



(10) 授权公告号 CN 111094253 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 29

(21) 申请号 201880059242.4

(22) 申请日 2018.07.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111094253 A

(43) 申请公布日 2020.05.01

(30) 优先权数据
62/539,734 2017.08.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/044580 2018.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/028008 EN 2019.02.07

(73) 专利权人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 黄琴华 布伦特·克莱顿·博伦

凯文·杜安·邦克 刘辉

苏尼尔·帕里瓦

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.
C07D 239/70 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101432284 A, 2009.05.13
EP 2213673 A1, 2010.08.04
WO 2006074985 A1, 2006.07.20
US 2015094295 A1, 2015.04.02

审查员 漆晶

权利要求书5页 说明书48页

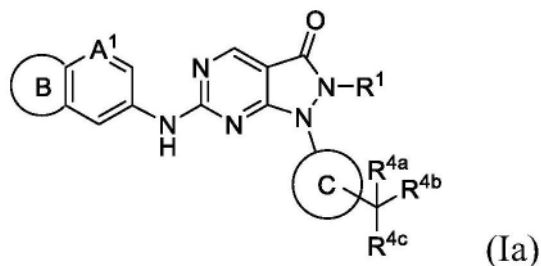
(54) 发明名称

1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮类
似物

(57) 摘要

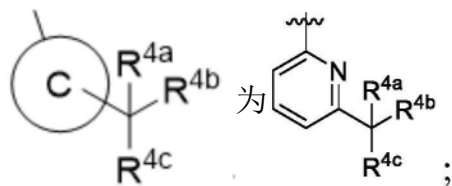
本文提供了式(I)的化合物。此类化合物、以及其药学上可接受的盐和组合物可用于治疗疾病或病症,包括特征在于过度细胞增殖的病症,诸如乳腺癌。

1. 一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下结构:



其中:

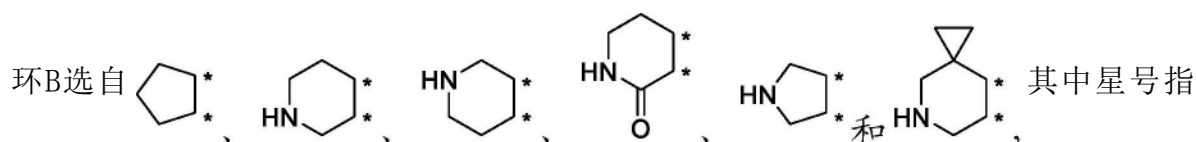
R^1 为未取代的 C_{2-4} 烯基;



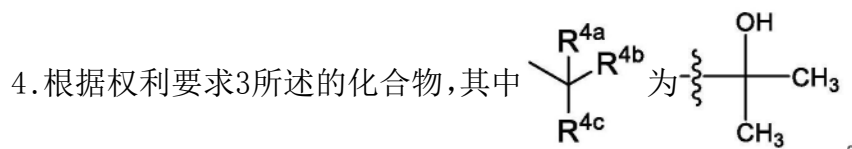
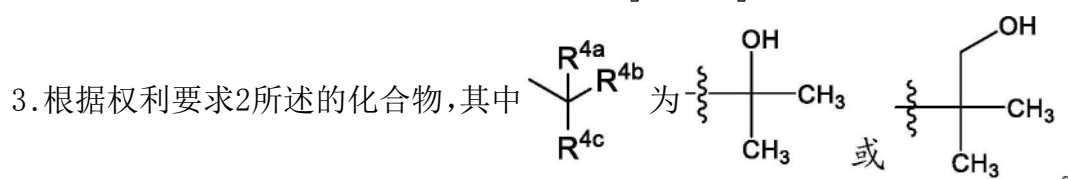
A^1 为 CH;

R^{4a} 为羟基;

R^{4b} 和 R^{4c} 各自为未取代的 C_{1-4} 烷基; 以及



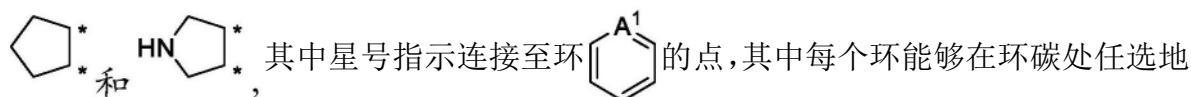
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_2CH=CH_2$ 。



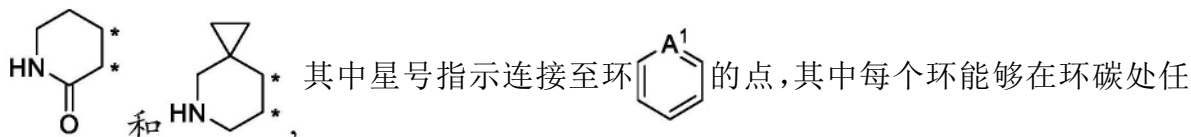
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中环 B 选自:



6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中环 B 选自:



7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中环B选自:

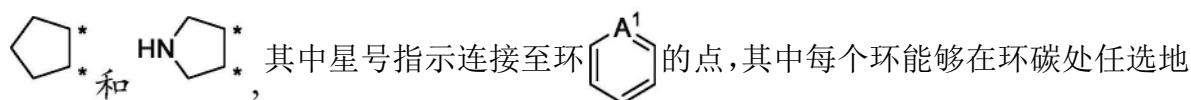


8. 根据权利要求5、6或7所述的化合物, 其中环B被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、氧杂环丁烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

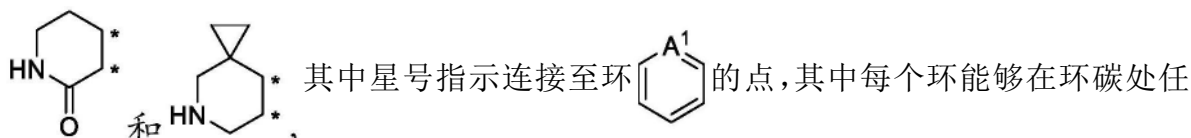
9. 根据权利要求2所述的化合物, 其中环B选自:



10. 根据权利要求2所述的化合物, 其中环B选自:



11. 根据权利要求2所述的化合物, 其中环B选自:

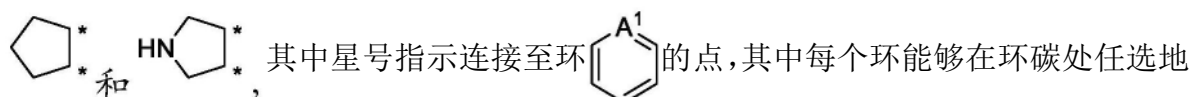


12. 根据权利要求9、10或11所述的化合物, 其中环B被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、氧杂环丁烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

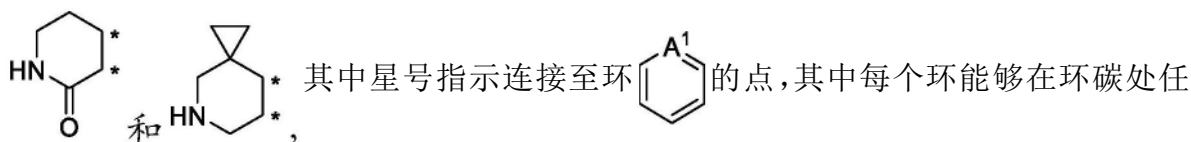
13. 根据权利要求3所述的化合物, 其中环B选自:



14. 根据权利要求3所述的化合物, 其中环B选自:



15. 根据权利要求3所述的化合物, 其中环B选自:



选地被取代, 并且其中每个环能够在环氮处任选地被取代。

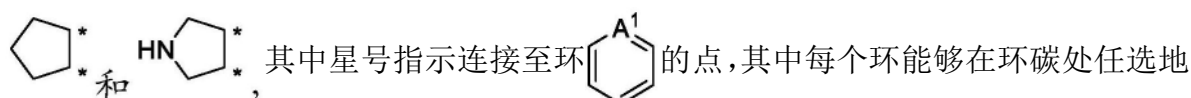
16. 根据权利要求13、14或15所述的化合物, 其中环B被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、氧杂环丁烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

17. 根据权利要求4所述的化合物, 其中环B选自:



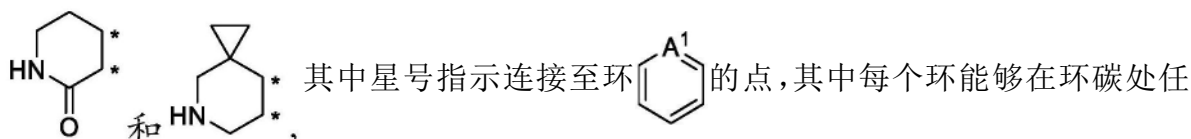
选地被取代, 并且其中每个环能够在环氮处任选地被取代。

18. 根据权利要求4所述的化合物, 其中环B选自:



被取代, 并且其中每个环能够在环氮处任选地被取代。

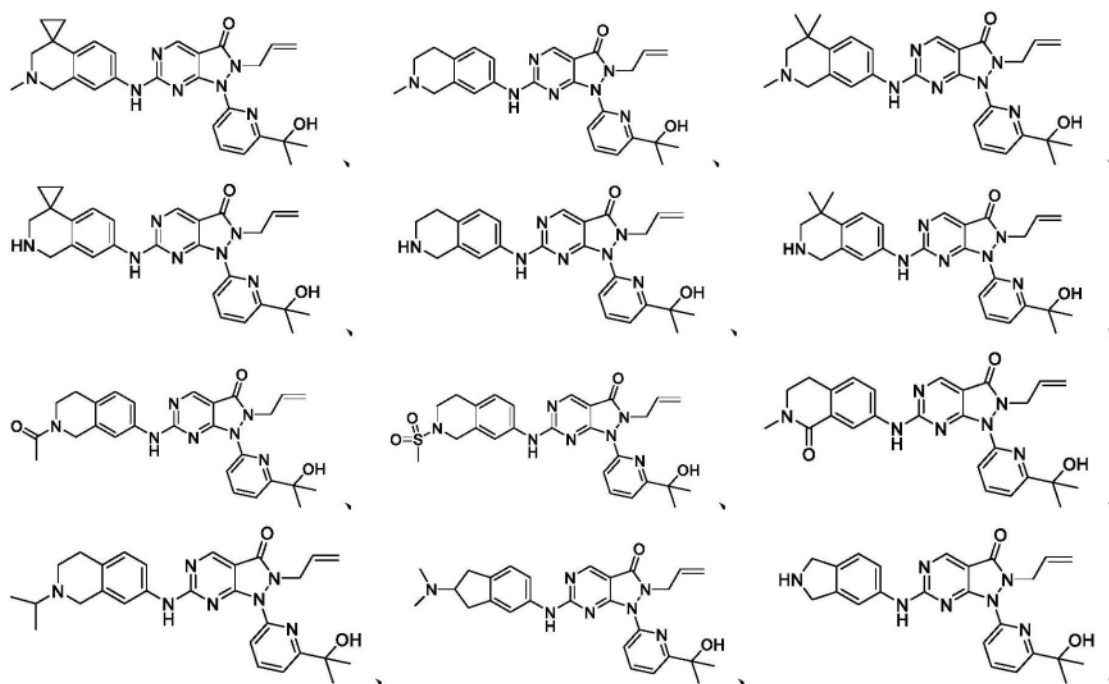
19. 根据权利要求4所述的化合物, 其中环B选自:

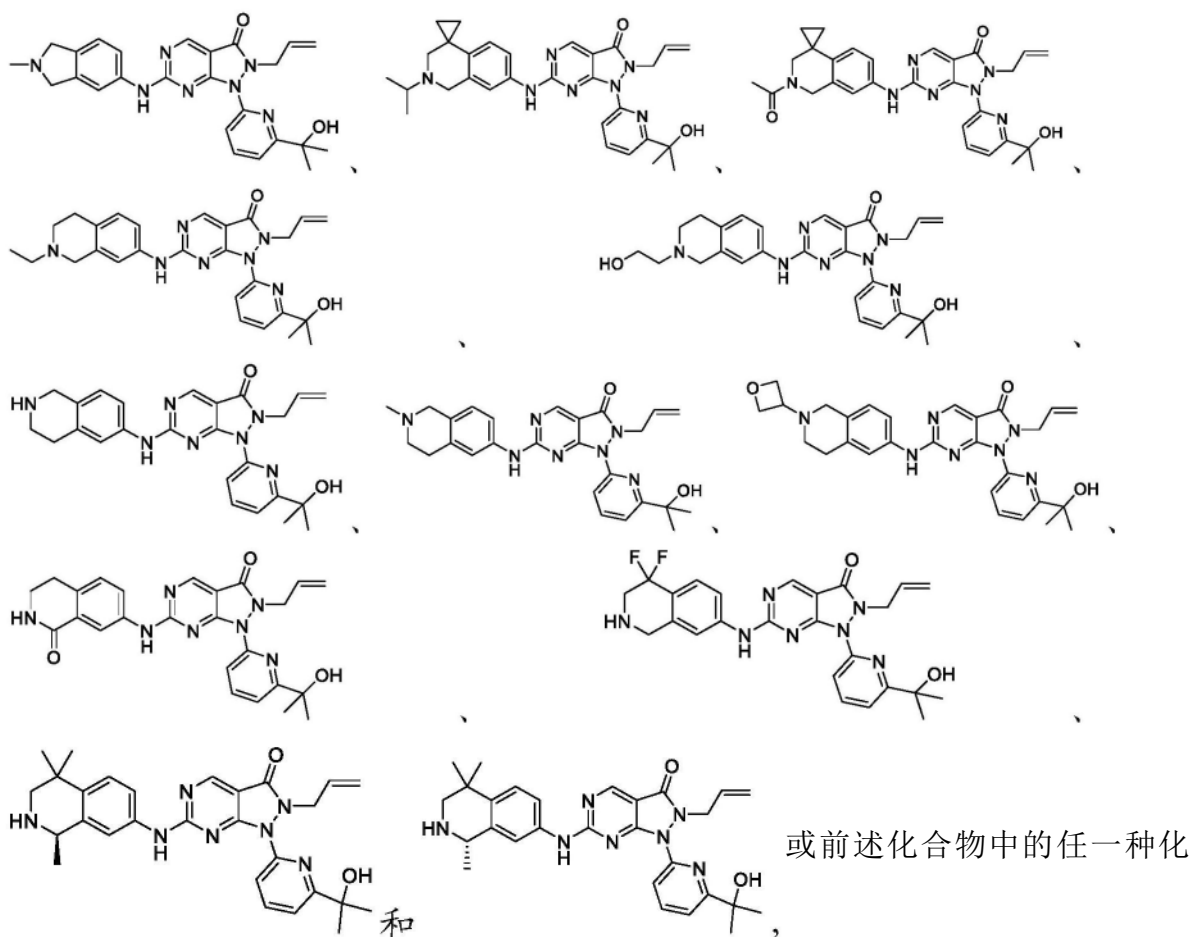


选地被取代, 并且其中每个环能够在环氮处任选地被取代。

20. 根据权利要求17、18或19所述的化合物, 其中环B被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、氧杂环丁烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

21. 根据权利要求1所述的化合物, 其中化合物选自:





合物的药学上可接受的盐。

22. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的根据权利要求1-21中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

23. 有效量的根据权利要求1-21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求22所述的药物组合物在制造用于改善或治疗癌症的药物中的用途, 其中所述癌症选自: 脑癌、颅颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯氏癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肿瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

24. 有效量的根据权利要求1-21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求22所述的药物组合物在制造用于抑制恶性生长或肿瘤的复制的药物中的用途, 其中所述恶性生长或肿瘤是由于选自下列的癌症: 脑癌、颅颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯氏癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肿瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

25. 有效量的根据权利要求1-21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求22所述的药物组合物在制造用于改善或治疗恶性生长或肿瘤的药物中的用途，其中所述恶性生长或肿瘤是由于选自下列的癌症：脑癌、颅颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯氏癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肿瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

26. 根据权利要求23、24或25所述的用途，其中所述恶性淋巴瘤为霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤。

1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮类似物

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 在例如与本专利申请一起提交的专利申请数据表或请求中鉴定到对其国外或国内优先权要求的任何和所有专利申请均据此以引用方式在37CFR1.57以及规则4.18和20.6下并入,包括2017年8月1日提交的美国临时专利申请62/539,734。

技术领域

[0003] 本专利申请涉及作为WEE1抑制剂的化合物以及将其用于治疗特征在于过度细胞增殖的病症(诸如癌症)的方法。

[0004] 描述

[0005] WEE1激酶在有丝分裂进入之前,在用于DNA修复的G2-M细胞周期检查点停滞中起作用。正常细胞在G1停滞期间修复受损的DNA。癌细胞通常具有缺陷的G1-S检查点,并且依赖于用于DNA修复的功能性G2-M检查点。WEE1在各种癌症类型中被过表达

发明内容

[0006] 一些实施方案提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所公开的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的式(I)化合物中的一种或多种,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合。

[0008] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0009] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物

(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0010] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0011] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制细胞中的WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,所述方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的药物中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。

[0012] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,所述方法可包括使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物来抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造药物中的用途,所述药物用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)缓解或治疗本文所述的癌症。本文所述的其它实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括

本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症。

具体实施方式

[0013] WEE1是酪氨酸激酶,所述酪氨酸激酶是ATR介导的G2细胞周期检查点控制的重要组成部分,其防止响应于细胞DNA损伤进入有丝分裂。ATR磷酸化并活化CHK1,其继而活化WEE1,从而导致细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)在Tyr15处的选择性磷酸化,从而稳定CDK1-细胞周期蛋白B复合物并停止细胞周期进展。该过程通过允许在进入有丝分裂之前获得用于修复受损DNA的肿瘤细胞时间来赋予存活优势。WEE1的抑制消除了G2检查点,促进具有DNA损伤的癌细胞进入计划外的有丝分裂,并经由有丝分裂障碍经历细胞死亡。因此,WEE1抑制具有使肿瘤对DNA损伤剂(诸如顺铂)敏感的潜力。

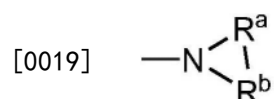
[0014] 定义

[0015] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其它公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0016] 每当基团被描述为“任选地取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被所指示的取代基中的一个或多个取代。同样,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则一个或多个取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基,则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,所述基团单独地且独立地选自:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、亚氧硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代氨基基团、二取代氨基基团、单取代胺(烷基)和二取代胺(烷基)。

[0017] 如本文所用,“C_a至C_b”,其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”(包括端值在内)个碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果未指定“a”和“b”,则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0018] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”,则意指它们彼此共价键合以形成环:



[0020] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳

原子(每当它在本文中出现,数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含30个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可以为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可具有1至6个碳原子的低级烷基。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0021] 本文所用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳双键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0022] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳三键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0023] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连环烷基”是指其中环烷基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有两个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。环烷基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。单环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-苯并噻吩基和十四氢蒽基;桥连的环烷基基团的示例为二环[1.1.1]戊基、金刚烷基和降冰片基;并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0024] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系;但是,如果存在不止一个双键,则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的 π 电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式连接在一起。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0025] 如本文所用,“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域 π 电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如,芳基基团可为 C_6-C_{14} 芳基基团、 C_6-C_{10} 芳基基团或 C_6 芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0026] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1、2或3个杂原子)的单环或多环芳环体系(具有完全离域 π 电子体系的环体系),该杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的一个或多个环中的原子数可变化。例如,杂芳基基团可在一个或多个环中含有4至14个原子,在一个或多个环中含有5至10个原子,或者在一个或多个环中含有5至6个原子,诸如九个碳原子和一个杂原子;八个碳原子和两个杂原子;七个碳原子和三个杂原子;八个碳原子和一个杂原子;七个碳原子和两个杂原子;六个碳原子和三个杂原子;五个碳原子和四个杂原子;五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原

子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;或两个碳原子和三个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环,诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0027] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环环体系,其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 π 电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连杂环基”或“桥连杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。杂环基和杂脂环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。例如,五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;两个碳原子和三个杂原子;一个碳原子和四个杂原子;三个碳原子和一个杂原子;或两个碳原子和一个杂原子。另外,杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己烷、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啉、异噁唑啉、异噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉酮、噁唑啉、噁唑啉、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷(azepane)、吡咯烷酮、吡咯烷二酮(pyrrolidione)、4-哌啶酮、吡啶啉、吡啶啉、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0028] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0029] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取

代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噻唑基烷基、和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0030] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0031] 如本文所用,“低级亚烷基基团”是形成键以经由其末端碳原子连接分子片段的直链-CH₂-系链基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低级亚烷基基团可被替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢并且/或者通过用环烷基基团(例如,



)取代相同碳上的两个氢来取代。

[0032] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0033] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0034] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0035] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0036] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0037] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羰基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是取代的或未取代的。

[0038] “O-氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0039] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-ROC(=O)N(R_A)”基团。N-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0040] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0041] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-ROC(=S)N(R_A)”基团。N-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0042] “C-酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、

芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0043] “N-酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)”基团。N-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0044] “S-磺酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO₂N(R_AR_B)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0045] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO₂N(R_A)”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0046] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O”基团。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0047] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0048] “硝基”基团是指“-NO₂”基团。

[0049] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0050] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0051] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO₂R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0052] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和多卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基和五氟乙基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0053] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0054] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0055] “单取代的胺”基团是指其中R_A可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR_A”基团。R_A可以为取代或未取代的。单取代的氨基基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0056] “二取代的胺”基团是指其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基

(烷基)的“-NR_AR_B”基团。R_A和R_B可独立地为取代或未取代的。二取代的氨基基团的示例包括但不限于-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0057] 如本文所用,“单取代的胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的如本文所提供的单取代的胺。单取代的胺(烷基)可以为取代或未取代的。单取代的胺(烷基)基团的示例包括但不限于-CH₂NH(甲基)、CH₂NH(苯基)、-CH₂CH₂NH(甲基)、-CH₂CH₂NH(苯基)等。

[0058] 如本文所用,“二取代的胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的如本文所提供的二取代的胺。二取代的胺(烷基)可以为取代或未取代的。二取代的胺(烷基)基团的示例包括但不限于,-CH₂N(甲基)₂、-CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂(乙基)(甲基)、-CH₂CH₂N(甲基)₂、-CH₂CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂CH₂(乙基)(甲基)等。

[0059] 当未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包含相同或不同的卤素中的一个或多个。又如,“C₁至C₃烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0060] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0061] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如,2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,所述盐诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)的盐。对于式(I)的化合物,本领域技术人员理解,当盐由基于氮的基团(例如,NH₂)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH₂可变成NH₃⁺)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如,Cl⁻)平衡。

[0062] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确地指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此,本文所提供的化合物可为对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映体纯的、非对映体富集的或立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样,应当理解,在所述的任何化合物中,也旨在包括所有互变异构形式。

[0063] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未满足化合价的情况下,用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0064] 应当理解,本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势,诸如例如,体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可

明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处,氢原子可为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文中另有明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0065] 应当理解,本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)的结晶过程期间形成。溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲,溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

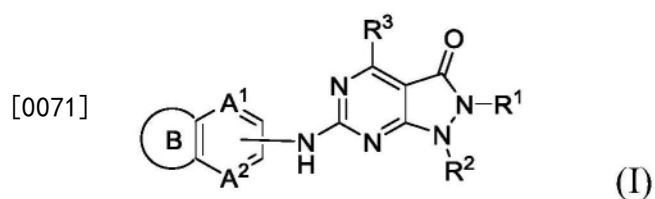
[0066] 对于所提供的范围值,应当理解,上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

[0067] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型,除非另有明确说明,否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例,术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包括”与“包含”、“含有”或“被表征为”同义且是包容性的或开放式的,并且不排除另外的未列出的元素或方法步骤;术语“具有”应解释为“至少具有”;术语“包括”应解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供所讨论的项目的示例性实例,而不是其详尽的或限制性的列表;以及术语如“优选地”、“优选”、“期望”和“期望的”和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的,而是仅旨在突出可用于或不可用于特定实施方案中的替代或另外的特征。此外,术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时,术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包括所述的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。同样,除非另外明确地指出,否则用连接词“和”连接的一组项目不应被理解为要求这些项目中的每一个均存在于分组中,而是应被理解为“和/或”。类似地,除非另外明确地指出,否则用连接词“或”连接的一组项目不应被理解为要求这组项目之间的互斥性,而是应被理解为“和/或”。

[0068] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求中的任何参考标记不应被理解为限制其范围。

[0069] 化合物

[0070] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下结构:



[0072] 其中 R^1 可选自任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{2-4} 烯基、任选地取代的 C_{2-4} 炔基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基和任选地取代的 C_{3-6} 环烷基(C_{1-4} 烷基),其中当被取代时, C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基可独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、氨基、单- C_{1-4} 烷基胺和二- C_{1-4} 烷基胺,并且其中所述 C_{3-6} 环烷基和所述 C_{3-6} 环烷基(C_{1-4} 烷基)的一个或多个环可独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、氨基、单- C_{1-4} 烷基胺和二- C_{1-4} 烷基胺; R^2 可以为任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基,其中当所述芳基或所述杂芳基被取代时,所述芳基和所述杂芳基可独立地被一个或多个取代基

取代,所述取代基选自未取代的 C_{1-4} 烷基和 $\begin{array}{c} R^{4a} \\ | \\ \text{---} Z^1 - Z^2 - R^{4b} \\ | \\ R^{4c} \end{array}$; R^3 可以为氢或未取代的 C_{1-4} 烷基;

基; A^1 可以为 CR^{6A} 或 N (氮); A^2 可以为 CR^{6B} 或 N (氮); Z^1 可以为单键、 $-C(=O)-$ 或任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基基团,其中构成所述任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基基团的一个或两个更多个亚甲基基团可独立地任选地被氧原子或羰基基团取代,并且其中当所述 C_{1-6} 亚烷基基团被取代时,一个或多个亚甲基基团可独立地被未取代的 C_{1-6} 烷基基团取代; Z^2 可以为 N (氮)或 C (碳),并且当 Z^2 为 N 时,则 R^{4c} 不存在; R^{4a} 和 R^{4b} 可独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)、未取代的烷氧基(C_{1-6} 烷基)、未取代的 C_{2-7} 酰基、具有2-7个碳的未取代的 $-C-$ 羧基、未取代的 $-C-$ 酰氨基和未取代的 C_{1-7} 烷磺酰基;或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起可形成任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基,其中构成 C_{1-6} 亚烷基基团的一个或两个更多个亚甲基基团可独立地任选地被氧原子、硫原子、亚磺酰基基团、磺酰基基团、羰基基团或 $-(NR^5)-$ 取代,并且其中当 C_{1-6} 亚烷基基团被取代时,一个或多个亚甲基基团可独立地被选自下列的取代基取代:卤素和未取代的 C_{1-6} 烷基;或 R^{4a} 和 R^{4b} 与 Z^2 一起形成未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和未取代的4-、5-或6-元杂环基; R^{4c} 可选自卤素、羟基、未取代的 C_{1-6} 烷基和未取代的羟基(C_{1-6} 烷基); R^5 可以为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 卤代烷基; R^{6A} 和 R^{6B} 可独立地为氢、卤素或未取代的 C_{1-4} 烷基;并且环B可以为任选地取代的单环 C_{5-7} 环烷基、任选地取代的5-7元单环杂环基或任选地取代的7-10元双环杂环基,其中当环B被取代时,环B被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、任选地取代的芳基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的杂芳基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的酰基、任选地取代的-羟基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的- $C-$ 酰胺基、任选地取代的- $C-$ 酰胺基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的- $N-$ 酰胺基、任选地取代的- $N-$ 酰胺基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的单取代胺、任选地取代的二取代胺、任选地取代的单取代胺(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的二取代胺(C_{1-6} 烷基)和任选地取代的磺酰基。在一些实施方案中,环B被一个或多个选自下列的取代基取代:任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基、任选地取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的酰基、任选地取代的- $C-$ 酰胺基(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的- $N-$ 酰胺基、任选地取代的单取代胺、任选地取代的二取代胺、任选地取代的单取代胺(C_{1-6} 烷基)、任选地取代的二取代胺(C_{1-6} 烷基)和任选地取代的磺酰基。

[0073] 在一些实施方案中, R^1 可以为任选地取代的 C_{1-4} 烷基,诸如以下物质的任选取代的

形式：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中， R^1 可以为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^1 可以为任选地取代的 C_{2-4} 烯基。例如， R^1 可以为取代或未取代的乙烯基、取代或未取代的丙烯基或者取代或未取代的丁烯基。在其他实施方案中， R^1 可以为任选地取代的 C_{2-4} 炔基，诸如取代或未取代的乙炔基、取代或未取代的丙炔基或者取代或未取代的丁炔基。在其他实施方案中， R^1 可以为任选地取代的 C_{3-6} 环烷基。例如， R^1 可以为任选地取代的单环环丙基、任选地取代的单环环丁基、任选地取代的单环环戊基、任选地取代的单环环己基、任选地取代的二环（稠合、桥连或螺）环戊基、或任选地取代的二环（稠合、桥连或螺）环己基。在一些实施方案中， R^1 可为取代的或未取代的双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中， R^1 可为取代的或未取代的单环环丙基。在一些实施方案中， R^1 可为任选地取代的 C_{3-6} 环烷基（ C_{1-4} 烷基）。本文描述了可以为任选地取代的 C_{3-6} 环烷基（ C_{1-4} 烷基）的部分的适宜 C_{3-6} 环烷基的示例，并且可包括任选地取代的单环环丙基、任选地取代的单环环丁基、任选地取代的单环环戊基、任选地取代的单环环己基、任选地取代的二环（稠合、桥连或螺）环戊基、或任选地取代的二环（稠合、桥连或螺）环己基。就任选地取代的 C_{3-6} 环烷基的（ C_{1-4} 烷基）而言， C_{1-4} 烷基可以为亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基，其中每个均可任选被取代。在一些实施方案中，任选地被取代的 C_{3-6} 环烷基的（ C_{1-4} 烷基）可以为未取代的亚甲基、未取代的亚乙基、未取代的亚丙基或未取代的亚丁基。

[0074] 在一些实施方案中， R^2 可以为任选地取代的芳基，例如， R^2 可以为任选地取代的苯基或任选地取代的萘基。在其他实施方案中， R^2 可以为任选地取代的杂芳基。用于 R^2 的任选地取代的杂芳基可以为单环的或双环的。在一些实施方案中， R^2 可以为任选地取代的单环杂芳基。各种杂芳基可在 R^2 处存在。在一些实施方案中， R^2 可以为任选地取代的单环含氮杂芳基。在一些实施方案中， R^2 可被一个取代基取代。在其他实施方案中， R^2 可被两个、三个、四个或五个取代基取代。当被多个取代基取代时，取代基可彼此相同或不同。

[0075] 在一些实施方案中，当 R^2 被取代时， R^2 可被未取代的 C_{1-4} 烷基取代。本文描述了 C_{1-4}

烷基的示例。在其他实施方案中，当 R^2 被取代时， R^2 可被 $\begin{array}{c} R^{4a} \\ | \\ \xi - Z^1 - Z^2 - R^{4b} \\ | \\ R^{4c} \end{array}$ 取代。在一些实施

方案中， Z^1 可以为单键。在其他实施方案中， Z^1 可以为 $-C(=O)-$ 。在其他实施方案中， Z^1 可以为任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基基团，其中构成任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基基团的一个或两个更多个亚甲基基团可独立地任选地被氧原子或羰基基团取代，并且其中当所述 C_{1-6} 亚烷基基团被取代时，一个或多个亚甲基基团可独立地被未取代的 C_{1-6} 烷基基团取代。各种 C_{1-6} 亚烷基基团是本领域技术人员已知的，并且包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。各种 C_{1-6} 烷基基团也是本领域技术人员已知的。 C_{1-6} 烷基基团的示例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基（直链或支链的）和己基（直链或支链的）。在其他实施方案中， Z^1 可为N（氮）。在一些实施方案中， Z^2 可以为N（氮）。如本文所提供的，当 Z^2 为N（氮）时，则 R^{4c} 不存在。在其他实施方案中， Z^2 可以为C（碳）。

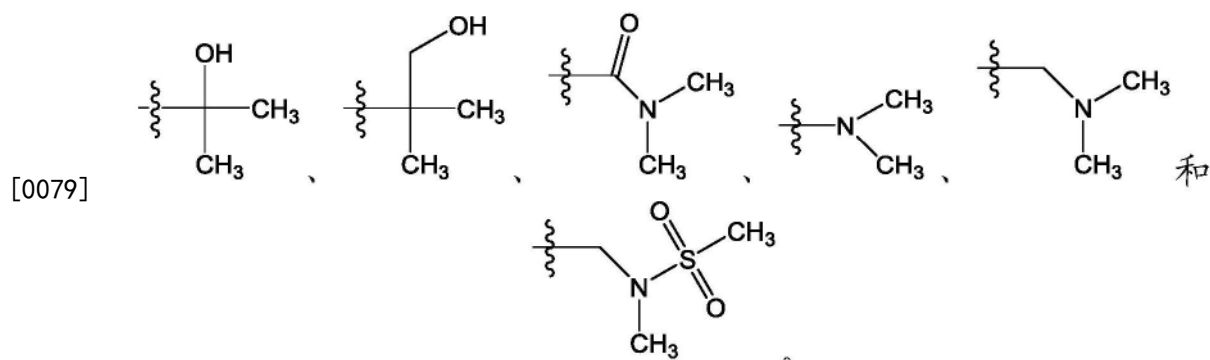
[0076] 在一些实施方案中， R^{4a} 和 R^{4b} 可独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的羟基（ C_{1-6} 烷基）、未取代的烷氧基（ C_{1-6} 烷基）、未取代的 C_{2-7} 酰基、具有2-7个碳的未取代的-C-羧基、未取代的-C-酰氨基和未取代的 C_{1-7} 烷磺酰基。在一些实施方案中， R^{4a}

和 R^{4b} 可独立地为羟基或未取代的 C_{1-6} 烷基。例如, R^{4a} 和 R^{4b} 中的一者可以为羟基,并且 R^{4a} 和 R^{4b} 中的另一者可以为未取代的 C_{1-6} 烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(直链或支链的)和己基(直链或支链的)。在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 中的一者可以为羟基,并且 R^{4a} 和 R^{4b} 中的另一者可以为甲基。在其他实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 可独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)。在其他实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 可独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-7} 烷磺酰基。又如, R^{4a} 和 R^{4b} 中的一者可以为未取代的 C_{1-6} 烷基(诸如甲基)并且 R^{4a} 和 R^{4b} 中的另一者可以为未取代的 C_{1-7} 烷磺酰基(诸如未取代的甲基-亚磺基)。在其他实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 可各自为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 可各自为甲基。在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 可一起形成任选地取代的 C_{1-6} 亚烷基,其中构成 C_{1-6} 亚烷基基团的一个或两个更多个亚甲基基团可独立地任选地被氧原子、硫原子、亚磺酰基基团、磺酰基基团、羰基基团或 $-(NR^5)-$ 取代,并且其中当 C_{1-6} 亚烷基基团被取代时,一个或多个亚甲基基团可独立地被选自下列的取代基取代:卤素和未取代的 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 与 Z^2 可一起形成未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和未取代的4-、5-或6-元杂环基。单环 C_{3-6} 环烷基的示例为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。未取代的4-、5-或6-元杂环基的示例包括但不限于氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基和哌啶基。

[0077] 在一些实施方案中,包括上文段落中的那些, R^{4c} 可选自卤素、羟基、未取代的 C_{1-6} 烷基和未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)。例如,当 R^{4c} 为卤素时, R^{4c} 可以为F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,包括在上文段落中的那些, R^{4c} 可以为羟基。在其他实施方案中,包括上文段落中的那些, R^{4c} 可以为未取代的 C_{1-6} 烷基。本文描述了 C_{1-6} 烷基的示例。在一些实施方案中,包括上文段落中的那些, R^{4c} 可以为甲基。在其他实施方案中,包括上文段落中的那些, R^{4c} 可以为未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)。

[0078] 如本文所述, R^2 可被 $\begin{array}{c} \text{R}^{4a} \\ | \\ \text{---Z}^1\text{---Z}^2\text{---R}^{4b} \\ | \\ \text{R}^{4c} \end{array}$ 取代。 $\begin{array}{c} \text{R}^{4a} \\ | \\ \text{---Z}^1\text{---Z}^2\text{---R}^{4b} \\ | \\ \text{R}^{4c} \end{array}$ 的示例包括但不限于

以下物质:



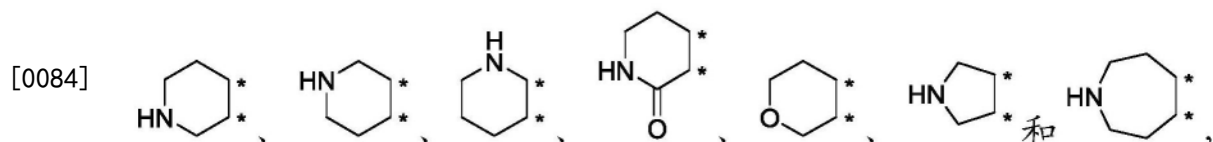
[0080] 在一些实施方案中, R^3 可为氢。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。例如, R^3 可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

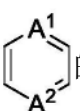
[0081] 在一些实施方案中, A^1 可以为 CR^{6A} 。在其他实施方案中, A^1 可以为N(氮)。在一些实施方案中,包括本段落的那些, A^2 可以为 CR^{6B} 。在其他实施方案中, A^2 可以为N。在一些实施方案中, R^{6A} 可以为氢。在其他实施方案中, R^{6A} 可为卤素。在其他实施方案中, R^{6A} 可为未取代的

C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{6B}可为氢。在其他实施方案中,R^{6B}可为卤素。在其他实施方案中,R^{6B}可为未取代的C₁₋₄烷基。合适的卤素和C₁₋₄烷基的示例在本文中有描述。在一些实施方案中,A¹和A²可以各自为N。在其他实施方案中,A¹可以为CH;并且A²可以为CH。在其他实施方案中,A¹可以为N;并且A²可以为CR^{6B}。在其他实施方案中,A¹可以为CR^{6A};并且A²可以为N。

[0082] 在一些实施方案中,环B可以为任选地取代的单环C₅₋₇环烷基。在其他实施方案中,环B可以为任选地取代的5-7元单环杂环基。在其他实施方案中,环B可以为任选地取代的7-10元双环杂环基。在一些实施方案中,环B可以为取代或未取代的单环C₅环烷基。在其他实施方案中,环B可以为取代或未取代的单环C₆环烷基。

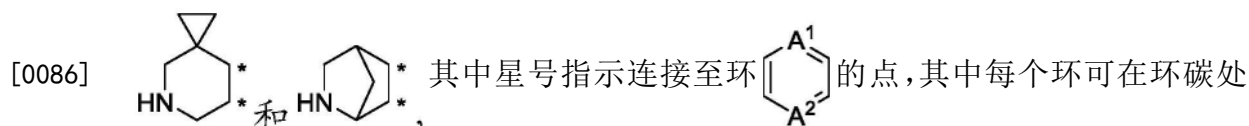
[0083] 环B的环的示例包括下列各项:



其中星号指示连接至环  的点,其中每个环可在环碳处任选地被取代,并且其中每个环

可在环氮处任选地被取代。当环氮被取代时,环NH基团的氢被取代基取代。

[0085] 环B的环的附加示例包括以下各项:



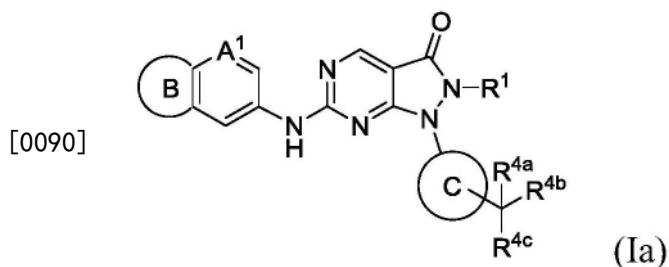
任选地被取代,并且其中每个环可在环氮处任选地被取代。当环氮被取代时,环NH基团的氢被取代基取代。

[0087] 当环B被取代时,连接到环B上的任何氢可被对于“任选地取代的”所列出的取代基取代,包括连接到氮上的任何氢。在一些实施方案中,环B的氮可被取代。在一些实施方案中,环B的至少一个碳可被取代。在一些实施方案中,环B的一个碳可被取代。在一些实施方案中,环B可在一个位置处被取代。在其他实施方案中,环B可在两个位置处被取代。在其他实施方案中,环B可在三个位置处被取代。在其他实施方案中,环B可以是未取代的。

[0088] 在一些实施方案中,环B被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、任选地取代的C₁₋₆烷基、任选地取代的C₁₋₆卤代烷基、任选地取代的C₃₋₆环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、任选地取代的芳基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的杂芳基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的杂环基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的酰基、任选地取代的-羟基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的-C-酰胺基、任选地取代的-C-酰胺基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的-N-酰胺基、任选地取代的-N-酰胺基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的单取代胺、任选地取代的二取代胺、任选地取代的单取代胺(C₁₋₆烷基)、任选地取代的二取代胺(C₁₋₆烷基)和任选地取代的磺酰基。在一些实施方案中,环B被一个或多个选自下列的取代基取代:任选地取代的C₁₋₆烷基、任选地取代的C₁₋₆卤代烷基、任选地取代的C₃₋₆环烷基、任选地取代的杂环基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的酰基、任选地取代的-C-酰胺基(C₁₋₆烷基)、任选地取代的-N-酰胺基、任选地取代的单取代胺、任选地取代的二取代胺、任选地取代的单取代胺(C₁₋₆烷基)、任选地取代的二取代胺(C₁₋₆烷基)和任选地取代的磺酰基。在一些实施方案中,环B被一个或

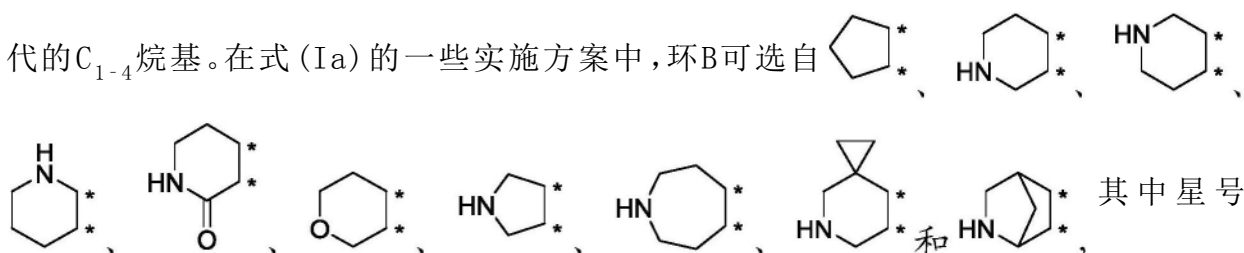
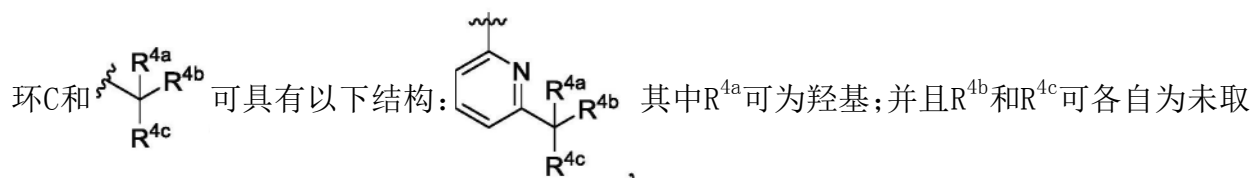
多个取代基取代,所述取代基选自卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 卤代烷基、未取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)、未取代的酰基、未取代的-C-酰胺基(C_{1-6} 烷基)、未取代的单取代胺、未取代的二取代胺、未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)、未取代的单取代胺(C_{1-6} 烷基)、未取代的二取代胺(C_{1-6} 烷基)、未取代的-N-酰胺基(其中取代的-N-酰胺基可以为-NH-C(=O)-(CH₂)₁₋₄-NR^{7A}R^{7B},并且R^{7A}和R^{7B}可独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基)以及未取代的磺酰基(其中未取代的磺酰基可以为-S(=O)₂-未取代的 C_{1-4} 烷基)。

[0089] 在一些实施方案中,式(I)化合物可具有式(Ia)的结构,或其药学上可接受的盐:



[0091] 其中:R¹可以为未取代的烯基;环C可以为单环杂芳基;R^{4a}可以为羟基;R^{4b}和R^{4c}可各自为未取代的 C_{1-4} 烷基;A¹可以为CH或N;并且环B可以为任选地取代的单环 C_{5-7} 环烷基、任选地取代的5-7元单环杂环基或任选地取代的7-10元双环杂环基,其中当环B被取代时,环B被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 卤代烷基、未取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)、未取代的酰基、未取代的-C-酰胺基(C_{1-6} 烷基)、未取代的单取代胺、未取代的二取代胺、未取代的羟基(C_{1-6} 烷基)、未取代的单取代胺(C_{1-6} 烷基)、未取代的二取代胺(C_{1-6} 烷基)、取代的-N-酰胺基(其中取代的-N-酰胺基为-NH-C(=O)-(CH₂)₁₋₄-NR^{7A}R^{7B},并且R^{7A}和R^{7B}独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基)以及未取代的磺酰基(其中未取代的磺酰基为-S(=O)₂-未取代的 C_{1-4} 烷基-)。

[0092] 在式(Ia)的一些实施方案中,A¹可以为CH。在式(Ia)的一些实施方案中,R¹为-CH₂CH=CH₂。在式(Ia)的一些实施方案中,环C可以为含氮单环杂芳基,诸如吡啶基。当环C为吡啶基时,

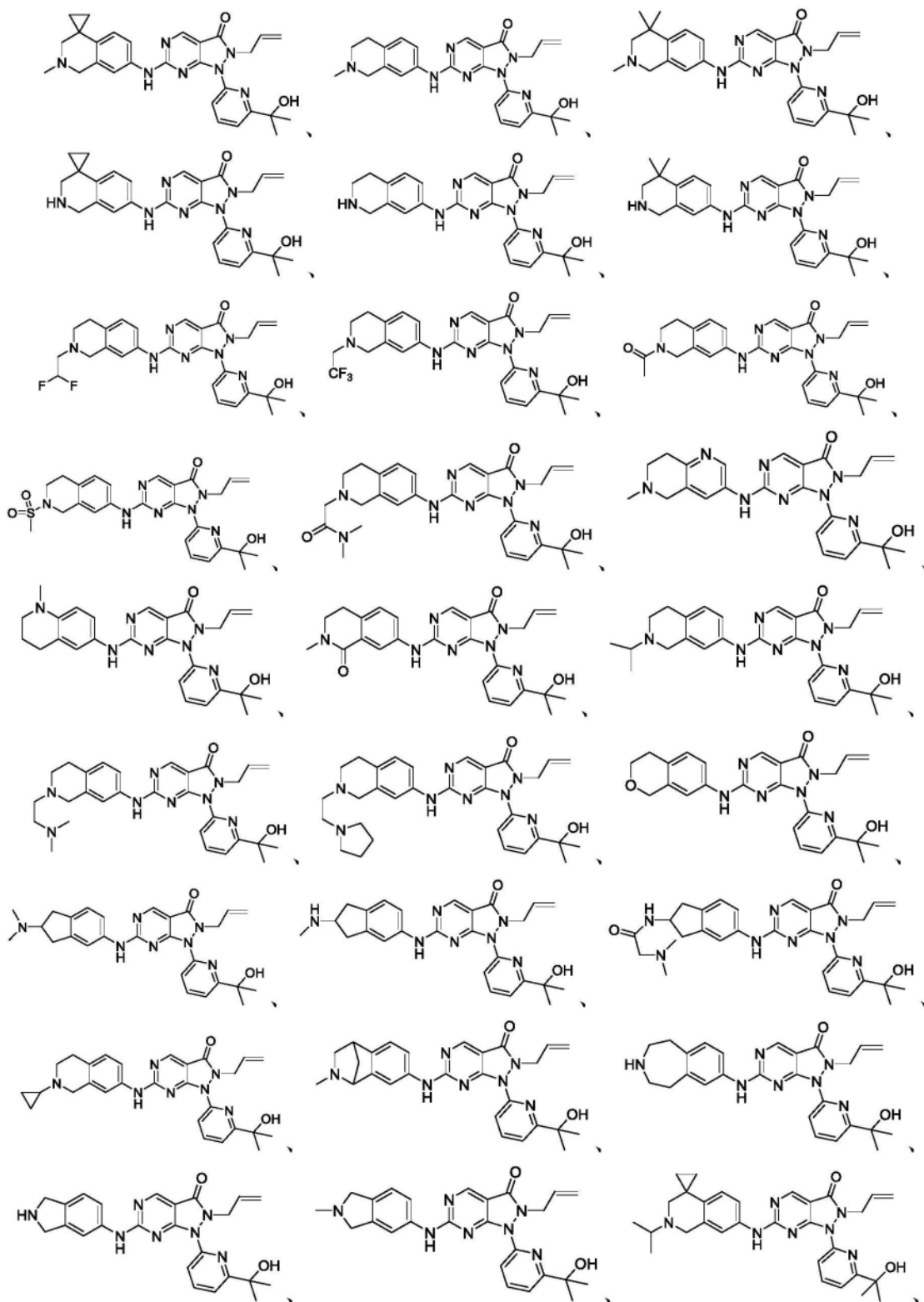


[0093] 在一些实施方案中,式(I)和(Ia)的环B可被下列取代:氟、氯、甲基、乙基、-CF₃、-

CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、-C(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂C(=O)NH(CH₃)、-CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(=O)NH(CH₃)、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₂NH(CH₃)、-NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NH(CH₃)、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂吡咯烷基和-CH₂CH₂吡咯烷基。

[0094] 式(I)的化合物的示例包括以下各项:

[0095]



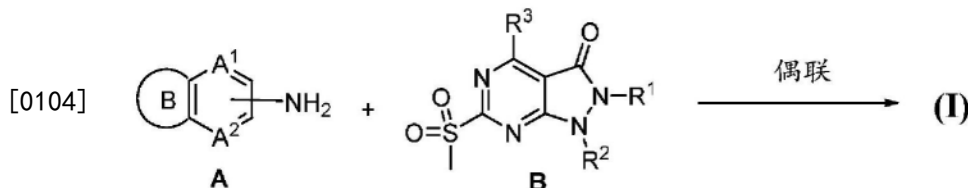


[0100] 合成

[0101] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可由技术人员使用已知技术以各种方式制备,如由本文提供的详细教导内容所指导的。例如,在一个实施方案中,根据如本文所示的一般方案1制备式(I)化合物。

[0102] 一般来讲,用于形成如一般方案1中所示的式(I)化合物的通式A和B的化合物之间的偶合反应可以以与本文在实施例中所描述的反应类似的方式,通过适当调节实施例中所描述的试剂和条件来进行。用于形成通式A和B的起始化合物或其他前体所需的任何预备反应步骤可由本领域技术人员进行。在一般方案1中, A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和环B可为如本文所述。

[0103] 一般方案1



[0105] 药物组合物

[0106] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合。

[0107] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其它化学组分(诸如,稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途进行调制。

[0108] 术语“生理上可接受的”定义不会消除化合物的生物活性和特性且不会引起对该组合物旨在递送到的动物的明显的损伤或伤害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0109] 如本文所用,“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0110] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0111] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。例如,稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0112] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身,或者施用到组合物中,其中该药物组合物与其它活性成分混合(如在组合疗法中),或者与载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0113] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外,以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0114] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻内和眼内注射)。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可口服施用。

[0115] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物、盐和/或组合物,例如,经由通过以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如,鼻内或肺部递送以靶向呼吸道疾病或病症可能是期望的。

[0116] 组合物可(如果期望)存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包括含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的政府机构所规定的与容器形式相关联的通知,该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如,此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的配制在相容药物载体中的化合物和/或盐的组合物也可在适当的容器中制备、放置,并且被标记用于治疗所指示的病症。

[0117] 用途和治疗方法

[0118] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0119] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物

(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0120] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0121] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,所述方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的药物中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,所述方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及一种用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,所述方法可包括使来自本文所述的癌症的癌细胞与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触,从而抑制WEE1的活性。

[0122] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,所述方法可包括使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的

盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物来抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造药物中的用途,所述药物用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)缓解或治疗本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及一种用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,所述方法可包括使癌细胞与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)或包括本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触,其中所述化合物抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。

[0123] 本文所公开的一些实施方案涉及一种用于抑制WEE1的活性的方法,所述方法可包括向患有本文所述的癌症或具有来自本文所述的癌症的癌细胞的受试者提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所公开的一些实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性的药物中的用途。本文所公开的其他实施方案涉及本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性。

[0124] 合适的癌症的示例包括但不限于:脑癌、颅颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯氏癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肿瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤。

[0125] 如本文所述,癌症可耐受一种或多种抗癌剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物可用于治疗和/或缓解已经耐受一种或多种抗癌剂(诸如,一种或多种WEE1抑制剂)的癌症。受试者可能已产生抗性的抗癌剂的示例包括但不限于WEE1抑制剂(诸如AZD1775)。在一些实施方案中,已经耐受一种或多种抗癌剂的癌症可为本文所述的癌症。

[0126] 几种已知的WEE1抑制剂可在被治疗的受试者中引起一种或多种不可取的副作用。不可取的副作用的示例包括但不限于血小板减少症、嗜中性白血球减少症、贫血、腹泻、呕吐、恶心、腹痛和便秘。在一些实施方案中，本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可降低与已知WEE1抑制剂相关联的一种或多种副作用的数量和/或严重程度。在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致副作用(诸如，本文中所述的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知WEE1抑制剂(诸如，AZD1775，通常被称为MK1775(CAS号:955365-80-7, 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1,2-二氢吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮))的受试者所经历的相同副作用的严重程度少25%。在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致副作用的数量相比于接受已知WEE1抑制剂(例如，AZD1775)的受试者所经历的副作用的数量少25%。在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致副作用(诸如本文中所述的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知WEE1抑制剂(诸如AZD1775)的受试者所经历的相同副作用的严重程度少在约10%至约30%的范围内。在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致副作用的数量相比于接受已知WEE1抑制剂(诸如AZD1775)的受试者所经历的副作用的数量少在约10%至约30%的范围内。

[0127] 在标题“化合物”下的段落[0064]-[0079]中所述的任何实施方案中提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其可用于治疗、缓解和/或抑制癌症的生长，其中抑制WEE1的活性是有益的。

[0128] 如本文所用，“受试者”是指动物，其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物，诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如，猴子和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中，受试者可为人。在一些实施方案中，受试者可为儿童和/或婴儿，例如，发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中，受试者可为成人。

[0129] 如本文所用，术语“治疗”(“treat,” “treating,” “treatment,” “therapeutic,”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外，治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0130] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如，治疗有效量的化合物、盐或组合物可为预防、减轻或改善疾病或病症的症状，或延长被治疗的受试者的存活率所需的量。该响应可在组织、系统、动物或人类中发生，并且包括减轻被治疗的疾病或病症的迹象或症状。根据本文所提供的公开内容，有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。本文所公开的化合物的治疗有效量(被要求为剂量)将取决于施用途径、被治疗的动物类型(包括人)以及考虑的特定动物的物理特性。可调制该剂量以实现期望作用，但该剂量将取决于以下因素：如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0131] 例如，化合物或辐射的有效量是导致以下效果的量：(a) 癌症引起的一个或多个症状的减少、减轻或消失、(b) 肿瘤尺寸的减少、(c) 肿瘤的消除和/或(d) 肿瘤长期的疾病稳定(生长停滞)。在治疗肺癌(诸如，非小细胞肺癌)中，治疗有效量是减轻或消除咳嗽、呼吸短促和/或疼痛的量。又如，WEE1抑制剂的有效量或治疗有效量是导致WEE1活性和/或磷酸化

(诸如CDC2的磷酸化)减少的量。WEE1活性的减少是本领域技术人员已知的,并且可通过分析WEE1固有激酶活性和下游底物磷酸化来确定。

[0132] 用于治疗所需的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量将不仅随所选择的具体化合物或盐而有所不同,而且随施用途、待治疗疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而有所不同,并且最终将由主治医师或临床医生决定。在施用药学上可接受的盐的情况下,可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样,在某些情况下,可能有必要以超过或甚至远远超过本文所述的剂量范围的范围施用量施用本文所公开的化合物,以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或病症。

[0133] 然而,一般来讲,合适的剂量将通常在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。例如,合适的剂量可以在约0.10mg/kg体重/天至约7.5mg/kg体重/天的范围内,诸如约0.15mg/kg受体体重/天至约5.0mg/kg受体体重/天、约0.2mg/kg受体体重/天至4.0mg/kg受体体重/天,或介于其间的任何量。所述化合物可以单位剂型施用;例如,包含1mg至500mg、10mg至100mg、5mg至50mg或介于其间的任何量的活性成分/单位剂型。

[0134] 所需剂量可方便地以单剂量形式或以适当间隔施用的分剂量形式(例如,以每天两次、三次、四次或更多次的亚剂量形式)存在。亚剂量自身可进一步分成(例如)多个离散的松散地间隔开的施用。

[0135] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的,待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度、接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成,例如,人临床试验、体内研究和体外研究。例如,式(I)化合物或其药学上接受的盐的可用剂量可通过比较它们在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已确立的药物(诸如顺铂和/或吉西他滨)进行比较来完成。

[0136] 可单独地调整剂量和间隔时间,以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化,但可根据体内数据和/或体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性征和施用途。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10%至90%的时间、优选地介于30%至90%之间、最优选地介于50%至90%之间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0137] 应注意,在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下,主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地,在临床响应不够充分的情况下(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗疾病或病症的严重程度和施用途而变化。例如,疾病或病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医医学。

[0138] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性。例如,特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如,哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来建立。此类研究的结果通常预测在动物(诸

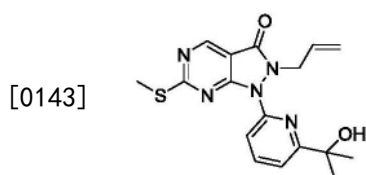
如,哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时,技术人员可遵循现有技术来选择适当的模型、剂量、施用途和/或方案。

[0139] 实施例

[0140] 在以下实施例中更详细地公开了另外的实施方案,其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0141] 中间体1

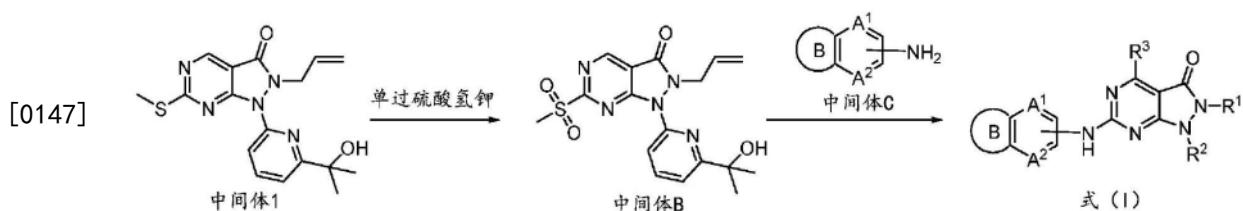
[0142] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0144] 中间体1根据W0 2008/133866和Matheson等人,ACS Chemical Biology (2016) 11 (4):921-930来制备,所述文献出于合成中间体1的有限目的据此以引用方式并入。

[0145] 一般程序A

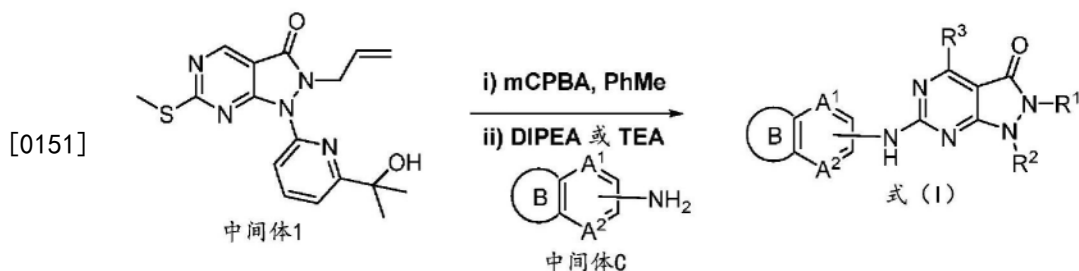
[0146] 两步偶联法



[0148] 在RT(室温)下,向中间体1(1当量)的THF/水(0.2M至0.5M)溶液中添加单过硫酸氢钾(3当量),并且将反应搅拌1小时。反应用水稀释并用EA萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩以得到中间体B,其为淡黄色半固体。向搅拌的中间体B(1当量)的甲苯(0.3M至0.5M)溶液中添加DIPEA(3当量)和中间体C(1当量)。将反应在室温下搅拌16小时。反应用水稀释,用EA萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。粗残余物通过柱层析或反相HPLC纯化,得到产物式(I)。

[0149] 一般程序B

[0150] 一锅偶联法

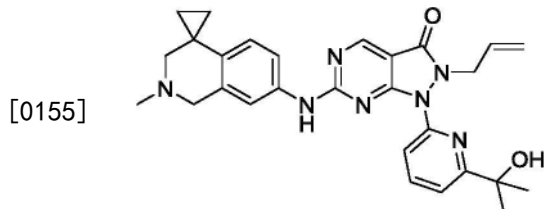


[0152] 向中间体1(1当量)的甲苯(0.2M至0.5M)溶液中添加mCPBA(2.0当量)。将反应在室温下搅拌1小时。添加DIPEA(5.0当量)和相应的胺(1.0当量)。在室温下将反应搅拌24小时。

添加 NaHCO_3 , 并且混合物用EA萃取3x。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。粗残余物通过柱层析或反相HPLC纯化, 得到产物式(I)。

[0153] 实施例1

[0154] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0156] 将2-(2-碘苯基)乙酸(100g, 381.67mmol)溶于MeOH(400mL)中。在室温下, 在搅拌的情况下添加 SOCl_2 (34mL, 458.01mmol), 并在60℃下将反应混合物加热1小时。真空移除溶剂。将所得粗料溶于乙酸乙酯(250mL)中, 用饱和 NaHCO_3 (1×100mL)、盐水(1×100mL)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。移除溶剂, 得到2-(2-碘苯基)乙酸甲酯(100g, 95%), 其为棕色油。MS (ESI) m/z 276.9[M+H]⁺。

[0157] 向2-碘苯甲酸甲酯(100g, 362.31mmol)的DMF(350mL)溶液中添加氰化铜(I)(35.6g, 398.55mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌5小时。反应用5% NH_4OH 水溶液(350mL)稀释。在搅拌30分钟后, 用 CH_2Cl_2 (3×200mL)萃取混合物。将有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。所得粗混合物通过快速色谱法(SiO_2 , 7%EA/石油醚)纯化, 得到2-(2-氰基苯基)乙酸甲酯(56g, 86%), 其为棕色油。MS (ESI) m/z 176.0[M+H]⁺。

[0158] 将氢化钠(14.5g, 604.20mmol)悬浮于干DMF(500mL)中。将混合物在 N_2 下冷却至0℃。向该溶液中, 在0℃下添加2-(2-氰基苯基)乙酸甲酯(53g, 302.87mmol)的DMF(50mL)溶液, 并且在室温下搅拌20分钟。然后在0℃下向反应混合物中添加1,2-二溴乙烷(52.4mL, 605.7mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟, 并且在室温下搅拌1小时。反应完成后, 添加冷水(300mL), 并且用乙酸乙酯(3×750mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 5%EA/石油醚)纯化所得粗混合物, 得到1-(2-氰基苯基)环丙烷-1-羧酸甲酯(40g, 65%), 其为黄色油。MS (ESI) m/z 202.1[M+H]⁺。

[0159] 将1-(2-氰基苯基)环丙烷羧酸甲酯(38g, 56.18mmol)、MeOH(500mL)和Raney-Ni(19g)加入钢弹(steel bomb)中。将混合物在室温下在50PSI氢气下搅拌15小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用30%MeOH:DCM洗涤。移除溶剂, 并且通过快速色谱法(SiO_2 , 30%EA/石油醚)纯化所得粗产物, 得到1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-3'-酮(25g, 78%), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 174.0[M+H]⁺。

[0160] 在5分钟内将硝酸钾(15.4g, 152.48mmol)加入1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-3'-酮(25g, 144.51mmol)的硫酸溶液(650mL)中。将反应搅拌10分钟, 然后倾注到冷水中。通过过滤移除沉淀, 并且用水洗涤以获得7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-3'(2'H)-酮(20g, 63%), 其为黄色固体。MS (ESI) m/z 219.0[M+H]⁺。

[0161] 将 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (47.3mL, 366.4mmol)加入 NaBH_4 (10.4g, 275.3mmol)在THF(40mL)中的0℃悬浮液中, 然后搅拌1小时。向该反应中添加7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-3'(2'H)-酮(20g, 91.74mmol)的THF(400mL)溶液。将混合物在回流下加热2小时。将反应冷却,

并用饱和 NaHCO_3 中和。将溶剂在减压下蒸发。将残余物溶于EtOH中,并添加HCl (5N)。将混合物在回流下加热1小时。将反应冷却,然后将溶剂在减压下蒸发。将残余物用饱和 NaHCO_3 中和,并且用氯仿萃取水层。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩,以得到7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](14.6g,78%)。MS (ESI)m/z 205.0[M+H]⁺。

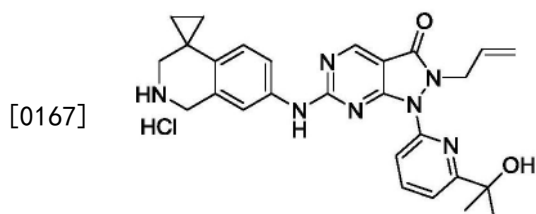
[0162] 将 NaCNBH_3 (9.8g,157.45mmol)加入7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉] (14.6g,71.57mmol)的MeOH (400mL)溶液中。添加甲醛(37%水溶液,5.8mL,213.10mmol)和乙酸(4.0mL,71.57mmol)。将反应在室温下搅拌4小时。反应用饱和 NaHCO_3 中和。将溶剂在减压下蒸发。残余物用水稀释,并且用5%MeOH:DCM (3×200mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。所得粗混合物通过快速色谱法(SiO_2 ,3%MeOH/DCM)纯化,得到2'-甲基-7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉] (11.5g,73%),其为灰白色固体。MS (ESI)m/z 219.2[M+H]⁺。

[0163] 将2'-甲基-7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉] (1.5g,6.88mmol)加入钢弹,然后加入MeOH (50mL)和Raney-Ni (0.75g)。将反应混合物在室温下在 H_2 气氛下搅拌3小时。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用30%MeOH:DCM洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺 (0.78g,63%),其为淡黄色固体。MS (ESI)m/z 189.2[M+H]⁺。

[0164] 根据一般程序B,使用2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺制备实施例1。熔点:115-117°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) δ 10.17 (br s,1H),8.85 (s,1H),8.01 (t,J=8.4Hz,1H),7.76 (d,J=8.4Hz,1H),7.63 (d,J=7.6Hz,1H),7.55 (br s,1H),7.38-7.33 (m,1H),6.66 (d,J=8.8Hz,1H),5.71-5.61 (m,1H),5.30 (s,1H),5.01-4.96 (m,1H),4.86-4.78 (m,1H),4.68 (d,J=6.0Hz,2H),3.56 (s,2H),2.44 (s,2H),2.34 (s,3H),1.46 (s,6H),0.93-0.79 (m,4H); MS (ESI)m/z 498.2[M+H]⁺。

[0165] 实施例2

[0166] 2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



[0168] 在0°C下,向搅拌的7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉] (3g,14.63mmol)的1,4-二氧杂环己烷: H_2O (45mL,2:1)溶液中添加1N NaOH (15mL)。5分钟后,在0°C下添加二碳酸二叔丁酯 (3.7mL,16.91mmol),并且将反应在室温下搅拌2小时。反应用 KHSO_4 酸化 (pH:2-3),然后用乙酸乙酯 (2×100mL)萃取混合物。合并的有机层用水 (25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将所得的粗混合物通过柱层析(SiO_2 ,20%EA/石油醚)纯化,得到7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯 (2.5g,56%),其为淡黄色固体。MS (ESI)m/z 249.0[M- C_4H_8 +H]⁺。

[0169] 在室温下,向搅拌的7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯 (1.0g,3.28mmol)的EtOH (50mL)溶液中添加氯化亚锡 (3.74g,19.67mmol),之后添加氯化

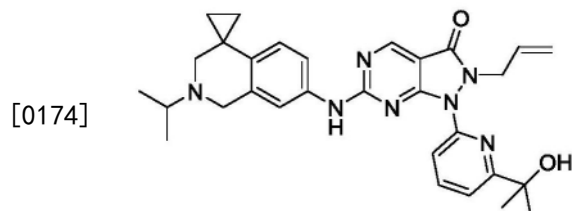
铵(1.04g, 19.672mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。反应完成后,粗反应在减压下浓缩,用水(20mL)稀释,并且用饱和NaHCO₃将pH调节至pH 8-9。将混合物通过硅藻土垫过滤,用30% MeOH:DCM(3×100mL)洗涤并浓缩,得到7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯(615mg, 93%),其为灰白色固体。MS (ESI)m/z 275.4[M+H]⁺。

[0170] 根据一般程序B使用7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯来制备7'-(2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯。MS (ESI)m/z 584.6[M+H]⁺。

[0171] 在0℃下,向搅拌的7'-(2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯(110mg, 0.22mmol)的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液中添加4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液。将反应在室温下搅拌1小时。将反应在减压下浓缩,并与乙醚(2x)共蒸馏,以得到实施例2(110mg, 88%),其为灰白色固体。熔点:246-248℃; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ10.30(br s, 1H), 9.29(br s, 2H), 8.89(s, 1H), 8.05(t, J=7.6Hz, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 1H), 5.72-5.61(m, 1H), 4.99(d, J=10.0Hz, 1H), 4.84-4.80(m, 1H), 4.69(d, J=5.6Hz, 2H), 4.41-4.34(m, 2H), 3.28-3.24(m, 2H), 1.46(s, 6H), 1.11-1.05(d, J=5.6Hz, 4H); MS (ESI)m/z 484.2[M+H]⁺。

[0172] 实施例3

[0173] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2'-异丙基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0175] 向搅拌的7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](0.7g, 3.41mmol)的DMF(6mL)溶液中添加K₂CO₃(1.88g, 13.66mmol),之后添加2-碘丙烷(0.68mL, 6.83mmol)。将反应在室温下搅拌6小时。添加水(50mL),并且用EA(2×100mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。粗反应通过柱层析(SiO₂, 30%EA/石油醚)纯化,以得到2'-异丙基-7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](0.45g, 53%),其为淡黄色液体。MS (ESI)m/z 247.3[M+H]⁺。

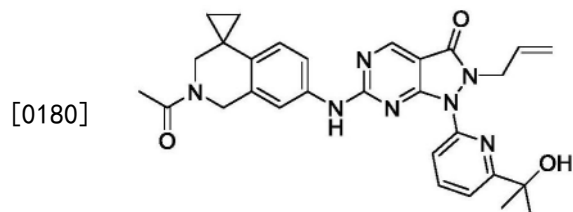
[0176] 在室温下,向搅拌的2'-异丙基-7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](0.38, 1.54mmol)的乙醇(12mL)溶液中,添加SnCl₂(1.75g, 9.27mmol),之后添加NH₄Cl(0.48g, 9.23mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。完成后,将粗反应在减压下浓缩,用水(20mL)稀释,并且用饱和NaHCO₃将pH调节至pH 8-9。将混合物通过硅藻土垫过滤,用30% MeOH:DCM(3×100mL)洗涤并浓缩,得到2'-异丙基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺(0.18g, 54%),其为黄色固体。MS (ESI)m/z 217.2[M+H]⁺。

[0177] 根据一般程序B,使用2'-异丙基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-

胺制备实施例3。熔点:118-120℃; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.00-0.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0178] 实施例4

[0179] 6-((2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



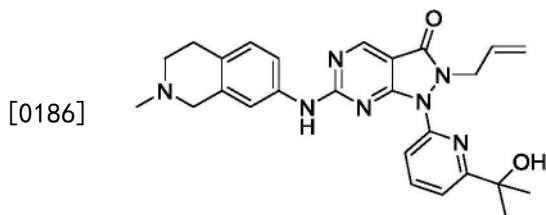
[0181] 在0℃下,向搅拌的7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉] (500mg, 2.45mmol) 的THF (10mL) 溶液中添加 Et_3N (0.825mL, 6.13mmol)。5分钟后,在0℃下添加乙酰氯 (0.19mL, 2.69mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。用水稀释反应混合物并用EA (2×30mL) 萃取。合并的有机层用水 (15mL) 洗涤,干燥(Na_2SO_4) 并浓缩。将残余物与戊烷一起研磨,得到1-(7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮 (386mg, 63%), 其为淡黄色固体。MS (ESI) m/z 247.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0182] 在室温下,向搅拌的1-(7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮 (380mg, 1.54mmol) 的EtOH (20mL) 溶液,添加 SnCl_2 (1.76g, 9.27mmol), 之后添加 NH_4Cl (0.49g, 9.27mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。完成后,将粗反应在减压下浓缩,用水 (20mL) 稀释,并且用饱和 NaHCO_3 将pH调节至pH 8-9。将反应物通过硅藻土垫过滤,用30% MeOH:DCM (3×100mL) 洗涤并浓缩,得到1-(7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮 (305mg, 91%), 其为浅黄色液体。MS (ESI) m/z 217.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0183] 根据一般程序B使用1-(7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮制备实施例4。熔点:181-183℃; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, VT NMR at 80℃) δ 10.27 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.76 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.77 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.04-4.83 (m, 3H), 4.70-4.66 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 0.99-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0184] 实施例5

[0185] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0187] 在4℃下向浓H₂SO₄溶液(62mL)滴加1,2,3,4-四氢异喹啉(15g,112.78mmol),使温度保持低于15℃。在4℃下向搅拌的混合物中添加NaNO₃(12.5,148.80mmol),保持内部温度低于10℃。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物加入NH₄OH(185mL)中至最终pH=8。混合物用DCM(3×150mL)萃取,用盐水(75mL)洗涤并干燥(Na₂SO₄)。移除溶剂。将所得粗产物溶于EtOH(50mL)中,并且添加浓HCl(14mL)。过滤所得固体并用乙醚洗涤,以得到7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(13g,86%),其为异构体的混合物。MS(ESI)m/z:179.1[M+H]⁺。

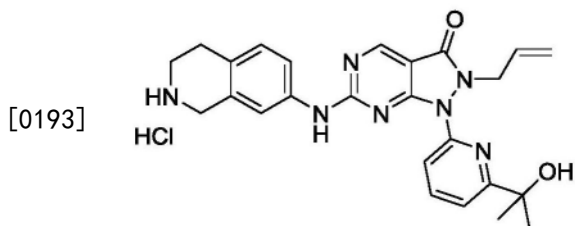
[0188] 向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(10g,56.18mmol)的无水1,2-二氯乙烷(200mL)溶液中添加福尔马林(2.3mL,61.80mmol,37%甲醛水溶液),之后添加NaCNBH₃(52g,245.35mmol)。将反应在室温下剧烈搅拌24小时。真空移除溶剂,并且用EA(200mL)稀释所述混合物。在剧烈搅拌的情况下添加饱和NaHCO₃(200mL)。分离层,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩,得到棕色油。通过色谱法(SiO₂,MeOH/DCM)纯化粗产物,得到3-位置异构体的混合物(5g,26.041mmol)。位置异构体的混合物(4g)通过SFC-Prep(Lux直链淀粉-2,(4.6×250mm),90%CO₂:10%0.5%DEA的乙醇溶液)纯化,以获得2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.5g)。MS(ESI)m/z 193.0[M+H]⁺。

[0189] 向搅拌的2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(700mg,3.64mmol)的EtOH(75mL)溶液中添加10%Pd/C(350mg)。将反应在H₂气氛下于室温下搅拌3小时。完成后,通过硅藻土垫过滤粗反应并用30%MeOH:DCM(3×10mL)洗涤。移除溶剂,得到2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(560mg,94%),其为淡黄色固体。MS(ESI)m/z 163.2[M+H]⁺。

[0190] 根据一般程序B,使用2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺制备实施例5。熔点:213-215℃;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ10.18(br s,1H),8.86(s,1H),8.00(t,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.56(br s,1H),7.42-7.37(m,1H),7.05(d,J=8.8Hz,1H),5.69-5.61(m,1H),5.30(s,1H),4.98(d,J=10.4Hz,1H),4.86-4.78(m,1H),4.68(d,J=6.0Hz,2H),3.48(s,2H),2.77(t,J=5.6Hz,2H),2.64-2.57(m,2H),2.37(s,3H),1.46(s,6H);MS(ESI)m/z 472.5[M+H]⁺。

[0191] 实施例6

[0192] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



[0194] 在0℃下,向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(4g,22.41mmol)的1,4-二氧杂环

己烷:H₂O (2:1, 60mL) 溶液中添加1N NaOH (20mL)。5分钟后,在0℃下添加二碳酸二叔丁酯 (5.66mL, 24.68mmol), 并且将反应在室温下搅拌2小时。反应用KHSO₄酸化 (pH:2-3), 然后用EA (2×100mL) 萃取混合物。合并的有机层用水 (25mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。所得粗产物通过柱层析 (SiO₂, 20%EA/石油醚) 纯化, 得到7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (4.8g, 77%), 其为淡黄色固体。MS (ESI) m/z 223.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

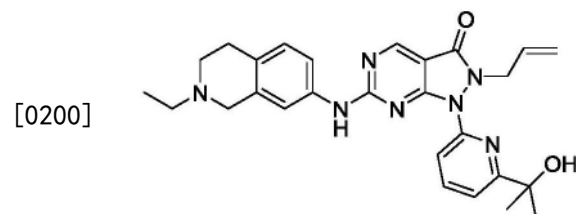
[0195] 向搅拌的7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (3.5g, 12.59mmol) 的EtOH (50mL) 溶液中添加湿10%Pd/C (3g), 并且将反应在H₂气氛下在室温下搅拌3小时。在反应完成之后, 粗反应通过硅藻土垫过滤, 用30%MeOH:DCM (3×100mL) 洗涤并浓缩, 以得到7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (2.6g, 83%), 其为浅黄色液体。MS (ESI) m/z 193.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

[0196] 根据一般程序B使用7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯制备7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 558.3 [M+H]⁺。

[0197] 在0℃下, 向搅拌的7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯 (130mg, 0.23mmol) 的1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 溶液中添加4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩, 并与乙醚 (2x) 共蒸馏, 以得到实施例6 (92mg, 83%), 其为灰白色固体。熔点: 234-236℃; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.24 (br s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.16 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.5 [M+H]⁺。

[0198] 实施例7

[0199] 2-烯丙基-6-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0201] 向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (5g, 28.09mmol) 的DMF (20mL) 溶液中添加K₂CO₃ (15.5g, 112.36mmol), 之后添加乙基碘 (4.4mL, 56.18mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。添加水 (50mL), 并且用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取混合物。合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。所得粗残余物通过柱层析 (SiO₂, 30%EA/石油醚) 纯化, 得到2-乙基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.1g, 54%), 其为淡黄色液体。MS (ESI) m/z 207.1 [M+H]⁺。

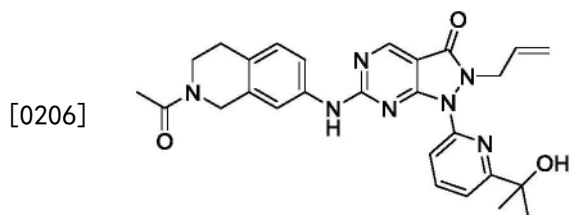
[0202] 向搅拌的2-乙基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.1g, 15.05mmol) 的EtOH (50mL) 溶液中添加湿10%Pd/C (3g), 并且将反应在室温下在H₂气氛下搅拌3小时。在反应完成之后, 反应通过硅藻土垫过滤并用30%MeOH:DCM (3×100mL) 洗涤并浓缩, 得到2-乙基-1,2,3,

4-四氢异喹啉-7-胺(2.1g,79%),其为黄色液体。MS (ESI) m/z 177.0 $[M+H]^+$ 。

[0203] 根据一般程序B使用2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺制备实施例7。 1H NMR (DMSO- d_6 ,400MHz) δ 10.26 (br s,1H),8.86 (s,1H),7.98 (t,J=7.6Hz,1H),7.76 (d,J=8.4Hz,1H),7.63 (d,J=8.0Hz,1H),7.61-7.56 (m,1H),7.37 (d,J=8.4Hz,1H),7.04 (d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.59 (m,1H),5.32 (br s,1H),4.98 (d,J=10.4Hz,1H),4.82 (d,J=18.4Hz,1H),4.68 (d,J=6.0Hz,2H),3.50 (s,2H),2.75 (t,J=5.2Hz,2H),2.64 (t,J=5.6Hz,2H),2.57-2.53 (m,2H),1.46 (s,6H),1.12 (t,J=6.8Hz,3H);MS (ESI) m/z 486.5 $[M+H]^+$ 。

[0204] 实施例8

[0205] 6-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



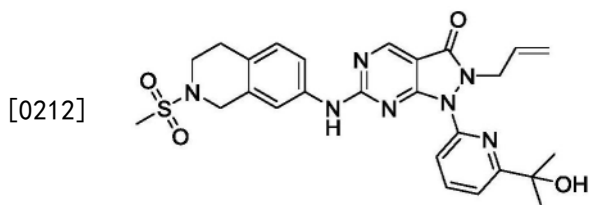
[0207] 在0℃下,向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1g,5.62mmol)的THF(15mL)溶液中,添加Et₃N(1.6mL,14.04)。5分钟后,在0℃下添加乙酰氯(0.35mL,5.62mmol),并且将反应在室温下搅拌2小时。反应用水(15mL)稀释并用EA(2×50mL)萃取。合并的有机层用水(15mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空下浓缩。粗混合物与戊烷一起研磨,以得到1-(7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮(600mg,50%),其为淡黄色固体。MS (ESI) m/z 221.2 $[M+H]^+$ 。

[0208] 向搅拌的1-(7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮(600mg,2.72mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加湿10%Pd/C(600mg),并且将反应在H₂气氛下搅拌3小时。在反应完成之后,粗反应通过硅藻土垫过滤,用30%MeOH:DCM(3×30mL)洗涤并浓缩,得到1-(7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮(320mg,62%),其为浅黄色液体。MS (ESI) m/z 191.3 $[M+H]^+$ 。

[0209] 根据一般程序B,使用1-(7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮来制备实施例8。熔点:222-224℃; 1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 10.26 (br s,1H),8.87 (s,1H),8.14-8.02 (m,1H),7.82-7.73 (m,2H),7.63-7.60 (m,1H),7.45-7.34 (m,1H),7.12 (d,J=8.0Hz,1H),5.73-5.61 (m,1H),5.30 (s,1H),4.99 (t,J=10.4Hz,1H),4.82 (d,J=17.2Hz,1H),4.72-4.67 (m,2H),4.61 (d,J=8.8Hz,2H),3.66 (t,J=5.6Hz,2H),2.82 (t,J=6.0Hz,1H),2.70 (t,J=6.0Hz,1H),2.10 (s,3H),1.46 (s,6H);MS (ESI) m/z 500.5 $[M+H]^+$ 。

[0210] 实施例9

[0211] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



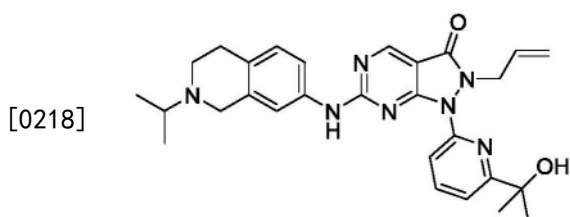
[0213] 在0℃下,向搅拌的7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](500mg, 2.45mmol)的DMF(5mL)溶液中添加 K_2CO_3 (1.55g, 11.23mmol)。5分钟后,在0℃下添加甲磺酰氯(0.4mL, 5.62mmol),并且将反应在室温下搅拌3小时。反应用水稀释并用EA(2×30mL)萃取。合并的有机层用水(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将粗产物与戊烷一起研磨,得到2-(甲磺酰基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(505mg, 70%),其为浅黄色固体。MS (ESI) m/z 257.3 $[M+H]^+$ 。

[0214] 在室温下,向搅拌的2-(甲磺酰基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(500mg, 1.95mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加氯化亚锡(2.26g, 11.72mmol),之后添加 NH_4Cl (0.621g, 11.72mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。完成后,将反应在减压下浓缩,用水稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液碱化(pH 8-9),通过硅藻土垫过滤并用30%MeOH:DCM(3×100mL)洗涤。将滤液浓缩,得到2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(356mg, 80%),其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 227.2 $[M+H]^+$ 。

[0215] 根据一般程序B使用2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺来制备实施例9。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 10.28 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.44 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 536.2 $[M+H]^+$ 。

[0216] 实施例10

[0217] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0219] 向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(4g, 22.47mmol)的DMF(20mL)溶液中,添加 K_2CO_3 (12.42g, 89.88mmol),之后添加2-碘丙烷(11.23mL, 112.35mmol)。将反应在室温下搅拌6小时。将水(50mL)加入反应中,并且用EA(2×100mL)萃取反应。合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。粗混合物通过柱层析(SiO_2 , 30%EA/石油醚)纯化,以得到2-异丙基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.2g, 65%),其为淡黄色液体。MS (ESI) m/z 221.0 $[M+H]^+$ 。

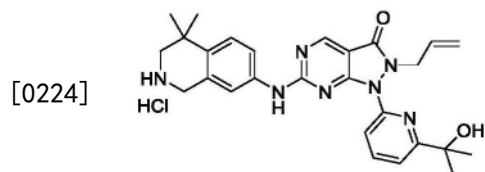
[0220] 向搅拌的2-异丙基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.4g, 1.81mmol)的EtOH(50mL)溶液中添加湿10%Pd/C(0.3g),并且将反应在 H_2 气氛下搅拌3小时。反应完成后,粗反应通

过硅藻土垫过滤,用30%MeOH:DCM($3 \times 100\text{mL}$)洗涤并浓缩,得到2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(0.280g,81%),其为棕色油。MS (ESI) m/z 191.2 $[M+H]^+$ 。

[0221] 根据一般程序B使用2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺制备实施例10。熔点:159-161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 ,400MHz) δ 10.18 (br s,1H),8.87 (s,1H),7.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$,1H),7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.63 (d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.61-7.56 (m,1H),7.35 (dd, $J=8.0$,1.6Hz,1H),7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),5.72-5.59 (m,1H),5.31 (br s,1H),4.98 (d, $J=10.4\text{Hz}$,1H),4.82 (d, $J=18.8\text{Hz}$,1H),4.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$,2H),3.60 (s,2H),2.87 (sep, $J=6.4\text{Hz}$,1H),2.76-2.64 (m,4H),1.46 (s,6H),1.08 (d, $J=6.4\text{Hz}$,6H); MS (ESI) m/z 500.5 $[M+H]^+$ 。

[0222] 实施例11

[0223] 2-烯丙基-6-((4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



[0225] 根据U.S.7,507,748合成4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉,所述专利文献出于用于合成4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉的有限目的,据此以引用方式并入本文。

[0226] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下,向搅拌的4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(750mg,3.66mmol)的1,4-二氧杂环己烷:H₂O(2:1,12mL)溶液中,添加1N NaOH溶液(4mL)。将反应搅拌5分钟,并且添加Boc₂O(0.92mL,4.02mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。用KHSO₄酸化反应(pH:2-3)并用EA(2 $\times$ 50mL)萃取。合并的有机层用水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗混合物通过柱层析(SiO₂,20%EA/石油醚)纯化,得到4,4-二甲基-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(700mg,63%),其为淡黄色液体。MS (ESI) m/z 307.2 $[M+H]^+$ 。

[0227] 在室温下,向搅拌的4,4-二甲基-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(0.7g,2.29mmol)的乙醇(50mL)溶液中添加SnCl₂(2.6g,13.72mmol),之后添加NH₄Cl(0.72g,13.72mmol)。将反应在70 $^{\circ}\text{C}$ 下加热1小时。通过TLC完成反应后,将反应真空浓缩。将残余物溶于水中,用饱和NaHCO₃碱化(pH:8-9),并且通过硅藻土过滤。滤液用30%MeOH:DCM($3 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg,79%),其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 277.5 $[M+H]^+$ 。

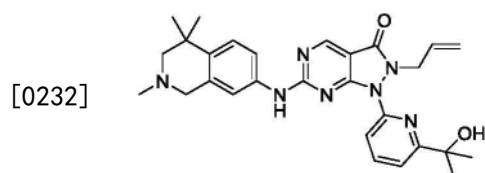
[0228] 根据一般程序A使用7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯,制备7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯。通过反相HPLC(水/CH₃CN,0.1%甲酸)纯化粗残余物,得到(170mg,22%)标题物,其为灰白色固体;MS (ESI) m/z 586.4 $[M+H]^+$ 。

[0229] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下,向7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基-氨基)-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

(170mg, 0.290mmol) 的 1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 溶液中, 添加 4N HCl 的 1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 溶液。移除冰浴, 并且将反应在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩反应, 并且将残余物与乙醚共蒸馏, 得到实施例 11 (160mg), 其为灰白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.32 (br s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.05 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.0 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (m, 6H); MS (LCMS) m/z 486.3 [M+H]⁺。

[0230] 实施例 12

[0231] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



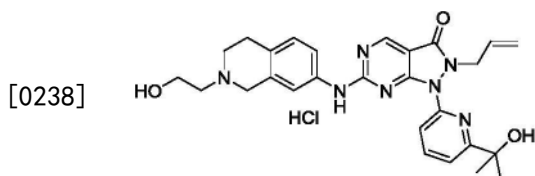
[0233] 在 0℃ 下, 向搅拌的 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.0g, 4.85mmol) 溶于 DCE (20mL) 的溶液中, 添加甲醛 (37% 水溶液) (0.8mL, 7.28mmol), 之后添加 NaCNBH₃ (4.46g, 21.36mmol)。移除冰浴, 并且将反应在室温下搅拌 16 小时。反应用 1N NaOH 淬灭, 用水 (50mL) 稀释并用 EA (2×50mL) 萃取。合并的有机层用冷水、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗残余物通过柱层析 (SiO₂, 15% EA/石油醚) 纯化, 以得到 2,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (900mg, 84%), 其为黄色固体; MS (ESI) m/z 221.1 [M+H]⁺。

[0234] 在室温下, 向搅拌的 2,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (500mg, 2.26mmol) 的 EtOH (30mL) 溶液中添加 SnCl₂ (2.58g, 13.57mmol) 和 NH₄Cl (0.72g, 13.57mmol)。将反应在 70℃ 下加热 1 小时。在通过 TLC 完成反应后, 将反应真空浓缩, 用水稀释, 并且用饱和 NaHCO₃ 碱化 (pH: 8-9)。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并且滤液用 30% MeOH:DCM (3×100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 以得到 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺 (400mg, 92%), 其为棕色油。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.38 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 6.16 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。

[0235] 根据一般程序 A 使用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺合成实施例 12。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.41 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.81 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 500.3 [M+H]⁺。

[0236] 实施例 13

[0237] 2-烯丙基-6-((2-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



[0239] 向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.0g,16.85mmol)的DMF(80mL)溶液中添加 K_2CO_3 (9.3g,67.42mmol),之后添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(8.0g,33.71mmol)。将反应在室温下搅拌6小时。添加水(200mL),并且混合物用 Et_2O (2×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过柱层析(SiO_2 ,15%EA/石油醚)纯化粗混合物,得到2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(2.0g,35%),其为棕色油;MS(LCMS)m/z 337.2[M+H]⁺。

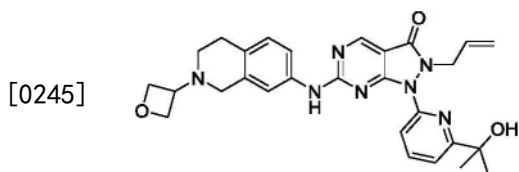
[0240] 在室温下,向搅拌的2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.0g,2.98mmol)的EtOH(50mL)溶液中添加 $SnCl_2$ (3.38g,17.86mmol),之后添加 NH_4Cl (0.946g,17.86mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。完成后,真空移除溶剂,用水稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 溶液碱化(pH 8-9),并且通过硅藻土垫过滤。混合物用30%MeOH:DCM(3×100mL)萃取,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到2-(2-(叔丁基二甲基-甲硅烷氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(750mg,82%),其为棕色半固体;MS(LCMS)m/z 307.2[M+H]⁺。

[0241] 根据一般程序A使用2-(2-(叔丁基二甲基-甲硅烷氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺制备2-烯丙基-6-(2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮;MS(LCMS)m/z 616.4[M+H]⁺。

[0242] 在0℃下,向搅拌的2-烯丙基-6-(2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(130mg,0.21mmol)的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液中添加4.0M HCl的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩并与乙醚(2x)共蒸馏,得到实施例13(103mg,97%),其为灰白色固体。mp:210-212℃;¹H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 10.47(brs,1H),10.35(brs,1H),8.90(s,1H),8.09(t,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.74(s,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=6.8Hz,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),5.72-5.61(m,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.82(d,J=17.2Hz,1H),4.69(d,J=5.6Hz,2H),4.58-4.49(m,1H),4.44-4.34(m,1H),3.93-3.86(m,3H),3.41-3.30(m,3H),3.25-3.12(m,1H),3.01-2.93(m,1H),1.46(s,6H);MS(LCMS)m/z 502.3[M+H]⁺。

[0243] 实施例14

[0244] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0246] 在0℃下,向搅拌的7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(850mg,4.77mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加氧杂环丁-3-酮(152mg,0.77mmol)和 $ZnCl_2$ (1.7g,23.87mmol),之后添加 $NaCNBH_3$

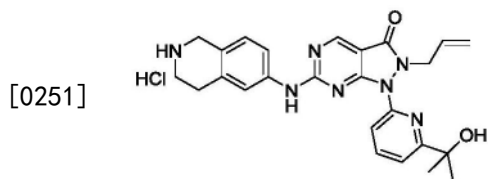
(3.2g, 23.87mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌3小时。反应用水(25mL)稀释并用EA(3×20mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。粗化合物通过柱层析(中性氧化铝)纯化,得到7-硝基-2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(750mg, 68%),其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0247] 向搅拌的7-硝基-2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(750mg, 3.20mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加10%湿Pd/C(150mg, 20重量/重量%)。将反应在 H_2 下搅拌16小时。反应通过硅藻土垫过滤,并且将滤液真空浓缩,得到2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(600mg, 91%); MS (ESI) m/z 205.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0248] 根据一般程序A,使用2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺来制备实施例14。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26(br s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.98-7.94(m, 1H), 7.75(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.71-5.62(m, 1H), 5.35(s, 1H), 4.99(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.81(d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.64(m, 4H), 4.55(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.42(s, 2H), 2.79-2.74(m, 2H), 2.54-2.49(m, 2H), 1.45(s, 6H); MS (ESI) m/z 514.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0249] 实施例15

[0250] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



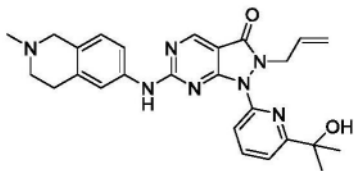
[0252] 根据一般程序A,使用6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯制备6-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 558.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0253] 在0℃下,向6-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(120mg, 0.22mmol)的1,4-二氧杂环己烷(5mL)溶液中添加4M HCl的1,4-二氧杂环己烷(10mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。将反应减压浓缩。添加乙醚,并且将反应浓缩。重复该过程,之后在高真空下干燥,得到实施例15(114mg),其为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36(s, 1H), 9.16(br s, 2H), 8.90(s, 1H), 8.04(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.74(m, 2H), 7.64(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.60(m, 1H), 5.32(s, 1H), 4.99(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.82(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.74-4.68(m, 2H), 4.22(s, 2H), 3.45-3.38(m, 2H), 3.00(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.46(s, 6H); MS (ESI) m/z 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0254] 实施例16

[0255] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0256]



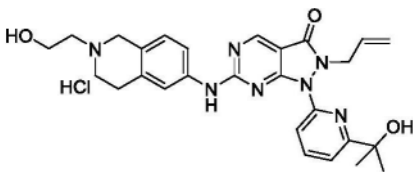
[0257] 在0℃下,向搅拌的6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg, 2.01mmol)的THF(10mL)溶液中添加LiAlH₄(382mg,10.07mmol)。除去冰浴,并且将反应在60℃下搅拌16小时。反应用饱和Na₂SO₄淬灭,并且然后反应通过硅藻土垫过滤。将滤液干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(350mg),其为棕色半固体。MS (ESI)m/z 163.0[M+H]⁺。

[0258] 根据一般程序A使用2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺合成实施例16。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.2 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI)m/z 472.2[M+H]⁺。

[0259] 实施例17

[0260] 2-烯丙基-6-((2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐

[0261]



[0262] 向搅拌的6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(4g,16.13mmol)的甲苯(40mL)溶液中添加DIPEA(2.82mL,16.13mmol),之后添加邻苯二甲酸酐(2.63g, 17.74mmol)。将反应在回流下搅拌16小时。完成后,将反应冷却至室温,用EA(200mL)稀释并用饱和NaHCO₃(2×50mL)、水(50mL)和盐水(50m)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空下蒸发,得到6-(1,3-二氧异吲哚-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(5.1g, 85%收率),其为浅棕色固体;MS (ESI)m/z 401.3[M+Na]⁺。

[0263] 在0℃下,向搅拌的6-(1,3-二氧异吲哚-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(2g,5.29mmol)的CH₂Cl₂(20mL)溶液中添加4M HCl的二氧杂环己烷(20mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。通过TLC完成反应后,将溶剂在减压下蒸发。粗残余物与正戊烷一起研磨,得到2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异吲哚-1,3-二酮盐酸盐(1.6g, 94%),其为灰白色固体。MS (ESI)m/z 279.4[M+H]⁺。

[0264] 向室温的2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异吲哚-1,3-二酮盐酸盐(2g,7.19mmol)的丙酮(20mL)溶液,添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.58g,10.79mmol),之后添加K₂CO₃(2.98g,21.58mmol)。将反应在50℃下搅拌24小时。完成后,反应用EA(200mL)稀释并用饱和NaHCO₃(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),并在真空下蒸发。粗产物通过柱层析(SiO₂,5%EA/石油醚)纯化,得到2-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异吲哚-1,3-二酮(1.1g,35%),其为灰白色固

体;MS (ESI)m/z 437.5 [M+H]⁺。

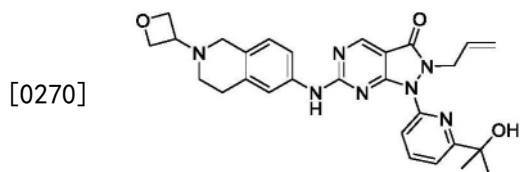
[0265] 向搅拌的2-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异吲哚-1,3-二酮(500mg,1.14mmol)的EtOH:H₂O(9:1,10mL)溶液中,添加NH₂NH₂(0.07mL,2.29mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。通过TLC完成反应后,将反应浓缩,溶于DCM(10mL)中,并且搅拌10分钟。然后过滤反应混合物以分离沉淀的固体。滤液在减压下蒸发,得到2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(240mg,68%),其为黄色固体;MS (ESI)m/z 307.4 [M+H]⁺。

[0266] 根据一般程序A使用2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺合成2-烯丙基-6-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮;MS (ESI)m/z 617.1 [M+H]⁺。

[0267] 向0℃的搅拌的2-烯丙基-6-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(300mg,0.49mmol)的二氧杂环己烷(4mL)溶液中,添加4M HCl的二氧杂环己烷(1mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。在通过TLC完成反应后,减压移除溶剂,并且将残余物与乙醚一起研磨,得到实施例17(233mg,95%),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.46(br s,1H),10.34(br s,1H),8.91(s,1H),8.07(t,J=8.0Hz,1H),7.82(br s,1H),7.78(d,J=6.3Hz,1H),7.64(d,J=7.2Hz,1H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.64(m,1H),4.99(dd,J=10.0,0.8Hz,1H),4.81(dd,J=17.2,1.2Hz,1H),4.70(d,J=4.8Hz,2H),4.50(d,J=14.4Hz,1H),4.34-4.26(m,1H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.80-3.73(m,1H),3.44-3.19(m,4H),3.05-2.97(m,1H),1.46(s,6H);MS (ESI)m/z 502.5 [M+H]⁺。

[0268] 实施例18

[0269] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0271] 搅拌的0℃的6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1g,4.02mmol)的DCM(15mL)溶液中添加Et₃N(1.7mL,12.07mmol),之后添加(CF₃CO)₂O(0.85mL,6.03mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。反应完成后,反应用DCM(20mL)稀释,用饱和NaHCO₃(2×20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空下蒸发,得到6-(2,2,2-三氟乙酰胺)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.2g,81%),其为棕色固体;MS (ESI)m/z 289.4 [(M-tBu)+H]⁺。

[0272] 向搅拌的0℃的6-(2,2,2-三氟乙酰胺)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(5.7g,16.56mmol)的DCM(30mL)溶液中添加4M HCl的二氧杂环己烷(30mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。移除溶剂,并且残余物用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)处理,并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)

并在真空下蒸发,得到2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙酰胺(3.8g,94%)。MS (ESI)m/z 245.3[M+H]⁺。

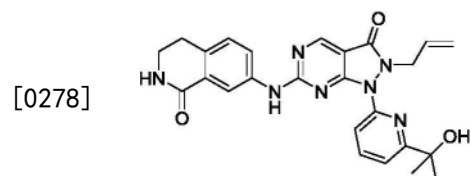
[0273] 向2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙酰胺(3.8g,15.57mmol)的DCM(38mL)溶液中添加氧杂环丁-3-酮(1.12g,15.57mmol)和催化量的AcOH。将反应在室温下搅拌1小时。添加Na(OAc)₃BH(9.9g,46.72mmol),并且将反应在室温下搅拌16小时。在通过TLC完成反应之后,反应用DCM(100mL)稀释并用饱和NaHCO₃溶液洗涤。分离的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空下蒸发,得到2,2,2-三氟-N-(2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙酰胺(2.8g,60%);MS (ESI)m/z 301.3[M+H]⁺。

[0274] 向搅拌的室温的2,2,2-三氟-N-(2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙酰胺(450mg,1.50mmol)的MeOH(5mL)溶液中,添加K₂CO₃(0.62g,4.50mmol)。将反应在70℃下搅拌32小时。将反应过滤,并将滤液蒸发。粗料通过柱层析(SiO₂,30%EA/石油醚)纯化,得到2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(220mg,72%);MS (ESI)m/z 205.2[M+H]⁺。

[0275] 根据一般程序A,使用2-(氧杂环丁-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺来制备实施例18。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.30(br s,1H),8.88(s,1H),8.03(t,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.69(br s,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=8.8Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),5.70-5.63(m,1H),5.34(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.81(d,J=17.2Hz,1H),4.69(d,J=6.0Hz,2H),4.62(t,J=6.4Hz,2H),4.53(t,J=5.6Hz,2H),3.58(t,J=6.4Hz,1H),3.40(s,2H),2.82(t,J=5.6Hz,2H),2.55-2.50(m,2H),1.46(s,6H);MS (ESI)m/z 514.5。

[0276] 实施例19

[0277] 7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

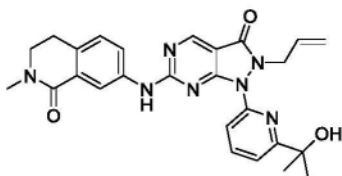


[0279] 根据一般程序B,使用可商购获得的7-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮制备实施例19。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ10.43(brs,1H),8.90(s,1H),8.51(brs,1H),8.06(t,J=10.8Hz,1H),8.02-7.97(m,1H),7.89(d,J=10.8Hz,1H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.59(d,J=10.4Hz,1H),7.27(d,J=10.8Hz,1H),5.74-5.61(m,1H),5.31(s,1H),4.99(d,J=14.0Hz,1H),4.86-4.77(m,1H),4.72(d,J=7.6Hz,2H),3.42-3.35(m,2H),2.86(t,J=8.4Hz,2H),1.45(s,6H);MS (ESI)m/z 472.2[M+H]⁺。

[0280] 实施例20

[0281] 7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[0282]



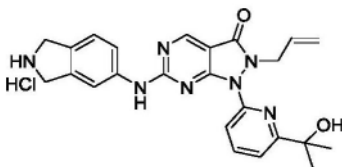
[0283] 7-氨基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮根据W0 2016/086200制备,所述专利文献出于合成7-氨基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮的有限目的据此以引用方式并入。

[0284] 根据一般程序A,使用7-氨基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮制备实施例20。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.38 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.04 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.00 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.71 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.55 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 486.3 [M+H]⁺。

[0285] 实施例21

[0286] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(异吲哚-5-基氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐

[0287]



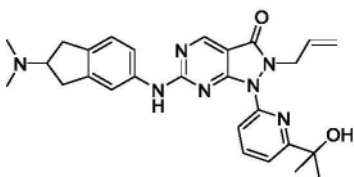
[0288] 根据一般程序A,使用5-氨基异吲哚-2-羧酸叔丁酯制备5-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-异吲哚-2-羧酸叔丁酯; MS (ESI) m/z 544.3 [M+H]⁺。

[0289] 向搅拌的0℃的5-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)异吲哚-2-羧酸叔丁酯(105mg, 0.19mmol)的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液中,添加4M HCl的1,4-二氧杂环己烷(3mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。反应混合物在减压下浓缩,并且与Et₂O共蒸馏,得到实施例21(90mg),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.42 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.73-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.82 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.54-4.46 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 444.2 [M+H]⁺。

[0290] 实施例22

[0291] 2-烯丙基-6-((2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0292]



[0293] 在0℃下,向搅拌的5-硝基-1H-茛-2(3H)-酮(1g,5.65mmol)的DCM(15mL)溶液添加AcOH(1.6mL,28.25mmol),之后添加N,N-二甲胺(2M,在THF中)(5.6mL,11.30mmol)。15分钟后,添加NaCNBH₃(4.79g,22.60mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16小时。将反应浓缩,用水稀释,并且用1N NaOH将pH调节至11。混合物用5%MeOH:DCM(2×300mL)萃取。合并的有机层用水(15mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到N,N-二甲基-5-硝基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(1.1g,94%),其为深色油;MS(LCMS)m/z 207.0。

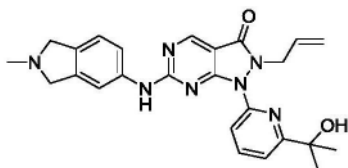
[0294] 向搅拌的室温的N,N-二甲基-5-硝基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(1.09g,5.27mmol)的EtOH(50mL)溶液中添加SnCl₂(5.5g,28.98mmol),之后添加NH₄Cl(1.54g,28.98mmol)。将反应在70℃下搅拌1小时。完成之后,将反应减压浓缩,用水稀释,并且用饱和NaHCO₃调节pH(pH 8-9)。反应通过硅藻土垫过滤,用30%MeOH:DCM(3×100mL)萃取并浓缩,得到N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺(550mg,59%),其为棕色固体;MS(LCMS)m/z 177.1[M+H]⁺。

[0295] 根据一般程序A使用N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺制备实施例22。mp: 186-188℃; ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ10.18(br s,1H),8.85(s,1H),7.99(t,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.61(m,1H),5.29(s,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.82(d,J=17.2Hz,1H),4.68(d,J=6.0Hz,2H),3.04-2.89(m,3H),2.80-2.65(m,2H),2.20(s,6H),1.46(s,6H);MS(LCMS)m/z 486.3[M+H]⁺。

[0296] 实施例23

[0297] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基异吲哚-5-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0298]

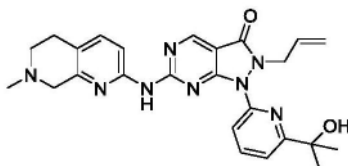


[0299] 根据一般程序A,使用可商购获得的2-甲基异吲哚-5-胺制备实施例23。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.29(br s,1H),8.88(s,1H),8.01(t,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,2H),7.63(d,J=9.6Hz,1H),7.44(d,J=9.6Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.60(m,1H),5.34(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.81(d,J=18.4Hz,1H),4.69(d,J=6.0Hz,2H),3.80(s,2H),3.76(s,2H),2.49(s,3H),1.45(s,6H);MS(ESI)m/z 458.2[M+H]⁺。

[0300] 实施例24

[0301] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0302]



[0303] 在压力管中,向搅拌的4-碘吡啶-3-胺(12g,54.54mmol)的DMF(50mL)溶液中添加TEA(11.01g,109.08mmol)、Pd(OAc)₂(3.67g,5.45mmol)和(O-tolyl)₃P(3.32g,10.90mmol)。溶液用氩气脱气,之后添加丙烯酸乙酯(6.544g,65.44mmol)。将反应混合物在80℃下加热

16小时。反应用EA (200mL) 稀释,用水 (2×100mL)、盐水 (150mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。粗混合物通过柱层析 (SiO_2 , EA/石油醚) 纯化,得到 (E)-3-(3-氨基吡啶-4-基) 乙酸乙酯 (6.0g, 57%), 其为半固体; MS (ESI) m/z 193.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0304] 在室温下向搅拌的 (E)-3-(3-氨基吡啶-4-基) 乙酸乙酯 (5.0g, 26.04mmol) 的 EtOH (60mL) 溶液中添加 NaOEt (21%, 在 EtOH 中, 重量/体积, 42mL, 130.2mmol)。将反应在 80℃ 下搅拌 2 小时。然后反应在减压下浓缩。粗混合物通过柱层析 (SiO_2 , 3% MeOH/DCM) 纯化, 得到 1,7-萘啶-2(1H)-酮 (900mg, 23%), 其为灰白色固体; MS (ESI) m/z 147.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0305] 将 1,7-萘啶-2(1H)-酮 (900mg, 6.16mmol) 悬浮于 EtOH (6mL) 中, 并且在 70℃ 下加热 10 分钟。添加苄基溴 (6mL)。将混合物回流 16 小时, 并且然后冷却至室温。将沉淀的固体过滤, 用 EtOH 洗涤并真空干燥, 得到 7-苄基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-7-酮 (1.3g, 89%), 其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0306] 向搅拌的 0℃ 的 7-苄基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-7-酮 (1.3g, 5.49mmol) 的 EtOH (10mL) 溶液中添加 NaBH_4 (1.037g, 27.42mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 30 分钟。将反应升温至室温, 并且添加 6N HCl (3mL)。将混合物在室温下搅拌 90 分钟。使用 2N NaOH 溶液将 pH 调节至 10, 然后用 EA (2×100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 以获得 7-苄基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (850mg), 其为灰白色固体; MS (ESI) m/z 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0307] 在钢弹中, 向搅拌的 7-苄基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (900mg, 3.75mmol) 的 MeOH (8.0mL) 溶液中添加 Pd/C (300mg) 和 TFA (0.5mL)。将反应在室温下在 H_2 气氛 (50psi) 下搅拌 5 小时。反应通过硅藻土垫过滤, 并且滤液在减压下浓缩, 得到 5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (TFA 盐) (700mg, 66%), 其为半固体; MS (ESI) m/z 151.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0308] 向搅拌的 5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (TFA 盐) (700mg, 4.66mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中添加多聚甲醛 (1.4g, 46.6mmol) 和 Pd/C (500mg)。反应在 H_2 下搅拌 16 小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并且将滤液在减压下浓缩, 得到 7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (600mg, 78%), 其为半固体; MS (ESI) m/z 165.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0309] 将 POCl_3 (4mL) 和 7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮 (600mg, 3.65mmol) 的混合物回流 48 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将残余物溶于水中。用饱和 NaHCO_3 将 pH 调节至 8, 并且混合物用 10% MeOH 的 DCM 溶液 (2×20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩, 得到 2-氯-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶 (250mg, 37%), 其为淡黄色固体; MS (ESI) m/z 183.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0310] 在压力管中, 向搅拌的 2-氯-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶 (250mg, 1.37mmol) 的 1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 溶液中添加二苯甲酮亚胺 (495mg, 2.74mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.113g, 3.42mmol)。将混合物用氩气脱气 10 分钟, 然后向反应混合物中添加 Xantphos (79mg, 0.14mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62mg, 0.07mmol)。将反应在 100℃ 下加热 16 小时。将反应冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤并用 10% MeOH/DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 得到粗 N-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-1,1-二苯甲酮亚胺 (1.0g), 其为半固体。MS (ESI) m/z 328.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

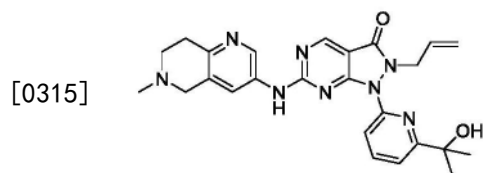
[0311] 向搅拌的 N-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-1,1-二苯甲酮亚胺 (1.0g, 3.05mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中, 添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.059g, 15.25mmol)。将反应在室温下搅

拌16小时。反应在减压下浓缩,将残余物溶于水中(30mL)并用EA(1×20mL)萃取。使用饱和NaHCO₃将水层的pH调节至8,并且混合物用10%MeOH/DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,以获得7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺(120mg, 79%),其为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.09(d, J=8.4Hz, 1H), 6.24(d, J=8.1Hz, 1H), 5.63(br s, 2H), 3.25(s, 2H), 2.65-2.50(m, 4H), 2.31(s, 3H); MS(ESI)m/z 164.1 [M+H]⁺。

[0312] 根据一般程序A制备中间体B(120mg)。在0℃下,向搅拌的7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺(120mg, 0.74mmol)的THF(4mL)溶液中添加1M的THF LiHMDS(2.2mL, 2.20mmol),之后添加中间体B(290mg, 0.74mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌1小时。反应用饱和NH₄Cl(20mL)淬灭并用EA(2×15mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC(乙腈, 10mM NH₄HCO₃)纯化所得残余物,得到实施例24(22mg),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.40(br s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.03(t, J=8.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=7.6Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 5.73-5.63(m, 1H), 5.60(br s, 1H), 4.99(d, J=10.0Hz, 1H), 4.82(d, J=17.2Hz, 1H), 4.72(d, J=5.6Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 2.83-2.78(m, 2H), 2.66-2.59(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.46(s, 6H); MS(ESI)m/z 473.4[M+H]⁺。

[0313] 实施例25

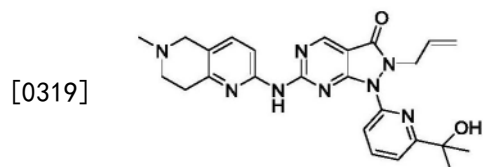
[0314] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0316] 根据一般程序A使用可商购获得的6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-胺制备实施例25。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.33(br s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.54(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02-7.96(m, 2H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=7.2Hz, 1H), 5.71-5.61(m, 1H), 5.31(s, 1H), 4.99(d, J=11.6Hz, 1H), 4.82(d, J=18.8Hz, 1H), 4.68(d, J=5.6Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 2.87-2.81(m, 2H), 2.72-2.65(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.45(s, 6H); MS(ESI)m/z 473.2[M+H]⁺。

[0317] 实施例26

[0318] 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0320] 根据一般程序A制备粗中间体B(170mg)。向搅拌的6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(170mg, 1.04mmol)的THF(5mL)溶液中添加LiHMDS(1M, 在THF中)(3.2mL, 3.13mmol)。将反应搅拌10分钟并冷却至0℃。添加中间体B(447mg, 1.15mmol)的THF(5mL)溶

液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌1小时。反应用饱和 NH_4Cl (5mL) 淬灭并用EA (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将所得粗化合物与乙腈一起研磨,得到实施例26 (70mg),其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0321] 实施例27

[0322] 2-烯丙基-6-((4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



[0324] 在室温下,向搅拌的2-溴-5-氯苯腈 (15g, 69.76mmol) 的DMSO (150mL) 溶液中,添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (35.22g, 174.4mmol) 和铜粉 (23.05g, 362.75mmol)。将反应加热至65℃并搅拌16小时。将反应倾注到10% KH_2PO_4 水溶液中,并且在室温下搅拌30分钟。反应用EA (2×200mL) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到2-(4-氯-2-氰基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (17g, 粗品),其为棕色油。在室温下,将浓 H_2SO_4 (50mL) 和2-(4-氯-2-氰基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (17g, 65.63mmol) 的混合物搅拌20小时。将反应混合物倾注到冰水中并用EA (2×200mL) 萃取。合并的有机层用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗混合物通过柱层析(SiO_2 , EA/石油醚)纯化,得到7-氯-4,4-二氟异喹啉-1,3 (2H, 4H) -二酮 (2.5g, 15%),其为灰白色固体。MS (ESI) m/z 230.40 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0325] 在0℃下,向搅拌的 NaBH_4 (1.23g, 32.46mmol) 的THF (15mL) 溶液,滴加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (6.14g, 43.28mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌1小时。添加7-氯-4,4-二氟异喹啉-1,3 (2H, 4H) -二酮 (2.5g, 10.82mmol) 的THF (10mL) 溶液,并且使反应回流2小时。使用饱和 NaHCO_3 将pH调节至8,并且然后将混合物在减压下浓缩。将混合物溶于EtOH (30mL) 中。添加6N HCl (1mL),并且将混合物回流1小时。将反应在减压下浓缩,并且将残余物溶于水 (20mL) 中。使用饱和 NaHCO_3 溶液将pH调节至8并用EA (2×20mL) 萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.2g, 98%),其为无色油;MS (ESI) m/z 204.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0326] 向搅拌的7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.2g, 10.83mmol) 的甲酸 (30mL) 溶液中添加多聚甲醛 (3.24g, 108.3mmol),并且将混合物在100℃下加热16小时。将反应在减压下浓缩,并将残余物溶于水 (15mL) 中。使用饱和 NaHCO_3 将pH调节至8,并且混合物用EA (2×10mL) 萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将粗混合物通过柱层析(SiO_2 , EA/石油醚)纯化,得到7-氯-4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.2g, 51%),其为灰白色固体;MS (ESI) m/z 218.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0327] 根据一般程序A制备中间体B(2.2g)。在0℃下,向搅拌的中间体B(2.2g,5.65mmol)的异丙醇(25mL)溶液中滴加NH₃水溶液(10mL)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌30分钟。混合物用DCM(2×10mL)萃取,并将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将粗化合物与乙醚一起研磨,得到2-烯丙基-6-氨基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(530mg,29%),其为灰白色固体;MS(ESI)m/z 327.5[M+H]⁺。

[0328] 向搅拌的2-烯丙基-6-氨基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(1.0g,3.07mmol)和7-氯-4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.665g,3.07mmol)的1,4-二氧杂环己烷(15mL)溶液中添加NaOtBu(0.588g,6.13mmol)。用氩气将所得溶液脱气10分钟。添加Brettphos(65mg,0.122mmol)和G3预催化剂(27mg,0.03mmol),并且将混合物在微波中在100℃下加热2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用10%MeOH的DCM溶液洗涤。滤液在减压下浓缩。粗混合物通过柱层析(SiO₂,EA/石油醚)纯化。化合物通过反相HPLC(水/乙腈,0.1%甲酸)进一步纯化,得到实施例27(35mg),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.76(br s,1H),7.83(d,J=7.2Hz,1H),7.76(t,J=7.6Hz,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.38(m,3H),6.07-5.94(m,1H),5.32(br s,1H),5.19(d,J=17.6Hz,1H),5.12(d,J=9.6Hz,1H),4.73(d,J=4.4Hz,2H),3.59(s,2H),3.07(t,J=12.4Hz,2H),2.41(s,3H),1.68(s,1H),1.43(s,6H);MS(ESI)m/z 508.13[M+H]⁺。

[0329] 实施例28

[0330] 2-烯丙基-6-((4,4-二氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐



[0332] 在0℃下,向搅拌的7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.8g,18.71mmol)的DCM(40mL)溶液中,添加DIPEA(9.78mL,56.13mmol)和二羧酸二叔丁酯(6.24mL,28.06mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16小时。反应用DCM(150mL)稀释并用水(200mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。将该粗混合物通过柱层析(SiO₂,20%EA/石油醚)纯化,得到7-氯-4,4-二氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(3.5g,61%),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.21(s,1H),4.64(s,2H),4.0(t,J=11.2Hz,2H),1.49(s,9H)。

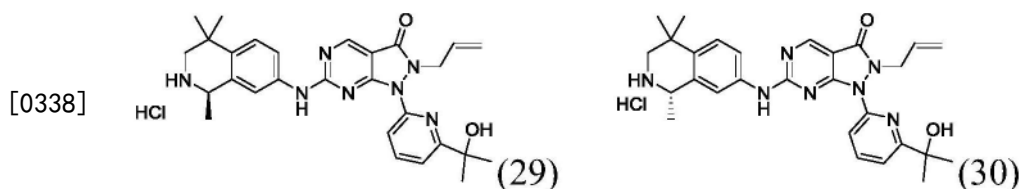
[0333] 向搅拌的2-烯丙基-6-氨基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(1.0g,3.07mmol)和7-氯-4,4-二氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(0.929g,3.07mmol)的1,4-二氧杂环己烷(15mL)溶液中,添加NaOtBu(0.588g,6.13mmol)。所得的溶液用氩气脱气。添加Brettphos(65mg,0.122mmol)和G₃预催化剂(27mg,0.03mmol)。将所得混合物在微波中于100℃下加热2小时。将反应通过硅藻土垫过滤并用10%MeOH的DCM溶液洗涤。滤液在减压下浓缩。将粗化合物通过反相HPLC(乙腈,10mM NH₄HCO₃)纯化,得到7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-4,4-二氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg),其为白色固体;MS(ESI)m/z 594.2[M+H]⁺。

[0334] 在0℃下,向搅拌的7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-4,4-二氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.17mmol)的Et₂O(4mL)溶液中,滴加2M HCl的Et₂O(3mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。反应在减压下浓缩,并且将残余物与戊烷和乙醚一起研磨,得到实施例28(73mg,mmol,82%),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.68(br s,1H),10.13(br s,2H),8.98(s,1H),8.08(t,J=8.4Hz,1H),7.96(br s,1H),7.83-7.70(m,3H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),5.71-5.64(m,1H),5.01(d,J=9.6Hz,1H),4.82(d,J=17.2Hz,1H),4.70(d,J=6.0Hz,2H),4.42(s,2H),4.04(t,J=11.6Hz,2H),1.46(s,6H);MS(ESI)m/z 494.2[M+H]⁺。

[0335] 实施例29和30

[0336] (R)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐(29)

[0337] (S)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮盐酸盐(30)



[0339] 向搅拌的室温的2-甲基-2-苯基丙-1-胺(3g,20.10mmol)的吡啶(1.78mL,22.11mmol)溶液中,添加Ac₂O(2.28mL,24.12mmol)。将反应加热至90℃并持续2小时。完成后,将反应倾注到冰中并添加浓HCl(20mL)。水层用EA(2×20mL)萃取。合并的萃取物用饱和NaHCO₃(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在减压下蒸发。粗混合物通过柱层析(SiO₂,20%EA/己烷)纯化,得到N-(2-甲基-2-苯基丙基)乙酰胺(2.7g,70%);MS(ESI)m/z 192.4[M+H]⁺。

[0340] 将N-(2-甲基-2-苯基丙基)乙酰胺(20g,104.5mmol)的PPA(200mL,10体积)溶液加热至200℃并持续3小时。在完成,将混合物倾注到冰上,并用NH₃水溶液碱化。混合物用EA(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(200mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在减压下蒸发,得到1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉(15g,83%);MS(ESI)m/z 174.2[M+H]⁺。

[0341] 在0℃下,向搅拌的1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉(8g,46.17mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加NaBH₄(2.07g,55.40mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。在完成,将反应浓缩,并且将混合物在饱和NH₄Cl和EA之间分配。将有机层分离,干燥(Na₂SO₄)并在减压下蒸发。粗混合物通过柱层析(SiO₂,3%MeOH/DCM)纯化,得到化合物1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(4.8g,59%);MS(ESI)m/z 176.2[M+H]⁺。

[0342] 在-10℃下,向搅拌的1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(400mg,2.71mmol)的H₂SO₄(4mL)溶液,滴加HNO₃(0.1mL,2.44mmol)。将反应在-10℃下搅拌2小时。完成后,将反应倾注到压碎的冰上,用饱和NaHCO₃溶液(200mL)碱化,并用EA(2×300mL)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在减压下蒸发,得到1,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(420mg),其为油状物;MS(ESI)m/z 221.1[M+H]⁺。

[0343] 向搅拌的室温的粗1,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(420mg,1.91mmol)的DCM(6mL)溶液中,添加TEA(0.4mL,2.86mmol)和二羧酸二叔丁酯(0.52mL,

2.29mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。完成后,反应用DCM(20mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并且在减压下蒸发。粗混合物通过柱层析(SiO_2 , 3%MeOH/DCM)纯化,得到1,4,4-三甲基-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(430mg, 70%),其为棕色油;MS(ESI)m/z 265.2[M-tBu+H]⁺。

[0344] 向搅拌的1,4,4-三甲基-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(4g, 12.48mmol)的MeOH(40ml)溶液中添加Pd/C(400mg, 10重量/重量%),并且反应混合物在 H_2 下在室温下搅拌16小时。在通过TLC完成之后,反应通过硅藻土垫过滤,并且将滤液蒸发。粗混合物通过柱层析(SiO_2 , 30%EA/hex)纯化,得到7-氨基-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(2.1g, 58%),其为油状物;MS(ESI)m/z 291.5[M+H]⁺。

[0345] 根据一般工序A制备粗中间体B(800mg)。在微波小瓶中,在室温下向搅拌的中间体B(800mg, 2.06mmol)的二氧杂环己烷(15mL)溶液中添加7-氨基-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(596mg, 2.06mmol)和DIPEA(1.07mL, 6.165mmol)。将反应在90℃下在微波中搅拌2小时。完成后,将反应在减压下浓缩。将粗混合物通过柱层析(SiO_2 , 50%EA/Hex)纯化,得到600mg,将其通过反相HPLC(乙腈, 10mM NH_4HCO_3)进一步纯化,得到外消旋的7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(250mg),其为灰白色固体。对映异构体通过手性SFC色谱(Chiralpak AD-H(30×250mm), CO_2 , MeOH)分离,得到峰1((R)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯, 85mg), MS(ESI)m/z 600.7[M+H]⁺;以及峰2((S)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯, 105mg);MS(ESI)m/z 600.7[M+H]⁺。请注意,峰1和2的立体化学是任意定义的。

[0346] 在0℃下,向搅拌的(R)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(峰1)(85mg, 0.141mmol)的二氧杂环己烷(0.9mL)溶液中,添加4M HCl的二氧杂环己烷(0.9mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。完成后,在减压下蒸发溶剂。将粗残余物与正戊烷/乙醚一起研磨,得到实施例29(50mg, 66%),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(br s, 1H), 9.42(br s, 1H), 8.94(br s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.03(t, J=7.6Hz, 1H), 7.74(d, J=8Hz, 1H), 7.65-7.61(m, 3H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 5.70-5.63(m, 1H), 4.99(d, J=10.4Hz, 1H), 4.82(d, J=17.2Hz, 1H), 4.66(d, J=4.8Hz, 2H), 4.53-4.52(m, 1H), 3.30-3.17(m, 2H), 1.53(d, J=6.8Hz, 3H), 1.46(s, 6H), 1.34(d, J=14.8Hz, 6H);MS(ESI)m/z 500.6[M+H]⁺。

[0347] 在0℃下,向搅拌的(S)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(峰2)(105mg, 0.175mmol)的二氧杂环己烷(1mL)溶液中,添加4M HCl的二氧杂环己烷(1mL)溶液。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2小时。完成后,在减压下蒸发溶剂。将粗残余物与正戊烷/乙醚一起研磨,得到实施例30(61mg, 65%),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(br s, 1H), 9.56(br s, 1H), 9.03(br s, 1H), 8.90(s, 1H),

8.03 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.66 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (d, J=14.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.6 [M+H]⁺。实施例29和30的立体化学是任意定义的。

[0348] 程序A

[0349] Wee1结合测定

[0350] 通过使用荧光共振能量转移 (FRET) 测定来测定Wee 1激酶。在384孔板中, 将Wee1激酶 (2nM最终浓度) 与AlexaFluor标记的示踪剂178 (50nM最终浓度, K_d=24nM)、Eu-抗-GST抗体 (2nM最终浓度), 然后抑制剂 (0.003微摩尔至10微摩尔) 在16μl最终体积的激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 0.01%BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA) 中混合。将板摇动30秒, 在室温下温育60分钟, 并且在荧光读板器上记录。结果示于表1中。

[0351] 程序B

[0352] SW480细胞增殖测定

[0353] 使SW480 [ATCC (CRL-228TM)] 细胞在具有10%FBS (热灭活) 和1%青霉素-链霉素的1:4RPMI-1640培养基中生长并维持。用在DMSO中稀释的化合物处理细胞, 并进行10点3倍系列稀释。将板置于37℃、5%CO₂中温育4天。在通过向测定板添加100μL CellTiter-Glo试剂 (Promega) 以使它们显色之前, 将板短暂摇动2分钟并使其在室温下温育60分钟。板的底部粘附有白色背部密封件, 并且用Enspire或Envision记录发光。结果示于表1中。

[0354] 程序C

[0355] H23细胞增殖测定

[0356] 使H23 [ATCC (CRL-5800TM)] 细胞在具有10%FBS和1%青霉素-链霉素的RPMI-1640培养基中生长和维持。用在DMSO中稀释的化合物处理细胞, 并进行9点5倍系列稀释。将板置于37℃、5%CO₂中温育4天。在通过向测定板添加100μL CellTiter-Glo试剂 (Promega) 以使它们显色之前, 将板短暂摇动2分钟并使其在室温下温育10分钟。根据CellTiter-Glo方案, 用M5e读板器读板。使用GraphPad Prism软件获得IC₅₀值。室温下持续60分钟的结果示于表1中。板的底部粘附有白色背部密封件, 并且用Enspire或Envision记录发光。结果示于表1中。

[0357] 表1:Wee1酶和细胞数据

[0358]

实施例#	Wee1 酶 IC ₅₀ (nM)	SW480 IC ₅₀ (nM)	H23 IC ₅₀ (nM)
AZD1775	A	B	B
1	A	B	A
2	A	C	A
3	A	-	-
4	A	-	-
5	A	B	A
6	A	B	B
7	A	-	B
8	A	B	C
9	A	B	-
10	A	-	-
11	A	-	A
12	A	C	A
13	A	C	B
14	-	-	B
15	A	C	B
16	A	C	A
17	-	-	B
18	A	-	B
19	A	C	C
20	A	B	B
21	A	-	B

[0359]

实施例#	Wee1 酶 IC ₅₀ (nM)	SW480 IC ₅₀ (nM)	H23 IC ₅₀ (nM)
22	A	C	B
23	A	-	B
24	B	-	-
25	A	-	-
26	B	-	-
27	-	-	C
28	A	-	B
29	A	-	B
30	A	-	A

[0360] 对于Wee1酶IC₅₀:A=单个IC₅₀≤10nM;B=单个IC₅₀>10nM且<100nM;C=单个IC₅₀≥100nM。对于SW480 IC₅₀:A=单个IC₅₀≤100nM;B=单个IC₅₀>100nM且<1000nM;C=单个IC₅₀≥1000nM。对于H23 IC₅₀:A=单个IC₅₀≤100nM;B=单个IC₅₀>100nM且<1000nM;C=单个IC₅₀≥1000nM。

[0361] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的精神的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖与本发明的真实精神和范围一致的所有修改和替代方案。