、Torcl/2特异性激酶抑制剂(例如INK128)、ER/UPR靶向剂(例如MKC-3946)、cFMS抑制剂(例如ARRY-382)、JAK1/2抑制剂(例如CYT387)、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼(olaparib)和维利帕尼(veliparib)(ABT-888))和BCL-2拮抗剂。

[0446] 在一些实施方案中,抗癌剂选自甲氮芥、喜树碱、异环磷酰胺、它莫西芬、雷洛昔芬、吉西他滨、Navelbine®、索拉非尼或上述的任何类似物或衍生物变异体。

[0447] 在一些实施方案中,抗癌剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂的非限制性实例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼或1066)、阿来替尼;布加替尼;恩曲替尼(entrectinib);恩沙替尼(ensartinib)(X-396);劳拉替尼(lorlatinib);

ASP3026;CEP-37440;4SC-203;TL-398;PLB1003;TSR-011;CT-707;TPX-0005;和AP26113。ALK激酶抑制剂的其他实例描述于WO05016894的实施例3至实施例39中。

[0448] 在一些实施方案中,抗癌剂是受体酪氨酸激酶(RTK)/生长因子受体下游成员的抑制剂(例如SHP2抑制剂(例如SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、RLY-1971)、另一种SOS1抑制剂(例如BI-1701963)、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂或mTOR抑制剂(例如mTORC1抑制剂或mTORC2抑制剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是JAB-3312。在一些实施方案中,抗癌剂是Ras抑制剂(例如AMG 510、MRTX1257、LY349946、MRTX849、ARS-3248(JNJ-74699157)、MRTX1133或ARS-1620)或Ras疫苗,或设计用于直接或间接降低Ras的致癌活性的另一种治疗方法。

[0449] 在一些实施方案中,Ras蛋白是野生型。因此,在一些实施方案中,本发明化合物用于治疗患有包含Ras^{WT}(例如K-Ras^{WT}、H-Ras^{WT}或N-Ras^{WT})的癌症的患者的方法中。在一些实施方案中,所述Ras蛋白是Ras扩增(例如K-Ras^{amp})。因此,在一些实施方案中,本发明化合物用于治疗患有包含Ras^{amp}(例如K-Ras^{amp}、H-Ras^{amp}或N-Ras^{amp})的癌症的患者的方法中。在一些实施方案中,癌症包含Ras突变(Ras^{MUT})。在一些实施方案中,突变选自:

[0450] (a)以下K-Ras突变体:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V及其组合;

[0451] (b)以下H-Ras突变体:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R及其组合;以及

[0452] (c)以下N-Ras突变体:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T及其组合;

[0453] 或前述任一者的组合(例如K-Ras G12C与K-Ras G13C)。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由以下组成的组的Ras突变:G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由以下组成的组的至少两个Ras突变:G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V。

[0454] 在一些实施方案中,癌症包含$NF1^{LOF}$突变。在本文的方法的一些实施方案中,所述癌症包含Ras^{MUT},并且本发明化合物与额外治疗剂,例如MEK抑制剂,诸如本文所述的MEK抑制剂组合施用于例如有需要的患者。在本文的方法的一些实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌,并且本发明化合物与额外治疗剂,诸如拓扑异构酶I抑制剂(例如伊立替康)组合施用于例如有需要的患者。在本文的方法的一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且本发明化合物与额外治疗剂,例如MEK抑制剂,诸如本文所述的MEK抑制剂(例如曲美替尼)组合施用于例如有需要的患者。在本文的方法的一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌或结肠直肠癌,并且本发明化合物与Ras抑制剂,诸如本文所述的Ras抑制剂(例如,MRTX849、MRTX1133或AMG-510)组合施用于例如有需要的患者。

[0455] 在一些实施方案中,可以与本发明化合物组合的治疗剂是MAP激酶(MAPK)途径抑制剂(或"MAPK抑制剂")。MAPK抑制剂包括但不限于Cancers(Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中描述的一种或多种MAPK抑制剂。举例来说,MAPK抑制剂可以选自以下中的一种或多

种:曲美替尼、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、LErafAON(NeoPharm)、ISIS5132;维罗非尼(vemurafenib)、匹马替尼(pimasertib)、TAK733、RO4987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244;瑞法替尼(refametinib)(RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);RO5126766(Roche,描述于PLoS One.2014年11月25日;9(11)中);以及GSK1120212(或JTP-74057,描述于Clin Cancer Res.2011年3月1日;17(5):989-1000中)。

[0456] 在一些实施方案中,抗癌剂是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信号传导途径破坏剂或抑制剂。PI3K/AKT抑制剂可以包括但不限于Cancers(Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中描述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂。举例来说,PI3K/AKT抑制剂可以选自以下中的一种或多种:NVP-BEZ235;BGT226;XL765/SAR245409;SF1126;GDC-0980;PI-103;PF-04691502;PKI-587;GSK2126458。

[0457] 在一些实施方案中,抗癌剂是PD-1或PD-L1拮抗剂。

[0458] 在一些实施方案中,其他治疗剂包括EGFR抑制剂、IGF-1R抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法。

[0459] IGF-1R抑制剂包括林斯替尼(linsitinib)或其药学上可接受的盐。

[0460] EGFR抑制剂包括但不限于小分子拮抗剂、抗体抑制剂或特异性反义核苷酸或siRNA。可用EGFR抗体抑制剂包括西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、扎妥木单抗(zalutumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和马妥珠单抗(matuzumab)。其他基于抗体的EGFR抑制剂包括可以部分或完全阻断EGFR被其天然配体激活的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包括以下文献中所描述的那些:Modjtahedi等,Br.J.Cancer 1993,67:247-253;Teramoto等,Cancer 1996,77:639-645;Goldstein等,Clin.Cancer Res.1995,1:1311-1318;Huang等,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;以及Yang等,Cancer Res.1999,59:1236-1243。EGFR抑制剂可以是单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,1999同上)或Mab C225(ATCC登录号HB-8508)或具有其结合特异性的抗体或抗体片段。

[0461] EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(erlotin ib)(Tarceva®)和拉帕替尼(lapatinib)(TykerB®)。参见例如Yan等,Ph armacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibo dy Development,BioTechniques 2005,39(4):565-8;以及Paez等,EGF R Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefit inib Therapy,Science 2004,304(5676):1497-500。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括以下专利公开中描述的任何EGFR抑制剂和此类EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐:EP 0520722;EP 0566226;WO96/33980;美国专利号5,747,498;WO96/30347;EP 0787772;WO97/30034;WO97/30044;WO97/38994;WO97/49688;E P 837063;WO98/02434;WO97/38983;WO95/19774;WO95/19970;WO97/13771;WO98/02437;WO98/02438;WO97/32881;DE 19629652;WO98/33798;WO97/32880;WO97/32880;EP 682027;WO97/02266;WO97/27199;WO98/07726;WO97/34895;WO96/

31510;WO98/14449;WO98/14450;WO98/14451;WO95/09847;WO97/19065;WO98/17662;美国专利号5,789,427;美国专利号5,650,415;美国专利号5,656,643;WO99/35146;WO99/35132;WO99/07701;和WO92/20642。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括Traxler等,Exp.Opin.Ther.Patents 1998,8(12):1599-1625中描述的EGFR抑制剂中的任一种。在一些实施方案中,EGFR抑制剂是奥希替尼(osimertinib)。

[0462] MEK抑制剂包括但不限于匹马替尼、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)和比美替尼(Mektovi®)。在一些实施方案中,MEK抑制剂靶向作为选自D67N、P124L、P124S和L177V的I类MEK1突变的MEK突变。在一些实施方案中,MEK突变选自ΔE51-Q58、ΔF53-Q58、E203K、L177M、C121S、F53L、K57E、Q56P和K57N的II类MEK1突变。

[0463] PI3K抑制剂包括但不限于渥曼青霉素(wortmannin);WO06/044453中描述的17-羟基渥曼青霉素类似物;4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为皮替西布(pictilisib)或GDC-0941,并且描述于WO09/036082和WO09/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ235,并且描述于WO06/122806中);(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于WO08/070740中);LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(可得自Axon Medchem);PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐(可得自Axon Medchem);PIK 75(2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基酰肼-苯磺酸单盐酸盐)(可得自Axon Medchem);PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟碱酰胺(可得自Axon Medchem);AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮(可得自Axon Medchem);TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮(可得自Axon Medchem);XL-765;以及XL-147。其他PI3K抑制剂包括脱甲氧绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福新、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0464] AKT抑制剂包括但不限于Akt-1-1(抑制Aktl)(Barnett等,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);Akt-1-1,2(抑制Ak1和Ak2)(Barnett等,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);API-59CJ-Ome(例如Jin等,Br.J.Cancer 2004,91:1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如WO 05/011700);吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如美国专利号6,656,963;Sarkar和Li J Nutr.2004,134(12增刊):3493S-3498S);哌立福新(例如干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等,Clin.Cancer Res.2004,10(15):5242-52);磷脂酰肌醇醚脂质类似物(例如Gills和Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004,13:787-97);以及曲西立滨(triciribine)(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等,Cancer Res.2004,64:4394-9)。

[0465] mTOR抑制剂包括但不限于ATP竞争性mTORC1/mTORC2抑制剂,例如PI-103、PP242、PP30;Torin 1;FKBP12增强剂;4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物;以及雷帕霉素(rapamycin)(也

称为西罗莫司)及其衍生物,包括:坦西莫斯(Torisel®);依维莫司(Afinitor®;WO94/09010);利达福莫司(也称为地福莫司(deforolimus)或AP23573);雷帕霉素类似物,例如,如WO98/02441和WO01/14387中所公开,例如AP23464和AP23841;40-(2-羟基乙基)雷帕霉素;40-[3-羟基(羟基甲基)甲基丙酸]-雷帕霉素(也称为CC1779);40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也称为ABT578);32-脱氧雷帕霉素;16-戊炔基氧基-32(S)-二氢雷帕霉素;WO05/005434中公开的衍生物;美国专利号5,258,389、5,118,677、5,118,678、5,100,883、5,151,413、5,120,842和5,256,790以及WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807和WO2018204416中公开的衍生物;以及含磷雷帕霉素衍生物(例如WO05/016252)。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是双齿抑制剂(参见例如WO2018204416、WO2019212990和WO2019212991),如RMC-5552。

[0466] 可以与本发明化合物组合使用的BRAF抑制剂包括例如维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)和恩考非尼(encorafenib)。BRAF可以包含3类BRAF突变。在一些实施方案中,3类BRAF突变选自以下人BRAF中氨基酸取代中的一个或多个:D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D;G596R;和A762E。

[0467] MCL-1抑制剂包括但不限于AMG-176、MIK665和S63845。骨髓细胞白血病-1(MCL-1)蛋白是B细胞淋巴瘤2(BCL-2)蛋白家族的关键抗凋亡成员之一。MCL-1过度表达与肿瘤进展以及不仅对传统化疗而且对包括BCL-2抑制剂(如ABT-263)的靶向性治疗剂的耐药性密切相关。

[0468] 在一些实施方案中,所述其他治疗剂是SHP2抑制剂。SHP2是由PTPN11基因编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,其有助于多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2具有两个N末端Src同源性2结构域(N-SH2和C-SH2)、催化结构域(PTP)和C末端尾部。该两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调控。该分子以由包括来自N-SH2和PTP结构域的残基的结合网状结构加以稳定的无活性自抑制构象存在。举例来说,通过受体酪氨酸激酶(RTK)起作用的受细胞介素或生长因子刺激导致催化位点暴露,从而引起SHP2的酶促激活。

[0469] SHP2参与通过RAS-促分裂原激活蛋白激酶(MAPK)、JAK-STAT或磷酸肌醇3激酶-AKT途径进行信号传导。已经在若干种人类罹患疾病中鉴定了PTPN11基因中和随后SHP2中的突变,所述疾病如努南氏综合征、豹皮综合征以及人类癌症,如青少年骨髓单核细胞性白血病、成神经细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病和乳腺癌、肺癌和结肠癌。这些突变中的一些使SHP2的自抑制构象不稳定,并促进SHP2自动激活或增强生长因子驱动型激活。因此,SHP2代表了开发用于治疗多种疾病(包括癌症)的新颖疗法的极具吸引力的靶标。已经证明了SHP2抑制剂(例如RMC-4550或SHP099)与RAS途径抑制剂(例如MEK抑制剂)组合可以在体外抑制多种癌细胞系(例如胰腺、肺、卵巢和乳腺癌)增殖。因此,包括SHP2抑制剂与RAS途径抑制剂的组合疗法可以是在多种恶性肿瘤中预防肿瘤耐药性的一般策略,并且可以形成含SOS1抑制剂的三联组合抑制剂的基础。

[0470] 本领域中已知的此类SHP2抑制剂的非限制性实例包括:Chen等,Mol Pharmacol.2006,70,562;Sarver等,J.Med.Chem.2017,62,1793;Xie等,J.Med.Chem.2017,60,113734;以及Igbe等,Oncotarget,2017,8,113734;以及PCT申请:WO2005094314;

WO2007117699;WO2008124815;WO2009049098;WO2009135000;WO2010011666;WO2010121212;WO2011022440;WO2012041524;WO2014113584;WO2014176488;WO2015003094WO2015107493;WO2015107494;WO2015107495;WO2016191328;WO2016196591;WO2016203404;WO2016203405;WO2016203406;WO2017078499;WO2017079723;WO2017100279;WO2017156397;WO2017210134;WO2017211303;WO2018013597;WO2018057884;WO2018081091;WO2018129402;WO2018130928;WO2018136264;WO2018136265;WO2018160731;WO2018172984;WO2018218133;WO2019051469;WO2019051084;WO2019067843;WO2019152454;WO2019158019;WO2019165073;WO2019167000;WO2019182960;WO2019183364;WO2019183367;WO2019213318;WO2019233810;WO2020022323;WO2020033286;WO2020033828;WO2020061101;WO2020061103;WO2020063760;WO2020072656;WO2020073945;WO2020073949;WO2020081848;US20110281942;US20160030594;和US8637684,各案以引用的方式并入本文。

[0471] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合活性位点。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是混合型不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合别构位点,例如非共价别构抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是共价SHP2抑制剂,如靶向位于磷酸酶活性位点外的半胱氨酸残基(C333)的抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是SHP099。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是TNO155。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4550。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RCM-4630。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3068。

[0472] 蛋白酶体抑制剂包括但不限于卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)和奥普罗佐米(oprozomib)。

[0473] 免疫疗法包括但不限于单克隆抗体、免疫调节酰亚胺(IMiD)、GITR激动剂、基因工程改造T细胞(例如CAR-T细胞)、双特异性抗体(例如BiTE)以及抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40剂)。

[0474] 免疫调节剂(IMiD)是一类含有酰亚氨基团的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类别包括沙利度胺(thalidomide)及其类似物(来那度胺、泊马度胺(pomalidomide)和阿普司特(apremilast))。

[0475] 示例性抗PD-1抗体及其使用方法由以下文献描述:Goldberg等,Blood 2007,110(1):186-192;Thompson等,Clin.Cancer Res.2007,13(6):1757-1761;和WO06/121168A1),以及描述于本文其他部分。

[0476] GITR激动剂包括但不限于GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体),如美国专利号6,111,090、美国专利号8,586,023、WO2010/003118和WO2011/090754中描述的GITR融合蛋白;美国专利号7,025,962、EP 1947183、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、美国专利号7,618,632、EP1866339以及WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451和WO2011/051726中描述的抗GITR抗体。

[0477] 可以与本发明化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是抗血管生成剂。抗血管生成剂包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性核素及其组合和

结合物。抗血管生成剂可以是激动剂、拮抗剂、别构调节剂、毒素或更一般来说，可以起抑制或刺激其靶标的作用(例如受体或酶激活或抑制)，从而促进细胞死亡或使细胞生长停滞。在一些实施方案中，所述一种或多种其他疗法包括抗血管生成剂。

[0478] 抗血管生成剂可以是MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环加氧酶11)抑制剂。抗血管生成剂的非限制性实例包括雷帕霉素、坦西莫斯(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)和贝伐珠单抗。可用COX-II抑制剂的实例包括阿来昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecox ib)和罗非昔布(rofecoxib)。可用基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578和US20090012085，以及美国专利号5,863,949和5,861,510中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有极低或不具有MMP-1抑制活性的那些。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性抑制MMP-2或AMP-9的那些抑制剂。MMP抑制剂的一些特定实例是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[0479] 其他示例性抗血管生成剂包括KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如，特异性结合至激酶结构域受体的抗体和抗原结合区)；抗VEGF剂(例如特异性结合VEGF或可溶性VEGF受体或其配体结合区的抗体或抗原结合区)，如VEGF-TRAP™；以及抗VEGF受体剂(例如与其特异性结合的抗体或抗原结合区)；EGFR抑制剂(例如与其特异性结合的抗体或抗原结合区)，如Vectibix®(帕尼单抗)、埃罗替尼(Tarceva®)；抗Angl和抗Ang2剂(例如与其或与其受体，例如Tie2/Tek特异性结合的抗体或抗原结合区)；以及抗Tie2激酶抑制剂(例如与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。其他抗血管生成剂包括Campath、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(US2003/0162712；US6,413,932)、抗TWEAK剂(例如，特异性结合抗体或抗原结合区或可溶性TWEAK受体拮抗剂；参见US6,727,225)、用以拮抗整合素与其配体结合的ADAM解整合素结构域(US 2002/0042368)、特异性结合抗eph受体或抗蝶素(anti-ephrin)抗体或抗原结合区(美国专利号5,981,245、5,728,813、5,969,110、6,596,852、6,232,447、6,057,124及其专利家族成员)和抗PDGF-BB拮抗剂(例如，特异性结合抗体或抗原结合区)以及特异性结合PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区，以及PDGFR激酶抑制剂(例如与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。其他抗血管生成剂包括：SD-7784(Pfizer,USA)；西仑吉肽(cilengitide)(Merck KGaA,Germany,EPO 0770622)；哌加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences,USA)；α-他汀(Alphastatin)(BioActa,UK)；M-PGA(Celgene,USA,US 5712291)；伊洛马司他(ilomastat)(Arriva,USA,US5892112)；恩马尼布(emaxanib)(Pfizer,USA,US 5792783)；伐拉尼布(vatalanib)(Novartis,Switzerland)；2-甲氧基雌二醇(EntreMed,USA)；TLC ELL-12(Elan,Ireland)；醋酸阿奈可他(anecortave acetate)(Alcon,USA)；α-D148Mab(Amgen,USA)；CEP-7055(Cephalon,USA)；抗Vn Mab(Crucell,Netherlands)、DAC血管生成抑制剂(ConjuChem,Canada)；安吉西定(Angiocidin)(InKine Pharmaceutical,USA)；KM-2550(Kyowa Hakko,Japan)；SU-0879(Pfizer,USA)；CGP-79787(Novartis,Switzerland,EP 0970070)；ARGENT技术(Ariad,USA)；YIGSR-Stealth(Johnson&Johnson,USA)；纤维素原E片段(BioActa,UK)；血管生成抑制剂(Trigen,UK)；TBC-1635(Encysive

Pharmaceuticals,USA);SC-236(Pfizer,USA);ABT-567(Abbott,USA);美司他汀(Metastatin)(EntreMed,USA);乳房丝抑蛋白(maspin)(Sosei,Japan);2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation,USA);ER-68203-00(IV AX,USA);BeneFin(Lane Labs,USA);Tz-93(Tsumura,Japan);TAN-1120(Takeda,Japan);FR-111142(Fujisawa,Japan,JP 02233610);血小板因子4(RepliGen,USA,EP 407122);血管内皮生长因子拮抗剂(Borean,Denmark);贝伐珠单抗(pINN)(Genentech,USA);血管生成抑制剂(SUGEN,USA);XL 784(Exelixis,USA);XL 647(Exelixis,USA);MAbα5β3整合素,第二代(Applied Molecular Evolution,USA and MedImmune,USA);恩扎他林盐酸盐(Lilly,USA);CEP 7055(Cephalon,USA and Sanofi-Synthelabo,France);BC 1(Genoa Institute of Cancer Research,Italy);rBPI 21和BPI衍生抗血管生成剂(XOMA,USA);PI 88(Progen,Australia);西仑吉肽(Merck KGaA,German;Munich Technical University,Germany;Scripps Clinic and Research Foundation,USA);AVE 8062(Ajinomoto,Japan);AS1404(Cancer Research Laboratory,New Zealand);SG 292(Telios,USA);内皮抑素(Boston Children's Hospital,USA);ATN 161(Attenuon,USA);2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital,USA);ZD 6474(AstraZeneca,UK);ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals,UK);PPI 2458(Praecis,USA);AZD 9935(AstraZeneca,UK);AZD 2171(AstraZeneca,UK);伐拉尼布(pINN)(Novartis,Switzerland and Schering AG,Germany);组织因子途径抑制剂(EntreMed,USA);哌加他尼(Pinn)(Gilead Sciences,USA);束骨姜黄醇(xanthorrhizol)(Yonsei University,South Korea);基于基因的疫苗VEGF-2(Scripps Clinic and Research Foundation,USA);SPV5.2(Supratek,Canada);SDX 103(University of California at San Diego,USA);PX 478(ProlX,USA);METASTATIN(EntreMed,USA);肌钙蛋白I(Harvard University,USA);SU 6668(SUGEN,USA);OXI 4503(OXiGENE,USA);o-胍(Dimensional Pharmaceuticals,USA);莫土泊胺(motuporamine)C(British Columbia University,Canada);CDP 791(Celltech Group,UK);阿替莫德(pINN)(GlaxoSmithKline,UK);E 7820(Eisai,Japan);CYC 381(Harvard University,USA);AE 941(Aeterna,Canada);抗血管生成疫苗(EntreMed,USA);尿激酶血纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂(Dendreon,USA);奥谷法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte,USA);HIF-1α抑制剂(Xenova,UK);CEP 5214(Cephalon,USA);BAY RES 2622(Bayer,Germany);安吉西定(InKine,USA);A6(Angstrom,USA);KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology,South Korea);GW 2286(GlaxoSmithKline,UK);EHT0101(ExonHit,France);CP 868596(Pfizer,USA);CP 564959(OSI,USA);CP 547632(Pfizer,USA);786034(GlaxoSmithKline,UK);KRN 633(Kirin Brewery,Japan);眼内2-甲氧基雌二醇药物递送系统;抗血管生成肽(anginex)(Maastricht University,Netherlands;和Minnesota University,USA);ABT 510(Abbott,USA);AAL 993(Novartis,Switzerland);VEGI(ProteomTech,USA);肿瘤坏死因子α抑制剂;SU 11248(Pfizer,USA;和SUGEN USA);ABT 518(Abbott,USA);YH16(Yantai Rongchang,China);S-3APG(Boston Childrens Hospital,USA;和EntreMed,USA);MAb KDR(ImClone Systems,USA);MAbα5β(Protein Design,USA);KDR激酶抑制剂(Celltech Group,UK;和Johnson&Johnson,USA);GFB 116(South Florida University,USA;和Yale University,USA);CS 706(Sankyo,Japan);康普瑞汀(combretastatin)A4前药(Arizona

State University,USA);软骨素酶AC(IBEX,Canada);BAY RES 2690(Bayer,Germany);AGM 1470(Harvard University,USA;Takeda,Japan;和TAP,USA);AG 13925(Agouron,USA);四硫钼酸盐(University of Michigan,USA);GCS 100(Wayne State University,USA);CV247(Ivy Medical,UK);CKD 732(Chong Kun Dang,South Korea);伊索拉定(irsogladine)(Nippon Shinyaku,Japan);RG 13577(Aventis,France);WX 360(Wilex,Germany);角鲨胺(Genaera,USA);RPI4610(Sirna,USA);肝素酶抑制剂(InSight,Israel);KL 3106(Kolon,South Korea);Honokiol(Emory University,USA);ZK CDK(Schering AG,Germany);ZK Angio(Schering AG,Germany);ZK229561(Novartis,Switzerland;和Schering AG,Germany);XMP300(XOMA,USA);VGA 1102(Taisho,Japan);VE-钙粘素-2拮抗剂(ImClone Systems,USA);血管形成抑素(Vasostatin)(National Institutes of Health,USA);Flk-1(ImClone Systems,USA);TZ 93(Tsumura,Japan);TumStatin(Beth Israel Hospital,USA);截短可溶性FLT 1(血管内皮生长因子受体1)(Merck&Co,USA);Tie-2配体(Regeneron,USA);以及血小板反应蛋白1抑制剂(Allegheny Health,Education and Research Foundation,USA)。

[0480] 可以与本发明化合物组合使用的治疗剂的其他实例包括特异性结合并抑制生长因子的活性的剂(例如抗体、抗原结合区或可溶性受体),如肝细胞生长因子(HGF,也称为分散因子)拮抗剂和特异性结合其受体c-Met的抗体或抗原结合区。

[0481] 可以与本发明化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是自噬抑制剂。自噬抑制剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹(Plaquenil™)、巴氟霉素(bafilomycin)A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自噬抑制藻毒素、cAMP类似物,以及提高cAMP水平的药物,如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖核苷和长春花碱。另外,还可以使用抑制蛋白质表达的反义或siRNA,包括但不限于ATG5(其牵涉自噬)。在一些实施方案中,所述一种或多种其他疗法包括自噬抑制剂。

[0482] 可以与本发明化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述一种或多种其他疗法包括抗肿瘤剂。抗肿瘤剂的非限制性实例包括阿西孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、六甲密胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、氨基乙酰丙酸、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安瑟(ancer)、安西司亭(ancestim)、阿格拉宾(arglabin)、三氧化二砷、BAM-002(Novelos)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡米特(bicalutamide)、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨(cladribine)、克霉唑(clotrimazole)、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、DA3030(Dong-A)、达利珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齐普(dilazep)、多西他赛(docetaxel)、二十二醇、度骨化醇(doxercalciferol)、脱氧氟尿苷、阿霉素、溴麦角环肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素α、道诺霉素、阿霉素、维甲酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表阿霉素(epirubicin)、依泊汀(epoetin)β、磷酸伊托泊苷、依西美坦、磺舒林酸(exisulind)、法倔唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、

非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨、福美坦(formestane)、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥替拉西(oteracil)/替加氟组合、格列考平(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、艾达鲁比辛(咪喹莫特、干扰素α、干扰素α、天然、干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-N1、干扰素α-n3、干扰素α-1、干扰素α、天然、干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、白介素1β、碘苯胍、伊立替康、伊索拉定、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、来氟米特(leflunomide)、来诺格司亭(lenograstim)、硫酸蘑菇多糖、来曲唑、白细胞α干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂(lobaplatin)、洛尼达宁(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、马索罗酚(masoprocol)、米拉索普(melarsoprol)、甲氧氯普胺、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双链RNA、丙脒腙、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+镇痛新(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂(nedaplatin)、尼鲁米特(nilutamide)、那可汀(noscapine)、新颖红血球生成刺激蛋白、NSC 631570奥曲肽(octreotide)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕米磷酸(pamidronic acid)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化干扰素α-2b、戊聚糖聚硫酸钠、喷司他丁、皮西巴尼(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多株抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬、雷替曲塞(raltitrexed)、雷布迪孟特(rasburiembodiment)、艾提膦酸(etidronate)铼Re 186、艾提膦酸RII、利妥昔单抗、罗莫肽(romurtide)、来昔屈南(lexidronam)钐(153Sm)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃、索布佐生(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、苏拉明(suramin)、他索尔明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α、拓泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)-碘131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、肿瘤坏死因子α、天然、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑素瘤溶解疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞滨、维如利金(virulizin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸(zoledronic acid);阿巴瑞克(abarelix);AE 941(Aeterna)、胺莫司汀、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他滨(decitabine)、右旋氨格鲁米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑(etanidazole)、芬维甲胺(fenretinide)、非格司亭SD01(Amgen)、氟维司群(fulvestrant)、加洛他滨(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(Vical)、颗粒球巨噬细胞群落刺激因子、二盐酸组胺、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛马司他(ilomastat)、IM 862(Cytran)、白介素-2、艾泼昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、来立司亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、特应105AD7 MAb(CRC Technology)、特应CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131MAb(Techni clone)、多态性上皮粘蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马司他(marimastat)、美诺

立尔(menogaril)、米土莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(Galderma)、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、卟啉霉素(porfiromycin)、普马司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、鲁比替康(rubitecan)、赛特铂(satraplatin)、苯乙酸钠、司巴膦酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫钼酸盐、噻立拉斯汀(thaliblastine)、促血小板生成素、乙基初卟啉锡(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤溶瘤疫苗(New York Medical College)、病毒性黑素瘤细胞溶解疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司扑达(valspodar)。

[0483] 可以与本发明化合物组合使用的治疗剂的其他实例包括伊匹单抗(Yervoy®);曲美木单抗;加利昔单抗(galiximab);纳武单抗,也称为BMS-936558(Opdivo®);派姆单抗(Keytruda®);阿维鲁单抗(Bavencio®);AMP224;BMS-936559;MPDL3280A,也称为RG7446;MEDI-570;AMG557;MGA271;IMP321;BMS-663513;PF-05082566;CDX-1127;抗OX40(Providence Health Services);huMAbOX40L;阿塞西普(atacicept);CP-870893;卢卡木单抗(lucatumumab);达西珠单抗(dacetuzumab);莫罗单抗(muromonab)-CD3;伊匹木单抗(ipilumumab);MEDI4736(Imfinzi®);MSB0010718C;AMP 224;阿达木单抗(Humira®);ado-曲妥珠单抗-美坦新(emtansine)(Kadcyla®);阿柏西普(aflibercept)(Eylea®);阿仑单抗(Campath®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(belimumab)(Benlysta®);巴利昔单抗(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);贝伦妥单抗维多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris®);卡那单抗(canakinumab)(Ilaris®);培塞利珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®);达利珠单抗(Zenapax®);达雷木单抗(daratumumab)(Darzalex®);地诺舒单抗(denosumab)(Prolia®);依库珠单抗(eculizumab)(Soliris®);依法利珠单抗(efalizumab)(Raptiva®);吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®);戈利木单抗(golimumab)(Simponi®);替伊莫单抗(Zevalin®);英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade®);莫他珠单抗(motavizumab)(Numax®);那他珠单抗(natalizumab)(Tysabri®);奥滨妥珠单抗(obinutuzumab)(Gazyva®);奥法木单抗(ofatumumab)(Arzerra®);奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);帕利珠单抗(palivizumab)(Synagis®);帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);帕妥珠单抗(Perjeta®);雷尼珠单抗(ranibizumab)(Lucentis®);雷西巴库单抗(raxibacumab)(Abthrax®);托西珠单抗(tocilizumab)(Actemra®);托西莫单抗;托西莫单抗-i-131;托西莫单抗与托西莫单抗-i-131(Bexxar®);优特克单抗(ustekinumab)(Stelara®);AMG 102;AMG 386;AMG 479;AMG655;AMG 706;AMG 745;以及

AMG 951。

[0484] 在一些实施方案中,与本发明化合物一起用于组合疗法中的其他化合物选自由以下组成的组:CDK4/6抑制剂(例如阿贝西尼、帕博西尼或瑞博西尼)、KRAS:GDP G12C抑制剂(例如AMG 510、MRTX 1257)或其他突变Ras:GDP抑制剂、KRAS:GTP G12C抑制剂或其他突变Ras:GTP抑制剂、MEK抑制剂(例如瑞法替尼、司美替尼、曲美替尼或考比替尼)、SHP2抑制剂(例如TNO155、RMC-4630)、ERK抑制剂和RTK抑制剂(例如EGFR抑制剂)。在一些实施方案中,SOS1抑制剂可以与Ras抑制剂、SHP2抑制剂或MEK抑制剂组合使用。在一些实施方案中,组合疗法包括SOS1抑制剂、RAS抑制剂和MEK抑制剂。

[0485] 在一些实施方案中,与本发明化合物一起用于组合治疗的其他化合物选自由以下组成的组:ABT-737、AT-7519、卡非佐米、考比替尼、达努舍替(danusertib)、达沙替尼(dasatinib)、阿霉素、GSK-343、JQ1、MLN-7243、NVP-ADW742、太平洋紫杉醇、帕博西尼和伏拉塞替(volasertib)。在一些实施方案中,与本发明化合物一起用于组合治疗的其他化合物选自由以下组成的组:来那替尼(neratinib)、阿昔替尼(acetinib)和逆转素(reversine)。

[0486] 取决于所治疗的疾患,本文描述的化合物可以与本文公开的剂或其他合适的剂组合使用。因此,在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物将与如本文所描述的其他疗法共同施用。当用于组合疗法中时,本文所描述的化合物可以与第二剂同时或分开施用。这种组合施用可以包括以相同剂型同时施用两种剂、以单独剂型同时施用以及分开施用。即,本文描述的化合物和本文描述的任何剂都可以共同配制在相同剂型中并同时施用。替代地,可以同时施用本发明化合物和本文描述的任何疗法,其中两种剂都存在于单独的制剂中。在另一个替代方案中,可以依次施用本发明化合物和本文描述的任何疗法,或顺序相反。在分开施用方案的一些实施方案中,本发明化合物和本文描述的任何疗法相隔数分钟、相隔数小时或相隔数天施用。

[0487] 在一些实施方案中,组合治疗方案采用两种治疗剂,一种是本发明化合物,并且第二种选自本文描述的治疗剂。在一些实施方案中,组合治疗方案采用三种治疗剂,一种是本发明化合物,并且两种选自本文描述的治疗剂。在一些实施方案中,组合治疗方案采用四种或更多种治疗剂,一种是本发明化合物并且三种选自本文描述的治疗剂。

[0488] 在本文描述的任何方法的一些实施方案中,第一疗法(例如本发明化合物)和一种或多种其他疗法同时或以任一顺序相继施用。第一治疗剂可以在一种或多种其他疗法前后多达1小时、多达2小时、多达3小时、多达4小时、多达5小时、多达6小时、多达7小时、多达8小时、多达9小时、多达10小时、多达11小时、多达12小时、多达13小时、14小时、多达16小时、多达17小时、多达18小时、多达19小时、多达20小时、多达21小时、多达22小时、多达23小时、多达24小时、或多达1-7天、1-14天、1-21天或1-30天立即施用。

[0489] 本发明还提供了药盒,其包括(a)包括本文描述的剂(例如本发明化合物)的药物组合物,和(b)具有执行本文描述的任何方法的说明书的包装插页。在一些实施方案中,所述药盒包括(a)包括本文描述的剂(例如本发明化合物)的药物组合物,(b)一种或多种其他疗法(例如非药物治疗或治疗剂),以及(c)具有执行本文描述的任何方法的说明书的包装插页。

[0490] 由于本发明一方面考虑用可以分开施用的药用活性化合物的组合来治疗疾病或

其相关症状，故本发明还涉及将单独的药物组合物组合为药盒形式。所述药盒可以包含两种单独的药物组合物：本发明化合物，和一种或多种其他疗法。所述药盒可以包括含有单独组合物的容器，如分配瓶或分配箔包。容器的其他实例包括注射器、盒子和袋子。在一些实施方案中，所述药盒可以包括关于使用单独组分的指导。当单独的组分优选地以不同的剂型(例如口服和肠胃外)施用时、以不同的剂量间隔施用时或当开处方的健康护理专业人士需要滴定组合的个别组分时，药盒形式特别有利。

[0491] 在这个组合疗法部分中，关于所描述的剂，所有参考文献都以引用的方式并入，无论明确阐述如此与否。

[0492] 实施例

[0493] 通过以下实施例和合成实施例进一步说明本发明，所述实施例和合成实施例不应当被视为将本发明的范围或精神限制在本文描述的具体程序。应当理解，提供所述实施例以说明某些实施方案并且不希望借此限制本发明的范围。还应当理解，在不脱离本发明的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下，可诉诸于本领域技术人员可能想到的各个其他实施方案、其修改形式和等效形式。

[0494] 以下实施例和本文其他部分使用的定义为：

[0495] BOP (苯并三唑-1-基)三(二甲基氨基)鏻

CH_2Cl_2,DCM 亚甲基氯化物、二氯甲烷

[0496] ACN,CH_3CN, 乙腈

[0497] MeCN

[0498] DAST 二乙氨基三氟化硫

[0499] DBU 二氮杂双环十一烯

[0500] DCE 1,2-二氯乙烷

[0501] DDQ 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌

DIEA N,N-二异丙基乙胺

[0502] DIPEA 二异丙基乙胺

[0503] DMA 二甲基乙酰胺

[0504] DMAP 4-二甲基氨基吡啶

[0505] DME 二甲醚

[0506] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0507] DMSO 二甲亚砜

[0508] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺

[0509] EtOAc 乙酸乙酯

[0510] h 小时

[0511] HATU 六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓

[0512] H_2O 水

[0513] HOBt 羟基苯并三唑

[0514] HCl 盐酸

[0515] K_3PO_4 磷酸钾(三元)

[0516] LHMDS 双(三甲基硅烷基)酰胺锂

[0517] mCPBA 间氯过氧苯甲酸

[0518] MeOH 甲醇

[0519] MsCl 甲磺酰氯

[0520] MTBE 甲基叔丁基醚

[0521] Na_2SO_4 硫酸钠

[0522] NBS N-溴代丁二酰亚胺

[0523] NIS N-碘代丁二酰亚胺

[0524] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0525] rt 室温

[0526] SmI_2 碘化钐(II)

[0527] TEA 三乙胺

[0528] TES 三乙基硅烷

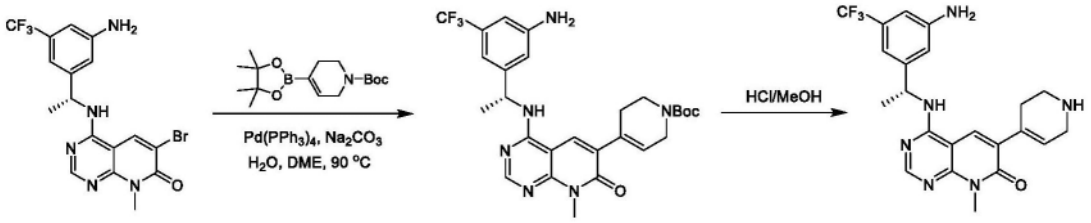
[0529] TFA 三氟乙酸

[0530] THF 四氢呋喃

[0531] TMSCl 氯代三甲基硅烷

[0532] XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0533] 实施例1:(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0534] 

[0535] 步骤1

[0536] 向4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50mg,113μmol)在二恶烷(1ml)和H_2O(0.2ml)中的混合物中加入K_2CO_3(47mg,339μmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(38mg,124μmol)和$Pd(PPh_3)_4$(四(三苯基膦)钯(0),13mg,11μmol)。在100℃下在N_2下将混合物加热3小时。冷却至室温之后,过滤混合物并且在减压下除去溶剂,得到4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,81%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{27}H_{32}F_3N_6O_3$计算值:545.2;实验值545.2。

[0537] 步骤2

[0538] 向4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,92μmol)在MeOH(1ml)中的混合物中加入HCl/MeOH(4M,23μl)。在室温下将混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(38mg,91%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_6O$计算值:445.2;实验值445.2;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=

8.53(s,1H),8.35(s,1H),8.25(s,1H),6.92(s,2H),6.79(s,1H),6.42(s,1H),5.50(q,J＝6.8Hz,1H),3.82(d,J＝2.6Hz,2H),3.70(s,3H),3.40(t,J＝6.0Hz,2H),2.81(s,2H),1.60(d,J＝7.1Hz,3H)。

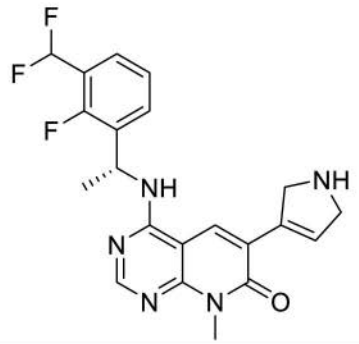
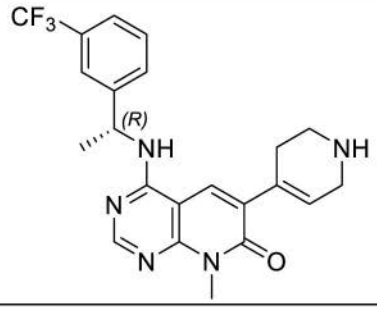
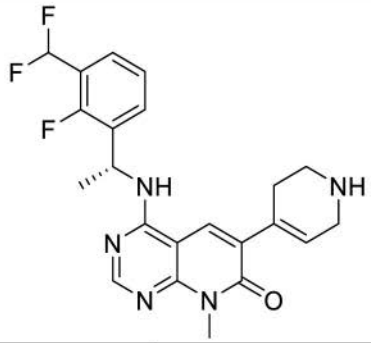
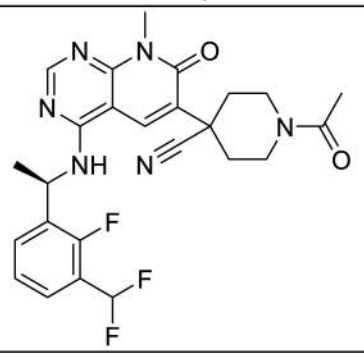
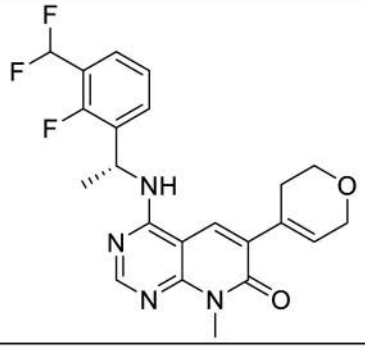
[0539] 表1所示的以下实施例1-1至实施例1-33以类似于实施例1的方式合成。

[0540] 表1.实施例1-1至实施例1-33

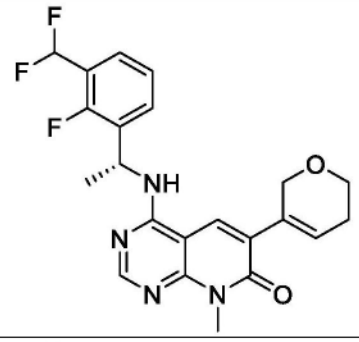
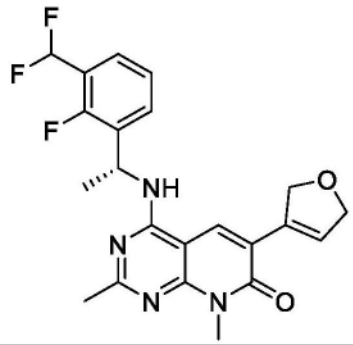
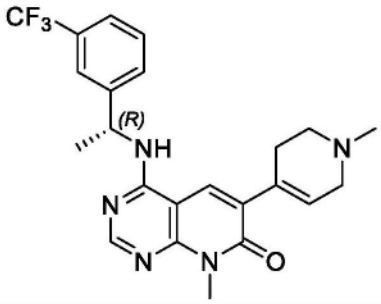
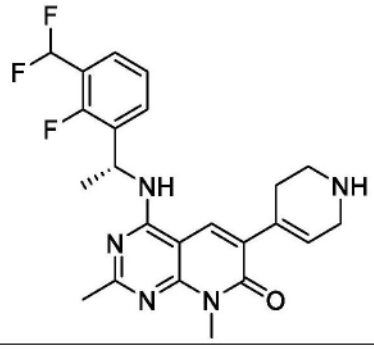
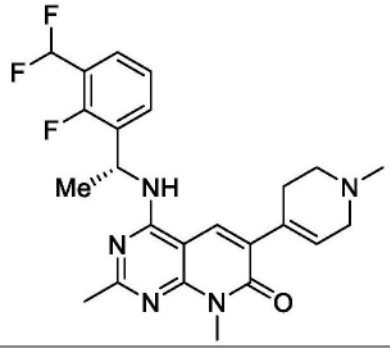
[0541]

实施例编号	结构	质量实验值

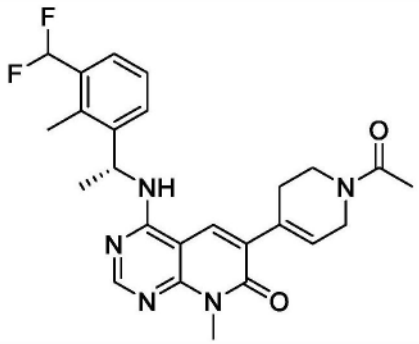
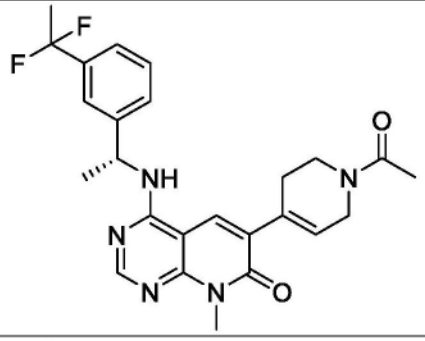
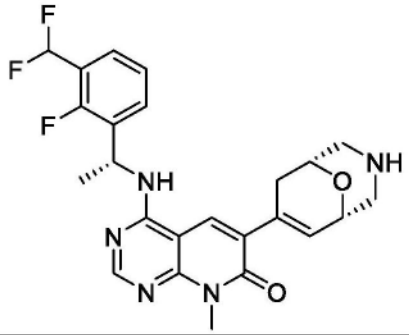
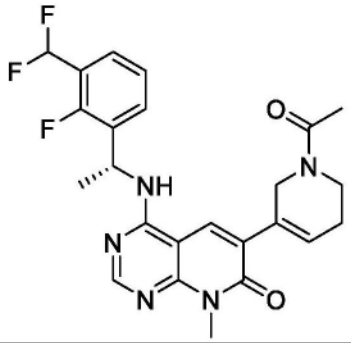
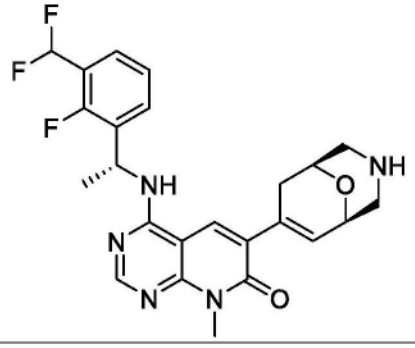
[0542]

1-1		416.5
1-2		430.2
1-3		430.5
1-4		430.7
1-5		431.4

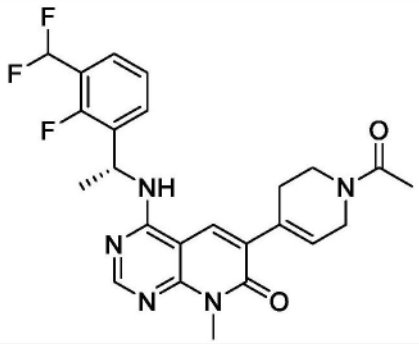
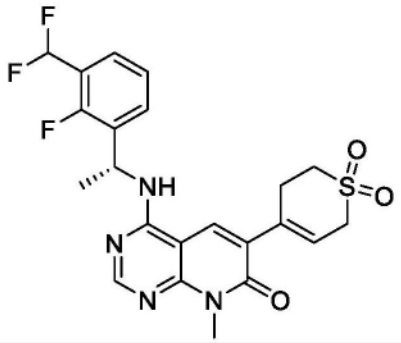
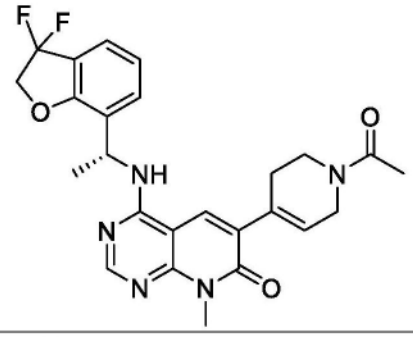
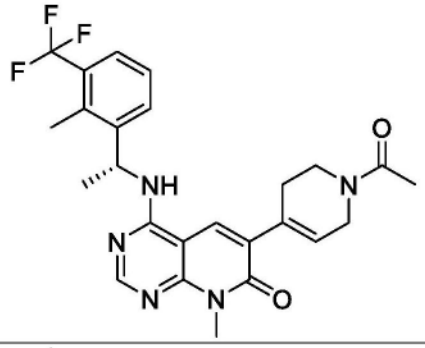
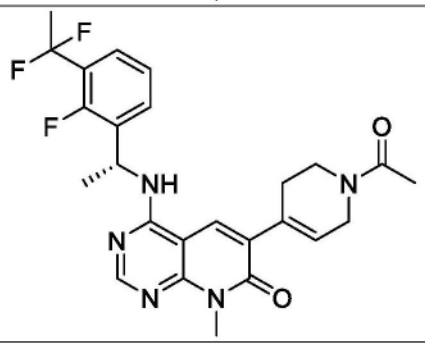
[0543]

1-6		431.5
1-7		431.6
1-8		444.2
1-9		444.4
1-10		458.2

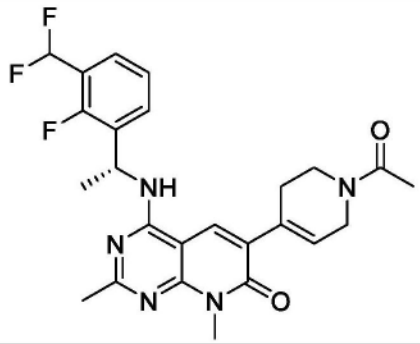
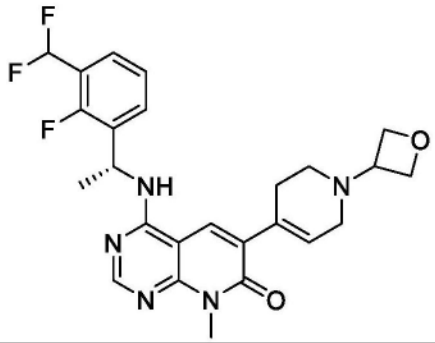
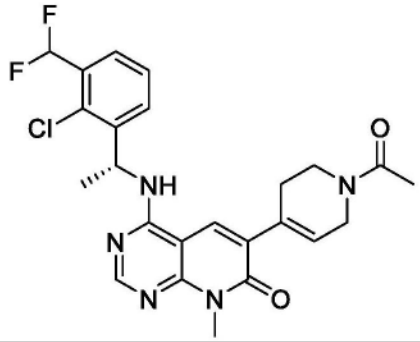
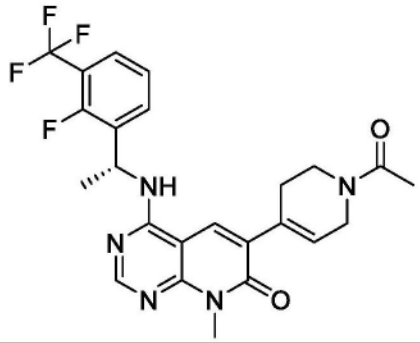
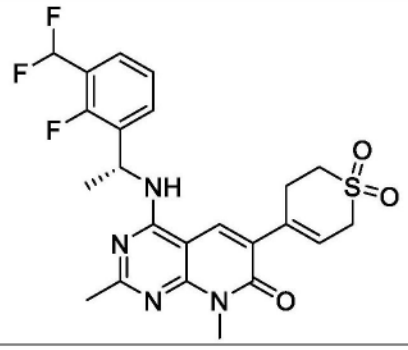
[0544]

1-11		468.2
1-12		468.2
1-13		472.4
1-14		472.5
1-15		472.5

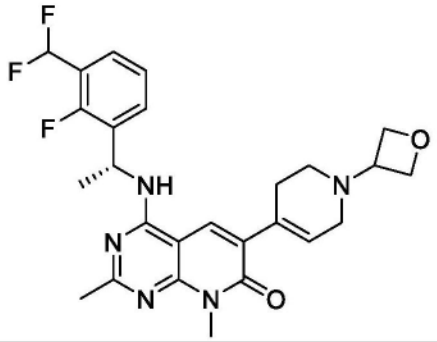
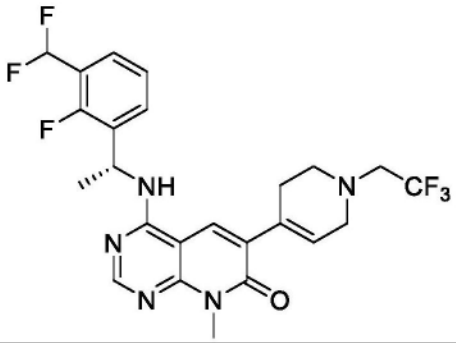
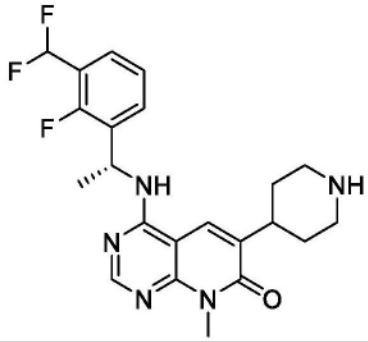
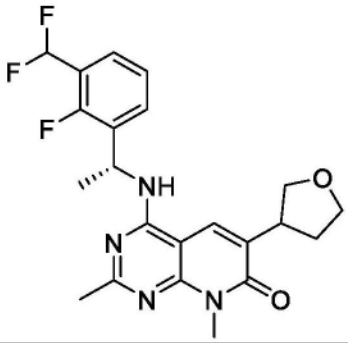
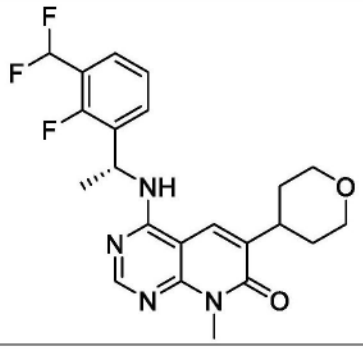
[0545]

1-16		472.5
1-17		479.0
1-18		482.2
1-19		486.2
1-20		486.3

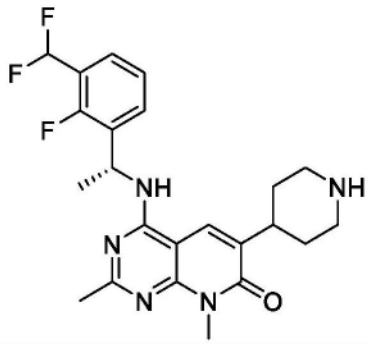
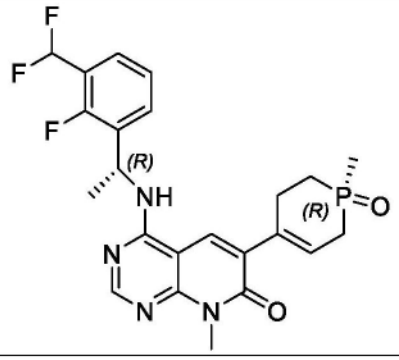
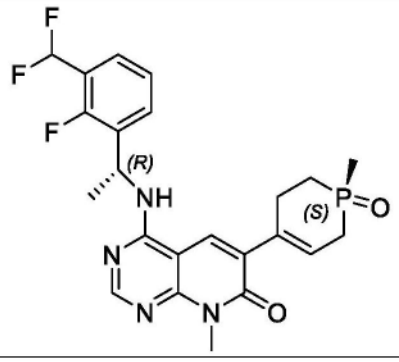
[0546]

1-21		486.5
1-22		486.5
1-23		488.2
1-24		490.2
1-25		493.5

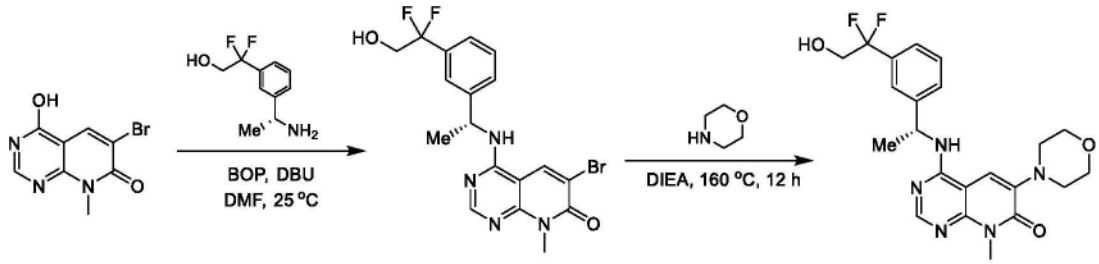
[0547]

1-26		500.3
1-27		512.6
1-28		432.4
1-29		433.5
1-30		433.5

[0548]

1-31		446.7
1-32		477.3
1-33		477.1

[0549] 实施例2:(R)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-吗啉基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0550] 

[0551] 步骤1

[0552] 向6-溴-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(430mg,1.68mmol)和2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醇(507mg,2.52mmol)在DMF(10ml)中的溶液中加入BOP(1.11g,2.52mmol)和DBU(760μl,5.04mmol)。在25℃下将混合物搅拌16小时。加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,并且经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化残余物,得到6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(190mg,26%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $C_{18}H_{17}BrF_2N_4O_2$计算值:439.1;实验值439.2。

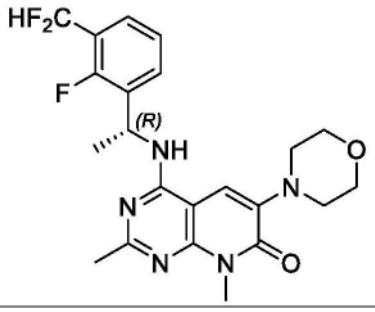
[0553] 步骤2

[0554] 在160℃下,在氮气下将6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200mg,455μmol)、吗啉(2.89ml,33mmol)和DIEA(2.86ml,16.4mmol)的混合物搅拌12小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-吗啉基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(16mg,8%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{26}F_2N_5O_3$计算值:446.2;实验值446.3;^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 8.25(s,1H)7.59(s,1H)7.54(d,J=8Hz,2H)7.4(m,2H)5.59(m,1H)3.88(m,6H)3.73(s,3H)3.2(d,J=2.08Hz,4H)1.66(d,J=7.09Hz,3H)。

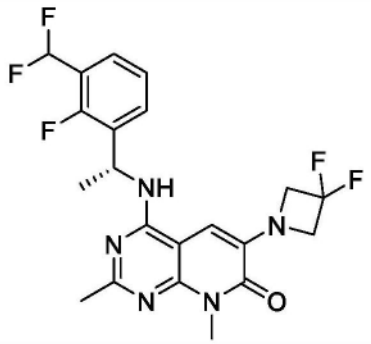
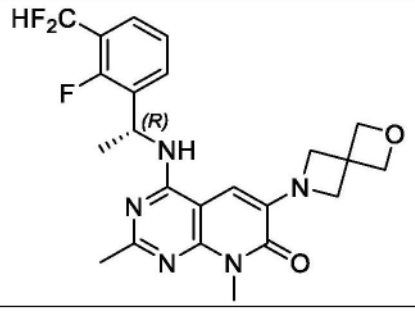
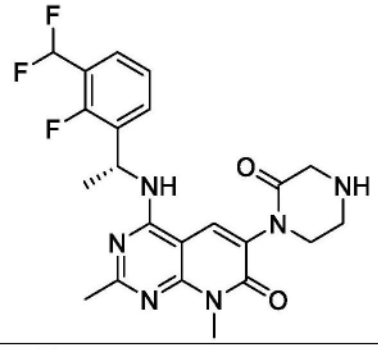
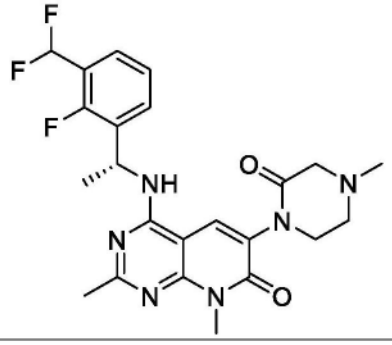
[0555] 表2所示的以下实施例2-1至实施例2-5以类似于实施例2的方式合成。

[0556] 表2.实施例2-1至实施例2-5

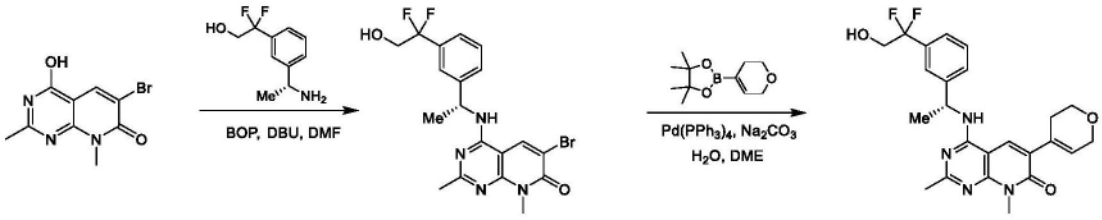
[0557]

实施例编号	结构	质量实验值
2-1		448.0

[0558]

2-2		454.2
2-3		460.2
2-4		461.0
2-5		475.0

[0559] 实施例3:(R)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯基)乙基)氨基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0560] 

[0561] 步骤1

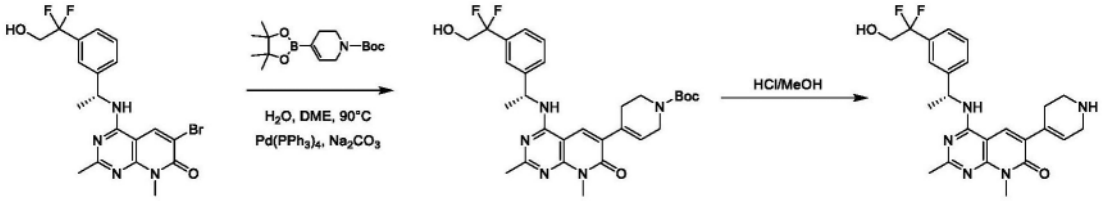
[0562] 向6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.1g,4.07mmol)在DMF(10ml)中的溶液中加入BOP(2.81g,6.35mmol)、2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-2,2-二氟-

乙醇(1.64g,8.15mmol)和DBU(1.84ml,12.22mmol)。在20℃下将反应物搅拌12小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗残余物,得到6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.4g,76%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.71(s,1H)7.61(s,1H)7.53(d,J=8Hz,1H)7.43-7.36(m,2H)5.60-5.55(m,1H)3.91-3.84(m,2H)3.68(s,3H)2.41(s,3H)1.62(d,J=8Hz,3H)。

[0563] 步骤2

[0564] 在N_2下向6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.2g,441μmol)在DME(2ml)中的溶液中加入2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(139mg,662μmol)、H_2O(0.4ml)、Na_2CO_3(94mg,882μmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),51mg,44μmol)。在90℃下将混合物搅拌2小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.03g,15%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}F_2N_4O_3$计算值:457.2;实验值457.3;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.16(s,1H)7.62(s,1H)7.54(d,J=8Hz,1H)7.43-7.37(m,2H)6.46(s,1H)5.68-5.62(m,1H)4.33-4.29(m,2H)3.94-3.83(m,4H)3.69(s,3H)2.59-2.53(m,2H)2.44(s,3H)1.63(d,J=4Hz,3H)。

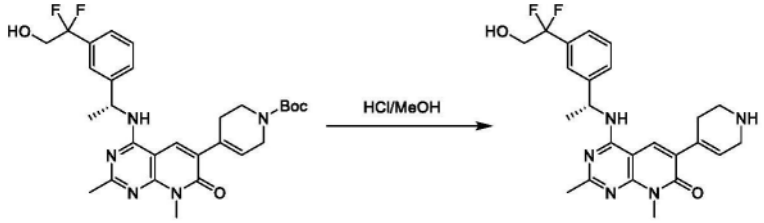
[0565] 实施例4:(R)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯基)乙基)氨基)-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0566] 

[0567] 步骤1

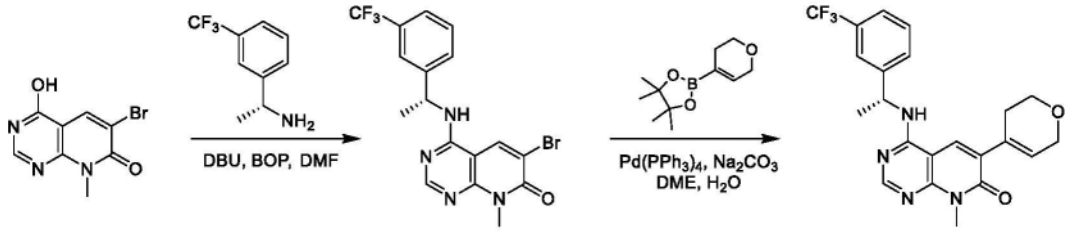
[0568] 在25℃下,在N_2下向6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.2g,441μmol)在DME(2ml)中的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(205mg,662μmol)、H_2O(0.4ml)、Na_2CO_3(94mg,882μmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),51mg,44μmol)。在90℃下将反应物搅拌2小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,并且用无水Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过硅胶色谱纯化粗残余物,得到4-[4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.2g,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.14(s,1H)7.62(s,1H)7.54(d,J=8Hz,2H)7.43-7.37(m,2H)6.27(s,1H)5.67-5.57(m,1H)4.08(d,J=8Hz,2H)3.93-3.80(m,2H)3.66(s,3H)3.64-3.58(m,2H)2.57-2.51(m,2H)2.43(s,3H)1.63(d,J=8Hz,3H)1.49(s,9H)。

[0569] 步骤2

[0570] 

[0571] 在20℃下将4-[4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.1g,180umol)溶解在HCl/MeOH(5ml)中,并且在20℃下将反应物搅拌0.5小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(1,1-二氟-2-羟基-乙基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(30mg,35%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}F_2N_5O_2$计算值:456.2;实验值456.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.54(s,1H)8.21(s,1H)7.63(s,1H)7.55(d,J=8Hz,1H)7.47-7.36(m,2H)6.41(s,1H)5.72-5.60(m,1H)3.92-3.80(m,4H)3.70(s,3H)3.38-3.46(m,2H)2.77-2.87(m,2H)2.45(s,3H)1.64(d,J=4Hz,3H)。

[0572] 实施例5:(R)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-8-甲基-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0573] 

[0574] 步骤1

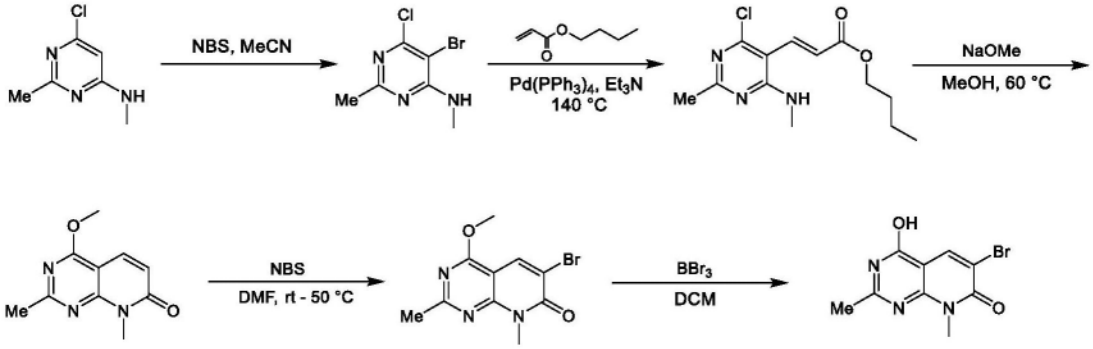
[0575] 向6-溴-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(987mg,3.86mmol)、(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺(663mg,3.50mmol)在DMF(9.6ml)中的溶液中加入DBU(2.11ml,14.02mmol)和BOP(2.33g,5.26mmol)。在25℃下将混合物搅拌0.5小时。加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂,并通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-8-甲基-4-[[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(107mg,7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.82(s,1H)8.37(s,1H)7.63-7.73(m,2H)7.48-7.54(m,2H)5.58(q,1H)3.75(s,3H)1.64(d,J=4.00Hz,3H)。

[0576] 步骤2

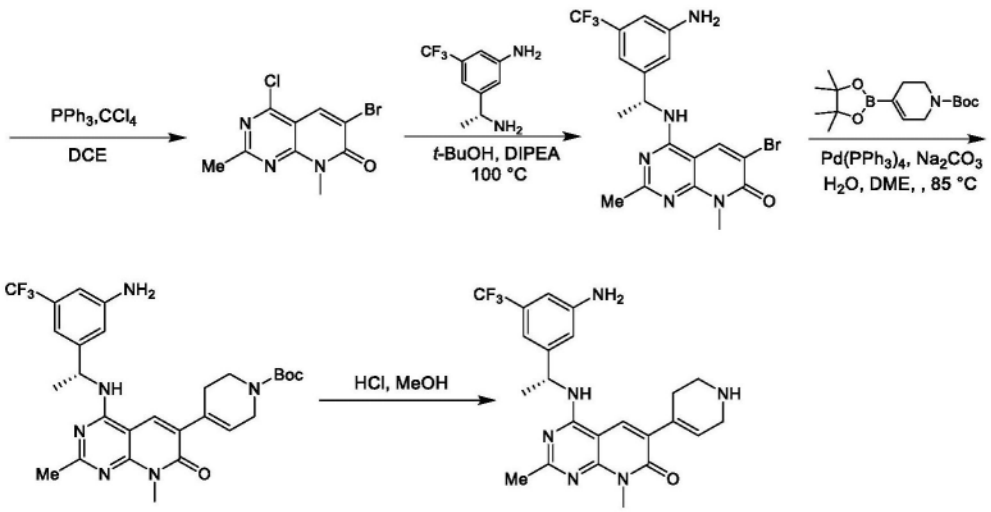
[0577] 向6-溴-8-甲基-4-[[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(38mg,89μmol)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(28mg,133μmol)在DME(0.7ml)和水(0.13ml)中的混合物中加入Pd(PPh_3)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),21mg,17.79μmol)、Na_2CO_3(28mg,266μmol)。在85℃下将混合物搅拌1小时。冷却至室温之后,过滤反应混合物并通过制备型HPLC加以纯化,得到6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-8-甲基-4-[[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(25.4mg,23%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{22}F_3N_4O_2$计算值:431.2;实验值:431.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.32(s,1H)8.21(s,1H)7.65-7.72(m,2H)7.47-7.56(m,2H)6.52(s,1H)5.58-5.64(m,1H)4.32-4.34(q,2H)3.92-3.94(t,J=8.00Hz,2H)3.71(s,3H)2.52-

2.62(dd,2H)1.65(d,J＝8.00Hz,3H)。

[0578] 实施例6:4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0579]



[0580] 步骤1

[0581] 在室温下向6-氯-N2-二甲基-嘧啶-4-胺(6.0g,38mmol)在DMF(60ml)中的混合物中加入NBS(8.13g,45.7mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时,然后用H_2O稀释并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化残余物,得到5-溴-6-氯-N2-二甲基-嘧啶-4-胺(7g,78％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.44(d,J＝4.0Hz,1H),2.87(d,J＝4.0Hz,3H),2.34(s,3H)。

[0582] 步骤2

[0583] 合并5-溴-6-氯-N2-二甲基-嘧啶-4-胺(4.0g,16.9mmol)、TEA(5.9ml,42.3mmol)、丙-2-烯酸丁酯(24.1ml,169.1mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),1.95g,1.69mmol)的混合物,并加热至140℃后持续36小时。加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到(E)-3-[4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基)嘧啶-5-基]丙-2-烯酸酯(0.35g,7％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{19}ClN_3O_2$计算值:284.1;实验值284.1;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.58(d,J＝16.0Hz,1H),6.46(d,J＝16.0Hz,1H),4.21(t,J＝12.0Hz,2H),2.97(s,3H),2.42(s,3H),1.75-1.63(m,2H),1.53-1.35(m,2H),0.97(t,J＝16.0Hz,3H)。

[0584] 步骤3

[0585] 向(E)-3-[4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基)嘧啶-5-基]丙-2-烯酸丁酯(0.35g,1.23mmol)在MeOH(5ml)中的混合物中加入NaOMe(200mg,3.7mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌2小时。加入NH_4Cl水溶液,在减压下除去溶剂,并且通过制备型TLC纯化粗残余物,得到4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15g,59%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.92(d,J=8.0Hz,1H),6.58(d,J=12.0Hz,1H),4.05(s,3H),3.59(s,3H),2.59(s,3H)。

[0586] 步骤4

[0587] 在室温下向4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15g,0.73mmol)在DMF(1ml)中的混合物中加入NBS(130mg,0.73mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌2小时。将混合物倒入冷H_2O中并搅拌5分钟,过滤出现的沉淀物并在真空下干燥滤饼,得到6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.12g,58%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{11}BrN_3O_2$计算值:284.0;实验值284.0;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.43(s,1H),4.06(s,3H),3.67(s,3H),2.59(s,3H)。

[0588] 步骤5

[0589] 在0℃下向6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(120mg,0.42mmol)在DCM(1ml)中的混合物中加入BBr_3(204μl,2.11mmol)。使混合物升温至室温并搅拌12小时,然后倒入冷却的(0℃)Na_2CO_3水溶液中并过滤出现的沉淀物,得到6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.14g)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.41(s,1H),3.77(s,3H),2.45(s,3H)。

[0590] 步骤6

[0591] 搅拌6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.2g,0.74mmol)和Ph_3P(583mg,2.22mmol)在DCE(5ml)中的混合物,直至所述混合物变得澄清,然后加入CCl_4(285μl,2.96mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌2.5小时,然后在减压下浓缩溶剂并通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-4-氯-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50mg,23%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.55(s,1H),3.82(s,3H),2.71(s,3H)。

[0592] 步骤7

[0593] 向6-溴-4-氯-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.05g,0.17mmol)在t-BuOH(0.5ml)中的混合物中加入DIPEA(302μl,1.73mmol)和3-[(1R)-1-氨基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺(43mg,0.21mmol)。在钳口瓶中将混合物加热至100℃并搅拌2小时,然后在减压下浓缩溶剂并通过制备型TLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.03g,39%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.77(s,1H),6.96(s,1H),6.93(s,1H),6.80(s,1H),5.54-5.48(m,1H),3.76(s,3H),2.44(s,3H),1.58(d,J=8.0Hz,3H)。

[0594] 步骤8

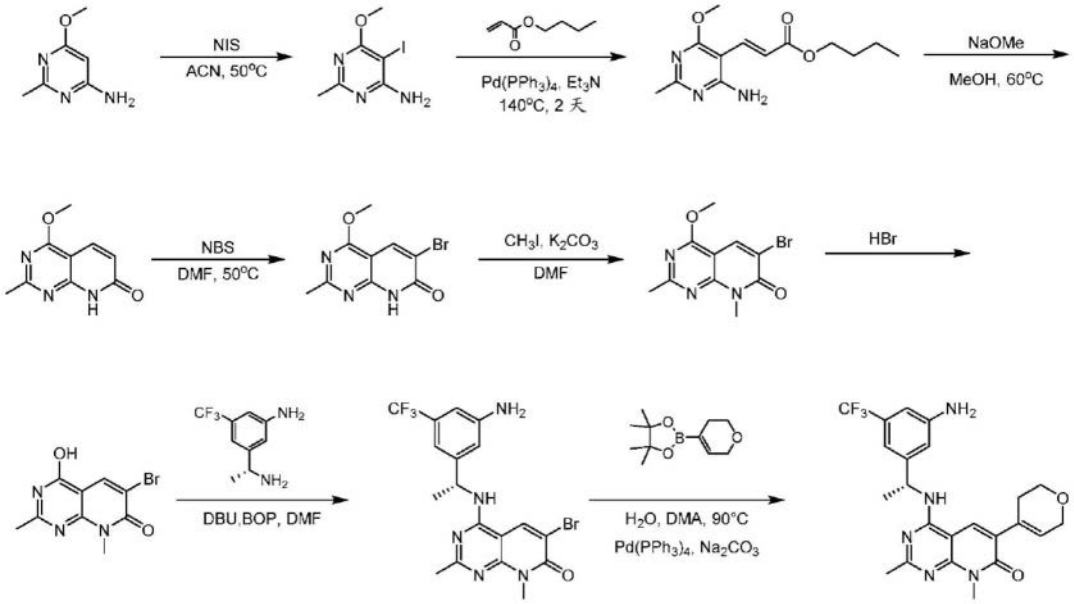
[0595] 在N_2气氛下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(31mg,1.0mmol)在DME(0.5ml)中的混合物中加入4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.03g,66μmol)、Na_2CO_3(14mg,0.13mmol)、H_2O(0.1ml)和Pd(PPh_3)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),7.6mg,6.6μmol)。将混合物加热至85℃并搅拌2小时,然后在减压下浓缩溶剂并且通过制备

型TLC纯化残余物，得到4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(40mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.16(s,1H),6.96(s,1H),6.94(s,1H),6.79(s,1H),6.26(s,1H),5.58-5.49(m,1H),4.11-4.03(m,2H),3.69(s,3H),3.62(s,2H),2.55(s,2H),2.44(s,3H),1.58(d,J＝4.0Hz,3H),1.49(s,9H)。

[0596] 步骤9

[0597] 将4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,54μmol)在4M HCl/MeOH(3ml)中的混合物脱气，然后在室温下保持15分钟。在减压下浓缩溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物，得到呈甲酸盐形式的4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(8mg,30％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{26}F_3N_6O$计算值:459.2;实验值459.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.52(s,1H),8.22(s,1H),6.95(s,2H),6.80(s,1H),6.40(s,1H),5.59-5.53(m,1H),3.85(s,2H),3.70(s,3H),3.45-3.42(m,2H)2.83(s,2H),2.45(s,3H),1.60(d,J＝8.0Hz,3H)。

[0598] 实施例7：(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0599] 

[0600] 步骤1

[0601] 向6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(15g,108mmol)在ACN(150ml)中的混合物中加入NIS(24g,108mmol)。在50℃下将混合物搅拌2小时。冷却至室温之后，加入过量Na_2SO_3水溶液并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相，并且经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物，得到5-碘-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(22g,77％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_6H_8IN_3O$计算值:265.0;实验值266.2。

[0602] 步骤2

[0603] 向5-碘-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(20g,75mmol)和丙-2-烯酸丁酯(21.5ml,151mmol)在DMA(80ml)中的混合物中加入三邻甲苯基磷烷(4.6g,15mmol)、TEA(42ml,

302mmol)和$Pd(OAc)_2$(3.4g,15mmol)。将混合物加热至100℃并且在N_2下搅拌10小时。冷却至室温之后,将反应物滤过二氧化硅塞。在减压下除去溶剂。将残余物溶解在EtOA中并且依次用10%LiCl水溶液以及水和盐水进行洗涤。用EtOAc萃取水相,并且用盐水洗涤所合并的有机相并且经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到(E)-3-(4-氨基-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-5-基)丙-2-烯酸丁酯(15g,75%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{19}N_3O_3$计算值:265.1;实验值266.3。

[0604] 步骤3

[0605] 向(E)-3-(4-氨基-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-5-基)丙-2-烯酸丁酯(15g,57mmol)在MeOH(20ml)中的混合物中加入NaOMe(30.5g,170mmol)。将混合物加热至90℃后持续1小时。冷却至室温之后,加入NH_4Cl水溶液并且在减压下浓缩混合物以除去大部分溶剂。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc洗涤并且在真空下干燥,得到4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9g,83%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.84(d,J=8Hz,1H)6.41(d,J=8Hz,1H)4.01(s,3H)2.50(s,3H)。

[0606] 步骤4

[0607] 向4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9g,47mmol)在DMF(80ml)中的混合物中加入NBS(8.4g,47mmol)。将混合物加热至50℃后持续2小时。冷却至室温之后,加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9g,71%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.83(s,1H)8.28(s,1H)4.03(s,3H)2.52(s,3H)。

[0608] 步骤5

[0609] 向6-溴-4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1g,3.7mmol)在DMF(10ml)中的混合物中加入K_2CO_3(1g,7.4mmol)和CH_3I(0.46ml,7.4mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂,并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.6g,57%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32(s,1H)4.06(s,3H)3.65(s,3H)2.59(s,3H)。

[0610] 步骤6

[0611] 将6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.6g,2.1mmol)在HBr(6ml,33%AcOH溶液)中的混合物加热至100℃后持续2小时。冷却至室温之后,在减压下浓缩混合物并且通过过滤收集沉淀物。从EtOAc中再结晶之后,获得6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.5g,粗物质)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.80(s,1H)8.23(s,1H)3.62(s,3H)2.39(s,3H)。

[0612] 步骤7

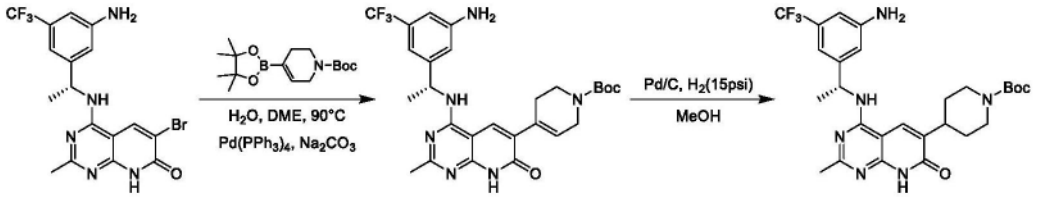
[0613] 向6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.1g,0.37mmol)和3-[(1R)-1-氨基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺(151mg,0.74mmol)在DMF(1ml)中的混合物中加入六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)鏻(255mg,0.58mmol)和2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯(167μl,1.1mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时。加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,并且经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶

剂并且通过制备型TLC纯化残余物，得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15g,89％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(s,1H)8.26(d,J＝8Hz,1H)6.85(s,1H)6.81(s,1H)6.70(s,1H)5.54(s,2H)5.50-5.39(m,1H)3.60(s,3H)2.38(s,3H)1.50(d,J＝8Hz,3H)。

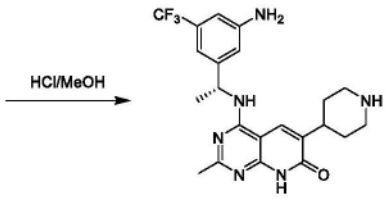
[0614] 步骤8

[0615] 向2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(104mg,0.49mmol)在DMA(1.5ml)中的混合物中加入4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15g,0.33mmol)、Na_2CO_3(69mg,0.66mmol)、H_2O(0.3ml)和Pd(PPh$_3$)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),38mg,33umol)。在90℃下在N_2下将混合物搅拌2小时。冷却至室温之后，加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相，并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物，得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(30mg,20％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$计算值:460.2;实验值460.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.15(s,1H)6.97(s,1H)6.94(s,1H)6.79(s,1H)6.46(s,1H)5.57-5.52(m,1H)4.34-4.29(m,2H)3.93-3.90(m,2H)3.69(s,3H)2.59-2.52(m,2H)2.44(s,3H)1.59(d,J＝8Hz,3H)。

[0616] 实施例8:(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(哌啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成



[0617]



[0618] 步骤1

[0619] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(73mg,0.25mmol)在DME(1ml)中的混合物中加入4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-6-溴-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.07g,0.16mmol)、Na_2CO_3(34mg,0.32mmol)、H_2O(0.2ml)和Pd(PPh$_3$)$_4$(四(三苯基膦)钯(0),18mg,16μmol)。在90℃下在N_2下将混合物搅拌2小时。冷却至室温之后，加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层，并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物，得到4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,35％产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.17(s,1H)6.96(s,1H)6.93(s,1H)6.80(s,1H)6.44-6.38(m,1H)5.56-5.51(m,1H)4.12-4.05(m,2H)3.64-3.59(m,2H)2.58-2.52(m,2H)2.39(s,3H)1.58(d,

J＝4Hz,3H)1.48(d,J＝4Hz,9H)。

[0620] 步骤2

[0621] 向4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,55μmol)在MeOH(2ml)中的混合物中加入Pd/C(0.01g)。在室温下,在H_2(15psi)下将混合物搅拌1小时。过滤反应混合物并且在减压下除去溶剂,得到4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,66％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{27}H_{34}F_3N_6O_3$计算值:547.3;实验值547.3。

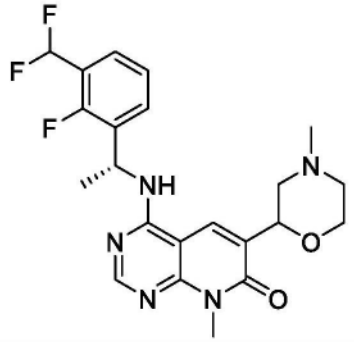
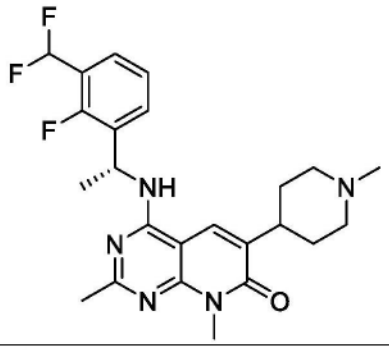
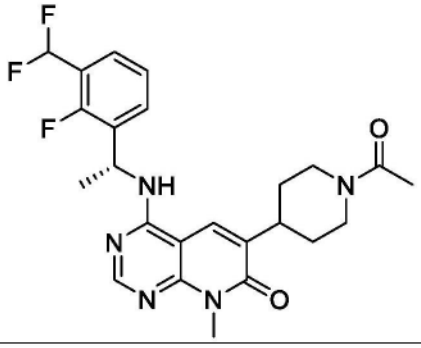
[0622] 步骤3

[0623] 在室温下将4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,55μmol)在HCl/MeOH(2ml)中的混合物搅拌20分钟。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-(4-哌啶基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9mg,37％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{26}F_3N_6O$计算值:447.2;实验值447.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.51(s,1H)8.07(s,1H)6.97-6.95(m,2H)6.81(s,1H)5.60-5.54(m,1H)3.52(d,J＝12Hz,2H)3.21-3.12(m,2H)3.10-3.01(m,1H)2.40(s,3H)2.18(d,J＝12Hz,2H)1.99-1.84(m,2H)1.61(d,J＝8Hz,3H)。

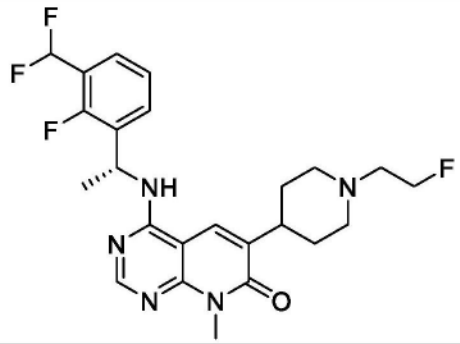
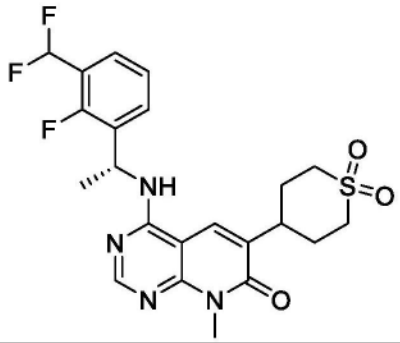
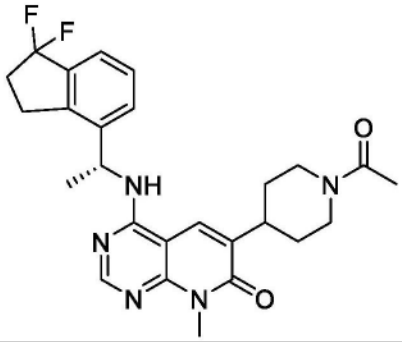
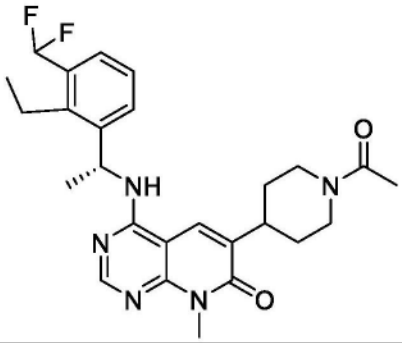
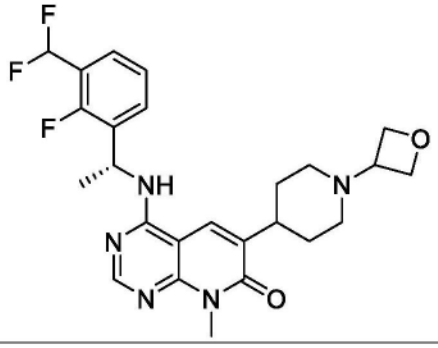
[0624] 表3所示的以下实施例8-1至实施例8-17和实施例1-28至实施例1-31以类似于实施例8的方式合成。

[0625] 表3.实施例8-1至实施例8-17和实施例1-28至实施例1-31

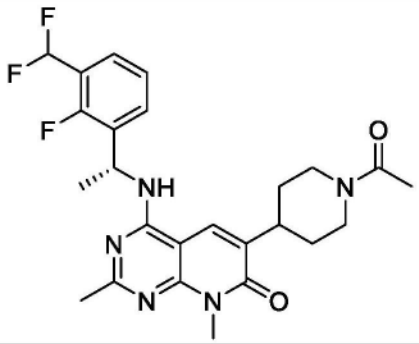
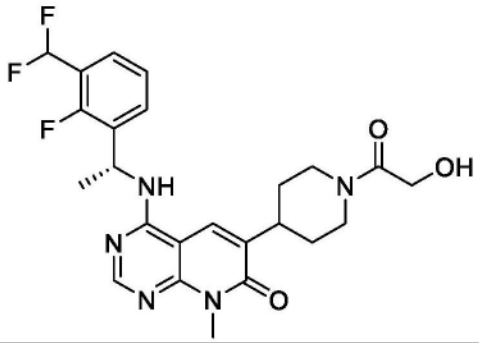
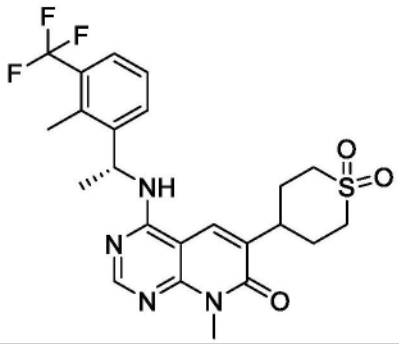
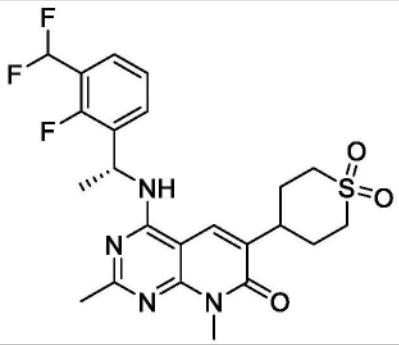
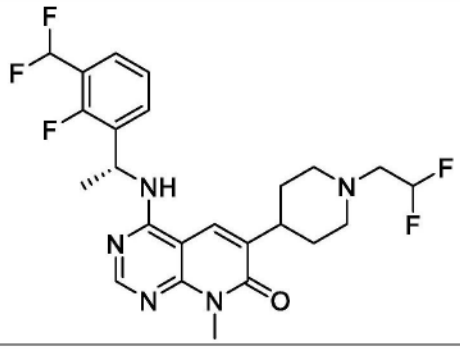
[0626]

实施例编号	结构	质量实验值
8-1		448.4
8-2		460.6
8-3		474.5

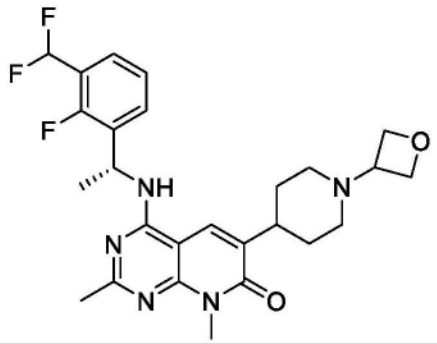
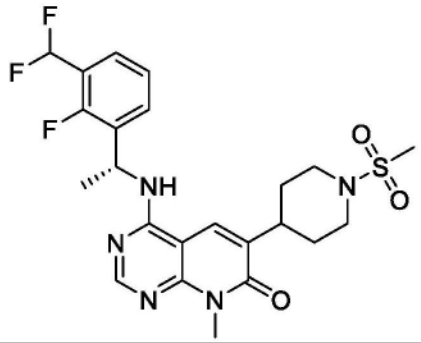
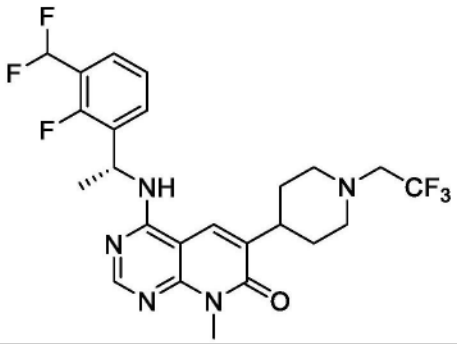
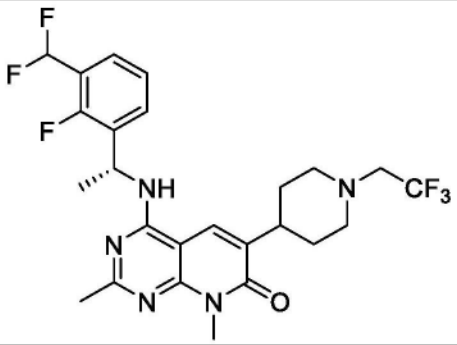
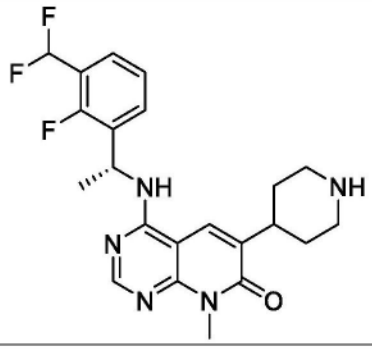
[0627]

8-4		478.4
8-5		481.4
8-6		482.3
8-7		484.3
8-8		488.5

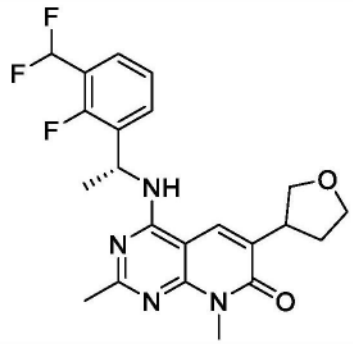
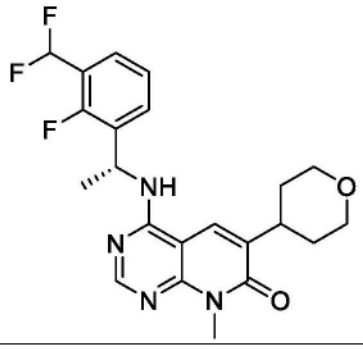
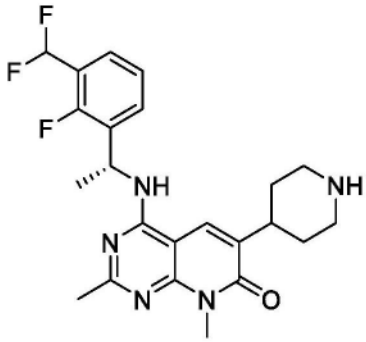
[0628]

8-9		488.5
8-10		490.5
8-11		495.1
8-12		495.4
8-13		496.6

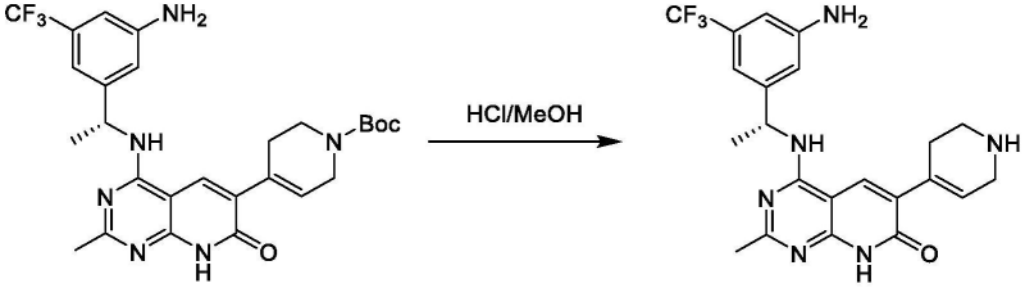
[0629]

8-14		502.5
8-15		510.5
8-16		514.5
8-17		528.5
1-28		432.4

[0630]

1-29		433.5
1-30		433.5
1-31		446.7

[0631] 实施例9:(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

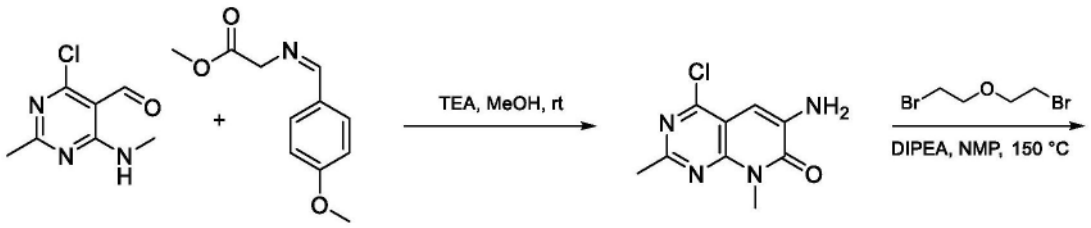
[0632] 

[0633] 步骤1

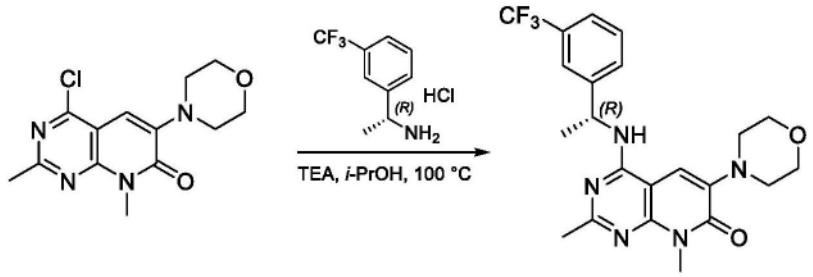
[0634] 在室温下将4-[4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.15g,0.28mmol)在HCl/MeOH(5ml)中的混合物搅拌0.5小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,15%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $C_{22}H_{24}F_3N_6O$计算值:445.2;实验值445.2;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.53(S,1H)8.22(s,1H)6.94(d,J=4Hz,2H)6.80(s,1H)6.55(s,1H)5.59-5.53(m,1H)3.83(s,2H)3.45-3.39(m,

2H)2.86-2.78(m,2H)2.41(s,3H)1.60(d,J＝8Hz,3H)。

[0635] 实施例10:2,8-二甲基-6-(吗啉-4-基)-4-[[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0636]



[0637] 步骤1

[0638] 向2-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]氨基乙酸酯(2.1g,10.35mmol)和三乙胺(2.16ml,15.53mmol)在甲醇(43ml)中的搅拌溶液中加入4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(1.9g,10.40mmol),并且在室温下将混合物搅拌48小时。加入乙酸(2.96ml,51.80mmol)并且在50℃下将混合物搅拌30分钟。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物,用水萃取,并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂,并且通过快速柱色谱纯化粗产物,得到6-氨基-4-氯-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.50g,65%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_9H_{10}ClN_4O$计算值:225.1;实验值225.1。

[0639] 步骤2

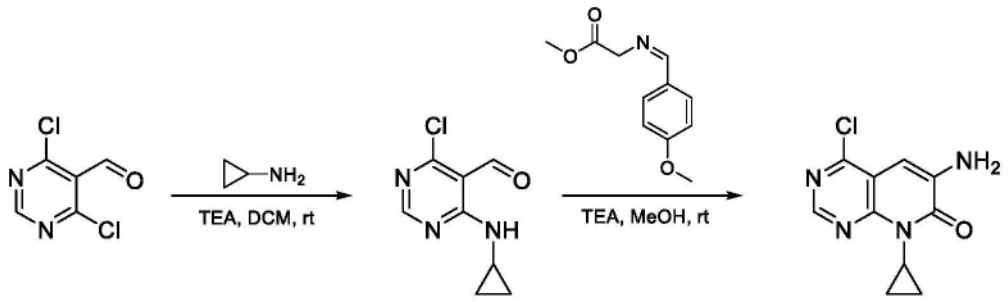
[0640] 向6-氨基-4-氯-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500mg,2.23mmol)在NMP(15.0ml)中的溶液中加入2-溴乙醚(560μl,4.50mmol)和DIPEA(1.94ml,11.13mmol)。在密封管中在150℃下将反应物搅拌18小时。冷却至室温之后,加入盐水并且用EtOAc萃取混合物。使所合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到4-氯-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(285mg,43%产率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ6.97(s,1H),3.76(m,4H),3.67(s,3H),3.25(m,4H),2.64(s,3H)。

[0641] 步骤3

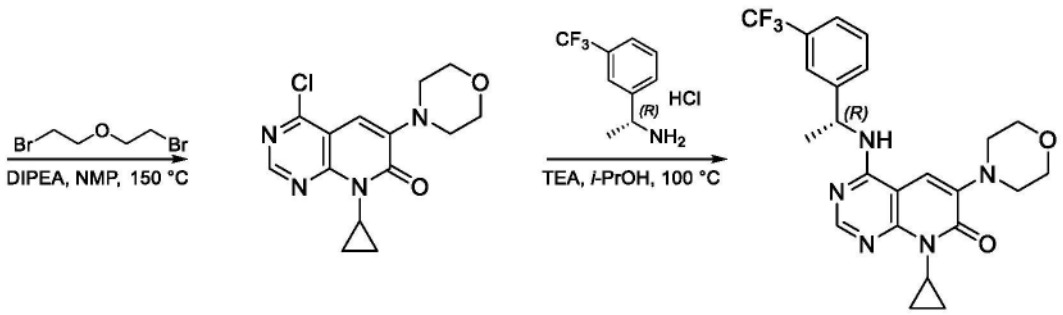
[0642] 使4-氯-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(287mg,0.98mmol)和(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺盐酸盐(220mg,0.98mmol)悬浮在丙-2-醇(11ml)中。加入三乙胺(408μl,2.90mmol),并且将混合物加热至100℃后持续16小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到2,8-二甲基-6-(吗啉-4-基)-

4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150mg,34%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{25}F_3N_5O$计算值:448.2;实验值447.9;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.07(d,J=7.7Hz,1H),7.79(s,1H),7.74(d,J=6.4Hz,1H),7.66-7.54(m,2H),7.45(s,1H),5.63(q,J=7.3Hz,1H),3.77(t,J=4.6Hz,4H),3.58(s,3H),3.15(t,J=4.8Hz,4H),2.35(s,3H),1.61(d,J=7.1Hz,3H)。

[0643] 实施例11:8-环丙基-6-(吗啉-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0644]



[0645] 步骤1

[0646] 在氩气气氛下向4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(3.0g,16.95mmol)在DCM(170ml)中的溶液中加入环丙胺(1.29ml,18.65mmol)和三乙胺(3.54ml,25.40mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。用DCM稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂,得到4-氯-6-(环丙基氨基)嘧啶-5-甲醛(3.90g,100%产率),不进行进一步纯化便用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_9ClN_3O$计算值:198.1;实验值198.1。

[0647] 步骤2

[0648] 向2-[(Z)-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]氨基]乙酸酯(2.5g,12.06mmol)和三乙胺(2.52ml,18.10mmol)在MeOH(50.0ml)中的搅拌溶液中加入4-氯-6-(环丙基氨基)嘧啶-5-甲醛(2.4g,12.10mmol)。在室温下将混合物搅拌48小时。加入乙酸(3.45ml,60.30mmol)并且在50℃下将混合物搅拌30分钟。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物并且用水洗涤,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到6-氨基-4-氯-8-环丙基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.44g,50%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_9H_{10}ClN_4O$计算值:237.1;实验值237.1。

[0649] 步骤3

[0650] 向6-氨基-4-氯-8-环丙基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500mg,2.11mmol)在NMP(15.0ml)中的溶液中加入2-溴乙醚(530μl,4.20mmol)和DIPEA(1.84ml,10.56mmol)。在密封管中在150℃下将反应混合物搅拌18小时。冷却至室温之后,加入盐水并且用EtOAc萃

取混合物。用Na_2SO_4干燥有机相并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物，得到4-氯-8-环丙基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(157mg，24％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{16}ClN_4O_2$计算值:307.1;实验值306.9。

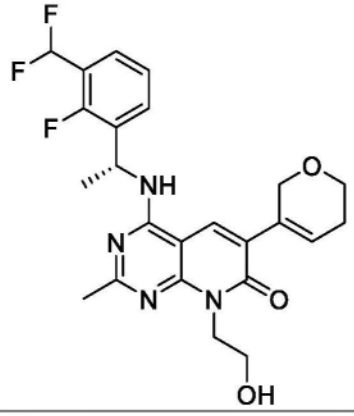
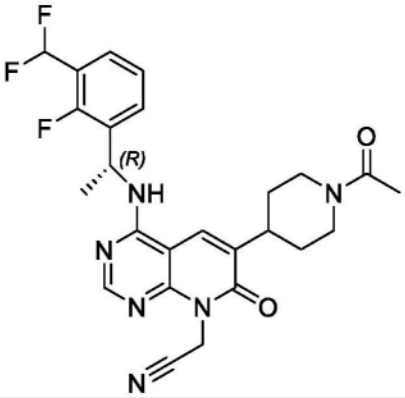
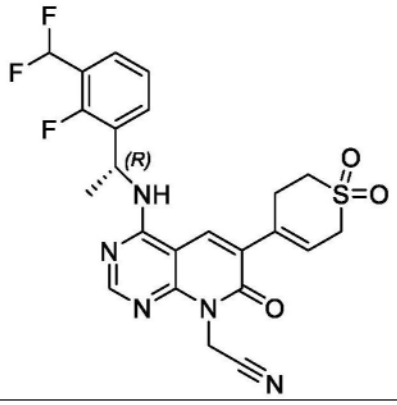
[0651] 步骤4

[0652] 将4-氯-8-环丙基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(156mg，0.51mmol)、(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺盐酸盐(115mg,0.51mmol)和三乙胺(213μl,1.50mmol)溶解在丙-2-醇(5.8ml)中。将混合物加热至100℃后持续48小时。冷却至室温之后，在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物，用水和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物，得到8-环丙基-6-(吗啉-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(95mg，41％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$计算值:460.2;实验值459.9;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.25(s,1H),8.07(d,J＝7.6Hz,1H),7.75(s,1H),7.73-7.68(m,1H),7.66-7.54(m,2H),7.39(s,1H),5.59(q,J＝7.1Hz,1H),3.78(t,J＝4.5Hz,4H),3.22-3.07(m,4H),2.96-2.80(m,1H),1.58(d,3H),1.21-1.02(m,2H),0.84-0.50(m,2H)。

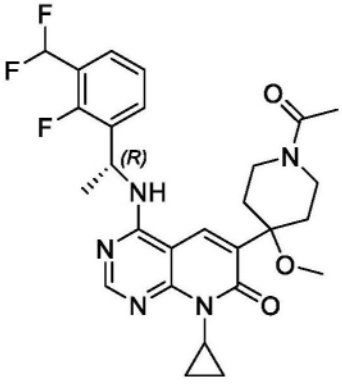
[0653] 表4所示的以下实施例11-1至实施例11-4以类似于实施例11的方式合成。

[0654] 表4.实施例11-1至实施例11-4

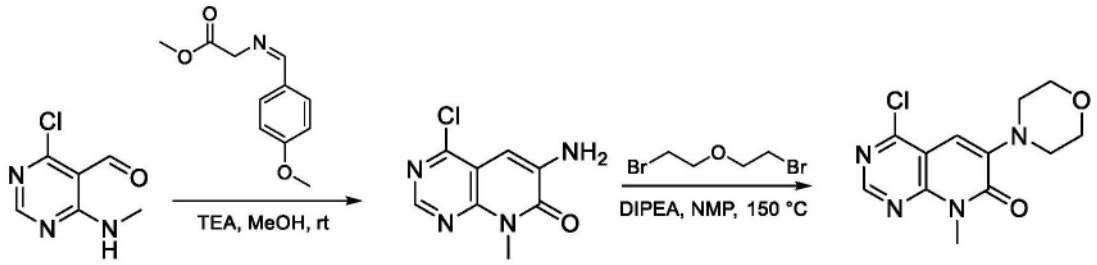
[0655]

实施例编号	结构	质量实验值
11-1		475.0
11-2		498.8
11-3		504

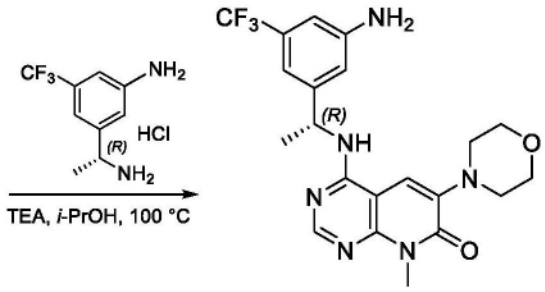
[0656]

11-4		530.1

[0657] 实施例12:4-{[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基}-8-甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0658]



[0659] 步骤1

[0660] 将三乙胺(3.02ml,21.72mmol)、2-[(Z)-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]氨基]乙酸酯(3.0g,14.48mmol)和4-氯-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(2.5g,14.50mmol)溶解在MeOH(60ml)中。在室温下将混合物搅拌48小时。加入乙酸(4.14ml,72.40mmol)并且在50℃下将混合物搅拌30分钟。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物,用水洗涤,并且用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂,并且通过快速柱色谱纯化粗产物,得到6-氨基-4-氯-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.84g,60%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),6.79(s,1H),6.41(s,2H),3.71(s,3H)。

[0661] 步骤2

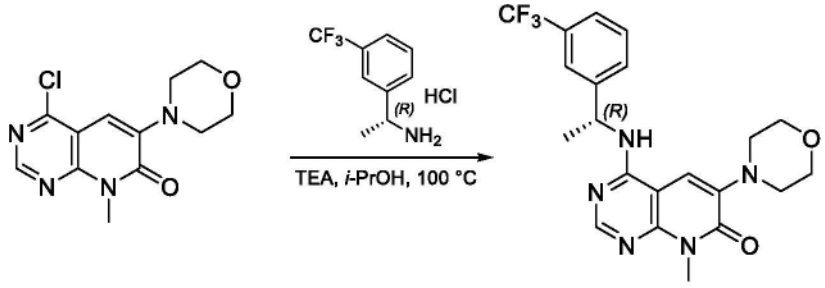
[0662] 将DIPEA(2.48ml,14.24mmol)、2-溴乙醚(0.72ml,5.70mmol)和6-氨基-4-氯-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(600mg,2.85mmol)溶解在NMP(18.0ml)中。在密封管中在150℃下将混合物搅拌18小时。冷却至室温之后,加入盐水并且用EtOAc萃取混合物。使所合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到4-氯-8-甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(356mg,45%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),6.99(s,1H),3.77-3.75(m,4H),3.69(s,3H),3.31-3.20(m,4H)。

[0663] 步骤3

[0664] 将4-氯-8-甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(350mg,1.25mmol)、3-[(1R)-1-氨基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺盐酸盐(300mg,1.25mmol)和三乙胺(521μl,3.74mmol)溶解在丙-2-醇(15ml)中。将混合物加热至100℃后持续16小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物,用水和盐水洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到4-{[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基}-8-甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(74mg,54%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{24}F_3N_6O_2$计算值:449.2;实验值449.1;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.27(s,1H),8.09(d,J=7.7Hz,1H),7.48(s,1H),6.83-6.78(m,2H),6.72-6.67(m,1H),5.60-5.52(m,2H),5.46(q,J=7.1Hz,1H),3.78(t,J=4.6Hz,4H),3.61(s,3H),

3.22-3.12(m,4H),1.54(d,J＝7.1Hz,3H)。

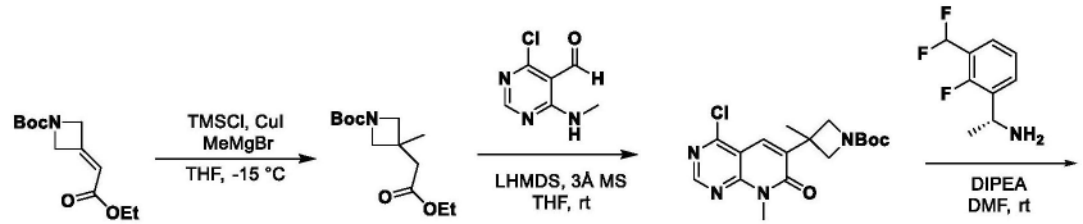
[0665] 实施例13:8-甲基-6-(吗啉-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基]氨基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0666] 

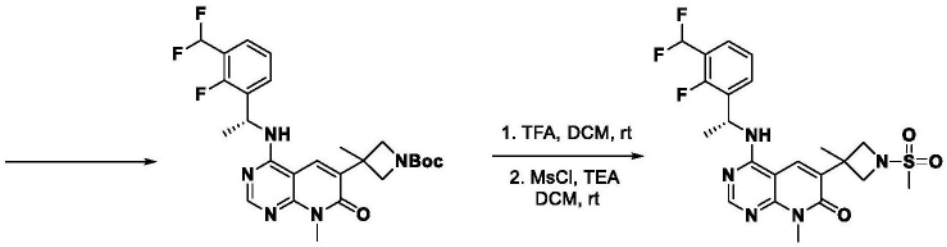
[0667] 步骤1

[0668] 使4-氯-8-甲基-6-(吗啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(187mg,0.66mmol)、三乙胺(278μl,1.99mmol)和(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺盐酸盐(150mg,0.66mmol)悬浮在丙-2-醇(7.5ml)中。将混合物加热至100℃后持续16小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂。用EtOAc稀释残余物,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到8-甲基-6-(吗啉-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基]氨基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(46mg,16%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{23}F_3N_5O_2$计算值:434.2;实验值433.7;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.26(s,1H),8.17(d,J＝7.6Hz,1H),7.76(s,1H),7.72(d,J＝7.4Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.48(s,1H),5.61(q,J＝7.2Hz,1H),3.78(t,J＝4.6Hz,4H),3.61(s,3H),3.19(t,J＝4.7Hz,4H),1.61(d,J＝7.1Hz,3H)。

[0669] 实施例14:4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(1-甲磺酰基-3-甲基氮杂环丁-3-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0670]



[0671] 步骤1

[0672] 在N_2气氛下向3-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.14mmol)和碘化铜(I)(78.8mg,414μmol)在5mL THF中的溶液中加入氯三甲基硅烷(8.28mL,8.28mmol)。在室温下搅拌10分钟之后,将混合物冷却至-15℃,然后在30分钟内逐

滴加入甲基溴化镁溶液(2.89mL,8.69mmol)。在室温下将所得溶液再搅拌2小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。用MTBE稀释混合物。分离有机层并且用MTBE萃取水层。用盐水洗涤所合并的有机层,并且经无水Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(782.3mg,73.7%)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{13}H_{23}NO_4$计算值:257.2;实验值257.4。

[0673] 步骤2

[0674] 将3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.94mmol)、LHMDS(324mg,1.94mmol)和3A分子筛加入THF并搅拌10分钟。将4-氯-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(221mg,1.29mmol)溶解在最低量的DMF中并逐滴加入。在室温下将反应物搅拌3小时。用NH_4Cl淬灭反应物并且用MTBE萃取。合并有机层并且用水和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-(4-氯-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(76.8mg,16%)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{17}H_{21}ClN_4O_3$计算值:364.1;实验值364.4。

[0675] 步骤3

[0676] 使(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺(59.5mg,315μmol)和3-{4-氯-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(76.8mg,210μmol)悬浮在DMF(3mL)中。加入DIPEA(109μL,630μmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。用H_2O稀释反应混合物,并且用EtOAc洗涤。合并有机层,并且用水和盐水洗涤,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗物质,得到(R)-3-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(20.8mg,19%)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$计算值:518.2;实验值518.6。

[0677] 步骤4

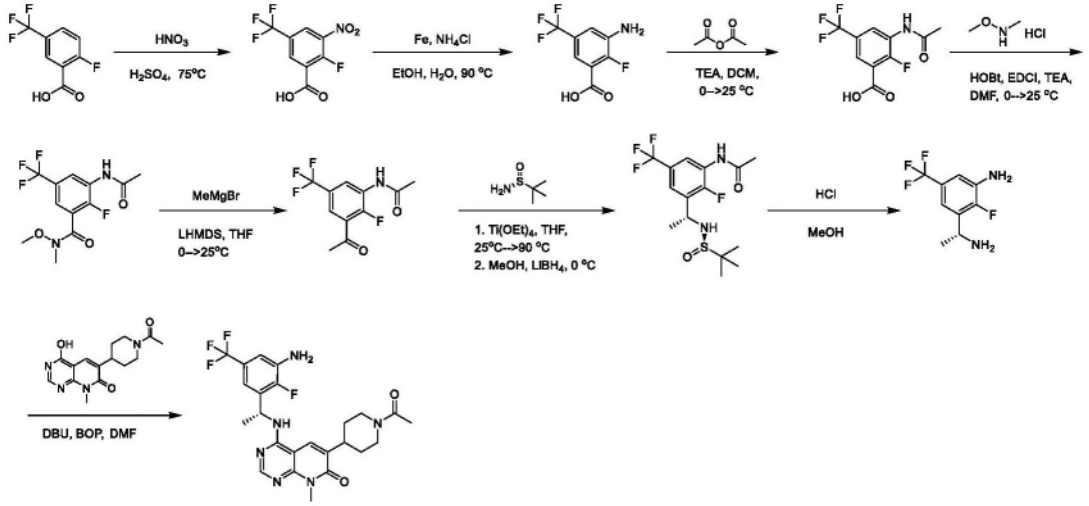
[0678] 将3-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(20.8mg,40.1μmol)溶解在DCM(3mL)中,然后加入TFA(15.3μL,200μmol),在室温下将反应物搅拌过夜。在减压下除去溶剂,并且粗产物未经过进一步纯化便使用。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{21}H_{22}F_3N_5O$计算值:417.2;实验值418.5。

[0679] 步骤5

[0680] 将4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-6-(3-甲基氮杂环丁-3-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸(21.3mg,40.0μmol)溶解在DCM(2mL)中,然后加入TEA(16.6μL,120μmol)和甲磺酰氯(3.70μL,48.0μmol)。在室温下将反应物搅拌4小时。用水和盐水洗涤混合物,然后经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(1-甲磺酰基-3-甲基氮杂环丁-3-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(6.90mg,34.8%)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_5O_3S$计算值:496.2;实验值496.5。^1H NMR(500MHz,三氯甲烷-d)δ8.47(s,1H),7.55(q,J=6.9Hz,2H),7.25(t,J=7.7Hz,1H),5.78(p,J=7.0Hz,1H),5.67(t,J=7.5Hz,1H),4.32(t,J=7.7Hz,2H),3.96-3.91(m,2H),3.74(s,3H),2.93(s,3H),1.77(s,3H),1.73(d,J=6.9Hz,3H)。

[0681] 实施例15:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-氨基-2-氟-5-(三氟甲基)苯

基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0682] 

[0683] 步骤1

[0684] 在25℃下向2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2g,9.61mmol)与HNO_3(10mL)的混合物中加入H_2SO_4(2.5mL)。在75℃下将混合物搅拌1小时,然后加入冰水并搅拌10分钟。加入EtOAc并且通过加入$NaHCO_3$将pH调节至2-3。用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤所合并的有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂,得到2-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.3g,94.56%产率)。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δppm 14.28(s,1H),8.71(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),8.46(dd,J=5.4,2.2Hz,1H)。

[0685] 步骤2

[0686] 向2-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2g,7.90mmol)在EtOH(9.6mL)和H_2O(4.8mL)中的溶液中加入铁粉(1.32g,23.71mmol)和NH_4Cl(211.34mg,3.95mmol)。在90℃下将混合物搅拌1小时,然后倒入冰水中。过滤之后,用EtOAc萃取滤液,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂,得到3-氨基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2g,粗物质)。该物质未经过进一步纯化便使用。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_5F_4NO_2$计算值:224.0;实验值224.1。

[0687] 步骤3

[0688] 在0℃下向3-氨基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.76g,7.89mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入TEA(1.10mL,7.89mmol)和乙酸乙酰酯(2.59mL,27.61mmol)。使反应混合物升温至25℃并搅拌3小时。用水稀释反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂,得到3-乙酰胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.2g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_7F_4NO_3$计算值:266.0;实验值266.1。

[0689] 步骤4

[0690] 在0℃下向3-乙酰胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.2g,4.53mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(485.58mg,4.98mmol)、HOBt(733.81mg,5.43mmol)、EDCI(1.04g,5.43mmol)和TEA(1.89mL,13.58mmol)。使混合物升温至25℃并搅拌2小时。用冰水稀释反应混合物并过滤。用EtOAc萃取滤液,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到3-乙酰胺基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(785mg,56.28%产率)。^1H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δppm=8.55(d,J=5.6Hz,1H),7.53

(d,J=3.6Hz,1H),3.56(s,3H),3.37(s,3H),2.21(s,3H)。

[0691] 步骤5

[0692] 在0℃下向3-乙酰胺基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(785mg,2.55mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入LHMDS(1M THF溶液,2.55mL,2.55mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟,然后加入3M MeMgBr/THF(2.55mL,7.65mmol)。使反应混合物升温至25℃并搅拌30分钟。用H_2O淬灭反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到N-[3-乙酰基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(510mg,76.09%产率)。^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δppm=8.62(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),7.84(dd,J=6.0,2.0Hz,1H),2.66(d,J=4.4Hz,3H),2.23(s,3H)。

[0693] 步骤6

[0694] 向N-[3-乙酰基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(510mg,1.94mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(281.83mg,2.33mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(1.21mL,5.81mmol)。在90℃下将混合物搅拌3小时。将反应物冷却至0℃,然后向溶液中加入MeOH(78.42μL,1.94mmol)和$LiBH_4$(42.21mg,1.94mmol)。在0℃下将反应物搅拌1小时,然后用冰水稀释并过滤。用EtOAc萃取滤液,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到N-[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(150mg,20.17%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{21}F_4N_2O_2S$计算值:369.1;实验值369.1。^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δppm=8.29-8.38(m,1H),7.62(d,J=4.4Hz,1H),4.2(m,1H),2.20(s,3H),1.53(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,9H)。

[0695] 步骤7

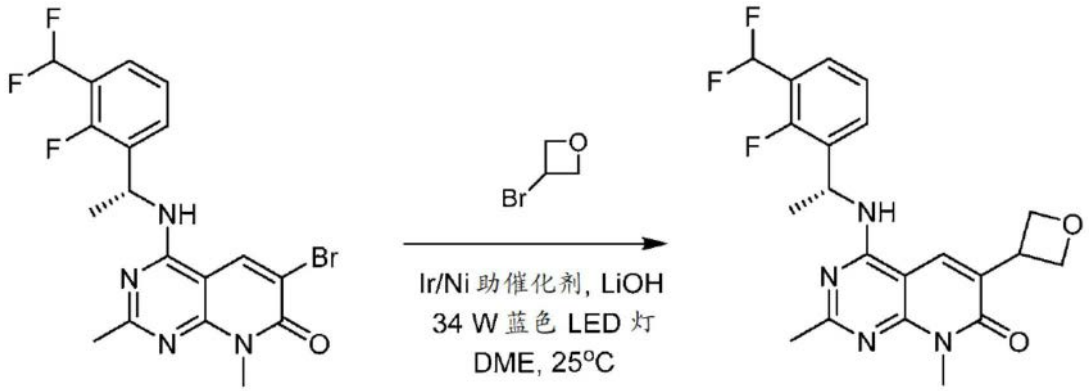
[0696] 向N-[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(150mg,407μmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入4M HCl/MeOH(1.63mL,6.52mmol)。在25℃下将溶液搅拌2小时。然后使用NaOH/MeOH溶液将pH调节至约8,并过滤混合物。在减压下除去溶剂并且用DCM/MeOH(10:1)洗涤残余物,过滤并且在减压下除去溶剂,得到3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯胺(110mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_9H_{11}F_4N_2$计算值:223.1;实验值223.0。

[0697] 步骤8

[0698] 向3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯胺(110mg,495.09μmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(149.68mg,495.09μmol)、BOP(350.35mg,792.14μmol)和DBU(223.87μL,1.49mmol)。然后在25℃下将混合物搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$稀释反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-氨基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(24.5mg,9.47%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$计算值:507.2;实验值507.3。^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δppm=8.33(s,1H),8.16(s,1H),6.98(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),6.90(d,J=5.6Hz,1H),5.71-5.80(m,1H),4.67-4.78(m,1H),4.07(d,J=13.2Hz,1H),3.72(s,3H),3.13-3.28(m,2H),2.67-2.83(m,1H),2.15(s,3H),1.92-2.06(m,1H),1.90-1.96(m,1H),1.60-1.70(m,5H)。

[0699] 实施例16:4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-

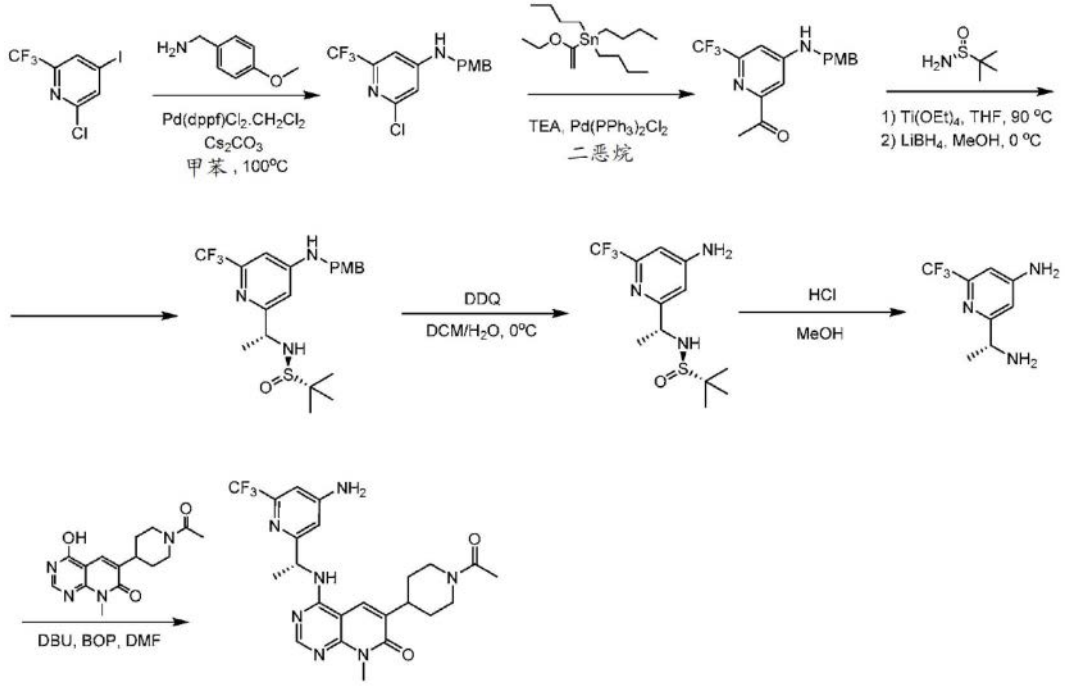
(氧杂环丁-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0700] 

[0701] 步骤1

[0702] 向(Ir(dF(CF$_3$)ppy)$_2$(dtbbpy))PF$_6$(1.27mg,1.13μmol)、6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50mg,113.32μmol)、3-溴氧杂环丁烷(23.28mg,169.97μmol)、4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(304.14ug,1.13μmol)和双(三甲基硅烷基)硅烷基-三甲基-硅烷(34.96μL,113.32μmol)在DME(2mL)中的溶液中加入氢氧化锂(5.43mg,226.63μmol)和1,2-二甲氧基乙烷二氯镍(248.98μg,1.13μmol)。通过用氮气吹扫10分钟将溶液脱气。搅拌反应物并且用34W蓝色LED灯照射16小时。在减压下除去溶剂,浓缩并且通过制备型HPLC加以纯化,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(氧杂环丁-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2mg,4.08%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{22}F_3N_4O_2$计算值:419.16;实验值419.2。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.32(s,1H)7.59(t,J=8.0Hz,1H)7.47(t,J=6.0Hz,1H)7.23(t,J=6.0Hz,1H)7.02(t,J=54Hz,1H)5.83-5.77(m,1H)5.08-5.04(m,2H)4.88(d,J=8Hz,2H)4.47-4.39(m,1H)3.68(s,3H)2.40(s,3H)1.66(d,J=8.0Hz 3H)。

[0703] 实施例17:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-氨基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0704] 

[0705] 步骤1

[0706] 向2-氯-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶(2g,6.51mmol)和(4-甲氧基苯基)甲胺(841.89μL,6.51mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(4.24g,13.01mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(265.63mg,325.27μmol)。在100℃下,在氮气下将混合物搅拌3小时。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到2-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(1.7g,82.51%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{13}ClF_3N_2O$计算值:317.1;实验值317.1。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.26(d,J=8.60Hz,2H)6.93-6.88(m,3H)6.65(s,1H)4.32(s,2H)3.78(s,3H)。

[0707] 步骤2

[0708] 向2-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(1.1g,3.47mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(5.28mL,15.63mmol)在二恶烷(10mL)中的溶液中加入TEA(2.42mL,17.37mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(487.58mg,694.65μmol)。在100℃下,在氮气下将混合物搅拌18小时。用1M HCl(10mL)稀释反应物并搅拌16小时。过滤混合物,并用EtOAc萃取滤液。用KF水溶液洗涤所合并的有机层并搅拌20分钟。过滤混合物。用盐水洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗产物,得到1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酮(980mg,87.02%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.30-7.24(m,3H)7.02(d,J=0.88Hz,1H)6.91-6.87(m,2H)4.36(d,J=5.51Hz,2H)3.77(s,3H)2.59(s,3H)。

[0709] 步骤3

[0710] 向1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酮(980mg,3.02mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(476.14mg,3.93mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入四乙氧基钛(3.13mL,15.11mmol)。在90℃下将反应混合物搅拌16小时。然后在0℃下向混合物中加入$LiBH_4$(78.98mg,3.63mmol)和MeOH(122.28μL,3.02mmol),并且在0℃下将反应物搅拌30分钟。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到(R)-N-[(1R)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,59.79%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{20}H_{27}F_3N_3O_2S$计算值:430.2;实验值430.1;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.29(d,J=8.50Hz,2H)6.92(d,J=8.63Hz,2H)6.82(d,J=11.26Hz,2H)4.44-4.40(m,1H)4.37(s,2H)3.79(s,3H)1.46(d,J=6.88Hz,3H)1.24(s,9H)。

[0711] 步骤4

[0712] 在0℃下向(R)-N-[(1R)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(200mg,465.66μmol)在DCM(5mL)和H_2O(0.25mL)中的溶液中加入DDQ(158.56mg,698.49μmol)。使混合物升温至25℃并搅拌3小时。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型TLC纯化残余物,得到(R)-N-[(1R)-1-[4-氨基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,41.65%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{12}H_{19}F_3N_3OS$计算值:310.1;实验值310.1。

[0713] 步骤5

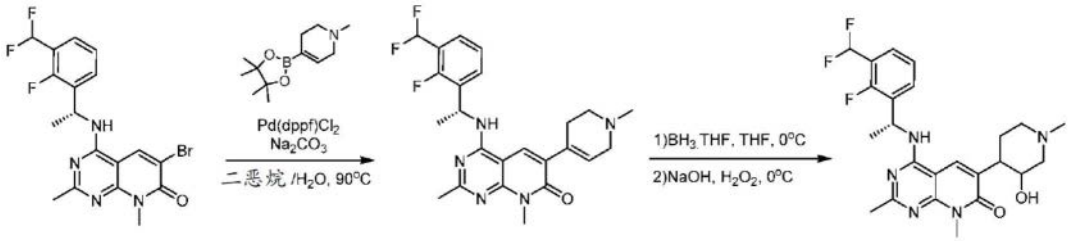
[0714] 将(R)-N-[(1R)-1-[4-氨基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚

磺酰胺(60mg,193.95μmol)加入4M HCl/MeOH中并搅拌1小时。用NaOH水溶液中和混合物。在减压下除去溶剂。将残余物溶解在DCM中,过滤并且在减压下浓缩,得到2-[(1R)-1-氨基乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(39mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_{11}F_3N_3$计算值:206.1;实验值206.1。

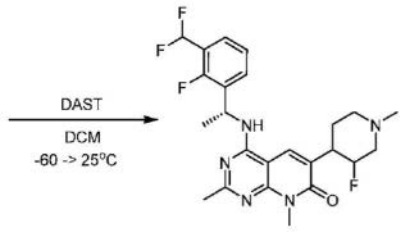
[0715] 步骤6

[0716] 向2-[(1R)-1-氨基乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(39.8mg,193.98μmol)和6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(64.51mg,213.37μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入BOP(137.27mg,310.36μmol)和DBU(87.71μL,581.93μmol)。将混合物搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$和水稀释混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-氨基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,20.85%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$计算值:490.2;实验值490.3。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.32(s,1H)8.12(d,J=1.2Hz,1H)6.78(s,1H)6.69(t,J=2.21Hz,1H)5.39-5.36(m,1H)4.76-4.67(m,1H)4.10-4.03(m,1H)3.71(s,3H)3.29-3.26(m,1H)3.25-3.14(m,1H)2.80-2.71(m,1H)2.14(s,3H)2.06-1.90(m,2H)1.68-1.61(m,1H)1.59(d,J=7.06Hz,3H)。

[0717] 实施例18:4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0718]



[0719] 步骤1

[0720] 向6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.8g,4.08mmol)在二恶烷(18mL)中的溶液中加入1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶(1.37g,6.12mmol)、Pd(dppf)Cl_2(298.49mg,407.94μmol)、H_2O(3.8mL)和Na_2CO_3(864.74mg,8.16mmol)。在90℃下,在氮气下将混合物搅拌2小时。用水稀释反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.9g,粗物质)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.17(s,1H)7.59-7.55(m,1H)7.47-7.44(m,1H)7.23-7.20(m,1H)7.00(t,J=54.8Hz,1H)6.42(s,1H)5.80-5.75(m,

1H)3.65(s,3H)3.26(s,2H)2.84-2.81(m,2H)2.70(s,2H)2.48(s,3H)2.37(s,3H)1.64(d,J＝8Hz,3H)

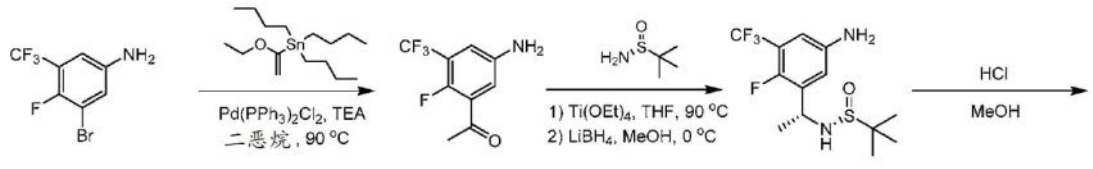
[0721] 步骤2

[0722] 在0℃下,在氮气下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2,8-二甲基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1g,2.19mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入1M BH_3/THF(13.12mL,13.14mmol)。在20℃下将混合物搅拌12小时。将反应物冷却至0℃并加入2M NaOH水溶液(3.28mL,6.56mmol),然后加入30％H_2O_2(2.10mL,21.86mmol),从而保持内部温度在5℃以下。使反应混合物升温至30℃并搅拌1小时。将反应混合物倒入10％$Na_2S_2O_3$水溶液中并搅拌15分钟。分离有机层并且用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤所合并的有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3-羟基-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100mg,9.62％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{29}F_3N_5O_2$计算值:476.2;实验值476.3。

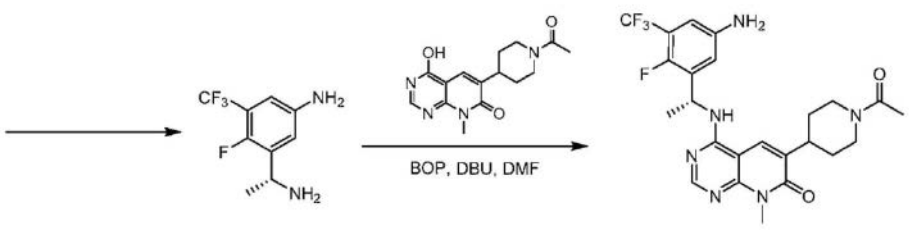
[0723] 步骤3

[0724] 在-60℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3-羟基-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.07g,147.21μmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入N-乙基-N-(三氟-硫烷基)乙胺(38.90μL,294.42μmol)。使混合物升温至25℃并搅拌12小时。将反应混合物逐渐倒入$NaHCO_3$中并搅拌15分钟。分离有机层并且用DCM萃取水层。用盐水洗涤所合并的有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(8mg,10.47％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}F_4N_5O$计算值:478.2;实验值478.1。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.47(s,1H)7.58(t,J＝8Hz,1H)7.47(t,J＝8Hz,1H)7.22(t,J＝8Hz,1H)6.99(t,J＝54.8Hz,1H)5.83-5.77(m,1H)3.68(s,3H)3.15-2.81(m,5H)2.62(s,3H)2.39(s,3H)1.91(t,J＝12Hz,2H)1.64(d,J＝8Hz,3H)。

[0725] 实施例19:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0726]



[0727] 步骤1

[0728] 向3-溴-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(1g,3.88mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷

(1.96mL,5.81mmol)在二恶烷(10mL)中的溶液中加入TEA(1.35mL,9.69mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(272.04mg,387.58μmol)。在90℃下,在氮气下将混合物搅拌3小时。使用1M HCl将反应物调节至pH=2并搅拌16小时。过滤混合物,并用EtOAc萃取滤液。将有机层倒入KF水溶液中并搅拌20分钟。过滤混合物,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(440mg,51.33%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 7.25(d,J=4Hz,1H)7.11(d,J=4Hz,1H)2.58(d,J=4.63Hz,3H)。

[0729] 步骤2

[0730] 向1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(440mg,1.99mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(313.48mg,2.59mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入四乙氧基钛(1.24mL,5.97mmol)。在90℃下将反应混合物搅拌3小时。然后将反应物冷却至0℃并加入$LiBH_4$(47.67mg,2.19mmol)和MeOH(80.51μL,1.99mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟。用水稀释反应混合物,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到N-[(1R)-1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,53.90%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{19}F_4N_2OS$计算值:327.1;实验值327.05。

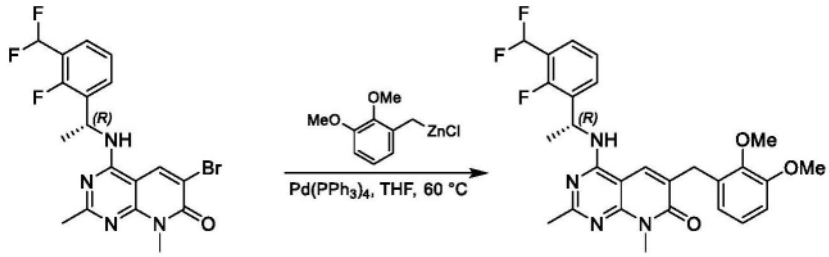
[0731] 步骤3

[0732] 向N-[(1R)-1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,1.07mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中加入4M HCl/MeOH(1.07mL,4.28mmol)。在25℃下将混合物搅拌3小时。使用NaOH水溶液将混合物调节至pH=8,并且在减压下除去溶剂。将残余物溶解在DCM/MeOH(10:1)中,过滤并且在减压下除去溶剂,得到3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(200mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_9H_{11}F_4N_2$计算值:223.1;实验值223.1。

[0733] 步骤4

[0734] 向3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(100mg,450.08μmol)和6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(136.07mg,450.08μmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入BOP(318.50mg,720.13μmol)和DBU(203.5μL,1.35mmol)。在25℃下将混合物搅拌16小时。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[5-氨基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,8.60%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$计算值:507.2;实验值507.2。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.31(s,1H)8.19(s,1H)6.90-6.85(m,1H)6.80-6.76(m,1H)5.68-5.60(m,1H)4.74-4.67(m,1H)4.12-4.01(m,1H)3.71(s,3H)3.26-3.14(m,1H)2.79-2.72(m,1H)2.14(d,J=1.32Hz,3H)2.07-1.90(m,2H)1.70-1.62(m,2H)1.60(d,J=7.06Hz,3H)。

[0735] 实施例20:(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(2,3-二甲氧基苯甲基)-2-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0736] 

[0737] 步骤1

[0738] 在25℃下,在N_2下向6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(81.3mg,184μmol)和$Pd(PPh_3)_4$(21.2mg,18.3μmol)在THF(2.0mL)中的溶液中加入3,4-二甲氧基苯甲基氯化锌溶液(0.5M THF,1.0mL,0.50mmol)。使混合物升温至60℃并搅拌30分钟。用水淬灭混合物,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(2,3-二甲氧基苯甲基)-2-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(9.7mg,10%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{28}N_5O_3$计算值:513.2;实验值:513.5;^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.07(s,1H),7.55(t,J=7.5Hz,1H),7.47(t,J=7.1Hz,1H),7.22(t,J=7.7Hz,1H),7.15-6.88(m,3H),6.81(d,J=7.1Hz,1H),5.77(q,J=7.1Hz,1H),4.01-3.92(m,2H),3.87(s,3H),3.83(s,3H),3.70(s,3H),2.39(s,3H),1.61(d,J=7.1Hz,3H)。

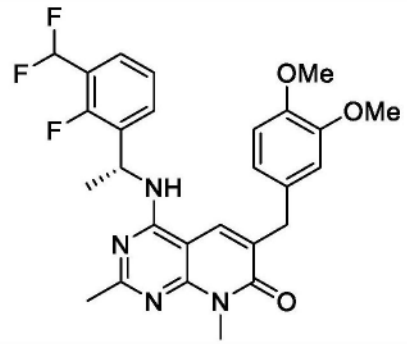
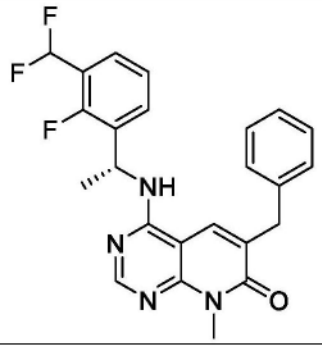
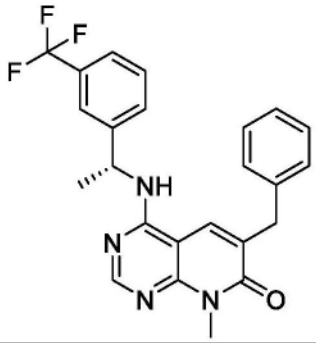
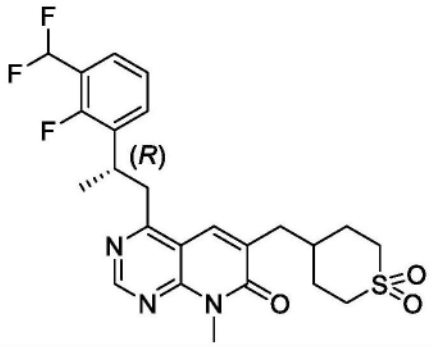
[0739] 表5所示的以下实施例20-1至实施例20-4以类似于实施例20的方式合成。

[0740] 表5.实施例20-1至实施例20-4

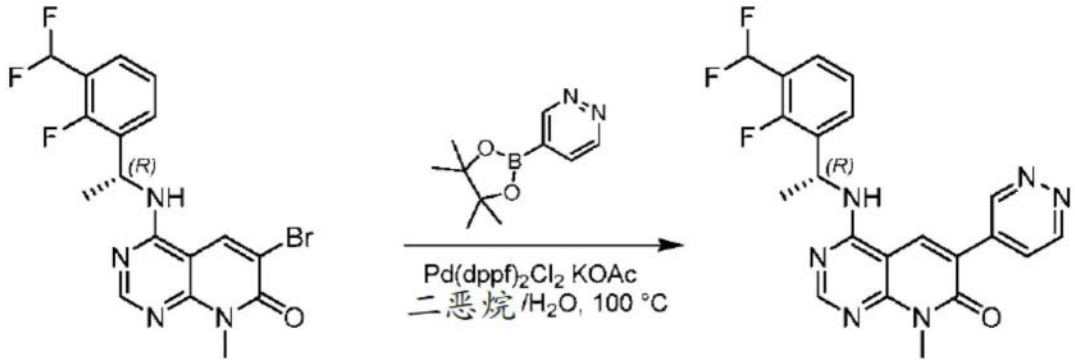
[0741]

实施例编号	结构	质量实验值

[0742]

20-1		513.5
20-2		439.4
20-3		439.6
20-4		495.1

[0743] 实施例21：(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(哒嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0744] 

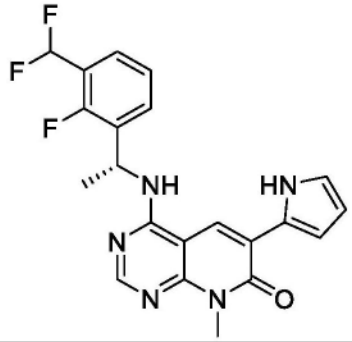
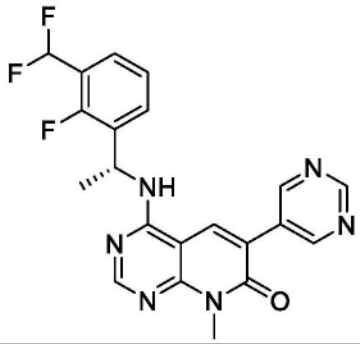
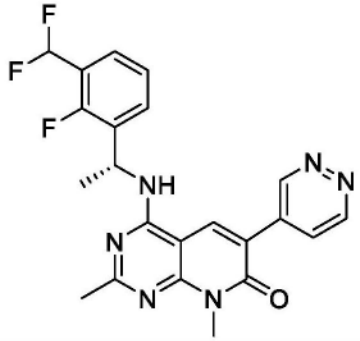
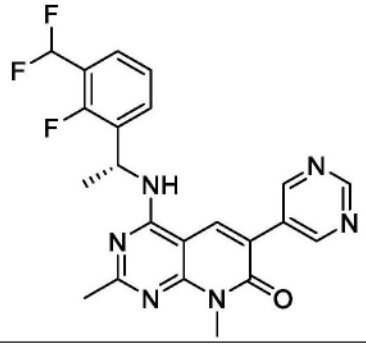
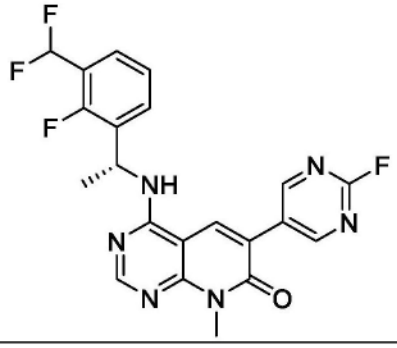
[0745] 步骤1

[0746] 用N_2对6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(43.6mg,102μmol)、哒嗪-4-硼酸频哪醇酯(33.1mg,160μmol)和KOAc(32.0mg,326μmol)在二恶烷(2.0mL)和水(0.5mL)中的混合物吹扫10分钟。在25℃下,在N_2下向此混合物中加入Pd(dppf)$_2$Cl$_2$二氯甲烷复合物(8.3mg,10μmol)。使混合物升温至100℃并搅拌30分钟。用水淬灭混合物,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(哒嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(16.5mg,38%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{18}F_3N_6O$计算值:427.1;实验值:427.3;^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 9.69(dd,J=2.4,1.2Hz,1H),9.25(dd,J=5.5,1.3Hz,1H),8.89(s,1H),8.40(s,1H),8.27(dd,J=5.5,2.4Hz,1H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.51(t,J=7.2Hz,1H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),7.02(t,J=54.9Hz,1H),5.82(q,J=7.1Hz,1H),3.77(s,3H),1.69(d,J=7.0Hz,3H)。

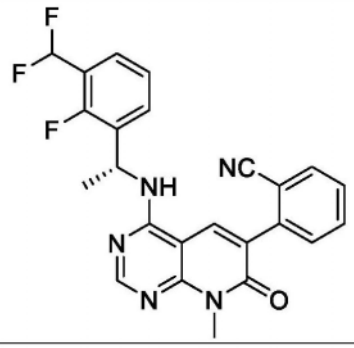
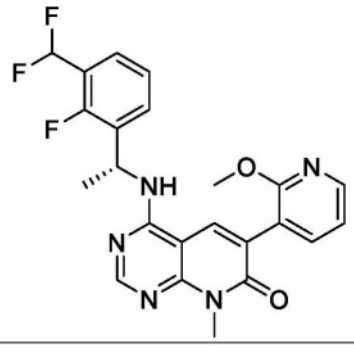
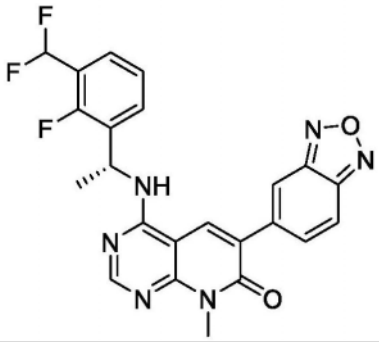
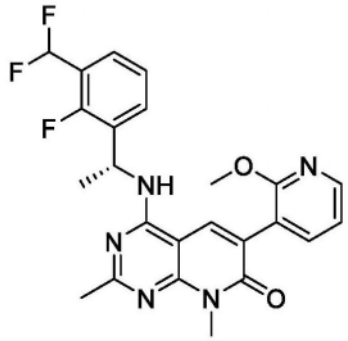
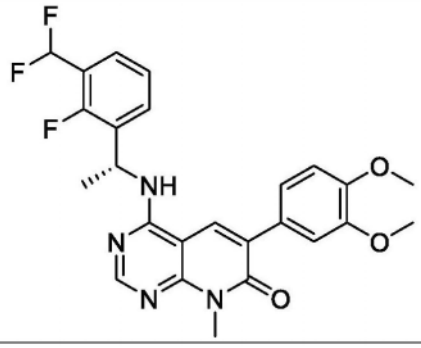
[0747] 表6所示的以下实施例21-1至实施例21-15以类似于实施例21的方式合成。

[0748] 表6.实施例21-1至实施例21-15

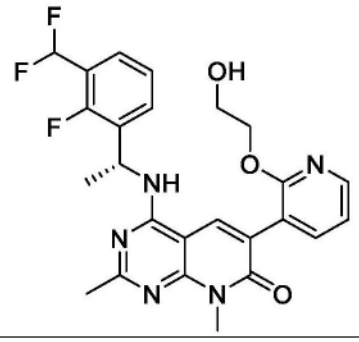
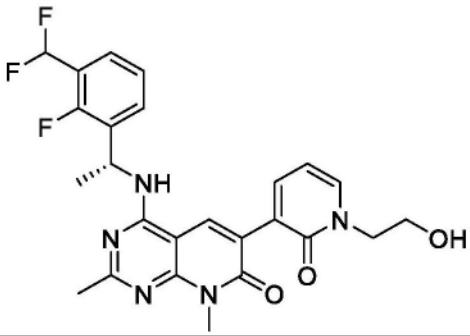
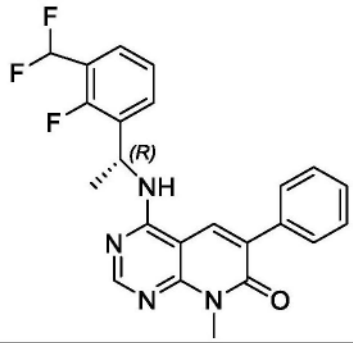
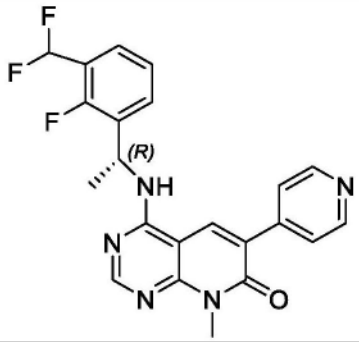
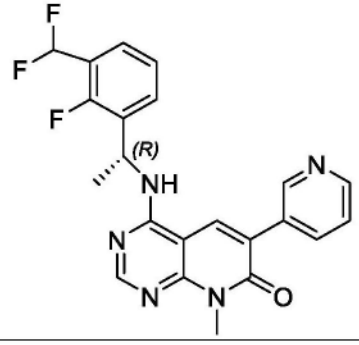
[0749]

实施例编号	结构	质量实验值
21-1		414.5
21-2		427.5
21-3		441.3
21-4		441.4
21-5		445.4

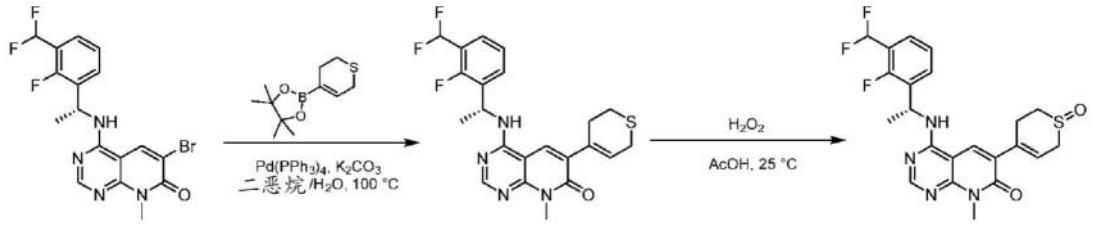
[0750]

21-6		450.4
21-7		456.0
21-8		467.5
21-9		470.1
21-10		485.4

[0751]

21-11		500.0
21-12		500.0
21-13		425.4
21-14		426.07
21-15		426.07

[0752] 实施例22:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻嗪-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0753] 

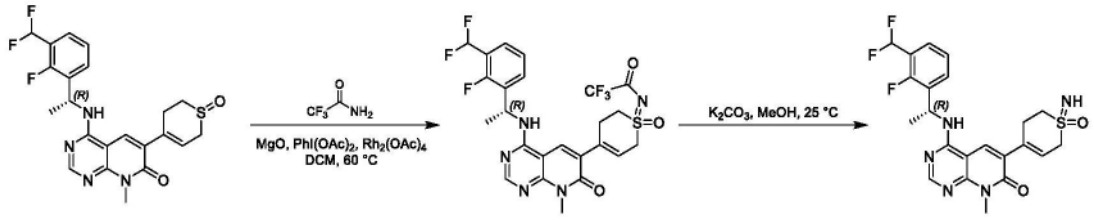
[0754] 步骤1

[0755] 用N_2对6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.52g,3.55mmol)、3,6-二氢-2h-噻喃-4-基硼酸频哪醇酯(2.07g,9.15mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(627mg,542μmol)和K_2CO_3(1.52g,10.9mmol)在二恶烷(50mL)和H_2O(20mL)中的混合物吹扫5分钟。将混合物加热至100℃并且在N_2下搅拌2小时。用水淬灭反应物,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.41g,89%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{22}F_3N_4OS$计算值:447.2;实验值:447.4。

[0756] 步骤2

[0757] 向(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.41g,3.15mmol)在乙酸(30mL)中的混合物中加入过氧化氢水溶液(30%,416μL,4.05mmol)。在25℃下将混合物搅拌30分钟。将反应混合物稀释在EtOAc(100mL)中,用水(200mL)淬灭并且用$NaHCO_3$中和。分离诸层并且用EtOAc萃取水层。使所合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-氧负离子基-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.43g,99%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{22}F_3N_4O_2S$计算值:463.1;实验值:463.4;^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.32(s,1H),8.28(s,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.49(t,J=7.3Hz,1H),7.24(t,J=7.8Hz,1H),7.02(t,J=54.9Hz,1H),6.12-6.06(m,1H),5.83-5.74(m,1H),3.77(d,J=17.7Hz,1H),3.70(s,3H),3.49(dd,J=17.9,4.7Hz,1H),3.30-3.21(m,1H),3.16-3.06(m,1H),3.05-2.89(m,2H),1.66(d,J=7.0Hz,3H)。

[0758] 实施例23:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0759] 

[0760] 步骤1

[0761] 向氧化镁(407mg,10.1mmol)、$PhI(OAc)_2$(1.48g,4.59mmol)、三氟乙酰胺(516mg,4.56mmol)和$Rh_2(OAc)_4$(135mg,305μmol)的混合物中加入4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-氧负离子基-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(711mg,1.53mmol)在DCM(15mL)中的溶液。将混合物加热至60℃并搅拌90分

钟。将反应混合物滤过Celite®并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物，得到N-(4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-氧负离子基-3,6-二氢-2H-1λ⁶-噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺(741mg,72%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{22}F_6N_5O_3S$计算值:574.1;实验值:574.2。

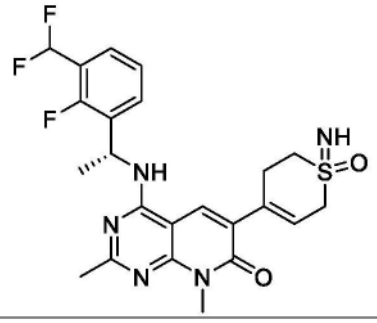
[0762] 步骤2

[0763] 向N-(4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-氧负离子基-3,6-二氢-2H-1λ⁶-噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟乙酰胺(213mg,371μmol)在MeOH(6.0mL)中的溶液中加入K_2CO_3(102mg,738μmol)。在25℃下将混合物搅拌5分钟。在减压下浓缩反应混合物，用水淬灭，用EtOAc萃取，经$MgSO_4$干燥，过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物，得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(26.7mg,16%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$计算值:478.1;实验值:478.1。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.32(s,1H),8.29(s,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.49(t,J=6.9Hz,1H),7.24(t,J=7.7Hz,1H),7.02(t,J=54.9Hz,1H),6.07-6.03(m,1H),5.78(q,J=7.1Hz,1H),4.01-3.89(m,2H),3.70(s,3H),3.48-3.35(m,2H),3.21-3.05(m,2H),1.66(d,J=7.1Hz,3H)。

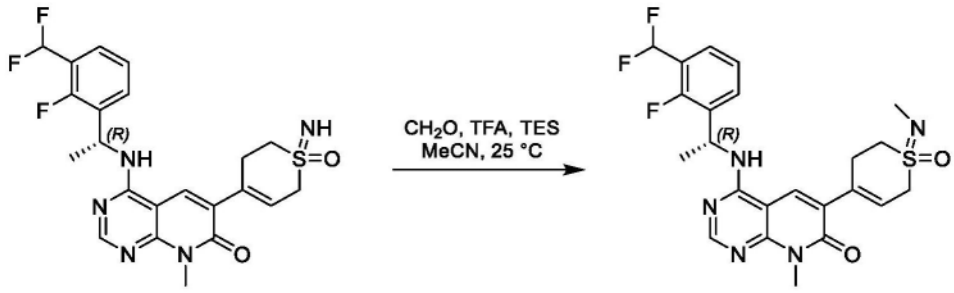
[0764] 表7所示的以下实施例23-1以类似于实施例23的方式合成。

[0765] 表7.实施例23-1

[0766]

实施例编号	结构	质量实验值
实施例 23-1		492.3

[0767] 实施例24:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

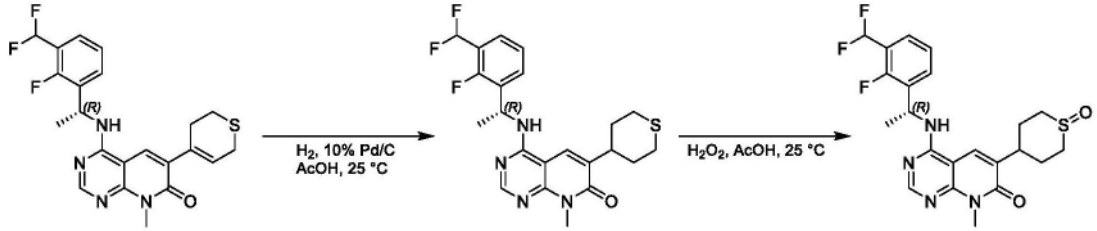
[0768] 

[0769] 步骤1

[0770] 向4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(85.6mg,179μ

mol)在MeCN(4.0mL)中的混合物中加入甲醛水溶液(37%,53.2μL,712μmol)和三氟乙酸(54.4μL,710μmol)。在25℃下将溶液搅拌30分钟。加入三乙基硅烷(114μL,712μmol),并且在25℃下将混合物搅拌4小时。在减压下浓缩混合物,使其分配在水与DCM之间,并且通过加入$NaHCO_3$进行中和。用DCM萃取水层,并且使所合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ^6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(26.8mg,30%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{25}F_3N_5O_2S$计算值:492.2;实验值:492.4。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.33(s,1H),8.29(s,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.49(t,J=7.1Hz,1H),7.25(t,J=7.7Hz,1H),7.02(t,J=54.9Hz,1H),6.08-6.01(m,1H),5.78(q,J=7.1Hz,1H),4.08-4.00(m,1H),3.94-3.87(m,1H),3.70(s,3H),3.51-3.41(m,2H),3.16-3.00(m,2H),2.86(s,3H),1.66(d,J=7.0Hz,3H)。

[0771] 实施例25:(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-氧负离子基四氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0772] 

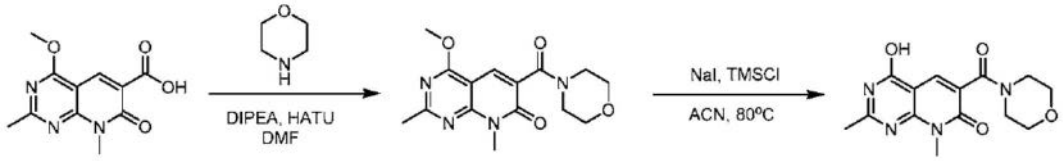
[0773] 步骤1

[0774] 在N_2下向(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(450mg;1.00mmol)在AcOH(5.0mL)中的溶液中加入10wt%Pd/C(462mg,0.434mmol)。将混合物置于氢气球(1大气压)下,并且在25℃下搅拌2小时。将混合物滤过Celite®并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(四氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(247mg,55%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4OS$计算值:449.2;实验值:449.2。

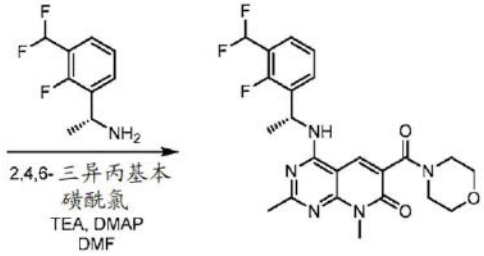
[0775] 步骤2

[0776] 向(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(四氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(106mg,236μmol)在AcOH(3.0mL)中的溶液中加入过氧化氢水溶液(30%,48.0μL,467μmol)。在25℃下将混合物搅拌30分钟。用EtOAc和水稀释反应物,然后用$NaHCO_3$处理至pH=7。分离诸相并且用EtOAc进一步萃取水溶液。浓缩所合并的有机萃取物并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-氧负离子基四氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(31.3mg,29%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$计算值:465.2;实验值:465.3。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.31-8.20(m,2H),7.61-7.56(m,1H),7.51-7.48(m,1H),7.26-7.23(m,1H),7.13-6.91(m,1H),5.82-5.76(m,1H),3.72-3.70(m,3H),3.61-3.14(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.50-2.28(m,1H),2.06-1.96(m,1H),1.69-1.66(m,3H)。

[0777] 实施例26:4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0778]



[0779] 步骤1

[0780] 向吗啉(169μl,1.93mmol)和4-甲氧基-2,8-二甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(400mg,1.61mmol)在DMF(8mL)中的溶液中加入DIPEA(839μL,4.82mmol)。搅拌5分钟之后加入HATU(749mg,2.09mmol),并且在室温下将所得混合物搅拌过夜。用EtOAc稀释混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,滤出固体,并且分离诸层。用盐水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。将残余物与过滤的固体合并,并且用水湿磨,得到4-甲氧基-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(356mg,71%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{19}N_4O_4$计算值:319.1;实验值319.0。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 7.30(s,1H),3.32(s,3H),2.95(d,J=1.4Hz,7H),2.87-2.79(m,2H),2.59-2.53(m,2H),1.85(s,3H)。

[0781] 步骤2

[0782] 将碘化钠(1.02g,6.8mmol)加入4-甲氧基-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(360mg,1.13mmol)在MeCN(14.4mL)中的悬浮液中。加入氯三甲基硅烷(861μL,6.79mmol),并且在密封管中在80℃下将混合物加热2小时,然后冷却至室温。在减压下除去溶剂。使残余物悬浮在水中并加入饱和硫代硫酸钠水溶液,直至深色褪去。用EtOAc萃取溶液,并且在减压下除去溶剂,得到4-羟基-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(322mg,94%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87(s,1H),3.64-3.48(m,6H),3.55(s,3H),3.26-3.18(m,2H),2.37(s,3H)。

[0783] 步骤3

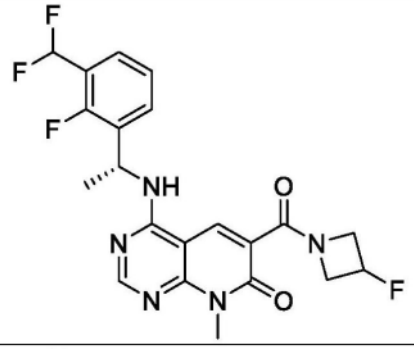
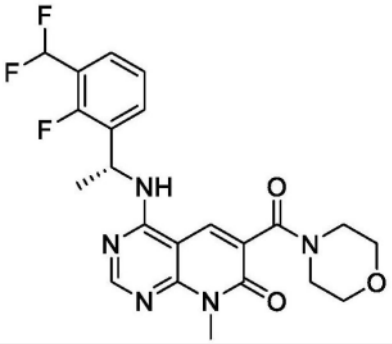
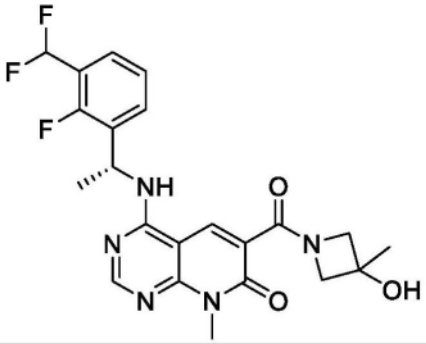
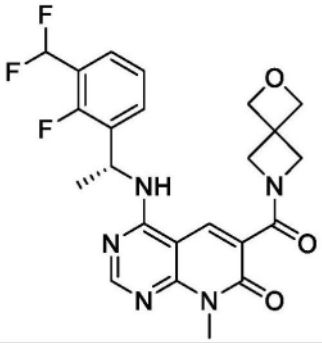
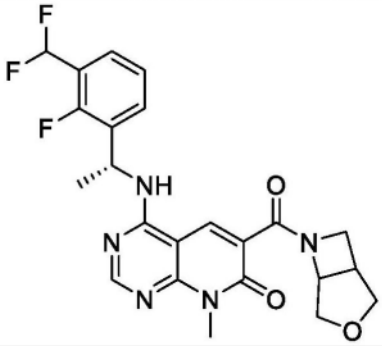
[0784] 将TEA(900μL,4.73mmol)加入4-羟基-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320mg,1.05mmol)在DMF(11.2mL)中的悬浮液中。加入2,4,6,-三异丙基苯磺酰氯(637mg,2.1mmol)和DMAP(13mg,0.11mmol),并且将反应混合物搅拌1小时。然后加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺盐酸盐(320mg,1.42mmol)并且在室温下将反应物搅拌过夜。用乙醚稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-2,8-二甲基-6-(吗啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100mg,20%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$计算值:476.2;实验值476.0。^{1}H NMR(300MHz,

甲醇-d_4)δppm 8.44(s,1H),7.59(t,J＝7.5Hz,1H),7.49(t,J＝7.1Hz,1H),7.24(t,J＝7.7Hz,1H),7.02(t,J＝54.9Hz,1H),5.80(q,J＝7.1Hz,1H),3.78(s,4H),3.71(s,3H),3.71-3.66(m,2H),3.41(t,J＝4.8Hz,2H),2.43(s,3H),1.64(d,J＝7.1Hz,3H)。

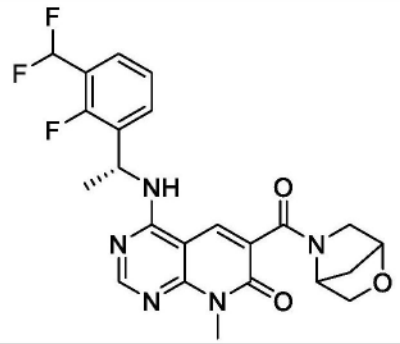
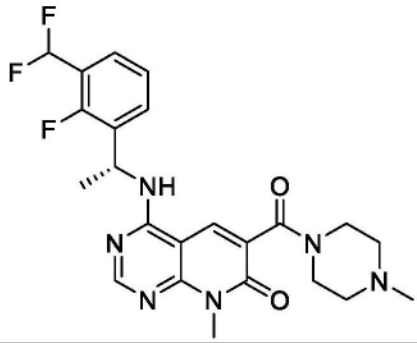
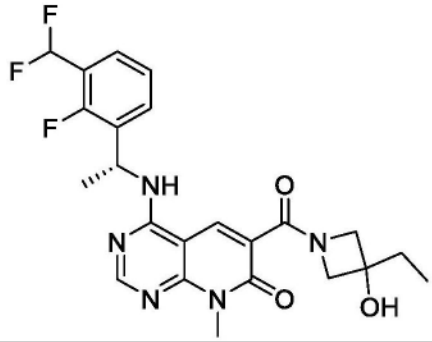
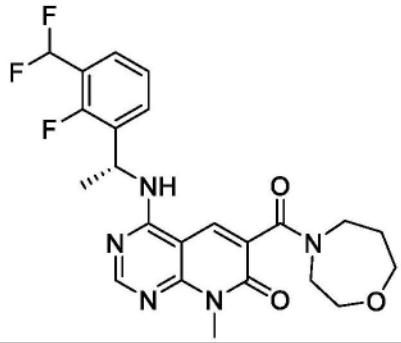
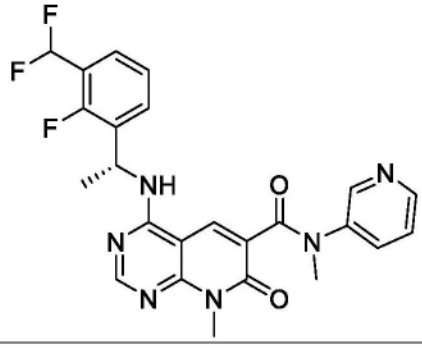
[0785] 表8所示的以下实施例26-1至实施例26-52以类似于实施例26的方式合成。

[0786] 表8.实施例26-1至实施例26-52

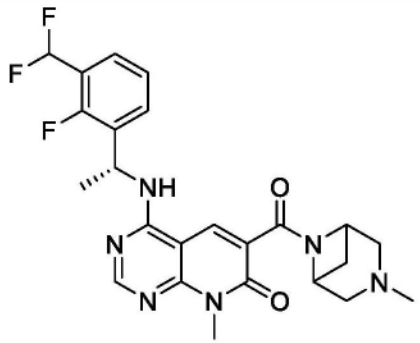
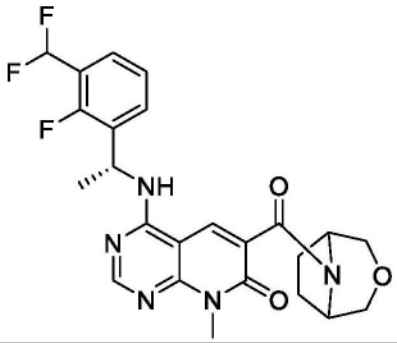
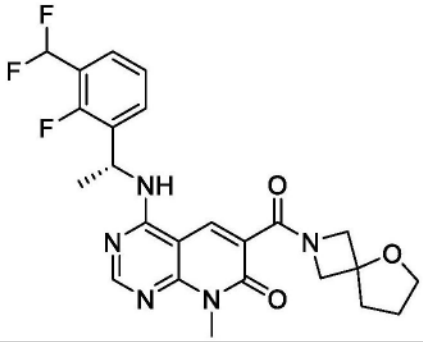
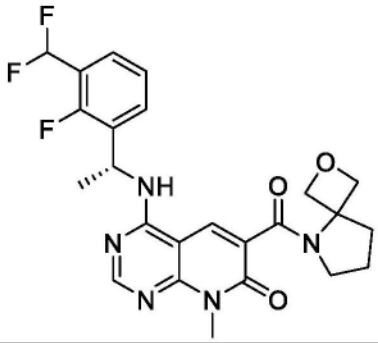
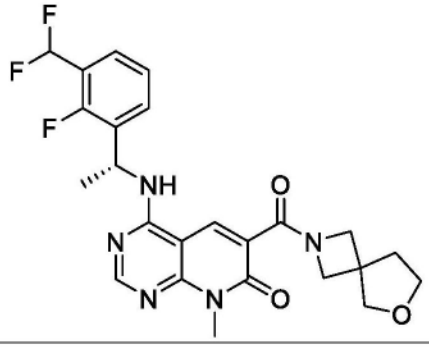
[0787]

实施例编号	结构	质量实验值
26-1		450.6
26-2		462.4
26-3		462.5
26-4		474.0
26-5		474.4

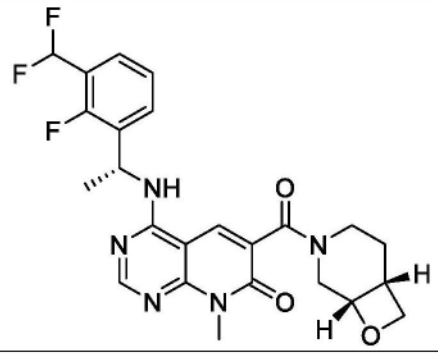
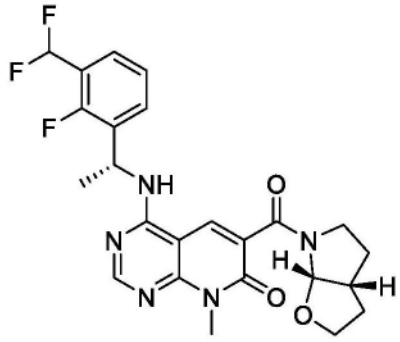
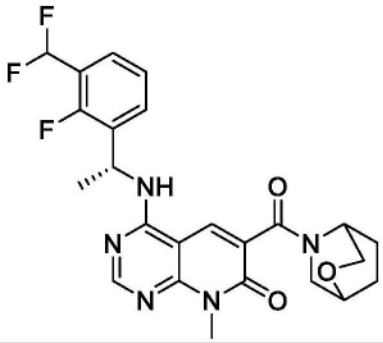
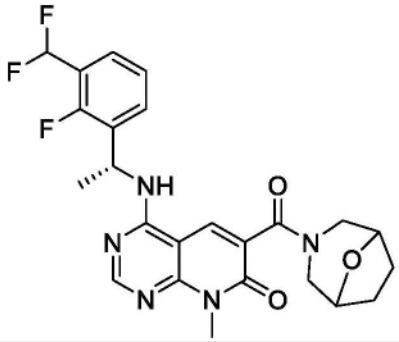
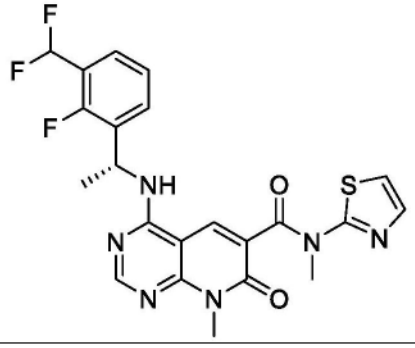
[0788]

26-6		474.4
26-7		475.0
26-8		476.5
26-9		476.6
26-10		483.6

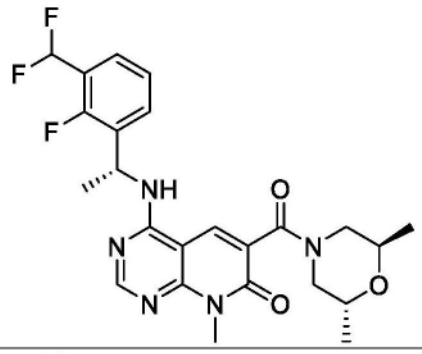
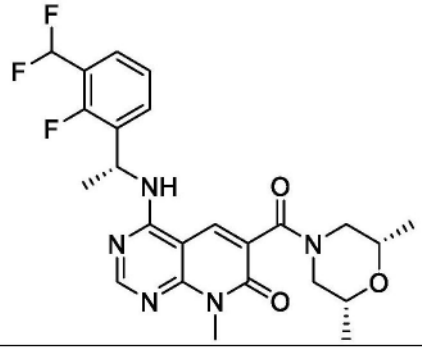
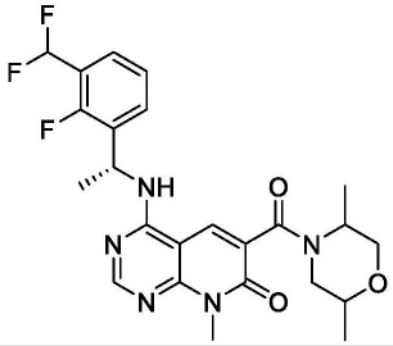
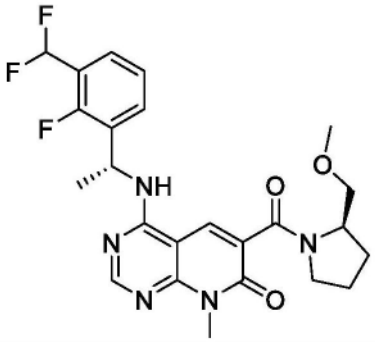
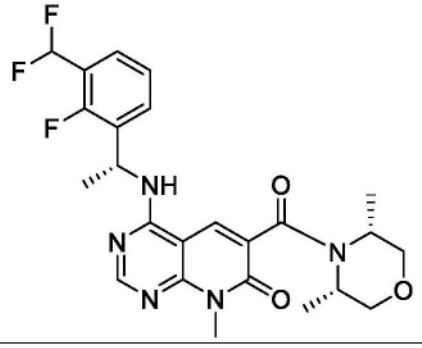
[0789]

26-11		487.2
26-12		488.4
26-13		488.5
26-14		488.5
26-15		488.5

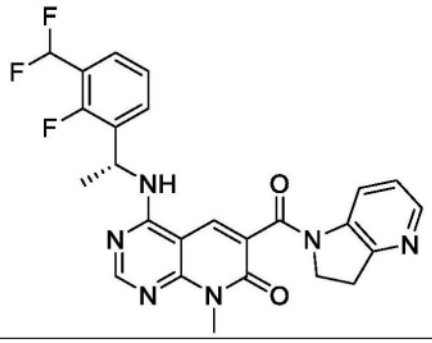
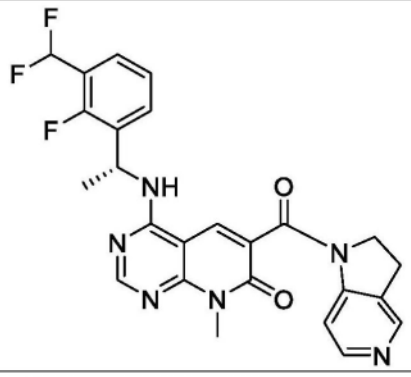
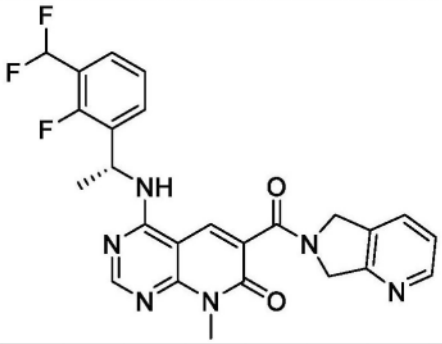
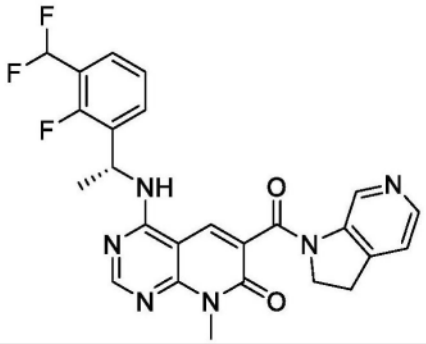
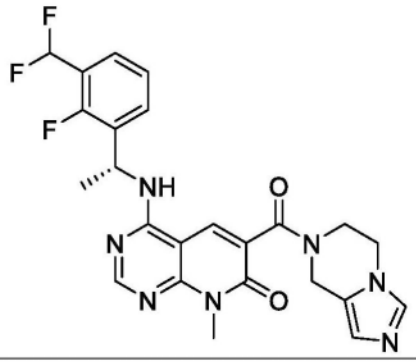
[0790]

26-16		488.5
26-17		488.5
26-18		488.5
26-19		488.6
26-20		489.3

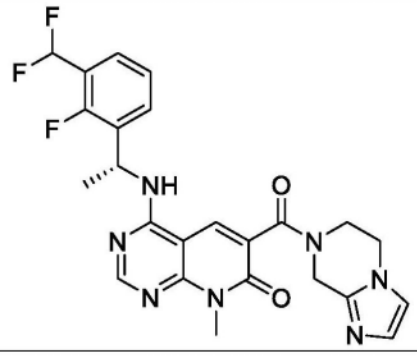
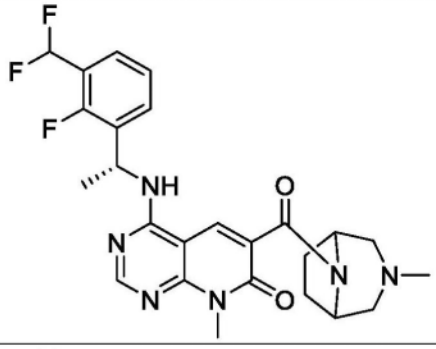
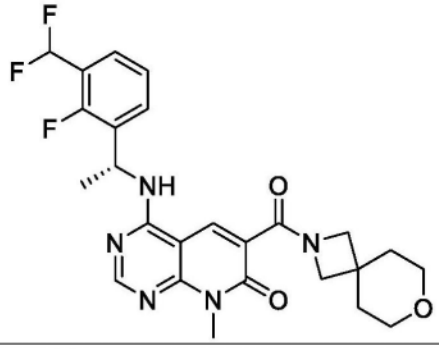
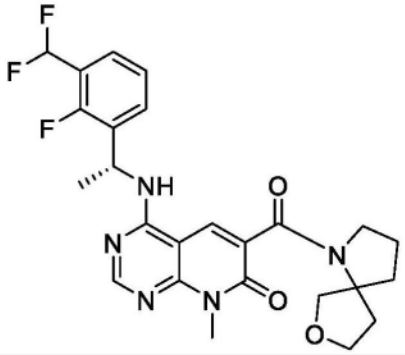
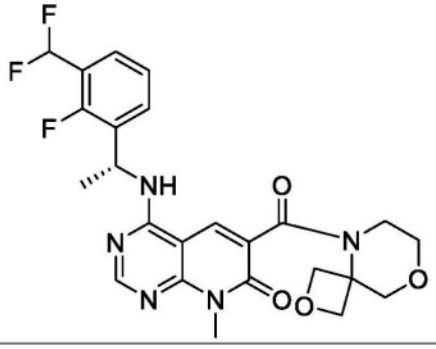
[0791]

26-21		489.8
26-22		490.4
26-23		490.5
26-24		490.5
26-25		490.5

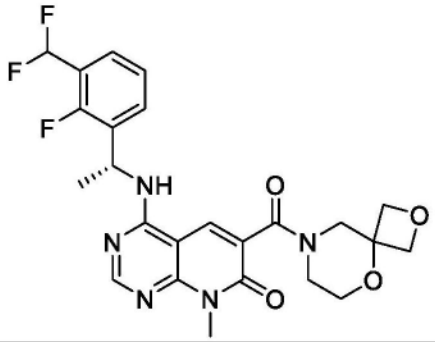
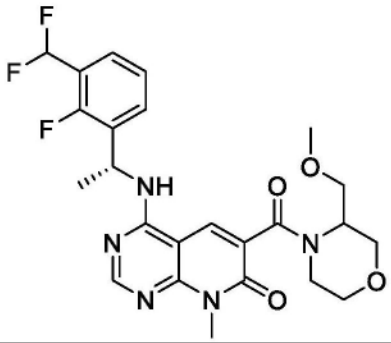
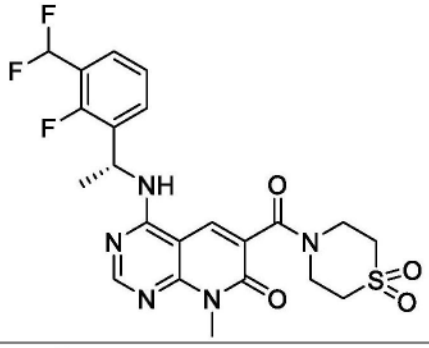
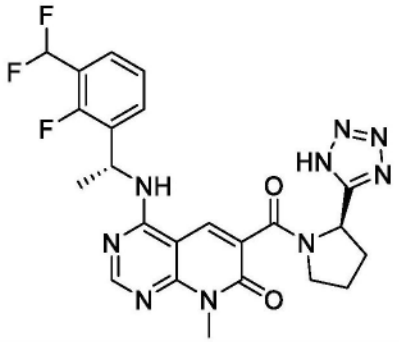
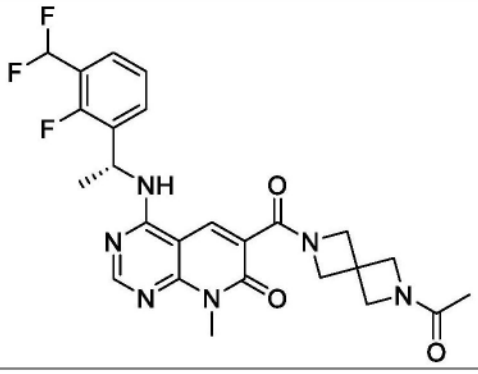
[0792]

26-26		495.2
26-27		495.4
26-28		495.5
26-29		495.6
26-30		498.3

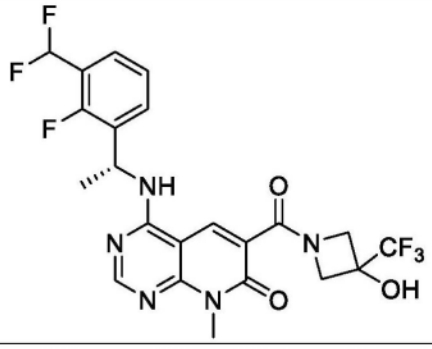
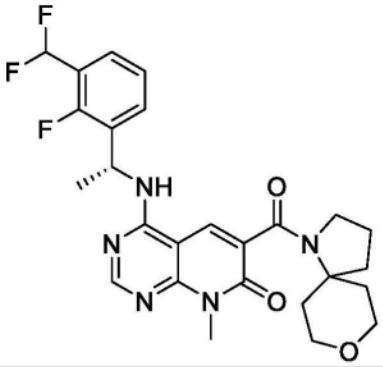
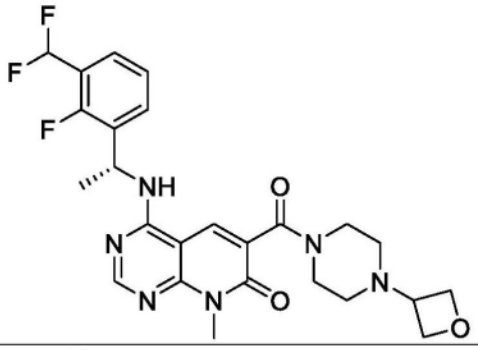
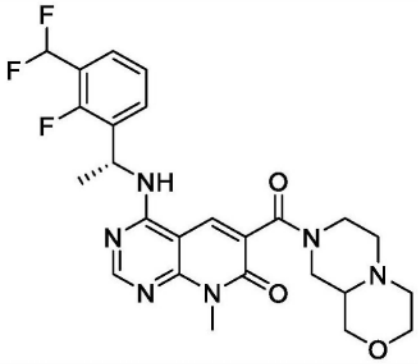
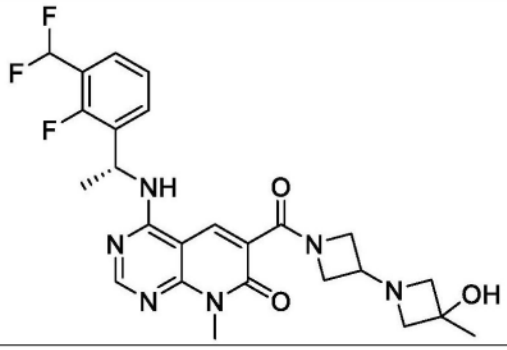
[0793]

26-31		498.5
26-32		501.5
26-33		502.5
26-34		502.5
26-35		504.5

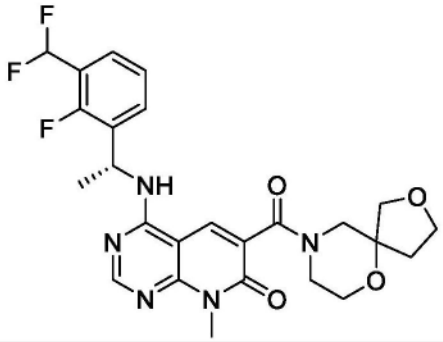
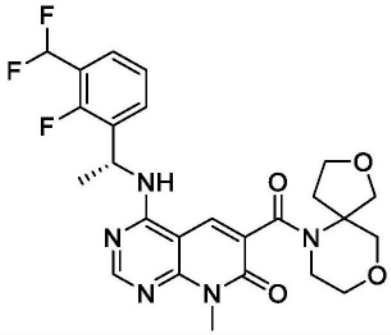
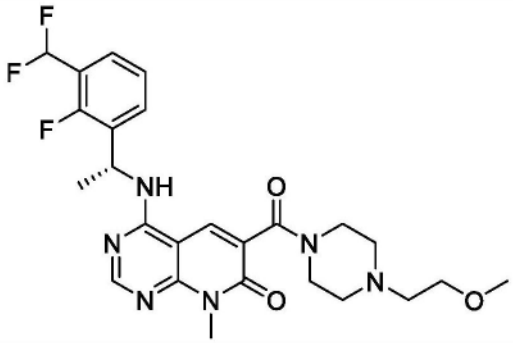
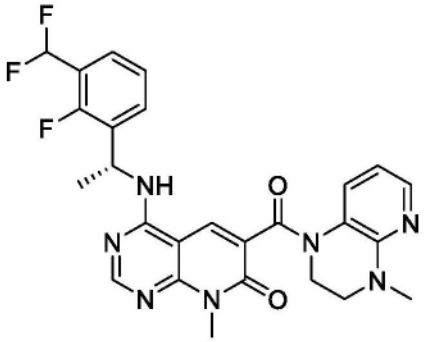
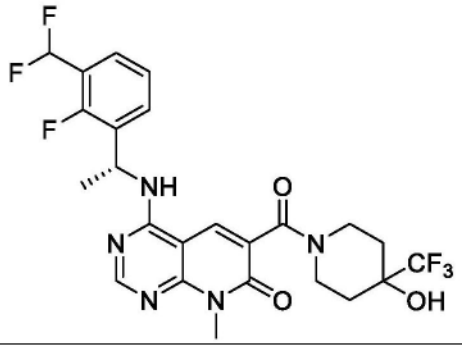
[0794]

26-36		504.5
26-37		506.5
26-38		510.5
26-39		514.5
26-40		515.4

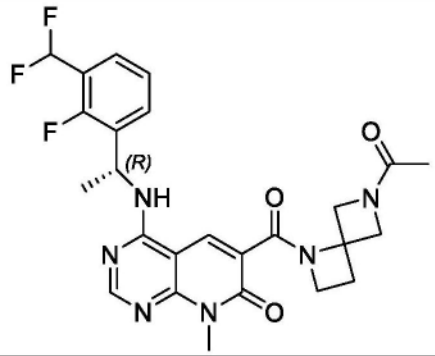
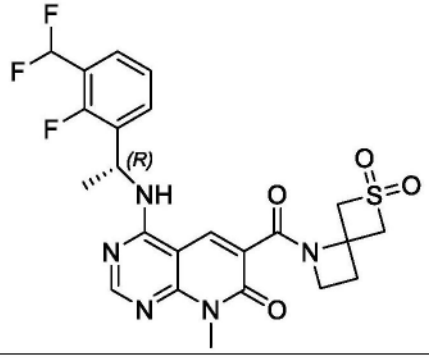
[0795]

26-41		516.4
26-42		516.5
26-43		517.0
26-44		517.5
26-45		517.5

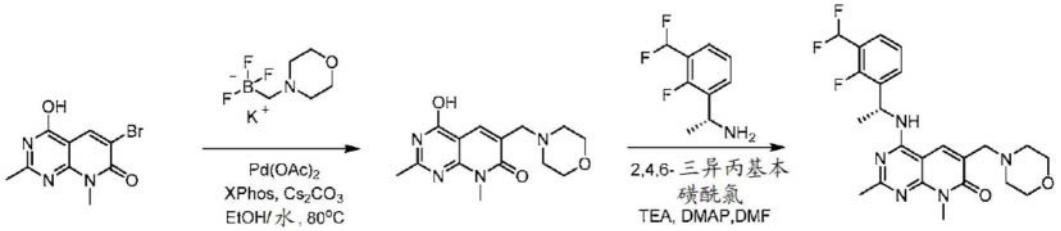
[0796]

26-46		518.4
26-47		518.5
26-48		519.5
26-49		524.2
26-50		544.4

[0797]

26-51		515.3
26-52		522.14

[0798] 实施例27:4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-2,8-二甲基-6-[(吗啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0799] 

[0800] 步骤1

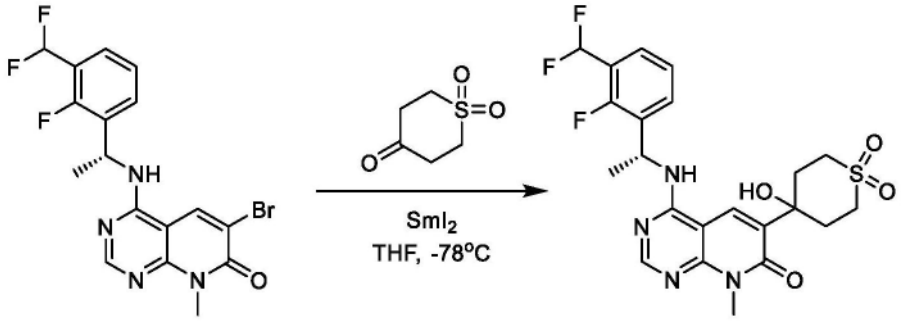
[0801] 对6-溴-4-羟基-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500mg,1.851mmol)在乙醇水溶液(乙醇/水,9:1,20mL)中的溶液进行脱气,并加入(吗啉-4-基)甲基三氟硼酸钾(498mg,2.41mmol)、乙酸钯(II)(12mg,0.056mmol)、XPhos(44mg,0.093mmol)和碳酸铯(1.51g,4.63mmol)。在80℃下,在惰性气氛下将混合物搅拌18小时。将混合物滤过Celite®垫,在减压下除去溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到4-羟基-2,8-二甲基-6-[(吗啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(196mg,37%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{19}N_4O_3$计算值:291.1;实验值291.1。

[0802] 步骤2

[0803] 向4-羟基-2,8-二甲基-6-[(吗啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(300mg,1.11mmol)在DMF(9.0mL)中的溶液中加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(673mg,2.2mmol)、TEA(952μL,5.00mmol)和4-二甲基氨基吡啶(53.2mg,0.44mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺盐酸盐(330mg,1.50mmol),并且在室温下将混合物搅拌18小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-2,8-二甲基-6-[(吗啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50mg,10%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]

$C_{23}H_{27}F_3N_5O_2$计算值:462.1;实验值462.0。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 8.26(s,1H),7.57(t,J=7.5Hz,2H),7.45(t,J=7.1Hz,1H),7.21(t,J=7.8Hz,1H),7.00(t,J=54.9Hz,1H),5.77(q,J=7.0Hz,1H),3.71(t,J=4.6Hz,4H),3.65(s,3H),3.49(s,2H),2.55(t,J=4.7Hz,4H),2.37(s,3H),1.64(d,J=7.1Hz,3H)。

[0804] 实施例28:4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮的合成

[0805] 

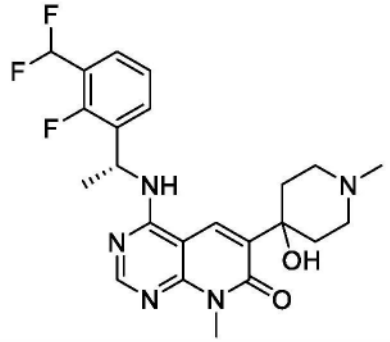
[0806] 步骤1

[0807] 在-78℃下向6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150mg,0.35mmol)和四氢噻喃-4-酮1,1-二氧化物(104mg,0.7mmol)在THF(4.5mL)中的溶液中加入0.1M SmI_2的THF溶液(24.6mL,2.46mmol)。在-78℃下搅拌4小时之后,再加入0.1M SmI_2的THF溶液(1.4mL,0.14mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌过夜。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应物并且用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(80mg,46%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$计算值:497.1;实验值497.0。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74-8.59(m,2H),8.37(s,1H),7.71-7.59(m,1H),7.52(t,J=7.1Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.25(t,J=54.4Hz,1H),5.97(s,1H),5.77(t,J=7.0Hz,1H),3.60(s,3H),3.43(d,J=13.1Hz,2H),3.15-2.95(m,4H),1.92(d,J=13.9Hz,2H),1.59(d,J=7.0Hz,3H)。

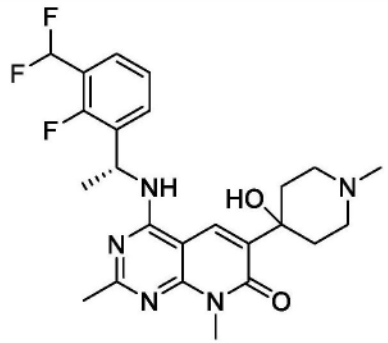
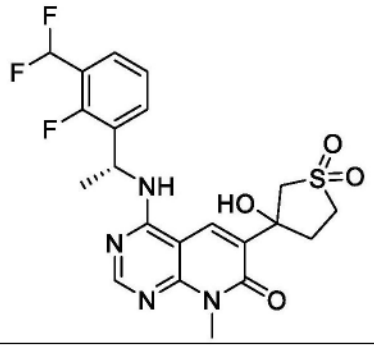
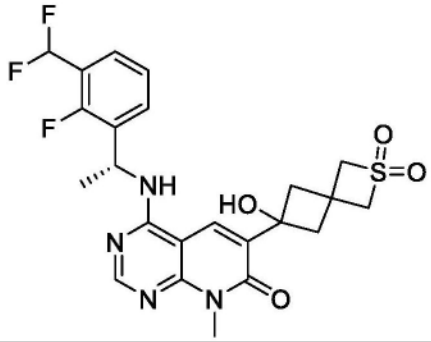
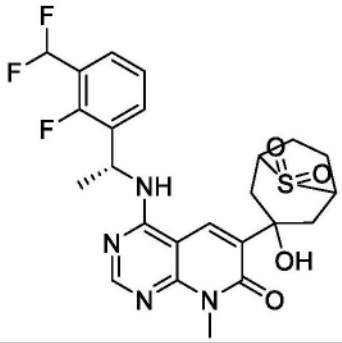
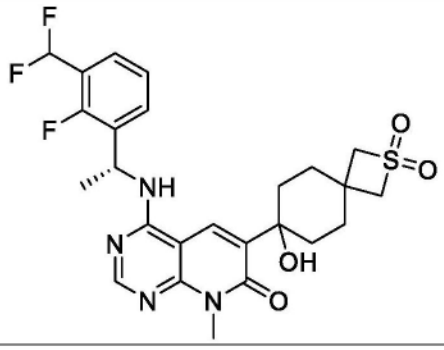
[0808] 表9所示的以下实施例28-1至实施例28-9以类似于实施例28的方式合成。

[0809] 表9.实施例28-1至实施例28-9

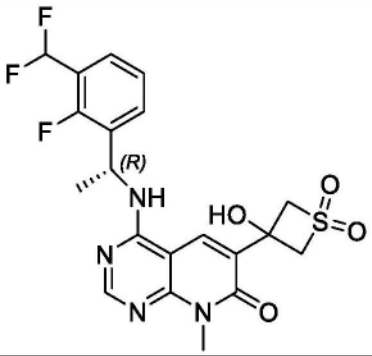
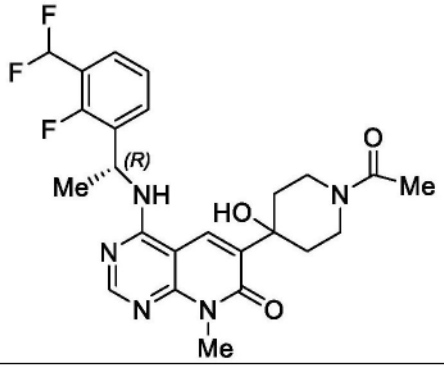
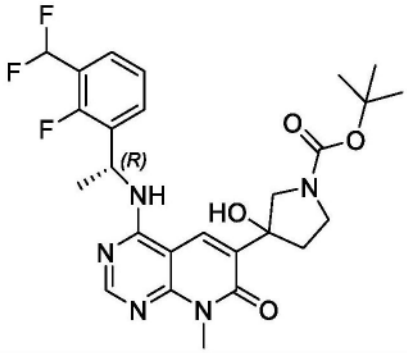
[0810]

实施例编号	结构	质量实验值
28-1		462.2

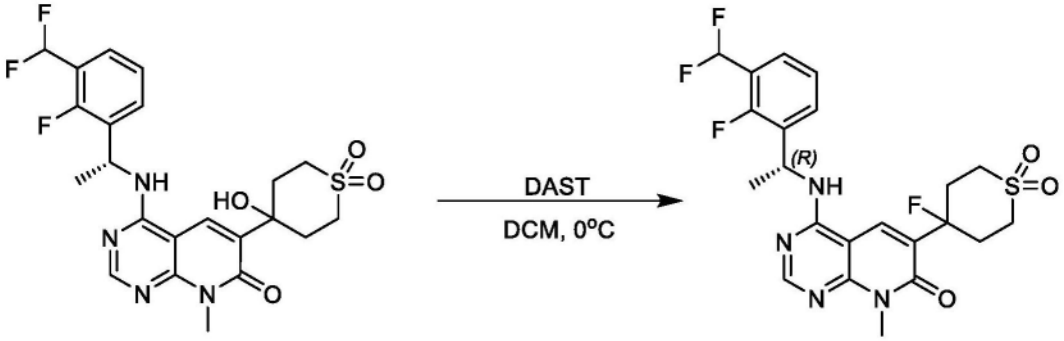
[0811]

28-2		476.2
28-3		483.1
28-4		507.04
28-5		523.3
28-6		537.0

[0812]

28-7		469.3
28-8		490.1
28-9		534.1

[0813] 实施例29:4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-6-基)-4-氟-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮的合成

[0814] 

[0815] 步骤1

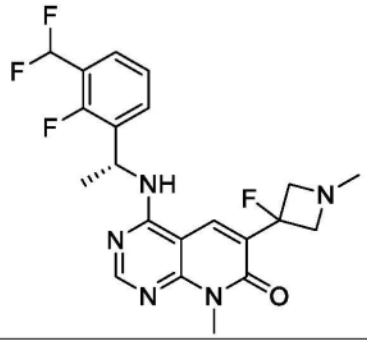
[0816] 在0℃下,在N_2下向4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮(150mg,0.3mmol)在DCM(4.5mL)中的溶液中加入DAST(60μL,0.45mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。加入饱和$NaHCO_3$水溶液,并且用DCM萃取混合物。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟

苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-6-基)-4-氟-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮(76mg,50%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{23}F_4N_4O_3S$计算值:499.1;实验值499.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(d,J=7.2Hz,1H),8.62(s,1H),8.39(s,1H),7.64(t,J=7.6Hz,1H),7.52(t,J=7.1Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.25(t,J=54.4Hz,1H),5.75(p,J=7.0Hz,1H),3.59(s,3H),3.49-3.36(m,3H),3.27-3.07(m,3H),2.24-2.12(m,2H),1.58(d,J=7.0Hz,3H)。

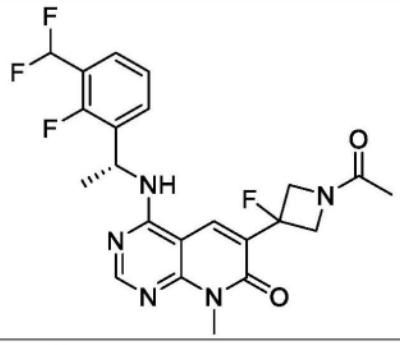
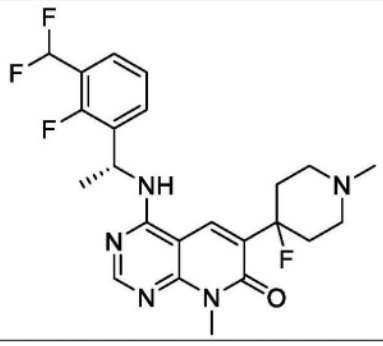
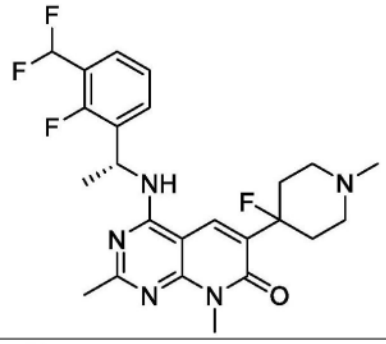
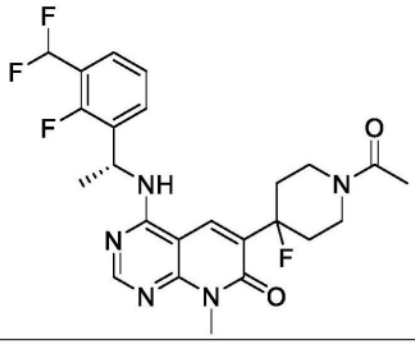
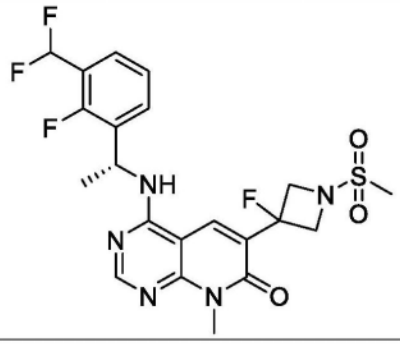
[0817] 表10所示的以下实施例29-1至实施例29-15以类似于实施例29的方式合成。

[0818] 表10.实施例29-1至实施例29-15

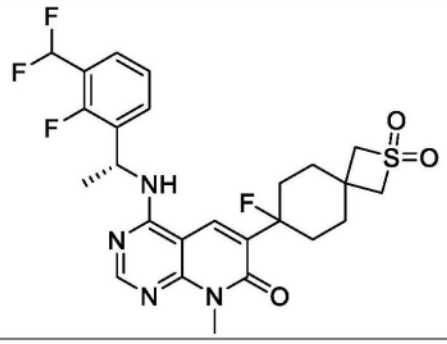
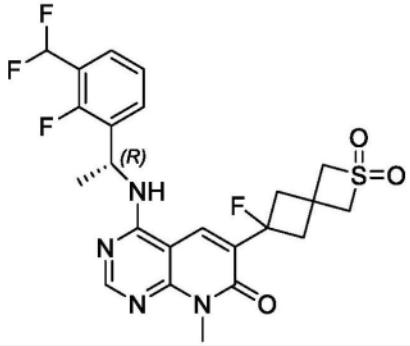
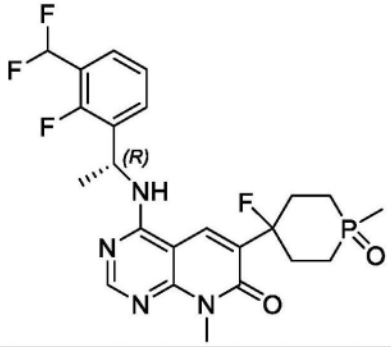
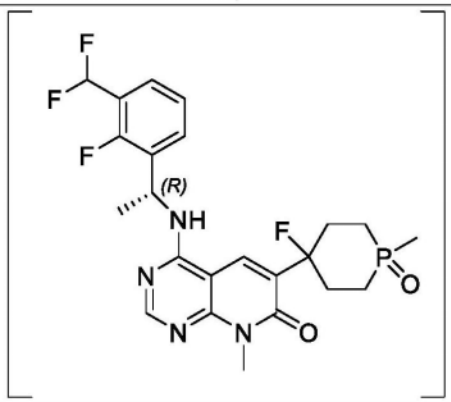
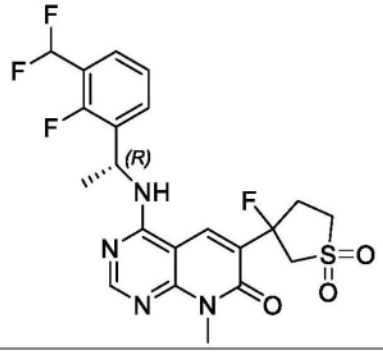
[0819]

实施例编号	结构	质量实验值
29-1		436.1

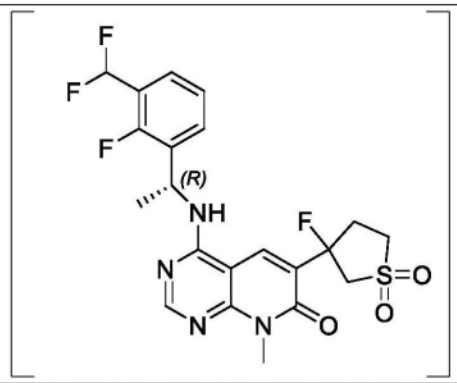
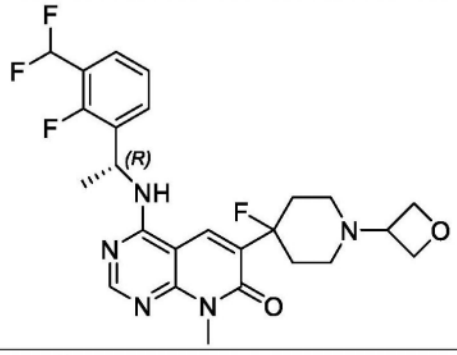
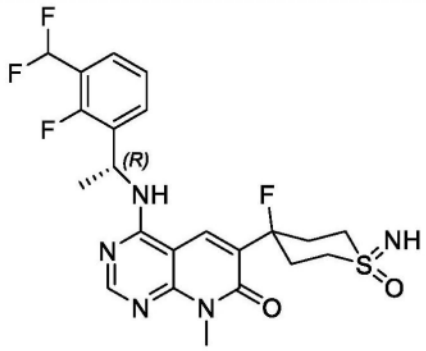
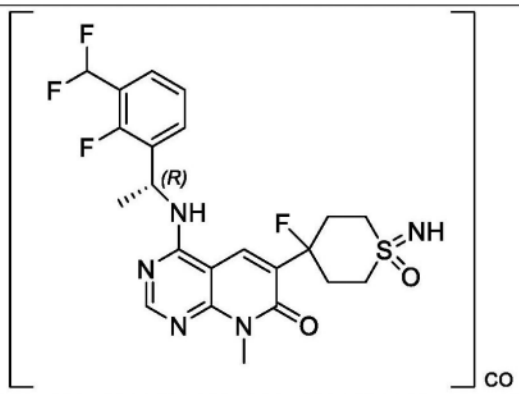
[0820]

29-2		464.1
29-3		464.2
29-4		478.2
29-5		492.4
29-6		500.4

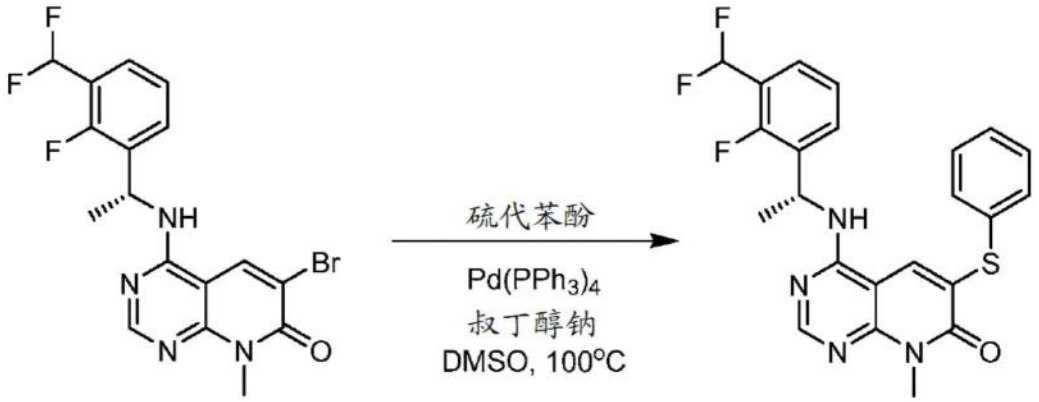
[0821]

29-7		539.11
29-8		511.08
29-9		497.2
29-10		497.4
29-11		485.1

[0822]

29-12		485.2
29-13		506.14
29-14		498.1
29-15		498.5

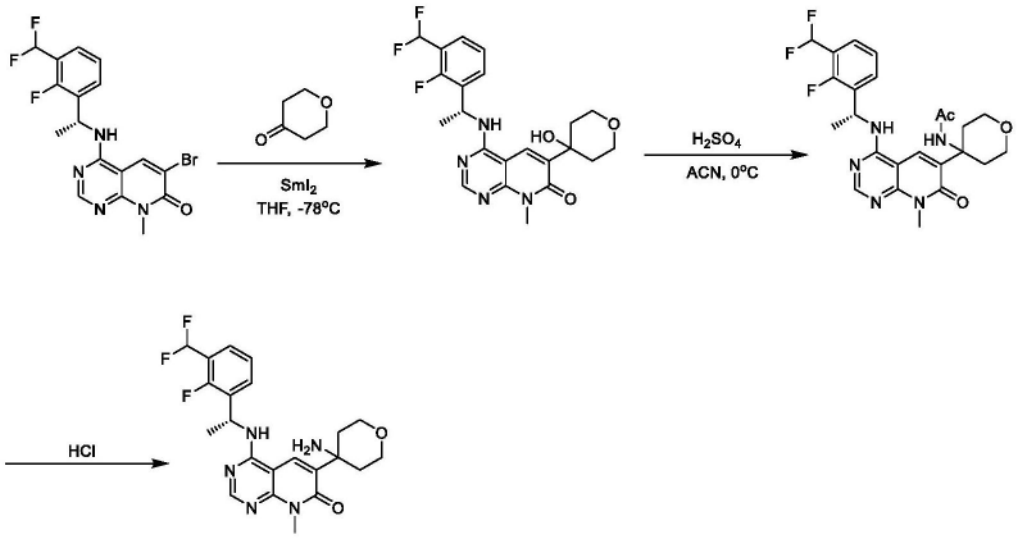
[0823] 实施例30:4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-6-(苯基硫烷基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0824] 

[0825] 步骤1

[0826] 将6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200mg,0.47mmol)在DMSO(1.2mL)中的溶液用氩气吹扫15分钟。加入$Pd(PPh_3)_4$(43mg,0.037mmol)并且在100℃下将反应物搅拌1小时。然后逐滴加入硫代苯酚(48μL,0.47mmol)和叔丁醇钠(90mg,0.94mmol)在DMSO(5.0mL)中的溶液。在100℃下,在N_2下将反应混合物搅拌过夜。将混合物滤过Celite®垫,用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,用EtOAc萃取,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-6-(苯基硫烷基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(64mg,30%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{20}F_3N_4OS$计算值:457.1;实验值457.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.85(s,1H),8.53(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),7.61(t,J=7.4Hz,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.39-7.17(m,6H),7.24(t,J=54.5Hz,1H),5.79-5.62(m,1H),3.57(s,3H),1.54(d,J=7.0Hz,3H)。

[0827] 实施例31:6-(4-氨基氧杂环己-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[0828] 

[0829] 步骤1

[0830] 将6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(330mg,0.77mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(140μL,1.54mmol)在THF(10mL)中的溶液冷却至-78℃,然后加入0.1M SmI_2/THF(54mL,5.41mmol)。在-78℃下将反

应混合物搅拌一小时，然后升温至室温并且用饱和NH_4Cl水溶液淬灭，用EtOAc萃取，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗产物，得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基氧杂环己-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(254mg,73％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_3$计算值:449.2;实验值449.3。^{1}H NMR(300MHz,三氯甲烷-d)δppm 8.46(s,1H),7.64-7.41(m,3H),7.22(t,J＝7.7Hz,1H),6.92(t,J＝55.0Hz,1H),5.98(d,J＝7.4Hz,1H),5.76(p,J＝7.1Hz,1H),5.60(s,1H),4.07(tt,J＝11.3,3.9Hz,2H),3.90(d,J＝10.6Hz,2H),3.76(s,2H),2.20-1.95(m,4H),1.71(d,J＝7.0Hz,3H)。

[0831] 步骤2

[0832] 在0℃下将浓硫酸(1.5mL,27.4mmol)逐滴加入4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基氧杂环己-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(225mg,0.5mmol)在MeCN(4.3mL)中的悬浮液中。在室温下将溶液搅拌过夜，然后倾至冰上，用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至8。用DCM萃取溶液，用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并且在减压下除去溶剂，得到N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧杂环己-4-基]乙酰胺(220mg,98％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$计算值:490.2;实验值490.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(d,J＝7.2Hz,1H),8.33(s,1H),8.19(s,1H),8.01(s,1H),7.63(t,J＝7.5Hz,1H),7.52(t,J＝7.1Hz,1H),7.32(t,J＝7.7Hz,1H),7.25(t,J＝54.4Hz,1H),5.79(q,J＝7.0Hz,1H),3.74(d,J＝7.7Hz,4H),3.55(s,3H),2.72(d,J＝13.1Hz,2H),2.02-1.83(m,2H),1.80(s,3H),1.61(d,J＝7.1Hz,3H)。

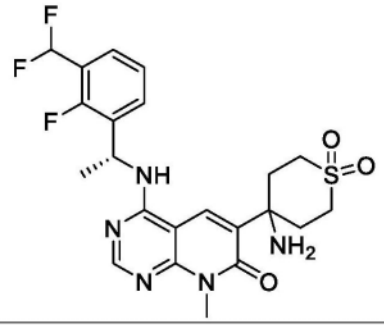
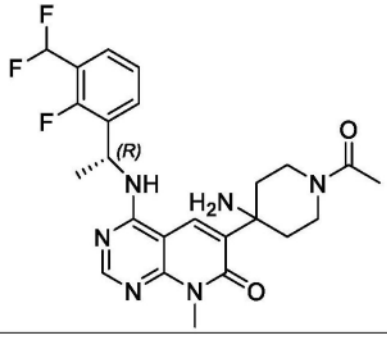
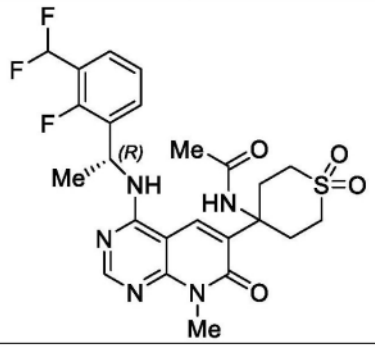
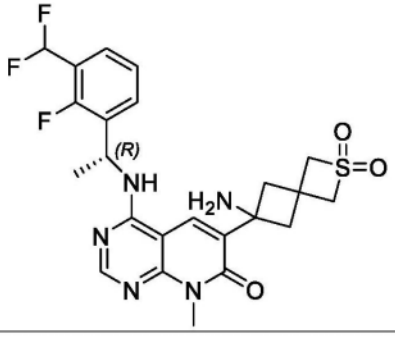
[0833] 步骤3

[0834] 在100℃下将N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧杂环己-4-基]乙酰胺(220mg,0.45mmol)在3.0M HCl水溶液(3.7mL,11.24mmol)中的溶液加热过夜。将溶液倾至冰上并且用饱和$NaHCO_3$水溶液中和。用DCM萃取水层，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物，得到6-(4-氨基氧杂环己-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮(38mg,18％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$计算值:448.2;实验值448.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δppm 8.43(d,J＝7.3Hz,1H),8.34(s,1H),8.18(s,1H),7.63(t,J＝7.5Hz,1H),7.52(t,J＝7.3Hz,1H),7.31(t,J＝7.7Hz,1H),7.24(t,J＝54.4Hz,1H),5.83-5.69(m,1H)),3.95(t,J＝11.2Hz,2H),3.71-3.64(m,2H),3.59(s,3H),2.13-1.96(m,4H),1.87-1.73(m,2H),1.60(d,J＝7.1Hz,3H)。

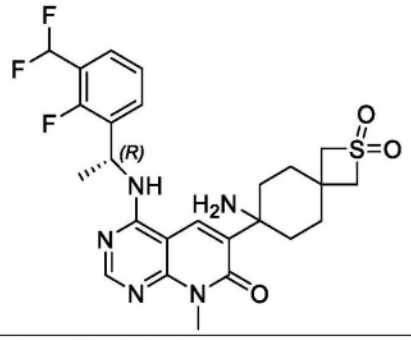
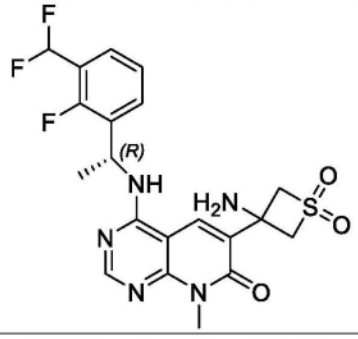
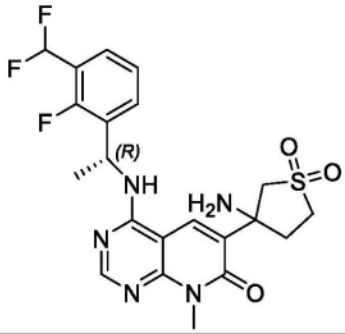
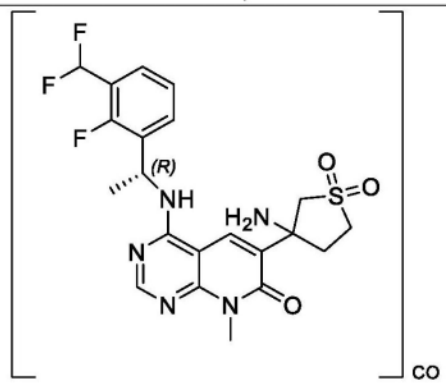
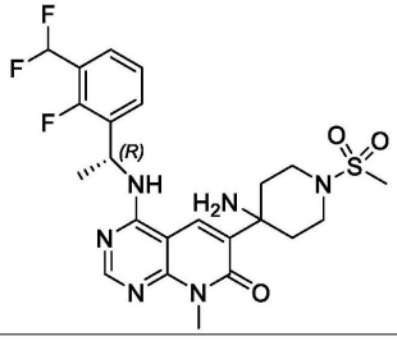
[0835] 表11所示的以下实施例31-1至实施例31-11以类似于实施例31的方式合成。

[0836] 表11.实施例31-1至实施例31-11

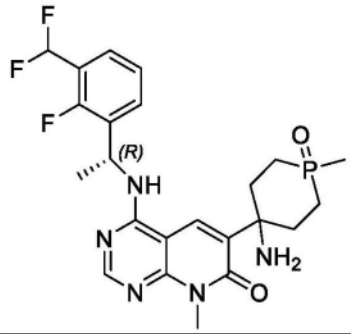
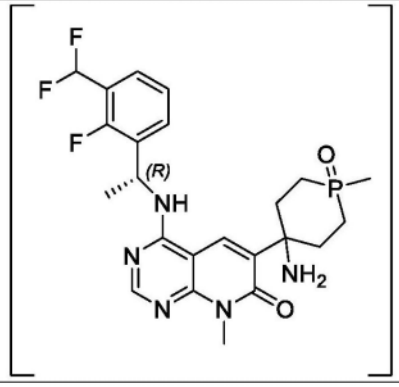
[0837]

实施例编号	结构	质量实验值
31-1		496.10
31-2		589.3
31-3		538.18
31-4		508.14

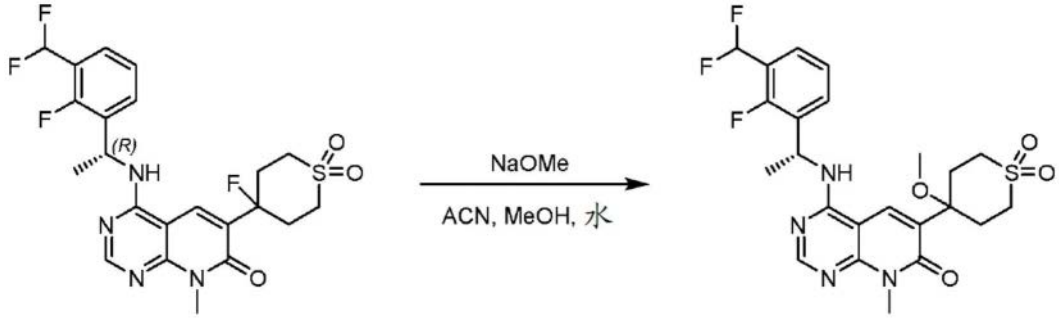
[0838]

31-5		536.2
31-6		468.2
31-7		481.8
31-8		525.2
31-9		494.4

[0839]

31-10		494.4
31-11		494.4

[0840] 实施例32:4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟-甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮的合成

[0841] 

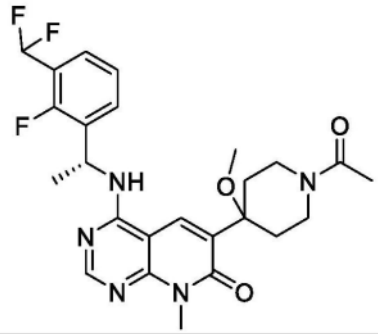
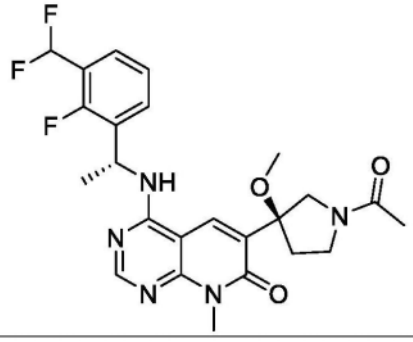
[0842] 步骤1

[0843] 向4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(190mg,0.38mmol)在ACN(4.75mL)、MeOH(2.85mL)和水(0.95mL)的混合物中的溶液中加入甲醇钠(186mg,3.43mmol)。将反应物搅拌过夜。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应混合物,用EtOAc萃取,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟-甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(138mg,71%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $C_{23}H_{26}F_3N_4O_4S$计算值:511.2;实验值511.0。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.36(s,1H),8.33(s,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.48(t,J=7.1Hz,1H),7.23(t,J=7.7Hz,1H),7.00(t,J=54.9Hz,1H),5.79(q,J=7.1Hz,1H),3.69(s,3H),3.53-3.38(m,2H),3.21(s,3H),3.07-2.77(m,4H),2.77-2.58(m,2H),1.66(d,J=7.1Hz,3H)。

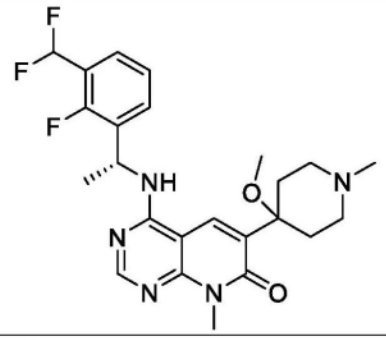
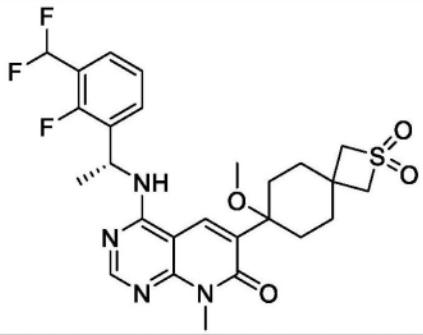
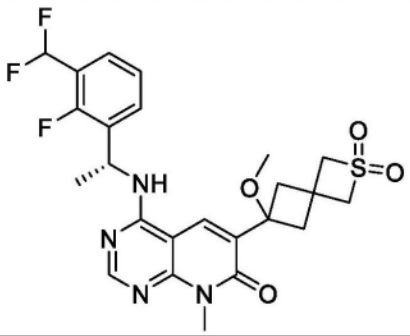
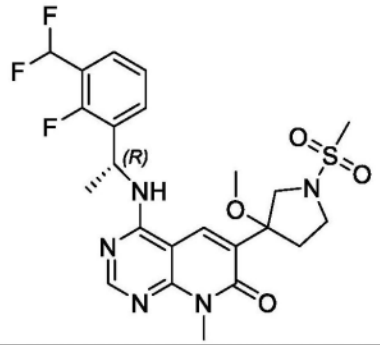
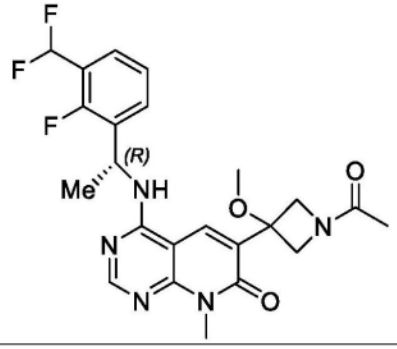
[0844] 表12所示的以下实施例32-1至实施例32-115以类似于实施例32的方式合成。

[0845] 表12.实施例32-1至实施例32-115

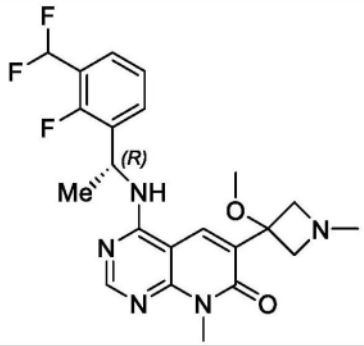
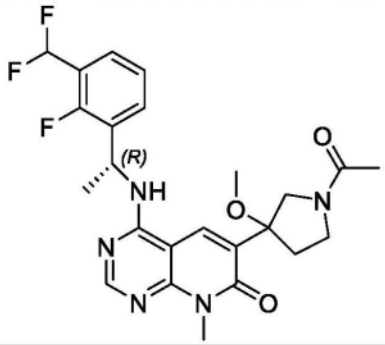
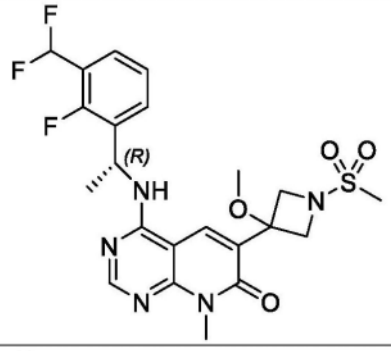
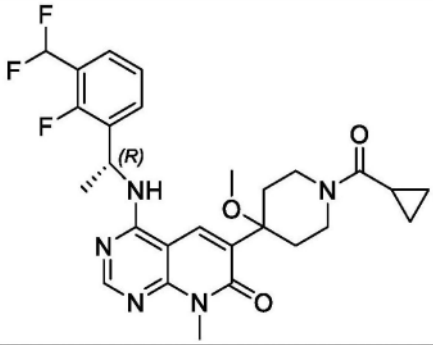
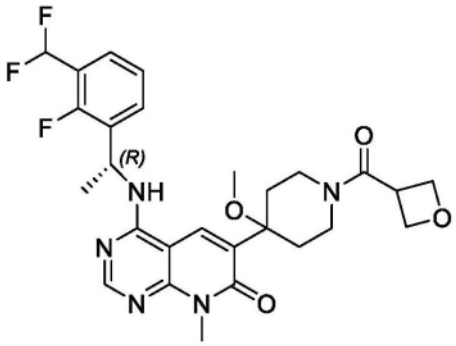
[0846]

实施例编号	结构	质量实验值
32-1		504.2
32-2		490.1

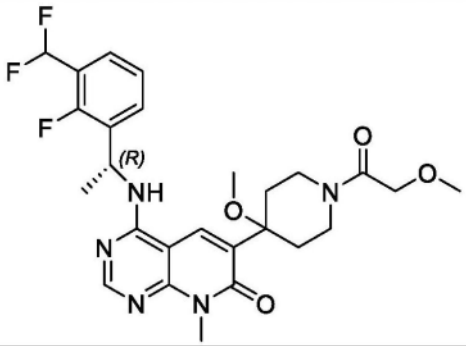
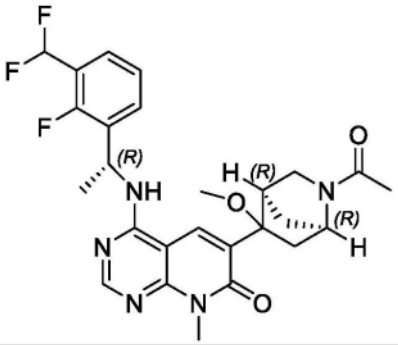
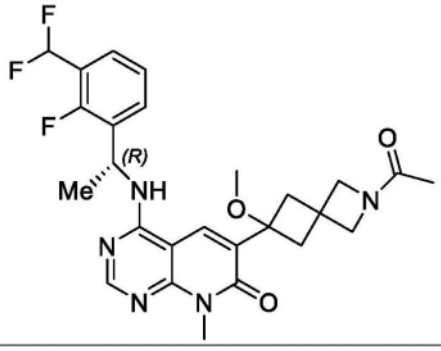
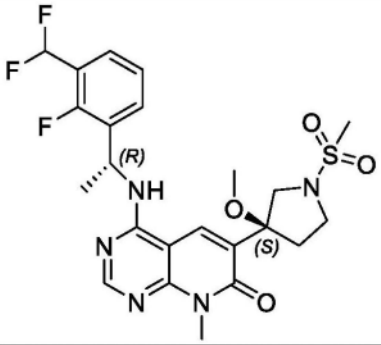
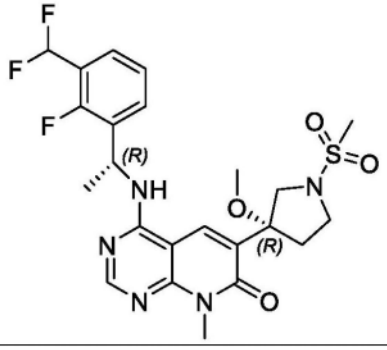
[0847]

32-3		476.2
32-4		551.2
32-5		523.2
32-6		526.2
32-7		476.2

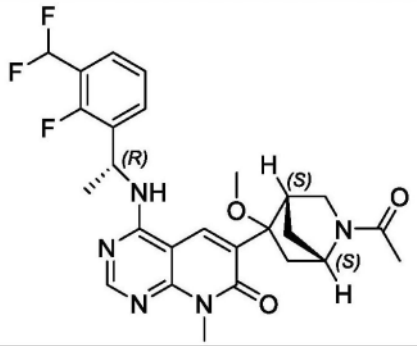
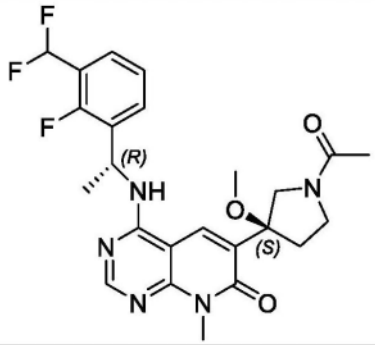
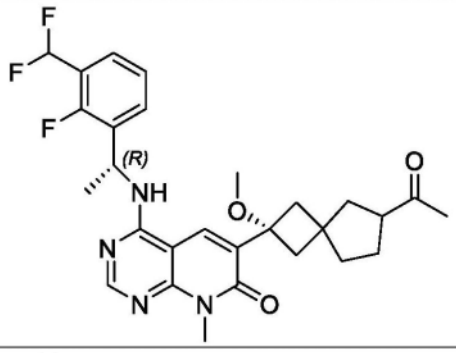
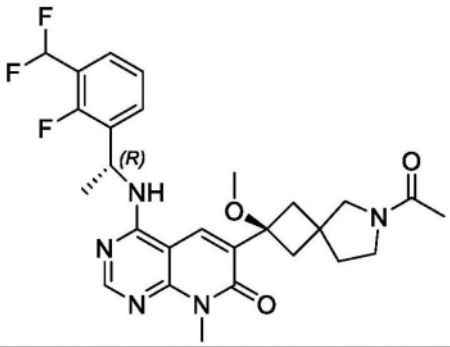
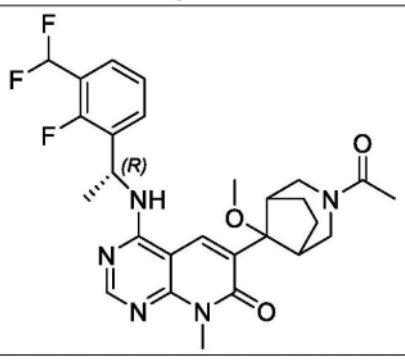
[0848]

32-8		448.2
32-9		490.3
32-10		512.1
32-11		530
32-12		546.0

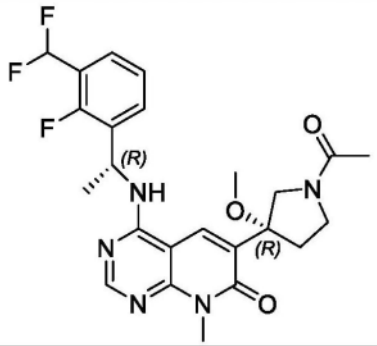
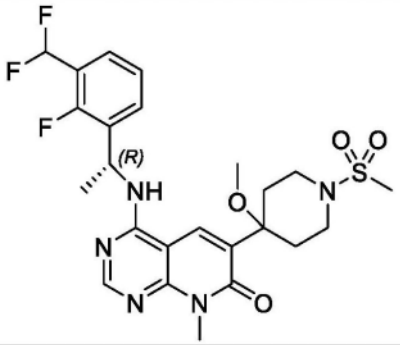
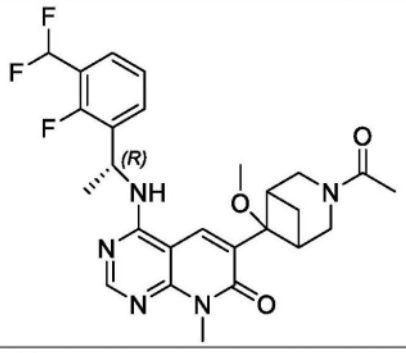
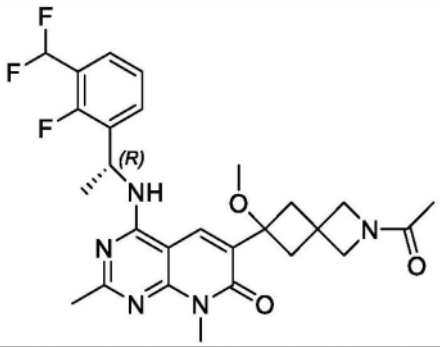
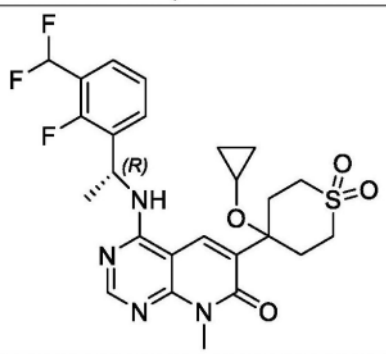
[0849]

32-13		534.2
32-14		516.1
32-15		516.1
32-16		526.3
32-17		526.4

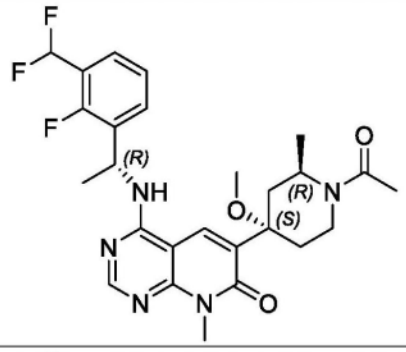
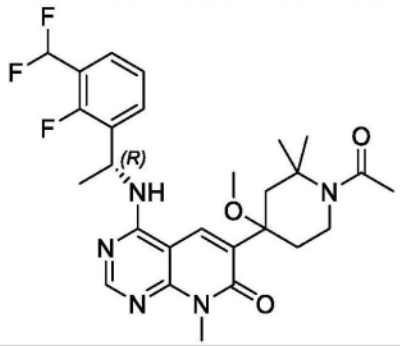
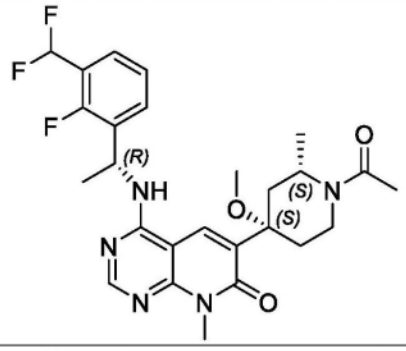
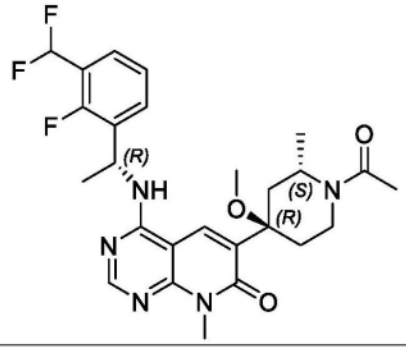
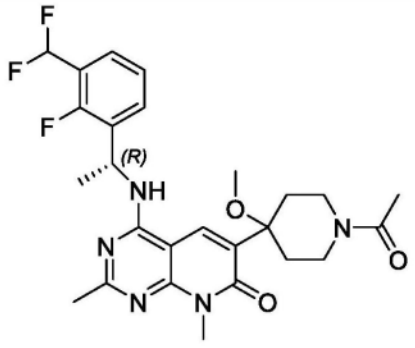
[0850]

32-18		516.1
32-19		490.1
32-20		530.2
32-21		530.2
32-22		530.2

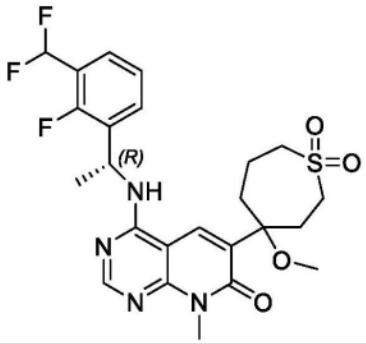
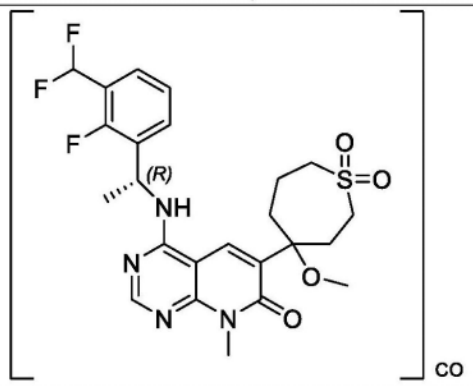
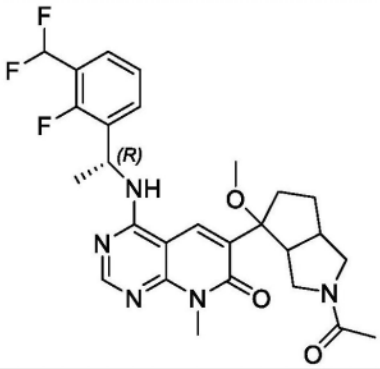
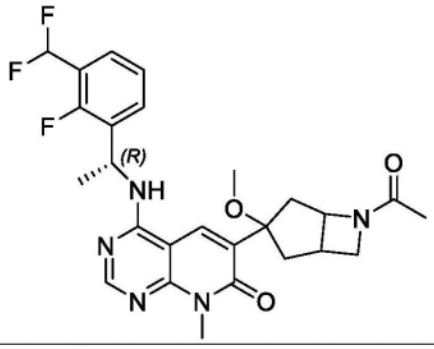
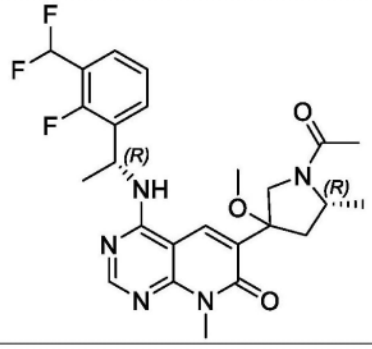
[0851]

32-23		490.1
32-24		540.1
32-25		516.1
32-26		530.1
32-27		537.17

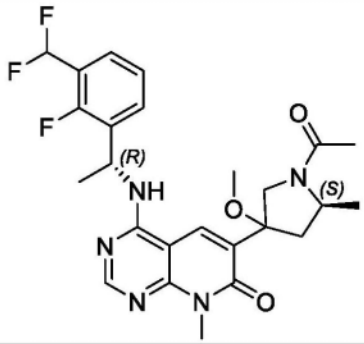
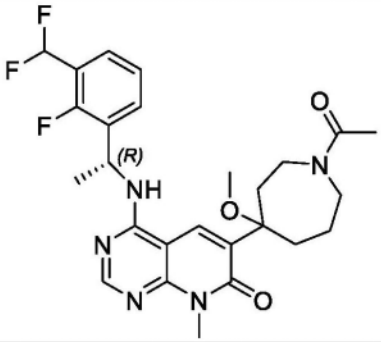
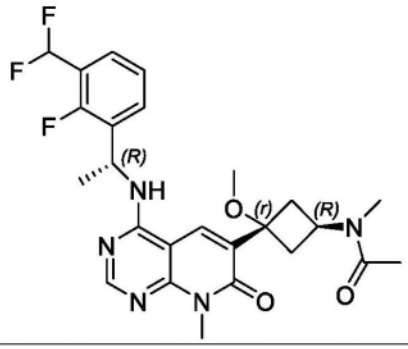
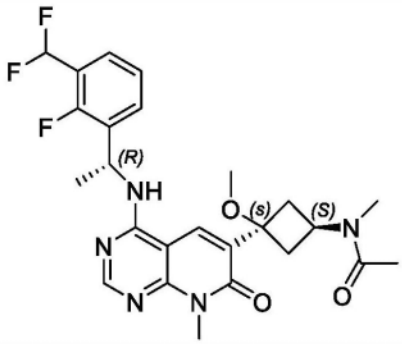
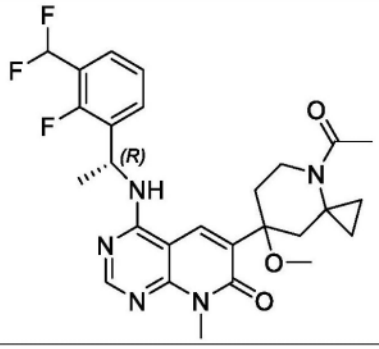
[0852]

32-28		518.1
32-29		532.1
32-30		518.1
32-31		518.1
32-32		518.2

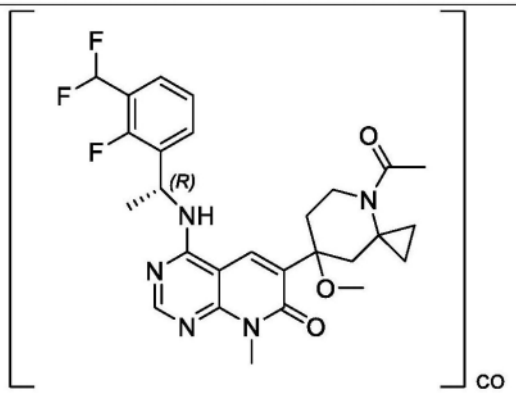
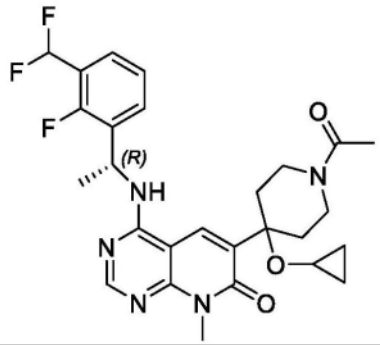
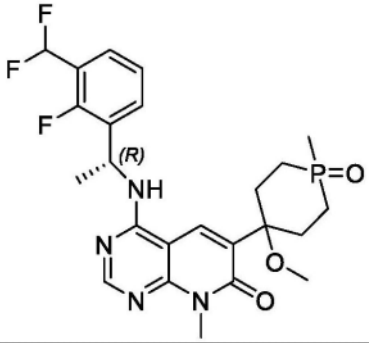
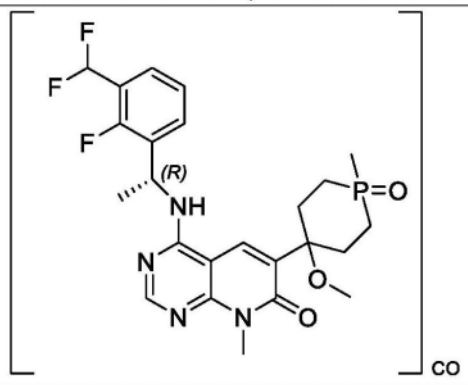
[0853]

32-33		525.2
32-34		525.2
32-35		530.1
32-36		516.1
32-37		504.1

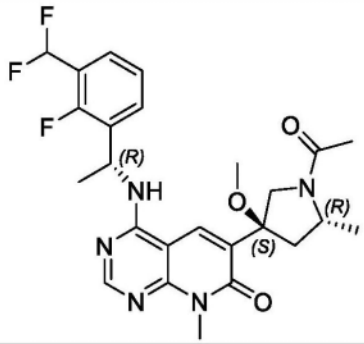
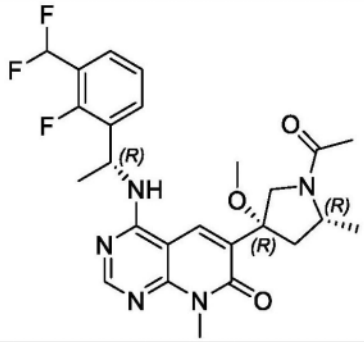
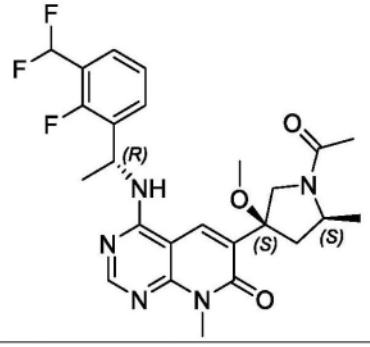
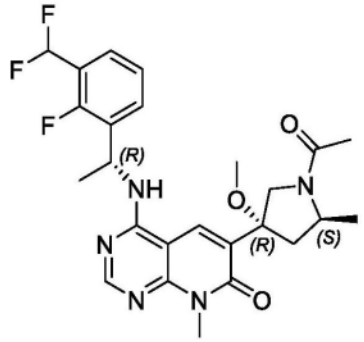
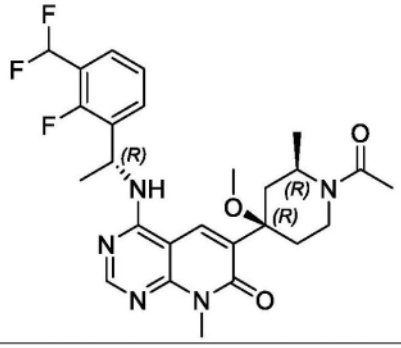
[0854]

32-38		504.1
32-39		518.2
32-40		504.1
32-41		504.1
32-42		530.1

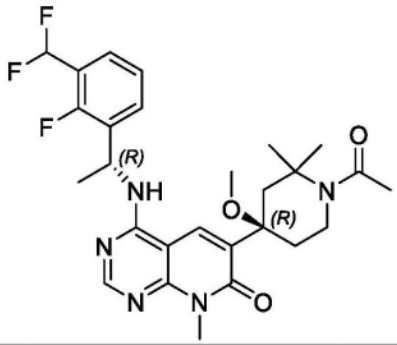
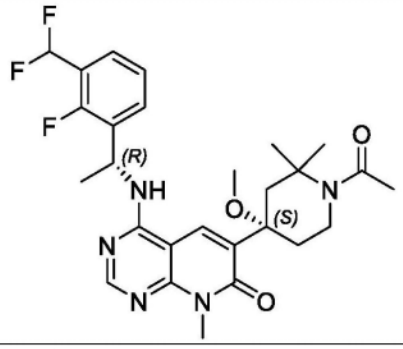
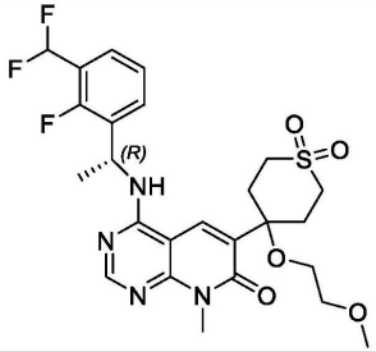
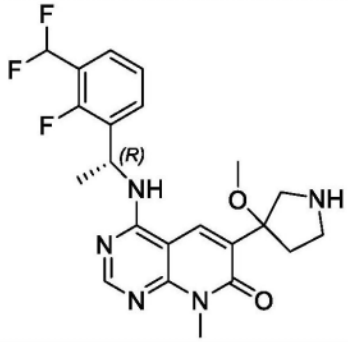
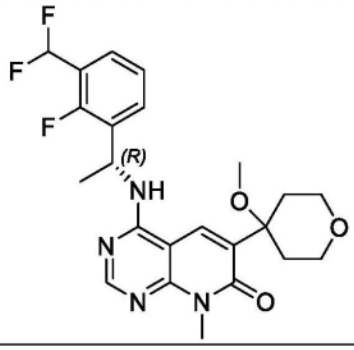
[0855]

32-43		530.1
32-44		530
32-45		509.2
32-46		509.1

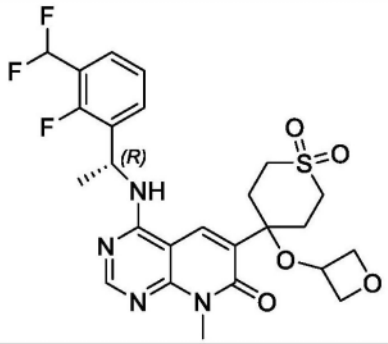
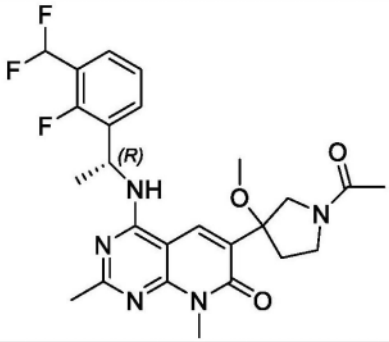
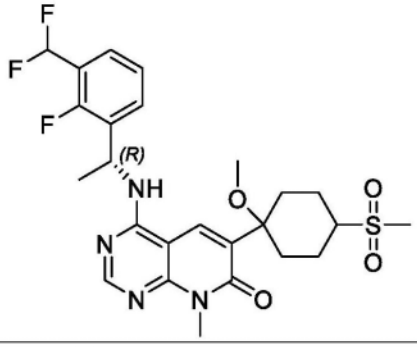
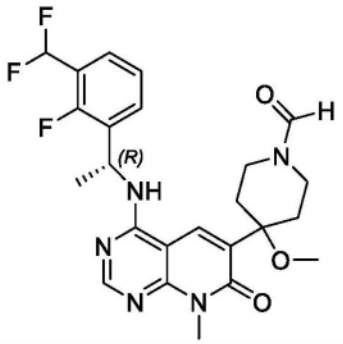
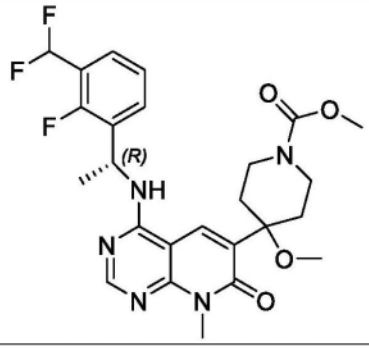
[0856]

32-47		504.1
32-48		504.1
32-49		504.1
32-50		504.1
32-51		518.1

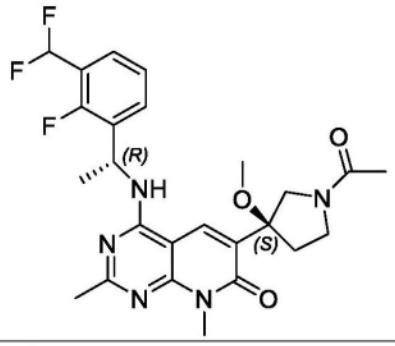
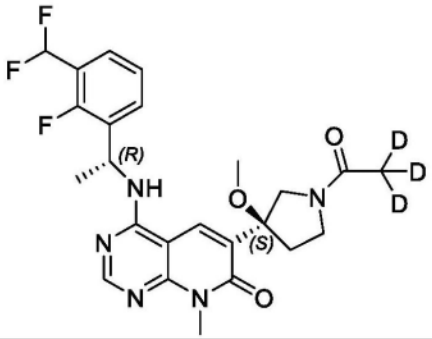
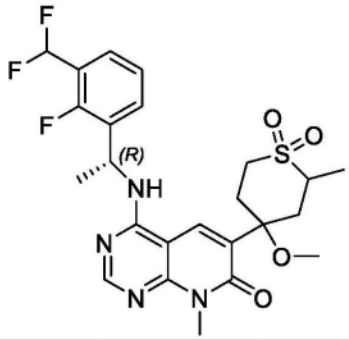
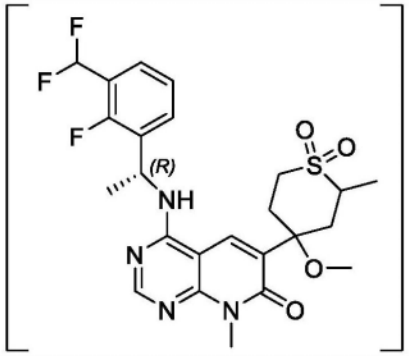
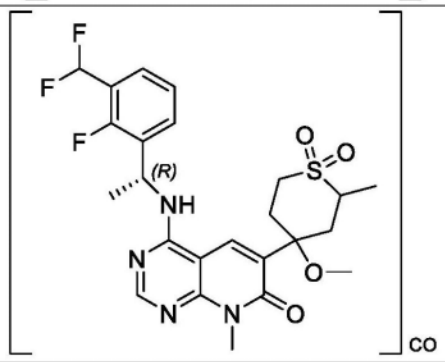
[0857]

32-52		532.1
32-53		532.1
32-54		555.2
32-55		448.1
32-56		463.1

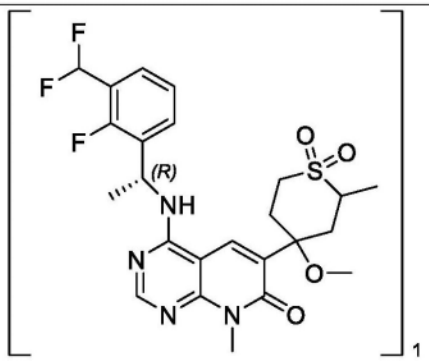
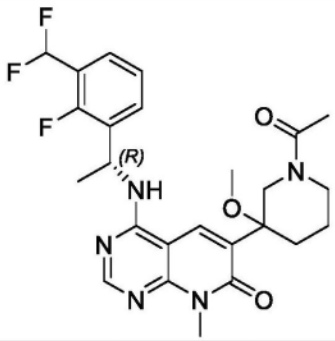
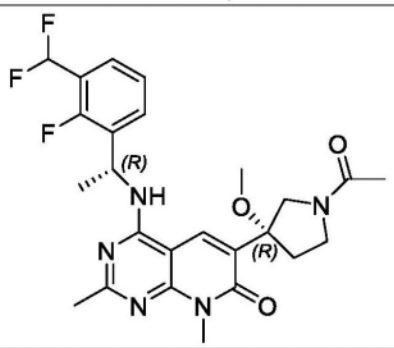
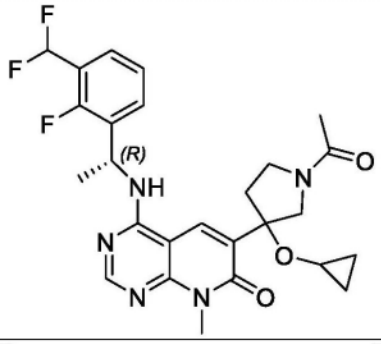
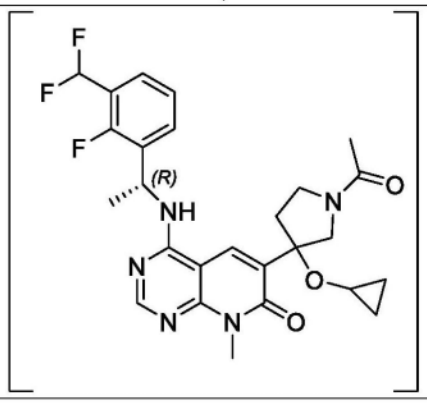
[0858]

32-57		553.17
32-58		504.1
32-59		539.1
32-60		490.2
32-61		520.2

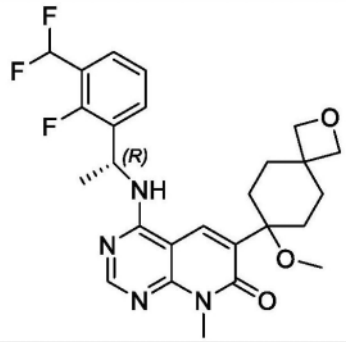
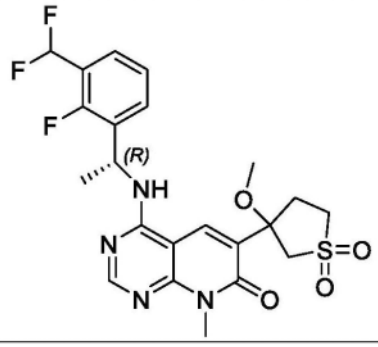
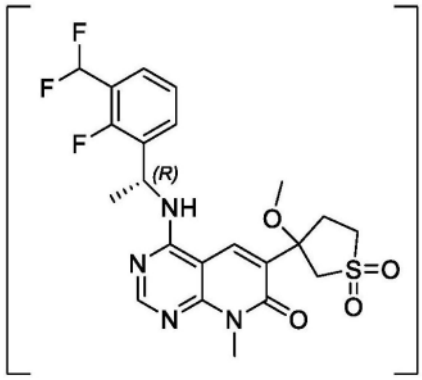
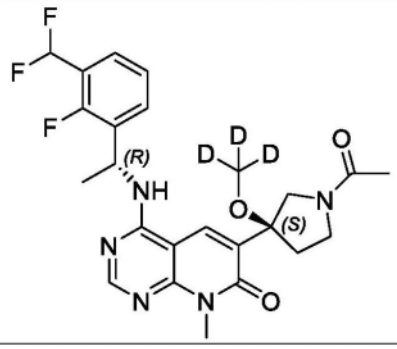
[0859]

32-62		504.1
32-63		493.1
32-64		525.2
32-65		525.31
32-66		525.05

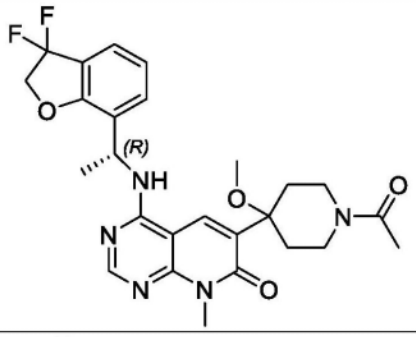
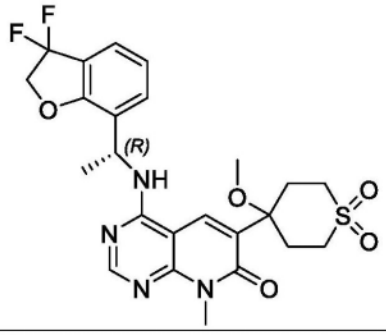
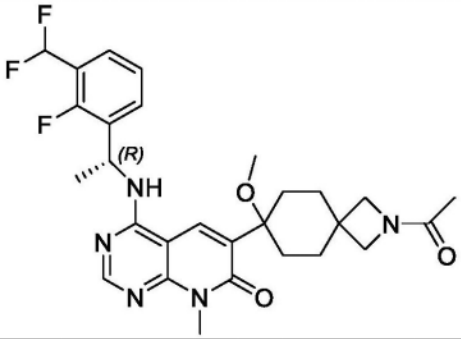
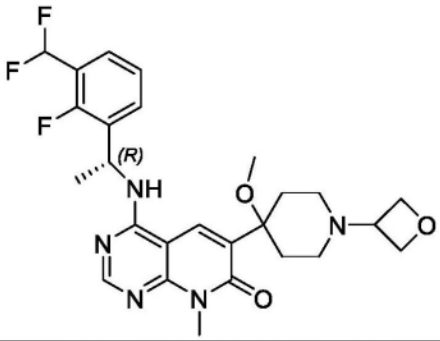
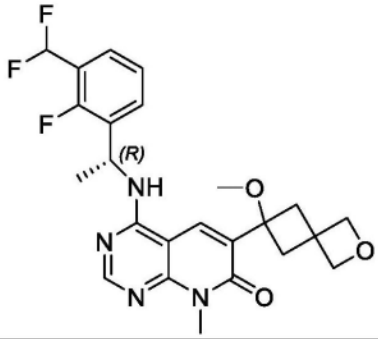
[0860]

32-67		525.32
32-68		504.1
32-69		504.1
32-70		516.2
32-71		516.2

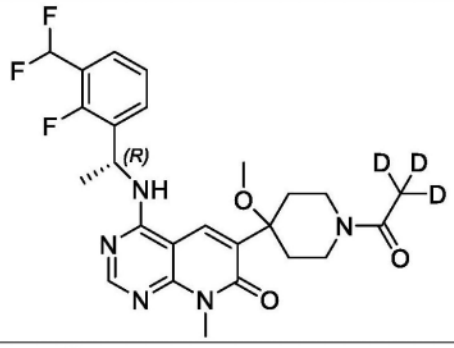
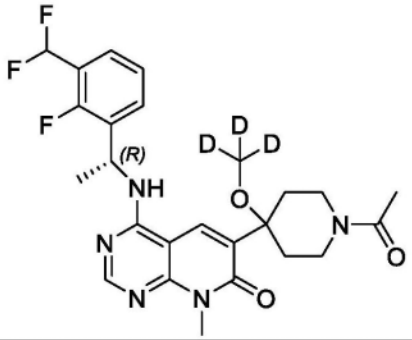
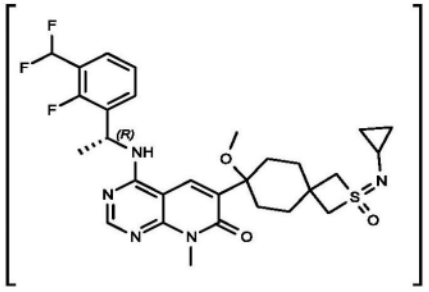
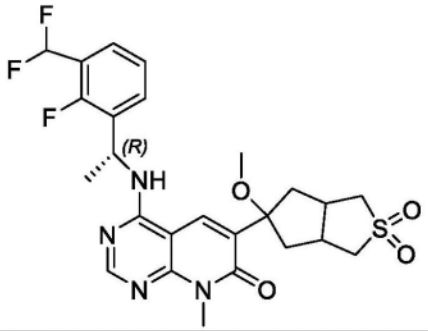
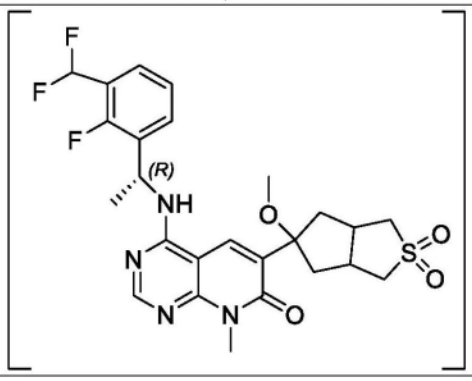
[0861]

32-72		503.19
32-73		497.2
32-74		497.2
32-75		493.1

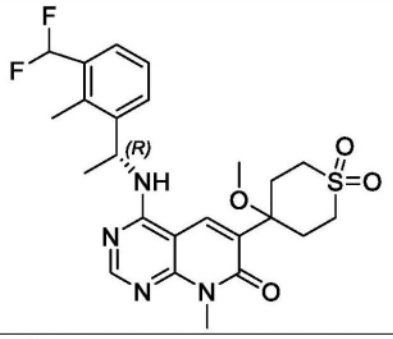
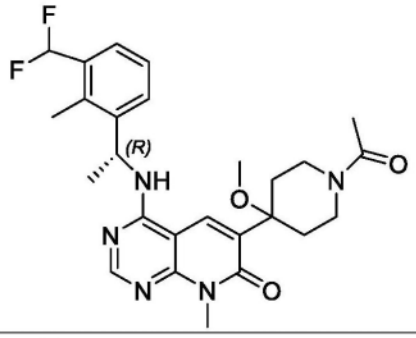
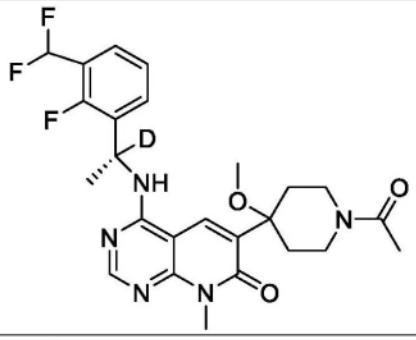
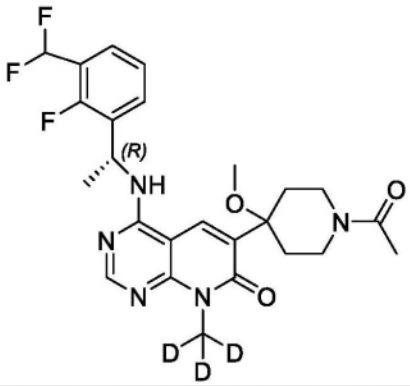
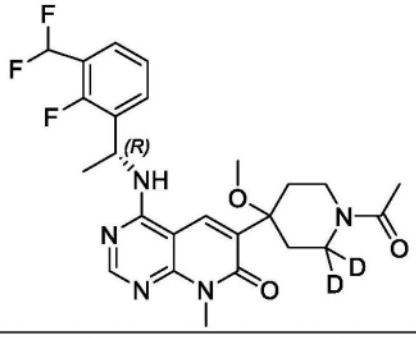
[0862]

32-76		514.1
32-77		521.1
32-78		544.2
32-79		518.18
32-80		475.1

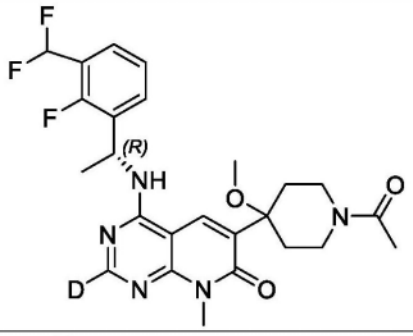
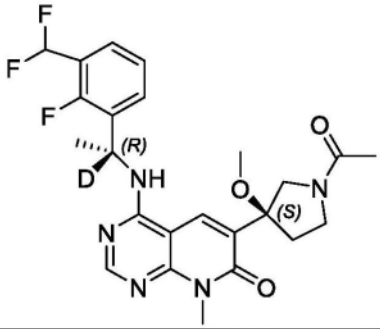
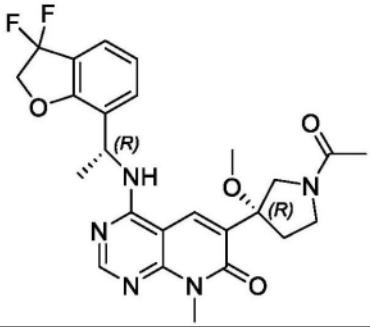
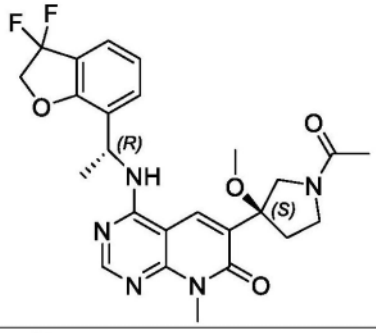
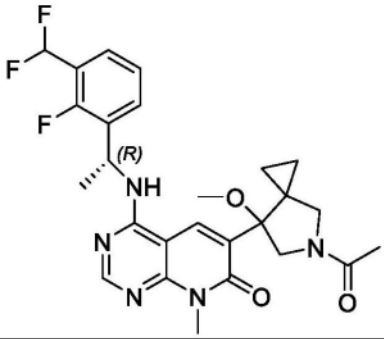
[0863]

32-81		507.1
32-82		507.2
32-83		590.18
32-84		537.4
32-85		537.4

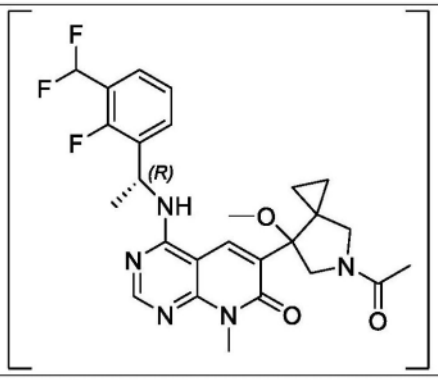
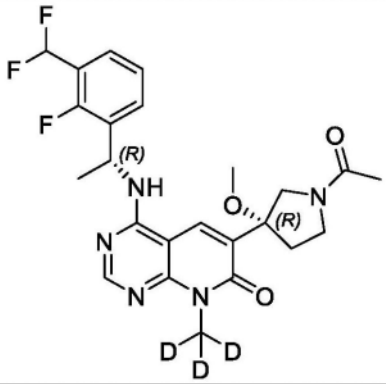
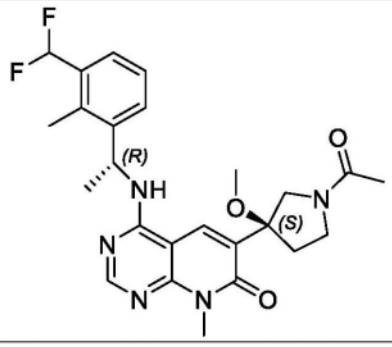
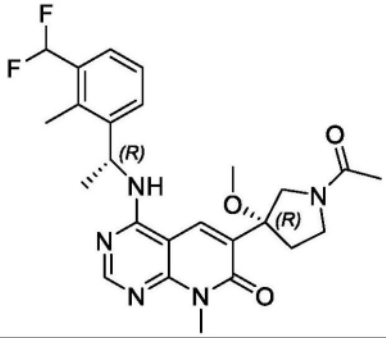
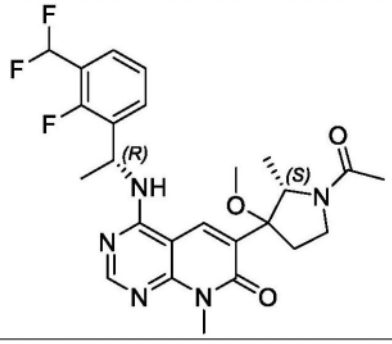
[0864]

32-86		507.1
32-87		500.1
32-88		505.2
32-89		507.1
32-90		506.1

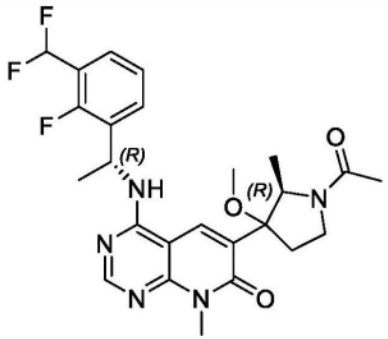
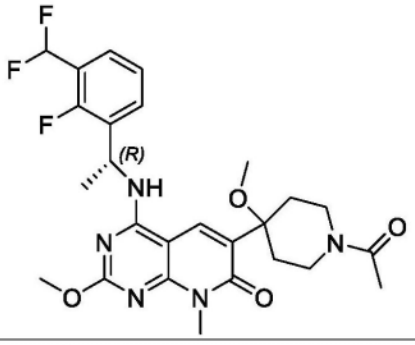
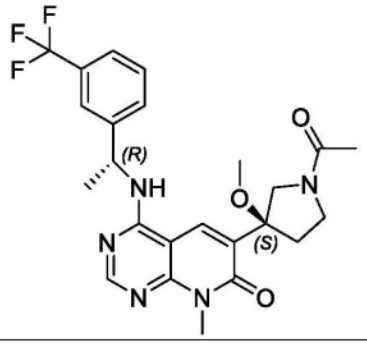
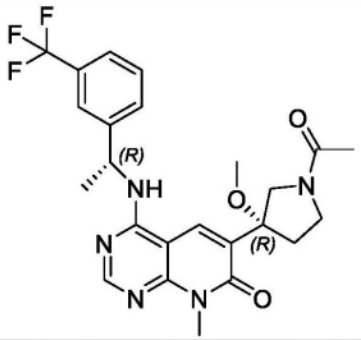
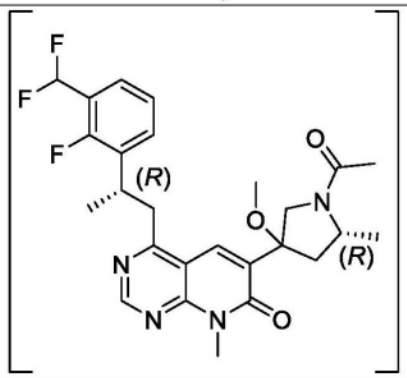
[0865]

32-91		505.1
32-92		491.1
32-93		500.1
32-94		500.1
32-95		516.1

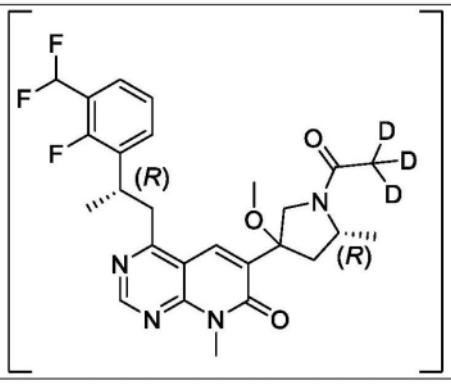
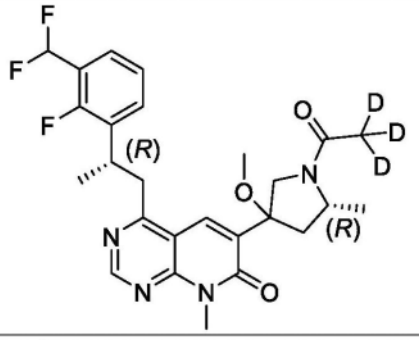
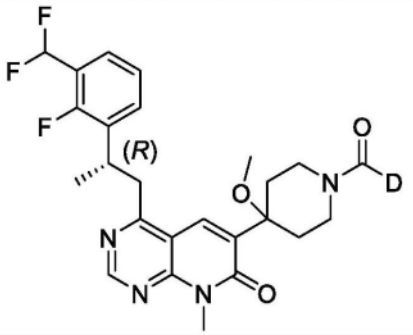
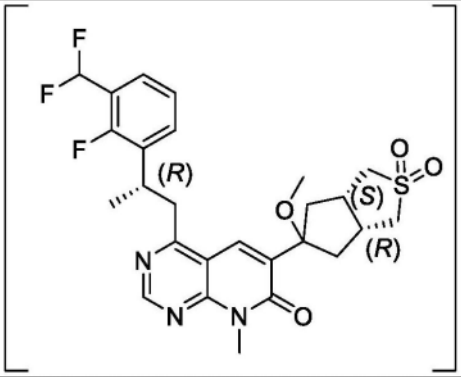
[0866]

32-96		516.2
32-97		493
32-98		486.1
32-99		486.1
32-100		504.1

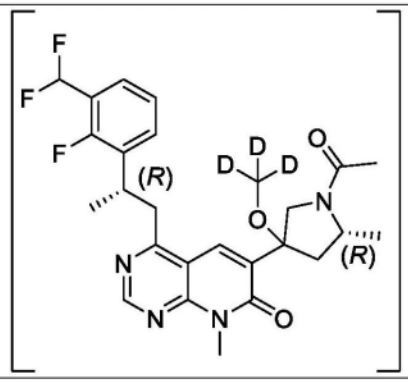
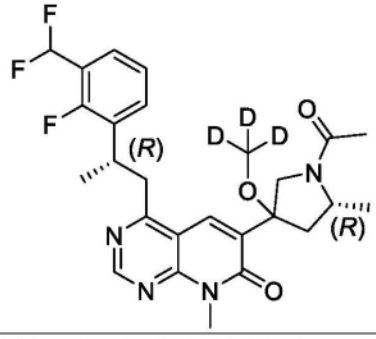
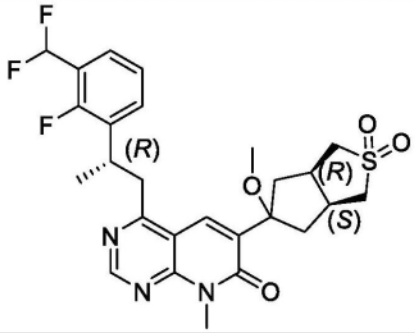
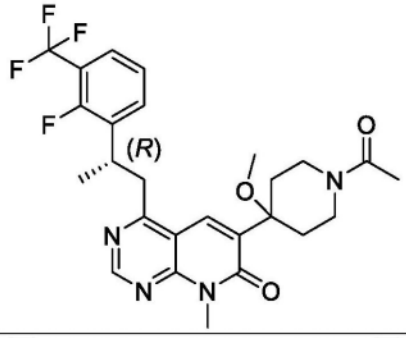
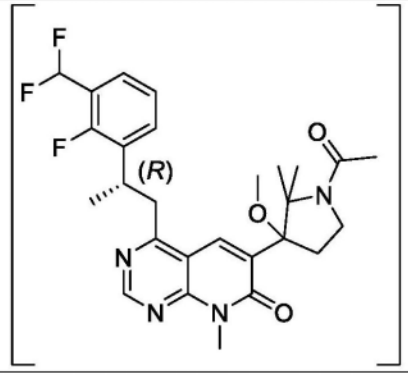
[0867]

32-101		504.1
32-102		534.14
32-103		490.1
32-104		490.1
32-105		504.1

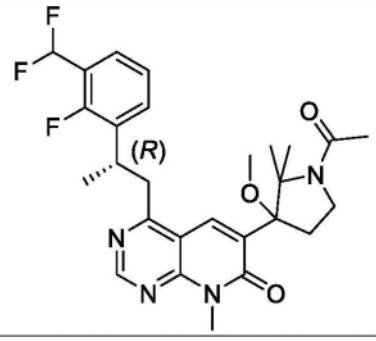
[0868]

32-106		507.2
32-107		507.4
32-108		490.7
32-109		537.4

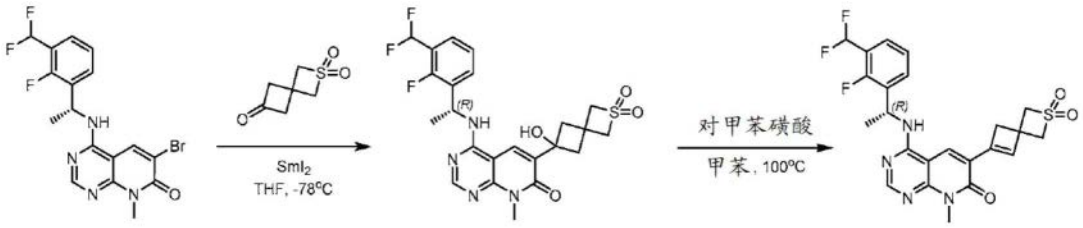
[0869]

32-110		507.2
32-111		507.1
32-112		537.3
32-113		522.1
32-114		518.1

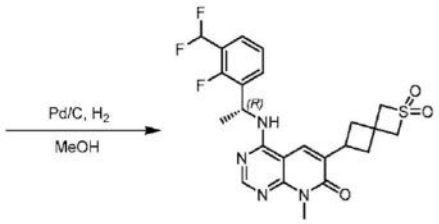
[0870]

32-115		518.1

[0871] 实施例33:6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ^6-硫杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮的合成



[0872]



[0873] 步骤1

[0874] 在-78℃下向2-硫杂螺[3.3]庚-6-酮2,2-二氧化物(300mg,1.87mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中加入0.1M SmI_2/THF溶液(93.6mL,9.36mmol)。然后加入6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(400mg,0.94mmol)在THF(10.0mL)中的溶液,并且在-78℃下将反应混合物搅拌6小时。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗产物,得到6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-羟基-2λ^6-硫杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(225mg,47%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{24}F_3N_4O_4S$计算值:509.1;实验值509.3。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 8.36(s,1H),8.34(s,1H),7.58(t,J=7.5Hz,1H),7.50(t,J=7.1Hz,1H),7.25(t,J=7.7Hz,1H),7.02(t,J=109.8Hz,1H),5.80(q,J=7.2Hz,1H),4.39(s,2H),4.21(s,2H),3.71(s,3H),3.23-3.10(m,2H),2.70-2.56(m,2H),1.68(d,J=7.1Hz,3H)。

[0875] 步骤2

[0876] 向6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-羟基-2λ^6-硫杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(225mg,0.44mmol)在甲苯(7.0mL)中的溶液中加入单水合对甲苯磺酸(152mg,0.88mmol),并且使反应混合物回流一小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥,

过滤并且在减压下除去溶剂,得到6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫杂螺[3.3]庚-5-烯-2,2-二酮(195mg,90%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{22}F_3N_4O_3S$计算值:491.1;实验值491.1。

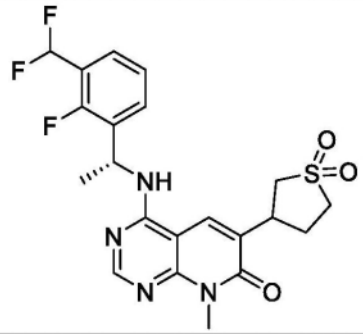
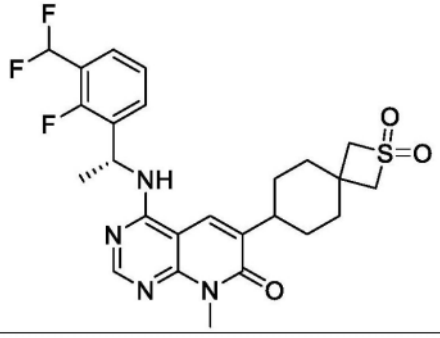
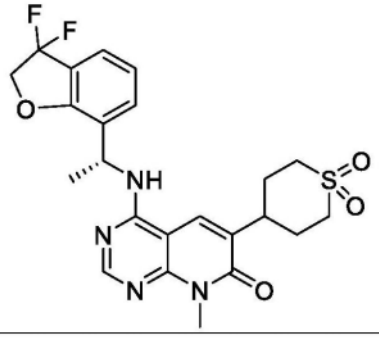
[0877] 步骤3

[0878] 将6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫杂螺[3.3]庚-5-烯-2,2-二酮(173mg,0.35mmol)溶解在MeOH(11.0mL)中。然后在氩气气氛下加入Pd/C(30wt%,35mg)。自反应混合物排出氩气,并且将H_2(气球)连接至烧瓶。将反应物搅拌过夜。经由Celite®垫过滤反应混合物,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到6-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(60mg,34%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{24}F_3N_4O_3S$计算值:493.1;实验值493.1。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 8.32(s,1H),8.21(d,J=1.3Hz,1H),7.59(t,J=7.5Hz,1H),7.50(t,J=7.1Hz,1H),7.25(t,J=7.7Hz,1H),7.02(t,J=54.9Hz,1H),5.79(q,J=7.1Hz,1H),4.37(s,2H),4.15(s,2H),3.75-3.60(m,4H),2.82-2.71(m,2H),2.65-2.53(m,2H),1.68(d,J=7.1Hz,3H)。

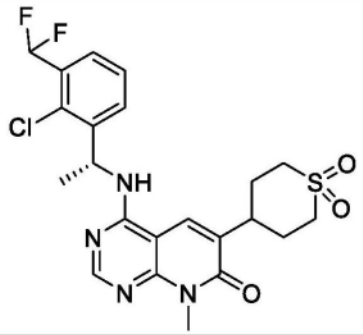
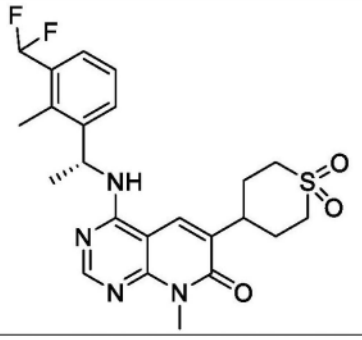
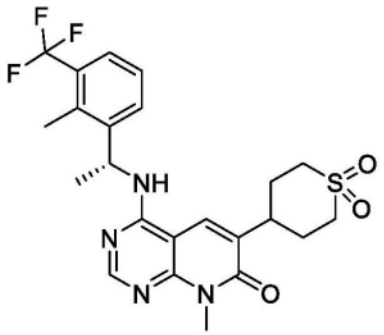
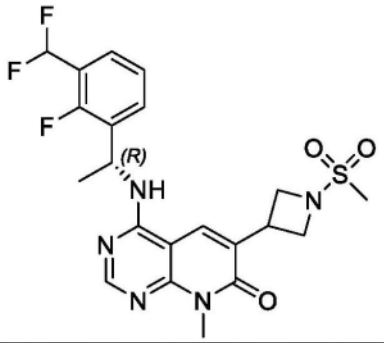
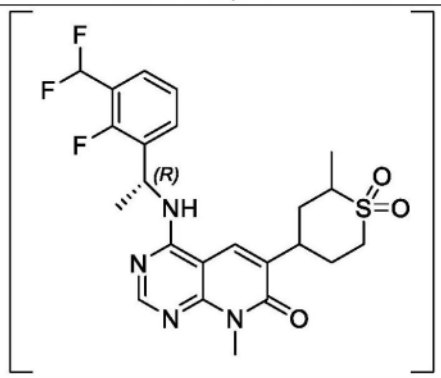
[0879] 表13所示的以下实施例33-1至实施例33-37以类似于实施例33的方式合成。

[0880] 表13.实施例33-1至实施例33-37

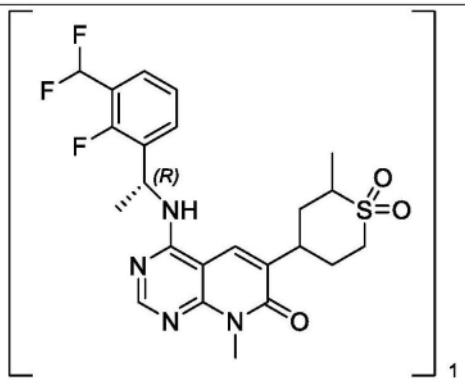
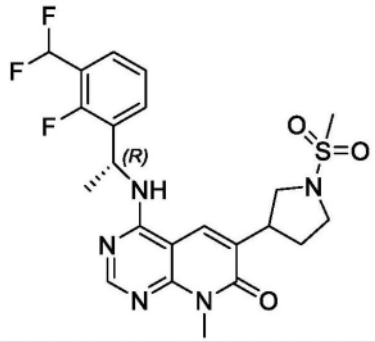
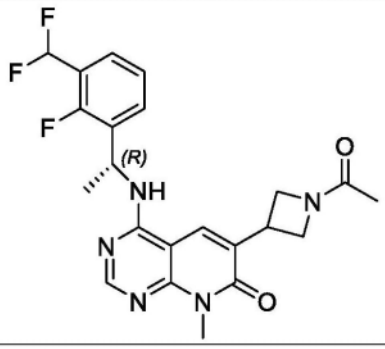
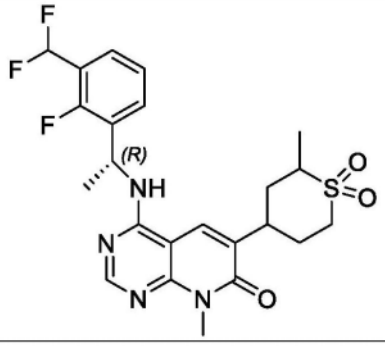
[0881]

实施例编号	结构	质量实验值
33-1		467.0
33-2		521.15
33-3		491.1

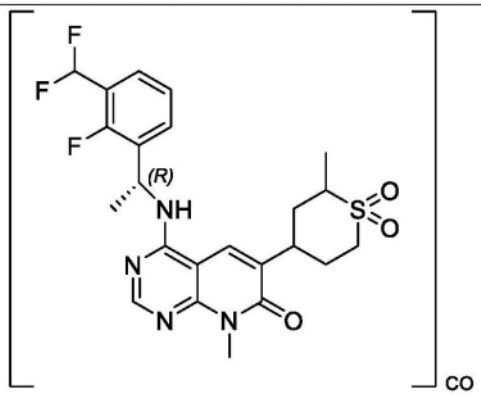
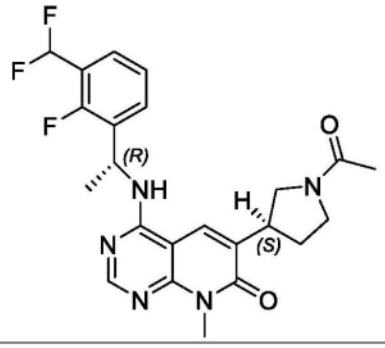
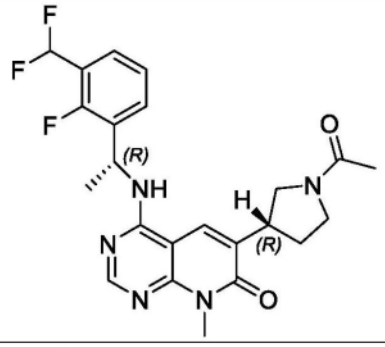
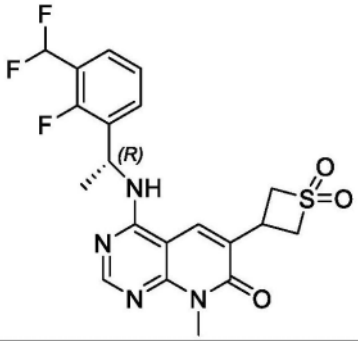
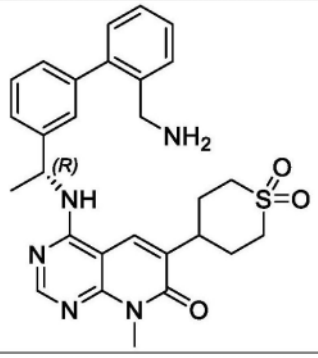
[0882]

33-4		497.1
33-5		477.1
33-6		499.1
33-7		482.2
33-8		495.2

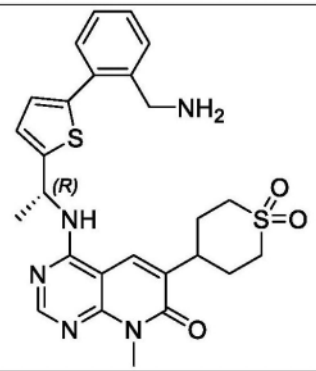
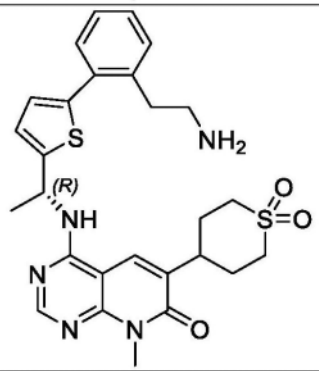
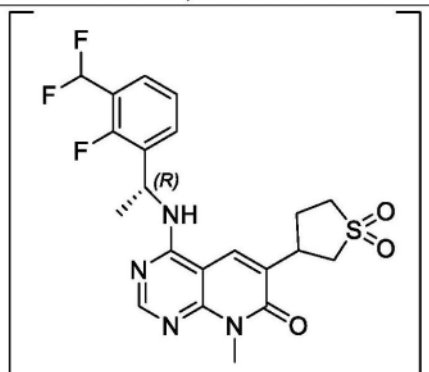
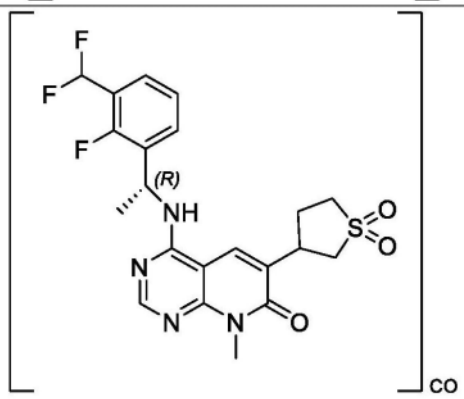
[0883]

33-9		495.1
33-10		496
33-11		446.17
33-12		495.2

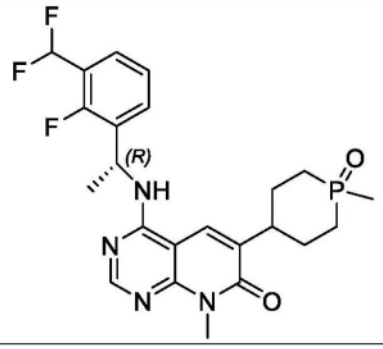
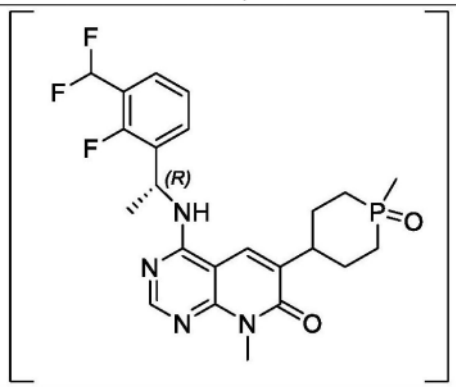
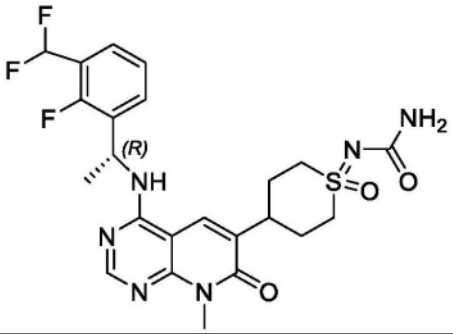
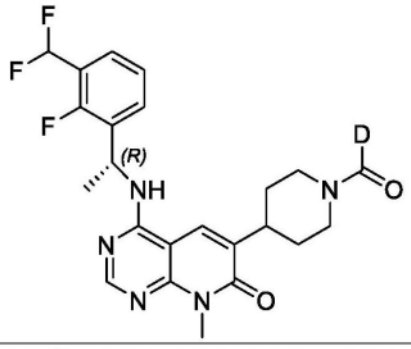
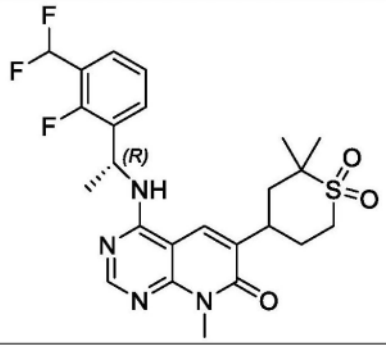
[0884]

33-13		495.1
33-14		460.2
33-15		460.2
33-16		453.1
33-17		518.1

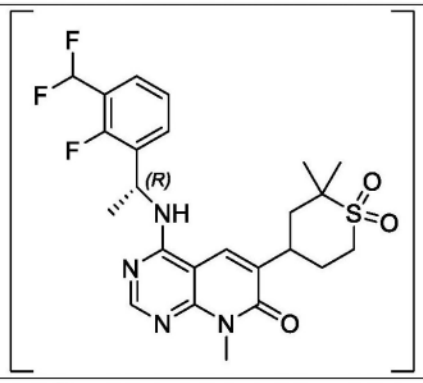
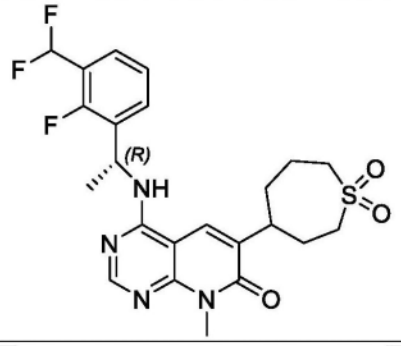
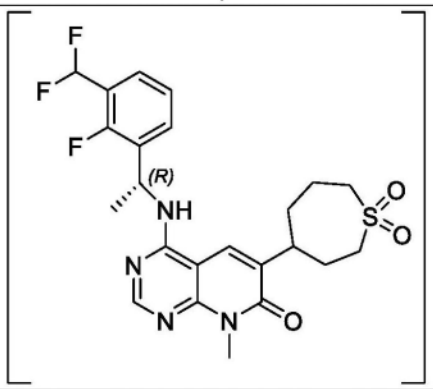
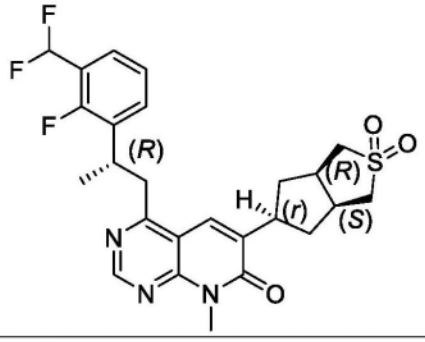
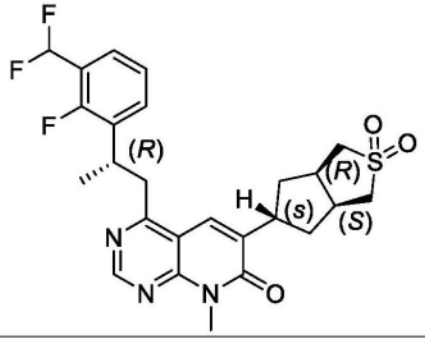
[0885]

33-18		524.1
33-19		538.1
33-20		467.1
33-21		467.1

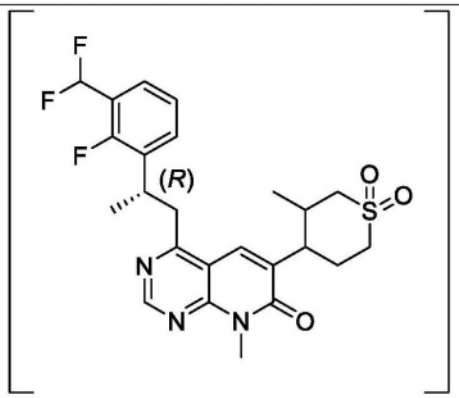
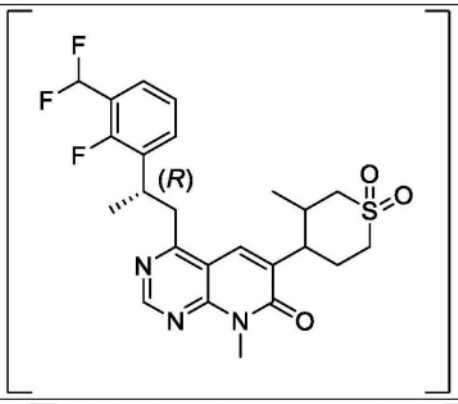
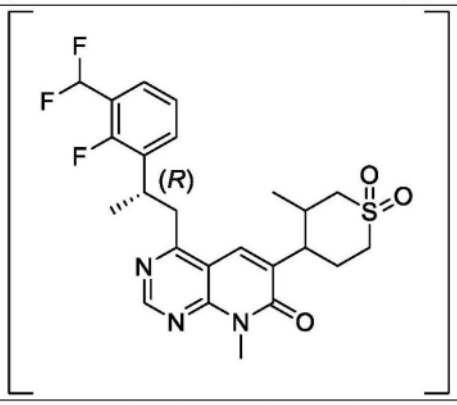
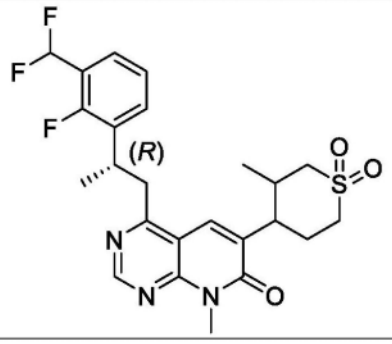
[0886]

33-22		479.3
33-23		479.4
33-24		523.4
33-25		461.2
33-26		509.11

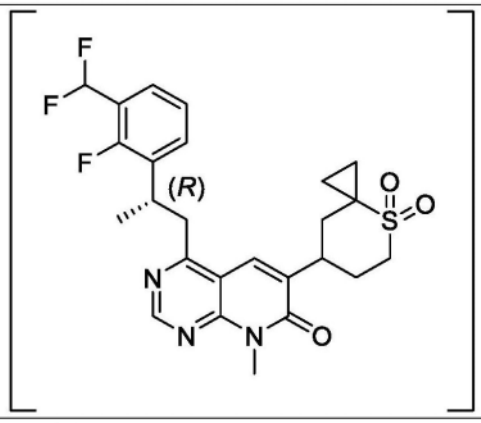
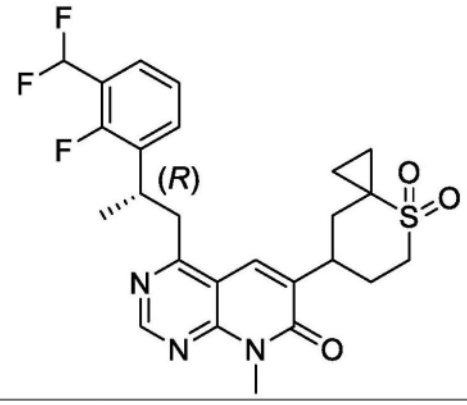
[0887]

33-27		509.14
33-28		495.1
33-29		495.1
33-30		507.4
33-31		507.7

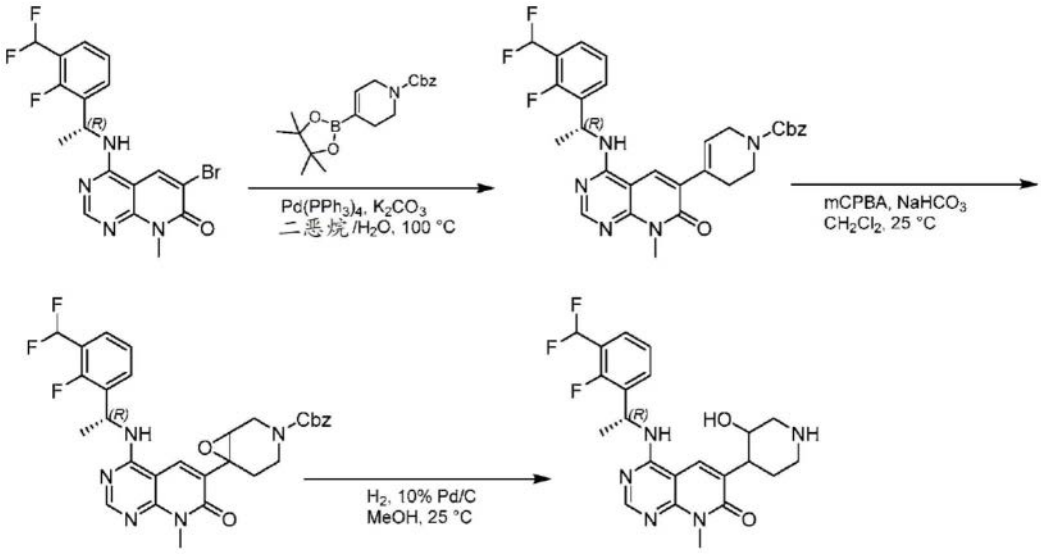
[0888]

33-32		495.1
33-33		495.1
33-34		495.1
33-35		495.1

[0889]

33-36		507.1
33-37		507.1

[0890] 实施例34:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(3-羟基哌啶-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0891] 

[0892] 步骤1

[0893] 在100℃下,在N_2下将6-溴-4-[[(R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(279mg,653μmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸苯甲酯(450mg,1.31mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(75.2mg,65.0μmol)和碳酸钾(270mg,1.95mmol)在二恶烷(8mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液搅拌4小时。在减压下浓缩混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩。使残余物穿过硅胶塞,得到(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)

乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯,未进行进一步纯化便进行下一反应。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$计算值:564.2;实验值:564.3。

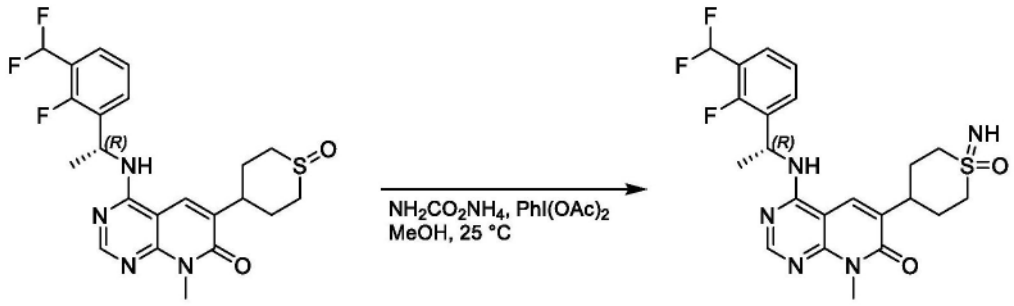
[0894] 步骤2

[0895] 向粗(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯于无水DCM中的溶液中加入$NaHCO_3$(74.6mg,888μmol)和mCPBA(70wt%,219mg,886μmol)。在25℃下将反应混合物搅拌10分钟。用H_2O稀释混合物,用DCM萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到6-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯。未进行进一步纯化便将粗产物用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{30}H_{28}F_3N_5O_4$计算值:580.2;实验值:580.1。

[0896] 步骤3

[0897] 向6-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯于MeOH(1.0mL)中的混合物中加入10%Pd/C(102mg)。在25℃下,在氢气球下将反应混合物搅拌30分钟。然后将混合物滤过Celite®垫,再用MeOH洗涤并且在减压下浓缩。通过逆相制备型HPLC纯化粗残余物,得到呈甲酸盐形式的4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(3-羟基哌啶-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.4mg,0.48%产率,经3个步骤)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$计算值:448.2;实验值:448.5。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.57(s,1H),8.35-8.29(m,1H),8.20-8.14(m,1H),7.65-7.55(m,1H),7.54-7.44(m,1H),7.29-7.20(m,1H),7.15-6.88(m,1H),5.86-5.76(m,1H),4.30(s,1H),3.72(s,3H),3.54-3.46(m,1H),3.41-3.27(m,3H),3.22-3.13(m,1H),2.72-2.59(m,1H),1.87-1.74(m,1H),1.69(d,J=7.0Hz,3H)。

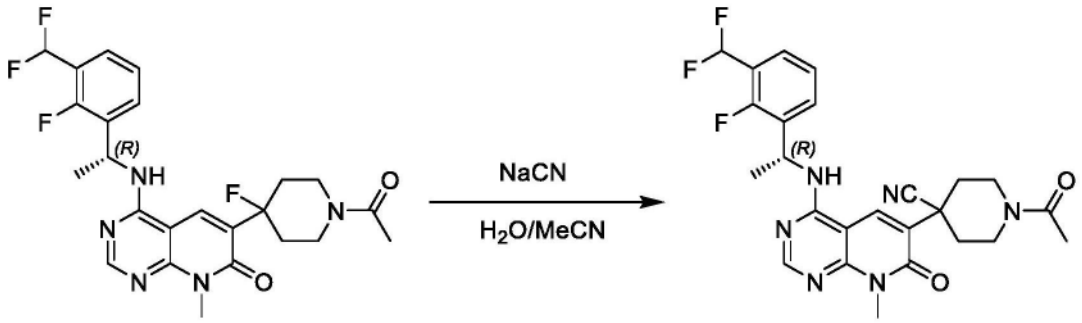
[0898] 实施例35:(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[0899] 

[0900] 向(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-(1-氧负离子基四氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(320mg,689μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$PhI(OAc)_2$(666mg,2.07mmol)和氨基甲酸铵(215mg,2.76mmol)。在25℃下将反应混合物搅拌4小时。在减压下浓缩混合物并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-亚氨基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(206mg,62%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$计算值:480.2;实验值:480.1。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.30(s,1H),

8.28(s,1H),7.57(t,J＝7.4Hz,1H),7.48(t,J＝7.0Hz,1H),7.23(t,J＝7.8Hz,1H),7.01(t,J＝54.8Hz,1H),5.77(q,J＝7.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.38-3.33(m,2H),3.27-3.23(m,3H),2.35-2.25(m,4H),1.66(d,J＝7.2Hz,3H)。

[0901] 实施例36:1-乙酰基-4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)哌啶-4-甲腈的合成

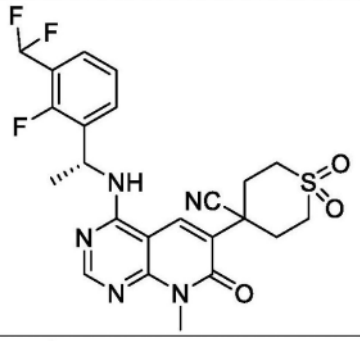
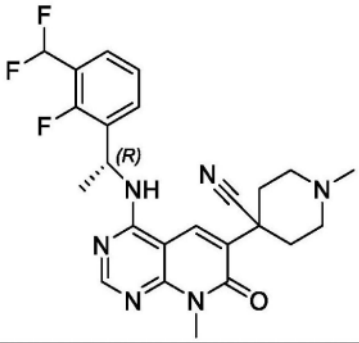
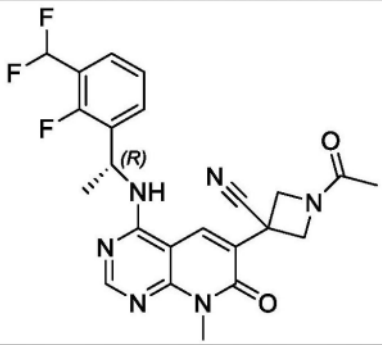
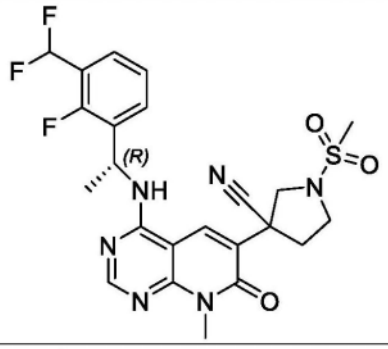
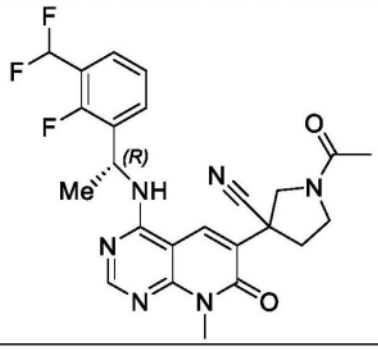
[0902] 

[0903] 向6-(1-乙酰基-4-氟哌啶-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(170mg,0.35mmol)在ACN(5.1mL)与水(1.2mL)的混合物中的溶液中加入氰化钠(102mg,2.08mmol)。在室温下搅拌过夜之后,用EtOAc萃取反应混合物。使所合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到1-乙酰基-4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)哌啶-4-甲腈(61mg,35%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$计算值:499.2;实验值:499.2;^{1}H NMR(300MHz,三氯甲烷-d)δ8.47(s,1H),7.79(d,J＝3.2Hz,1H),7.51(q,J＝7.2Hz,2H),7.25-7.17(m,1H),6.92(t,J＝54.9Hz,1H),6.08(t,J＝6.2Hz,1H),5.86-5.69(m,1H),4.85(d,J＝13.9Hz,1H),3.95(d,J＝14.5Hz,1H),3.75(s,3H),3.59(t,J＝13.3Hz,1H),3.05(t,J＝13.2Hz,1H),2.55-2.40(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.28-2.19(m,2H),2.13(d,J＝6.1Hz,3H),1.69(d,J＝7.0Hz,3H)。

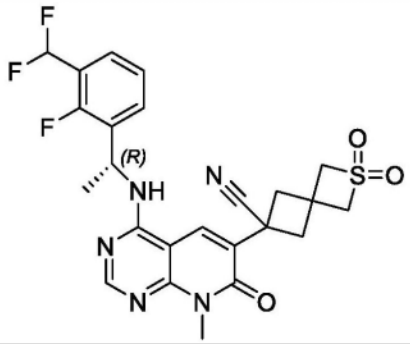
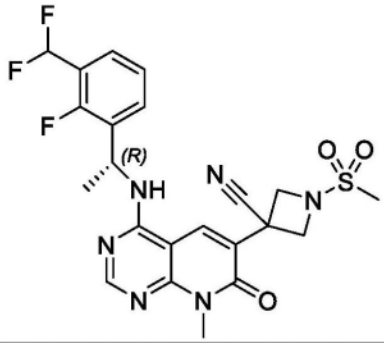
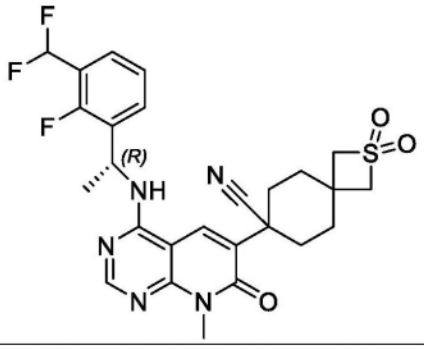
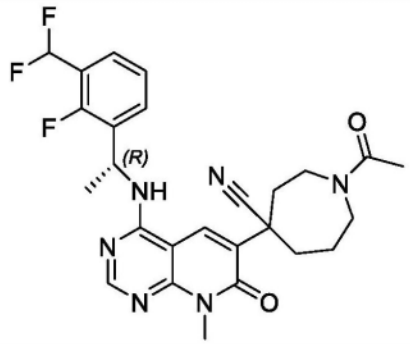
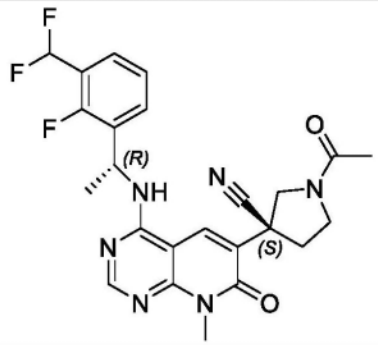
[0904] 表14所示的以下实施例36-1至实施例36-16以类似于实施例36的方式合成。

[0905] 表14.实施例36-1至实施例36-16

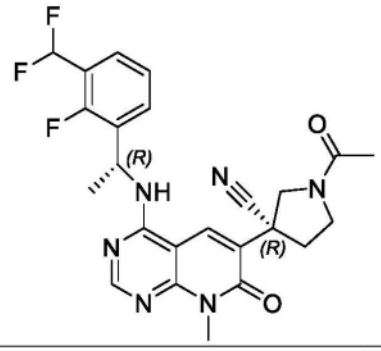
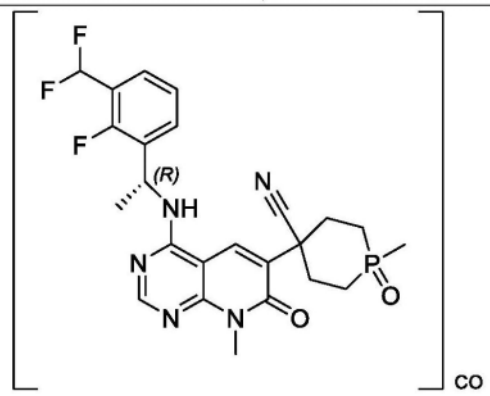
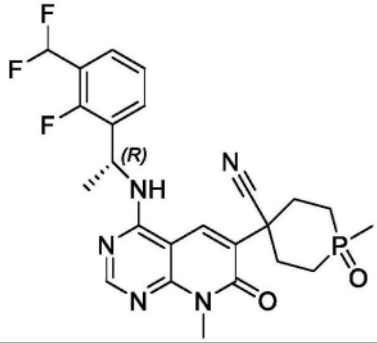
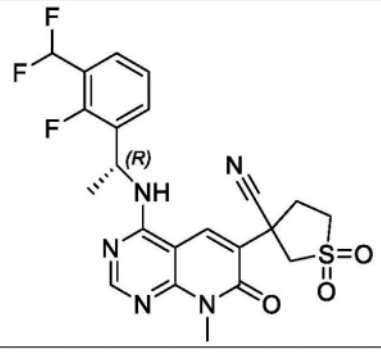
[0906]

实施例编号	结构	质量实验值
36-1		506.1
36-2		471.2
36-3		471.17
36-4		521.2
36-5		485.2

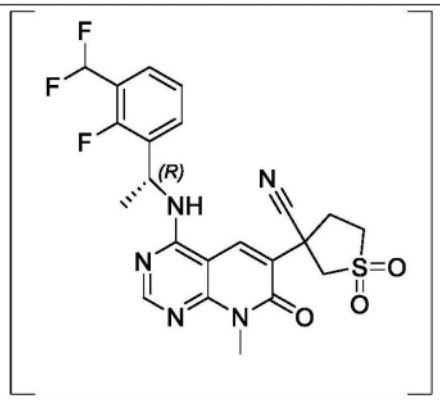
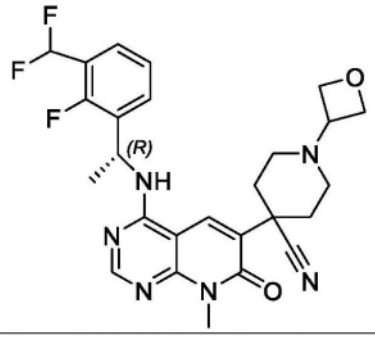
[0907]

36-6		518.1
36-7		507.13
36-8		545.92
36-9		513.1
36-10		485.1

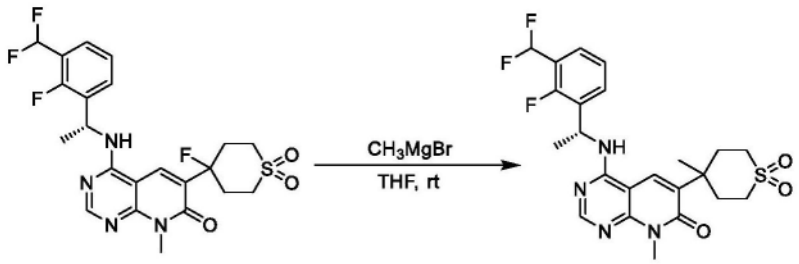
[0908]

36-11		485.1
36-12		504.1
36-13		504.3
36-14		492.1

[0909]

36-15		492.1
36-16		513.92

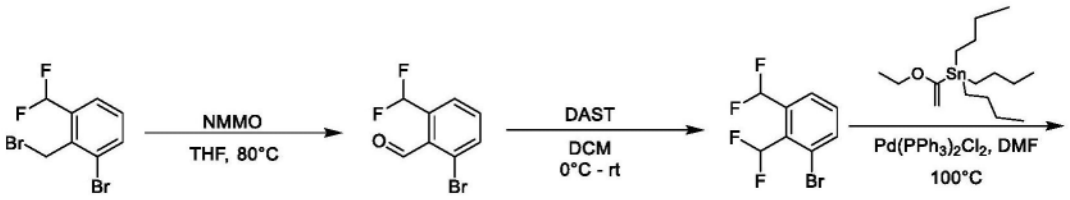
[0910] 实施例37:4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮的合成

[0911] 

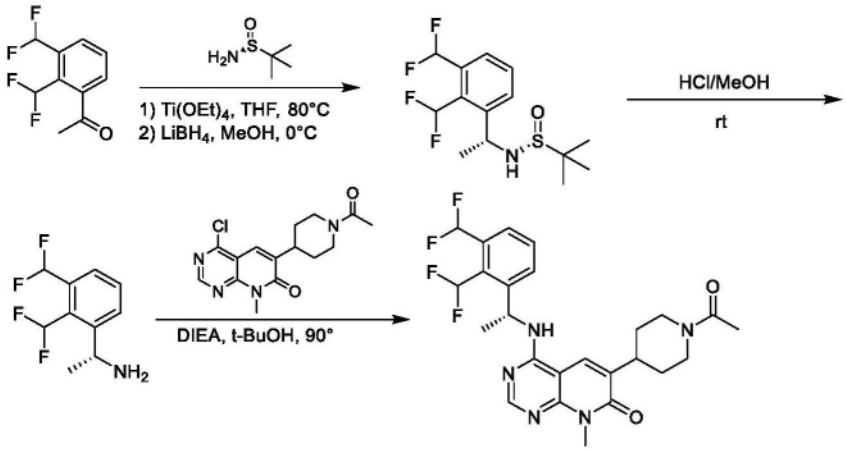
[0912] 步骤1

[0913] 在0℃下向4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(130mg,0.26mmol)在THF(5.2mL)中的溶液中加入甲基溴化镁溶液(3.0M乙醚溶液,1.3mL,3.91mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。使所合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(53mg,41%产率)。LCMS(ESI):$C_{23}H_{26}F_3N_4O_3S$确切质量:495.2;$[M+H]^+$=495.2实验值;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=7.1Hz,1H),8.33(s,1H),8.16(s,1H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.51(t,J=7.2Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.76(q,J=7.0Hz,1H),3.57(s,3H),3.21(t,J=11.9Hz,2H),3.02(t,J=11.0Hz,2H),2.88-2.67(m,2H),2.39-2.15(m,2H),1.60(d,J=7.1Hz,3H),1.42(s,3H)。

[0914] 实施例38:6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-{[(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0915]



[0916] 步骤1

[0917] 向1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(1g,3.33mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入4-甲基-4-氧负离子基-吗啉-4-鎓(2.46mL,23mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌16小时。用H_2O稀释残余物,并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂,得到2-溴-6-(二氟甲基)苯甲醛(600mg,77%产率)。^1H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 10.50(s,1H)7.83(t,J=7.6Hz,2H)7.55-7.57(m,1H)7.42(t,J=56.0Hz,1H)。

[0918] 步骤2

[0919] 在0℃下向2-溴-6-(二氟甲基)苯甲醛(1.2g,5.1mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入DAST(2.0mL,15.3mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,然后用H_2O稀释并且用DCM萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物,得到1-溴-2,3-双(二氟甲基)苯(1.31g,99%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.86(dd,J=18.8,7.8Hz,2H)7.56-7.60(m,1H)7.05-7.50(m,2H)。

[0920] 步骤3

[0921] 在N_2下向1-溴-2,3-双(二氟甲基)苯(1.3g,5.1mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.1mL,6.1mmol)在DMF(13mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(357mg,0.51mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌2小时。冷却至室温之后,加入1M HCl以便将pH调节至约2,并且将混合物搅拌2小时,然后过滤并且用EtOAc萃取。将所合并的有机层倒入KF水溶液中并搅拌2小时。滤出固体并且用盐水洗涤有机层。加入$Ti(OEt)_4$(1.9mL,9.1mmol)并且将混合物加热至80℃并搅拌4小时,然后冷却至0℃。加入MeOH(0.09mL,2.3mmol),然后加入$LiBH_4$(198mg,9.1mmol),并且在0℃下将混合物搅拌1小时,然后加入水并过滤混合物。用EtOAc萃取滤液并且用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-N-[(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

(530mg,71%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{21}F_4NOS$计算值:326.1;实验值326.2;^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.57-7.71(m,3H)7.19-7.46(m,1H)6.88-7.17(m,1H)5.04(qd,J=6.4,3.2Hz,1H)3.55(br s,1H)1.59(d,J=6.8Hz,3H)1.24(s,9H)。

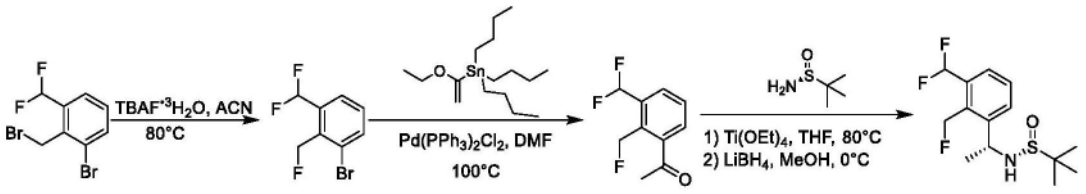
[0922] 步骤4

[0923] 向(R)-N-[(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(500mg,1.54mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,0.77mL)。在室温下将混合物搅拌2小时。用饱和NaOH/MeOH将混合物调节至pH=约9-10,并且在减压下除去溶剂,得到(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙胺(339mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{13}F_4N$计算值:222.1;实验值222.1;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.95(d,J=8.0Hz,1H)7.70-7.79(m,2H)7.00-7.49(m,2H)4.95(q,J=6.8Hz,1H)1.58(d,J=6.4Hz,3H)。

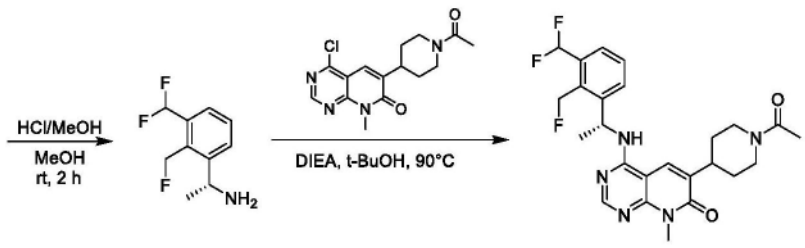
[0924] 步骤5

[0925] 向(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙胺(58mg,0.26mmol)和6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(70mg,0.22mmol)在t-BuOH(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.38mL,2.18mmol)。将混合物加热至90℃并搅拌16小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[2,3-双(二氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(35mg,32%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{25}H_{29}F_4N_5O_2$计算值:506.2;实验值506.4;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.32(d,J=2.4Hz,1H)8.13(d,J=1.2Hz,1H)7.77-7.79(m,1H)7.70-7.72(m,1H)7.52-7.65(m,2H)7.21(t,J=54.8Hz,1H)5.85(dd,J=6.8,4.4Hz,1H)4.70-4.74(m,1H)4.01-4.13(m,1H)3.71(s,3H)3.13-3.27(m,2H)2.75(td,J=12.8,2.4Hz,1H)2.15(s,3H)1.92-2.04(m,2H)1.60-1.66(m,5H)。

[0926] 实施例39:6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0927]



[0928] 步骤1

[0929] 向1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(600mg,2.0mmol)在MeCN(1mL)中的溶液中加入TBAF·$3H_2O$(1.26g,4.0mmol)。将反应物加热至80℃并搅拌16小时。冷却至室温之后,用H_2O稀释混合物并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂,得到1-溴-3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯(450mg,粗物质)。^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.76(d,J=8.0Hz,1H)7.63(d,J=7.8Hz,1H)7.35-7.39(m,1H)6.97(t,J

＝54.0Hz,1H)5.74(d,J＝48.0Hz,2H)。

[0930] 步骤2

[0931] 在N_2下向1-溴-3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯(200mg,836mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.34mL,1.00mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(29mg,0.04mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌10小时。冷却至室温之后,加入1M HCl直至pH约2,并且将混合物搅拌2小时。滤出固体并且用EtOAc萃取滤液。将所合并的有机层倒入KF水溶液中并搅拌2小时。滤出固体并且分离诸相,用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙酮(100mg,59%产率)。^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.81(d,J＝7.8Hz,1H)7.75(d,J＝7.8Hz,1H)7.55-7.59(m,1H)7.03(t,J＝54.0Hz,1H)5.77(d,J＝48.0Hz,2H)2.64(s,3H)。

[0932] 步骤3

[0933] 向1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙酮(100mg,494μmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(119mg,0.99mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(410μL,1.98mmol)。将反应物加热至80℃并搅拌4小时,然后冷却至0℃。加入MeOH(20μL,495μmol),然后加入$LiBH_4$(43mg,1.98mmol),并且在0℃下将混合物搅拌1小时。加入水之后,滤出所有固体并且用EtOAc萃取滤液。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(50mg,33%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.74-7.80(m,1H)7.50-7.57(m,2H)7.10(t,J＝54.0Hz,1H)5.72(d,J＝48.0Hz,2H)1.53-1.57(m,3H)1.19-1.26(m,9H)。

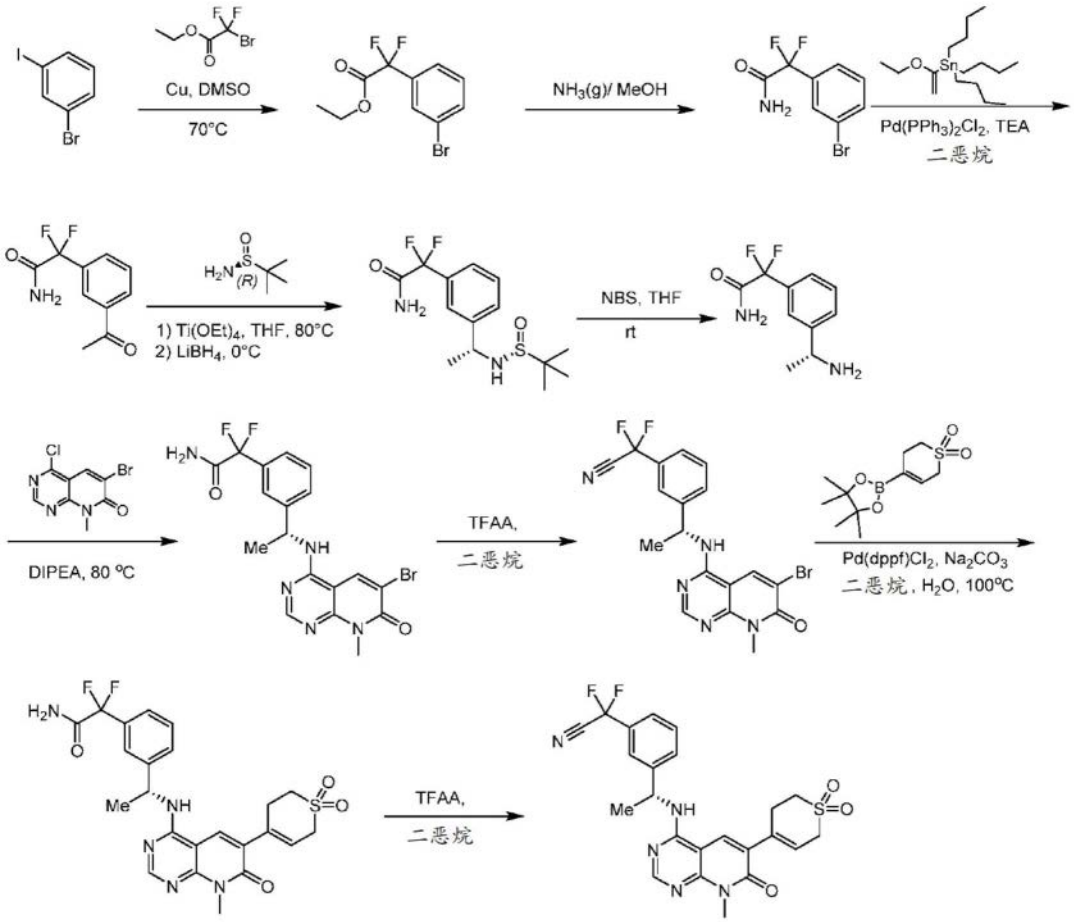
[0934] 步骤4

[0935] 向N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(50mg,163μmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,81mL)。在室温下将混合物搅拌2小时,然后用饱和NaOH/MeOH调节至pH＝9～10。在减压下除去溶剂,得到(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙胺(50mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{14}F_3N$计算值:204.1;实验值204.2。

[0936] 步骤5

[0937] 向(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙胺(50mg,246μmol)和6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(66mg,0.2mmol)在t-BuOH(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.35mL,2.05mmol)。将混合物加热至90℃并搅拌1小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,20%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M-F]$C_{25}H_{28}F_2N_5O_2$计算值:468.2;实验值468.4;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.47(s,1H)8.12-8.15(m,1H)7.46-7.55(m,3H)6.93(t,J＝54.0Hz,1H)6.01-6.05(m,1H)5.65(d,J＝14.4Hz,1H)5.18(d,J＝14.4Hz,1H)4.68-4.77(m,1H)4.04-4.13(m,1H)3.77(s,3H)3.26-3.30(m,1H)3.14-3.21(m,1H)2.74-2.83(m,1H)2.14-2.28(m,3H)2.01-2.08(m,2H)1.45-1.79(m,5H)。

[0938] 实施例40:2-{3-[(1R)-1-{[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-1λ^6-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}乙基]苯基}-2,2-二氟乙腈的合成

[0939] 

[0940] 步骤1

[0941] 在室温下,在1小时内向2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(5.7mL,44mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中加入Cu粉(3.37g,53.2mmol)。然后加入1-溴-3-碘-苯(5g,17.6mmol,2.25mL),并且将混合物加热至70℃后持续3小时。冷却至室温之后,过滤混合物并且用H_2O稀释滤液并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,并且在减压下除去溶剂,得到2-(3-溴苯基)-2,2-二氟-乙酰胺(2.5g,粗物质)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.42(br s,1H),8.09(br s,1H),7.75-7.79(m,2H),7.57-7.59(m,1H),7.48-7.52(m,1H)。

[0942] 步骤2

[0943] 在室温下,在N_2下向2-(3-溴苯基)-2,2-二氟-乙酰胺(1.5g,6.0mmol)在DMF(15mL)中的混合物中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.43mL,7.20mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(211mg,0.30mmol)。然后将混合物加热至100℃并搅拌2小时。加入饱和CsF水溶液(10mL)并且将反应物搅拌10分钟,然后过滤。用EtOAc萃取水相并且用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥并在减压下除去溶剂。向残余物中加入2N HCl(20mL)并且在室温下将混合物搅拌2小时,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-(3-乙酰基苯基)-2,2-二氟-乙酰胺(1g,78%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.46(br s,1H),8.08-8.42(m,3H),7.82-7.84(m,1H),7.68-7.72(m,1H),2.63(s,3H)。

[0944] 步骤3/4

[0945] 在室温下,在N_2下向2-(3-乙酰基苯基)-2,2-二氟-乙酰胺(1g,4.7mmol)在THF

(10mL)中的溶液中加入Ti(OEt)$_4$(3.89mL,18.76mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(625mg,5.2mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌2小时。冷却至0℃之后,加入LiBH$_4$(102mg,4.7mmol)并且在0℃下将反应混合物搅拌1小时。加入水并且用EtOAc萃取水相。用盐水洗涤所合并的有机相并且向萃取物中加入NBS(184mg,1.04mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,然后用2N HCl(3mL)淬灭。用MTBE洗涤水相并且用NaHCO$_3$水溶液将pH调节至约7-8。在冻干器上除去水,并且将粗残余物溶解在5:1DCM:MeOH(5mL)中,滤出任何固体并且在减压下除去溶剂,得到2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(300mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]C$_{10}$H$_{13}$F$_2$N$_2$O计算值:215.1;实验值215.2。

[0946] 步骤5

[0947] 向2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(0.3g,1.4mmol)和6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320mg,1.17mmol)在n-BuOH(5mL)中的溶液加入DIEA(1mL,5.8mmol)。将混合物加热至80℃后持续2小时。冷却至室温之后,用盐水洗涤混合物,用无水Na$_2$SO$_4$干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(300mg,57%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 8.98(s,1H),8.45-8.47(m,1H),8.40(s,1H),8.33(s,1H),7.98(s,1H),7.56-7.61(m,2H),7.42-7.49(m,2H),5.49-5.56(m,1H),3.62(s,3H),1.55(d,J=7.2Hz,3H)。

[0948] 步骤6

[0949] 在0℃下,向2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(0.25g,0.55mmol)在二恶烷(2.5mL)中的溶液中加入吡啶(0.09mL,1.1mmol),然后加入TFAA(0.12mL,0.83mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,然后加入水并且用EtOAc萃取水相。用盐水洗涤所合并的有机相,经Na$_2$SO$_4$干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(150mg,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 8.96(s,1H),8.46(d,J=7.6Hz,1H),8.39(s,1H),7.78(s,1H),7.49-7.68(m,1H),7.66-7.74(m,1H),7.59-7.63(m,1H),5.45-5.59(m,1H),3.61(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

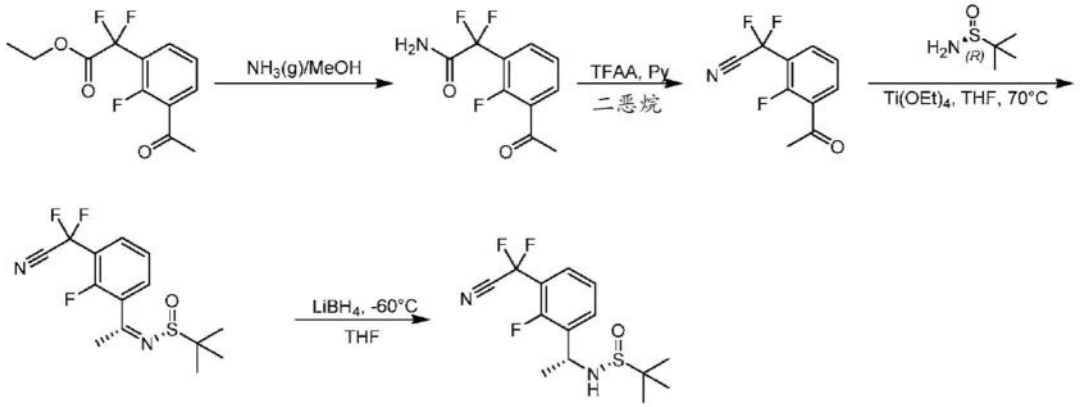
[0950] 步骤7

[0951] 在室温下,在N$_2$下向2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(0.1g,0.23mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(118mg,0.46mmol)在二恶烷(1.5mL)和H$_2$O(0.3mL)中的溶液中加入Na$_2$CO$_3$(48mg,0.46mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(16mg,0.023mmol)。在N$_2$下将混合物加热至100℃并搅拌6小时。冷却至室温之后,加入水并且用EtOAc萃取水相。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na$_2$SO$_4$干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(80mg,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 8.36(s,2H),8.00(s,1H),7.57-7.64(m,1H),7.53-7.54(m,1H),7.57(br s,1H),7.45-7.52(m,1H),7.45(m,1H),6.09(s,1H),5.54-5.58(m,1H),3.82-3.93(m,3H),3.57(s,3H),3.05-3.08(m,3H),1.56(d,J=7.2Hz,3H)。

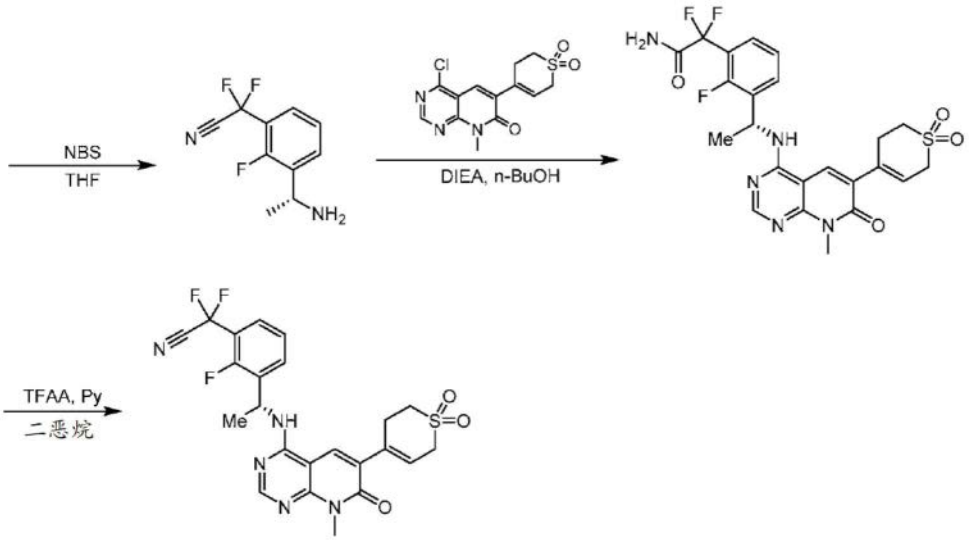
[0952] 步骤8

[0953] 在0℃下向2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(0.07g,0.139mmol)在二恶烷(1mL)中的溶液中加入吡啶(22μL,0.28mmol),然后加入TFAA(29μL,0.21mmol)。然后在室温下将混合物搅拌1小时,然后加入水并且用EtOAc萃取水相。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(14.3mg,21%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{22}F_2N_5O_3S$计算值:486.1;实验值486.3;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.34(s,1H),8.26(s,1H),7.78(s,1H),7.73-7.75(m,1H),7.56-7.61(m,2H),6.00-6.02(m,1H),5.58-5.63(m,1H),3.87(s,2H),3.70(s,3H),3.34(s,1H),3.14-3.16(m,2H),1.65(d,J=7.2Hz,3H)。

[0954] 实施例41:2-{3-[(1R)-1-{[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-1λ^6-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}乙基]-2-氟苯基}-2,2-二氟乙腈的合成



[0955]



[0956] 步骤1

[0957] 在室温下将2-(3-乙酰基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(3g,11mmol)在NH_3/MeOH(5M,30mL)中的溶液搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,得到2-(3-乙酰基-2-氟-苯

基)-2,2-二氟-乙酰胺(2.6g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{10}F_3NO_2$计算值:232.1;实验值232.2。

[0958] 步骤2

[0959] 在0℃下向2-(3-乙酰基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酰胺(2.6g,11mmol)在二恶烷(26mL)中的溶液中加入吡啶(1.82mL,22.5mmol),然后加入TFAA(3.54g,16.9mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时,加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到2-(3-乙酰基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙腈(1.5g,63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 8.13-8.17(m,1H),7.84(t,J=6.8Hz,1H),7.42(t,J=8.0Hz,1H),2.72(d,J=4.8Hz,3H)。

[0960] 步骤3

[0961] 向2-(3-乙酰基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙腈(1.5g,7.0mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(853mg,7.0mmol)在THF(15mL)中的混合物中加入$Ti(OEt)_4$(5.84mL,28.2mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌0.5小时。冷却至室温之后,加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R,Z)-N-(1-(3-(氰基二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,49%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{17}F_3N_2OS$计算值:317.1;实验值317.0。

[0962] 步骤4

[0963] 向(R,Z)-N-(1-(3-(氰基二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(340mg,1.07mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入$LiBH_4$(23mg,1.07mmol)。在-60℃下将反应物搅拌0.5小时,然后用H_2O淬灭并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-N-[(1R)-1-[3-[氰基(二氟)甲基]-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,29%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{19}F_3N_2OS$计算值:319.1;实验值319.1。

[0964] 步骤5

[0965] 向(R)-N-[(1R)-1-[3-[氰基(二氟)甲基]-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(0.1g,0.31mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入NBS(61mg,0.34mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时,然后加入水并且用EtOAc萃取混合物。将水相冻干并且将干残余物溶解在5:1DCM:MeOH(2mL)中。滤出固体并且在减压下除去溶剂,得到2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(70mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{11}F_3N_2$计算值:215.1;实验值215.2。

[0966] 步骤6

[0967] 向2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(70mg,0.33mmol)和4-氯-6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(85mg,0.26mmol)在n-BuOH(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.28mL,1.63mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌0.5小时。冷却至室温之后,用EtOAc萃取反应混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(20mg,12%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{24}F_3N_5O_4S$计算值:522.1;实验值522.4。

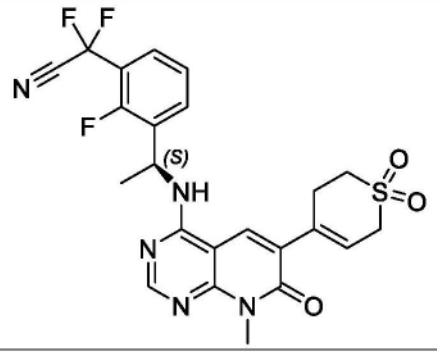
[0968] 步骤7

[0969] 在0℃下向2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙酰胺(20mg,38μmol)在二恶烷(1mL)中的溶液中加入吡啶(6μL,77μmol),然后加入TFAA(8μL,58μmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(5mg,26%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3S$计算值:504.1;实验值504.4;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.31(d,J=5.6Hz,2H),7.74(t,J=7.2Hz,1H),7.61(t,J=3.6Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),6.03(t,J=4.4Hz,1H),5.76-5.78(m,1H),3.88(d,J=2.0Hz,2H),3.69(s,3H),3.33(s,2H),3.15-3.16(m,2H),1.66(d,J=7.2Hz,3H)。

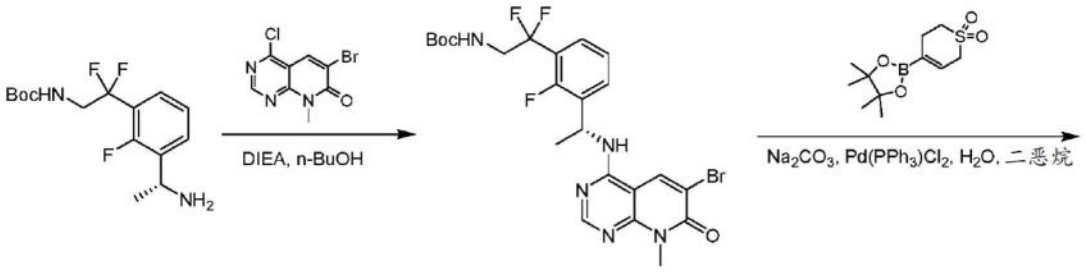
[0970] 表15所示的以下实施例41-1以类似于实施例41的方式合成。

[0971] 表15.实施例41-1

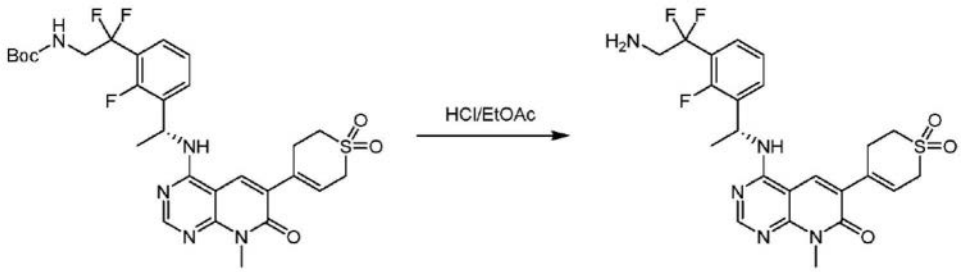
[0972]

实施例编号	结构	质量实验值
41-1		504

[0973] 实施例42:4-(4-{[(1R)-1-[3-(2-氨基-1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氢-2H-1λ⁶-噻喃-1,1-二酮的合成



[0974]



[0975] 步骤1

[0976] 向N-[2-[3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.35mmol)在n-BuOH(0.5mL)中的溶液中加入6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(104mg,0.38mmol)和DIEA(0.3mL,1.73mmol)。将反应物加热至80℃并搅拌2小时。冷却至室温之后,加入水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到N-[2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 8.57(s,1H)8.34(s,1H)7.46-7.54(m,2H)7.18-7.22(m,1H)6.28(d,J=6.8Hz,1H)5.60(t,J=6.8Hz,1H)4.84(t,J=6.4Hz,1H)3.85(s,3H)3.79-3.82(m,1H)1.76(d,J=6.8Hz,3H)1.18(s,9H)。

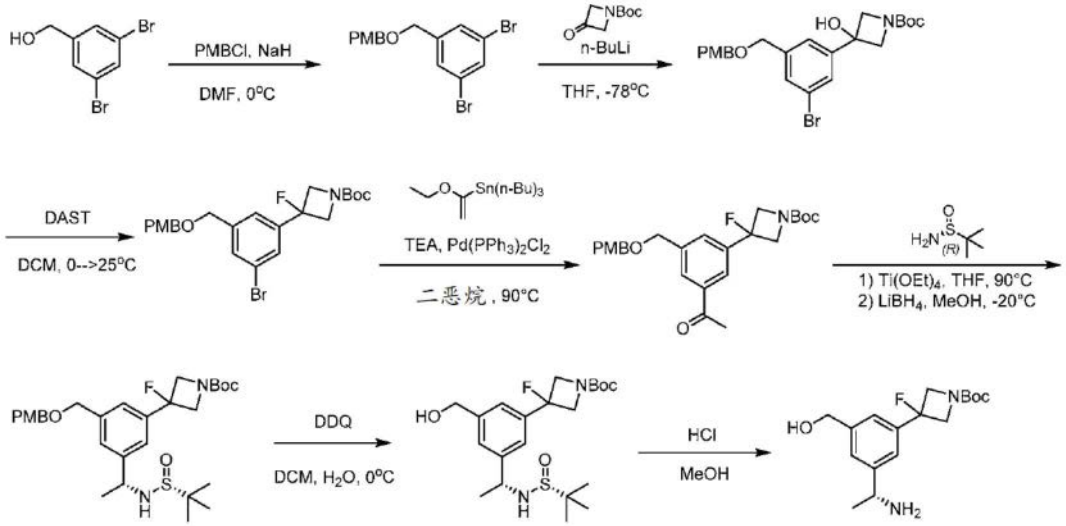
[0977] 步骤2

[0978] 在室温下,在N_2下向N-[2-[3-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.16mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(46mg,0.18mmol)在二恶烷(1mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(11mg,16μmol)和Na_2CO_3(34mg,0.32mmol)。在N_2下将混合物加热至100℃并搅拌10小时。冷却至室温之后,在减压下浓缩反应物并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到N-[2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(70mg,71%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{28}H_{33}F_3N_5O_5S$计算值:608.21;实验值608.4。

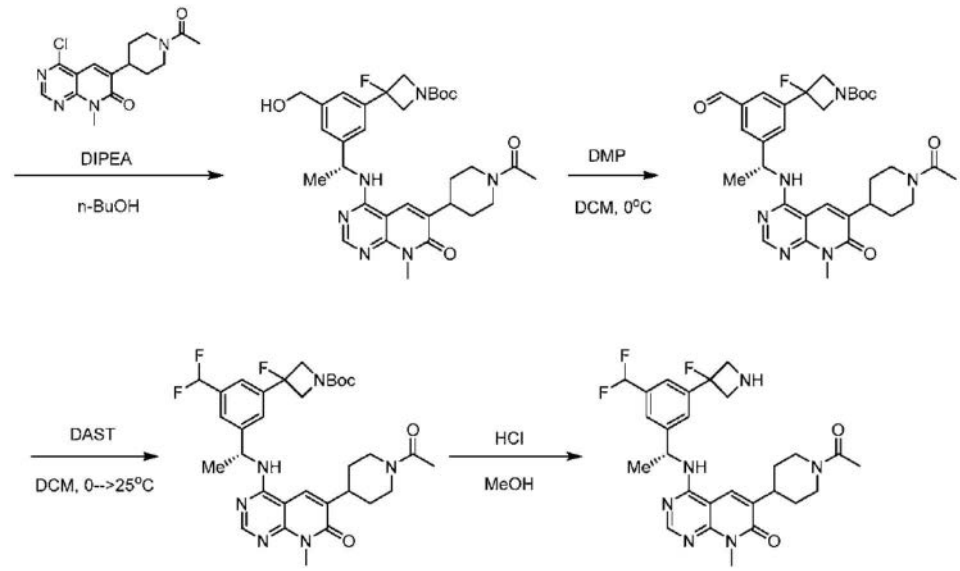
[0979] 步骤3

[0980] 在室温下向N-[2-[3-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.12mmol)在EtOAc(1mL)中的溶液中加入HCl(4M EtOAc溶液,58μL,232μmol),并且将混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(2-氨基-1,1-二氟-乙基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,34%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{25}F_3N_5O_3S$计算值:508.2;实验值508.3;^{1}H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 8.48(s,1H)7.63(s,1H)7.47-7.54(m,2H)7.20-7.25(m,1H)5.94(s,1H)5.74-5.81(m,2H)3.82(s,2H)3.74(s,3H)3.19-3.34(m,6H)1.70-1.72(m,3H)。

[0981] 实施例43:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟氮杂环丁-3-基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[0982]



[0983] 步骤1

[0984] 在0℃下向(3,5-二溴苯基)甲醇(10g,37.6mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入NaH(60wt%,1.80g,45mmol)。在0℃下将反应物搅拌20分钟,然后加入PMB-Cl(6.4mL,47mmol)。再搅拌1小时之后,用H_2O淬灭反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到1,3-二溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯(13g,90%产率)。^1H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.59-7.53(m,1H),7.43(d,J=1.10Hz,2H),7.30-7.26(m,2H),6.93-6.87(m,2H),4.50(s,2H),4.45(s,2H),3.82(s,3H)。

[0985] 步骤2

[0986] 在-78℃下,在N_2下向1,3-二溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯(7.5g,19mmol)在THF(75mL)中的溶液中加入2.5M n-BuLi(7mL,17.5mmol)。在-78℃下将反应混合物搅拌1小时,然后加入含3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3g,17mmol)的THF(7mL)。在-78℃下再持续1小时之后,加入饱和NH_4Cl水溶液并且用EtOAc萃取混合物,用Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-羟基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.8g,84%产率)。^1H NMR(400MHz,三

氯甲烷-d)δppm 7.53-7.49(m,1H),7.40-7.37(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.24-7.19(m,2H),6.85-6.80(m,2H),4.46-4.38(m,4H),4.15-4.04(m,5H),1.40(s,9H)。

[0987] 步骤3

[0988] 在0℃下向3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-羟基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.8g,16mmol)在DCM(80mL)中的溶液中加入DAST(4.31mL,33mmol)。将反应混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5.4g,69%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+Na]$C_{23}H_{28}BrFNO_4Na$计算值:502.1;实验值502.0。

[0989] 步骤4

[0990] 在N_2下向3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5.4g,11mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(5.69mL,16.86mmol)在二恶烷(60mL)中的溶液中加入TEA(3.91mL,28.1mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(395mg,0.56mmol)。在90℃下将反应物搅拌1小时。冷却至室温之后,使用2M HCl将混合物酸化至pH约2并搅拌1小时。滤出固体并且用EtOAc萃取滤液。将有机层倒入KF水溶液中并搅拌20分钟。再次过滤混合物并且用盐水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到3-[3-乙酰基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.1g,82%产率)。^1H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.94(d,J=18.08Hz,2H),7.65(s,1H),7.30(d,J=8.38Hz,2H),6.91(d,J=8.38Hz,2H),4.57(d,J=13.89Hz,4H),4.47-4.39(m,2H),4.30-4.22(m,2H),3.82(s,3H),2.63(s,3H),1.49(s,9H)。

[0991] 步骤5

[0992] 向3-[3-乙酰基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.1g,9.2mmol)在THF(45mL)中的溶液中加入2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.68g,13.9mmol)和$Ti(OEt)_4$(3.8mL,18.5mmol)。在90℃下将反应混合物搅拌2小时,然后冷却至-20℃。加入甲醇(0.37mL,9.2mmol)和$LiBH_4$(1.0g,46mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后用H_2O淬灭,用THF萃取,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.6g,47%产率)。^1H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 7.32-7.20(m,5H),6.87-6.80(m,2H),4.53-4.48(m,1H),4.46(s,3H),4.37-4.27(m,2H),4.22-4.12(m,2H),3.75(s,3H),1.47-1.39(m,12H),1.16(s,9H)。

[0993] 步骤6

[0994] 在0℃下向3-[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.6g,4.7mmol)在DCM(26mL)和H_2O(1.3mL)中的溶液中加入DDQ(1.3g,5.9mmol)。将反应物搅拌2小时,然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液并且用DCM萃取混合物,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁亚磺酰基]氨基]乙基]-5-(羟基甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2g,98%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{34}FN_2O_4S$计算值:429.2;实验值429.1。

[0995] 步骤7

[0996] 向3-(3-((R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-5-(羟基甲基)苯基)-

3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.93mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入4M HCl/二恶烷(0.93mL,3.73mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时,然后加入NaOH/MeOH以便将pH调节至约7。在减压下除去溶剂并且通过制备型TLC纯化粗残余物,得到(R)-3-(3-(1-氨基乙基)-5-(羟基甲基)苯基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(303mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{17}H_{26}FN_2O_3$计算值:325.2;实验值325.2。

[0997] 步骤8

[0998] 向3-[3-[(1R)-1-氨基乙基]-5-(羟基甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(303mg,0.93mmol)在n-BuOH(6mL)中的溶液中加入6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(330mg,1.03mmol)和DIPEA(0.49mL,2.8mmol)。在90℃下将反应物搅拌1小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-(羟基甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(280mg,49%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{32}H_{42}FN_6O_5$计算值:609.3;实验值609.3。

[0999] 步骤9

[1000] 在0℃下向3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-(羟基甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(190mg,0.31mmol)在DCM(3.8mL)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(0.14ml,0.47mmol)。将反应物搅拌1小时,然后加入H_2O并且用DCM萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-甲酰基-苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,53%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{32}H_{40}FN_6O_5$计算值:607.3;实验值607.3。

[1001] 步骤10

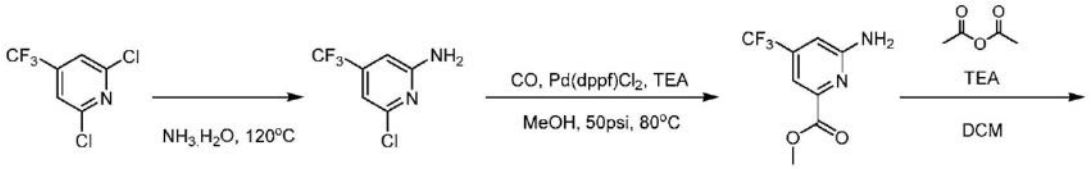
[1002] 在0℃下向3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-甲酰基-苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.15mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DAST(0.1mL,0.74mmol)。在室温下将反应物搅拌1小时,然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液并且用DCM萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-(二氟甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(63mg,68%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{32}H_{40}F_3N_6O_4$计算值:629.3;实验值629.2。

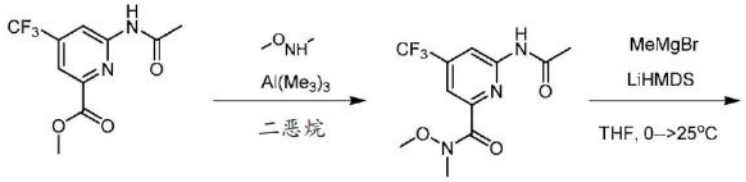
[1003] 步骤11

[1004] 将3-[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-5-(二氟甲基)苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(40mg,64μmol)溶解在HCl(3N MeOH溶液,2mL)中。在室温下搅拌1小时之后,使用NaOH/MeOH将反应物调节至pH约7并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟氮杂环丁-3-基)苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(7mg,20%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$计算值:529.2;实验值529.3;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.51-8.44(m,1H),8.30(s,1H),8.14(s,1H),

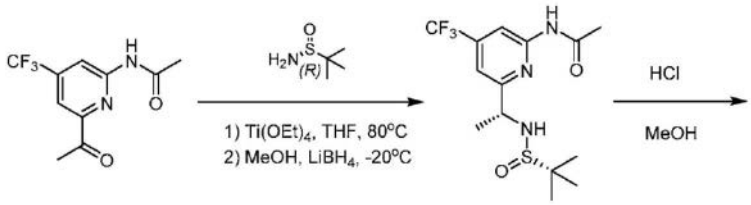
7.80-7.74(m,1H),7.67(s,1H),7.62(s,1H),6.81(t,J＝56Hz,1H),5.64-5.55(m,1H),4.76-4.67(m,1H),4.51-4.32(m,4H),4.11-4.02(m,1H),3.71(s,3H),3.26-3.10(m,2H),2.81-2.71(m,1H),2.14(d,J＝4Hz,3H),2.08-1.94(m,2H),1.66(d,J＝4Hz,3H),1.63-1.51(m,1H)。

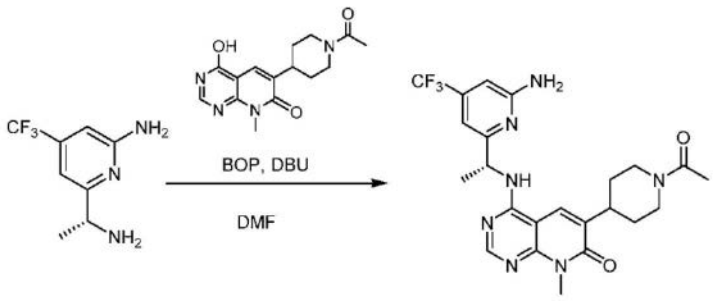
[1005] 实施例44:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[1-[6-氨基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成





[1006]





[1007] 步骤1

[1008] 在120℃下将2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(1g,4.6mmol)在NH_3(30％水溶液,17.5mL,137mmol)中的溶液搅拌24小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(583mg,64％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.01(s,2H)6.80(s,1H)6.65(s,1H)。

[1009] 步骤2

[1010] 在CO气氛下向6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500mg,2.54mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(208mg,0.25mmol)和TEA(1.06mL,7.6mmol)。对悬浮液进行脱气并且用CO吹扫三次。在80℃下,在CO(50Psi)下将混合物搅拌20小时。冷却至室温之后,过滤混合物并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(410mg,73％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_8F_3N_2O_2$计算值:221.1实验值221.2。

[1011] 步骤3

[1012] 向6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(200mg,0.91mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入乙酸乙酰酯(0.26mL,2.7mmol)和TEA(0.19mL,1.36mmol)。在室温下将混合物搅拌10小时,然后加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-乙酰胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(100mg,42%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{10}F_3N_2O_3$计算值:263.1;实验值263.1。

[1013] 步骤4

[1014] 向6-乙酰胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(90mg,0.34mmol)和N-甲氧基甲胺(67mg,687mmol)在1,4-二恶烷(1mL)中的溶液中加入2M $Al(CH_3)_3$(0.34mL,0.69mmol)。在室温下将反应物搅拌6小时,然后加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-乙酰胺基-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(66mg,66%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{11}H_{13}F_3N_3O_3$计算值:292.08;实验值292.05。

[1015] 步骤5

[1016] 在0℃下向6-乙酰胺基-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(50mg,0.17mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入1M LiHMDS(0.17mL,0.17mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟,然后加入2M MeMgBr(0.3mL,0.6mmol),并且在室温下将反应物再搅拌30分钟。然后加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型TLC纯化粗残余物,得到N-[6-乙酰基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酰胺(27mg,64%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{10}H_{10}F_3N_2O_2$计算值:247.1;实验值247.0。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.66(s,1H)7.90(s,1H)2.68(s,3H)2.23(s,3H)。

[1017] 步骤6

[1018] 向N-[6-乙酰基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酰胺(150mg,609.30mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(89mg,0.73mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(0.25mL,1.2mmol)。在80℃下将反应物搅拌11小时,然后冷却至-20℃并加入MeOH(25μL,0.61mmol)和$LiBH_4$(13mg,0.61mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。加入冰水,并且滤出所得固体。用EtOAc萃取滤液,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到N-[6-[(1R)-1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰基氨基)乙基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酰胺(50mg,23%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.33(s,1H)7.49(s,1H)4.57(q,J=6.91Hz,1H)2.20(s,3H)1.54(d,J=6.84Hz,3H)1.26(s,9H)。

[1019] 步骤7

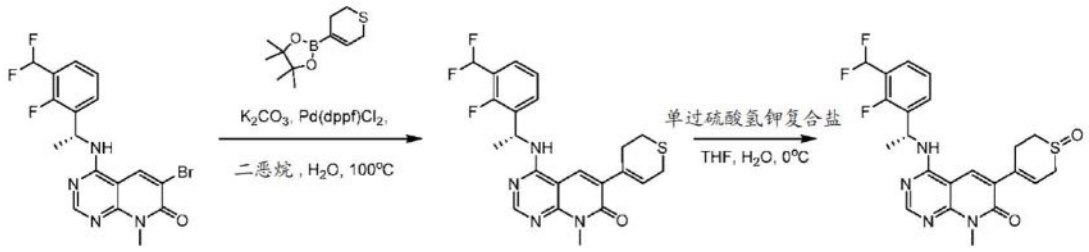
[1020] 向N-[6-[(1R)-1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰基氨基)乙基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酰胺(45mg,0.13mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入4M HCl/MeOH(0.16mL,0.640mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时。在减压下除去溶剂,得到6-[(1R)-1-氨基乙基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(26mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_{11}F_3N_3$计算值:206.1;实验值206.2。

[1021] 步骤8

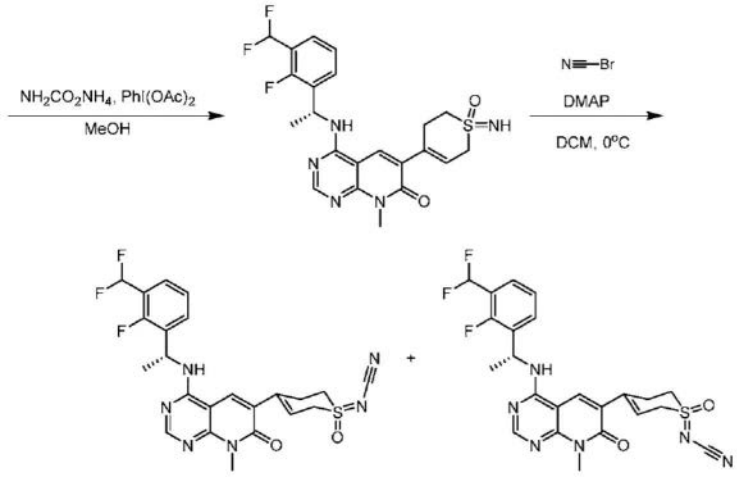
[1022] 向6-[(1R)-1-氨基乙基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(26mg,126.72mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入BOP(90mg,0.2mmol)和DBU(57mL,0.38mmol),然后加入6-(1-乙酰基-

4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(57mg,0.19mmol)。在室温下将混合物搅拌4小时,然后过滤。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[1-[6-氨基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(5.7mg,7%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$计算值:490.2;实验值490.3。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.32(s,1H)8.14(s,1H)6.74(s,1H)6.63(s,1H)5.38 -5.37(m,1H)4.72(d,J=14.06Hz,1H)4.07(d,J=13.08Hz,1H)3.77-3.69(m,3H)3.25-3.09(m,2H)2.76(t,J=12.59Hz,1H)2.15(s,3H)2.07-1.89(m,2H)1.72-1.62(m,2H)1.60(d,J=6.97Hz,3H)。

[1023] 实施例45和实施例46:[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺和[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺的合成



[1024]



[1025] 步骤1

[1026] 将6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(5g,11.7mmol)、2-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(5.3g,23.4mmol)、Pd(dppf)Cl_2(856mg,1.17mmol)和K_2CO_3(4.85g,35mmol)在二恶烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫三次。在100℃下在N_2下将反应物搅拌12小时。冷却至室温之后,过滤反应混合物并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(4.2g,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.29(s,1H)8.20(s,1H)7.55(t,J=7.4Hz,1H)7.47(t,J=7.0Hz,1H)7.22(t,J=

7.8Hz,1H)7.00(t,J＝55.0Hz,1H)6.21-6.19(m,1H)5.76(q,J＝7.0Hz,1H)3.68(s,3H)3.34-3.31(m,2H)2.86-2.83(m,2H)2.70-2.68(m,2H)1.64(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1027] 步骤2

[1028] 在0℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(4g,9.0mmol)在THF(50mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入单过硫酸氢钾复合盐(2.8g,4.6mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时,然后用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-(1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(3g,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.30(s,1H)8.26(s,1H)7.56(t,J＝7.4Hz,1H)7.47(t,J＝7.0Hz,1H)7.22(t,J＝7.6Hz,1H)7.00(t,J＝54.8Hz,1H)6.09-6.05(m,1H)5.79-5.73(m,1H)3.78-3.73(m,1H)3.67(s,3H)3.50-3.44(m,1H)3.28-3.22(m,1H)3.12-3.05(m,1H)2.98-2.93(m,2H)1.64(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1029] 步骤3

[1030] 向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-(1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.6g,5.6mmol)在MeOH(60mL)中的溶液中加入(二乙酰氧基碘基)苯(5.4g,16.9mmol)和氨氨基甲酸(1.76g,22.5mmol)。在室温下将混合物搅拌12小时。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(560mg,21%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$计算值:478.1;实验值478.0。

[1031] 步骤4

[1032] 在0℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.21mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DMAP(28mg,0.23mmol)和溴化氰(31μL,0.42mmol)。在0℃下将混合物搅拌4小时。用H_2O淬灭反应混合物,用DCM萃取,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型SFC纯化粗残余物,得到[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺(29.2mg,28%产率,任意指定的磺酰亚胺构象)和[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺(25.3mg,24%产率,任意指定的磺酰亚胺构象)。

[1033] [4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺:

[1034] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$计算值:503.1;实验值503.1;^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 8.29(s,1H)7.98(s,1H)7.61(t,J＝7.0Hz,1H)7.49(t,J＝7.0Hz,1H)7.25(t,J＝7.4Hz,1H)7.01(t.J＝54.8Hz,1H)6.87(br d,J＝5.6,1H)6.19-6.17(m,1H)5.75-5.68(m,1H)4.29-4.18(m,2H)3.69-3.63(m,2H)3.61(s,3H)3.33

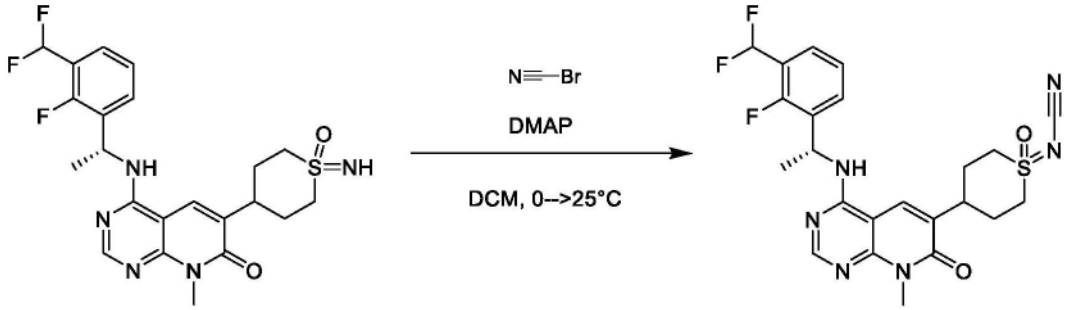
[1035] -3.36(m,1H)3.21-3.12(m,1H)1.63(d,J＝7.2Hz,3H)。

[1036] [4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶

并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-1-亚基]氰酰胺：

[1037] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$计算值:503.1;实验值503.0。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 8.29(s,1H)8.00(s,1H)7.62(t,J＝7.2Hz,1H)7.49(t,J＝7.0Hz,1H)7.25(t,J＝7.8Hz,1H)7.01(t,J＝54.8Hz,1H)6.92(br d,J＝6.8Hz,1H)6.20(t,J＝4.4Hz,1H)5.76-5.68(m,1H)4.29-4.17(m,2H)3.69-3.65(m,2H)3.61(s,3H)3.31-3.15(m,2H)1.63(d,J＝7.2Hz,3H)。

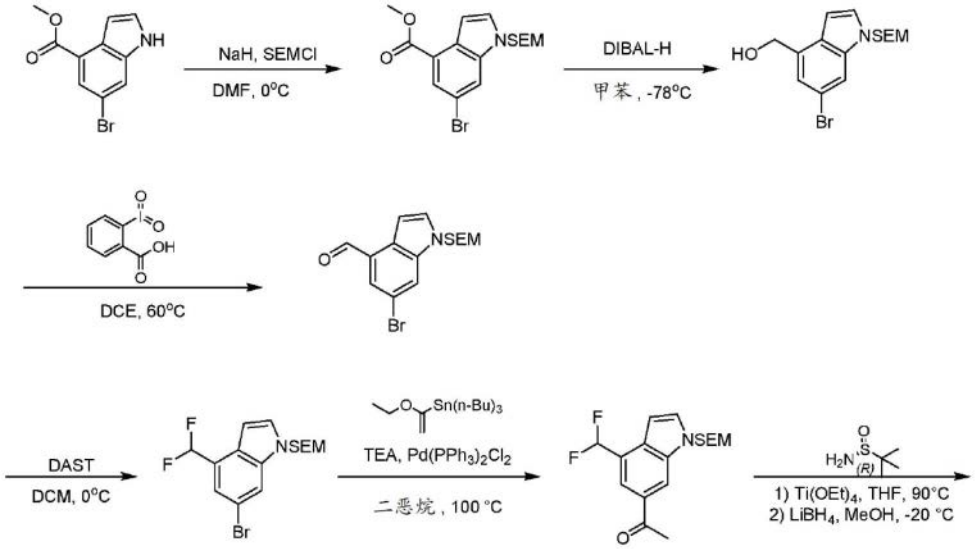
[1038] 实施例47:[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-硫杂环己烷-1-亚基]氰酰胺的合成

[1039] 

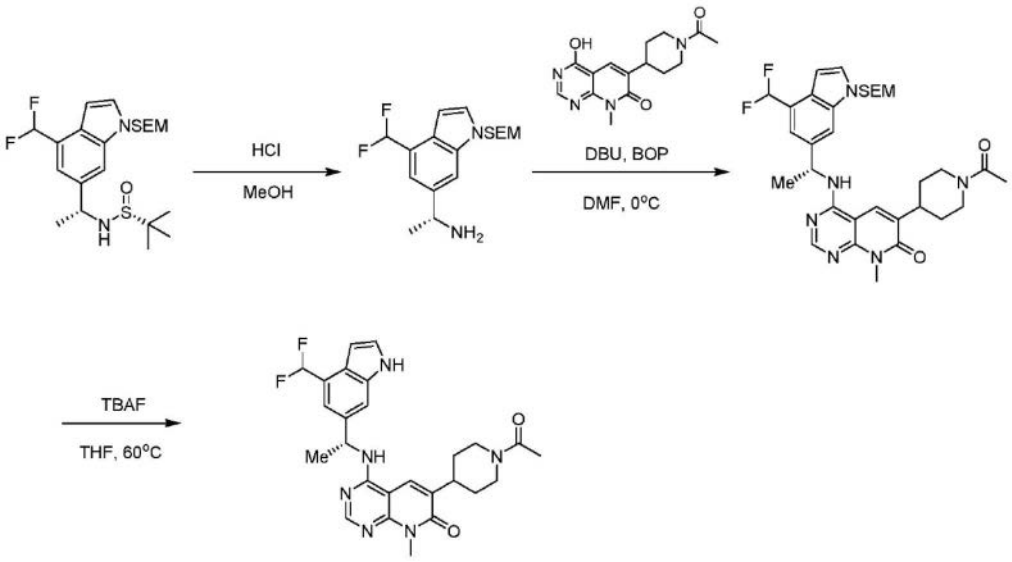
[1040] 步骤1

[1041] 在0℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150mg,0.31mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入DMAP(42mg,0.34mmol)和溴化氰(46μL,0.63mmol)。在室温下将混合物搅拌5小时,然后加入H_2O并且用DCM萃取混合物。用Na_2SO_4干燥所合并的有机相,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,得到[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-氧代-硫杂环己烷-1-亚基]氰酰胺(17.3mg,11％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{24}F_3N_6O_2S$计算值:505.2;实验值505.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.44(br,d,J＝7.2Hz,1H)8.34(s,1H)8.28(s,1H)7.61(t,J＝7.2Hz,1H)7.52(t,J＝7.0Hz,1H)7.31(t,J＝7.8Hz,1H)7.25(t,J＝54.4Hz,1H)5.76-5.68(m,1H)3.81-3.76(m,4H)3.59(s,3H)3.38-3.11(m,1H)2.35-2.15(m,4H)1.60(d,J＝7.2Hz,3H)。

[1042] 实施例48:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1H-吲哚-6-基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[1043]



[1044] 步骤1

[1045] 在0℃下向6-溴-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(3g,11.8mmol)在DMF(36mL)中的溶液中加入NaH(60wt%,708mg,17.7mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后加入SEM-Cl(3.1mL,17.7mmol)。再持续2小时之后,将反应物倒入水中并且用EtOAc萃取。用饱和NH_4Cl水溶液洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-甲酸甲酯(3.6g,79%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm7.98-7.91(m,2H),7.48(d,J=4Hz,1H),7.06(d,J=4Hz,1H),5.66(s,2H),3.96(s,3H),3.51-3.46(m,2H),0.87-0.82(m,2H),-0.08(s,9H)。

[1046] 步骤2

[1047] 在-78℃下向6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-甲酸甲酯(3.6g,9.4mmol)在甲苯(130mL)中的溶液中加入DIBAL-H(37.5mL,37.5mmol)。将混合物搅拌2小时。用1M HCl淬灭反应物,用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到[6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-基]甲醇(2.7g,81%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.62(s,1H),7.36-7.24(m,2H),6.59(d,J=2Hz,1H),

5.51(s,2H),4.86(s,2H),3.48(t,J=8.0Hz,2H),0.85(t,J=8.0Hz,2H),-0.08(s,9H)。

[1048] 步骤3

[1049] 向[6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-基]甲醇(2.7g,7.6mmol)在DCE(220mL)中的溶液中加入2-碘酰基苯甲酸(3.2g,11.4mmol)。在60℃下将混合物搅拌8小时。冷却至室温之后,过滤混合物并且在减压下浓缩滤液。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-甲醛(2.17g,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 10.15(s,1H),8.05(s,1H),7.81(d,J=2Hz,1H),7.57(d,J=2Hz,1H),7.24-7.16(m,1H),5.60(s,2H),3.54-3.46(m,2H),0.86(t,J=8Hz,2H),-0.08(s,9H)。

[1050] 步骤4

[1051] 在0℃下向6-溴-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-4-甲醛(1.3g,3.7mmol)在DCM(13mL)中的溶液中加入DAST(4.8mL,37mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时,然后用H_2O淬灭并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[[6-溴-4-(二氟甲基)吲哚-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(590mg,43%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{21}BrF_2NOSi$计算值:376.1;实验值:376.2。

[1052] 步骤5

[1053] 在N_2下向三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.79mL,2.4mmol)和2-[[6-溴-4-(二氟甲基)吲哚-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(590mg,1.57mmol)在二恶烷(6mL)中的溶液中加入TEA(0.54mL,3.9mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(110mg,0.16mmol)。用N_2对混合物吹扫三次,然后在100℃下搅拌3小时。冷却至室温之后,用1M HCl将反应物酸化至pH=2并搅拌16小时。过滤混合物,并用EtOAc萃取滤液。将所合并的有机层与KF水溶液一起搅拌2小时。通过过滤除去固体并且用盐水洗涤滤液的有机层,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙酮(460mg,86%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{17}H_{24}F_2NO_2Si$计算值:340.2;实验值:340.2。

[1054] 步骤6

[1055] 向2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(107mg,0.88mmol)和1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙酮(150mg,0.44mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(0.34mL,1.8mmol)。在90℃下将反应物搅拌8小时,然后冷却至-20℃,然后加入$LiBH_4$(11mg,0.49mmol)和甲醇(18μL,0.44mmol)。在-20℃下将反应物搅拌30分钟。加入水并且用EtOAc萃取混合物用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-N-[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(80mg,41%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{35}F_2N_2O_2SSi$计算值:445.2;实验值:445.2。

[1056] 步骤7

[1057] 向(R)-N-[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(50mg,0.11mmol)在甲醇(0.5mL)中的溶液中加入HCl/甲醇(4M MeOH溶液,42mL,0.17mmol)。在室温下将混合物搅拌30分钟,然后使用NaOH/MeOH调节至pH约8。在减压下除去溶剂,得到(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙胺(30mg,粗物质)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 7.79(s,1H),7.50(d,J

＝4Hz,1H),7.38(s,1H),7.03(t,J＝55.6Hz,1H),6.67(d,J＝2Hz,1H),5.62-5.54(m,2H),4.64-4.56(m,1H),3.48(t,J＝8Hz,2H),1.69(d,J＝8Hz,3H),0.83(t,J＝8Hz,2H),-0.10(s,9H)。

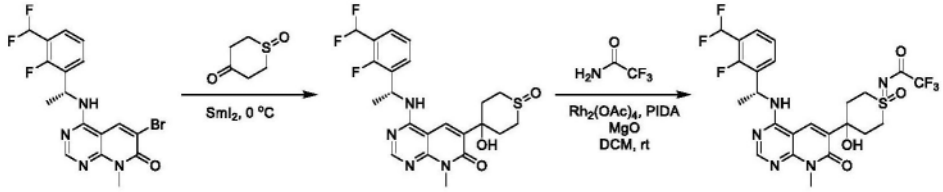
[1058] 步骤8

[1059] 在0℃下向6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(48mg,0.16mmol)和(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙胺(30mg,0.09mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DBU(66μL,0.44mmol)和BOP(58mg,0.13mmol)。将混合物搅拌30分钟。用H_2O淬灭反应物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型TLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(40mg,63％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{32}H_{43}F_2N_6O_3Si$计算值:625.3;实验值:625.4。

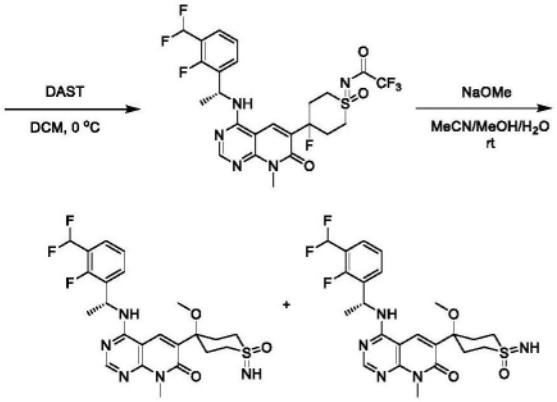
[1060] 步骤9

[1061] 向6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(32mg,51μmol)在THF(3mL)中的溶液中加入1M TBAF/THF(256μL,256μmol)。在60℃下将混合物搅拌48小时。冷却至室温之后,加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-1H-吲哚-6-基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.5mg,10％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{29}F_2N_6O_2$计算值:495.2;实验值:495.2。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.34(d,J＝4Hz,1H),8.15(d,J＝3.6Hz,1H),7.58(d,J＝2.6Hz,1H),7.33-7.25(m,2H),6.96(t,J＝55.8Hz,1H),6.58(d,J＝1.8Hz,1H),5.75-5.65(m,1H),4.70(d,J＝12Hz,2H),4.10-3.99(m,1H),3.72(s,3H),3.20-3.11(m,1H),2.74(t,J＝12Hz,1H),2.13(d,J＝4Hz,3H),2.05-1.88(m,2H),1.70(d,J＝8.0Hz,3H),1.65-1.50(m,2H)。

[1062] 实施例49和实施例50:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成



[1063]



[1064] 步骤1

[1065] 在0℃下向6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.0g,2.3mmol)和硫杂环己烷-4-酮S-氧化物(930mg,7.0mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入碘化钐(0.1M THF溶液,164mL,16.4mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,加入另一份碘化钐(0.1M THF溶液,50mL,5mmol)并且在0℃下将混合物再搅拌1小时,然后加入饱和NH_4Cl水溶液并且将混合物与EtOAc一起。使所合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。经由逆相快速柱色谱纯化粗产物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基-1-氧代-1λ^4-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(169mg,15%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(d,J=7.3Hz,1H),8.54(s,1H),8.36(s,1H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.45-7.03(m,2H),5.75(t,J=7.2Hz,2H),3.60(s,3H),2.99(d,J=9.6Hz,4H),2.86-2.75(m,2H),1.71(s,2H),1.59(d,J=7.1Hz,3H)。

[1066] 步骤2

[1067] 在室温下将4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基-1-氧代-1λ^4-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150mg,0.31mmol)、三氟乙酰胺(71mg,0.6mmol)、乙酸铑(II)二聚体(6mg,0.01mmol)、(二乙酰氧基碘基)苯(151mg,0.47mmol)和氧化镁(50mg,1.25mmol)在无水DCM(15mL)中的溶液搅拌过夜。这段时间之后,再次加入相同份数的三氟乙酰胺、乙酸铑(II)二聚体、(二乙酰氧基碘基)苯和氧化镁,并且在室温下将反应混合物再搅拌72小时。将反应混合物滤过Celite®垫,用DCM洗涤并浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物,得到N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1-氧代-1λ^6-硫杂环己烷-1-亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(82mg,44%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.70(d,J=9.8Hz,2H),8.37(s,1H),7.64(t,J=7.4Hz,1H),7.51(t,J=7.2Hz,1H),7.45-7.00(m,2H),6.09(s,1H),5.77(t,J=7.1Hz,1H),3.90-3.77(m,4H),3.59(s,3H),3.26-3.13(m,2H),2.06-2.01(m,2H),1.58(d,J=7.0Hz,3H)。

[1068] 步骤3

[1069] 在0℃下,在氩气气氛下向N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羟基-1-氧代-1λ⁶-硫杂环己烷-1-亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(80mg,0.13mmol)在无水DCM(2.4mL)中的溶液中加入DAST(27μL,0.20mmol)。在室温下搅拌1小时之后,用1.0M $NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物并且用DCM萃取。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层。在减压下除去溶剂,得到N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1-氧代-1λ⁶-硫杂环己烷-1-亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(73mg,粗物质)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78-8.70(m,1H),8.63(d,J=4.0Hz,1H),8.38(d,J=3.9Hz,1H),7.62(t,J=7.6Hz,1H),7.51(t,J=7.0Hz,1H),7.44-7.03(m,2H),5.73(d,J=6.9Hz,1H),4.11-3.83(m,4H),3.66-3.46(m,2H),3.56(s,3H),2.38-2.21(m,2H),1.57(d,J=7.0Hz,3H)。

[1070] 步骤4

[1071] 向N-[4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1-氧代-1λ⁶-硫杂环己烷-1-亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(60mg,0.10mmol)在乙腈(1.5mL)、甲醇(750μL)和水(300μL)的混合物中的溶液中加入甲醇钠(49mg,0.91mmol)。在室温下搅拌过夜之后,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应混合物并且用EtOAc萃取。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层,并且通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7.0mg,13%产率,任意指定的磺酰亚胺构象)和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7.1mg,14%产率,任意指定的磺酰亚胺构象)。

[1072] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:

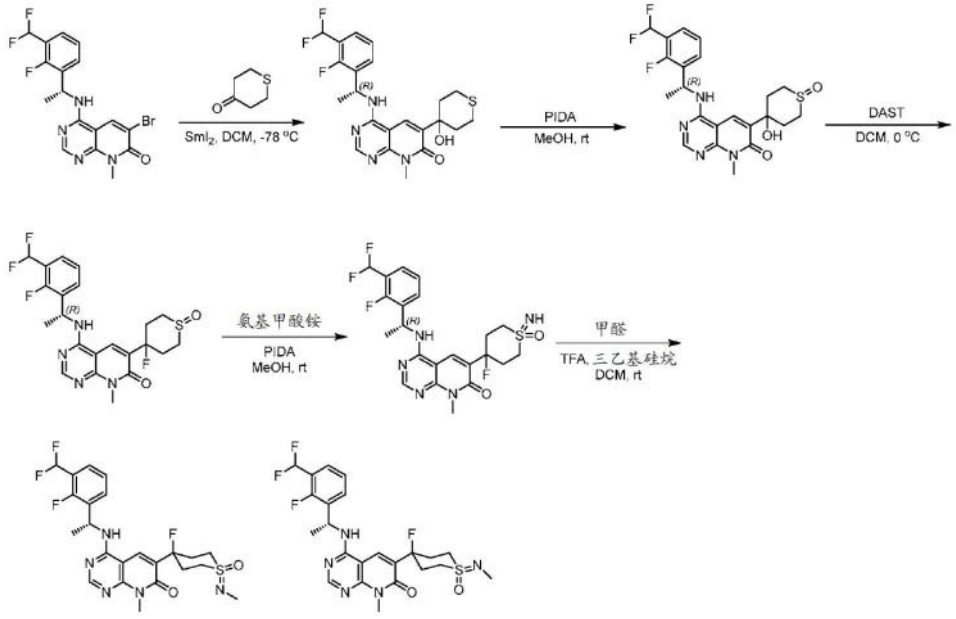
[1073] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$计算值:510.2;实验值509.8;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=7.2Hz,1H),8.35(d,J=3.8Hz,2H),7.62(t,J=7.4Hz,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.74(p,J=7.0Hz,1H),3.55(s,4H),3.20(ddd,J=20.2,6.5,3.1Hz,2H),3.12(s,3H),2.99(d,J=13.2Hz,2H),2.85-2.69(m,2H),2.38(dd,J=22.9,9.3Hz,2H),1.58(d,J=7.0Hz,3H)。

[1074] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-1-亚氨基-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:

[1075] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$计算值:510.2;实验值509.7;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=7.2Hz,1H),8.35(d,J=6.2Hz,2H),7.62(t,J=7.5Hz,1H),7.50(t,J=7.0Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.3Hz,1H),5.74(t,J=7.0Hz,1H),3.78(s,1H),3.56(s,3H),3.30-3.14(m,2H),3.12(s,3H),2.93(d,J=13.4Hz,2H),2.78(t,J=14.5Hz,2H),2.39(t,J=13.8Hz,2H),1.58(d,J=7.0Hz,3H)。

[1076] 实施例51和实施例52:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-4-

氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1077] 

[1078] 步骤1

[1079] 将6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(2.5g,5.9mmol)和四氢-4H-噻喃-4-酮(1.43g,11.7mmol)溶解在无水THF(90mL)中,并且在-78℃下冷却溶液。将SmI_2(0.1M THF溶液,414mL,41.4mmol)冷却至-78℃并导入反应混合物中。在-78℃下搅拌30分钟之后,允许反应物升温至室温,加入饱和NH_4Cl水溶液并且用DCM萃取混合物。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机相,并且在减压下除去溶剂,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.34g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $C_{22}H_{23}F_3N_4O_2S$计算值:464.2;实验值464.6。

[1080] 步骤2

[1081] 将4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.3g,5.0mmol)和碘苯二乙酸(2.5g,7.5mmol)溶解在MeOH(67mL)中并且在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂,并且通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基-1-氧代-$1\lambda^6$-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.3g,产率=54%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(d,J=7.2Hz,1H),8.54(s,1H),8.36(s,1H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.3Hz,1H),5.81-5.69(m,2H),3.60(s,3H),3.03-2.75(m,6H),1.77-1.65(m,2H),1.59(d,J=7.0Hz,3H)。

[1082] 步骤3

[1083] 将4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-氟-1-氧代-$1\lambda^4$-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.08g,2.24mmol)、碘苯二乙酸(1.80g,5.60mmol)和氨基甲酸铵(860mg,8.95mmol)溶解在MeOH(27mL)中。在室温下将反应混合物搅拌过夜,然后用1.0M HCl水溶液(75mL)和EtOAc(75mL)稀释。分离诸相并且用1.0M

HCl水溶液萃取有机相。用2.0M $NaHCO_3$水溶液中和水相并且用DCM萃取。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层并且在减压下除去溶剂，得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-氟-1-亚氨基-1-氧代-1λ^6-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(830mg，产率＝74％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.70(d,J＝7.1Hz,1H),8.60(s,1H),8.36(d,J＝1.3Hz,1H),7.63(t,J＝7.5Hz,1H),7.51(t,J＝7.1Hz,1H),7.30(t,J＝7.7Hz,1H),7.24(t,J＝54.4Hz,1H),5.74(t,J＝7.0Hz,1H),3.93(s,0.5H),3.70(s,0.5H),3.57(d,J＝2.3Hz,3H),3.11-3.02(m,6H),2.14-2.00(m,2H),1.57(d,J＝7.0Hz,3H)。

[1084] 步骤4

[1085] 将4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-羟基-1-氧代-1λ^6-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.33g，2.78mmol)溶解在无水DCM(40mL)中并冷却至0℃。加入DAST(622μL，4.7mmol)并将反应混合物留在室温下搅拌过夜。然后，用DCM稀释反应混合物并且用1.0M $NaHCO_3$水溶液洗涤。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层，并且在减压下除去溶剂，得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-氟-1-氧代-1λ^4-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.08g，粗物质)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.67(t,J＝8.0Hz,1H),8.61-8.54(m,1H),8.36(s,1H),7.63(t,J＝7.1Hz,1H),7.51(t,J＝7.1Hz,1H),7.34-7.26(m,1H),7.24(t,J＝54.4Hz,1H),5.76-5.71(t,J＝7.0Hz,1H),3.57(s,3H),3.33-2.74(m,6H),2.17-2.02(m,1H),1.93-1.78(m,1H),1.57(d,J＝7.0Hz,3H)。

[1086] 步骤5

[1087] 使4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-6-(4-氟-1-亚氨基-1-氧代-1λ^6-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300mg，0.6mmol)悬浮在乙腈(12mL)中。向搅拌混合物中加入甲醛水溶液(37wt％，190μL，2.41mmol)和三氟乙酸(185μL，2.42mmol)。在室温下将所得溶液搅拌30分钟。加入三乙基硅烷(385μL，2.41mmol)并将反应混合物留在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂并且使粗残余物分配在水与DCM之间。加入$NaHCO_3$(固体)以便调节至中性pH。用DCM洗涤水相，并且经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物，得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(32mg，11％产率，任意指定的磺酰亚胺构象)和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(73mg，25％产率，任意指定的磺酰亚胺构象)。

[1088] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1S,4s)-4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

[1089] LCMS(ESI)：m/z：[M+H]$C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$计算值：512.2；实验值511.8；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J＝7.2Hz,1H),8.65(s,1H),8.41(s,1H),7.67(t,J＝7.4Hz,1H),7.56(t,J＝7.1Hz,1H),7.35(t,J＝7.7Hz,1H),7.28(t,J＝54.4Hz,1H),5.79(p,J＝7.0Hz,1H),3.64-3.56(m,5H),3.18(dt,J＝43.0,13.8Hz,4H),2.79(s,3H),2.17(dd,J＝14.1,7.6Hz,2H),1.62(d,J＝7.0Hz,3H)。

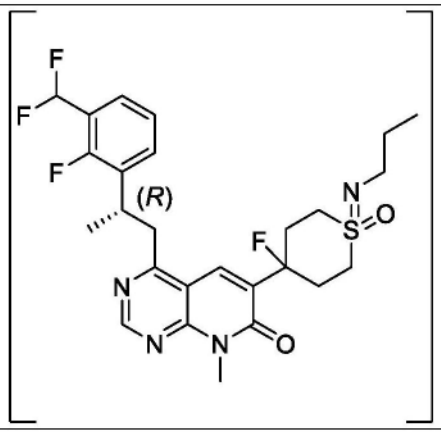
[1090] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-((1R,4r)-4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

[1091] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$计算值:512.2;实验值511.8;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(d,J＝7.3Hz,1H),8.60(s,1H),8.37(s,1H),7.63(t,J＝7.6Hz,1H),7.51(t,J＝7.2Hz,1H),7.30(t,J＝7.7Hz,1H),7.23(t,J＝54.4Hz,1H),5.74(p,J＝6.9Hz,1H),3.58(s,3H),3.30-3.10(m,6H),2.73(s,3H),2.21-2.11(m,2H),1.57(d,J＝7.0Hz,3H)。

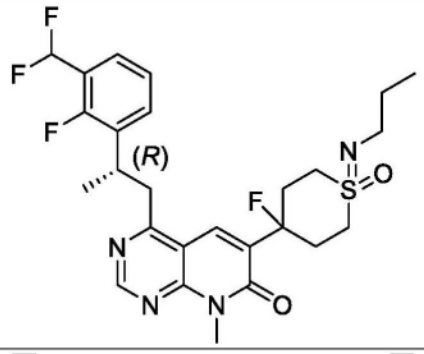
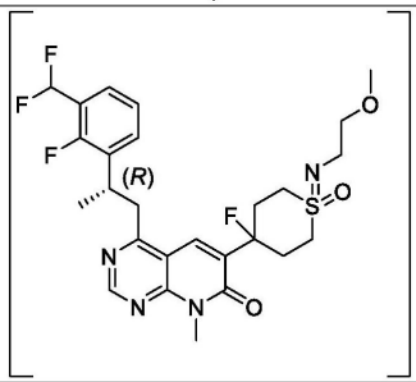
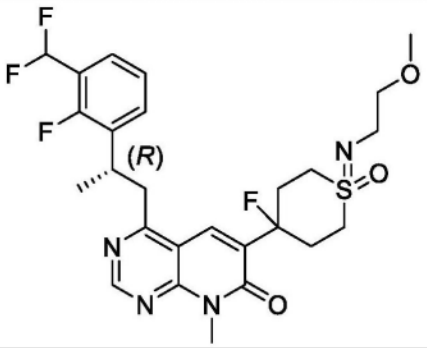
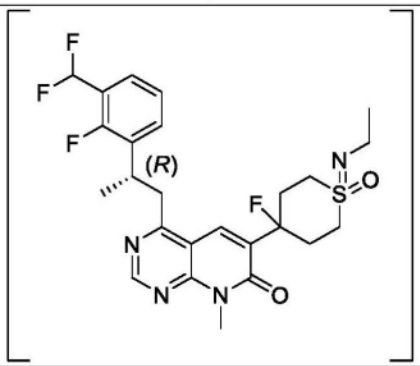
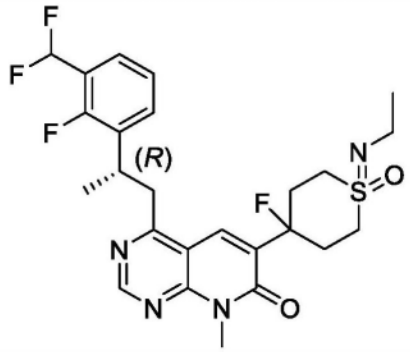
[1092] 表16所示的以下实施例51-1至实施例51-6以类似于实施例51和实施例52的方式合成。

[1093] 表16.实施例51-1至实施例51-6

[1094]

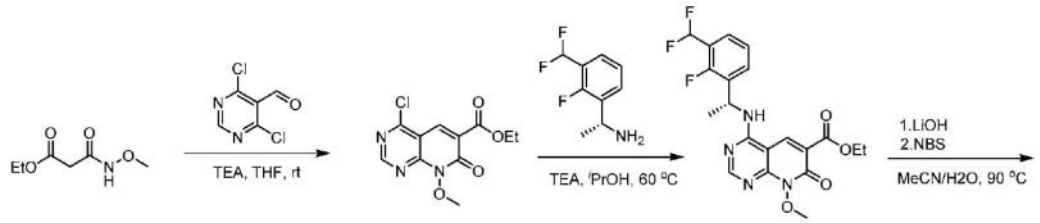
实施例编号	结构	质量实验值
51-1		540.1

[1095]

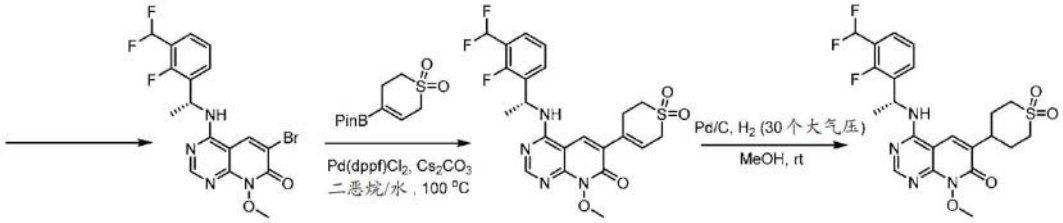
51-2		540.1
51-3		556.1
51-4		556.1
51-5		526.1
51-6		526.1

[1096] 实施例53:4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-

氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮的合成



[1097]



[1098] 步骤1

[1099] 向4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(3.45g,19.49mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中加入2-[(甲氧基)氨甲酰基]乙酸乙酯(4.17g,25.34mmol)和三乙胺(6.22mL,44.84mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。在减压下除去溶剂并且使残余物悬浮在水中并用EtOAc萃取。使所合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到4-氯-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(2.8g,产率=51%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.05(s,1H),8.48(s,1H),4.34(d,J=7.1Hz,2H),4.01(s,3H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。

[1100] 步骤2

[1101] 向4-氯-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(2.80g,9.87mmol)在异丙醇(84mL)中的溶液中加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺盐酸盐(2.23g,9.87mmol)和三乙胺(4.13mL,29.61mmol)。在60℃下将反应混合物搅拌2小时。用EtOAc稀释反应物并且用水洗涤。用EtOAc萃取水层,并且经Na_2SO_4干燥所合并的有机相。在减压下除去溶剂并且通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(3.3g,76%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.05(s,1H),8.96(d,J=6.5Hz,1H),8.43(s,1H),7.71-7.61(m,1H),7.52(t,J=7.2Hz,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.80-5.66(m,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),3.92(s,3H),1.59(s,3H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。

[1102] 步骤3

[1103] 向4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(3.3g,7.6mmol)在乙腈(50mL)与水(50mL)的混合物中的溶液中加入单水合氢氧化锂(825mg,19.7mmol),并且在90℃下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至35℃并加入NBS(1.35g,7.56mmol),从而将内部温度保持在35-45℃。在室温下将所得混合物搅拌1小时,然后加入另一份NBS(1.35g,7.56mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。滤出沉淀物,干燥并且经由快速层析加以纯化,得到6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.2g,

产率＝24%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.00(s,1H),8.58(d,J＝7.1Hz,1H),8.42(s,1H),7.64(t,J＝7.3Hz,1H),7.52(t,J＝7.1Hz,1H),7.30(t,J＝7.7Hz,1H),7.24(t,J＝56Hz,1H),5.74-5.65(m,1H),3.94(s,3H),1.57(d,J＝7.1Hz,3H).

[1104] 步骤4

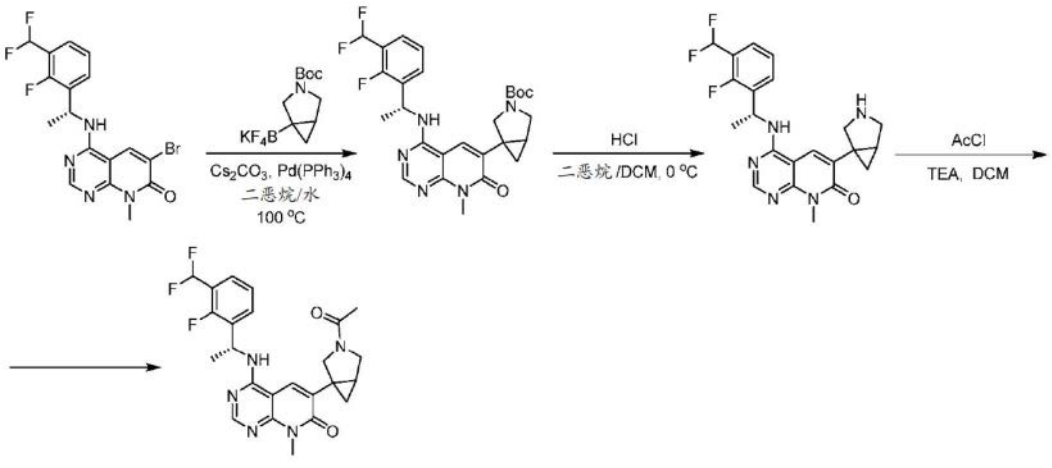
[1105] 将6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(821mg,1.24mmol)溶解在1,4-二恶烷(23mL)和水(2.8mL)中。加入1,1-二氧代-1,2,3,6-四氢-2H-噻喃-4-基-硼酸频哪醇酯(384mg,1.49mmol)和碳酸铯(930mg,2.85mmol)。用Ar将溶液吹扫10分钟,然后加入Pd(dppf)Cl_2(61mg,0.06mmol),并且用Ar将混合物再吹扫10分钟。在微波反应器中在100℃下将混合物加热1小时。冷却至室温之后,滤出所有固体并且在减压下自滤液除去溶剂,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氢-2H-1-噻喃-1,1-二酮(889mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{22}F_3N_4O_4S$计算值:495.1;实验值495.1。

[1106] 步骤5

[1107] 将4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氢-2H-1-噻喃-1,1-二酮(877mg,1.17mmol)溶解在MeOH(23mL)中。然后加入Pd/C(20wt%,175mg),并且将反应混合物置于Parr反应器中H_2气氛(30巴)下并且在室温下搅拌过夜。经由Celite®垫过滤反应混合物,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1λ^6-硫杂环己烷-1,1-二酮(128mg,26%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$计算值:497.1;实验值497.0;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(d,J＝7.1Hz,1H),8.36(s,1H),8.26(s,1H),7.63(t,J＝7.5Hz,1H),7.52(t,J＝7.0Hz,1H),7.32(t,J＝7.7Hz,1H),7.25(t,J＝54.3Hz,1H),5.73(p,J＝6.8Hz,1H),3.92(s,3H),3.48-3.38(m,3H,与H_2O峰重叠),3.21-3.11(m,2H),2.24-2.11(m,4H),1.60(d,J＝7.0Hz,3H)。

[1108] 实施例54:6-{3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7

[1109] -酮的合成

[1110] 

[1111] 步骤1

[1112] 将6-溴-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(700mg,1.64mmol)溶解在1,4-二恶烷(17.5mL)和水(5.6mL)中。加入(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)三氟硼酸钾(710mg,2.46mmol)和碳酸铯(2.67g,8.19mmol)。用Ar将溶液吹扫10分钟,然后加入$Pd(PPh_3)_4$(322mg,0.27mmol)并且在100℃下将混合物搅拌过夜。冷却至室温之后,过滤混合物并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到1-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(930mg,99%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{27}H_{31}F_3N_5O_3$计算值:530.2;实验值530.8。

[1113] 步骤2

[1114] 在0℃下向1-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(846mg,1.6mmol)在DCM(4.2mL)中的溶液中加入HCl(4M二恶烷溶液,4.0mL,16mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂,得到6-{3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(1.05g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{23}F_3N_5O$计算值:430.2;实验值430.4。

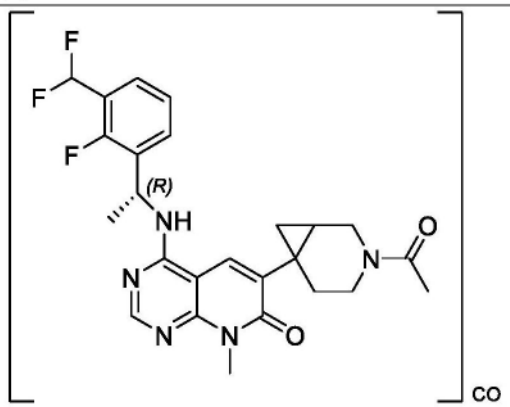
[1115] 步骤3

[1116] 向6-{3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(882mg,1.89mmol)和三乙胺(1.32mL,9.47mmol)在DCM(26.5mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(122μL,1.70mmol)。在室温下将反应物搅拌20分钟,然后用水淬灭。经Na_2SO_4干燥有机层并且在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到6-{3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(580mg,64%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{25}F_3N_5O_2$计算值:472.2;实验值472.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.26(m,3H),7.62(t,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.73(q,J=7.2Hz,1H),3.95-3.82(m,1H),3.82-3.66(m,2H),3.57(d,J=4.2Hz,3H),3.51-3.39(m,1H),1.94(d,J=8.9Hz,3H),1.59(d,J=6.9Hz,3H),1.22-1.13(m,1H),0.91-0.80(m,1H),0.79-0.68(m,1H)。

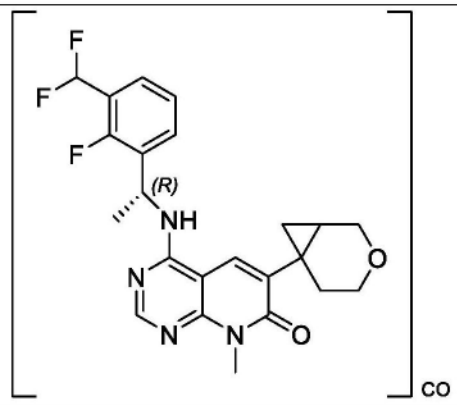
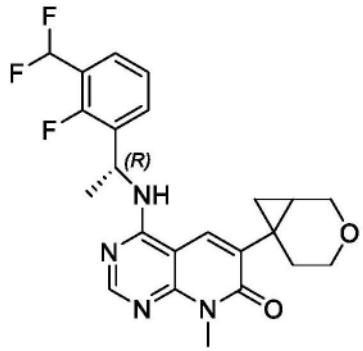
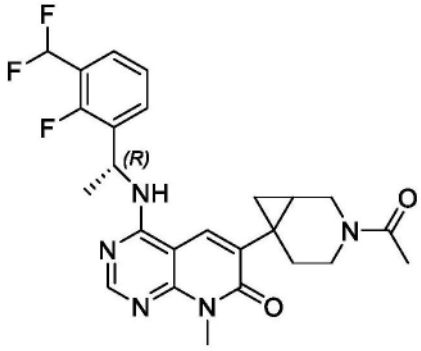
[1117] 表17所示的以下实施例54-1至实施例54-4以类似于实施例54的方式合成。

[1118] 表17.实施例54-1至实施例54-4

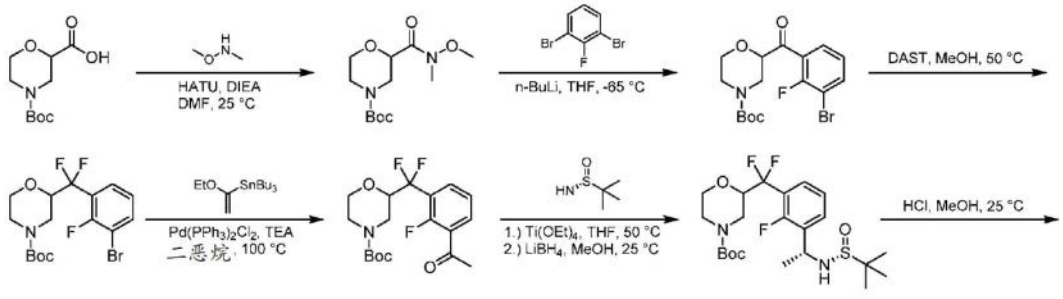
[1119]

实施例编号	结构	质量实验值
54-1		486.2

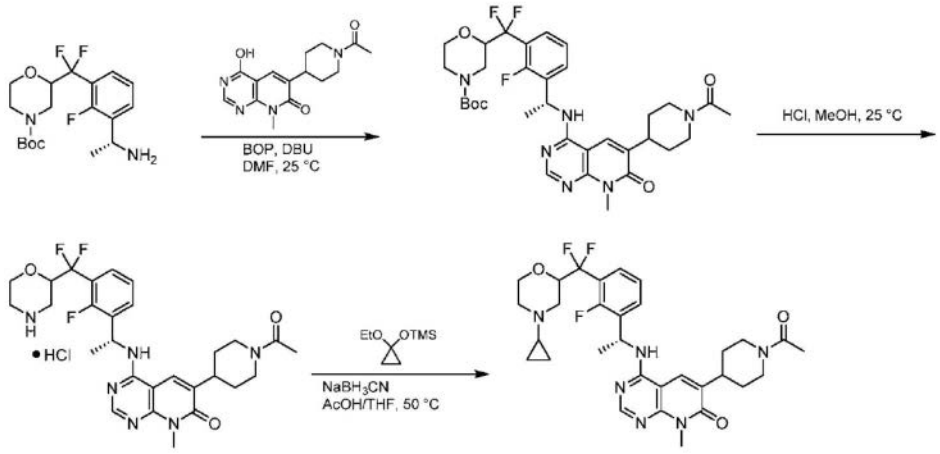
[1120]

54-2		445.1
54-3		445.11
54-4		486.2

[1121] 实施例55:6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-[(4-环丙基吗啉-2-基)-二氟-甲基]-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[1122]



[1123] 步骤1

[1124] 在室温下向4-叔丁氧基羰基吗啉-2-甲酸(10g,43mmol)在DMF(40mL)中的溶液中加入HATU(25g,65mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(6.3g,65mmol)和DIEA(38mL,216mmol)。在室温下将反应混合物搅拌12小时,然后加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水处理所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(5g,42%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ ppm4.45-4.35(m,1H),4.11-3.91(m,2H),3.86-3.72(m,4H),3.59(td,J=11.4,2.8Hz,1H),3.21(s,3H),3.09-2.86(m,2H),1.47(s,9H)。

[1125] 步骤2

[1126] 在-65℃下向1,3-二溴-2-氟-苯(4.0g,15.7mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入2.0M n-BuLi/己烷溶液(8.6mL,17.2mmol)。然后在-65℃下在1小时的时段内加入含2-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(4.3g,15.7mmol)的THF(10mL),然后在室温下加入H_2O并且用EtOAc萃取混合物。用盐水处理所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-(3-溴-2-氟-苯甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(4.0g,66%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M-55]$C_{12}H_{12}BrFNO_4$计算值:332.0;实验值332.0。

[1127] 步骤3

[1128] 在室温下向2-(3-溴-2-氟-苯甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.00g,5.15mmol)在DAST(5.0mL,37.8mmol)中的溶液中加入MeOH(208μL,5.15mmol)。在50℃下将反应混合物搅拌3小时。然后用H_2O稀释混合物,并且用EtOAc萃取。用盐水处理所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[(3-溴-2-氟-苯基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.5g,70%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{16}H_{20}BrF_3NO_3$计算值:410.1;实验值410.2。

[1129] 步骤4

[1130] 将2-[(3-溴-2-氟-苯基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.50g,3.66mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.85mL,5.5mmol)、TEA(1.27mL,9.14mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(257mg,366μmol)在二恶烷(10mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫3次。在100℃下,在N_2下将反应混合物搅拌4小时。冷却至室温之后,向混合物中加入HCl水溶液(2M,10mL)并且再搅拌1小时。滤出固体并且用EtOAc萃取滤液。将KF水溶液(20mL,约1g KF)倒入所合并的有机萃取物中。将所得混合物搅拌2小时,过滤,用盐水处理,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[(3-乙酰基-2-氟-苯基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.0g,73%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{18}H_{23}F_3NO_4$计算值:374.2;实验值374.2。

[1131] 步骤5

[1132] 向2-[(3-乙酰基-2-氟-苯基)-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.0g,2.7mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(1.7mL,8.0mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(649mg,5.4mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌4小时。然后,在0℃下向混合物中加入$LiBH_4$(175mg,8.04mmol)和MeOH(108μL,2.68mmol),并且在室温下将反应物搅拌4小时。将混合物倒入H_2O(20mL)与THF(20mL)的1:1混合物中。滤出固体并且在减压下浓缩滤液。通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-[[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(700mg,55%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.67(t,J=6.4Hz,1H),7.45(t,J=7.2Hz,1H),7.27(t,J=15.6Hz,1H),4.09-4.02(m,2H),3.84-3.80(m,2H),3.49-3.42(m,1H),3.15-2.96(m,2H),1.54(d,J=6.8Hz,3H),1.47(s,9H),1.19(s,9H)。

[1133] 步骤6

[1134] 向2-[[3-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(550mg,1.15mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入4M HCl/MeOH溶液(287μL,1.15mmol)。在室温下将反应物搅拌30分钟,然后加入NaOH/MeOH以便将pH调节至约7。然后将混合物倒入MeOH(2mL)和DCM(20mL)中并过滤。在减压下浓缩滤液,得到2-[[3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(300mg,粗物质)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.66(t,J=7.0Hz,1H),7.42(t,J=3.6Hz,1H),7.32-7.23(t,J=7.8Hz,1H),4.41-4.40(m,1H),4.09-4.07(m,2H),3.86-3.83(m,2H),3.51-3.46(m,1H),3.10-2.89(m,2H),1.47(s,9H),1.42(d,J=6.8Hz,3H)。

[1135] 步骤7

[1136] 向2-[[3-[(1R)-1-氨基乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(150mg,0.4mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DBU(181μL,1.20mmol)、BOP(230mg,0.52mmol)和6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(133mg,0.44mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时,然后加入H_2O(30mL)并且用EtOAc萃取混合物。过滤所合并的有机相并且用盐水处理,经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化粗残余物,得到2-[[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(150mg,57%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{33}H_{42}F_3N_6O_5$计算值:659.3,实验值659.4。

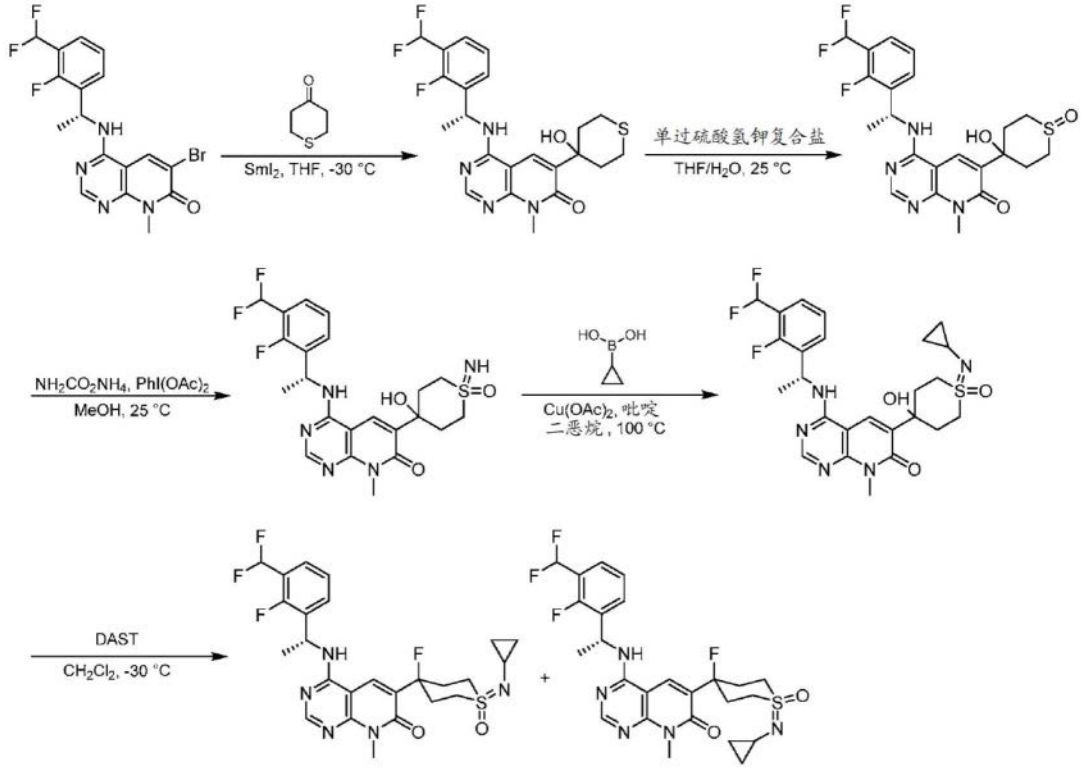
[1137] 步骤8

[1138] 向2-[[3-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]吗啉-4-甲酸叔丁酯(150mg,228μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入4M HCl/MeOH溶液(228μL,0.91mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时,然后加入NaOH/MeOH以便将pH调节至约7。用水稀释混合物并且用EtOAc萃取。使所合并的有机相经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过制备型TLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-[二氟(吗啉-2-基)甲基]-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(120mg,33%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{28}H_{34}F_3N_6O_3$计算值:559.3;实验值559.3。

[1139] 步骤9

[1140] 在室温下向6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-[二氟(吗啉-2-基)甲基]-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(120mg,215μmol)在AcOH(2mL)和THF(2mL)中的溶液中加入$NaBH_3CN$(27mg,430μmol)和(1-乙氧基环丙氧基)-三甲基-硅烷(65μL,322μmol)。在50℃下将反应混合物搅拌3小时。然后过滤混合物,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[3-[(4-环丙基吗啉-2-基)-二氟-甲基]-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(25mg,19%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]:$C_{31}H_{38}F_3N_6O_3$计算值:599.3;实验值599.3;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.31(s,1H),8.18(s,1H),7.54(t,J=7.2Hz,1H),7.40(t,J=7.2Hz 1H),7.19(t,J=7.7Hz,1H),5.78-5.75(m,1H),4.71(d,J=14.6Hz,1H),4.15-4.03(m,3H),3.86-3.84(m,1H),3.71(s,3H),3.50(t,J=4Hz,1H),3.28-3.15(m,2H),3.13-3.04(m,1H),2.92-2.85(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.51-2.42(m,2H),2.15(s,3H),2.15-2.02(m,1H),2.01-1.97(m,1H),1.97-1.93(m,1H),1.65-1.62(m,5H),0.55-0.47(m,4H)。

[1141] 实施例56和实施例57:6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1142] 

[1143] 步骤1

[1144] 在-30℃下,在N_2下向6-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.0g,2.34mmol)和四氢噻喃-4-酮(272mg,2.34mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入0.1M SmI_2/THF溶液(70.2mL,7.02mmol)。在-30℃下将反应物搅拌2小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)处理,过滤并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基四氢噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(720mg,65%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$计算值:465.2;实验值465.2。

[1145] 步骤2

[1146] 在0℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基四氢噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300mg,646μmol)在THF(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入单过硫酸氢钾复合盐(198mg,323μmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,然后通过加入$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)淬灭并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(170mg,46%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{24}F_3N_4O_3S$计算值:481.1;实验值481.1。

[1147] 步骤3

[1148] 使4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.11g,2.31mmol)、$PhI(OAc)_2$(2.23g,6.93mmol)和氨基甲酸铵(721mg,9.24mmol)悬浮在MeOH(10mL)中,并且在室温下将反应物

搅拌4小时。然后在减压下除去溶剂，并且通过柱色谱纯化粗残余物，得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基-1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(990mg，86％产率)。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δppm 8.46(s，1H)8.33(s，1H)7.58(t，J＝8Hz，1H)7.48(t，J＝6Hz，1H)7.23(t，J＝8Hz，1H)7.00(t，J＝56Hz，1H)5.82-5.77(m，1H)3.70(s，3H)3.66-3.59(m，2H)3.11-3.06(m，2H)2.96-2.89(m，2H)2.26-2.21(m，2H)1.66(d，J＝8Hz，3H)。

[1149] 步骤4

[1150] 在室温下，在开放空气中将4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-羟基-1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.00g，2.02mmol)、$Cu(OAc)_2$(550mg，3.03mmol)和吡啶(391μL，4.84mmol)在二恶烷(10mL)中的混合物搅拌5分钟。加入环丙基硼酸(347mg，4.04mmol)，并且将反应物加热至100℃后持续6小时。冷却至室温之后，过滤混合物并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物，得到6-(1-环丙基亚氨基-4-羟基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(800mg，73％产率)。LCMS(ESI)：m/z：[M+H]$C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$计算值：536.2；实验值536.2。

[1151] 步骤5

[1152] 在-30℃下，在N_2下向6-(1-环丙基亚氨基-4-羟基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300mg，560μmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入DAST(148μL，1.12mmol)。在-30℃下将反应物搅拌5小时，然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)并且用DCM萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机萃取物，经无水Na_2SO_4干燥，并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物，得到6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(18.6mg，6％产率，任意指定的磺酰亚胺立体化学)和6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(32.2mg，11％产率，任意指定的磺酰亚胺立体化学)。

[1153] 6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

[1154] LCMS(ESI)：m/z：[M+H]$C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$计算值：538.2；实验值538.1；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.68(d，J＝4Hz，1H)，8.59(s，1H)8.37(s，1H)7.63(t，J＝8Hz，1H)7.51(t，J＝6Hz，1H)7.37-7.10(m，2H)5.77-5.70(m，1H)3.57(s，3H)3.42-3.39(m，2H)3.28-3.08(m，4H)2.56-2.53(m，1H)2.09-2.04(m，2H)1.57(d，J＝8Hz，3H)0.54-0.47(m，2H)0.45-0.40(m，2H)。

[1155] 6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧负离子基六氢-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

[1156] LCMS(ESI)：m/z：[M+H]$C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$计算值：538.2；实验值538.1；^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.69(d，J＝8Hz，1H)8.59(s，1H)8.37(s，1H)7.63(t，J＝8Hz，1H)7.51(t，J＝6Hz，1H)7.37-7.10(m，2H)5.78-5.71(m，1H)3.58(s，3H)3.30-3.13(m，6H)2.59-2.55(m，1H)2.16-2.14(m，2H)1.57(d，J＝8Hz，3H)0.51-0.47(m，2H)0.37-0.34(m，2H)。

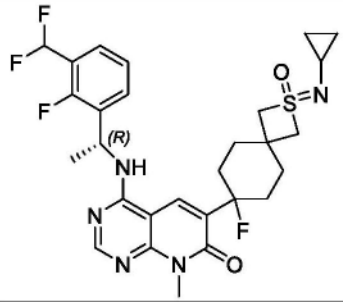
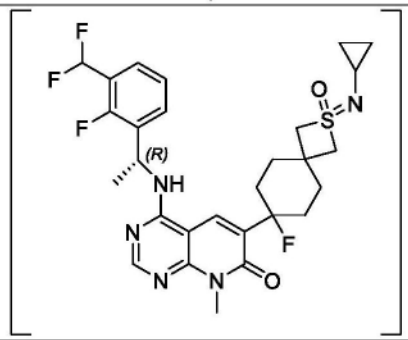
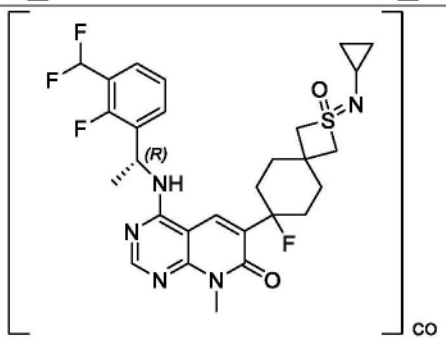
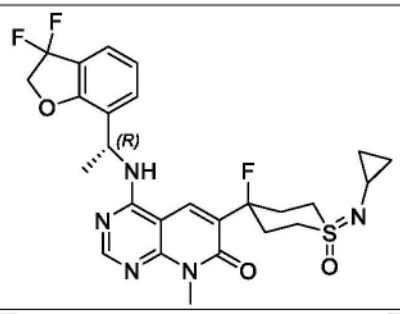
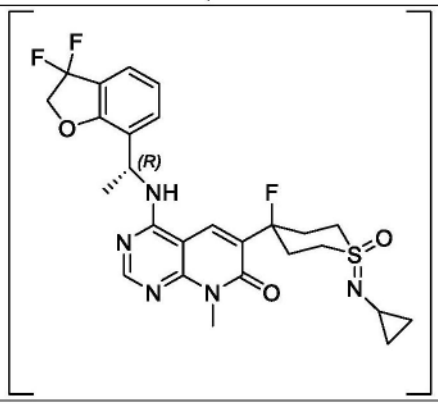
[1157] 表18所示的以下实施例56-1至实施例56-5以类似于实施例56和实施例57的方式合成。

[1158] 表18.实施例56-1至实施例56-5

[1159]

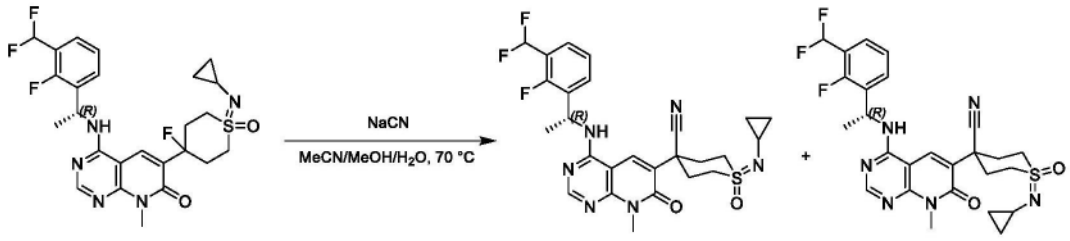
实施例编号	结构	质量实验值

[1160]

56-1		578.12
56-2		578.05
56-3		578.05
56-4		548.1
56-5		548.1

[1161] 实施例58和实施例59.(1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻喃-4-甲腈1-氧化物和(1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-

2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻嗪-4-甲腈1-氧化物的合成

[1162] 

[1163] 步骤1

[1164] 在室温下,在N_2下向6-(1-环丙基亚氨基-4-氟-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(210mg,391μmol)在MeCN(1mL)、MeOH(0.6mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入NaCN(115mg,2.34mmol)。在70℃下将反应物搅拌10小时,然后倒入Na_2CO_3水溶液中以便将pH调节至约10。用EtOAc萃取混合物,并且用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC和制备型SFC纯化粗残余物,得到(1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻嗪-4-甲腈1-氧化物(9.1mg,15%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)和(1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻嗪-4-甲腈1-氧化物(7.0mg,12%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)。

[1165] (1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻嗪-4-甲腈1-氧化物:

[1166] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$计算值:545.2;实验值545.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(d,J=4Hz,1H)8.38(d,J=8Hz,2H)7.63(t,J=6Hz,1H)7.52(t,J=6Hz,1H)7.37-7.10(m,2H)5.78-5.71(m,1H)3.85-3.71(m,2H)3.61(s,3H)3.24-3.21(m,2H)2.78(d,J=12Hz,2H)2.42-2.33(m,3H)1.60(d,J=8Hz,3H)0.51-0.47(m,2H)0.36-0.34(m,2H)。

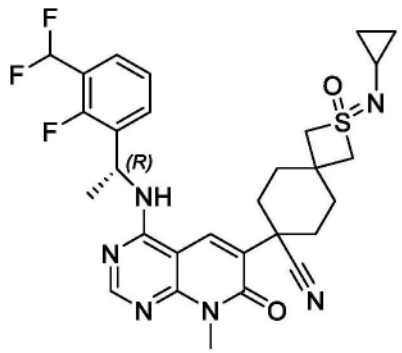
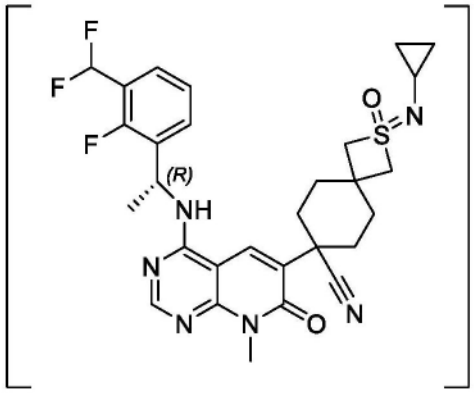
[1167] (1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氢-116-噻嗪-4-甲腈1-氧化物:

[1168] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$计算值:545.2。

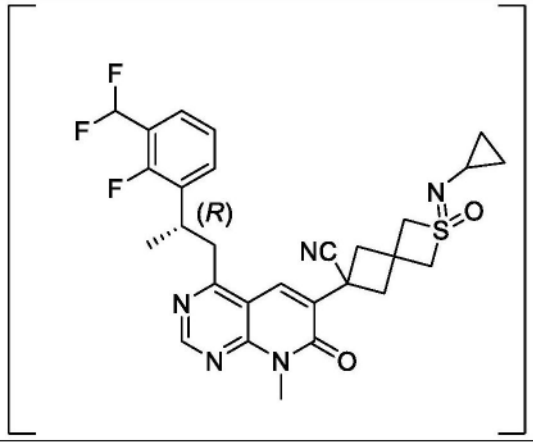
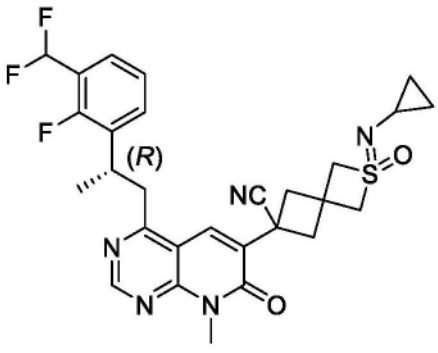
[1169] 表19所示的以下实施例58-1至实施例58-4以类似于实施例58和实施例59的方式合成。

[1170] 表19.实施例58-1至实施例58-4

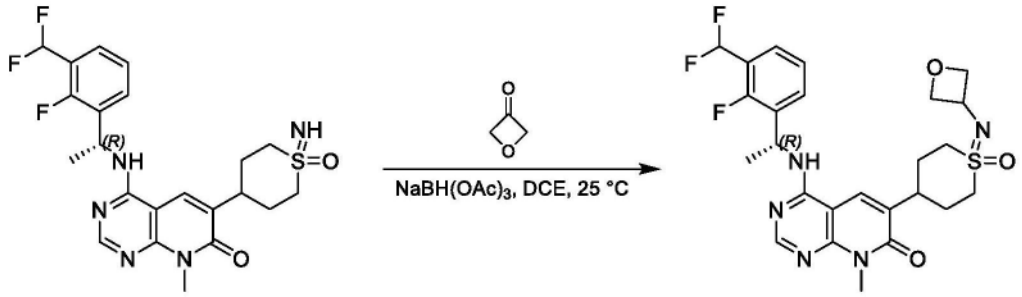
[1171]

实施例编号	结构	质量实验值
58-1		585.2
58-2		585.21

[1172]

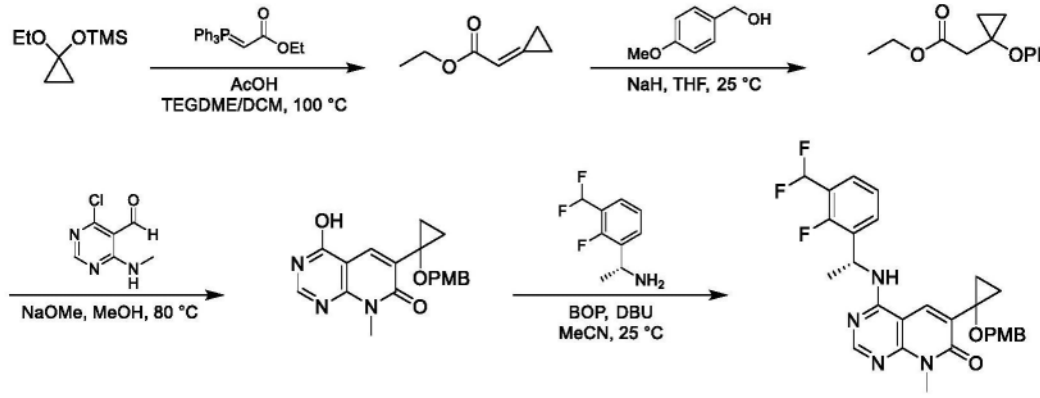
58-3		557.1
58-4		557.1

[1173] 实施例60:4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-[1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧代-硫杂环己烷-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[1174] 

[1175] 向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(280mg,584μmol)和氧杂环丁-3-酮(168mg,2.34mmol)在DCE(5mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(371mg,1.75mmol)。在50℃下将反应物搅拌36小时,然后用H_2O(10mL)淬灭并且用DCM萃取。用盐水处理所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC继之以制备型SFC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-[1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧代-硫杂环己烷-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9.8mg,3%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$计算值:536.2;实验值536.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.46(br d,J=7.1Hz,1H)8.32(s,1H)8.26(s,1H)7.60(t,J=7.2Hz,1H)7.51(t,J=7.0Hz,1H)7.30(t,J=7.8Hz,1H)7.24(t,J=54.4Hz,1H)5.76-5.68(m,1H)4.70-4.60(m,3H)4.43-4.41(m,2H)3.58(s,3H)3.24-3.18(m,5H)2.19-2.10(m,4H)1.59(d,J=7.2Hz,3H)。

[1176] 实施例61:4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[1177] 

[1178] 步骤1

[1179] 向[(1-乙氧基环丙基)氧基]三甲基硅烷(6.0mL,29.8mmol)和乙酸(853mL,14.9mmol)在四乙二醇二甲醚(20mL)中的溶液中加入2-(三苯基亚磷烷基)乙酸乙酯(9.35g,26.9mmol)在DCM(10mL)中的溶液。在100℃下在压力管中将反应混合物搅拌3小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂DCM并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到2-亚环丙基乙酸乙酯(3.0g,80%产率)。^1H NMR(400MHz,三氯甲烷-d)δppm 6.23-6.18(m,1H),4.20(q,J=7.1Hz,2H),1.47-1.40(m,2H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),1.25-1.17(m,2H)。

[1180] 步骤2

[1181] 向NaH(60wt%,159mg,3.96mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入(4-甲氧基苯基)甲醇(7.4mL,59.5mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后加入含2-亚环丙基乙酸乙酯(2.5g,19.8mmol)的THF(2.5mL)并且在室温下将反应物搅拌2小时。加入H_2O并且用EtOAc萃取混合

物。用盐水洗涤所合并的有机相，经无水Na_2SO_4干燥，并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物，得到2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]乙酸乙酯(160mg，3％产率)。^{1}H NMR(400MHz，三氯甲烷-d)δppm 7.17-7.12(m,2H)，6.80-6.75(m,2H)，4.41(s,2H)，4.18(q，J＝8.0Hz,2H)，3.72(s,3H)，2.58(s,2H)，1.20(t,J＝8.0Hz,3H)，0.92-0.86(m,2H)，0.64-0.58(m,2H)。

[1182] 步骤3

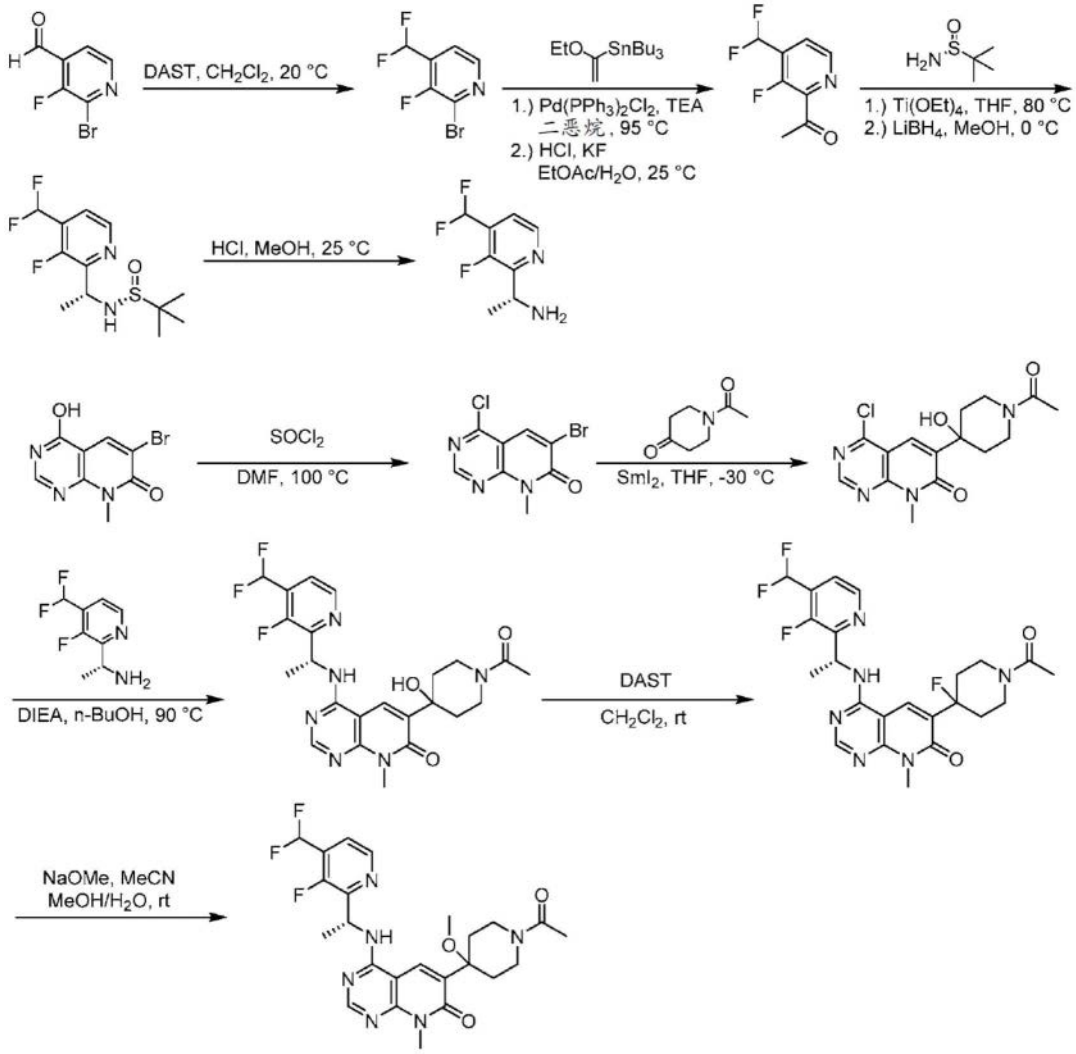
[1183] 向4-氯-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(300mg，1.75mmol)和2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]乙酸(4-甲氧基苯基)甲酯(748mg，2.10mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中加入NaOMe/MeOH(30％，1.57g，8.74mmol)。在80℃下将反应物搅拌1小时。冷却至室温之后，过滤混合物并且在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化粗残余物，得到4-羟基-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150mg，24％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{19}H_{20}N_3O_4$计算值:354.1;实验值:354.0。

[1184] 步骤4

[1185] 向4-羟基-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(90mg，255μmol)在MeCN(2mL)中的溶液中加入DBU(115μL，764μmol)、BOP(169mg，382μmol)和(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(72mg，382μmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时，然后用H_2O稀释并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机相，经无水Na_2SO_4干燥，并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化粗残余物，得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100mg，85％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{28}H_{28}F_3N_4O_3$计算值:525.2;实验值:525.1;^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.52(s,1H)，8.45(br d,J＝7.4Hz,1H)，8.34(s,1H)，7.68-7.62(m,1H)，7.55-7.48(m,1H)，7.40-7.11(m,4H)，6.84-6.78(m,2H)，5.78-5.69(m,1H)，4.40(s,2H)，3.68(s,3H)，3.56(s,3H)，1.60(d,J＝7.1Hz,3H)，1.18-1.13(m,2H)，1.07-1.02(m,2H)。

[1186] 实施例62:6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

[1187]



[1188] 步骤1

[1189] 在0℃下向2-溴-3-氟-吡啶-4-甲醛(4.5g,22.1mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入DAST(5.8mL,44.1mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,然后加入H_2O并且用DCM萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗残余物,得到2-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-吡啶(3.5g,70%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(d,J=4Hz,1H),7.73(t,J=4Hz,1H),7.46-7.19(m,1H)。

[1190] 步骤2

[1191] 向2-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-吡啶(3.5g,15.5mmol)和TEA(5.4mL,38.7mmol)在二恶烷(36mL)中的混合物中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(7.8mL,23.2mmol)和Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(544mg,774μmol)。用N_2对混合物吹扫三次,然后在95℃下搅拌3小时。冷却至室温之后,加入HCl水溶液(4M,54mL)(pH约2),并且在室温下将反应物搅拌1小时,然后过滤并且用EtOAc萃取。将所合并的有机萃取物倒入KF水溶液中并搅拌2小时。通过过滤除去任何固体并且用盐水处理滤液,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙酮(2.7g,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(d,J=4Hz,1H),7.95-7.92(m,1H),7.49-7.23(m,1H),2.64(s,3H)。

[1192] 步骤3

[1193] 向1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙酮(1.7g,9.0mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.2g,18.0mmol)在THF(17mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(7.46mL,36.0mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌1小时。冷却至0℃之后,加入MeOH(364μL,9.0mmol)和$LiBH_4$(783mg,36.0mmol)并且在0℃下将混合物搅拌1小时,然后用水稀释并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱继之以制备型HPLC纯化粗残余物,得到N-[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(410mg,15%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.58(d,J=4Hz,1H),7.62-7.59(m,1H),7.46-7.19(m,1H),5.65(d,J=8Hz,1H),4.84-4.77(m,1H),1.47(d,J=8Hz,3H),1.08(s,9H)。

[1194] 步骤4

[1195] 向N-[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(200mg,680μmol)在MeOH(8mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,340μL)。在室温下将反应物搅拌1小时。然后加入NaOH/MeOH溶液以便将pH调节至约8,并且在减压下浓缩混合物以除去大部分溶剂,并过滤混合物,得到(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙胺(130mg,85%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.62(d,J=4Hz,1H),7.67-7.64(m,1H),7.49-7.21(m,1H),4.59-4.54(m,1H),1.42(d,J=8Hz,3H)。

[1196] 步骤5

[1197] 将6-溴-4-羟基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.80g,7.03mmol)和DMF(1.08mL,14.1mmol)和$SOCl_2$(36mL)的溶液加热至100℃后持续2小时。然后在减压下浓缩混合物。加入$NaHCO_3$水溶液直至pH约7,并且将混合物搅拌30分钟。用EtOAc萃取之后,用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂,得到6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.0g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_8H_6BrClN_3O$计算值:273.9;实验值:275.1。

[1198] 步骤6

[1199] 将6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.50g,1.82mmol)和1-乙酰基哌啶-4-酮(224μL,1.82mmol)在THF(5mL)中的混合物脱气并且用N_2吹扫。在-30℃下加入碘化钐(II)/THF溶液(0.1M,55mL,5.5mmol)并且在-30℃下将混合物搅拌1小时,加入饱和$NaHCO_3$水溶液并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.5g,21%产率,2个步骤)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{18}ClN_4O_3$计算值:337.1;实验值:337.1。

[1200] 步骤7

[1201] 向6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(276mg,820μmol)在n-BuOH(2mL)中的溶液中加入(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙胺(130mg,684μmol)和DIEA(238μL,1.37mmol)。在90℃下将反应混合物搅拌3小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且通过柱色谱纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(280mg,84%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{26}F_3N_6O_3$计算值:491.2;实验值:491.1。

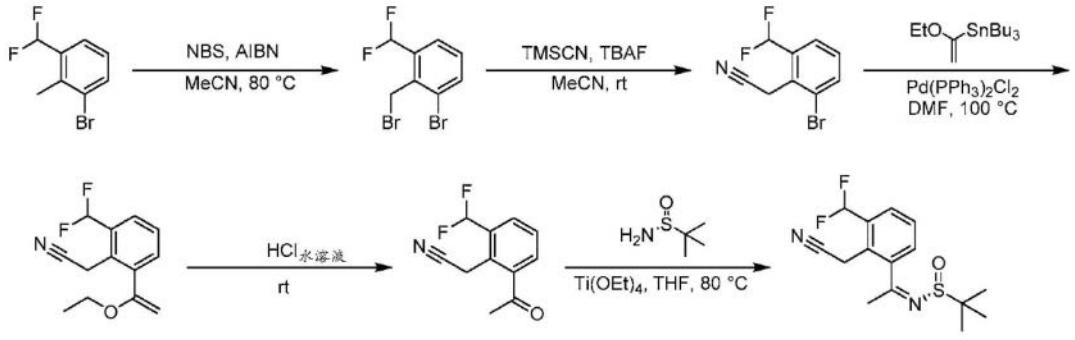
[1202] 步骤8

[1203] 在0℃下向6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140mg,285μmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DAST(75μL,0.57mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。加入TEA和H_2O,并且用DCM萃取混合物。用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-氟-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140mg,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{25}F_4N_6O_2$计算值:493.2;实验值:493.2。

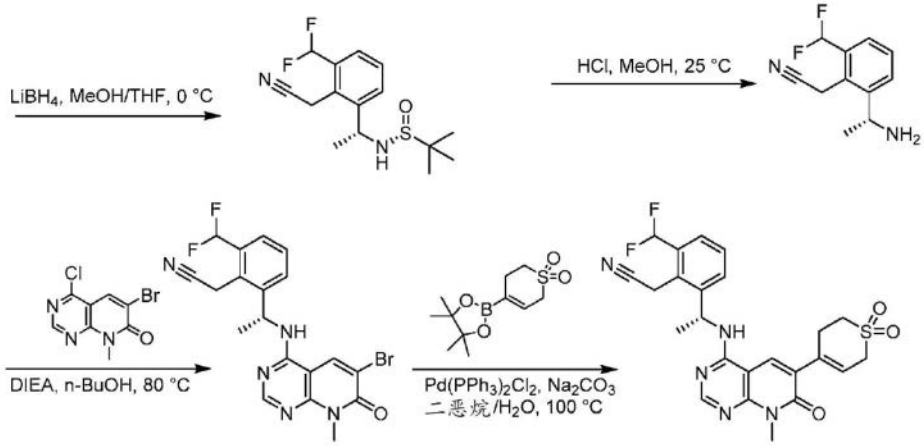
[1204] 步骤9

[1205] 向6-(1-乙酰基-4-氟-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140mg,粗物质)在MeOH(0.6mL)、MeCN(1mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入NaOMe(138mg,2.56mmol)。在室温下将反应物搅拌2小时,然后用H_2O稀释并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(23mg,16%产率,经2个步骤)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$计算值:505.2;实验值:505.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.74(d,J=7.1Hz,1H),8.52(d,J=4.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.29(s,1H),7.57(t,J=4.9Hz,1H),7.48-7.20(m,1H),5.84(q,J=7.0Hz,1H),4.30(d,J=11.4Hz,1H),3.70(d,J=13.4Hz,1H),3.54(s,3H),3.40-3.34(m,1H),3.10(s,3H),2.89-2.76(m,1H),2.30-1.96(m,7H),1.60(d,J=7.0Hz,3H)。

[1206] 实施例63:2-[2-(二氟甲基)-6-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]苯基]乙腈的合成



[1207]



[1208] 步骤1

[1209] 将N-溴丁二酰亚胺(4.06g,22.80mmol)和AIBN(1.25g,7.60mmol)加入1-溴-3-(二氟甲基)-2-甲基-苯(4.20g,19.0mmol)在MeCN(42mL)中的溶液中。在80℃下将反应物搅拌3小时,然后倒入水中并且用MTBE萃取。用盐水处理所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶上柱色谱来纯化粗残余物,得到1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)-苯(5.5g,97%产率)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.30(t,J=8.0Hz,1H),6.94(t,J=54.8Hz,1H),4.76(s,2H)。

[1210] 步骤2

[1211] 将三甲基氰硅烷(1.63mL,13.0mmol)加入1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(3.00g,10.0mmol)在MeCN(30mL)中的溶液中。在0℃下向混合物中加入TBAF溶液(1M THF溶液,13mL,13mmol)并且在室温下搅拌20小时。将反应物倒入水中并且用MTBE萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶上柱色谱来纯化粗残余物,得到2-[2-溴-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(2.3g,93%产率)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.35(t,J=8.0Hz,1H),6.76(t,J=54.4Hz,1H),4.05(s,2H)。

[1212] 步骤3

[1213] 向2-[2-溴-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(1.00g,4.06mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(143mg,203μmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.65mL,4.88mmol)。在100℃下,在N_2下将混合物搅拌2小时。冷却至室温之后,用饱和CsF水溶液处理混合物,搅拌10分钟,然后过滤。用MTBE萃取滤液的水相,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂,得到2-[2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)苯基]乙腈(2.0g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{14}F_2NO$计算值:238.1;实验值:238.4。

[1214] 步骤4

[1215] 将2-[2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)苯基]乙腈(2g,粗物质)溶解在HCl水溶液(2M,20.00mL,40mmol)中并且在室温下搅拌3小时。然后用水稀释反应物并且用EtOAc萃取。用盐水处理所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到2-[2-乙酰基-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(0.76g,89%产率,经两个步骤)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.95(d,J=8.0Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.59(t,J=8.0Hz,1H),6.87(t,J=54.4Hz,1H),4.20(s,2H),2.70(s,3H)。

[1216] 步骤5

[1217] 向2-[2-乙酰基-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(500mg,2.39mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(579mg,4.78mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入$Ti(OEt)_4$(1.98mL,9.56mmol)。在70℃下将混合物搅拌10小时。通过加入水淬灭反应混合物,过滤并且用EtOAc萃取。用盐水处理所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化粗残余物,得到(R)-N-(1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(700mg,94%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{19}F_2N_2OS$计算值:313.1;实验值:313.1。

[1218] 步骤6

[1219] 向(R)-N-(1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰

胺(700mg,2.24mmol)和MeOH(91μL,2.24mmol)在THF(7mL)中的溶液中加入$LiBH_4$(73mg,3.36mmol)。在0℃下将混合物搅拌2小时,然后倒入水中并且用EtOAc萃取。用盐水处理所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过硅胶上柱色谱继之以制备型HPLC来纯化粗残余物,得到(R)-N-((R)-1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,50%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{21}F_2N_2OS$计算值:315.1;实验值:315.1。

[1220] 步骤7

[1221] 向(R)-N-((R)-1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,1.11mmol)在MeOH(3.5mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,557μL,2.23mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时,然后加入NaOH/MeOH溶液直至pH约8,并且在减压下除去溶剂。在MeOH/DCM混合物中稀释残余物,滤出固体并且在减压下除去溶剂,得到2-[2-[(1R)-1-氨基乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(0.30g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{11}H_{13}F_2N_2$计算值:211.1;实验值:211.2。

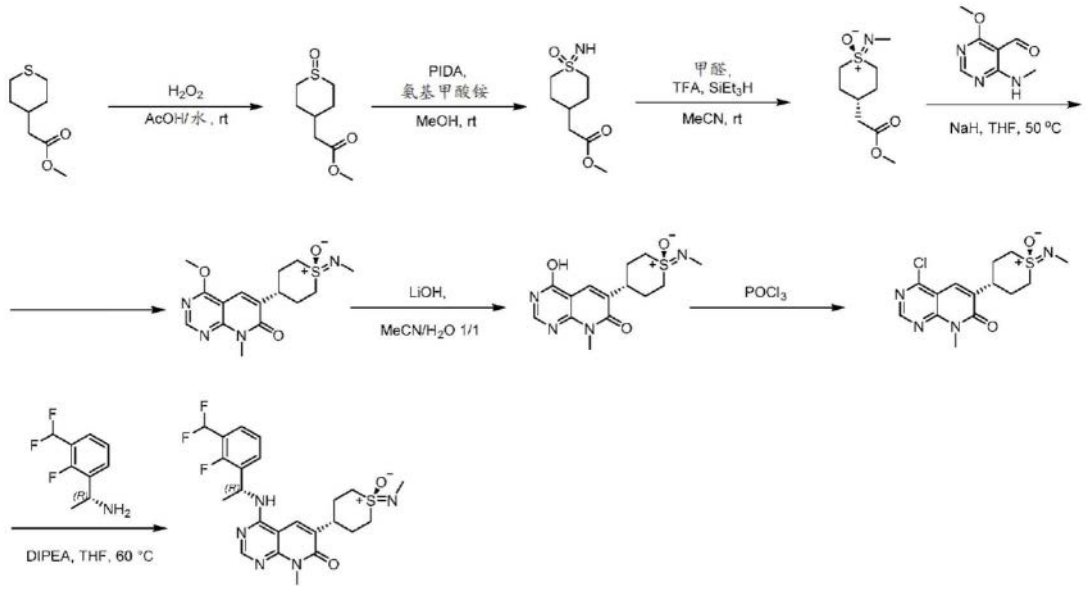
[1222] 步骤8

[1223] 向2-[2-[(1R)-1-氨基乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(150mg,粗物质)在n-BuOH(1.5mL)中的溶液中加入6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(196mg,714μmol)和DIEA(621μL,3.57mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌2小时,然后倒入水中,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。将粗残余物用EtOAc湿磨,得到2-[2-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(70mg,28%产率,两个步骤)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{19}H_{17}BrF_2N_5O$计算值:448.1;实验值:448.1。

[1224] 步骤9

[1225] 向2-[2-[(1R)-1-[(6-溴-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(60mg,134μmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(69mg,268μmol)在二恶烷(2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物中加入Na_2CO_3(28mg,268μmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(9mg,13μmol)。在100℃下在N_2下将反应物搅拌5小时。冷却至室温之后,将混合物倒入水中,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到2-[2-(二氟甲基)-6-[(1R)-1-[[6-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]苯基]乙腈甲酸盐(15mg,22%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{24}F_2N_5O_3S$计算值:500.2;实验值:500.3;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(s,1H),7.39-7.27(m,2H),7.15(s,1H),6.99(s,1H),6.04(t,J=54.8Hz,1H),5.89-5.50(m,1H),4.51-4.46(m,1H),3.78-3.65(m,2H),3.61(s,3H),3.31-3.25(m,2H),3.11-3.10(m,2H),2.37-2.06(m,2H),1.68-1.23(m,3H)。

[1226] 实施例64:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((1R,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1227] 

[1228] 步骤1

[1229] 将2-(四氢-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(20.0g,115mmol)溶解在AcOH(125mL)中。加入过氧化氢水溶液(35wt%,13.8mL,161mmol)并且将混合物搅拌1小时。用EtOAc稀释混合物并且使用$NaHCO_3$将pH调节至约8。用过量饱和Na_2SO_3水溶液淬灭任何剩余过氧化物。用NaCl使水层饱和并且用EtOAc萃取。经Na_2SO_4干燥所合并的有机相并且在减压下除去溶剂,得到2-(1-氧负离子基四氢-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(13g,粗物质)。^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 3.67(s,6H),3.38-3.27(d,2H),3.05-2.98(d,2H),2.78-2.68(t,2H),2.55-2.40(t,2H),2.29(d,2H),2.25(d,2H),2.20-2.08(m,4H),2.05-1.95(m,2H),1.80-1.70(d,2H),1.54-1.39(q,2H)。

[1230] 步骤2

[1231] 将2-(1-氧负离子基四氢-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(10.70g,56.24mmol)、碘苯二乙酸(39.85g,123.7mmol)和氨基甲酸铵(17.56g,225.0mmol)溶解在甲醇(80mL)中并且在室温下将反应物搅拌过夜。通过过滤除去任何固体并且用庚烷洗涤滤液。在减压下除去溶剂,并且将粗产物用MeCN湿磨,得到2-(1-亚氨基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)乙酸(11.54g,粗物质)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δppm 8.19(s,2H),3.60(s,6H),3.10-2.88(m,8H),2.34(d,2H),2.28(d,2H),2.05-2.00(m,2H),1.95-1.85(m,4H),1.72-1.58(m,4H)。

[1232] 步骤3

[1233] 向2-(1-亚氨基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)乙酸甲酯(11.54g,56.20mmol)在MeCN(200mL)中的溶液中加入甲醛水溶液(37wt%,16.85mL,224.8mmol)和TFA(17.32mL,224.8mmol)。在室温下30分钟之后,加入三乙基硅烷(35.9mL,224.8mmol)并且将混合物搅拌过夜。在减压下减少溶剂体积,直至2相分离,此后加入200mL饱和NaHCO3水溶液和250mL EtOAc。用EtOAc萃取水相并且经Na_2SO_4干燥所合并的有机相,并在减压下除去溶剂。将粗残余物溶解在200mL甲醇中并且用庚烷洗涤。在减压下除去溶剂,并且通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到2-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)乙酸甲酯(3.8g,31%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)和2-((1s,4s)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)乙酸甲酯(3.1g,25%产率,任意指定的磺酰亚胺

立体化学)。

[1234] 2-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)乙酸酯:^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 3.58(s,3H),3.15-3.02(d,2H),2.98-2.85(t,2H),2.60(s,3H),2.34(d,2H),2.05-1.95(m,1H),1.98-1.85(d,2H),1.68-1.53(q,2H)。

[1235] 2-((1s,4s)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)乙酸酯:^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 3.58(s,3H),3.21-3.08(d,2H),3.04-2.95(t,2H),2.55(s,3H),2.16(d,2H),2.08-1.95(m,1H),1.90-1.80(d,2H),1.62-1.43(q,2H)。

[1236] 步骤4/5

[1237] 在0℃下,在N2下将NaH(60wt%,287mg,7.18mmol)加入4-甲氧基-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(400mg,2.39mmol)在THF(15mL)中的溶液中。然后加入2-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)乙酸甲酯(1.05g,4.79mmol)并且在50℃下将混合物搅拌8小时。冷却至室温之后,在减压下除去溶剂并且将残余物溶解在DCM中。用H2O和盐水洗涤有机相。加入单水合氢氧化锂(150mg,3.57mmol)并且在50℃下将混合物搅拌8小时,冷却至室温并且在减压下部分除去溶剂。加入HCl(5N)直至pH约7。滤出沉淀物并且在真空下干燥,得到4-甲氧基-8-甲基-6-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(210mg,41%)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]C14H19N4O3S计算值:323.1;实验值:323.1。

[1238] 步骤6

[1239] 使4-羟基-8-甲基-6-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(210mg,0.99mmol)悬浮在$POCl_3$(4mL)中。在110℃下将悬浮液搅拌6小时。冷却至室温之后,在减压下除去过量$POCl_3$并且将粗4-氯-8-甲基-6-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮直接用于下一步骤,采用定量产率。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{14}H_{18}N_4O_3S$计算值:341.1;实验值:341.4。

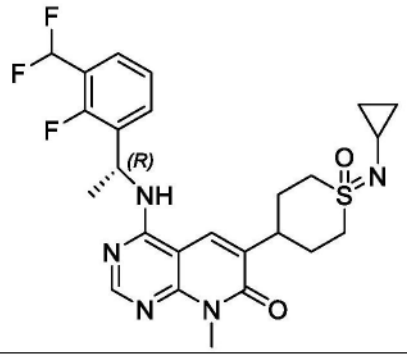
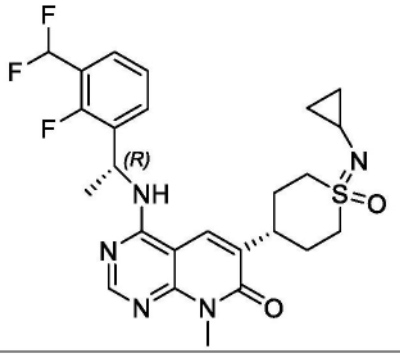
[1240] 步骤7

[1241] 使4-氯-8-甲基-6-((1r,4r)-1-(甲基亚氨基)-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(337mg,0.99mmol)悬浮在THF(5mL)中。加入DIPEA(660mg,5.11mmol)并且在室温下将混合物搅拌30分钟,然后加入(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(322mg,1.70mmol)。在60℃下将反应物搅拌12小时。冷却至室温并且用DCM稀释之后,用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤有机相。加入甲醇钠(362mg,6.70mmol)并且在室温下将反应物搅拌过夜。加入饱和NH_4Cl水溶液之后,用DCM萃取混合物并且经Na_2SO_4干燥所合并的有机相。在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(47.3mg,12%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{23}H_{27}F_3N_5O_2S$计算值:494.2;实验值:494.2;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),7.78(s,1H),7.59(t,1H),7.52(t,1H),7.23(t,1H),6.94(t,1H),6.30(d,1H),5.81(p,1H),3.75(s,3H),3.50-3.32(m,5H),2.90(s,3H),2.50(q,2H),2.32(d,2H),1.74(d,3H)。

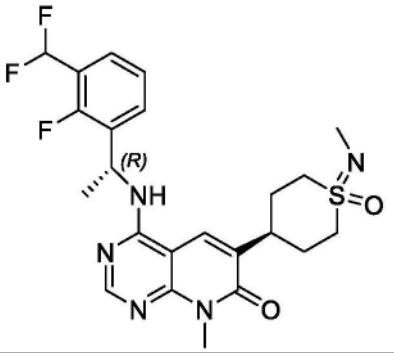
[1242] 表20所示的以下实施例64-1至实施例64-3以类似于实施例64的方式合成。

[1243] 表20.实施例64-1至实施例64-3

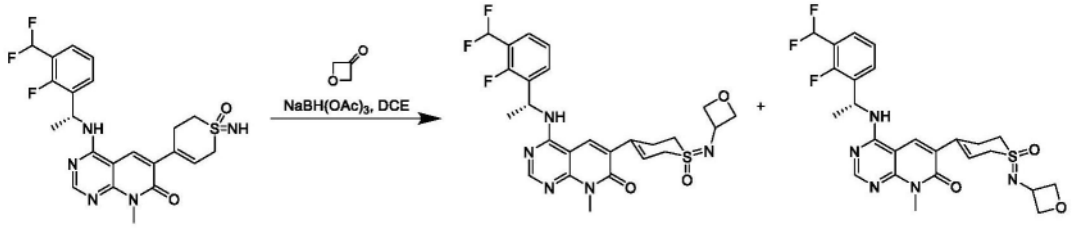
[1244]

实施例编号	结构	质量实验值
64-1		520.2
64-2		520.2

[1245]

64-3		494.2

[1246] 实施例65和实施例66:4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((S)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((S)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-1λ6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1247] 

[1248] 步骤1

[1249] 向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-3,6-二氢-2H-噻嗪-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200mg,419μmol)和氧杂环丁-

3-酮(60mg,838μmol)在DCE(4mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(266mg,1.26mmol)。在室温下将混合物搅拌12小时,然后用H_2O稀释并且用DCM萃取。用盐水洗涤所合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((S)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-116-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(17mg,34%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)和4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((R)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-116-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(11mg,22%产率,任意指定的磺酰亚胺立体化学)。

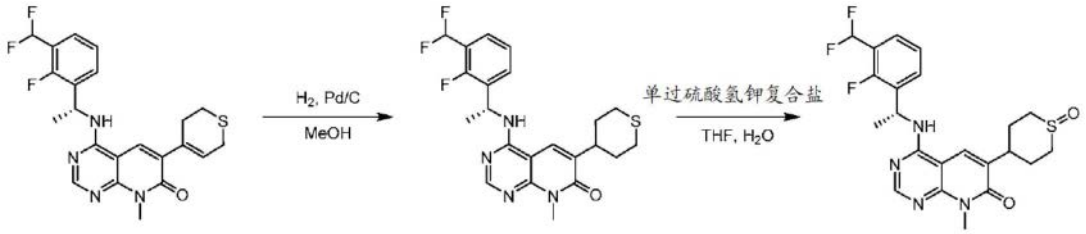
[1250] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((S)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-116-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:

[1251] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$计算值:534.2;实验值534.1;^1H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 8.28(s,1H)7.95(s,1H)7.60(t,J=7.2Hz,1H)7.49(t,J=7.0Hz,1H)7.25(t,J=7.6Hz,1H)7.01(t,J=54.6Hz,1H)6.85(d,J=7.4Hz,1H)6.14-6.11(m,1H)5.75-5.66(m,1H)4.76-4.72(m,2H)4.69-4.62(m,1H)4.49-4.45(m,2H)3.87-3.49(m,2H)3.61(s,3H)3.24(t,J=6.2Hz,2H)3.12-2.98(m,2H)1.62(d,J=7.2Hz,3H)。

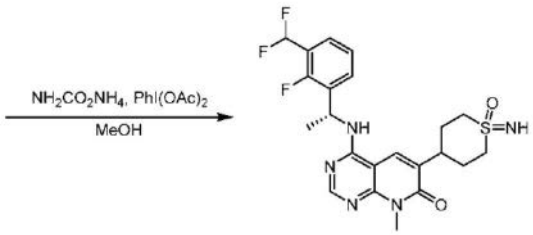
[1252] 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基-6-((S)-1-(氧杂环丁-3-基亚氨基)-1-氧负离子基-1,2,3,6-四氢-116-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:

[1253] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$计算值:534.2;实验值534.1;^1H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 8.28(s,1H)7.95(s,1H)7.60(t,J=7.2Hz,1H)7.49(t,J=7.0Hz,1H)7.25(t,J=7.6Hz,1H)7.01(t,J=54.8Hz,1H)6.85(d,J=6.8Hz,1H)6.14-6.11(m,1H)5.75-5.66(m,1H)4.76-4.72(m,2H)4.68-4.62(m,1H)4.49-4.45(m,2H)3.87-3.74(m,2H)3.61(s,3H)3.26-3.22(m,2H)3.06-3.03(m,2H)1.62(d,J=7.2Hz,3H)。

[1254] 实施例67:4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成



[1255]



[1256] 步骤1

[1257] 在Ar下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1g,2.24mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中加入Pd/C(1g,10wt%)。在真空下将混合物脱气并且用H_2吹扫3次。在80℃下,在H_2(50psi)下将反应物搅拌24小时。冷却至室温之后,过滤混合物并且在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-四氢噻喃-4-基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(550mg,55%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.28(s,1H)8.17(s,1H)7.56(t,J=7.4Hz,1H)7.47(t,J=6.8Hz,1H)7.22(t,J=7.8Hz,1H)7.00(t,J=55.0Hz,1H)5.77(q,J=7.0Hz,1H)3.69(s,3H)3.00-2.86(m,3H)2.70-2.66(m,2H)2.20-2.16(m,2H)1.90-1.79(m,2H)1.66(d,J=7.2Hz,3H)。

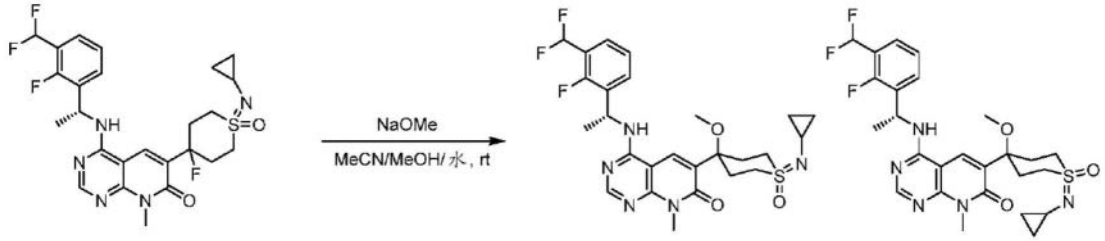
[1258] 步骤2

[1259] 在0℃下向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-四氢噻喃-4-基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(250mg,557μmol)在THF(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入单过硫酸氢钾复合盐(175mg,284μmol)。在室温下将混合物搅拌2小时,然后加入$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)。用EtOAc萃取之后,用盐水洗涤所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥并在减压下除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-(1-氧代硫杂环己烷-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200mg,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.29(s,1H)8.24(s,1H)7.57(t,J=7.2Hz,1H)7.47(t,J=7.0Hz,1H)7.00(t,J=55.0Hz,1H)5.78(q,J=7.0Hz,1H)3.69(s,3H)3.22-3.14(m,3H)2.96-2.88(m,2H)2.48-2.35(m,2H)1.99-1.95(m,2H)1.66(d,J=7.2Hz,3H)。

[1260] 步骤3

[1261] 向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-8-甲基-6-(1-氧代硫杂环己烷-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320mg,689μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入(二乙酰氧基碘基)苯(665mg,2.07mmol)和氨氨基甲酸(215mg,2.76mmol)。在室温下将混合物搅拌4小时,在减压下除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化粗残余物,得到4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(1-亚氨基-1-氧代-硫杂环己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(206mg,62%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$计算值:480.2;实验值480.1;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.30(s,1H)8.28(s,1H)7.57(t,J=7.4Hz,1H)7.48(t,J=7.0Hz,1H)7.23(t,J=7.8Hz,1H)7.01(t,J=54.8Hz,1H)5.77(q,J=7.0Hz,1H)3.71(s,3H)3.38-3.33(m,2H)3.27-3.23(m,3H)2.35-2.25(m,4H)1.66(d,J=7.2Hz,3H)。

[1262] 实施例68和实施例69:6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-116-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1263] 

[1264] 步骤1

[1265] 向6-[1-(环丙基亚氨基)-4-氟-1-氧代-1λ⁶-硫杂环己烷-4-基]-4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(400mg,0.74mmol)在ACN(50mL)、MeOH(30mL)和水(10mL)的混合物中的溶液中加入甲醇钠(362mg,6.7mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。用DCM萃取之后,经Na_2SO_4干燥所合并的有机层并且在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化粗物质,得到6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(47.3mg,产率=12%,任意指定的磺酰亚胺立体化学)和6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(60.2mg,产率=15%,任意指定的磺酰亚胺立体化学)。

[1266] 6-((1R,4r)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$计算值:550.2;实验值:550.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=7.1Hz,1H),8.35(d,J=3.8Hz,2H),7.66-7.57(m,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.80-5.69(m,1H),3.56(s,3H),3.30-3.11(m,7H),2.82-2.67(m,2H),2.43-2.22(m,3H),1.59(d,J=7.1Hz,3H),0.55-0.32(m,4H)。

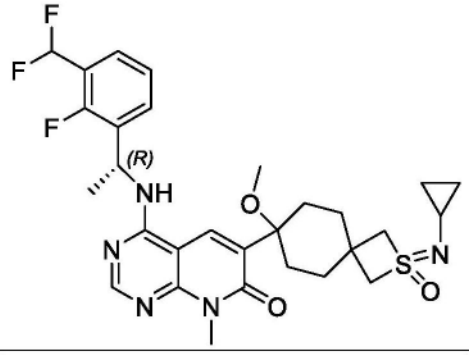
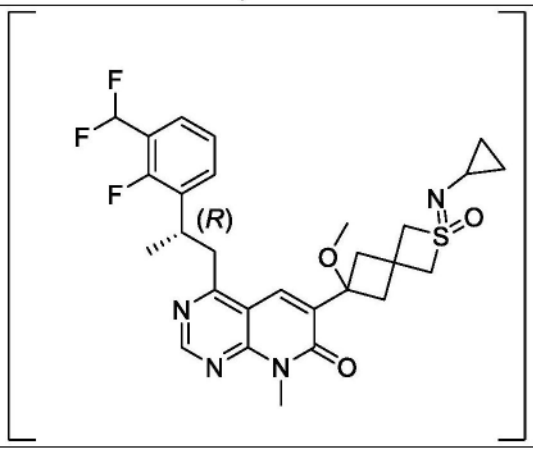
[1267] 6-((1S,4s)-1-(环丙基亚氨基)-4-甲氧基-1-氧负离子基六氢-1l6-噻喃-4-基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮:

[1268] LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$计算值:550.2;实验值:550.2;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=7.2Hz,1H),8.41-8.31(m,2H),7.63(t,J=7.6Hz,1H),7.51(t,J=7.0Hz,1H),7.30(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=54.4Hz,1H),5.80-5.71(m,1H),3.57(s,3H),3.24-3.09(m,7H),2.86-2.75(m,2H),2.60-2.54(m,1H),2.45-2.36(m,2H),1.59(d,J=7.1Hz,3H),0.54-0.29(m,4H)。

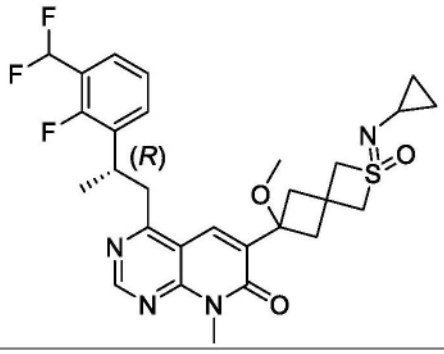
[1269] 表21所示的以下实施例68-1至实施例68-3以类似于实施例68和实施例69的方式合成。

[1270] 表21.实施例68-1至实施例68-3

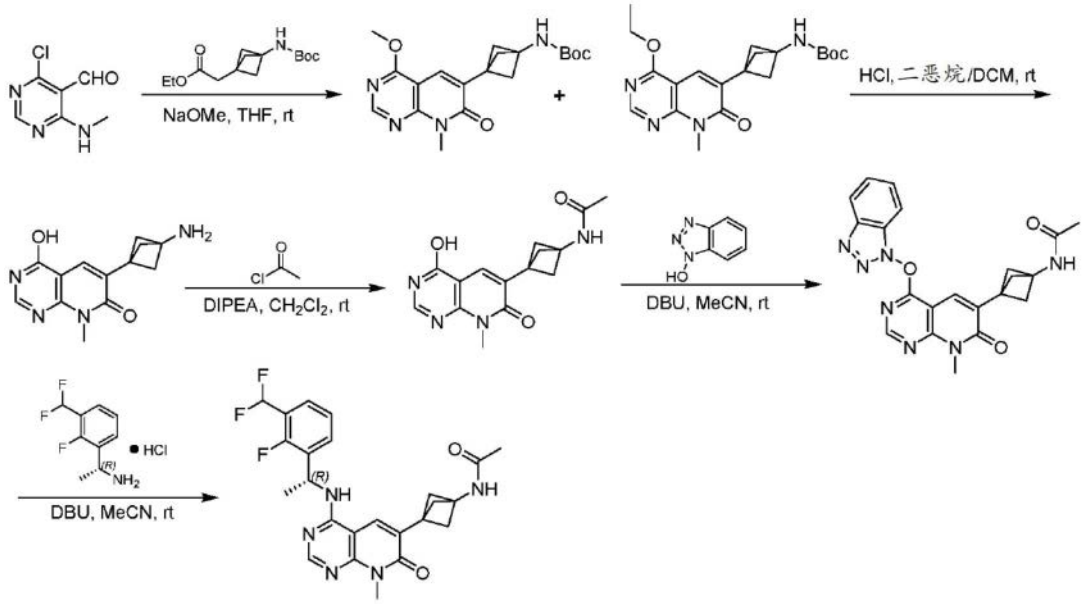
[1271]

实施例编号	结构	质量实验值
68-1		590.19
68-2		561.9

[1272]

68-3		561.9

[1273] 实施例70:N-[3-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺的合成

[1274] 

[1275] 步骤1

[1276] 向4-氯-6-(甲基氨基)嘧啶-5-甲醛(1.40g,8.17mmol)在THF(55mL)中的溶液中加入2-(3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酸乙酯(2.20g,8.17mmol,1.0当量)和甲醇钠(880mg,16.3mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。在真空中除去溶剂并且使残余物分配在水与EtOAc之间。分离诸层并且用EtOAc和DCM萃取水相。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机萃取物,过滤,并浓缩。通过经硅胶快速柱色谱纯化粗残余物,得到N-(3-{4-乙氧基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯与N-(3-{4-甲氧基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(合计2.55g,粗物质)。产物1的UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{20}H_{26}N_4O_4$计算值:387.2;实验值387.3;产物2的UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{19}H_{24}N_4O_4$计算值:373.2;实验值373.3。

[1277] 步骤2

[1278] 在0℃下向含N-(3-{4-甲氧基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯与N-(3-{4-乙氧基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(1.20g,粗物质)的无水DCM(66mL)中逐滴加入HCl(4.0M二恶烷溶液,8.05mL,32.2mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3天。在减压下浓缩混合物。将粗残余物用乙醚湿磨,过滤并且用乙醚洗涤,得到6-{3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(800mg,粗物质)。UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{14}N_4O_2$计算值:258.1;实验值259.3。

[1279] 步骤3

[1280] 向6-{3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基}-4-羟基-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(850mg,粗物质)在无水DCM(21.0mL)中的悬浮液中加入DIPEA(1.51mL,8.65mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且逐滴加入乙酰氯(226μL,3.17mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌1小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液处理混合物并且用DCM萃取。经无水Na_2SO_4干燥所合并的有机层,过滤,并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物,得到N-(3-{4-羟基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰

胺(335mg,29%产率,3个步骤)。UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{15}H_{16}N_4O_3$计算值:301.1;实验值301.3。

[1281] 步骤4

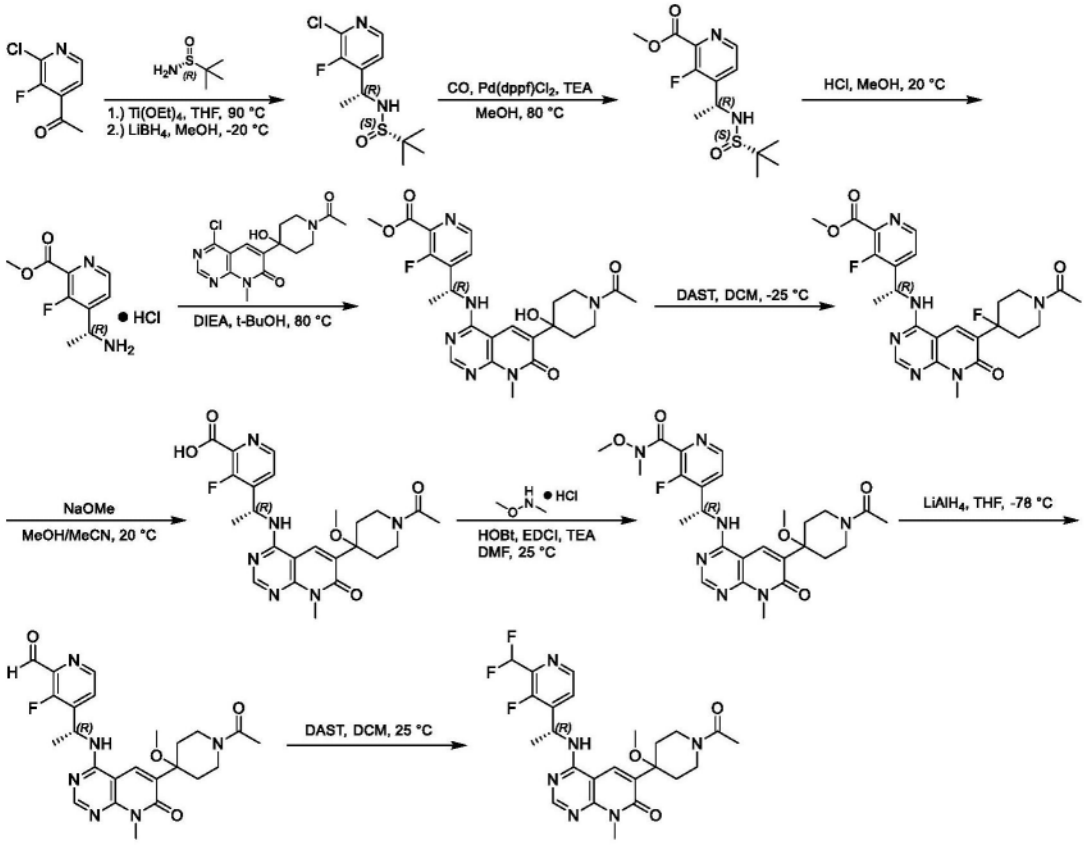
[1282] 向N-(3-{4-羟基-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(390mg,1.3mmol)和BOP(740mg,1.69mmol)在乙腈(39.0mL)中的溶液中加入DBU(291μL,1.95mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。然后在减压下浓缩混合物,并且通过快速柱色谱纯化粗物质,得到N-{3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(360mg,66%产率)。UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{21}H_{19}N_7O_3$计算值:418.2;实验值418.5。

[1283] 步骤5

[1284] 向(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺盐酸盐(290mg,1.29mmol)和DBU(387μL,2.59mmol)在无水乙腈(36.0mL)中的溶液中加入N-{3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(360mg,860μmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。在减压下浓缩混合物,然后使残余物悬浮在水中并且用DCM萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液、$NaHSO_4$溶液、盐水洗涤所合并的有机层,然后经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化粗残余物,得到73mg(Y=18%)N-[3-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(60mg,15%产率)。UPLC(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$计算值:472.2;实验值472.7;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.48(s,1H),8.40-8.28(m,2H),8.19(s,1H),7.62(t,J=7.5Hz,1H),7.51(t,J=7.1Hz,1H),7.32(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=55.0Hz,1H),5.79-5.65(m,1H),3.54(s,3H),2.33(d,J=1.8Hz,6H),1.80(s,3H),1.59(d,J=7.0Hz,3H)。

[1285] 实施例71:N-[3-(4-{[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]氨基}-8-甲基-7-氧代-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺的合成

[1286]



[1287] 步骤1

[1288] 在25℃下,向1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙酮(20.0g,115mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(27.9g,230mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(95.6mL,461mmol)。在90℃下将反应混合物搅拌8小时。将混合物冷却至-20℃之后,加入$LiBH_4$(2.76g,127mmol)和MeOH(4.66mL,115mmol)并且在-20℃下将反应混合物搅拌30分钟。通过H_2O淬灭反应物,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到N-[(1R)-1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(10g,31%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{11}H_{17}ClFN_2OS$计算值:279.1;实验值:278.9。

[1289] 步骤2

[1290] 向N-[(1R)-1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(10.0g,35.9mmol)在MeOH(200mL)中的溶液中加入TEA(15.0mL,108mmol)和$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(2.93g,3.59mmol)。将混合物脱气并且用CO吹扫,然后在80℃下在CO气氛(50psi)下搅拌2小时。过滤混合物并且在减压下浓缩。然后通过柱色谱纯化残余物,得到4-[(1R)-1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰基氨基)乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(9.0g,83%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{13}H_{20}FN_2O_3S$计算值:303.1;实验值:302.9。

[1291] 步骤3

[1292] 向4-[(1R)-1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰基氨基)乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(5.00g,16.5mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入HCl溶液(4M MeOH溶液,12.40mL)。在20℃下将反应混合物搅拌2小时。在减压下浓缩混合物,得到4-[(1R)-1-氨基乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(3.0g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_9H_{12}FN_2O_2$计算值:199.1;实验值:198.9。

[1293] 步骤4

[1294] 向6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.00g,5.94mmol)在t-BuOH(20mL)中的溶液中加入DIEA(4.14mL,23.8mmol)和4-[(1R)-1-氨基乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.41g,7.13mmol)。在80℃下将反应混合物搅拌12小时。用H_2O淬灭反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化残余物,得到4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(2.0g,68%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}FN_6O_5$计算值:499.2;实验值:499.2。

[1295] 步骤5

[1296] 在-25℃下向4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.00g,2.01mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入DAST(530μL,4.01mmol)。在-25℃下将反应混合物搅拌2小时。然后用TEA处理混合物至pH=8,用H_2O稀释并且用DCM萃取。用盐水洗涤所合并的有机萃取物,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-氟-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.2g,粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$计算值:501.2;实验值:501.1。

[1297] 步骤6

[1298] 向4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-氟-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.00g,2.00mmol)在MeCN(10mL)和MeOH(6mL)中的溶液中加入NaOMe(324mg,5.99mmol)。在20℃下将反应混合物搅拌12小时。然后通过H_2O淬灭混合物并且用乙酸乙酯萃取。用盐水处理所合并的有机萃取物,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸(250mg,25%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}FN_6O_5$计算值:499.2;实验值:499.1。

[1299] 步骤7

[1300] 在0℃下向4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸(250mg,502μmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(53.8mg,552μmol)、HOBt(81.3mg,602μmol)、TEA(209μL,1.50mmol)和EDCI(115mg,602μmol)。在25℃下将反应混合物搅拌16小时。用H_2O稀释混合物并且用乙酸乙酯萃取。用盐水处理所合并的有机萃取物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(150mg,55%产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{26}H_{33}FN_7O_5$计算值:542.2;实验值:542.2。

[1301] 步骤8

[1302] 在-78℃下向4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(50.0mg,92.3μmol)在THF(1mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(2.5M THF溶液,18.46μL)。在-78℃下将混合

物搅拌30分钟。用H_2O稀释反应物并且用乙酸乙酯萃取。用盐水处理所合并的有机萃取物，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并且在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物，得到4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲醛(60mg，粗物质)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}FN_6O_4$计算值:483.2;实验值:483.1。

[1303] 步骤9

[1304] 在0℃下向4-[(1R)-1-[[6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲醛(30.0mg，62.2μmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入DAST(16.4μL，124μmol)。在25℃下将反应混合物搅拌1小时。通过加入TEA淬灭反应物，然后用H_2O稀释并且用DCM萃取。用盐水处理所合并的有机萃取物，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物，得到6-(1-乙酰基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1R)-1-[2-(二氟甲基)-3-氟-4-吡啶基]乙基]氨基]-8-甲基-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮(6.0mg，19％产率)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]$C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$计算值:505.2;实验值:505.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(br d,J＝6.8Hz,1H),8.45(d,J＝4.8Hz,1H),8.33(s,2H),7.64(d,J＝3.5Hz,1H),7.17(d,J＝52.8Hz,1H),5.69(t,J＝7.0Hz,1H),4.38-4.28(m,1H),3.77-3.67(m,1H),3.55(s,3H),3.42-3.33(m,1H),3.13(d,J＝3.8Hz,3H),2.90-2.70(m,1H),2.31-1.97(m,7H),1.61(d,J＝7.1Hz,3H)。

[1305] 生物学实施例

[1306] 效能测定:使用表面等离子体共振(SPR)测量本发明化合物与SOS1的结合亲和力

[1307] SPR测定的目的是测量化合物与固定在传感器芯片上的SOS1催化结构域(残基564-1049)的直接结合。数据报告为平衡解离常数(K_d)值。

[1308] 使用GE Biacore 8K SPR仪器，在含有0.01M HEPES、0.15M NaCl和0.05％v/v表面活性剂P20的测定缓冲液中将avi标签SOS1催化域蛋白固定在链霉亲和素涂覆过的SPR传感器芯片上，达到约6000个响应单位(RU)的水平。在含有2％DMSO的测定缓冲液中，在十次2倍稀释中产生了跨越5μM至4.9nM的测试化合物浓度系列。对于每一种测试化合物，产生了单独的0μM样品以便在后续双参考物减去过程中使用。依次针对每一种测试化合物，使个别稀释样品以50μL/分钟的流速流经已固定的SOS1蛋白，以监测与SOS1的缔合。立即通过使测定缓冲液流经传感器表面并监测结合信号降低回到不存在化合物时所见的基线水平来监测已结合的测试化合物与SOS1蛋白的解离。对每一个系列中的所有化合物稀释液重复这个操作。在缔合阶段即将结束前指出每一个测试化合物浓度的结合水平反应，并产生了示出针对每一个化合物稀释系列产生的结合反应水平对比测试化合物浓度的二级图。将该数据与描述测试化合物与SOS1之间的可逆平衡1:1结合的模型拟合，从而产生相互作用K_d值的估计值。

[1309] 使用SOS1的表面等离子体共振(SPR)结果示于以下表22中。

[1310] 表22.

[1311]

实施例编号	SOS1 SPR 平衡 Kd (μM)	实施例编号	SOS1 SPR 平衡 Kd (μM)
实施例 1.	0.0062	实施例 32-19.	0.00692
实施例 1-1.	0.0591	实施例 32-20.	
实施例 1-2.	0.0134	实施例 32-21.	
实施例 1-3.	0.00786	实施例 32-22.	
实施例 1-4.		实施例 32-23.	
实施例 1-5.	0.0163	实施例 32-24.	
实施例 1-6.	0.0182	实施例 32-25.	
实施例 1-7.	0.353	实施例 32-26.	
实施例 1-8.	0.0200	实施例 32-27.	
实施例 1-9.	0.074	实施例 32-28.	
实施例 1-10.	0.0232	实施例 32-29.	
实施例 1-11.	0.0546	实施例 32-30.	
实施例 1-12.	0.0368	实施例 32-31.	
实施例 1-13.	0.0138	实施例 32-32.	
实施例 1-14.	0.019	实施例 32-33.	
实施例 1-15.	0.00629	实施例 32-34.	
实施例 1-16.	0.0282	实施例 32-35.	
实施例 1-17.	0.0213	实施例 32-36.	
实施例 1-18.	0.022	实施例 32-37.	
实施例 1-19.	0.144	实施例 32-38.	
实施例 1-20.	0.0559	实施例 32-39.	
实施例 1-21.	0.137	实施例 32-40.	
实施例 1-22.	0.0151	实施例 32-41.	
实施例 1-23.	0.122	实施例 32-42.	
实施例 1-24.	0.0749	实施例 32-43.	
实施例 1-25.	0.101	实施例 32-44.	
实施例 1-26.	0.0610	实施例 32-45.	
实施例 1-27.	0.0486	实施例 32-46.	
实施例 1-28.		实施例 32-47.	
实施例 1-29.	0.157	实施例 32-48.	
实施例 1-30.	0.0201	实施例 32-49.	
实施例 1-31.	0.0982	实施例 32-50.	
实施例 1-32.		实施例 32-51.	
实施例 1-33.		实施例 32-52.	

[1312]

实施例 2.	0.00736	实施例 32-53.	
实施例 2-1.		实施例 32-54.	
实施例 2-2.		实施例 32-55.	
实施例 2-3.	0.0890	实施例 32-56.	
实施例 2-4.	0.153	实施例 32-57.	
实施例 2-5.	0.097	实施例 32-58.	
实施例 3.	0.0218	实施例 32-59.	
实施例 4.	0.00797	实施例 32-60.	
实施例 5.		实施例 32-61.	
实施例 6.	0.0173	实施例 32-62.	
实施例 7.	0.117	实施例 32-63.	
实施例 8.		实施例 32-64.	
实施例 8-1.	0.0242	实施例 32-65.	
实施例 8-2.	0.0644	实施例 32-66.	
实施例 8-3.	0.0309	实施例 32-67.	
实施例 8-4.	0.0294	实施例 32-68.	
实施例 8-5.	0.0376	实施例 32-69.	
实施例 8-6.		实施例 32-70.	
实施例 8-7.		实施例 32-71.	
实施例 8-8.	0.0620	实施例 32-72.	
实施例 8-9.	0.120	实施例 32-73.	
实施例 8-10.		实施例 32-74.	
实施例 8-11.		实施例 32-75.	
实施例 8-12.	0.0834	实施例 32-76.	
实施例 8-13.	0.156	实施例 32-77.	
实施例 8-14.	0.200	实施例 32-78.	
实施例 8-15.	0.0904	实施例 32-79.	
实施例 8-16.	0.136	实施例 32-80.	
实施例 8-17.	0.796	实施例 32-81.	
实施例 9.	0.000366	实施例 32-82.	
实施例 10.		实施例 32-83.	
实施例 11.		实施例 32-84.	
实施例 11-1.	0.0813	实施例 32-85.	
实施例 11-2.		实施例 32-86.	
实施例 11-3.		实施例 32-87.	
实施例 11-4.		实施例 32-88.	
实施例 12.	0.00794	实施例 32-89.	

[1313]

实施例 13.	0.0283	实施例 32-90.	
实施例 14.		实施例 32-91.	
实施例 15.	0.168	实施例 32-92.	
实施例 16.		实施例 32-93.	
实施例 17.		实施例 32-94.	
实施例 18.	0.016	实施例 32-95.	
实施例 19.	0.0324	实施例 32-96.	
实施例 20.		实施例 32-97.	
实施例 20-1.		实施例 32-98.	
实施例 20-2.		实施例 32-99.	
实施例 20-3.		实施例 32-100.	
实施例 20-4.		实施例 32-101.	
实施例 21.	0.0327	实施例 32-102.	
实施例 21-1.	1.16	实施例 32-103.	
实施例 21-2.	0.0854	实施例 32-104.	
实施例 21-3.	0.330	实施例 32-105.	
实施例 21-4.	0.272	实施例 32-106.	
实施例 21-5.	0.115	实施例 32-107.	
实施例 21-6.	0.118	实施例 32-108.	
实施例 21-7.	0.0925	实施例 32-109.	
实施例 21-8.	0.336	实施例 32-110.	
实施例 21-9.	0.338	实施例 32-111.	
实施例 21-10.	0.849	实施例 32-112.	
实施例 21-11.	0.234	实施例 32-113.	
实施例 21-12.	0.216	实施例 32-114.	
实施例 21-13.		实施例 32-115.	
实施例 21-14.		实施例 33.	0.0334
实施例 21-15.		实施例 33-1.	0.486
实施例 22.	0.0342	实施例 33-2.	
实施例 23.	0.0198	实施例 33-3.	
实施例 23-1.	0.0862	实施例 33-4.	
实施例 24.		实施例 33-5.	

[1314]

实施例 25.	0.0194	实施例 33-6.	
实施例 26.	0.115	实施例 33-7.	
实施例 26-1.	0.285	实施例 33-8.	
实施例 26-2.	0.118	实施例 33-9.	
实施例 26-3.	0.404	实施例 33-10.	
实施例 26-4.	0.0732	实施例 33-11.	
实施例 26-5.		实施例 33-12.	
实施例 26-6.		实施例 33-13.	
实施例 26-7.	0.0775	实施例 33-14.	
实施例 26-8.		实施例 33-15.	
实施例 26-9.	0.178	实施例 33-16.	
实施例 26-10.		实施例 33-17.	
实施例 26-11.	0.0978	实施例 33-18.	
实施例 26-12.	0.158	实施例 33-19.	
实施例 26-13.		实施例 33-20.	
实施例 26-14.		实施例 33-21.	
实施例 26-15.		实施例 33-22.	
实施例 26-16.		实施例 33-23.	
实施例 26-17.		实施例 33-24.	
实施例 26-18.	0.150	实施例 33-25.	
实施例 26-19.	0.148	实施例 33-26.	
实施例 26-20.	1.465	实施例 33-27.	
实施例 26-21.	0.114	实施例 33-28.	
实施例 26-22.	0.474	实施例 33-29.	
实施例 26-23.		实施例 33-30.	

[1315]

实施例 26-24.	0.160	实施例 33-31.	
实施例 26-25.	0.350	实施例 33-32.	
实施例 26-26.	0.269	实施例 33-33.	
实施例 26-27.		实施例 33-34.	
实施例 26-28.		实施例 33-35.	
实施例 26-29.	0.136	实施例 33-36.	
实施例 26-30.	0.26	实施例 33-37.	
实施例 26-31.	0.322	实施例 34.	0.0729
实施例 26-32.		实施例 35.	
实施例 26-33.		实施例 36.	
实施例 26-34.		实施例 36-1.	
实施例 26-35.		实施例 36-2.	
实施例 26-36.		实施例 36-3.	
实施例 26-37.		实施例 36-4.	
实施例 26-38.	0.235	实施例 36-5.	
实施例 26-39.		实施例 36-6.	
实施例 26-40.		实施例 36-7.	
实施例 26-41.	0.420	实施例 36-8.	
实施例 26-42.		实施例 36-9.	
实施例 26-43.	0.0536	实施例 36-10.	

	实施例 26-44.		实施例 36-11.	
	实施例 26-45.		实施例 36-12.	
	实施例 26-46.		实施例 36-13.	
	实施例 26-47.	0.136	实施例 36-14.	
	实施例 26-48.		实施例 36-15.	
	实施例 26-49.	0.311	实施例 36-16.	
	实施例 26-50.		实施例 37.	
	实施例 26-51.		实施例 38.	
	实施例 26-52.		实施例 39.	
	实施例 27.	0.550	实施例 40.	
[1316]	实施例 28.	0.0451	实施例 41.	
	实施例 28-1.	0.0704	实施例 41-1.	
	实施例 28-2.	0.14	实施例 42.	
	实施例 28-3.	0.128	实施例 43.	
	实施例 28-4.		实施例 44.	
	实施例 28-5.	0.118	实施例 45.	
	实施例 28-6.	0.021	实施例 46.	
	实施例 28-7.		实施例 47.	
	实施例 28-8.		实施例 48.	
	实施例 28-9.		实施例 49.	
	实施例 29.	0.0360	实施例 50.	
	实施例 29-1.		实施例 51.	
	实施例 29-2.		实施例 51-1.	
	实施例 29-3.	0.0416	实施例 51-2.	
	实施例 29-4.	0.0522	实施例 51-3.	
	实施例 29-5.	0.0374	实施例 51-4.	
	实施例 29-6.		实施例 51-5.	
	实施例 29-7.		实施例 51-6.	
	实施例 29-8.		实施例 52.	

[1317]

实施例 29-9.		实施例 53.	
实施例 29-10.		实施例 54.	
实施例 29-11.		实施例 54-1.	
实施例 29-12.		实施例 54-2.	
实施例 29-13.		实施例 54-3.	
实施例 29-14.		实施例 54-4.	
实施例 29-15.		实施例 55.	
实施例 30.		实施例 56.	
实施例 31.	0.0428	实施例 56-1.	
实施例 31-1.	0.0164	实施例 56-2.	
实施例 31-2.		实施例 56-3.	
实施例 31-3.		实施例 56-4.	
实施例 31-4.		实施例 56-5.	
实施例 31-5.		实施例 57.	0.00919
实施例 31-6.		实施例 58.	
实施例 31-7.		实施例 58-1.	
实施例 31-8.		实施例 58-2.	
实施例 31-9.		实施例 58-3.	
实施例 31-10.		实施例 58-4.	
实施例 31-11.		实施例 59.	
实施例 32.	0.0396	实施例 60.	
实施例 32-1.		实施例 61.	
实施例 32-2.		实施例 62.	
实施例 32-3.		实施例 63.	
实施例 32-4.		实施例 64.	
实施例 32-5.		实施例 64-1.	
实施例 32-6.		实施例 64-2.	
实施例 32-7.		实施例 64-3.	
实施例 32-8.		实施例 65.	
实施例 32-9.		实施例 66.	

[1318]

实施例 32-10.		实施例 67.	
实施例 32-11.		实施例 68.	
实施例 32-12.		实施例 68-1.	
实施例 32-13.		实施例 68-2.	
实施例 32-14.		实施例 68-3.	
实施例 32-15.		实施例 69.	
实施例 32-16.		实施例 70.	
实施例 32-17.		实施例 71.	
实施例 32-18.			

[1319] 空白＝未测定

[1320] 效能测定:pERK

[1321] 本测定的目的是测量测试化合物抑制细胞中SOS1功能的能力。SOS1响应于受体酪氨酸激酶激活通过催化RAS·GDP向RAS·GTP转化来激活RAS蛋白。RAS激活诱导了一系列细胞信号传导事件,导致苏氨酸202和酪氨酸204处的ERK磷酸化(pERK)增加。下文描述的程序测量了PC-9细胞(EGFR Ex19Del)中响应于测试化合物的细胞pERK水平。

[1322] 使用ATCC推荐的培养基和程序生长和维持PC-9细胞。在加入化合物的前一天,将细胞接种在384孔细胞培养板(40μL/孔)中,并且在37℃、5%CO_2孵育箱中生长过夜。在DMSO中以10、3倍稀释度制备测试化合物,最高浓度是10mM。在测定当天,使用Echo550液体处理器(LabCyte)将40nL测试化合物加入细胞培养板的各个孔。测试化合物的浓度以一式两份进行测试,最高测试浓度是10μM。加入化合物之后,在37℃、5%CO_2下将细胞孵育1小时。孵育后,去除培养基并且用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次。

[1323] 使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElme r)测定细胞pERK水平。将细胞溶解在25μL溶解缓冲液中,在室温下以600RPM振荡15分钟。将溶解物(10μL)转移到384孔Opti-plat e(PerkinElmer),并加入5μL受体混合物。以1000RPM将板离心1分钟,并在暗处孵育2小时。在本次孵育后,加入5μL供体混合物,将板密封并以1000RPM离心1分钟,并且在室温下将混合物孵育2小时。在Envision读板器(PerkinElmer)上使用标准AlphaLISA设置读取信号。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中对原始数据进行分析。将信号相对于化合物浓度的常用对数进行绘图,并通过拟合4参数S形浓度响应模型来确定IC_{50}。

[1324] SOS1 pERK IC50测定结果示于以下表23中。

[1325] 表23.

[1326]

实施例编号	SOS1 pERK IC50 (μM)	实施例编号	SOS1 pERK IC50 (μM)
实施例 1.	0.0546	实施例 32-19.	0.0113
实施例 1-1.	0.14	实施例 32-20.	0.143
实施例 1-2.	0.114	实施例 32-21.	0.393
实施例 1-3.	0.0503	实施例 32-22.	0.18
实施例 1-4.	0.0431	实施例 32-23.	0.0527
实施例 1-5.	0.222	实施例 32-24.	0.0697
实施例 1-6.	0.18	实施例 32-25.	1.44
实施例 1-7.	0.693	实施例 32-26.	0.0418
实施例 1-8.	0.169	实施例 32-27.	0.0879
实施例 1-9.	0.666	实施例 32-28.	0.0921
实施例 1-10.	0.425	实施例 32-29.	0.0537
实施例 1-11.	0.077	实施例 32-30.	0.236
实施例 1-12.	0.125	实施例 32-31.	0.0101
实施例 1-13.	0.195	实施例 32-32.	0.00979
实施例 1-14.	0.218	实施例 32-33.	0.0859
实施例 1-15.	0.217	实施例 32-34.	0.0711
实施例 1-16.	0.119	实施例 32-35.	0.244
实施例 1-17.	0.0507	实施例 32-36.	0.0931
实施例 1-18.	0.067	实施例 32-37.	0.0118
实施例 1-19.	0.091	实施例 32-38.	0.172
实施例 1-20.	0.0785	实施例 32-39.	0.0542
实施例 1-21.	0.173	实施例 32-40.	0.382
实施例 1-22.	0.416	实施例 32-41.	0.461
实施例 1-23.	0.0702	实施例 32-42.	0.355
实施例 1-24.	0.106	实施例 32-43.	0.181
实施例 1-25.	0.0837	实施例 32-44.	0.0321
实施例 1-26.	0.26	实施例 32-45.	0.249
实施例 1-27.	0.313	实施例 32-46.	0.148
实施例 1-28.	0.125	实施例 32-47.	0.0776
实施例 1-29.	0.309	实施例 32-48.	0.0054
实施例 1-30.	0.143	实施例 32-49.	0.102
实施例 1-31.	0.568	实施例 32-50.	0.153
实施例 1-32.	0.0931	实施例 32-51.	0.00579
实施例 1-33.	0.201	实施例 32-52.	0.0181
实施例 2.	0.0598	实施例 32-53.	0.199

[1327]

实施例 2-1.	0.112	实施例 32-54.	0.0402
实施例 2-2.	0.427	实施例 32-55.	0.0816
实施例 2-3.	0.188	实施例 32-56.	0.0937
实施例 2-4.	0.906	实施例 32-57.	0.0839
实施例 2-5.	0.824	实施例 32-58.	0.0133
实施例 3.	0.0794	实施例 32-59.	0.0203
实施例 4.	0.481	实施例 32-60.	0.0211
实施例 5.	0.134	实施例 32-61.	0.115
实施例 6.	0.188	实施例 32-62.	0.0108
实施例 7.	0.0724	实施例 32-63.	0.0115
实施例 8.	2.13	实施例 32-64.	0.154
实施例 8-1.	0.0684	实施例 32-65.	0.0503
实施例 8-2.	0.265	实施例 32-66.	0.127
实施例 8-3.	0.145	实施例 32-67.	0.128
实施例 8-4.	0.229	实施例 32-68.	0.0676
实施例 8-5.	0.0335	实施例 32-69.	0.0778
实施例 8-6.	0.0344	实施例 32-70.	0.35
实施例 8-7.	0.351	实施例 32-71.	0.0418
实施例 8-8.	0.389	实施例 32-72.	0.127
实施例 8-9.	0.0868	实施例 32-73.	0.0571
实施例 8-10.	0.0615	实施例 32-74.	0.201
实施例 8-11.	0.0451	实施例 32-75.	0.00971
实施例 8-12.	0.138	实施例 32-76.	0.0175
实施例 8-13.	0.364	实施例 32-77.	0.0477
实施例 8-14.	0.42	实施例 32-78.	0.0493
实施例 8-15.	0.394	实施例 32-79.	0.132
实施例 8-16.	0.917	实施例 32-80.	0.154
实施例 8-17.	0.542	实施例 32-81.	0.0193
实施例 9.		实施例 32-82.	0.014
实施例 10.	0.787	实施例 32-83.	0.321
实施例 11.	0.292	实施例 32-84.	0.173
实施例 11-1.	0.345	实施例 32-85.	0.0537
实施例 11-2.	0.216	实施例 32-86.	0.0825
实施例 11-3.	0.0807	实施例 32-87.	0.0134
实施例 11-4.	0.0322	实施例 32-88.	0.0081
实施例 12.	0.101	实施例 32-89.	0.0231
实施例 13.	0.321	实施例 32-90.	0.0188

[1328]

实施例 14.		实施例 32-91.	0.0177
实施例 15.	0.391	实施例 32-92.	0.0171
实施例 16.	0.346	实施例 32-93.	0.294
实施例 17.	0.377	实施例 32-94.	0.028
实施例 18.	0.19	实施例 32-95.	0.798
实施例 19.	0.0492	实施例 32-96.	0.256
实施例 20.	3.95	实施例 32-97.	0.0275
实施例 20-1.	6.6	实施例 32-98.	0.231
实施例 20-2.	2.55	实施例 32-99.	0.0169
实施例 20-3.	2.64	实施例 32-100.	0.2
实施例 20-4.	0.368	实施例 32-101.	0.348
实施例 21.	0.136	实施例 32-102.	
实施例 21-1.	1.16	实施例 32-103.	
实施例 21-2.	0.247	实施例 32-104.	
实施例 21-3.	0.188	实施例 32-105.	0.369
实施例 21-4.	0.365	实施例 32-106.	0.320
实施例 21-5.	1.2	实施例 32-107.	0.320
实施例 21-6.		实施例 32-108.	0.261
实施例 21-7.	0.15	实施例 32-109.	0.047
实施例 21-8.	0.334	实施例 32-110.	0.171
实施例 21-9.	0.335	实施例 32-111.	0.189
实施例 21-10.	0.611	实施例 32-112.	0.092
实施例 21-11.	0.452	实施例 32-113.	0.015
实施例 21-12.	0.588	实施例 32-114.	0.434
实施例 21-13.	0.486	实施例 32-115.	0.350
实施例 21-14.	0.119	实施例 33.	0.145
实施例 21-15.	0.212	实施例 33-1.	0.0621
实施例 22.	0.122	实施例 33-2.	0.0716
实施例 23.	0.0485	实施例 33-3.	0.0348
实施例 23-1.	0.076	实施例 33-4.	0.0925
实施例 24.	0.0614	实施例 33-5.	0.0412
实施例 25.	0.122	实施例 33-6.	0.0397
实施例 26.	0.388	实施例 33-7.	0.521
实施例 26-1.	0.994	实施例 33-8.	0.0547
实施例 26-2.	0.314	实施例 33-9.	0.27
实施例 26-3.	0.659	实施例 33-10.	0.335
实施例 26-4.	0.423	实施例 33-11.	0.169

[1329]

实施例 26-5.	0.396	实施例 33-12.	0.0407
实施例 26-6.	8.83	实施例 33-13.	0.021
实施例 26-7.	0.186	实施例 33-14.	0.271
实施例 26-8.	0.252	实施例 33-15.	0.113
实施例 26-9.	0.479	实施例 33-16.	0.0879
实施例 26-10.	2.09	实施例 33-17.	0.285
实施例 26-11.	0.251	实施例 33-18.	0.0532
实施例 26-12.	0.861	实施例 33-19.	0.182
实施例 26-13.	1.13	实施例 33-20.	0.0527
实施例 26-14.	0.122	实施例 33-21.	0.0522
实施例 26-15.	0.256	实施例 33-22.	1.2
实施例 26-16.	0.729	实施例 33-23.	0.0854
实施例 26-17.	0.195	实施例 33-24.	0.293
实施例 26-18.	0.589	实施例 33-25.	0.0738
实施例 26-19.	0.295	实施例 33-26.	
实施例 26-20.	1.75	实施例 33-27.	
实施例 26-21.	0.52	实施例 33-28.	
实施例 26-22.	2.61	实施例 33-29.	
实施例 26-23.	0.275	实施例 33-30.	0.263
实施例 26-24.	0.794	实施例 33-31.	0.204
实施例 26-25.	0.605	实施例 33-32.	0.027
实施例 26-26.	0.228	实施例 33-33.	0.182
实施例 26-27.	0.803	实施例 33-34.	0.297
实施例 26-28.	0.766	实施例 33-35.	0.146
实施例 26-29.	1.45	实施例 33-36.	0.053
实施例 26-30.	0.656	实施例 33-37.	0.034
实施例 26-31.	2.82	实施例 34.	
实施例 26-32.	0.216	实施例 35.	0.127
实施例 26-33.	0.152	实施例 36.	0.0281
实施例 26-34.	0.122	实施例 36-1.	0.0116
实施例 26-35.	0.193	实施例 36-2.	0.063
实施例 26-36.		实施例 36-3.	0.181
实施例 26-37.	0.747	实施例 36-4.	0.091
实施例 26-38.	0.392	实施例 36-5.	0.124
实施例 26-39.	> 10.0	实施例 36-6.	0.0333
实施例 26-40.	0.453	实施例 36-7.	0.772
实施例 26-41.	1.4	实施例 36-8.	0.0388

[1330]

实施例 26-42.	0.194	实施例 36-9.	0.0869
实施例 26-43.	0.181	实施例 36-10.	0.044
实施例 26-44.	0.401	实施例 36-11.	0.268
实施例 26-45.	0.521	实施例 36-12.	0.448
实施例 26-46.	0.322	实施例 36-13.	0.0812
实施例 26-47.	0.585	实施例 36-14.	0.207
实施例 26-48.	0.22	实施例 36-15.	0.0589
实施例 26-49.	0.959	实施例 36-16.	0.222
实施例 26-50.	0.88	实施例 37.	0.0499
实施例 26-51.	0.445	实施例 38.	0.137
实施例 26-52.	0.152	实施例 39.	1.56
实施例 27.	0.852	实施例 40.	1.37
实施例 28.	0.0937	实施例 41.	4.48
实施例 28-1.	0.187	实施例 41-1.	> 10.0
实施例 28-2.	0.572	实施例 42.	0.242
实施例 28-3.	0.111	实施例 43.	> 7.29
实施例 28-4.	0.0837	实施例 44.	0.179
实施例 28-5.	0.157	实施例 45.	0.0291
实施例 28-6.	0.123	实施例 46.	0.0433
实施例 28-7.	0.322	实施例 47.	0.0547
实施例 28-8.	0.0326	实施例 48.	1.52
实施例 28-9.	0.369	实施例 49.	0.0755
实施例 29.	0.0346	实施例 50.	0.112
实施例 29-1.	0.122	实施例 51.	0.0411
实施例 29-2.	0.0915	实施例 51-1.	0.086
实施例 29-3.	0.12	实施例 51-2.	0.087
实施例 29-4.	0.144	实施例 51-3.	0.144
实施例 29-5.	0.0373	实施例 51-4.	0.315
实施例 29-6.	0.47	实施例 51-5.	0.072
实施例 29-7.	0.0811	实施例 51-6.	0.047
实施例 29-8.	0.0534	实施例 52.	0.0706
实施例 29-9.	0.163	实施例 53.	0.0367
实施例 29-10.	0.14	实施例 54.	0.0463
实施例 29-11.	0.0443	实施例 54-1.	0.0537
实施例 29-12.	0.0536	实施例 54-2.	0.0828
实施例 29-13.	0.196	实施例 54-3.	0.376
实施例 29-14.	0.0355	实施例 54-4.	0.301

	实施例 29-15.	0.0422	实施例 55.	0.109
	实施例 30.	2.76	实施例 56.	0.0572
	实施例 31.	.0145	实施例 56-1.	0.121
	实施例 31-1.	0.0456	实施例 56-2.	0.294
	实施例 31-2.	0.0162	实施例 56-3.	0.0862
	实施例 31-3.	0.777	实施例 56-4.	0.05
	实施例 31-4.	0.18	实施例 56-5.	0.0441
	实施例 31-5.	0.0267	实施例 57.	0.0426
	实施例 31-6.	0.191	实施例 58.	0.271
	实施例 31-7.	0.0456	实施例 58-1.	0.386
	实施例 31-8.	0.0394	实施例 58-2.	0.0562
	实施例 31-9.	0.168	实施例 58-3.	0.148
	实施例 31-10.	0.0518	实施例 58-4.	0.104
	实施例 31-11.	0.575	实施例 59.	0.0288
	实施例 32.	0.0584	实施例 60.	0.0231
	实施例 32-1.	0.124	实施例 61.	0.647
[1331]	实施例 32-2.	0.01	实施例 62.	0.262
	实施例 32-3.	2.24	实施例 63.	> 10.0
	实施例 32-4.	0.00929	实施例 64.	0.131
	实施例 32-5.	0.0357	实施例 64-1.	0.0263
	实施例 32-6.	0.0391	实施例 64-2.	0.494
	实施例 32-7.	0.0714	实施例 64-3.	0.0583
	实施例 32-8.	0.186	实施例 65.	0.0668
	实施例 32-9.	0.0163	实施例 66.	0.0291
	实施例 32-10.	0.436	实施例 67.	0.0161
	实施例 32-11.	0.0345	实施例 68.	0.201
	实施例 32-12.	0.0286	实施例 68-1.	0.0241
	实施例 32-13.	0.044	实施例 68-2.	0.136
	实施例 32-14.	1.31	实施例 68-3.	0.100
	实施例 32-15.	0.0493	实施例 69.	0.094
	实施例 32-16.	0.268	实施例 70.	0.121
	实施例 32-17.	0.0299	实施例 71.	0.528
	实施例 32-18.	0.947		

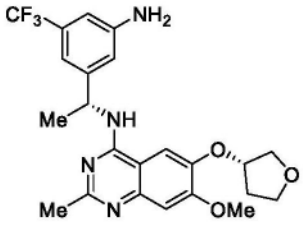
[1332] 空白＝未测定

[1333] 作用模式测定:抑制SOS1核苷酸交换活性

[1334] 本测定的目的是表征化合物对KRAS的SOS1核苷酸交换的抑制活性。数据报告为基于TR-FRET信号的IC_{50}值。

[1335] 注意:以下方案描述了监测野生型KRAS响应于本发明化合物抑制SOS1核苷酸交换活性的程序。可以采用其他KRAS突变体和RAS同种型。

[1336] 在含有20mM HEPES pH 7.5、150mM NaCl、5mM $MgCl_2$、0.05%Tween-20、0.1%BSA、1mM DTT的测定缓冲液中，在384孔测定板中以20μL体积经过十一次3倍连续稀释产生了跨越100μM至1.7nM的测试化合物浓度系列。首先将SOS1的纯化无标签催化结构域(残基564-1049)以100nM浓度稀释在测定缓冲液中，然后将20μL含SOS1的溶液直接分配至化合物板中。在室温下孵育SOS1/化合物混合物，在定轨振荡器上恒定混合20分钟，以允许反应达到平衡。通过将66.7nM avi标签化KRAS(残基1-169)、3.33nM链霉亲和素-Tb和333nM EDA-GTP-DY-647P1稀释在测定缓冲液中来制备KRAS混合物。在即将加入SOS1/化合物混合物前制备此混合物以防止内在核苷酸交换。然后在384孔低容量黑色圆底板中顺序加入5μL预孵育SOS1/化合物混合物和7.5μL KRAS混合物，并且在室温下随恒定振荡孵育30分钟。在PerkinElmer Envision读板器上测量时间分辨荧光。分别使用DMSO和10μM化合物(i)作为阴性对照和阳性对照。

[1337] 

化合物(i)

[1338] 对每一种化合物进行三次重复实验。通过以下对数据进行正规化：(阳性对照-样品信号)/(阳性对照-阴性对照)*100。使用四参数对数拟合来拟合数据。

[1339] 以下表24示出了SOS1 TR-FRET IC50测定结果。

[1340] 表24.

[1341]

实施例编号	TR-FRET IC50 (uM)	实施例编号	TR-FRET IC50 (uM)
实施例 1.	0.009	实施例 32-19.	0.00882
实施例 1-1.	0.0415	实施例 32-20.	
实施例 1-2.	0.0238	实施例 32-21.	
实施例 1-3.	0.0212	实施例 32-22.	
实施例 1-4.	0.0456	实施例 32-23.	
实施例 1-5.	0.032	实施例 32-24.	0.0191
实施例 1-6.	0.0236	实施例 32-25.	
实施例 1-7.	0.257	实施例 32-26.	
实施例 1-8.	0.0201	实施例 32-27.	
实施例 1-9.	0.0489	实施例 32-28.	
实施例 1-10.	0.0429	实施例 32-29.	
实施例 1-11.	0.0293	实施例 32-30.	
实施例 1-12.	0.034	实施例 32-31.	0.00353
实施例 1-13.	0.0193	实施例 32-32.	0.00477
实施例 1-14.	0.053	实施例 32-33.	
实施例 1-15.	0.0398	实施例 32-34.	
实施例 1-16.	0.0204	实施例 32-35.	
实施例 1-17.	0.013	实施例 32-36.	
实施例 1-18.	0.0128	实施例 32-37.	
实施例 1-19.	0.0443	实施例 32-38.	
实施例 1-20.	0.0267	实施例 32-39.	
实施例 1-21.	0.0956	实施例 32-40.	
实施例 1-22.	0.0207	实施例 32-41.	
实施例 1-23.	0.094	实施例 32-42.	
实施例 1-24.	0.0364	实施例 32-43.	
实施例 1-25.	0.0673	实施例 32-44.	
实施例 1-26.	0.0264	实施例 32-45.	
实施例 1-27.	0.0786	实施例 32-46.	
实施例 1-28.		实施例 32-47.	
实施例 1-29.	0.129	实施例 32-48.	
实施例 1-30.	0.0458	实施例 32-49.	
实施例 1-31.	0.0714	实施例 32-50.	
实施例 1-32.		实施例 32-51.	0.00677
实施例 1-33.		实施例 32-52.	
实施例 2.	0.0129	实施例 32-53.	

[1342]

实施例 2-1.	0.0441	实施例 32-54.	
实施例 2-2.	2.08	实施例 32-55.	
实施例 2-3.	0.183	实施例 32-56.	
实施例 2-4.	0.0892	实施例 32-57.	
实施例 2-5.	0.112	实施例 32-58.	
实施例 3.	0.0349	实施例 32-59.	
实施例 4.	0.0108	实施例 32-60.	
实施例 5.	0.113	实施例 32-61.	
实施例 6.	0.0209	实施例 32-62.	
实施例 7.	0.155	实施例 32-63.	
实施例 8.	0.0222	实施例 32-64.	
实施例 8-1.	0.0246	实施例 32-65.	
实施例 8-2.	0.0212	实施例 32-66.	
实施例 8-3.	0.015	实施例 32-67.	
实施例 8-4.	0.00766	实施例 32-68.	
实施例 8-5.	0.0128	实施例 32-69.	
实施例 8-6.		实施例 32-70.	
实施例 8-7.		实施例 32-71.	
实施例 8-8.	0.0305	实施例 32-72.	
实施例 8-9.	0.0536	实施例 32-73.	
实施例 8-10.		实施例 32-74.	
实施例 8-11.		实施例 32-75.	
实施例 8-12.	0.065	实施例 32-76.	
实施例 8-13.	0.0398	实施例 32-77.	
实施例 8-14.	0.0812	实施例 32-78.	
实施例 8-15.	0.0401	实施例 32-79.	
实施例 8-16.	0.0775	实施例 32-80.	
实施例 8-17.	0.708	实施例 32-81.	
实施例 9.	0.0119	实施例 32-82.	
实施例 10.	0.178	实施例 32-83.	
实施例 11.	0.0328	实施例 32-84.	
实施例 11-1.	0.183	实施例 32-85.	
实施例 11-2.		实施例 32-86.	
实施例 11-3.		实施例 32-87.	
实施例 11-4.		实施例 32-88.	
实施例 12.	0.0136	实施例 32-89.	
实施例 13.	0.0294	实施例 32-90.	

[1343]

实施例 14.		实施例 32-91.	
实施例 15.	0.0904	实施例 32-92.	
实施例 16.		实施例 32-93.	
实施例 17.		实施例 32-94.	
实施例 18.	0.00579	实施例 32-95.	
实施例 19.	0.0123	实施例 32-96.	
实施例 20.	> 20.0	实施例 32-97.	
实施例 20-1.	6.17	实施例 32-98.	
实施例 20-2.		实施例 32-99.	
实施例 20-3.		实施例 32-100.	
实施例 20-4.		实施例 32-101.	
实施例 21.	0.018	实施例 32-102.	
实施例 21-1.	1.07	实施例 32-103.	
实施例 21-2.	0.0429	实施例 32-104.	
实施例 21-3.	0.12	实施例 32-105.	
实施例 21-4.	0.172	实施例 32-106.	
实施例 21-5.	0.126	实施例 32-107.	
实施例 21-6.	0.0864	实施例 32-108.	
实施例 21-7.	0.0471	实施例 32-109.	
实施例 21-8.	0.235	实施例 32-110.	
实施例 21-9.	0.099	实施例 32-111.	
实施例 21-10.	0.532	实施例 32-112.	
实施例 21-11.	0.173	实施例 32-113.	
实施例 21-12.	0.123	实施例 32-114.	
实施例 21-13.		实施例 32-115.	
实施例 21-14.		实施例 33.	0.0295
实施例 21-15.		实施例 33-1.	0.0427
实施例 22.	0.298	实施例 33-2.	
实施例 23.	0.0209	实施例 33-3.	
实施例 23-1.	0.0783	实施例 33-4.	
实施例 24.	0.0135	实施例 33-5.	
实施例 25.	0.0159	实施例 33-6.	

[1344]

实施例 26.	0.0702	实施例 33-7.	
实施例 26-1.	0.162	实施例 33-8.	
实施例 26-2.	0.102	实施例 33-9.	
实施例 26-3.	0.407	实施例 33-10.	
实施例 26-4.	0.0387	实施例 33-11.	
实施例 26-5.		实施例 33-12.	
实施例 26-6.	> 20.0	实施例 33-13.	
实施例 26-7.	0.0508	实施例 33-14.	
实施例 26-8.		实施例 33-15.	
实施例 26-9.	0.122	实施例 33-16.	
实施例 26-10.		实施例 33-17.	
实施例 26-11.	0.0461	实施例 33-18.	
实施例 26-12.	0.107	实施例 33-19.	
实施例 26-13.		实施例 33-20.	
实施例 26-14.		实施例 33-21.	
实施例 26-15.		实施例 33-22.	
实施例 26-16.		实施例 33-23.	
实施例 26-17.		实施例 33-24.	
实施例 26-18.	0.0786	实施例 33-25.	
实施例 26-19.	0.0654	实施例 33-26.	
实施例 26-20.	0.331	实施例 33-27.	
实施例 26-21.	0.0249	实施例 33-28.	
实施例 26-22.	0.113	实施例 33-29.	
实施例 26-23.		实施例 33-30.	

[1345]

实施例 26-24.	0.0541	实施例 33-31.	
实施例 26-25.	0.106	实施例 33-32.	
实施例 26-26.	0.0722	实施例 33-33.	
实施例 26-27.		实施例 33-34.	
实施例 26-28.		实施例 33-35.	
实施例 26-29.	0.0978	实施例 33-36.	
实施例 26-30.	0.0861	实施例 33-37.	
实施例 26-31.	0.23	实施例 34.	0.0627
实施例 26-32.		实施例 35.	
实施例 26-33.		实施例 36.	
实施例 26-34.		实施例 36-1.	
实施例 26-35.		实施例 36-2.	
实施例 26-36.		实施例 36-3.	
实施例 26-37.		实施例 36-4.	
实施例 26-38.	0.156	实施例 36-5.	
实施例 26-39.		实施例 36-6.	
实施例 26-40.		实施例 36-7.	
实施例 26-41.	0.17	实施例 36-8.	
实施例 26-42.		实施例 36-9.	
实施例 26-43.	0.037	实施例 36-10.	

[1346]

实施例 26-44.		实施例 36-11.	
实施例 26-45.		实施例 36-12.	
实施例 26-46.		实施例 36-13.	
实施例 26-47.	0.0561	实施例 36-14.	
实施例 26-48.		实施例 36-15.	
实施例 26-49.	0.176	实施例 36-16.	
实施例 26-50.		实施例 37.	
实施例 26-51.		实施例 38.	
实施例 26-52.		实施例 39.	
实施例 27.	0.192	实施例 40.	
实施例 28.	0.0206	实施例 41.	
实施例 28-1.	0.0659	实施例 41-1.	
实施例 28-2.	0.0491	实施例 42.	
实施例 28-3.	0.0998	实施例 43.	
实施例 28-4.		实施例 44.	
实施例 28-5.	0.0244	实施例 45.	
实施例 28-6.	0.014	实施例 46.	
实施例 28-7.		实施例 47.	
实施例 28-8.		实施例 48.	
实施例 28-9.		实施例 49.	
实施例 29.	0.0501	实施例 50.	
实施例 29-1.		实施例 51.	
实施例 29-2.		实施例 51-1.	
实施例 29-3.	0.0424	实施例 51-2.	
实施例 29-4.	0.0159	实施例 51-3.	
实施例 29-5.	0.0148	实施例 51-4.	
实施例 29-6.		实施例 51-5.	
实施例 29-7.		实施例 51-6.	
实施例 29-8.		实施例 52.	

[1347]

实施例 29-9.		实施例 53.	
实施例 29-10.		实施例 54.	
实施例 29-11.		实施例 54-1.	
实施例 29-12.		实施例 54-2.	
实施例 29-13.		实施例 54-3.	
实施例 29-14.		实施例 54-4.	
实施例 29-15.		实施例 55.	
实施例 30.	10.9	实施例 56.	
实施例 31.	0.0315	实施例 56-1.	
实施例 31-1.	0.015	实施例 56-2.	
实施例 31-2.		实施例 56-3.	
实施例 31-3.		实施例 56-4.	
实施例 31-4.		实施例 56-5.	
实施例 31-5.		实施例 57.	0.00765
实施例 31-6.		实施例 58.	
实施例 31-7.		实施例 58-1.	
实施例 31-8.		实施例 58-2.	
实施例 31-9.		实施例 58-3.	
实施例 31-10.		实施例 58-4.	
实施例 31-11.		实施例 59.	
实施例 32.		实施例 60.	
实施例 32-1.		实施例 61.	
实施例 32-2.		实施例 62.	
实施例 32-3.		实施例 63.	
实施例 32-4.		实施例 64.	
实施例 32-5.		实施例 64-1.	
实施例 32-6.		实施例 64-2.	
实施例 32-7.		实施例 64-3.	
实施例 32-8.		实施例 65.	
实施例 32-9.		实施例 66.	

[1348]

实施例 32-10.		实施例 67.	
实施例 32-11.		实施例 68.	
实施例 32-12.		实施例 68-1.	
实施例 32-13.		实施例 68-2.	
实施例 32-14.		实施例 68-3.	
实施例 32-15.		实施例 69.	
实施例 32-16.		实施例 70.	
实施例 32-17.		实施例 71.	
实施例 32-18.			

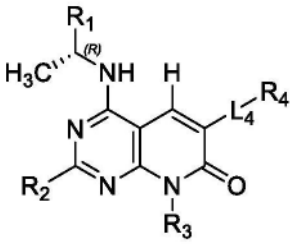
[1349] 空白＝未测定

[1350] 等效方案

[1351] 尽管已经结合上文阐述的具体实施方案描述了本发明，但其许多替代方案、修改形式和其他变化形式对本领域普通技术人员将显而易知。希望所有此类替代方案、修改形式和变化形式都落在本发明的精神和范围内。

[1352] 综上所述，本发明包括但不限于以下项：

[1353] 1.一种化合物，其具有式(I)的结构，

[1354] 

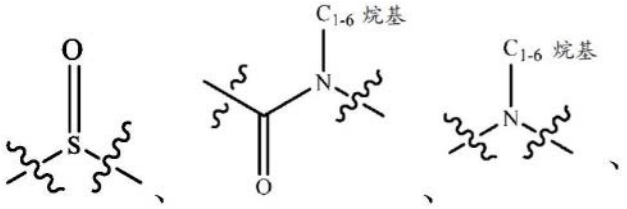
(I)

[1355] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中：

[1356] R_1选自由以下组成的组：任选地被取代的3-6元环烷基、任选地被取代的3-6元杂环基、任选地被取代的6元芳基和任选地被取代的5-6元杂芳基；

[1357] R_2选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、环丙基和-CN；其中C_{1-6}烷基任选地被卤素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或5-6元杂环基取代，另外其中R_{2a}选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-6元杂环基和C_{1-6}卤烷基；

[1358] R_3选自由以下组成的组：H、C_{1-3}烷基、-OR_{3a}、环丙基和3-6元杂环基，其中C_{1-3}烷基、环丙基和3-6元杂环基各自任选地被R_{3a}取代，另外其中R_{3a}选自由以下组成的组：C_{1-3}烷基、卤素、-OH或-CN；

[1359] L_4选自由以下组成的组：一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、  -$(CH_2)_p$-和-O-；其中o是0、1或2；并且

其中p是1到6的数；并且

[1360] R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基；其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-NR_{4b}C(O)R_{4c}、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、任选地被R_{4a}取代的3-6元环烷基、任选地被R_{4a}取代的3-7元杂环基、任选地被R_{4a}取代的6-10元芳基或任选地被R_{4a}取代的5-10元杂芳基；

[1361] 其中R_{4a}是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、=O、3-6元环烷基、任选地被-OR_{4b}取代的6-10元芳基、-CN、=N-3-6元环烷基、3-7元杂环基、-$(CH_2)_r$$OCH_3$或-$(CH_2)_r$OH，其中r是1、2或3；

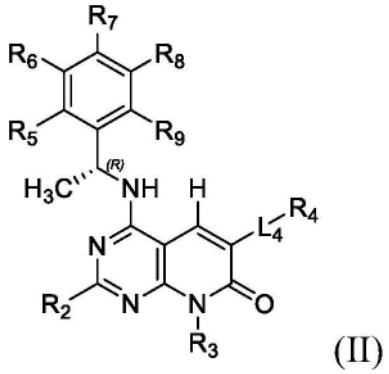
[1362] 其中各个R_{4b}独立地为H、C_{1-6}烷基；并且

[1363] 其中各个R_{4c}独立地为H或C_{1-6}烷基。

[1364] 2.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_1是任选地被取代的6元芳基。。

[1365] 3.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_1是任选地被取代的5-6元杂芳基。

[1366] 4.如项1所述的化合物，其具有式(II)的结构，

[1367] 
(II)

[1368] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如项1中所定义；

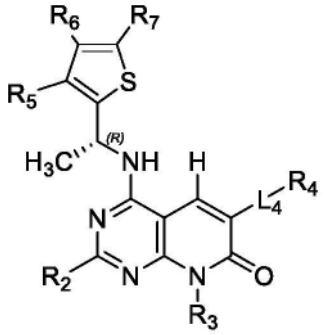
[1369] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-S(O)$_2$$NR_{11}R_{12}$、-S(O)$_2$$R_{10}$、-$NR_{10}$S(O)$_2$$NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}$S(O)$_2$$R_{11}$、-S(O)$NR_{11}R_{12}$、-S(O)$R_{10}$、-$NR_{10}$S(O)$NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}$S(O)$R_{11}$、-C(O)$R_{10}$、-$CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被-R_{10}取代的C_{1-6}烷基、卤素、-NO_2、氧代、-CN、-R_{10}、-

OR_{10}、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[1370] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[1371] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[1372] 5.如项1所述的化合物，其具有式(III)的结构，

[1373] 

(III)

[1374] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如项1中所定义；

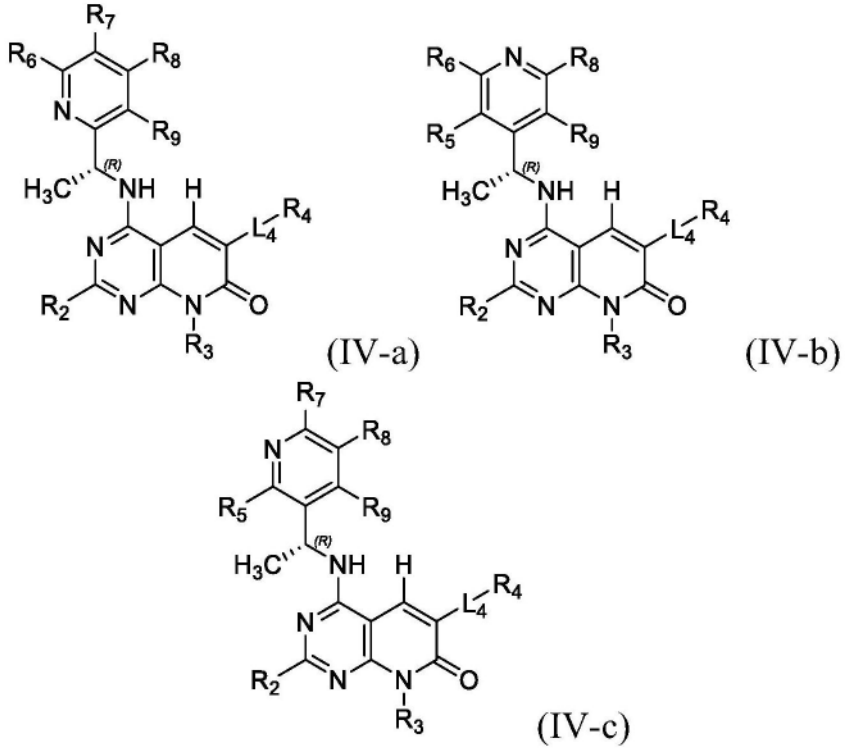
[1375] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被-R_{10}取代的C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[1376] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[1377] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[1378] 6.如项1所述的化合物，其具有式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)的结构，

[1379]



(IV-a) (IV-b)

(IV-c)

[1380] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2、R_3、L_4和R_4如项1中所定义；

[1381] R_5、R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自由以下组成的组：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、-OH、卤素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6-10元芳基和5-10元杂芳基，其中各个$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、4-8元环烯基、$C_{2-6}$炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：-OH、任选地被$-R_{10}$取代的C_{1-6}烷基、卤素、$-NO_2$、氧代、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3-8元环烷基、任选地被$R_{10}$取代的3-14元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，或任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成任选地被取代的3-14元稠合环；

[1382] R_{10}、R_{11}和R_{12}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基、3-14元杂环基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、卤素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$和-CN；并且

[1383] R_{13}和R_{14}在每次出现时独立地选自H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基，其中各个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4-8元环烯基、C_{2-6}炔基、3-8元环烷基和3-14元杂环基独立地任选地被-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN取代。

[1384] 7.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是被卤素取代的C_{1-6}烷基。

[1385] 8.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是被卤素和-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1386] 9.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是卤素，并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一

至三个是被卤素取代的C_{1-6}烷基。

[1387] 10.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一至三个是-NH_2。

[1388] 11.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是-NH_2；并且R_5、R_6、R_7、R_8和R_9中有一个是被卤素取代的C_{1-6}烷基。

[1389] 12.如项4至6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中任两个相邻的R^5、R^6、R^7、R^8和R^9形成3-14元稠合环，其中所述稠合环被卤素取代。

[1390] 13.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是H。

[1391] 14.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是C_{1-6}烷基。

[1392] 15.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是被5-6元杂环基取代的C_{1-6}烷基。

[1393] 16.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是被-NHR_{2a}取代的C_{1-6}烷基，其中R_{2a}是C_{1-6}烷基或3-6元杂环基。

[1394] 17.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是被-OR_{2a}取代的C_{1-6}烷基，其中R_{2a}是C_{1-6}烷基。

[1395] 18.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是-NHR_{2a}，其中R_{2a}是C_{1-6}烷基。

[1396] 19.如项1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_2是-OR_{2a}，其中R_{2a}是C_{1-6}烷基。

[1397] 20.如项1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_3是C_{1-3}烷基。

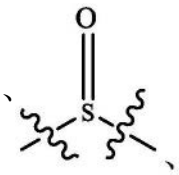
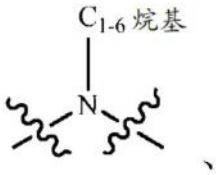
[1398] 21.如项1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_3是被-OH取代的C_{1-3}烷基。

[1399] 22.如项1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_3是H。

[1400] 23.如项1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_3是环丙基。

[1401] 24.如项1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_3是3-6元杂环基。

[1402] 25.如项1至24中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中L_4选自由以下组成的组：一个键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH

$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-S(O)$_2$-、  、  、-$(CH_2)_p$-和-O-；其中o是0、1或2；并且其中p是1到6的数。

[1403] 26.如项1至24中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中L_4是一个键。

[1404] 27.如项1至24中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中L_4是-C(O)-。

[1405] 28.如项1至24中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中L_4是-$(CH_2)_p$-。

[1406] 29.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基；其中各个C_{1-6}烷基、3-14元环烷基、3-14元环烯基、3-14元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被以下基团取代：C_{1-6}烷基、-OR_{4a}、=O、卤素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-CN、-$NR_{4b}R_{4c}$、3-6元环烷基、3-7元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基。

[1407] 30.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4是3-14元杂环基。

[1408] 31.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4是被3-6元杂环基取代的3-14元杂环基。

[1409] 32.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4是被C_{1-6}烷基取代的3-14元杂环基。

[1410] 33.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4是被3-6元环烷基取代的3-14元杂环基。

[1411] 34.如项1至28中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、异构体、前药或互变异构体，其中R_4是被=O取代的3-14元杂环基。

[1412] 35.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由合集1的化合物组成的组。

[1413] 36.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由合集2的化合物组成的组。

[1414] 37.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由合集3的化合物组成的组。

[1415] 38.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由合集4的化合物组成的组。

[1416] 39.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由合集5的化合物组成的组。

[1417] 40.如项1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体，其选自由表A的化合物组成的组。

[1418] 41.一种药物组合物,所述药物组合物包含如项1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体和药学上可接受的载体。

[1419] 42.一种在受试者中抑制SOS1的方法,所述方法包括向所述受试者施用如项1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[1420] 43.一种抑制细胞中SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或抑制细胞中SOS1与RAC1的相互作用的方法,所述方法包括向所述细胞施用如项1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[1421] 44.一种治疗或预防疾病的方法,其中治疗或预防所述疾病是以抑制SOS1与RAS家族蛋白的相互作用或抑制SOS1与RAC1的相互作用为特征,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如项1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[1422] 45.一种在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如项1至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、互变异构体或异构体。

[1423] 46.如项44或45所述的方法,其中所述疾病或癌症选自由以下组成的组:胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、血液癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、成神经胶质细胞瘤、肾癌和肉瘤。

[1424] 47.如项44所述的方法,其中所述疾病是RAS蛋白病变。

[1425] 48.如项47所述的方法,其中所述RAS蛋白病变选自由以下组成的组:1型神经纤维瘤病(NF1)、努南氏综合征(NS)、努南氏综合征伴随多发性雀斑(NSML)、毛细管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特罗综合征(CS)、心脏-面部-皮肤综合征(CFC)、雷吉士综合征和遗传性齿龈纤维瘤病。

[1426] 49.如项45或46所述的方法,其中所述癌症包含Ras^{MUT}或$NF1^{LOF}$突变。