



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108137597 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680056221.8

(22)申请日 2016.07.27

(30)优先权数据

62/197,667 2015.07.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/044233 2016.07.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/019757 EN 2017.02.02

(71)申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 L·S·卡里克里斯南 B·E·芬克

R·M·博尔齐莱里

G·特奴库奴如 J·S·瓦里尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

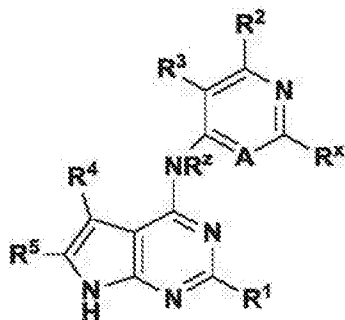
权利要求书7页 说明书65页

(54)发明名称

TGF β 受体拮抗剂

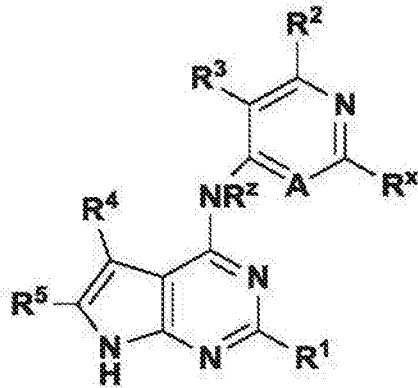
(57)摘要

本发明大体上涉及调节TGF β R-1和TGF β R-2活性的化合物、含有所述化合物的药物组合物和使用本发明化合物治疗增殖性病症和细胞凋亡失调性病症例如癌症的方法。



(I)

1. 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有下式



(I)

其中:

A为CR<sup>y</sup>或N;

R<sup>1</sup>为芳基或杂芳基,其取代有0-5R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup>为氢、含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>y</sup>为氢或卤素;

R<sup>z</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

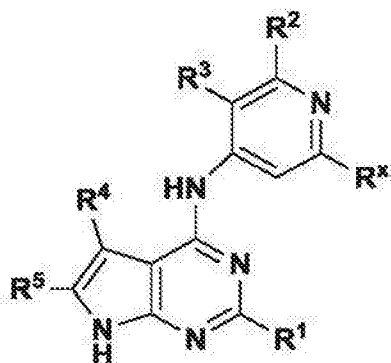
R<sup>13</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>14</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

R<sup>15</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

$R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有式II



(II)

$R^1$ 为芳基或杂芳基,其取代有0-3 $R^6$ ;

$R^2$ 为氢、含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环、 $NHSO_2R^7$ 或 $NHCO R^7$ ;

$R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、 $-CONR^8R^9$ 或 $-OR^{10}$ ;或

$R^3$ 和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

$R^4$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、 $-CH_2NR^{11}R^{12}$ 或 $-CONR^{11}R^{12}$ ;

$R^5$ 为氢、 $-CONHR^{13}$ 、 $-CH_2NHR^{14}R^{15}$ 或 $-NHR^{14}R^{15}$ ;

$R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或 $-NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $CF_3$ 、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、 $-NH_2$ 或 $NHSO_2(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^7$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

$R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

$R^9$ 为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

$R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

$R^{10}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

$R^{11}$ 为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

$R^{12}$ 为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

$R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

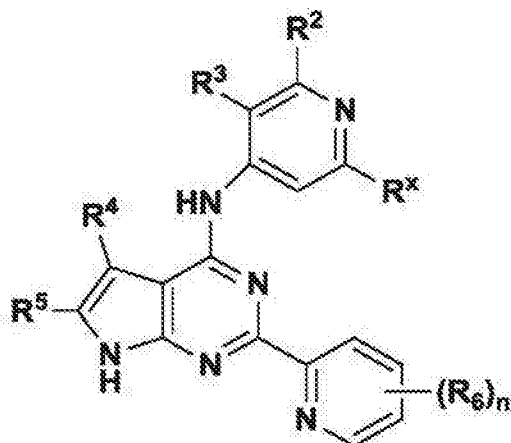
$R^{13}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

$R^{14}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

$R^{15}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

$R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环。

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有式III



(III)

其中:

$R^2$ 为氢、吡咯烷-2-酮、 $\text{NHSO}_2R^7$ 或 $\text{NHCOR}^7$ ;

$R^3$ 为氢、卤素、 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基、 $-\text{CONR}^8R^9$ 或 $-\text{OR}^{10}$ ;或

$R^3$ 和 $-\text{NH}-$ 连接基一起形成含有1-4个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 的杂原子的10-12元杂二环的环;

$R^4$ 为 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}R^{12}$ 或 $-\text{CONR}^{11}R^{12}$ ;

$R^5$ 为氢、 $-\text{CONHR}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{14}R^{15}$ 或 $-\text{NHR}^{14}R^{15}$ ;

$R^x$ 为氢、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $-\text{NHCOC}(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^6$ 为氢、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $\text{NHSO}_2(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^7$ 为 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_3-C_8)$ 环烷基、杂环基烷基、氨基 $(C_1-C_6)$ 烷基或羟基 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^8$ 为氢、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^9$ 为氢或含有1-4个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 的杂原子的5-8元杂环的环;或

$R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 的杂原子的5-8元杂环的环;

$R^{10}$ 为 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^{11}$ 为氢、氨基 $(C_1-C_6)$ 烷基或羟基 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R^{12}$ 为氢、氨基 $(C_1-C_6)$ 烷基或羟基 $(C_1-C_6)$ 烷基;或

$R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 的杂原子的5-8元杂环的环;

$R^{13}$ 为氢或 $(C_1-C_6)$ 烷基;

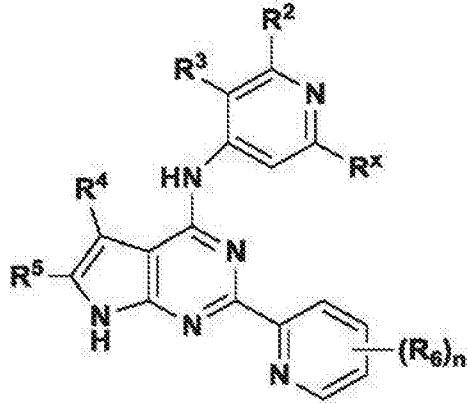
$R^{14}$ 为氢或 $(C_1-C_6)$ 烷基

$R^{15}$ 为氢或 $(C_1-C_6)$ 烷基;或

$R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 的杂原子的5-8元杂环的环;

n为0、1、2或3。

4. 权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有式III



(III)

其中:

R<sup>2</sup>为氢、吡咯烷-2-酮、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>13</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

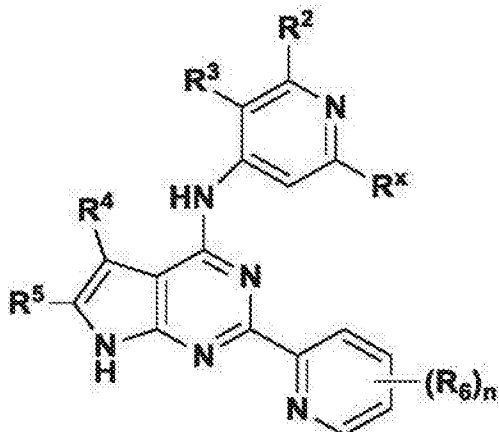
R<sup>14</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

R<sup>15</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

n为0、1或2。

5. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有式III



(III)

其中:

R<sup>2</sup>为氢、吡咯烷-2-酮、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>13</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

R<sup>14</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

R<sup>15</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂

环的环；

n为0或1。

6. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体

其中：

R<sup>2</sup>为氢、吡咯烷-2-酮、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>；

R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>；或

R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环；

R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>；

R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；或

R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

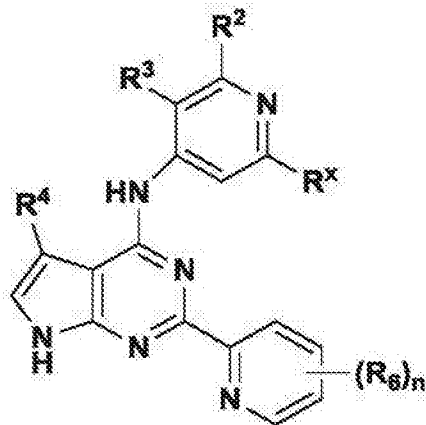
R<sup>13</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>14</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

R<sup>15</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

n为0或1。

7. 权利要求6的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，所述化合物具有下式



(III)

其中：

R<sup>2</sup>为氢或NHCOR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-NHCO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

n为0或1。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

9. 一种组合药物产品,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐连同一种或多种其它治疗活性剂。

10. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

11. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗TGFβR拮抗剂适用的疾病或病状。

12. 权利要求11的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病或病状为癌症。

13. 权利要求12的用途,其中所述癌症为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、多发性骨髓瘤、T-急性淋巴母细胞性白血病或AML。

14. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗TGFβR拮抗剂适用的疾病或病状的药物中的用途。

15. 在有此需要的受试者中治疗TGFβR拮抗剂适用的疾病或病状的方法,所述方法包括施用治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

## TGF $\beta$ 受体拮抗剂

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2015年6月28日提交的美国临时申请62/197,667的优先权,将其全部内容以引用的方式并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及调节TGF $\beta$ R-1和TGF $\beta$ R-2活性的化合物、含有所述化合物的药物组合物和使用本发明化合物治疗增殖性病症和细胞凋亡失调性病症例如癌症的方法。

### 背景技术

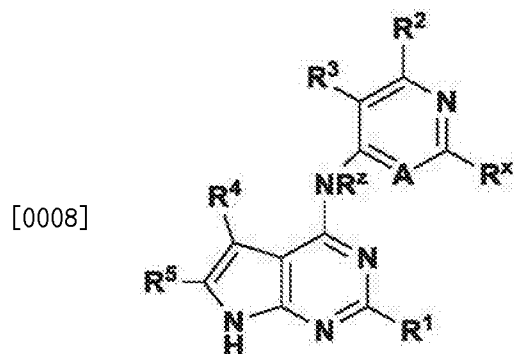
[0004] TGF $\beta$ 为多功能细胞激素,其调节包括细胞增殖和分化、迁移和粘附、胞外基质修饰(包括肿瘤基质和免疫抑制)、血管生成和结缔组织生成在内的众多生物过程(Ling and lee,Current Pharmaceutical Biotech.2011,12:2190-2202)、支持肿瘤进程和晚期疾病的程序。

[0005] TGF $\beta$ 活化型为通过形成分别由丝氨酸苏氨酸1型和2型受体、TGF $\beta$ R-1(ALK5)和TGF $\beta$ R-2构成的膜结合异源四聚体来传递信号的二聚体。当两个1型和两个2型受体结合时,2型组成型活化受体使1型受体的富含甘氨酸和丝氨酸的“GS区域”磷酸化,从而通过胞内信号传递效应分子(Smad2或Smad3)活化信号级联。TGF $\beta$ R-1磷酸化受体Smad2和/或Smad3(RSmads),其与Smad4形成复合物(Shi and Massague,Cell 2003,113:685-700)。这些复合物随后移动至细胞核,其中其诱发导致基因表达改变的多种转录反应(Weiss and Attisano,WIREs Developmental Biology,2013,2:47-63)。TGF $\beta$ 蛋白质为哺乳动物中相关因子大家族的原型成员,其中这些蛋白中有若干种也在其它门类中被识别。通常,已表征两个群组即TGF $\beta$ 样和BMP样配体。此外,在脊椎动物中,已识别七种1型受体和五种2型受体。配体/受体结合的另一层面复杂性为促进配体结合至1型和2型受体复合物的称为3型的辅助受体的潜能。这些3型受体(也称为 $\beta$ 聚糖和内皮糖蛋白)由大型胞外结构域与短细胞质尾构成且结合不同TGF $\beta$ 家族成员(Bernabeu等,Biochem Biophys Acta 2009,1792:954-73)。尽管3型受体促进信号传递,但胞外结构域的裂解可产生隔离配体的可溶性蛋白质和可潜在抑制信号传递(Bernabeu等,Biochem Biophys Acta 2009,1792:954-73)。尽管此大家族的多重冗余性对鉴别选择性抑制剂造成挑战,但TGF $\beta$ R-1和-2为TGF $\beta$ 配体接合的相对选择性靶。

[0006] TGF $\beta$ 信号传递的改变与多种人类病症(包括纤维化、炎症、骨骼、肌肉和心血管病症和癌症)有关(Harradine等,2006,Annals of Medicine 38:403-14)。在人类癌症中,TGF $\beta$ 信号传递改变可发生在生殖系中或在各种癌症类型中自发产生。TGF $\beta$ 还为血管生成的强有力诱导物,其提供实体肿瘤的关键支持系统和用于肿瘤细胞传播的机制(Bui js等,2011,Curr Pharmaceutical Biotech,12:2121-37)。因此,已在多种疾病状态中采用多种抑制TGF $\beta$ 信号传递的策略。

## 发明内容

[0007] 在本发明的第一方面,提供式(I)化合物



(I)

[0009] 其中:

[0010] A为CR<sup>y</sup>或N;

[0011] R<sup>1</sup>为芳基或杂芳基,其取代有0-5R<sup>6</sup>;

[0012] R<sup>2</sup>为氢、含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

[0013] R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

[0014] R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

[0015] R<sup>4</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

[0016] R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

[0017] R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0018] R<sup>y</sup>为氢或卤素;

[0019] R<sup>z</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0020] R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0021] R<sup>7</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0022] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0023] R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

[0024] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0025] R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0026] R<sup>11</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0027] R<sup>12</sup>为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0028] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0029] R<sup>13</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0030]  $R^{14}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

[0031]  $R^{15}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或

[0032]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0033] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0034] 在另一方面,提供包含本发明化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

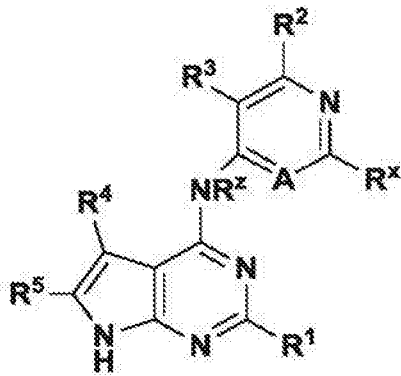
[0035] 在另一方面,提供用于治疗的本发明化合物或其药学上可接受的盐。具体地,提供用于治疗TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病或病状的本发明化合物。

[0036] 在另一方面,提供治疗癌症、纤维化、炎症、骨骼、肌肉和心血管病症的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的TGF $\beta$ R拮抗剂。

### 具体实施方式

[0037] 在本发明的第一方面,提供式(I)化合物

[0038]



(I)

[0039] 其中:

[0040] A为CR<sup>y</sup>或N;

[0041]  $R^1$ 为芳基或杂芳基,其取代有0-5 $R^6$ ;

[0042]  $R^2$ 为氢、含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

[0043]  $R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或 $R^3$ 和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

[0044]  $R^4$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

[0045]  $R^5$ 为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

[0046]  $R^x$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0047]  $R^y$ 为氢或卤素;

[0048]  $R^z$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0049]  $R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0050]  $R^7$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或

羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0051] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0052] R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0053] R<sup>10</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0054] R<sup>11</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0055] R<sup>12</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0056] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0057] R<sup>13</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0058] R<sup>14</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

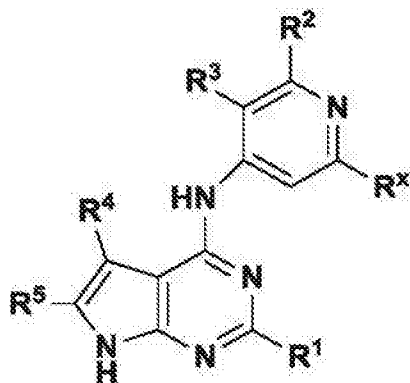
[0059] R<sup>15</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0060] R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0061] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0062] 在本发明的第二方面(在第一方面的范围内),提供式(II)化合物

[0063]



(II)

[0064] R<sup>1</sup>为芳基或杂芳基,其取代有0-3R<sup>6</sup>;

[0065] R<sup>2</sup>为氢、含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

[0066] R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

[0067] R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

[0068] R<sup>4</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

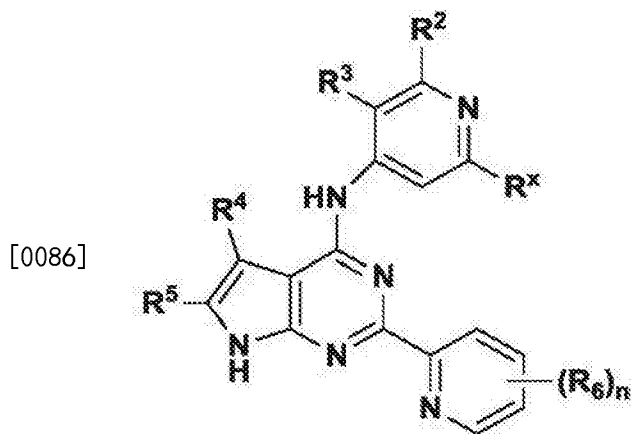
[0069] R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

[0070] R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-NHCO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0071] R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0072] R<sup>7</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

- [0073]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0074]  $R^9$ 为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；或
- [0075]  $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0076]  $R^{10}$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0077]  $R^{11}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0078]  $R^{12}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0079]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0080]  $R^{13}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0081]  $R^{14}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基
- [0082]  $R^{15}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0083]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0084] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0085] 在本发明的第三方面,提供式 (III) 化合物

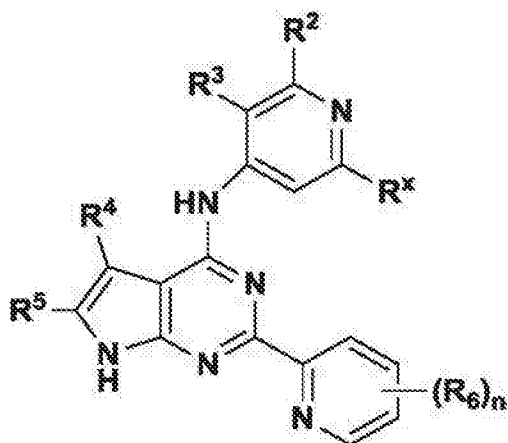


(III)

- [0087] 其中：
- [0088]  $R^2$ 为氢、吡咯烷-2-酮、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>；
- [0089]  $R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>；或
- [0090]  $R^3$ 和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环；
- [0091]  $R^4$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；
- [0092]  $R^5$ 为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>；
- [0093]  $R^x$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-NHCO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0094]  $R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0095]  $R^7$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

- [0096]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0097]  $R^9$ 为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；或 $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0098]  $R^{10}$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0099]  $R^{11}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0100]  $R^{12}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0101]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0102]  $R^{13}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0103]  $R^{14}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基
- [0104]  $R^{15}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0105]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0106] n为0、1、2或3；
- [0107] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0108] 在本发明的第四方面，提供式 (III) 化合物

[0109]

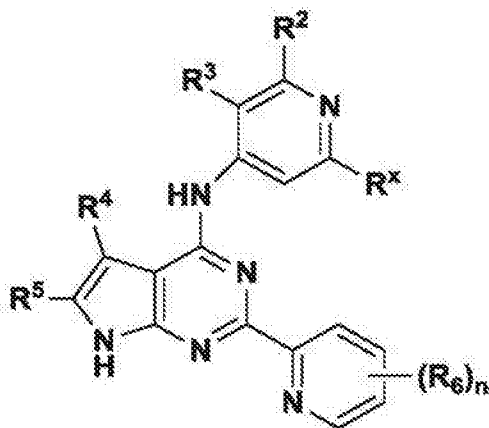


(III)

- [0110] 其中：
- [0111]  $R^2$ 为氢、吡咯烷-2-酮、 $\text{NHSO}_2R^7$ 或 $\text{NHCOR}^7$ ；
- [0112]  $R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、 $-\text{CONR}^8R^9$ 或 $-\text{OR}^{10}$ ；或
- [0113]  $R^3$ 和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环；
- [0114]  $R^4$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}R^{12}$ 或 $-\text{CONR}^{11}R^{12}$ ；
- [0115]  $R^5$ 为氢、 $-\text{CONHR}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{14}R^{15}$ 或 $-\text{NHR}^{14}R^{15}$ ；
- [0116]  $R^x$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 $-\text{NHC}(C_1-C_6)$  烷基；
- [0117]  $R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $\text{NHSO}_2$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0118]  $R^7$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

- [0119]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0120]  $R^9$ 为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；或
- [0121]  $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0122]  $R^{10}$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0123]  $R^{11}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0124]  $R^{12}$ 为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0125]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0126]  $R^{13}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0127]  $R^{14}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基
- [0128]  $R^{15}$ 为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或
- [0129]  $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；
- [0130] n为0、1或2；
- [0131] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0132] 在本发明的第五方面，提供式 (III) 化合物

[0133]



(III)

- [0134] 其中：
- [0135]  $R^2$ 为氢、吡咯烷-2-酮、 $\text{NHSO}_2R^7$ 或 $\text{NHCOR}^7$ ；
- [0136]  $R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、 $-\text{CONR}^8R^9$ 或 $-\text{OR}^{10}$ ；或
- [0137]  $R^3$ 和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环；
- [0138]  $R^4$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}R^{12}$ 或 $-\text{CONR}^{11}R^{12}$ ；
- [0139]  $R^5$ 为氢、 $-\text{CONHR}^{13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{14}R^{15}$ 或 $-\text{NHR}^{14}R^{15}$ ；
- [0140]  $R^x$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 $-\text{NHCOC}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0141]  $R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $\text{NHSO}_2$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0142]  $R^7$ 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或

羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0143] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0144] R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

[0145] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0146] R<sup>10</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0147] R<sup>11</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0148] R<sup>12</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0149] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0150] R<sup>13</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0151] R<sup>14</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

[0152] R<sup>15</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;或

[0153] R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0154] n为0或1;

[0155] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0156] 在本发明的第六方面,提供式(III)化合物

[0157] 其中:

[0158] R<sup>2</sup>为氢、吡咯烷-2-酮、NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或NHCOR<sup>7</sup>;

[0159] R<sup>3</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>;或

[0160] R<sup>3</sup>和-NH-连接基一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的10-12元杂二环的环;

[0161] R<sup>4</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

[0162] R<sup>5</sup>为氢、-CONHR<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>或-NHR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

[0163] R<sup>x</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-NHCO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0164] R<sup>6</sup>为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0165] R<sup>7</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0166] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0167] R<sup>9</sup>为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;或

[0168] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环;

[0169] R<sup>10</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

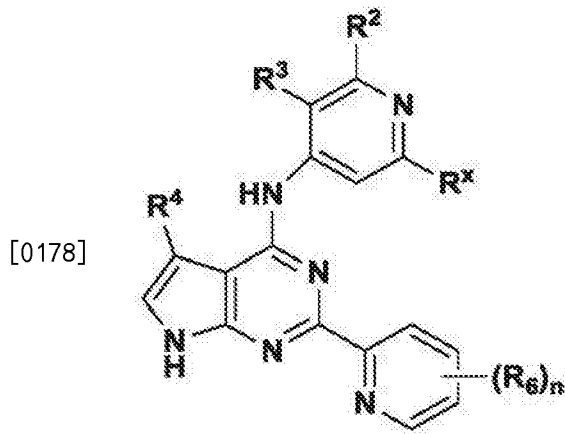
[0170] R<sup>11</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0171] R<sup>12</sup>为氢、氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0172] R<sup>13</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0173] R<sup>14</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

- [0174]  $R^{15}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0175] n为0或1；  
 [0176] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。  
 [0177] 在本发明的第七方面，提供式(III)化合物



## (III)

- [0179] 其中：  
 [0180]  $R^2$ 为氢或NHCOR<sup>7</sup>；  
 [0181]  $R^3$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-OR<sup>10</sup>；  
 [0182]  $R^4$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；  
 [0183]  $R^x$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0184]  $R^6$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-NH<sub>2</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0185]  $R^7$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0186]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0187]  $R^9$ 为氢或含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；或  
 [0188]  $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所连接的氮一起形成含有1-4个选自-O-、-S-和-N-的杂原子的5-8元杂环的环；  
 [0189]  $R^{10}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0190]  $R^{11}$ 为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0191]  $R^{12}$ 为氢、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；  
 [0192] n为0或1；  
 [0193] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。  
 [0194] 在另一方面，提供选自在第一方面范围内的示例性实施例的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。  
 [0195] 在另一方面，提供选自在任何上述方面范围内的化合物的任何子列表的化合物。  
 [0196] II. 本发明的其它实施方案  
 [0197] 在另一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶

剂合物。

[0198] 在另一个实施方案中,本发明提供制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0199] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,其包括向有此治疗和/或预防需要的患者单独施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物或任选其与另一种本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂的组合。

[0200] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,该癌症包括但不限于小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、胰腺癌、肝癌、肝细胞癌、神经母细胞瘤、其它实体肿瘤或其它血液癌症。

[0201] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,该癌症包括但不限于小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、多发性骨髓瘤、T-急性淋巴母细胞性白血病或AML。

[0202] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防与TGF- $\beta$ 表达异常有关的马凡氏(Marfan's)综合征及相关疾病、病症和病状的方法。

[0203] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防纤维化例如肝或肺纤维化的方法。

[0204] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗的本发明化合物。

[0205] 在另一个实施方案中,本发明提供同时、分开或依次用于治疗的本发明化合物与额外治疗剂的组合制剂。

[0206] III. 治疗应用

[0207] 本发明式(I)化合物为TGF $\beta$ R拮抗剂且在治疗TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病和病状方面具有潜在效用。

[0208] 在一个实施方案中,提供治疗有此需要的受试者中的TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病或病状的方法,其包括施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0209] 在另一个实施方案中,提供治疗有此需要的受试者中的慢性自体免疫和/或炎症病状的方法,其包括施用治疗有效量的一种或多种式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0210] 在另一个实施方案中,提供治疗有此需要的受试者中的癌症的方法,其包括施用治疗有效量的一种或多种式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0211] 在一个实施方案中,有此需要的受试者为哺乳动物,具体为人类。

[0212] 据信TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗与系统或组织炎症、对感染或缺氧的炎症响应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化有关的各种疾病或病状及预防和治疗病毒感染。

[0213] TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗纤维化病状,例如特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕形成、硬皮症和心脏纤维化。

[0214] TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗癌症,包括血液、上皮(包括肺、乳腺和结肠)癌、中线癌、间叶、肝、肾和神经肿瘤。

[0215] 术语“TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病或病状”意在包括任何或全部上述疾病状态。

[0216] 当可用于治疗时,式(I)化合物及其药学上可接受的盐可作为该化合物本身施用,其更通常作为药物组合物存在。

[0217] 药物组合物可按每单位剂量含有预定量活性成分的单位剂型存在。优选单位剂量组合物为含有日剂量或子剂量或其适当部分的活性成分的那些单位剂量组合物。因此，可一天超过一次地施用这些单位剂量。优选单位剂量组合物为含有如本文上文指出的日剂量或子剂量(用于一天施用超过一次)或其适当部分的活性成分的那些单位剂量组合物。

[0218] 可由本发明化合物治疗的癌症类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌和骨癌。这些癌症类型的实例包括神经母细胞瘤、肠癌(例如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉癌和遗传性非息肉结肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓质癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿系统癌、黑色素瘤、脑肿瘤(例如神经胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑脊髓膜瘤、神经管胚细胞瘤和周围神经外胚层母细胞瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

[0219] 除在肿瘤中发现的细胞凋亡缺陷外，据信在消除由于抗细胞凋亡引起的免疫系统的自身反应细胞能力方面的缺陷在自体免疫疾病的发病机制方面具有重要作用。自体免疫疾病的特征在于免疫系统细胞产生对抗其自身器官和分子的抗体或直接攻击组织，导致后者受破坏。彼等自身反应细胞未能经历细胞凋亡导致表现出疾病。在自体免疫疾病(例如系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎)中已确定细胞凋亡调节方面的缺陷。

[0220] 本发明化合物本身或与其它治疗剂或放射治疗组合或共同施用以用于治疗特定类型癌症。因此，在一个实施方案中，本发明化合物与放射治疗或具有抑制细胞生长或抗增殖活性的第二治疗剂共同施用。适宜抑制细胞生长化疗化合物包括但不限于(i) 抗代谢物、(ii) DNA断裂剂、(iii) DNA交联剂、(iv) 嵌入剂、(v) 蛋白质合成抑制剂、(vi) 拓扑异构酶I毒物例如喜树碱或拓扑替康、(vii) 拓扑异构酶II毒物、(viii) 微管定向剂、(ix) 激酶抑制剂、(x) 混杂研究剂、(xi) 激素和(xii) 激素拮抗剂。考虑本发明化合物可与任何落在以上12类中的已知药物和任何当前在开发中的未来药物联用。具体地，考虑本发明化合物可与当前护理标准和在可预见的未来形成的任何护理标准联用。特定剂量和给药方案应基于医师的进化知识和本领域一般技术。

[0221] 本文进一步提供治疗方法，其中本发明化合物连同一种或多种免疫-肿瘤剂施用。本文使用的免疫-肿瘤剂(也称为癌症免疫治疗)可有效在个体中增强、刺激和/或上调免疫反应。在一方面，连同免疫-肿瘤剂施用本发明化合物在抑制肿瘤生长方面具有协同功效。

[0222] 在一方面，在施用免疫-肿瘤剂前依序施用本发明化合物。在另一方面，与免疫-肿瘤剂同时施用本发明化合物。在另一方面，在施用免疫-肿瘤剂后依序施用本发明化合物。

[0223] 在另一方面，本发明化合物可与免疫-肿瘤剂共同调配。

[0224] 免疫-肿瘤剂包括例如小分子药物、抗体或其它生物或小分子。生物免疫-肿瘤剂的实例包括但不限于癌症疫苗、抗体和细胞激素。在一方面，该抗体为单克隆抗体。在另一方面，该单克隆抗体为人源化或人类抗体。

[0225] 在一方面,该免疫-肿瘤剂为(i)刺激(包括辅助刺激)受体的促效剂或(ii)T细胞上抑制(包括辅助抑制)信号的拮抗剂,二者均导致放大抗原特异性T细胞反应(通常称为免疫检查点调节器)。

[0226] 某些刺激和抑制分子为免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至辅助刺激或辅助抑制受体的膜结合配体的一个重要家族为B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合至辅助刺激或辅助抑制受体的膜结合配体的另一个家族为结合至同源TNF受体家族成员的TNF分子家族,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 $\alpha$ /TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、LT $\beta$ R、淋巴毒素 $\alpha$ 1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0227] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为抑制T细胞活化的细胞激素(例如IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF或其它免疫抑制细胞激素)或刺激T细胞活化以刺激免疫反应的细胞激素。

[0228] 在一方面,T细胞反应可通过本发明化合物与以下一或多者的组合来刺激:(i)抑制T细胞活化的蛋白质拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂),例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4;和(ii)刺激T细胞活化的蛋白质激动剂,例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0229] 可与本发明化合物组合用于治疗癌症的其它药物包括NK细胞上抑制受体的拮抗剂或NK细胞上活化受体的激动剂。例如,本发明化合物可与KIR拮抗剂例如利利单抗组合。

[0230] 用于组合治疗的其它药物包括抑制或减少巨噬细胞或单核细胞的药物,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,例如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249;W013169264;W014/036357)。

[0231] 在另一方面,本发明化合物可与以下一或多者联用:拼接正向共同刺激受体的激动剂,通过抑制受体、拮抗剂减弱信号传递的封端剂和一种或多种系统增加抗肿瘤T细胞频率的药物、在肿瘤微环境中克服独特免疫抑制路径的药物(例如阻断抑制受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、减少或抑制Tregs(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗)或通过体外抗CD25珠粒减少)、抑制代谢酶例如IDO或逆转/阻止T细胞无反应性或衰竭)和在肿瘤部位引发先天免疫活化和/或炎症的药物。

[0232] 在一方面,该免疫-肿瘤剂为CTLA-4拮抗剂,例如拮抗CTLA-4抗体。适宜CTLA-4抗体包括例如YERVOY(易普利姆玛)或曲美木单抗。

[0233] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为PD-1拮抗剂,例如拮抗PD-1抗体。适宜PD-1抗体包括例如OPDIVO(尼沃单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗)或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。该免疫-肿瘤剂还可包括皮地珠单抗(CT-011),但其对PD-1结合的特异性已受到质疑。靶向PD-1受体的另一途径为由融合至IgG1的Fc部分的PD-L2(B7-DC)的细胞外结构域构成的重组蛋白质,其称为AMP-224。

[0234] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为PD-L1拮抗剂,例如拮抗PD-L1抗体。适宜PD-L1抗体包括例如MPDL3280A (RG7446;W02010/077634)、杜拉鲁单抗 (MEDI4736)、BMS-936559 (W02007/005874) 和MSB0010718C (W02013/79174)。

[0235] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为LAG-3拮抗剂,例如拮抗LAG-3抗体。适宜LAG3抗体包括例如BMS-986016 (W010/19570、W014/08218) 或IMP-731或IMP-321 (W008/132601、W009/44273)。

[0236] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD137 (4-1BB) 激动剂,例如激动CD137抗体。适宜CD137抗体包括例如乌瑞鲁单抗和PF-05082566 (W012/32433)。

[0237] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为GITR激动剂,例如激动GITR抗体。适宜GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (W006/105021、W009/009116) 和MK-4166 (W011/028683)。

[0238] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为IDO拮抗剂。适宜IDO拮抗剂包括例如INCB-024360 (W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、吡啶西莫或NLG-919 (W009/73620、W009/1156652、W011/56652和W012/142237)。

[0239] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为OX40激动剂,例如激动OX40抗体。适宜OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0240] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为OX40L拮抗剂,例如拮抗OX40抗体。适宜OX40L拮抗剂包括例如RG-7888 (W006/029879)。

[0241] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD40激动剂,例如激动CD40抗体。在另一个实施方案中,该免疫-肿瘤剂为CD40拮抗剂,例如拮抗CD40抗体。适宜CD40抗体包括例如鲁卡木单抗或达西珠单抗。

[0242] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD27激动剂,例如激动CD27抗体。适宜CD27抗体包括例如瓦利路单抗。

[0243] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为MGA271 (结合至B7H3) (W011/109400)。

[0244] 该组合治疗意在包括以依序方式施用这些治疗剂,即其中各个治疗剂在不同时间施用和以大体上同时的方式施用这些治疗剂或该等治疗剂中的至少二者。可例如通过向个体施用具有固定比例的各个治疗剂的单一剂型或各个治疗剂的多个单一剂型达成大体上同时施用。可通过包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌肉内途径且通过黏膜组织直接吸收的任何适当途径实现依序或大体上同时施用各个治疗剂。可通过相同途径或通过不同途径施用该等治疗剂。例如,可通过静脉注射施用经选择的组合的第一治疗剂,而该组合的其它治疗剂可口服施用。可选择地,全部治疗剂均可例如口服施用或可通过静脉注射施用全部治疗剂。组合治疗还可包括与其它生物活性成分和非药物治疗(例如手术或辐射治疗)进一步组合施用上述治疗剂。当该组合治疗还包括非药物治疗时,只要达成获自该治疗剂与非药物治疗组合的共同作用的有利功效,可在任何适宜时间进行该非药物治疗。例如,在适当情形下,当从施用该治疗剂暂时除移该非药物治疗(或许数日或甚至数周)时,仍可达成有利功效。

[0245] 可按其它具体形式实施本发明而不脱离其范围或主要属性。本发明包括本文指出的全部本发明优选方面的组合。应理解本发明任何和全部实施方案可与任何其它实施方案组合以描述额外实施方案。还应理解实施方案的各个独立元素为其本身独立实施方案。此

外,实施方案的任何元素意在与获自任何实施方案的任何和全部其它元素组合以描述额外实施方案。

#### [0246] IV. 药物组合物和给药

[0247] 本发明还提供包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂及任选的一种或多种上述其它治疗剂一起调配的治疗有效量的一种或多种式I化合物的药学上可接受的组合物。如下文详细描述,可具体调配本发明药物组合物用于以固体或液体形式施用,包括适用于下列施用方式的那些:(1)口服施用,例如灌剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如用于口腔、舌下和系统吸收的那些)、丸剂、粉剂、颗粒、应用于舌的糊状物;(2)非经肠施用,例如作为例如无菌溶液或混悬液或持续释放制剂通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;(3)局部应用,例如作为应用于皮肤的乳霜、软膏或控制释放贴片或喷雾;(4)经阴道或直肠,例如作为子宫托、乳霜或发泡体;(5)经舌下;(6)经眼;(7)经皮;或(8)经鼻。

[0248] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理范围的医药判断下适于与人体和动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症且符合合理效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0249] 本文所使用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制备助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或空间酸)或参与将主体化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分的溶剂包封材料。各种载体必须与制剂的其它成分相容且对患者不会造成伤害方面是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花子油、麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酞;和(22)其它用于药物制剂的无毒相容物质。

[0250] 湿润剂、乳化剂和润滑剂例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁及着色剂、脱模剂、涂布剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂还可存在于组合物中。

[0251] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、二丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -维生素E等;和(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0252] 本发明制剂包括适宜口服、经鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或非经肠施用的那些。制剂可便利地以单位剂型存在并可通过药物技术中已知的任何方法制备。可与载体材料组合以制备单一剂型的活性成分的用量将根据所治疗的患者和具体施用模式而变化。可与载体材料组合来制备单一剂型的活性成分的用量一般应为产生治疗功效的化合物用量。通常,就百分比而言,此用量可介于约0.1%至约99%的活性成分,优选地约5%至约70%,更优选地约10%至约30%。

[0253] 在某些实施方案中,本发明制剂包含选自以下的赋形剂:环糊精、纤维素、脂质体、成胶剂(例如胆汁酸)和可聚合载体(例如聚酯和聚酐);和本发明化合物。在某些实施方案中,上述制剂得到具有口服生物利用度的本发明化合物。

[0254] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,可通过使本发明化合物与液体载体或经细分散的固体载体或二者均匀且紧密结合且随后按需使产物成型来制备制剂。

[0255] 本发明适宜口服施用的制剂可呈胶囊、锭剂、丸剂、片剂、含片(使用调味基质且通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、粉剂、颗粒的形式或作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬液或作为水包油或油包水液体乳液或作为酞剂或糖浆或作为片剂(使用惰性基质例如明胶或甘油或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等,其各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明化合物还可作为推注剂、舐剂或糊状物施用。

[0256] 在用于口服施用的本发明固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭、粉剂、颗粒、锭剂等)中,活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(例如柠檬酸钠或磷酸氢钙)和/或下列任一者混合:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅胶;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵化合物和表面活性剂,例如泊洛沙姆和月桂基硫酸钠;(7)湿润剂,例如十六烷醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土黏土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸及其混合物;(10)着色剂;和(11)控制释放剂,例如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情形下,药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型固体组合物还可在使用例如乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬壳明胶胶囊中用作填充剂。

[0257] 可通过压制或模压任选使用一种或多种辅助成分来制备片剂。可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压制片剂。可通过在适宜机器中模压经惰性液体稀释剂润湿的化合物粉末的混合物来制备模压片剂。

[0258] 本发明药物组合物的片剂和其它固体剂型例如糖锭、胶囊、丸剂和颗粒可任选加刻痕或制备有包衣和外壳(例如肠溶包衣或药物调配技术中已知的其它包衣)。其还可使用例如变化比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来调配以缓慢或控制释放其中的活性成分以提供期望释放曲线。其可经调配以用于快速释放,例如冷冻干燥。其可如下灭菌:例如通过细菌截留过滤器过滤或通过使用前立即并入呈可溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂。这些组合物还可任选含有乳浊剂和可为仅或优先在胃肠道特定位置任选以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括可聚物质和蜡。活性成分还可呈(若适当)具有一种或多种上述赋形剂的微囊封形式。

[0259] 用于口服施用本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除活性成分外,液体剂型可含有通常用于本领域的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基

酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨醇脂肪酸酯及其混合物。

[0260] 除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括辅料例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0261] 除活性化合物外,混悬液可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0262] 用于直肠或阴道施用的本发明药物组合物的制剂可作为栓剂存在,其可通过混合一种或多种本发明化合物与一种或多种适宜无刺激性赋形剂或载体来制备,适宜无刺激性赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,其在室温为固体,但在人体温度为液体且由此可在直肠或阴道内融化并释放活性化合物。

[0263] 适合阴道施用的本发明制剂还包括含有在本领域中已知适当的载体的子宫托、棉塞、乳霜、凝胶、糊状物、发泡体或喷雾制剂。

[0264] 用于局部或经皮施用本发明化合物的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊状物、乳霜、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入物。活性化合物可在灭菌条件下与药学上可接受的载体及与任何需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0265] 软膏、贴片、乳霜和凝胶除本发明活性化合物外可含有赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0266] 粉末和喷雾剂除本发明化合物外可含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可额外含有常规推进剂,例如氯氟烃和挥发性未经取代的烃例如丁烷和丙烷。

[0267] 经皮贴片具有提供本发明化合物至人体的可控递送的额外优点。这些剂型可通过在适当介质中溶解或分散化合物来制备。吸收促进剂还可用于增加穿过皮肤的化合物通量。此通量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0268] 眼用制剂、眼膏、粉末、溶液等也在本发明范围内。

[0269] 适宜非经肠施用的本发明药物组合物包括与一种或多种药学上可接受的灭菌等渗水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液或可在使用前复溶得到无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末组合的一种或多种本发明化合物,其可含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预定接受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0270] 可用于本发明药物组合物的适宜水性或非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适宜混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射有机酯(例如油酸乙酯)。适度流动性的维持方法为例如通过使用例如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所需的粒径且通过使用表面活性剂。

[0271] 这些组合物还可含有辅料,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。预防微生物作用于本发明化合物可通过包含多种抗细菌和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等确保。还期望在组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。此外,可注射药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的物质例如单硬脂酸铝和明胶达成。

[0272] 在一些情形下,为了延长药物功效,期望减缓从皮下或肌肉注射剂吸收药物。这可通过使用具有不良水溶性的结晶或无定形材料的液体混悬液达成。吸收药物的速率则取决

于其溶解速率,继而可取决于晶体尺寸和结晶形式。可选择地,延迟吸收非经肠施用的药物形式通过将药物溶解或分散在油性媒剂中达成。

[0273] 可注射储库形式可通过在生物可降解聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成本申请化合物的微囊封基质来制备。可根据药物与聚合物的比例、使用的特定聚合物的特性控制药物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库式可注射制剂还通过将药物包封在与人体组织相容的脂质体或微乳液中制备。

[0274] 当将本发明化合物作为药品施用至人类和动物时,其本身可给予或作为含有与药学上可接受的载体组合的例如0.1至99%(更优选10至30%)活性成分的药物组合物给予。

[0275] 无论所选择的施用途径如何,通过本领域技术人员已知的常规方法将可按适宜水合物形式使用的本发明化合物和/或本发明药物组合物调配为药学上可接受的剂型。

[0276] 可改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得活性成分有效达到针对特定患者、组合物和施用模式的期望治疗反应但对患者无毒性的量。

[0277] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括使用的本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性和施用途径、施用时间,使用的特定化合物的排泄或代谢速率,吸收速率和程度、治疗持续时间、与使用的特定组合物联用的其它药物、化合物和/或材料、待治疗患者的年龄、性别、体重、条件、一般健康及先前医学病史和医药领域中已知的类似因素。

[0278] 本领域医师或兽医可容易地确定并开具所需要的药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可按低于达成期望治疗功效所需要的水平开始用于药物组合物中的本发明化合物的剂量并逐渐增加剂量直至达成期望功效。

[0279] 通常,本发明化合物的适宜每日剂量可为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物含量。此有效剂量一般将取决于上述因素。通常,用于患者的本发明化合物的口服、静脉内、脑室内和皮下剂量可为约0.01至约50mg/千克体重/日。

[0280] 活性化合物的有效每日剂量可按需作为以适宜间隔分开施用的二、三、四、五、六或更多个亚剂量施用,任选呈单位剂型。在本发明某些方面,剂量每天施用一次。

[0281] 虽然可单独施用本发明化合物,但优选作为药物制剂(组合物)施用所述化合物。

[0282] 定义


[0283] 除非本文另作具体说明,否则对单数的提及还可包括复数。例如,“一个”可指一个或一或多个。

[0284] 除非另作说明,否则推定任何具有不满足价数的杂原子具有足够使价数满足的氢原子。

[0285] 在说明书和所附权利要求书中,给定化学式或名称应涵盖所有立体和光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本申请范围内。在所述化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体且所有上述稳定异构体均涵盖于本申请内。本申请描述了本申请化合物的顺式和反式(或E-和Z-)几何异构体且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本申请化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。光学活性形式可如下制备:拆分外消旋形式或从光学活性原料合成。用于制备本申请化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本申请部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法(例如通过层析或分段结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本申请最

终产物。这些最终产物的游离形式和盐均在本申请范围内。如果需要,则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本申请异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本申请化合物、其游离形式和盐可按多种互变异构体形式存在,其中氢原子转移到分子的其它部分且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是,可存在的所有互变异构体形式均包括在本申请内。

[0286] 除非另作定义,否则当取代基注明为“任选取代”时,取代基选自例如取代基例如烷基、环烷基、芳基、杂环、卤素、羟基、烷氧基、氧代、酰基、芳基氧基、酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、经二取代的胺(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、经取代的酰基氨基、经取代的芳基氨基、经取代的芳烷酰基氨基、硫醇、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基(例如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )、经取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基(例如 $-\text{CONH}_2$ )、经取代的氨甲酰基(例如 $-\text{CONH}$ 烷基、 $-\text{CONH}$ 芳基、 $-\text{CONH}$ 芳基烷基)或其中氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情形、烷氧基羰基、芳基、经取代的芳基、胍基、杂环基(例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等)和经取代的杂环基。

[0287] 出于明确的目的并依照本领域标准惯例,符号  用于式和表中以显示部分或取代基与结构母核/核心的连接键。

[0288] 此外,出于明确的目的,其中取代基具有未在两个字母或符号间之破折号(-);此系用于表明取代基的连接点。例如, $-\text{CONH}_2$ 系通过碳原子连接。

[0289] 此外,出于明确的目的,当在实线末端未显示取代基时,此表明具有连接至该键之甲基( $\text{CH}_3$ )。

[0290] 本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有特定数目碳原子的支链和直链饱和和脂肪族烃基。例如,“ $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ 烷基”指具有1至6个碳原子的烷基。实例烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

[0291] 术语“烯基”指含有一或多个双键且通常长度为2至20个碳原子的直链或支链烃基。例如,“ $\text{C}_2$ 至 $\text{C}_8$ 烯基”含有二至八个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0292] 术语“炔基”指含有一或多个三键且通常长度为2至20个碳原子的直链或支链烃基。例如,“ $\text{C}_2$ 至 $\text{C}_8$ 炔基”含有二至八个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0293] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”指 $-\text{O}-$ 烷基。“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基”(或烷基氧基)意在包括 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 和 $\text{C}_6$ 烷氧基。实例烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。相似地,“烷硫基”或“硫代烷氧基”代表通过硫桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的烷基,例如甲基 $-\text{S}-$ 和乙基 $-\text{S}-$ 。

[0294] 术语“芳基”,单独或作为较大部分例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的一部分,指总共具有5至15个环成员的单环、双环和三环系统,其中该系统中至少一个环

为芳族且其中该系统中各个环含有三至七个环成员。在本发明某些实施方案中，“芳基”指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯、二氢茛基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”指连接至芳环的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合芳基可在环烷基环或芳族环上的适宜位置连接至另一个基团。例如：



[0295]



[0296] 从环系统画出的带箭头线表明键可连接至任何适宜环原子。

[0297] 本文使用的术语“苄基”指其上一个氢原子由苯基代替的甲基。

[0298] 术语“环烷基”指环化烷基。C<sub>3-6</sub>环烷基意在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>环烷基。实例环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支链环烷基例如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。术语“环烯基”指环化烯基。C<sub>4-6</sub>环烯基意在包括C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>环烯基。实例环烯基包括但不限于环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0299] 术语“环烷基烷基”指键接至连接至化合物核心的烷基的环烷基或经取代的环烷基。

[0300] “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意在包括经1或多个卤素取代的具有特定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。卤代烷基实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟代烷基”，其意在包括经1或多个氟原子取代的具有特定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。

[0301] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示通过氧桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的卤代烷基。例如，“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷氧基。卤代烷氧基实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。相似地，“卤代烷硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示通过硫桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的卤代烷基，例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0302] 本文使用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”意指稳定3-、4-、5-、6-或7-员单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-员多环杂环，其为饱和、部分不饱和或全部不饱和且其含有碳原子和1、2、3或4个独立选自N、O和S的杂原子；和包括其中上述任何杂环稠合至苯环的任何多环基团。可任选氧化氮和硫杂原子（即N→O和S(O)<sub>p</sub>，其中p为0、1或2）。氮原子可经取代或未经取代（即N或NR，其中R为H或另一个取代基（若定义））。杂环在可产生稳定结构的任何杂原子或碳原子连接至其侧基。若所得化合物是稳定的，则本文描述的杂环的碳或氮原子可经取代。可任选季铵化在杂环中的氮。优选地，当在杂环中S和O原子的总数超过1时，这些杂原子不彼此相邻。优选地，杂环中S和O原子的总数不超过1。当使用术语“杂环”时，其意在包括杂芳基。

[0303] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并硫代咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯



[0309] 术语“杂环烷基”指键接至连接至化合物的核心的烷基的杂环基或经取代的杂环基。

[0310] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷物质(例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根)或带正电荷物质(例如钠离子( $\text{Na}^+$ )、钾离子( $\text{K}^+$ )、钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )、铵离子( $\text{R}_n\text{NH}_m^+$ , 其中 $n=0-4$ 且 $m=0-4$ )等)。

[0311] 术语“吸电子基团”(EWG)是指使键极化的取代基,其向自身吸引电子密度并远离其它相连原子。EWG实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、卤代烷基、 $\text{NO}_2$ 、砜、亚砜、酯、磺酰胺、甲酰胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}(0)$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、苯基、杂芳基、 $-O-$ 苯基和 $-O-$ 杂芳基。EWG的优选实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、 $\text{SO}_2$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{CONH}$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{CON}$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 和杂芳基。EWG的更优选实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 和 $\text{CN}$ 。

[0312] 本文所用的术语“胺保护基团”意指在有机合成技术中已知用于保护胺基团的任何基团,其对于酯还原剂、二取代肼、 $\text{R}^4-\text{M}$ 和 $\text{R}^7-\text{M}$ 、亲核试剂、肼还原剂、活化剂、强碱、受阻胺碱和环化剂是稳定的。符合这些标准的上述胺保护基团包括Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) 和 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) 中列举的那些,通过引用的方式将其内容并入本文。胺保护基团的实例包括但不限于以下类型:(1) 酰基类型,例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基;(2) 芳族氨基甲酸酯类型,例如苄基氧基羰基(Cbz)和经取代的苄基氧基羰基、1-(对联苯)-1-甲基乙氧基羰基和9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc);(3) 脂族氨基甲酸酯类型,例如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙基氧基羰基;(4) 环状烷基氨基甲酸酯类型,例如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基;(5) 烷基类型,例如三苯基甲基和苄基;(6) 三烷基甲硅烷,例如三甲基甲硅烷;(7) 含有硫醇的类型,例如苯基硫羰基和二硫杂琥珀酰基;和(8) 烷基类型,例如三苯基甲基、甲基和苄基;和经取代的烷基类型,例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基;和三烷基甲硅烷类型,例如三甲基甲硅烷。

[0313] 本文所用的术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 或 $\text{N}=\text{N}$ )。

[0314] 在本申请化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下,可通过使用氧化剂(例如 $\text{mCPBA}$ 和/或过氧化氢)进行处理将这些氮原子转化成 $\text{N}$ -氧化物以获得本申请其它化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子视为涵盖所显示的氮及其 $\text{N}$ -氧化物( $\text{N}\rightarrow\text{O}$ )衍生物。

[0315] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,例如如果显示基团取代有0-3个 $\text{R}$ ,则所述基团可任选取代有至多三个 $\text{R}$ 基团,且在每次出现时 $\text{R}$ 独立选自 $\text{R}$ 的定义。此外,可允许取代基和/或变量的组合,只要这些组合产生稳定化合物。

[0316] 当键合至取代基的键显示为与连接环中的两个原子的键交叉时,则上述取代基可键合至该环上的任一原子。当列举取代基但未指明该取代基中键合至具有给定式的化合物的其余部分上的原子时,则上述取代基可经由该取代基中的任一原子来键合。可允许取代基和/或变量的组合,只要这些组合产生稳定化合物。

[0317] 本文所用的“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的衍生物,其中母体化合物通

过制备其酸或碱盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐;和酸性基团(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括由例如无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,上述常规无毒盐包括衍生自例如以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;和由例如以下有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺氨酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0318] 本申请药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过在水或有机溶剂或二者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适合碱或酸反应来制备上述盐;通常,优选如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质。合适盐的列表可参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition, Allen, L.V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), 通过引用的方式将其内容并入本文。

[0319] 此外,式I化合物可具有前药形式。本申请范围和主旨内的前药为在活体内转化以提供生物活性剂(即式I化合物)的任何化合物。前药的各种形式是本领域中已知的。上述前药衍生物的实例可参见:

[0320] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. 等, eds., Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);

[0321] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. 等, eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[0322] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);

[0323] d) Bundgaard, H. 等, J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988);

[0324] e) Kakeya, N. 等, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984); 和

[0325] f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

[0326] 含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯,所述酯通过在身体中自身水解以产生式I化合物来用作前药。由于在许多情形下主要在消化酶的影响下发生水解,因此优选口服施用上述前药。肠胃外施用可用于酯自身具有活性的情形或在血液中发生水解的那些情形。式I化合物的生理学上可水解酯的实例包括C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、苄基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苯基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)的酯和用于例如青霉素和头孢菌素技术中的其它已知的生理学上可水解酯。上述酯可通过本领域中已知的常规技术来制备。前药制法为本领域中所已知且参见例如King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2<sup>nd</sup> edition, reproduced, 2006); Testa, B. 等, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The

Practice of Medicinal Chemistry, 3<sup>rd</sup> edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

[0327] 本发明意欲包括本发明化合物上出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但具有不同质量数的原子。例如但不限于此,氢的同位素包括氕和氘。氢的同位素可表示为<sup>1</sup>H(氕)、<sup>2</sup>H(氘)和<sup>3</sup>H(氚)。还通常将其表示为D(氘)和T(氚)。在本申请中,CD<sub>3</sub>表示其中全部氢原子为氘的甲基。碳同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。通常,可通过本领域技术人员已知的常规技术或与本文所述类似的方法使用适当同位素标记试剂代替在其它情况下使用的非标记试剂来制备本发明同位素标记化合物。

[0328] 术语“溶剂化物”意指本申请化合物与一种或多种溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一种或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则配置和/或无序配置存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物。实例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0329] 本文使用的术语“患者”指待通过本发明方法治疗的生物。这些生物优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选指人类。

[0330] 本文使用的术语“有效量”意指可引发例如由研究者或医师寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的药物或医药试剂(即本发明化合物)的含量。此外,术语“治疗有效量”意指与未接受此量的对应个体相比产生改良的治疗、治愈、预防或改善疾病、病症或副作用或降低疾病或病症的进展速率的任何量。有效量可以一次或多次施用、应用或剂量施用,并且不旨在限于特定制剂或施用途径。在该术语的范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0331] 本文使用的术语“治疗”包括任何功效,例如减轻、降低、调节、改善或消除,其导致改良病状、疾病、病症等或改善其症状。

[0332] 本文使用的术语“药物组合物”指活性剂与使该组合物特别适宜活体内或活体外诊断或治疗用途的惰性或活性载体的组合。

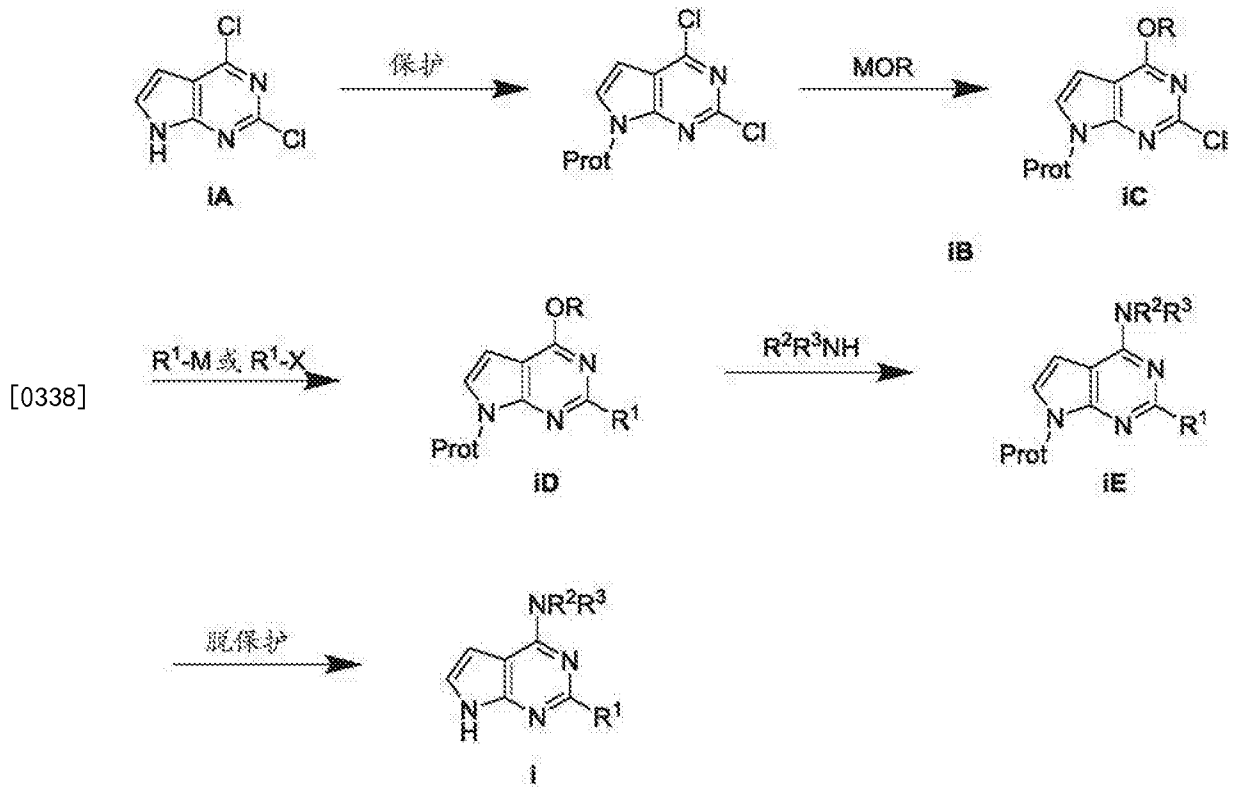
[0333] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨及其中W为C<sub>1-4</sub>烷基的式NW<sub>4</sub><sup>+</sup>化合物等。

[0334] 对于治疗用途,考虑本发明化合物的盐为药学上可接受的。然而,还发现非药学上可接受的酸和碱的盐可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0335] 制备方法

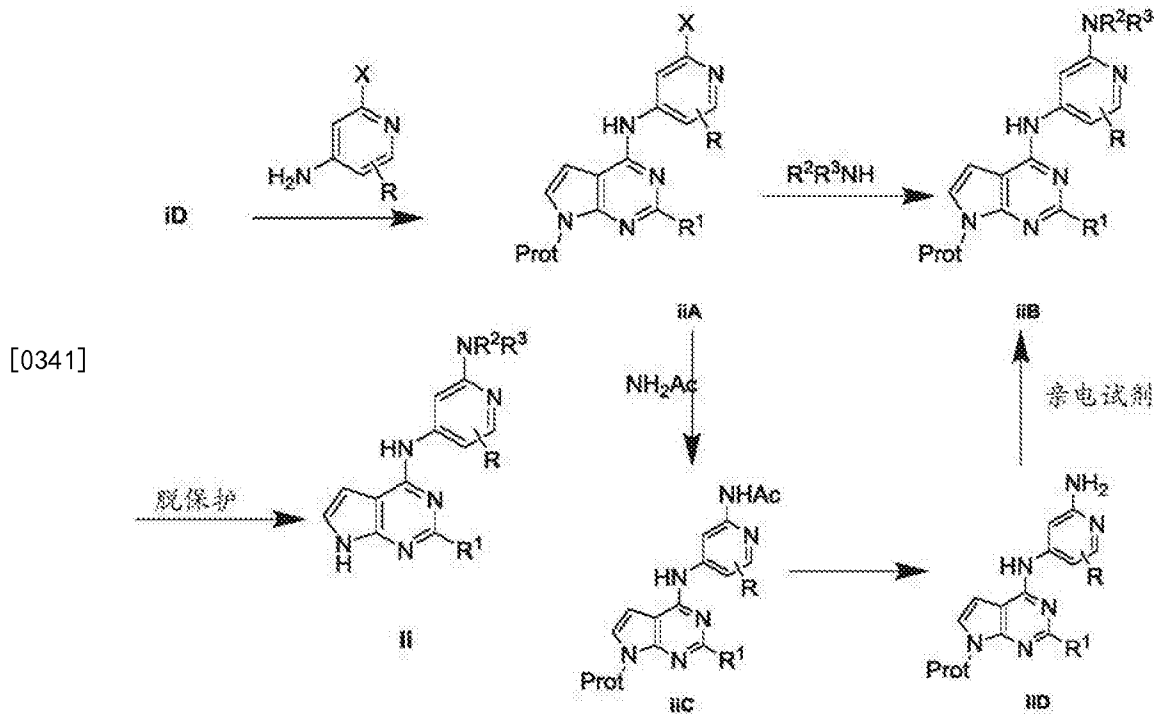
[0336] 通式(i)的化合物可根据方案i中概述的方法制备。保护NH,接着用醇盐选择性置换4位氯原子,得到醚iC。钯介导的单氯中间体iC与各种有机金属试剂的偶联可得到中间体iD。醚化合物iD可与各种胺反应,接着除去保护基,得到通式(i)的化合物。

[0337] 方案i



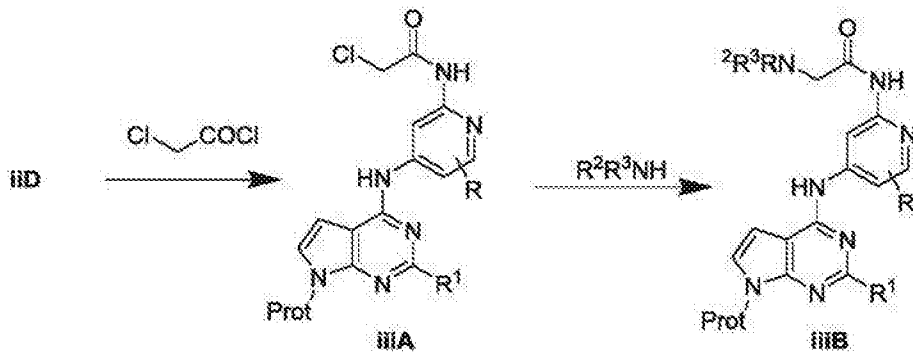
[0339] 本领域技术人员还应该注意并且对其显而易见的是，引入的R基团的合成操作是可能的。这在方案ii和iii中举例说明。一种变型涉及在合成后期允许变化的试剂之一中引入合成手柄(synthetic handle)。方案ii中概述了这一点。用经取代的氨基吡啶置换iD中的醇盐可得到卤代吡啶iiA。钯介导的与含NH化合物的偶联，接着除去保护基可产生通式ii的化合物。或者，钯介导的卤代吡啶iiA与乙酰胺的偶联，接着水解可得到氨基吡啶iic。用亲电子试剂酰化氨基吡啶iic，接着除去保护基，可得到通式(ii)的化合物。

[0340] 方案ii

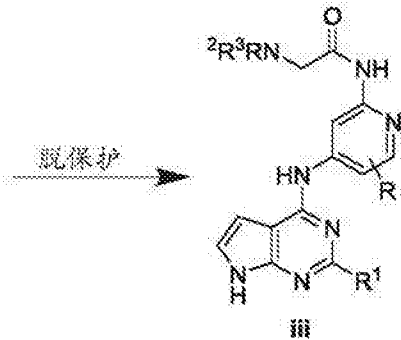


[0342] 在另一变型中,伯胺iiD可用氯乙酰氯乙酰化,获得卤代酰胺iiiA(方案iii)。用胺亲核试剂置换酰胺iiiA的氯原子可得到胺iiiB。除去胺iiiB中的保护基可产生通式iii的化合物。

[0343] 方案iii

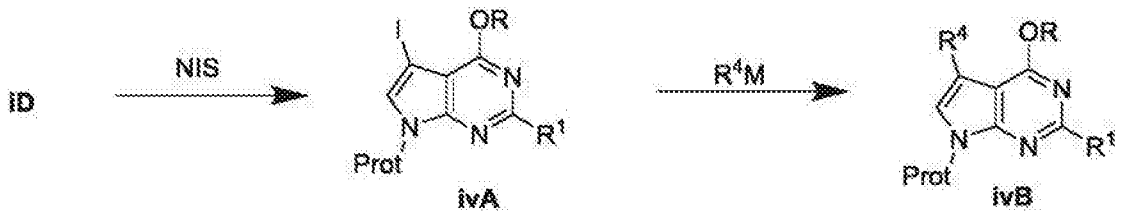


[0344]

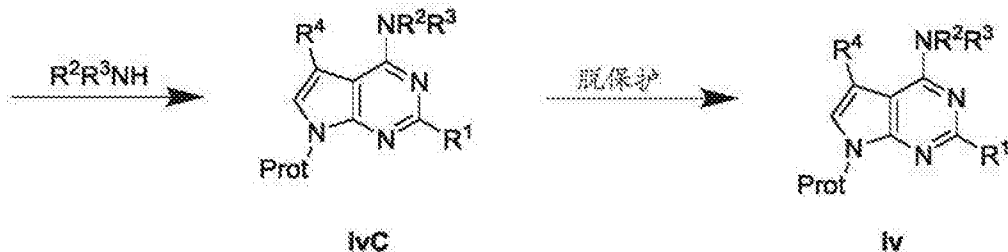


[0345] 另一种变型涉及合成差异取代的吡咯并嘧啶核,如方案iv和v所概述。这将允许通过使用碘或醛作为合成手柄来改变5位。中间体iD碘化,接着钯介导的偶联可得到醚ivB(方案iv)。用胺亲核试剂取代ivB中的醇盐,接着除去保护基,可形成通式iv的化合物。

[0346] 方案iv



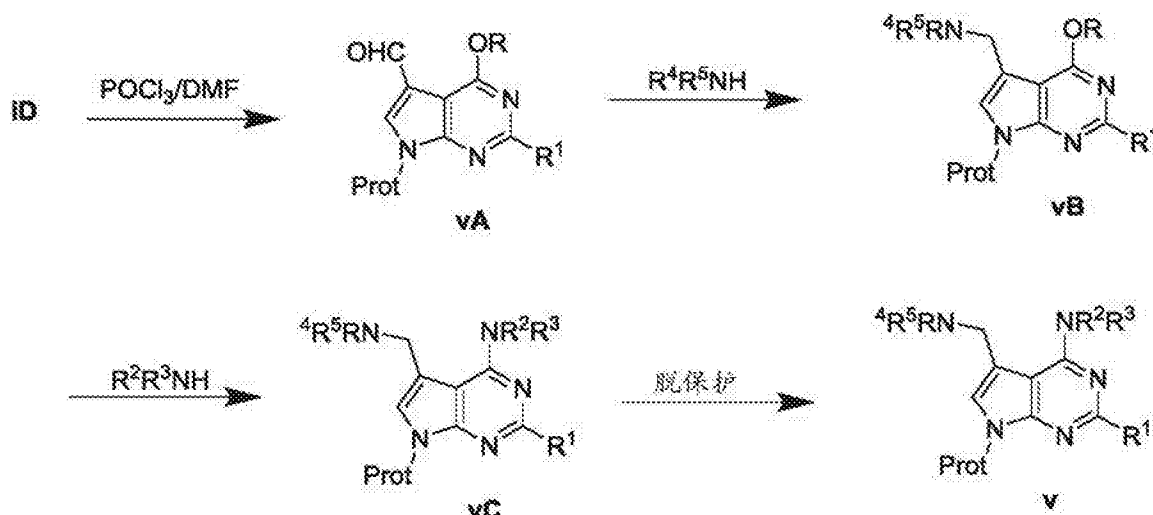
[0347]



[0348] 方案v中概述了另一中变型。中间体iD的甲酰化可形成醛vA。醛vA与胺的还原性胺化可产生醚vB。在醚vB上进行亲核芳族取代,接着除去保护基,可得到通式v的化合物。

[0349] 方案v

[0350]



[0351] 实施例

[0352] HPLC条件:

[0353] A: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x 50mm), 1.7微米; 溶剂A=含有0.05%TFA的100%水; 溶剂B=含有0.05%TFA的100%乙腈; 梯度=2-98%B持续1分钟, 然后在98%B保持0.5分钟; 流速: 0.8mL/min; 检测: UV (220nm)。

[0354] B: Waters Acquity BEH C18 (2.1x 50mm) 1.7微米; 缓冲剂: 5mM乙酸铵 pH 3.5, 溶剂A: 缓冲剂: ACN (95:5), 溶剂B: 缓冲剂: ACN (5:95), 方法: %B: 0min-5%: 1.1min-95%: 1.7min-95%, 流速: 0.8mL/min。

[0355] C: Ascentis Express C18 (2.1x50mm), 2.7微米; 溶剂A: 含有10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 的5:95乙腈:水; 溶剂B: 含有10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 的95:5乙腈:水; 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B持续3分钟; 流速: 1.1mL/min; 检测: UV (220nm)。

[0356] D: 柱: Ascentis Express C18 (50x2.1mm), 2.7微米; 溶剂A: 含有0.1%TFA的5:95乙腈:水; 溶剂B: 含有0.1%TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B持续3分钟; 流速: 1.1mL/min。

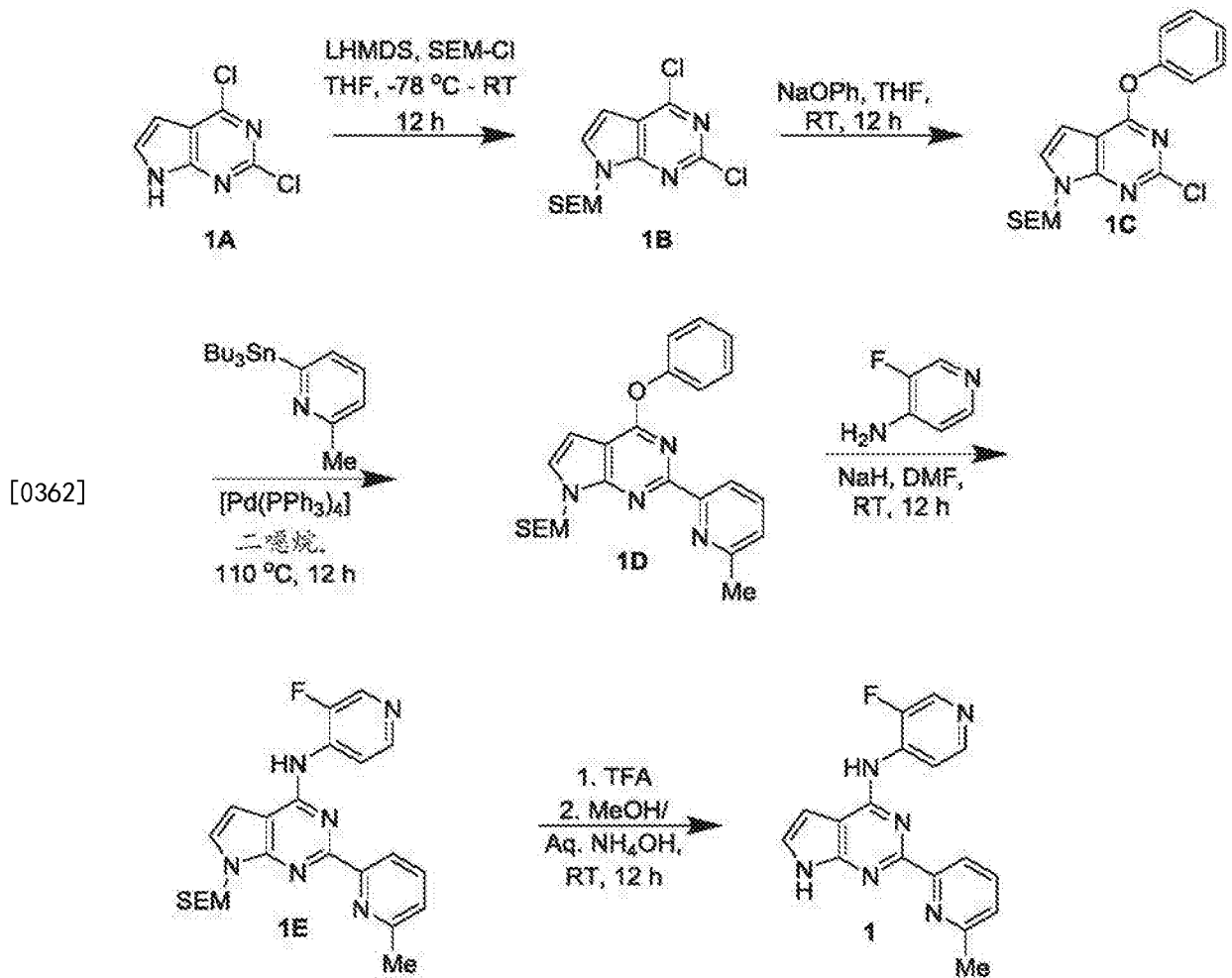
[0357] E: Kinetex XB-C18 (75x3mm) 2.6微米; 溶剂A: 10mM甲酸铵/水:乙腈 (98:02); 流动相B: 10mM甲酸铵/水:乙腈 (02:98); 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B持续3分钟; 流速: 1.1mL/min; 检测: UV (220nm)。

[0358] F: Kinetix C18 (75x3mm) 2.6微米; 溶剂A: 0.1%甲酸/水; 溶剂B: 0.1%甲酸/乙腈; 梯度: 0-100%B持续4min; 流速: 1.0mL/min; 检测: UV (254nm)。

[0359] G: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x 50mm), 1.7微米; 溶剂A: 含有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 溶剂B: 含有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B持续3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV (220nm)。

[0360] H: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x 50mm), 1.7微米; 溶剂A: 含有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水; 溶剂B: 含有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水; 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B持续3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV (220nm)。

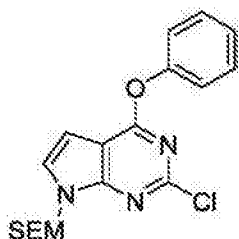
[0361] 方案1



温并搅拌12h。通过LCMS判断反应完成。反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释并用水(100mL)洗涤。有机相以无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱(使用20-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化所得残余物,得到2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(7g,19.79mmol,74.4%产率),其为无色液体。LCMS  $m/z$  318.2 (M+H);  $rt$  3.71min; 条件E。

[0369] 中间体1C:2-氯-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

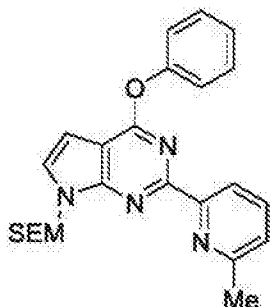
[0370]



[0371] 向2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0g,9.43mmol)和苯酚钠(1.423g,12.25mmol)的混合物中添加THF(30mL)并在室温搅拌12h。浓缩反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。有机相以无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱(使用20-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化所得残余物,得到2-氯-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.2g,7.66mmol,81%产率),其为无色液体。LCMS  $m/z$  376.2 (M+H);  $rt$  3.91min; 条件F。

[0372] 中间体-4:2-(6-甲基吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0373]

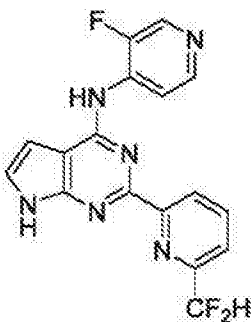


[0374] 向2-氯-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.5g,1.330mmol)和2-甲基-6-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.559g,1.463mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的经脱气溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.154g,0.133mmol)。将反应混合物于密封管中加热至110℃并保持12h。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤并浓缩。通过硅胶色谱(使用25-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化所得残余物,获得2-(6-甲基吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.492g,1.069mmol,80%产率),其为无色液体。LCMS  $m/z$  333.2 (M+H);  $rt$  3.89min; 条件E。

[0375] 中间体1E:N-(3-氟吡啶-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

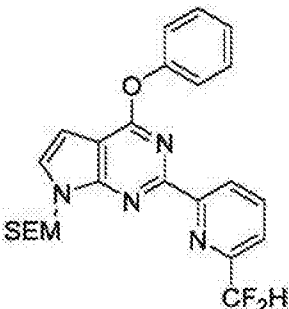


[0383]



[0384] 中间体2B:2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

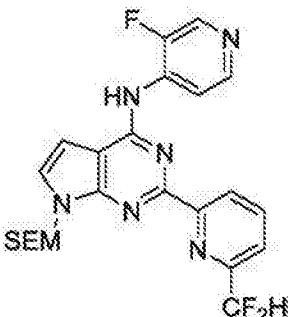
[0385]



[0386] 向2-溴-6-(二氟甲基)吡啶(0.6g, 2.88mmol)和六甲基二锡(0.718mL, 3.46mmol)中添加1,4-二噁烷(15mL)。将反应混合物脱气,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.333g, 0.288mmol)。将混合物在110℃在微波辐射下搅拌90min。LCMS指示反应完成。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤并浓缩。向所得粗制甲锡烷基中间体中添加2-氯-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.084g, 2.88mmol)和1,4-二噁烷(15mL)。于100mL密封管中,向所得反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.333g, 0.288mmol)并加热至110℃且保持12h。将混合物冷却至室温并经硅藻土垫过滤。浓缩滤液。通过硅胶色谱(10-15%乙酸乙酯/石油醚)纯化所得粗化合物,得到2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.6g, 1.024mmol, 35.5%产率),其为淡黄色液体。LCMS m/z 469.2(M+H);rt 3.03min;条件E。

[0387] 中间体2C:2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0388]

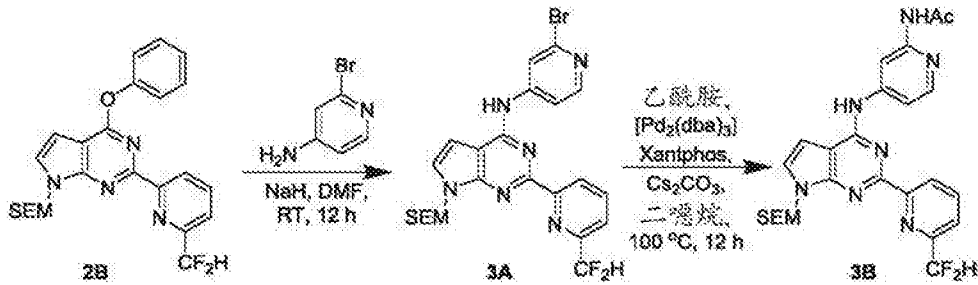


[0389] 以与中间体1E(方案1)类似的方式制备中间体2C,获得(130mg, 0.102mmol, 23.79%),其为浅棕色固体。LCMS m/z 487.2(M+H);rt 4.186min;条件E。

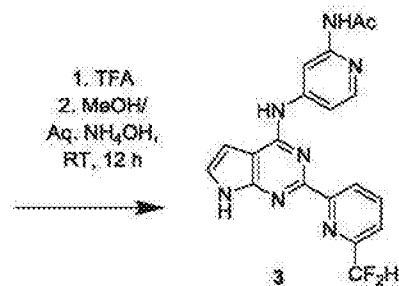
[0390] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例2(54mg, 0.145mmol, 54.5%)。LCMS

m/z 357.2 (M+H); rt 1.61min; 条件C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.51 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 9.09-8.98 (m, 1H), 8.83 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.50-8.30 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 1H), 7.53-7.10 (m, 2H)。

[0391] 方案3



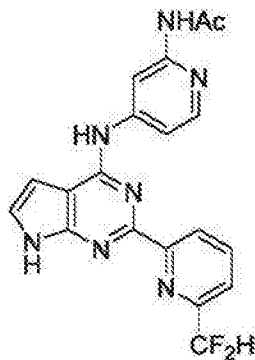
[0392]



[0393] 实施例3

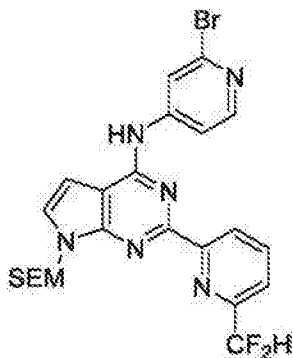
[0394] N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0395]



[0396] 中间体3A:N-(2-溴吡啶-4-基)-2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

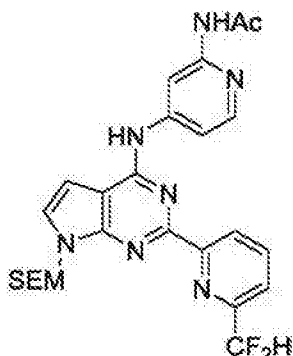
[0397]



[0398] 采用中间体1E描述的操作(方案1)合成中间体3A(0.25g,0.269mmol,50.5%)。LCMS m/z 549.2(M+2);rt 3.90min;条件E。

[0399] 中间体3B:N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

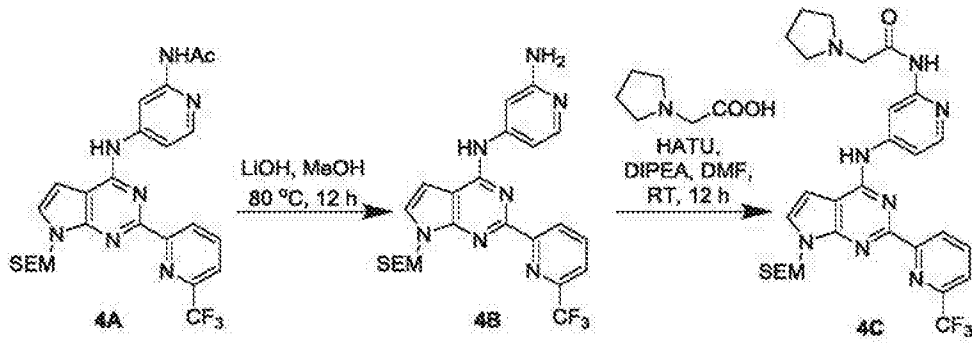
[0400]



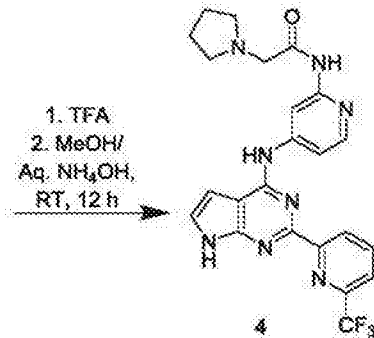
[0401] 向N-(2-溴吡啶-4-基)-2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.25g,0.457mmol)、乙酰胺(0.040g,0.685mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.053g,0.091mmol)和碳酸铯(0.298g,0.913mmol)于二噁烷(10mL)中的经搅拌混悬液中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.042g,0.046mmol)。将反应混合物在100℃加热12h。通过LCMS监测反应。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,得到N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.2g,0.297mmol,65.0%产率),其为半固体。LCMS m/z 526.2(M+1);rt 3.82min;条件E。

[0402] 采用实施例1描述的操作(方案1)获得实施例3(13mg,0.033mmol,8.56%)。LCMS m/z 396.1(M+H);rt 1.45min;条件C;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.47(br.s.,1H),10.67-10.51(m,1H),10.28-10.08(m,1H),9.00(d,J=7.8Hz,2H),8.58-8.32(m,3H),8.13-7.93(m,1H),7.72(s,1H),7.53-7.07(m,2H),2.40(s,3H)。

[0403] 方案4

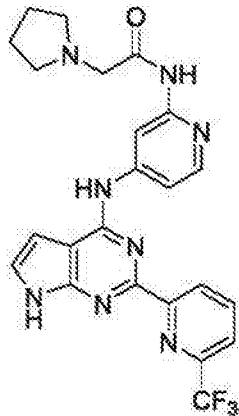


[0404]



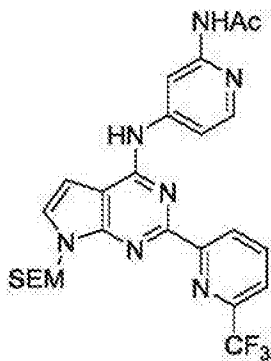
[0405] 实施例4

[0406] 2-(吡咯烷-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0407]

[0408] 中间体4A:N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺



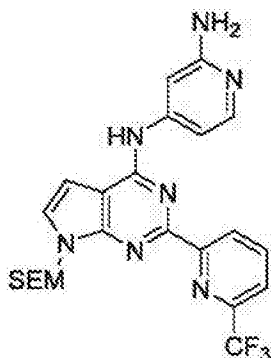
[0409]

[0410] 采用中间体3B描述的操作合成中间体4A.LCMS m/z 544.2 (M+1);rt 3.46min;条

件E。

[0411] 中间体4B:N<sup>4</sup>-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺

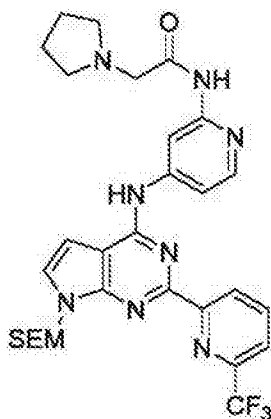
[0412]



[0413] 向N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.15g,0.276mmol)于甲醇(5mL)中的经搅拌溶液中添加2.0M氢氧化锂水溶液(2mL,4.00mmol)并将混合物在80℃加热12h。将反应混合物冷却至室温并分析LCMS以确认完全转化。浓缩反应混合物。向所得残余物中添加水,搅拌并倾析。用石油醚研磨所得胶状物。过滤所得混悬液,得到N<sup>4</sup>-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺(110mg,0.219mmol,79%产率),其为淡橙色固体。LCMS m/z502.2(M+H);rt 3.54min;条件E。

[0414] 中间体4C:2-(吡咯烷-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0415]

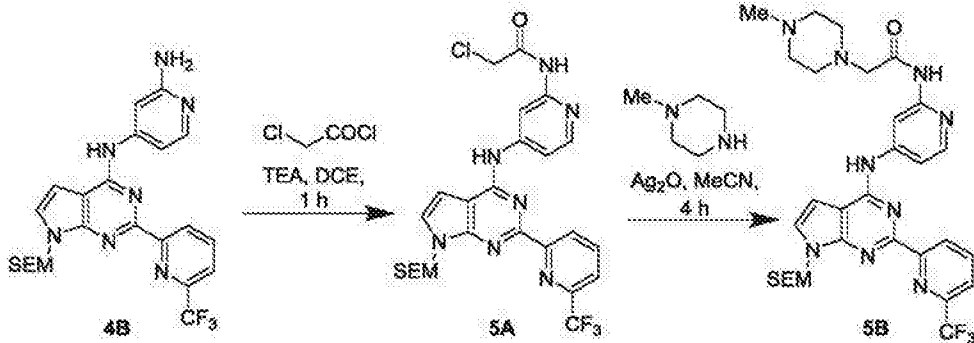


[0416] 将N<sup>4</sup>-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺(100mg,0.199mmol)添加至2-(吡咯烷-1-基)乙酸(64.4mg,0.498mmol)、HATU(265mg,0.698mmol)和DIPEA(0.104mL,0.598mmol)于DMF(2mL)中的经搅拌溶液中。将反应混合物在室温搅拌12h。减压浓缩反应混合物且残余物在DCM和水之间分配。用DCM萃取水层。合并的有机层以硫酸钠干燥并浓缩,得到2-(吡咯烷-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(90mg,0.110mmol,55.3%产率),其为胶状物,未经纯化即用于下一步骤。LCMS m/z 613.2(M+H);rt 4.26min;条件E。

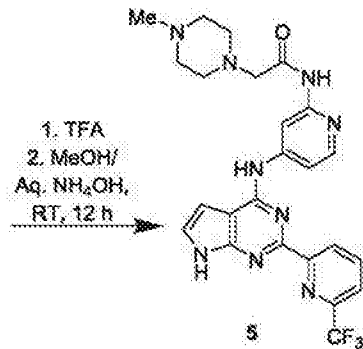
[0417] 采用实施例1描述的操作(方案1),自中间体4C合成实施例4(31mg,0.064mmol,

43.7%)。LCMS  $m/z$  483.2 (M+H);  $rt$  1.84min; 条件D;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.30 (br. s., 1H), 10.03 (s, 1H), 9.80 (br. s., 1H), 8.90 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.74 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.29-8.08 (m, 3H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J=3.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=3.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 4H)。

[0418] 方案5



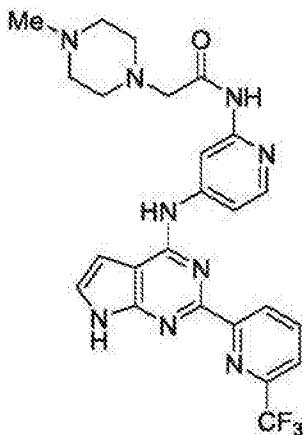
[0419]



[0420] 实施例5

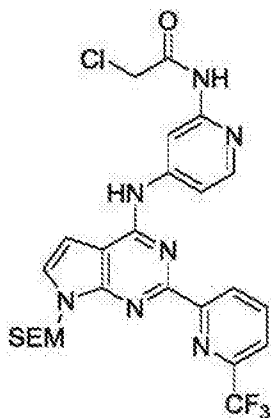
[0421] 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0422]



[0423] 中间体5A: 2-氯-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺。

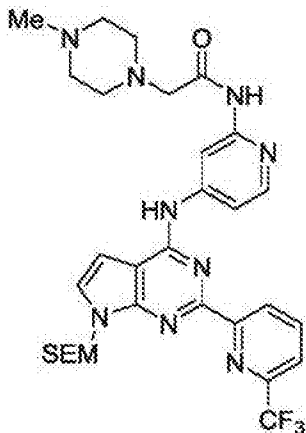
[0424]



[0425] 在0℃,向N<sup>4</sup>-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺(0.11g,0.219mmol)和三乙胺(0.153mL,1.097mmol)于1,2-二氯乙烷(8mL)中的经搅拌溶液中添加氯乙酰氯(0.079mL,0.987mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。通过LCMS监测反应。反应混合物用DCM(10mL)稀释并用水洗涤。有机相以无水硫酸钠干燥并浓缩,得到2-氯-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.13g,0.164mmol,74.9%产率),其为深色半固体。LCMS m/z 578.2(M+H);rt 3.85min;条件E。

[0426] 中间体5B:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0427]



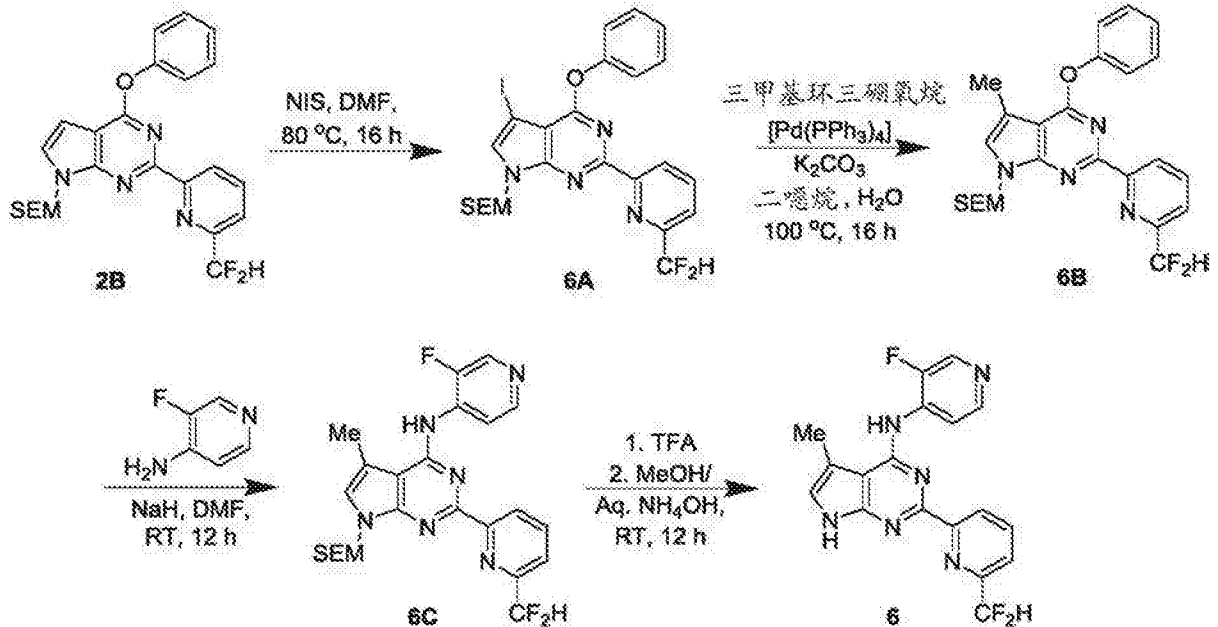
[0428] 向2-氯-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.13g,0.225mmol)于乙腈(8mL)中的溶液中添加1-甲基哌嗪(0.150mL,1.349mmol)和氧化银(0.104g,0.450mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。通过LCMS监测反应。反应混合物用乙酸乙酯稀释并经硅藻土垫过滤。浓缩滤液并通过硅胶色谱(2-3%MeOH/DCM)纯化,得到2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(77mg,0.029mmol,12.80%产率),其为胶状物。LCMS m/z 642.2(M+H);rt 4.29min;条件E。

[0429] 采用中间体1E转化成实施例1描述的操作,自中间体5B获得实施例5(14.1mg,0.027mmol,22.75%)。LCMS m/z 512.2(M+H);rt 1.34min;条件C;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ 12.30 (br. s., 1H), 10.03 (s, 1H), 9.92 (br. s., 1H), 8.90 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J=3.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=3.4, 2.0$ Hz, 2H), 3.18 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 2.96 (br. s., 4H), 2.73 (br. s., 4H), 2.68-2.61 (m, 3H)。

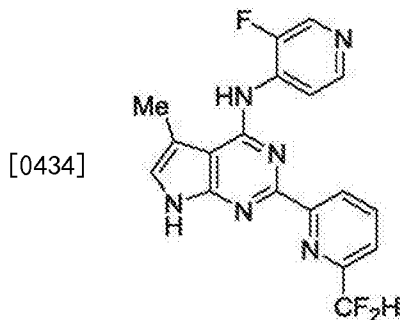
[0430] 方案6

[0431]

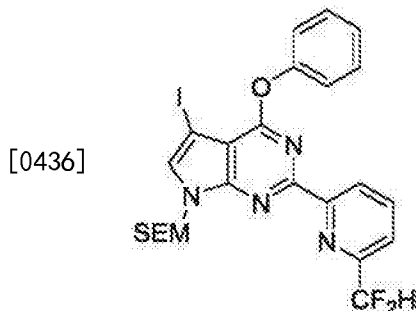


[0432] 实施例6

[0433] 2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0435] 中间体6A: 2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-碘-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

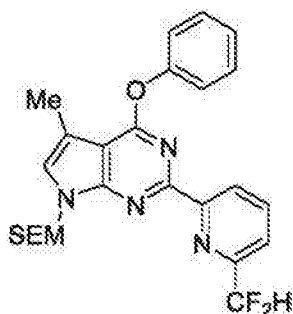


[0437] 向50mL烧瓶中添加2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.6g, 1.280mmol)、N-碘琥珀酰亚胺 (0.432g,

1.921mmol) 和DMF (5mL)。将反应混合物在80℃搅拌16h。一旦通过TLC判断反应完成,将反应混合物用20%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x 15mL)萃取。合并的有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 15mL)和盐水洗涤。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。经由硅胶色谱(10:1Hex/EtOAc)纯化残余物,得到2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-碘-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.5g,0.841mmol,65%),其为黄色固体。LCMS m/z 595 (M+H);rt 4.41min;条件E。

[0438] 中间体6B:2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

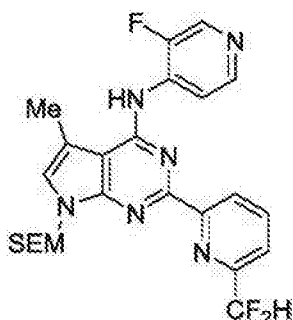
[0439]



[0440] 向30mL压力管中添加2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-碘-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.3g,0.505mmol)、三甲基环三硼氧烷(trimethylboroxine)(0.422mL,3.03mmol)、碳酸钾(0.209g,1.514mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)。所得混合物用氮气脱气,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.029g,0.025mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16h。一旦通过LCMS判断反应完成,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。合并的有机层用10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 10mL)和盐水洗涤。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。经由硅胶色谱(5:1己烷/EtOAc)纯化残余物,得到2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.15g,0.311mmol,61%),其为淡黄色胶状物。LCMS m/z 483.2 (M+H);rt 4.32;条件E。

[0441] 中间体6C:

[0442]



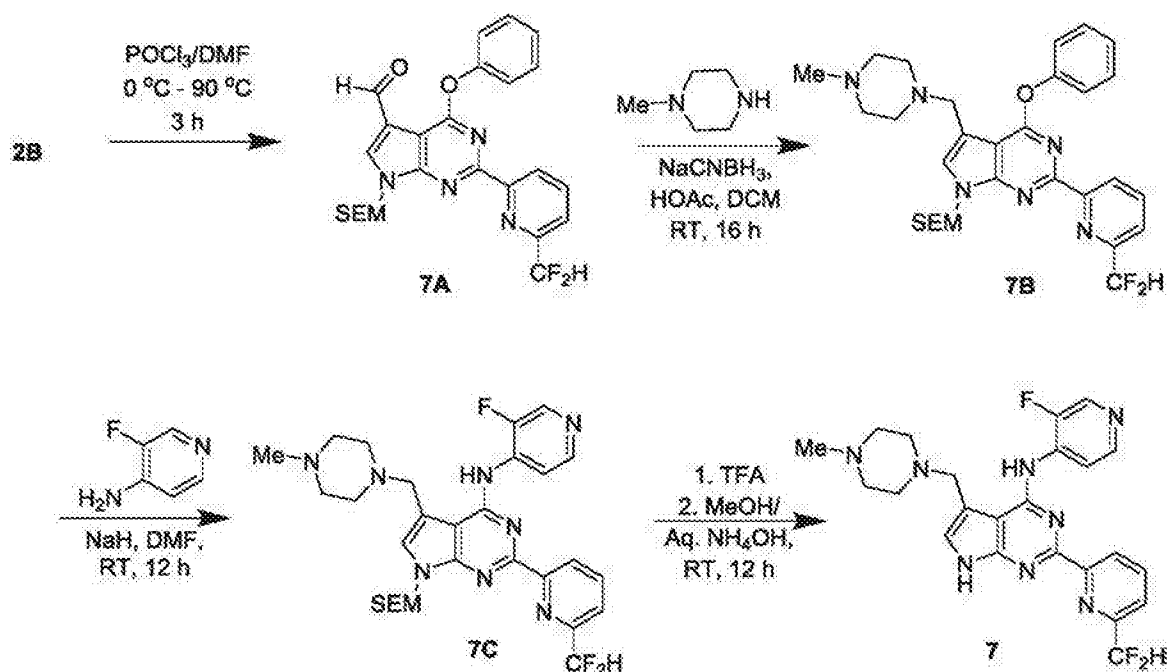
[0443] 向25mL烧瓶中添加3-氟吡啶-4-胺(0.177g,1.575mmol)和DMF(2mL)。将所得溶液冷却至0℃,逐份添加NaH(0.173g,4.33mmol)并搅拌10min。向所得混合物中添加2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.19g,0.394mmol)并在室温搅拌16h。一旦通过LCMS判断反应完成,用冰淬灭反应混合物并搅拌。将所得混悬液过滤,用水充分洗涤并干燥。获得2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.15g,0.300mmol,75%),其为灰白色固体。LCMS m/z 501 (M+H);rt 0.95min;条件A。

[0444] 向25mL烧瓶中添加2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.1g,0.200mmol)、DCM(5mL),冷却至0℃并搅拌。向所得溶液中添加TFA(0.154ml,1.998mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。通过LCMS监测反应。一旦反应完成,浓缩反应混合物。向所得残余物中添加10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL),搅拌并过滤,获得粗产物,其为棕色固体。经由制备型LC/MS纯化粗物质,得到实施例6(3mg,7.86μmol,3.93%),其为淡黄色固体。LCMS m/z 371.1 (M+H);rt 1.75min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.99(br.s.,1H)8.79(t,J=6.48Hz,1H)8.52(d,J=2.93Hz,1H)8.44(d,J=8.07Hz,1H)8.37(d,J=5.38Hz,2H)8.13(t,J=7.83Hz,1H)7.75(d,J=7.83Hz,1H)7.26(s,1H)6.90-7.20(m,1H)2.53(d,J=0.98Hz,3H)。

[0445] 方案7

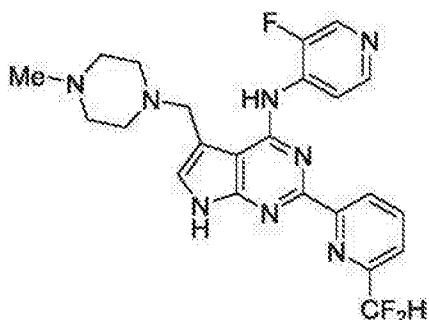
[0446]



[0447] 实施例7

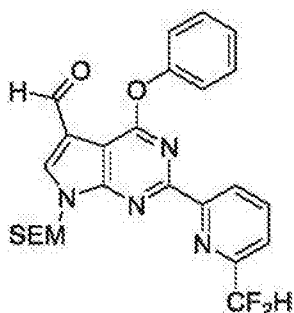
[0448] 2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0449]



[0450] 中间体7A:2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛

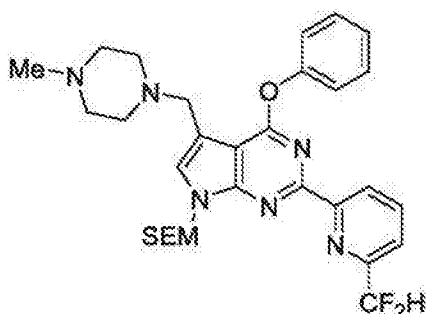
[0451]



[0452] 向冰冷的DMF (2mL) 中逐滴添加 $\text{POCl}_3$  (0.119mL, 1.280mmol) 并搅拌30min。向所得反应混合物中逐滴添加2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (300mg, 0.640mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液。将反应混合加热至 $90^\circ\text{C}$ 并搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并倾入碎冰中。用1N NaOH淬灭过量的 $\text{POCl}_3$ 并在室温静置16h。将反应混合物的等分试样用甲醇稀释并通过LCMS分析, 以确保完全转化。用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取。浓缩有机层。通过硅胶柱色谱(35%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物, 得到2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛 (170mg, 0.229mmol, 35.8%产率), 其为灰白色固体。LCMS  $m/z$  498.4 (M+H);  $rt$  1.52min; 条件B。

[0453] 中间体7B: 2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0454]



[0455] 向2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛 (80mg, 0.161mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中添加1-甲基哌嗪 (0.021mL, 0.193mmol) 和乙酸 (0.0092 $\mu\text{L}$ , 0.161 $\mu\text{mol}$ )。将反应混合物在室温搅拌16h。向反应混合物中添加氰基硼氢化钠 (20.25mg, 0.322mmol) 并搅拌直至反应完成 (LCMS)。将反应混合物倾入水中并用二氯甲烷萃取。浓缩有机相, 得到2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 其为无色液体。LCMS  $m/z$  581.2 (M+H);  $rt$  4.13min; 条件E。

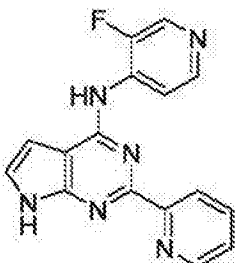
[0456] 向2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (150mg, 0.251mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加TFA (0.097mL, 1.253mmol) 并在室温搅拌反应混合物16h。浓缩反应混合物。向残余物中添加甲醇 (2mL)、30%氢氧化铵水溶液 (1mL) 并在室温搅拌反应物料2h。将反应混合物的等分试样用甲醇稀释并通过LCMS分析, 以确保完全转化。用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取。浓缩有机相并通过反相HPLC纯化, 得到实施例7 (5.2mg, 10.99 $\mu\text{mol}$ , 4.39%产率), 其为淡黄色固体。LCMS  $m/z$  469.2 (M+H);  $rt$

1.46min;条件C:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.38 (s, 1H), 9.49 (dd, J=5.50, 7.21Hz, 1H), 8.75-8.85 (m, 2H), 8.66 (d, J=5.62Hz, 1H), 8.45 (t, J=7.83Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20-7.51 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 3H), 2.59 (td, J=1.83, 3.67Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0457] 实施例8

[0458] N-(3-氟吡啶-4-基)-2-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0459]

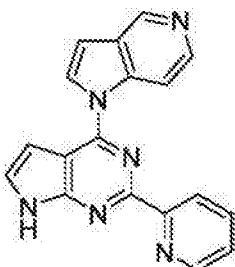


[0460] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例8(23.7mg, 0.061mmol, 26.5%)。LCMS m/z 307.2 (M+H); rt 1.26min; 条件E:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.09 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.55 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.42-8.28 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.5Hz, 1H)。

[0461] 实施例9

[0462] 2-(吡啶-2-基)-4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0463]

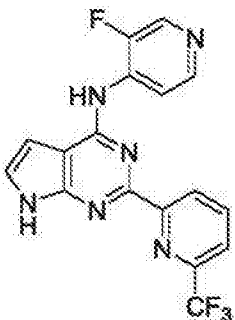


[0464] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例9(3mg, 9.22μmol, 6.80%)。LCMS m/z 313.1 (M+H); rt 1.40min; 条件D:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.07 (br. s., 1H), 9.66-9.59 (m, 1H), 9.51 (d, J=6.4Hz, 1H), 9.13-9.04 (m, 1H), 9.01-8.90 (m, 1H), 8.83-8.69 (m, 1H), 8.30 (td, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H)。

[0465] 实施例10

[0466] N-(3-氟吡啶-4-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0467]

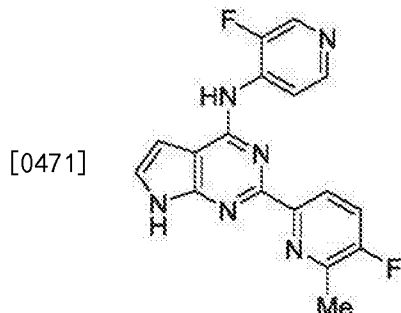


[0468] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例10(45.7mg, 0.120mmol, 43.1%)。

LCMS  $m/z$  375.2 (M+H);  $rt$  1.26min; 条件E;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.38 (br.s., 1H), 9.97 (br.s., 1H), 8.95 (br.s., 1H), 8.68 (br.s., 2H), 8.40 (d,  $J=6.0Hz$ , 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29-6.71 (m, 2H)。

[0469] 实施例11

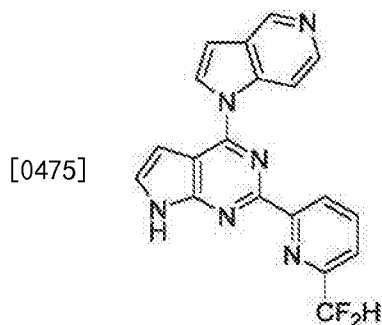
[0470] 2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0472] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例11 (38.3mg, 0.109mmol, 23.15%产率)。LCMS  $m/z$  339.0 (M+H);  $rt$  2.41min; 条件E。  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.18-12.12 (m, 1H), 9.69-9.58 (m, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 8.61-8.52 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 2.62-2.53 (d, 3H)。

[0473] 实施例12

[0474] 2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

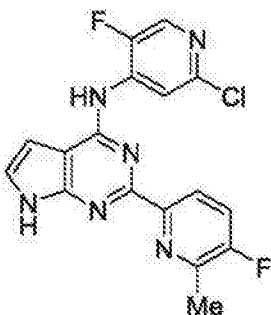


[0476] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例12 (13mg, 0.035mmol, 11.54%)。LCMS  $m/z$  363.2 (M+H);  $rt$  1.962min; 条件E;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.81-12.75 (m, 1H), 9.02 (d,  $J=1.0Hz$ , 1H), 8.99-8.94 (m, 1H), 8.66 (d,  $J=7.0Hz$ , 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=3.5Hz$ , 1H), 8.26 (t,  $J=7.8Hz$ , 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.32-6.98 (m, 3H)。

[0477] 实施例13

[0478] N-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0479]

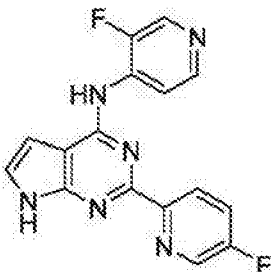


[0480] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例13(17.2mg,0.044mmol,11.02%)。LCMS  $m/z$  373.2(M+H);rt 2.38min;条件E; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.45(br.s.,1H),10.10-9.95(m,1H),9.92-9.80(m,1H),8.68-8.62(m,1H),8.58-8.46(m,1H),8.11-7.97(m,1H),7.73(d,J=3.7Hz,1H),7.36(d,J=3.4Hz,1H),2.90(d,J=2.9Hz,3H)。

[0481] 实施例14

[0482] 2-(5-氟吡啶-2-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0483]

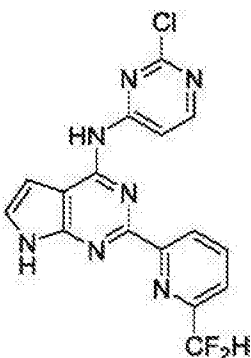


[0484] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例14(10.9mg,0.027mmol,8.52%产率)。LCMS  $m/z$  325.0(M+H);rt 2.39min;条件E,HPLC RT=8.053min, $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.38-12.33(m,1H),10.68-10.56(br.s,1H),9.30-9.23(m,1H),9.00-8.94(m,1H),8.77-8.70(m,1H),8.63-8.56(m,1H),8.47-8.40(m,1H),7.94-7.83(m,1H),7.61-7.53(m,1H),7.11-7.04(m,1H)。

[0485] 实施例15

[0486] N-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

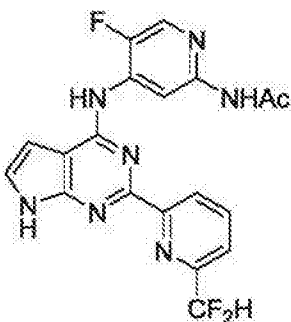
[0487]



[0488] 采用实施例2描述的操作(方案2)合成实施例15(5.2mg,0.013mmol,5.01%)。LCMS  $m/z$  374.1(M+H);rt 1.99min;条件C, $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.88-12.82(m,1H),9.25-9.18(m,1H),9.14-9.06(m,1H),8.60-8.52(m,1H),8.51-8.44(m,1H),8.19-8.12(m,1H),8.12-8.04(m,1H),7.81-7.73(m,1H),7.67-7.61(m,1H),7.53-7.13(m,2H)。

[0489] 实施例16

[0490] N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)乙酰胺

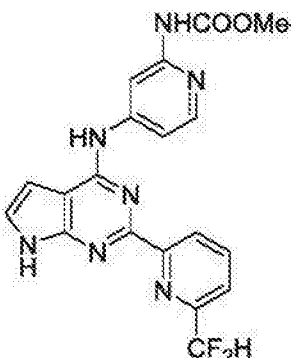


[0491]

[0492] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例16(25.2mg,0.059mmol,15.9%)。LCMS m/z 414.2(M+H);rt 1.62min;条件E;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.26(br.s.,1H),10.48(s,1H),9.63(br.s.,1H),9.15(s,1H),8.73(s,1H),8.31(d,J=3.0Hz,1H),8.08(d,J=15.6Hz,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.47(d,J=3.5Hz,1H),7.26-6.69(m,2H),2.08(s,3H)。

[0493] 实施例17

[0494] (4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

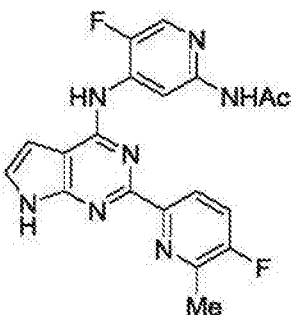


[0495]

[0496] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例17(8mg,0.019mmol,25.5%)。LCMS m/z 412.2(M+H);rt 1.87min;条件E;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.22(br.s.,1H),10.03(s,1H),9.91(s,1H),8.79(s,1H),8.60(d,J=2.0Hz,1H),8.17(d,J=15.6Hz,2H),7.97(s,1H),7.78(d,J=7.5Hz,1H),7.47(s,1H),7.12-6.81(m,2H),3.73(s,3H)。

[0497] 实施例18

[0498] N-(5-氟-4-((2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

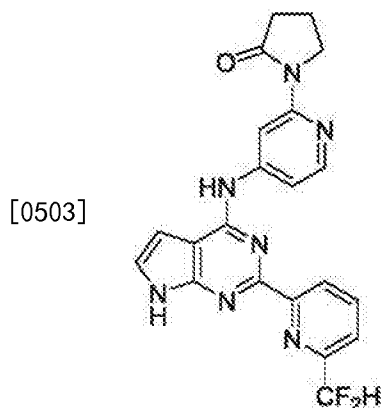


[0499]

[0500] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例18(4.3mg, 10.77 $\mu$ mol, 6.29%)。LCMS m/z 396.2 (M+H); rt 1.673min; 条件E;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.19-12.06 (m, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.15-9.00 (m, 1H), 8.50-8.38 (m, 1H), 8.34-8.19 (m, 1H), 7.68-7.54 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 2.53 (br. s., 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0501] 实施例19

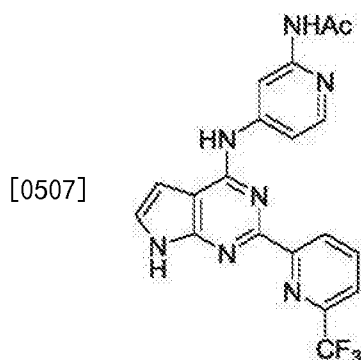
[0502] 1-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮



[0504] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例19(4.3mg, 10.77 $\mu$ mol, 6.29%)。LCMS m/z 422.2 (M+H); rt 2.13min; 条件E;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.21 (br. s., 1H), 10.01-9.95 (m, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.78-8.67 (m, 1H), 8.36-8.24 (m, 1H), 8.22-8.10 (m, 2H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.24-6.90 (m, 2H), 4.12-3.96 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H)。

[0505] 实施例20

[0506] N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

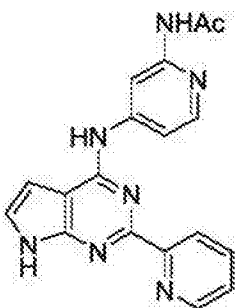


[0508] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例20(46.8mg, 0.112mmol, 33.9%)。LCMS m/z 414.2 (M+H); rt 2.02min; 条件E;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.31 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.23-7.07 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.66-5.48 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.16-2.97 (m, 1H)。

[0509] 实施例21

[0510] N-(4-((2-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0511]

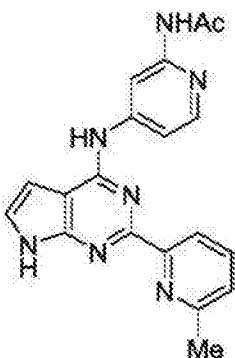


[0512] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例21(31mg,0.088mmol,20.92%)。LCMS  $m/z$  346.2(M+H);rt 1.38min;条件E; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.07(br.s.,1H),10.36-10.26(m,1H),9.95-9.86(m,1H),8.75-8.69(m,1H),8.56(d,J=7.0Hz,2H),8.26(dd,J=5.5,2.0Hz,3H),8.00-7.82(m,1H),7.46(ddd,J=7.4,4.9,1.3Hz,2H),6.99(dd,J=3.5,2.0Hz,1H),2.13(s,3H)。

[0513] 实施例22

[0514] N-(4-((2-(6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0515]

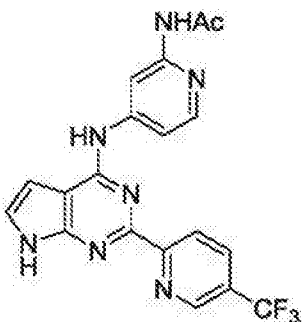


[0516] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例22(41mg,0.113mmol,46.1%)。LCMS  $m/z$  358.2(M+H);rt 1.55min;条件E; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.34(br.s.,1H),10.57(s,1H),10.15(s,1H),8.89-8.74(m,1H),8.61(s,1H),8.55(dd,J=5.9,2.0Hz,1H),8.45(d,J=5.6Hz,1H),8.07(t,J=7.7Hz,1H),7.66(d,J=3.4Hz,1H),7.57(d,J=7.3Hz,1H),7.23(d,J=3.4Hz,1H),2.85(s,3H),2.38(s,3H)。

[0517] 实施例23

[0518] N-(4-((2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0519]



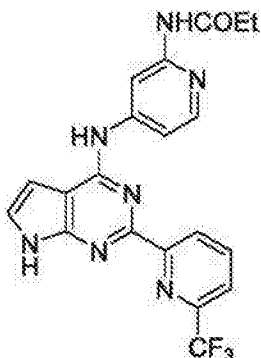
[0520] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例23(8.79mg,0.020mmol,11.11%)。LCMS  $m/z$  414.2(M+H);rt 2.55min;条件E; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.21(br.s.,1H),

10.34 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.23-8.11 (m, 2H), 7.49 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)。

[0521] 实施例24

[0522] N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙酰胺

[0523]

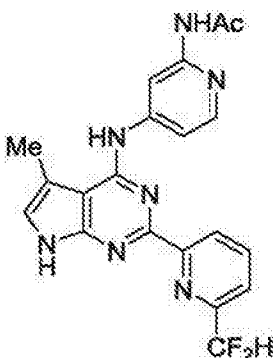


[0524] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例24(50.4mg, 0.117mmol, 81%产率)。LSMS m/z 428 (M+H); rt 1.73min; 条件C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.57-12.53 (m, 1H), 10.59-10.54 (m, 1H), 10.23-10.19 (m, 1H), 9.21-9.17 (m, 1H), 9.07-9.03 (m, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0525] 实施例25

[0526] N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0527]

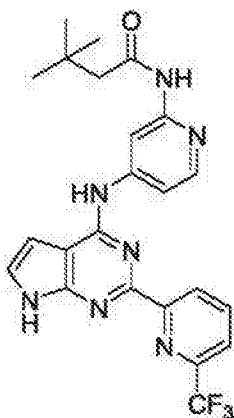


[0528] 采用实施例3描述的操作(方案3), 自中间体6B合成实施例25(1.5mg, 3.66 $\mu$ mol, 6.6%)。LCMS m/z 410.0 (M+H); rt 1.31min; 条件D.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 11.94 (s, 1H) 10.30 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) 8.66 (d, J=8.07Hz, 1H) 8.14 (d, J=5.62Hz, 1H) 8.09 (t, J=7.95Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.31Hz, 1H) 7.65 (dd, J=5.62, 2.20Hz, 1H) 7.21 (s, 1H) 6.88-7.17 (m, 1H) 2.51-2.54 (m, 3H) 2.08-2.11 (d, J=0.98Hz, 3H)。

[0529] 实施例26

[0530] 3,3-二甲基-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丁酰胺

[0531]

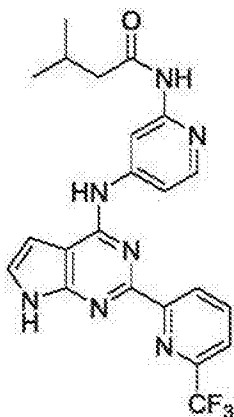


[0532] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例26(63.6mg,0.135mmol,62.5%产率)。LCMS  $m/z$  470 (M+H);rt 2.14min;条件C; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.56-12.52 (m, 1H),10.50-10.47 (m,1H),10.22-10.19 (m,1H),9.18-9.15 (m,1H),9.02-8.99 (m,1H),8.43 (d, $J=1.0\text{Hz}$ ,3H),8.25-8.22 (m,1H),7.75-7.71 (m,1H),7.28-7.25 (m,1H),2.59 (s,2H),1.32 (s,9H)。

[0533] 实施例27

[0534] 3-甲基-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丁酰胺

[0535]

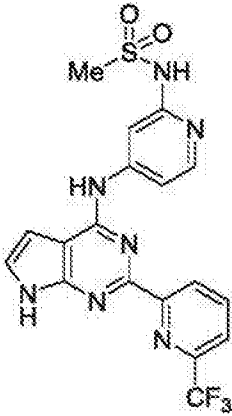


[0536] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例27(63.4mg,0.139mmol,45.3%产率)。LCMS  $m/z$  456 (M+H);rt 1.97min;条件C; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.33-12.23 (m, 1H),10.31 (s,1H),9.96 (s,1H),8.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$ ,1H),8.78 (d, $J=1.5\text{Hz}$ ,1H),8.29-8.12 (m,3H),8.01-7.95 (m,1H),7.48 (dd, $J=3.3,2.3\text{Hz}$ ,1H),7.01 (dd, $J=3.5,2.0\text{Hz}$ ,1H),2.32 (d, $J=7.0\text{Hz}$ ,2H),2.22-2.10 (m,1H),0.98 (d, $J=7.0\text{Hz}$ ,6H)。

[0537] 实施例28

[0538] N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)甲烷磺酰胺

[0539]

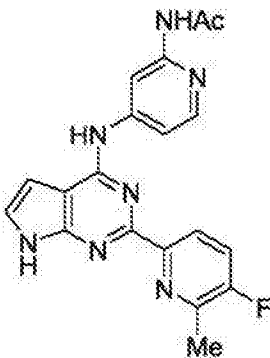


[0540] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例28(14.2mg,0.031mmol,13.95%产率)。LSMS  $m/z$  450 (M+H);rt 1.31min;条件C; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.47-12.31 (m, 1H),10.19-10.06 (m,1H),8.92-8.81 (m,1H),8.31-8.18 (m,1H),8.07-7.67 (m,4H),7.60-7.46 (m,1H),7.11-6.88 (m,1H),3.08-2.88 (m,3H)。

[0541] 实施例29

[0542] N-(4-((2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0543]

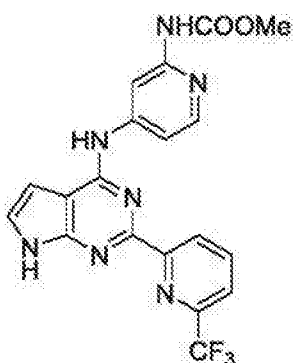


[0544] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例29(54.1mg,0.143mmol,95%)。LCMS  $m/z$  378.2 (M+H);rt 1.078min;条件D。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.09 (br.s.,1H),10.33 (s,1H),9.90 (s,1H),8.62 (s,1H),8.48-8.44 (m,1H),8.20 (d,J=1.0Hz,2H),7.71 (t,J=9.0Hz,1H),7.42-7.40 (m,1H),6.97 (dd,J=3.5,2.0Hz,1H),2.58 (d,J=2.5Hz,3H),2.13 (s,3H)。

[0545] 实施例30

[0546] (4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0547]

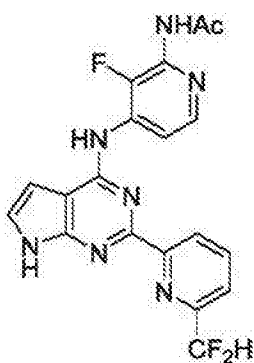


[0548] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例30(1.3mg, 3.03 $\mu$ mol, 2.8%产率)。LCMS  $m/z$  430 (M+H);  $rt$  1.71min; 条件C;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46-12.27 (m, 1H), 10.29-9.73 (m, 2H), 8.95-8.81 (m, 1H), 8.56-8.44 (m, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 8.00-7.79 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.04-6.85 (m, 1H), 3.83-3.63 (s, 3H)。

[0549] 实施例31

[0550] N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)乙酰胺

[0551]

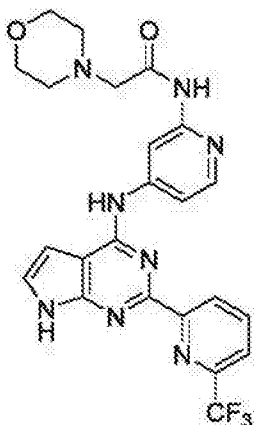


[0552] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成实施例31(11mg, 0.026mmol, 27.8%)。LCMS  $m/z$  414.1 (M+H);  $rt$  1.14min; 条件C;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.22 (br. s., 1H) 10.19 (s, 1H) 9.75 (s, 1H) 8.60 (t,  $J$ =5.62Hz, 1H) 8.54 (d,  $J$ =7.83Hz, 1H) 8.09-8.21 (m, 2H) 7.76 (d,  $J$ =7.58Hz, 1H) 7.46 (dd,  $J$ =3.42, 2.45Hz, 1H) 6.91-7.24 (m, 2H) 2.11 (s, 3H)。

[0553] 实施例32

[0554] 2-吗啉代-N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0555]

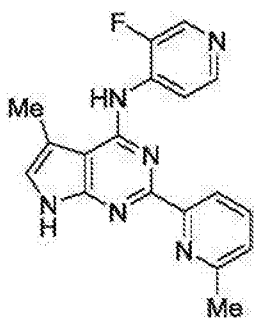


[0556] 采用实施例4描述的操作(方案4)合成实施例32(16.8mg,0.034mmol,23.54%)。LCMS m/z 499.2 (M+H);rt 1.72min;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.30(br.s.,1H),10.03-9.99(m,1H),9.86(s,1H),8.90(d,J=8.0Hz,1H),8.77(s,1H),8.27-8.17(m,3H),7.99(s,1H),7.49(dd,J=3.5,2.5Hz,1H),7.01(br.s.,1H),3.67(d,J=4.5Hz,4H),3.25(s,3H),2.59(d,J=4.0Hz,4H)。

[0557] 实施例33

[0558] N-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0559]

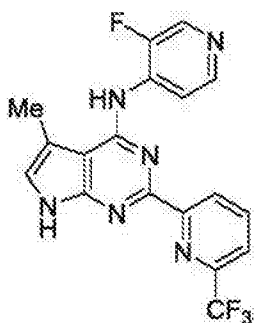


[0560] 采用实施例6描述的操作(方案6)合成实施例33(8mg,0.023mmol,15.5%)。LCMS m/z 335.2 (M+H);rt 2.17min;条件E;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.01(dd,J=7.0,5.5Hz,1H),8.44(d,J=3.0Hz,1H),8.36(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),7.89(t,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.18(d,J=1.0Hz,1H),2.69(s,3H)。

[0561] 实施例34

[0562] N-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0563]

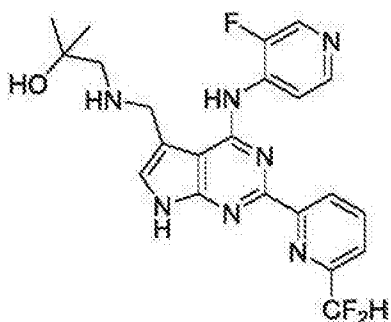


[0564] 采用实施例6描述的操作(方案6)合成实施例34(3mg,7.53μmol,7.8%)。LCMS m/z 389.1 (M+H);rt 1.83min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.13(s,1H)8.86(dd,J=6.97,5.75Hz,1H)8.55-8.66(m,3H)8.37(d,J=5.62Hz,1H)8.25(t,J=7.83Hz,1H)7.98(d,J=7.83Hz,1H)7.29-7.35(m,1H)2.55(s,3H)。

[0565] 实施例35

[0566] 1-(((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

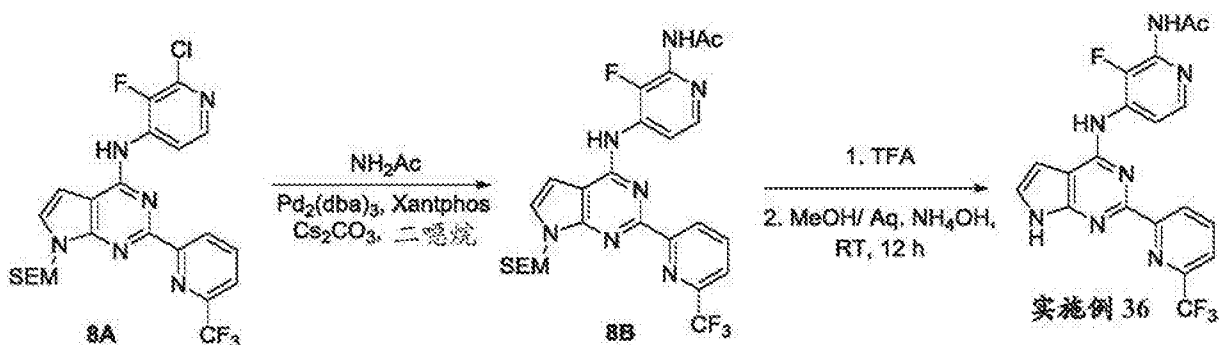
[0567]



[0568] 向含有于二噁烷(4mL)中的1-(((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(120mg,0.204mmol)的烧瓶中添加4M HCl/1,4-二噁烷(0.510mL,2.04mmol)并在室温搅拌16h.浓缩反应混合物.向残余物中添加甲醇(2mL)、30%氢氧化铵水溶液(1mL)并搅拌2h.将反应混合物的等分试样用甲醇稀释并通过LCMS分析,以确保完全转化.用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取.浓缩有机相.通过反相HPLC纯化残余物,得到实施例35(7.9mg,0.017mmol,8.1%产率),其为淡黄色固体.LCMS  $m/z$  458.2(M+H);rt 1.60min;条件C. $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.32(br.s.,1H),9.59(dd,J=5.62,7.34Hz,1H),8.79-8.83(m,1H),8.76(d,J=3.42Hz,1H),8.63(d,J=5.62Hz,1H),8.45(t,J=7.83Hz,1H),8.06(d,J=7.34Hz,1H),7.68(s,1H),7.21-7.52(m,2H),4.26(s,2H),2.71(br.s.,2H),1.32(s,6H)。

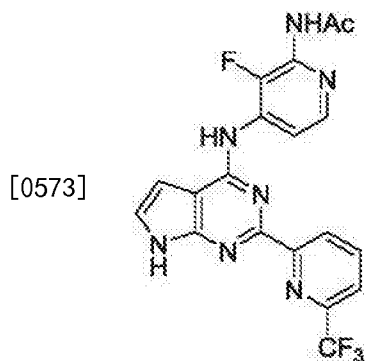
[0569] 方案8

[0570]



[0571] 实施例36

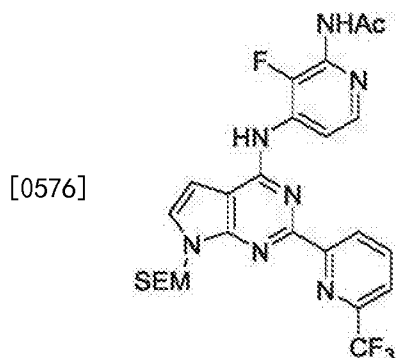
[0572] N-[3-氟-4-((2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基]乙酰胺



[0573]

[0574] 中间体8A:采用中间体1E描述的操作(方案1)合成中间体8A。

[0575] 中间体8B:N-(3-氟-4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

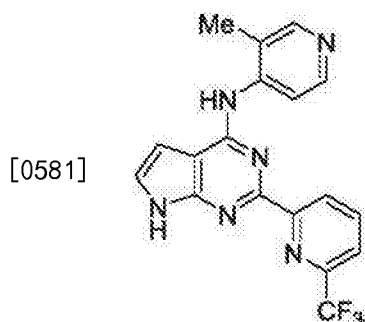


[0577] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成中间体8B。经由硅胶色谱(1:1Hex/EtOAc)纯化粗化合物,得到8B(0.1g,0.178mmol,48%),其为淡黄色固体。LCMS:m/z 562.2(M+H);rt 3.26min;条件E。

[0578] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例36(2.0mg,4.54 $\mu$ mol,2.55%)。LCMS:m/z 432.1(M+H);rt 1.26min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 12.29(br.s.,1H)10.20(s,1H)9.80(s,1H)8.60-8.70(m,2H)8.19-8.25(m,1H)8.14(d,J=5.52Hz,1H)7.96(d,J=7.53Hz,1H)7.46-7.50(m,1H)7.07(dd,J=3.51,2.01Hz,1H)2.11(s,3H)。

[0579] 实施例37

[0580] 3-甲基-N-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺

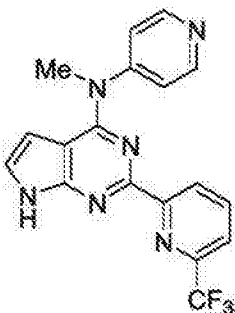


[0582] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例37(9.5mg,0.025mmol,24.91%产率)。LCMS:m/z 371.0(M+H);rt 1.34min;条件G。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 12.25(br.s.,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.42(s,1H),8.37(d,J=5.3Hz,1H),8.20(t,J=7.9Hz,1H),8.14(d,J=5.4Hz,1H),7.93(d,J=7.7Hz,1H),7.45(br.s.,1H),6.82(br.s.,1H),2.36(s,3H)。

[0583] 实施例38

[0584] N-甲基-N-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺

[0585]

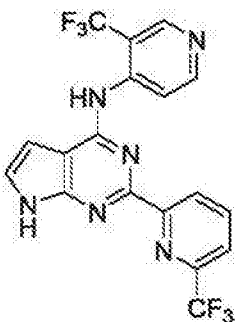


[0586] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例38。LCMS:m/z 371.0 (M+H);rt 1.45min;条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.28 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.23 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 3.75 (s, 3H)。

[0587] 实施例39

[0588] 3-(三氟甲基)-N-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺

[0589]

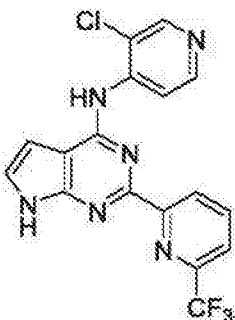


[0590] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例39(7.4mg, 0.017mmol, 16.59%产率)。LCMS:m/z 425.1 (M+H);rt 1.74min;条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.70 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.66-6.79 (m, J=2.6Hz, 1H)。

[0591] 实施例40

[0592] 3-氯-N-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺

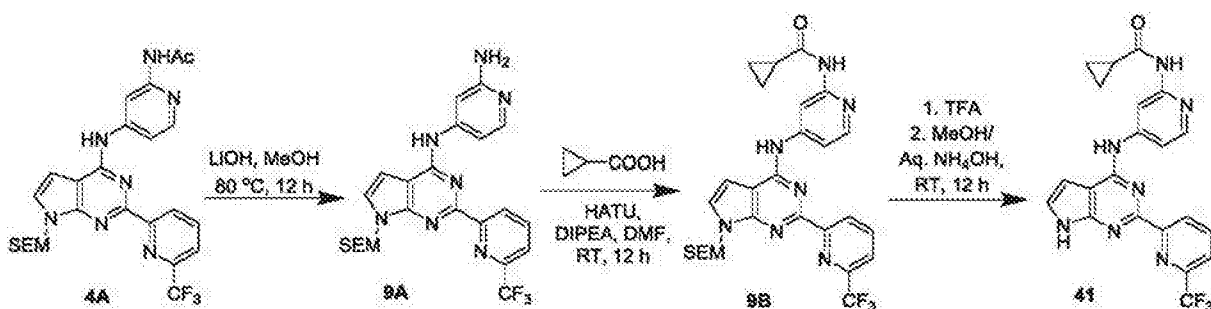
[0593]



[0594] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例40(10.0mg, 0.024mmol, 23.36%产率)。LCMS:m/z 391.3 (M+H);rt 1.94min;条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.64 (s, 1H), 8.52-8.61 (m, 2H), 8.46 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.23 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.93 (d, J=3.3Hz, 1H)。

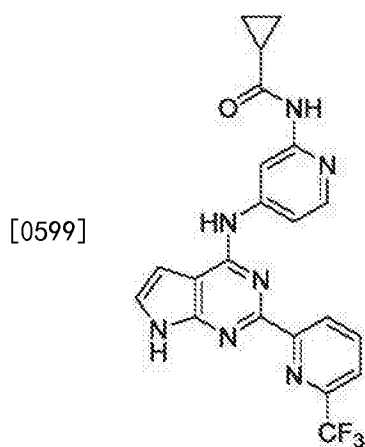
[0595] 方案9

[0596]



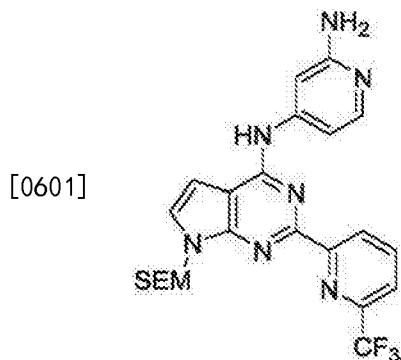
[0597] 实施例41

[0598] N-[4-((2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基]环丙甲酰胺



[0599]

[0600] 中间体9A: N<sup>4</sup>-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺

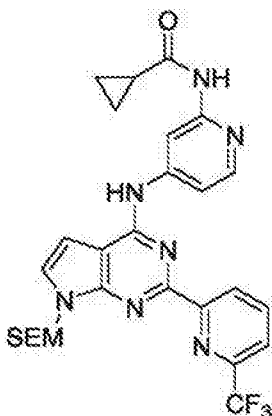


[0601]

[0602] 采用中间体4B描述的操作(方案4)合成中间体9A(80mg, 0.160mmol, 87%产率)。LCMS:m/z 502.5 (M+H); rt 4.02min; 条件E。

[0603] 中间体9B: N-(4-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)环丙甲酰胺。

[0604]



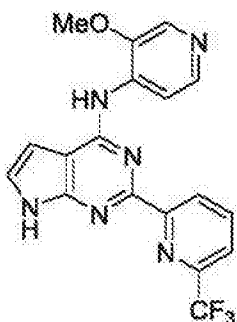
[0605] 采用实施例4C描述的操作(方案4)合成中间体9B(80mg,0.140mmol,88%产率)。粗化合物未经进一步纯化即用于下一反应。LCMS:m/z 570.2 (M+H);rt 3.95min;条件E。

[0606] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例41(6.0mg,0.014mmol,9.6%)。LCMS:m/z 440.1 (M+H);rt 1.83min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.28(br.s.,1H)10.67(s,1H)9.92(s,1H)8.90(d,J=7.83Hz,1H)8.78(s,1H)8.14-8.21(m,2H)8.08(dd,J=5.87,1.71Hz,1H)7.97(d,J=7.83Hz,1H)7.45-7.48(m,1H)6.97-7.01(m,1H)2.02-2.09(m,1H)0.80-0.89(m,4H)。

[0607] 实施例42

[0608] 3-甲氧基-N-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}吡啶-4-胺

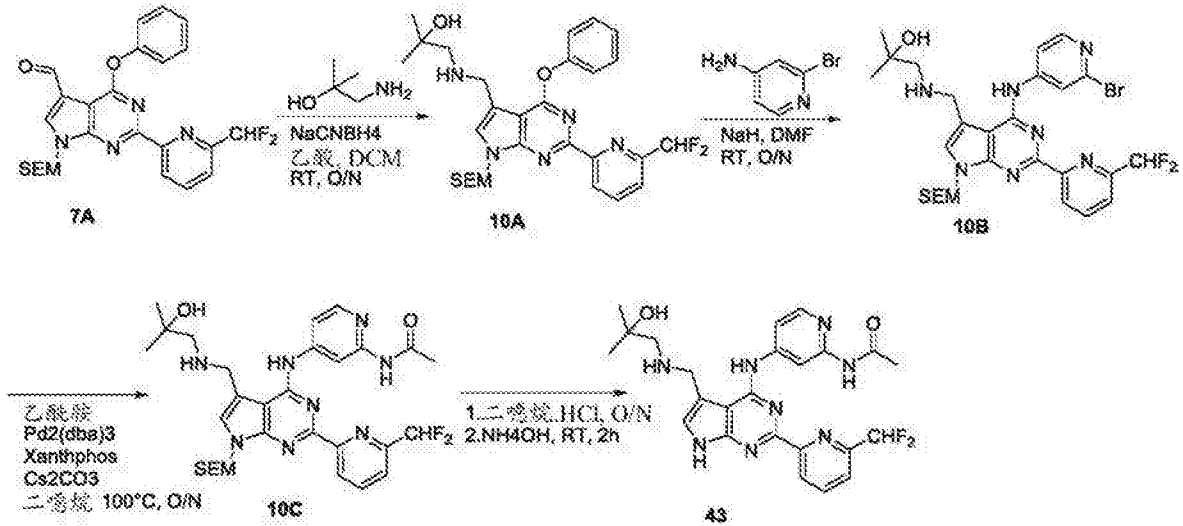
[0609]



[0610] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例42(3.4mg,mmol,6.9%产率)。LCMS:m/z 387.2 (M+H);rt 1.50min;条件G。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.19(br.s.,1H),8.86(d,J=5.2Hz,1H),8.82(s,1H),8.60(d,J=8.0Hz,1H),8.30(s,1H),8.23(t,J=7.8Hz,1H),8.15(d,J=5.1Hz,1H),7.95(d,J=7.7Hz,1H),7.45(br.s.,1H),6.95(br.s.,1H),3.99(s,3H)。

[0611] 方案10

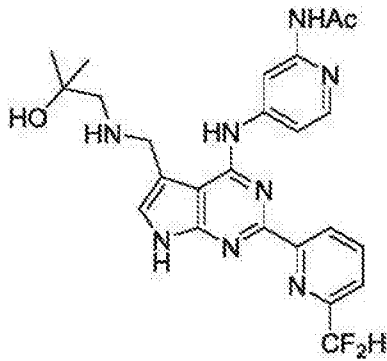
[0612]



[0613] 实施例43

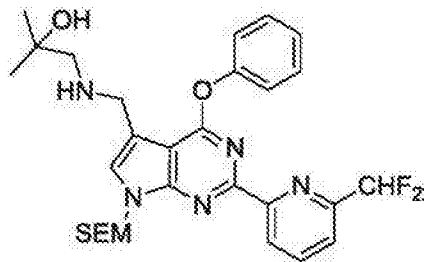
[0614] N-[4-((2-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-5-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]吡啶-2-基]乙酰胺

[0615]



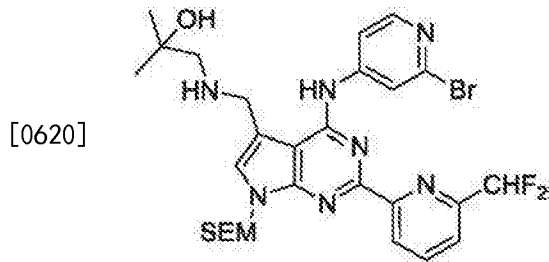
[0616] 中间体10A:1-(((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-4-苯氧基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

[0617]



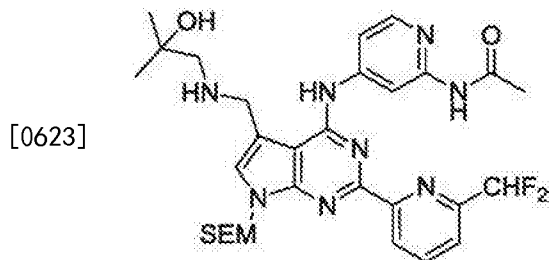
[0618] 采用实施例7B描述的操(方案7)作合成中间体10A(crude yield,140mg)。LCMS:m/z 570.8(M+H);rt 1.36min;条件B。

[0619] 中间体10B:1-(((4-((2-溴吡啶-4-基)氨基)-2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇



[0621] 采用实施例7C描述的操作(方案7)合成中间体10B(粗品,80mg)。LCMS:m/z 650.3; rt 1.33min;条件B。

[0622] 中间体10C:N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

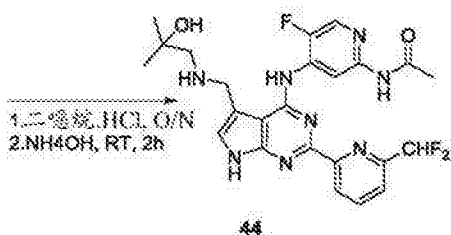
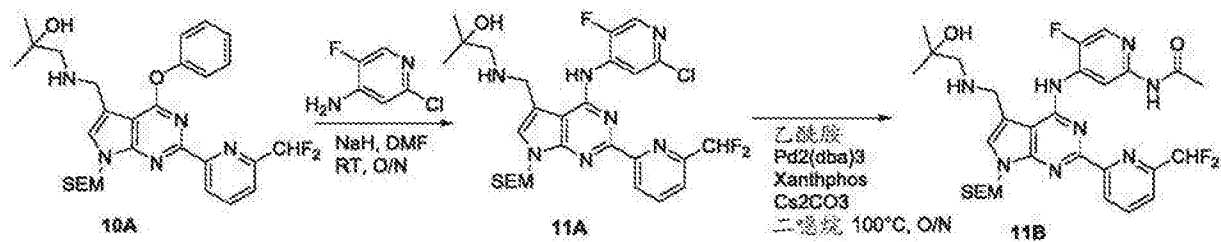


[0624] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成中间体10C。通过用5%甲醇/二氯甲烷洗脱的硅胶柱色谱纯化粗化合物,得到10C(50mg,0.059mmol,47.9%产率),其为灰白色固体。LCMS:m/z 627.7;rt 1.28min;条件B。

[0625] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例43(3.3mg,6.83%产率)。LCMS:m/z 394.1(M+H);rt 1.62min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.34(s,1H),12.00(s,1H),10.32(s,1H),8.81-8.93(m,2H),8.07-8.20(m,2H),7.77(d,J=7.53Hz,1H),7.63(dd,J=2.01,5.52Hz,1H),7.37(d,J=2.01Hz,1H),6.88-7.24(m,2H),4.40(s,2H),3.90-4.06(m,3H),3.08(br.s.,2H),2.13(s,3H),1.04-1.17(m,6H)。

[0626] 方案11

[0627]

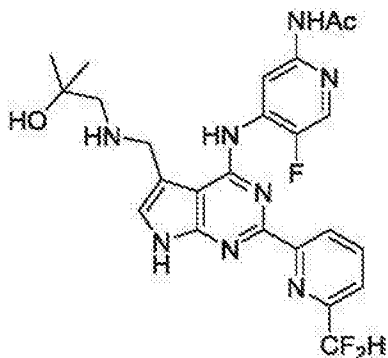


[0628] 实施例44

[0629] N-[4-((2-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-5-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]甲基)-

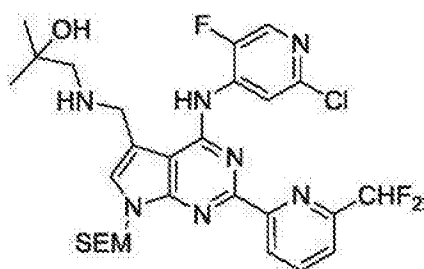
7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)-5-氟吡啶-2-基]乙酰胺

[0630]



[0631] 中间体11A:1-((4-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

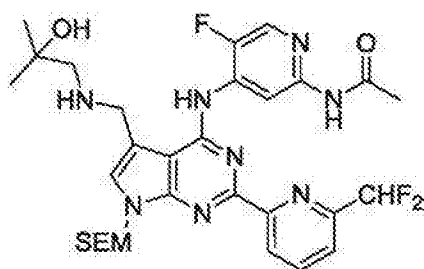
[0632]



[0633] 采用实施例7C描述的操作(方案7)合成中间体11A。通过用55%乙酸乙酯/己烷洗脱的硅胶柱色谱纯化粗化合物,得到11A(120mg,0.112mmol,19.3%产率),其为灰白色固体。LCMS:m/z 622.7(M+H);rt 1.60min;条件B。

[0634] 中间体11B:N-(4-((2-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-5-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟吡啶-2-基)乙酰胺

[0635]



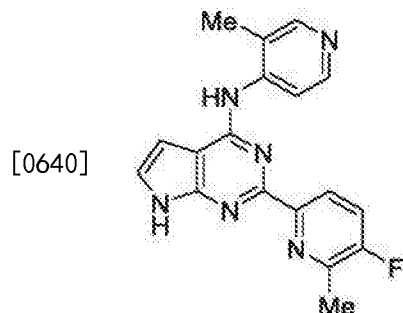
[0636] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成中间体11B。通过用55%乙酸乙酯/石油醚洗脱的硅胶柱色谱纯化粗化合物,得到11B(100mg,0.107mmol,55.5%产率),其为灰白色固体。LCMS:m/z 645.8;rt 1.26min;条件B。

[0637] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例44(8.4mg,0.016mmol,13.03%产率)。LCMS:m/z,515.2(M+H);rt 1.66min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ12.09(s,1H),10.38(s,1H),9.68(d,J=6.60Hz,1H),9.01(d,J=7.83Hz,1H),8.23(d,J=2.93Hz,1H),8.10(t,J=7.83Hz,2H),7.76(d,J=7.34Hz,1H),7.41(d,J=2.20Hz,1H),6.90-7.22(m,3H),4.35(s,2H),3.99(s,2H),2.39-2.45(m,3H),2.14(s,3H),0.99-1.07(m,6H)。

[0638] 实施例45

[0639] N-[2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基吡啶-4-

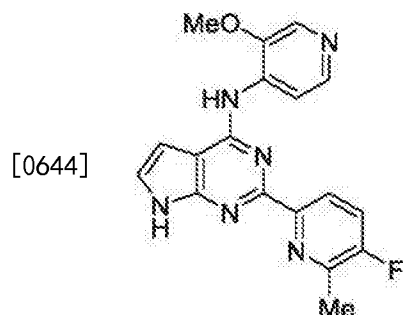
胺



[0641] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例45(23.5mg,0.070mmol,62.7%产率)。LCMS:m/z 335.0 (M+H);rt 1.22min;条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.04 (br.s.,1H),8.96 (s,1H),8.40 (s,1H),8.37 (d,J=5.4Hz,1H),8.10-8.18 (m,1H),8.04 (d,J=5.1Hz,1H),7.71 (t,J=8.9Hz,1H),7.38 (br.s.,1H),6.76 (br.s.,1H),2.53 (br.s.,3H),2.34 (s,3H)。

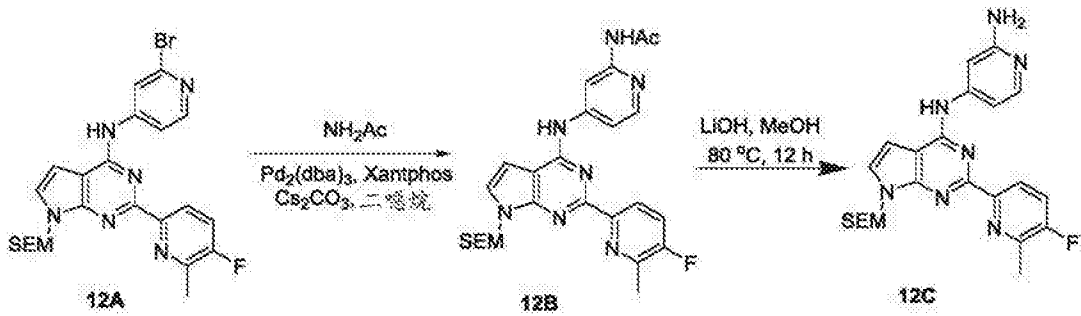
[0642] 实施例46

[0643] N-[2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲氧基吡啶-4-胺

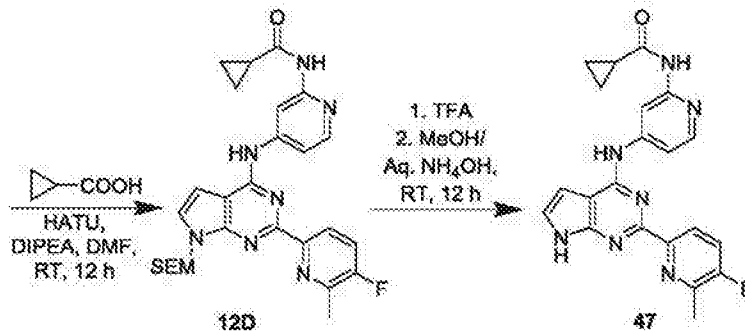


[0645] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例46(17.4mg,0.047mmol,42.5%产率)。LCMS:m/z 351.0 (M+H);rt 1.31min;条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.09 (br.s.,1H),8.61-9.00 (m,2H),8.33 (s,1H),8.18-8.27 (m,2H),7.75 (t,J=8.9Hz,1H),7.41 (br.s.,1H),6.92 (br.s.,1H),4.01 (s,3H),2.56 (br.s.,2H)。

[0646] 方案-12

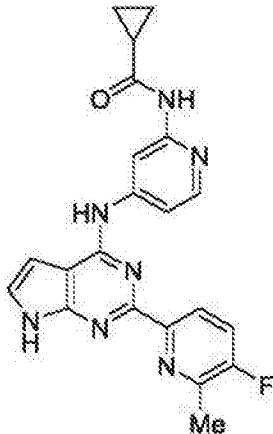


[0647]



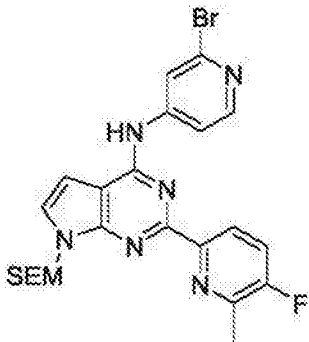
[0648] 实施例47

[0649] N-(4-{{2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)环丙甲酰胺



[0650]

[0651] 中间体12A:N-(2-溴吡啶-4-基)-2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



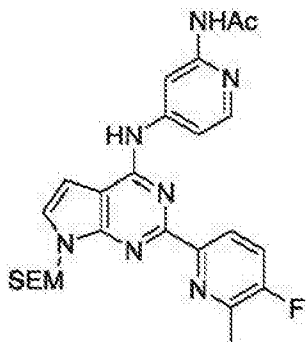
[0652]

[0653] 采用实施例7C描述的操作(方案7)合成中间体12A。

[0654] 中间体12B:N-(4-((2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基

基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺

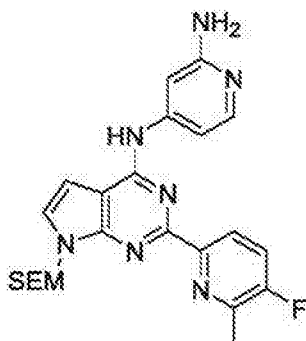
[0655]



[0656] 采用实施例3描述的操作(方案3)合成中间体12B(0.15g,0.295mmol,62.6%)。LCMS:m/z 508.4(M+H);rt 3.02min;条件E。

[0657] 中间体12C:N4-(2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-2,4-二胺

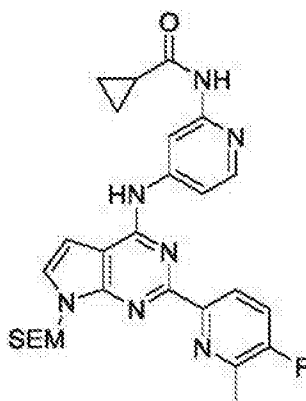
[0658]



[0659] 采用实施例4描述的操作(方案4)合成实施例12C(100.0mg,72.7%)。LCMS:m/z 466.5(M+H);rt 3.21min;条件E。

[0660] 中间体12D:中间体2:N-(4-((2-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)环丙甲酰胺:

[0661]



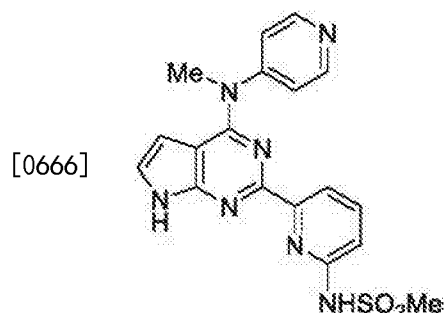
[0662] 采用实施例4C描述的操作(方案4)合成中间体12D(70mg,0.131mmol,76%)。LCMS:m/z 578.2(M+H);rt 3.853min;条件E。

[0663] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例47(3mg,7.44μmol,4.96%)。LCMS:m/z 404.1(M+H);rt 1.54min;条件C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.10(s,1H)8.70(d,J=1.96Hz,1H)8.48(dd,J=8.68,4.04Hz,1H)8.20(d,J=5.62Hz,1H)8.09(dd,J=5.62,1.96Hz,1H)7.65(t,J=8.93Hz,1H)7.40(d,J=3.18Hz,1H)6.95(dd,J=3.55,1.59Hz,1H)

1.99-2.10 (m, 1H) 0.78-0.90 (m, 4H)。

[0664] 实施例48

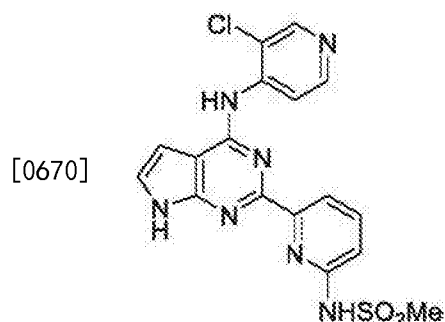
[0665] N-(6-{4-[甲基(吡啶-4-基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}吡啶-2-基)甲烷磺酰胺



[0667] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例48(4.9mg, 0.012mmol, 12.6%产率)。LCMS:m/z 396.2 (M+H); rt 1.05min; 条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.11 (br.s., 1H), 8.54 (d, J = 5.0Hz, 2H), 7.83-7.98 (m, 2H), 7.36 (d, J = 5.1Hz, 2H), 7.29 (br.s., 1H), 6.96 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.46 (br.s., 1H)。

[0668] 实施例49

[0669] N-(6-{4-[(3-氯吡啶-4-基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}吡啶-2-基)甲烷磺酰胺



[0671] 采用实施例1描述的操作(方案1)合成实施例49(1.3mg, 3.13μmol, 3.2%产率)。LCMS:m/z 416.1 (M+H); rt 1.23min; 条件G。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (br.s., 2H), 8.48 (br.s., 1H), 7.75-8.01 (m, 2H), 7.47 (br.s., 1H), 6.74-7.03 (m, 2H)。

[0672] 生物测定

[0673] 在1536孔板中进行测定并通过在测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.015% Brij35、4mM DTT和0.05mg/ml BSA)中添加HIS-TGFβR1 T204D或HIS-TGFβR2 WT、抗HIS检测抗体、经标记的小分子探针(K<sub>d</sub> = <100nM; k<sub>off</sub> = <0.001s<sup>-1</sup>)和测试化合物制备2mL反应混合物。反应混合物在室温培养1小时且在Envision板阅读器(Ex: 340nm; Em: 520nm/495nm)上测量HTRF信号。通过与对应100%抑制的无酶对照反应混合物及对应0%抑制的仅有赋形剂的反应混合物比较计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为1nM HIS-TGFβR1 T204D或HIS-TGFβR2 WT、0.2nM抗HIS检测抗体、经标记的小分子探针(在K<sub>d</sub>)和0.5% DMSO。生成剂量响应曲线以确定抑制50%激酶活性所需要的浓度(IC<sub>50</sub>)。以10mM将化合物溶于二甲基亚砜(DMSO)且在11种浓度进行评价。由非线性回归分析得到IC<sub>50</sub>值。

[0674] 表1显示本发明实施例1-49的TGFβR1和TGFβR2 IC<sub>50</sub>值。

[0675]

实施例编号	TGFβR1 HIS T204D HTRF IC <sub>50</sub> (μM)	TGFβR2 HIS WT HTRF IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.00070	0.50
2	0.00025	0.74
3	0.00078	0.19
4	0.00042	>15
5	0.00053	>15
6	0.00076	>15
7	0.0037	>15
8	0.00026	0.15
9	0.0012	0.15
10	0.00056	>15
11	0.00060	0.17
12	0.00064	0.59
13	0.0040	>15
14	0.00091	0.24
15	0.16	>15
16	0.00071	>15
17	0.00076	0.10
18	0.0013	>15
19	0.0058	>15
20	0.00067	5
21	0.00090	0.05
22	0.0010	0.23

实施例编号	TGFβR1 HIS T204D HTRF IC <sub>50</sub> (μM)	TGFβR2 HIS WT HTRF IC <sub>50</sub> (μM)
23	0.0047	>15
24	0.00074	4.8
25	0.0015	4.1
26	0.0027	>15
27	0.00085	>15
28	0.97	>15
29	0.00077	0.19
30	0.0025	>15
31	0.00037	1.2
32	0.00077	>15
33	0.00025	1.2
34	0.0045	>15
35	0.0014	5.2
36	0.0017	>15
37	0.00087	>15
38	0.00059	>15
39	0.00064	>15
40	0.00060	>15
41	0.00087	0.23
42	0.0017	>15
43	0.00075	0.81
44	0.0026	>15
45	0.0010	3.4
46	0.00079	1.8
47	0.0014	0.026
48	0.0043	>15
49	0.0022	>15

[0676]