(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117615763 A
(43)申请公布日 2024.02.27

(21)申请号 202280017243.9
(22)申请日 2022.01.25
(30)优先权数据
63/144,287 2021.02.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/013725 2022.01.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/164812 EN 2022.08.04
(71)申请人 健道生物医药有限公司
地址 美国马萨诸塞州,布鲁克莱恩镇,贝德福德9号,单元6
申请人 深圳晶泰科技有限公司
(72)发明人 赵景 王琦 喻向阳 程辉敏 张佩宇 林志雄 方磊 马松龄
(74)专利代理机构 深圳众鼎专利商标代理事务所(普通合伙) 44325
专利代理师 谭果林
(51)Int.Cl.
A61K 31/513(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)

权利要求书20页 说明书160页

(54)发明名称

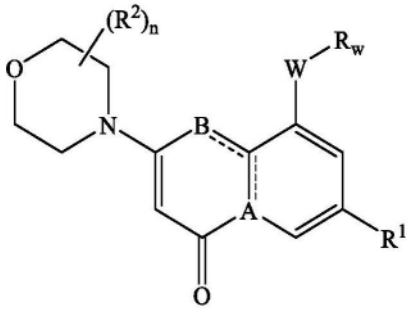
磷酸肌醇3激酶β抑制剂及其组合物和制备方法

(57)摘要

本发明提供了新型磷酸肌醇3激酶β选择性抑制剂及其药物组合物,以及其制备和使用方法,可用于治疗各种疾病和疾病,如实体瘤。

CN 117615763 A

1.一种化合物、药学上可接受的形式或其同位素衍生物,其特征在于,具有结构式(I):



(I)

其中

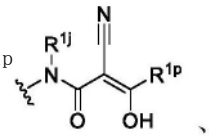
A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}alkyl、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4} alkyl、O-C_{1-4} alkyl、Het、Ar、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$



P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A是C,B是O,且R_w选自Ar时,R^1可选自NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}alkyl、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4} alkyl、Het、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选自NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

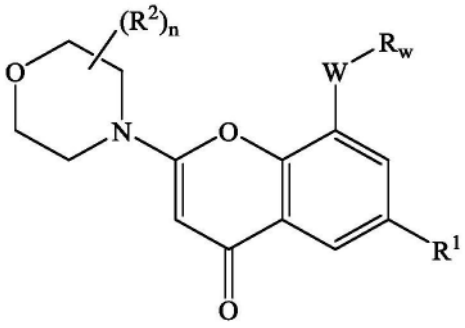
杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2;

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中A和B分别为C和O,具有结构式(Ia)的化合物:



(Ia)

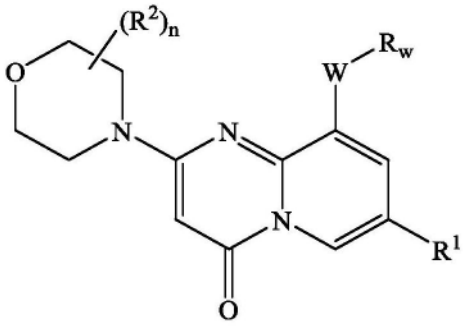
3.根据权利要求2所述的化合物,其中R_w为Ar。

4.根据权利要求3所述的化合物,其中W为-CHR^4-NR^5-,R^4和R^5分别独立选自氢、甲基、乙基。

5.根据权利要求2所述的化合物,其中R_w为取代或未取代的二氢吲哚。

6.根据权利要求5所述的化合物,其中W为-CHR^4-,R^4选自氢、甲基、乙基。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中A和B均为N,具有结构式(Ib)的化合物:



(Ib)

8.根据权利要求7所述的化合物,其中R_w为Ar。

9.根据权利要求8所述的化合物,其中W为-CHR^4-NR^5-,R^4和R^5分别独立选自氢、甲基、乙基。

10.根据权利要求7所述的化合物,其中R_w为取代或未取代的二氢吲哚。

11.根据权利要求10所述的化合物,其中W为-CHR^4-,R^4选自氢、甲基、乙基。

12.根据权利要求4、6、9、11任一项所述的化合物,其中R^4和R^5均为H。

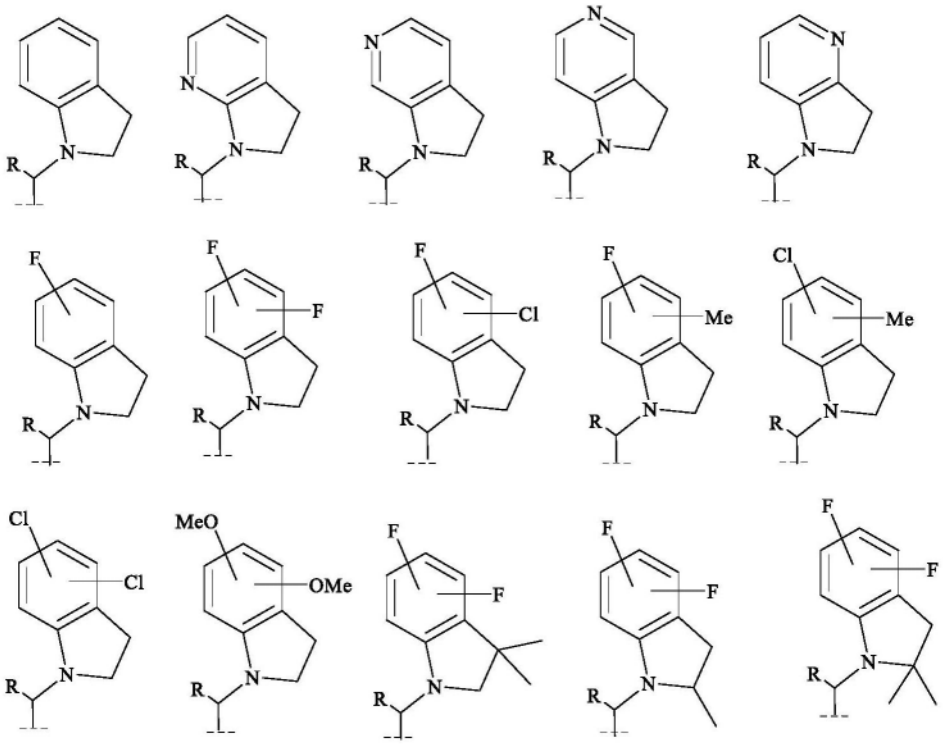
13.根据权利要求4、6、9、11任一项所述的化合物,其中R^4和R^5中至少一个为甲基或者乙基。

14.根据权利要求1-13任一项所述的化合物,其中的Ar或二氢吲哚被一个或多个选自卤素、C_{1-4}烷基、OC_{1-4}烷基、CN、CHF_2、CF_3或CH_2OH的基团取代。

15.根据权利要求14所述的化合物,其中的Ar或二氢吲哚被至少一个氟原子取代。

16.根据权利要求14所述的化合物,其中的Ar或二氢吲哚被两个氟原子取代。

17.根据权利要求1、2、5、7、10任一项所述的化合物,其中W-R_w选自以下选项:



其中R独立选自卤素、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基。

18.根据权利要求1-17任一项所述的化合物,其中n为0。

19.根据权利要求1-17任一项所述的化合物,其中n为1。

20.根据权利要求19所述的化合物,其中R^2为C_{1-3}烷基。

21.根据权利要求19所述的化合物,其中R^2为CH_2OH、CN或$CONH_2$。

22.根据权利要求1-21任一项所述的化合物,其中R^1为C(=O)-$NR^{1a}R^{1b}$,R^{1a}和R^{1b}各自独立选自H、C_{1-4}烷基。

23.根据权利要求1-21任一项所述的化合物,其中R^1为C(=O)-$NR^{1q}R^{1r}$,R^{1q}和R^{1r}各共同形成一个3至8元含氮杂环,该含氮杂环可选被一个或多个选自C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$的基团取代。

24.根据权利要求23所述的化合物,其中R^{1q}和R^{1r}共同形成被C_{1-3}烷基取代的5元含氮杂环。

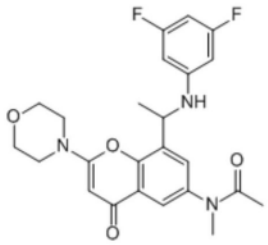
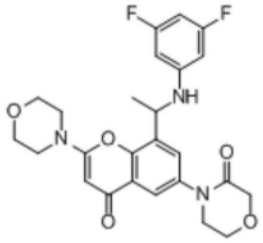
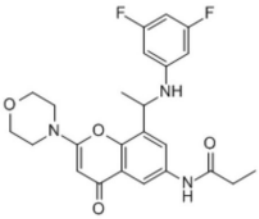
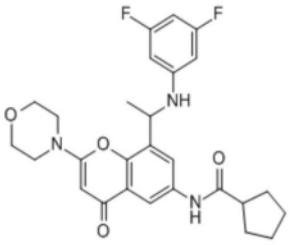
25.根据权利要求23所述的化合物,其中R^{1q}和R^{1r}共同形成被$NR^{3a}R^{3b}$取代的5元含氮杂环。

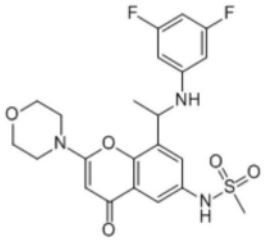
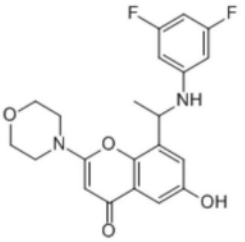
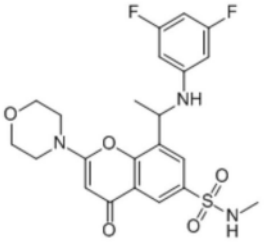
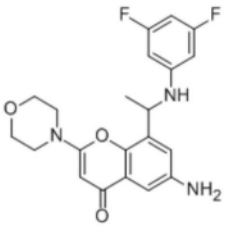
26.根据权利要求25所述的化合物,其中R^{3a}和R^{3b}均为甲基。

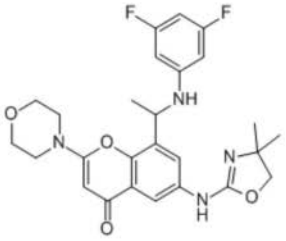
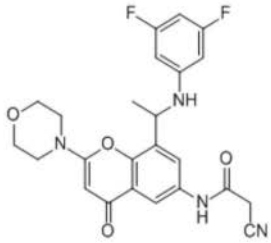
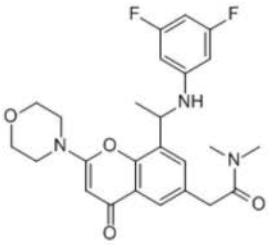
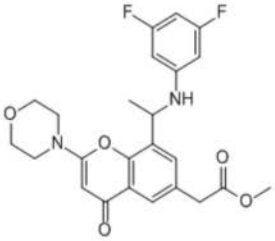
27.根据权利要求1-21任一项所述的化合物,其中R^1为C_{1-4}烷基,所述烷基可选被羟基、-O-C_{1-4}烷基、$NR^{1c}R^{1d}$取代。

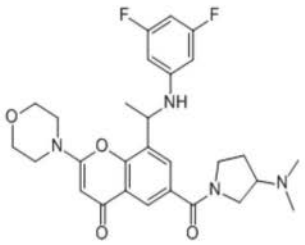
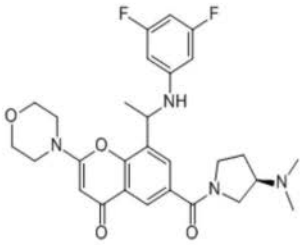
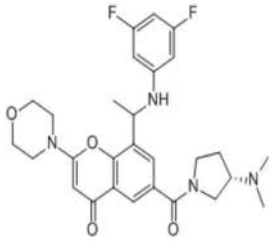
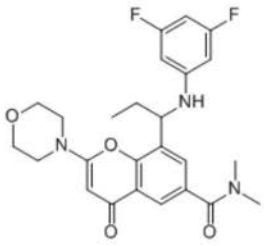
28.一种化合物、其药学上可接受的形式及其同位素衍生物,所述化合物选自:

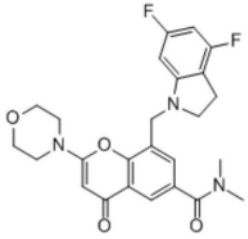
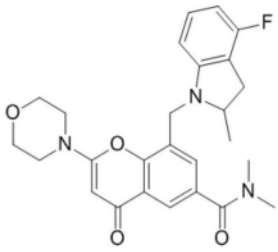
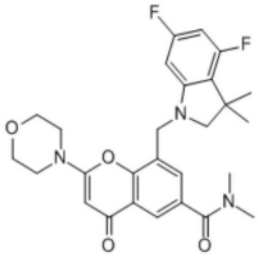
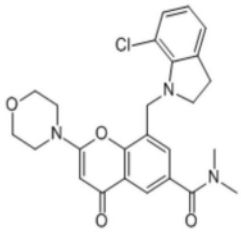
条目	化合物编号	结构	名称

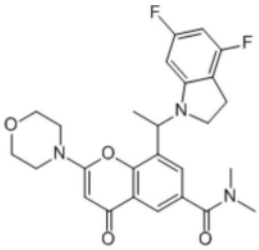
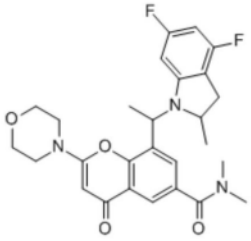
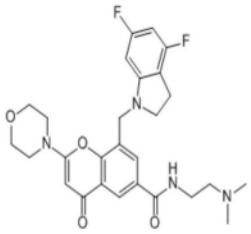
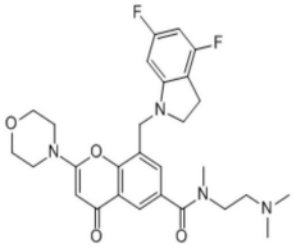
1	化合物 9		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)-N-甲基乙酰胺
2	化合物 10		4-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)吗啉-3-酮
3	化合物 11		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)丙酰胺
4	化合物 12		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)环戊烷甲酰胺

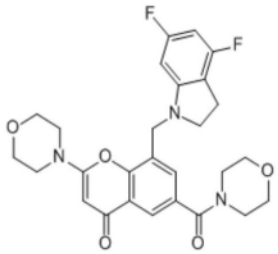
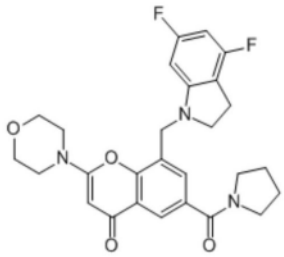
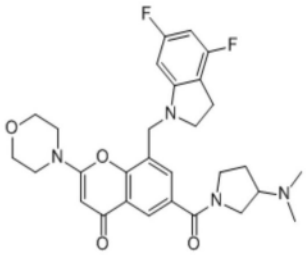
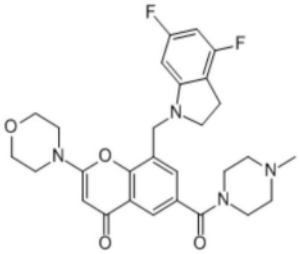
5	化合物 13		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)甲烷磺酰胺
6	化合物 15		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
7	化合物 16		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-*N*-甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-磺酰胺
8	化合物 19		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

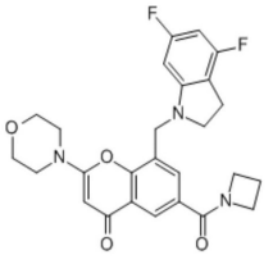
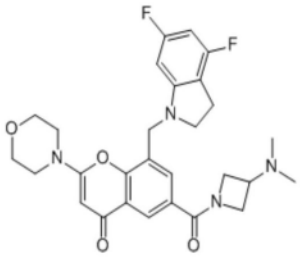
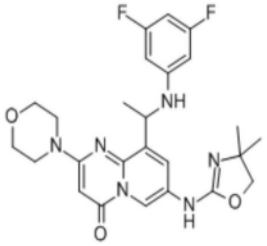
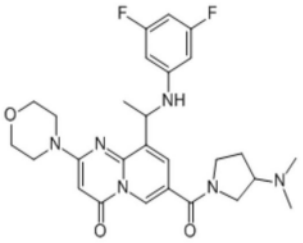
9	化合物 21		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基-6-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
10	化合物 22		2-氰基-*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)乙酰胺
11	化合物 24		2-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)-*N*,*N*-二甲基乙酰胺
12	化合物 25		2-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)乙酸甲酯

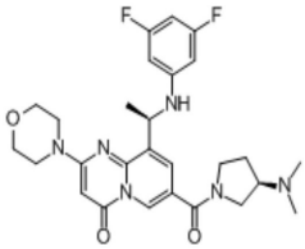
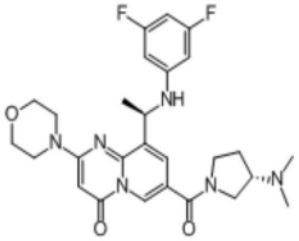
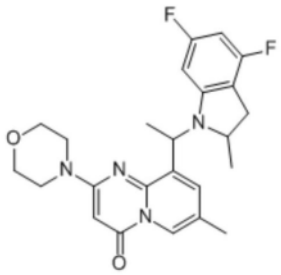
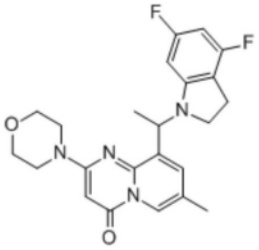
13	化合物 27		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
14	化合物 29		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基-6-((*R*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
15	化合物 30		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基-6-((*S*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
16	化合物 31		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)丙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺

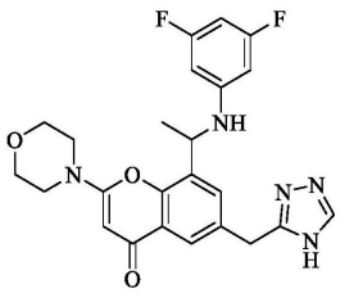
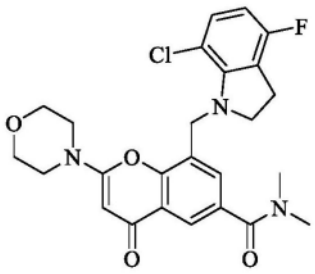
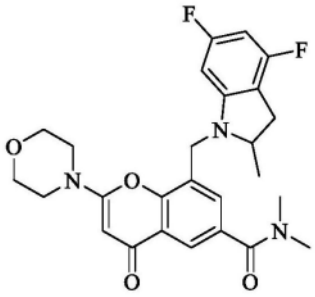
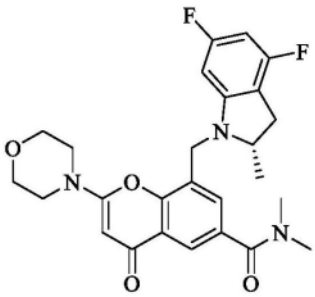
17	化合物 32		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
18	化合物 33		8-((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
19	化合物 34		8-((4,6-二氟-3,3-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
20	化合物 36		8-((7-氯代吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺

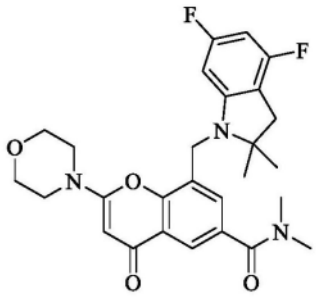
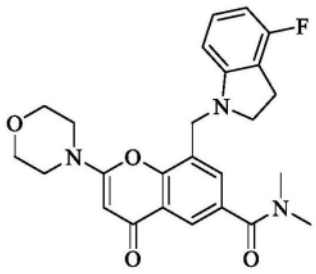
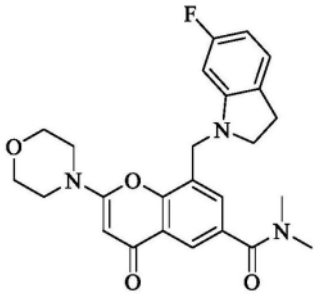
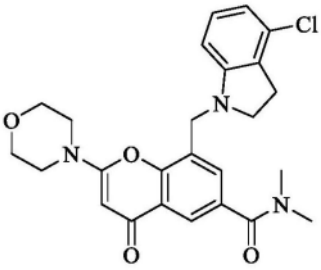
21	化合物 37		8-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
22	化合物 38		8-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
23	化合物 39		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*-(2-(二甲氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
24	化合物 40		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*-(2-(二甲氨基)乙基)-*N*-甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺

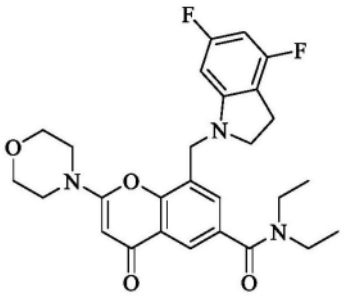
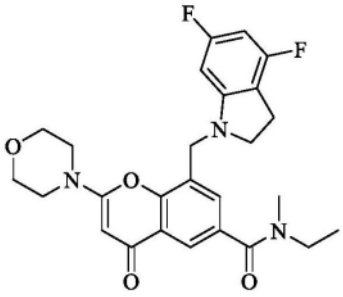
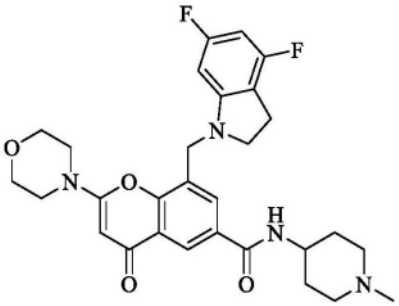
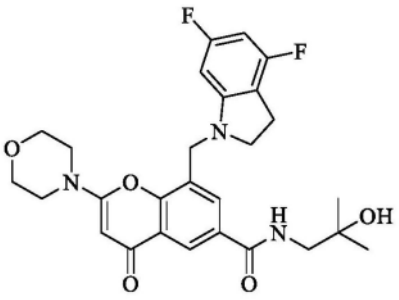
25	化合物 41		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
26	化合物 42		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-6-(吡咯烷-1-羰基)-4*H*-色烯-4-酮
27	化合物 43		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲基胺)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
28	化合物 44		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

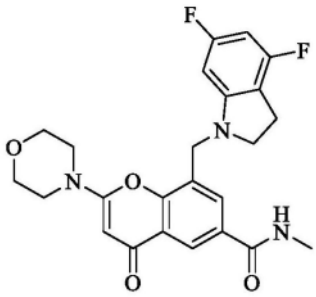
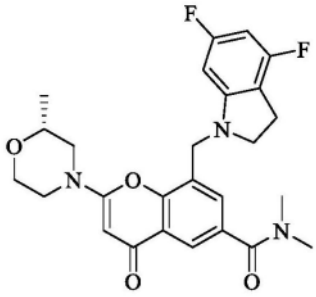
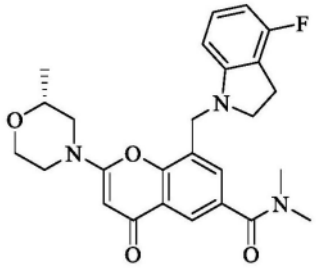
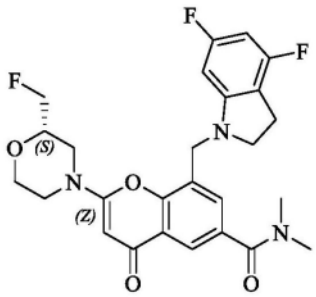
29	化合物 45		6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
30	化合物 46		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
31	化合物 47		9-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
32	化合物 48		9-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

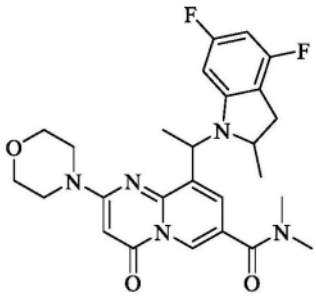
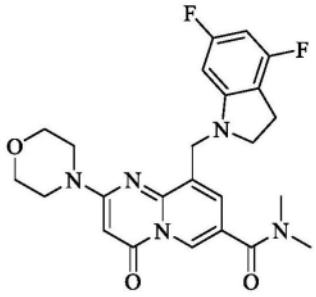
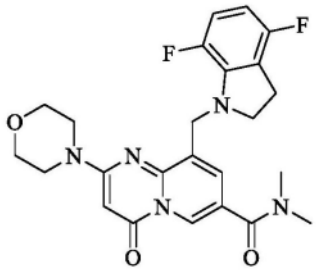
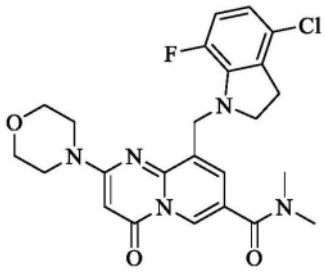
33	化合物 50		9-((*R*)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((*R*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
34	化合物 51		9-((*R*)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((*S*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
35	化合物 58		9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
36	化合物 59		9-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

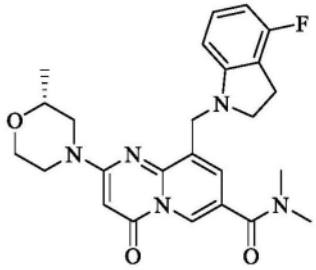
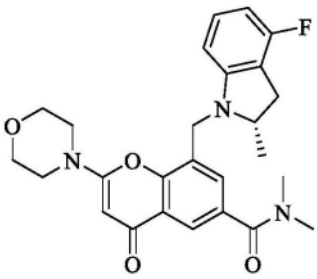
37	化合物 60		6-((4H-1，2，4-三唑-3-基)甲基)-8-(1-((3，5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮
38	化合物 62		8-((7-氯-4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
39	化合物 63		8-((4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
40	化合物 64		(S)-8-((4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

41	化合物 66		8-((4，6-二氟-2，2-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
42	化合物 68		8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
43	化合物 70		8-((6-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
44	化合物 71		8-((4-氯吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

45	化合物 78		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
46	化合物 79		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
47	化合物 82		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
48	化合物 84		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

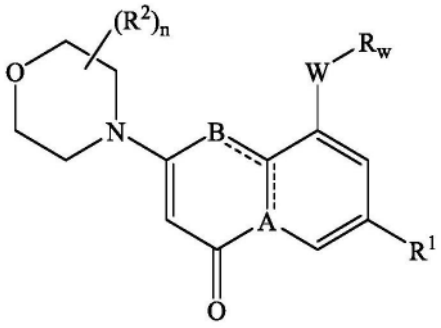
49	化合物 86		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
50	化合物 90		(R)-8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
51	化合物 91		(R)-8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
52	化合物 93		(S)-8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-(2-(氟甲基)吗啉代)-N，N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

53	化合物 96		9-(1-(4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
54	化合物 98		9-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
55	化合物 99		9-((4，7-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
56	化合物 100		9-((4-氯-7-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺

57	化合物 101		(R)-9-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
58	化合物 102		(S)-8-((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

29.一种药物组合物,其包括权利要求1-28任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂,所述化合物可有效地治疗或减轻包括人在内的哺乳动物中的一种或多种疾病或病症。

30.一种药物组合物,其包括具有式(I)结构式的化合物、药学上可接受的形式、其同位素衍生物,以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂,可有效治疗或减轻包括人在内的哺乳动物的一种或多种疾病或病症;



(I)

其中

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A是C,B是O,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}alkyl、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2;

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物,以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

31.根据权利要求29或30任一项所述的药物组合物,适合于口服给药。

32.根据权利要求29-31任一项所述的药物组合物,可用于治疗或减少癌症。

33.根据权利要求29-32任一项所述的药物组合物,可用于治疗或减少乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌或白血病。

34.一种单位剂型,其特征在于,包括权利要求29-33中任一项所述的药物组合物。

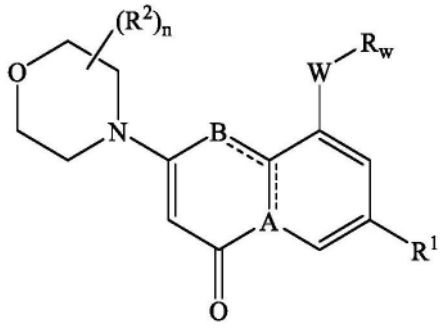
35.根据权利要求34所述的单位剂型,适合于口服给药。

36.根据权利要求35所述的单位剂型,其为片剂或胶囊剂。

37.根据权利要求34所述的单位剂型,适合于静脉给药。

38.根据权利要求37所述的单位剂型,其为液体制剂形式。

39.一种用于治疗或减轻疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括具有结构式(I)的化合物:



(I)

其中

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A和B分别为C和O,且R_w选自Ar时,R^1可选自NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$NR^{1j}(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$NR^{1j}(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2;

或其药学上可接受的形式或其同位素衍生物,可有效治疗哺乳动物(包括人)的癌症或相关疾病或病症。

40.根据权利要求39所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌,结肠癌,子宫内膜癌,肾癌,肺癌,黑素瘤,前列腺癌,甲状腺癌和白血病。

41.一种化合物在制备治疗疾病或病症的药物中的应用,其特征在于,包括权利要求1-28中任一项所述的化合物,及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

42.根据权利要求41所述的应用,其中所述疾病或病症是癌症或相关疾病或病症。

43.根据权利要求41或42任一项所述的应用,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌和白血病。

44.根据权利要求41-43中任一项所述的应用,其中所述药物用于口服施用。

45.根据权利要求41-43中任一项所述的应用,其中所述药物用于静脉内施用。

磷酸肌醇3激酶β抑制剂及其组合物和制备方法

优先权要求和相关专利申请

[0001] 本申请要求2021年2月1日提交的美国临时申请(No.63/144,287)的优先权,其全部内容通过引用结合于此。

发明技术领域

[0002] 本发明一般涉及药物和治疗方法。具体来说,本发明提供了新型磷酸肌醇3激酶抑制剂及其药物组合物的制备和使用方法,用于治疗各种疾病和病症,如多种肿瘤。

发明背景

[0003] 脂质激酶家族中的磷酸肌醇3激酶(PI3K)在包括细胞存活,增殖,分化,活力和代谢等许多过程中起关键性的调节作用。(Thorpe LM et al.,Nat Rev Cancer,2015,1,7-14)。根据PI3K的特性和底物特异性,可分为三类:I类,II类和III类。I类PI3K进一步分为以被受体酪氨酸激酶(RTK),G蛋白偶联受体(GPCR)和癌蛋白激活的IA类酶和专门受GPCR调节的IB类酶。IA类PI3K是p110催化亚基和p85调节亚基的异二聚体。分别由基因PIK3CA,PIK3CB和PIK3CD编码的三个高度同源的催化亚基p110α,p110β和p110δ与五个p85调节亚基p85α(及其由PIK3R1编码的剪接变体p55α和p50α),p85β(PIK3R2)和p55γ(PIK3R3)。IB类PI3K是p110γ催化亚基(由PIK3CG编码)与调节亚基p101(PIK3R5)或p87(p84或p87PIKAP,由PIK3R6编码)的异二聚体(Engelman JA et al.Nat Rev Genet,2006,7,606-19)。p110α和p110β普遍表达于多种组织细胞中,而p110δ和p110γ则主要表达于骨髓和淋巴系统的细胞中(OKKenhaug K et al.,Nat Rev Immunol,2003,3,317-30)。

[0004] 细胞响应配体刺激,激活了RTK或GPCR,进而p110催化亚基通过与p85调节亚基的相互作用而被激活,并利用磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2)作为底物生成磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3),依次激活AKT依赖性和非依赖性的下游信号通路。磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)脂质磷酸酶从PtdIns(3,4,5)P3去除3'-磷酸,从而抑制激活PI3K信号通路(Engelman JA等人,Nat Rev Genet,2006,7,606-19)

[0005] 在人类癌症中PI3K信号通路的过度激活是最常见的情况之一。异常激活的PI3K信号主要是通过基因或表观遗传改变引起的PTEN蛋白表达缺失,RTK激活或PI3K亚型的变异引起的。这些改变经常在各种肿瘤中被检测到,并为该途径的靶向治疗提供了契机(Parsons R等人,Semin Cell Dev Biol,2004,15,171-6;Janku F等人,Nat Rev Clin Oncol,2018,15,273-291)。广谱PI3K(Pan-PI3K)抑制剂的研发正方兴未艾。但是,由于对免疫系统的潜在严重毒性,非亚型选择性的广谱PI3K抑制剂未产生令人满意的结果,而这种毒性在很大程度上取决于p110δ和p110γ的功能。最近的临床前研究表明,不同的PI3K家族亚型成员在细胞信号传导和癌症中具有不同的作用(Jia S等人,Curr Opin Cell Biol,2009,2,199-208),提示了选择性靶向单个亚型成员的抑制剂可以实现更大的治疗功效。

[0006] PTEN表达缺陷是导致PI3K信号转导异常的最常见机制,其在包括例如前列腺癌,结肠癌,乳腺癌,甲状腺癌,子宫内膜癌,肾癌,黑素瘤癌和白血病在内的多种人类恶性肿瘤中被频繁检测到(Michele Milella et al.,Front Oncol,2015,5,24)。通过使用药物抑制剂和遗传模型的实验,揭示了p110β亚型在PTEN缺陷型肿瘤中起主要作用。在由PTEN表达缺

陷引起的前列腺肿瘤小鼠模型中,抑制p110β的表达充分遏制了前列腺肿瘤形成并引起了细胞AKT活性的降低(Jia S et al,Nature,2008,454,776-9)。体外细胞研究进一步证实了这一发现,并将其研究结果扩展到其他类型的人类癌细胞中(前列腺癌,脑癌和乳腺癌)。在PTEN缺陷细胞中,抑制p110β表达不仅抑制了AKT的下游通路而且抑制了细胞的恶性转化及异种移植肿瘤的生长(Wee S et al.,Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105,13057-13062)。在小鼠模型中,由PTEN缺失引起的骨髓瘤形成取决于p110β-Rac阳性反馈回路对p110β的依赖性,破坏该循环回路可能为PTEN缺乏性白血病患者提供一种新的有效治疗策略(Yuzugullu H et al.Nat Commun,2015,6,8501)。

[0007] 值得注意的是,在包括乳腺癌,肺癌,前列腺癌,食道癌和成胶质细胞瘤在内的多种人类癌症中,同样发现了PIK3CB基因扩增或突变。有研究表明,具有该基因功能获得型突变的肿瘤细胞,例如p110βE1051K,对p110β的抑制敏感(Whale AD et al.Signal Transduct Target Ther,2017,2,17063)。

[0008] 除参与肿瘤的发生过程之外,p110β在多种其他的疾病和生理过程中也起到重要作用,例如血栓形成,男性生育和脆性X综合征。p110β因其具有抑制血小板的剪切活化,稳定的血小板聚集和血栓形成,减少明显的出血的能力,已被用于作为抗血栓形成的靶标(Jackson SP et al.J Thromb Haemost,2012,10,2123-2126)。p110β失活会阻滞精子发育,但不影响生精干细胞库,使其成为男性避孕的潜在药物靶标(Julie Guillermet-Guibert J et al.,PLoS Genet,2015,11,e1005304)。脆性X综合征是由脆性X智能迟滞蛋白的功能丧失引起的。临床前结果表明,p110β在脆性X综合征小鼠模型中的前额叶皮层依赖性认知缺陷中起重要作用(Gross C et al.Cell Rep.2015,11,681-688)。综上所述,这些发现表明PI3Kβ特异性靶向疗法在高度依赖PI3Kβ的PTEN缺陷型肿瘤和疾病中的有效治疗极具潜力,同时又减轻了Pan-PI3K抑制剂的严重的细胞毒性。

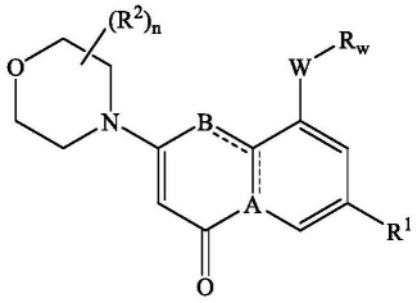
[0009] 虽然目前已经有PI3Kβ选择性抑制剂应用于在临床试验中,但该方向仍然面临着巨大的挑战。例如,针对淋巴瘤患者的PI3Kβ选择性抑制剂SAR260301(专利号WO2011001114A1)的研究由于不确定的药效作用而在I期临床试验中永久终止。在针对于有血栓形成的受试者而进行的AZD6482(专利号WO2009093972A1)临床试验中,由于有瘙痒和输注部位出现皮疹而终止于I期临床试验中。

[0010] 因此,对于PTEN缺陷型癌症和PI3Kβ依赖性疾病患者,迫切需要研发新型PI3Kβ抑制剂提高临床效果并减少副作用。

发明内容

[0011] 本发明涉及作为磷酸肌醇3激酶β(PI3Kβ)的选择性抑制剂并且可用于治疗包括肿瘤在内的多种疾病的化合物,肿瘤类型包括乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾脏癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌、白血病。

[0012] 根据本发明的一个方面,提供式I的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素衍生物:



(I)

其中：

A和B分别为C和N，或A和B均为N；

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-，其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR'；R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基；

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚，其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环；

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$；

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、$O-C_{1-4}$烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe；

条件是：(1)当A和B分别为C和O，且R_w选自Ar时，R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、$O-C_{2-4}$烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe；(2)当A和B均为N，且R_w选自Ar时，R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、$O-C_{2-4}$烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$，其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；所述烷基可选被一个或多个以下基团取代：羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代：OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$；

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基；

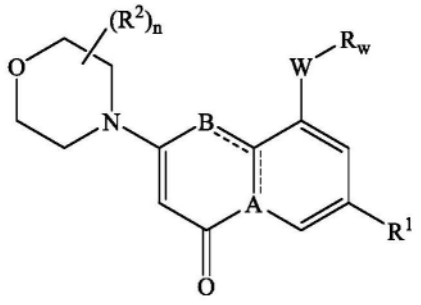
杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环；杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N；所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代：卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN；

n为0、1、2、3或4；

p为1或2。

[0013] 根据本发明的另一方面，提供一种药物组合物。该组合物包含本发明公开的化合物或其药学上可接受的盐连同药学上可接受的辅料、载体或稀释剂。该药物组合物可有效治疗或减轻哺乳动物(包括人类)的一种或多种疾病或紊乱。

[0014] 根据本发明的一个方面,提供可有效治疗或减轻哺乳动物(包括人类)的一种或多种疾病或紊乱的包含式I的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素衍生物连同药学上可接受的辅料、载体或稀释剂:



(I)

其中:

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、

$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、

$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A和B分别为C和O,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

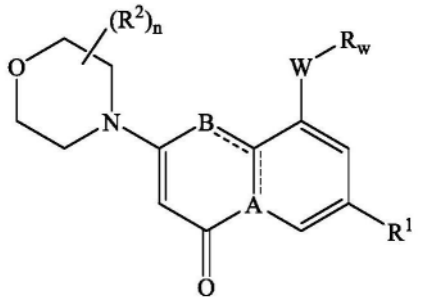
杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4；

p为1或2。

[0015] 根据本发明的另一方面，提供一种包含本发明公开的药物组合物的单位剂型。

[0016] 根据本发明的另一方面，提供一种有效治疗或减轻包括人类在内的哺乳动物的肿瘤或相关疾病或失调的方法，该方法包括给需要治疗疾病或失调的受试者使用由具有结构式(I)的化合物或药学上可接受的形式或其同位素衍生物组成的药物组合物：



(I)

其中：

A和B分别为C和N，或A和B均为N；

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-，其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR'；R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基；

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚，其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环；

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$；

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、

$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、

$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe；

条件是：(1)当A和B分别为C和O，且R_w选自Ar时，R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe；(2)当A和B均为N，且R_w选自Ar时，R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$，其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；所述烷基可选被一个或多个以下基团取代：羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代：OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$；

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基；

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、S(=O)$_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2。

定义

[0017] 除非另有说明,本发明中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属技术领域中普通技能人员通常理解的相同含义。有机化学的一般原理、特定的官能团和反应性与《有机化学》(Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:2006)中的描述相同。

[0018] 本文中所使用的“至少”一个特定值,被理解为该值以及大于该值的所有值。

[0019] 在定义组合和方法时,术语“包括(comprising)”意图表示组合物和方法包括叙述的要素,但是不排除其他要素。“基本上由……组成”在用于定义组合物和方法时,应意味着不包括对组合的叙述的目的具有任何本质重要性的其他要素。例如,“基本上由……组成”是指对明确列举的药理活性药物的使用,不包括没有明确列举的药理活性药物。术语“基本上由...组成”不排除药理学惰性或惰性试剂,例如药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。在定义组合和方法时,“由……组成”应意为排除其他成分的微量元素和实质方法步骤。由这些过渡术语中的每一个限定的实施方式在本发明的范围内。

[0020] 除非文中有明确的说明,术语“约”应理解为在本领域的正常公差范围内,例如在均值的2个标准差内。大约可理解为10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%的规定值。除非上下文另有明确说明,否则本文提供的所有数值均可以用术语“大约”修饰。。

[0021] 本发明中使用的术语“给药”,包括将本发明中所述化合物、其前药或其他药学可接受形式的任何适当配方或给药途径给受试者使用。

[0022] 除非文中有明确的说明,术语“疾病”、“紊乱”和“病症”可以互换。

[0023] 本发明中使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指本发明中所述的化合物或药物组合物足以达到预期应用效果(包括但不限于疾病治疗)的量,如下文所示。

[0024] 在一些合成方案中,“有效量”为对检测到杀死或抑制癌细胞的生长或扩散、使肿瘤的大小或数量减少或其他测量癌症的级别、阶段、进展或严重程度的方法有效的剂量。

[0025] “治疗有效量”很大程度上取决于期望的应用方式,或接受治疗的主体和疾病状态,例如,所期望的生物学终点、化合物的药物代谢动力学、被治疗的疾病、治疗的模式、患者的体重和年龄,这些指标容易由本领域普通技术人员确定。该术语也适用于能在靶细胞中引起特定反应的剂量,例如,减少癌细胞转移。具体剂量取决于选择的特定化合物、使用主体的种属及他们的年龄/目前的健康状况或疾病的风险、应遵循的给药合成方案、疾病的严重程度、是否与其他药物联用、给药时间、给药组织以及传送化合物的递药系统。

[0026] 术语“选择性取代”,是指一个给定的化学结构(例如烷基)可以(但不一定需要)与其他取代基(例如杂原子)连接。例如,一个被选择性取代的烷基可以是一个完全饱和的烷基链(即纯碳氢化合物),可以是一个有不同于氢的取代基的烷基。例如,它可以在链上的任何一点与卤素原子、羟基或发明中所述的任何其他取代基结合。因此,术语“选择性取代”是

指一个给定的化学结构有可能包含其他官能团,但不一定其他官能团。在所述基团的选择性取代中使用的合适取代基包括但不限于:卤素、氧代、-CN、-COOH、-CH_2CN、-O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、-O-(C_1-C_6烯基)、-O(C_1-C_6炔基)、-(C_1-C_6烯基)、-C_1-C_6炔基、-OH、-OP(O)(OH)$_2$、-OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-C(O)C_1-C_6烷基、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-S(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-S(O)NH(C_1-C_6烷基)、S(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$。

[0027] 本发明所述的“药学上可接受形式”包括但不限于本专利所述化合物的药学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、同分异构体、原药和同位素标记衍生物。在某一合成方案中,“药学上可接受的形式”包括但不限于本专利所述化合物的药学上可接受的盐、酯、异构体、前药物和同位素标记衍生物。在某些合成方案中,“药学上可接受的形式”包括但不限于本专利所述化合物的药学上可接受的盐、酯、立体异构体、前药和同位素标记衍生物。

[0028] 在某些合成方案中,药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。这里所说的“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合与受试者的组织接触使用,没有不当的毒性、刺激、过敏反应等,并具有合理的效益/风险比的盐。药学上可接受的盐是众所周知的,例如,Berge等人在《J.Pharmaceutical Sciences》(1977 66:1-19)中详细描述了药学上可接受的盐。该文本中提供的化合物的药学上可接受的盐包括适当形式的无机盐、有机酸盐和有机碱盐。药学上可接受的例子,无毒性的加酸盐是由氨基和酸根形成的盐,无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或有机酸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸或通过其他方法如离子交换得到的酸。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、己二酸、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸、苯磺酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸酯、亚硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙醇磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄酸盐、半磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基乙醇磺酸盐、乳酸二酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸酯、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在某些特定的合成方案中,可以衍生盐的有机酸包括但不限于乙酸,丙酸,乙醇酸,丙酮酸,草酸,乳酸,三氟乙酸,马来酸,丙二酸,琥珀酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,水杨酸等。

[0029] 盐可以在本专利所公开的化合物的分离和纯化过程中直接制备,或另外制备,例如通过使原型化合物的游离碱或游离酸分别与合适的酸或碱反应。药学上可接受的盐衍生于适当形式的碱,包括碱金属、碱土金属、铵和N^+(C_{1-4}烷基)^{4}盐。代表性的碱金属或碱土金属包括钠,锂,钾,钙,镁,铁,锌,铜,锰,铝等。其他药学上可接受的盐还包括无毒的铵,季铵和与抗衡离子例如卤离子,氢氧根,羧酸根,硫酸根,磷酸根,硝酸根,低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。可以衍生出盐的有机碱包括伯胺、仲胺、叔胺、取代胺,包括天然存在的取代胺、环形胺、碱性离子交换树脂等,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些合成方案中,药学上可接受的碱加成盐可选自铵,钾,钠,钙和镁盐。

[0030] 在某些合成方案,药学上可接受的形式是药学上可接受的酯。本发明中提及的“药学上可接受的酯”指可在体内水解的酯类化合物,包括那些在人体内容易分解并留下母体

化合物或其盐的酯类化合物。这种酯类也可以作为本文所定义的前药。药学上可接受的酯包括但不限于酸性基团的烷基酯、烯基酯、炔基酯、芳基酯、芳烷基酯和环烷基酯,酸性集团包括但不限于羧酸、磷酸、次膦酸、亚磺酸、磺酸和硼酸。酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和琥珀酸乙酯。酯可以由母体化合物的羟基或羧酸基团形成。

[0031] 在某些合成方案中,药学上可接受的形式是“溶剂化物”(例如水合物)。如本文所用,术语“溶剂化物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量量的溶剂的化合物。溶剂化物可以是本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐,当溶剂是水时,溶剂化物是“水合物”。药学上可接受的溶剂化物和水合物可以包含1至约100、1至约10、1至约2/3/4的溶剂或水分子的混合物。应当理解,本文所用的术语“化合物”涵盖化合物和该化合物的溶剂化物,以及它们的混合物。

[0032] 在某些合成方案中,药学上可接受的形式是前药。本发明中的术语“前药”是指在体内转化并生成本发明所述的化合物或该化合物的药学上可接受的形式的化合物。前药在给予受试者时可以是无活性的,但是通过例如水解(如在血液中水解)等过程可在体内转化为活性化合物。在某些情况下,前药比原药具有更好的物理化学性质和/或递送性质。相对于原药而言,前药在施用于受试者时可以提高化合物的生物利用度(例如,通过促进口服后的血液吸收)或将化合物向感兴趣的区域递送(例如,大脑或淋巴系统)。示例性的前药包括相对于原药具有更强的水溶性或可通过肠膜进行主动转运的本发明所述化合物的衍生物。

[0033] 前药化合物通常在哺乳动物体内提供溶解性、组织相容性或延迟释放等方面具有优点(参考Bundgard,H.,《前药设计》(1985年,pp.7-9,21-24,Elsevier,阿姆斯特丹)、Higuchi,T等人关于作为新型递送系统的前药的讨论(ACS Symposium系列,第14卷)、以及Edward B.Roche《药物设计中的生物可逆性载体》(1987年,美国药学会和佩加蒙出版社),通过引用将其内容本发明。前药的示例性优点包括但不限于更理想的物理化学性质,例如与前药相比,在生理pH下用于肠胃外给药的水溶性增强,增强消化道的吸收、增加药物长期保存的稳定性。

[0034] 本发明中所述的术语“药学上可接受的”赋形剂、载体或稀释剂,是指参与将药物从一个器官或身体的一部分携带或转运到另一器官或身体的一部分的药学上可接受的材料,组合物或媒介物,例如液体、固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。每个载体必须是“可接受的”的意思是,与制剂的其他成分相容且对患者无害。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:糖,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;黄蓍粉;麦芽;明胶;滑石。赋形剂的一些例子包括:可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;多元醇,例如甘油,山梨糖醇,甘露糖醇和聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂。缓冲剂的一些例子包括:氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂,如十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和聚乙烯氧化物-聚丙烯氧化物共聚物。着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、香料和香料剂、防腐剂和抗氧化剂也可出现在组合物中。

[0035] 在本发明中“主体”一词是指任何动物(如哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长类动物、啮齿动物等,它们将接受特定的治疗。通常情况下,术语“受试者”和“患者”在

指是人类受试者时可以互换使用。

[0036] 本发明中的术语“治疗(treating或treatment)”疾病或病症是指减轻、延迟或改善这种疾病发生之前或之后的方法。治疗可以针对疾病和/或潜在病理的一种或多种作用或症状。治疗旨在获得有益或期望的结果,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在疾病,尽管患者仍然可能处于疾病状态,但通过消除或改善与基础疾病相关的一种或多种生理症状从而在患者中观察到了改善。预防益处是指药物化合物和/或组合物施用于有发生特定疾病风险的患者或尽管未生成诊断,但报告某种疾病的一种或多种病理生理症状的患者。治疗可以包括但不限于疾病或疾病的症状的完全消除或任何减少。与同等的未治疗对照相比,用任何标准技术测量这种减少或预防的程度至少为5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

[0037] 本发明中的术语“治疗效果”是指本发明所述的治疗益处和/或预防益处。预防作用包括延迟或消除疾病或病症的出现,延迟或消除疾病或病症的症状的发作,减慢、中止或逆转疾病或病症的进展或其中任何组分的组合。

[0038] 在制备本发明中的化合物之后,优选将其分离和纯化以获得活性成分重量大于或等于95%(“基本纯”)的组合物,然后按本发明中所述的方法使用或配制。在某些合成方案中,本发明中的化合物的纯度大于99%。

[0039] 本发明也包含本发明所述化合物的溶剂化物和多晶型物。本发明所述化合物的溶剂化物包括水合物。

[0040] 如本文所用,术语“独立的”或“基本独立”分子(例如多肽或多核苷酸)是经处理以高于自然浓度存在或从其自然存在的环境中分离出的分子。例如,当自然状态中存在的至少10%、20%、40%、50%、70%、90%的非主体抗体成分被去除时,主体抗体被独立、纯化、基本独立或基本纯化。例如,自然存在于活体动物中的多核苷酸或多肽不是“独立的”,但从其自然状态的共存组分中分离的多核苷酸或多肽是“独立的”。此外,本发明认为载体中包含的重组DNA分子是独立的。独立的RNA分子包括DNA和RNA分子的体内或体外RNA复制产物。独立的核酸分子还包括合成产生的核酸分子。另外,重组宿主细胞中包含的载体分子是独立的。因此,并非所有“独立的”分子都需要“纯化”。

[0041] 本发明中的术语“纯化的”描述分子时,是指相对于在自然环境或生产,发现或合成环境中与其相关的分子,所纯化的分子的浓度有所增加。天然相关的分子包括蛋白质,核酸,脂质和糖,但通常不包括水,缓冲液和为保持完整性或促进分子纯化而添加的试剂。根据该定义,当考虑到其他杂质时,物质的纯净度可以为5%以上、10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、95%以上、98%以上、99%以上或100%纯。

[0042] 下面将更详细地说明特定官能团和化学术语的定义。当列出一组值时,其目的是包含该范围内的每个值和子范围。比如,“C_{1-4}烷基”旨在包含C_1、C_2、C_3、C_4、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-4}、C_{3-4}和C_{2-3}烷基。

[0043] 本发明中的术语“烷基”指代仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链不含不饱和键的饱和脂肪族烃基团,如具有1到10个碳原子的烷基(例如C_{1-10}烷基)。在本发明中,无论何时出现,诸如“1至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数。例如,“1至10个碳原子”是指该烷基可以由1个碳原子,2个碳原子,3个碳原子等组成,最多至10个碳原子,本定义还涵

盖没有指定数字范围的术语“烷基”。在某些合成方案中,“烷基”可以是C_{1-6}烷基。在某些合成方案中,烷基有1到10、1到8、1到6或1到3个碳原子。代表性的饱和直链烷烃包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;饱和支链烷烃包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-甲基丁基、-甲基丁基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基与母体分子以单键连接。除非有另外说明,否则一个烷基可选被一个或多个以下基团取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基、环烷基、芳基、芳基、芳氧基、氨基、酰胺、脒基、亚胺、叠氮、碳酸盐、氨基甲酸酯、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤烷氧基、卤烷基、酯基、醚基、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧代、磷酸基、磷酸酯基、亚磷酸基、硅基、亚砜基、磺酰基、磺酰胺基、亚砜基、磺酸盐、尿素、-$Si(R^a)_3$、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、$N(R^a)_2$、-$C(O)R_a$,、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$,其中每个R^a均独立选自H、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分中的每一个可以如本文所定义地被任选地取代。在非限制性合成方案中,取代烷基可选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、苄基、苯乙基。

[0044] 除非另外特别说明,术语“芳族”或“芳基”是指具有1-2个芳香环的环状芳族烃基,包括单环或双环基团,例如苯基,联苯基或萘基。在含有两个芳环(双环等)的情况下,芳基的芳环可以通过单个位点连接(例如联苯)或稠合(例如萘基)。芳基可选被一个或多个取代基在任意位点进行取代,例如1-5个取代基取代。典型取代基示例包括但不限于:H、卤素、-O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烯基、-OC_1-C_6炔基、-C_1-C_6烯基、-C_1-C_6炔基、-OH、-OP(O)$(OH)_2$、-$OC(O)C_1$-C_6烷基、-$C(O)C_1$-C_6烷基、-$OC(O)OC_1$-C_6烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-$S(O)NHC_1$-C_6烷基或$S(O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$。取代基本身也可以被选择性取代。此外,当包含两个稠环时,此处定义的芳基可能具有与完全不饱和环融合的不饱和环或部分饱和环。这些典型的芳香环系包括吲哚基、茚基、四氢萘基和四氢苯并亚萘基。

[0045] 本发明中的术语“卤素”指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0046] 除非另有定义,否则本发明中所述的“杂芳基”或“杂芳环”是指单环杂芳基或双环杂芳基。单环杂芳基是5元或6元环。5元环含有两个双键,并包含一个、两个、三个或四个独立地选自N,O和S的杂原子,6元环含有三个双键,并包含一个、两个、三个或四个独立地选自N,O和S的杂原子,双环杂芳环由5或6元杂芳基与苯基、5或6元杂芳基与环烷基、5或6元杂芳基与环烯基或5或6元杂芳基与另一个5或6元杂芳基稠合组成。杂芳基中所含的氮杂原子可任选被氧化成N-氧化物或任选被本领域技术人员知晓的氮保护基保护。杂芳基通过杂芳基内的任意碳原子或任意氮原子连接至母体分子。杂芳基的代表性示例包括但不限于苯并噻吩基、苯并恶二唑基、香豆素基、5,6-二氢异喹啉基、7,8-二氢异喹啉基、5,6-二氢喹啉基、7,8-二氢喹啉基、呋喃吡啶基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异恶唑基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、恶二唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、吡啶鎓N-氧化物、喹啉基、5,6,7,7,8-四氢异喹啉、5,6,7,7,8--四氢喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、三唑基和三嗪基。

[0047] 本发明的术语“杂芳基”或“杂芳环”基团可被独立地选自以下各项的0、1、2、3、4个

取代基取代:烯基、烷氧基、烷氧烷氧基alkoxyalkoxy、烷氧烷基、烷氧羰基,烷氧羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷硫基、烷硫基烷基、炔基、羧基、羧烷基、氰基、氰烷基、甲酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟烷基、巯基、硝基、-NZ_1Z_2和(NZ_1Z_2)-羰基。本发明中所用的术语"NZ_1Z_2",是指两个基团Z_1和Z_2通过氮原子连接到母体分子部分。Z_1和Z_2各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基和甲酰基。NZ_1Z_2的代表性示例包括但不限于氨基、甲基氨基、乙酰氨基和乙酰甲基氨基。

[0048] 如本文所用,术语"烷氧基"是指-O-烷基。

[0049] 如本文所用,术语"环烷基"和"碳环基"分别指仅包含氢和碳的单环或多环基团,且可以是饱和的或部分不饱和的。除非说明书中另有说明,否则该术语旨在包括取代和未取代的环烷基。部分不饱和的环烷基可以称为"环烯基"(如果碳环包含至少一个双键),或"环炔基"(如果碳环包含至少一个三键)。环烷基包括具有3至13个环原子的基团(即C_{3-13}环烷基)。出现在本文中时,数值范围如"3到10"指给定范围内的每个整数。例如,"3至13个碳原子"是指环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等组成,最高达并包括13个碳原子。"环烷基"还包括不含杂原子的桥和螺稠合的环状结构。该术语还包括单环或稠环多环(即共享相邻环原子对的环)基团。多环芳基包括双车、三环、四环等。在一些合成方案中,"环烷基"可以是C_{3-8}环烷基。在一些合成方案中,"环烷基"可以是C_{3-5}环烷基。环烷基的示例包括但不限于以下部分:C_{3-6}碳环基包括但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环已基(C_6)、环已烯基(C_6)、环已二烯基(C_6)等。C_{3-7}碳环基的例子包括降冰片基(C_7)。C_{3-8}碳环基的例子包括上述C_{3-7}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基等。C_{3-13}碳环基的例子包括上述C_{3-8}碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸基等。除非说明书中另有说明,环烷基可选地可被一个或多个取代基取代,这些取代基独立地包括:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸酯、氨基甲酸酯、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧代、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、磺酸酯、脲、-$Si(R^a)_3$、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R_a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(t是1或2),-$P(=O)(R^a)(R^a)$,或-O-$P(=O)(OR^a)_2$,其中各个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,且这些部分中的各个都可被可选地取代,如本文所定义。术语"环烯基"和"环炔基"反映了上面对"环烷基"的描述,其中前缀"alk"分别被"烯基"或"炔基"代替,且"烯基"或"炔基"如本文所述。例如,环烯基可以具有3至13个环原子,例如5至8个环原子。在一些合成方案中,环炔基可以具有5至13个环原子。

[0050] 如本文所用,术语"杂环烷基"是指环烷基,其具有一个或多个选自除碳以外的原子的主链原子,例如O、N、S、P或其组合。除非说明书中另有说明,否则该术语旨在包括取代和未取代的杂环烷基。杂环烷基的示例包括2-羟基-氮丙啶-1-基、3-氧代-1-氧杂环丁烷-2-基、2,2-二甲基-四氢呋喃-3-基、3-羧基-吗啉-4-基、1-环丙基-4-甲基哌嗪-2-基.2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢2H吡喃基、1,2,3,4-四氢吡啶、3,4-二氢2H-[1,4]恶嗪等。

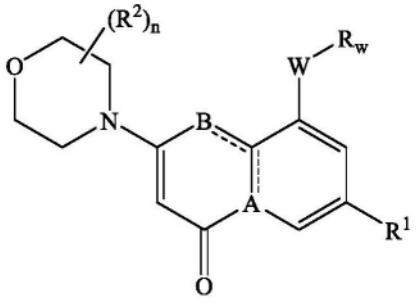
[0051] 如本文所用,术语"杂环"、"杂环"或"杂环基"是指完全饱和或部分不饱和的环状

基团,例如3至7元单环、7至12元双环或10至15元三环体系,其在至少一个环中具有至少一个杂原子,其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可以可选地被氧化,氮杂原子可以可选地被季铵化。杂环基团可以连接在环或环体系的任何杂原子或碳原子上。

发明细节

[0052] 本发明涉及作为磷酸肌醇3-激酶β(PI3Kβ)的选择性抑制剂、其药物组合物以及制备方法和在各种疾病及病症中的应用,例如肿瘤(乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾脏癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌、白血病)。

[0053] 根据本发明的一个方面,提供式I的化合物、其药学上可接受的形式或其同位素衍生物:



(I)

其中:

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、

$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、

$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A和B分别为C和O,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}

环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

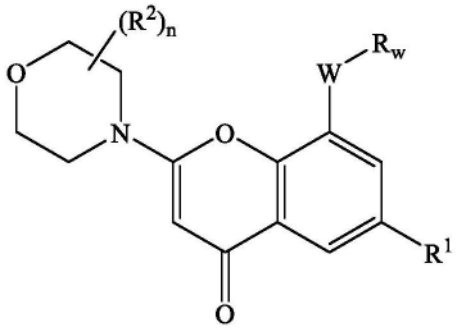
R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2。

[0054] 在某些合成方案中,A和B分别为C和O,具有结构式(Ia)的结构:

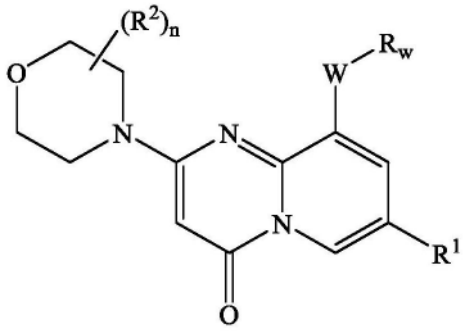


(Ia)

[0055] 在某些结构式(Ia)的合成方案中,R_w为Ar。在某些合成方案中,W为$-CHR^4-NR^5-$,其中每个R^4和R^5分别独立选自H、甲基、乙基。

[0056] 在某些结构式(Ia)的合成方案中,R_w为取代或未取代的二氢吲哚。在某些合成方案中,W为$-CHR^4-$,其中R^4选自H、甲基、乙基。

[0057] 在某些合成方案中,A和B均为N,具有结构式(Ib)的结构:



(Ib)

[0058] 在某些结构式(Ib)的合成方案中,R_w为Ar。在某些合成方案中,W为$-CHR^4-NR^5-$,其中每个R^4和R^5分别独立选自H、甲基、乙基。

[0059] 在某些结构式(Ib)的合成方案中,R_w为取代或未取代的二氢吲哚。在某些合成方案中,W为$-CHR^4-$,其中R^4选自H、甲基、乙基。

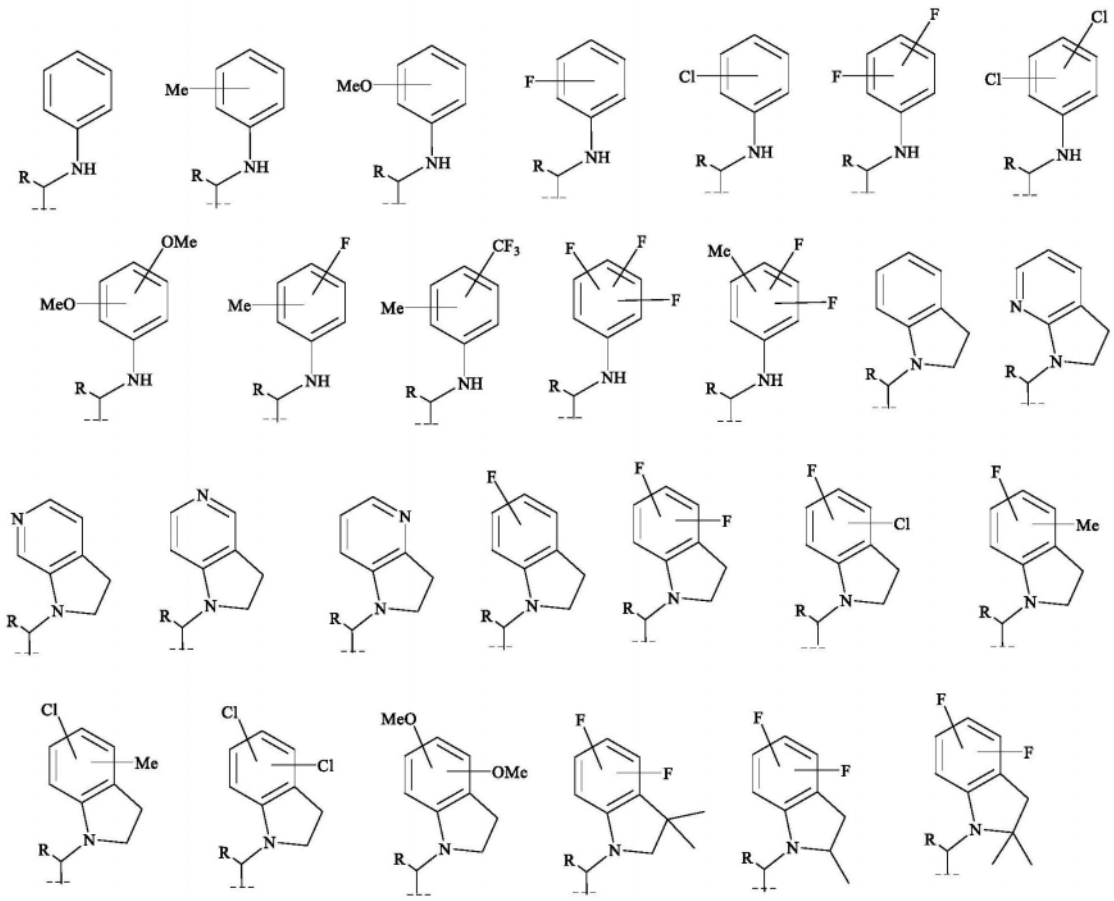
[0060] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,每个R^4和R^5均为H。

[0061] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^4和R^5中至少一个为甲基或乙基。

[0062] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,Ar或二氢吲哚被一个或多个选自以下各项的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、OC_{1-4}烷基、CN、CHF_2、CF_3、CH_2OH。

[0063] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,Ar或二氢吲哚被至少一个F原子取代。在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,Ar或二氢吲哚被两个F原子取代。

[0064] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,$W\text{-}R_w$选自以下各项:



其中R独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基。

[0065] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,n为0。

[0066] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,n为1。

[0067] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^2为C_{1-3}烷基;在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^2为CH_2OH、CN或$CONH_2$。

[0068] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^1为$C(=O)\text{-}NR^{1a}R^{1b}$,其中每个$R^{1a}$和$R^{1b}$均独立选自H、$C_{1-4}$烷基。

[0069] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^1为$C(=O)\text{-}NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成一个可选被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代的3至8元含氮杂环。

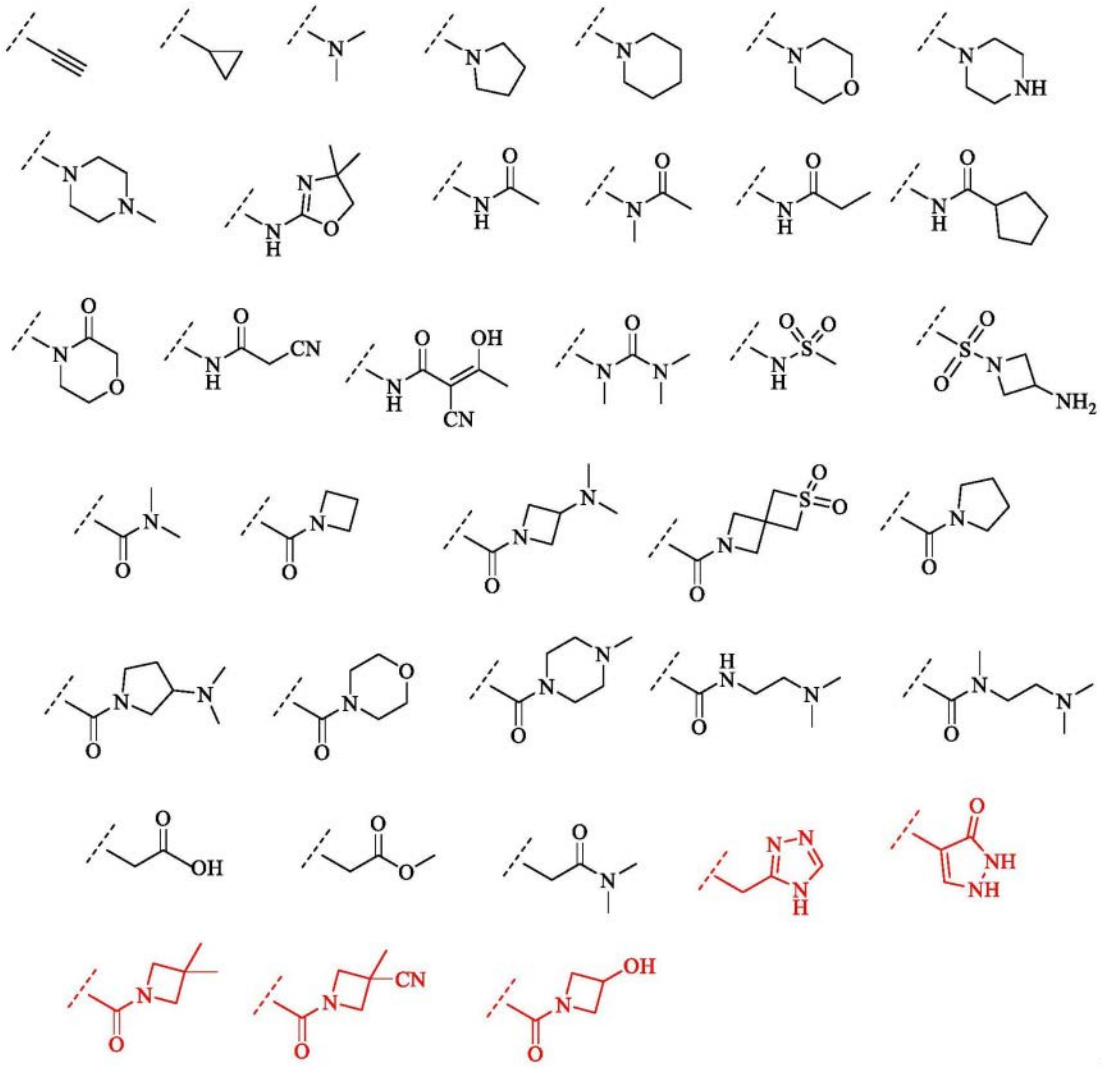
[0070] 在某些合成方案中,R^{1q}和R^{1r}共同形成一个被C_{1-3}烷基取代的5元含氮杂环。

[0071] 在某些合成方案中,R^{1q}和R^{1r}共同形成一个被$NR^{3a}R^{3b}$取代的5元含氮杂环。

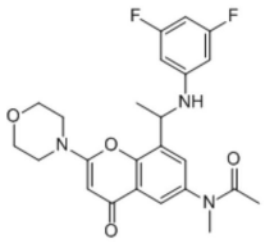
[0072] 在某些合成方案中,R^{3a}和R^{3b}均为甲基。

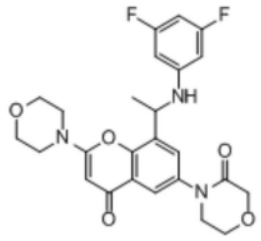
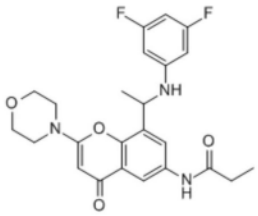
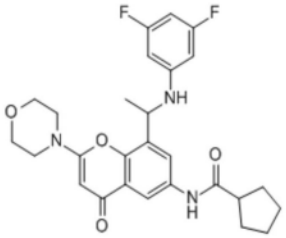
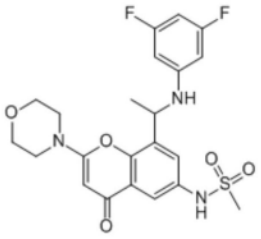
[0073] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^1为C_{1-4}烷基,可选被羟基、$\text{-}O\text{-}C_{1-4}$烷基或$NR^{1c}R^{1d}$取代。

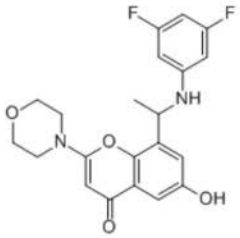
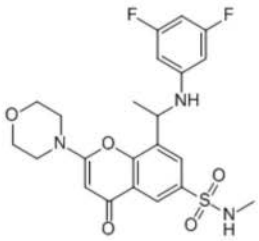
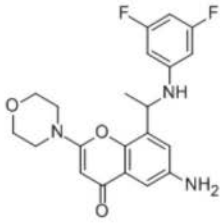
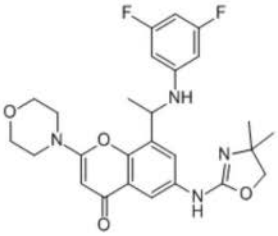
[0074] 在某些结构式(I)、(Ia)、(Ib)的合成方案中,R^1选自以下各项:

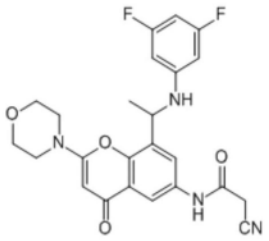
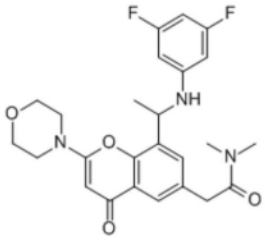
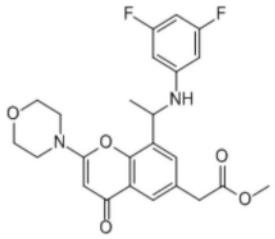
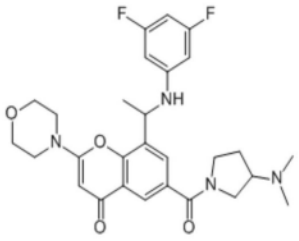


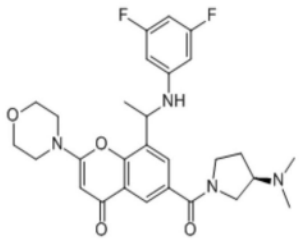
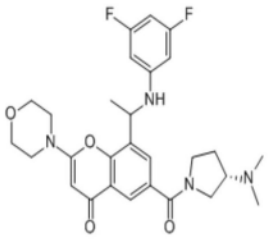
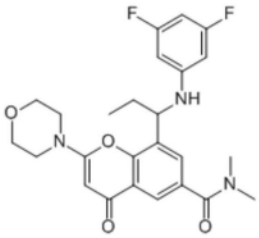
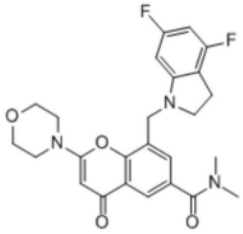
[0075] 本发明的典型化合物包括但不限于：

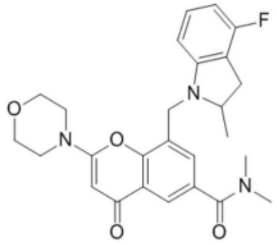
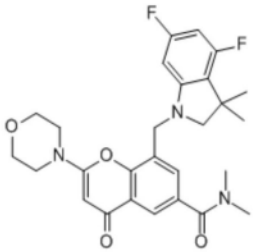
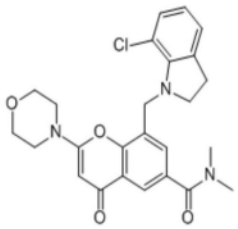
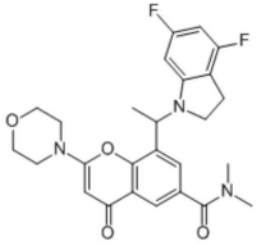
条目	化合物编号	结构	名称
1	化合物 09		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)-N-甲基乙酰胺

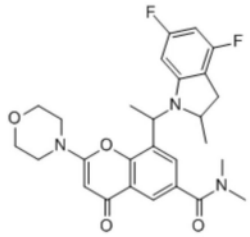
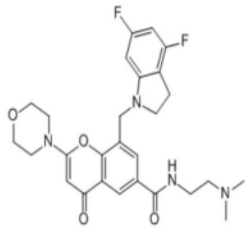
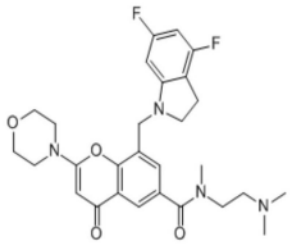
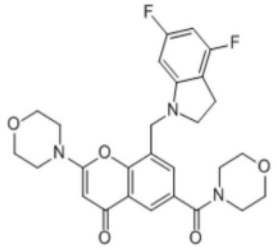
2	化合物 10		4-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)吗啉-3-酮
3	化合物 11		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)丙酰胺
4	化合物 12		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)环戊烷甲酰胺
5	化合物 13		*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)甲烷磺酰胺

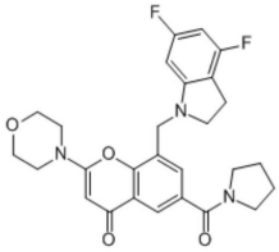
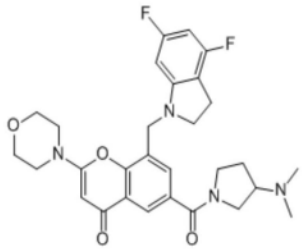
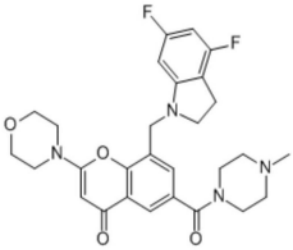
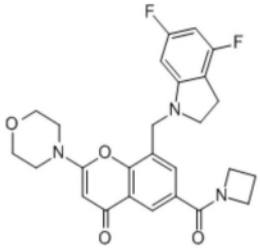
6	化合物 15		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
7	化合物 16		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-*N*-甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-磺酰胺
8	化合物 19		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
9	化合物 21		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

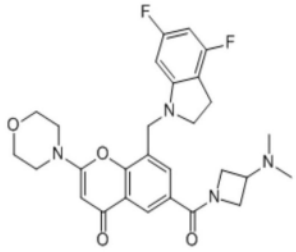
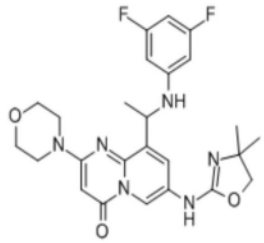
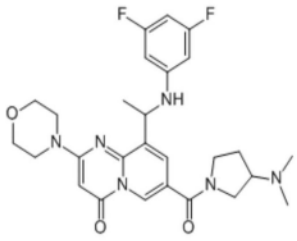
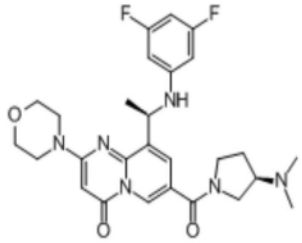
10	化合物 22		2-氰基-*N*-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)乙酰胺
11	化合物 24		2-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)-N,N-二甲基乙酰胺
12	化合物 25		2-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-基)乙酸甲酯
13	化合物 27		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

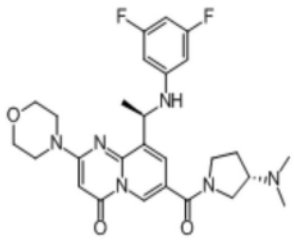
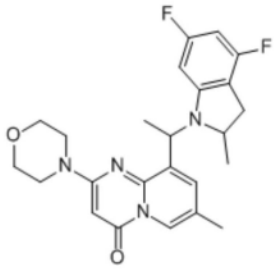
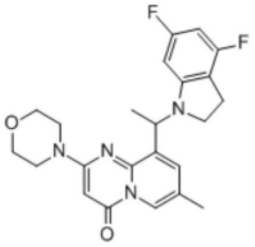
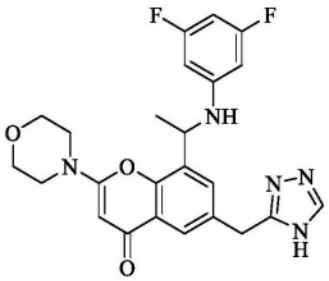
14	化合物 29		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基-6-((*R*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
15	化合物 30		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基-6-((*S*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
16	化合物 31		8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)丙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
17	化合物 32		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺

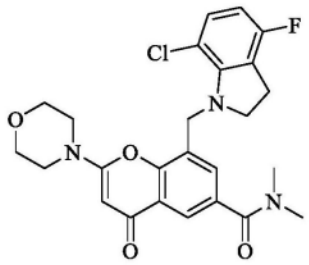
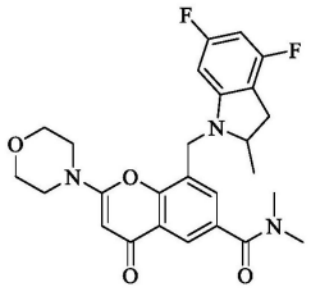
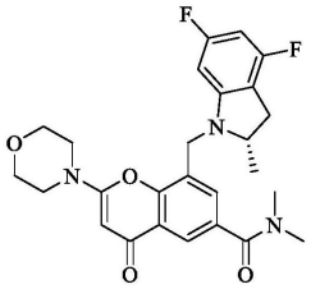
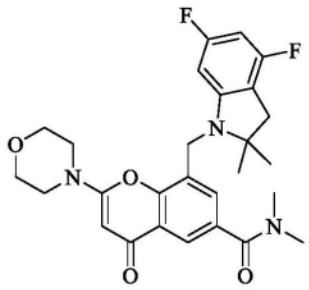
18	化合物 33		8-((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
19	化合物 34		8-((4,6-二氟-3,3-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
20	化合物 36		8-((7-氯代吲哚啉-1-基)甲基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
21	化合物 37		8-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺

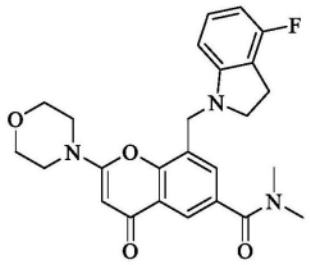
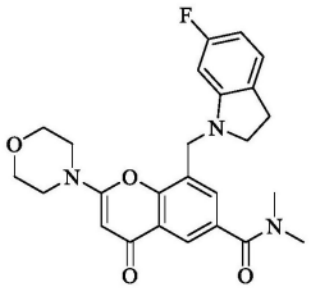
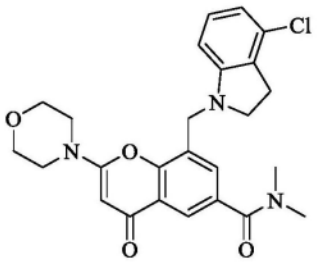
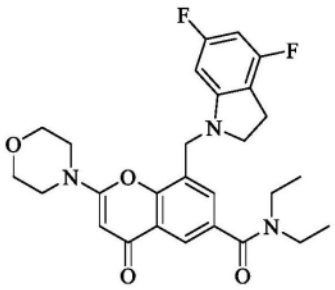
22	化合物 38		8-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-*N*,*N*-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
23	化合物 39		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*-(2-(二甲氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
24	化合物 40		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-*N*-(2-(二甲氨基)乙基)-*N*-甲基-2-吗啉-4-氧代-4*H*-色烯-6-甲酰胺
25	化合物 41		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

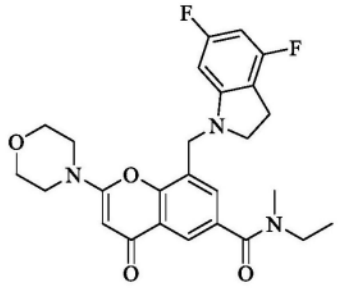
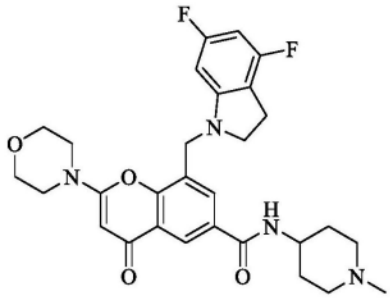
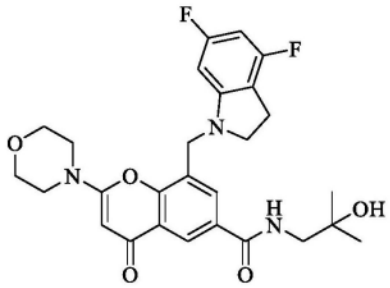
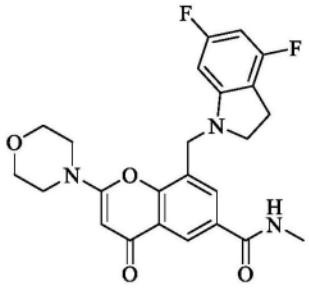
26	化合物 42		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-6-(吡咯烷-1-羰基)-4*H*-色烯-4-酮
27	化合物 43		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲基胺)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
28	化合物 44		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
29	化合物 45		6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮

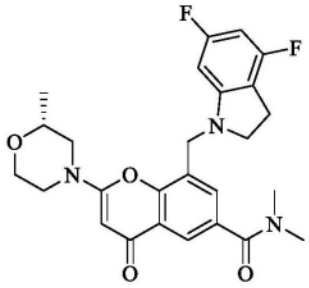
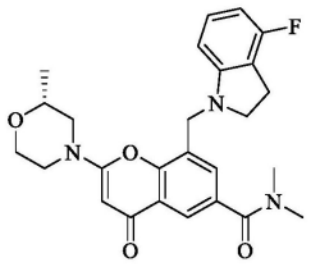
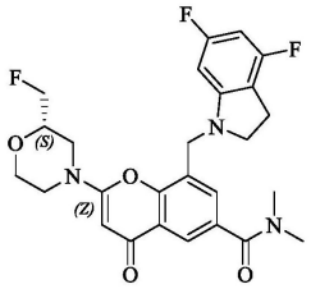
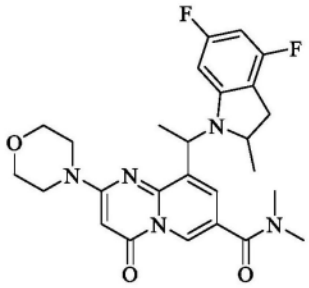
30	化合物 46		8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-色烯-4-酮
31	化合物 47		9-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
32	化合物 48		9-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
33	化合物 50		9-((*R*)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((*R*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

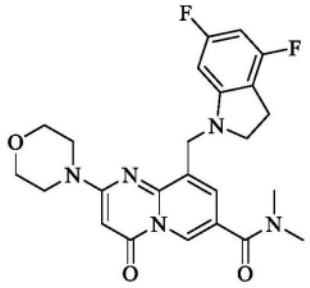
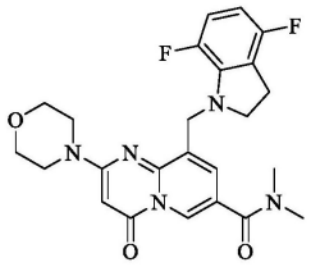
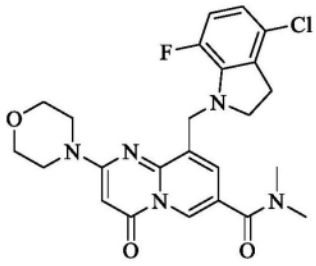
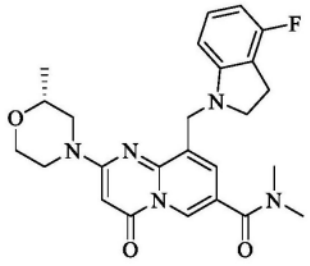
34	化合物 51		9-((*R*)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((*S*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
35	化合物 58		9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
36	化合物 59		9-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉-4*H*-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
37	化合物 60		6-((4H-1，2，4-三唑-3-基)甲基)-8-(1-((3，5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

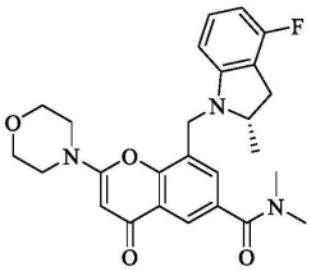
38	化合物 62		8-((7-氯-4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
39	化合物 63		8-((4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
40	化合物 64		(S)-8-((4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
41	化合物 66		8-((4，6-二氟-2，2-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

42	化合物 68		8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
43	化合物 70		8-((6-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
44	化合物 71		8-((4-氯吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
45	化合物 78		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

46	化合物 79		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
47	化合物 82		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
48	化合物 84		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
49	化合物 86		8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

50	化合物 90		(R)-8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
51	化合物 91		(R)-8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
52	化合物 93		(S)-8-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-(2-(氟甲基)吗啉代)-N，N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺
53	化合物 96		9-(1-(4，6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺

54	化合物 98		9-((4，6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
55	化合物 99		9-((4，7-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
56	化合物 100		9-((4-氯-7-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺
57	化合物 101		(R)-9-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1，2-a]嘧啶-7-甲酰胺

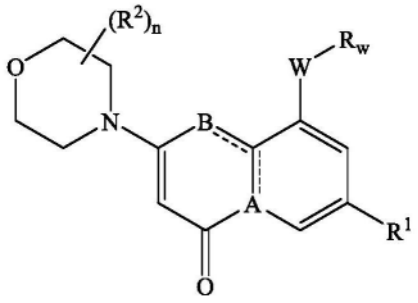
58	化合物 102		(S)-8-((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N，N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

上述典型化合物包括其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0076] 在某些合成方案中,本发明的化合物中的一个或多个(例如,1、2、3)氢原子被一个或多个(例如,1、2、3)氘原子取代。在某些合成方案中,本发明的化合物中的一个氢原子被一个氘原子取代。

[0077] 本发明的另一方面,通常涉及包含本发明所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药物组合物,该组合物可有效地治疗或减少哺乳动物(包括人)中的一种或多种疾病或紊乱。

[0078] 本发明的另一方面,通常涉及包含具有结构式(I)化合物的药物组合物:



(I)

其中

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A和B分别为C和O,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$,其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;所述烷基可选被一个或多个以下基团取代:羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基;R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环;

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代:OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$;

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基;

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环;杂原子可为O、S、S(=O)$_p$和N;所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代:卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN;

n为0、1、2、3或4;

p为1或2;

或其药学上可接受的形式及其同位素衍生物,以及药物可接受的赋形剂、载体或稀释剂,可有效治疗或减少哺乳动物(包括人)中的一种或多种疾病或紊乱。

[0079] 在某些合成方案中,该药物组合物适合于口服给药。

[0080] 在某些合成方案中,所述药物组合物可用于治疗或减轻癌症。

[0081] 在某些合成方案中,该药物组合物可用于治疗或减轻乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾脏癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌或白血病。

[0082] 本发明的另一方面,通常涉及包含本发明公开化合物的药物组合物的单位剂型

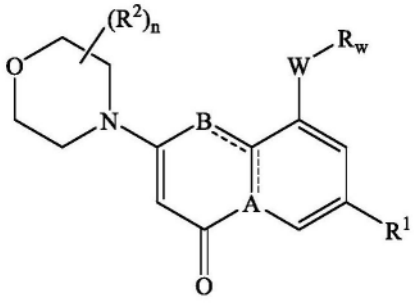
[0083] 在某些合成方案中,单位剂型适用于口服给药。

[0084] 在某些合成方案中,单位剂型为片剂或胶囊。

[0085] 在某些合成方案中,单位剂型适用于静脉给药。

[0086] 在某些合成方案中,单位剂型为液体剂型。

[0087] 本发明的另一方面,通常涉及一种治疗或减少疾病或失调的方法,该方法包括给需要治疗疾病或失调的受试者服用由具有结构公式(I)的化合物组成的药物组合物:



(I)

其中

A和B分别为C和N,或A和B均为N;

W为-CHR-Q-或-Q-CHR-,其中Q选自一个键、O、S、CH_2、NR';R和R'独立选自H、C_{1-4}烷基、被羟基或卤素取代的C_{1-4}烷基;

R_w为Ar或取代/未取代的二氢吲哚,其中Ar为取代或未取代的6元芳香环或杂芳环;

R^2为C_{1-3}烷基、CN、CH_2OH或$CONH_2$;

R^1为H、NH_2、OH、CN、CF_3、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、$C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、C_{1-4}烷基、O-C_{1-4}烷基、杂环、芳香环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;

条件是:(1)当A和B分别为C和O,且R_w选自Ar时,R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、O-C_{2-4}烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe;(2)当A和B均为N,且R_w

选自Ar时，R^1可选NH_2、CN、CHO、COC_{1-4}烷基、$CH_2C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$、CH_2COOR^{1c}、$NR^{1d}R^{1e}$、$O-C_{2-4}$烷基、杂环、$NR^{1h}(C=O)R^{1i}$、$NR^{1j}(C=O)NR^{1k}R^{1l}$、$N(SO_2)R^{1m}$、$SO_2NR^{1n}R^{1o}$、$N(C=O)C(CN)C(OH)R^{1p}$、P(O)MeMe、P(O)OMeOMe、$C(=O)-NR^{1q}R^{1r}$，其中$R^{1q}$和$R^{1r}$共同形成被一个或多个$C_{1-3}$烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1h}、R^{1i}、R^{1j}、R^{1k}、R^{1l}、R^{1m}、R^{1n}、R^{1o}、R^{1p}各自独立为H、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；所述烷基可选被一个或多个以下基团取代：羟基、OMe、CN、F、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基；R^{1a}和R^{1b}、R^{1d}和R^{1e}、R^{1n}和R^{1o}可选共同形成被一个或多个C_{1-3}烷基或$NR^{3a}R^{3b}$取代3-8元的含氮杂环；

上述C_{1-4}烷基可选被一个或多个以下基团取代：OH、F、$NR^{1d}R^{1e}$；

R^{3a}和R^{3b}各自独立为H、C_{1-4}烷基；

杂环优选为3至8元饱和或部分饱和的至少含有一个杂原子的单环、稠环、桥环或螺环；杂原子可为O、S、$S(=O)_p$和N；所述杂环(Het)可选被一个或两个以下基团取代：卤素、$NR^{3a}R^{3b}$、C_{1-4}烷基、OH、OMe或CN；

n为0、1、2、3或4；

p为1或2；

或药学上可接受的形式或其同位素衍生物，有效治疗哺乳动物(包括人类)中的癌症或相关疾病或紊乱。

[0088] 在某些合成方案中，可治疗的癌症选自乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌和白血病。本发明公开的化合物也可能治疗其他PTEN-缺失的肿瘤，例如脑瘤(胶质瘤)、胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、Cowden病、Lhermitte-Duclos病、大肠癌、威尔姆氏瘤、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、头颈癌、肝癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、淋巴母细胞T细胞瘤、恶性淋巴瘤、霍奇金斯淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴母细胞T细胞瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡状淋巴瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、宫颈癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、胃肠道间质瘤和睾丸癌。

[0089] 本发明的另一方面，通常涉及本发明公开的化合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂在制备治疗疾病或失调的药物中的应用。

[0090] 在某些合成方案中，疾病或紊乱是癌症，或与癌症相关的疾病或紊乱。

[0091] 在某些合成方案中，可治疗的癌症从乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌和白血病中选择。

[0092] 在某些合成方案中，该药物为口服给药。

[0093] 在某些合成方案中，该药物用于静脉注射给药。

[0094] 本发明的某些化合物可能以特定的几何或立体异构形式存在。本发明设想了本发明范围内的所有化合物，包括顺式和反式异构体、R-和S-对映体、非对映体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物以及其他混合物。取代基如烷基中可能存在更多的不对称碳原子的。所有这类异构体及其混合物都应该包含在本发明中。

[0095] 本发明包含多种以任意比例存在的异构体的异构体混合物。例如，在仅有两种异构体情况下，本发明涵盖包含异构体比例为50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的混合物。本领域普通技术人员将容易理解，对于更复杂的异构体

混合物,可以设想相似的比例。

[0096] 例如,需要本发明化合物的特定对映体时,可以通过不对称合成制备,或手性助剂来制备,分离得到的非对映异构体混合物并裂解辅助基团,得到纯净的所需对映体。另外,在分子包含碱性官能团(例如氨基)或酸性官能团(例如羧基)的情况下,用适当的光学活性酸或碱与其形成非对映体盐,然后通过分步结晶或色谱法实现非对映体拆分,然后回收纯对映体。

[0097] 同位素标记的化合物也包含在在本发明的范围内。如本发明所用,“同位素标记的化合物”是指发明公开的化合物,包括如发明所述的药物盐和前药,其中一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子取代。。目前熟知的同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如对应的^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0098] 通过同位素标记专利公开的化合物,可使该化合物用于药物和/或底物组织分布测定。氚化(^{3}H)和碳14(^{14}C)标记的化合物由于易于制备和检测而特别优选。此外,用较重的同位素如氘(^{2}H)替代可以提供某些治疗优势,由于它们代谢稳定性更高可能使药物体内半衰期延长或降低其使用剂量,因此在某些情况下可能是优选的。当前专利公开的同位素标记的化合物,包括其药用盐,酯和前药,可以通过本领域已知的任何方法来制备。

[0099] 此外,用重同位素(如氘)替代通常丰度高的氢(^{1}H)可以提供某些治疗优势,例如,由于吸收、分布、代谢和/或排泄(ADME)特性的改善,从而创造出疗效、安全性和/或耐受性更好的药物。用^{13}C代替通常丰度高的^{12}C也可以获得益处。(参考WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361以及WO 2007/016431)

[0100] 立体异构体(例如顺式和反式异构体)以及一种公开的化合物的所有光学异构体(R和S的对映体)、以及消旋体、非对映异构体,其他异构体的混合物也包含在本发明的范围内。

[0101] 本发明的化合物在其制备过程中,优选通过分离和纯化以获得一种活性成分重量等于或大于95%(“实质上纯”)的成分,然后依照本发明描述的方法使用或制剂。在某些合成方案中,本发明的化合物纯度超过99%。

[0102] 本发明也包括化合物的溶剂化物和多晶型化合物。本发明的化合物的溶剂化物的例子包括水合物。

[0103] 任何适当的给药途径都可以使用,例如肠内、静脉、皮下、肌内、心室内、颅内、腹腔、直肠或口服给药。对特定病人的最合适的给药方式取决于治疗病症的性质和严重程度、或治疗方法的特性以及活性化合物的性质。

[0104] 用于肠内注射的药物组合物包括可药学上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散、悬浮液或乳剂,以及在使用前被制成为无菌注射液或分散液的无菌粉末。水、非水溶液、稀释剂、溶剂或载体的合适示例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素和其适当的混合物、植物油(如橄榄油),以及可注射的有机酯类,如乙基油酸乙酯。通过使用包衣材料如卵磷脂、使用分散剂以保持颗粒的尺寸或使用表面活性剂以保持适当的流动性。

[0105] 药物组合物也可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过加入多种抗菌和抗真菌剂例如滑石、氯丁醇、苯酚山酸等,可以起到防止微生物的作用。有时加入如

糖、氯化钠等的等渗剂也是理想的。通过加入延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可药物注射剂的吸收时间。

[0106] 可以将本发明公开的化合物制成脂质体的形式给药。如本领域中已知的,脂质体通常衍生自磷脂或其他脂质物质。脂质体是由分散在水性介质中的单层或多层水合液晶形成的。可以使用任何由无毒的、生理可接受的、可代谢的脂质制成的脂质体。脂质体形式的药物组合物可以包括本发明公开的化合物、稳定剂、防腐剂、辅料等等。首选脂类是天然的或合成的磷脂和磷脂胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法如本领域中已知,参考例如Prescott编,细胞生物学方法,第十四卷,学术出版社,纽约,(1976),p.33et seq。

[0107] 本发明所述化合物可以以单次给药或多次给药的方式用于人类或其他哺乳动物,从单日给药总剂量的数量上来说,范围是从0.0001到300毫克/公斤体重,更常见的是1到300毫克/公斤体重。剂量范围是从0.0001到300mg/kg,可能每天给药两次。

[0108] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂以及颗粒剂型。在此类固体剂型中,本发明的所述化合物或其衍生物与至少一种惰性常用赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙或(i)填充物或填充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(ii)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶,(iii)湿润剂,例如甘油,(iv)分解剂,例如琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、碳酸钠,(v)阻溶剂,例如石蜡,(vi)吸收促进剂,例如季铵化合物,(vii)润湿剂,例如十六醇和甘油单硬脂酸酯,(viii)吸附剂,例如高岭土和膨润土(ix)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂中,配方中还可能包括缓冲剂。使用诸如乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇等赋形剂也可以将相似类型的固体组合物用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。可利用包衣和外壳(如肠溶衣)和其他本领域中已知的技术来制备片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒等固体剂型。

[0109] 口服药物的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型中可包含本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,典型示例如:乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、山梨糖醇的脂肪酸酯或这些物质的混合物等。除了以上惰性稀释剂之外,药物组合物还可包含其他试剂,例如湿润剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或香料。

[0110] 本发明所公开的材料、组合物和组分可用于所公开的方法和组合物,可与所公开的方法和组合物联合使用,可用于所公开的方法和组合物的产品的制备,或为所公开的方法和组合物的产品。应当理解当这些材料的组合、子集、相互作用、组等被公开时,虽然这些化合物的每个各种单独和集体组合和排列的具体提及可能未明确公开,但各自都是在此被特别地构思和描述的。例如,如果公开并讨论了一种方法,并且讨论了包括在该方法中的许多分子的一些修饰,除非有相反的明确说明,则该方法的每种组合和排列以及可能的修饰都被特别考虑到了。同样的,该方法的任何子集或组合也被特别考虑和公开。该概念适用于本发明的所有方面,包括但不限于使用公开的组合物的方法中的步骤。因此,如果可以执行多种附加步骤,则应理解,这些附加步骤中的每一个都可以用所公开方法的任何特定方法步骤或方法步骤的组合来执行,并且任意的组合或子集可以被执行。上述组合应该被认为是被特别考虑并且公开的。

具体合成方案

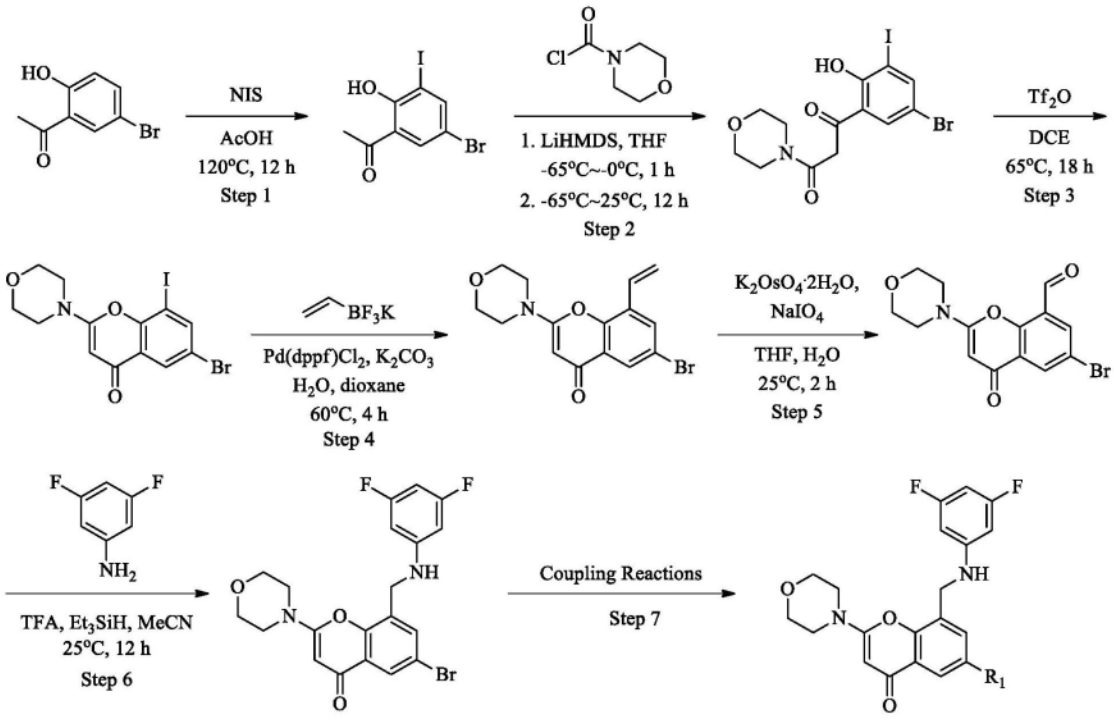
[0111] 下面给出的例子是为了说明本发明,而不是以任何方式限制本发明的范围。

[0112] 本发明的化合物,包括在上下文明确披露的化合物,可以按照下列方案中描述的方式制备。例如,式(I)的化合物可按下列方案制备,本领域技术人员已知的用于制备片段及组合片段的方法。尽管用较佳的合成方案对本发明进行了详细的说明,但本领域的普通技术人员应当了解,在不脱离本发明的范围内对本发明进行的修改、变形和等同替换,均属于本发明的保护范围。

缩写

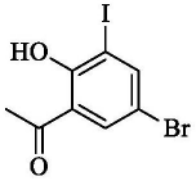
缩写	名称
DCM	二氯甲烷
DMA	二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
HPLC	高效液相色谱
LCMS	液相色谱-质谱
MS	质谱分析
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
TLC	TLC法
$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)双核钯
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

合成方案1



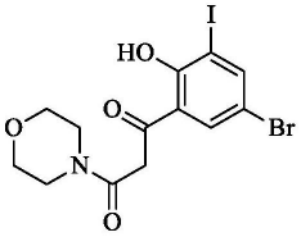
合成方案1中化合物制备的一般步骤

1-(5-溴-2-羟基-3-碘苯基)乙酮的制备(合成方案1中的步骤1)



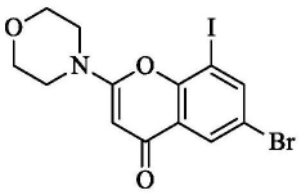
[0113] 室温下向1-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酮(40g,186.01mmol,1eq)的乙酸溶液(400mL)中加入N-碘代丁二酰亚胺(50.22g,223.21mmol,1.2eq)。加毕,将反应混合物于120℃搅拌12小时。HPLC和LC-MS显示原料1-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酮完全消耗。将反应混合物冷却至室温,并倒入冰水(400mL)中,有棕色沉淀形成。过滤收集的滤饼用乙醇(100mL)在室温下打浆半小时,然后过滤得到的产品1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)乙酮(45g,131.99mmol,产率70.96%)为黄色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ13.08(s,1H),8.07(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=2.4Hz,1H),2.66(s,3H)。

1-(5-溴-2-羟基-3-碘苯基)-3-吗啉代丙烷-1,3-二酮的制备(合成方案1中的步骤2)



[0114] 在-65℃、氮气保护条件下,向1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)乙酮(45g,131.99mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(400mL)中缓慢滴加LiHMDS(1M,422.36mL,3.2eq)。滴毕,反应混合物升温至0℃搅拌1小时,然后将反应混合物重新冷却至-65℃,并在-65℃缓慢滴加吗啉-4-羰基氯化物(21.72g,145.19mmol,16.97mL,1.1eq)。滴毕,将反应混合物自然升至室温并在室温下搅拌12小时。LC-MS显示1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)乙酮完全消耗。将反应混合物冷却至0℃,并用稀盐酸(2M)调节pH值至7,用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(150mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。得到的粗产物用甲基叔丁基醚(200mL)在室温下打浆半小时,过滤后得到1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)-3-吗啉代-丙烷-1,3-二酮(57g,125.54mmol,产率95.11%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.06(s,1H),7.96(s,1H),4.32(s,2H),3.59~3.55(m,4H),3.45~3.37(m,4H)。

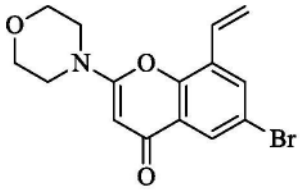
6-溴-8-碘-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤3)



[0115] 在0℃、氮气保护下向1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)-3-吗啉代-丙烷-1,3-二酮(44g,96.90mmol,1eq)的二氯甲烷(440mL)溶液中缓慢滴加三氟甲磺酸酐(109.36g,387.62mmol,63.95mL,4eq)。滴毕,反应混合物在室温下搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.4)显示原料1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)-3-吗啉代-丙烷-1,3-二酮完全消

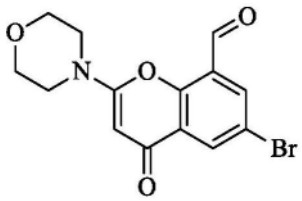
耗。将反应混合物冷却至0℃,慢慢加入甲醇(200mL),并保持0℃搅拌1小时。然后将混合物减压浓缩,粗产物用饱和碳酸氢钠调节pH至7,然后用DCM(200mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(200mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液减压浓缩。所得粗产物用硅胶柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯~乙酸乙酯:MeOH=50:1~4:1)纯化后得到6-溴-8-碘-2-吗啉代-色烯-4-酮(11.6g,26.60mmol,产率27.45%)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.29(d,J=2.4Hz,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),5.59(s,1H),3.81~3.72(m,4H),3.62~3.57(m,4H)。

6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤4)



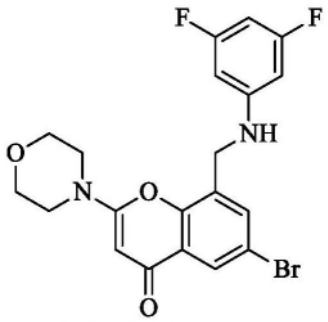
[0116] 向6-溴-8-碘-2-吗啉代-色烯-4-酮(8.4g,19.26mmol,1eq)和三氟(乙烯基)硼氢化钾(2.84g,21.19mmol,1.1eq)的1,4-二氧六环(80mL)混合液中加入Pd(dppf)Cl_2(704.79mg,963.22μmol,0.05eq)和碳酸钾(5.32g,38.53mmol,2eq)的水溶液(10mL),氮气置换后将反应混合物升温至60℃并在此温度下搅拌4小时。LC-MS显示6-溴-8-碘-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土过滤后,滤液浓缩。将得到的粗产物溶于乙酸乙酯(50mL)和水(80mL)中,分出有机相,水相再用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。粗产物用甲基叔丁基醚(30mL)在室温下打浆半小时过滤后得到的化合物6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-色烯-4-酮(6.9g,粗产物)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),7.12(q,J=11.2,1H),6.13(d,J=17.6Hz,1H),5.60~5.55(m,2H),3.77~3.69(m,4H),3.55~3.49(m,4H)。

6-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-8-甲醛的制备(合成方案1中的步骤5)



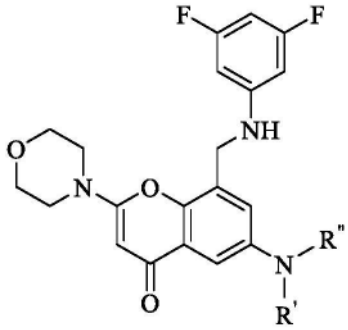
[0117] 在室温下向6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-色烯-4-酮(6.3g,18.74mmol,1eq)的四氢呋喃(50mL)和水(10mL)混合溶液中加入二水合锇酸钾(345.25mg,937.00μmol,0.05eq),并保持室温下继续搅拌半小时。将反应混合物冷却至0℃,高碘酸钠(12.02g,56.22mmol,3.12mL,3eq)分批加入。反应混合物在0℃下继续搅拌半小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.23)表明原料6-溴-2-吗啉-8-乙烯基-色烯-4-酮完全消耗。反应混合物用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。合并的有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物过硅胶柱(SiO_2,先用石油醚:乙酸乙酯=30:1,再用乙酸乙酯:甲醇=4:1)纯化。所得化合物6-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-8-甲醛(5.2g,15.38mmol,产率82.06%)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.33(s,1H),8.24~8.21(m,2H),5.66(s,1H),3.72~3.75(m,4H),3.61~3.63(m,4H)。

6-溴-8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤6)



[0118] 在室温下,向6-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-8-甲醛(5.2g,15.38mmol,1eq)和3,5-二氟苯胺(3.97g,30.76mmol,2eq)的乙腈(2mL)混合液中依次加入三乙基硅烷(10.73g,92.27mmol,14.74mL,6eq)和三氟乙酸(7.01g,61.51mmol,4.55mL,4eq)。加毕,反应混合物在室温下继续搅拌12小时。LC-MS显示6-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-8-甲醛完全消耗。反应混合物在0℃下用饱和碳酸氢钠淬灭,并用饱和碳酸钠水溶液调节pH值至7,然后用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。合并的有机相先用饱和食盐水(80mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液减压浓缩。通过柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50:1至0:1)对所得粗产物进行纯化。得到的化合物6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺基)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(1.8g,3.99mmol,产率25.94%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),6.34~6.28(m,3H),5.59(s,1H),4.53(d,J=6.0Hz,2H),3.72~3.67(m,4H),3.53~3.50(m,4H)。

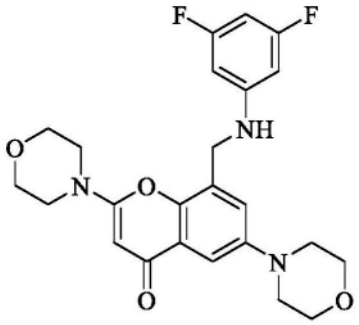
合成方案1中终产品的一般制备方法(合成方案1中的步骤7)



[0119] 将6-溴-8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(332.40μmol,1eq)、不同的胺(997.21μmol至1.662mmol,3eq至5eq)、$Pd_2(dba)_3$(33.24μmol至66.48μmol,0.1eq至0.2eq)、XPhos(49.86μmol至99.72μmol,0.15eq至0.3eq)和碳酸铯(997.21μmol至2.66mmol,3eq至8eq)的1,4-二氧六环溶液(4.5mL/mmol至9.0mL/mmol)在100℃且氮气保护下搅拌10至12小时。HPLC和LC-MS显示反应完全。过滤后,滤液减压浓缩。将所得粗产物溶于EtOAc中,并用水洗涤。合并的有机相先用饱和食盐水清洗,再用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液减压浓缩。粗产物通过制备-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm或Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-45%,10分钟或[水(0.04%HCl)-MeCN];B%:20%-50%,7分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产品。

化合物1

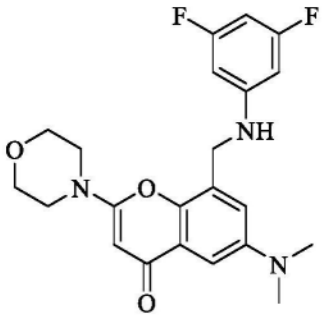
8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2,6-二吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤7)



[0120] 向6-溴-8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(150mg,332.40μmol,1eq)的1,4-二氧六环(3mL)溶液中依次加入吗啡啉(86.88mg,997.21μmol,87.75μL,3eq)、$Pd_2(dba)_3$(30.44mg,33.24μmol,0.1eq)、XPhos(23.77mg,49.86μmol,0.15eq)和碳酸铯(324.91mg,997.21μmol,3eq)。加毕,反应混合物在100℃和氮气保护下搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降温至室温,过滤,滤液减压浓缩。所得粗产物溶于乙酸乙酯(5mL)中,并依次用水(2mL x 2)和饱和食盐水(2mL x 1)洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤后滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-45%,10分钟)纯化。溶液冻干后得到的化合物8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2,6-二吗啉代-4H-色烯-4-酮(26.3mg,57.49μmol,产率17.30%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.23(d,J=2.8Hz,1H),6.75(t,J=2.8Hz,1H),6.31~6.25(m,3H),5.50(s,1H),4.45(t,J=5.2Hz,2H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.66(t,J=4.4Hz,4H),3.46(t,J=4.4Hz,4H),3.09(t,J=4.4Hz,4H)。HPLC:97.61%(220nm),99.42%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}F_2N_3O_4$ 457.18m/z found 458.2$[M+H]^+$.

化合物2

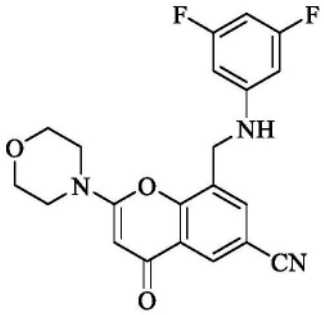
按照合成方案1中步骤7所述方法制备8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-6-(二甲氨基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0121] 得到的目标化合物(22.2mg,48.48μmol,产率10.94%,纯度98.69%,盐酸盐)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.20~7.09(m,2H),6.33~6.21(m,3H),5.65(s,1H),4.47(s,2H),3.71~3.59(m,8H),2.92(s,6H)。HPLC:98.69%(220nm),98.47%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}F_2N_3O_3$415.17m/z found 416.2$[M+H]^+$.

化合物3

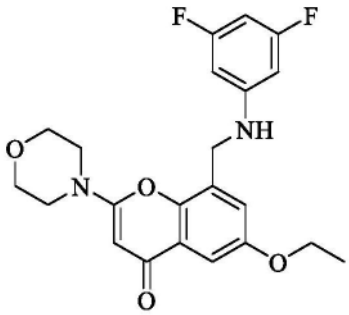
8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲腈的制备(合成方案1中的步骤7)



[0122] 室温下向6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.1g,221.60μmol,1eq)的N,N-二甲基乙酰胺(1mL)溶液中依次加入氰化锌(78.07mg,664.80μmol,42.20μL,3.0eq)、DPPF(19.66mg,35.46μmol,0.16eq)和$Pd_2(dba)_3$(16.23mg,17.73μmol,0.08eq)。将混合物在氮气保护下于170℃搅拌2小时。LC-MS和HPLC显示原料6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤,滤液直接通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18150*25mm*5μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:25%-45%,8分钟)进行纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[(3,5-二氟苯胺基)甲基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲腈(27.5mg,69.20μmol,产率31.23%)为白色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=2.4Hz,1H),6.94~6.79(m,1H),6.37~6.22(m,3H),5.65(s,1H),4.56(s,2H),3.75~3.67(m,4H),3.56~3.49(m,4H)。HPLC:96.81%(220nm),99.10%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{21}H_{17}F_2N_3O_3$ 397.12m/z found 398.1$[M+H]^+$。

化合物4

8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-6-乙氧基-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤7)



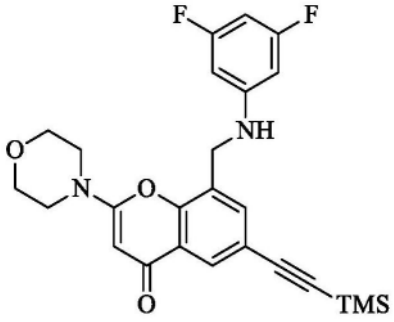
[0123] 室温下向6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.15g,332.40μmol,1eq)和乙醇钠(67.86mg,997.21μmol,3eq)的乙醇(0.3mL)和甲苯(0.2mL)混合液中依次加入二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(28.23mg,66.48μmol,0.2eq)、醋酸钯(7.46mg,33.24μmol,0.1eq)和碳酸铯(162.45mg,498.60μmol,1.5eq),然后反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌12小时。LC-MS和HPLC显示原料6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩,所得粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Xtimate C18 100*30mm*3μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:30%-60%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[(3,5-二氟苯胺基)

甲基]-6-乙氧基-2-吗啉代-色烯-4-酮(4.9mg,11.77μmol,产率3.54%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.24(d,J=2.4Hz,1H),7.09(d,J=2.4Hz,1H),6.40~6.21(m,3H),5.61(s,1H),4.51(s,2H),4.04(q,J=8.0Hz,2H),3.69~3.67(m,4H),3.52~3.50(m,4H),1.31(t,J=6.8Hz,3H)。HPLC:93.72%(220nm),96.88%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{22}F_2O_4N_2$ 416.15m/z found 417.1$[M+H]^+$.

化合物5

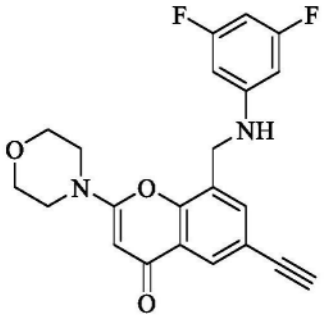
8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-6-乙炔基-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤7)

8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-6-((三甲基硅烷基)乙炔基)-4H-色烯-4-酮的制备



[0124] 室温下向6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.18g,398.88μmol,1eq)和乙炔基(三甲基)硅烷(195.89mg,1.99mmol,276.29μL,5eq)的乙腈(3mL)溶液中依次加入[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯三丁基膦(20.44mg,39.89μmol,0.1eq)和N-环己基-N-甲基-环己胺(233.75mg,1.20mmol,253.80μL,3eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于80℃搅拌12小时。LC-MS显示原料6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩所得的化合物8-[(3,5-二氟苯胺基)甲基]-2-吗啉-6-(2-三甲基硅烷基乙炔基)色烯-4-酮(0.18g,粗产物)为黄色固体。MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}F_2O_3N_2Si$ 468.57m/z found 469.0$[M+H]^+$.

8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-6-乙炔基-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备

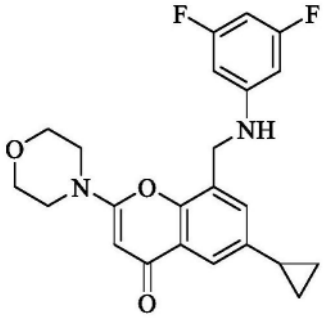


[0125] 室温下向8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉-6-(2-三甲基硅乙炔基)色烯-4-酮(0.17g,362.81μmol,1eq)的甲醇(2mL)溶液中加入碳酸钾(100.28mg,725.62μmol,2eq),并在25℃下搅拌1小时。LC-MS和HPLC显示原料8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉-6-(2-三甲基硅乙炔基)色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物冷却至0℃,并用稀盐酸(2M)调节pH值至7,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Xtimate C18 100*

30mm*3μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:30%-60%,6分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-6-乙炔基-2-吗啉代-色烯-4-酮(8.3mg,18.78μmol,产率5.18%,纯度97.94%,HCl)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.85(d,J=2.0Hz,1H),7.56(d,J=2.0Hz,1H),6.88(s,1H),6.35~6.21(m,3H),5.59(s,1H),4.52(s,2H),4.23(s,1H),3.71~3.66(m,4H),3.53~3.51(m,4H)。HPLC:97.94%(220nm),99.62%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{18}F_2O_3N_2$ 396.13m/z found 397.1$[M+H]^+$.

化合物6

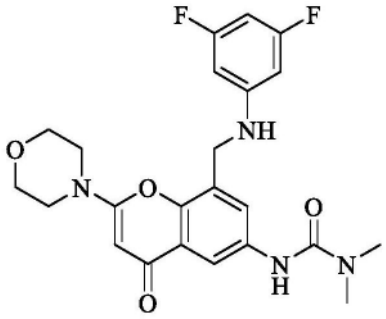
6-环丙基-8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案1中的步骤7)



[0126] 室温下向6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.2g,443.20μmol,1eq)和环丙基硼酸(304.56mg,3.55mmol,8eq)的1,4-二氧六环(10mL)和水(2mL)溶液中依次加入三环已基膦(12.43mg,44.32μmol,14.37μL,0.1eq)、磷酸钾(188.15mg,886.41μmol,2eq)和醋酸钯(4.98mg,22.16μmol,0.05eq)。将反应混合物在氮气保护下于90℃搅拌12小时。LC-MS显示原料6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩,所得粗产物通过两次prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(0.05%NH3H2O+10mM NH4HCO3)-MeCN];B%:35%-60%,8分钟)和(色谱柱:Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.04%HCl)-MeCN];B%:42%-52%,7分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物6-环丙基-8-[(3,5-二氟苯胺基)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(7.2mg,16.84μmol,产率3.80%,纯度96.49%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.51(d,J=2.0Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),6.36~6.22(m,3H),5.60(s,1H),4.47(s,2H),3.68~3.66(m,4H),3.53~3.48(m,4H),2.03~1.96(m,1H),0.98~0.96(m,2H),0.66~0.58(m,2H)。HPLC:98.24%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{22}F_2O_3N_2$ 412.16m/z found 413.1$[M+H]^+$.

化合物7

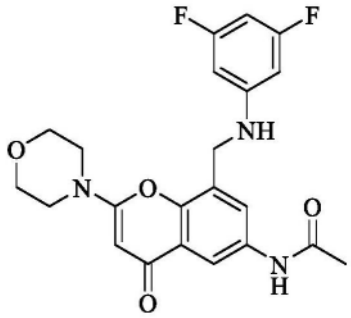
3-(8-((((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-1,1-二甲基脲的制备(合成方案1中的步骤7)



[0127] 室温下向6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.2g,443.20μmol,1eq)和1,1-二甲基脲(78.10mg,886.41μmol,2eq)的1,4-二氧六环(3mL)溶液中依次加入碳酸铯(288.81mg,886.41μmol,2eq)和BrettPhos Pd G3(40.18mg,44.32μmol,0.1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌12小时。LC-MS和HPLC显示原料6-溴-8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-色烯-4-酮完全消耗。经硅藻土过滤后,所得滤液减压浓缩,粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18150*25mm*5μm;流动相:[水(0.04%HCl)-MeCN];B%:20%-40%,8分钟)分离纯化。得到的化合物3-[8-[(3,5-二氟苯胺)甲基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]-1,1-二甲基-尿素(8.7mg,17.13μmol,产率3.86%,纯度97.43%,HCl)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.50(s,1H),7.93(d,J=2.4Hz,1H),7.76(d,J=2.4Hz,1H),6.86(s,1H),6.26~6.24(m,3H),5.50(s,1H),4.46(s,2H),3.69~3.67(m,4H),3.50~3.48(m,4H),2.91(s,6H)。HPLC:97.42%(220nm),99.13%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{24}F_2O_4N_4$ 458.18m/z found 459.2$[M+H]^+$.

化合物8

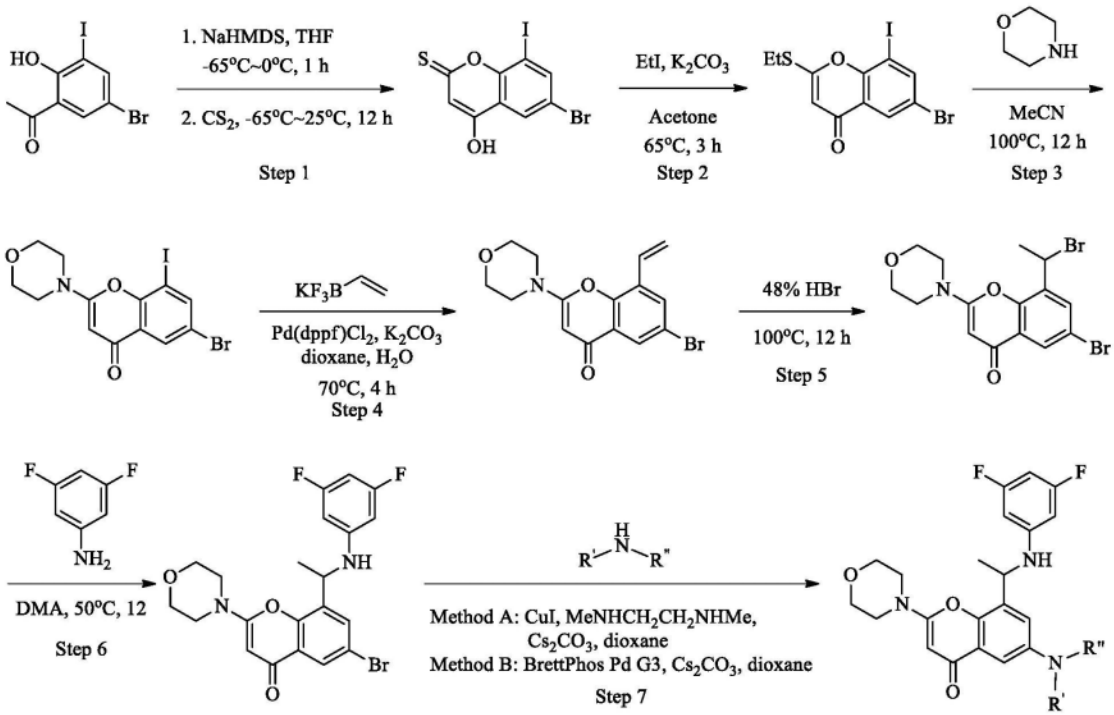
N-(8-((((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酰胺的制备(合成方案1中的步骤7)



[0128] 向6-溴-8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4H-铬-4-酮(0.15g,332.40μmol,1eq)的1,4-二氧六环(3mL)溶液中依次加入乙酰胺(58.90mg,997.21μmol,3eq)、碘化亚铜(12.66mg,66.48μmol,0.2eq)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(5.86mg,66.48μmol,7.16μL,0.2eq)和碳酸铯(324.91mg,997.21μmol,3eq),然后将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌10小时。LC-MS显示反应完全。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.04%HCl)-MeCN];B%:19%-49%,7分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物N-(8-(((3,5-二氟苯基)氨基)甲基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酰胺(42.8mg,91.87μmol,产率27.64%,HCl)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.13(s,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),6.93(s,1H),6.26~6.23(m,3H),5.61(s,1H),4.51(s,

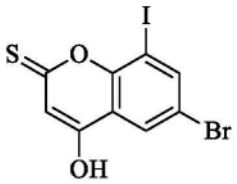
2H),3.70(t,J=4.4Hz,4H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),2.02(s,3H)。HPLC:94.83%(220nm),97.01%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$ 429.15m/z found 430.2[M+H]$^+$.

合成方案2



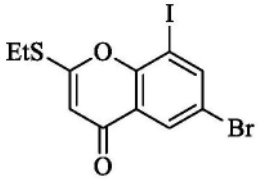
合成方案2中化合物制备的一般步骤

6-溴-4-羟基-8-碘-2H-色烯-2-硫酮的制备(合成方案2中的步骤1)



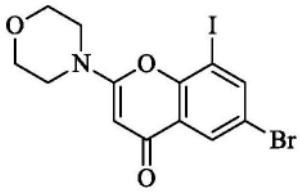
[0129] 在-65℃和氮气保护下,向1-(5-溴-2-羟基-3-碘-苯基)乙酮(42g,123.19mmol,1.0eq)的四氢呋喃(500mL)溶液中缓慢滴加NaHMDS(1M,431.16mL,3.5eq)。滴毕,将反应混合物升至0℃并在此温度下继续搅拌1小时,然后将反应混合物冷却至-65℃,再缓慢滴加二硫化碳(15.01g,197.10mmol,11.91mL,1.6eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌12小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物搅拌下慢慢倒入冰水(1000mL)中,并用浓盐酸调节pH值至4。分出有机相,水相用乙酸乙酯(500mL x 3)萃取。合并后的有机层先用饱和食盐水(300mL x 2)洗涤,再用硫酸钠干燥,过滤后的滤液减压浓缩。所得粗产物用二氯甲烷(300mL)在室温下打浆半小时,过滤后得到的化合物6-溴-4-羟基-8-碘-色烯-2-硫酮(80g,208.88mmol,产率56.52%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.33(d,J=2.4Hz,1H),7.94(d,J=2.4Hz,1H),6.55(s,1H)。

6-溴-2-(乙硫基)-8-碘-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案2中的步骤2)



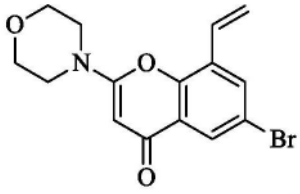
[0130] 室温下向6-溴-4-羟基-8-碘-色烯-2-硫酮(70g,182.77mmol,1.0eq)的丙酮(100mL)溶液中依次加入碳酸钾(30.31g,219.32mmol,1.2eq)和碘乙烷(99.77g,639.69mmol,51.16mL,3.5eq)。加毕,将反应混合物在65℃下搅拌3小时。LC-MS显示原料被完全消耗。将反应混合物降至室温后减压浓缩,所得粗产物溶于乙酸乙酯(300mL)中,先用稀盐酸(0.05M)洗涤至pH=7,再用饱和食盐水(100mL x 2)洗涤,最后用硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩,所得粗产物用乙酸乙酯(120mL)在室温下打浆半小时。过滤后得到的化合物6-溴-2-乙基磺酰基-8-碘-色烯-4-酮(60g,145.97mmol,产率79.86%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.40(d,J=2.4Hz,1H),8.01(d,J=2.4Hz,1H),6.45(s,1H),3.29~3.26(m,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

6-溴-8-碘-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案2中的步骤3)



[0131] 室温下向6-溴-2-乙基磺酰基-8-碘-色烯-4-酮(50g,121.64mmol,1.0eq)的乙腈(300mL)溶液中加入吗啡啉(31.79g,364.92mmol,32.11mL,3eq),然后将反应混合物加热至100℃并保持在此温度下搅拌12小时。LC-MS显示原料完全消耗。将反应混合物减压浓缩,得到的粗产物用石油醚(200mL x 2)室温打浆半小时。过滤后得到的化合物6-溴-8-碘-2-吗啉-色烯-4-酮(49g,112.38mmol,产率92.38%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.29(d,J=2.4Hz,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),5.59(s,1H),3.78~3.73(m,4H),3.63~3.60(m,4H)。

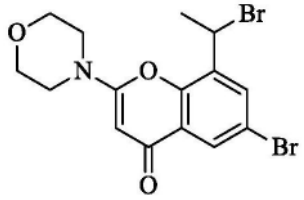
6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案2中的步骤4)



[0132] 室温下向6-溴-8-碘-2-吗啉代-色烯-4-酮(5g,11.47mmol,1.0eq)和三氟(乙烯基)硼氢化钾(1.69g,12.61mmol,1.1eq)的1,4-二氧六环(60mL)和水(10mL)溶液中依次加入碳酸钾(3.17g,22.93mmol,2.0eq)和Pd(dppf)Cl_2(419.52mg,573.34μmol,0.05eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于70℃搅拌4小时。LC-MS显示反应完全。将反应混合物经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。所得粗产物重新溶于溶于乙酸乙酯(80mL)和水(80mL)中,分出有机相,水相再用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,最后过滤,滤液减压浓缩。得到的粗产物用甲基叔丁基醚(50mL)在室温下打浆半小时。过滤后得到的化合物6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-色烯-4-酮(3.8g,

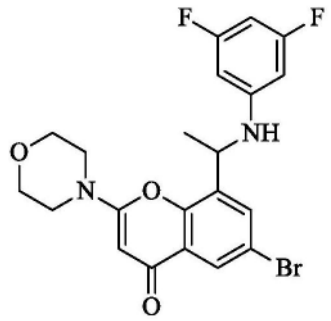
11.30mmol,产率98.58%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),7.11(dd,J=11.2Hz,17.6Hz,1H),6.12(d,J=17.6Hz,1H),5.60~5.55(m,2H),3.73~3.71(m,4H),3.55~3.51(m,4H)。

6-溴-8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案2中的步骤5)



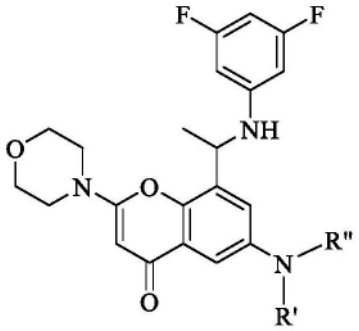
[0133] 将6-溴-2-吗啉代-8-乙烯基-色烯-4-酮(3.8g,11.30mmol,1.0eq)的氢溴酸(40mL,48%)水溶液在100℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完全。将反应混合物降至室温,此时有一些黄色固体沉淀形成,过滤后收集滤饼,得到的化合物6-溴-8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-色烯-4-酮(3.8g,9.11mmol,产率80.60%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.85(d,J=2.4Hz,1H),5.85(s,1H),5.63~5.61(m,1H),3.76~3.71(m,8H),1.39(d,J=6.4Hz,3H)。

6-溴-8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案2中的步骤6)



[0134] 向6-溴-8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-色烯-4-酮(3.8g,9.11mmol,1.0eq)的N,N-二甲基乙酰胺(40mL)溶液中加入3,5-二氟苯胺(4.71g,36.44mmol,4.0eq)。加毕,将反应混合物加热至50℃并保持在此温度下搅拌12小时。LC-MS显示反应完全。将反应混合物降至室温,缓慢倒入水中(100mL),然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(40mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过快速色谱法(Biotage;40gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,石油醚/乙酸乙酯的洗脱液~乙酸乙酯:MeOH=40:1~4:1)纯化,得到的化合物6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯4-酮(1.6g,3.44mmol,产率37.74%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.87(d,J=2.4Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),6.94(d,J=6.8Hz,1H),6.26(t,J=9.6Hz,1H),6.16(d,J=2.0Hz,2H),5.60(s,1H),5.03~4.92(m,1H),3.76~3.70(m,4H),3.58~3.51(m,4H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

合成方案2中终产品的一般制备方法(合成方案2中的步骤7)



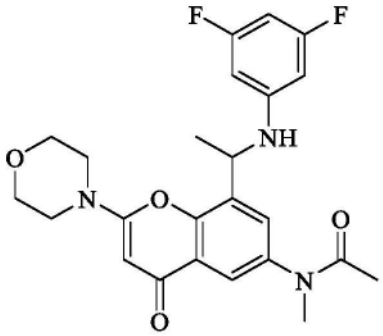
[0135] 方法A:室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(279.40μmol,1.0eq)和不同的胺(838.20μmol至1.40mmol,3eq至5eq)的1,4-二氧六环(5mL/mmol至14mL/mmol)溶液中依次加入碘化亚铜(111.76μmol至558.80μmol,0.4eq至2.0eq)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(55.88μmol至139.70μmol,0.2eq至0.5eq)和碳酸铯(838.19μmol,3.0eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌10至48小时。

[0136] 方法B:室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(279.40μmol,1.0eq)和不同的胺(838.20μmol至1.40mmol,3eq至5eq)的1,4-二氧六环(5mL/mmol至14mL/mmol)溶液中依次加入[2-(2-氨基苯基)苯甲基磺酰氧基-钯二环己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(27.94μmol,0.1eq)和碳酸铯(838.19μmol,3.0eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌10至48小时。

[0137] 后处理:LC-MS显示原料消耗完全。将反应液降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm或Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:35%-45%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产物。

化合物9

采用方法B制备N-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-N-甲基乙酰胺(合成方案2中的步骤7)

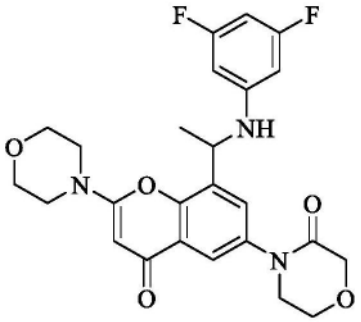


[0138] 室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(150mg,322.38μmol,1.0eq)和N-甲基乙酰胺(117.82mg,1.61mmol,123.11μL,5.0eq)的1,4-二氧六环(3mL)溶液中依次加入[2-(2-氨基苯基)苯甲基磺酰氧基-钯二环己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(29.22mg,32.24μmol,0.1eq)和碳酸铯(210.08mg,644.76μmol,2.0eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌12小时。LC-MS显示反应完全。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。得到的粗产物通过两次

prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟)和(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(NH_4HCO_3)-乙腈];B%:15%-40%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物N-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]-N-甲基-乙酰胺(26.4mg,57.44μmol,产率17.82%,纯度99.54%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.67(d,J=2.4Hz,1H),7.41~7.39(m,1H),6.87(d,J=7.2Hz,1H),6.28~6.13(m,3H),5.59(s,1H),4.99~4.97(m,1H),3.74~3.72(m,4H),3.57~3.64(m,4H),3.16(s,3H),2.52(s,3H),1.53(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:99.55%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}F_2O_4N_3$ 457.18m/z found 458.2$[M+H]^+$.

化合物10

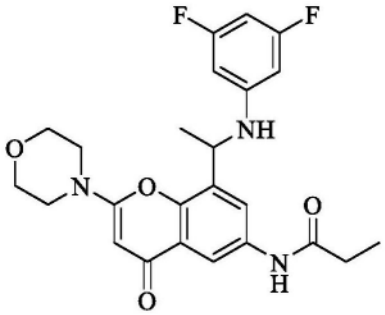
采用方法A制备4-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)吗啉-3-酮(合成方案2中的步骤7)



[0139] 采用方法A得到的化合物(52.5mg,102.01μmol,产率36.51%,纯度94.33%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.78(d,J=2.4Hz,1H),7.65(d,J=2.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.28~6.06(m,3H),5.58(s,1H),4.98~4.96(m,1H),4.18(s,2H),3.98~3.93(m,2H),3.76~3.64(m,6H),3.57~3.51(m,4H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。HPLC:94.33%(220nm),99.63%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{25}F_2N_5O_3$ 485.18m/z found 486.1$[M+H]^+$.

化合物11

采用方法A制备N-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)丙酰胺

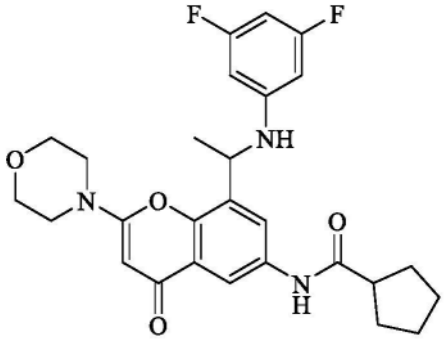


[0140] 采用方法A得到的化合物(3.2mg,7.00μmol,产率2.50%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.02(s,1H),8.13(d,J=2.8Hz,1H),7.76(d,J=2.8Hz,1H),7.01~6.99(m,1H),6.23~6.07(m,3H),5.54(s,1H),4.94~4.92(m,1H),3.73~3.71(m,4H),3.54~3.51(m,4H),2.50~2.27(m,2H),1.49(d,J=6.8Hz,3H),1.06(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS:94.64%(220nm),98.87%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}F_2N_3O_4$ 457.18,m/z

found 458.1[M+H]+.

化合物12

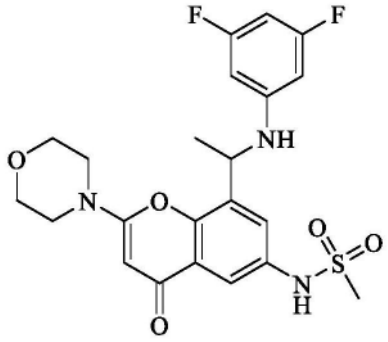
采用方法A制备N-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)环戊烷甲酰胺



[0141] 采用方法A得到的化合物(30.6mg,59.09μmol,产率21.15%,纯度96.08%)为浅黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.01(s,1H),8.12(d,J=2.4Hz,1H),7.78(d,J=2.4Hz,1H),6.97(d,J=5.6Hz,1H),6.20(t,J=9.6Hz,1H),6.11~6.08(m,2H),5.50(s,1H),4.93~4.90(m,1H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.53~3.49(m,4H),2.74~2.70(m,1H),1.80~2.07(m,2H),1.70~1.66(m,4H),1.52(s,2H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:96.08%(220nm),99.64%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4$ 497.21m/zfound 498.2[M+H]$^+$.

化合物13

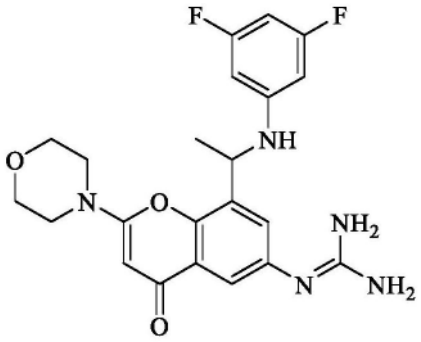
采用方法A制备N-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)甲磺酸胺



[0142] 采用方法A得到的化合物(12.5mg,29.49μmol,产率20.15%,纯度97.30%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.86(s,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.43(d,J=2.8Hz,1H),6.98(d,J=6.4Hz,1H),6.24~6.19(m,1H),6.12~6.09(m,2H),5.56(s,1H),4.94(t,J=6.4Hz,1H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.55~3.30(m,4H),2.85(s,3H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:98.01%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}F_2N_3O_5S$ 479.13m/z found 480.1[M+H]$^+$.

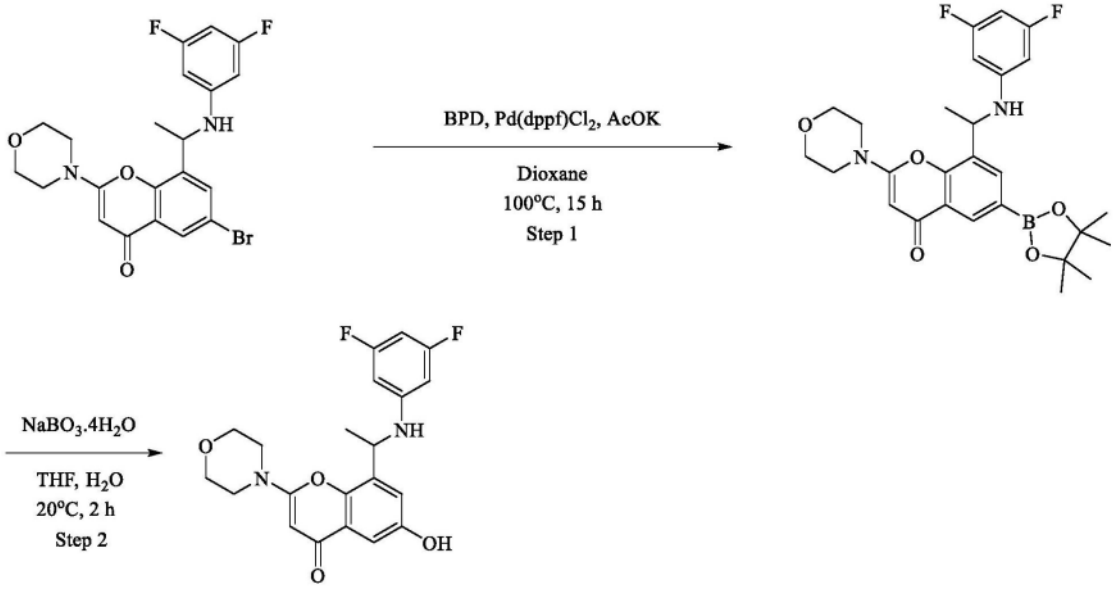
化合物14

采用方法A制备2-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)胍



[0143] 采用方法A得到的化合物(48.3mg,106.45μmol,产率24.76%,纯度97.73%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.99(s,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.57(s,4H),7.38(s,1H),6.25~6.13(m,3H),5.71(s,1H),4.98~4.95(m,1H),3.78~3.73(m,4H),3.69~3.63(m,4H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:97.73%(220nm),98.13%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}F_2N_5O_3$ 443.18m/z found444.1$[M+H]^+$.

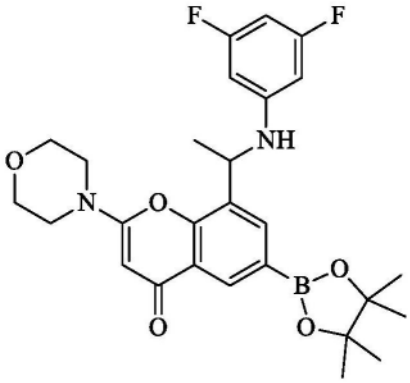
合成方案3



化合物15

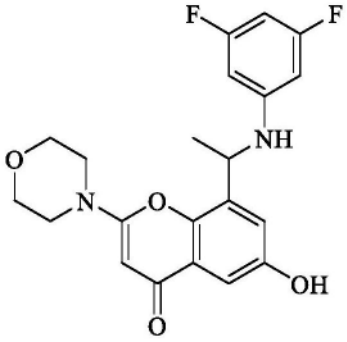
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案3中的步骤1-2)

8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案3中的步骤1)



[0144] 室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(0.3g,644.76μmol,1eq)的1,4-二氧六环(3mL)溶液中依次加入噻哪醇硼酸酯(491.19mg,1.93mmol,3eq)、Pd(dppf)Cl_2(47.18mg,64.48μmol,0.1eq)和醋酸钾(189.83mg,1.93mmol,3eq)。加毕,将反应混合液用氮气充分置换后加热至100℃并在此温度下搅拌15小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼硼烷-2-基)色烯-4-酮(1.170g,粗产物)为棕色油状物。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.18(s,1H),7.85(s,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.24(t,J=9.6Hz,1H),6.13(d,J=10.4Hz,2H),5.56(s,1H),4.99(t,J=6.4Hz,1H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.55(t,J=5.2Hz,4H),1.48(d,J=6.8Hz,3H),1.29(s,12H)。

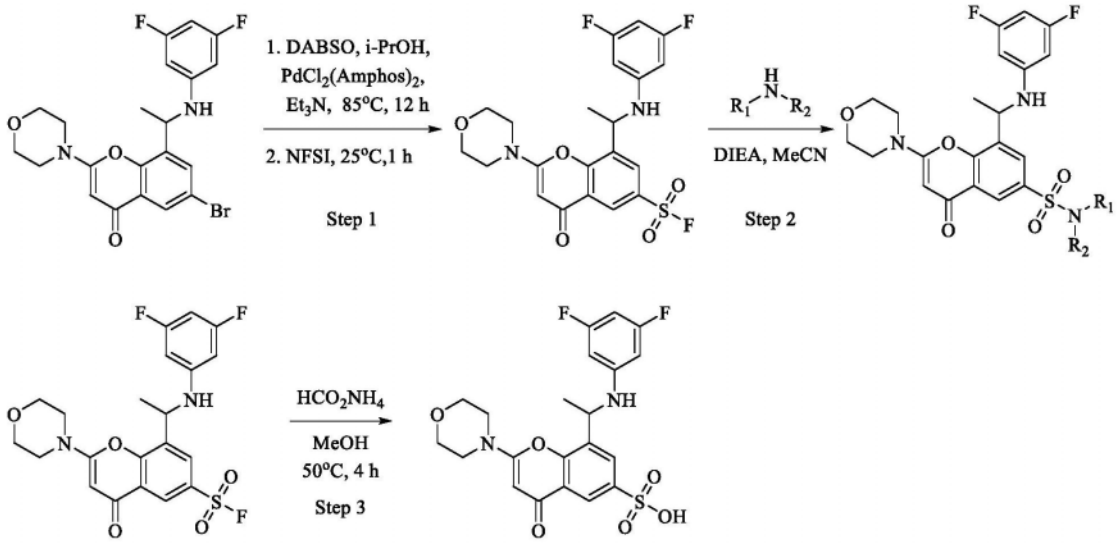
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-羟基-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案3中的步骤2)



[0145] 向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)色烯-4-酮(1.1g,2.15mmol,1eq)的四氢呋喃(20mL)和水(20mL)溶液中分批加入四水合过硼酸钠(5.82g,37.84mmol,7.28mL,17.62eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS和HPLC显示原料8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)色烯-4-酮完全消耗。将反应混合物用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-MeCN];B%:25%-50%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的产物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-6-羟基-2-吗啉代-铬-4-酮(56.5mg,140.41μmol,产率40.36%,纯度100.00%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.74(s,1H),7.13(d,J=2.8Hz,1H),7.00(d,J=2.8Hz,1H),6.95(s,1H),6.24(t,J=6.8Hz,1H),6.12(d,J=9.2Hz,2H),5.60(s,

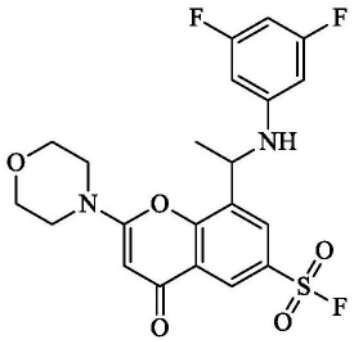
1H),4.92(d,J=6.4Hz,1H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.58~3.53(m,4H),1.48(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):masscalcd.For $C_{21}H_{20}F_2N_2O_4$402.14m/z found 403.1$[M+H]^+$.

合成方案4



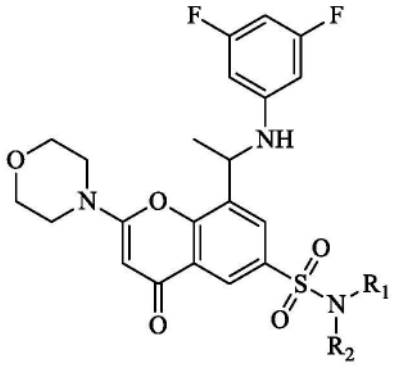
合成方案4中化合物制备的一般步骤

8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-磺酰氟的制备(合成方案4中的步骤1)



[0146] 室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(1g,2.15mmol,1.0eq)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二亚磺酸酯(568.10mg,2.36mmol,1.1eq)的异丙醇(15mL)溶液中依次加入三乙胺(652.43mg,6.45mmol,897.43μL,3.0eq)和4-二叔丁基膦基-N,N-二甲基-苯胺二氯钯(152.18mg,214.92μmol,152.18μL,0.1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于85℃搅拌12小时,然后将反应混合物冷却至室温,向上述反应混合液中加入NFSI(1.02g,3.22mmol,1.5eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于室温继续搅拌1小时。LC-MS显示约20%的8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4H-色烯-4-酮剩余,大约65%的产物生成。将反应液经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。所得粗产物经柱层析(SiO2,石油醚/乙酸乙酯~EtOAc:MeOH=40:1~4:1)纯化后得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟(0.48g,1.02mmol,产率11.92%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.38(d,J=2.4Hz,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.33~6.11(m,3H),5.75(s,1H),5.11~4.98(m,1H),3.77~3.72(m,4H),3.65~3.54(m,4H),1.54(d,J=6.8Hz,3H)。

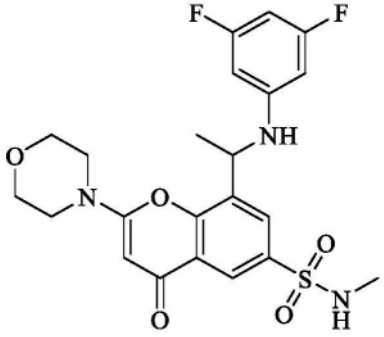
合成方案4中终产品的一般制备方法(合成方案4中的步骤2)



[0147] 室温下向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟(156.90μmol,1.0eq)和不同的胺(0.31mmol,2.0eq,盐酸盐或游离胺)的乙腈(6mL/mmol至12mL/mmol)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.47mmol,390.42μL,3.0eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于80℃搅拌12小时。HPLC和LC-MS显示原料8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟完全消耗。将反应混合物降至室温后用水(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm或Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm或Waters Xbridge BEH C18 10*30mm*10μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:32%-54%,7分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-45%,8分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-60%,10分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产品。

化合物16

8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-磺酰胺的制备(合成方案4中的步骤2)

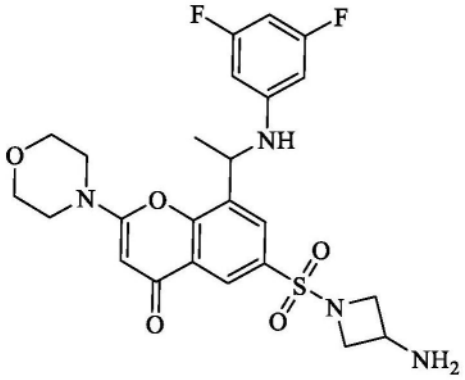


[0148] 室温下向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟(0.31g,661.76μmol,1eq)和甲胺盐酸盐(89.36mg,1.32mmol,2eq)的乙腈(5mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(256.58mg,1.99mmol,345.80μL,3eq)。加毕,将反应混合物于80℃搅拌12小时。HPLC和LC-MS显示原料8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟完全消耗。将反应混合物降至室温后用水(20mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-MeCN];B%:20%-50%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰胺(118.9mg,247.97μmol,产率

37.47%,纯度100%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=2.4Hz,1H),7.49~7.51(m,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.25~6.14(m,3H),5.66(s,1H),5.03~5.00(m,1H),3.74~3.72(m,4H),3.60~3.53(m,4H),2.22(d,J=4.8Hz,3H),1.53(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}F_2N_3O_5S$ 479.13m/z found480.1$[M+H]^+$.

化合物17

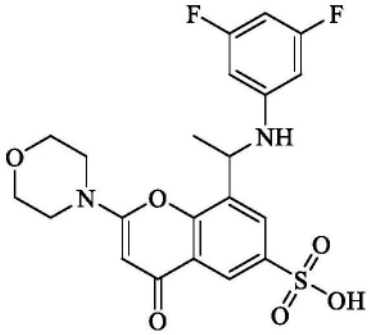
6-(((3-氨基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(按照合成方案4中步骤2所述方法制备)



[0149] 得到的目标化合物(18.8mg,33.96μmol,产率11.71%,纯度94.02%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.4Hz,1H),7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.08(d,J=6.8Hz,1H),6.24~6.18(m,3H),5.70(s,1H),5.09~5.02(m,1H),3.78~3.72(m,4H),3.63~3.56(m,5H),3.31~3.24(m,2H),3.05~3.02(m,1H),2.90~2.87(m,1H),1.55(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:94.02%(220nm),94.50%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{26}F_2N_4O_5S$ 520.16m/z found 521.2$[M+H]^+$。

化合物18

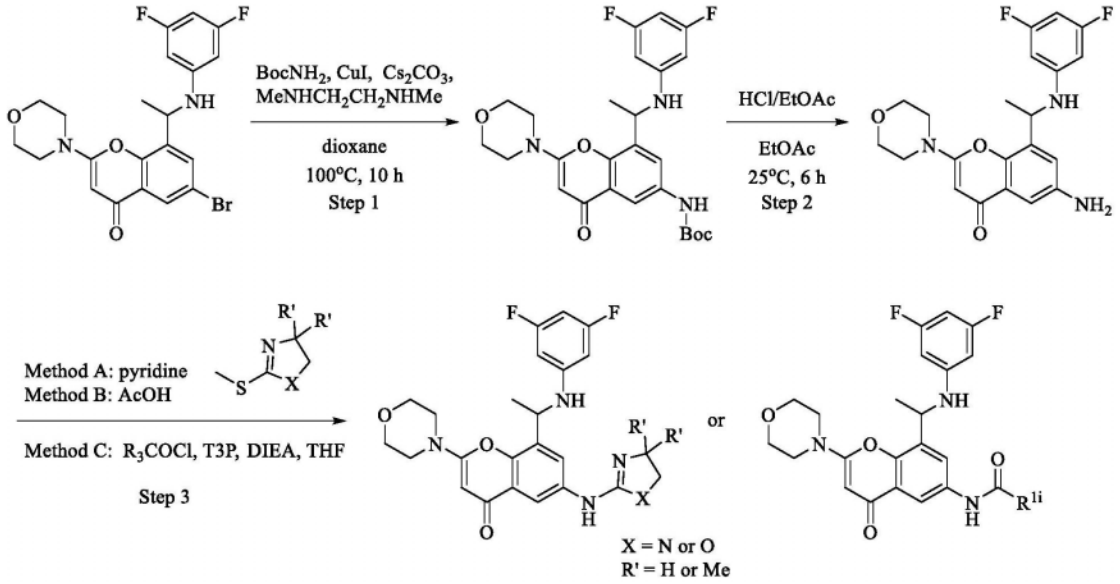
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-磺酸的制备(合成方案4中的步骤3)



[0150] 向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟(120mg,256.17μmol,1.0eq)的甲醇溶液(10mL)中加入甲酸铵(484.58mg,7.68mmol,30eq)。加毕,将反应混合物于50℃搅拌4小时。LC-MS和HPLC显示原料8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酰氟完全消耗。将反应混合物降至室温后减压浓缩,得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18100*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%,10分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺

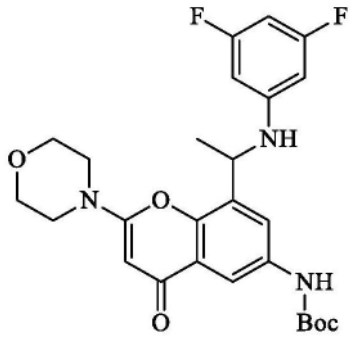
基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-磺酸(30mg,64.58μmol,产率24.71%,纯度99.58%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.20(d,J=2.0Hz,1H),7.95(d,J=2.0Hz,1H),6.09~6.03(m,3H),5.63(s,1H),4.85~4.83(m,1H),3.79~3.78(m,4H),3.58~3.57(m,4H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:99.58%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{21}H_{20}F_2N_2O_6S$ 466.10m/z found 467.1$[M+H]^+$.

合成方案5



合成方案5中化合物制备的一般步骤

叔丁基(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)氨基甲酸酯的制备(合成方案5中的步骤1)

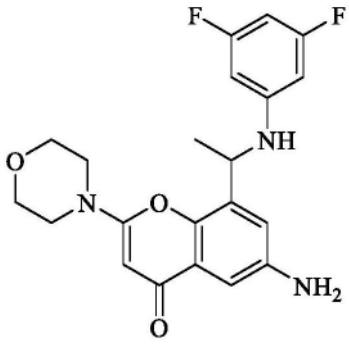


[0151] 室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(1g,2.15mmol,1eq)的1,4-二氧六环(10mL)溶液中依次加入氨基甲酸叔丁酯(755.31mg,6.45mmol,5.76μL,3eq)、碘化亚铜(409.32mg,2.15mmol,1eq)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(56.84mg,644.76μmol,69.40μL,0.3eq)和碳酸铯(2.10g,6.45mmol,3eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.25)、LC-MS和HPLC显示反应完全。将反应混合物降至室温后用水(10mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用快速硅胶色谱法(Biotage;12gSepaFlash®硅胶闪蒸柱,0至100%乙酸乙酯梯度洗脱液,60mL/min)进行纯化。得到的化合物叔丁基n-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-铬甲烷-6-基]氨基甲酸酯(0.55g,1.10mmol,产率51.03%)为淡黄色固体。^{1}H

NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.52(s,1H),7.95(s,1H),7.65(d,J=2.8Hz,1H),6.96(d,J=6.4Hz,1H),6.23~6.08(m,3H),5.51(s,1H),4.90(t,J=6.0Hz,1H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.50(t,J=4.8Hz,4H),1.45~1.49(m,12H)。

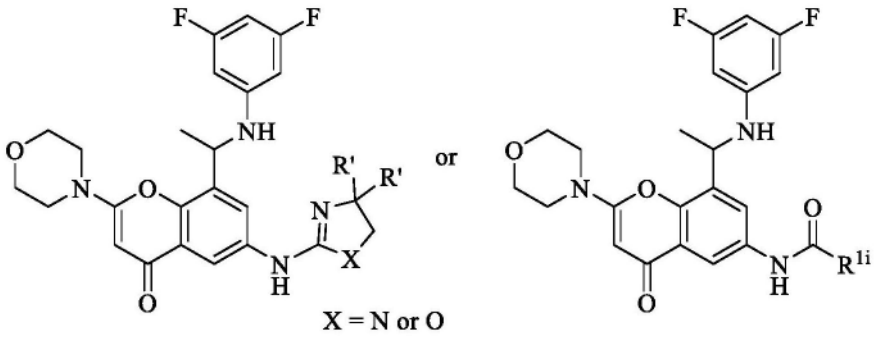
化合物19

6-氨基-8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案5中的步骤2)



[0152] 向N-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]氨基甲酸酯叔丁酯(0.66g,1.28mm ol,1eq)的乙酸乙酯(2mL)溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯(4M,6.69mL,24.39eq)溶液。加毕,将反应混合物在室温下搅拌6小时。LC-MS显示反应完全,此时有浅黄色沉淀生成。过滤后收集滤饼,得到的化合物6-氨基-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(471mg,1.08mmol,产率98.09%,HCl)为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(s,1H),7.38(s,1H),7.08(s,1H),6.30~5.97(m,3H),5.71(s,1H),4.96~4.94(m,1H),3.78~3.76(m,4H),3.57~3.54(m,4H),1.49(d,J=9.6Hz,3H)。HPLC:95.08%(220nm),96.94%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{21}H_{21}F_2N_3O_3$ 401.16m/z found402.1$[M+H]^+$.

合成方案5中终产品的一般制备方法(合成方案5中的步骤3)

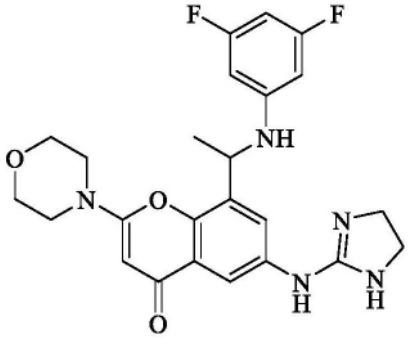


[0153] 向6-氨基-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(274.06μmol,1eq,HCl)的吡啶(5mL/mmol)或醋酸(10mL/mmol)溶液中加入甲硫基胺(1.37mmol,5eq)。或向6-氨基-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(124.56μmol,1.0eq)、2-氰基乙酸(373.69μmol,3.0eq)和二异丙基乙基胺(622.81μmol,108.48μL,5.0eq)的四氢呋喃(15mL/mmol)溶液中,于0℃缓慢滴加T3P(448.42μmol,266.69μL,50%纯度,3.6eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下于25℃至150℃下搅拌4至15小时。HPLC和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物过滤,并将滤液减压浓缩或用氢氧化钠水溶液(2M)和饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7。对于有沉淀生成的,过滤后直接收集滤饼。对于没有沉淀生成的,用乙酸

乙酯萃取后得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18100*25mm*3μm或Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:15%-30%,8min或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:27%-42%,5.5min或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:23%-47%,7分钟)分离纯化。溶液冻干后得到终产品。

化合物20

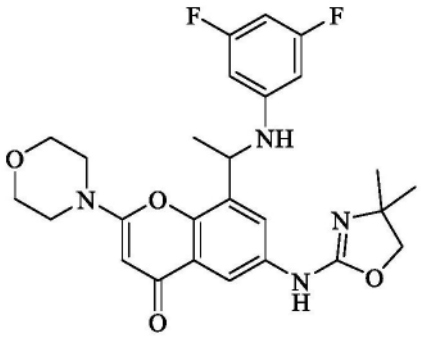
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案5中的步骤3)



[0154] 向6-氨基-8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(120mg,274.06μmol,1eq,HCl)的吡啶(1.5mL)溶液中加入2-甲基磺酰基-4,5-二氢-1H-咪唑氢碘化物(334.48mg,1.37mmol,5eq)。加毕,将反应混合物在150℃下搅拌15小时。HPLC和LC-MS显示反应完全。将反应混合物降至室温后过滤,滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:15%-30%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(13.7mg,26.34μmol,产率9.61%,纯度97.28%,HCl)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.64(s,1H),8.40(s,2H),7.67(d,J=2.8Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),6.23(t,J=9.6Hz,1H),6.15~6.13(m,2H),5.66(s,1H),5.0~4.95(m,1H),3.75~3.72(m,8H),3.58~3.56(m,4H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:97.28%(220nm),98.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}O_3N_5F_2$ 469.19m/z found 470.2$[M+H]^+$.

化合物21

8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮按照合成方案5中步骤3所述方法制备

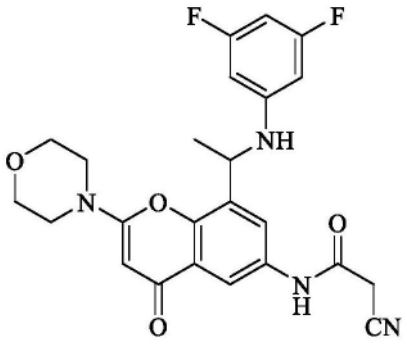


[0155] 得到的所需化合物(4.7mg,9.43μmol,产率4.13%,纯度90.56%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.82(s,1H),7.49(s,1H),6.23(s,1H),6.16(d,J=9.2Hz,2H),5.67

(s,1H),4.98(s,1H),4.56(s,2H),3.73(s,4H),3.60～3.57(m,4H),1.51(d,J＝4.8Hz,3H),1.41(s,6H)。LCMS:90.56％(220nm),88.11％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{28}F_2N_4O_4$ 498.21m/z found 499.2$[M+H]^+$.

化合物22

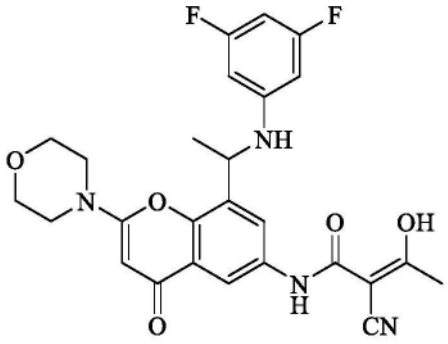
按照合成方案5中步骤3所述步骤制备2-氰基-N-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酰胺



[0156] 得到的所需化合物(14.0mg,29.42μmol,产率23.62％,纯度98.45％)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.46(s,1H),8.11(d,J＝2.8Hz,1H),7.66(d,J＝2.8Hz,1H),7.00(s,1H),6.21(t,J＝9.6Hz,1H),6.10(d,J＝9.6Hz,2H),5.58(s,1H),4.93(d,J＝6.8Hz,1H),3.86(s,2H),3.73～3.71(m,4H),3.64～3.53(m,4H),1.49(d,J＝6.5Hz,3H)。LCMS:98.45％(220nm),98.82％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{22}F_2N_4O_4$ 468.16m/z found 469.1$[M+H]^+$。

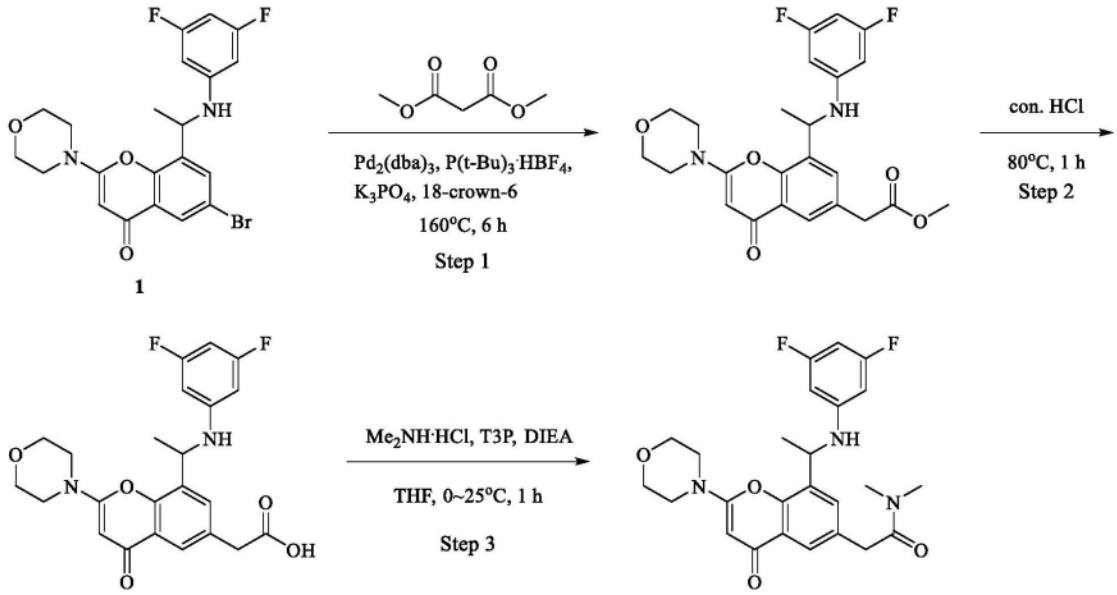
化合物23

(Z)-2-氰基-N-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-3-羟基丁基-2-烯酰胺按照合成方案3所述步骤制备。



[0157] 得到的所需化合物(5.8mg,10.03μmol,产率6.71％,纯度94.59％,HCl)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.12(d,J＝2.4Hz,1H),7.67(d,J＝2.4Hz,1H),6.27～6.07(m,3H),5.73(s,1H),5.02～4.84(m,1H),3.77～3.70(m,4H),3.67～3.62(m,4H),2.19(s,3H),1.49(d,J＝6.8Hz,3H)。HPLC:94.60％(220nm),92.11％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{24}F_2N_4O_5$ 510.17m/z found 511.1$[M+H]^+$。

合成方案6

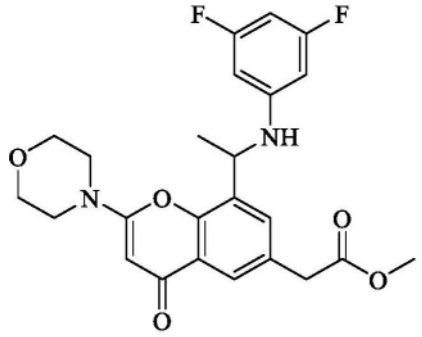


化合物24

2-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-N,N-二甲基乙酰胺的制备(合成方案的步骤1-3)

化合物25

2-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酸甲酯的制备(合成方案6中的步骤1)

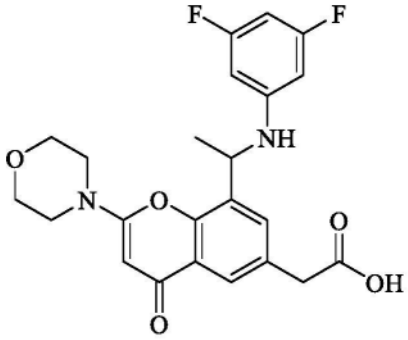


[0158] 室温下向6-溴-8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(1g,2.15mmol,1eq)的二甲基丙二醇酯(1.87g,14.18mmol,1.63mL,6.6eq)溶液中依次加入三丁基膦四氟硼酸酯(124.71mg,429.84μmol,0.2eq)、磷酸钾(1.28g,6.02mmol,2.8eq)、18-冠-6(284.03mg,1.07mmol,0.5eq)和$Pd_2(dba)_3$(196.81mg,214.92μmol,0.1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于160℃搅拌6小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.44)、LC-MS和HPLC表明反应完全。将反应混合物降至室温,用水(100mL)淬灭后用乙酸乙酯(10mL x 6)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;20g SepaFlash®硅胶闪蒸柱,0至100%乙酸乙酯、0至40%MeOH/乙酸乙酯梯度洗脱液,60mL/min)进行纯化。总共得到804mg的2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸甲酯。取30mg粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相:[水(0.05%HCl)-MeCN];B%:30%-45%,8分钟)进一步纯化,得到纯的化合物2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸甲酯(10.7mg,22.37μmol,产率1.04%,纯度

95.83%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.74(d,J=2.0Hz,1H),7.49(d,J=2.0Hz,1H),6.23~6.18(m,1H),6.14(t,J=1.6Hz,2H),5.73(s,1H),4.98~4.93(m,1H),3.75~3.71(m,6H),3.70~3.59(m,7H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:95.83%(220nm),96.03%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{24}F_2N_2O_5$ 458.17m/z found 459.1[M+H]$^+$。

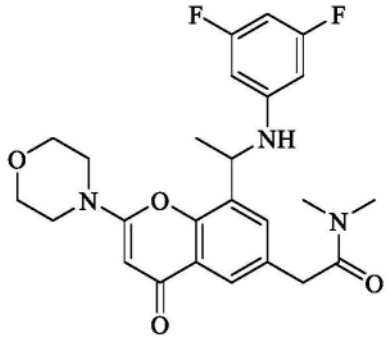
化合物26

2-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酸的制备(合成方案6中的步骤2)



[0159] 将2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸甲酯(0.1g,218.12μmol,1eq)的浓盐酸溶液(12M,0.15mL,8.25eq)在80℃下搅拌1小时。LC-MS显示原料2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸甲酯完全消耗。将反应混合物降至室温后用氢氧化钠水溶液(2M)调节至pH=5,此时有白色沉淀生成。过滤,收集滤饼,总共得到150毫克产品。取20毫克产品通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相:[水(0.05%HCl)-MeCN];B%:25%-40%,8分钟)进一步纯化。溶液冻干后得到的化合物2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸(2.4mg,5.33μmol,产率2.44%,纯度98.64%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.72(d,J=2.0Hz,1H),7.48(d,J=2.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.22~6.18(m,1H),6.14~6.08(m,2H),5.64(s,1H),4.96~4.95(m,1H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.63(d,J=3.2Hz,2H),3.56~3.53(m,4H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:98.64%(220nm),99.38%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{22}F_2N_2O_5$ 444.15m/z found 445.1[M+H]$^+$。

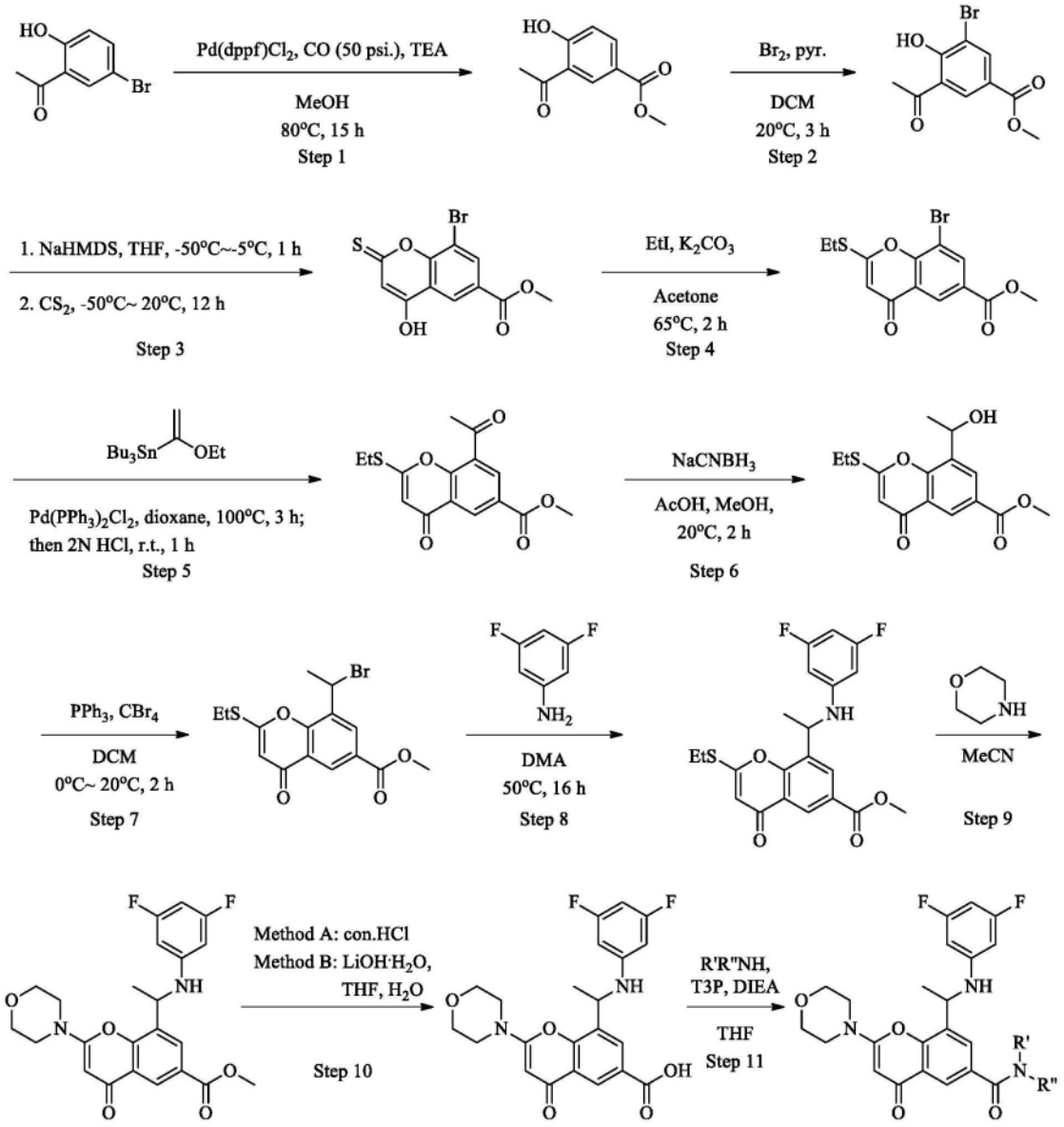
2-(8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-N,N-二甲基乙酰胺的制备(合成方案6中的步骤3)



[0160] 在0℃下向2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸(130mg,270.33μmol,1eq,HCl)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中依次加入二异丙基乙基胺(279.51mg,2.16mmol,376.70μL,8eq)和N-甲基甲胺盐酸盐(132.27mg,1.62mmol,6eq),最

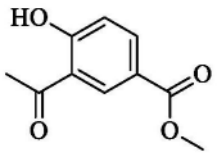
后缓慢滴加T3P(344.06mg,540.67μmol,321.55μL,50％纯度,2eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌2小时。LC-MS和HPLC显示原料2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸完全消耗。将反应混合物用水(0.5mL)淬灭,通过prep-HPLC(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B％:25％-50％,10分钟)直接纯化反应液。溶液冻干后得到的化合物2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]-N,N-二甲基-乙酰胺(10.4mg,21.88μmol,产率8.09％,纯度99.18％)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.66(d,J=2.0Hz,1H),7.36(d,J=2.0Hz,1H),6.94(d,J=6.4Hz,1H),6.23～6.18(m,1H),6.11(dd,J=2.0Hz,10.4Hz,2H),5.54(s,1H),4.97～4.91(m,1H),3.76(s,4H),3.72(s,2H),3.57～3.51(m,4H),2.84(s,3H),2.74(s,3H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:99.18％(220nm),100.00％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$ 471.20m/z found472.2$[M+H]^+$。

合成方案7



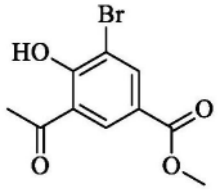
合成方案7中化合物制备的一般步骤

3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤1)



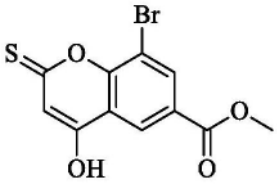
[0161] 将1-(5-溴-2-羟基-苯基)乙酮(10g,46.50mmol,1eq)、Pd(dppf)Cl_2(1.70g,2.33mmol,0.05eq)和三乙胺(9.41g,93.00mmol,12.95mL,2eq)的甲醇(300mL)溶液在80℃和CO(50psi.)氛下搅拌15小时。TLC(石油醚:EtOAc=5:1,Rf=0.45)和LCMS显示反应完全。将反应混合物降至室温,过滤,滤液减压浓缩。将所得粗产物溶于乙酸乙酯(100mL)中,并用0.5N稀盐酸调节至pH=7。分出的有机相先用饱和食盐水(50mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;40g SepaFlash ® 硅胶闪蒸柱,0~16%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,80mL/min)进行纯化。得到的化合物3-乙酰基-4-羟基-苯甲酸甲酯(9g,46.35mmol,产率99.67%)为棕色针状固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ12.20(s,1H),8.36(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),3.84(s,3H),2.67(s,3H)。

3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤2)



[0162] 在0℃下向3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯(37g,190.54mmol,1eq)和吡啶(60.29g,762.17mmol,61.52mL,4eq)的二氯甲烷(400mL)溶液中缓慢滴加溴素(33.50g,209.60mmol,10.80mL,1.1eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,Rf=0.45)显示原料消耗完全。将反应混合物倒入冰水(300mL)中,并用稀盐酸(2M)缓慢调节至pH=4。分出有机相,水相再用二氯甲烷(300mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(300mL x 5)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用石油醚(200mL)打浆。过滤后收集滤饼,得到的化合物3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(48.5g,177.60mmol,产率93.21%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.28(s,1H),8.44(d,J=2.0Hz,1H),8.31(d,J=2.0Hz,1H),3.87(s,3H),2.76(s,3H)。

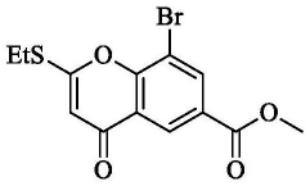
8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤3)



[0163] 向3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(40g,146.48mmol,1eq)的四氢呋喃(200mL)溶液中,于-50℃氮气保护下缓慢滴加NaHMDS(1M,512.67mL,3.5eq)。滴毕,将反应混合物于-5℃至0℃搅拌1小时。然后重新冷至-50℃,缓慢滴加二硫化碳(17.84g,234.36mmol,14.16mL,1.6eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.2)和LCMS显示原料消耗完全。将反应混合物缓慢倒入冰水(1L)中,并用浓盐酸调节至pH=4。分出有机相,水相用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱

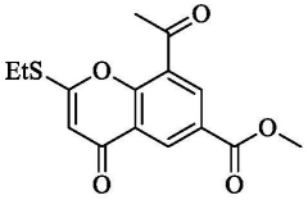
和食盐水(200mL x 5)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用二氯甲烷(100mL)打浆,过滤后收集滤饼。得到的化合物8-溴-4-羟基-2-硫代-色烯-6-羧酸甲酯(28.5g,67.73mmol,产率46.24%,纯度74.89%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.36(d,J=2.0Hz,1H),8.32(d,J=2.0Hz,1H),6.63(s,1H),3.91(s,3H)。

8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤4)



[0164] 向8-溴-4-羟基-2-硫代-色烯-6-羧酸甲酯(28.5g,90.44mmol,1eq)和碘乙烷(49.37g,316.53mmol,25.32mL,3.5eq)的丙酮(600mL)溶液中加入碳酸钾(15.00g,108.52mmol,25.55L,1.20eq)。加毕,将反应混合物于65℃搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温后减压浓缩,得到的粗产物溶于乙酸乙酯(300mL)中,并用稀盐酸(0.05M)洗至pH=7。合并后的有机相先用饱和食盐水(100mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用乙酸乙酯(20mL)打浆,过滤后收集滤饼。得到的化合物8-溴-2-乙基磺酰基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(25g,72.85mmol,产率80.55%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.44(d,J=2.0Hz,1H),8.42(d,J=2.0Hz,1H),6.51(s,1H),3.92(s,3H),3.26(q,J=7.2Hz,2H),1.40(t,J=7.2Hz,3H)。

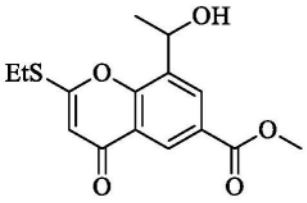
8-乙酰基-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤5)



[0165] 室温下向8-溴-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(10g,29.14mmol,1eq)的1,4-二氧六环(150mL)溶液中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(13.33g,36.91mmol,12.46mL,1.27eq)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.02g,1.46mmol,0.05eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=4:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物冷却至室温,加入稀盐酸(17.48mL,2M),并将混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值至7,然后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(100mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。所得粗产物用石油醚和甲基叔丁基醚打浆(v:v=10:1,110mL x 2)。过滤后收集滤饼,得到的化合物8-乙酰基-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(8g,26.12mmol,产率89.63%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.64(d,J=2.0Hz,1H),8.53(d,J=2.4Hz,1H),6.52(s,1H),3.93(s,3H),3.22(q,J=7.2Hz,2H),2.72(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。

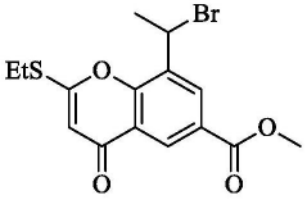
2-(乙硫基)-8-(1-羟乙基)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的

步骤6)



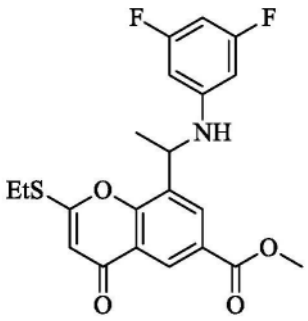
[0166] 将8-乙酰基-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(7g,22.85mmol,1eq)的甲醇(70mL)和醋酸(41.17g,685.53mmol,39.21mL,30eq)溶液冷却至0℃,然后分批加入氰基硼氢化钠(2.87g,45.70mmol,2eq)。加毕,将反应混合物暖至室温搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物在0℃下用冰水(100mL)淬灭,然后减压浓缩旋走有机溶剂,此时有一些黄色沉淀生成,过滤,收集滤饼(2g)。滤液再用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并后的有机相先用饱和碳酸氢钠调节至pH=7,再用饱和食盐水(50mL x 2)洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩,得到的粗产物用乙酸乙酯(30mL)打浆后过滤,收集滤饼(3.2g)。将两批产品混匀后得到的化合物2-乙硫基-8-(1-羟乙基)-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(5.2g,16.86mmol,产率73.80%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.40(d,J=2.0Hz,1H),6.45(s,1H),5.64(d,J=4.8Hz,1H),5.24(t,J=6.0Hz,1H),3.92(s,3H),3.23(q,J=7.2Hz,2H),1.40(d,J=6.0Hz,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

8-(1-溴乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤7)



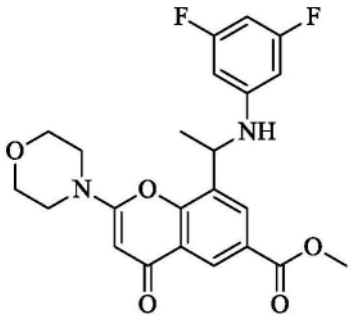
[0167] 向2-乙硫基-8-(1-羟乙基)-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(4g,12.97mmol,1eq)的二氯甲烷(100mL)溶液中依次分批加入三苯基膦(5.10g,19.46mmol,1.5eq)和四溴化碳(6.45g,19.46mmol,1.5eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.8)显示主要生成一个极性变小的新点。将反应混合物减压浓缩,粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®:120gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,100mL/min)进行纯化,得到的化合物8-(1-溴乙基)-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(3.5g,9.43mmol,产率72.68%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.49(d,J=2.0Hz,1H),8.40(d,J=1.2Hz,1H),6.51(s,1H),5.88(t,J=6.8Hz,1H),3.92(s,3H),3.27(q,J=7.2Hz,2H),2.12(d,J=7.2Hz,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤8)



[0168] 将甲基8-(1-溴乙基)-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸酯(2g,5.39mmol,1eq)和3,5-二氟苯胺(1.25g,9.70mmol,1.8eq)的N,N-二甲基乙酰胺(20mL)溶液在50℃下搅拌16小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.3)显示主要生成一个极性变大的新点。将反应混合物降至室温后倒入冰水(w/w=1/1,100mL)中,并搅拌5分钟,然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;40g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,100mL/min)进行纯化。得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(1.4g,3.34mmol,产率61.96%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.43(d,J=2.0Hz,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.09(d,J=6.8Hz,1H),6.49(s,1H),6.23(t,J=9.6Hz,1H),6.14(dd,J=2.0Hz,J=14.0Hz,2H),4.98(t,J=6.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.25(q,J=7.2Hz,2H),1.52(d,J=6.8Hz,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

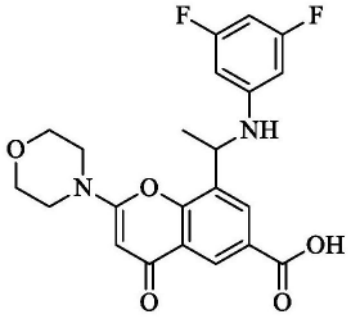
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案7中的步骤9)



[0169] 将甲基8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸酯(0.6g,1.43mmol,1eq)和吗啉(498.49mg,5.72mmol,503.53μL,4eq)的乙腈(5mL)溶液在80℃下搅拌10小时。然后再加入吗啉(249.25mg,2.86mmol,251.76μL,4eq),并将反应混合物在80℃下继续搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.15)和LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物降至室温后减压浓缩除去有机溶剂,得到的粗产物用乙酸乙酯(10mL)打浆,过滤后收集滤饼,得到的化合物甲基8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸酯(0.47g,1.06mmol,产率73.93%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.39(d,J=2.4Hz,1H),8.10(d,J=2.0Hz,1H),7.07(d,J=6.8Hz,1H),6.22(t,J=4.0Hz,1H),6.14(dd,J=2.0Hz,J=10.4Hz,2H),5.63(s,1H),5.00(t,J=6.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.75(t,J=4.4Hz,4H),3.58(t,J=4.8Hz,4H),1.50(d,J=6.4Hz,3H)。

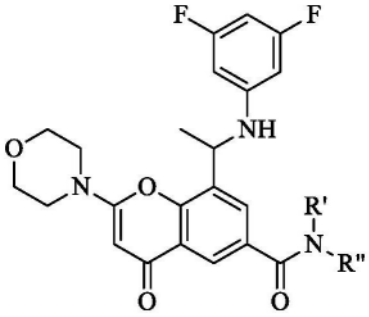
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸的制备

(合成方案7中的步骤10)



[0170] 将8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(0.24g,540.02μmol,1eq)的浓盐酸溶液(12M,4.50mL,100eq)于80℃搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.05)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,此时有一些白色沉淀生成,过滤,滤饼用水(10mL)淋洗,收集滤饼。得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸(0.2g,464.68μmol,产率86.05%)为粉红色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.37(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),6.21(t,J=4.4Hz,1H),6.15(dd,J=2.4Hz,J=10.4Hz,2H),5.77(s,1H),5.00(q,J=6.4Hz,1H),3.75(t,J=4.8Hz,4H),3.61(t,J=3.6Hz,4H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。

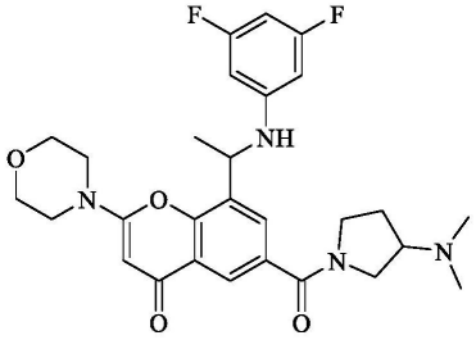
合成方案7中终产品的一般制备方法(合成方案7中的步骤11)



[0171] 向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸的四氢呋喃(6mL/mmol至12mL/mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL/mmol)溶液中,依次加入不同的胺(255.57μmol至697.02μmol,1.1eq至3eq)和二异丙基乙基胺(1.16mmol,202.35μL,5eq),最后在0℃下缓慢滴加T3P(302.04μmol,50%纯度,1.3eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌2至3小时。HPLC和LC-MS显示反应完全。将反应混合物用冰水淬灭后再用乙酸乙酯萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm或Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm或Phenomenex Gemini-NX C18 80*30mm*5μm或Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%,8分钟或流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-50%,10分钟或;[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产品。

化合物27

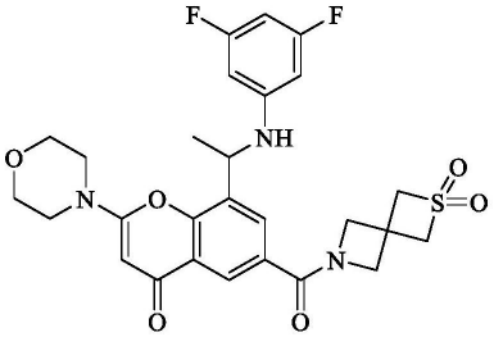
8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案7中的步骤11)



[0172] 在0℃下向8-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸(0.1g,232.34μmol,1eq)、N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(34.49mg,302.04μmol,1.3eq)和二异丙基乙基胺(150.14mg,1.16mmol,202.35μL,5eq)的四氢呋喃(3mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液中缓慢滴加T3P(192.21mg,302.04μmol,179.63μL,50%纯度,1.3eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌3小时。HPLC和LCMS显示反应完全。将反应混合物用冰水(2mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-色烯-4-酮(46.1mg,84.44μmol,产率36.34%,纯度96.45%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.91(d,J=4.8Hz,1H),7.63(d,J=12.0Hz,1H),6.99~6.94(m,1H),6.22~6.14(m,3H),5.59(s,1H),5.01(t,J=2.4Hz,1H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.58~3.50(m,5H),3.38~3.10(m,3H),2.68~2.60(m,1H),2.30~1.80(m,7H),1.68~1.52(m,1H),1.49(d,J=5.6Hz,3H)。HPLC:96.45%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{32}F_2N_4O_4$ 526.24m/z found 527.3$[M+H]^+$.

化合物28

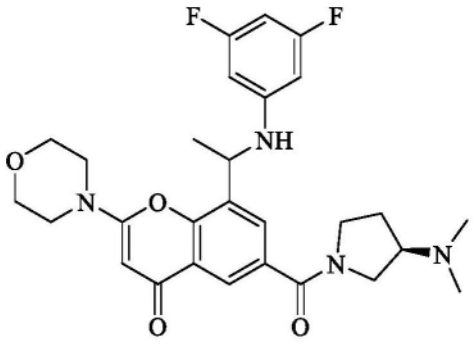
按照合成方案7中步骤11所述方法制备8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-(2,2-二氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0173] 得到的化合物(52.3mg,89.94μmol,产率48.39%,纯度96.23%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.02(d,J=2.4Hz,1H),8.84(d,J=2.0Hz,1H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),6.22(t,J=7.2Hz,1H),6.16(dd,J=2.0Hz,J=7.2Hz,2H),5.63(s,1H),5.01(t,J=6.4Hz,1H),4.53~4.26(m,8H),3.74(t,J=4.8Hz,4H),3.59(t,J=4.8Hz,4H),1.50(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:96.23%(220nm),99.02%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{27}F_2N_3O_6S$ 559.16m/z found 560.2$[M+H]^+$。

化合物29

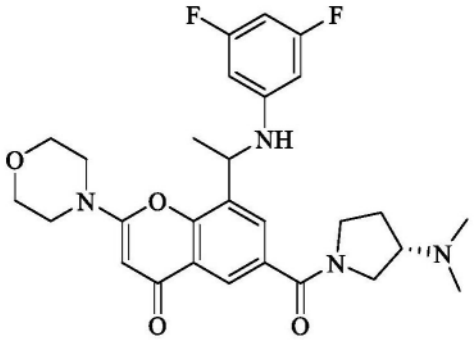
按照合成方案7中步骤11所述方法制备8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0174] 所得的所需化合物(103.1mg,191.84μmol,产率48.57%,纯度97.98%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.91(s,1H),7.66(d,J=11.6Hz,1H),6.99~6.92(m,1H),6.16~6.14(m,3H),5.59(s,1H),5.05~4.98(m,1H),3.73(t,J=4.4Hz,4H),3.58~3.52(m,5H),3.19~2.99(m,3H),2.68~2.60(m,1H),2.16(s,3H),2.01~1.93(m,4H),1.71~1.66(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:97.98%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{32}F_2N_4O_4$ 526.24m/z found 527.3$[M+H]^+$.

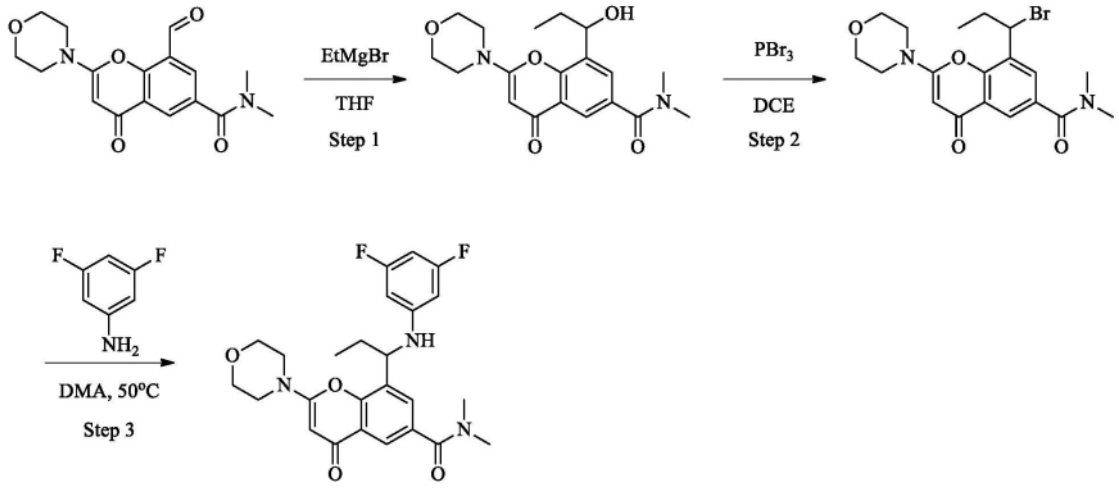
化合物30

按照合成方案7中步骤11所述方法制备8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-6-((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0175] 得到的所需化合物(116.3mg,215.45μmol,产率54.55%,纯度97.55%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.91(d,J=4.8Hz,1H),7.65(d,J=11.6Hz,1H),6.98~6.96(m,1H),6.22~6.14(m,3H),5.59(s,1H),5.00(t,J=3.6Hz,1H),3.73(t,J=4.4Hz,4H),3.58~3.52(m,5H),3.28~2.92(m,3H),2.69~2.60(m,1H),2.15(s,3H),1.93~1.80(m,4H),1.68~1.63(m,1H),1.49(d,J=5.6Hz,3H)。HPLC:97.55%(220nm),99.72%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{32}F_2N_4O_4$ 526.24m/z found 527.3$[M+H]^+$.

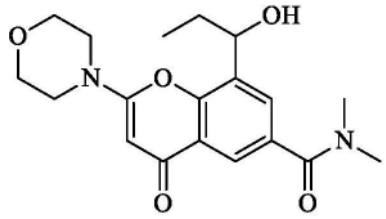
合成方案8



化合物31

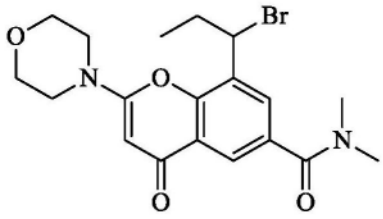
制备8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(合成方案8中的步骤1-3)

8-(1-羟丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案8中的步骤1)



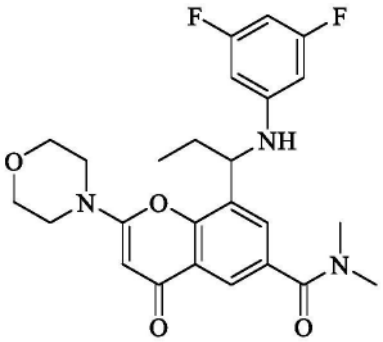
[0176] 在0℃、氮气保护下,向8-甲酰-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.3g,908.17μmol,1eq)的四氢呋喃(4mL)溶液中缓慢滴加乙基溴化镁溶液(3M,605.45μL,2eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下先于0℃搅拌2小时,再自然升至室温继续搅拌3小时。将反应混合物重新冷却至0℃,然后补加乙基溴化镁溶液(3M,302.72μL,1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于0℃继续搅拌2小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=20:1,Rf=0.15)、HPLC和LCMS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,并用稀盐酸(1M)在0℃下调节至pH=7。反应混合物用二氯甲烷和异丙醇的混合溶剂(v:v=3:1,40mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®:4gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0~20% MeOH/乙酸乙酯梯度洗脱液,30mL/min)进行纯化。溶剂旋干后得到8-(1-羟丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.1g,粗产物)和8-(羟甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的混合物为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.79(s,1H),7.72(s,1H),5.56(s,1H),5.44(d,J=4.4Hz,1H),5.04~5.00(m,1H),3.74(t,J=4.8Hz,4H),3.54(t,J=8.4Hz,4H),2.99(s,3H),2.94(s,3H),1.80~1.64(m,2H),0.87(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI):mass calcd.For $C_{19}H_{24}N_2O_5$ 360.17m/z found 360.2$[M+H]^+$.

8-(1-溴丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案8中的步骤2)



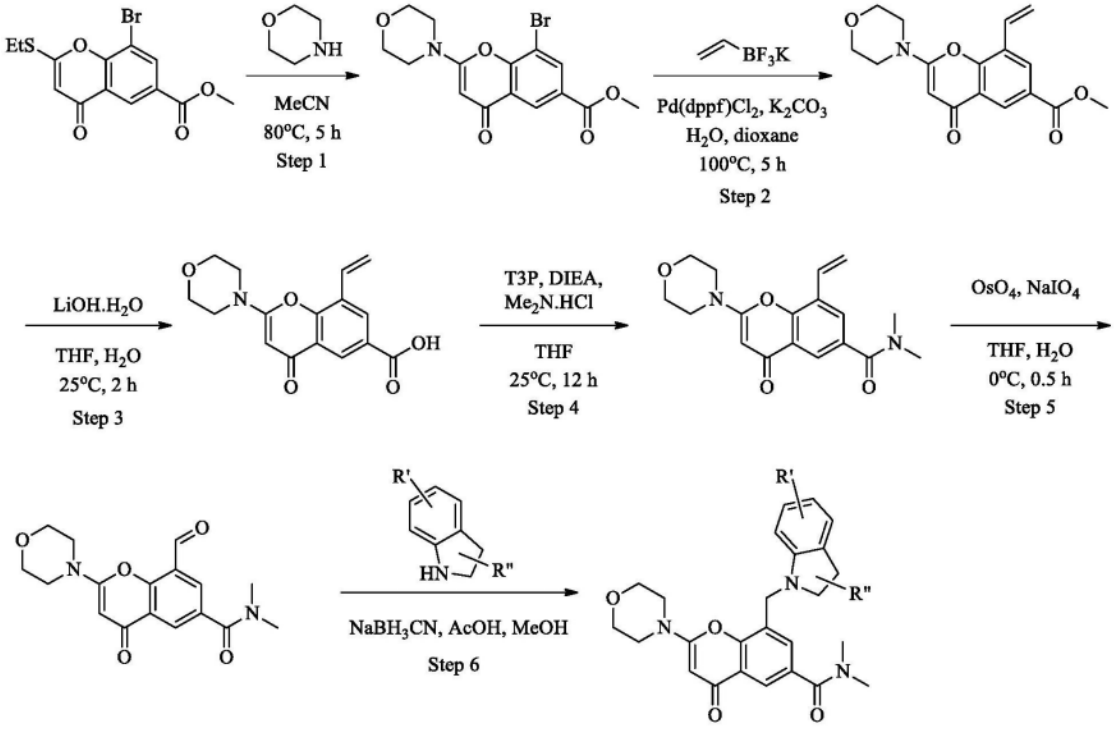
[0177] 在0℃下向8-(1-羟丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.1g,277.47μmol,1eq)和8-(羟甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(277.47μmol,1eq)的1,2-二氯乙烷(1mL)溶液中逐滴加入三溴化膦(150.22mg,554.93μmol,52.71μL,2eq)。加毕,将反应混合物于50℃搅拌2小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=15:1,Rf=0.56)、HPLC和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,用冰水(2mL)在0℃下淬灭,并用饱和碳酸钠水溶液调节至pH=7,然后用二氯甲烷(15mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的是化合物8-(1-溴丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(90mg,212.62μmol,产率76.63%)和8-(溴甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的混合物,为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.88(s,1H),7.86(s,1H),5.75(s,1H),5.64~5.60(m,1H),3.75(t,J=4.8Hz,4H),3.60(t,J=8.4Hz,4H),3.00(s,3H),2.93(s,3H),2.36~2.32(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI):mass calcd.For $C_{19}H_{23}BrN_2O_4$ 422.08m/z found 423.1$[M+H]^+$.

制备8-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)丙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(合成方案8中的步骤3)



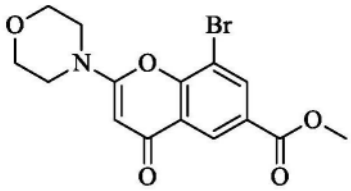
[0178] 向8-(溴甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(84.04mg,212.62μmol,1eq)的N,N-二甲基乙酰胺(1mL)溶液中加入3,5-二氟苯胺(109.80mg,850.46μmol,4eq)。加毕,将反应混合物于50℃搅拌10小时。LCMS和HPLC显示原料几乎消耗完全。将反应液过滤,滤液直接通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:20%-40%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)丙基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(13.8mg,29.20μmol,产率13.73%,纯度99.76%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.55(d,J=2.0Hz,1H),6.93~6.90(m,1H),6.23~6.15(m,3H),5.66(s,1H),4.82(t,J=6.0Hz,1H),3.76(t,J=4.8Hz,4H),3.61(t,J=8.4Hz,4H),2.95(s,3H),2.74(s,3H),1.89~1.78(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。HPLC:99.76%(220nm),99.78%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{27}F_2N_3O_4$ 471.20m/z found 472.2$[M+H]^+$.

合成方案9



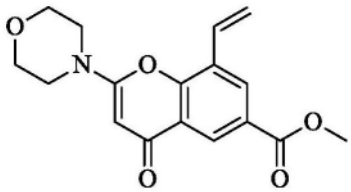
合成方案9中化合物制备的一般步骤

8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案9中的步骤1)



[0179] 将8-溴-2-乙硫基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(2g,5.83mmol,1eq)和吗啉(2.03g,23.31mmol,2.05mL,4eq)的乙腈(30mL)溶液在80℃搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.15)和LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物降至室温后减压浓缩除去有机溶剂,得到的粗产物用乙酸乙酯(30mL)打浆,过滤后收集滤饼。得到的化合物8-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(1.5g,4.07mmol,产率69.91%)为灰白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.41(s,1H),8.33(s,1H),5.63(s,1H),3.90(s,3H),3.75(t,J=5.2Hz,4H),3.59(t,J=4.8Hz,4H)。

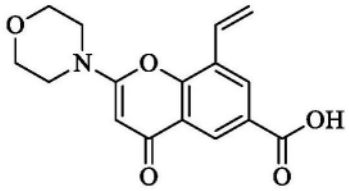
2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案9中的步骤2)



[0180] 室温下向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(3.9g,10.59mmol,1eq)的1,4-二氧六环(50mL)和水(5mL)混合液中依次加入Pd(dppf)Cl_2(775.08mg,1.06mmol,0.1eq)、碳酸钾(2.93g,21.19mmol,2eq)和三氟(乙烯基)硼氢化钾(2.13g,15.89mmol,1.5eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.18)和LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物降至室温后,经硅藻土过滤后,

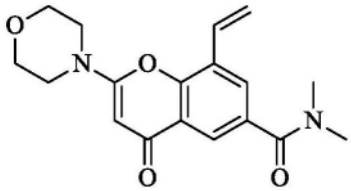
滤液减压浓缩。将得到的粗产物溶于乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)中,此时有一些灰白色沉淀生成,过滤后收集滤饼(2.2g)。滤液用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用乙酸乙酯(30mL)打浆,过滤后得到0.3g产品。将两批产品混匀后得到的化合物甲基2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸酯(2.5g,7.93mmol,产率74.85%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.41(d,J=2.0Hz,1H),8.33(d,J=2.4Hz,1H),7.18(dd,J=6.0Hz,J=11.6Hz,1H),6.08(d,J=17.2Hz,1H),5.61~5.58(m,2H),3.91(s,3H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.55(t,J=4.8Hz,4H)。

2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸的制备(合成方案9中的步骤3)



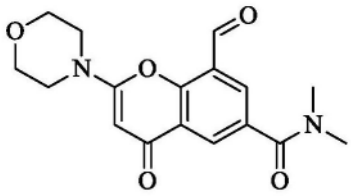
[0181] 向2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(4g,12.69mmol,1.0eq)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(1.60g,38.06mmol,3.0eq)的水(20mL)溶液。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS显示反应完全。用稀盐酸(2M)将反应混合物的pH值调节至4,此时有黄色沉淀生成,过滤后收集滤饼。得到的化合物2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(3.49g,11.58mmol,产率91.31%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.40(d,J=1.8Hz,1H),8.33(d,J=1.8Hz,1H),7.19(dd,J=11.2Hz,17.6Hz,1H),6.07(d,J=17.6Hz,1H),5.61~5.55(m,2H),3.72~3.75(m,4H),3.57~3.53(m,4H)。

N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤4)



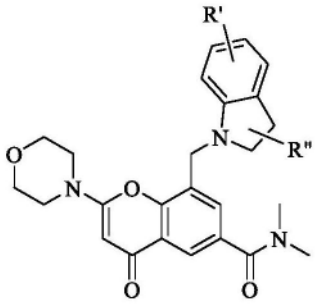
[0182] 在0℃下向2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(1.4g,4.65mmol,1.0eq)的四氢呋喃(30mL)溶液中依次加入二异丙基乙基胺(3.00g,23.25mmol,4.05mL,5.0eq)和N-甲基甲胺的盐酸盐(1.14g,13.95mmol,1.28mL,3.0eq),最后缓慢滴加T3P(2.22g,6.98mmol,2.07mL,1.5eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌12小时。用稀盐酸(2M)将反应混合物的pH值调节至6,然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(1.7g,粗产物)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.93(d,J=2.0Hz,1H),7.82(d,J=2.0Hz,1H),7.18(dd,J=11.2Hz,17.6Hz,1H),6.09(d,J=17.6Hz,1H),5.62~5.50(m,2H),3.77~3.72(m,4H),3.58~3.51(m,4H),3.06~2.92(m,6H)。

8-甲酰-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤5)



[0183] 室温下向N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(1.7g,5.18mmol,1.0eq)的四氢呋喃(15mL)和水(10mL)的混合溶液中加入四氧化锇(0.25g,983.37μmol,51.02μL,0.19eq),然后在0℃下分批加入高碘酸钠(3.32g,15.53mmol,860.64μL,3.0eq)。加毕,将反应混合物于0℃继续搅拌半小时。LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物用水(50mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相依次用水(30mL x 2)和饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物8-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(1.2g,3.63mmol,产率70.17%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.41(s,1H),8.16(dd,J=2.0Hz,14.8Hz,2H),5.66(s,1H),3.77~3.72(m,4H),3.66~3.60(m,4H),3.08~2.96(m,6H)。

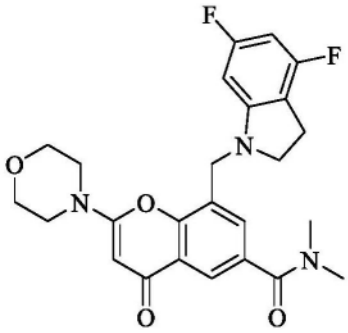
合成方案9中终产品的一般制备方法(合成方案9中的步骤6)



[0184] 室温下向8-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(3.63mmol,1.0eq)和吲哚啉(3.63mmol至7.27mmol,1.0eq至2.0eq)的甲醇(5mL/mmol至7mL/mmol)溶液液中加入醋酸(108.98mmol,30eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,将氰基硼氢化钠(3.63mmol至7.27mmol,1.0eq至2.0eq)分批加入。加毕,将反应混合物自然暖至室温并在此温度下搅拌2小时。将混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值至6,然后用乙酸乙酯萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;20 gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0至20%甲醇/乙酸乙酯梯度@50mL/min)或制备-HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm或Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:34%-54%,7分钟或[水(0.04% HCl)-乙腈];B%:38%-52%,7分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%,10分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-50%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产物。

化合物32

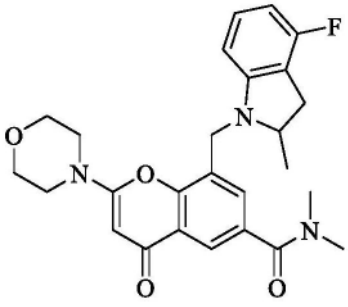
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0185] 室温下向8-甲酰-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(1.2g,3.63mmol,1.0eq)和4,6-二氟吲哚啉(1.13g,7.27mmol,2.0eq)的甲醇(20mL)溶液中加入醋酸(6.54g,108.98mmol,6.23mL,30eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,将氰基硼氢化钠(456.57mg,7.27mmol,2eq)分批加入。加毕,将反应混合物自然暖至室温并在此温度下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值至6,然后用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;20g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至20%甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱液,50mL/min)进行纯化。溶剂通过减压浓缩除去,得到的粗产物用甲基叔丁基醚和乙腈(v:v=20:1,30mL)的混合溶剂在室温下打浆半小时。过滤后得到的化合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(1.2g,2.52mmol,产率69.38%,纯度98.6%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),6.47~6.23(m,2H),5.59(s,1H),4.63(s,2H),3.72~3.66(m,4H),3.56~3.51(m,4H),3.48~3.45(m,2H),3.01~2.94(m,5H),2.89(s,3H)。HPLC:98.66%(220nm),98.16%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{25}F_2O_4N_3$ 469.18m/z found 470.2$[M+H]^+$.

化合物33

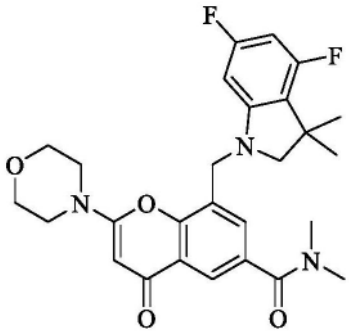
按照合成方案9中步骤6所述方法制备8-(((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0186] 得到的所需化合物(28.3mg,58.07μmol,产率19.18%,纯度95.52%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.82(d,J=2.0Hz,1H),7.52(d,J=2.0Hz,1H),6.98~6.94(m,1H),6.38(t,J=8.4Hz,1H),6.10(d,J=8.0Hz,1H),5.64(s,1H),4.59(d,J=6.8Hz,2H),3.90~3.87(m,1H),3.72~3.69(m,4H),3.54(d,J=4.4Hz,4H),3.31~3.27(m,2H),2.96~2.82(m,6H),1.25(d,J=6.0Hz,3H)。MS:95.52%(220nm),95.90%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ 465.21m/z found 466.2$[M+H]^+$.

化合物34

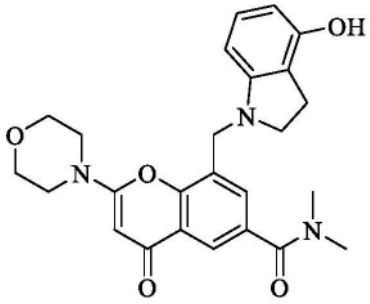
按照合成方案9中步骤6所述方法制备8-((4,6-二氟-3,3-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0187] 得到的所需化合物(33.1mg,65.63μmol,产率24.09%,纯度98.65%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.56(s,1H),6.41(d,J=10.8Hz,1H),6.31(t,J=10.4Hz,1H),5.59(s,1H),4.64(s,2H),3.67(d,J=5.2Hz,4H),3.53(d,J=5.2Hz,4H),3.21(s,2H),2.97(s,3H),2.91(s,3H),1.32(s,6H)。HPLC:98.65%(220nm),99.03%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4$497.21m/z found 498.2$[M+H]^+$.

化合物35

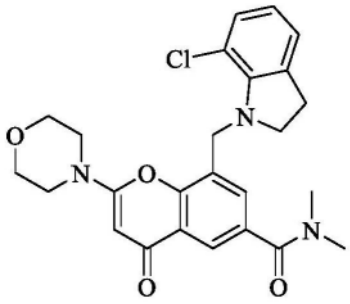
按照合成方案9中步骤6所述方法制备8-(((4-羟基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0188] 得到的所需化合物(36.4mg,80.98μmol,产率26.75%,纯度100%)为灰色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ9.10(s,1H),7.84(d,J=2.0Hz,1H),7.63(d,J=2.0Hz,1H),6.84(t,J=8.0Hz,1H),6.15(dd,J=8.0Hz,10.0Hz,2H),5.60(s,1H),4.50(s,2H),3.69(t,J=4.4Hz,4H),3.54(t,J=4.8Hz,4H),3.31(s,2H),2.98(s,3H),2.90(s,3H),2.84(t,J=8.0Hz,2H)。MS:100.00%(220nm),98.43%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{27}N_3O_5$ 449.20m/z found 450.2$[M+H]^+$.

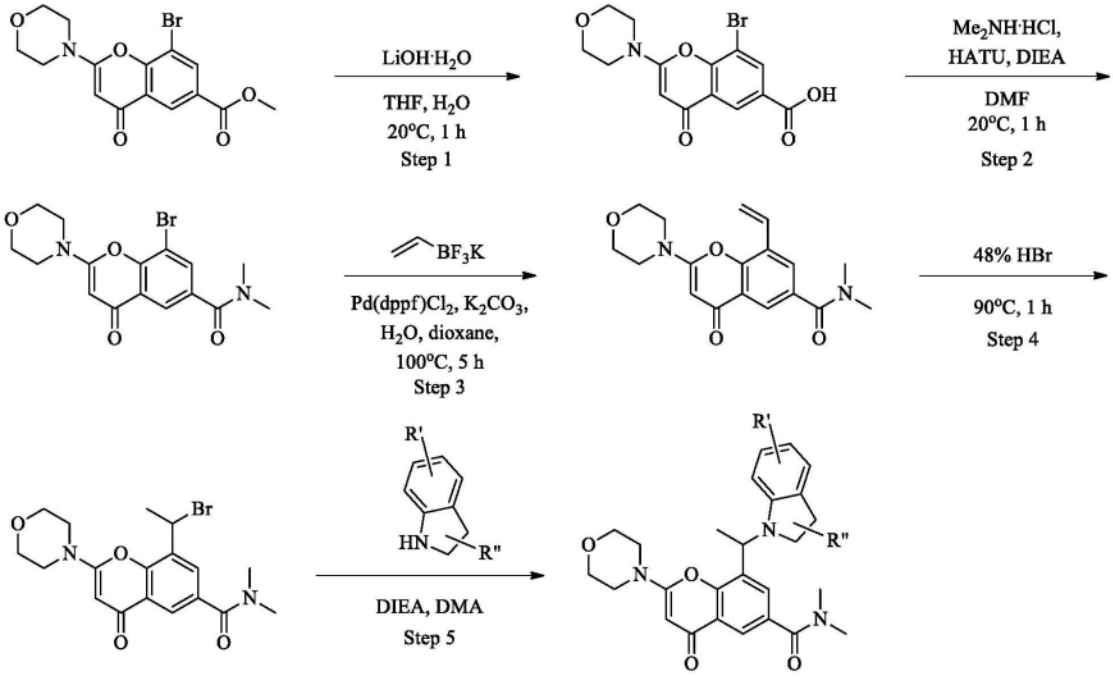
化合物36

按照合成方案9中步骤6所述方法制备8-((7-氯吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



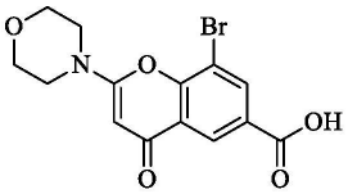
[0189] 得到的所需化合物(2.1mg,4.31μmol,产率1.42%,纯度96.01%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=2Hz,1H),7.63(d,J=2Hz,1H),7.10~6.97(m,2H),6.66(t,J=7.6Hz,1H),5.58(s,1H),4.97(s,2H),3.71~3.69(m,4H),3.55~3.51(m,4H),3.50~3.46(m,2H),3.03(t,J=8.6Hz,2H),2.98~2.82(m,6H)。LCMS:96.01%(220nm),95.47%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}ClN_3O_4$ 467.1m/z found 468.1$[M+H]^+$.

合成方案10



合成方案10中化合物制备的一般步骤

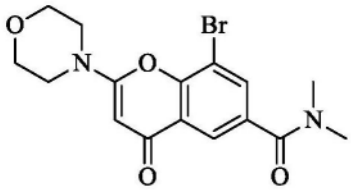
8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸的制备(合成方案10中的步骤1)



[0190] 向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(2g,5.43mmol,1eq)的四氢呋喃(5mL)溶液加入一水合氢氧化锂(683.80mg,16.30mmol,3eq)的水(10mL)溶液。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至0℃,用稀盐酸(2M)调节至pH=4,然后在减压条件下除去有机溶剂,此时有一些灰白色固体生成。过滤后收集滤饼。得到的化合物8-溴-2-吗啉代-4-氧代-色

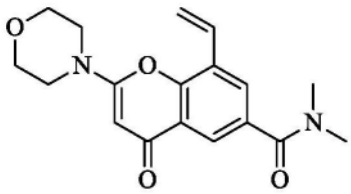
烯-6-羧酸(1.82g,5.14mmol,产率94.60%)为灰白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.42(d,J=2.0Hz,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),5.64(s,1H),3.75(t,J=4.4Hz,4H),3.60(t,J=5.6Hz,4H)。

8-溴-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案10中的步骤2)



[0191] 0℃下向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸(1.8g,5.08mmol,1eq)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中依次加入N,N-二异丙基乙基胺(3.94g,30.50mmol,5.31mL,6eq),N-甲基甲胺盐酸盐(1.24g,15.25mmol,1.40mL,3eq)和HATU(2.51g,6.61mmol,1.3eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.12)、HPLC和LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物倒入冰水(30mL)中,此时有一些灰白色固体生成。过滤后收集滤饼(0.5g,灰白色固体)。滤液用乙酸乙酯(10mL x 5)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;20gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至15%甲醇/乙酸乙酯洗脱液,50mL/min)进行分离纯化,将溶剂减压浓缩后得到产品(0.7g,棕色固体)。将两批产品混匀后得到的化合物8-溴-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(1.2g,3.15mmol,产率61.93%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.99(d,J=2.0Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),5.62(s,1H),3.75(t,J=4.8Hz,4H),3.59(t,J=4.4Hz,4H),2.99(s,3H),2.93(s,3H)。

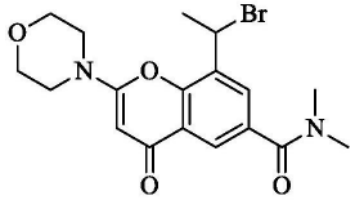
N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案10中的步骤3)



[0192] 室温下向9-溴-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-甲酰胺(1.6g,4.20mmol,1eq)的1,4-二氧六环(15mL)和水(1.5mL)的混合溶液中依次加入三氟(乙烯基)硼氢化钾(843.28mg,6.30mmol,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(307.10mg,419.70μmol,0.1eq)和碳酸钾(1.16g,8.39mmol,2eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌5小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=20:1,Rf=0.13)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,将二氯甲烷(20mL)加入。将反应液经硅藻土过滤后,分出有机相,水相再用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用石油醚(50mL)和乙酸乙酯(5mL)混合溶剂打浆,过滤后得到的化合物N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(1.3g,3.96mmol,产率94.33%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.94(s,1H),7.82(d,J=

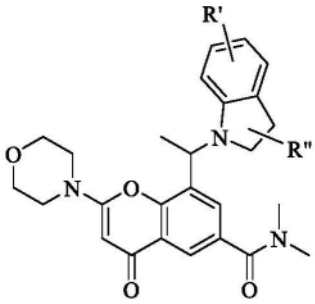
4.4Hz,1H),7.18(dd,J＝6.4Hz,11.2Hz,1H),6.10(d,J＝17.2Hz,1H),5.59(s,1H),5.56(d,J＝10.2Hz,1H),4.04(t,J＝6.8Hz,4H),3.56(t,J＝4.8Hz,4H),3.01(s,3H),2.94(s,3H)。

8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案10中的步骤4)



[0193] 将N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(0.3g,913.63μmol,1eq)的氢溴酸水溶液(7.70g,45.68mmol,5.17mL,48%纯度,50eq)在90℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝0:1,Rf＝0.5)和LCMS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,此时有一些棕色沉淀生成。过滤,滤饼用水(20mL)反复淋洗,收集滤饼。滤液用饱和碳酸钠调节至pH＝7,然后用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。将两批产品混匀后得到的化合物8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.27g,659.71μmol,产率72.21%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.89(d,J＝4.4Hz,2H),5.75(q,J＝6.4Hz,1H),5.63(s,1H),3.75(t,J＝4.8Hz,4H),3.62(t,J＝4.4Hz,4H),3.00(s,3H),2.94(s,3H),2.10(d,J＝6.8Hz,3H)。

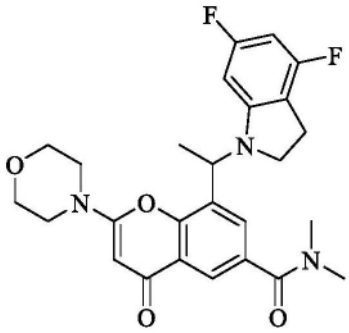
合成方案10中终产品的一般制备方法(合成方案10中的步骤5)



[0194] 将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(293.20μmol,1eq)、吲哚啉(439.80μmol,1.5eq)和N,N-二异丙基乙基胺(0.88mmol至1.47mmol,3eq至5eq)的N,N-二甲基乙酰胺(7mL/mmol)溶液在50℃下搅拌10小时。LC-MS和HPLC显示反应完全。将反应混合物用冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5μm或Phenomenex Luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:30%-60%,10分钟或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:40%-60%,7分钟)进行分离纯化。分离后的溶液用饱和碳酸氢钠调节至pH＝7,然后用乙酸乙酯萃取。合并后的有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-TLC(EtOAc:MeOH＝20:1)做进一步的纯化处理。将二次纯化后得到的产物加乙腈和水再去冻干,从而得到所需产物。

化合物37

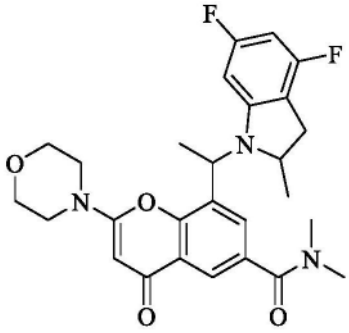
8-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案10中的步骤5)



[0195] 将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.12g,293.20μmol,1eq)、4,6-二氟吲哚啉(68.23mg,439.80μmol,1.5eq)和N,N-二异丙基乙基胺(189.47mg,1.47mmol,255.35μL,5eq)的N,N-二甲基乙酰胺(2mL)溶液在50℃下搅拌10小时。LC-MS和HPLC显示原料消耗完全。将反应混合物用冰水(5mL)淬灭,并用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(2mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:30%-60%,10分钟)进行分离纯化。分离后的溶液用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL x 1)洗涤,再用硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-TLC(乙酸乙酯:甲醇=20:1)进一步纯化。将二次纯化后得到的产物加乙腈(5mL)和水(15mL)去冻干,得到的化合物8-[1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(3.1mg,6.11μmol,产率2.08%,纯度95.29%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.80(s,1H),6.17~6.08(m,2H),5.65(s,1H),5.38(q,J=6.0Hz,1H),3.66(t,J=5.6Hz,4H),3.55(t,J=4.4Hz,4H),3.30~3.24(m,2H),3.13(s,3H),3.01(s,3H),3.01~2.88(m,2H),1.31(d,J=7.2Hz,3H)。HPLC:95.29%(220nm),94.27%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 483.20m/zfound 484.1 $[M+H]^+$.

化合物38

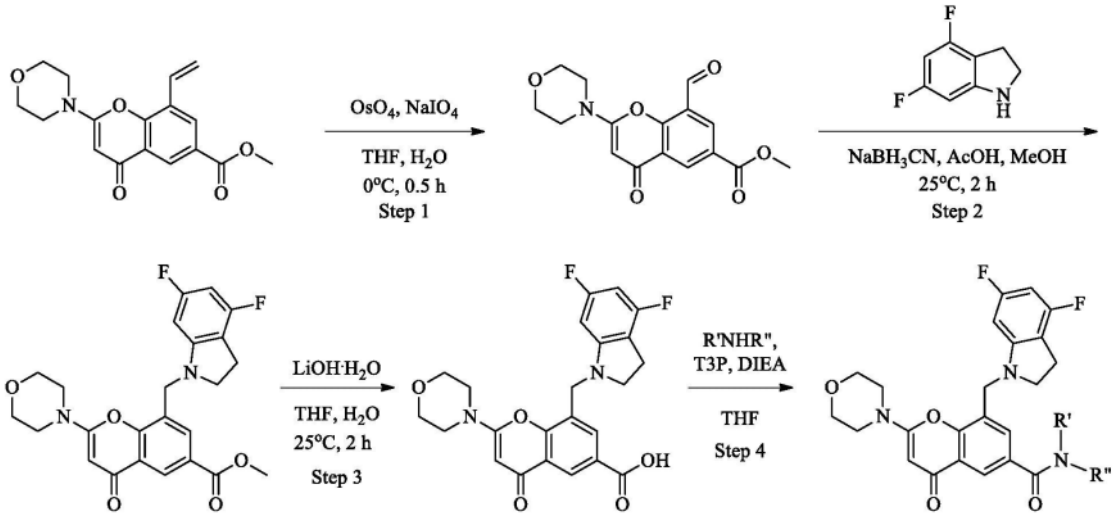
按照合成方案10中步骤5所述方法制备8-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0196] 得到的所需化合物(5.8mg,10.95μmol,产率3.73%,纯度93.91%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.09and 8.08(d,J=2.0Hz,1H),7.86and 7.84(d,J=1.6Hz,1H),6.31~6.07(m,2H),5.65and 5.62(s,1H),5.45~5.21(m,1H),4.12~4.07(m,1H),3.68~3.34(m,8H),3.30~3.13(m,1H),3.13(d,J=8.8Hz,3H),3.03(d,J=8.8Hz,3H),2.56~

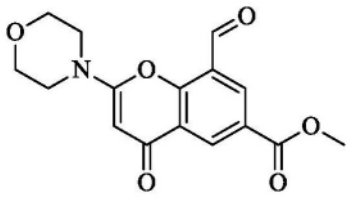
2.15(m,1H),1.73and 1.63(d,J＝7.2Hz,3H),1.14and 0.75(d,J＝6.0Hz,3H)。HPLC:93.91％(220nm),92.44％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4$ 497.21m/zfound 498.2$[M+H]^+$。

合成方案11



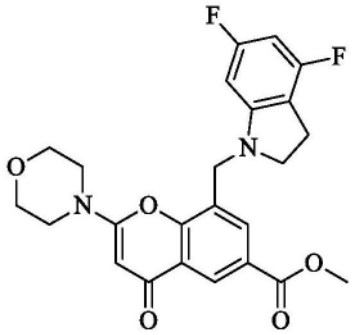
合成方案11中化合物制备的一般步骤

8-甲酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案11中的步骤1)



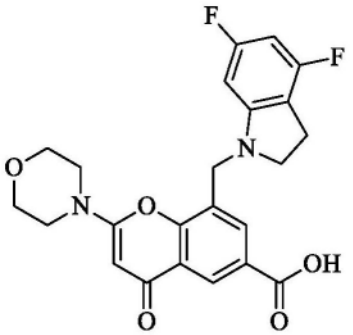
[0197] 室温下向2-吗啉代-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(10g,31.71mmol,1.0eq)的四氢呋喃(80mL)和水(20mL)的混合溶液中加入四氧化锇(0.25g,983.37μmol,51.02μL,$3.10e^{-2}$eq)。然后将反应混合物降至0℃,将高碘酸钠(20.35g、95.14mmol、5.27mL、3.0eq)分批加入,并保持0℃下搅拌半小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物用水(80mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(60mL x3)萃取。合并后的有机相依次用水(30mL x 2)和饱和食盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物8-甲酰基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(9g,28.36mmol,产率89.44％)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.39(s,1H),8.63(d,J＝2.0Hz,1H),8.55(d,J＝2.0Hz,1H),5.64(s,1H),3.84(s,3H),3.75～3.73(m,4H),3.64～3.62(m,4H)。

8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案11中的步骤2)



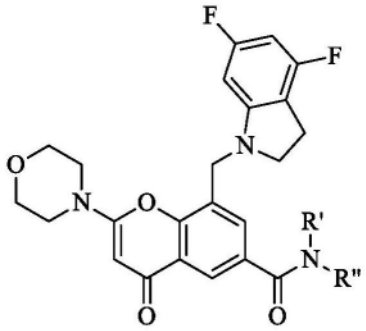
[0198] 室温下向8-甲酰基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(5g,15.76mmol,1.0eq)和4,6-二氟吲哚啉(3.42g,22.06mmol,1.4eq)的甲醇(40mL)溶液中加入醋酸(28.39g,472.75mmol,27.04mL,30eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物降温至0℃,分批加入氰基硼氢化钠(1.98g,31.52mmol,2.0eq)。加毕,将反应混合物在室温下继续搅拌1小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值至7,减压浓缩除去有机溶剂。剩余的水相用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物甲基8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-羧酸酯(5.7g,12.49mmol,产率79.25%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.41(s,1H),8.07(s,1H),6.44～6.42(m,1H),6.32～6.30(m,1H),5.59(s,1H),4.62(s,2H),3.85(s,3H),3.70～3.66(m,4H),3.53～3.49(m,4H),3.46～3.44(m,2H),2.96～2.94(m,2H)。

8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸的制备(合成方案11中的步骤3)



[0199] 向8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(5.5g,12.05mmol,1.0eq)的四氢呋喃溶液(40mL)中加入一水合氢氧化锂(2.02g,48.20mmol,4.0eq)的水溶液(40mL)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS显示原料消耗完全。用稀盐酸(2M)将反应混合物的pH值调节至4,此时有一些灰白色沉淀生成,过滤,收集滤饼。滤液用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。将两批产品混匀后得到的化合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-羧酸(2g,4.52mmol,产率37.51%)为灰白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.42(d,J=2.0Hz,1H),8.08(d,J=2.0Hz,1H),6.48～6.28(m,2H),5.60(s,1H),4.64(s,2H),3.71～3.65(m,4H),3.56～3.53(m,4H),3.47(t,J=8.4Hz,2H),2.97(t,J=8.4Hz,2H)。

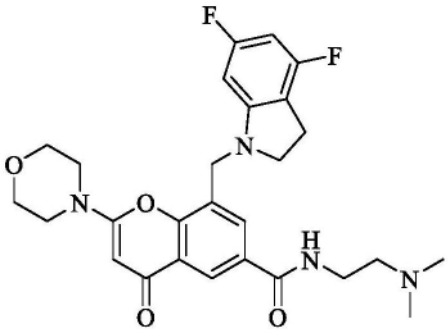
合成方案11中终产品的一般制备方法(合成方案11中的步骤4)



[0200] 在0℃、氮气保护条件下,向8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-羧酸(4.48mmol,1.0eq)和不同的胺(5.82mmol至13.44mmol,1.3eq至3.0eq)的四氢呋喃(5mL/mmol至10mL/mmol)溶液中逐滴加入N,N-二异丙基乙基胺(22.40mmol至38.56mmol,5.0eq至7.5eq)和T3P(6.72mmol至10.07mmol,50%纯度,1.5eq至2.25eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2至72小时。LCMS显示原料8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-羧酸完全消耗。用稀盐酸(2M)将反应混合物调节至pH=7,此时有白色沉淀生成。过滤后,收集滤饼,将其用甲基叔丁基醚和乙腈(v:v=20:1)的混合溶剂在室温下打浆半小时。或者将反应混合物用少许冰水淬灭,减压浓缩后得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm或Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm或Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.05% HCl)-MeCN];B%:15%-35%,8min或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:45%-55%,7分钟或[水(0.04%HCl)-MeCN];B%:18%-55%,7分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产品。

化合物39

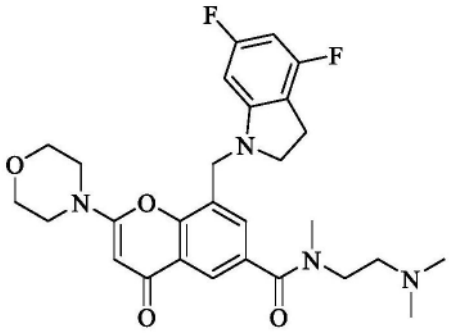
按照合成方案11中步骤4所述方法制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0201] 得到的所需化合物(23.7mg,45.38μmol,产率28.68%,纯度98.15%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ9.09(s,1H),8.45(s,1H),8.15(s,1H),6.44～6.31(m,2H),5.73(s,1H),4.64(s,2H),3.69～3.65(m,4H),3.64～3.55(m,2H),3.56～3.49(m,4H),3.48(m,2H),3.26(s,2H),2.97(s,2H),2.81(s,6H)。MS:98.15%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{30}F_2N_4O_4$ 512.22m/z found 513.2$[M+H]^+$.

化合物40

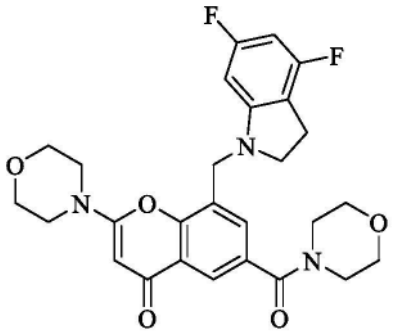
按照合成方案11中步骤4所述方法制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0202] 得到的所需化合物(16.7mg,31.48μmol,产率19.90%,纯度99.26%)为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.01(s,1H),7.82(s,1H),6.43(d,J=9.6Hz,1H),6.32(t,J=8.0Hz,1H),5.79(s,1H),4.63(s,2H),3.81~3.79(m,2H),3.69~3.66(m,4H),3.58~3.55(m,4H),3.51(t,J=8.4Hz,2H),3.35~2.33(m,2H),2.98~2.93(m,5H),2.85~2.83(m,6H)。LCMS:99.26%(220nm),99.76%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{32}F_2N_4O_4$ 526.24m/z found 527.2$[M+H]^+$.

化合物41

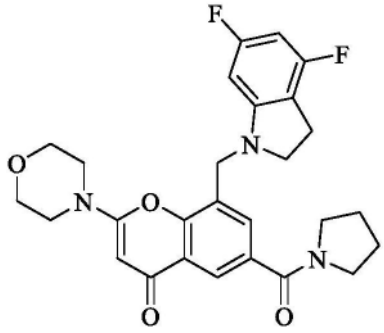
按照合成方案11中步骤4所述程序制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮。



[0203] 得到的所需化合物(18.2mg,32.47μmol,产率20.52%,纯度91.26%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.85(s,1H),7.57(s,1H),6.50~6.20(m,2H),5.60(s,1H),4.64(s,2H),3.70~3.66(m,4H),3.57~3.40(m,12H),3.30~3.26(m,2H),2.98(t,J=8.4Hz,2H)。HPLC:91.27%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{27}F_2O_5N_3$ 511.19m/z found 512.2$[M+H]^+$.

化合物42

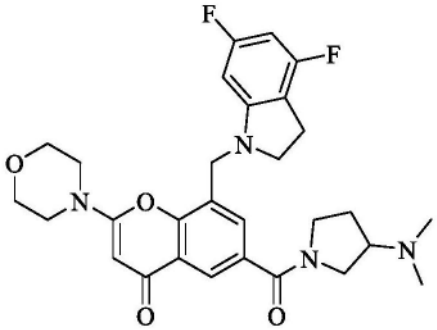
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮按照合成方案11中步骤4所述方法制备)



[0204] 得到的所需化合物(22.6mg,44.90μmol,产率24.83%,纯度98.45%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(d,J=2.0Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),6.44(d,J=2.0Hz,1H),6.35(t,J=2.0Hz,1H),5.61(s,1H),4.64(s,2H),3.71~3.65(m,4H),3.54~3.51(m,4H),3.34~3.32(m,2H),2.97~2.94(m,2H),1.89~1.76(m,4H)。LCMS:98.45%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{27}F_2N_3O_4$ 495.20m/z found 496.20[M+H]$^+$.

化合物43

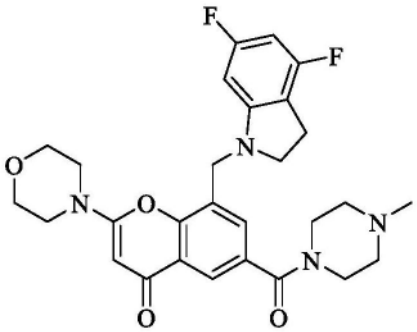
按照合成方案11中步骤4所述方法制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0205] 得到的目标化合物(44mg,80.75μmol,产率44.65%,纯度98.84%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),8.01(s,1H),7.73(s,1H),6.44(d,J=10.4Hz,1H),6.31(t,J=10.0Hz,1H),5.63(s,1H),4.65(s,2H),3.69~3.68(m,2H),3.67~3.65(m,4H),3.56~3.53(m,4H),3.49~3.47(m,2H),2.99~2.97(m,2H),2.88~2.66(m,6H),2.64~2.62(m,2H),2.18~2.16(m,1H),1.72~1.46(m,2H)。HPLC:98.85%(220nm),99.79%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$ 538.24m/z found 539.2[M+H]$^+$.

化合物44

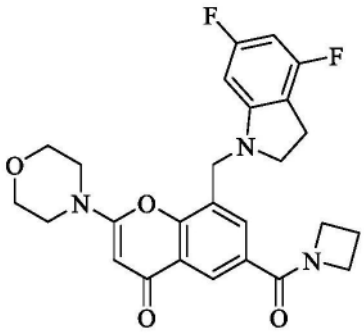
按照合成方案11中步骤4所述方法制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0206] 得到的所需化合物(23.2mg,43.01μmol,产率23.78%,纯度97.24%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.93(d,J=2.0Hz,1H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),6.44(d,J=1.6Hz,1H),6.36(t,J=1.6Hz,1H),5.65(s,1H),4.64(s,2H),4.04~4.00(m,4H),3.71~3.67(m,4H),3.57~3.53(m,4H),3.48~3.46(m,2H),3.37(s,2H),2.99~2.95(m,2H),2.97(t,J=8.4Hz,2H),2.74(d,J=4.4Hz,3H)。LCMS:97.25%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$ 524.22m/z found 525.2[M+H]$^+$

化合物45

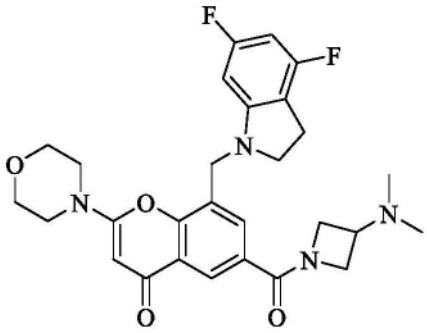
按照合成方案11中步骤4所述方法制备6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0207] 所得的所需化合物(12.4mg,25.49μmol,产率14.09%,纯度98.96%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.07(d,J=2.0Hz,1H),7.77(d,J=2.0Hz,1H),6.44(d,J=9.6Hz,1H),6.32(t,J=9.6Hz,1H),5.60(s,1H),4.65(s,2H),4.24(t,J=7.2Hz,2H),4.04(t,J=7.6Hz,2H),3.72-3.64(m,4H),3.56-3.51(m,4H),3.49-3.44(m,2H),2.97(t,J=8.4Hz,2H),2.25(t,J=7.8Hz,2H)。HPLC:98.96%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{25}F_2O_4N_3$ 481.18m/z found 482.1$[M+H]^+$.

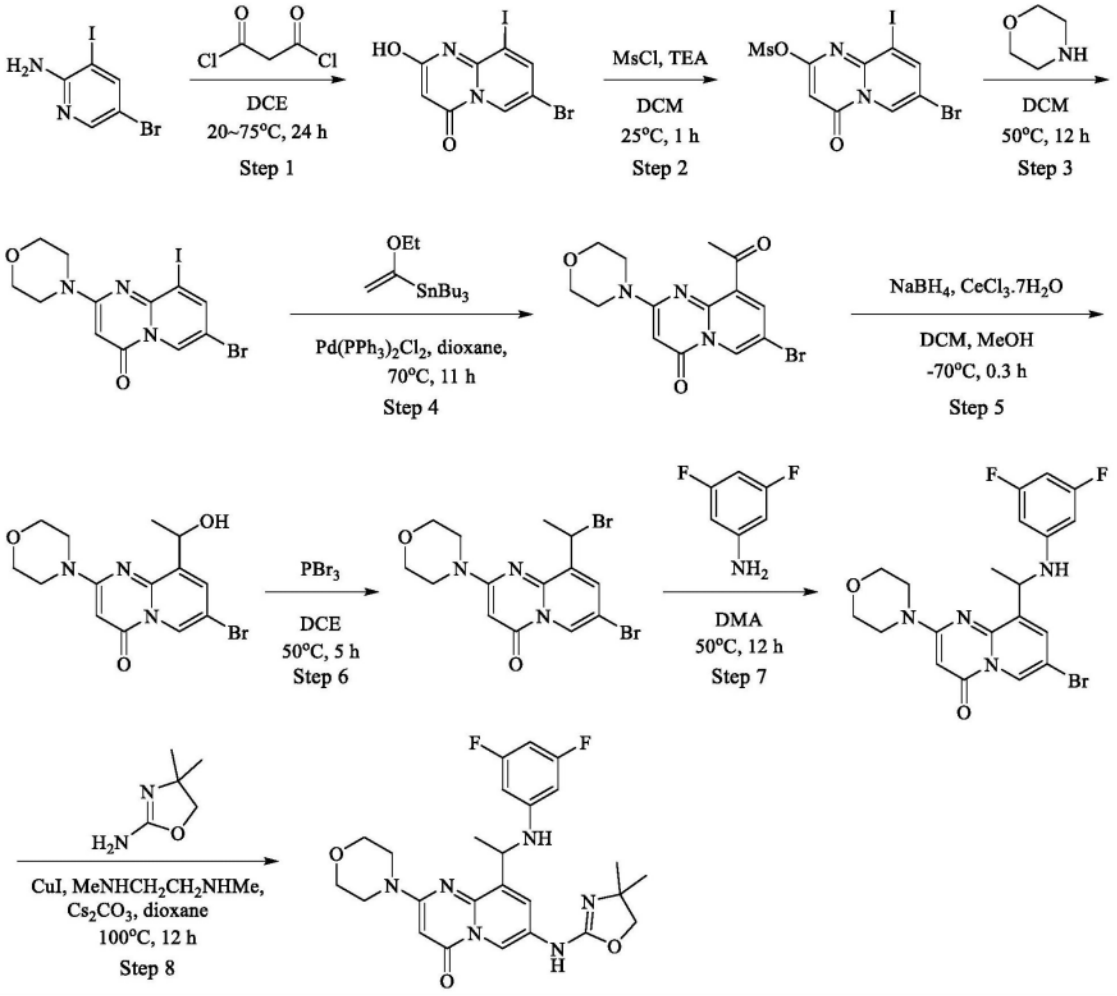
化合物46

按照合成方案11中步骤4所述方法制备8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[0208] 得到的所需化合物(18.1mg,34.40μmol,产率19.02%,纯度99.70%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ8.09(s,1H),7.73(s,1H),6.43(d,J=10.0Hz,1H),6.31(t,J=9.2Hz,1H),5.60(s,1H),4.66(s,2H),4.17(s,1H),4.05(t,J=8.0Hz,1H),3.93(s,1H),3.81(s,1H),3.69(s,4H),3.53(t,J=6.0Hz,4H),3.38~3.34(m,2H),3.07(t,J=4.8Hz,1H),3.00(t,J=7.2Hz,2H),2.05(s,6H)。LCMS:99.70%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{30}F_2N_4O_4$ 524.22m/z found 525.2$[M+H]^+$.

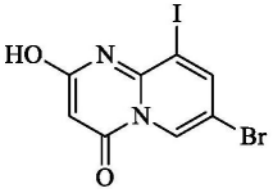
合成方案12



化合物47

9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤1-8)

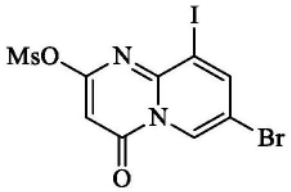
7-溴-2-羟基-9-碘-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤1)



[0209] 在0℃、氮气保护条件下,向5-溴-3-碘-吡啶-2-胺(40g,133.82mmol,1eq)的1,2-二氯乙烷(500mL)溶液中逐滴加入丙二酰氯(20.75g,147.20mmol,14.31mL,1.1eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后升温至50℃继续搅拌9小时,再升温至70℃继续搅拌10小时,最后在75℃再搅拌4小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)、HPLC和LC-MS显示原料5-溴-3-碘-吡啶-2-胺仍剩余约15%,LCMS显示产品大约为55%。将反应混合物降至室温后有一些黄色固体生成,过滤收集滤饼。得到的化合物7-溴-2-羟基-9-碘-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(49g,133.54mmol,产率99.79%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.11(d,J=2.0Hz,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),5.53(s,1H)。

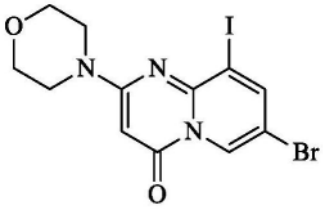
7-溴-9-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基甲磺酸酯的制备(合成方案12中

的步骤2)



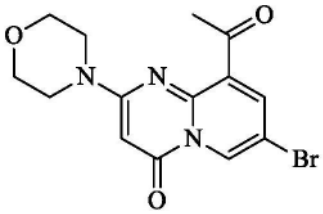
[0210] 在0℃、氮气保护条件下,向7-溴-2-羟基-9-碘-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(10g,27.25mmol,1eq)和三乙胺(5.52g,54.51mmol,7.59mL,2eq)的二氯甲烷(80mL)溶液中逐滴加入甲基磺酰氯(6.5g,56.74mmol,4.39mL,2.08eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。LC-MS显示7-溴-2-羟基-9-碘-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮完全消耗。反应混合物直接用于下一步反应。MS(ESI):mass calcd.For $C_9H_6BrISO_4N_2$ 443.83m/z found 444.8$[M+H]^+$.

7-溴-9-碘-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤3)



[0211] 将(7-溴-9-碘-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-2-基)甲磺酸酯(12g,26.96mmol,1eq)和吗啉(7.05g,80.89mmol,7.12mL,3eq)的二氯甲烷(80mL)溶液在50℃下搅拌12小时。LC-MS显示(7-溴-9-碘-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲磺酸酯完全消耗。将反应混合物降至0℃后加入水(50mL),分出有机相,水相用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用二氯甲烷(50mL)在室温下打浆半小时。过滤后得到的化合物7-溴-9-碘-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(10.2g,23.39mmol,产率86.75%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ 8.80(d,J=2.0Hz,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),5.62(s,1H),3.72~3.68(m,8H)。

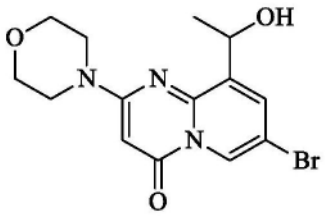
9-乙酰基-7-溴-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤4)



[0212] 将7-溴-9-碘-2-吗啉代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(5.5g,12.61mmol,1eq)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(6.65g,18.42mmol,6.22mL,1.46eq)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(442.67mg,630.67μmol,0.05eq)的1,4-二氧六环(40mL)混合溶液在70℃、氮气保护的条件下搅拌11小时。将混合物冷却至室温,加入稀盐酸(2M,7.57mL,1.2eq),并室温下搅拌1小时。LC-MS显示原料7-溴-9-碘-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮完全消耗。将有机溶剂减压浓缩除去,剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH值至7,然后用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(80mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。

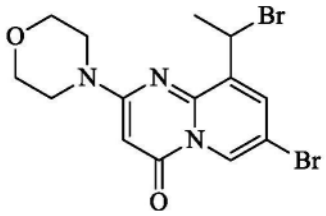
得到的粗产物用石油醚和乙酸乙酯(v:v=20:1,30mL)混合溶剂在室温下打浆半小时,过滤后得到的化合物9-乙酰基-7-溴-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(3.1g,8.80mmol,产率69.78%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.92(d,J=2.4Hz,1H),8.02(d,J=2.4Hz,1H),5.69(s,1H),3.68~3.66(m,4H),3.60~3.58(m,4H),2.65(s,3H)。

7-溴-9-(1-羟乙基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤5)



[0213] 在-70℃、氮气保护条件下,向9-乙酰基-7-溴-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1g,2.84mmol,1eq)的甲醇(25mL)和二氯甲烷(6mL)混合溶液中依次分批加入七水合三氯化铈(1.06g,2.84mmol,269.88μL,1eq)和硼氢化钠(64.45mg,1.70mmol,0.6eq)。加毕,将反应混合物继续在-70℃搅拌18分钟。TLC(乙酸乙酯,Rf=0.25)表明原料9-乙酰基-7-溴-2-吗啉-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮消耗完全。将反应混合物升温至0℃,慢慢加入冰水(30mL),待无气泡产生后将反应混合物减压浓缩除去有机溶剂。剩余的水相用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物7-溴-9-(1-羟乙基)-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.67g,1.89mmol,产率66.62%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.76(d,J=2.0Hz,1H),7.85(d,J=2.0Hz,1H),5.66(s,1H),5.51(d,J=4.4Hz,1H),5.52~5.15(m,1H),3.69~3.67(m,4H),3.62~3.59(m,4H),1.39(d,J=6.4Hz,3H)。

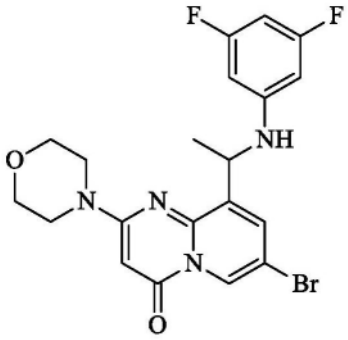
7-溴-9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤6)



[0214] 在0℃、氮气保护条件下,向7-溴-9-(1-羟乙基)-2-吗啉-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.67g,1.89mmol,1当量)的1,2-二氯乙烷(10mL)溶液中逐滴加入三溴化膦(563.23mg,2.08mmol,1.1当量)。滴毕,将反应混合物升温至50℃并在此温度下搅拌5小时。LC-MS显示原料7-溴-9-(1-羟乙基)-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮完全消耗。将反应混合物冷却至0℃,并用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=6。分出有机相,水相用二氯甲烷(10mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物7-溴-9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.63g,1.51mmol,产率79.85%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.82(s,1H),8.20(s,1H),5.94~5.90(m,1H),5.68(s,1H),3.72~3.66(m,8H),2.06(d,J=6.8Hz,3H)。

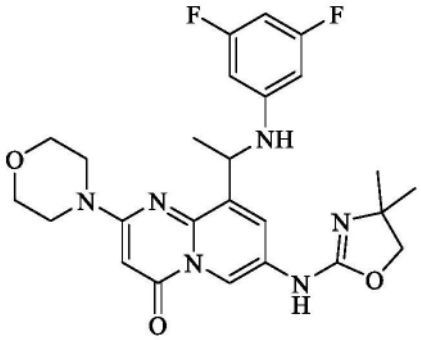
^{7}-溴-9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-

酮的制备(合成方案12中的步骤7)



[0215] 将7-溴-9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.63g,1.51mmol,1eq)和3,5-二氟苯胺(779.81mg,6.04mmol,4eq)的N,N-二甲基乙酰胺(10mL)溶液在50℃下搅拌12小时。LC-MS显示原料7-溴-9-(1-溴乙基)-2-吗啉-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮消耗完全。将反应混合物冷却至0℃,并用水(50mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;12gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,60mL/min)进行纯化。溶剂减压浓缩后得到的化合物7-溴-9-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.48g,1.03mmol,产率68.32%)为黄色油状物。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.76(d,J=2.0Hz,1H),7.73(d,J=2.0Hz,1H),6.91(d,J=7.2Hz,1H),6.24(t,J=9.6Hz,1H),6.09(d,J=9.6Hz,2H),5.70(s,1H),5.09～5.06(m,1H),3.69～3.64(m,8H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。

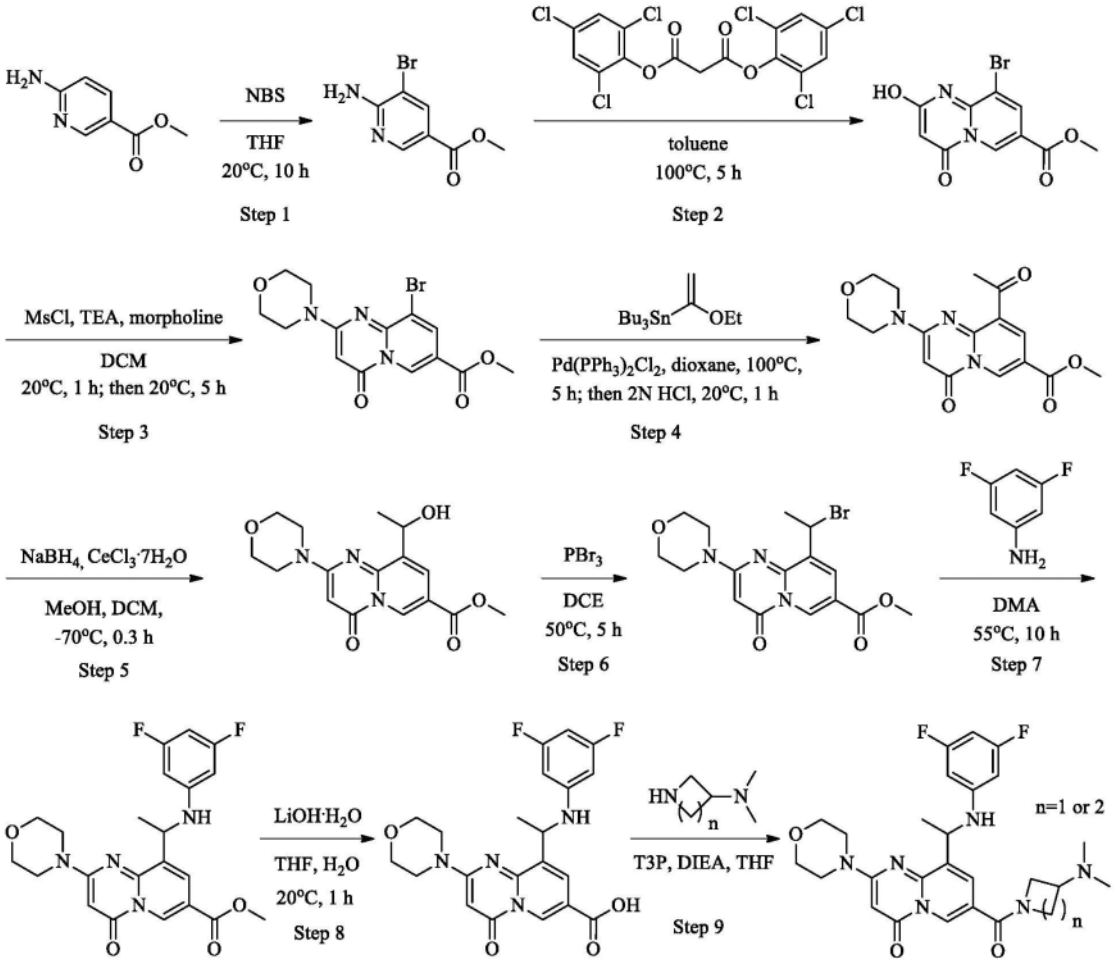
9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案12中的步骤8)



[0216] 室温下向7-溴-9-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.1g,214.92μmol,1eq)和4,4-二甲基-5H-噁唑-2-胺(167.69mg,859.68μmol,4eq,HBr)的1,4-二氧六环(2mL)溶液中依次加入碘化亚铜(81.86mg,429.84μmol,2eq)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(9.47mg,107.46μmol,11.57μL,0.5eq)和碳酸铯(210.07mg,644.76μmol,3eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌12小时。LC-MS和HPLC显示原料消耗完全。将反应液经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-60%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物9-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-7-[(4,4-二甲基-5H-噁唑-2-基)氨基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(3.1mg,6.22μmol,产率2.89%,纯度100%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.33and 8.39(s,1H),7.70(s,

1H),7.45(s,1H),6.96(s,1H),6.20(t,J=9.6Hz,1H),6.05(d,J=9.6Hz,2H),5.63(s,1H),5.07(s,1H),4.13~4.10(m,2H),3.70~3.67(m,4H),3.62~3.57(m,4H),1.47(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,6H)HPLC:100%(220nm),96.01%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{28}F_2O_3N_6$ 498.22m/z found 499.3$[M+H]^+$.

合成方案13



合成方案13中化合物制备的一般步骤

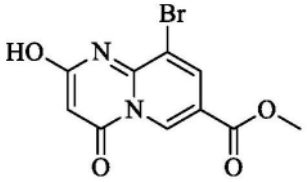
6-氨基-5-溴烟酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤1)



[0217] 在0℃下,向6-氨基吡啶-3-羧酸甲酯(50g,328.62mmol,1eq)的四氢呋喃(800mL)溶液中分批加入N-溴代丁二酰亚胺(64.34g,361.48mmol,1.1eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.45)显示原料消耗完全。将反应混合物用冰水(200mL)淬灭,减压浓缩除去有机溶剂。向残留物中加水(500mL),用乙酸乙酯(200mL x 6)萃取。合并后的有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL x 4)和饱和食盐水(100mL x 1)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用乙酸乙酯(200mL)打浆,过滤后得到的化合物6-氨基-5-溴-吡啶-3-羧酸甲酯(58g,251.03mmol,

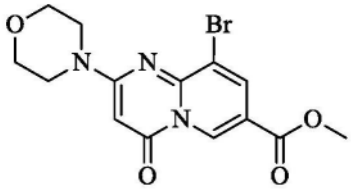
产率76.39%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.49(s,1H),8.08(s,1H),7.15～7.14(m,2H),3.78(s,3H)。

9-溴-2-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤2)



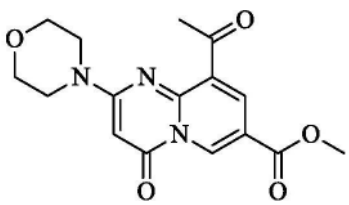
[0218] 将6-氨基-5-溴-吡啶-3-羧酸甲酯(21g,90.89mmol,1eq)的甲苯(300mL)溶液升温至50℃,在此温度下分批加入双(2,4,6-三氯苯基)丙二酸酯(50g,108.01mmol,1.19eq),大约用时1小时。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.10)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温后过滤,滤饼用冰冷石油醚(200mL)淋洗,收集棕色滤饼。得到的化合物9-溴-2-羟基-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(26.5g,88.61mmol,产率97.49%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.31(s,1H),8.45(s,1H),5.59(s,1H),3.92(s,3H)。

9-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤3)



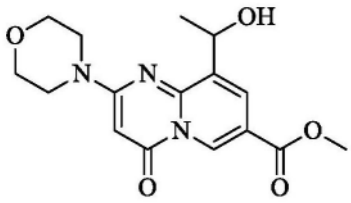
[0219] 在0℃下向9-溴-2-羟基-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(26.5g,88.61mmol,1eq)和三乙胺(17.93g,177.21mmol,24.67mL,2eq)的二氯甲烷(300mL)溶液中逐滴加入甲基磺酰氯(14.21g,124.05mmol,9.60mL,1.4eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下自然暖至室温并保持室温下搅拌1小时。然后将吗啉(23.16g,265.82mmol,23.39mL,3eq)慢慢滴入上述反应液,滴毕,将反应混合物在室温下继续搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物慢慢倒入冰水(200mL)中,分出有机相,水相再用二氯甲烷(150mL x 4)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(100mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用二氯甲烷(50mL)和乙酸乙酯(100mL)混合溶剂打浆,过滤后得到的化合物9-溴-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(24g,65.19mmol,产率73.57%)为灰白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(d,J=2.0Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),5.69(s,1H),3.90(s,3H),3.69(s,8H)。

9-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤4)



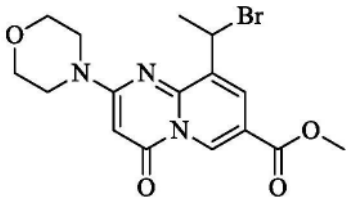
[0220] 将9-溴-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(9g,24.44mmol,1eq)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(12.87g,35.64mmol,12.03mL,1.46eq)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(857.88mg,1.22mmol,0.05eq)的1,4-二氧六环(100mL)混合液在100℃、氮气保护条件下搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物冷却至室温,加入稀盐酸(14.67mL,2M),并在室温下搅拌1小时。减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7,然后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL x 3)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用石油醚和乙酸乙酯(v:v=10:1,440mL x 1)混合溶剂打浆,过滤后得到的化合物9-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(7g,21.13mmol,产率86.43%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.36(d,J=2.4Hz,1H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),5.72(s,1H),3.91(s,3H),3.68~3.65(m,8H),2.68(s,3H)。

9-(1-羟乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤5)



[0221] 向9-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(7g,21.13mmol,1eq)和七水合三氯化铈(7.87g,21.13mmol,28.69μL,1eq)的二氯甲烷(15mL)和甲醇(60mL)混合液中,于-70℃分批加入硼氢化钠(479.55mg,12.68mmol,0.6eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于-70℃搅拌18分钟。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.2)和LCMS显示原料消耗完全。在-70℃下用冰水(100mL)缓慢淬灭反应混合物,待无气泡放出后,经硅藻土过滤,滤液用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物甲基9-(1-羟乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(5.6g,16.80mmol,产率79.52%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(d,J=2.0Hz,1H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),5.67(s,1H),5.52(d,J=4.4Hz,1H),5.19~5.15(m,1H),3.90(s,3H),3.68~3.60(m,8H),1.18(t,J=7.6Hz,3H)。

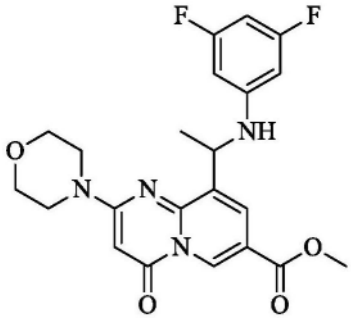
9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤6)



[0222] 在0℃下向9-(1-羟乙基)-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(3g,9.00mmol,1eq)的1,2-二氯乙烷(50mL)溶液中逐滴加入三溴化膦(3.17g,11.70mmol,1.11mL,1.3eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下于50℃搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.35)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至0℃,用冰水(50mL)将其

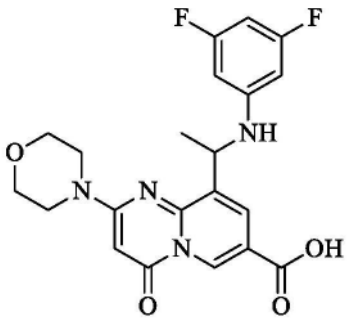
淬灭,并用饱和碳酸钠水溶液调节至pH＝6至7,然后用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用乙酸乙酯(30mL)打浆,过滤后得到的化合物甲基9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(1.9g,4.80mmol,产率53.28%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.27(d,J＝2.0Hz,1H),8.23(d,J＝2.0Hz,1H),5.97～5.86(m,1H),5.70(s,1H),3.91(s,3H),3.69(s,8H),2.08(d,J＝6.8Hz,3H)。

9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案13中的步骤7)



[0223] 将9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(1.9g,4.80mmol,1eq)和3,5-二氟苯胺(1.86g,14.39mmol,3eq)的N,N-二甲基乙酰胺(20mL)溶液在55℃下搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝1:1,Rf＝0.26)和LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,并用冰水(50mL)淬灭,此时形成一些白色沉淀。过滤后,收集滤饼(1g),滤液再用乙酸乙酯(30mL x3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL x 4)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用甲醇(30mL)打浆,过滤后又得到1g产品。将两批产品混匀后得到的化合物甲基9-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(2g,4.50mmol,产率93.85%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(d,J＝2.0Hz,1H),8.00(d,J＝2.0Hz,1H),7.08(d,J＝6.8Hz,1H),6.23(t,J＝7.2Hz,1H),6.08(dd,J＝2.0Hz,10.4Hz,2H),5.73(s,1H),5.08～5.05(m,1H),3.86(s,3H),3.70(s,8H),1.48(d,J＝6.4Hz,3H)。

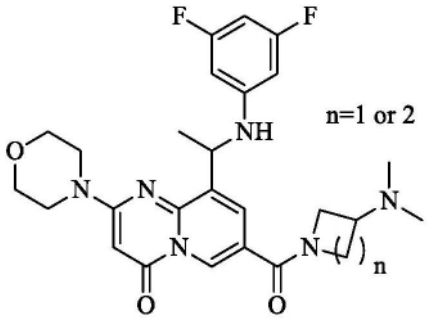
9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案13中的步骤8)



[0224] 向9-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸甲酯(2g,4.50mmol,1eq)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(566.48mg,13.50mmol,3eq)的水溶液(10mL)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝1:1,Rf＝0.05)和LC-MS显示原料消耗完全。减压浓缩除去有机溶剂,将剩余的水

相在0℃下用稀盐酸(1M)调节至pH=4,此时有一些白色沉淀生成,过滤后收集滤饼。得到的化合物9-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(1.8g,4.18mmol,产率92.93%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.53~13.50(m,1H),9.21(d,J=2.0Hz,1H),8.00(d,J=2.0Hz,1H),7.06(d,J=6.8Hz,1H),6.22(t,J=7.2Hz,1H),6.09(dd,J=2.0Hz,10.4Hz,2H),5.71(s,1H),5.07~5.02(m,1H),3.69(s,8H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。

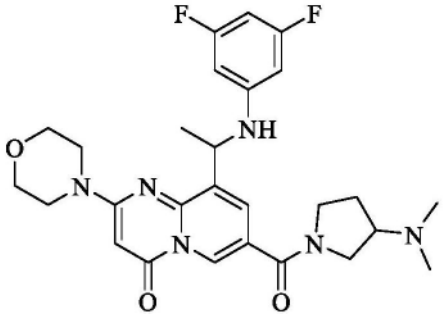
合成方案13中终产品的一般制备方法(合成方案13中的步骤9)



[0225] 在0℃下向9-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(697.02μmol,1eq)、不同的胺(1.05mmol,1.5eq)和N,N-二异丙基乙基胺(3.49mmol至4.18mmol,5eq至6eq)的四氢呋喃(7mL/mmol至9mL/mmol)溶液中逐滴加入T3P(906.13μmol,50%纯度,1.3eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌5小时。HPLC和LCMS显示原料几乎消耗完全。用冰水淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯萃取。合并后的有机层先用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm或Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%,8分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-50%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到所需产品。

化合物48

9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案13中的步骤9)

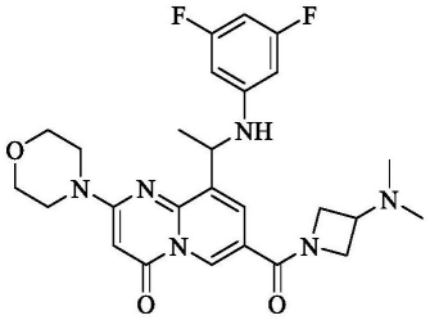


[0226] 0℃下,向9-[1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.3g,697.02μmol,1eq)的四氢呋喃(5mL)溶液中依次加入N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(119.39mg,1.05mmol,1.5eq)和N,N-二异丙基乙基胺(450.41mg,3.49mmol,607.03μL,5eq),最后逐滴加入T3P(576.62mg,906.13μmol,538.90μL,50%纯度,1.3eq)。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌5小时。HPLC和LCMS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物用冰水(10mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL)

洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物9-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-7-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(205.8mg,389.77μmol,产率55.92%,纯度99.73%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.88(s,1H),7.82(s,1H),7.03~6.96(m,1H),6.22~6.20(m,1H),6.08(d,J=9.6Hz,2H),5.71(s,1H),5.10~5.07(m,1H),3.69(s,8H),3.62~3.53(m,1H),3.44~3.40(m,2H),3.24~3.21(m,1H),2.55~2.52(m,1H),2.16~1.97(m,7H),1.69~1.68(m,1H),1.48(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:99.73%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{32}F_2N_6O_3$ 526.25m/z found 527.2 $[M+H]^+$.将上述化合物进行手性分离(手性制备仪器:Thar 80制备型SFC;色谱柱:Whelk O-1,250×30mm i.d.,10μm和Daicel Chiralpak IC,250×30mm i.d.,10μm.手性分析仪器:Waters Acquity Arc;色谱柱:S,S_Whelk_O1,3.5μm,0.46cm id x 10cm L)后得到4种异构体。化合物48-P1(Rt=6.501min,E.E.(手性HPLC法)(%)=95.8%);化合物48-P2(Rt=7.525min,E.E.(手性HPLC法)(%)=95.8=100%);化合物48-P3(Rt=8.298min;E.E.(手性HPLC法)(%)=98.8%)和化合物48-P4(Rt=14.409min,E.E.(手性HPLC法)(%)=99.46%)。

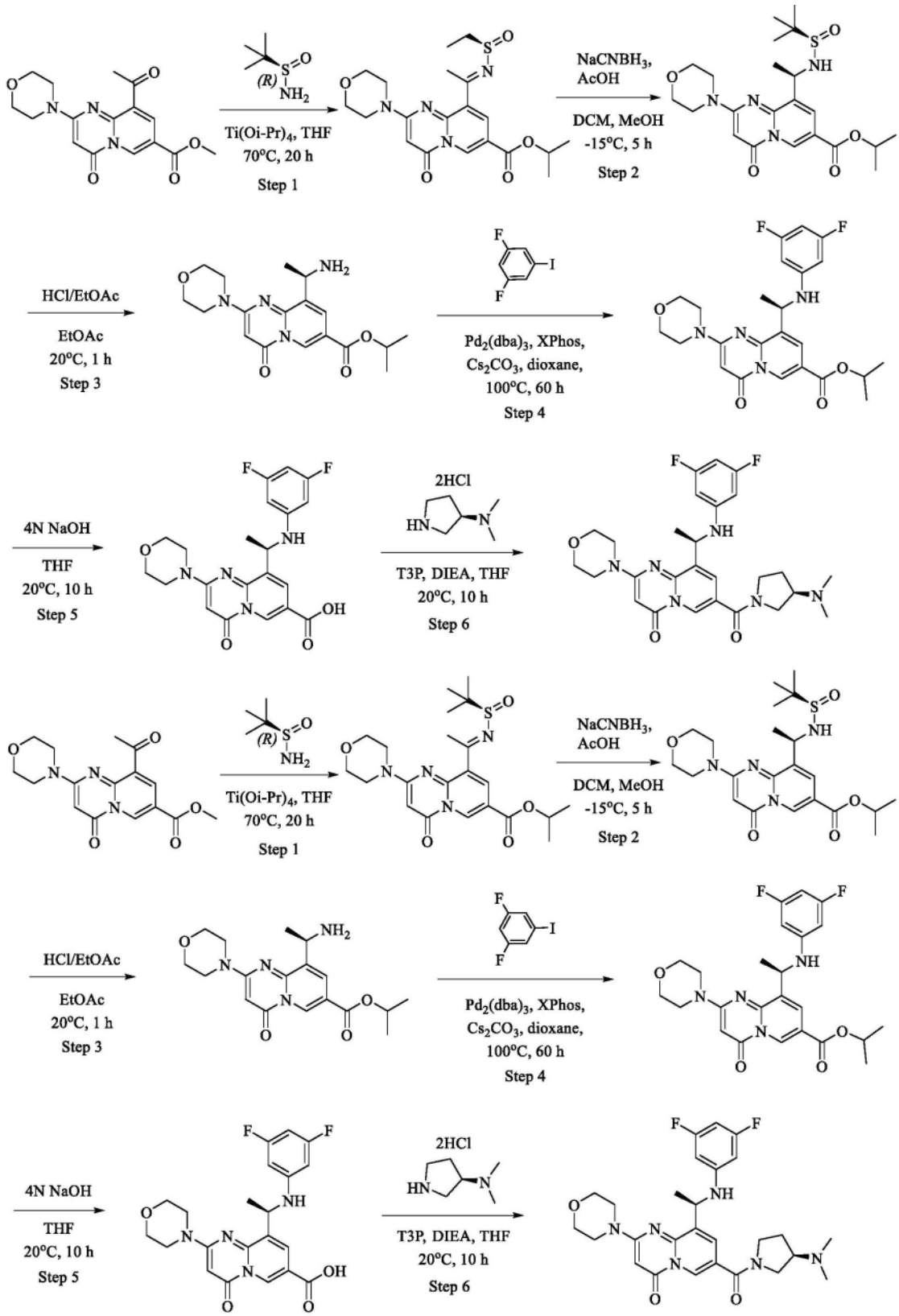
化合物49

按照合成方案13中步骤9所述方法制备9-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮



[0227] 得到的所需化合物(26mg,50.26μmol,产率21.63%,纯度99.08%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.95(d,J=2.4Hz,1H),7.84(s,1H),7.04(d,d,J=7.2Hz,1H),6.25~6.20(m,1H),6.11~6.08(m,2H),5.72(s,1H),5.08(t,J=6.8Hz,1H),4.22~3.80(m,4H),3.66(s,8H),3.06~3.03(m,1H),2.05(s,6H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。HPLC:99.08%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{30}F_2N_6O_3$ 512.23m/z found 513.2 $[M+H]^+$.

合成方案14

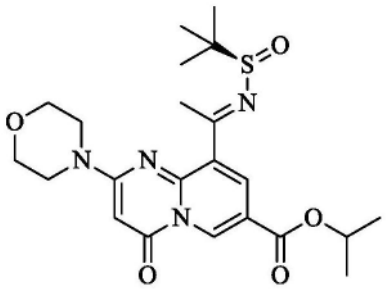


化合物50

9-((R)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案14中的步骤1-6)

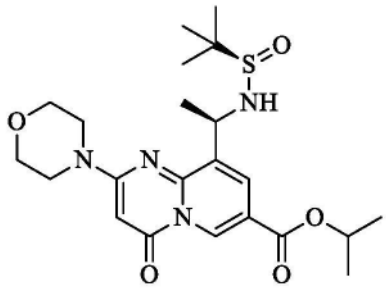
(R,E)-异丙基9-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡

啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案14中的步骤1)



[0228] 将9-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸甲酯(4.1g,12.37mmol,1eq)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.70g,22.27mmol,1.8eq)和钛酸四异丙酯(14.07g,49.50mmol,14.61mL,4eq)的四氢呋喃(80mL)混合液在70℃、氮气保护条件下搅拌20小时。LC-MS和TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.3)显示原料消耗完全。将反应混合物降至0℃,加冰水(100mL)淬灭,然后加入乙酸乙酯(300mL)。将反应混合物通过硅藻土过滤后,用乙酸乙酯(50mL x 3)浸泡滤饼后过滤。收集滤液,分出有机相,水相再用乙酸乙酯(100mL x 1)萃取取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物9-[(Z)-N-[(S)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基-羰基酰亚胺基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸异丙酯(5.5g,11.89mmol,产率96.09%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.30~9.22(m,1H),8.03~7.96(m,1H),5.71~5.69(m,1H),5.20~5.17(m,1H),3.65(s,8H),2.53(s,3H),1.35(d,J=6.0Hz,6H),1.21~1.15(m,9H)。

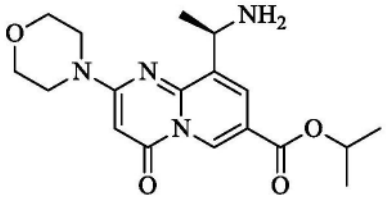
9-((R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸异丙酯的制备(合成方案14中的步骤2)



[0229] 向异丙基9-[(E)-N-[(S)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基-羰基酰亚胺基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸盐(5.5g,11.89mmol,1eq)的甲醇(50mL)和二氯甲烷(50mL)混合溶液中加入醋酸(5.71g,95.12mmol,5.44mL,8eq),将上述溶液冷却至-15℃,然后分批加入氰基硼氢化钠(2.24g,35.67mmol,3eq)。加毕,将上述反应混合物在氮气保护下于-15℃继续搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.10)和LC-MS显示原料消耗完全。用冰水(30mL)慢慢淬灭反应混合物,然后用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;40gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,30mL/min)纯化。减压浓缩除去洗脱液后得到的化合物异丙基9-[(1S)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(2.8g,6.03mmol,产率50.69%)为淡黄色固体。^{1}H NMR

(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(s,1H),8.24(s,1H),5.95(d,J＝8.4Hz,1H),5.70(s,1H),5.21～5.17(m,1H),5.03～4.99(m,1H),3.65(s,8H),1.45(d,J＝6.8Hz,3H),1.35(d,J＝4.4Hz,6H),1.14(s,9H)。

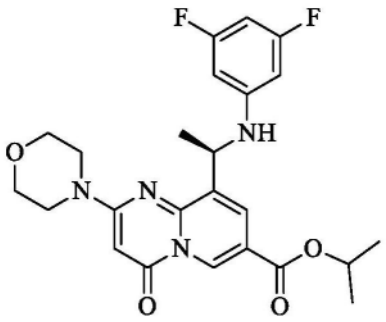
(R)-异丙基9-(1-氨基乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案14中的步骤3)



[0230] 向异丙基9-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸盐(13.9g,29.92mmol,1eq)的乙酸乙酯(100mL)溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯(4M,74.80mL,10eq)溶液。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇＝20:1,Rf＝0.1)和LC-MS显示原料反应完全。将反应混合物减压浓缩,得到的粗产物用乙酸乙酯(100mL)打浆,过滤后得到的化合物异丙基9-[(1R)-1-氨基乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(11.5g,26.54mmol,产率88.70％,2HCl,100％ee.)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.28(s,1H),8.57(s,2H),8.27(s,1H),5.74(s,1H),5.24～5.17(m,1H),4.97(t,J＝6.0Hz,1H),3.69(s,8H),1.58(d,J＝6.8Hz,3H),1.37(t,J＝6.0Hz,6H)。

手性分析仪器:Waters Acquity UPC2;色谱柱:Chiralcel OD-3 33μm,0.46cm id x 5cm L。流动相:A代表SFC CO_2,B代表MeOH(0.05％ IPAm);梯度:B in A,3min内从5％降至50％;流速:3.4mL/min;柱温:35℃;波长:220nm;系统背压:1800psi.Rt＝1.158min;E.E.(手性HPLC法,％)＝100％。

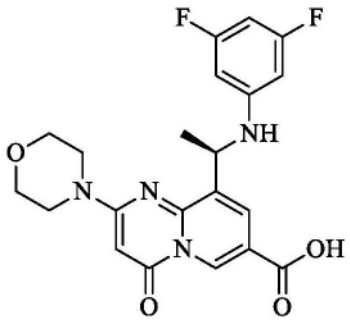
(R)-异丙基9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案14中的步骤4)



[0231] 室温下向异丙基9-[(1R)-1-氨基乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸盐(11g,25.38mmol,1eq,2HCl)的1,4-二氧六环(110mL)溶液中依次加入1,3-二氟-5-碘-苯(12.18g,50.77mmol,6.09mL,2eq)、$Pd_2(dba)_3$(2.32g,2.54mmol,0.1eq)、XPhos(1.82g,3.81mmol,0.15eq)和碳酸铯(28.95g,88.85mmol,3.5eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌20小时。将反应混合物降至室温后再加入1,3-二氟-5-碘-苯(6.09g,25.38mmol,3.05mL,1eq)、$Pd_2(dba)_3$(1.16g,1.27mmol,0.05eq)、XPhos(907.60mg,1.90mmol,0.075eq)和碳酸铯(8.27g,25.38mmol,1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下

于100℃继续搅拌20小时。将反应混合物降至室温后再加入1,3-二氟-5-碘-苯(6.09g,25.38mmol,3.05mL,1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃继续搅拌20小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.2)和LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应混合物降至室温后,通过硅藻土过滤,滤液减压浓缩。将得到的粗产物溶于乙酸乙酯(300mL)中,并用水(100mL x 2)洗涤。合并后的有机相先用饱和食盐水(100mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;120g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至69%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,100mL/min)进行纯化。洗脱液减压浓缩后得到的化合物异丙基9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯(5.7g,12.06mmol,产率47.52%)为黄色固体。同时还回收了原料异丙基9-[(1R)-1-氨基乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸盐(1.2g),为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.21(s,1H),7.99(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),6.24~6.19(m,1H),6.10~6.07(m,2H),5.73(s,1H),5.15~5.10(m,1H),5.08~5.04(m,1H),3.69(s,8H),1.47(d,J=6.8Hz,3H),1.32(d,J=7.2Hz,6H)。

(R)-9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案14中的步骤5)

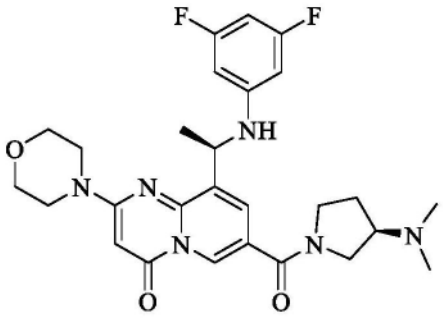


[0232] 室温下向异丙基9-[(1S)-1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸盐(5.7g,12.06mmol,1eq)的四氢呋喃(12mL)溶液中加入氢氧化钠水溶液(4M,60.32mL,20eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌6小时。然后再加入四氢呋喃(10mL)和氢氧化钠水溶液(4M,15.08mL,5eq)。加毕,将反应混合物在室温下继续搅拌4小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.05)显示原料消耗完全。将有机溶剂减压浓缩除去,剩余的水相用甲基叔丁基醚(30mL x 2)萃取以除去杂质。水相于0℃用浓盐酸调节至pH=4,此时有黄色沉淀生成。过滤后,收集黄色固体。滤液再用二氯甲烷和异丙醇(v:v=3:1,30mL x 3)混合溶剂萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用乙酸乙酯(5mL)打浆,过滤后得到产品。两批产品混匀后得到的化合物9-[(1S)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(4.3g,9.99mmol,产率82.81%,ee.为96.84%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.53~13.50(m,1H),9.20(s,1H),8.04(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),6.21(t,J=7.6Hz,1H),6.09~6.06(m,2H),5.70(s,1H),5.08~5.04(m,1H),3.69(s,8H),1.47(d,J=6.4Hz,3H)。

[0233] 手性分析仪器:Waters Acquity UPC2;色谱柱:Chiralpak IC-3 3μm,0.46cm id x 5cm L;流动相:A代表SFC CO2,B代表EtOH(0.05% IPAm);梯度:B in A,3min内从5%降至50%;流速:3.4mL/min;柱温:35℃;波长:220nm;系统背压:1800psi Rt=1.767min;通过

手性HPLC测定的E.E.(%)＝96.84%。

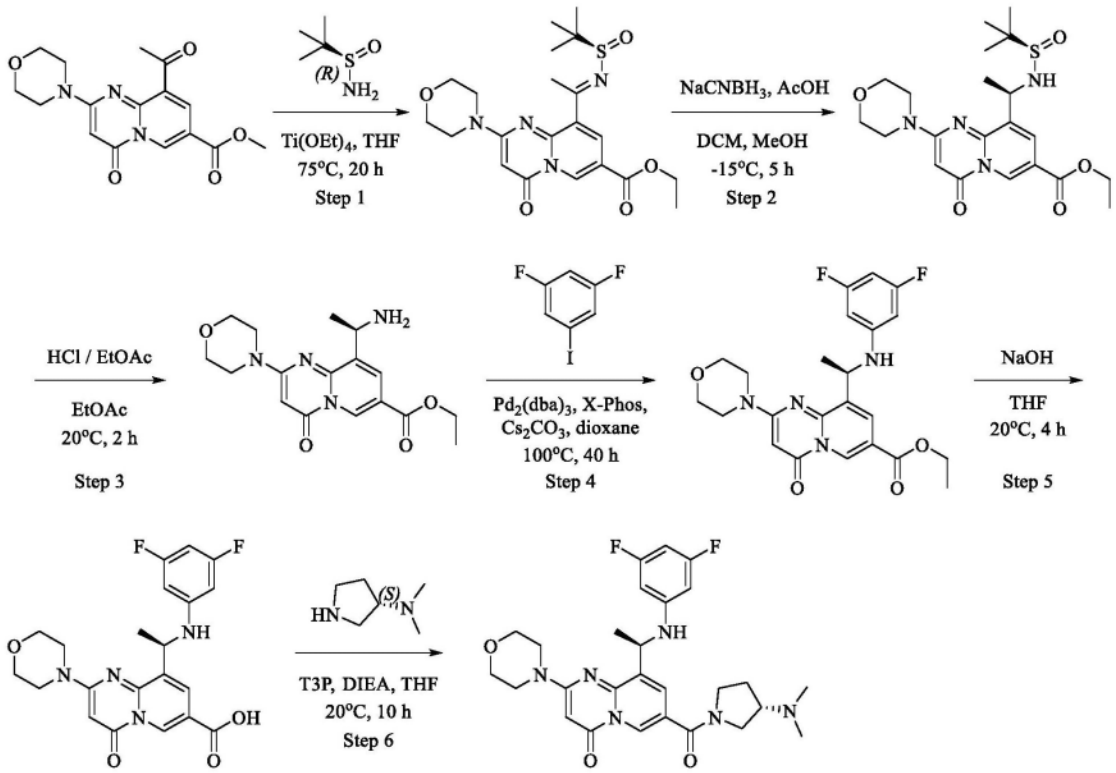
9-((R)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案14中的步骤6)



[0234] 在0℃下向9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(3g,6.97mmol,1eq)的四氢呋喃(25mL)溶液中依次加入(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(1.96g,10.46mmol,2.17mL,1.5eq,2HCl)和N,N-二异丙基乙基胺(4.50g,34.85mmol,6.07mL,5eq),最后将T3P(6.65g,10.46mmol,6.22mL,50%纯度,1.5eq)逐滴加入。滴毕,将反应混合物在氮气保护下室温搅拌10小时。HPLC和LC-MS显示原料消耗完全。用冰水(30mL)将反应混合物淬灭,减压浓缩除去有机溶剂。剩余的水相用二氯甲烷和异丙醇(v:v＝3:1,20mL x 3)混合溶剂萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Xtimate C18 10u 250mm*80mm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-55%,24分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-7-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.29g,4.34mmol,产率62.25%,纯度99.75%,ee.96.34%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.88(s,1H),7.83(s,1H),7.02～6.98(m,1H),6.25～6.21(m,1H),6.11～6.08(m,2H),5.71(s,1H),5.12～5.08(m,1H),3.73(s,8H),3.66～3.51(m,1H),3.47～3.42(m,2H),3.26～3.22(m,1H),2.68～2.62(m,1H),2.17and 2.06(m,6H),2.01～1.96(m,1H),1.74～1.71(m,1H),1.49(d,J＝6.8Hz,3H)。HPLC:99.75%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{32}F_2N_6O_3$ 526.25m/z found 527.3$[M+H]^+$.

[0235] 手性分析仪器:Waters Acquity Arc;色谱柱:S,S_Whelk_O1,3.5μm,0.46cm id x 10cm L。得到的化合物50(Rt＝8.212min;手性HPLC法测定E.E.(%)＝96.34%)经SFC鉴定为化合物48-P3(Rt＝8.298min;手性HPLC法测定E.E.(%)＝98.8%)。

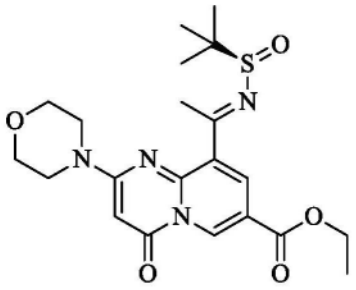
合成方案15



化合物51

9-((R)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案15中的步骤1-6)

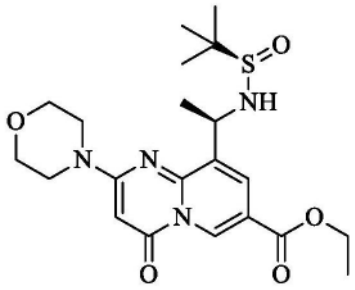
(RE)-乙基9-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[12-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案15中的步骤1)



[0236] 将9-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(16g,48.40mmol,1eq)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10.56g,87.13mmol,1.8eq)和四乙氧基钛(44.16g,193.61mmol,40.15mL,4eq)的四氢呋喃(160mL)混合液在75℃、氮气保护条件下搅拌20小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物冷却至室温,然后加水(400mL)和乙酸乙酯(250mL)稀释。经硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯(40mL)淋洗。收集滤液,分出有机相,水相用乙酸乙酯(200mL x 4)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(300mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用甲基叔丁基醚(130mL)在室温下打浆1小时。过滤后得到的化合物9-[(E)-N-[(R)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基-羰基咪唑基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(13.13g,29.27mmol,产率60.48%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.31~9.22(m,1H),8.05~8.00(m,1H),5.71~5.69(m 1H),4.40(q,J=6.8Hz,2H),3.65(s,8H),2.58(s,3H),1.36~1.33(m,3H),1.12~1.08(m,

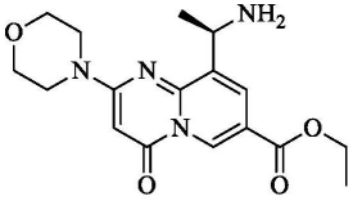
9H)。

9-((R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯的制备(合成方案15中的步骤2)



[0237] 向9-[(E)-N-[(R)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基-羰基酰亚胺基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(13.13g,29.27mmol,1eq)和醋酸(14.06g,234.18mmol,13.39mL,8eq)的二氯甲烷(80mL)和甲醇(80mL)溶液中于-15℃分批加入氰基硼氢化钠(5.52g,87.82mmol,3eq)。加毕,将上述混合物在-15℃继续搅拌5小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物用冰水(1.5mL)淬灭,并用饱和碳酸钠调节至pH=7。将有机相分出,水相用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(300mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;220g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液;0至13%甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱液,200mL/min)进行纯化。减压浓缩除去洗脱液,得到的化合物9-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(6.83g,15.16mmol,产率51.79%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.25(s,1H),8.25(s,1H),5.96(d,J=8.4Hz,1H),5.69(s,1H),5.04~4.97(m,1H),4.38~4.34(q,J=3.2Hz,2H),3.69(s,8H),1.46(d,J=6.8Hz,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H),1.12(s,9H)。

(R)-乙基9-(1-氨基乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸盐的制备(合成方案15中的步骤3)

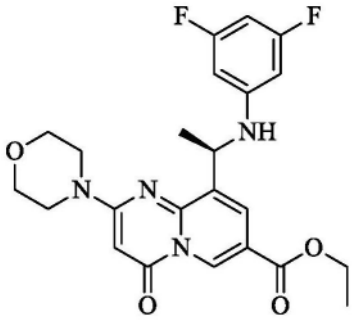


[0238] 向9-[(1R)-1-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(6.8g,15.09mmol,1eq)的乙酸乙酯(70mL)溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯(4M,37.73mL,10eq)溶液。加毕。将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物减压浓缩,得到的粗产物用乙酸乙酯(20mL)打浆,过滤后得到的化合物9-[(1R)-1-氨基乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(6.63g,粗产物,2HCl,100%ee)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.30(s,1H),8.64(s,2H),8.29(s,1H),5.74(s,1H),4.98~4.95(m,1H),4.42(q,J=8.0Hz,2H),3.69(s,8H),1.58(d,J=6.4Hz,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

[0239] 手性分析仪器:Waters Acquity UPC2;色谱柱:Chiralcel OD-3 33μm,0.46cm id x 5cm L;流动相:A代表SFC CO_2,B代表MeOH(0.05% IPAm);梯度:B in A,3min内从5%降

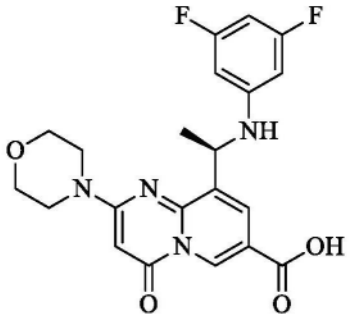
至50%;流速:3.4mL/min;柱温:35℃;波长:220nm;系统背压:1800psi.Rt=1.217min;E.E.(手性HPLC法)(%)=100%ee。

(R)-乙基9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案15中的步骤4)



[0240] 向9-[(1R)-1-氨基乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸乙酯(6.62g,15.79mmol,1eq,2HCl)的1,4-二氧六环(70mL)溶液中依次加入1,3-二氟-5-碘-苯(5.68g,23.68mmol,2.84mL,1.5eq)、$Pd_2(dba)_3$(1.45g,1.58mmol,0.1eq)、碳酸铯(18.00g,55.26mmol,3.5eq)和二环已基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(1.13g,2.37mmol,0.15eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌20小时。将反应混合物降至室温,加入1,3-二氟-5-碘-苯(3.79g,15.79mmol,1.89mL,1eq)、$Pd_2(dba)_3$(722.87mg,789.41μmol,0.05eq)、碳酸铯(5.14g,15.79mmol,1eq)和二环已基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(564.48mg,1.18mmol,0.075eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于100℃继续搅拌20小时。LC-MS显示原料几乎消耗完全。将反应液经硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯(20mL)淋洗。滤液减压浓缩后得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage;40gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液)进行纯化。减压浓缩除去洗脱液,得到的化合物9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(3.35g,7.31mmol,产率46.28%)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.23(s,1H),7.99(s,1H),7.08(d,J=7.2Hz,1H),6.25(t,J=9.2Hz,1H),6.09(d,J=10.0Hz,2H),5.73(s,1H),5.06(t,J=6.8Hz,1H),4.35~4.30(m,2H),3.69(s,8H),1.47(d,J=6.8Hz,3H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)。

(R)-9-(1-(((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案15中的步骤5)

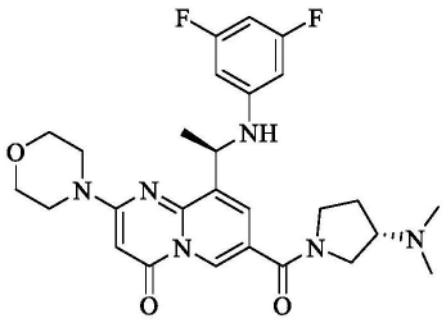


[0241] 向9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(3.35g,7.31mmol,1eq)的四氢呋喃(6mL)溶液中加入氢氧化钠水溶液(4M,7.31mL,4eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后再加入氢氧化钠水溶液(4M,

7.31mL,4eq),将上述混合物在室温下继续搅拌2小时。LC-MS和TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0)显示原料消耗完全。在0℃下逐滴加入稀盐酸(4M),调节至pH=3,此时生成一些黄色沉淀。过滤后收集的化合物9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(3.03g,7.04mmol,产率96.37%,ee 100%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.22(s,1H),8.00(s,1H),7.09(d,J=7.2Hz,1H),6.24(t,J=9.2Hz,1H),6.09(d,J=9.6Hz,2H),5.71(s,1H),5.08~5.02(m,1H),3.69(s,8H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。

[0242] 手性分析仪器:Waters Acquity UPC2;色谱柱:Chiralpak IC-3 3μm,0.46cm id x 5cm L;流动相:A代表SFC CO2,B代表EtOH(0.05% IPAm);梯度:B in A,3min内从5%降至50%;流速:3.4mL/min;柱温:35℃;波长:220nm;系统背压:1800psi.Rt=1.771min;E.E.(手性HPLC法)(%)=100%ee。

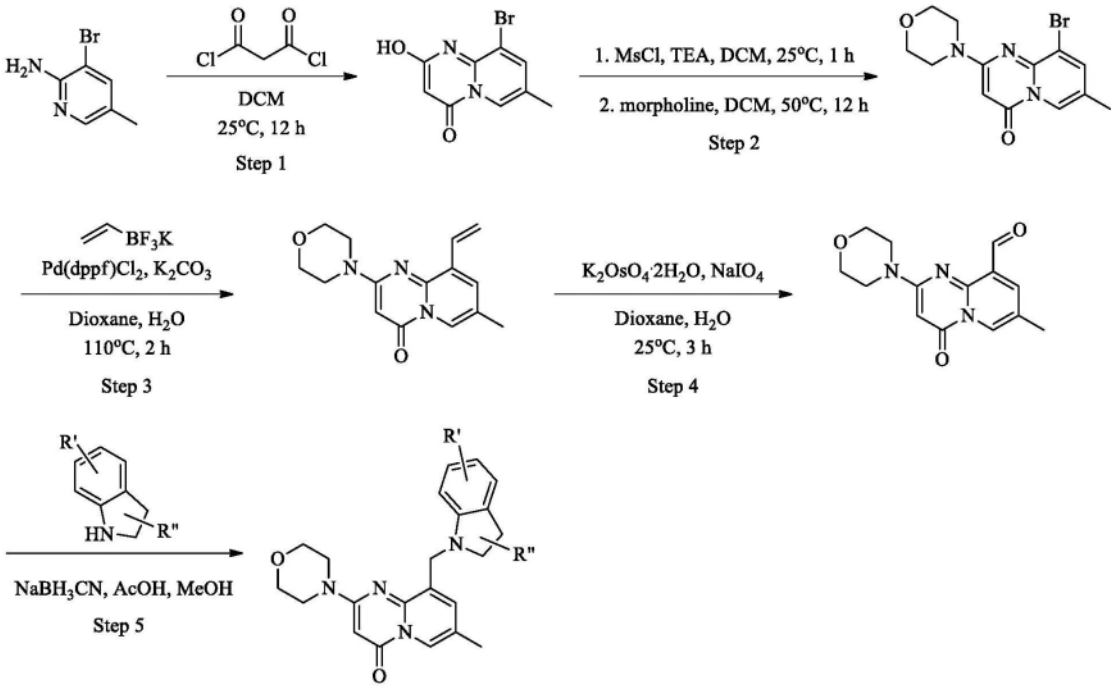
9-((R)-1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案15中的步骤6)



[0243] 在0℃下向9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(2.8g,6.51mmol,1eq)、(3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(1.11g,9.76mmol,1.5eq)和N,N-二异丙基乙基胺(4.20g,32.53mmol,5.67mL,5eq)的四氢呋喃(28mL)溶液中逐滴加入T3P(6.21g,9.76mmol,5.80mL,50%纯度,1.5eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌10小时。LC-MS和HPLC显示原料消耗完全。将反应混合物用冰水(1.5mL)淬灭,减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用二氯甲烷和异丙醇(v:v=3:1,40mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(70mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Xtimate C18 10u 250mm*80mm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-55%,26分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物9-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-7-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.16g,4.06mmol,产率62.37%,纯度98.91%,ee 94.16%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.87(s,1H),7.82(s,1H),6.97~6.96(m,1H),6.22~6.20(m,1H),6.10(d,J=10.8Hz,2H),5.70(s,1H),5.10~5.08(m,1H),3.69(s,8H),3.60~3.53(m,1H),3.42~3.40(m,2H),3.24~3.21(m,1H),2.45~2.42(m,1H),2.16(s,3H),2.05(s,1H),1.97(s,3H),1.68~1.67(m,1H),1.48(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:98.91%(220nm),99.01%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{32}F_2N_6O_3$ 526.25m/z found 527.3$[M+H]^+$.

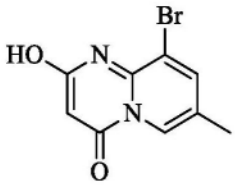
[0244] 手性分析仪器:Waters Acquity Arc;色谱柱:S,S_Whelk_O1,3.5μm,0.46cm id x 10cm L。得到的化合物51(Rt=Rt=14.281min;通过手性HPLC测定的E.E.(%)=94.16%)经SFC鉴定为化合物48-P4(Rt=14.409min,通过手性HPLC测定的E.E.(%)=99.46%)。

合成方案16



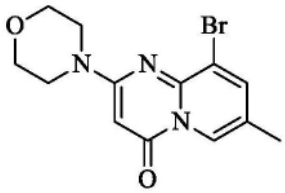
合成方案16中化合物制备的一般步骤

9-溴-2-羟基-7-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案16中的步骤1)



[0245] 在0℃下向3-溴-5-甲基-吡啶-2-胺(22g,117.62mmol,1eq)的二氯甲烷(300mL)溶液中逐滴加入丙二酰氯(18.24g,129.39mmol,12.58mL,1.1eq)。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌12小时。LC-MS显示原料消耗完全。将生成的黄色沉淀过滤,滤饼用二氯甲烷(10mL x 2)淋洗,得到的化合物9-溴-2-羟基-7-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(46g,180.34mmol,产率76.66%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.72(s,1H),8.28(s,1H),5.54(s,1H),2.34(s,3H)。

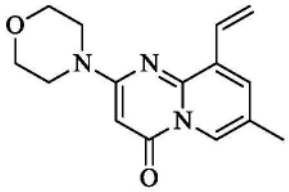
9-溴-7-甲基-2-吗啉并吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案16中的步骤2)



[0246] 在0℃下,向9-溴-2-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(10g,39.21mmol,1eq)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入三乙胺(7.93g,78.41mmol,10.91mL,2eq),然后将甲基磺酰氯(6.29g,54.89mmol,4.25mL,1.4eq)慢慢滴入。滴毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将吗啉(10.25g,117.62mmol,10.35mL,3eq)加入上述反应液。加毕,将反应混合物升温至50℃并保持在此温度下继续搅拌12小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降温至0℃,慢慢加入水(50mL),然后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和

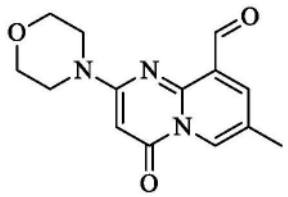
食盐水(50mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用二氯甲烷(30mL)重结晶,过滤,滤饼用乙酸乙酯(20mL x 2)淋洗,收集滤饼得到的化合物9-溴-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(5g)为黄色固体。将滤液浓缩,得到的粗产物再通过快速硅胶色谱法(Biotage®;40gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0～60%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,100mL/min)进行纯化,又得到的化合物9-溴-7-甲基-2-吗啉吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2g)黄色固体。将两批产品混匀后得到的化合物9-溴-7-甲基-2-吗啉吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(7g,产率55.1%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.60(s,1H),8.17(d,J=1.6Hz,1H),5.61(s,1H),3.68～3.64(m,8H),2.29(s,3H)。

7-甲基-2-吗啉代-9-乙烯基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案16中的步骤3)



9-溴-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(3g,9.25mmol,1eq)的1,4-二氧六环(40mL)和水(10mL)的混合溶液中依次加入三氟(乙烯基)硼氢化钾(1.86g,13.88mmol,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(338.57mg,462.72μmol,0.05eq)和碳酸钾(3.84g,27.76mmol,3eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于110℃搅拌2小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温,经硅藻土过滤后,滤液减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物用二氯甲烷(10mL)重结晶,过滤,滤饼用乙酸乙酯(10mL x 2)淋洗,收集滤饼得到的化合物7-甲基-2-吗啉代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1g)为黄色固体。滤液减压浓缩后再通过快速硅胶色谱法(Biotage®;12 gSepaFlash ® 硅胶闪蒸色谱柱,0至10%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱液,60mL/min)进行纯化,又得到的化合物7-甲基-2-吗啉-9-乙烯基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1.2g)为黄色固体。将两批产品混匀后得到的化合物7-甲基-2-吗啉-9-乙烯基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.2g,产率87.9%)黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.58(s,1H),7.97(d,J=1.6Hz,1H),7.33(dd,J=17.6Hz,11.2Hz,1H),6.06(d,J=17.6Hz,1H),5.62(s,1H),5.48(d,J=11.6Hz,1H),3.69～3.67(m,4H),3.61～3.59(m,4H),2.33(s,3H)。

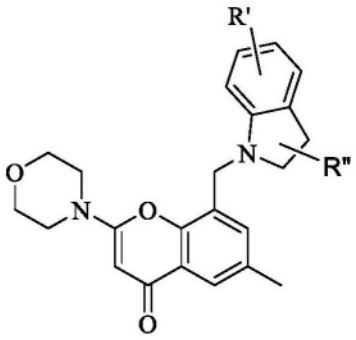
7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-甲醛的制备(合成方案16中的步骤4)



[0247] 室温下向7-甲基-2-吗啉-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(750mg,2.76mmol,1eq)的1,4-二氧六环(100mL)和水(20mL)的混合溶液中加入二水合锇酸钾(101.85mg,276.43μmol,0.1eq)。加入后,将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物降温至0℃,

分批加入高碘酸钠(1.77g,8.29mmol,459.53μL,3eq)。加毕,将反应混合物在室温下继续搅拌2小时。LC-MS显示原料消耗完全。过滤,将滤液减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;12g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至60%二氯甲烷:乙酸乙酯梯度洗脱,100mL/min)进行纯化。减压浓缩除去洗脱液后得到的化合物7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-甲醛(300mg,1.10mmol,产率39.71%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.82(s,1H),8.95(s,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),5.65(s,1H),3.83~3.80(m,4H),3.71~3.68(m,4H),2.41(s,3H)。

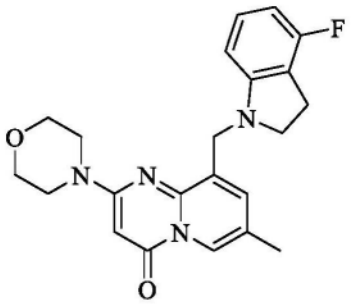
合成方案16中终产品的一般制备方法(合成方案16中的步骤5)



[0248] 室温下向7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-9-甲醛(365.92μmol,1eq)的甲醇(5mL/mmol)溶液中依次加入醋酸(10.98mmol,30eq)和吲哚啉(474.50μmol至731.84uμmol,1.1eq至2.0eq)。加毕,反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物降温至0℃,分批加入氰基硼氢化钠(365.92μmol至731.84μmol,1eq至2eq)。加毕,反应混合物在室温下继续搅拌1至2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.15)和LCMS显示原料消耗完全。在0℃下用冰水淬灭反应混合物,减压浓缩除去有机溶剂。剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=8,然后用二氯甲烷萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®;12g SepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至60%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,80mL/min)或制备-HPLC(色谱柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm或Waters Xbridge Prep OBD C18150*40mm*10μm或Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.05%HCl)-MeCN];B%:15%-35%,8min或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:45%-55%,7分钟或[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:18%-55%,7分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟)进行分离纯化。减压除去洗脱液或冻干水溶液,得到所需产物。

化合物52

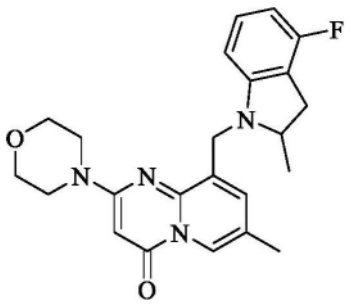
9-[(4-氟吲哚啉-1-基)甲基]-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案16中的步骤5)



[0249] 室温下向7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-9-甲醛(0.1g,365.92μmol,1eq)的甲醇(3mL)溶液中依次加入醋酸(659.22mg,10.98mmol,627.83μL,30eq)和4-氟吲哚啉(70.26mg,512.29μmol,1.4eq)。加毕,将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物降温至0℃,分批加入氰基硼氢化钠(83.45mg,731.84μmol,54.19μL,2eq)。加毕,将反应混合物在室温下继续搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.15)显示原料消耗完全。将反应混合物在0℃下用冰水(10mL)淬灭,减压浓缩除去有机溶剂。剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=8,然后用二氯甲烷(10mL x 4)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(10mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过快速硅胶色谱法(Biotage®:12gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,0至60%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱液,80mL/min)进行纯化。减压浓缩除去洗脱液,得到的产品加乙腈(5mL)和水(20mL)后冻干,得到的化合物9-[(4-氟吲哚啉-1-基)甲基]-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(66.4mg,167.01μmol,产率45.64%,纯度99.21%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.56(s,1H),7.61(s,1H),7.00(dd,J=14.0Hz,8.8Hz,1H),6.39(t,J=8.8Hz,1H),6.32(d,J=8.0Hz,1H),5.63(s,1H),4.50(s,2H),3.66~3.64(m,4H),3.61~3.59(m,4H),3.53(t,J=8.4Hz,2H),3.02(t,J=8.4Hz,2H),2.29(s,3H)。LCMS:99.21%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ 394.18,m/z found 395.1[M+H]$^+$.

化合物53

9-(((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-7-甲基-2-吗啉-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案16中步骤5所述方法制备

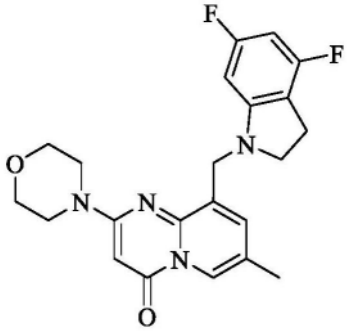


[0250] 得到的所需化合物(51mg,118.63μmol,产率46.31%,纯度95.01%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.55(s,1H),7.53(s,1H),6.94(dd,J=14.0Hz,8.8Hz,1H),6.37(t,J=8.8Hz,1H),6.03(d,J=8.0Hz,1H),5.64(s,1H),4.46(dd,J=18.4Hz,10.8Hz,2H),3.95~3.89(m,1H),3.68~3.66(m,4H),3.61~3.59(m,4H),3.29~3.25(m,1H),2.69~2.62(m,1H),2.27(s,3H),1.27(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS:95.01%(220nm),96.20%(254nm)

.MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{25}FN_4O_2$ 408.20,m/z found 409.2[M+H]$^+$.

化合物54

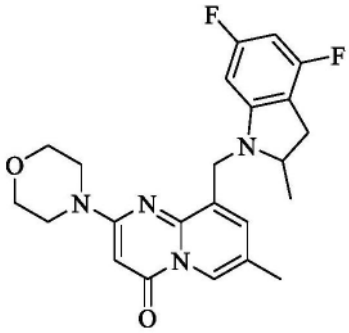
9-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案16中步骤5所述方法制备



[0251] 得到的所需化合物(12.5mg,29.49μmol,产率20.15%,纯度97.30%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.56(s,1H),7.60(s,1H),6.30～6.24(m,2H),5.62(s,1H),4.53(s,2H),3.65(t,J＝4.8Hz,4H),3.60(t,J＝7.2Hz,4H),3.57～3.55(m,2H),2.98(t,J＝8.0Hz,2H),2.30(s,3H)。MS:97.30%(220nm),99.80%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{22}F_2N_4O_2$ 412.17m/z found 413.2[M+H]$^+$.

化合物55

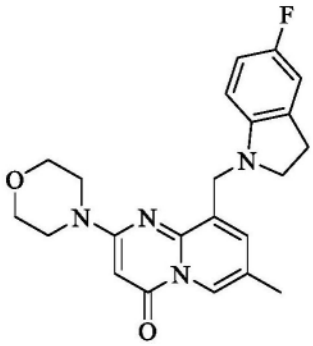
9-((4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案16中步骤5所述方法制备



[0252] 得到的所需化合物(3.9mg,8.75μmol,产率5.98%,纯度95.66%)为白色固体。^{1}H NMR(MeOD,400MHz)δ8.62(s,1H),7.59(s,1H),6.11(t,J＝8.0Hz,1H),5.82(d,J＝8.0Hz,1H),5.74(s,1H),4.54(d,J＝4.4Hz,2H),4.06～3.93(m,1H),3.80～3.76(m,4H),3.73～3.69(m,4H),3.28～3.25(m,1H),2.70～2.64(m,1H),2.34(s,3H),1.33(d,J＝6.4Hz,3H) LCMS:95.66%(220nm),98.49%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{24}F_2N_4O_2$ 426.19,m/z found 427.2[M+H]$^+$.

化合物56

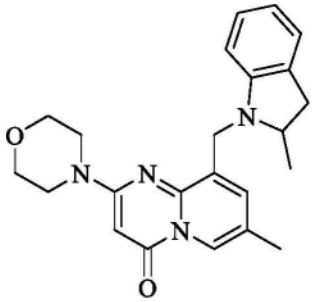
9-((5-氟吲哚啉-1-基)甲基)-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案16中步骤5所述方法制备



[0253] 得到的所需化合物(5.2mg,12.46μmol,产率8.52%,纯度94.55%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.56(s,1H),7.65(s,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),6.80~6.70(m,1H),6.45~6.42(m,1H),5.63(s,1H),4.42(s,2H),3.66(t,J=5.6Hz,4H),3.61(t,J=4.4Hz,4H),3.45~3.43(m,2H),2.97(t,J=8.3Hz,2H),2.30(s,3H)。MS:94.55%(220nm),97.88%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{22}H_{23}FN_4O_2$394.18m/z found 395.2$[M+H]^+$.

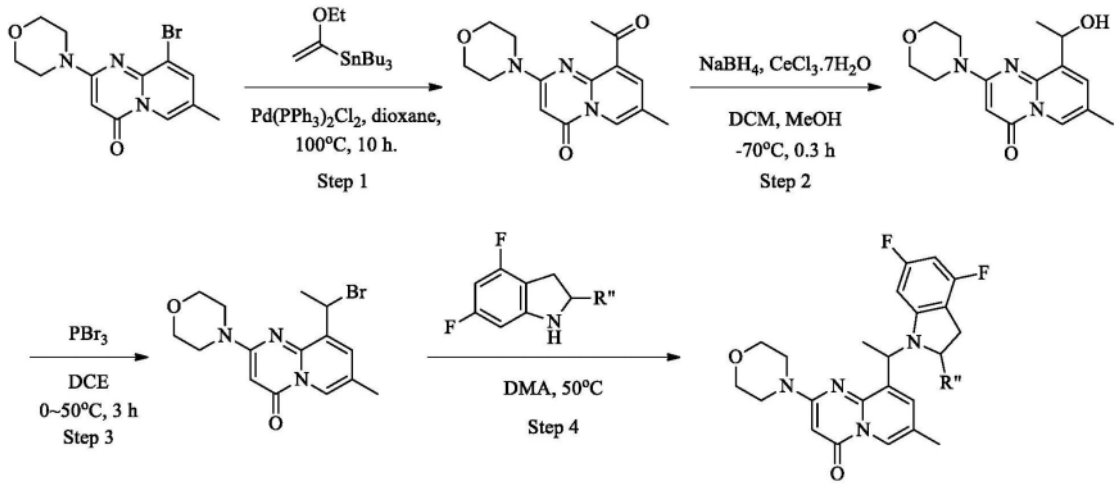
化合物57

7-甲基-9-(((2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案16中步骤5所述方法制备



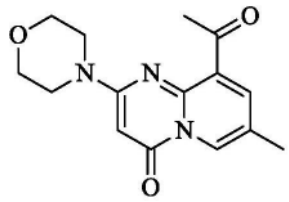
[0254] 得到的所需化合物(11.2mg,27.37μmol,产率18.70%,纯度95.42%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.55(s,1H),7.55(s,1H),7.05(d,J=6.4Hz,1H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),6.60(t,J=7.2Hz,1H),6.16(d,J=7.6Hz,1H),5.64(s,1H),4.48~4.34(m,2H),3.81~3.80(m,1H),3.67(t,J=4.8Hz,4H),3.62(t,J=4.8Hz,4H),3.18~3.10(m,1H),2.63(s,1H),2.27(s,3H),1.27(d,J=6.0Hz,3H)。MS:95.42%(220nm),98.90%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{26}N_4O_2$ 390.21m/z found 391.2$[M+H]^+$.

合成方案17



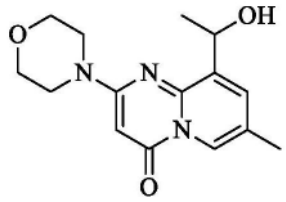
合成方案17中化合物制备的一般步骤

9-乙酰基-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案17中的步骤1)



[0255] 将9-溴-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(4.2g,12.96mmol,1eq)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(6.820g,18.88mmol,6.37mL,1.46eq)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(454.69mg,647.80μmol,0.05eq)的1,4-二氧六环(50mL)混合液在100℃、氮气保护条件下搅拌10小时。LC-MS显示原料9-溴-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮完全消耗。将反应混合物冷却至室温,加入稀盐酸(2M,7.77mL,1.2eq),并在室温下继续搅拌1小时。LC-MS显示中间体消耗完全。减压浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7,用二氯甲烷(60mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(50mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物用石油醚和乙酸乙酯(v:v=10:1,20mL x 2)混合溶剂打浆,过滤后得到的化合物9-乙酰基-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.8g,9.75mmol,产率75.22%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)δ8.74(d,J=2.0Hz,1H),7.87(d,J=2.0Hz,1H),5.65(s,1H),3.69~3.65(m,4H),3.60~3.55(m,4H),2.67(s,3H),2.33(s,3H)。

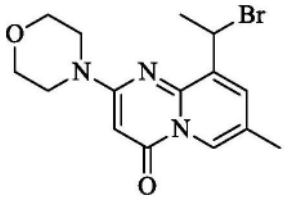
9-(1-羟乙基)-7-甲基-2-吗啉-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案17中的步骤2)



[0256] 向9-乙酰基-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.6g,9.05mmol,1eq)和CeCl3.7H2O(3.37g,9.05mmol,860.11μL,1eq)的甲醇(15mL)和二氯甲烷(4mL)混合物中,在-70℃和氮气保护条件下分次加入硼氢化钠(205.42mg,5.43mmol,0.6eq)。将反应混合物

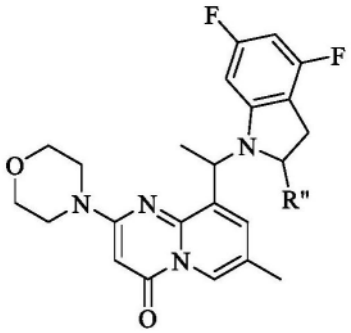
在-70℃下搅拌0.3小时。LC-MS显示原料消耗完全。在0℃下用冰水(30mL)缓慢淬灭反应混合物,并在减压条件下浓缩除去有机溶剂,剩余的水相用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(30mL x 1)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物9-(1-羟乙基)-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1.4g,4.84mmol,产率53.47%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.53(s,1H),7.76(s,1H),5.60(s,1H),5.36(d,J=4.4Hz,1H),5.26~5.18(m,1H),3.70~3.65(m,4H),3.61~3.54(m,4H),2.32(s,3H),1.38(d,J=6.4Hz,3H)。

9-(1-溴乙基)-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案17中的步骤3)



[0257] 在0℃、氮气保护条件下,向9-(1-羟乙基)-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.6g,2.07mmol,1eq)的1,2-二氯乙烷(10mL)溶液中加入三溴化磷(617.47mg,2.28mmol,1.1eq)。加毕,将反应混合物在氮气保护下于50℃搅拌3小时。LC-MS显示原料消耗完全。将反应混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7,然后用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(20mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的化合物9-(1-溴乙基)-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.52g,1.48mmol,产率71.19%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.61(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=1.6Hz,1H),6.05~6.01(m,1H),5.64(s,1H),3.73~3.68(m,4H),3.66~3.63(m,4H),2.34(s,3H),2.07(d,J=7.2Hz,3H)。

合成方案17终产品的一般制备方法(合成方案17中的步骤4)

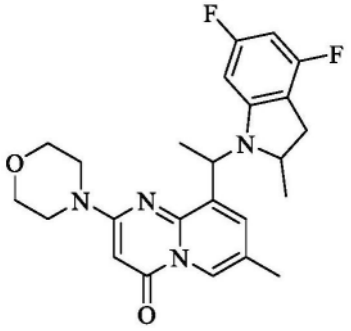


[0258] 在无碱或N,N-二异丙基乙基胺(8.5mmol,5eq)条件下,将9-(1-溴乙基)-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(1.70mmol,1eq)和4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉(3.41mmol,2eq)或4,6-二氟吲哚啉(1.70mmol,1eq)的N,N-二甲基乙酰胺(5mL/mmol)溶液在50℃下搅拌10至12小时。LCMS和HPLC显示原料消耗完全。将反应混合物降温至室温后用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。合并后的有机相用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm或Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:55%-85%,10分钟或[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-60%,8分钟)分离纯化。溶液冻干后得

到所需产物。

化合物58

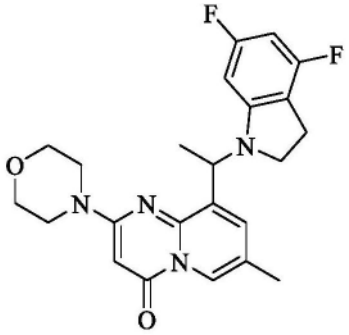
9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案17中的步骤4)



[0259] 室温下向9-(1-溴乙基)-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(0.6g,1.70mmol,1eq)的N,N-二甲基乙酰胺(10mL)溶液中加入4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉(576.35mg,3.41mmol,2eq)。加毕,将反应混合物于50℃搅拌12小时。LC-MS和HPLC显示原料消耗完全。将反应混合物降至室温后用水(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(40mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的粗产物通过prep-HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN];B%:55%-85%,10分钟)分离纯化。溶液冻干后得到的化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.1716g,359.79μmol,产率21.12%,HCl)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.61(d,J=11.6Hz,1H),7.85(d,J=26.0Hz,1H),6.24~5.94(m,2H),5.64(d,J=5.6Hz,1H),5.37~5.02(m,1H),4.37~4.13(m,1H),3.63~3.58(m,4H),3.51~3.36(m,4H),3.28~3.19(m,1H),2.43~2.39(m,1H),2.33(d,J=13.0Hz,3H),1.60(dd,J=4.0Hz,7.2Hz,3H),1.11(dd,J=2.8,6.2Hz,3H)。将上述化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-7-甲基-2-吗啉-吡啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮(0.17g,356.43μmol,1eq,HCl)溶于乙酸乙酯(5mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=7。分出有机相,水相再用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。合并后的有机相先用饱和食盐水(5mL x 2)洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液减压浓缩。得到的产品用甲基叔丁基醚和乙腈(v:v=20:1,30mL)的混合溶剂打浆,过滤后得到的化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-7-甲基-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(140.2mg,312.56μmol,产率87.69%,纯度98.2%)为灰白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.61(d,J=12.0Hz,1H),7.84(d,J=24.0Hz,1H),6.27~5.92(m,2H),5.67~5.52(m,1H),5.37~5.05(m,1H),4.33~4.17(m,1H),3.63~3.59(m,4H),3.51~3.37(m,4H),3.25~3.17(m,1H),2.46~2.38(m,1H),2.33(d,J=13.0Hz,3H),1.60(dd,J=4.0Hz,7.2Hz,3H),1.11(dd,J=3.2Hz,6.2Hz,3H)。HPLC:98.20%(220nm),99.52%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{26}F_2O_2N_4$ 440.20m/z found 441.2$[M+H]^+$。

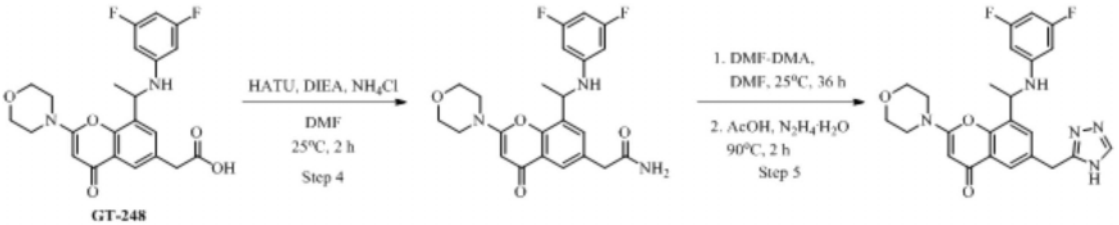
化合物59

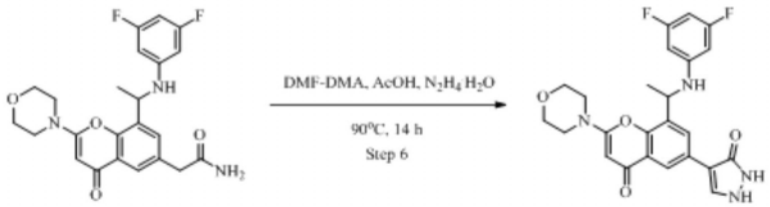
9-(1-(4,6-二氟吲哚啉-1-基)乙基)-7-甲基-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮按照合成方案17中步骤4所述方法制备



[0260] 得到的所需化合物(43.3mg,97.00μmol,产率22.78%,纯度95.53%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.59(s,1H),8.76(s,1H),6.19(t,J=9.6Hz,1H),6.08(dd,J=2.0Hz,J=10.8Hz,1H),5.62(s,1H),5.42(q,J=7.2Hz,1H),3.66~3.56(m,9H),3.43~3.34(m,1H),2.91~2.88(m,2H),2.32(s,3H),1.50(d,J=7.2Hz,3H)。HPLC:95.53%(220nm),98.98%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{23}H_{24}F_2N_4O_2$ 426.19m/z found 427.2[M+H]$^+$.

合成方案18

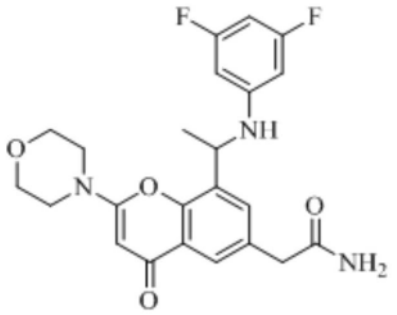




化合物60

4-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)-1H-吡唑-3(2H)-酮的制备(合成方案18中的步骤1-3)

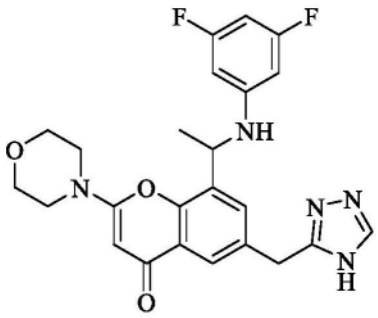
2-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-基)乙酰胺的制备(合成方案18中的步骤1)



[0261] 0℃,N_2环境下,向2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酸(0.25g,562.52umol,1eq)和NH_4Cl(90.27mg,1.69mmol,3eq)的DMF(5mL)混合物中

加入DIEA(218.11mg,1.69mmol,293.94uL,3eq)和HATU(320.83mg,843.78umol,1.5eq)。将反应混合物在25℃搅拌2小时。LC-MS显示2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-基]乙酸已被完全消耗。用冰水(20mL)猝灭该反应混合物,水相用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,然后用无水Na_2SO_4干燥,再过滤并真空浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化(Biotage®;4gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚(梯度@45mL/min,洗脱液为0～20% MeOH/乙酸乙酯(45mL/min))。得到的化合物2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酰胺(0.173g,390.13umol,产率69.35%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.73(s,1H),7.51(s,1H),7.46(s,1H),6.93(d,J=6.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.20(t,J=9.6Hz,1H),6.13(d,J=9.6Hz,2H),5.53(s,1H),4.98～4.91(m,1H),3.76～3.70(m,4H),3.55～3.50(m,4H),3.43～3.79(m,2H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。

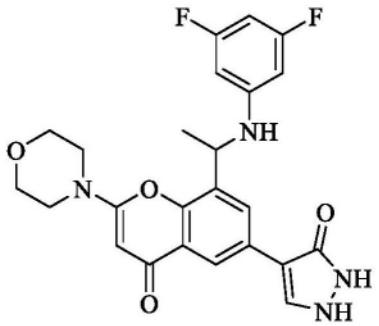
6-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案18中的步骤2)



[0262] 在25℃下,搅拌DMF(1mL)中的混合物2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酰胺(60mg,135.31umol,1eq)和DMF-DMA(96.74mg,811.83umol,107.85uL,6eq)36小时。将混合物在45℃下减压浓缩。在25℃下,向残留物中加入AcOH(8.13mg,135.31umol,7.74uL,1eq)和$NH_2NH_2.H_2O$(13.82mg,270.61umol,13.42uL,纯度98%,2eq)。将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS显示2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-基]乙酰胺已被完全消耗。将混合物在45℃下减压浓缩。残留物通过prep-HPLC纯化(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%,9分钟)。在冷冻干燥条件下除去溶剂。得到的化合物8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)色烯-4-酮(18.8mg,38.35umol,产率28.35%,纯度95.37%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.75(s,1H),8.40and 7.81(s,1H),7.66(s,1H),7.49(s,1H),6.92(d,J=6.4Hz,1H),6.20(t,J=9.6Hz,1H),6.11(d,J=9.6Hz,1H),5.53(s,1H),4.97～4.91(m,1H),4.04～4.01(m,2H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.52(t,J=4.8Hz,4H),1.48(d,J=5.6Hz,3H)。HPLC:95.37%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{23}F_2O_3N_5$ 467.18m/z found 468.2 $[M+H]^+$.

化合物61

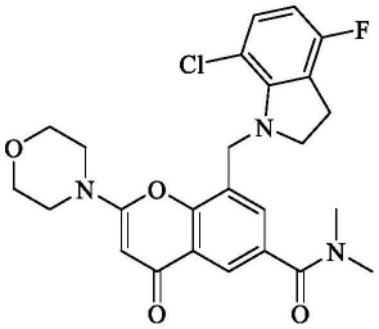
4-(8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-基)-1H-吡唑-3(2H)-酮的制备(合成方案18中的步骤3)



[0263] 在90℃下,搅拌DMF-DMA(897.00mg,7.53mmol,1mL,66.76eq)中的溶液2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]乙酰胺(50mg,112.75umol,1eq)12小时。将混合物在减压下浓缩。然后是AcOH(437.50mg,7.29mmol,416.67uL,64.61eq)和NH2NH2。在25℃下加入AcOH(437.50mg,7.29mmol,416.67uL,64.61eq)和$NH_2NH_2.H_2O$(83.31mg,1.66mmol,80.89uL,14.76eq)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS和HPLC显示,2-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-基]乙酰胺已被完全消耗。将混合物在45℃下减压浓缩。残留物通过prep-HPLC纯化(色谱柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-45%,10分钟)。在冷冻干燥条件下除去溶剂。得到的化合物4-[8-[1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-基]-1,2-二氢吡唑-3-酮(12.3mg,24.12umol,产率21.39%,纯度91.87%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.11(s,1H),7.91(s,1H),7.86(s,1H),6.90(d,J=6.4Hz,1H),6.21~6.14(m,3H),5.53(s,1H),4.98~4.93(m,1H),3.73~3.68(m,4H),3.54~3.50(m,4H),1.52(d,J=6.0Hz,3H)。HPLC:91.87%(220nm),93.09%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{22}F_2O_4N_4$ 468.16m/z found 469.3$[M+H]^+$。

化合物62

8-((7-氯-4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)

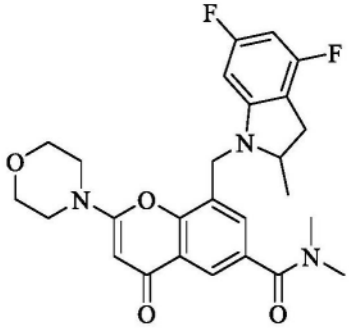


[0264] 得到的化合物62(18mg,37.51umol,产率15.49%,纯度97.51%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.62(s,1H),7.07~7.02(m,1H),6.52(t,J=8.4Hz,1H),5.59(s,1H),5.02(s,2H),3.72~3.70(m,4H),3.62(t,J=8.8Hz,2H),3.59~3.54(m,4H),3.08(t,J=8.4Hz,2H),2.97(s,3H),2.86(s,3H)。LCMS:97.51%(220nm),99.52%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{25}ClFN_3O_4$ 485.15m/zfound 486.1$[M+H]^+$。

化合物63

8-((4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色

烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)

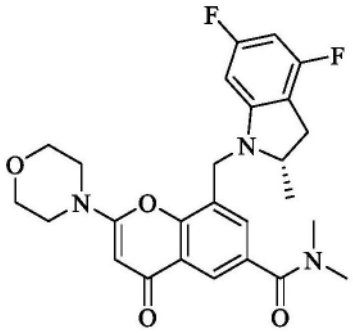


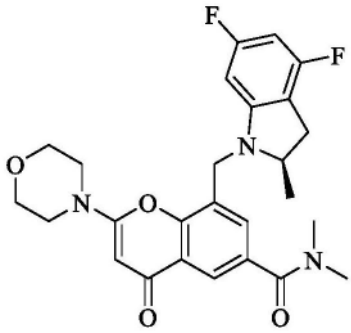
[0265] 得到的化合物63(153.4mg,316.06umol,产率20.88%,纯度99.62%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.82(s,1H),7.47(s,1H),6.28(d,J=9.2Hz,1H),6.10(d,J=9.6Hz,1H),5.60(s,1H),4.69~4.58(m,2H),3.99~3.91(m,1H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.53(t,J=4.8Hz,4H),3.27~3.19(m,1H),2.95(s,3H),2.85(s,3H),2.68~2.63(m,1H),1.23(d,J=6.0Hz,3H)。HPLC:99.62%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 483.20m/z found 484.2$[M+H]^+$。

化合物64和化合物65

(S)-8-((4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺和(R)-8-((4,

6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



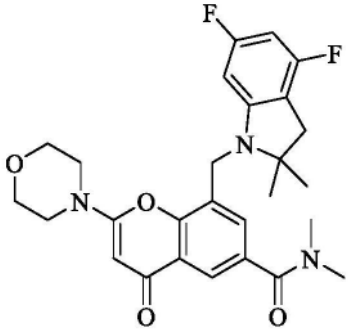


[0266] 对化合物63进行了手性分离。手性制备仪:CAS-TJ-ANA-SFC-L(Waters UPCC与PDA);柱:Chiralpak AD-3,50×4.6mm I.D.,3um,3μm。获得了两种异构体。这些结构是随机分配的。化合物64(Rt=1.318分钟,E.E.(手性HPLC法)(%)=100%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.81(s,1H),7.48(s,1H),6.28(t,J=8.8Hz,1H),6.09(d,J=10.2Hz,1H),5.60(s,1H),4.70~4.51(m,2H),3.97~3.94(m,1H),3.70(t,J=4.8Hz,4H),3.54(t,J=4.8Hz,4H),3.27~3.24(m,1H),2.95(s,3H),2.85(s,3H),1.23(d,J=6.0Hz,3H)。HPLC:100%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 484.2m/z found 483.2$[M+H]^+$.化合物65(Rt=1.578分钟,E.E.(手性HPLC法)(%)=100%).^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.82(s,1H),7.48(s,1H),6.28(t,J=9.2Hz,1H),6.09(d,J=10.4Hz,1H),5.60(s,1H),4.72~4.53(m,2H),4.02~3.88(m,1H),3.71(t,J=4.8Hz,4H),3.53(t,J=4.8Hz,4H),3.22~3.26(m,1H),2.95(s,3H),2.85(s,3H),2.69~2.64(m,1H),1.23(d,J=6.0Hz,3H)。HPLC:100%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 484.2m/z

found 483.2[M+H]$^+$。

化合物66

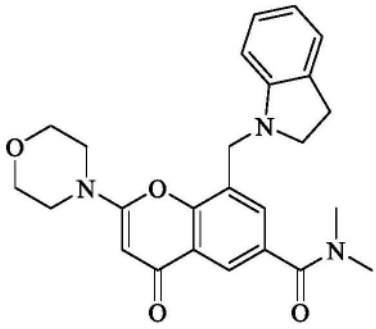
8-((4,6-二氟-2,2-二甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0267] 得到的化合物66(15.5mg,30.85umol,产率11.32%,纯度99.02%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(s,1H),7.41(s,1H),6.25(t,J=8.8Hz,1H),5.82(d,J=10.4Hz,1H),5.61(s,1H),4.56(s,2H),3.73(t,J=4.4Hz,4H),3.56(t,J=4.4Hz,4H),2.95~2.94(m,6H),2.82(s,2H),1.28(s,6H)。LCMS:99.02%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4$ 497.21m/z found 498.2[M+H]$^+$。

化合物67

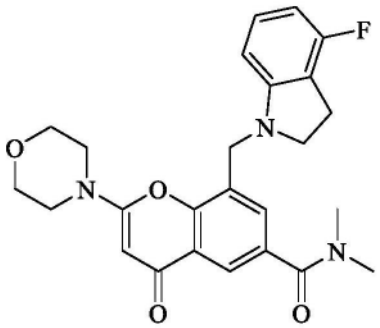
8-(吲哚啉-1-基甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0268] 得到的化合物67(15.5mg,30.85umol,产率11.32%,纯度99.02%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.64(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),6.99(t,J=7.6Hz,1H),6.65~6.56(m,2H),5.59(s,1H),4.54(s,2H),3.67(t,J=4.4Hz,4H),3.52(t,J=4.8Hz,4H),3.31~3.28(m,2H),2.98~2.86(m,8H)。LCMS:99.13%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{27}N_3O_4$433.20m/z found 434.2[M+H]$^+$。

化合物68

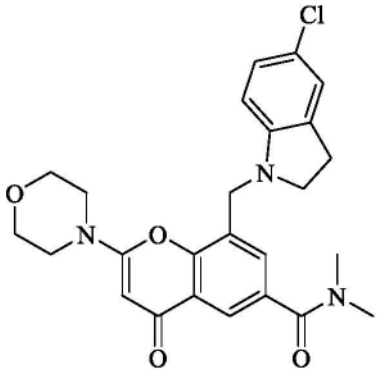
8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0269] 得到的化合物68(50.4mg,111.63umol,产率46.09%,纯度100%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.84(s,1H),7.62(s,1H),7.05~7.00(m,1H),6.47~6.39(m,2H),5.60(s,1H),4.59(s,2H),3.67(t,J=4.4Hz,4H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),3.43(t,J=8.4Hz,2H),3.01(t,J=8.4Hz,2H),2.97(s,3H),2.88(s,3H)。MS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}FN_3O_4$ 451.19m/z found 452.2[M+H]$^+$。

化合物69

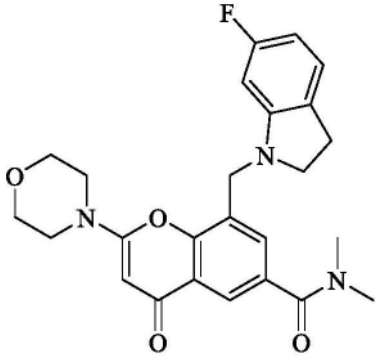
8-((5-氯吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0270] 得到的化合物69(51.1mg,108.54umol,产率44.82%,纯度99.39%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.84(s,1H),7.62(s,1H),7.12~7.08(m,1H),7.05~7.00(m,1H),6.64~6.61(m,1H),5.60(s,1H),4.55(s,2H),3.68(t,J=4.4Hz,4H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),3.38~3.37(m,2H),2.97(s,6H),2.91~2.76(m,2H)。MS:99.39%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}ClN_3O_4$467.16m/z found 468.2[M+H]$^+$。

化合物70

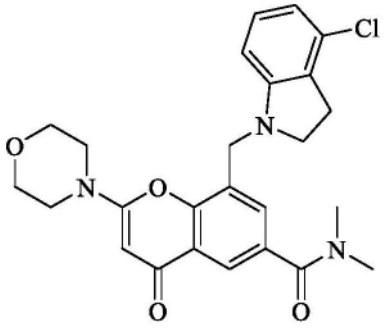
8-((6-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0271] 得到的化合物70(29.8mg,65.26umol,产率26.95%,纯度98.87%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.61(s,1H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.51~6.48(m,1H),6.35~6.31(m,1H),5.59(s,1H),4.58(s,2H),3.68(t,J=4.8Hz,4H),3.52(t,J=5.2Hz,4H),3.39(t,J=8.4Hz,2H),2.97~2.50(m,8H)。LCMS:98.87%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}FN_3O_4$451.19m/z found 452.2[M+H]$^+$。

化合物71

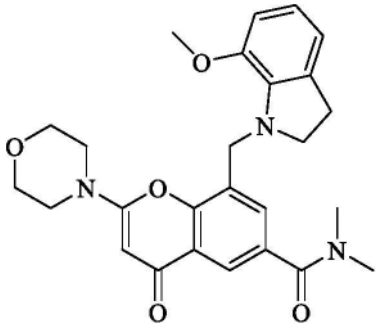
8-((4-氯吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0272] 得到的化合物71(22.1mg,45.74umol,产率21.59%,纯度96.86%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.61(s,1H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),6.56(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),4.59(s,2H),3.68(t,J=4.4Hz,4H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),3.43(t,J=8.8Hz,2H),3.02~2.87(m,8H)。LCMS:96.86%(220nm),98.21%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}ClN_3O_4$467.16m/z found 468.2[M+H]$^+$。

化合物72

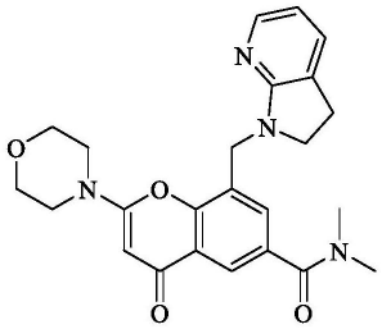
8-((7-甲氧基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0273] 得到的化合物72(30.9mg,65.12umol,产率26.89%,纯度97.68%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(s,1H),7.67(s,1H),6.82~6.62(m,3H),5.58(s,1H),4.82(s,2H),3.71(s,3H),3.68(t,J=4.4Hz,4H),3.54(t,J=4.0Hz,4H),3.20(t,J=9.2Hz,2H),2.97(s,3H),2.92~2.84(m,5H)。LCMS:97.68%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{29}N_3O_5$ 463.21m/z found 464.2[M+H]$^+$。

化合物73

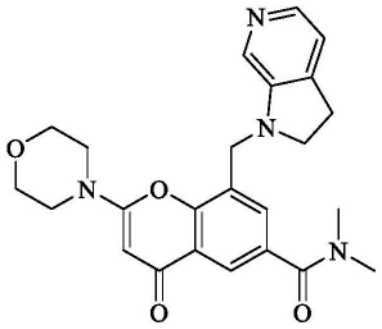
8-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0274] 得到的化合物73(12mg,27.13umol,产率8.96％,纯度98.23％)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.84(s,1H),7.79(d,J＝5.2Hz,1H),7.66(s,1H),7.30(d,J＝7.2Hz,1H),6.50(t,J＝5.2Hz,1H),5.57(s,1H),4.75(s,2H),3.66(t,J＝4.8Hz,4H),3.55(t,J＝4.8Hz,4H),3.41(t,J＝8.2Hz,2H),2.97～2.90(m,8H)。HPLC:98.23％(220nm),99.69％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{26}O_4N_4$ 434.20m/z found 435.2$[M+H]^+$。

化合物74

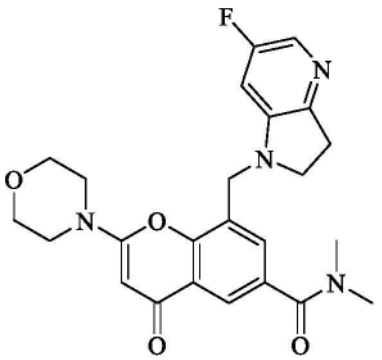
8-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0275] 得到的化合物74(27.1mg,62.26umol,产率25.71％,纯度99.82％)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.93(s,1H),7.88(d,J＝4.4Hz,1H),7.85(s,1H),7.65(s,1H),7.12(d,J＝4.4Hz,1H),5.60(s,1H),4.62(s,2H),3.67(t,J＝4.4Hz,4H),3.53(t,J＝4.4Hz,4H),3.39～3.35(m,2H),3.02～2.99(m,2H),2.97(s,3H),2.88(s,3H)。MS:99.82％(220nm),100.00％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{26}N_4O_4$ 434.20m/z found 435.2$[M+H]^+$。

化合物75

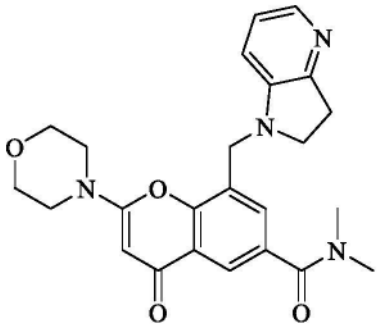
8-((6-氟-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



[0276] 得到的化合物75(42.9mg,94.81umol,产率39.15%,纯度100%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ7.85(s,1H),7.61(s,1H),7.57(s,1H),6.88(d,J=10.4Hz,1H),5.60(s,1H),4.64(s,2H),3.68(t,J=4.4Hz,4H),3.53(t,J=4.8Hz,4H),3.52~3.50(m,2H),3.03~3.00(m,2H),2.98(s,3H),2.89(s,3H)。MS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}FN_4O_4$ 452.19m/z found452.3$[M+H]^+$。

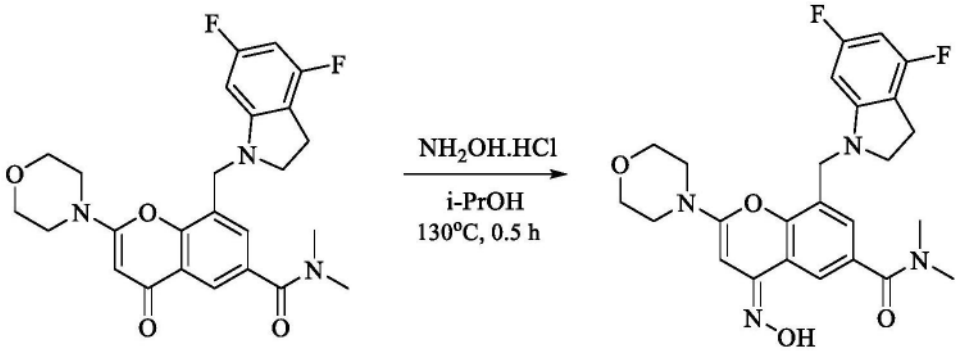
化合物76

8-((2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案9中的步骤6)



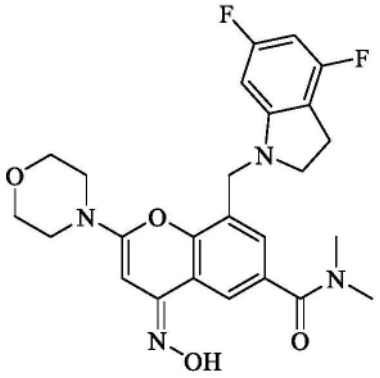
[0277] 得到的化合物76(25.9mg,59.61umol,产率24.61%,纯度100.00%)为类白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(s,1H),7.70(d,J=4.4Hz,1H),7.64(s,1H),6.94(t,J=7.6Hz,1H)),6.88(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),4.59(s,2H),3.68~3.64(m,4H),3.53~3.50(m,4H),3.42(t,J=8.4Hz,2H),3.03(t,J=8.4Hz,2H),2.98(s,3H),2.90(s,3H)。LCMS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{26}N_4O_4$ 434.20m/z found 435.2$[M+H]^+$。

合成方案19



化合物77

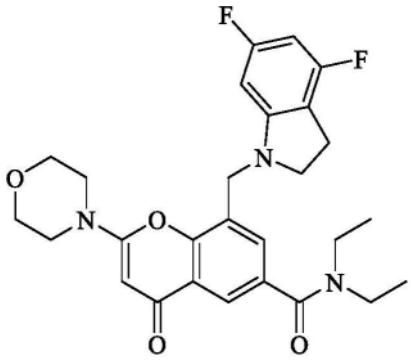
(Z)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-4-(羟基亚氨基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案19)



[0278] 在130℃下,将i-PrOH(3mL)中的混合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.1g,213.00umol,1eq)和$NH_2OH.HCl$(29.60mg,426.00umol,2eq)用微波加热半小时。LCMS显示8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺被完全消耗。将混合物在45℃下减压浓缩。残留物通过prep-HPLC纯化(柱:Waters Xbridge BEH C18100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:30%-60%,10分钟)。在冷冻干燥条件下除去溶剂。得到的化合物(4Z)-8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-4-羟基亚氨基-N,N-二甲基-2-吗啉代-色烯-6-甲酰胺(15.9mg,32.82umol,产率15.41%)为淡黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.63(s,1H),7.26(s,1H),6.81(s,1H),6.31~6.11(m,2H),4.35(s,2H),3.71(t,J=4.4Hz,4H),3.49(t,J=8.8Hz,2H),3.21(t,J=4.8Hz,4H),2.98~2.88(m,8H)。HPLC:100%(220nm),100%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{26}O_4N_4F_2$ 484.19m/z found 485.3$[M+H]^+$。

化合物78

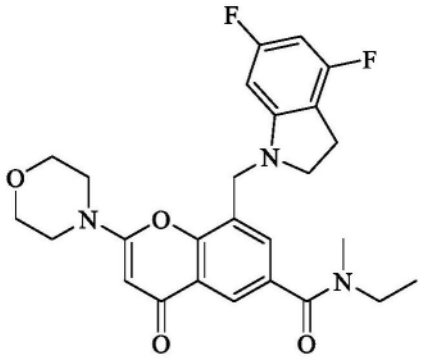
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0279] 得到的化合物78(43.5mg,85.62umol,产率37.88%,纯度97.93%)为白色固体。^1H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.78(s,1H),7.52(s,1H),6.41(d,J=8.4Hz,1H),6.33~6.28(m,1H),5.59(s,1H),4.64(s,2H),3.70(t,J=4.8Hz,4H),3.54~3.52(m,4H),3.49~3.47(m,2H),3.29~3.27(m,4H),2.99(t,J=8.0Hz,2H),1.12(s,3H),1.00(s,3H)。MS:97.93%(220nm),99.19%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4$ 497.21m/z found 498.3$[M+H]^+$。

化合物79

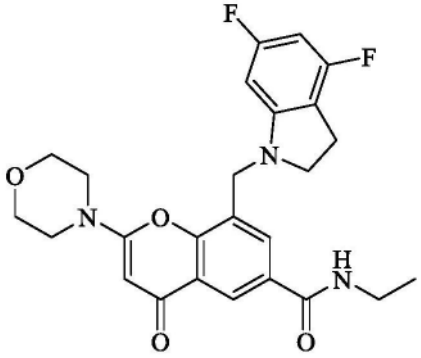
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0280] 得到的化合物79(18mg,36.39umol,产率16.10%,纯度97.74%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.81(s,1H),7.53(s,1H),6.41～6.30(m,2H),5.59(s,1H),4.64(s,2H),3.68(s,4H),3.53～3.49(m,6H),3.19～3.12(m,2H),3.01～2.79(m,5H),1.12～0.94(m,3H)。LCMS:97.74%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 483.20m/z found 484.2$[M+H]^+$。

化合物80

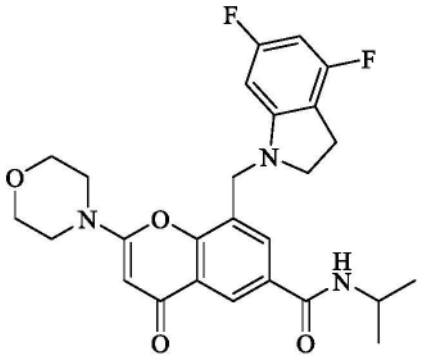
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0281] 得到的化合物80(15.7mg,32.00umol,产率28.31%,纯度95.68%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75～8.73(m,1H),8.40(s,1H),8.04(s,1H),6.44(d,J=8.4Hz,1H),6.32(t,J=7.6Hz,1H),5.59(s,1H),4.62(s,2H),3.69～3.66(m,4H),3.54～3.50(m,4H),3.46(t,J=8.0Hz,2H),3.24～3.20(m,2),2.96(t,J=8.0Hz,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS:95.68%(220nm),99.33%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$ 469.18m/z found 470.2$[M+H]^+$。

化合物81

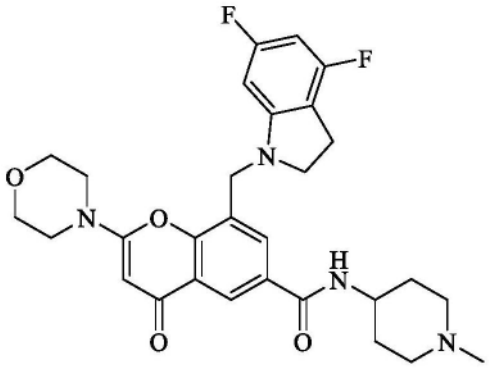
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-异丙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0282] 得到的化合物81(9.5mg,19.50umol,产率17.25%,纯度99.24%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(d,J=7.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.04(s,1H),6.43(d,J=8.8Hz,1H),6.33(t,J=8.0Hz,1H),5.59(s,1H),4.62(s,2H),4.12~4.05(m,1H),3.73~3.63(m,4H),3.55~3.50(m,4H),3.46(t,J=8.4Hz,2H),2.95(t,J=8.4Hz,2H),1.16(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS:99.24%(220nm),99.84%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 483.20m/z found 484.2$[M+H]^+$。

化合物82

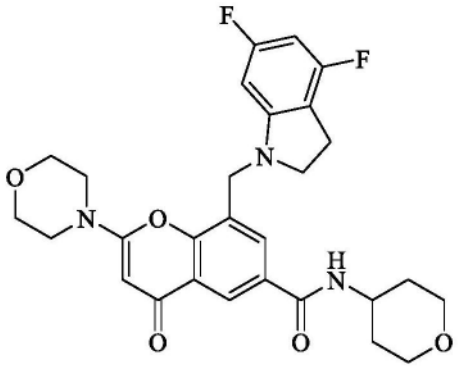
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0283] 得到的化合物82(14.1mg,25.58umol,产率22.63%,纯度97.71%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ8.56(d,J=8.0Hz,1H),8.41(s,1H),8.03(s,1H),6.47~6.44(m,1H),6.34~6.29(m,1H),5.60(s,1H),4.63(s,2H),3.78~3.71(m,1H),3.69~3.67(m,4H),3.53~3.51(m,4H),3.44(t,J=8.8Hz,2H),2.95(t,J=8.4Hz,2H),2.78(d,J=10.4Hz,2H),2.16(s,3H),1.97~1.91(m,2H),1.75~1.72(m,2H),1.64~1.56(m,2H)。MS:97.71%(220nm),98.11%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$ 538.24m/z found 539.3$[M+H]^+$。

化合物83

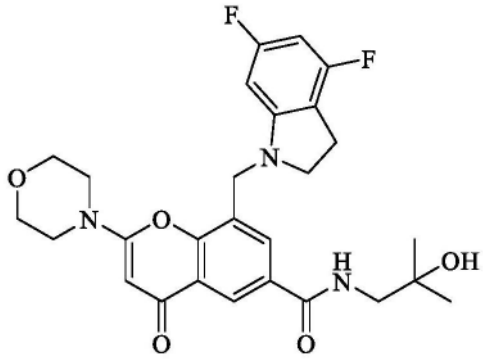
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0284] 得到的化合物83(18.8mg,35.45umol,产率31.37%,纯度99.11%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz,)δ8.64(d,J=7.6Hz,1H),8.43(s,1H),8.05(s,1H),6.47~6.44(m,1H),6.34~6.30(m,1H),5.60(s,1H),4.63(s,2H),4.01~3.99(m,1H),3.89(d,J=4.8Hz,2H),3.69~3.67(m,4H),3.53~3.51(m,4H),3.45(t,J=8.8Hz,2H),3.40(s,1H),3.37(d,J=1.6Hz,1H),2.95(t,J=9.2Hz,2H),1.75(d,J=9.6Hz,2H),1.66~1.59(m,2H)。MS:99.11%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{29}F_2N_3O_5$525.21m/z found 526.2$[M+H]^+$。

化合物84

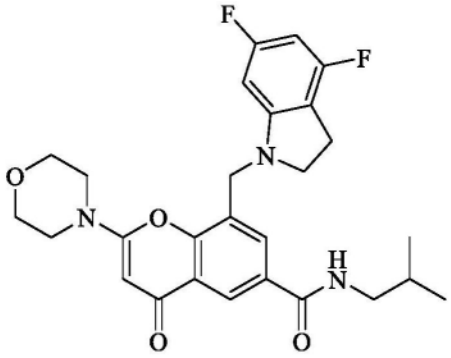
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0285] 得到的化合物84(21mg,40.89umol,产率36.18%,纯度100%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.55(t,J=6.0Hz,1H),8.42(s,1H),8.05(s,1H),6.46(d,J=10.4Hz,1H),6.31(t,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),4.63(s,2H),4.56(s,1H),3.69~3.67(m,4H),3.54~3.51(m,4H),3.46(t,J=8.8Hz,2H),3.24(d,J=6.0Hz,2H),2.96(t,J=8.4Hz,2H)。HPLC:100%(220nm),99.72%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}F_2O_5N_3$ 513.21m/z found 514.2$[M+H]^+$。

化合物85

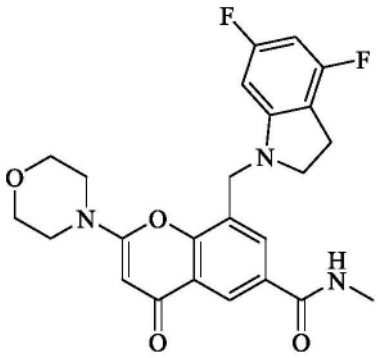
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-异丁基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0286] 得到的化合物85(24.1mg,47.57umol,产率42.09%,纯度98.20%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ8.75(t,J=5.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.04(s,1H),6.45(d,J=10.4Hz,1H),6.31(t,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),4.63(s,2H),3.69~3.67(m,4H),3.53~3.51(m,4H),3.46(t,J=8.8Hz,2H),3.07(t,J=6.0Hz 2H),2.98(t,J=8.4Hz,2H),1.90~1.80(m,1H),0.87(d,J=6.8Hz,6H)。HPLC:98.20%(220nm),98.72%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}O_4N_3F_2$ 497.21m/z found 498.2$[M+H]^+$。

化合物86

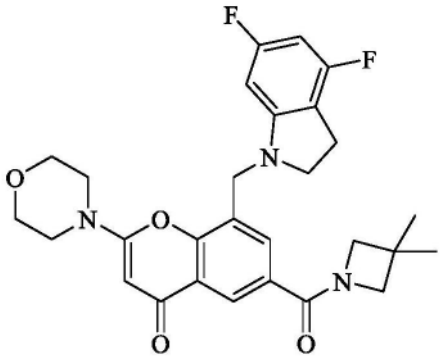
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案11中的步骤4)



[0287] 得到的化合物86(8.1mg,16.45umol,产率14.55%,纯度92.48%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68~8.67(m,1H),8.38(s,1H),8.05s(s,1H),6.43(d,J=10.8Hz,1H),6.32(t,J=7.6Hz,1H),5.59(s,1H),4.63(s,2H),3.69~3.67(m,4H),3.55~3.52(m,4H),3.46(t,J=8.4Hz,2H),2.95(t,J=8.4Hz,2H),2.77(d,J=4.4Hz,3H)。LCMS:92.48%(220nm),90.06%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{23}F_2N_3O_4$ 455.17m/z found 456.1$[M+H]^+$。

化合物87

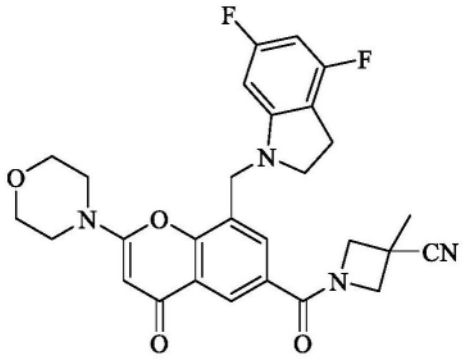
8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案11中的步骤4)



[0288] 得到的化合物87(47.1mg,92.03umol,产率50.89%,纯度99.56%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.09(s,1H),7.76(s,1H),6.44(d,J=12.0Hz,1H),6.31(t,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),4.67(s,2H),3.86(s,2H),3.72(s,2H),3.70~3.68(m,4H),3.54~3.53(m,4H),3.49(d,J=8.0Hz,2H),2.98(t,J=8.0Hz,2H),1.22(s,6H)。MS:99.56%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{29}F_2N_3O_4$ 509.21m/z found 510.3$[M+H]^+$。

化合物88

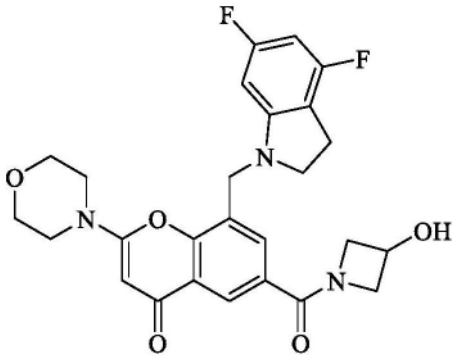
1-(8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-吗啉-4-氧代-4H-色烯-6-羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-腈的制备(合成方案11中的步骤4)



[0289] 得到的化合物88(21.2mg,40.73umol,产率22.52%,纯度100%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.10(s,1H),7.80(s,1H),6.48(d,J=8.4Hz,1H),6.31(t,J=8.4Hz,1H),5.62(s,1H),4.66(s,2H),4.62~4.60(m,1H),4.38~4.32(m,1H),4.19~4.15(m,1H),4.06~4.01(m,1H),3.71~3.66(m,4H),3.56~3.52(m,4H),3.49(t,J=8.8Hz,2H),2.98(t,J=8.4Hz,2H),1.64(s,3H)。LCMS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{28}H_{26}F_2N_4O_4$ 520.19m/z found 521.3$[M+H]^+$。

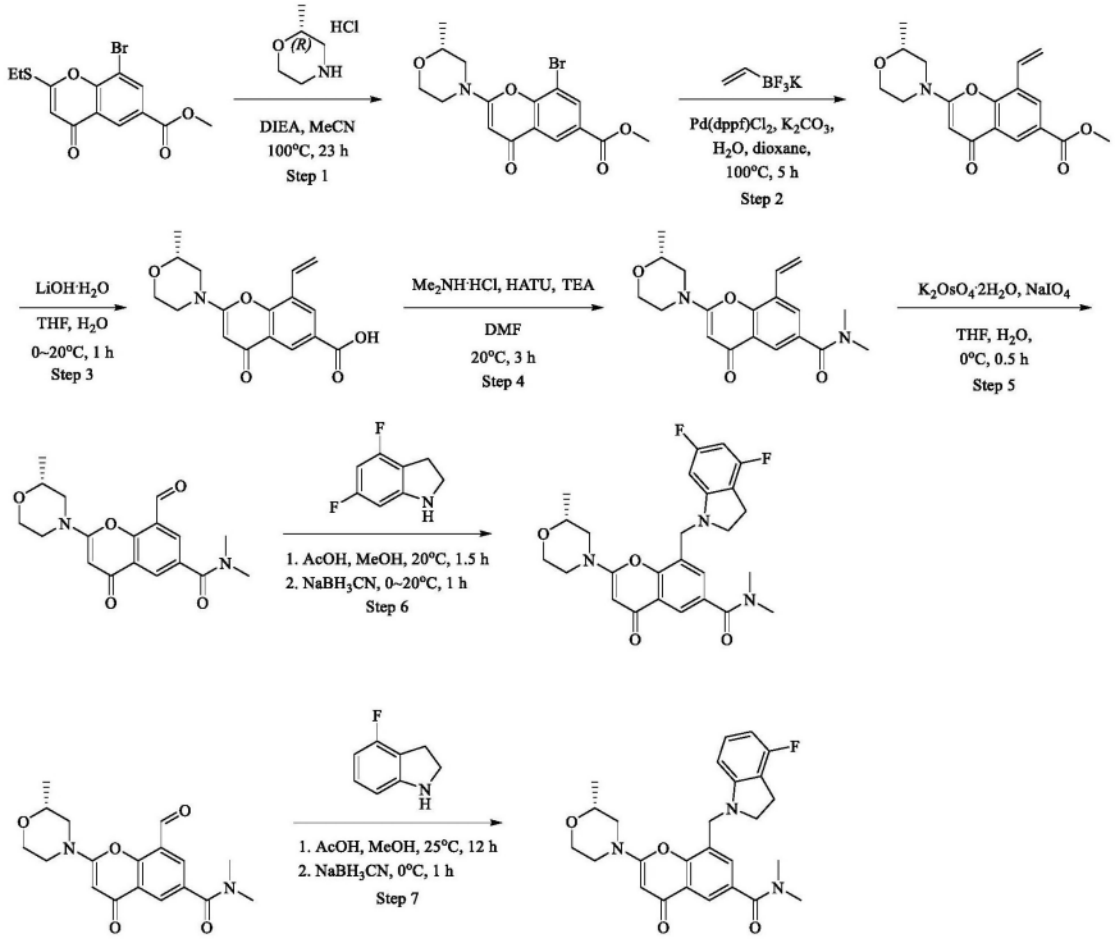
化合物89

8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备(合成方案11中的步骤4)



[0290] 得到的化合物89(19.5mg,39.20umol,产率21.68%,纯度100.00%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,1H),7.76(s,1H),6.44(d,J=10.4Hz,1H),6.32(t,J=8.4Hz,1H),5.76(d,J=6.4Hz,1H),5.60(s,1H),4.65(s,2H),4.49~4.45(m,1H),4.39~4.36(m,1H),4.27~4.23(m,1H),3.99~3.94(m,1H),3.81~3.77(m,1H),3.72~3.65(m,4H),3.53~3.52(m,4H),3.48(t,J=8.0Hz,2H),2.97(t,J=8.0Hz,2H)。LCMS:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{25}F_2N_3O_5$ 497.18m/z found498.2[M+H]$^+$。

合成方案20

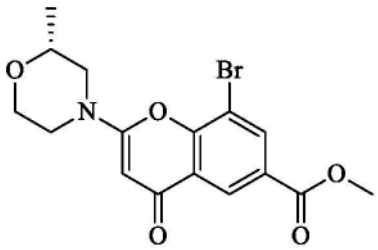


化合物90

(R)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺和(R)-8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-

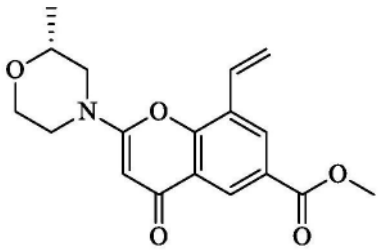
4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案20中的步骤1-7)

(R)-8-溴-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案20中的步骤1)



[0291] 在105℃下,将MeCN(80mL)中的溶液8-溴-2-乙基磺酰基-4-氧代色烯-6-羧酸甲酯(8g,23.31mmol,1eq)和(2R)-2-甲基吗啉(4.81g,34.97mmol,1.03mL,1.5eq,HCl)、DIEA(9.04g,69.93mmol,12.18mL,3eq)搅拌15小时。然后加入DIEA(3.01g,23.31mmol,4.06mL,1eq),并将反应混合物在110℃下搅拌15小时。TLC(石油醚:EtOAc=1:1,Rf=0.15)和LCMS分析显示,生成约40%的8-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯,残留约18%的8-溴-2-乙基磺酰基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯。减压除去溶剂。将残留物溶于EtOAc(100mL)和水(100mL),形成了一些棕色固体,过滤后收集该固体。对于滤液,分离有机层,并用EtOAc(50mL x 2)萃取水相。用水(30mL x 2)和盐水(30mL x 1)洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。用EtOAc(15mL)和石油醚(60mL)研制粗产物。过滤后收集固体,得到的化合物8-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代色烯-6-羧酸甲酯(6.7g,17.53mmol,产率75.20%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.40(s,1H),8.32(s,1H),5.65(s,1H),4.02~3.89(m,6H),3.64~3.61(m,2H),3.17~3.15(m,1H),2.84(t,J=2.4Hz,1H),1.10(d,J=6.4Hz,3H)。

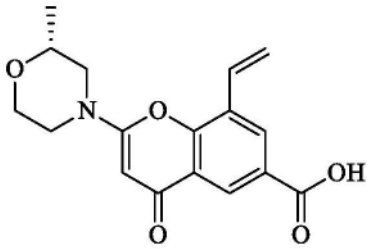
(R)-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案20中的步骤2)



[0292] 100℃下,将二恶烷(60mL)和水(10mL)中的混合物8-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-甲酸甲酯(6.7g,17.53mmol,1eq)和Pd(dppf)Cl_2(1.28g,1.75mmol,0.1eq)、K_2CO_3(4.85g,35.06mmol,2eq)、氢化钾三氟(乙烯基)硼(3.52g,26.29mmol,1.5eq)在N_2中搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.18)和LCMS显示反应完全。通过硅藻土垫过滤后,把滤液减压浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)中。形成一些类白色固体,过滤后收集该固体。用DCM(50mL x3)提取滤液。用盐水(50mL x 4)洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将合并的粗产物用乙酸乙酯(15mL)和石油醚(60mL)研制。过滤后收集固体,得到的化合物2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(5.7g,17.31mmol,产率98.73%)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.39(s,1H),8.31(s,1H),7.20~7.13(m,1H),6.07(dd,J=6.0Hz,18.0Hz,1H),5.62~5.58

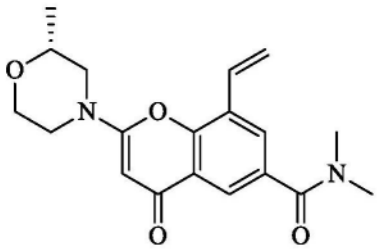
(m,2H),4.02～3.90(m,6H),3.62～3.56(m,2H),3.15～3.09(m,1H),2.79(t,J＝10.8Hz,1H),1.17(d,J＝6.0Hz,3H)。

(R)-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸的制备(合成方案20中的步骤3)



[0293] 20℃下,将溶液2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(5.7g,17.31mmol,1eq)和LiOH.H_2O(2.18g,51.92mmol,3eq)在THF(30mL)和H_2O(30mL)中搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝0:1,Rf＝0.20)和LCMS显示反应完全。减压条件下除去一半的有机溶剂。0℃虾,用1N HCl将剩余的水相和一半THF相调至pH＝4,形成一些白色固体。过滤后收集该固体,得到的化合物2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(5.1g,16.17mmol,产率93.45%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.22(s,1H),8.39(s,1H),8.33(s,1H),7.56～7.49(m,1H),6.06(d,J＝17.6Hz,1H),5.61～5.57(m,2H),3.95～3.92(m,3H),3.63～3.57(m,2H),3.15～3.12(m,1H),2.82～2.79(m,1H),1.17(d,J＝6.4Hz,3H)。

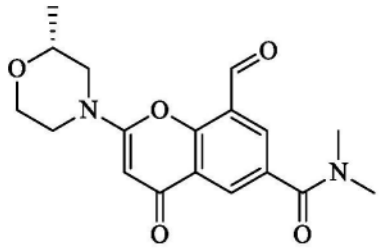
(R)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案20中的步骤4)



[0294] 向THF(50mL)中的混合物2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(5.1g,16.17mmol,1eq)和DIEA(10.45g,80.87mmol,14.09mL,5eq)、N-甲基甲胺(3.96g,48.52mmol,4.45mL,3eq,HCl)中加入T3P(15.44g,24.26mmol,14.43mL,50% purity,1.5eq)。在20℃下搅拌该混合物8小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇＝15:1,Rf＝0.12)和LCMS显示反应几乎完成。将反应混合物倒入冰水(200mL)中,用1N HCl调节至pH＝6。用乙酸乙酯(80mL x 4)萃取该混合物。用盐水(50mL x 1)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。用DCM和i-PrOH(v:v＝3:1,80mL x 4)进一步萃取水相。用盐水(50mL x 1)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。得到的化合物N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(3g,8.76mmol,产率54.17%)为棕色固体。^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.93(s,1H),7.81(s,1H),7.18(dd,J＝7.6Hz,1H),6.08(d,J＝22.0Hz,1H),5.61(s,1H),5.56(d,J＝22.0Hz,1H),4.02～3.92(m,3H),3.63～3.60(m,2H),3.13～3.10(m,1H),3.01and 2.94(s,6H),2.79～2.72(m,1H),1.16(d,J＝6.0Hz,3H)。

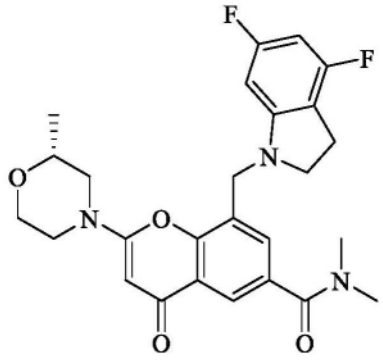
(R)-8-甲酰基-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制

备(合成方案20中的步骤5)



[0295] 20℃下,将混合物N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(0.5g,1.46mmol,1eq)和$K_2OsO4.2H_2O$(53.81mg,146.03umol,0.1eq)在THF(10mL)和H2O(10mL)中搅拌半小时。然后将混合物冷却至0℃,并在0℃下分次加入$NaIO_4$(937.05mg,4.38mmol,242.76uL,3eq),在0℃下搅拌该混合物半小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=15:1,Rf=0.15)和LCMS显示反应完全。用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,20mL×3)提取混合物。用盐水(10mL×1)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。得到的化合物8-甲酰基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代色烯-6-甲酰胺(0.5g,1.45mmol,产率99.43%)为棕色固体。

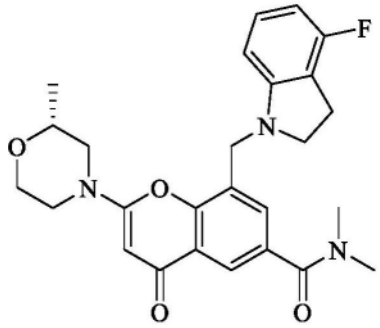
(R)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案20中的步骤6)



[0296] 20℃下,将溶液8-甲酰基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代苯并色烯-6-甲酰胺(0.5g,1.16mmol,纯度80%,1)和AcOH(2.09g,34.85mmol,1.99mL,30eq)、4,6-二氟吲哚啉(270.32mg,1.74mmol,1.5eq)在MeOH(3mL)中搅拌1.5小时。然后在0℃下分批添加$NaBH_3CN$(145.99mg,2.32mmol,2eq),并在20℃下搅拌该混合物1小时。HPLC和LCMS分析显示反应已完成。在0℃下,用冰水(10mL)猝灭该混合物,并在减压下除去有机溶剂。用饱和$NaHCO_3$调节该水溶液至pH=8,然后用EtOAc(10mL x 4)萃取。用盐水(10mL×1)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残留物经prep-HPLC(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:(10mM NH_4HCO_3)-MeCN;B%:30%-50%,10分钟)纯化。冷冻干燥条件下除去洗脱液。得到的化合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代色烯-6-甲酰胺(140.6mg,289.02umol,产率24.88%,纯度99.39%)为白色固体。^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.85(s,1H),7.61(s,1H),6.50~6.46(m,1H),6.34~6.29(m,1H),5.61(s,1H),4.66~4.60(m,2H),3.94~3.87(m,3H),3.56~3.50(m,2H),3.43(t,J=8.8Hz,2H),2.98~2.90(m,9H),2.75~2.69(m,1H),1.07(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:99.39%(220nm),98.68%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}F_2N_3O_4$ 483.20m/z found 484.2$[M+H]^+$。

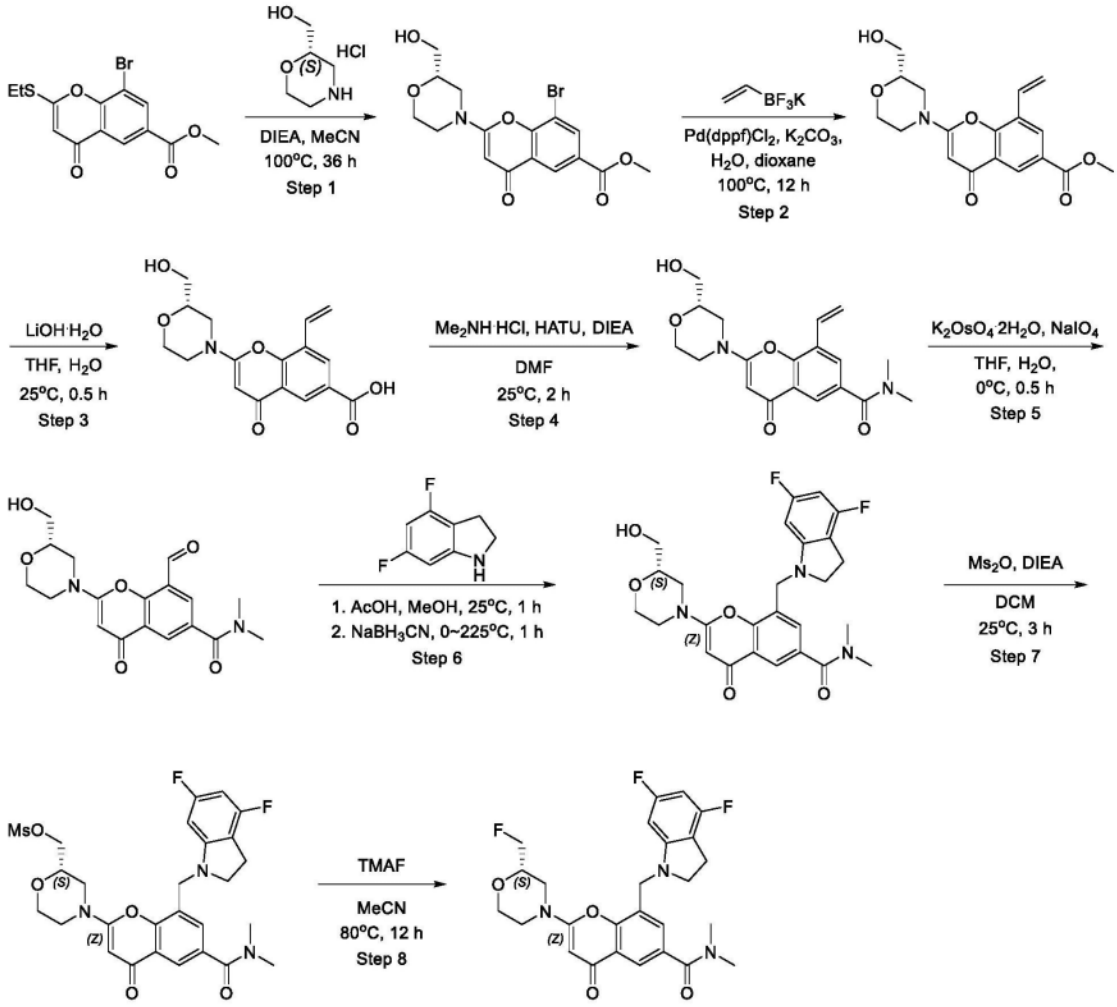
化合物91

(R)-8-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案20中的步骤7)



[0297] 20℃下,将溶液8-甲酰基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(5.5g,15.97mmol,1eq)和AcOH(1.92g,31.94mmol,1.83mL,2eq)、4-氟吲哚啉(2.19g,15.97mmol,1eq)在MeOH(50mL)中搅拌1小时。然后在N_2条件、0℃下分次加入$NaBH_3CN$(1.51g,23.96mmol,1.5eq)。在0℃下搅拌该混合物1小时。LC-MS和HPLC显示8-甲酰基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-甲酰胺已被完全消耗。在0℃下用冰水(50mL)猝灭该混合物,并在减压下除去有机溶剂。用饱和$NaHCO_3$调节该水溶液至pH=8,然后用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,80mL x 3)提取。合并的有机层用盐水(30mL x 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化(Biotage®;80gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0~14%梯度甲醇/乙酸乙酯@130mL/min)。减压除去洗脱液。经prep-HPLC进一步纯化粗产物(4.49g)(柱:Xtimate C18 10u 250*80mm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN;B%:25%-55%,30分钟)纯化。冷冻干燥除去洗脱液。在冷冻干燥下除去溶剂。得到的化合物8-[(4-氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(3.16g,6.78mmol,产率42.48%,纯度99.94%)为白色固体。将该批次与ET34641-507和ET34641-509一起混合,并在冷冻干燥条件下干燥,然后一起进行QC检查以备运送。总计获得0.65g+1.86g+3.16g=5.67g。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.63(s,1H),7.06~7.00(m,1H),6.50(d,J=7.6Hz,1H),6.42(t,J=8.8Hz,1H),5.61(s,1H),4.57(s,2H),3.97~3.86(m,3H),3.54~3.53(m,2H),3.45~3.40(m,2H),3.07~3.06(m,1H),2.98~2.88(m,8H),2.76~2.72(m,1H),1.05(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:99.94%(220nm),99.70%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ 465.21m/z found 466.2 $[M+H]^+$。

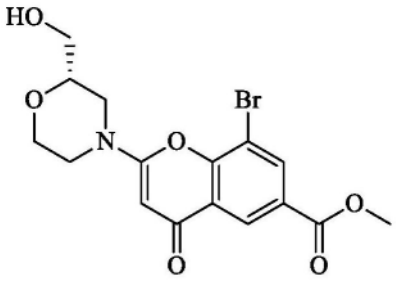
合成方案21



化合物92

(S)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-(2-(氟甲基)吗啉代)-N,N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案21中的步骤1-8)

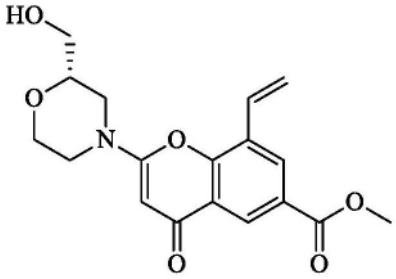
(S)-8-溴-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-羧酸甲酯的制备(合成方案21中的步骤1)



[0298] 向CH_3CN(100mL)中的混合物8-溴-2-乙基磺酰基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(10g,29.14mmol,1eq)和[(2S)-吗啉-2-基]甲醇(6.83g,44.45mmol,1.53eq,HCl)中加入DIEA(15.06g,116.56mmol,20.30mL,4eq)。在N_2条件、100℃下,搅拌该混合物36小时。LCMS显示8-溴-2-乙基磺酰基-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯几乎被消耗。将混合物在45℃下减压浓缩。将残留物溶于EtOAc(150mL)和H_2O(200mL)中。分离有机相,水相用乙酸乙酯(80mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水a_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过

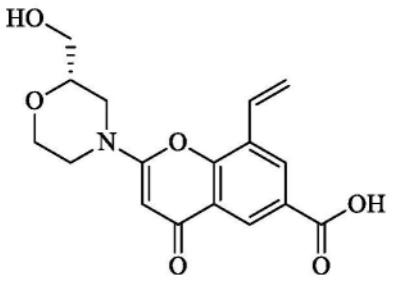
快速硅胶色谱纯化(Biotage®;80gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0～80%乙酸乙酯/石油醚(梯度@60mL/min)。真空浓缩溶剂。得到的化合物8-溴-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(6.4g,16.07mmol,产率55.15%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.42(s,1H),8.35(s,1H),5.63(s,1H),4.89(t,J=5.6Hz,1H),4.04～3.99(m,1H),3.96(d,J=8.4Hz,2H),3.89(s,3H),3.63～3.61(m,2H),3.51～3.47(m,2H),3.24(t,J=11.6Hz,1H),2.99(t,J=11.6Hz,1H)。

制备(S)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸甲酯(合成方案21中的步骤2)



[0299] 向在二恶烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物8-溴-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯(6.4g,16.07mmol,1eq)和三氟(乙烯基)硼氮钾(3.23g,24.11mmol,1.5eq)中加入K_2CO_3(4.44g,32.14mmol,2eq)和Pd(dppf)Cl_2(588.01mg,803.61umol,0.05eq)。在N_2条件、100℃下,搅拌该混合物12小时。LC-MS显示8-溴-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-色烯-6-羧酸甲酯已被完全消耗。将混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。滤液减压浓缩。将残留物溶于EtOAc(70mL)和H_2O(100mL)中。分离有机层,水相用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。得到的化合物2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(4.3g,12.45mmol,产率77.47%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.39(s,1H),8.33(s,1H),7.19～7.12(dd,J=10.8Hz,17.6Hz,1H),6.08(d,J=17.6Hz,1H),5.61～5.59(m,2H),4.83(t,J=6.4Hz,1H),3.99～3.94(m,2H),3.89(s,3H),3.64～3.56(m,2H),3.51～3.47(m,2H),3.17(t,J=11.6Hz,1H),2.95(t,J=11.6Hz,1H)。

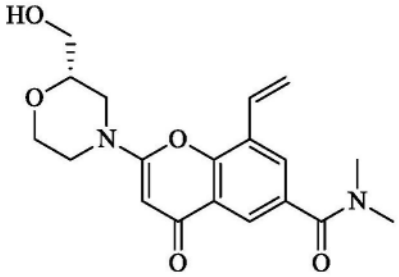
(S)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-羧酸的制备(合成方案21中的步骤3)



[0300] 0℃下,向THF(30mL)中的溶液2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸甲酯(4.3g,12.45mmol,1eq)加入H_2O(10mL)中的溶液LiOH.H_2O(1.57g,37.35mmol,3eq)。将混合物在25℃下搅拌半小时。LC-MS显示反应完全。将混合物冷却至0℃,并用2N HCl调节至pH=4。水相用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,45mL x 5)萃取。合并的有机相用盐水(35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。得到的化合物2-[(2S)-2-(羟甲

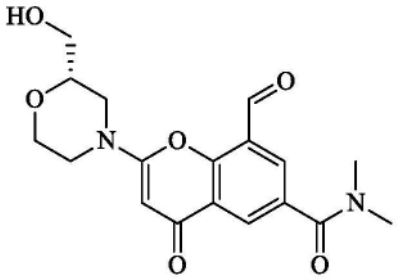
基)吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(2.5g,7.55mmol,60.60%产率)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.25(s,1H),8.40(s,1H),8.33(s,1H),7.15(dd,J=11.2Hz,17.6Hz,1H),6.07(d,J=17.6Hz,1H),5.59~5.56(m,2H),3.99~3.92(m,3H),3.63~3.61(m,2H),3.55~3.50(m,2H),3.17(t,J=11.6Hz,1H),2.94(t,J=11.6Hz,1H)。

(S)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-N,N-二甲基-4-氧代-8-乙烯基-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案21中的步骤4)



[0301] 在N_2条件、0℃下,向DMF(20mL)中的混合物2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-羧酸(2.5g,7.55mmol,1eq)和N-甲基甲胺(1.85g,22.64mmol,2.07mL,3eq,HCl)中加入DIEA(4.88g,37.73mmol,6.57mL,5eq)和HATU(4.30g,11.32mmol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示反应完全。将混合物倒入冰水(10mL)中,然后用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,15mL x 4)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。得到的化合物2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(5g,粗产物)为黄色油状。^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.94(s,1H),7.81(s,1H),7.17(dd,J=11.2Hz,17.6Hz,1H),6.10(d,J=17.2Hz,1H),5.59~5.55(m,2H),3.99~3.91(m,3H),3.63~3.54(m,4H),3.16~3.13(m,2H),3.01(s,3H),2.95(s,3H)。

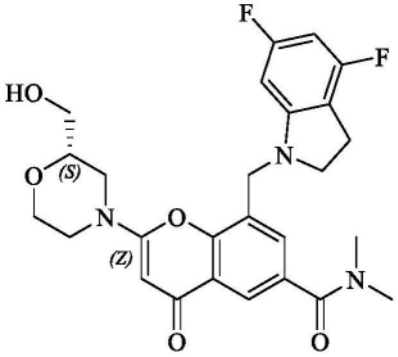
(S)-8-甲酰基-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-N,N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案21中的步骤5)



[0302] 25℃下,向THF(30mL)和H_2O(10mL)中的溶液2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-8-乙烯基-色烯-6-甲酰胺(4.5g,12.56mmol,1eq)中加入$K_2OsO_4.2H_2O$(462.64mg,1.26mmol,0.1eq),并在25℃搅拌该混合物半小时。然后将混合物冷却至0℃,并分次加入$NaIO_4$(8.06g,37.67mmol,2.09mL,3eq)。将反应混合物在0℃搅拌半小时。LCMS表明反应完全。将混合物用冰水(80mL)猝灭,然后用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,50mL x 5)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。得到的化合物8-甲酰基-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(2.7g,粗产物)为黄色油状。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.40(s,1H),8.17(s,1H),7.88(s,1H),5.64(s,1H),3.81~3.74(m,2H),3.51~3.47(m,3H),3.17(s,6H),2.94~2.90(m,2H),2.87~2.83

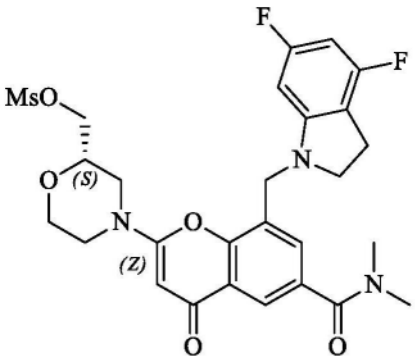
(m,2H)。

(S)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-(2-(羟甲基)吗啉代)-N,N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案21中的步骤6)



[0303] 向MeOH(5mL)中的混合物8-甲酰基-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(0.2g,277.50umol,纯度50%,1eq)和4,6-二氟吲哚啉(64.58mg,416.25umol,1.5eq)中加入AcOH(499.93mg,8.32mmol,476.13uL,30eq)。在N_2条件下,将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物冷却至0℃,并分次加入$NaBH_3CN$(34.88mg,555.00umol,2eq)。将混合物在25℃搅拌1小时。LCMS表明反应完全。将混合物用冰水(0.5mL)猝灭,然后真空浓缩。经prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18100*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-55%,10分钟)纯化。真空浓缩溶剂。得到的化合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(5.8mg,11.02umol,产率3.97%,纯度94.9%)为白色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.84(s,1H),7.59(s,1H),6.43(d,J=10.0Hz,1H),6.31(t,J=12.8Hz,1H),5.58(s,1H),4.82(t,J=5.6Hz,1H),4.62(s,2H),4.02~3.84(m,3H),3.63~3.42(m,5H),3.37~3.33(m,2H),3.15~3.11(m,1H),2.99~2.92(m,6H),2.90~2.87(m,2H)。HPLC:94.91%(220nm),95.24%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{27}O_5N_3F_2$499.19m/z found 500.2$[M+H]^+$。

(S)-(4-(8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-6-(二甲基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)吗啉-2-基)甲基磺酸酯的制备(合成方案21中的步骤7)

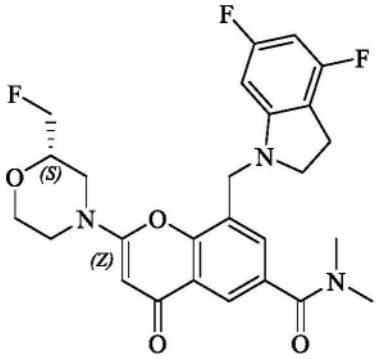


[0304] 在N_2条件、0℃下,向DCM(10mL)中的混合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(150mg,300.30umol,1eq)和DIEA(116.43mg,900.89umol,156.92uL,3eq)中分次加入甲磺酰基甲磺酸酯(62.77mg,360.36umol,1.2eq),将混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS结果显示,残留约14%

的8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺,检测到约43%的[(2S)-4-[8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-6-(二甲基氨基甲酰基)-4-氧代-色烯-2-基]吗啉-2-基]甲基磺酸酯。用冰水(30mL)淬灭该混合物,然后用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,15mL x 3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化(Biotage®;4gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度,接着洗脱液为0~40%甲醇/乙酸乙酯梯度@50mL/min)。真空浓缩溶剂。得到的化合物[(2S)-4-[8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-6-(二甲基氨基甲酰基)-4-氧代-色烯-2-基]吗啉-2-基]甲基磺酸酯(0.1g,173.13umol,产率57.65%)为黄色固体。MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{29}O_7N_3F_2S$ 577.17m/z found578.2 $[M+H]^+$。

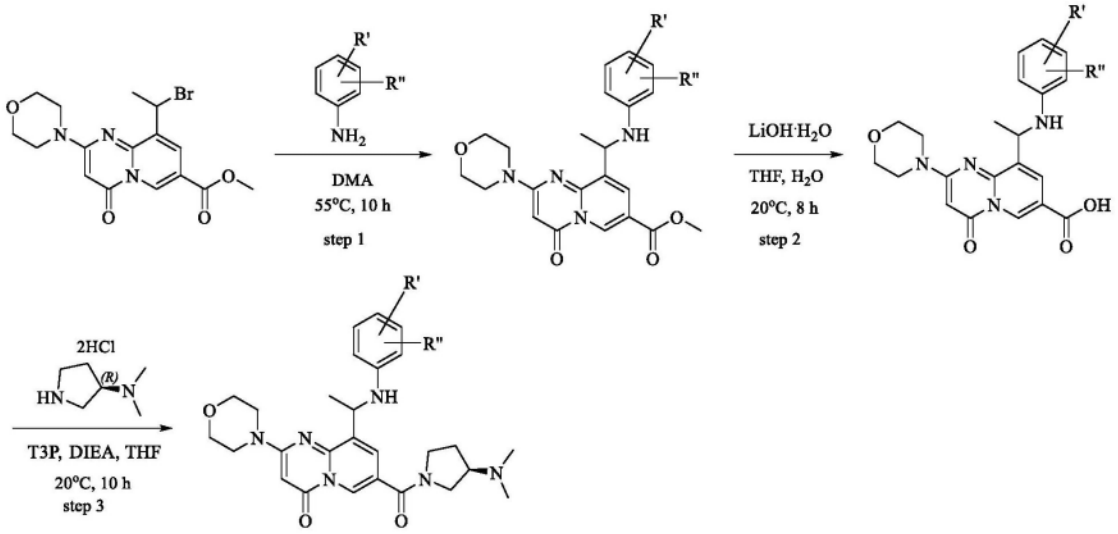
化合物93

(S)-8-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-2-(2-(氟甲基)吗啉代)-N,N-二甲基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备(合成方案21中的步骤8)



[0305] 在N_2条件、80℃下,向CH_3CN(2mL)中的溶液[(2S)-4-[8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-6-(二甲基氨基甲酰基)-4-氧代-色烯-2-基]吗啉-2-基]甲基甲磺酸酯(0.1g,173.13umol,1eq)中加入四甲基氟化铵四水合物(143.01mg,865.66umol,5eq),并在80℃下搅拌该混合物12小时。LCMS表明反应完全。将混合物在45℃下减压浓缩。残留物通过prep-HPLC纯化(柱:Phenomenex C18 80*40mm*3um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-MeCN];B%:35%-65%,8分钟)。冷冻干燥除去溶剂。得到的化合物8-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-2-[(2S)-2-(氟甲基)吗啉-4-基]-N,N-二甲基-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(13.5mg,25.71umol,产率14.85%,纯度95.5%)为白色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.85(s,1H),7.61(s,1H),6.46(d,J=8.8Hz,1H),6.34~6.30(m,1H),5.63(s,1H),4.63(d,J=8.8Hz,2H),4.54~4.34(m,2H),4.06~3.92(m,3H),3.88~3.72(m,2H),3.60(t,J=8.4Hz,1H),3.46(t,J=8.4Hz,2H),3.13(t,J=8.4Hz 1H),2.98~2.90(m,8H)。HPLC:95.95%(220nm),97.29%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{26}O_4N_3F_3$ 501.19m/z found 502.2$[M+H]^+$。

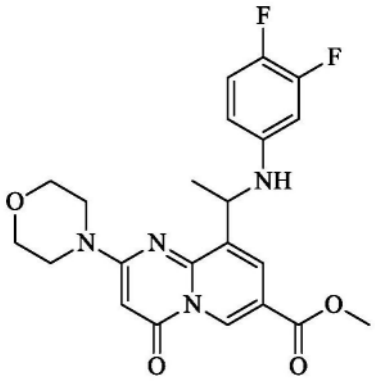
合成方案22



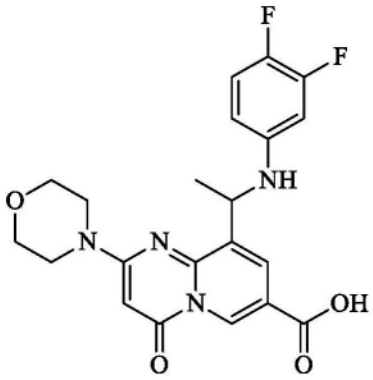
化合物94

9-(1-((3,4-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案13中的步骤1-3)

9-(1-((3,4-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案22中的步骤1)

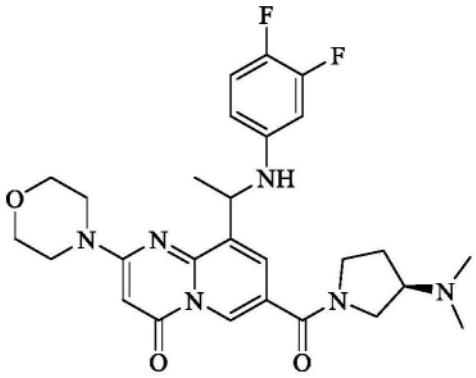


[0306] 55℃下,将溶液9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-A]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.5g,1.26mmol,1eq)和3,4-二氟苯胺(488.75mg,3.79mmol,3eq)在DMA(5mL)中搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,Rf=0.26)和LCMS显示反应完全。混合物用冰水(20毫升)猝灭,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。用盐水(5ml×4)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。得到的化合物9-[1-(3,4-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.9g,粗产物)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.23(s,1H),8.00(s,1H),7.05~7.00(m,1H),6.71(d,J=6.8Hz,1H),6.49~6.46(m,1H),6.31~6.29(m,1H),5.72(s,1H),5.00(t,J=6.8Hz,1H),3.85(s,3H),3.70(s,8H),1.46(d,J=6.8Hz,3H)。9-(1-((3,4-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案22中的步骤2)



[0307] 20℃下,将溶液9-[1-(3,4-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.9g,1.01mmol,纯度50%,1eq)和LiOH.H_2O(127.46mg,3.04mmol,3eq)在H_2O(5mL)和THF(5mL)中搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,Rf=0.05)和LCMS显示反应完全。在减压下除去有机溶剂。加入10mL水,用MTBE(5mL×3)萃取水溶液以除去杂质。在0℃下,用1N HCl将水溶液调节至pH=4,形成一些固体。过滤后,收集固体并在减压下浓缩。得到的化合物9-[1-(3,4-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.35g,813.19umol,产率80.31%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.20(s,1H),8.02(s,1H),7.08~7.00(m,1H),6.64(d,J=6.8Hz,1H),6.41~6.36(m,1H),6.21~6.16(m,1H),5.70(s,1H),5.00(t,J=6.8Hz,1H),3.70(s,8H),1.46(d,J=6.8Hz,3H)。

9-(1-((3,4-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案22中的步骤3)



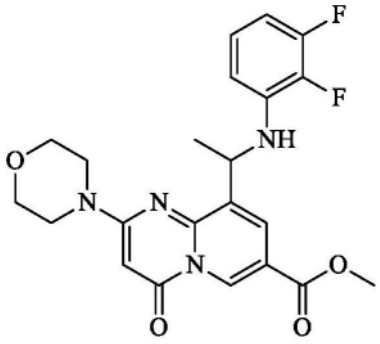
[0308] 0℃下,向THF(2mL)中的溶液9-[1-(3,4-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.15g,348.51umol,1eq)和(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(97.81mg,522.76umol,108.68uL,1.5eq,2HCl)、DIEA(225.21mg,1.74mmol,303.51uL,5eq)中滴加T3P(332.67mg,522.76umol,310.90uL,50%purity,1.5eq)。然后将混合物在20℃搅拌下10小时。HPLC和LCMS分析显示反应已完成。用冰水(3mL)猝灭混合物,并在减压下除去有机溶剂。用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,2mL x 3)萃取水溶液。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。经prep-HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%,8分钟)纯化。冷冻干燥除去洗脱液。得到的化合物9-[1-(3,4-二氟苯胺基)乙基]-7-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(96.4mg,180.25umol,产率51.72%,纯度98.46%)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.86(s,1H),7.80(s,1H),7.06~7.02(m,1H),6.61~

6.54(m,1H),6.42～6.39(m,1H),6.19～6.14(m,1H),5.71(s,1H),5.06～5.01(m,1H),3.70(s,8H),3.40～3.33(m,2H),3.20～3.03(m,2H),2.69～2.61(m,1H),2.15～1.94(m,7H),1.68～1.63(m,1H),1.47(d,J＝6.0Hz,3H)。HPLC:98.46％(220nm),100％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{32}F_2N_6O_3$ 526.25m/z found 527.3$[M+H]^+$。

化合物95

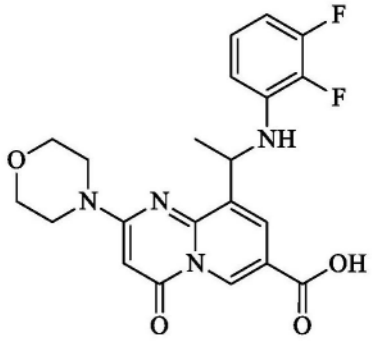
9-(1-((2,3-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案22中的步骤1)

9-(1-((2,3-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案22中的步骤2)



[0309] 向DMA(3mL)中的溶液9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.3g,757.13umol,1eq)中加入2,3-二氟苯胺(293.25mg,2.27mmol,230.91uL,3eq)。将混合物在55℃下搅拌10小时。LCMS表明反应完全。将混合物用冰水(2mL)在0℃下缓慢淬灭,形成一些沉淀。过滤后收集该沉淀。得到的化合物9-[1-(2,3-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(203mg,456.76umol,产率60.33％)为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.23(s,1H),8.11(s,1H),6.83～6.77(m,1H),6.62(d,J＝7.6Hz,1H),6.54～6.48(m,1H),6.15(t,J＝8.0Hz,1H),5.73(s,1H),5.17(t,J＝7.2Hz,1H),3.85(s,3H),3.70(s,8H),1.53(d,J＝6.4Hz,3H)。

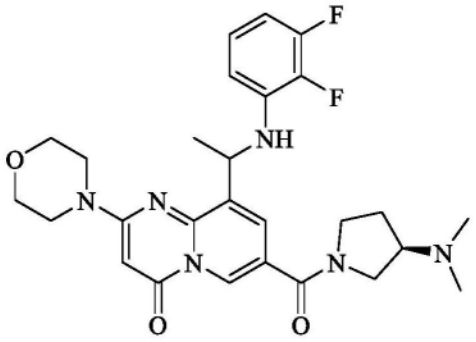
9-(1-((2,3-二氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案22中的步骤2)



[0310] 向THF(1mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液9-[1-(2,3-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(200mg,450.01umol,1eq)中加入LiOH.H_2O(56.65mg,1.35mmol,3eq)。将混合物在20℃搅拌8小时,反应混合物成为透明溶液。LCMS和TLC(石油醚:乙酸乙酯＝0:1,Rf＝0)显示反应完全。在0℃下用HCl(2M)将混合物调节至pH＝4,形成一些沉淀。过滤后收集该沉淀物。得到的化合物9-[1-(2,3-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-

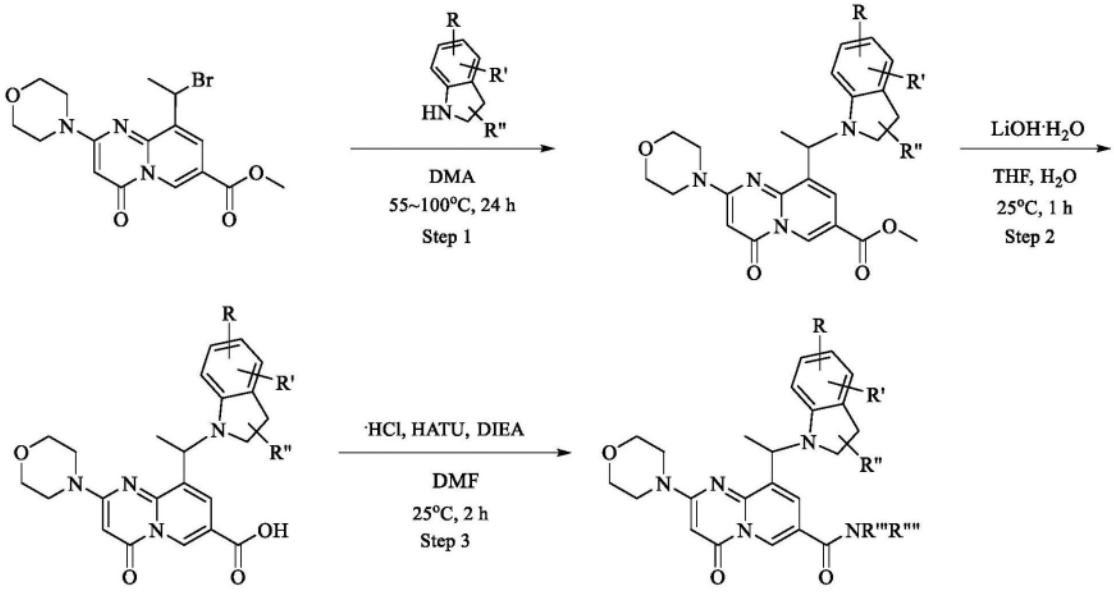
氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(173mg,401.95umol,产率89.32%)为白色固体。^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz)δ13.54(s,1H),9.20(s,1H),8.11(s,1H),6.81～6.77(m,1H),6.58(d,J=7.6Hz,1H),6.54～6.50(m,1H),6.15(t,J=7.6Hz,1H),5.71(s,1H),5.17(t,J=6.4Hz,1H),3.69(s,8H),1.53(d,J=6.4Hz,3H)。

9-(1-((2,3-二氟苯基)氨基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案13中的步骤3)



[0311] 向THF(1mL)中的溶液9-[1-(2,3-二氟苯胺基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(100mg,232.34umol,1eq)和(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺二盐酸盐(130.42mg,697.02umol,3eq)中加入DIEA(180.17mg,1.39mmol,242.81uL,6eq)。然后在0℃、N_2条件下滴加T3P(221.78mg,348.51umol,207.27uL,纯度50%,1.5eq)。将反应混合物在20℃搅拌10小时。LCMS和高效液相色谱法显示反应已完成。将混合物用冰水(0.1mL)猝灭,真空浓缩。经prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-50%,10分钟)纯化。在冷冻干燥下除去溶剂。得到的化合物9-[1-(2,3-二氟苯胺基)乙基]-7-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基]-2-吗啉代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(44.7mg,84.36umol,产率36.31%,纯度99.38%)为白色固体。^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,)δ8.86(s,1H),7.95～7.90(m,1H),6.79(s,1H),6.57～6.49(m,2H),6.18(t,J=1.0Hz,,1H),5.71(s,1H),5.19(t,J=6.8Hz,1H),3.69(8s,8H),3.52～3.48(m,1H),3.40(s,2H),3.25～3.12(m,1H),2.69(d,J=7.2Hz,1H),2.15(s,3H),2.07～2.04(m,3H),1.97～1.93(m,1H),1.70～1.65(m,1H),1.55(d,J=6.4Hz,3H)。MS:99.38%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{27}H_{32}F_2N_6O_3$ 526.25m/z found 527.3$[M+H]^+$。

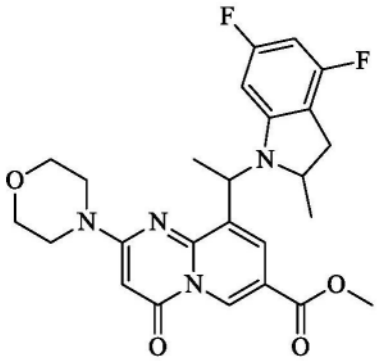
合成方案23



化合物96

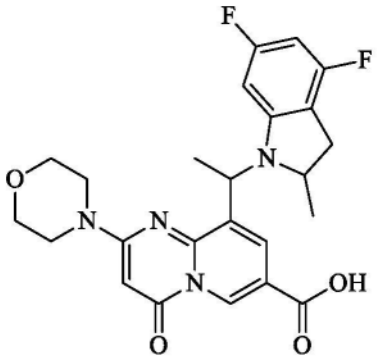
9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案23中的步骤1-3)

9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案23中的步骤1)



[0312] 55℃下,将混合物9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.5g,1.26mmol,1eq)和4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉(213.47mg,1.26mmol,1eq)在DMA(10mL)中搅拌12小时。然后将混合物在100℃下搅拌12小时。LC-MS显示9-(1-溴乙基)-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯已被完全消耗。用水(50mL)淬灭混合物,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯~乙酸乙酯:甲醇=30/1-4/1)纯化。真空浓缩溶剂。得到的化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.36g,743.04umol,产率58.88%)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.28(s,1H),8.04(s,1H),6.26~6.13(m,2H),5.92(s,1H),5.20~5.07(m,1H),4.31~4.27(m,1H),3.90(s,3H),3.68~3.65(m,6H),3.48~3.43(m,4H),1.62(d,J=7.2Hz,3H),1.17(d,J=6.0Hz,3H)。

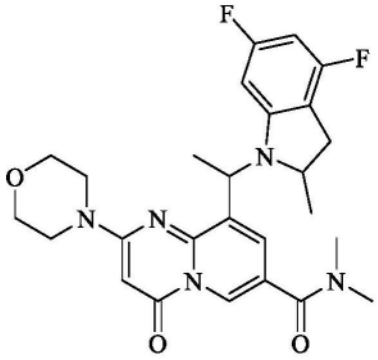
9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案23中的步骤2)



[0313] 向THF(8mL)和H_2O(8mL)中的溶液9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(80mg,165.12umol,1eq)中加入LiOH.H_2O(20.79mg,495.36umol,3eq)。将混合物在25℃搅拌1小时。LC-MS显示9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯已被完全消耗。将混合物在45℃下减压浓缩。向残留物中加入水(10mL),并用2M HCl调节至pH=4。形成了白色沉淀。过滤后,得到的化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(50mg,106.28umol,产率64.36%)为类白色固体。^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.57(s,1H),9.26(s,1H),8.06(s,1H),6.25~6.11(m,2H),5.91(s,1H),5.21~5.07(m,1H),4.32~4.29(m,1H),3.67~3.64(m,6H),3.48~3.42(m,4H),1.63(d,J=7.2Hz,3H),1.16(d,J=6.0Hz,3H)。

化合物97

9-(1-(4,6-二氟-2-甲基吲哚啉-1-基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案23中的步骤3)

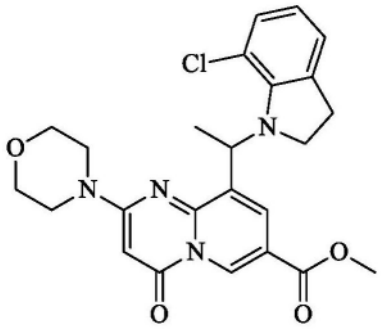


[0314] 在N_2条件、0℃下,向DMF(2mL)中的混合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(50mg,106.28umol,1eq)和N-甲基甲胺(2M,192.23uL,3.62eq)中加入DIEA(68.68mg,531.39umol,92.56uL,5eq)和HATU(60.61mg,159.42umol,1.5eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示反应完全。经prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:40%-70%,10分钟)纯化。在冷冻干燥下除去溶剂。得到的化合物9-[1-(4,6-二氟-2-甲基-吲哚啉-1-基)乙基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(15.1mg,29.65umol,产率27.90%,纯度97.71%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.80(s,1H),7.85(s,1H),6.20~5.99(m,2H),5.65(s,1H),5.12~5.10(m,1H),4.30~4.27(m,1H),3.64~3.61(m,6H),3.48~3.39(m,4H),2.98(s,6H),1.65~1.58(m,3H),1.16~1.12(m,

3H)。HPLC:97.71％(220nm),98.55％(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{29}O_3N_5F_2$ 497.22m/z found 498.2$[M+H]^+$。

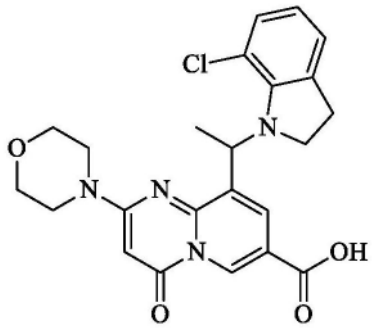
9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案23中的步骤1-3)

9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案23中的步骤1)



[0315] 55℃下,将溶液9-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.2g,504.75umol,1eq)和7-氯吲哚啉(100.79mg,656.18umol,1.3eq)在DMA(3mL)中搅拌10小时。然后将混合物在70℃搅拌10小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝1:1,Rf＝0.26)和LCMS检测显示反应几乎完成。用冰水(20mL)淬灭该混合物,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(5mL×4)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。得到的化合物9-[1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.2g,426.50umol,产率84.50％)为棕色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.29(s,1H),7.98(s,1H),6.99～6.93(m,2H),6.56～6.51(m,1H),6.32～6.30(m,1H),5.67(s,1H),3.90(s,3H),3.62～3.56(m,8H),3.54(t,J＝8.8Hz,2H),3.00(t,J＝8.8Hz,2H),1.55(d,J＝6.4Hz,3H)。

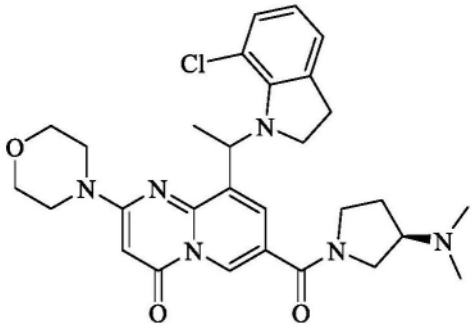
9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案23中的步骤2)



[0316] 20℃下,将溶液9-[1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.2g,426.50umol,1eq)和LiOH.H_2O(53.69mg,1.28mmol,3eq)在THF(3mL)和H_2O(3mL)中搅拌1小时。TLC(石油醚:EtOAc＝0:1,Rf＝0.05)和LCMS检测显示反应完全。减压除去有机溶剂。加入10mL水,用MTBE(5mL x 3)萃取水溶液以除去杂质。用1N HCl在0℃下将水溶液调至pH＝4,形成一些固体。过滤后,收集该固体并在减压下浓缩。得到的化合物9-[1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基]-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.13g,285.77umol,产率67.00％)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ13.55(s,1H),

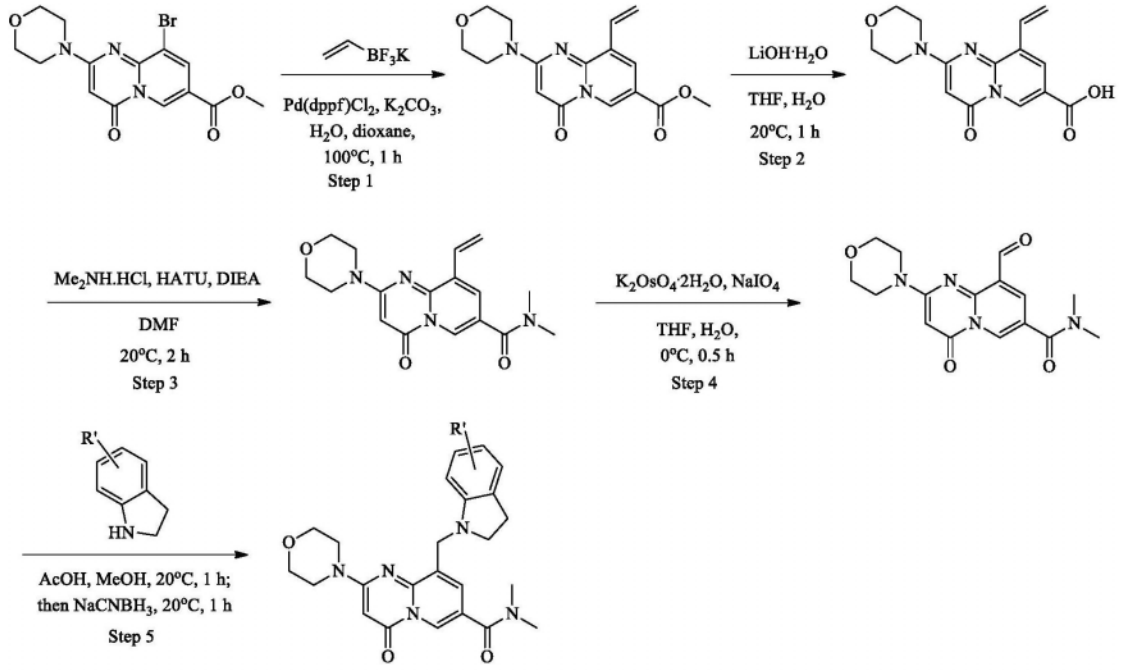
9.27(s,1H),7.99(s,1H),7.01～6.93(m,2H),6.54(t,J＝7.6Hz,1H),6.32(t,J＝6.4Hz,1H),5.75(s,1H),3.76～3.64(m,10H),2.89(t,J＝6.4Hz,2H),1.55(d,J＝6.8Hz,3H)。

9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮的制备(合成方案23中的步骤3)



[0317] 0℃下,向THF(2mL)中的溶液9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-2-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.13g,285.77umol,1eq)和(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(80.21mg,428.66umol,89.12uL,1.5eq,2HCl)、DIEA(184.67mg,1.43mmol,248.88uL,5eq)中滴加T3P(272.78mg,428.66umol,254.94uL,纯度50%,1.5eq)。然后将混合物在20℃下搅拌5小时。HPLC和LCMS分析显示反应已完成。用冰水(3mL)猝灭混合物,并在减压下除去有机溶剂。用DCM和i-PrOH(v:v＝3:1,2mL x 3)萃取水溶液。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。经prep-HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN;B%:22%-52%,8分钟)纯化。冷冻干燥除去洗脱液。得到的化合物9-(1-(7-氯吲哚啉-1-基)乙基)-7-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(57mg,98.09umol,产率34.32%,纯度94.83%)为淡黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.90(s,1H),7.88～7.76(m,1H),6.96～6.92(m,2H),6.54(t,J＝7.6Hz,1H),6.36～6.31(m,1H),5.64(s,1H),3.69～3.55(m,12H),3.30～3.28(m,2H),2.92～2.89(m,2H),2.54～2.48(m,1H),2.18～1.95(m,7H),1.75～1.68(m,1H),1.55(d,J＝6.8Hz,3H)。HPLC:94.83%(220nm),97.70%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{29}H_{35}ClN_6O_3$ 550.25m/z found 551.3$[M+H]^+$。

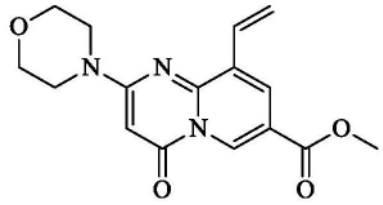
合成方案24



化合物98

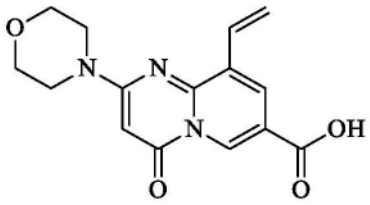
合成方案24中制备化合物的一般步骤

2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案24中的步骤1)



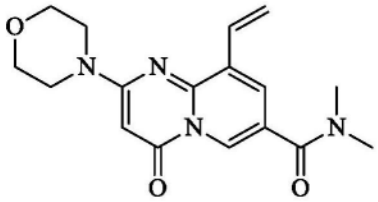
[0318] 将二恶烷(50mL)和H_2O(5mL)中的混合物9-溴-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酸甲酯(5g,13.58mmol,1eq)和氢化钾三氟(乙烯基)硼(2.73g,20.37mmol,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(496.84mg,679.01umol,0.05eq)、K_2CO_3(3.75g,27.16mmol,2eq)脱气并用N_2吹扫3次,然后将混合物在N_2气氛下于100℃搅拌1小时。LC-MS显示反应完全。向混合物中加入DCM(80mL)和水(80mL),然后通过硅藻土垫过滤。分离有机层,用DCM(60mL x 2)萃取水溶液。合并的有机层用盐水(100mL x 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残留物用DCM(3mL)和EtOAc(30mL)研制,然后减压干燥,得到2.7g的2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯。浓缩滤液,残留物通过快速硅胶色谱进一步纯化(Biotage®;20gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液0~100%(乙酸乙酯:DCM=4:1)/石油醚梯度@50mL/min。减压除去洗脱液,得到0.26g的2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯。得到的化合物2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(2.96g,9.37mmol,69.03%产率)为黄色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(s,1H),8.21(s,1H),7.28(dd,J=6.8Hz,11.2Hz,1H),6.14(d,J=18.0Hz,1H),5.68(s,1H),5.55(d,J=11.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.70~3.56(m,8H)。

2-吗啉-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案24中的步骤2)



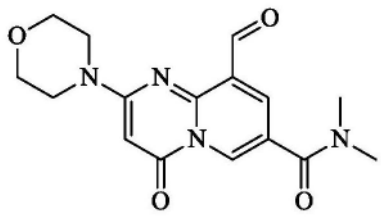
[0319] 向H_2O(10mL)和THF(10mL)中的溶液2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(1.9g,6.03mmol,1eq)中加入LiOH.H_2O(1.01g,24.10mmol,4eq)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC(EtOAc:MeOH=20:1,R_f=0.05)和LCMS检测显示反应已完成。减压除去有机溶剂。用2N HCl在0℃下将水溶液调至pH=4,形成一些黄色固体。过滤后,收集该固体并在减压下浓缩。得到的化合物2-吗啉-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(1.7g,5.64mmol,产率93.64%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.25(s,1H),8.23(s,1H),7.31(dd,J=6.0Hz,11.2Hz,1H),6.14(d,J=17.6Hz,1H),5.69(s,1H),5.55(d,J=11.2Hz,1H),3.70~3.66(m,8H)。

N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案24中的步骤3)



[0320] 0℃下,向DMF(15mL)中的溶液2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(1.7g,5.64mmol,1eq)和N-甲基甲烷胺(1.38g,16.93mmol,1.55mL,3eq,HCl)、DIEA(3.65g,28.21mmol,4.91mL,5eq)中分次加入HATU(2.79g,7.33mmol,1.3eq)。然后将混合物在20℃下搅拌2小时。TLC(EtOAc:MeOH=20:1,R_f=0.1)和LCMS检测显示反应已完成。用冰水(50mL)淬灭混合物,并用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,30mL x 4)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mLx 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化((Biotage®;40gSepaFlash ®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0~23%MeOH/乙酸乙酯,梯度@30mL/min)。减压除去洗脱液。得到的化合物N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(1.5g,4.57mmol,产率80.96%)为淡黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.78(s,1H),8.07(s,1H),7.34(dd,J=6.8Hz,10.8Hz,1H),6.15(d,J=18.0Hz,1H),5.68(s,1H),5.54(d,J=12.0Hz,1H),3.70~3.66(m,8H),3.02(s,6H)。

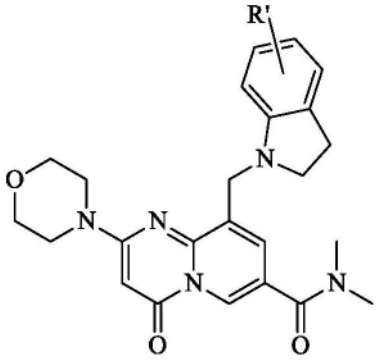
9-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案24中的步骤4)



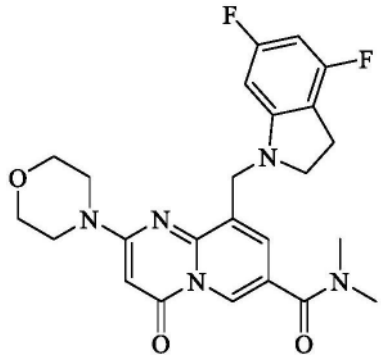
[0321] 20℃下,将THF(20mL)和H_2O(20mL)中的混合物N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(1.4g,4.26mmol,1eq)和K_2OsO_4.$2H_2O$(157.09mg,

426.35umol,0.1eq)搅拌半小时。然后在0℃下分次加入$NaIO_4$(2.74g,12.79mmol,708.75uL,3eq),并将混合物在0℃下搅拌半小时。TLC(EtOAc:MeOH=20:1,R_f=0.12)和LCMS检测显示反应已完成。用EtOAc(20mL x 4)萃取混合物。合并的有机层用盐水(15mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。然后用DCM和i-PrOH(v:v=3:1,20mL x 4)萃取水溶液。合并的有机层用盐水(15mL x 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。得到的化合物9-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(1g,3.03mmol,产率71.00%)为棕色固体。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.69(s,1H),9.02(s,1H),8.18(s,1H),5.73(s,1H),3.70~3.66(m,8H),3.02(s,6H)。

合成方案24步骤5中化合物的制备



[0322] 20℃下,将溶液9-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(454.08umol,1eq)和AcOH(13.62mmol,779.07uL,30eq)、吲哚啉(590.30umol~698.46umol,1.3eq~2.0eq)在MeOH(6mL/mmol~8mL/mmol)中的搅拌1小时。然后在0℃下分次加入$NaBH_3CN$(908.16umol,2eq),并在20℃下搅拌该混合物1小时。在0℃下用冰水猝灭混合物,并在减压下除去有机溶剂。用饱和$NaHCO_3$将水溶液调至pH=8,然后用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。经prep-HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um或Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:20%-55%,8分钟)。将洗脱液冻干,得到所需产物。9-((4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案24中的步骤5)

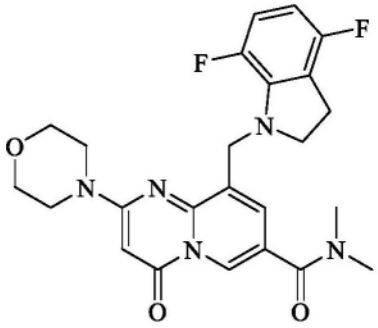


[0323] 20℃下,将溶液9-甲酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(0.3g,454.08umol,纯度50%,1eq)和AcOH(818.03mg,13.62mmol,779.07uL,30eq)、4,6-二氟吲哚啉(152.64mg,590.30umol,纯度60%,1.3eq)在MeOH(3mL)中搅拌1小时。然后在0℃下分次加入$NaBH_3CN$(57.07mg,908.16umol,2eq),并在20℃下搅拌该混合物1小时。

HPLC和LCMS分析显示反应已完成。在0℃下用冰水(1mL)猝灭混合物,并在减压下除去有机溶剂。用饱和$NaHCO_3$将水溶液调至pH=8,然后用EtOAc(2mL x 4)萃取。合并的有机层用盐水(5mL x 1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。经prep-HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-45%,8分钟)。冷冻干燥除去洗脱液。得到的化合物9-[(4,6-二氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(37mg,77.30umol,产率17.02%,纯度98.08%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.77(s,1H),7.65(s,1H),6.33~6.26(m,2H),5.69(s,1H),4.55(s,2H),3.69~3.62(m,8H),3.60(t,J=8.4Hz,2H),3.00(t,J=8.8Hz,2H),2.97(s,6H)。HPLC:98.08%(220nm),97.97%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}F_2N_5O_3$ 469.19m/z found 470.2$[M+H]^+$。

化合物99

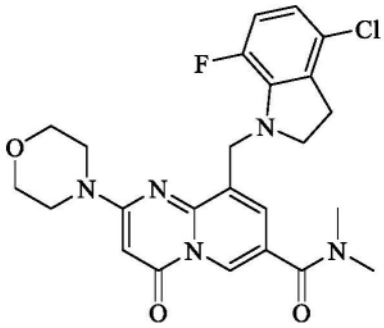
9-((4,7-二氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺是根据本申请合成方案24中步骤5所述的方法制备的。



[0324] 得到的化合物99(14.8mg,30.17umol,产率16.61%,纯度95.72%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.78(s,1H),7.75(s,1H),6.95~6.88(m,1H),6.45~6.40(m,1H),5.68(s,1H),4.70(s,2H),3.69~3.66(m,8H),3.57(t,J=8.8Hz,2H),3.07(t,J=8.8Hz,2H),2.97(s,6H)。HPLC:95.72%(220nm),98.26%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}F_2N_5O_3$ 469.19m/z found 470.2$[M+H]^+$。

化合物100

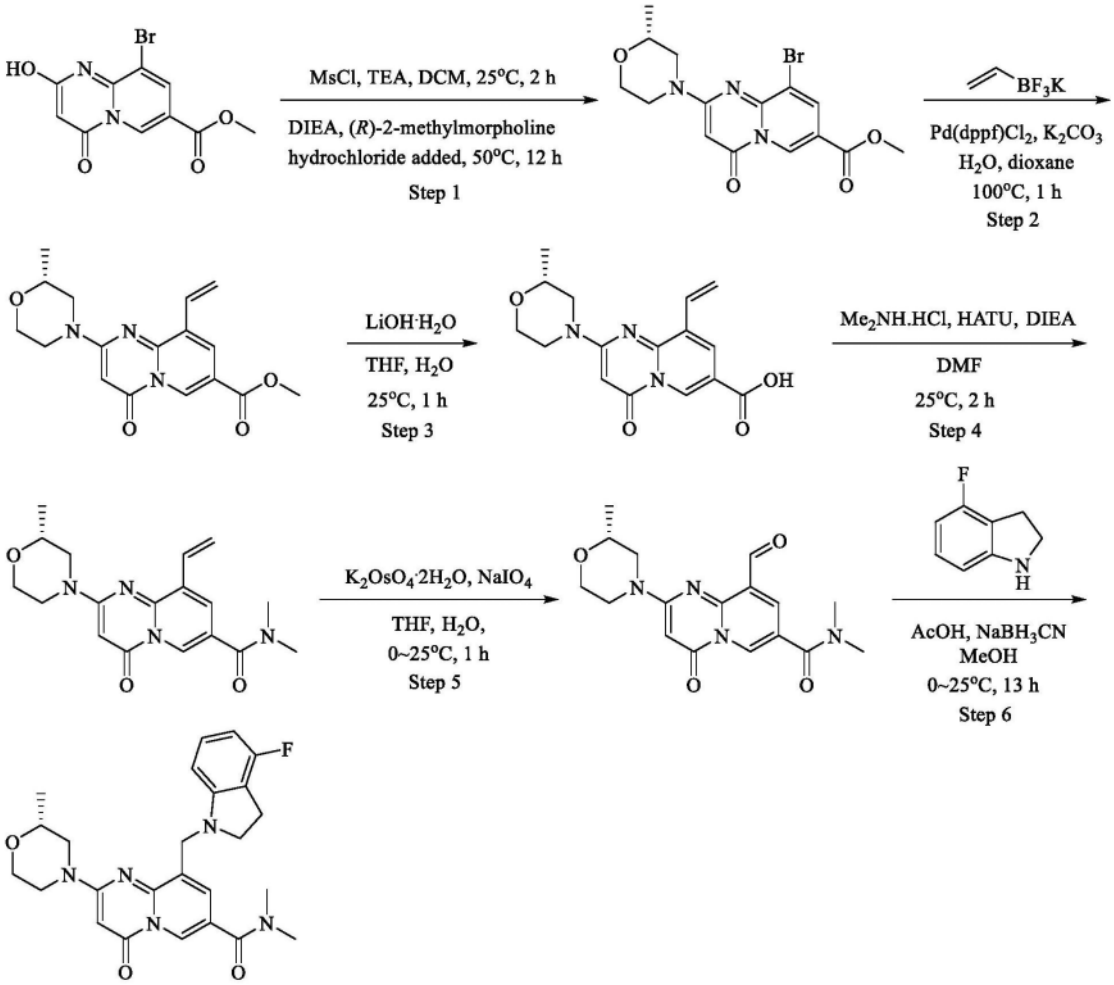
9-((4-氯-7-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺根据本申请合成方案24中步骤5所述的方法制备的。



[0325] 得到的化合物100(13.6mg,27.27umol,产率9.01%,纯度97.45%)为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),7.75(s,1H),6.96~6.91(m,1H),6.65~6.62(m,1H),5.68(s,1H),4.70(s,2H),3.65(s,8H),3.57(t,J=8.8Hz,2H),3.07(t,J=8.8Hz,2H),2.97(s,6H)。LCMS:97.45%(220nm),98.43%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$

485.16m/z found 486.1[M+H]$^+$。

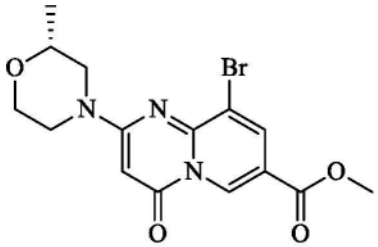
合成方案25



化合物101

(R)-9-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2$_a$]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案25中的步骤1-6)

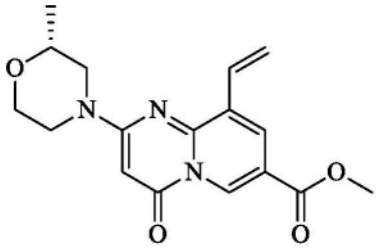
(R)-9-溴-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(合成方案25中的步骤1)



[0326] 在N_2条件、0℃下,向DCM(60mL)中的混合物9-溴-2-羟基-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(4.3g,14.38mmol,1eq)和Et_3N(2.91g,28.76mmol,4.00mL,2eq)中滴加MsCl(3.63g,31.69mmol,2.45mL,2.20eq)。将反应混合物在25℃搅拌2小时。然后在25℃下加入(2R)-2-甲基吗啉盐酸盐(2.00g,14.53mmol,1eq)和DIEA(3.76g,29.06mmol,5.06mL,2eq)。将反应混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应几乎完成。将混合物冷却至0℃,然

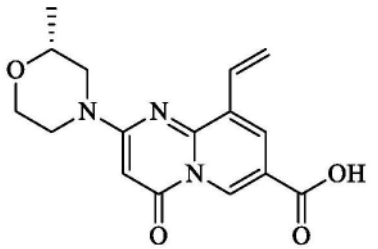
后用2N HCl调节至pH＝7。分离有机相,用DCM(50mL x 3)萃取水相。合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。用DCM(15mL)在25℃下研磨粗产物半小时。得到的化合物9-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(2.6g,6.80mmol,产率46.82%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.24(s,1H),8.37(s,1H),5.71(s,1H),3.95～3.93(m,1H),3.90(s,3H),3.56～3.46(m,2H),3.36～3.33(m,2H),3.04～3.02(m,1H),2.75～2.66(m,1H),1.16(d,J＝6.0Hz,3H)。

(R)-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸酯的制备(合成方案25中的步骤2)



[0327] 在N_2条件、25℃下,向二恶烷(20mL)和H_2O(10mL)中的混合物9-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(2.6g,6.80mmol,1eq)和三氟(乙烯基)硼氮钾(1.37g,10.20mmol,1.5eq)中加入K_2CO_3(1.88g,13.61mmol,2eq)和Pd(dppf)Cl_2(248.87mg,340.13umol,0.05eq)。将反应混合物在100℃搅拌1小时。LCMS显示9-溴-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯被完全消耗。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。滤液在45℃下减压浓缩。残留物溶于EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)中。分离有机相,水相用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过快速硅胶色谱法(Brotage®;40gSepaFlash®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0～100%乙酸乙酯/石油醚(梯度@80mL/min)。真空浓缩溶剂。得到的化合物2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.9g,2.73mmol,产率40.17%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.25(s,1H),8.22(s,1H),7.30(dd,J＝11.2Hz,17.6Hz,1H),6.14(d,J＝17.6Hz,1H),5.71(s,1H),5.56(d,J＝11.2Hz,1H),4.29(s,2H),3.93～3.89(m,4H),3.58～3.49(m,2H),3.01(t,J＝9.6Hz,1H),2.69(t,J＝11.6Hz,1H),1.17(d,J＝6.0Hz,3H)。

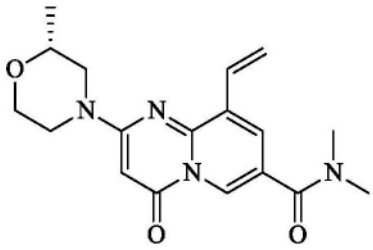
(R)-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸的制备(合成方案25中的步骤3)



[0328] 25℃下,向THF(5mL)中的溶液2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.9g,2.73mmol,1eq)中加入H_2O(5mL)中的溶液LiOH.H_2O(344.02mg,8.20mmol,3eq)。将反应混合物在25℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至0℃,并用2N HCl调节至pH＝4。过滤后收集黄色沉淀。得到的化合物2-[(2R)-2-甲基

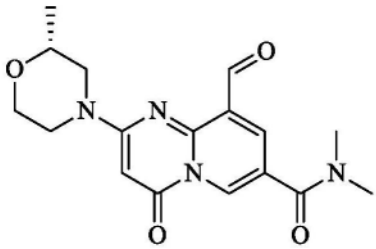
吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.66g,2.09mmol,产率76.60%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ9.25(s,1H),8.23(s,1H),7.31(dd,J=11.6Hz,18.0Hz,1H),6.14(d,J=17.2Hz,1H),5.70(s,1H),5.56(d,J=11.6Hz,1H),3.93~3.90(m,2H),3.55~3.48(m,3H),3.04~2.98(m,1H),2.69~2.50(m,1H),1.17(d,J=6.0Hz,3H)。

(R)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-9-乙烯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案25中的步骤4)



[0329] 在N_2条件、0℃下,向DMF(10mL)中的混合物2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸(0.66g,2.09mmol,1eq)和Me_2NH(512.04mg,6.28mmol,575.33uL,纯度100%,3eq,HCl)、DIEA(1.35g,10.47mmol,1.82mL,5eq)中分次加入HATU(1.19g,3.14mmol,1.5eq)。在25℃下该混合物搅拌2小时。LCMS显示2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-羧酸消耗完全。用冰水(15mL)猝灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化(Biotage®;8gSepaFlash®硅胶闪蒸柱,洗脱液为0~100%乙酸乙酯/石油醚(梯度@45mL/min)。真空浓缩溶剂。得到的化合物N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(0.43g,1.26mmol,产率60.00%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.77(s,1H),8.06(s,1H),7.34(dd,J=11.2Hz,18.0Hz,1H),6.15(d,J=16.8Hz,1H),5.70(s,1H),5.54(d,J=12.0Hz,1H),3.69~3.59(m,1H),3.55~3.45(m,2H),3.23~3.08(m,2H),3.02(s,6H),2.99~2.93(m,1H),2.70~2.62(m,1H),1.24(d,J=6.0Hz,3H)。

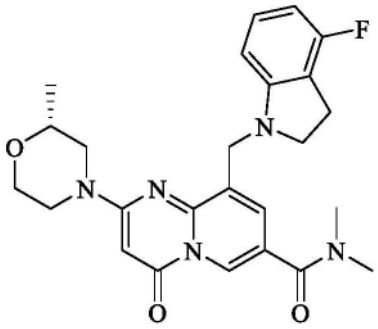
(R)-9-甲酰基-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案25中的步骤5)



[0330] 向THF(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-9-乙烯基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(0.2g,584.13umol,1eq)在中加入$K_2OsO_4.2H_2O$(21.52mg,58.41umol,0.1eq),并在25℃下搅拌该混合物半小时。然后在0℃下将$NaIO_4$(374.82mg,1.75mmol,97.10uL,3eq)分次加入上述混合物中,并在0℃下搅拌该混合物半小时。LCMS表明反应完全。反应混合物用冰水(20mL)猝灭,然后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。得到的化合物9-甲酰

基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(0.1g,290.39umol,产率49.71%)为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.70(s,1H),9.01(s,1H),8.17(s,1H),5.76(s,1H),3.92~3.90(m,1H),3.53~3.47(m,4H),3.02(s,6H),2.97~2.95(m,1H),2.73~2.71(m,1H),1.18(d,J=6.0Hz,3H)。

(R)-9-((4-氟吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺的制备(合成方案25中的步骤6)

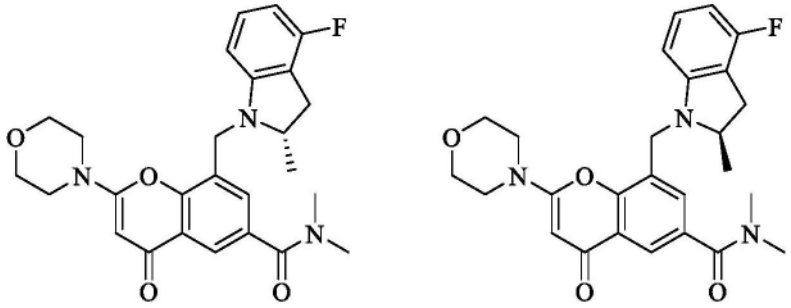


[0331] 25℃下,向MeOH(10mL)中的混合物9-甲酰基-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(0.1g,290.39umol,1eq)和4-氟吲哚啉(39.83mg,290.39umol,1eq)中加入AcOH(523.16mg,8.71mmol,498.24uL,30eq),并在25℃下搅拌该混合物12小时。然后将混合物冷却至0℃,并分次加入$NaBH_3CN$(36.50mg,580.78umol,2eq)。在25℃搅拌该混合物1小时。LCMS表明反应完全。用冰水(1mL)淬灭反应混合物,并在45℃下减压浓缩。残留物通过prep-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:25%-55%,8分钟)。冷冻干燥条件下除去溶剂。得到的化合物9-[(4-氟吲哚啉-1-基)甲基]-N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-甲酰胺(18.0mg,37.08umol,产率12.77%,纯度95.89%)为类白色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ8.77(s,1H),7.68(s,1H),7.02~6.96(m,1H),6.41~6.34(m,2H),5.70(s,1H),4.51(s,2H),4.42~4.26(m,2H),3.87(d,J=11.2Hz,1H),3.57~3.46(m,4H),3.03(t,J=8.4Hz,2H),2.96(s,6H),2.95~2.93(m,1H),2.64~2.61(m,1H),1.13(d,J=6.4Hz,3H)。HPLC:95.89%(220nm),99.55%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{25}H_{28}O_3N_5F$ 465.22m/z found 466.2$[M+H]^+$。

化合物102和化合物103

(S)-8-((4-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺和(R)-8-((4-氟-2-

甲基吲哚啉-1-基)甲基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的制备



[0332] 通过手性分离得到257mg化合物33。(手性制备仪器:Thar 80制备型SFC柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm);流动相:[Neu-EtOH];B%:55%-55%,6分钟)。获得了两种异构体,并随机分配了手性中心。

[0333] 化合物102被命名为8-[[(2S)-4-氟-2-甲基-吲哚啉-1-基]甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(白色固体,108.1mg,232.22umol,产率42.06%,纯度100%,Rt=1.452分钟,手性HPLC法,99.72%e.e.)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.81(s,1H),7.52(s,1H),6.96(d,J=5.2Hz,1H),6.38(t,J=8.0Hz,1H),6.10(d,J=7.6Hz,1H),5.59(s,1H),4.63~4.54(m,2H),3.89(d,J=5.2Hz,1H),3.70(s,4H),3.53(s,4H),2.94(s,3H),2.84(s,3H),2.68~2.63(m,2H),1.26(d,J=5.2Hz,3H)。HPLC:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ 465.21m/z found 466.2$[M+H]^+$。

[0334] 化合物103被命名为8-[[(2R)-4-氟-2-甲基-吲哚啉-1-基]甲基]-N,N-二甲基-2-吗啉-4-氧代-色烯-6-甲酰胺(白色固体,97mg,208.37umol,产率37.74%,纯度100%,Rt=1.800分钟,手性HPLC法,98.52%e.e.)。

[0335] 手性分析仪器:Waters UPCC与PDA;柱:Chiralpak AD-3,50*4.6mm I.D.,3um;流动相:[CO_2-EtOH(0.05% IPAm)];B%:5%-50%,3分钟;流速:3.4mL/min;色谱柱温度:35℃;ABPR:1800psi。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ7.81(s,1H),7.52(s,1H),6.96(d,J=6.4Hz,1H),6.38(d,J=7.6Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),5.59(s,1H),4.64~4.54(m,2H),3.89(d,J=5.6Hz,1H),3.70(s,4H),3.53(s,4H),2.94(s,3H),2.84(s,3H),2.68~2.63(m,2H),1.25(d,J=4.4Hz,3H)。HPLC:100.00%(220nm),100.00%(254nm).MS(ESI):mass calcd.For $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ 465.21m/z found 466.2$[M+H]^+$。

细胞测试

[0336] 通过定量HCC70细胞中AKT的磷酸化水平来确定PI3Kβ抑制剂的细胞活性。使用蛋白质印迹法检测细胞的磷酸化AKT(Ser473)和磷酸化AKT(Thr308)水平。第1天,以每孔100,000个细胞的浓度在Falcon 12孔细胞培养板接种HCC70细胞(ATCC#CRL-2315)(Corning#353043),加入1ml包含10%热灭活的FBS(GIBCO#10438026),1%Pen-Strep(GIBCO#15140122)完全培养基(RPMI-1640,GIBCO#11875093),37℃,5%CO_2的孵育过夜。第2天,更换新鲜完全培养液(1ml/孔)并加入化合物(500nM)或DMSO(0.1%,Sigma Aldrich#8418),37℃,5%CO_2孵箱内继续孵育60分钟。

[0337] 在细胞处理期结束后,抽除培养液,加入100uL RIPA细胞裂解液(Sigma Aldrich#R0278)裂解贴壁细胞。通过SDS-PAGE解析体积(15uL)的蛋白质,并将其转移到PVDF(Millipore#IPFL00010)膜上进行免疫印迹分析。一抗如下:磷酸化AKT(Ser473)(CST#4060),磷酸化AKT(Thr308)(CST#2965),AKT(CST#9272)。使用山羊抗兔IgG荧光偶联二抗(Invitrogen#A21109),在Odyssey CLx成像系统(Li-Cor)上显示指定的蛋白。使用Odyssey 3.0软件进行带强度的定量。使用以下公式通计算化合物对AKT活性的抑制:AKT抑制(AI)=((p-AKT(Ser 473)或p-AKT(Thr 308))/(总AKT))化合物÷((p-AKT(Ser 473)或p-AKT(Thr 308))/(总AKT))DMSO。抑制指数以AI的百分比评估。抑制指数+(20~60%),++(60%-80%),+++(80%-90%)和++++>90%。

表1生物学结果-细胞测试

化合物	AI 指数 (HCC70)	
	p-AKT ser 473	p-AKT Thr 308
化合物 1	++	++
化合物 2	++	++
化合物 3	++	++
化合物 4	++	++
化合物 5	++	++
化合物 6	++	++
化合物 7	++	++
化合物 8	++	++
化合物 9	+++	+++
化合物 10	++++	++++
化合物 11	++++	++++
化合物 12	++++	++++
化合物 13	+++	+++
化合物 14	+	+
化合物 15	++++	++++
化合物 16	++++	++++
化合物 17	++	++
化合物 18	-	-
化合物 19	++++	++++
化合物 20	++	++
化合物 21	+++	+++
化合物 22	++++	++++
化合物 23	++	++

化合物 24	++++	++++
化合物 25	++++	++++
化合物 26	-	-
化合物 27	++++	++++
化合物 28	++	++
化合物 29	++++	++++
化合物 30	+++	+++
化合物 31	++++	++++
化合物 32	++++	++++
化合物 33	++++	++++
化合物 34	+++	+++
化合物 35	-	-
化合物 36	++++	++++
化合物 37	+++	+++
化合物 38	++++	++++
化合物 39	++++	++++
化合物 40	++++	++++
化合物 41	+++	+++
化合物 42	++++	++++
化合物 43	+++	+++
化合物 44	+++	+++
化合物 45	++++	++++
化合物 46	+++	+++
化合物 47	++++	++++
化合物 48	+++	+++
化合物 49	++	++
化合物 50	++++	++++
化合物 51	++++	++++
化合物 52	++	++
化合物 53	++	++
化合物 54	+	+
化合物 55	+	+
化合物 56	++	++
化合物 57	++	++
化合物 58	+++	+++
化合物 59	+++	+++
化合物 60	+++	+++
化合物 61	+	+
化合物 62	+++	+++
化合物 63	++++	++++
化合物 64	++++	++++
化合物 65	+	+
化合物 66	+++	+++
化合物 67	++	++
化合物 68	++++	++++
化合物 69	-	-

化合物 70	+++	+++
化合物 71	++++	++++
化合物 72	+	+
化合物 73	-	-
化合物 74	-	-
化合物 75	-	-
化合物 76	-	-
化合物 77	-	-
化合物 78	+++	+++
化合物 79	+++	+++
化合物 80	++	++
化合物 81	++	++
化合物 82	+++	+++
化合物 83	++	++
化合物 84	+++	+++
化合物 85	++	++
化合物 86	++++	++++
化合物 87	++	++
化合物 88	++	++
化合物 89	+	N/A
化合物 90	++++	++++
化合物 91	++++	++++
化合物 92	++	++
化合物 93	+++	+++
化合物 94	++	++
化合物 95	++	++
化合物 96	++++	++++
化合物 97	+	+
化合物 98	+++	+++
化合物 99	+++	+++
化合物 100	+++	+++
化合物 101	++++	++++
化合物 102	++++	++++

酶结合测定法(KINOMEscan)

[0338] 使用由美国加利福尼亚州圣地亚哥的Eurofins DiscoveRx Corporation(www.eurofinsdiscoveryservices.com)的KINOMEscan技术检测化合物的激酶酶结合亲和力。表2和表3报告了获得的PIK3β的解离常数(dissociation constant,Kd)值:

表2生物学结果-PIK3β酶结合亲和力和细胞分析

化合物	Kd(nM)	AI 指数 (HCC70)	
	PIK3Cb_h	p-AKT ser 473	p-AKT Thr 308
化合物 10	0.20	++++	++++
化合物 12	0.55	+++	+++

化合物 13	0.14	++++	++++
化合物 15	0.059	++++	++++
化合物 16	0.19	++++	++++
化合物 19	0.067	++++	++++
化合物 21	0.31	+++	+++
化合物 25	0.21	++++	++++
化合物 27	0.28	++++	++++
化合物 29	0.17	++++	++++
化合物 30	0.32	+++	+++
化合物 32	0.18	++++	++++
化合物 33	0.49	++++	++++
化合物 34	0.37	+++	+++
化合物 38	0.52	++++	++++
化合物 39	0.072	++++	++++
化合物 42	0.26	++++	++++
化合物 44	1.3	+++	+++
化合物 48	0.26	+++	+++
化合物 49	0.67	++	++
化合物 50	0.11	++++	++++
化合物 51	0.12	++++	++++
化合物 58	2.0	+++	+++
化合物 59	0.61	+++	+++

表3生物学结果-PIK3β酶结合亲和力和细胞分析

化合物	Kd(nM)			AI 指数 (HCC70)		
	PIK3Ca_h	PIK3Cb_h	PIK3Cd_h	PIK3Cg_h	p-AKT ser 473	p-AKT Thr 308
化合物 10	22	0.2	8	730	++++	++++
化合物 16	36	0.19	8.1	110	++++	++++
化合物 21	45	0.31	58	2200	+++	+++
化合物 32	54	0.18	19	500	++++	++++
化合物 33	17	0.49	12	320	++++	++++
化合物 48	130	0.26	40	730	+++	+++
化合物 48-P1	>10000	400	>10000	>10000	-	-
化合物 48-P2	>10000	740	>10000	>10000	-	-
化合物 48-P3	92	0.11	8.9	1100	++++	++++
化合物 48-P4	190	0.12	18	1600	++++	++++
化合物 90	3.2	0.075	1.5	87	++++	++++
化合物 91	22	1	7.4	230	++++	++++

[0339] 在本发明中,优选实施例中的参考附图描述了申请的公开内容,其中相同的数字表示相同或相似的元素。在整个说明书中,对“一个实施例”,“一个实施例”或类似语言的引用意味着结合该实施例描述的特定特征,结构或特性包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书的短语“在一个实施例中”,“在某个实施例中”的出现和类似的语言可以但并非必须全部指代同一实施例。

[0340] 在一个或多个实施例中,可以以任何适当的方式组合申请的公开内容的所描述的

特征,结构或特性。在说明书中,列举了许多具体细节以提供对本发明实施例的透彻理解。但是,相关领域的技术人员将认识到,可以在没有一个或多个具体细节的情况下,或者在其他方法,组件,材料等的情况下实施申请人的组成和/或方法。在其他情况下,没有对公知的结构,材料或操作进行详细描述,以避免混淆本公开的内容。

[0341] 在本说明书和所附的权利要求书中,除非上下文另外明确指出,单数形式的“一个”,“一种”和“该”包括其复数形式。

[0342] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。尽管类似于或等同于本文描述的方法和材料的任何方法和材料也可以用于本公开的实践或测试中,但优选发明中描述的方法和材料。除了所公开的特定顺序之外,可以以逻辑上可能的任何顺序执行本文叙述的方法。

参考文献

[0343] 在本公开中对其他文件的参考及引用,例如专利、专利申请、专利出版物、期刊、书籍、论文、网络内容。为了所有目的,所有这些文件据此全文以引用方式并入本申请。通过引用并入本文但与本文明确阐述的现有定义,声明或其他公开材料相冲突的任何材料或其部分,仅以在该并入的材料与本公开内容之间不发生冲突的程度进行并入本公开材料。在发生冲突的情况下,将以本公开作为优选公开来解决该冲突。

等同原则

[0344] 代表性实施例旨在帮助说明本发明,而不旨在也不应解释为限制本发明的范围。实际上,除了本文中展示和描述的那些之外,根据本发明的全部内容,包括实施例以及对科学文献和专利的参考,对于本领域技术人员而言,本发明的各种修改及其许多其他实施方式将变得显而易见。实施例包含重要的附加信息,例证和指导,可以在其各种实施例及其等同形式中适于本发明的实施例。