



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112351780 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 01

(21) 申请号 201980029408.2

(22) 申请日 2019.05.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112351780 A

(43) 申请公布日 2021.02.09

(30) 优先权数据
62/665,818 2018.05.02 US
62/773,915 2018.11.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/030277 2019.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/213318 EN 2019.11.07

(73) 专利权人 纳维尔制药有限公司

地址 美国加利福利亚州

(72) 发明人 P·琼斯 J·克罗斯 J·伯克
T·麦卡福 康志军

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 邹宗亮 牟科

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2017342078 A1, 2017.11.30

审查员 刘玮

权利要求书3页 说明书88页

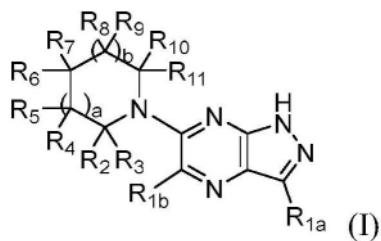
(54) 发明名称

PTPN11的取代的杂环抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及可用作治疗或预防癌症和其他PTP介导的疾病的PTPN11抑制剂的化合物。本文公开了新的化合物和基于吡唑并吡嗪的化合物及其作为治疗疾病的药物的应用。

1. 结构式I的化合物



或其盐或互变异构体,其中:

a为1;

b为1;

R_{1a}选自C₆₋₁₀芳基和含有1至4个独立地选自N、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;所述R_{1a}的芳基或杂芳基任选地被1至5个R₁₂基团取代,所述R₁₂基团独立地选自卤素、氨基、C₁₋₄烷基氨基和C₁₋₄二烷基氨基;

R_{1b}选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆羟基烷基;

R₂、R₃、R₁₀和R₁₁各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

R₄、R₅、R₈和R₉独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

R₆和R₇与它们所相连的碳原子一起形成一个3至7元的饱和或不饱和环,该环包含1-3个独立地选自N、C(O)、O和S(O)_m的杂原子或基团,并且其被一个R₁₇基团取代,并且其被一个或多个R₁₈基团取代;

m为0、1或2;以及

每个R₁₇和R₁₈独立地选自氨基、三氟甲基和C₁₋₄烷基。

2. 权利要求1所述的化合物,其中:

a为1;

b为1;

R_{1a}选自苯基、吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡唑基和哒嗪基;所述R_{1a}任选地被1至5个R₁₂基团取代,所述R₁₂基团独立地选自卤素、氨基、C₁₋₄烷基氨基和C₁₋₄二烷基氨基;

R_{1b}选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆羟基烷基;

R₂、R₃、R₁₀和R₁₁各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

R₄、R₅、R₈和R₉独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

R₆和R₇与它们所相连的碳原子一起形成一个3至7元的饱和或不饱和环,该环包含1-3个独立地选自N、C(O)和O的杂原子或基团,并且其被一个R₁₇基团取代,并且其被一个或多个R₁₈基团取代;以及

每个R₁₇和R₁₈独立地选自氨基、三氟甲基和C₁₋₄烷基。

3. 权利要求2所述的化合物,其中:

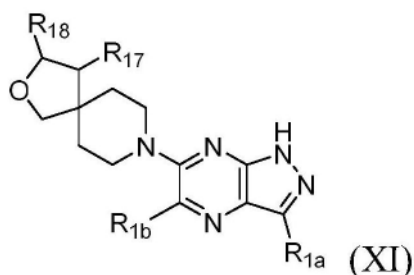
a为1;

b为1;

R_{1a}选自苯基和吡啶基;所述R_{1a}任选地被1至5个R₁₂基团取代,所述R₁₂基团独立地选自卤素、氨基、C₁₋₄烷基氨基和C₁₋₄二烷基氨基;

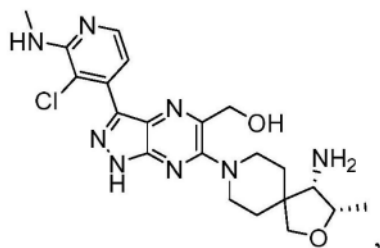
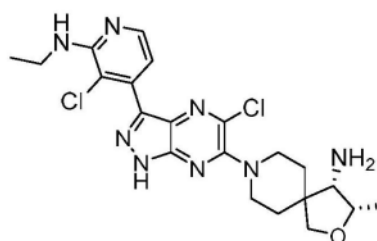
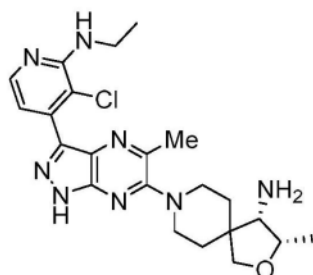
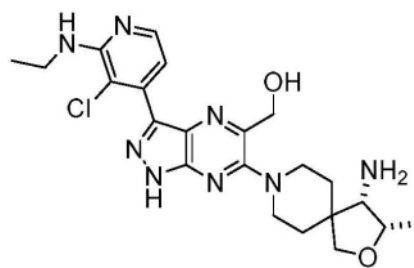
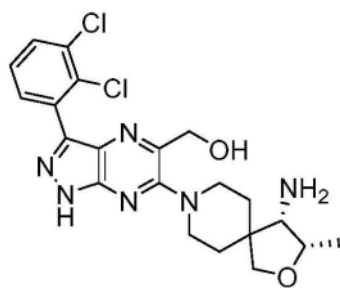
R_{1b}选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆羟基烷基;

- R_2 、 R_3 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；
 R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；
 R_6 和 R_7 与它们所相连的碳原子一起形成一个5至6元杂环烷基，并且其被一个 R_{17} 基团取代，并且其被一个或多个 R_{18} 基团取代；以及
 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自氨基、三氟甲基和 C_{1-4} 烷基。
4. 权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有结构式XI：



其中 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{17} 和 R_{18} 如权利要求1-3中任一项所定义。

5. 权利要求1所述的化合物，其具有选自以下的结构：



和

或其盐或互变异构体。

6. 权利要求1所述的化合物，其用作药物。
7. 权利要求1所述的化合物，其用于治疗由一种或多种PTPN11突变驱动的疾病。
8. 权利要求1所述的化合物，其用于治疗癌症。
9. 权利要求8所述的化合物，其中所述癌症选自白血病、黑素瘤、乳腺癌和结肠癌。
10. 权利要求1-5中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗通过抑制PTPN11而改善的疾病或病症的药物中的用途。

11. 权利要求10的用途,其中所述疾病或病症为癌症。
12. 权利要求11的用途,其中所述癌症选自白血病、黑素瘤、乳腺癌和结肠癌。
13. 一种药物组合物,其包含权利要求1-5中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。
14. 一种在体外抑制PTPN11的方法,包括使PTPN11与权利要求1-5中任一项中所述的化合物接触。
15. 治疗有效量的权利要求1-5中任一项所述的化合物和另一种治疗剂在制备用于治疗PTPN11介导的疾病的药物中的用途。
16. 权利要求15所述的用途,其中所述疾病是癌症。
17. 权利要求16所述的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠癌、白血病和黑素瘤。

PTPN11的取代的杂环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年5月2日提交的美国临时申请号62/665,818和2018年11月30日提交的美国临时申请号62/773,915的优先权,将其全部引入本文作为参考。

[0003] 关于由联邦政府资助的研发工作所获得的发明权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 针对在光盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录

[0006] 不适用

背景技术

[0007] 本文公开了基于吡唑并吡嗪的新化合物及其作为治疗疾病的药物的应用。还提供了在人或动物受试者中抑制PTPN11 (SHP2) 活性的方法,所述方法用于治疗疾病,例如癌症,包括白血病和黑素瘤,以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

[0008] 酪氨酸磷酸化调节从细胞分化到生长和凋亡等的人的细胞过程。酪氨酸磷酸化受蛋白质酪氨酸激酶 (PTK) 和蛋白-酪氨酸磷酸酶 (PTP) 调节。由PTK和PTP活性决定的调节作用的破坏被认为会导致癌症。PTK抑制剂已被开发作为潜在的癌症治疗剂。最近的研究也揭示了PTP在细胞调节中的可能作用。(AJ Barr et al. Cell 2009, 136, 352-363. JN Andersen et al Mol. Cell. Biol. 2001, 21, 7117-7136)。

[0009] 非受体型蛋白-酪氨酸磷酸酶11 (PTPN11, 也称为Src同源性-2磷酸酶 (SHP2)) 是由PTPN11基因编码的非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶。该PTP包含两个串联的Src同源性-2 (SH2) 域,该域作为磷酸-酪氨酸结合域,催化域和C-末端尾部而起作用。在基础状态下,该蛋白质通常以无活性、自我抑制的构型存在,伴有阻断活性位点的N-末端的SH2结构域。当受到细胞因子介导的信号转导和磷酸化蛋白与SH2结构域结合的生长因子的刺激时,该自抑制得以缓解,这使上述活性位点可用于PTPN11底物的去磷酸化 (MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23-30. KS Grossmann, Adv. Cancer Res. 2010, 106, 53-89. W. Q. Huang et al. Curr. Cancer Drug Targets 2014, 14, 567-588. C. Gordon et al. Cancer Metastasis Rev. 2008, 27, 179-192.)。

[0010] PTPN11的种系 (Germ-line) 和体细胞突变已在几种人类疾病中报道,这些疾病导致了催化活性的功能获得 (gain-of-function), 包括Noonan综合征和Leopard综合征;以及多种癌症,例如青少年骨髓单核细胞白血病,神经母细胞瘤,骨髓增生异常综合症,B细胞急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤,黑素瘤,急性髓细胞性白血病以及乳腺癌,肺癌和结肠癌 (MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23-30)。最近的研究表明,单PTPN11突变能够诱发小鼠的Noonan综合征,JMML样骨髓增生性疾病和急性白血病。这些突变破坏了N-SH2域和催化位点之间的自抑制作用,使底物可组成性地进入酶的催化位点 (E. Darian et al, Proteins, 2011, 79, 1573-1588. Z-H Yu et al, JBC, 2013, 288, 10472, W Qiu et al BMC Struct. Biol. 2014, 14, 10)。

[0011] PTPN11在大多数组织中广泛表达,并在各种细胞信号事件中起调节作用,这些事

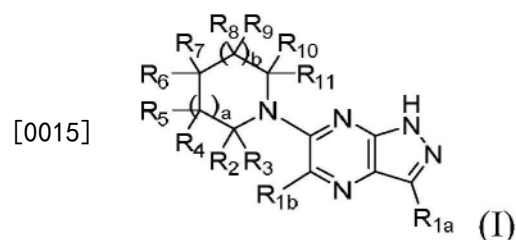
件对于通过多种信号途径(包括Ras-MAPK、JAK-STAT或PI3K-AKT途径)的多种细胞功能(包括增殖、分化、细胞周期维持、EMT过渡、促有丝分裂活化、代谢控制、转录调节和细胞迁移)至关重要(Tajan,M.et.al.Eur.J.Medical Genetics,2015,58,509-525.Prahallad,A.et.al.Cell Reports,2015,12,1978-1985)。

[0012] 此外,越来越多的证据表明,PTPN11/SHP2可能与肿瘤发生过程中的免疫逃逸有关,因此,SHP2抑制剂可以刺激癌症患者的免疫反应(Cancer Res.2015Feb 1;75(3):508-18.T Yokosuka T,J Exp Med.2012,209(6),1201.SAmarnath Sci Transl Med.2011,3,111ra120.T Okazaki,PNAS 2001,98:24,13866-71)。

[0013] 某些被认为能抑制PTPN11(SHP2)的新的化合物和药物组合物,以及合成和使用该化合物的方法(包括通过施用该化合物治疗患者的PTP介导的疾病的方法)已被发现。

发明内容

[0014] 在本发明的某些实施方案中,化合物具有结构式I:



[0016] 或其盐或互变异构体,其中下标a和b,以及 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 如本文所提供。

[0017] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含具有式I的化合物以及药学上可接受的载体。

[0018] 在某些实施方案中,本发明提供了抑制人或动物受试者中的PTPN11(SHP2)活性的方法,其用于治疗疾病,例如癌症,包括白血病和黑素瘤,以及乳腺癌,肺癌和结肠癌。

[0019] 附图详述

[0020] 无

[0021] 发明详述

[0022] 定义

[0023] 如本文所用,以下术语具有所指示的含义。

[0024] 当公开数值的范围,并且使用表达“从 n_1 ...到 n_2 ”或“在 n_1 ...和 n_2 之间”时,其中 n_1 和 n_2 是数字,那么除非另有说明,否则该表达意为包括数字本身以及它们之间的范围。该范围可以是整数或在终值之间是连续的(包括终值)。举例来说,范围“2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个和六个碳,因为碳以整数单位出现。与之比较的例子,范围“1至3 μ M(微摩尔)”旨在包括1 μ M,3 μ M以及介于两者之间的所有有效数字(例如1.255 μ M、2.1 μ M、2.9999 μ M等)。

[0025] 如本文中所使用的,术语“大约”旨在限定其修饰的数值,从而将该值表示为误差范围内的变量。当没有列出特定的误差范围(例如,图表或数据表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“大约”应理解为表示涵盖所述值的范围和考虑到重要数字时,通过向上或向下

舍入到该数字所包含的范围。

[0026] 本文单独或组合使用的术语“酰基”是指羰基与烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或连接至羰基的原子为碳的任何其他部分相连接。“乙酰基”是指 $-C(O)CH_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”是指通过羰基连接至母体分子部分的烷基。这种基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0027] 本文单独或组合使用的术语“烯基”是指具有一个或多个双键并含有2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中,所述烯基将包含2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指连接在两个或更多个位置的碳-碳双键系统,例如亚乙烯基 $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$ 。合适的烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另有说明,术语“烯基”可包括“亚烯基”基团。

[0028] 术语“炔基”是指具有至少2个碳原子和至少一个叁键并且具有所示碳原子数(即, C_{2-6} 表示2至6个碳)的直链或支链烃。炔基可包含任何数量的碳,例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} ,和 C_6 。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己三炔基。

[0029] 本文单独或组合使用的术语“烷氧基”是指烷基醚基,其中术语烷基如下所定义。合适的烷基醚基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0030] 本文单独或组合使用的术语“烷基”是指含有1至20个碳原子的直链或支链烷基。在某些实施方案中,所述烷基将包含1至10个碳原子。在进一步的实施方案中,所述烷基将包含1至8个碳原子。烷基如本文所定义任选地被取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。本文单独或组合使用的术语“亚烷基”是指衍生自在两个或更多个位置连接的直链或支链饱和烃的饱和脂族基团,例如亚甲基 $(-CH_2-)$ 。除非另有说明,否则术语“烷基”可包括“亚烷基”基团。

[0031] 本文单独或组合使用的术语“烷基氨基”是指通过氨基连接至母体分子部分的烷基。合适的烷基氨基可以是单烷基化的或二烷基化的,其形成的基团,例如,N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0032] 本文单独或组合使用的术语“烷硫基”是指烷基硫醚 $(R-S-)$ 基团,其中术语烷基如上所定义,并且硫可以被单或双氧化。合适的烷基硫醚基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙亚磺酰基等。

[0033] 本文单独或组合使用的术语“酰氨基”和“氨基甲酰基”是指通过羰基连接至母体分子部分的如下所述的氨基,反之亦然。本文单独或组合使用的术语“C酰氨基”是指 $-C(O)N(RR')$,其R和R'如本文所定义或由指定的具体列举的“R”基团所定义。本文单独或组合使用的术语“N酰氨基”是指 $RC(O)N(R')$ -基团,其中R和R'如本文所定义或由指定的具体列举的“R”基团所定义。本文单独或组合使用的术语“酰基氨基”包括通过氨基与母体部分连接的酰基。“酰基氨基”基团的实例是乙酰氨基 $(CH_3C(O)NH-)$ 。

[0034] 本文单独或组合使用的术语“氨基”是指 $-NRR'$,其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,其中任何一个本身都可以被任选地取代。另

外,R和R'可以结合形成杂环烷基,它们中的任何一个是任选取代的。

[0035] 本文单独或组合使用的术语“芳基”是指含有一个、两个或三个环的碳环芳族系统,其中,这样的多环系统稠合在一起。术语“芳基”包括芳族基团,例如苯基,萘基,蒽基和菲基。

[0036] 本文单独或组合使用的术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基连接至母体分子部分的芳基。

[0037] 本文单独或组合使用的术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0038] 本文单独或组合使用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基连接至母体分子部分的芳基。

[0039] 本文单独或组合使用的术语芳氧基是指通过氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0040] 本文单独或组合使用的术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸(-NHC(=O)-)的酯,其可以从氮或酸端连接至母体分子部分,并且可以如本文所定义任选地被取代。

[0041] 本文单独或组合使用的术语“O-氨基甲酰基”是指-OC(=O)NR'基团,其R和R'如本文所定义。

[0042] 本文单独或组合使用的术语“N-氨基甲酰基”是指ROC(=O)NR',其R和R'如本文所定义。

[0043] 如本文所用,术语“羰基”单独包括甲酰基[-C(=O)H],并且在组合中为-C(=O)-基团。

[0044] 本文所用的术语“羧基”是指-C(=O)OH或相应的“甲酸根”阴离子,例如在甲酸盐中。“O-羧基”是指RC(=O)O-基团,其中R如本文所定义。“C-羧基”基团是指-C(=O)OR基团,其中R如本文所定义。

[0045] 本文单独或组合使用的术语“氰基”是指-CN。

[0046] 本文单独或组合使用的术语“环烷基”或“碳环”是指饱和或部分饱和的单环、双环或三环烷基,其中每个环部分均包含3至12个碳原子环成员并且可以任选地为苯并稠合的环系统,其如本文所定义的被取代。术语“环烯基”是指具有一个或两个双键的环烷基。在某些实施方案中,所述环烷基(或环烯基)将包含5至7个碳原子。这样的基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。本文所用的“双环”和“三环”旨在包括稠环系统,例如十氢萘、八氢萘以及多环(多中心)饱和或部分不饱和类型。其后一种类型的异构体通常以双环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和双环[3,2,1]辛烷为例。

[0047] 本文单独或组合使用的术语“酯”是指桥接两个在碳原子上连接的部分的羧基。

[0048] 本文单独或组合使用的术语“醚”是指桥接两个在碳原子上连接的部分的氧基。

[0049] 本文单独或组合使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟(代),氯(代),溴(代)或碘(代)。

[0050] 本文单独或组合使用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0051] 本文单独或组合使用的术语“卤代烷基”是指具有如上定义的烷基,其中一个或多个氢被卤素取代。具体包括单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基。例如,单卤代烷基基团在基团内可具有碘,溴,氯或氟原子。二卤代和多卤代烷基可以具有两个或更多个相同的卤

素原子或不同的卤素基团的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指在两个或更多个位置连接的卤代烷基。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0052] 本文单独或组合使用的术语“杂烷基”是指稳定的直链或支链,或其组合,其完全饱和或含有1-3个不饱和度,由其所含数字的碳原子和1-3个选自N,O和S的杂原子组成,其中N和S原子可以任选地被氧化并且N杂原子可以任选地被季铵化。杂原子可以位于杂烷基的任何内部位置。多达两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

[0053] 本文单独或组合使用的术语“杂芳基”是指3至15元的不饱和杂单环或稠合的单环、双环或三环系统,其中至少一个稠合环是芳族的,其含有至少一个选自N,O和S的原子。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含1-4个杂原子作为环成员。在进一步的实施方案中,所述杂芳基将包含1-2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含5至7个原子。该术语还包括稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并二氧戊基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色烯基(chromonyl)、香豆基(coumarinyl)、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并吡嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性的三环杂环基团包括咔唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基(xanthenyl)等。

[0054] 本文单独或组合使用的术语“杂环烷基”和可互换使用的“杂环”分别指包含至少一个杂原子作为环成员的饱和,部分不饱和或完全不饱和(但非芳族)单环、双环或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫。在某些实施方案中,所述杂环烷基将包含1至4个杂原子作为环成员。在进一步的实施方案中,所述杂环烷基将包含1-2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包含3至8个环成员。在进一步的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包含3至7个环成员。在另外的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包含5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砷、亚砷、三级氮环成员的N-氧化物以及碳环稠合和苯并稠合环系统;另外,两个术语还包括其中杂环与本文定义的芳基或另外的杂环基稠合的系统。杂环基的实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烷基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢肉桂啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑基[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、异吡啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非特别禁止,否则杂环基是任选取代的。

[0055] 本文单独或组合使用的术语“胍基”是指通过单键连接的两个氨基,即-N-N-。

[0056] 本文单独或组合使用的术语“羟基”是指-OH。

[0057] 本文单独或组合使用的术语“羟烷基”是指通过烷基连接至母体分子部分的羟基。

[0058] 本文单独或组合使用的术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0059] 本文单独或组合使用的术语“低级氨基”是指-NRR', 其中R和R' 独立地选自氢和低级烷基, 它们中的任一个均被取代。

[0060] 本文单独或组合使用的术语“巯基”是指RS-基团, 其中R如本文所定义。

[0061] 本文单独或组合使用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0062] 本文单独或组合使用的术语“氧”或“氧杂”是指-O-。

[0063] 本文单独或组合使用的术语“氧代”是指=O。

[0064] 术语“全卤代烷氧基”是指其中所有氢原子均被卤素原子取代的烷氧基。

[0065] 本文单独或组合使用的术语“全卤代烷基”是指其中所有氢原子均被卤素原子取代的烷基。

[0066] 如本文所用, 术语“环”, 针对化学结构或其部分, 是指其中每个原子均为共同环状结构的成员的基团。除非另外提供, 否则环可以是饱和的或不饱和的, 包括芳族, 并且可以具有3至9个成员。如果该环是杂环, 则它可以包含1-4个杂原子或选自B、N、O、S、C(O)、S(O)_m的含杂原子的基团。除非特别禁止, 否则环是任选取代的。

[0067] 本文单独或组合使用的术语“磺酸盐”和“磺酸”是指-SO₃H基团及其阴离子(当磺酸用于成盐)。

[0068] 本文单独或组合使用的术语“硫烷基”是指-S-。

[0069] 本文单独或组合使用的术语“亚磺酰基”是指-S(O)-。

[0070] 本文单独或组合使用的术语“磺酰基”是指-S(O)₂-。

[0071] 术语“N-磺酰氨基”是指RS(=O)₂NR'-基, 其R和R' 如本文所定义。

[0072] 术语“S-磺酰氨基”是指-S(=O)₂NRR'-基, 其R和R' 如本文所定义。

[0073] 本文单独或组合使用的术语“互变异构体”是指快速互变的两种或更多种异构体之一。通常, 这种相互转化足够快, 以至于不会分离出单个互变异构体而没有另一个互变异构体。互变异构体的量的比例可取决于溶剂组成、离子强度和pH以及其他溶液参数。在特定溶液中以及在所述溶液中生物分子结合位点的微环境中, 互变异构体的量的比例可以不同。本领域众所周知的互变异构体的实例包括酮/烯醇、烯胺/亚胺和内酰胺/内酰亚胺的互变异构体。本领域众所周知的互变异构体的实例还包括2-羟基吡啶/2(1H)-吡啶酮和2-氨基吡啶/2(1H)-亚氨基吡啶酮互变异构体。

[0074] 本文单独或组合使用的术语“硫杂”和“硫代”是指-S-基团或其中氧被硫取代的醚。硫杂和硫代的定义中包括硫基的氧化衍生物, 即亚磺酰基和磺酰基。

[0075] 本文单独或组合使用的术语“硫醇”是指-SH基团。

[0076] 如本文所用, 术语“硫代羰基”单独包括硫代甲酰基-C(S)H, 并且在组合中为-C(S)-基团。

[0077] 术语“N-硫代氨基甲酰基”是指ROC(S)NR'-基团, 其中的R和R' 如本文所定义。

[0078] 术语“O-硫代氨基甲酰基”是指-OC(S)NRR', 其中的R和R' 如本文所定义。

[0079] 术语“硫氰酸酯”是指-CNS基团。

[0080] 本文中的任何定义可以与任何其他定义组合使用以描述复合结构基团。按照惯例, 任何这样的定义的尾随元素是与母体部分连接的元素。例如, 复合基团烷基酰氨基表示通过酰氨基连接至母体分子的烷基, 术语烷氧基烷基表示通过烷基连接至母体分子的烷氧基。

[0081] 当一个组被定义为“null”时,表示该组不存在。

[0082] 术语“任选取代的”是指基团可以被取代或未被取代。当被取代时,“任选取代的”取代基可包括但不限于一个或多个独立地选自以下基团或一组特定指定基团的取代基,其单独或组合使用:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级甲酸酯、低级羧酰氨基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磷酸酯、磺酸、三取代甲硅烷基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级尿素。当在结构上可行的情况下,可以将两个取代基连接在一起以形成由零至三个杂原子组成的稠合的五元,六元或七元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可以是未取代的(例如-CH₂CH₃),完全取代的(例如-CF₂CF₃),单取代的(例如-CH₂CH₂F)或在完全取代的和单取代的之间的任何水平取代的基团(例如-CH₂CF₃)。在列举取代基而没有关于取代的限定的情况下,涵盖取代和未取代的形式。当取代基被限定为“取代的”时,取代形式是特别预期的。另外,可以根据需要定义特定部分的不同组的任选取代基;在这些情况下,按照定义任选的取代,通常将紧接在“任选地被”之后。

[0083] 除非另外定义,术语R或术语R' 通过本身出现并且没有编号表示时,是指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基的部分,其中任何一个任选取代的。这样的R和R' 基团应理解为如本文所定义的任选地被取代。无论R基团是否具有编号,每个R基团,包括R、R' 和Rⁿ(其中n=(1,2,3,...n),每个取代基和每个术语均应被理解为独立于术语选择的小组中的每个其他基团。如果任何变量,取代基或术语(例如芳基,杂环,R等)在式或通用结构中出现不止一次,则其定义在每次出现时均独立于其他每次出现时的定义。本领域技术人员将进一步认识到,某些基团可以连接到母体分子上,或者可以在如所写的任一端占据元素链中的位置。例如,诸如-C(O)N(R)-之类的不对称基团可以在碳或氮处连接至母体部分。

[0084] 本文公开的化合物中存在不对称中心。根据手性碳原子周围的取代基的构型,这些中心由符号“R”或“S”表示。应当理解,本发明涵盖所有立体化学异构形式,包括非对映异构,对映异构和差向异构形式,以及d-异构体和l-异构体及其混合物。化合物的各个立体异构体可以由含有手性中心的市售起始原料合成,也可以通过制备对映异构体产物的混合物,然后将其分离(例如转化为非对映异构体的混合物,然后进行分离或重结晶)、色谱技术,在手性色谱柱上直接分离对映异构体或本领域已知的任何其他合适的方法来制备。具有特定立体化学的起始化合物可以商购获得,或者可以通过本领域已知的技术制备和拆分。另外,本文公开的化合物可以几何异构体的形式存在。本发明包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、E式(entgegen)和Z式(zusammen)异构体,及其适当的混合物。另外,化合物可以互变异构体的形式存在。本发明提供所有的互变异构体。另外,本文公开的化合物可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等以非溶剂化和溶剂化形式存在。通常,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0085] 术语“键”是指两个原子或两个部分(当通过键连接的原子被认为是较大亚结构的一部分时)之间的共价键。除非另有说明,否则键可以是单键、双键或叁键。分子图中两个原

子之间的虚线表示该位置可能存在或不存在其他键。

[0086] 如本文所用,术语“疾病”通常是术语“障碍”、“综合症”和“病症”(如在医学病症中)的同义词,并且与它们互换使用,因为它们均反映了人体或动物体或其部分的异常状态,该状态损害正常功能,通常表现为明显的体征和症状,并导致人体或动物的生命长度或生命质量降低。

[0087] 术语“联合疗法”是指施用两种或更多种治疗剂以治疗本公开中描述的病症或紊乱。此类施用包括以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,例如在具有固定比例的活性成分的单个胶囊中或在多个每种活性成分的单独的胶囊中。另外,这种施用还包括以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,上述治疗方案将提供药物组合在治疗本文所述的病症或病症中的有益作用。

[0088] 本文所使用的“PTPN11抑制剂”是指相对于PTPN11活性表现出如本文中一般描述的PTPN11测定所测量的 IC_{50} 不大于约 $100\mu M$,更通常不大于约 $50\mu M$ 的化合物。“ IC_{50} ”为将酶(例如PTPN11)的活性降低到最大水平的一半的抑制剂的浓度。已经发现本文公开的某些化合物表现出对PTPN11的抑制作用。如本文所述的PTPN11测定法所测,在某些实施方案中,化合物相对于PTPN11的 IC_{50} 不超过约 $50\mu M$;在进一步的实施方案中,化合物对PTPN11的 IC_{50} 不超过约 $10\mu M$;在又一些实施方案中,化合物对PTPN11的 IC_{50} 不超过约 $1\mu M$;在另外的实施方案中,化合物相对于PTPN11的 IC_{50} 不大于约 $200nM$ 。

[0089] 短语“治疗有效”旨在限定用于治疗疾病或病症或用于实现临床终点的活性成分的量。

[0090] 术语“治疗上可接受的”是指适合与患者的组织接触而没有过度的毒性、刺激性和过敏反应的那些化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),其具有合理的收益/风险比,并且对预期用途有效。

[0091] 如本文所用,提及患者的“治疗”旨在包括预防。治疗本质上也可以是预先的,即,其可以包括预防疾病。疾病的预防可能涉及对疾病的完全防护,例如预防病原体感染的情况,或者可能涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可能并不意味着在任何水平上都完全丧失了与疾病相关的任何作用,而可能意味着将疾病的症状预防到临床上重要的水平或可检测的水平。预防疾病也可能意味着预防疾病发展到疾病的后期。

[0092] 术语“患者”通常与术语“受试者”同义,并且包括人类在内的所有哺乳动物。患者的例子包括人、牲畜例如牛、山羊、绵羊、猪和兔子,以及陪伴动物例如狗、猫、兔子和马。优选地,患者是人。

[0093] 术语“前药”是指在体内具有更高活性的化合物。本文公开的某些化合物也可以作为前药存在。本文描述的化合物的前药是化合物的结构修饰形式,其在生理条件下容易经历化学变化以提供化合物。另外,可以在体外环境中通过化学或生化方法将前药转化为化合物。例如,当前药与合适的酶或化学试剂一起置于透皮贴剂储存物(transdermal patch reservoir)中时,可以缓慢转化为化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可能比化合物或母体药物更容易给药。例如,可能口服给药具有生物利用度,而母体药物则没有。与母体药物相比,前药在药物组合物中的溶解度也可能有所提高。多种前药衍生物在本领域中是已知的,例如那些依赖于水解或氧化活化的前药。不作为限制,前药的一个实例是作为酯(“前药”)施用,然后被代谢水解为甲酸(活性实体的化合物)。另外的例子包括化合

物的肽基衍生物。

[0094] 本文公开的化合物可以作为治疗上可接受的盐存在。本发明包括盐形式的上述化合物,包括酸加成盐。合适的盐包括与有机酸和无机酸形成的盐。这样的酸加成盐通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐可用于所讨论的化合物的制备和纯化。碱性加成盐也可以形成并且是药学上可接受的。

[0095] 如本文所用,术语“治疗上可接受的盐”表示本文所公开的化合物的盐或两性离子形式,其为水或油溶性或可分散的并且是如本文所定义的治疗上可接受的。所述盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备或通过使游离碱形式的适当化合物与适当的酸反应来单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(异硫氰酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸酯、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸酯、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(对甲苯磺酰酯)和十一碳酸盐。同样,本文公开的化合物中的碱性基团可以被以下基团季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾基氯化物、溴化物和碘化物;苄基和苄乙基溴化物。可以用来形成治疗上可接受的加成盐的酸的例子包括无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,例如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。盐也可以通过化合物与碱金属或碱土金属离子的配位而形成。因此,本发明涵盖本文公开的化合物的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等。

[0096] 碱加成盐可在化合物的最终分离和纯化过程中通过使羧基与合适的碱(例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或氨或有机伯、仲或叔胺)反应来制备。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂,钠,钾,钙,镁和铝,以及无毒的季铵阳离子,例如铵,四甲铵,四乙铵,甲胺,二甲胺,三甲胺,三乙胺,二乙胺,乙胺,三丁胺,吡啶,N,N-二甲基苯胺,N-甲基哌啶,N-甲基吗啉,二环己胺,普鲁卡因(procaine),二苄胺,N,N-二苄基苯乙胺,1-苯乙胺(1-ephedamine)和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺,乙醇胺,二乙醇胺,哌啶和哌嗪。

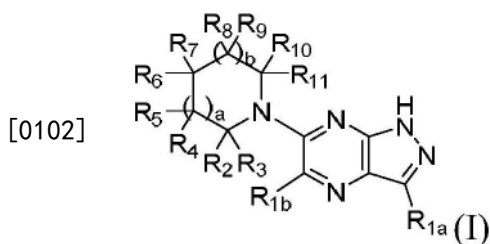
[0097] 化合物的盐可以通过使游离碱形式的适当化合物与适当的酸反应来制备。

[0098] 缩略语表

[0099] NaOH=氢氧化钠;M=摩尔;mL=毫升;h=小时;min=分钟;HCl=氯化氢;H₂O=水;MS=质谱;ES+=电喷雾正电离;¹H-NMR=质子核磁共振;MHz=兆赫;DMSO-d₆=氘代-6二甲基亚砜;H=氢;rt=室温;°C=摄氏度;Br₂=溴;NaHSO₃=亚硫酸氢钠;NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;MW=微波;KF=氟化钾;Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);PE=石油醚;EA=乙酸乙酯;CDCl₃=氘代氯仿;MeOH=甲醇;D₂O=氘水;HPLC=高效液相色谱;DMSO=二甲亚砜;MeCN=乙腈;NIS=N-碘代琥珀酰亚胺;DMF=二甲基甲酰胺;K₃PO₄=磷酸钾,三元;N₂=氮气;TBDMS=TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基;TFA=三氟乙酸;DCM=二氯甲烷;K₂CO₃=碳酸钾;μl=微升。

[0100] 实施方案

[0101] 在本发明的某些实施方案中,化合物具有结构式I:



[0103] 或其盐或互变异构体,其中:

[0104] a为0或1;

[0105] b为0或1;

[0106] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和5-9元杂芳基其包含1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团;所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 二羟基烷基、羟基 C_{1-4} 烷氧基、二羟基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 OR_{13} 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

[0107] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0108] R_2 、 R_3 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基;

[0109] R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 独立地选自氢、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、羟基、 C_{3-8} 环烷基、卤素和 C_{1-4} 烷基氨基;

[0110] R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷基氨基;

[0111] R_7 选自氢、氰基、酰胺基、卤素和羟基或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基,其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代;

[0112] 或 R_6 和 R_7 与它们所相连的碳原子一起形成3至7元的饱和或不饱和环,该环可以包含1-3个独立地选自N、C(O)、O和S(O)_m的杂原子或基团,并且其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代;

[0113] m为0、1或2;

[0114] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中的任何两个可以形成5至6元环,其任选地包含N、O或S杂原子;

[0115] R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_8 和 R_{10} 中的任意两个可形成直接键或1或2个原子的碳桥;

[0116] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和3至6元杂环基,其中所述烷基、环烷基和3至6元杂环基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;

[0117] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

[0118] 每个 R_{19} 和 R_{20} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基；以及

[0119] 每个 R_{21} 独立地选自H、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基。

[0120] 本文公开的某些化合物可具有有用的PTPN11抑制活性，并可用于治疗或预防PTPN11发挥活性作用的疾病或病症。因此，在广义上，某些实施方案还提供了包含一种或多种本文公开的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物，以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方案提供了抑制PTPN11的方法。其他实施方案提供了在需要这种治疗的患者中治疗PTPN11介导的疾病的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的根据本发明的化合物或组合物。还提供了本文公开的某些化合物在制备用于治疗通过抑制PTPN11而改善的疾病或病症的药物中的用途。

[0121] 在某些实施例中， R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 C_3-C_8 环烷基、具有1-3个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂环基，具有1-4个选自N、O和S的杂原子环顶点的5-或6-元杂芳基；其中杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代。

[0122] 在某些实施例中， R_{1b} 为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 或 C_3-C_8 环烷基。在某些实施例中， R_{1b} 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 或 $-CHFOH$ 。在某些实施例中， R_{1b} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在某些实施例中， R_{1b} 为 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 或 $-CHFOH$ 。在某些实施例中， R_{1b} 为卤素或 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中， R_{1b} 为卤素。在某些实施例中， R_{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中， R_{1b} 为 C_{1-6} 羟基烷基。在某些实施例中， R_{1b} 是氯、甲基、 CH_2F 、 CHF_2 或 CH_2OH 。在某些实施例中， R_{1b} 是氯。在某些实施例中， R_{1b} 是甲基。在某些实施例中， R_{1b} 为 CH_2OH 。

[0123] 在某些实施例中， R_{1b} 为具有1-3个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂环基；或具有1-4个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂芳基，其中杂芳基和杂环基被0至2个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、氰基和氧代。

[0124] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$ ；和 R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氰基和卤素。

[0125] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基。

[0126] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子

或基团的5至9元的杂芳基;所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基。

[0127] 在某些实施例中, R_2 、 R_3 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, R_2 、 R_3 、 R_{10} 和 R_{11} 各自为氢。

[0128] 在某些实施例中, R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、羟基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-4} 烷基氨基。在某些实施例中, R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 各自为氢。

[0129] 在某些实施例中, R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基;所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基; R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、羟基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{1-4} 烷基氨基。

[0130] 在某些实施例中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自为氢。

[0131] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所相连的碳原子一起形成3至7元的饱和或不饱和环,该环可以包含1-3个独立地选自N、C(O)、O和S(O)_m的杂原子或基团,并且其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0132] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0133] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0134] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个 R_{18} 基团取代。

[0135] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基环,其被一个 R_{17} 基团取代,并且其被一个 R_{18} 基团取代。

[0136] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代。

[0137] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至6元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0138] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至6元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代,并且其任选地被一个 R_{18} 基团取代。

[0139] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至6元杂环烷基环,其被一个 R_{17} 基团取代,并且其被一个 R_{18} 基团取代。

[0140] 在某些实施例中, R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至6元杂环烷基环,其任选地被一个 R_{17} 基团取代。

[0141] 在某些实施例中, R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和甲氨基。在某些实施例中, R_6 为氨基或 C_{1-4} 氨基烷基。在某些实施例中, R_6 为氨基、氨基甲基或甲氨基。在某些实施例中, R_6 为氨基或氨基甲基。在某些实施例中, R_6 为氨基。在某些实施例中, R_6 为氨基甲基。

[0142] 在某些实施例中, R_7 选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基,其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代。在某些实施例中, R_7 选自羟基、 C_{1-4}

烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5元或6元杂芳基。在某些实施例中， R_7 为羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 羟基烷基。在某些实施例中， R_7 为 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中， R_7 为甲基。

[0143] 在某些实施例中， R_6 为 C_{1-4} 氨基烷基； R_7 选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代。

[0144] 在某些实施例中， R_6 为氨基甲基； R_7 选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5元或6元杂芳基。

[0145] 在某些实施例中， R_6 为氨基； R_7 选自酰胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代。

[0146] 在某些实施例中， R_6 为氨基； R_7 为 C_{1-4} 羟基烷基。在某些实施例中， R_6 为氨基； R_7 为 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中， R_6 为氨基； R_7 为甲基。

[0147] 在以上任一实施方案中， R_7 的酰胺基可以具体为 $-C(O)NH_2$ 。

[0148] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基； R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷基氨基； R_7 选自氢、氰基、酰胺基、卤素和羟基或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代。

[0149] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基； R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷基氨基； R_7 选自氢、卤素和羟基或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代。

[0150] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基； R_6 和 R_7 与它们所相连的碳原子一起形成3至7元的饱和或不饱和环，该环可以包含1-3个独立地选自N、C(O)、O和S(O)_m的杂原子或基团，并且其任选地被一个 R_{17} 基团取代，并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0151] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基； R_6 和 R_7 与它们所相连的碳原子一起形成3至7元的饱和或不饱和环，该环可以包含1-3个独立地选自N、C(O)、O和S(O)_m的杂原子或基团，并且其任选地被一个 R_{17} 基团取代，并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0152] 在某些实施例中， R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基； R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基环，其任选地被一个 R_{17} 基团取代，并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0153] 在某些实施例中, R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基; 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代, 所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基; R_6 和 R_7 与它们所连接的碳原子一起形成3至7元杂环烷基, 其任选地被一个 R_{17} 基团取代, 并且其任选地被一个或多个 R_{18} 基团取代。

[0154] 在某些实施例中, 每个 R_{17} 独立地选自氨基、卤素、羟基和氰基。在某些实施例中, 每个 R_{17} 独立地选自氨基、羟基和氰基。在某些实施例中, 每个 R_{17} 选自氨基、卤素和羟基。在某些实施例中, 每个 R_{17} 为氨基。

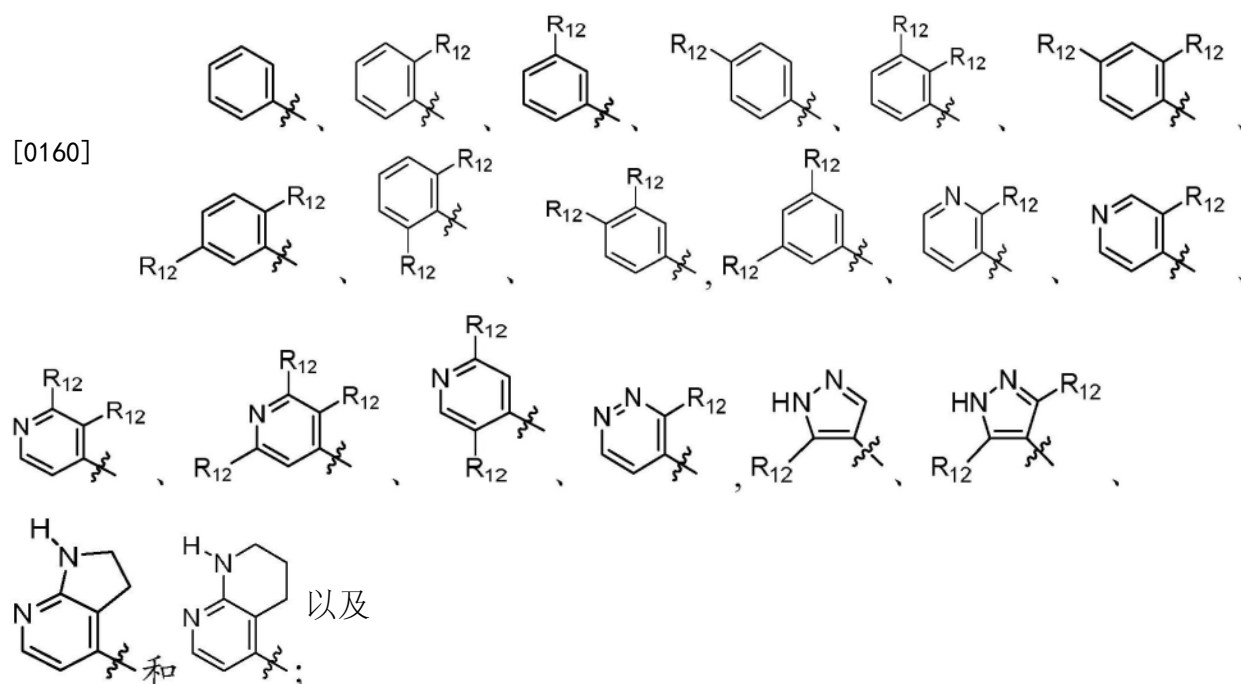
[0155] 在某些实施例中, R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基; 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代, 所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基; R_{17} 选自氨基、卤素和羟基。

[0156] 在某些实施例中, R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5至9元的杂芳基; 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代, 所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷基; R_{17} 选自氨基、卤素和羟基。

[0157] 在某些实施例中, 每个 R_{18} 独立地选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, 每个 R_{18} 为卤素。在某些实施例中, 每个 R_{18} 为 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, 每个 R_{18} 是甲基。

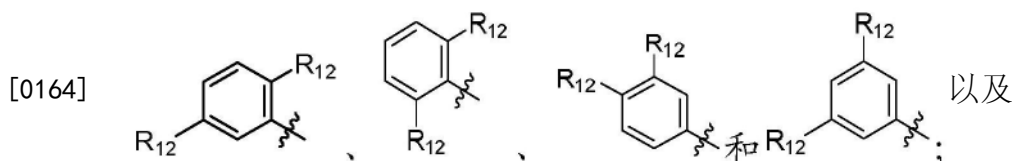
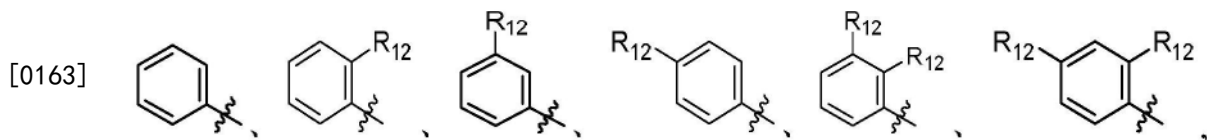
[0158] 在某些实施例中, R_{1a} 为 C_{6-10} 芳基或含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基; 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代, 所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0159] 在某些实施例中, R_{1a} 选自以下基团:



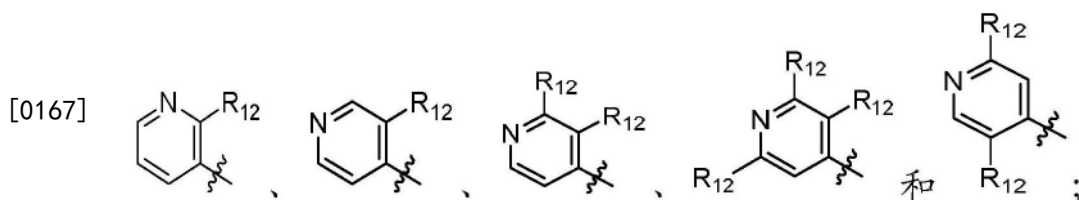
[0161] 每个 R_{12} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0162] 在某些实施例中, R_{1a} 选自以下基团:



[0165] 每个 R_{12} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0166] 在某些实施例中, R_{1a} 选自以下基团:



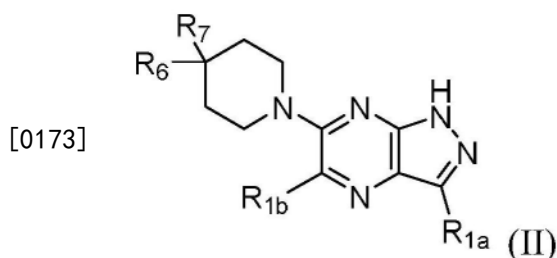
[0168] 每个 R_{12} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0169] 在某些实施例中, R_{1a} 选择如上, 其中每个 R_{12} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二甲基氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。在某些实施例中, R_{1a} 选择如上, 其中每个 R_{12} 独立地为卤素、氨基或 C_{1-4} 烷基氨基。在某些实施例中, R_{1a} 选择如上, 其中每个 R_{12} 独立地为卤素、氨基、甲基氨基或乙基氨基。在某些实施例中, R_{1a} 选择如上, 其中每个 R_{12} 独立地为卤素、甲基氨基或乙基氨基。

[0170] 在某些实施例中, R_{1a} 选自吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡唑基和哒嗪基。在某些实施例中, R_{1a} 是吡啶基。

[0171] 在某些实施例中, R_{1a} 是苯基。

[0172] 在某些实施例中, 化合物具有结构式 II:



[0174] 或其盐或互变异构体, 其中:

[0175] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有 1 至 4 个独立地选自 N、C(O)、O 和 S 的杂原子或基团的 5-9 元杂芳基; 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被 1 至 5 个 R_{12} 基团取代, 所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

[0176] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基；其中下标n是0至6的整数；且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代；

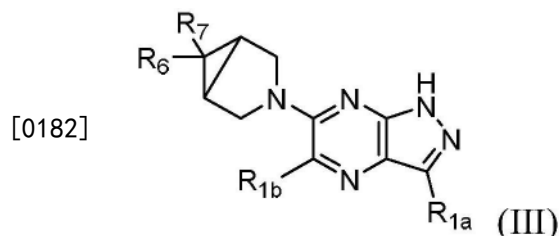
[0177] R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷基氨基；

[0178] R_7 选自氢、氰基、酰胺基、卤素和羟基或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代；

[0179] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氰基和卤素；以及

[0180] 每个 R_{17} 独立地选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0181] 在某些实施例中，化合物的结构式为III：



[0183] 或其盐或互变异构体，其中：

[0184] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基；所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$ ；

[0185] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基；其中下标n是0至6的整数；且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代；

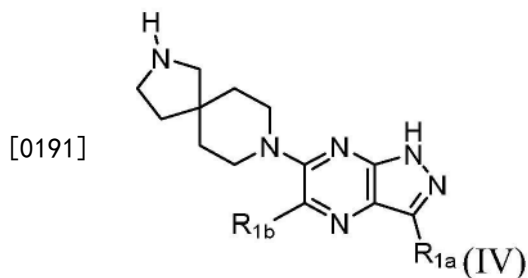
[0186] R_6 选自氨基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷基氨基；

[0187] R_7 选自氢、氰基、酰胺基、卤素和羟基或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和5或6元杂芳基，其中任何一个任选地被一个或多个 R_{17} 基团取代；

[0188] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氰基和卤素；以及

[0189] 每个 R_{17} 独立地选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0190] 在某些实施例中,化合物的结构式为IV:



[0192] 或其盐或互变异构体,其中:

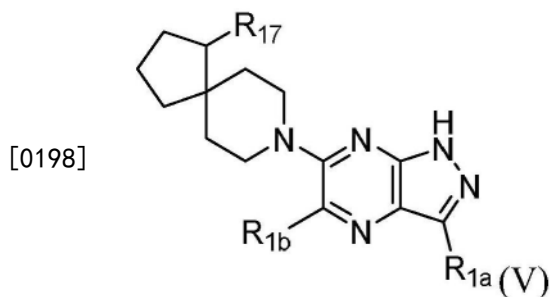
[0193] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

[0194] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;以及

[0195] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0196] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基被一个或多个选自以下的取代基任选地取代:羟基、氰基和卤素。

[0197] 在某些实施例中,化合物的结构式为V:



[0199] 或其盐或互变异构体,其中:

[0200] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

[0201] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4}

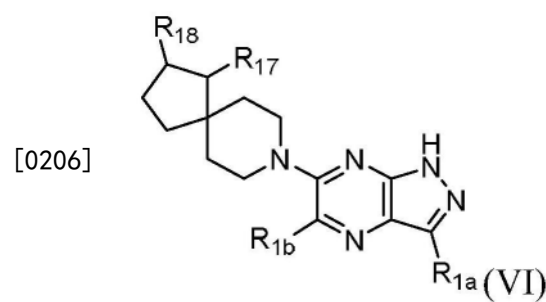
卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$ ；

[0202] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基；其中下标n是0至6的整数；且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代；

[0203] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氰基和卤素；以及

[0204] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0205] 在某些实施例中，化合物具有结构式VI：



[0207] 或其盐或互变异构体，其中：

[0208] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基；

[0209] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代，所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$ ；

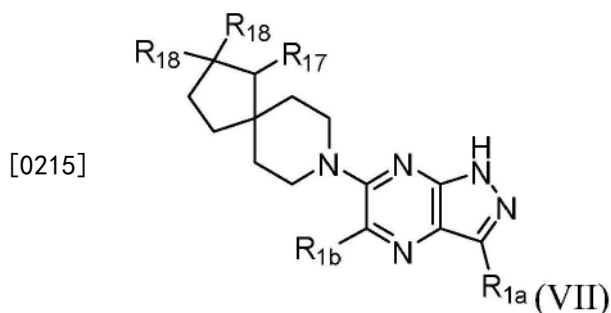
[0210] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基；其中下标n是0至6的整数；且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代： C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代；

[0211] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、氰基和卤素；

[0212] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；以及

[0213] R_{18} 选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。

[0214] 在某些实施例中,化合物的结构式为VII:



[0216] 或其盐或互变异构体,其中:

[0217] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

[0218] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

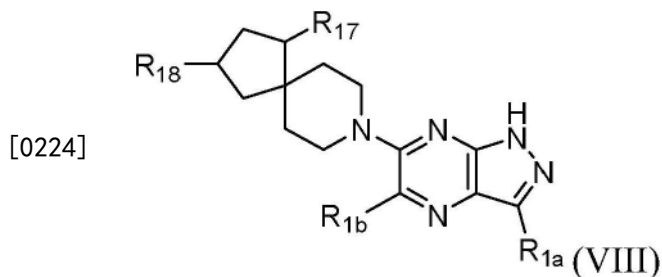
[0219] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0220] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;

[0221] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;以及

[0222] 每个 R_{18} 独立地选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。

[0223] 在某些实施例中,化合物的结构式为VIII:



[0225] 或其盐或互变异构体,其中:

[0226] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

[0227] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤

素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

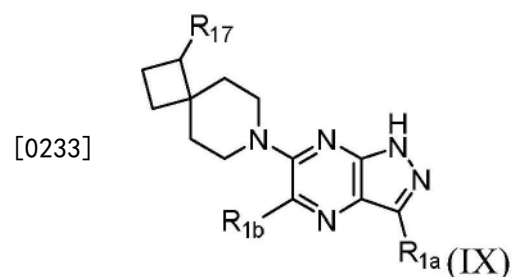
[0228] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0229] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;

[0230] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;以及

[0231] R_{18} 选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。

[0232] 在某些实施例中,化合物具有结构式IX:



[0234] 或其盐或互变异构体,其中:

[0235] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

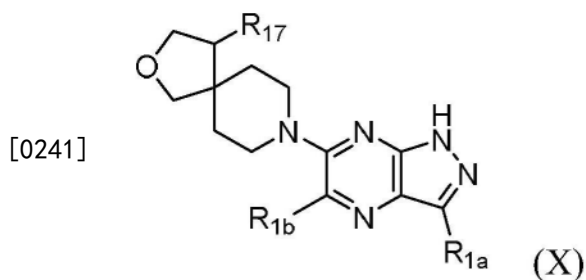
[0236] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

[0237] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0238] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;以及

[0239] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0240] 在某些实施例中,化合物具有结构式X:



[0242] 或其盐或互变异构体,其中:

[0243] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

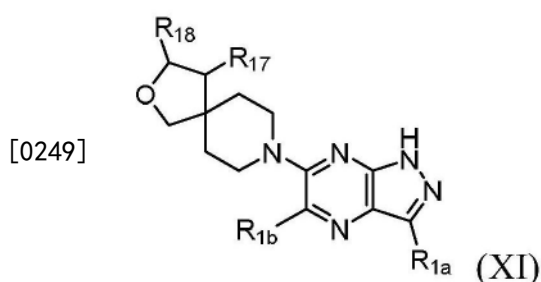
[0244] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

[0245] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0246] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;以及

[0247] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0248] 在某些实施例中,化合物具有结构式XI:



[0250] 或其盐或互变异构体,其中:

[0251] R_{1a} 选自卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基和含有1至4个独立地选自N、C(O)、O和S的杂原子或基团的5-9元杂芳基;

[0252] 所述 R_{1a} 的芳基或杂芳基任选地被1至5个 R_{12} 基团取代,所述 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4}

卤代烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $NR_{15}C(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}C(O)OR_{13}$ 、 $NR_{13}C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}S(O)R_{13}$ 、 $NR_{15}S(O)_2R_{13}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)NR_{15}R_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $S(O)R_{13}$ 和 $S(O)_2R_{13}$;

[0253] R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 $-NH-NHR_{19}$ 、 $-NH-OR_{19}$ 、 $-O-NR_{19}R_{20}$ 、 $-NHR_{19}$ 、 $-OR_{19}$ 、 $-NHC(O)R_{19}$ 、 $-NHC(O)NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2NHR_{19}$ 、 $-NHS(O)_2R_{19}$ 、 $-C(O)OR_{19}$ 、 $-C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_nR_{21}$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、 C_3-C_8 环烷基、芳基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂环基、具有1-5个选自N、O、S和P的杂原子环顶点的杂芳基;其中下标n是0至6的整数;且其中芳基、杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代;

[0254] R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、氰基和卤素;

[0255] R_{17} 选自氨基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;以及

[0256] R_{18} 选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。

[0257] 在式II-XI中任一项的某些实施方案中, R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_6 、 R_7 、 R_{17} 和 R_{18} 可以具有上面提到的任何一个或多个选定实施例中阐述的含义。

[0258] 在式II-XI中任一项的某些实施方案中, R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 、 C_3-C_8 环烷基、具有1-3个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂环基、具有1-4个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂芳基;其中杂芳基、杂环基和环烷基被0至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR_{21}$ 、卤素、氰基和氧代。

[0259] 在式II-XI中任一项的某些实施方案中, R_{1b} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 、 $-CHFOH$ 和 C_3-C_8 环烷基。在某些实施例中, R_{1b} 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 或 $-CHFOH$ 。在某些实施例中, R_{1b} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在某些实施例中, R_{1b} 为 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 或 $-CHFOH$ 。在某些实施例中, R_{1b} 为卤素或 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R_{1b} 为卤素。在某些实施例中, R_{1b} 为 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R_{1b} 为 C_{1-6} 羟基烷基。在某些实施例中, R_{1b} 为氯、甲基、 CH_2F 、 CHF_2 或 CH_2OH 。在某些实施例中, R_{1b} 为氯。在某些实施例中, R_{1b} 是甲基。在某些实施例中, R_{1b} 为 CH_2OH 。

[0260] 在式II-XI中任一项的某些实施方案中, R_{1b} 为具有1-3个选自N、O和S的杂原子环顶点的5或6元杂环基和具有1-4个选自N、O和S的杂原子环顶点的5-或6-元杂芳基;其中杂芳基和杂环基被0至2个独立地选自以下的基团取代: C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、氰基和氧代。

[0261] 在式II或III的某些实施方案中, R_6 为氨基。在某些实施例中, R_6 为 C_{1-4} 氨基烷基。在某些实施例中, R_6 为氨基甲基。在某些实施例中, R_6 为甲基氨基。

[0262] 在式II或III的某些实施方案中, R_7 为羟基。在某些实施例中, R_7 为 C_{1-4} 羟基烷基。在某些实施例中, R_7 是羟甲基。在某些实施例中, R_7 选自氰基和酰胺基。在某些实施例中, R_7 选自氰基和 $-C(O)NH_2$ 。在某些实施例中, R_7 为 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, R_7 为甲基。

[0263] 在式II-XI中任一项的某些实施方案中,每个 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氨基、

甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 氨基烷基。在某些实施例中，每个 R_{12} 基团独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 羟基烷基。在某些实施例中，每个 R_{12} 独立地为卤素、氨基、甲基氨基或乙基氨基。在某些实施例中，每个 R_{12} 独立地为卤素、甲基氨基或乙基氨基。

[0264] 在式V-XI中任一项的某些实施例中， R_{17} 选自氨基、卤素、羟基和氰基。在某些实施例中， R_{17} 选自氨基、羟基和氰基。在某些实施例中， R_{17} 选自氨基、卤素和羟基。在某些实施例中， R_{17} 为氨基。

[0265] 在式VI、VIII和XI中的任一项的某些实施方案中， R_{18} 选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中， R_{18} 为卤素。在某些实施例中， R_{18} 为 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中， R_{18} 是甲基。

[0266] 在式VII的某些实施方案中，每个 R_{18} 独立地选自卤素、羟基、氰基和 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中，每个 R_{18} 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中，每个 R_{18} 是甲基。

[0267] 在某些实施例中，包括上述任何实施方案，进一步的实施方案是其中 R_{1a} 为苯基或吡啶基，其各自被0至2个 R_{12} 取代的那些实施方案。

[0268] 在某些实施例中，包括上述任何实施方案，进一步的实施方案是其中 R_{1b} 选自 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 二羟基烷基、 $-CF_2OH$ 和 $-CHF_2OH$ 的那些实施方案。在其他选定实施方案中，包括上述任何实施方案，进一步的实施方案是其中 R_{1b} 为 $-CH_2OH$ 的那些实施方案。

[0269] 在某些实施例中，包括上述任何实施方案，进一步的实施方案是其中 R_{1b} 为甲基的那些实施方案。

[0270] 在某些实施例中，包括上述任何实施方案，进一步的实施方案是其中 R_{1b} 为氯的那些实施方案。

[0271] 还提供了以上任何实施方案可以与这些实施方案中的任何一个或多个组合的实施方案，只要所述组合不是互斥的。

[0272] 如本文所使用的，当一个实施方案被定义为与另一实施方案不同时，两个实施方案是“互斥的”。例如，其中两个基团结合形成环烷基的实施方案与其中一个基团是乙基，另一个基团是氢的实施方案互斥。类似地，其中一个基团为 CH_2 的实施方案与其中相同基团为NH的实施方案互斥。

[0273] 还提供了选自本文公开的实施例的化合物。

[0274] 使用方法

[0275] 本发明还涉及抑制至少一种PTPN11功能的方法，该方法包括使PTPN11与本文所述的化合物接触的步骤。细胞表型、细胞增殖、PTPN11的活性、由活性PTPN11产生的生化输出的变化、PTPN11的表达或PTPN11与天然结合配偶体(binding partner)的结合可以被监测。所述方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定、细胞测定、生化测定等。

[0276] 本文还提供了治疗PTPN11介导的疾病的方法，该方法包括将治疗有效量的本文公开的化合物或其盐或互变异构体施用于有需要的患者。

[0277] 在某些实施方案中，所述疾病为Noonan综合症或Leopard综合症。

[0278] 在某些实施方案中，所述疾病是癌症。

[0279] 在某些实施方案中，所述癌症为乳腺癌，结肠癌，白血病或黑色素瘤。

[0280] 本文还提供了治疗PTP介导的疾病的方法，该方法包括将治疗有效量的本文所公

开的化合物或其盐或互变异构体施用于需要其的患者。

[0281] 在某些实施方案中,该疾病为Noonan综合症或Leopard综合症。

[0282] 在某些实施方案中,该疾病是癌症。

[0283] 在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌,结肠癌,白血病或黑素瘤。

[0284] 本文还提供了本文公开的用作药物的化合物。

[0285] 本文还提供了本文所公开的化合物,其用于治疗PTPN11介导的疾病的药物。

[0286] 本文还提供了本文所公开的化合物,其用于治疗PTP介导的疾病的药物。

[0287] 还提供了本文公开的化合物作为药物的用途。

[0288] 还提供了本文所公开的化合物在制备用于治疗PTPN11介导的疾病的药物中的用途。

[0289] 还提供了如本文所公开的化合物,其用于制备用于治疗PTPN11介导的疾病的药物。

[0290] 还提供了本文所公开的化合物在治疗PTPN11介导的疾病中的用途。

[0291] 还提供了本文所公开的化合物在治疗PTP介导的疾病中的用途。

[0292] 本文还提供了抑制PTPN11的方法,该方法包括使PTPN11与本文所公开的化合物,或其盐或互变异构体接触。

[0293] 本文还提供了抑制PTP的方法,该方法包括使PTP与本文所公开的化合物或其盐或互变异构体接触。

[0294] 本文还提供了一种在患者中实现认知增强效果的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的本文所公开的化合物,或其盐或互变异构体。

[0295] 在某些实施方案中,所述PTPN11介导的疾病为Noonan综合症或Leopard综合症。

[0296] 在某些实施方案中,所述PTPN11介导的疾病是癌症。

[0297] 在某些实施方案中,所述PTPN11介导的疾病选自乳腺癌,结肠癌,白血病或黑素瘤。

[0298] 还提供了一种调节受试者中PTPN11介导的功能的方法,该方法包括给药治疗有效量的本文所公开的化合物。

[0299] 药物组合物

[0300] 还提供了药物组合物,其包含本文公开的化合物以及药学上可接受的载体。

[0301] 在某些实施方案中,所述药物组合物被配制用于口服给药。

[0302] 在某些实施方案中,所述药物组合物被配制用于肠胃外给药。

[0303] 在某些实施方案中,所述药物组合物被配制用于静脉内给药。

[0304] 在某些实施方案中,所述药物组合物被配制用于皮下给药。

[0305] 在某些实施方案中,所述口服药物组合物是片剂或胶囊剂。

[0306] 尽管有可能将本发明的化合物作为原料化学品施用,但也有可能将它们作为药物制剂存在。因此,本文提供的药物制剂包含一种或多种本文公开的某些化合物,或其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物,以及一种或多种其药学上可接受的载体,以及任选地一种或多种其他治疗成分。在与制剂的其他成分相容且对接受者无害的意义上,载体必须是“可接受的”。正确的制剂取决于所选的给药途径。任何公知技术、载体和赋形剂可以被适当地,如本领域中所理解的那样使用。本文公开的药物组合物可以以本领域

域已知的任何方式来制造,例如,通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣丸制作、渗滤、乳化、包囊、包埋或压制方法。

[0307] 尽管最合适的给药途径取决于例如接受者的病症和紊乱,所述给药途径包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠和局部(包括皮肤、颊、舌下和眼内)给药的制剂。所述制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。通常,这些方法包括使本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起制备制剂,然后,如果需要,塑形所述产物为所需的剂型。

[0308] 本文公开的适用于口服给药的化合物的制剂可以离散单位存在,例如胶囊,扁囊剂或片剂,每种均包含预定量的活性成分;其作为粉末或颗粒;作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。所述活性成分也可以大丸剂,冲剂或糊剂的形式存在。

[0309] 可以口服使用的药物制剂包括片剂、由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封的软胶囊。片剂可以通过压制或模制来制备,任选地与一种或多种辅助成分一起。压制的片剂可以通过在合适的机器中将自由流动形式的活性成分例如粉末或颗粒压缩,任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。所述片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制以提供其中的活性成分的缓慢或受控释放。所有口服给药制剂应以适合于这种给药的剂量使用。所述推入配合胶囊可包含与填充剂如乳糖,粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油,液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,可以添加稳定剂。提供具有合适的涂层的糖衣丸芯。为此目的,可以使用浓糖溶液,其可以任选地包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,以鉴定或表征不同组合的活性化合物剂量。

[0310] 可以通过注射例如通过推注或连续输注配制所述化合物用于肠胃外给药。注射用制剂可以单位剂型存在,例如在安瓿或多剂量容器中,并添加防腐剂。所述组合物可以采取诸如在油性或水性运载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制剂,例如悬浮剂,稳定剂和/或分散剂。所述制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶,并且可以粉末形式或以冷冻干燥(冻干)条件保存,所述冷冻干燥条件仅需要在使用前立即添加无菌液体载体,例如,盐水或无菌无热原的水。临时注射溶液和悬浮液可以由上述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0311] 用于肠胃外给药的制剂包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射液(其中可能含有抗氧化剂)、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;可包括悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如芝麻油,或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酸酯,或脂质体。水性注射悬浮液可包含增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,所述悬浮液还

可包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高浓度溶液的试剂。

[0312] 除了先前描述的制剂外,所述化合物还可以配制成贮库制剂。这样的长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合或疏水材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂,或作为微溶的衍生物,例如,作为微溶的盐配制一起配制。

[0313] 对于含服或舌下给药,组合物可以采取以常规方式配制的片剂,锭剂,软锭剂或凝胶剂的形式。这样的组合物可以包含基于调味剂,例如蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶(tragacanth)的活性成分。

[0314] 所述化合物还可以配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯的常规的栓剂基质。

[0315] 本文公开的某些化合物可以局部给药,即通过非全身性给药。这包括在表皮或口腔外部施用本文公开的化合物,并将该化合物滴入耳、眼和鼻,以使该化合物不会明显进入血流。相反,全身给药是指口服、静脉内、腹膜内和肌肉内给药。

[0316] 适用于局部给药的制剂包括适合于通过皮肤渗透至炎症部位的液体或半液体制剂,例如凝胶剂,搽剂,洗剂,乳膏,软膏或糊剂,以及适合于眼,耳或鼻给药的滴剂。用于局部给药的活性成分可以占例如制剂的0.001%至10%w/w(重量)。在某些实施方案中,活性成分可以占多达10%w/w。在其他实施例中,其可以占小于5%w/w。在某些实施方案中,活性成分可以占2%w/w至5%w/w。在其他实施方案中,其可以占制剂的0.1%至1%w/w。

[0317] 为了通过吸入给药,化合物可以方便地从吹入器,喷雾器加压包装或其他方便递送的气雾剂递送。加压包装可包含合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷,二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀门以递送一定计量的量来确定。或者,对于通过吸入或吹入给药,根据本发明的化合物可以采取干粉组合物的形式,例如该化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂型存在,例如以可以借助吸入器或吹入器从中施用粉末的胶囊,药筒,明胶或泡罩包装的形式存在。

[0318] 优选的单位剂量制剂是含有如本文下文或其中合适的段落所述的有效剂量的活性成分的制剂。

[0319] 应当理解,除了上述特别提及的成分之外,上述制剂还可以包括本领域中通常考虑的所讨论制剂类型的其他试剂,例如那些适合口服给药的可以包括调味剂。

[0320] 化合物可以口服或通过注射以每天0.1至500mg/kg的剂量给药。成人的剂量范围通常为5mg至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他形式的药物制剂可以方便地包含一定量的以这种剂量或以该剂量的倍数有效的一种或多种化合物,例如,单位剂量为5毫克至500毫克,通常约为10毫克至200毫克。

[0321] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。

[0322] 给药和联合疗法

[0323] 所述化合物可以多种方式施用,例如口服,局部施药或注射。向患者给药的化合物的精确量将由主治医师负责。任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药

物组合,要治疗的确切疾病以及要治疗的适应症或症状的严重程度。同样,给药途径可根据病状及其严重程度而变化。

[0324] 在某些情况下,与另一种治疗剂组合施用至少一种本文所述的化合物(或其药学上可接受的盐、酯、互变异构体或前药)可能是合适的。仅作为示例,如果患者在接受本文中的一种化合物时经历的副作用之一是高血压,则将抗高血压剂与初始治疗剂组合施用可能是合适的。或者,仅作为举例,可以通过施用辅药来增强本文所述化合物之一的治疗效果(即,辅药本身仅具有最小的治疗益处,但是与另一种治疗剂组合,总体对患者的治疗益处得到增强)。或者,仅作为示例,可以通过将本文所述的化合物之一与也具有治疗益处的另一种治疗剂(也包括治疗方案)一起施用来增加患者所经历的益处。仅举例来说,在糖尿病治疗中涉及给药本文所述化合物之一的,还可通过向患者提供另一种糖尿病治疗剂来增加治疗益处。在任何情况下,无论所治疗的疾病,紊乱或病症如何,患者所经历的总体益处可能只是两种治疗剂的加和,或者患者可能会经历协同益处。

[0325] 可能的联合疗法的具体的非限制性实例包括将本发明的某些化合物与抗癌(化学治疗)药物一起使用。抗癌药的类别包括但不限于:烷化剂、抗代谢物、抗有丝分裂剂、检查点抑制剂、植物生物碱和萜类化合物、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、芳香酶抑制剂、血管生成抑制剂、抗类固醇和抗雄激素、mTOR抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等。

[0326] 为了用于癌症和增生性疾病,PTPN11 (SHP2) 抑制剂可与以下一种或多种抗癌药的非限制性实例一起最佳使用:

[0327] (1) 烷基化剂,包括但不限于卡莫斯汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、顺铂(PLATIN)、卡铂(PARAPLATIN)、奥沙利铂(ELOXATIN)、链脲菌素(ZANOSAR)、环丁砜(MYLERAN)、达卡巴嗪(dacarbazine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、洛莫司汀(CCNU)、美法仑(ALKERAN)、普卡巴嗪(MATULAN)、替莫唑胺(TEMODAR)、噻替帕(thiotepa)和环磷酰胺(ENDOXAN);

[0328] (2) 抗代谢物,包括但不限于克拉屈滨(LEUSTATIN)、巯基嘌呤(PURINETHOL)、硫鸟嘌呤、喷司他丁(NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷,ARA-C)、吉西他滨(GEMZAR)、氟尿嘧啶(5-FU,CARAC)、卡培他滨(XELODA)、亚叶酸(FUSILEV)、甲氨蝶呤(RHEUMATREX)、雷替曲塞(raltitrexed);

[0329] (3) 抗有丝分裂剂,通常是植物生物碱和萜类化合物或其衍生物,包括但不限于紫杉烷类,如多西紫杉醇(TAXITERE)和紫杉醇(ABRAXANE,TAXOL);长春花碱,例如长春新碱(ONCOVIN)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)和长春瑞滨(NAVELBINE);

[0330] (4) 检查点抑制剂,例如抗PD-1或PD-L1抗体派姆单抗(KEYTRUDA)、尼武单抗(OPDIVO)、MEDI4736和MPDL3280A;抗CTLA-4抗体ipilimumab(YERVOY);以及靶向LAG3(淋巴细胞激活基因3蛋白)、KIR(杀伤细胞免疫球蛋白样受体)、4-1BB(肿瘤坏死因子受体超家族成员9)、TIM3(T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域包含-3)和OX40(肿瘤坏死因子受体超家族成员4);

[0331] (5) 拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于喜树碱(CTP)、伊立替康(CAMPTOSAR)、托泊替康(HYCANTIN)、替尼泊苷(VUMON)和依托泊苷(EPOSIN);

[0332] (6) 细胞毒性抗生素,包括但不限于放线菌素D(放线菌素,COSMEGEN)、博来霉素(BLENOXANE)、阿霉素(ADRIAMYCIN)、柔红霉素(CERUBIDINE)、表柔比星(ELLENCE)、氟达拉

滨 (FLUDARA)、伊达比星 (idarubicin)、米柔霉素 (MITOSOL)、米托蒽醌 (NOVANTRONE)、普拉卡霉素 (plicamycin)；

[0333] (7) 芳香酶抑制剂,包括但不限于氨基戊二酰亚胺,阿那曲唑 (ARIMIDEX)、来曲唑 (FEMARA)、伏洛唑 (RIVIZOR)、依西美坦 (AROMASIN)；

[0334] (8) 血管新生抑制剂,包括但不限于染料木黄酮 (genistein)、舒尼替尼 (SUTENT) 和贝伐单抗 (AVASTIN)；

[0335] (9) 抗类固醇和抗雄激素,例如氨基谷氨酰胺 (CYTADREN)、比卡鲁胺 (CASODEX)、环丙孕酮 (cyproterone)、氟他胺 (EULEXIN)、尼鲁米特 (NILANDRON)；

[0336] (10) 酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于伊马替尼 (GLEEVEC)、厄洛替尼 (TARCEVA)、拉帕替尼 (TYKERB)、索拉非尼 (NEXAVAR) 和阿西替尼 (INLYTA)；

[0337] (11) mTOR 抑制剂,例如依维莫司 (everolimus)、替西罗莫司 (TORISEL) 和西罗莫司 (sirolimus)；

[0338] (12) 单克隆抗体,例如曲妥珠单抗 (HERCEPTIN) 和利妥昔单抗 (RITUXAN)；

[0339] (13) 其他药物,例如氨茶碱 (amsacrine)；卡介苗芽孢杆菌 (B-C-G) 疫苗；布塞林 (ETILAMIDE)；氯喹 (ARALEN)；氯膦酸盐,帕米膦酸盐和其他双膦酸盐；秋水仙碱 (colchicine)；脱甲氧基绿色木霉素 (demethoxyviridin)；二氯乙酸盐；雌莫司汀 (estramustine)；非格司亭 (NEUPOGEN)；氟可的松 (FLORINEF)；戈舍瑞林 (ZOLADEX)；干扰素；亚叶酸 (leucovorin)；亮丙瑞林 (LUPRON)；左旋咪唑；拉尼达明 (lonidamine)；梅斯纳 (mesna)；二甲双胍；米托坦 (mitotane, o, p'-DDD, LYSODREN)；诺考达唑 (nocodazole)；奥曲肽 (SANDOSTATIN)；perifosine；porfimer (特别是与光疗和放射疗法联合使用)；苏拉明 (suramin)；他莫昔芬 (tamoxifen)；二氯化钛茂；维甲酸 (tretinoin)；合成代谢类固醇,例如氟甲蝶酮 (HALOTESTIN)；雌激素,例如雌二醇、己烯雌酚 (DES) 和双烯雌酚 (dienestrol)；孕激素,例如醋酸甲羟孕酮 (MPA) 和甲地孕酮；睾丸激素。

[0340] 在任何情况下,可以以任何顺序或甚至同时施用多种治疗剂 (其中至少一种是本文公开的化合物)。如果同时使用,则可以以单一,统一形式或以多种形式 (仅作为示例,作为单个药丸或作为两个分开的药丸) 提供多种治疗剂。一种治疗剂可以多剂量给予,或者两种都可以多剂量给予。如果不是同时进行,则多次给药之间的时间间隔可以是几分钟到四周的任何持续时间。

[0341] 因此,在另一方面,某些实施方案提供了在需要这种治疗的人或动物受试者中治疗 PTPN11 介导的疾病的方法,该方法包括向所述受试者施用一定量的本文公开的化合物,该化合物可有效减轻或预防该受试者的所述疾病,与至少一种另外的用于治疗所述疾病的本领域已知的药剂的组合。在相关方面,某些实施方案提供了包含至少一种本文公开的化合物与一种或多种其他药物组合的治疗组合物,用于治疗 PTPN11 介导的疾病。

[0342] 在一些实施方案中,本文描述的方法用于治疗疾病病症,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述病症是对化学治疗药物和/或电离辐射产生抗性的癌症。

[0343] 在一些实施方案中,本文描述的方法用于治疗疾病病症,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述病症是对化学治疗药物和/或电离辐射产生抗性的癌症。

[0344] 本文公开的化合物、组合物和方法可用于治疗疾病。在某些实施方案中,该疾病是细胞增殖失调之一,包括癌症。所述癌症可能是激素依赖性的或激素抵抗性的,例如在乳腺癌的情况下。在某些实施方案中,所述癌症是实体瘤。在其他实施方案中,所述癌症是淋巴瘤或白血病。在某些实施方案中,所述癌症是本文公开的或本领域已知的癌症的抗药性表型。肿瘤侵袭、肿瘤生长、肿瘤转移和血管新生也可以使用本文公开的组合物和方法进行治疗。还可以使用本文公开的组合物和方法治疗癌前瘤形成。

[0345] 通过本文公开的方法治疗的癌症包括结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌和前列腺癌;口腔癌和咽癌(唇、舌、口、喉、咽)、食道癌、胃癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、肝癌和胆道癌;胰腺癌、骨骼癌、结缔组织癌、皮肤癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、睾丸癌、膀胱癌、肾脏癌和其他泌尿组织癌,包括肾细胞癌(RCC);眼睛癌、大脑癌、脊髓癌和中枢神经系统癌和周围神经系统的其他组件以及相关结构(例如脑膜)的癌症;甲状腺等内分泌腺癌。术语“癌症”还涵盖不一定形成实体瘤的癌症,包括霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和造血系统恶性肿瘤,包括白血病(慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML))和淋巴瘤,包括淋巴细胞性、粒细胞性和单核细胞性。可以使用本发明的化合物和方法治疗的其他类型的癌症包括但不限于腺癌,血管肉瘤,星形细胞瘤,听神经瘤,间变性星形细胞瘤,基底细胞癌,母细胞胶质瘤,软骨肉瘤,绒毛膜癌,脊索瘤,颅咽管瘤,皮肤黑素瘤,囊腺癌,内皮肉瘤,胚胎癌,室管膜瘤,尤因氏肿瘤(Ewing's tumor),上皮癌,纤维肉瘤,胃癌,泌尿生殖道癌,多发性胶质母细胞瘤,头颈癌,血管母细胞瘤,肝细胞癌,肝癌,卡波西氏肉瘤,大细胞癌,平滑肌肉瘤,白血病,脂肪肉瘤,淋巴系统癌,淋巴瘤,淋巴管肉瘤,淋巴管内皮细胞肉瘤,甲状腺髓样癌,髓母细胞瘤,脑膜瘤间皮瘤,骨髓瘤,粘液肉瘤,神经母细胞瘤,神经纤维肉瘤,少突胶质细胞瘤,上皮性卵巢癌,乳头状瘤,乳头状腺癌,副神经节瘤,甲状旁腺肿瘤,嗜铬细胞瘤,松果体瘤,浆细胞瘤,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,皮脂腺癌,精原细胞瘤,皮肤癌,黑素瘤,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,鳞状细胞癌,汗腺癌,滑膜癌,甲状腺癌,葡萄膜黑色素瘤和威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)。

[0346] 在某些实施方案中,本文公开的组合物和方法可用于预防或减少肿瘤侵袭和肿瘤转移。

[0347] 除了可用于人类治疗之外,本文公开的某些化合物和制剂还可用于兽医治疗同伴动物、外来动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿类动物等。更优选的动物包括马、狗和猫。

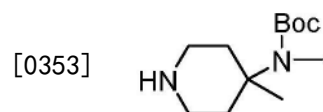
[0348] 制备方法

[0349] 合成中间体

[0350] 以下合成中间体可用于实施本发明。

[0351] 中间体101

[0352] 甲基(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯



[0354] 1-苄基-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯向4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯(214mg, 1.0mmol)和 K_2CO_3 (276mg, 2.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加溴苄(178mg,

1.05mmol)。将该反应混合物在50℃搅拌过夜。加入H₂O并用EtOAc萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到1-苄基-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯,为无色油状(267mg,88%)。

[0355] MS(ES+)C₁₈H₂₈N₂O₂计算值:304,实测值:305[M+H]⁺。

[0356] 1-苄基-N,4-二甲基哌啶-4-胺向上一步产物(267mg,0.88mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中缓慢添加LiAlH₄(100mg,2.64mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至室温后,加入2~3滴H₂O并过滤。将固体用EtOAc洗涤。将合并的有机物浓缩以得到标题化合物,为无色油状(180mg,94%)。

[0357] MS(ES+)C₁₄H₂₂N₂计算值:218,实测值:219[M+H]⁺。

[0358] 1-苄基-4-甲基哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯向上一步产物(180mg,0.82mmol)和(Boc)₂O(268mg,1.23mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中添加TEA(166mg,1.64mmol)。将该反应混合物在室温搅拌6小时。除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到标题化合物,为无色油状(190mg,73%)。

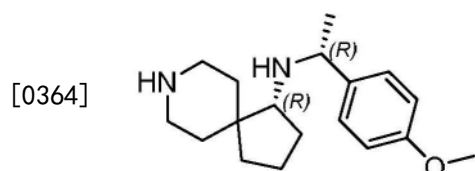
[0359] MS(ES+)C₁₉H₃₀N₂O₂计算值:318,实测值:319[M+H]⁺。

[0360] 甲基(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯将上一步产物(190mg,0.6mmol)在MeOH(10mL)中的溶液使用作为催化剂的10%Pd/C(20mg)在75℃和大气压下进行氢化,过夜。通过在CELITE(TM)上过滤除去催化剂,并在减压下蒸发溶剂以得到标题化合物,为无色油状(120mg,88%)。

[0361] MS(ES+)C₁₂H₂₄N₂O₂计算值:228,实测值:229[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃)δ2.84-2.8(m,5H),2.23-2.18(m,2H),1.71-1.67(m,4H),1.46(s,9H),1.28(s,3H)。

[0362] 中间体102

[0363] (R)-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



[0365] (R)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在室温和N₂下向1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.0g,7.9mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加(R)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺(1.79g,11.9mmol)和Ti(OEt)₄(2mL),然后在85℃搅拌18h。将所得混合物真空浓缩,然后在室温添加MeOH(10mL),然后缓慢加入LiBH₄(0.33g,15.8mmol)。将该混合物在室温搅拌2h。用H₂O(5mL)淬灭该反应并用EtOAc(15mL x 3)萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩以得到标题化合物,为无色油状(2.0g,66%)。

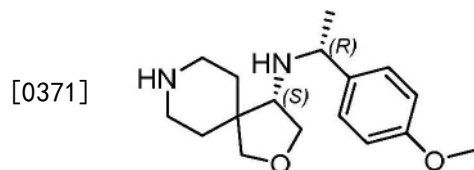
[0366] MS(ES+)C₂₃H₃₆N₂O₃计算值:388,实测值:389[M+H]⁺。

[0367] (R)-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺上一步产物的产物(2.0g,5.2mmol)在HCl/MeOH(3M,10mL)中的混合物在室温搅拌2h。然后将该混合物真空浓缩。然后加入NaOH水溶液调节pH至10-12。将该混合物用EtOAc(15mLx3)萃取。分离合并的有机层,并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩以得到粗品标题产物,为无色油状(1.2g,86%),其被直接使用,无需进一步纯化。

[0368] MS (ES+) $C_{18}H_{28}N_2O$ 计算值: 288, 实测值: 289 $[M+H]^+$ 。

[0369] 中间体103

[0370] (S)-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



[0372] 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在室温向2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-醇(1.0g, 6.4mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.7g, 7.6mmol),然后在室温添加 Et_3N (1.2mL, 12.8mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌2h,用 H_2O (5mL)淬灭,并用 $EtOAc$ (15mL x 3)萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩以得到标题化合物,为无色油状(1.5g, 90%),其被直接使用,无需进一步纯化。

[0373] MS (ES+) $C_{13}H_{23}NO_4$ 计算值: 257, 实测值: 280 $[M+Na]^+$ 。

[0374] 4-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在室温,向上一步产物(1.5g, 5.8mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的溶液中添加德斯-马丁(Dess-Martin)试剂(3.7g, 8.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物过滤,然后用 H_2O (5mL)淬灭,并用 $EtOAc$ (15mL x 3)萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚: $EtOAc$ =5:1)以得到标题化合物,为无色油状(1.2g, 86%)。

[0375] MS (ES+) $C_{13}H_{21}NO_4$ 计算值: 255, 实测值: 200 $[M-55]^+$ 。

[0376] (S)-4-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在室温下,向上一步产物的THF溶液(15mL)中添加(R)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺(1.06g, 7.06mmol)和 $Ti(OEt)_4$ (2mL),在85℃搅拌18h。将残余物真空浓缩,然后加入 $MeOH$ (10mL)。室温缓慢添加 $LiBH_4$ (0.35g, 14.8mmol),然后将该混合物在室温搅拌2h。加入 H_2O (5mL)淬灭该反应。将该混合物用 $EtOAc$ (15mLx3)萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚: $EtOAc$ =4:1)以得到标题化合物,为无色油状(1.3g, 72%)。

[0377] MS (ES+) $C_{22}H_{34}N_2O_4$ 计算值: 390, 实测值: 391 $[M+H]^+$ 。

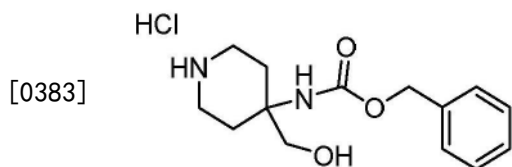
[0378] (S)-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0379] 将(S)-4-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.3g, 3.3mmol)在 $HCl/MeOH$ (3M, 10mL)中的混合物在室温搅拌2h。真空浓缩并加入 $NaOH$ 水溶液调节pH至10-12,用 $EtOAc$ 萃取(25mLx 3)。分离有机层,并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩以得到粗品(S)-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺,为无色油状(800mg, 产率: 89%),其被直接使用,无需进一步纯化。

[0380] MS (ES+) $C_{17}H_{26}N_2O_2$ 计算值: 290, 实测值: 291 $[M+H]^+$ 。

[0381] 中间体104

[0382] 4-(羟基甲基)哌啶-4-基氨基甲酸苄酯盐酸盐



[0384] 4-(苄氧羰基氨基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在0℃向4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(355mg, 1.54mmol)和氯甲酸苄酯(288mg, 1.69mmol)在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加DIPEA(596mg, 4.62mmol)。该反应混合物室温搅拌过夜。除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到标题化合物,为白色固体(450mg, 80%)。

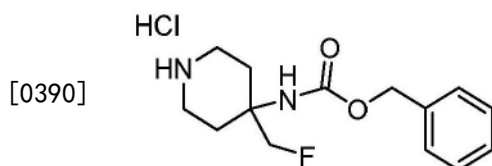
[0385] MS(ES⁺)C₁₉H₂₈N₂O₅计算值:364,实测值:387.2[M+Na]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.31(m, 5H), 6.94(s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.73(t, J=6.0Hz, 1H), 3.65-3.61(m, 2H), 3.41(d, J=6.0Hz, 2H), 2.93-2.89(m, 2H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.40-1.35(m, 10H)。

[0386] 4-(羟基甲基)哌啶-4-基-氨基甲酸苄酯盐酸盐将上一步产物(182mg, 0.5mmol)在HCl/MeOH(4M, 2mL)中的溶液在室温搅拌4h。减压除去溶剂以得到标题化合物,为无色油状(150mg, 100%),其被直接使用,无需进一步纯化。

[0387] MS(ES⁺)C₁₄H₂₁ClN₂O₃计算值:264,实测值:265.3[M+H]⁺。

[0388] 中间体105

[0389] 4-(氟甲基)哌啶-4-基-氨基甲酸苄酯盐酸盐



[0391] 4-(苄氧羰基氨基)-4-(氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在0℃,向4-(苄氧羰基氨基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(255mg, 0.7mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中添加二乙基氨基三氟化硫(147mg, 0.9mmol)。将所得混合物在5℃搅拌3h。除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为白色固体(180mg, 70%)。

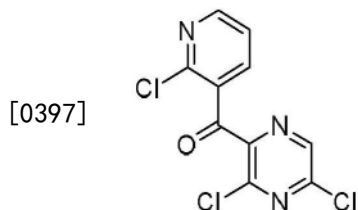
[0392] MS(ES⁺)C₁₉H₂₇FN₂O₄计算值:366,实测值:389.2[M+Na]⁺。

[0393] 4-(氟甲基)哌啶-4-基-氨基甲酸苄酯盐酸盐将上一步产物(92mg, 0.25mmol)在HCl/MeOH(4M, 2mL)中的溶液在室温搅拌4h。减压除去溶剂以得到标题化合物,为无色油状(75mg, 100%),其被直接使用,无需进一步纯化。

[0394] MS(ES⁺)C₁₄H₂₀ClFN₂O₂计算值:266,实测值:267[M+H]⁺。

[0395] 中间体106

[0396] (2-氯吡啶-3-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮



[0398] (2-氯吡啶-3-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲醇在氩气下,向LDA(2.0M的己烷溶液, 22.0mmol)在无水THF(40mL)中的-78℃溶液中缓慢加入2,6-二氯吡嗪(1.65g, 11.1mmol)在

THF (10mL) 中的溶液。添加完成后,将所得混合物在 -78°C 再搅拌1h,然后滴加2-氯烟醛(2.34g, 16.6mmol)在THF (10mL)中的溶液。将该反应混合物再搅拌一个小时,然后用盐酸(3.6mL)/乙醇(15mL)/四氢呋喃(18mL)混合物淬灭,并加热至室温。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并用EtOAc萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为黄色固体(880mg, 27%)。

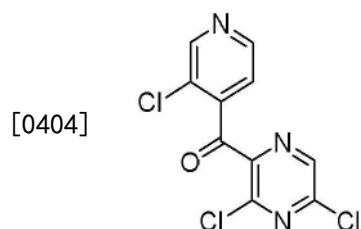
[0399] MS (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:289, 实测值:290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0400] (2-氯吡啶-3-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮向上一步产物(0.88g, 3.0mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中分批添加固体 MnO_2 (5.28g, 60.0mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物过滤,并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为黄色固体(380mg, 43%)。

[0401] MS (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:287, 实测值:288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0402] 中间体107

[0403] (3-氯吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮



[0405] (3-氯吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲醇在氩气下,向LDA(2.0M的己烷溶液, 22.0mmol)在无水THF (40mL)中的 -78°C 溶液中缓慢加入2,6-二氯吡嗪(1.65g, 11.1mmol)在THF (5mL)中的溶液。添加完成后,将所得混合物在 -78°C 再搅拌1h,然后滴加3-氯异烟醛(2.34g, 16.6mmol)在THF (5mL)中的溶液。将该反应混合物再搅拌一个小时,然后用盐酸(3.6mL)/乙醇(15mL)/四氢呋喃(18mL)混合物淬灭,并加热至室温。该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并用EtOAc萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到粗品标题化合物,为黄色固体(900mg),其不经纯化用于下一步。

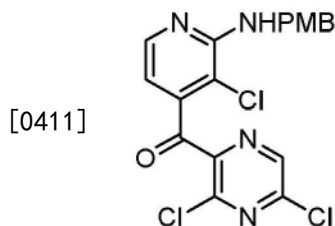
[0406] MS (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:289, 实测值:290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] (3-氯吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮向上一步粗产物(0.9g, 3.1mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中分批添加固体 MnO_2 (5.46g, 62.0mmol)。所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物过滤,并将滤液减压浓缩。所得残余物通过pre-HPLC纯化以得到标题化合物,为黄色固体(118mg, 4%经过2个步骤)。

[0408] MS (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:287, 实测值:288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0409] 中间体108

[0410] (3-氯-2-(4-甲氧基苄氨基)吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮



[0412] (2,3-二氯吡啶-4-基) 甲醇将2,3-二氯异烟酸(19.2g, 10mmol) 在 BH_3/THF (1M, 300mL) 中的混合物在60℃搅拌3h。冷却至室温后, 缓慢加入MeOH (100mL), 然后浓缩该反应混合物, 用 H_2O (100mL) 稀释并用EtOAc (200mL x 3) 萃取。分离有机层, 并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到粗品标题化合物(15.4g, 产率87%), 为黄色固体, 其被直接使用, 无需进一步纯化。

[0413] MS (ES+) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ 计算值: 177, 实测值: 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0414] (3-氯-2-(4-甲氧基苄氨基) 吡啶-4-基) 甲醇将上一步产物(15.4g, 86.5mmol) 在(4-甲氧基苄基) 甲胺(15mL) 中的混合物在150℃搅拌4h。该混合物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1~2:1) 以得到标题化合物, 为黄色固体(20g, 产率83.3%)。

[0415] MS (ES+) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 计算值: 278, 实测值: 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0416] 3-氯-2-(4-甲氧基苄氨基) 异烟醛向上一步产物(20g, 71.9mmol) 在DCM (2L) 中的溶液中分批添加 MnO_2 (125g, 1.38mol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。过滤反应物, 滤液经硅胶柱色谱纯化(石油醚:EtOAc=10:1~5:1) 以得到标题化合物, 为黄色固体(15g, 产率75.7%)。

[0417] MS (ES+) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 计算值: 276, 实测值: 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0418] (3-氯-2-(4-甲氧基苄氨基) 吡啶-4-基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲醇在氩气下, 向LDA (2.0M的己烷溶液, 22.0mmol) 在无水THF (40mL) 中的-78℃溶液中缓慢添加2,6-二氯吡嗪(1.648g, 11.0mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。添加完成后, 将所得混合物在-78℃再搅拌1h, 然后滴加上一步产物(4.55g, 16.5mmol) 在THF (30mL) 中的溶液。将该反应混合物再搅拌一个小时, 然后用HCl (1.8mL) /EtOH (7.5mL) /THF (9.0mL) 混合物淬灭, 并加热至室温。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释, 并用EtOAc萃取。分离有机层, 并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=3:1) 以得到标题化合物, 为黄色固体(500mg, 产率10.7%)。

[0419] MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 计算值: 424, 实测值: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

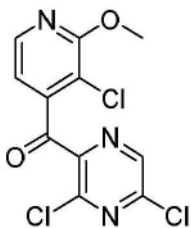
[0420] (3-氯-2-(4-甲氧基苄氨基) 吡啶-4-基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲酮向上一步产物(500mg, 1.18mmol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液中分批添加固体 MnO_2 (2.05g, 23.58mmol)。将所得混合物室温搅拌过夜。将该反应混合物滤出并浓缩滤液以得到标题化合物, 为黄色固体(480mg, 产率96%)。

[0421] MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 计算值: 422, 实测值: 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0422] 中间体109

[0423] (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲酮

[0424]



[0425] (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) 甲醇向 (2,3-二氯吡啶-4-基) 甲醇 (15g, 87.2mmol) 在无水MeOH (20mL) 中的溶液中滴加新鲜制备的NaOMe的MeOH溶液 (来自Na (4.12g) 的无水MeOH (45mL) 溶液)。将该反应混合物回流过夜, 冷却至室温并浓缩。将所得混合物用H₂O (300mL) 淬灭, 并用EtOAc (3x 300mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x 100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩以提供粗品标题化合物 (13g, 产率86.6%)。

[0426] MS (ES+) C₇H₈ClNO₂ 计算值: 173, 实测值: 174 [M+H]⁺。

[0427] 3-氯-2-甲氧基异烟醛向上一步产物 (13g, 75.1mmol) 在DCM (2L) 中的溶液中分批添加MnO₂ (130g, 1.5mol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。过滤反应物, 滤液经硅胶柱色谱纯化 (石油醚:EtOAc=10:1~8:1) 以得到标题化合物, 为白色固体 (10g, 产率78.1%)。

[0428] MS (ES+) C₇H₈ClNO₂ 计算值: 171, 实测值: 172 [M+H]⁺。

[0429] (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) (3,5-二氯吡啶-2-基) 甲醇在氩气下, 向LDA (2.0M的己烷溶液, 22.0mmol) 在无水THF (40mL) 中的-78℃溶液中缓慢添加2,6-二氯吡啶 (1.648g, 11.0mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。添加完成后, 将所得混合物在-78℃再搅拌1h, 然后滴加上一步产物 (2.82g, 16.5mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将该反应混合物再搅拌一个小时, 然后用HCl (1.8mL) / EtOH (7.5mL) / THF (9.0mL) 混合物淬灭, 并加热至室温。该反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc萃取。分离有机层, 并用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚:EtOAc=3:1) 以得到标题化合物, 为白色固体 (500mg, 产率14.2%)。

[0430] MS (ES+) C₁₁H₈Cl₃N₃O₂ 计算值: 319, 实测值: 320 [M+H]⁺。

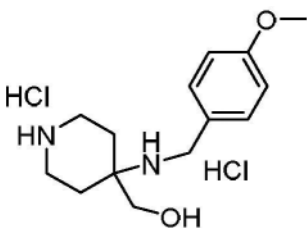
[0431] (3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基) (3,5-二氯吡啶-2-基) 甲酮向上一步产物 (500mg, 1.56mmol) 在CH₂Cl₂ (200mL) 中的溶液中分批添加固体MnO₂ (2.71g, 31.2mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物过滤, 并浓缩滤液以得到标题化合物, 为白色固体 (480mg, 产率96%)。

[0432] MS (ES+) C₁₁H₈Cl₃N₃O₂ 计算值: 317, 实测值: 318 [M+H]⁺。

[0433] 中间体110

[0434] (4-(4-甲氧基苄氨基)哌啶-4-基) 甲醇二盐酸盐

[0435]



[0436] 4-(羟基甲基)-4-(4-甲氧基苄氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0437] 向4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.43mmol) 和K₂CO₃ (119mg, 0.86mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (81mg, 0.52mmol)。将该混

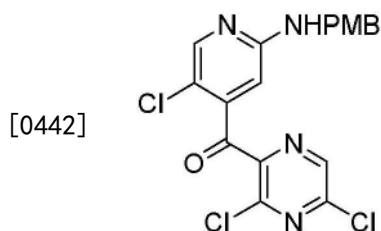
合物在50℃搅拌过夜。加入H₂O (20mL),将所得混合物用EtOAc (20mL x 3)萃取,干燥并浓缩。将残余物通过pre-TLC纯化,用PE:EtOAc=2:1洗脱。以得到标题化合物,为无色油状(85mg, 57%)。MS (ES+) C₁₉H₃₀N₂O₄ 计算值:350,实测值:351 [M+H]⁺。

[0438] (4-(4-甲氧基苄氨基)吡啶-4-基) 甲醇二盐酸盐

[0439] 将上一步产物(85mg, 0.24mmol)在4M HCl/MeOH (3mL)中的溶液在室温搅拌4h。除去溶剂以得到标题化合物,为白色固体(78mg, 100%),其被直接使用,无需进一步纯化。MS (ES+) C₁₄H₂₄Cl₂N₂O₂ 计算值:250,实测值:251.2 [M+H]⁺。

[0440] 中间体111

[0441] (5-氯-2-(4-甲氧基苄氨基)吡啶-4-基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲酮

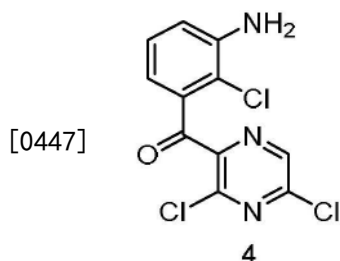


[0443] 在0℃,向(5-氯-2-(4-甲氧基苄氨基)吡啶-4-基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲醇(170mg, 0.4mmol)在DCM (20mL)中的溶液中添加德斯-马丁(Dess-Martin)试剂(255mg, 0.6mmol)。将该反应混合物室温搅拌4h,然后倒入NaHCO₃溶液并用EtOAc萃取(25mL x 3)。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过Prep-TLC纯化,用PE:EtOAc=3:1洗脱以得到标题化合物,为黄色固体(137mg, 80%)。

[0444] MS (ES+) C₁₈H₁₃Cl₃N₄O₂ 计算值:422,实测值:423.1 [M+H]⁺。

[0445] 中间体112

[0446] (3-氨基-2-氯苯基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲酮



[0448] (2-氯-3-硝基苯基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲醇在-78℃和N₂下,向2,6-二氯吡嗪(1.06g, 7.2mmol)在THF (10mL)中的溶液中缓慢添加2M LDA的THF溶液(7.2mL, 14.4mmol)。然后将混合物在-78℃搅拌1h。添加2-氯-3-硝基苯甲醛(2.0g, 10.8mmol)在THF (5mL)中的溶液,将该混合物在-78℃再搅拌1h。然后将反应物用NH₄Cl溶液(10mL)淬灭,然后该混合物用EtOAc (20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE:EtOAc=3:1洗脱以得到标题化合物,为黄色固体(1.2g, 50%)。

[0449] MS (ES+) C₁₁H₆Cl₃N₃O₃ 计算值:333,实测值:334 [M+H]⁺。

[0450] (2-氯-3-硝基苯基) (3,5-二氯吡嗪-2-基) 甲酮在室温,向上一步产物的DCM溶液中(15mL)添加MnO₂ (3.1g, 36mmol),然后搅拌该混合物18h,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE:EtOAc=4:1洗脱以得到标题化合物,为白色固体(0.6g, 50%)。

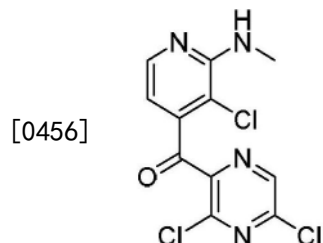
[0451] MS (ES+) C₁₁H₄Cl₃N₃O₃ 计算值:331,实测值:332 [M+H]⁺。

[0452] (3-氨基-2-氯苯基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮在室温,向上一步产物(0.6g, 1.8mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.8g, 3.6mmol)。随后将该混合物在90℃搅拌18h,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE:EtOAc=1:1洗脱以得到标题化合物,为白色固体(0.4g, 74%)。

[0453] MS(ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:301, 实测值:302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0454] 中间体113

[0455] (3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮



[0457] (3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)甲醇向(2,3-二氯吡啶-4-基)甲醇(15.4g, 87mmol)在 CH_3NH_2 (7M的 H_2O 溶液, 200mL)中的溶液中添加MeOH(20mL)。将该反应混合物在120℃搅拌24h,冷却至室温并浓缩。将该混合物倒入 H_2O (100mL)并用EtOAc(3x 300mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以提供标题化合物粗品(13g, 产率86.6%)。

[0458] MS(ES+) $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ 计算值:172, 实测值:173 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0459] 3-氯-2-(甲氨基)异烟醛向上一步产物(13g, 75.5mmol)在DCM(2L)中的溶液中分批添加 MnO_2 (131g, 1.5mol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。过滤反应物,滤液经硅胶柱色谱纯化(石油醚:EtOAc=10:1~4:1)以得到标题化合物,为黄色固体(11g, 产率84.6%)。

[0460] MS(ES+) $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ 计算值:170, 实测值:171 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0461] (3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲醇

[0462] 在氩气下,向LDA(2.0M的己烷溶液, 22.0mmol)在无水THF(40mL)中的-78℃溶液中缓慢添加2,6-二氯吡嗪(1.648g, 11.0mmol)在THF(10mL)中的溶液。添加完成后,将所得混合物在-78℃再搅拌1h,然后滴加上一步产物(2.8g, 16.5mmol)在THF(10mL)中的溶液。将该反应混合物再搅拌一个小时,然后用HCl(1.8mL)/EtOH(7.5mL)/THF(9.0mL)混合物淬灭,并加热至室温。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=3:1)以得到标题化合物,为黄色固体(500mg, 产率14.2%)。

[0463] MS(ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ 计算值:318, 实测值:319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

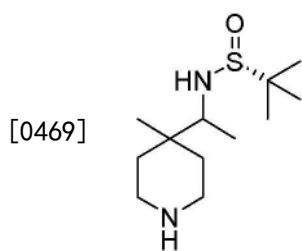
[0464] (3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲酮

[0465] 向上一步产物(500mg, 1.56mmol)在 CH_2Cl_2 (200mL)中的溶液中分批添加固体 MnO_2 (2.71g, 31.2mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物过滤,并浓缩滤液以得到标题化合物,为黄色固体(480mg, 产率96%)。

[0466] MS(ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ 计算值:316, 实测值:317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0467] 中间体114

[0468] (R)-2-甲基-N-(1-(4-甲基哌啶-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺



[0470] 4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0471] 向1-(叔丁基氧羰基)-4-甲基哌啶-4-甲酸(15g, 61.7mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(12g, 123.4mmol)和HATU(30.8g, 80.2mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加TEA(25g)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用EtOAc(700mL)稀释并用NH₄Cl(200mL x 5)水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到标题化合物,为棕色油状(15g, 90%)。

[0472] MS(ES+)C₁₄H₂₆N₂O₄计算值:286,实测值:287[M+H]⁺。

[0473] 4-乙酰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯在0℃,向上一步产物(5g,粗品)在THF(50mL)中的溶液中添加MeMgCl(2M的THF溶液中,26mL,52mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物缓慢倒入NH₄Cl冷水溶液然后用EtOAc(100mL x 3)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩以得到标题化合物,为棕色油状(4g, 85%)。

[0474] MS(ES+)C₁₃H₂₃N₂O₃计算值:241,实测值:242[M+H]⁺。

[0475] (R,E)-4-(1-(叔丁基亚磺酰氨基)乙基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯向上一步产物(2.0g, 8.3mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.0g, 16.6mmol)和Ti(OEt)₄(6mL)。将该混合物在85℃搅拌过夜。浓缩该混合物并直接用于下一步

[0476] MS(ES+)C₁₇H₃₂N₂O₃S计算值:344,实测值:345[M+H]⁺。

[0477] 4-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)乙基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和非对映体在0℃,向上一步产物(2g,粗品)在MeOH(10mL)中的混合物中添加NaBH₄(631mg, 16.6mmol)。将所得混合物在室温搅拌4小时。将该混合物用水(10mL)淬灭,然后真空下浓缩。加入EtOAc(50mL),并通过短的CELITE®柱过滤。水相用EtOAc(50mL x 3)萃取,然后合并有机相并用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,浓缩并用Pre-HPLC纯化,以得到标题化合物,为白色固体(异构体1:500mg,异构体2:240mg)。

[0478] MS(ES+)C₁₇H₃₄N₂O₃S计算值:346,实测值:347[M+H]⁺。

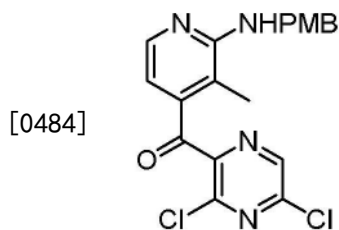
[0479] (R)-2-甲基-N-(1-(4-甲基哌啶-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺在0℃,向4-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)乙基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(异构体1,200mg)在DCM(10mL)中的溶液中缓慢添加TFA(2mL)并在此温度搅拌30min,浓缩并直接用于下一步

[0480] MS(ES+)C₁₂H₂₆N₂O₃S计算值:246,实测值:247[M+H]⁺。

[0481] 使用相同的方法制备其他非对映异构体。

[0482] 中间体115

[0483] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-3-甲基吡啶-4-基)甲酮



[0485] 2-氟-4-碘-3-甲基吡啶在 -78°C ,向LDA的溶液(68mL,135mmol)中添加2-氟-3-碘吡啶(30g,135mmol)在THF(100mL)中的溶液,将该混合物在 -78°C 氮气下搅拌1小时。随后添加MeI(25mL,405mmol)并在 -78°C 搅拌该混合物30min。将该混合物在 -78°C 用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭然后用乙醚萃取。合并的乙醚萃取物用 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为褐色固体(22g,69%)。

[0486] MS(ES $^{+}$) $\text{C}_6\text{H}_5\text{FIN}$ 计算值:237,实测值:238[M+H] $^{+}$ 。

[0487] 2-氟-3-甲基异烟酸甲基酯将上一步产物(22g,93mmol)、Pd(OAc) $_2$ (2.2g,9.8mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁(5.1g,9.2mmol)和 NaHCO_3 (46.7g,556mmol)在MeOH(1L)中的混合物在 80°C 的 CO 氛围中搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,然后加入水和饱和 NaHCO_3 溶液。然后将该混合物用EtOAc萃取。有机层用饱和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将该混合物过滤并减压浓缩,将所得残余物用硅胶柱色谱纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为无色油状(12g,77%)。

[0488] MS(ES $^{+}$) $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2$ 计算值:169,实测值:170[M+H] $^{+}$ 。

[0489] (2-氟-3-甲基吡啶-4-基)甲醇向上一步产物(12g,71mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中分批添加 NaBH_4 (11g,290mmol)。将所得混合物在室温搅拌0.5h,真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到标题化合物,为褐色固体(9g,90%)。

[0490] MS(ES $^{+}$) $\text{C}_7\text{H}_8\text{FNO}$ 计算值:141,实测值:142[M+H] $^{+}$ 。

[0491] (2-(4-甲氧基苄氨基)-3-甲基吡啶-4-基)甲醇密封上一步产物(9.7g,69mmol)、甲氧基苄胺(14.1g,103mmol)和 K_2CO_3 (14.1g,103mmol)在DMSO(100mL)中的溶液并在 150°C 搅拌1小时。将该反应混合物冷却至室温,然后倒入冷水(500mL)中并用EtOAc(500mL x 2)萃取。将合并的EtOAc溶液用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=100:3)以得到标题化合物,为褐色固体(8g,45%)。

[0492] MS(ES $^{+}$) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 计算值:258,实测值:259[M+H] $^{+}$ 。

[0493] 2-(4-甲氧基苄氨基)-3-甲基异烟醛向上一步产物(8g,31mmol)在 CH_2Cl_2 (1.5L)中的溶液中添加 MnO_2 (54g,620mmol)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后过滤。减压浓缩滤液,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化以得到标题化合物,为褐色固体(7.2g,91%)。

[0494] MS(ES $^{+}$) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 计算值:256,实测值:257[M+H] $^{+}$ 。

[0495] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-3-甲基吡啶-4-基)甲醇在Ar下,向LDA(26mL,52mmol)在无水THF(100mL)中的 -78°C 溶液中滴加2,6-二氯吡嗪(3.9g,26mmol)在20mL THF中的溶液。将所得溶液在 -78°C 搅拌1h,然后在 -78°C 滴加上一步产物(6.7g,26mmol)在THF(20mL)中的溶液至该混合物。将所得溶液在 -78°C 搅拌1h,然后用HCl(1.8mL)/EtOH(7.5mL)/THF(9.0mL)混合物淬灭并加热至室温。将该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,并用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,

并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)以得到标题化合物,为黄色固体(1.1g,11%)。

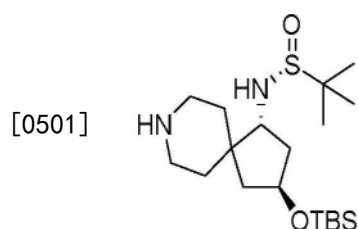
[0496] MS (ES+) $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_2$ 计算值:404,实测值:405 $[M+H]^+$ 。

[0497] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-3-甲基吡啶-4-基)甲酮向上一步产物(1.1g,2.7mmol)在 CH_2Cl_2 (200mL)中的溶液中添加 MnO_2 (4.7g,54mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,过滤并减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1)以得到标题化合物,为褐色固体(600mg,55%)。

[0498] MS (ES+) $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$ 计算值:402,实测值:403 $[M+H]^+$ 。

[0499] 中间体116

[0500] (R)-N-((1R,3S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0502] 2-氧代-6-氧杂螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯在0℃,将1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯(500mg;1.99mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加 H_2O_2 (13.93mmol,1.58mL),随后添加NaOH(656 μ mol;131 μ L)。45分钟后,通过加入一滴AcOH淬灭该反应。将该反应混合物倒入盐水并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层用 $NaHSO_3$ 洗涤,干燥并浓缩以得到标题化合物(440mg,产率82.7%),为浅棕色油状,直接用于下一步。

[0503] MS (ES+) : $C_{14}H_{21}NO_4$ 计算值:267.1,实测值:290.0 $[M+Na]^+$, ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 4.08-3.95 (m, 1H), 3.92 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.48 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J=13.4, 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 2H)。

[0504] 3-羟基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在25℃,将上一步产物(979mg,3.7mmol)在丙酮(25mL)中的溶液用NaI(2.0g,13.5mmol)、NaOAc(1.36mmol,111mg)和AcOH(13.55mmol,776 μ L)处理30min。通过添加饱和的 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(25mL)来还原由反应形成的碘,并通过蒸发除去丙酮。将剩余的混合物水溶液用EtOAc(75mL)稀释并用水(2x 25mL)、饱和 Na_2CO_3 水溶液(3x 25mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物在硅胶上纯化用EtOAc-DCM 10-50%洗脱以得到标题化合物(819mg,产率83%),为白色固体。

[0505] MS (ES+) : $C_{14}H_{23}NO_4$ 计算值:269.2,实测值:292.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 4.67-4.56 (m, 1H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=18.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0506] 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯将上一步产物(819mg,3.04mmol)、咪唑(4.56mmol,320.12mg)和TBDMSCl(3.80mmol,590.61mg)

在DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌16h, 将该反应混合物倒入含有饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}$ 水溶液 (1:1, 50mL) 的分液漏斗并用 Et_2O (5x 20mL) 萃取。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥并过滤, 并在减压下除去挥发物。所得残余物通过硅胶色谱法 (0-30% EtOAc /庚烷洗脱液) 纯化以得到标题化合物 (965mg, 82.7% 产率), 为无色油状。

[0507] MS (ES⁺): $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ 计算值: 383.2, 实测值: 406.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.47-4.42 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.49 (dd, $J=18.2, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.29 (d, $J=18.1\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24-1.21 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)。

[0508] (R,E)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-((R)-tert-butyl亚磺酰亚胺基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯和(S,E)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-((R)-叔丁基亚磺酰亚胺基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯上一步产物 (0.21g, 547 μmol)、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.19mmol, 462 μL) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.09mmol, 132.7mg) 的THF溶液 (3mL) 在65 $^\circ\text{C}$ 加热16小时。该混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭, 并用 EtOAc (15mL x 4) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 残余物在硅胶上纯化, 用 EtOAc -PE 0-45%洗脱以首先得到(R,E)-异构体 ($R_f=0.75$, 74mg, 28% 产率), 为白色固体:

[0509] MS (ES⁺): $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$ 计算值: 486.3, 实测值: 509.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.42-4.34 (m, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=19.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.04-2.73 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.40 (s, $J=3.3\text{Hz}$, 9H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 6H)。

[0510] 然后是(S,E)-异构体 ($R_f=0.35$, 75mg, 产率28%), 为无水油状:

[0511] MS (ES⁺): $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$ 计算值: 486.3, 实测值: 509.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.47-4.38 (m, 1H), 4.01-3.81 (m, 2H), 3.07 (dd, $J=18.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.96-2.78 (m, 3H), 1.91 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 1.77 (dd, $J=13.5, 5.0\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

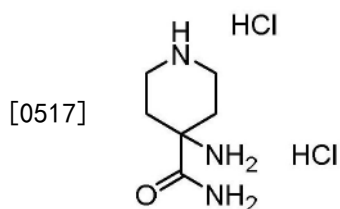
[0512] (1R,3S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯在-78 $^\circ\text{C}$ 向上一步产物 (0.072g, 148 μmol) 的THF (5mL) 溶液中添加 MeOH (0.5mL), 然后加入 LiBH_4 (444 μmol , 222 μL)。所得混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 搅拌4h。然后缓慢加入饱和 NH_4Cl 溶液以淬灭过量的硼氢化物, 随后添加 EtOAc (25mL)。将所得混合物剧烈搅拌15分钟, 然后通过**CELITE**[®]垫板过滤。减压除去挥发物, 所得残余物通过硅胶色谱法 (0to 50% EtOAc /庚烷) 纯化以得到标题化合物 (56mg, 77% 产率), 为无色油状。

[0513] MS (ES⁺): $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$ 计算值: 488.3, 实测值: 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 4.26 (s, 1H), 4.04-3.78 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.89-1.51 (m, 7H), 1.41 (s, 9H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

[0514] (R)-N-((1R,3S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺向上一步产物 (50mg, 102 μmol) 的DCM (5mL) 溶液中添加TFA (0.5mL)。所得混合物在室温搅拌2小时, 然后浓缩以得到标题化合物 (40mg, 100% 产率) 为浅色油状, 无需进一步纯化即可使用。MS (ES⁺): $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$ 计算值: 388.3, 实测值: 389.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0515] 中间体117

[0516] 4-氨基哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐



[0518] 4-氨基-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯向4-氨基-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.22mmol)和 K_2CO_3 (61mg, 0.44mmol)的DMSO(1mL)溶液中缓慢添加 H_2O_2 (30%水溶液, 25mg, 0.44mmol)。所得混合物在室温搅拌72h。将该反应混合物用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(15mL)淬灭,用 $CHCl_3$:i-PrOH(4:1, 30mL x 3)萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩以得到标题化合物,为无色糖浆状固体(60mg,粗品)。

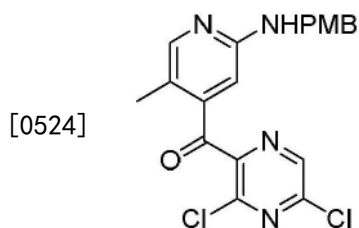
[0519] MS(ES+) $C_{11}H_{21}N_3O_3$ 计算值:243,实测值266[M+Na]⁺。

[0520] 4-氨基哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐在4-氨基-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.25mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M, 3mL, 12mmol)。所得混合物在室温搅拌2h。将沉淀的固体过滤以得到标题化合物,为白色固体(60mg)。

[0521] MS(ES+) $C_6H_{13}N_3O$ 计算值:143,实测值:144[M+H]⁺。

[0522] 中间体118

[0523] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-5-甲基吡啶-4-基)甲酮



[0525] 2-氟-5-甲基异烟酸甲酯将2-氟-4-碘-5-甲基吡啶(3.4g, 14mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (314mg, 1.4mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁(776mg, 1.4mmol)、TEA(7g, 70mmol)在MeOH(200mL)中的混合物在80℃的CO氛围中搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,然后浓缩并用硅胶柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化以得到标题化合物,为白色固体(1.5g, 75%)。

[0526] MS(ES+) $C_8H_8FN_2O_2$ 计算值:169,实测值:170[M+H]⁺。

[0527] (2-氟-5-甲基吡啶-4-基)甲醇向上一步产物(1.2g, 7.1mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中分批添加 $NaBH_4$ (1.1g, 29mmol)。将所得混合物在室温搅拌0.5h,将该反应混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc(50mL),用盐水(50mL x 3)洗涤,并浓缩以得到标题化合物,为褐色固体(970mg,粗品)。

[0528] MS(ES+) $C_7H_8FN_2O$ 计算值:141,实测值:142[M+H]⁺。

[0529] (2-(4-甲氧基苄氨基)-5-甲基吡啶-4-基)甲醇密封(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)甲醇(0.97g, 6.9mmol)在4-甲氧基苄胺(5mL)中的溶液并在135℃搅拌72小时。该反应混合物冷却至室温,然后用硅胶柱色谱(DCM:MeOH=100:3)纯化以得到标题化合物,为褐色固体(800mg,粗品)。

[0530] MS(ES+) $C_{15}H_{18}N_2O_2$ 计算值:258,实测值:259[M+H]⁺。

[0531] 2-(4-甲氧基苄氨基)-5-甲基异烟醛向上一步产物(0.8g, 3.1mmol)在 CH_2Cl_2 (300mL)中的溶液中添加 MnO_2 (5.4g, 62mmol),将该所得混合物在室温搅拌过夜,然后过滤。

滤液减压浓缩,所得残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化以得到标题化合物,为褐色固体(720mg,90%)。

[0532] MS(ES⁺)C₁₅H₁₆N₂O₂计算值:256,实测值:257[M+H]⁺。

[0533] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-5-甲基吡啶-4-基)甲醇在-78℃,氩气下,向LDA(2.6mL,5.2mmol)在无水THF(10mL)中的-78℃溶液中滴加2,6-二氯吡嗪(390mg,2.6mmol)在THF(4mL)中的溶液。将所得溶液在-78℃搅拌1h,然后上一步产物(670mg,2.6mmol)在THF(4mL)中的溶液在-78℃逐滴加入到该混合物。所得溶液在-78℃搅拌1h,然后用HCl(1.8mL)/EtOH(7.5mL)/THF(9.0mL)混合物淬灭,并加热至室温。该反应混合物用饱和NaHCO₃溶液稀释并用EtOAc萃取。分离有机层,并用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc=4:1)并进一步用Pre-HPLC纯化以得到标题化合物,为黄色固体(80mg,6%)。

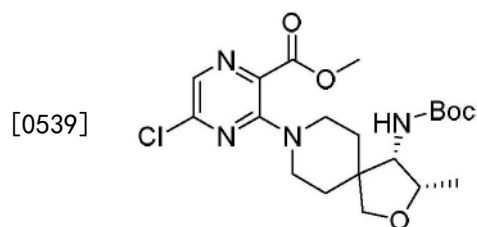
[0534] MS(ES⁺)C₁₉H₁₈Cl₂N₄O₂计算值:404,实测值:405[M+H]⁺。

[0535] (3,5-二氯吡嗪-2-基)(2-(4-甲氧基苄氨基)-5-甲基吡啶-4-基)甲酮在0℃向上一步产物(80mg,0.20mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中添加德斯-马丁(Dess-Martin)高价碘(127mg,0.3mmol),将该混合物在0℃搅拌1小时,然后加入另一批德斯-马丁(Dess-Martin)高价碘(127mg,0.3mmol),将该混合物在0℃再搅拌4小时。将该混合物用NaHCO₃溶液洗涤,经MgSO₄干燥,减压浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化以得到标题化合物,为褐色固体(20mg,25%)。

[0536] MS(ES⁺)C₁₉H₁₆Cl₂N₄O₂计算值:402,实测值:403[M+H]⁺。

[0537] 中间体119

[0538] 3-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯



[0540] 3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯.向(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(5.1g,20.97mmol)在二噁烷(105mL)中的溶液中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(4.34g,20.97mmol)和Hunig's碱(18.32mL,105mmol),所得混合物在24℃搅拌18h。加入H₂O(20mL)并分层。水相用EtOAc(3x 20mL)萃取,合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc的己烷溶液)纯化以得到3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.6g,4.69mmol,22.38%产率),为淡黄色液体。

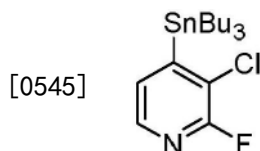
[0541] MS(ES⁺)C₁₅H₂₁ClN₄O₃计算值:340,实测值:341[M+Na]⁺。

[0542] 3-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯.向3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(5.1g,14.96mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加BOC-酸酐

(4.17mL, 17.96mmol) 和 TEA (2.503mL, 17.96mmol), 所得混合物在 25℃ 搅拌 8h。加入 H₂O (20mL) 并分层。水相用 EtOAc (3x 20mL) 萃取, 合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (0-10% EtOAc 的己烷溶液) 纯化以得到 3-((3S, 4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯 (6g, 13.61mmol, 91% 产率), 为黄色液体。

[0543] MS (ES+) C₂₀H₂₉C₁N₄O₅ 计算值: 440, 实测值: 463 [M+Na]⁺。

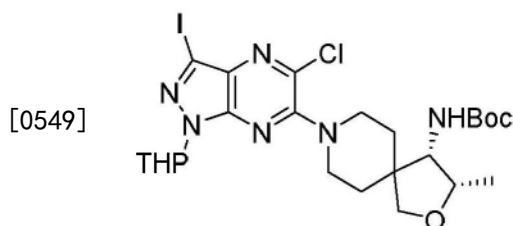
[0544] 中间体 120



[0546] 3-氯-2-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶. 向 3-氯-2-氟-4-碘吡啶 (500mg, 1.945mmol) 在 i-PrOH (20mL) 中的溶液中加入 Sn₂Bu₆ (2.25g, 3.891mmol)、Pd₂(dba)₃ (178mg, 0.194mmol) 和 DIPEA (752mg, 5.836mmol), 用 Ar 冲洗并在 25℃ 搅拌 48 小时。减压除去挥发物, 残余物通过硅胶色谱法 (100% 己烷) 纯化以得到标题化合物, 为无色油状 (700mg, 80%)。

[0547] MS (ES+) C₁₇H₂₉C₁FNSn 计算值: 421, 实测值: 422 [M+H]⁺。

[0548] 中间体 121



[0550] 步骤 1: 2-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-氧代乙酸乙酯

[0551] 在 N₂ 下向 2,6-二氯吡嗪 (24) (25g, 160mmol) 和草酸二乙酯 (25g, 170mmol) 的冷却的 (-78℃ 搅拌, 内部温度计) 500mL 无水 THF 溶液中滴加 LDA (85mL, 2M) 从而维持 -78℃ 的内部温度。在滴加乙酸 (9.6mL, 160mmol) 完成后, 将反应冷淬灭 15 分钟。该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 溶液并用 EtOAc (3x 500mL) 萃取。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗产物, 其用硅胶色谱法纯化, 用 0-10% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱以得到产物 (9g, 22%), 为棕色油状。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 两个旋转异构体) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 3H)。MS (ES+): m/z 249.9 (M+1)。GCMS: 100%。

[0552] 步骤 2: (Z)-2-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-亚肼基乙酸乙酯

[0553] 在 0℃ 下, 向水合肼 (3.4g, 69mmol) 的 50mL 乙醇溶液中滴加盐酸水溶液 (6M, 11.5mL, 69mmol)。然后将 2-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-氧代乙酸乙酯 (17g, 69mmol) 的 45mL EtOH 溶液滴加到混合物中, 该反应混合物在 80℃ 加热 2h。然后将其冷却, 倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 并用 EtOAc (3x 800mL) 萃取。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩以得到 (Z)-2-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-亚肼基乙酸乙酯 (17.6g, 98%), 为棕色状, 直接用于下一步。

[0554] MS (ES+) C₈H₈C₁N₄O₂ 计算值: 262, 实测值: 263 [M+H]⁺。

[0555] 步骤 3: 6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸乙酯

[0556] 在0℃向(Z)-2-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-亚肼基乙酸乙酯(17.6g,67mmol)的300mL THF溶液中缓慢分批添加NaH(3.2g,134mmol)。该反应混合物加热至室温30分钟。该反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭随后倒入饱和NH₄Cl溶液。用1N盐酸水溶液将水层的pH调节至5,然后用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,其用乙酸乙酯重结晶以得到6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸乙酯(5.3g,35%),为浅黄色固体。

[0557] MS(ES+)C₈H₇C₁N₄O₂计算值:226,实测值:227[M+H]⁺。

[0558] 步骤4:6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸

[0559] 将6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸乙酯(5g,22mmol)在6N HCl(30mL)中的溶液在100℃搅拌16h。然后将沉淀物过滤,用水洗涤并干燥以得到6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸(3.7g,84%),为褐色固体。

[0560] MS(ES+)C₆H₃C₁N₄O₂计算值:198,实测值:199[M+H]⁺。

[0561] 步骤5:6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[0562] 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸(2.0g,10mmol)在DCE/H₂O(20/20mL)中的搅拌溶液中添加NaHCO₃(2.5g,30mmol)随后添加NaI(3.9g,26mmol)、I₂(3.3g,13mmol)。将所得混合物在100℃搅拌1h。将该混合物倒入水并用EtOAc(3x 300mL)萃取。合并的有机层用10%Na₂S₂O₃(500mL)和饱和NaHCO₃(500mL)洗涤。然后有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到粗产物,将其用EtOAc洗涤。将沉淀物过滤以得到6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.6g,57%),为黄色固体。MS(ES+)C₅H₂C₁N₄计算值:280,实测值:281[M+H]⁺。

[0563] 步骤6:6-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[0564] 向6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(5g,17.857mmol)、DHP(3g,35.714mmol)在EtOAc(100mL)中的混合物中添加TosOH(300mg,1.78mmol),于60℃搅拌2小时,LCMS监控,将该混合物通过硅胶色谱(0-50%EtOAc的PE溶液)纯化,以得到标题化合物,为白色固体(5.1g,78%)。

[0565] MS(ES+)C₁₀H₁₀C₁N₄O计算值:363.96,实测值:365[M+H]⁺。

[0566] 步骤7:N-((3S,4S)-8-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0567] 将6-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1g,2.74mmol)、(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(740mg,2.74mmol)和DIPEA(1.06g,8.22mmol)在DMF(10mL)中的混合物在100℃搅拌3h,LCMS监控,浓缩并通过硅胶色谱法(30-50%EA的PE溶液)纯化以得到标题化合物,为黄色固体(1.3g,78%)。

[0568] MS(ES+)C₂₃H₃₅N₆O₃S计算值:602,实测值:603[M+H]⁺。

[0569] 步骤8:(3S,4S)-8-(3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0570] 将N-((3S,4S)-8-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.3g,2.16mmol)在4N HCl(10mL于二噁烷中)中的溶液在50℃搅拌1h,LCMS监控,浓缩以得到标题化合物,为黄色固体(630mg,粗品)。

[0571] MS(ES+)C₁₄H₁₉N₆O计算值:414,实测值:415[M+H]⁺。

[0572] 步骤9: (3S,4S)-8-(3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0573] 将(3S,4S)-8-(3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(600mg, 1.45mmol)、Boc₂O(380mg, 1.74mmol)和Et₃N(440mg, 4.35mmol)的混合物在室温搅拌16h, LCMS监控, 浓缩并通过硅胶色谱法纯化(0-10% MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物, 为黄色固体(720mg, 92%)。

[0574] MS(ES+) C₁₉H₂₇IN₆O₃计算值: 514, 实测值: 515[M+H]⁺。

[0575] 步骤10: (3S,4S)-8-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0576] 将(3S,4S)-8-(3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(720mg, 1.4mmol)、DHP(840mg, 8.4mmol)和PPTs(10mg, Cat.)的混合物用Ar冲洗回流过夜, LCMS监控, 浓缩并通过硅胶色谱法纯化(0-10% MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物, 为黄色固体(750mg, 89%)。

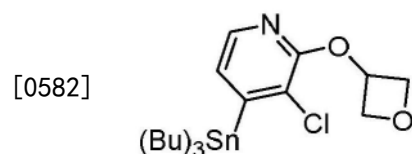
[0577] MS(ES+) C₂₄H₃₅IN₆O₄计算值: 598, 实测值: 599[M+H]⁺。

[0578] 步骤11: (3S,4S)-8-(5-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0579] 向(3S,4S)-8-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.669mmol)在DMF(4ml)中的溶液中添加NCS(267mg, 2.007mmol), 将该混合物在室温搅拌1小时, LCMS监控, 将该混合物用一滴NaHSO₃(饱和溶液)和盐水(15ml)淬灭, 用EtOAc(15ml x 3)萃取, 用水(15ml)、盐水(15ml)洗涤, 浓缩以得到标题化合物, 为浅黄色固体(300mg, 75%)。

[0580] MS(ES+) C₂₄H₃₄ClIN₆O₄计算值: 632, 实测值: 633[M+H]⁺。

[0581] 中间体122



[0583] 步骤1: 3-氯-4-碘-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶

[0584] 在0℃, 向氧杂环丁-3-醇(345mg, 0.467mmol)在DMF(10ml)中的溶液中添加NaH(60%, 202mg, 0.56mmol)并搅拌1小时, 添加3-氯-2-氟-4-碘吡啶(1g, 0.389mmol)的DMF溶液(2ml), 缓慢加热到室温并搅拌1小时, 用NH₄Cl(饱和水溶液, 1ml)淬灭, 加入水20ml, 在0℃搅拌10min, 过滤以得到标题化合物, 为白色固体(1.1g, 91%)。

[0585] MS(ES+) C₈H₇ClIN₂O₂计算值: 311, 实测值: 312[M+H]⁺。

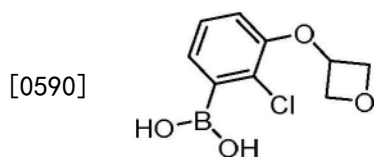
[0586] 步骤2: 3-氯-2-(氧杂环丁-3-基氧基)-4-(三丁基锡烷基)吡啶

[0587] 将3-氯-4-碘-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶(1g, 3.89mmol)、Pd₂(dba)₃(356mg, 0.39mmol)、Bu₆Sn₂(3.44g, 5.83mmol)、DIPEA(1.5g, 11.67mmol)在i-PrOH(20ml)中的混合物用Ar冲洗, 在室温搅拌48小时, LCMS监控, 将该混合物通过硅胶色谱(0-100% EtOAc的PE溶液)纯化以得到标题化合物, 为无色油状(800mg, 52%)。

[0588] MS(ES+) C₂₀H₃₄ClN₂O₂Sn计算值: 475, 实测值: 476[M+H]⁺。1H NMR(500MHz, CDCl₃) δ

7.98-7.77 (m, 1H), 6.97-6.68 (m, 1H), 5.70-5.54 (m, 1H), 5.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.88-4.67 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.42-1.27 (m, 6H), 1.26-1.09 (m, 6H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 9H)。

[0589] 中间体123



[0591] 步骤1: 3-甲苯磺酰氧杂环丁烷

[0592] 向氧杂环丁-3-醇 (2g, 27mmol) 在DCM (25ml) 中的混合物中添加DIPEA (6.97g, 54.1mmol)、TosCl (6.16g, 32.4mmol), 将该混合物在室温搅拌过夜, LCMS监控。将该混合物用NH₄Cl水溶液 (25ml x 3) 和盐水 (25ml) 洗涤, 通过硅胶色谱 (0-20% EtOAc的PE溶液) 纯化以得到标题化合物, 为白色固体 (4g, 70%)。MS (ES+) C₁₀H₁₂O₃S 计算值: 212, 实测值: 213 [M+H]⁺。

[0593] 步骤2: 3-(3-溴-2-氯苯氧基)氧杂环丁烷

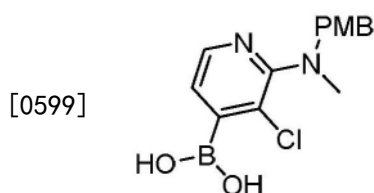
[0594] 将3-溴-2-氯苯酚 (2.1g, 10.2mmol)、3-甲苯磺酰基氧杂环丁烷 (3.5g, 15.3mmol)、KI (168mg, 1.02mmol)、Cs₂CO₃ (6.65g, 20.4mmol) 在DMF (20ml) 中的混合物在80℃搅拌过夜, LCMS监控。将该混合物倒入水 (150ml) 中, 用EtOAc (75ml x 3) 萃取, 用饱和NH₄Cl (100ml x 2) 和盐水 (100ml) 洗涤, 通过硅胶色谱纯化 (0-20% EA的PE溶液) 以得到标题化合物, 为白色固体 (1.5g, 56%)。MS (ES+) C₉H₈BrClO₂ 计算值: 261.94, 实测值: 263 [M+H]⁺。

[0595] 步骤3: 2-(2-氯-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环

[0596] 将3-(3-溴-2-氯苯氧基)氧杂环丁烷 (750mg, 2.85mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼戊环) (1.45g, 5.703mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (208mg, 0.285mmol)、K₂OAc (838mg, 8.555mmol) 在二噁烷 (20ml) 中的混合物用Ar冲洗并回流过夜, LCMS监控。该混合物通过硅胶色谱纯化 (0-25% EtOAc的PE溶液) 以得到标题化合物, 为白色固体 (0.8g, 90%)。

[0597] MS (ES+) C₁₅H₂₀BClO₄ 计算值: 310, 实测值: 311 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, J=7.4, 1.3Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 5.30-5.12 (m, 1H), 4.96 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.90-4.75 (m, 2H), 1.38 (s, 12H)。

[0598] 中间体124



[0600] 步骤1: 3-氯-N-甲基吡啶-2-胺

[0601] 将2,3-二氯吡啶 (10g) 在MeNH₂ (40%, aq) 中的混合物在125℃密封管中搅拌过夜, 浓缩该混合物并用EtOAc (100ml x 5) 萃取, 用盐水 (100ml x 2) 洗涤, 浓缩以得到标题化合物, 为无色油状 (7.5g, 70%)。MS (ES+) C₆H₇ClN₂ 计算值: 142, 实测值: 143 [M+H]⁺。

[0602] 步骤2: 3-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基吡啶-2-胺

[0603] 在0℃,向3-氯-N-甲基吡啶-2-胺(1g,7.04mmol)在DMF(干燥,10ml)中的溶液中添加NaH(338mg,8.45mmol),然后在室温搅拌1小时。在0℃缓慢添加PMBCl(1.65g,10.05mmol),加热到室温过夜。将该混合物用盐水(20ml)淬灭并用EtOAc(25ml x 3)萃取,用NH₄Cl水溶液(25ml x 2)和盐水(25ml)洗涤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化(10-50%EtOAc的PE溶液)以得到标题化合物,为无色油状(900mg,48%)。MS(ES+)C₁₄H₁₅C₁N₂O计算值:262,实测值:263[M+H]⁺。

[0604] 步骤3:3-氯-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡啶-4-基硼酸

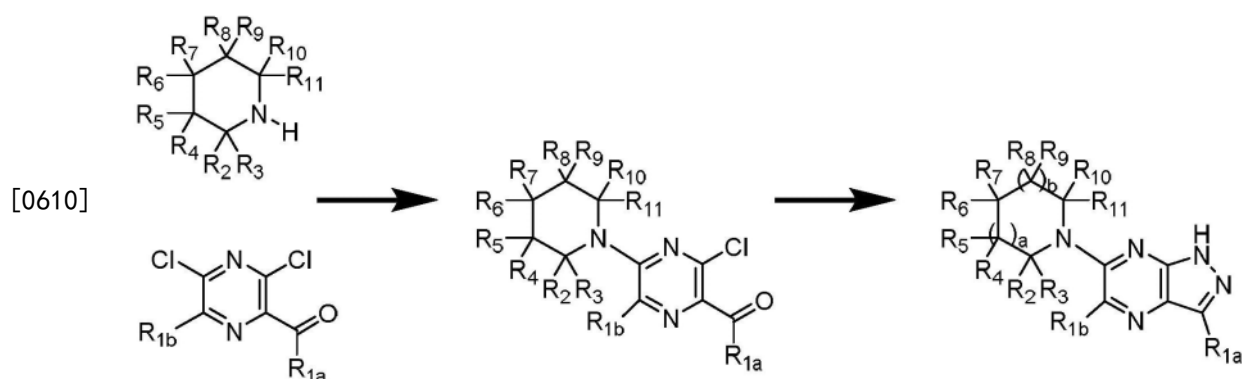
[0605] 在-78℃,向3-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基吡啶-2-胺(1g,3.816mmol)在THF(10mL)中的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.4ml,1.6M,3.816mmol),然后在此温度搅拌40min,在-78℃添加i-PrO₃B(1.4g,7.633mmol)。2小时后,用NH₄Cl(10ml)淬灭,用柠檬酸调节pH=6,用EtOAc(20ml x 5)萃取,浓缩并通过硅胶色谱法(0-2-%MeOH的DCM溶液)纯化以得到标题化合物,为褐色固体(150mg,粗品)。

[0606] MS(ES+)C₁₄H₁₆BC₁N₂O₃计算值:306,实测值:307[M+H]⁺。

[0607] 合成方案

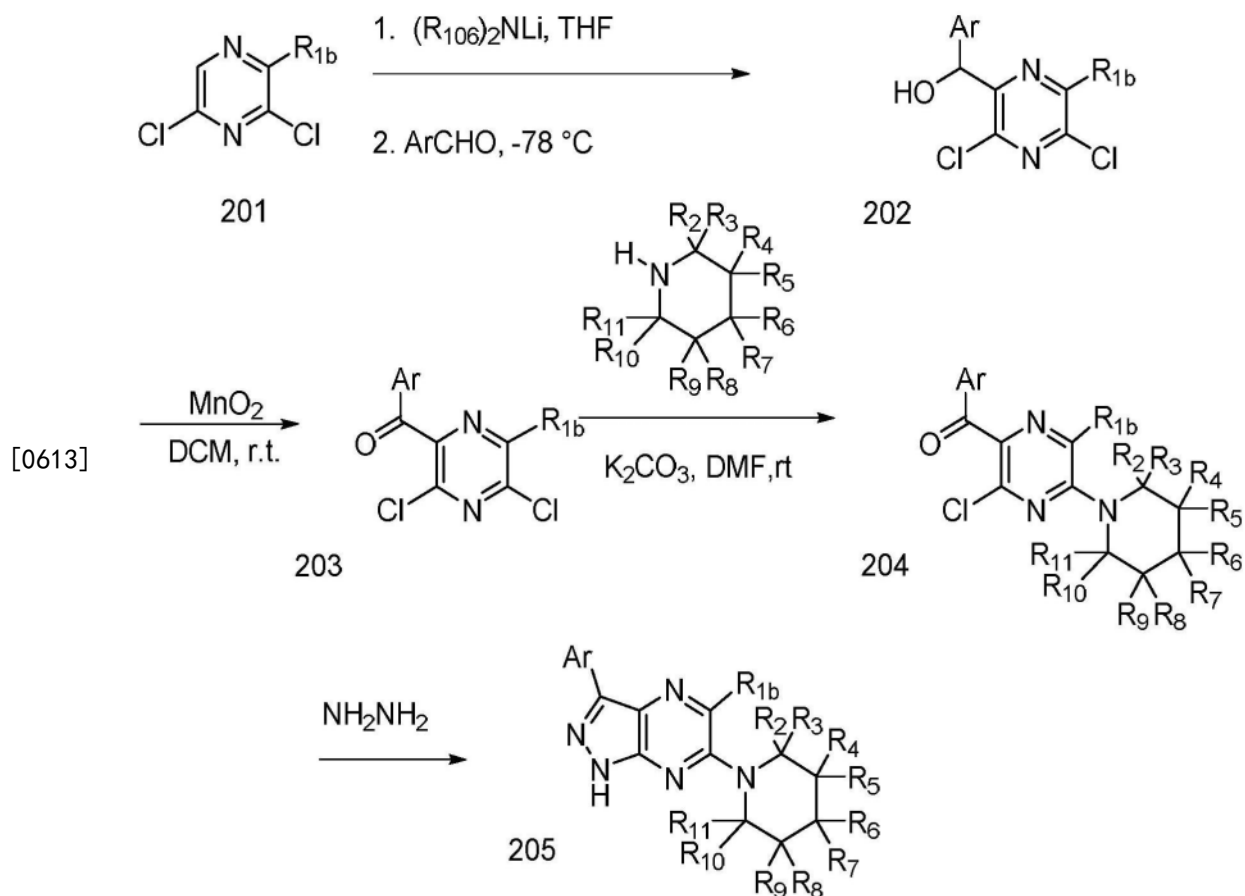
[0608] 以下方案可用于实施本发明。

[0609] 方案I



[0611] 以上方案I中说明了所公开化合物的一般的非限制性合成策略。适当取代的吡啶与氯代吡嗪缩合。中间体与肼反应形成吡唑并[3,4-b]吡嗪核。应理解的是,其他合成路线可用于实施本发明。

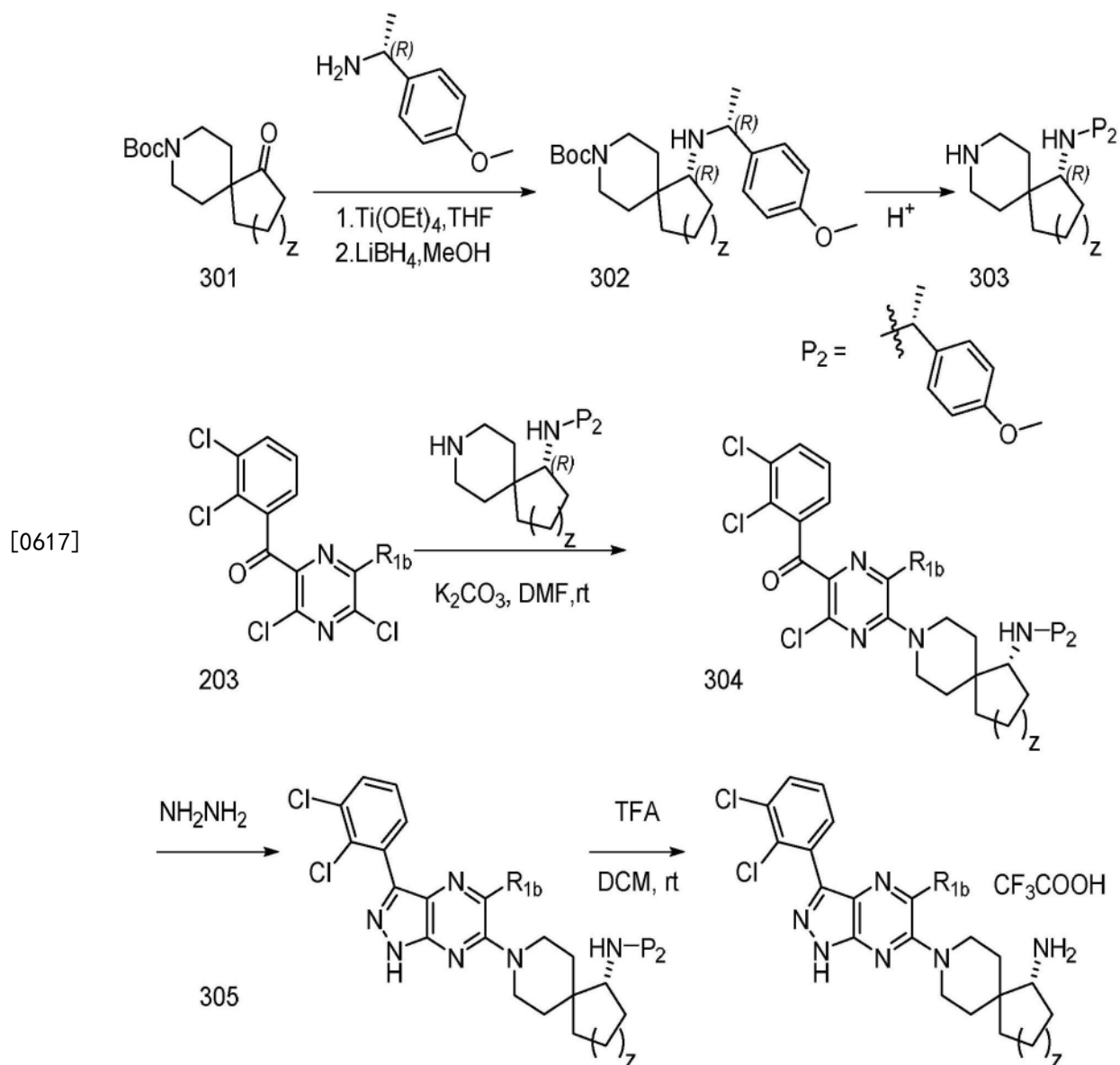
[0612] 方案II



[0614] 本文公开的实施例可以使用方案II中列出的一般合成方法合成。吡嗪201的邻位金属化可以通过金属化的仲胺 $(R_{106})_2NLi$ (可以由 $(R_{106})_2NH$ 和 $BuLi$ 制备, 未示出) 来完成。非限制性地, 用于该转化的合适的仲胺 $(R_{106})_2NH$ 的实例包括二异丙基胺和2,2,6,6-四甲基哌啶。金属化的吡嗪与取代的芳基甲醛缩合以得到苯乙醇202。氧化成酮203之后, 用适当取代的哌啶取代芳基卤化物以得到胺204。与肼反应得到205的吡唑并[3,4-b]吡嗪环。

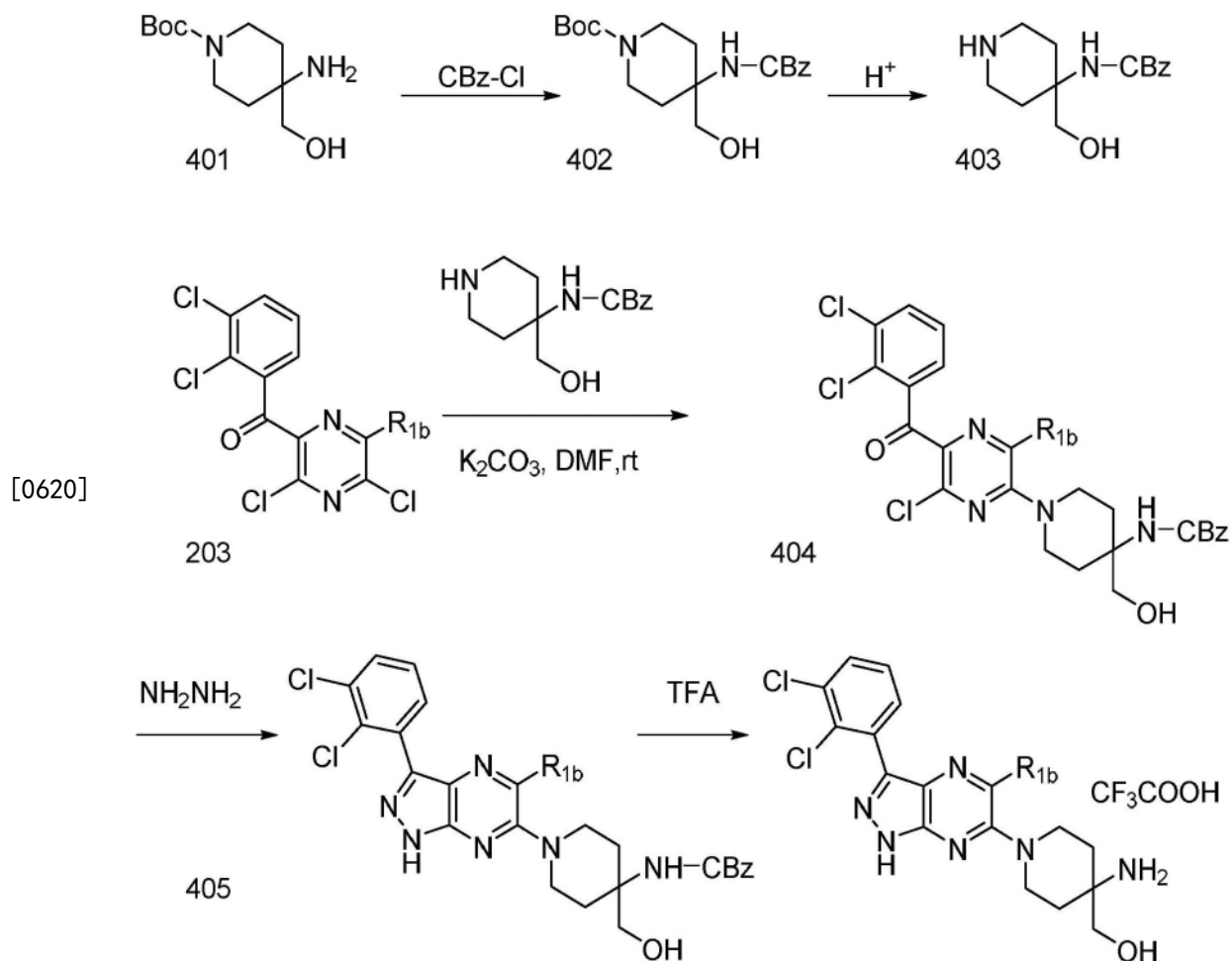
[0615] 显而易见的是, 可以对方案II进行修饰以适应哌啶中的官能团。可以将受保护的胺作为 $-NHP_1$ 基团掺入哌啶中。在该方案中, 基团“ P_1 ”是合适的氨基保护基。没有限制, P_1 可以是氨基甲酸酯保护基, 例如Boc或CBz, 或不稳定的芳族保护基, 例如对甲氧基苄基。从205除去保护基 P_1 , 以提供产物。可以在酸性条件下除去氨基甲酸酯保护基, 以提供该产物。

[0616] 方案III



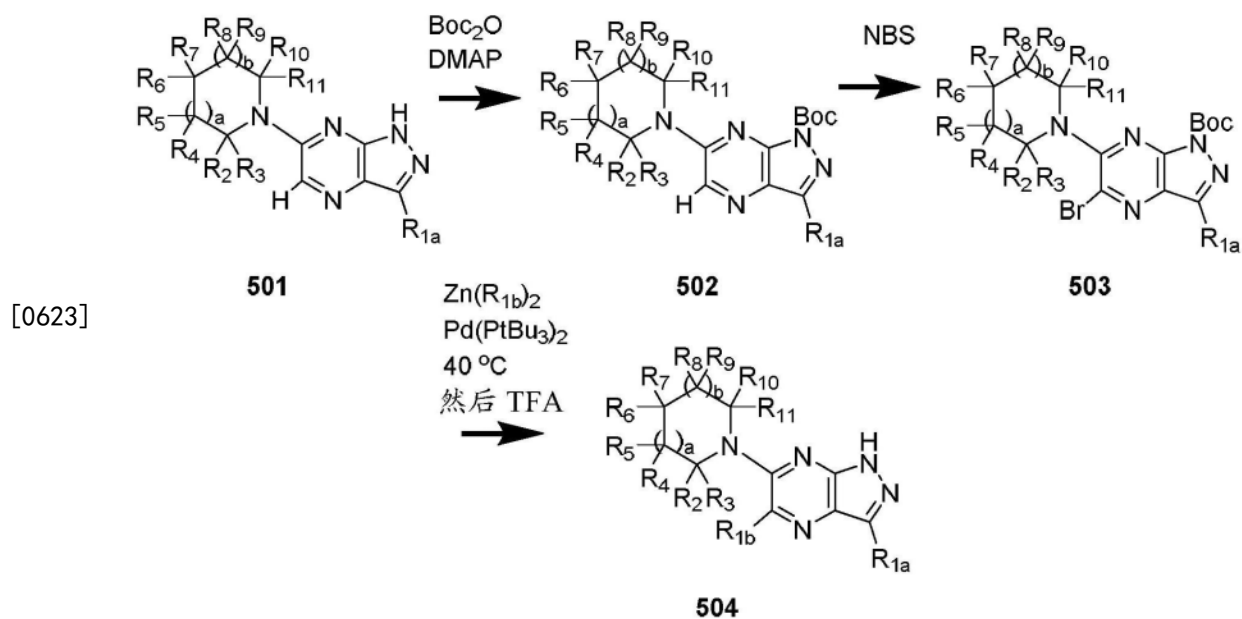
[0618] 可以使用方案III中列出的一般合成方法合成本文公开的实例。将螺酮301 ($z=1$) 与对映纯的1-(4-甲氧基-苯基)乙胺缩合,然后还原,得到手性仲胺302。在酸性条件下除去Boc保护基,得到胺303。在该方案中,符号 P_2 表示1-(4-甲氧基苯基)乙基。与酮如203反应(方案II)得到胺304。与肼反应得到305的吡唑并[3,4-b]吡嗪环。最后,在酸性条件下除去1-(4-甲氧基苯基)乙基。可以对该方法进行修改,以得到不同环尺寸即 $z \neq 1$ 的螺环化合物。然后可以通过本领域已知的方法将化合物作为游离碱分离。

[0619] 方案IV



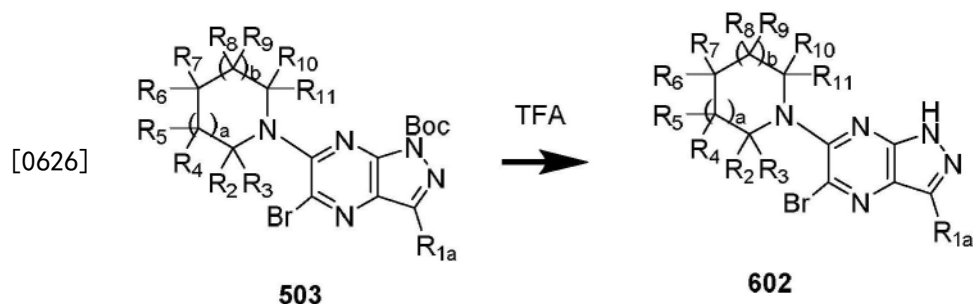
[0621] 可以使用方案IV中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。伯胺401与CBz-Cl的反应生成了受保护的胺402。在酸性条件下将Boc保护基除去,得到胺403,并保持CBz基团完整。与先前提到的酮203反应,得到胺404。与肼反应,得到405的吡唑并[3,4-b]吡嗪环。最后,在更剧烈的酸性条件下,将CBz基团除去,以得到产物。然后通过本领域已知的方法将化合物作为游离碱分离。

[0622] 方案V



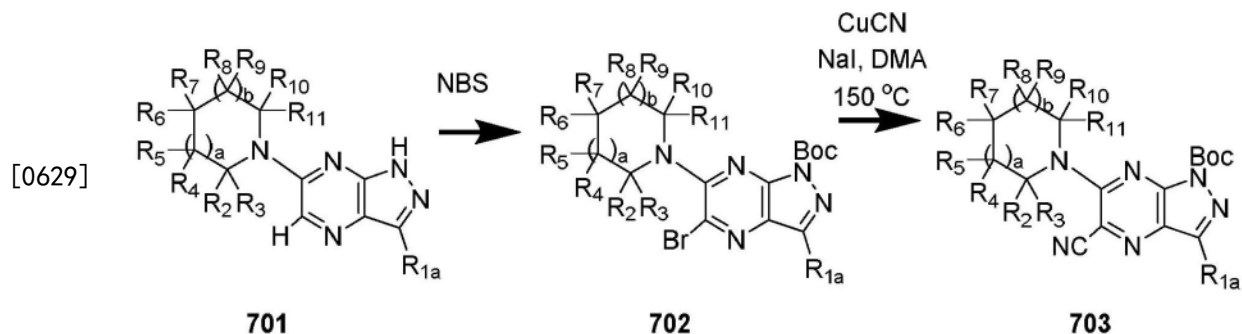
[0624] 可以使用方案V中所述的一般合成方法来合成本文公开的实例。吡唑并吡嗪501与Boc₂O和DMAP反应产生受保护的杂环502。然后可以使用N-溴琥珀酰亚胺将该核溴化以得到503。然后可以将该溴杂环与有机噻吩试剂交联以提供官能化的杂环,并除去Boc基团得到本发明化合物。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

[0625] 方案VI



[0627] 本文公开的实例可以使用方案VI中列出的一般合成方法合成。溴吡唑并吡嗪503与TFA反应得到本发明的溴化化合物602。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

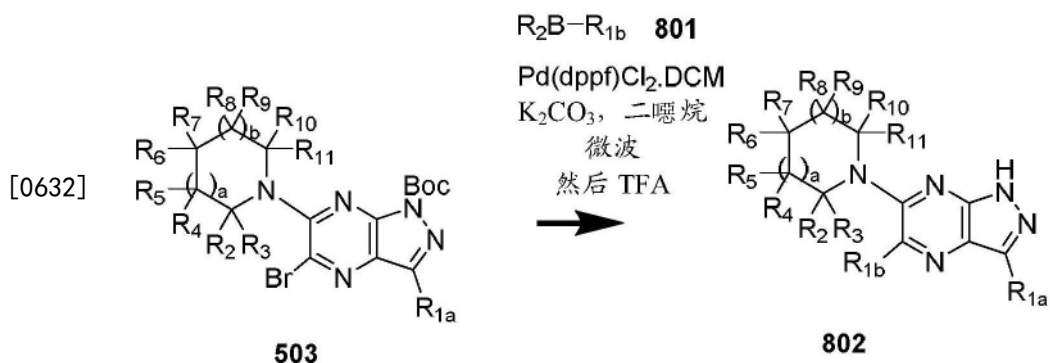
[0628] 方案VII



[0630] 可以使用方案VII中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。可以使用N-溴琥珀酰亚胺溴化吡唑并吡嗪701以得到702。然后,该溴杂环可以在高温下在DMA溶剂中与氰化亚铜(I)和碘化钠反应生成作为本发明化合物的官能化杂环703。然后通过本领域已

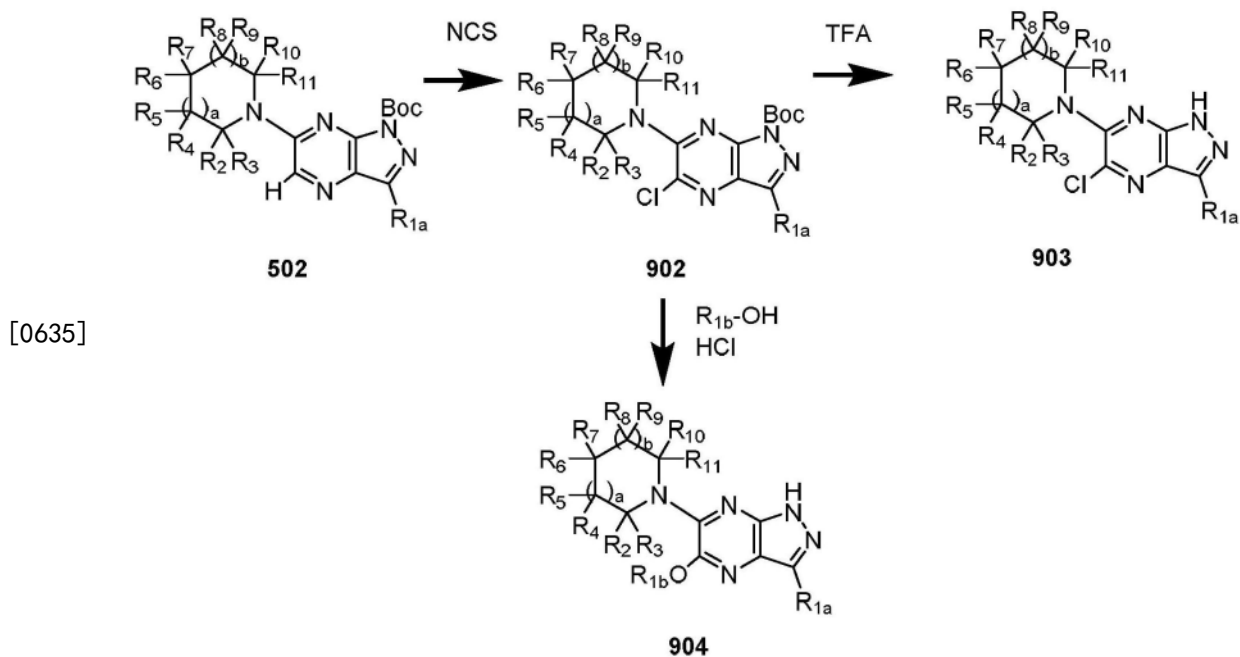
知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

[0631] 方案VIII



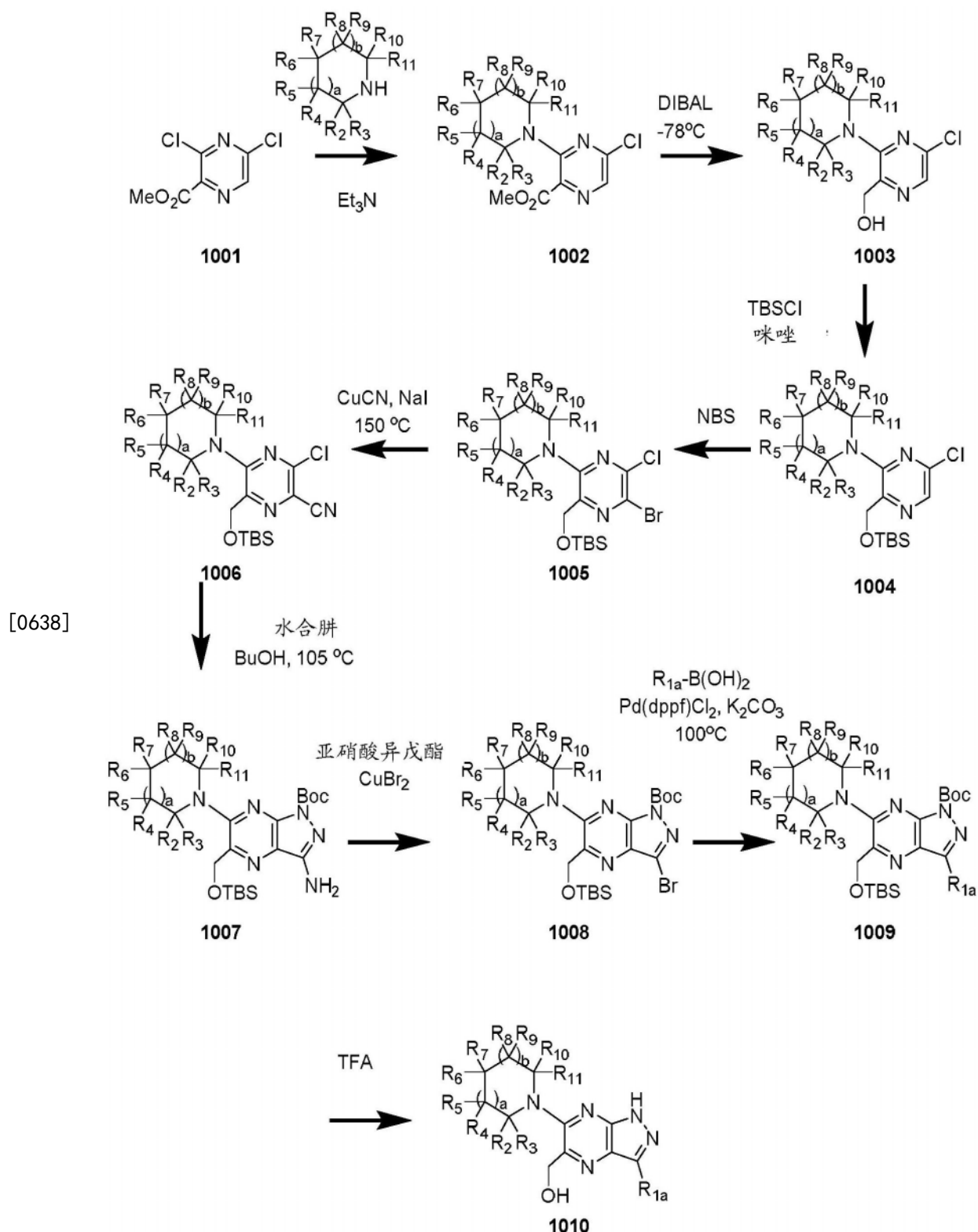
[0633] 可以使用方案VIII中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。在无机碱(例如 K_2CO_3)存在下,在钯催化下,将Boc-保护的溴吡唑并吡嗪503与有机硼酸和酯衍生物801反应,在热或微波辐射下进行,得到官能化的杂环。除去Boc基团得到本发明的化合物802。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

[0634] 方案IX



[0636] 可以使用方案IX中提出的一般合成方法来合成本文公开的实例。Boc-保护的吡唑并吡嗪502与N-氯琥珀酰亚胺反应得到氯代杂环902,然后可以用TFA将其脱保护以得到本发明的化合物903。或者,可以在盐酸存在下使902与醇反应,以得到含醚的本发明化合物904。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

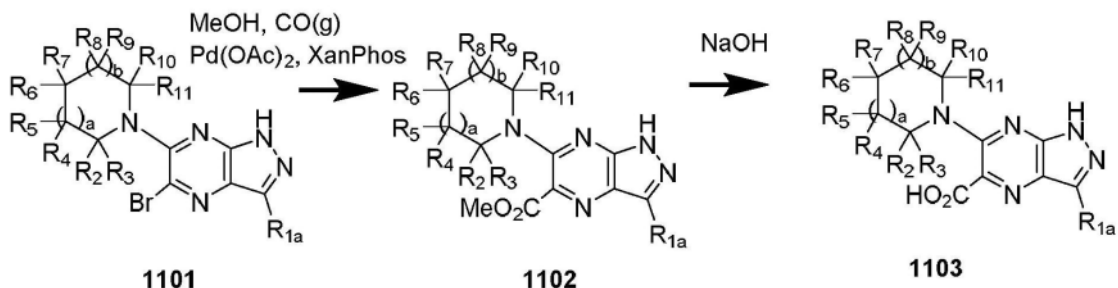
[0637] 方案X



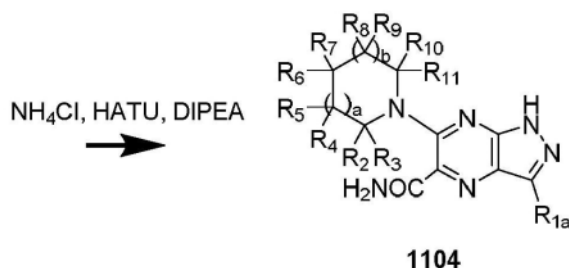
[0639] 可以使用方案X中列出的一般合成方法合成本文公开的实例。二氯吡嗪1001与环胺的反应可生成所需的官能化吡嗪1002。然后,可用诸如DIBAL的还原剂进行还原,以得到所需的醇1003。然后可以通过本领域技术人员已知的方法保护游离羟基,例如在咪唑存在下使用TBS-Cl进行保护,得到受保护的化合物1004。可以使用NBS溴化该官能化的吡嗪,从而得到化合物1005,然后可以通过与氰化亚铜(I)和碘化钠在150℃下反应,将其转化为吡嗪腈1006。1006与水合肼在醇溶剂(如丁醇)中的反应环化生成吡唑并吡嗪环系统1007。然

后可以将氨基重氮化并通过诸如与亚硝酸异戊基酯和溴化铜(II)反应的方法转化为相应的杂环溴化物1008。在钯催化下,将1008与硼酸和酯进行Suzuki交叉偶联,得到官能化的化合物1009。然后可以将其脱保护,得到本发明的化合物1010。然后通过本领域已知的方法将所需化合物分离为游离碱或盐。

[0640] 方案XI

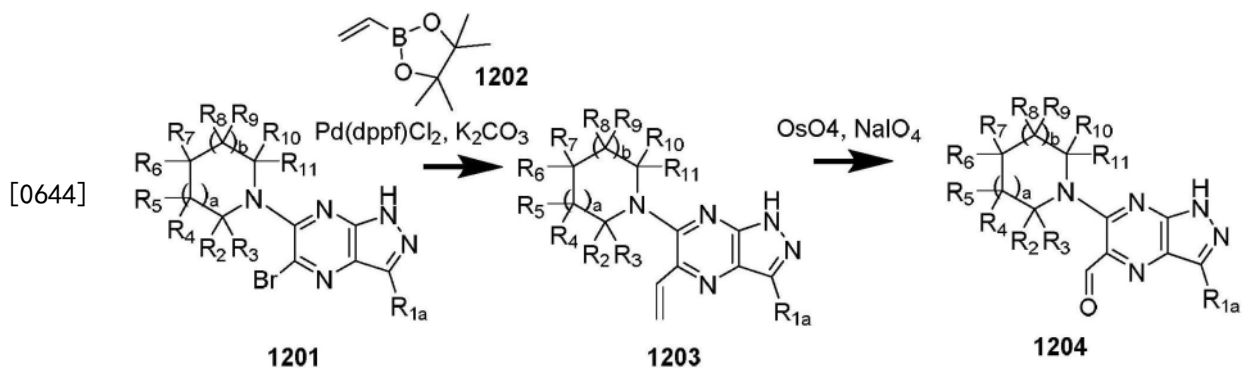


[0641]



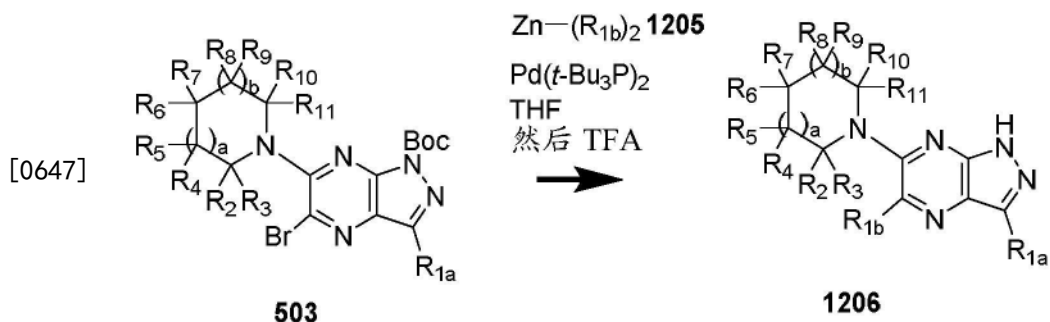
[0642] 可以使用方案XI中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。可以通过已知方法,例如使用钯催化(例如Pd(OAc)₂和XanPhos)在醇溶剂(例如MeOH)中用一氧化碳气体将溴保护的吡唑并吡嗪1101羰基化生成酯(例如1102)。然后,这些酯可以在溶剂例如THF和水中在高温下用无机碱水解,得到酸1103。然后可以在有机碱存在下,用偶合试剂例如HATU将该酸与胺例如氯化铵偶联,得到本发明的化合物1104。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

[0643] 方案XII



[0645] 可以使用方案XII中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。溴保护的吡唑并吡嗪1201可以通过已知方法转化为相应的乙烯基衍生物1203,例如通过使用钯催化(例如Pd(dppf)Cl₂和无机碱例如K₂CO₃)与乙烯基硼衍生物如1202偶联。进而,可以裂解乙烯基以释放本发明的醛1204,例如在溶剂例如二噁烷和水中,使用四氧化钨和高碘酸钠的混合物。然后通过本领域已知的方法将所需化合物作为游离碱或盐分离。

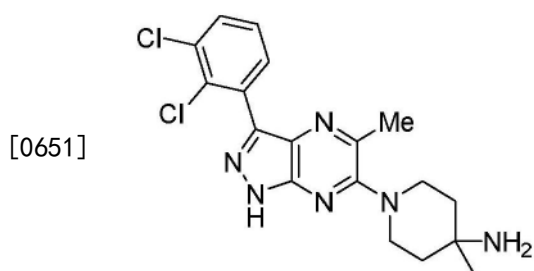
[0646] 方案XIII



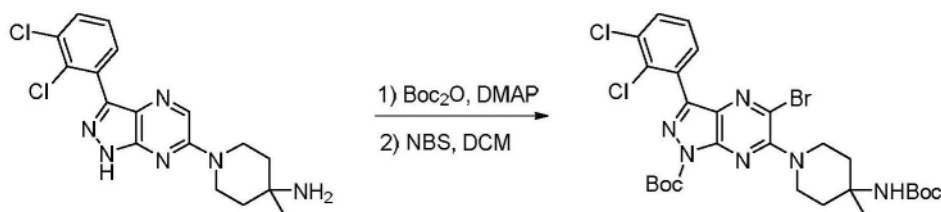
[0648] 可以使用方案XIII中列出的一般合成方法来合成本文公开的实例。Boc-保护的溴吡唑并吡嗪503与有机锌衍生物1205在钯催化下反应,得到官能化的杂环。除去Boc基团得到本发明的化合物1206。然后通过本领域已知的方法将所需化合物分离为游离碱或盐。

[0649] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例可以以游离碱或TFA盐的形式合成和分离。

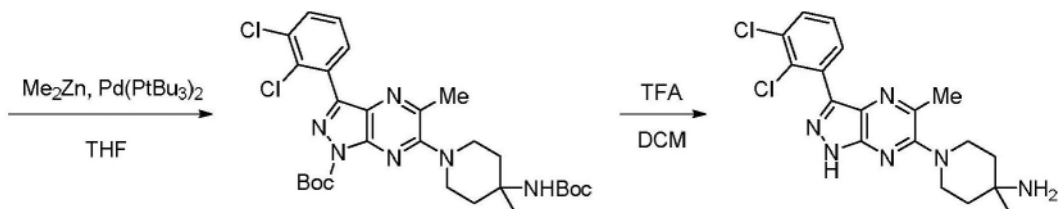
[0650] 实施例1: 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺



[0652] 方案1:



[0653]



[0654] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯: 向1-(3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺(300mg, 0.795mmol)在THF(7.9mL)中的混悬液中添加DMAP(243mg, 1.99mmol)和Boc₂O(462μl, 1.99mmol),并将所得混合物在室温搅拌6h。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-60% EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物

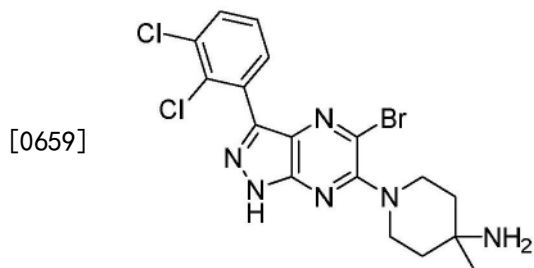
(410mg, 89%), 为黄色无定形物质。MS (ES+) $C_{27}H_{34}Cl_2N_6O_4$ 计算值: 576, 实测值: 577 $[M+H]^+$ 。

[0655] 5-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯: 在0℃, 向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.173mmol) 在DCM (1.7mL) 中的溶液中添加NBS (46mg, 0.26mmol), 并将所得混合物温热至室温, 经1小时。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上, 并通过快速色谱纯化(0-100% EtOAc的己烷溶液) 以得到标题化合物(82mg, 72%), 为橙色无定形物质。MS (ES+) $C_{27}H_{33}BrCl_2N_6O_4$ 计算值: 654, 实测值: 655 $[M+H]^+$ 。

[0656] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯: 将双(三叔丁基膦)钯(0) (3.1mg, 6.1μmol) 和5-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg, 0.12mmol) 在THF (1.2mL) 中的溶液用 N_2 脱气1min。添加二甲基锌的庚烷溶液(244μl, 0.244mmol, 1M), 并将该混合物用 N_2 再脱气2min。将该反应混合物加热至40℃并搅拌1h。用MeOH (1mL) 缓慢淬灭该反应。减压除去挥发物。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100% EtOAc的己烷溶液) 以得到标题化合物(41mg, 57%), 为淡黄色无定形物质。MS (ES+) $C_{28}H_{36}Cl_2N_6O_4$ 计算值: 590, 实测值: 591 $[M+H]^+$ 。

[0657] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺: 向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg, 0.068mmol) 在DCM (676μl) 中的溶液中添加三氟乙酸(208μl, 2.70mmol), 并将所得混合物在室温搅拌1h。减压除去挥发物。残余物通过质谱触发制备型HPLC纯化(流动相: A=0.1% TFA/ H_2O , B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=10-90%; 12min; 柱: C18) 以得到标题化合物(16mg, 60%), 为灰白色固体。MS (ES+) $C_{18}H_{20}Cl_2N_6$ 计算值: 390, 实测值: 391 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.9Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)。

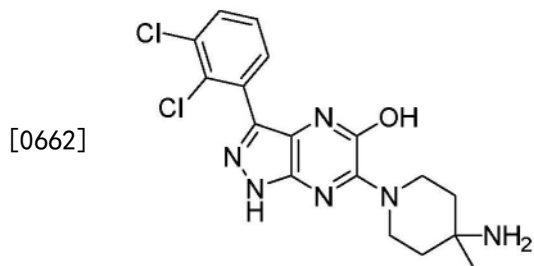
[0658] 实施例2: 1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺



[0660] 1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺: 向1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg, 0.027mmol) 在DCM (539μl) 中的溶液中添加三氟乙酸(104μl, 1.35mmol), 并将所得混合物在室温搅拌2h。减压除去挥发物。残余物通过质谱触发制备型HPLC纯化(流动相: A=0.1% TFA/ H_2O , B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=10-90%; 12min; 柱: C18) 以得到标题化合物(3mg, 24%), 为白色固体。MS (ES+) $C_{17}H_{17}BrCl_2N_6$ 计算值: 454, 实测值: 455 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR

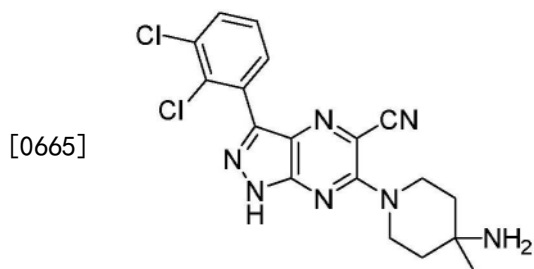
(500MHz, DMSO- d_6) δ 14.11 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.80 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

[0661] 实施例3: 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-醇



[0663] 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-醇: 将标题化合物 (5mg, 47%) 从实施例2的反应混合物中分离, 为黄色无定形物质MS (ES+) $C_{17}H_{18}Cl_2N_6O$ 计算值: 392, 实测值: 393 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.71 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。

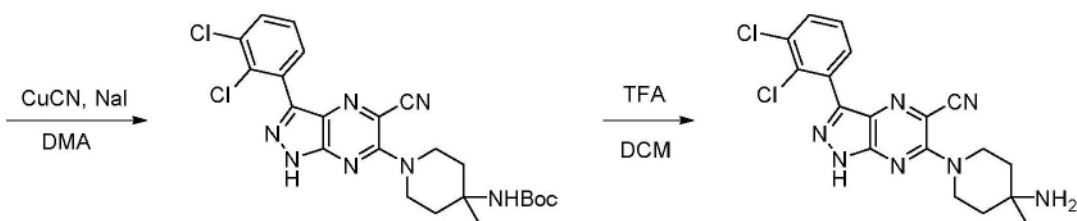
[0664] 实施例4: 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-腈



[0666] 方案2:



[0667]



[0668] (1-(3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯: 向1-(3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺 (150mg, 0.398mmol) 在DMF (2.0mL) 中的混悬液中添加三乙胺 (222 μ l, 1.59mmol) 和Boc₂O

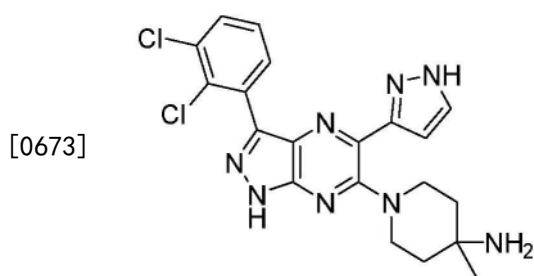
(231 μ l, 0.994mmol), 并将所得混合物在40℃搅拌12h。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上, 并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(159mg, 84%), 为黄色无定形物质。MS (ES+) $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_2$ 计算值: 476, 实测值: 477 [M+H]⁺。

[0669] (1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯: 在0℃, 向(1-(3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加NBS(28.0mg, 0.157mmol), 并将所得混合物经1小时温热至室温。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上, 并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(48mg, 83%), 为橙色无定形物质。MS (ES+) $C_{22}H_{25}BrCl_2N_6O_2$ 计算值: 554, 实测值: 555 [M+H]⁺。

[0670] (1-(5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯: 将(1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(43mg, 0.077mmol)、氰化亚铜(I)(9.0mg, 0.10mmol)和碘化钠(15mg, 0.10mmol)在DMA(773 μ l)中的混悬液用N₂脱气2min。将该反应混合物加热至150℃并搅拌1h。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上, 并通过快速色谱纯化(10-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(30mg, 77%), 为黄色固体。MS (ES+) $C_{23}H_{25}Cl_2N_7O_2$ 计算值: 501, 实测值: 502 [M+H]⁺。

[0671] 6-(4-(氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯: 向(1-(5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(29mg, 0.058mmol)在DCM(577 μ l)中的混悬液中添加三氟乙酸(89 μ l, 1.1mmol), 并将所得混合物在室温搅拌1h。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上, 并通过快速色谱纯化(0-10%MeOH的DCM溶液和0.5%NH₄OH)以得到标题化合物(15mg, 65%), 为黄色固体。MS (ES+) $C_{18}H_{17}Cl_2N_7$ 计算值: 401, 实测值: 402 [M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.9Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.19 (s, 3H)。

[0672] 实施例5: 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺

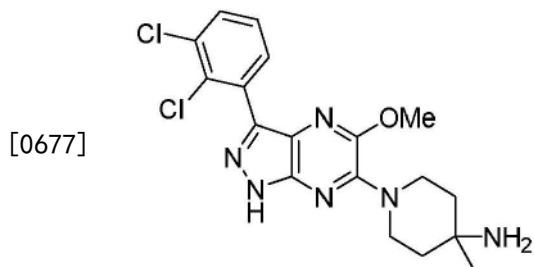


[0674] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯: 将5-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.038mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(9.6mg, 0.050mmol)和K₂CO₃(15.8mg, 0.114mmol)在二噁烷(173 μ l)和水(17 μ l)中的溶液用N₂脱气30秒。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(3.1mg, 3.8 μ mol), 并将该混合物用N₂再脱气30秒。将该反应混合物在120℃微波中辐照1h。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤, 用DCM洗涤, 并浓缩

以得到粗品标题化合物(24mg, 100%)。MS (ES+) $C_{30}H_{36}Cl_2N_8O_4$ 计算值: 642, 实测值: 643 $[M+H]^+$ 。

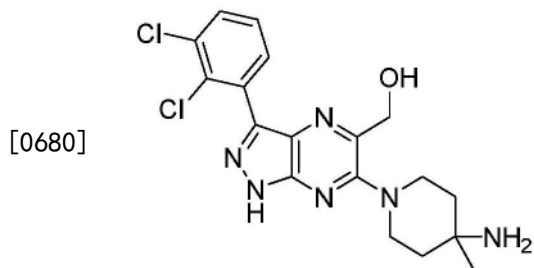
[0675] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺: 向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(24mg, 0.038mmol)在DCM(190 μ l)中的溶液中添加TFA(59 μ l, 0.76mmol), 并将所得混合物在20℃搅拌2h。浓缩该混合物, 并将该残余物通过质谱触发制备型HPLC纯化(流动相: A=0.1% TFA/H₂O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=10-50%; 20min; 柱: C18)以得到标题化合物(10mg, 34%), 为浅黄色固体。MS (ES+) $C_{20}H_{20}Cl_2N_8 \cdot 3C_2HF_3O_2$ 计算值: 442, 实测值: 443 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.72 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.21 (dd, J=13.4, 9.7Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.83 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.46 (s, 3H)。

[0676] 实施例6: 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺二(2,2,2-三氟乙酸盐)

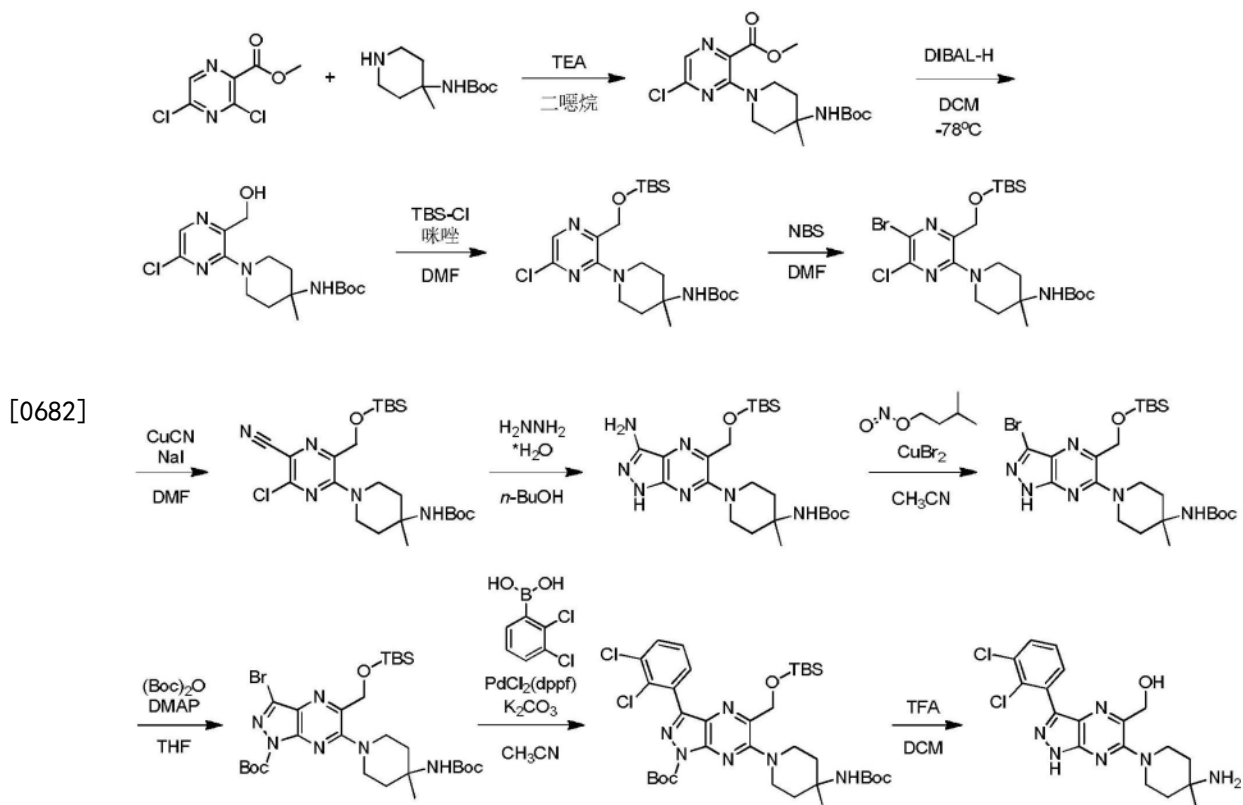


[0678] 向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg, 0.033mmol)在MeOH(163 μ l)中的溶液中添加HCl水溶液(327 μ l, 0.327mmol, 1M), 并将所得混合物在20℃搅拌4h。浓缩该混合物, 并将残余物通过质谱触发制备型HPLC纯化(流动相: A=0.1% TFA/H₂O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=20-60%; 20min; 柱: C18)以得到标题化合物(7.5mg, 29%), 为白色固体。MS (ES+) $C_{18}H_{20}Cl_2N_6O \cdot 2C_2HF_3O_2$ 计算值: 406, 实测值: 407 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.70-7.58 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)。

[0679] 实施例7: (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基) 甲醇



[0681] 方案3:



[0683] 3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯.向3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg,0.483mmol)在二噁烷(1.93mL)中的溶液中添加(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(109mg,0.507mmol)和TEA(0.141mL,1.01mmol),并将所得混合物在24℃搅拌18h.加入H₂O(20mL)并分层.将水相用EtOAc(3x 20mL)萃取,合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩.残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(120mg,64%),为浅黄色固体。MS(ES⁺)C₁₇H₂₅ClN₄O₄计算值:384,实测值:407[M+Na]⁺。¹H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.88(s,1H),4.40(s,1H),3.96(s,3H),3.71-3.57(m,2H),3.46-3.27(m,2H),2.19-2.04(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.54-1.34(m,12H)。同时分离的区域异构体5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(60mg,32%),为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.03(s,1H),4.41(s,1H),4.06-3.96(m,2H),3.95(s,3H),3.53-3.39(m,2H),2.26-2.12(m,2H),1.72-1.57(m,2H),1.50-1.37(m,12H)。

[0684] (1-(6-氯-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(150mg,0.390mmol)在DCM(4.0mL)中的冷却的-78℃溶液中添加DIBAL-H(1.55mL,1.55mmol,1.0M)。将所得混合物在-78℃搅拌30min.将该混合物温热至0℃持续30min然后冷却回-78℃。在-78℃将Na₂SO₄十水合物添加到该混合物并使其升温至室温,并保持2小时.将该反应混合物用DCM(10mL)稀释,通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩.将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(80mg,57%),为灰白色固体。MS(ES⁺)C₁₆H₂₅ClN₄O₃计算值:356,实测值:357[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.05(s,1H),4.64(s,2H),4.39(s,1H),3.73(s,1H),3.40-3.28(m,2H),3.25-3.12(m,2H),2.19-2.05(m,2H),1.79-1.68(m,2H),1.49-1.36(m,12H)。

[0685] (1-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向(1-(6-氯-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.22mmol)在DMF(1.12mL)中的溶液中添加TBS-Cl(40.5mg,0.269mmol)和咪唑(38mg,0.56mmol),并将所得混合物在25℃搅拌12h.将该反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,加入H₂O(10mL)并分层.将水相用EtOAc(3x 10mL)萃取,将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩.残余物通过硅胶色谱法纯化(0-20%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(92mg,87%),为无色液体.MS(ES+)C₂₂H₃₉ClN₄O₃Si计算值:470,实测值:471[M+H]⁺.¹H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.02(s,1H),4.68(s,2H),4.41(s,1H),3.63-3.54(m,2H),3.34-3.21(m,2H),2.16-2.05(m,2H),1.75-1.66(m,2H),1.47-1.37(m,12H),0.88(s,9H),0.10(d,J=1.0Hz,6H)。

[0686] (1-(5-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向(1-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(172mg,0.365mmol)在DMF(3651μl)中的冷却的0℃溶液中添加NBS(97mg,0.548mmol).将所得混合物在25℃搅拌2h.加入饱和NaHCO₃(5mL)/饱和Na₂S₂O₄(5mL)并搅拌30min.分层,将水相用EtOAc(3×10mL)萃取,将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩.残余物通过硅胶色谱法纯化(0-15%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(175mg,87%),为黄色液体.MS(ES+)C₂₂H₃₈BrClN₄O₃Si计算值:548,实测值:549[M+H]⁺。

[0687] (1-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:向(1-(5-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.036mmol)在DMF(182μl)中的溶液中添加氰化亚铜(I)(3.6mg,0.040mmol)和碘化钠(6.0mg,0.040mmol),并将所得混合物在150℃搅拌3h.将该反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩.将残余物用EtOAc(5mL)稀释,加入水(5mL)并分层.将水相用EtOAc(3x 5mL)萃取,合并的有机层用饱和NaHCO₃(3x 5mL)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩.将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(12mg,66%),为黄色液体.MS(ES+)C₂₃H₃₈ClN₅O₃Si计算值:495,实测值:496,498[M+H]⁺.¹H NMR(600MHz,氯仿-d)δ4.67(s,2H),4.41(s,1H),4.10-4.03(m,2H),3.58-3.48(m,2H),2.19-2.07(m,2H),1.70-1.62(m,2H),1.48-1.38(m,12H),0.87(s,9H),0.08(s,6H)。

[0688] (1-(3-氨基-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:向(1-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(12mg,0.024mmol)在丁-1-醇(242μl)中的溶液中添加水合肼(2.1μl,0.054mmol),并将所得混合物在105℃搅拌6h.在减压下除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱纯化(0-10%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(8.0mg,67%),为黄色固体.MS(ES+)C₂₃H₄₁N₇O₃Si计算值:491,实测值:492[M+H]⁺.¹H NMR(600MHz,氯仿-d)δ9.57(s,1H),4.79(s,2H),4.54(s,1H),4.39(s,2H),3.65-3.47(m,2H),3.38-3.22(m,2H),2.21-2.07(m,2H),1.82-1.72(m,2H),1.44(s,12H),0.90(s,9H),0.12(s,6H)。

[0689] (1-(3-溴-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-

基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:向(1-(3-氨基-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8.0mg, 0.016mmol)和溴化铜(II)(4.0mg, 0.018mmol)在乙腈(163 μ l)中的冷却的0℃溶液中添加亚硝酸异戊酯(5.1mg, 0.044mmol)。将所得混合物在25℃遮光搅拌18h。加入水(1mL)并分层。将水相用EtOAc(3x 3mL)萃取,合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(4.0mg, 44%),为淡黄色液体。MS(ES+)C₂₃H₃₉BrN₆O₃Si计算值:554,实测值:555,557[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz, 氯仿-d) δ 10.00(s, 1H), 4.43(s, 2H), 3.76-3.66(m, 2H), 3.45-3.30(m, 2H), 2.20-2.07(m, 2H), 1.80-1.71(m, 2H), 1.48-1.36(m, 12H), 0.97-0.83(m, 9H), 0.15(s, 6H)。

[0690] 3-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯:向(1-(3-溴-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(26mg, 0.047mmol)在THF(468 μ l)中的溶液中添加Boc₂O(13 μ l, 0.056mmol)和DMAP(6.8mg, 0.056mmol),将所得混合物在25℃搅拌3h。将该反应混合物用EtOAc(10mL)稀释并用水(10mL)洗涤。分层,将有机层用饱和NaCl(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-20%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(26mg, 85%),为浅黄色固体。MS(ES+)C₂₈H₄₇BrN₆O₅Si计算值:654,实测值:655[M+H]⁺。

[0691] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯:将3-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg, 0.040mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(9.8mg, 0.052mmol)和K₂CO₃(22mg, 0.16mmol)在乙腈(397 μ l)中的溶液用N₂脱气2min。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.5mg, 7.9 μ mol),并将该混合物用N₂再脱气1min。将该反应混合物加热至100℃并搅拌6h。将该反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(8mg, 28%),为淡黄色液体。MS(ES+)C₃₄H₅₀Cl₂N₆O₅Si计算值:720,实测值:721[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz, 氯仿-d) δ 7.65(d, J=7.7Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(t, J=8.1Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 4.46(s, 1H), 3.86-3.78(m, 2H), 3.49-3.38(m, 2H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.81-1.75(m, 2H), 1.72(s, 9H), 1.45-1.42(m, 12H), 0.86(s, 9H), 0.06(s, 6H)。

[0692] (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇:向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg, 0.021mmol)在DCM(208 μ l)中的冷却的0℃溶液中添加TFA(21 μ l, 0.27mmol)。将所得混合物在25℃搅拌18h。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-20%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(2mg, 24%),为白色固体。MS(ES+)C₁₈H₂₀Cl₂N₆O计算值:406,实测值:390[M-OH]⁺。¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.69-7.65(m, 1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 4.76(d, J=1.7Hz, 2H), 3.82-3.75(m, 2H), 3.41-3.36(m, 2H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.52(s, 3H)。

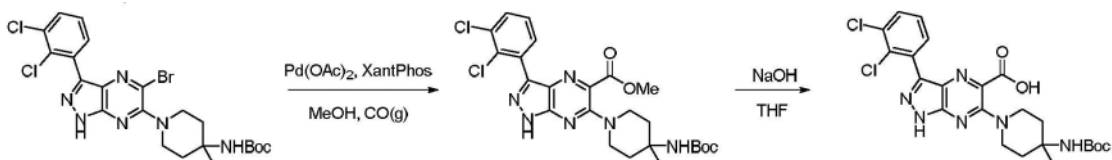
[0693] 实施例8:6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]

吡嗪-5-甲酰胺

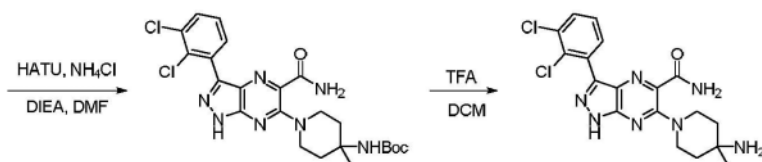
[0694]



[0695] 方案4



[0696]



[0697] 6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸甲酯. 向(1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.54mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中添加Pd(OAc)₂(12mg, 0.054mmol)、Xantphos(31mg, 0.054mmol)和TEA(0.5mL)。该混合物用一氧化碳冲洗并用一氧化碳气球回流15小时。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(10-100%EtOAc的石油醚溶液)以得到标题化合物(300mg, >100%),为褐色固体。MS(ES+)C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₄计算值:534,实测值:535[M+H]⁺。

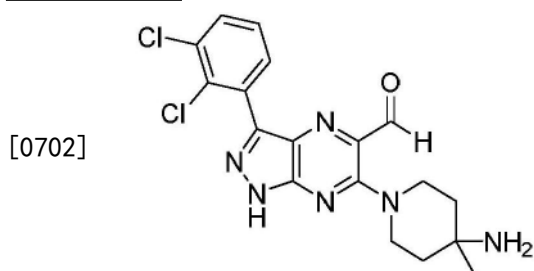
[0698] 6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸. 将6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(190mg, 0.35mmol)和NaOH水溶液(5mL, 2M)在THF(10mL)中的混合物加热回流48小时。减压除去挥发物。将残余物用EtOAc稀释并用饱和柠檬酸调节pH至<5。将该混合物用EtOAc(5x 20mL)萃取,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-10%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(50mg, 27%),为褐色固体。MS(ES+)C₂₃H₂₆Cl₂N₆O₄计算值:520,实测值:521[M+H]⁺。

[0699] 1-(5-氨基甲酰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯. 向6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸(20mg, 0.038mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(22mg, 0.058mmol),并将所得混合物搅拌10min后加入NH₄Cl(20mg, 0.37mmol)和DIPEA(0.2mL)。室温搅拌该混合物1h。将该混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(20mL×3)萃取,用盐水(20mL)洗涤,浓缩后直接用于下一步。MS(ES+)C₂₃H₂₇Cl₂N₇O₃计算值:519,实测值:520[M+H]⁺。

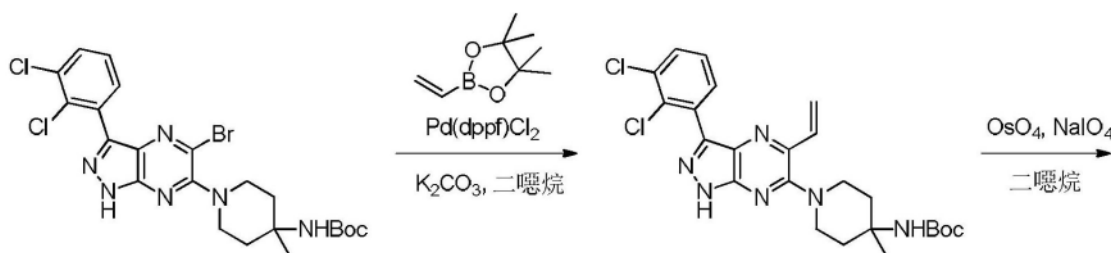
[0700] 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲

酰胺.向1-(5-氨基甲酰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(20mg, ~0.038mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL),室温搅拌1h.减压除去挥发物.将残余物通过制备型HPLC纯化(流动相:A=0.01%TFA/H₂O,B=0.01%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)以得到标题化合物(3.9mg,24%,TFA盐),为浅黄色固体.MS(ES+)C₁₈H₁₉Cl₂N₇O•C₂HF₃O₂计算值:419,实测值:420[M+H]⁺.¹H NMR(500MHz,600MHz,甲醇-d₄)δ7.68(td,J=7.7,1.5Hz,2H),7.46(t,J=7.9Hz,1H),3.95(d,J=14.4Hz,2H),3.45-3.36(m,2H),2.02(t,J=9.6Hz,2H),1.92(d,J=13.3Hz,2H),1.52(s,3H)。

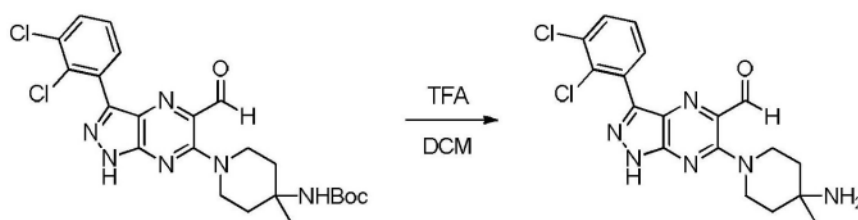
[0701] 实施例9:6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲醛



[0703] 方案5



[0704]



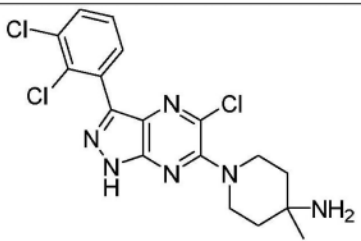
[0705] (1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯.在微波瓶中装入(1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.360mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(72.0mg,0.467mmol)、K₂CO₃(149mg,1.08mmol)和二噁烷(3.3mL)。该反应混合物用N₂脱气1min.加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(29mg,0.036mmol),并将该混合物用N₂再脱气1min.将小瓶密封并将该反应混合物在120℃微波反应器中加热1小时.减压除去挥发物.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(10-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(92mg,51%),为黄色固体.MS(ES+)C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₂计算值:502,实测值:503[M+H]⁺。

[0706] (1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-甲酰-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-

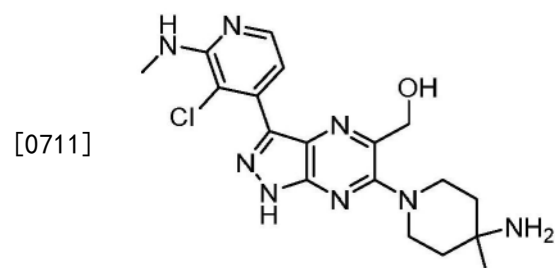
基)氨基甲酸叔丁酯.向(1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.060mmol)在二噁烷(447 μ l)和水(149 μ l)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(13.9 μ l,0.119mmol)、高碘酸钠(51.0mg,0.238mmol)和四氧化钨(9.4 μ l,1.2 μ mol,4%水溶液),并将所得混合物在室温搅拌12h.减压除去挥发物.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(10-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(26mg,86%),为浅黄色固体。MS(ES+)C₂₃H₂₆Cl₂N₆O₃计算值:504,实测值:505[M+H]⁺。

[0707] 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲醛.向(1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-甲酰-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.049mmol)在DCM(495 μ l)中的溶液中添加三氟乙酸(95 μ l,1.2mmol),并将所得混合物在室温搅拌1h.减压除去挥发物.将残余物通过质谱触发制备型HPLC纯化(流动相:A=0.1%TFA/H₂O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)以得到标题化合物(8mg,40%,TFA盐),为黄色固体。MS(ES+)C₁₈H₁₈Cl₂N₆O•C₂HF₃O₂计算值:404,实测值:405[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 14.06(s,1H),9.85(s,1H),7.97(s,3H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),3.84-3.72(m,2H),3.35-3.30(m,2H),2.01-1.88(m,2H),1.87-1.73(m,2H),1.40(s,3H)。

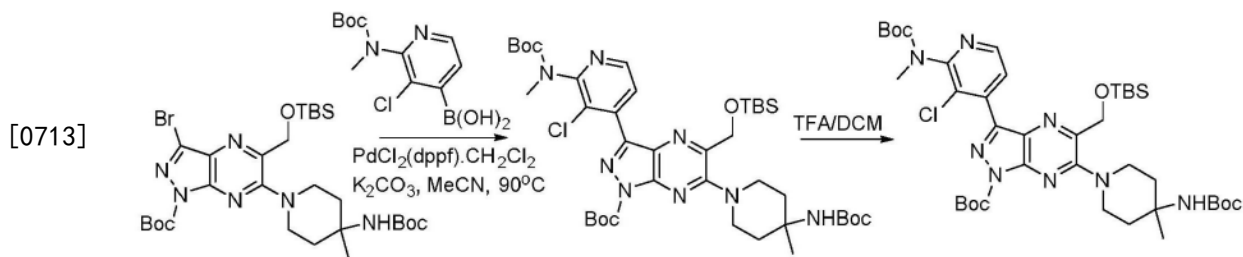
[0708] 下列实施例是通过与上述实施例相似的合成方法合成的,并且通常可以通过本文公开的方法制备。所述实施例可以制成游离碱或盐。

实 施 例	名 称	结 构	精 确 质 量	观 察 到 的 质 量	根据实 施 例 制 备
[0709]	10 1-(5-氯-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺		410	411	实施例 2

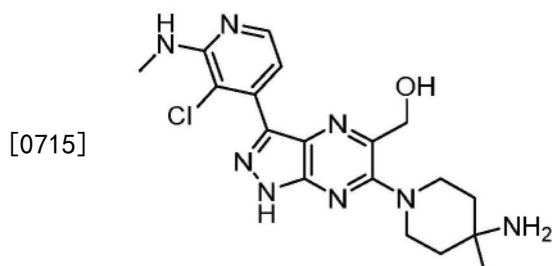
[0710] 实施例11: (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇



[0712] 方案6



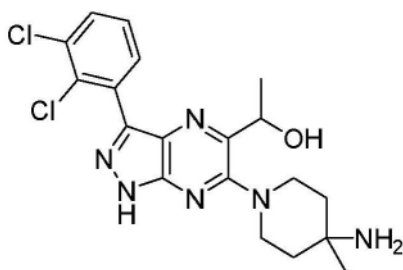
[0714] 3-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.向3-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.076mmol)在MeCN(763 μ l)中的溶液中添加(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)硼酸(28.4mg,0.099mmol)和K₂CO₃(42.2mg,0.305mmol),并将所得混合物用N₂脱气2分钟。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(12.45mg,0.015mmol),并将该混合物用N₂再脱气1分钟。将该反应混合物加热至90℃并搅拌6h。将该反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)以得到所需的化合物(12mg,0.015mmol,19%产率),为淡黄色液体。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) 8.48(d,J=0.01Hz,1H),7.77(d,J=0.01Hz,1H),4.80(s,2H),3.89(d(br),J=0.02Hz,2H),3.49(t(br),J=0.01Hz,2H),3.27(s,3H),2.16(d(br),J=0.02Hz,2H),1.77(t(br),J=0.01Hz,2H),1.73(s,9H),1.45(s,9H),1.44(s,3H),1.42(s,9H),0.89(s,9H),0.08(s,6H)MS(ES⁺)C₃₉H₆₁ClN₈O₇Si计算值:816,实测值:717[M+H-100]⁺。



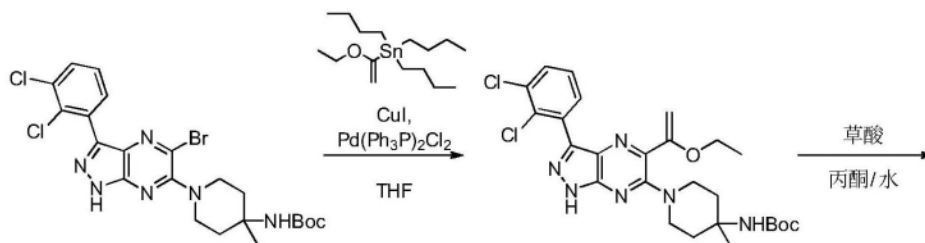
[0716] (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇.向3-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(12mg,0.015mmol)在DCM(147 μ l)中的溶液中添加TFA(29.4 μ l,0.015mmol),并将所得混合物在25℃搅拌18h。蒸发溶剂并将残余物再溶于MeOH溶液中(300 μ L)。加入K₂CO₃(4.06mg,0.029mmol),搅拌该混合物3h。减压除去挥发物。残余物通过硅胶色谱法纯化(含0.5%NH₄OH的10%MeOH的DCM溶液)以得到所需的化合物(1.5mg,3.7 μ mol,25%产率),为浅黄色固体。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) 8.18(d,J=0.01Hz,1H),7.04(d,J=0.01Hz,1H),5.32(d(br),J=0.01,1H),4.78(s,2H),3.39(m,4H),3.12(d,J=0.011,3H),1.26(s,3H)MS(ES⁺)C₁₈H₂₃ClN₈O计算值:402,实测值:403[M+H]⁺。

[0717] 实施例12:1-(6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙醇

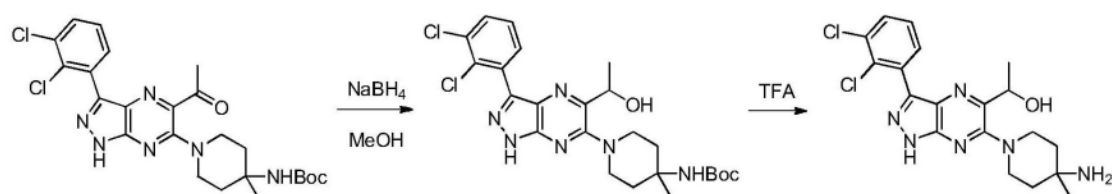
[0718]



[0719] 方案7



[0720]



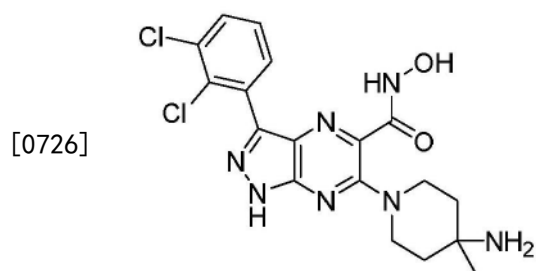
[0721] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1-乙氧基乙烯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯. 将1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.148mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(80mg, 0.222mmol)、CuI (2.8mg, 0.015mmol) 和Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (10mg, 0.015mmol) 在THF (1.5mL) 中的混合物用Ar冲洗2分钟, 并将所得混合物加热至70℃持续2小时. 将该混合物冷却至室温, 减压浓缩并通过硅胶色谱纯化(10-80% EtOAc的己烷溶液) 以得到标题化合物, 为棕色油状(80mg, 0.146mmol)。MS (ES+) C₂₆H₃₂Cl₂N₆O₃ 计算值: 546, 实测值: 547 [M+H]⁺。

[0722] 1-(5-乙酰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯. 向1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1-乙氧基乙烯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.091mmol) 在丙酮(3mL)/水(1mL) 中的混合物中添加草酸(50mg, 0.555mmol), 并将该混合物在25℃搅拌1小时. 加入盐水(25mL) 并用EtOAc (3x 25mL) 萃取该混合物, 合并有机相, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩以得到标题化合物粗品(50mg, 0.096mmol)。所得混合物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ 计算值: 518, 实测值: 519 [M+H]⁺。

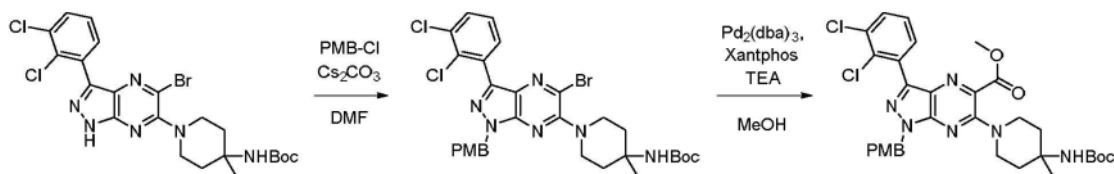
[0723] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1-羟基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯. 向1-(5-乙酰基-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.096mmol) 在MeOH (2mL) 中的0℃溶液中添加NaBH₄ (20mg, 0.528mmol), 并将所得混合物在0℃搅拌20min. 加入盐水(25mL), 并将该混合物用EtOAc (3x 25mL) 萃取, 将有机相合并, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩以得到标题化合物, 为棕色油状(50mg, 0.096mmol)。所得混合物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C₂₄H₃₀Cl₂N₆O₃ 计算值: 520, 实测值: 521 [M+H]⁺。

[0724] 1-(6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙醇.向1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(1-羟基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.096mmol)中添加TFA(2ml),并将所得混合物在25℃搅拌1小时。在减压下除去挥发物,残余物通过制备型HPLC纯化(流动相:A=0.01%TFA/H₂O,B=0.01%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)以得到标题化合物,为浅黄色固体(20mg,0.045mmol)。MS(ES⁺)C₂₁H₂₇Cl₂N₈O计算值:442,实测值:443[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,MeOD)δ7.69(d,J=7.9Hz,2H),7.45(t,J=7.9Hz,1H),5.20(q,J=6.3Hz,1H),3.85(d,J=13.7Hz,1H),3.62(d,J=13.6Hz,1H),3.46(ddd,J=13.6,8.8,4.5Hz,1H),3.27(t,J=10.6Hz,1H),2.21-2.08(m,1H),2.05-1.86(m,3H),1.58(d,J=6.4Hz,3H),1.53(s,3H)。

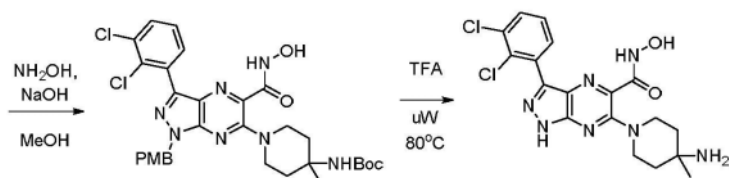
[0725] 实施例13:6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-N-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酰胺



[0727] 方案8



[0728]



[0729] 1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯.向1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.44mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(337mg,2.16mmol)和Cs₂CO₃(935mg,2.88mmol),并将所得混合物在25℃搅拌18小时。将该混合物用EtOAc(50mL)和盐水(50mL)稀释并分层。将水相用EtOAc(2x 50mL)萃取,将合并的有机层用水(50mL)、NH₄Cl(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机物用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(10-50%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物,为油状(1g,1.40mmol,98%产率)。MS(ES⁺)C₃₀H₃₃BrCl₂N₆O₃计算值:674,实测值:675[M+H]⁺。

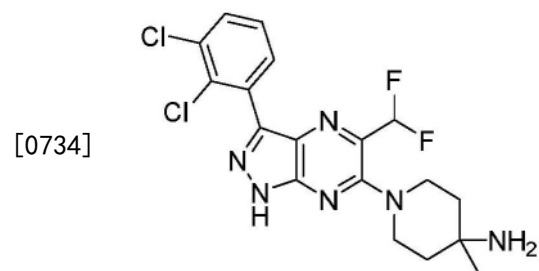
[0730] 6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苄

基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸甲酯.向1-(5-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.739mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52mg,0.074mmol)、Xantphos(43mg,0.074mmol)和TEA(747mg,7.4mmol)。将该混合物用一氧化碳冲洗并在一氧化碳(1atm)的气氛下于70℃搅拌18小时。将该混合物吸附于硅胶(2g)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(10-40% EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物,为褐色固体(200mg,0.305mmol,41%产率)。MS (ES+) C32H36Cl2N6O5计算值:654,实测值:655[M+H]⁺。

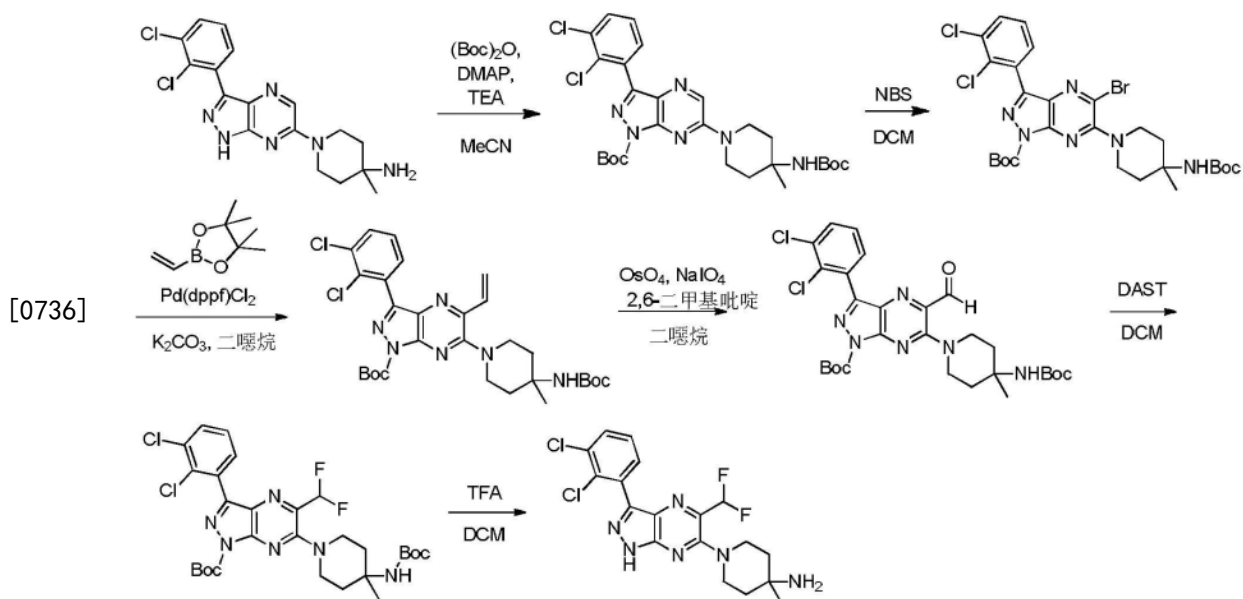
[0731] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基氨基甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯.向6-(4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(100mg,0.153mmol)在MeOH(3mL)中的0℃溶液中添加 NH_2OH (50%,0.5mL)、NaOH(饱和MeOH溶液,0.5mL),并将所得混合物在0℃搅拌1小时。加入盐水(25mL),分层。将水相用EtOAc(3x 25mL)萃取,合并的有机物用盐水(25mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物,为褐色固体(100mg,0.152mmol)。该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C31H35Cl2N7O5计算值:655,实测值:656[M+H]⁺。

[0732] 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-N-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲酰胺.向装有1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基氨基甲酰基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.137mmol)的微波瓶中添加TFA(2mL)。将小瓶加盖并在80℃微波辐射下搅拌2小时。减压浓缩该混合物,残余物通过反相制备型HPLC纯化(流动相:A=0.1%TFA/ H_2O ,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)以得到标题化合物,为浅黄色固体(7.2mg,0.016mmol,11%产率)。MS (ES+) C18H19Cl2N7O2计算值:435,实测值:436[M+H]⁺。¹H NMR (500MHz,MeOD) δ 7.68(t,J=7.8Hz,2H),7.45(t,J=7.9Hz,1H),3.96(d,J=14.3Hz,2H),3.39(dd,J=25.6,15.0Hz,2H),1.98(dt,J=43.2,11.6Hz,4H),1.52(s,3H)。

[0733] 实施例14:1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺



[0735] 方案9



[0737] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.向1-(3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺(0.2g,0.530mmol)在乙腈(1.060ml)中的溶液中添加TEA(0.111ml,0.795mmol)和BOC₂O(0.492ml,2.120mmol),随后添加DMAP(6.48mg,0.053mmol),并将所得混合物在60℃搅拌66h.浓缩该混合物,残余物通过硅胶色谱纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)以得到6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.216mmol,40.8%产率),为无色液体。MS(ES+)C₂₇H₃₄Cl₂N₆O₄计算值:576/578/560,实测值:577/579/561[M+H]⁺。

[0738] 5-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.在0℃向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.173mmol)在DCM(1732μl)中的溶液中添加NBS(46.2mg,0.260mmol),并将所得混合物经1小时温热至室温.减压除去挥发物.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(82mg,0.125mmol,72.1%产率),为橙色无定形物质。MS(ES+)C₂₇H₃₃BrCl₂N₆O₄计算值:656,实测值:657[M+H]⁺。

[0739] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.向微波瓶中装入5-溴-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.762mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(153mg,0.990mmol)、K₂CO₃(316mg,2.285mmol)和二噁烷(6925μl)。将该反应混合物用N₂脱气1min.加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(31.1mg,0.038mmol),并将该混合物用N₂再脱气1min.将该小瓶密封并将该反应混合物在120℃微波反应器中加热1小时.减压除去挥发物.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(240mg,0.398mmol,52.2%产率),为黄色无定形物质。MS(ES+)C₂₉H₃₆Cl₂N₆O₄计算值:602,实测值:603[M+H]⁺。

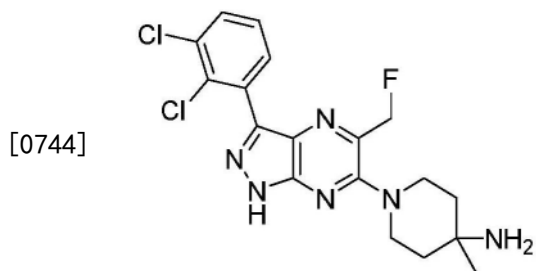
[0740] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲酰-1H-

吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.向(1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.477mmol)在二噁烷(3575 μ l)和水(1192 μ l)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(111 μ l,0.953mmol)和四氧化钨(74.8 μ l,9.53 μ mol),并将所得混合物在室温搅拌3h.减压除去挥发物.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(188mg,0.372mmol,78%产率),为浅黄色固体。MS(ES+)C₂₈H₃₄Cl₂N₆O₅计算值:605,实测值:606[M+H]⁺。

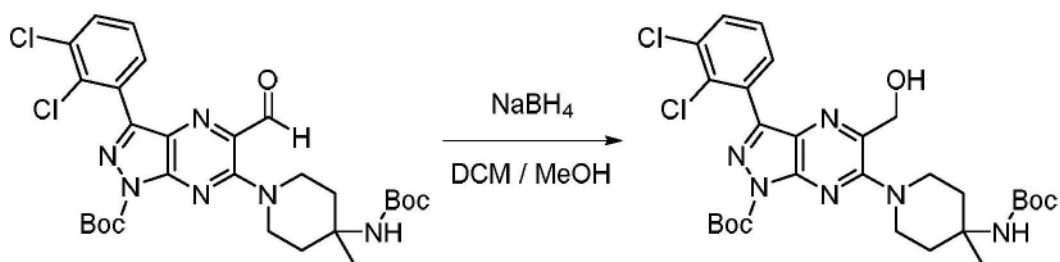
[0741] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.在0℃,向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲酰-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.036mmol)在DCM(363 μ l)中的溶液中添加DAST(14.40 μ l,0.109mmol),并将所得混合物在25℃搅拌18h.将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(12mg,0.019mmol,52.6%产率),为黄色无定形物质。MS(ES+)C₂₈H₃₄Cl₂F₂N₆O₄计算值:627,实测值:628[M+H]⁺。

[0742] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺.向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(12mg,0.019mmol)在DCM(382 μ l)中的溶液中添加三氟乙酸(44.2 μ l,0.574mmol),并将所得混合物在室温搅拌1h.减压除去挥发物.然后将样品冷冻在MeOH/H₂O中并冻干.分离出标题化合物(10mg,0.018mmol,97%产率),为浅黄色固体。MS(ES+)C₁₈H₁₈Cl₂F₂N₆计算值:427,实测值:428[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 14.19(s,1H),8.03(s,3H),7.82(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.71(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.55(t,J=7.9Hz,1H),7.12(t,J=53.4Hz,1H),3.63-3.55(m,2H),3.34-3.27(m,3H),2.00-1.91(m,2H),1.89-1.81(m,2H),1.39(s,3H)。

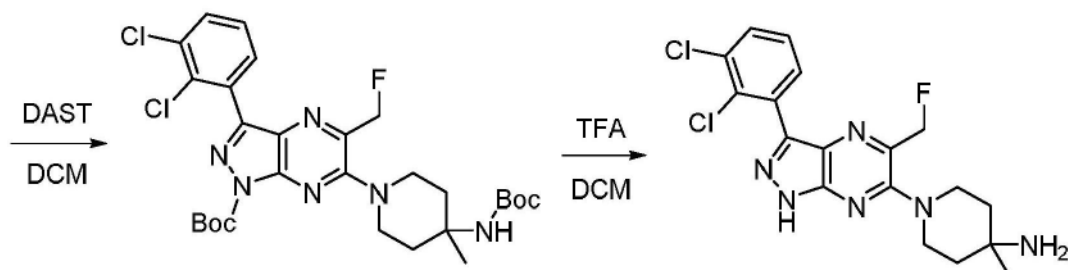
[0743] 实施例15:1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺



[0745] 方案10



[0746]

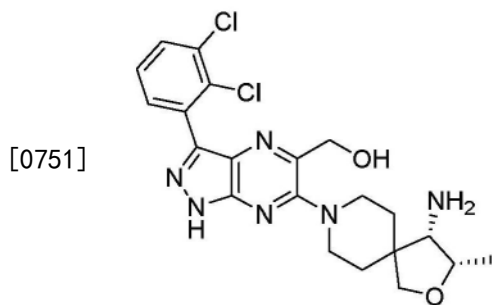


[0747] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲酰-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(188mg, 0.310mmol)在DCM(1552 μ l)和甲醇(1552 μ l)中的溶液中添加硼氢化钠(35.2mg, 0.931mmol),并将所得混合物在室温搅拌1h.减压除去挥发物。将黄色残余物溶于DCM(3mL)中,加入饱和罗切莱斯(Rochelles)盐(2mL)。将该混合物搅拌18小时。分离各层,并将水层用DCM(2 $\times$ 1mL)萃取。合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物(136mg, 0.224mmol, 72.1%产率),为淡黄色无定形物质。MS(ES+)C₂₈H₃₆Cl₂N₆O₅计算值:607,实测值:608[M+H]⁺。

[0748] 6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯.在0℃向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(136mg, 0.224mmol)在DCM(2239 μ l)中的溶液中添加DAST(89 μ l, 0.672mmol),所得混合物自身升温至室温并搅拌18小时。将该反应洗脱通过4g SiO₂垫,用DCM(5mL)和EtOAc(15mL)洗脱。减压除去挥发物。分离标题化合物粗品(136mg, 0.224mmol, 100%产率)。MS(ES+)C₂₈H₃₅Cl₂N₆O₄计算值:609,实测值:610[M+H]⁺。

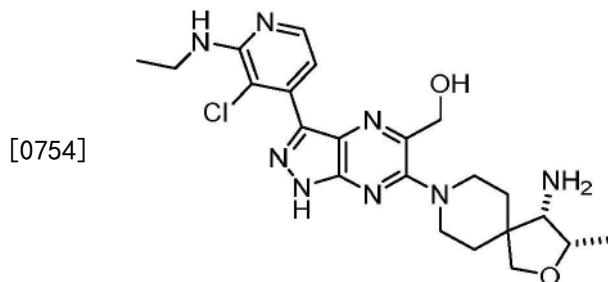
[0749] 1-(3-(2,3-二氯苯基)-5-(氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-甲基哌啶-4-胺.向6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(136mg, 0.223mmol)在DCM(2231 μ l)中的溶液中添加三氟乙酸(17.19 μ l, 0.223mmol),并将所得混合物在室温搅拌1h.减压除去挥发物。残余物吸附到硅藻土上,并通过快速色谱纯化(0-10%MeOH的DCM溶液w/0.5%NH₄OH)以得到标题化合物(6mg, 0.015mmol, 6.57%产率),为浅黄色固体。MS(ES+)C₁₈H₁₉Cl₂N₆计算值:408,实测值:392[M-NH₂]⁺。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 13.99(s, 1H), 8.03(s, 3H), 7.80(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.70(dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.54(t, J=7.9Hz, 1H), 5.53(d, J=47.8Hz, 2H), 3.66-3.55(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.89-1.80(m, 2H), 1.40(s, 3H)。

[0750] 实施例16: (6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇



[0752] (6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇. 标题化合物可以由实施例7, 步骤2使用中间体119制备。MS (ES+) C₂₁H₂₄Cl₂N₆O₂计算值: 463, 实测值: 464 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.64 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.01 (t, J=12.3Hz, 2H), 1.87 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.27 (d, J=6.9Hz, 3H)。

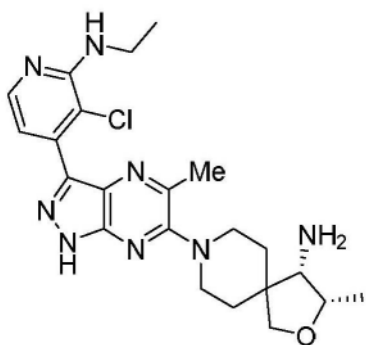
[0753] 实施例17: (6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇



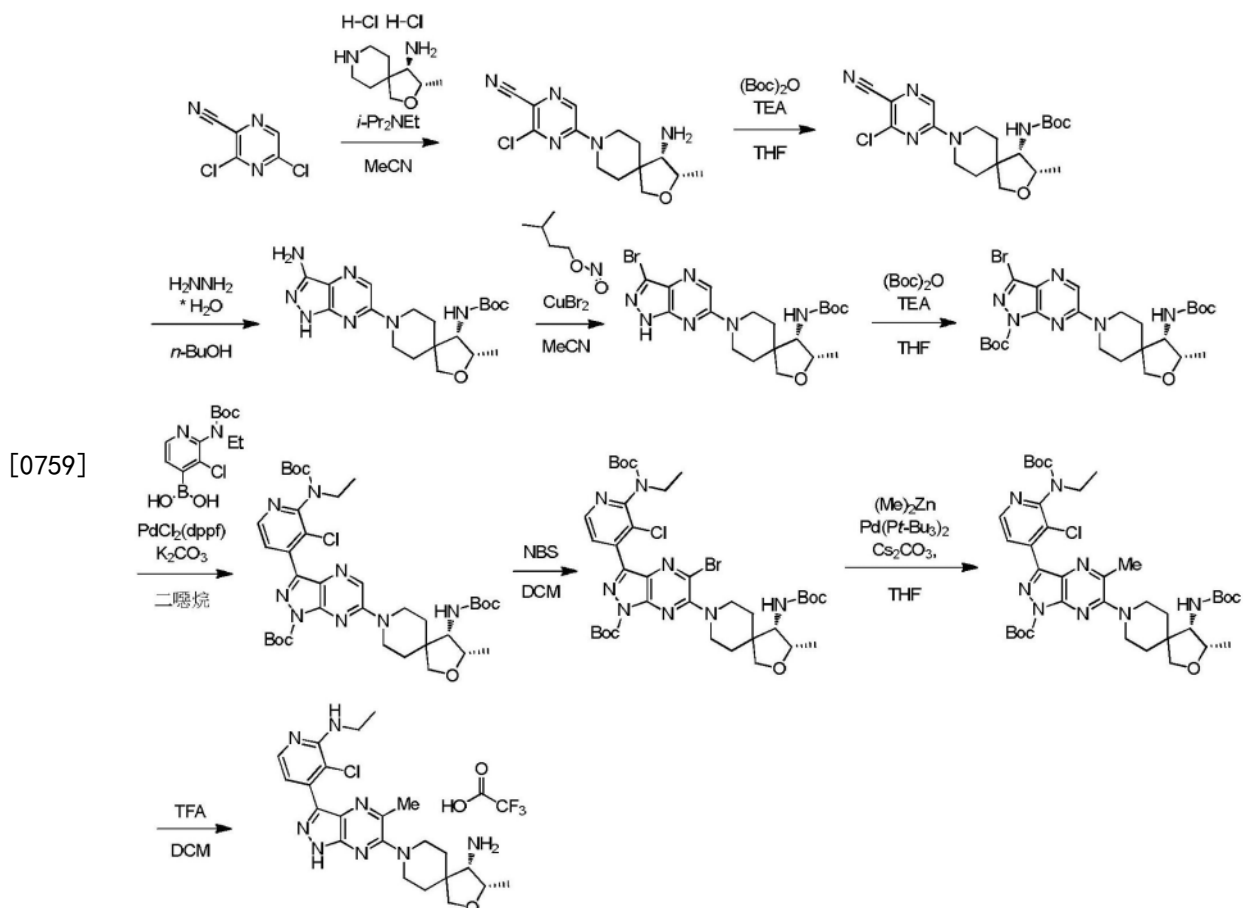
[0755] (6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇. 标题化合物可以使用中间体119由实施例11制备。MS (ES+) C₂₂H₂₉ClN₈O₂计算值: 472, 实测值: 473 [M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.03 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.86 (t, J=8.3Hz, 2H), 3.73 (t, J=9.0Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.05 (d, J=8.3, 4.9Hz, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.77 (t, J=18.3Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

[0756] 实施例18: (3S,4S)-8-(3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0757]



[0758] 方案11



[0760] 5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-氯吡嗪-2-腈.向(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(4.19g,17.2mmol)在乙腈(86mL)中的冷却的0℃混悬液中添加Hunig's碱(15.06mL,86.0mmol)和3,5-二氯吡嗪-2-腈(3g,17.2mmol)。将所得混合物在25℃搅拌1h。减压除去挥发物以得到黄色油状,其无需进一步纯化即可使用。MS(ES+)C₁₄H₁₈ClN₅O计算值:307,实测值:308[M+H]⁺。

[0761] ((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-氯吡嗪-2-腈(4.1g,13.3mmol)在THF(66mL)中的溶液中添加BOC-酸酐(3.7mL,15.9mmol)和TEA(2.2mL,15.9mmol),并将所得混合物在25℃搅拌3h。加入水(20mL)并分层。水相用EtOAc(3x 25mL)萃取,将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-5%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(5g,12.2mmol,92%产

率),为黄色固体。MS (ES+) C₁₉H₂₆C₁N₅O₃计算值:407,实测值:408[M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 7.98 (s, 1H), 4.66 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0762] ((3S,4S)-8-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 12.2mmol)在BuOH(60mL)中的溶液中添加水合肼(1.87mL, 30.6mmol),并将所得混合物在100℃搅拌8h。减压除去挥发物以得到黄色油状,其无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C₁₉H₂₉N₇O₃计算值:403,实测值:404[M+H]⁺。

[0763] ((3S,4S)-8-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(4g, 9.9mmol)和溴化铜(II)(2.43g, 10.9mmol)在乙腈(90mL)中的冷却的0℃溶液中添加亚硝酸异戊酯(3.60mL, 26.8mmol)。将所得混合物在25℃遮光搅拌18h。加入水(20mL)并减压除去挥发物。将该反应混合物用DCM(50mL)稀释并用3%NH₄OH(2x 50mL)洗涤。分层,有机层用饱和NaCl(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(含2%NH₄OH的0-5%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(1.7g, 3.6mmol, 36.7%产率),为黄色液体。MS (ES+) C₁₉H₂₇BrN₆O₃计算值:467,实测值:468[M+H]⁺。

[0764] 3-溴-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.7g, 3.6mmol)在THF(35mL)中的溶液中添加BOC-酸酐(1.013mL, 4.3mmol)和TEA(0.60mL, 4.3mmol),并将所得混合物在25℃搅拌6h。在减压下除去挥发物,将残余物通过硅胶色谱纯化(0-5%MeOH的DCM溶液和2%NH₄OH)以得到标题化合物(1.3g, 2.2mmol, 63.0%产率),为黄色液体。MS (ES+) C₂₄H₃₅BrN₆O₅计算值:567,实测值:568[M+H]⁺。

[0765] 3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。将3-溴-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g, 2.1mmol)、2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)硼酸(1.144g, 3.8mmol)和K₂CO₃(1.169g, 8.4mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液用N₂脱气1分钟。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.345g, 0.4mmol),并将该混合物用N₂再脱气2分钟。该反应混合物加热至100℃并搅拌3h。加入水(5mL),将该反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩。该反应混合物用DCM(20mL)稀释并用水(15mL)洗涤。分层,有机层用饱和NaCl(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(含2%NH₄OH的0-5%MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(1.3g, 1.7mmol, 83%产率),为黄色泡沫固体。MS (ES+) C₃₆H₅₁C₁N₈O₇计算值:743,实测值:744[M+H]⁺。

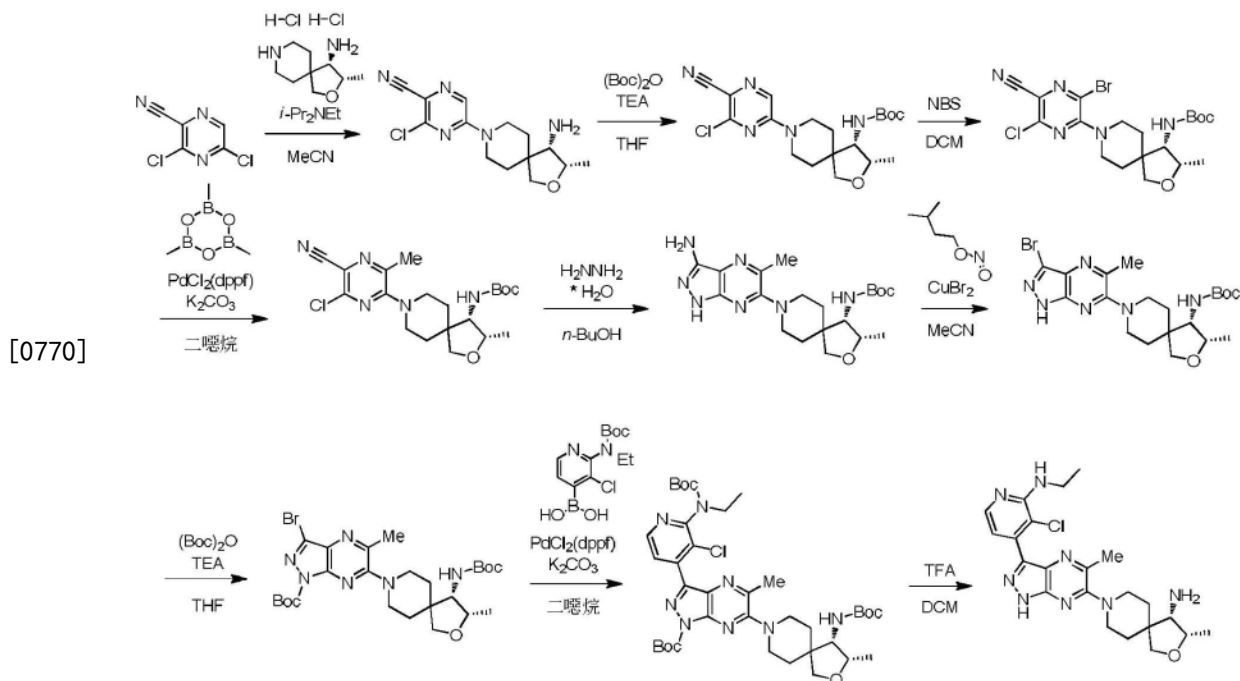
[0766] 5-溴-3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。向3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧

羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,1.7mmol)在DCM(17mL)中的冷却的0℃溶液中添加NBS(0.467g,2.6mmol)。将所得混合物在50℃搅拌2h。加入饱和NaHCO₃(10mL)并分层。水相用DCM(3x 10mL)萃取,合并的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(含2% NH₄OH的0-5% MeOH的DCM溶液)以得到标题化合物(1.28g,1.5mmol,89%产率),为黄色泡沫固体。MS (ES+) C₃₆H₅₀BrClN₈O₇计算值:822,实测值:823[M+H]⁺。

[0767] 3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。向5-溴-3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.6mmol)在THF(6.0mL)中的脱气且0℃的溶液中添加双(三叔丁基膦)钯(0)(15.54mg,0.03mmol)和二甲基锌(912μl,0.9mmol)。将所得混合物在20℃搅拌1h。加入MeOH(3mL)并减压除去挥发物。将残余物通过反相制备型HPLC纯化(流动相:A=0.1% TFA/H₂O,B=0.1% TFA/MeCN;梯度:B=50-90%;12min;柱:Y)以得到标题化合物(26mg,0.03mmol,5.65%产率),为黄色液体。MS (ES+) C₃₇H₅₃ClN₈O₇计算值:757,实测值:758[M+H]⁺。

[0768] (3S,4S)-8-(3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺2,2,2-三氟乙酸盐。向3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.03mmol)在DCM(343μl)中的溶液中添加TFA(26.4μl,0.3mmol),并将所得混合物在25℃搅拌3h。减压除去挥发物以得到标题化合物(18mg,0.032mmol,92%产率),为黄色油状。MS (ES+) C₂₂H₂₉ClN₈O计算值:456,实测值:457[M+H]⁺。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ 7.95 (d,J=6.7Hz,1H),7.66 (d,J=6.7Hz,1H),4.34-4.29 (m,1H),3.98 (d,J=8.9Hz,1H),3.88 (d,J=9.2Hz,1H),3.77-3.66 (m,2H),3.61 (q,J=7.2Hz,2H),3.49 (d,J=4.1Hz,1H),3.11-2.99 (m,2H),2.68 (s,3H),2.08-1.99 (m,2H),1.99-1.94 (m,1H),1.83-1.76 (m,1H),1.39 (t,J=7.2Hz,3H),1.33 (d,J=6.5Hz,3H)。

[0769] 方案12



[0771] 5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-氯吡嗪-2-腈.向(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(28.0g,115mmol)在乙腈(575ml)中的0℃混悬液中添加Hunig's碱(100ml,575mmol)和3,5-二氯吡嗪-2-腈(20g,115mmol)。将所得混合物在25℃搅拌1h。减压除去挥发物以得到黄色油状,其无需进一步纯化即可使用。MS(ES+)C₁₄H₁₈ClN₅O计算值:307,实测值:308[M+H]⁺。

[0772] ((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-氯吡嗪-2-腈(35.4g,115mmol)在DCM(460ml)中的溶液中添加BOC-酸酐(32.0ml,138mmol)和TEA(19.24ml,138mmol),并将所得混合物在25℃搅拌3h。加入H₂O(100mL)并分层。水相用EtOAc(3x 50mL)萃取,合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-90%EtOAc的己烷溶液)以得到((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(38g,93mmol,81%产率),为黄色泡沫固体。MS(ES+)C₁₉H₂₆ClN₅O₃计算值:407,实测值:408[M+H]⁺。

[0773] ((3S,4S)-8-(3-溴-6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯.向((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(46g,113mmol)在DMF(564ml)中的溶液中添加NBS(30.1g,169mmol),并将所得混合物在50℃搅拌18h。在减压下除去挥发物,残余物通过硅胶色谱纯化(0-80%EtOAc的己烷溶液)以得到((3S,4S)-8-(3-溴-6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(24g,49.3mmol,43.7%产率),为浅黄色泡沫固体。MS(ES+)C₁₉H₂₅BrClN₅O₃计算值:486,实测值:486,487[M+H]⁺。

[0774] ((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基-3-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯.将((3S,4S)-8-(3-溴-6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(5g,10.27mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.574ml,4.11mmol)和K₂CO₃(2.84g,20.54mmol)在二噁烷

(51.4ml)中的溶液用N₂脱气2分钟。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.839g,1.027mmol),并将该混合物用N₂再脱气1分钟。将该反应混合物加热至90℃并搅拌72h。将该反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤,将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-70% EtOAc的己烷溶液)以得到((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基-3-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(3.3g,7.82mmol,76%产率),为黄色液体。MS (ES+)C₂₀H₂₈ClN₅O₃计算值:421,实测值:422[M+H]⁺。

[0775] ((3S,4S)-8-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(6-氯-5-氰基-3-甲基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(3.3g,7.82mmol)在BuOH(78ml)中的溶液中添加水合肼(0.979g,19.55mmol),将所得混合物在105℃搅拌8h。将该反应混合物冷却至室温并减压除去挥发物。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-10% MeOH的DCM溶液)以得到((3S,4S)-8-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.83mmol,49.0%产率),为黄色液体。MS (ES+)C₂₀H₃₁N₇O₃计算值:417,实测值:418[M+H]⁺。

[0776] ((3S,4S)-8-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.83mmol)在乙腈(38.3ml)中的溶液中添加溴化铜(II)(0.942g,4.22mmol)和亚硝酸异戊酯(1.122g,9.58mmol),并将所得混合物在25℃搅拌18h。减压除去挥发物。该反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,加入NH₄OH(20mL,10%溶液)并分层。有机层用NH₄OH(2x 20mL,10%溶液)、饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-5% MeOH的DCM溶液)以得到((3S,4S)-8-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(810mg,1.683mmol,43.9%产率),为深色液体。MS (ES+)C₂₀H₂₉BrN₆O₃计算值:481,实测值:482,483[M+H]⁺。

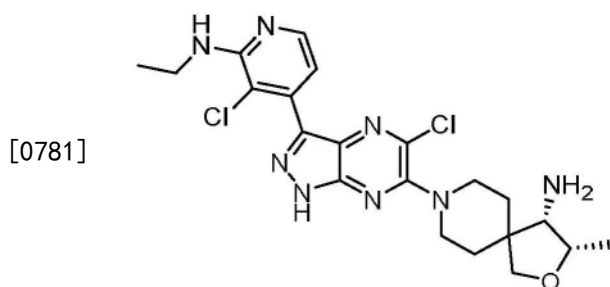
[0777] 3-溴-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。向((3S,4S)-8-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(810mg,1.683mmol)在THF(16.800mL)中的溶液中添加BOC-酸酐(0.469mL,2.019mmol)和TEA(0.352mL,2.52mmol),并将所得混合物在25℃搅拌12h。加入H₂O(20mL)并分层。水相用EtOAc(3x 15mL)萃取,合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(0-85% EtOAc的己烷溶液)以得到3-溴-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.118mmol,66.4%产率),为浅黄色泡沫固体。MS (ES+)C₂₅H₃₇BrN₆O₅计算值:581,实测值:582,583[M+H]⁺。

[0778] 3-(2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯。将3-溴-6-((3S,4S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯(2.56g,4.40mmol)、2-((叔丁氧羰基)(乙基)氨基)-3-氯吡啶-4-基)硼酸(2.382g,7.92mmol)和K₂CO₃(2.434g,

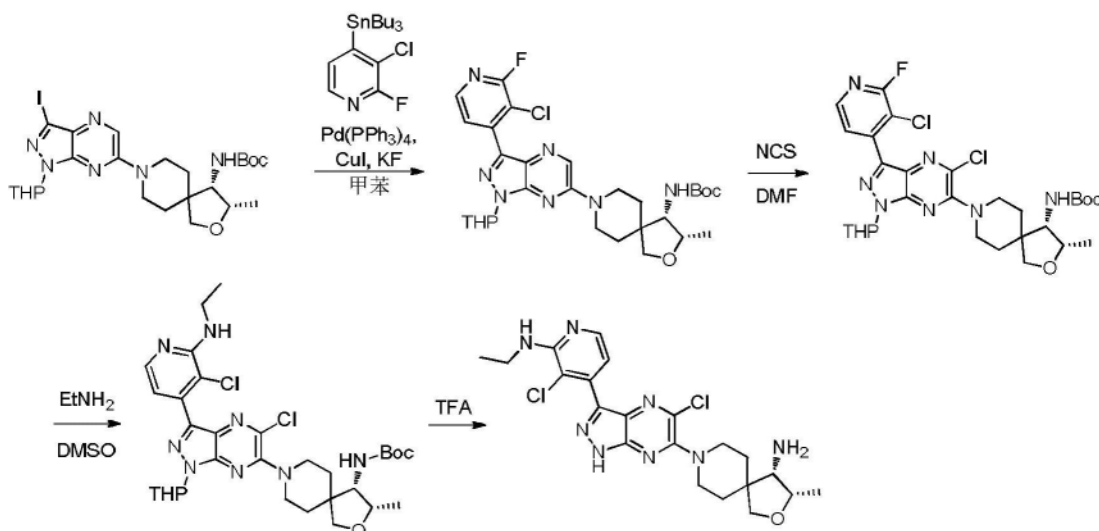
17.61mmol) 在二噁烷 (29.3ml) 中的溶液用 N_2 脱气1分钟。加入 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物 (0.719g, 0.880mmol), 并将该混合物用 N_2 再脱气2分钟。将该反应混合物加热至100℃并搅拌3h。加入水 (5mL), 将该反应混合物通过硅藻土过滤, 并将滤液减压浓缩。将该反应混合物用DCM (20mL) 稀释并用 H_2O (15mL) 洗涤。分层, 有机层用饱和NaCl (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (含2% NH_4OH 的0-5% MeOH的DCM溶液) 以得到 3- (2- ((叔丁氧羰基) (乙基) 氨基) -3-氯吡啶-4-基) -6- ((3S, 4S) -4- ((叔丁氧羰基) 氨基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基) -5-甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.67g, 3.52mmol, 80%产率), 为黄色泡沫固体。MS (ES+) $C_{36}H_{51}ClN_8O_7$ 计算值: 743, 实测值: 744 $[M+H]^+$ 。

[0779] (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- (乙基氨基) 吡啶-4-基) -5-甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺。向 3- (2- ((叔丁氧羰基) (乙基) 氨基) -3-氯吡啶-4-基) -6- ((3S, 4S) -4- ((叔丁氧羰基) 氨基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基) -5-甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-1-甲酸叔丁酯 (2g, 2.64mmol) 在DCM (26.4ml) 中的溶液中添加TFA (2.035ml, 26.4mmol), 并将所得混合物在25℃搅拌5h。在减压下除去挥发物, 残余物通过硅胶色谱纯化 (含2% NH_4OH 的0-10% MeOH的DCM溶液) 以得到 (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- (乙基氨基) 吡啶-4-基) -5-甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺, 为浅黄色固体。MS (ES+) $C_{22}H_{29}ClN_8O$ 计算值: 456, 实测值: 457 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.95 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.61 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.49 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

[0780] 实施例19: (3S, 4S) -8- (5-氯-3- (3-氯-2- (乙基氨基) 吡啶-4-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



[0782] 方案13



[0783]

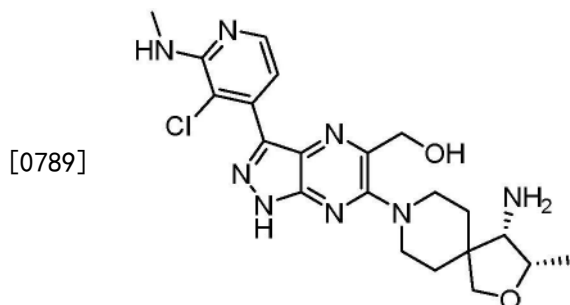
[0784] (3S,4S)-8-(3-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯.向3-氯-2-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶[中间体120] (842mg, 2mmol) 和(3S,4S)-8-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1mmol) 在甲苯(25mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (116mg, 0.1mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和KF (232mg, 4mmol)。将该反应混合物用Ar吹扫2分钟并在120℃搅拌48小时。将残余物通过硅胶色谱法纯化(0-55% EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物,为浅黄色固体(165mg, 0.271mmol, 28%产率)。MS (ES+) C29H37C1FN7O4计算值:601,实测值:602[M+H]⁺。

[0785] (3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯.向(3S,4S)-8-(3-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.166mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加NCS (220mg, 1.661mmol), 并将所得混合物在25℃搅拌1h。加入饱和 NaHSO_3 (1mL) 和盐水(15mL) 并分层。水层用EtOAc (3x 15mL) 萃取, 合并的有机层用水(15mL)、盐水(15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到标题化合物,为棕色油状(50mg, 0.078mmol, 45%产率)。该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C29H36C12FN7O4计算值:635,实测值:636[M+H]⁺。

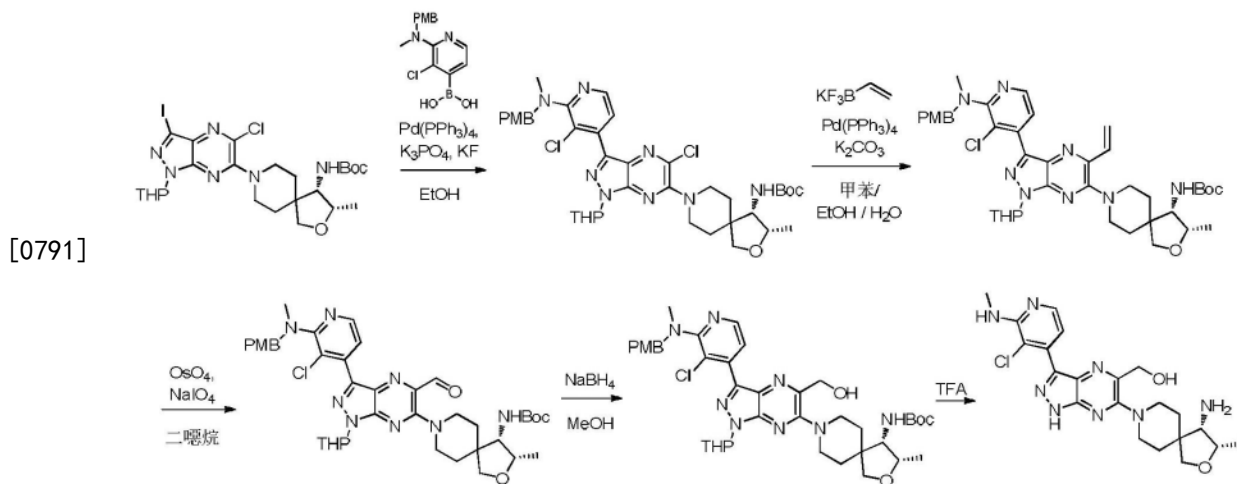
[0786] (3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯.向(3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.062mmol) 在DMSO (0.5mL) 中的溶液中添加 EtNH_2 (70%, 0.1mL), 将所得混合物在25℃搅拌2h。加入水(10mL), 分层。水层用EtOAc (3x 15mL) 萃取, 合并的有机层用水(15mL)、盐水(15mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到标题化合物,为棕色油状(50mg, 0.075mmol)。该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C31H42C12N8O4计算值:660,实测值:661[M+H]⁺。

[0787] (3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺.向(3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-(乙基氨基)吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.075mmol)中添加TFA(2ml),并将所得混合物在25℃搅拌1h.在减压下除去挥发物,残余物通过反相制备型HPLC纯化(流动相:A=0.1%TFA/H₂O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)以得到标题化合物,为浅黄色固体(7mg,0.014mmol,18%产率)。MS(ES⁺)C₂₁H₂₆C₁₂N₈O计算值:476,实测值:477[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,MeOD)δ8.02(d,J=6.0Hz,1H),7.30(d,J=6.0Hz,1H),4.34(dd,J=6.5,4.2Hz,1H),4.11-3.94(m,3H),3.91(d,J=9.2Hz,1H),3.59(q,J=7.2Hz,2H),3.51(d,J=4.1Hz,1H),3.23-3.00(m,2H),2.13-1.90(m,3H),1.82(d,J=12.7Hz,1H),1.36(t,J=7.2Hz,6H)。

[0788] 实施例20: (6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(3-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇



[0790] 方案14



[0792] (3S,4S)-8-(5-氯-3-(3-氯-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯.向(3S,4S)-8-(5-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.347mmol)在甲苯(3mL)、EtOH(1.5mL)和水(1mL)中的溶液中添加3-氯-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡啶-4-基硼酸(212mg,0.695mmol)、Pd(Ph₃P)₄(40mg,0.035mmol)、KF(60mg,1.043mmol)和K₃PO₄(221mg,1.043mmol),并将所得混合物加热至120℃持续18小时.减压除去挥发物,残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液)以得到标题化合物,为

褐色固体 (150mg, 0.195mmol, 75% 产率)。MS (ES+) C₃₈H₄₈Cl₂N₈O₅ 计算值: 766, 实测值: 767 [M+H]⁺。

[0793] (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -5-乙烯基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯。向 (3S, 4S) -8- (5-氯-3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 0.2477mmol) 在甲苯 (2mL)、EtOH (1mL) 和 H₂O (0.5mL) 中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾 (43mg, 0.322mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (28.6mg, 0.025mmol)、K₂CO₃ (102mg, 0.743mmol), 并将所得混合物加热至 120℃ 持续 1 小时。减压除去挥发物, 残余物通过硅胶色谱法纯化 (0-100% EtOAc 的己烷溶液) 以得到标题化合物, 为褐色固体 (120mg, 0.158mmol, 63% 产率)。MS (ES+) C₄₀H₅₁ClN₈O₅ 计算值: 758, 实测值: 759 [M+H]⁺。

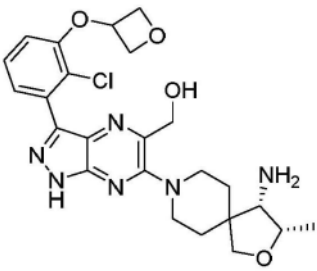
[0794] (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -5-甲酰-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯。向 (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -5-乙烯基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯 (120mg, 0.158mmol) 在二噁烷 (4ml) 中的溶液中添加 2, 6-二甲基吡啶 (51mg, 0.474mmol)、NaIO₄ (135mg, 0.632mmol) 的 H₂O (1ml) 溶液和 OsO₄ (0.27mg, 0.001mmol), 并将所得混合物在 25℃ 搅拌 1h。该反应混合物用 EtOAc (25mL) 稀释, 加入 H₂O (25mL) 并分层。水相用 EtOAc (3x 25mL) 萃取, 合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以得到标题化合物, 为油状 (120mg, 0.197mmol, 99% 产率)。该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C₃₉H₄₉ClN₈O₆ 计算值: 760, 实测值: 761 [M+H]⁺。

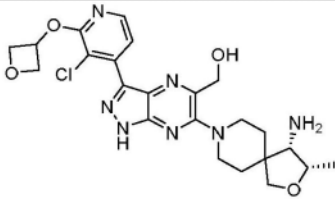
[0795] (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -5- (羟基甲基) -1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯。向 (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -5-甲酰-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.197mmol) 在 MeOH (5mL) 中的 0℃ 溶液中添加 NaBH₄ (15mg, 0.394mmol), 并将所得混合物在 0℃ 搅拌 30min。加入饱和 NaCl (50mL) 并分层。水相用 EtOAc (3x 25mL) 萃取, 合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以得到标题化合物, 为棕色油状 (100mg, 0.132mmol, 67% 产率)。该产物无需进一步纯化即可使用。MS (ES+) C₃₉H₅₁ClN₈O₆ 计算值: 762, 实测值: 763 [M+H]⁺。

[0796] (6- ((3S, 4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基) -3- (3-氯-2- (甲氨基) 吡啶-4-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-5-基) 甲醇。向 (3S, 4S) -8- (3- (3-氯-2- ((4-甲氧基苄基) (甲基) 氨基) 吡啶-4-基) -5- (羟基甲基) -1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑并[3, 4-b]吡嗪-6-基) -3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.132mmol) 中添加 TFA (5mL), 并将所得混合物在 25℃ 搅拌 1h。在减压下除去挥发物, 残余物通过反相制备型 HPLC 纯化 (流动相: A=0.1% TFA/H₂O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=10-90%; 12min; 柱: C18) 以得到标题化合物, 为浅棕色固体 (11mg, 0.019mmol, 14% 产率)。MS (ES+) C₂₆H₃₅ClN₈O₄ 计算值: 558, 实测值: 559 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.01 (d, J=

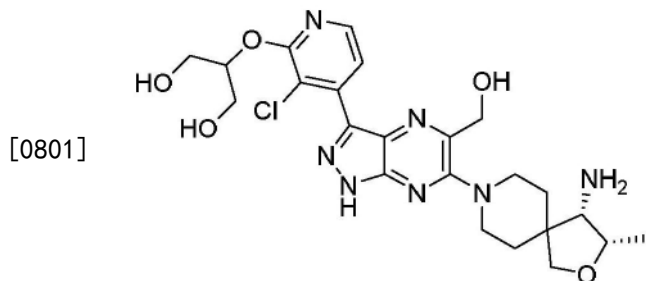
6.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.41-4.23 (m, 1H), 4.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.93-3.71 (m, 3H), 3.51 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.23-3.03 (m, 5H), 2.19-1.87 (m, 3H), 1.81 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0797] 下列实施例是通过与上述实施例相似的合成方法合成的,并且通常可以通过本文公开的方法制备。所述实施例可以制成游离碱或盐。

实施例	名称	结构	表征
[0798] 21	(6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(2-氯-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇		¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.81 – 4.73 (m, 4H), 4.34 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.69 (m, 3H), 3.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.14 – 1.85 (m, 3H), 1.80 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 MS (ES+) C ₂₄ H ₂₉ ClN ₆ O ₄ 计算值: 500, 实测值: 501 [M+H] ⁺ 。

实施例	名称	结构	表征
[0799] 22	(6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(3-氯-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇		^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 1H), 4.30 – 3.56 (m, 7H), 3.38 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13 – 2.88 (m, 2H), 2.04 – 1.58 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_4$ 计算值: 501, 实测值: 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0800] 实施例23: 2-(4-(6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2-基氧基)丙烷-1,3-二醇



[0802] 2-((4-(6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2-基)氧基)丙烷-1,3-二醇。向(6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-(3-氯-2-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇(30mg, 0.059mmol)中添加TFA(3ml), 所得混合物在25℃搅拌1h。减压除去挥发物。残余物溶解于MeOH溶液中(3ml), 加入 K_2CO_3 (30mg), 所得混合物在25℃搅拌15min。过滤该混合物, 残余物通过反相制备型HPLC纯化(流动相: A=0.1% TFA/ H_2O , B=0.1% TFA/MeCN; 梯度: B=10-90%; 12min; 柱: C18)以得到标题化合物, 为浅棕色固体(9mg, 0.017mmol, 3.4%产率)。MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5$ 计算值: 519, 实测值: 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.72 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 13.2, 3.4Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 6.5, 4.2Hz, 1H), 4.19-3.69 (m, 6H), 3.63 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.49 (t, J = 10.0Hz, 1H), 3.25-2.98 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 30.1, 13.2Hz, 3H), 1.80 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0803] 生物活性测定

[0804] 在以下测定中说明了本文公开的实施例中的化合物作为PTPN11抑制剂的活性。预计尚未制备和/或测试的本文所列其他化合物在这些测定法中也具有活性。

[0805] PTPN11酶法测定

[0806] 重组全长野生型和E76K突变型人PTPN11蛋白被克隆,表达(大肠杆菌系统),并通过两步纯化Ni亲和力,S75尺寸排阻色谱法进行分离。

[0807] 使用荧光的6,8-二氟-4-甲基伞形磷酸酯(DiFMUP;分子探针)作为底物,测量了全长野生型PTPN11(PTPN11-WT)或PTPN11-E76K突变酶的磷酸酶活性。将酶(250pM)与有或没有增加浓度的化合物在测定缓冲液(62.5mMHEPES,125mM NaCl,1mM EDTA,1.25mM TECP,0.1%BSA)中于室温孵育30分钟。通过在室温在384孔黑色平板中添加DiFMUP(50 μ M)引发反应,分析缓冲液中的最终反应体积为20 μ L。1小时后,使用Envision读板器测量DiFMUP荧光信号(Ex:340/Em:460)。使用IC₅₀回归曲线拟合(基因数据筛选器,GeneData Screener)分析剂量-反应曲线。将曲线归一化为无抑制剂的高对照和无酶的低对照。结果在下表1中给出。预期本文公开的其他化合物具有与以下结果相似的活性,显示出作为PTPN11抑制剂的活性。

[0808] pERK AlphaScreen方法

[0809] 使KYSE-520细胞(10k细胞/孔)在384孔板上的20 μ L培养基(RPMI-1640,无酚红,含有10%FBS)中,在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂的条件下生长过夜。在培养基中稀释DMSO(对照)或浓度递增的化合物,将其添加至384孔板(5 μ L/孔,DMSO终浓度为1%),然后将细胞与化合物孵育2小时。根据制造商的建议,使用phospho-ERK1/2AlphaScreen SureFire(PerkinElmer,TGRESB10K)测量了磷酸化-ERK的水平。使用IC₅₀回归曲线拟合(基因数据筛选器,GeneDataScreener)分析剂量-反应曲线。将曲线归一化为无抑制剂的高对照(仅DMSO)和低对照(1 μ M selumetinib)。

[0810] 表1.抑制PTPN11-E76K突变酶和pERK AlphaScreen的生物活性

[0811] N.A.=无效

	实施例	PTPN11-E76K Avg IC ₅₀	pERK Avg IC ₅₀ (nM)
		(nM)	
[0812]	1	68	93
	2	317	580
	3	960	2000
	4	465	NA
	5	397	1967
	6	950	3820
	7	19	97
	8	90	NA
	9	190	647
	10	277	502
	11	17	NA
	12	372	326
	13	224	704
	14	22	36
	15	1	0.4
	16	4	2
	17	6	9
	18	9	20
	19	6	1
	20	3	2
[0813]	21	558	2706
	22	48	3369

[0814] 菌落形成试验

[0815] 在DMSO(对照;终浓度1%)或增加化合物浓度的情况下,将KYSE-520细胞(2000细胞/孔)铺在含有2mL培养基(RPMI-1640,含10%FBS)的6孔板中。在潮湿的5%CO₂培养箱中于37℃培养14天后,菌落被固定并被0.1%结晶紫和15%乙醇溶液染色。对板成像,并用ImageJ,菌落面积插件(Guzmán,Camilo,PloS one 2014)将菌落面积定量并标准化为DMSO。在上述试验中,预期本文公开的化合物具有抑制细胞增殖和/或菌落形成的活性。

[0816] 在本申请中引用的所有参考文献、专利或申请,无论是美国还是国外的,都通过引用方式并入本文,就如同在此以其全文编写一样。在出现任何不一致之处,以本文字面意义上公开的材料为准。

[0817] 根据前面的描述,本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征,并且在

脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明进行各种改变和修改以使其适应各种用途和条件。