(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117720541 A
(43)申请公布日 2024.03.19

(21)申请号 202311229341.1
(22)申请日 2019.02.26
(30)优先权数据
62/641,149 2018.03.09 US
62/755,163 2018.11.02 US
(62)分案原申请数据
201980021575.2 2019.02.26
(71)申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 黄琴华 凯文·杜安·邦克
布伦特·克莱顿·博伦
萨伊·盖亚南·海格 刘辉
阿迪亚·克里希南·优尼
萨尼·亚伯拉罕
查德·丹尼尔·霍普金斯
苏尼尔·帕里瓦
(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
专利代理师 刘明海
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

权利要求书2页 说明书87页

(54)发明名称

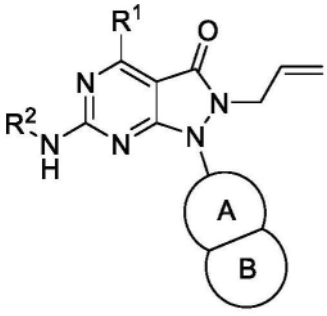
取代的1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

(57)摘要

本文提供了取代的1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮。此类化合物、以及其药学上可接受的盐和组合物可用于治疗疾病或病症,包括以过度细胞增殖为特征的病症,诸如乳腺癌。

CN 117720541 A

1.式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下结构:



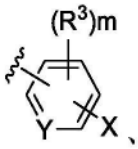
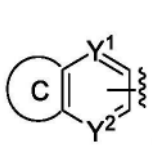
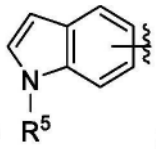
(I)

其中:

R^1选自氢、卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基;

环A选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的5-6元单环杂芳基;

环B选自取代或未取代的5-7元单环碳环基和取代或未取代的5-7元单环杂环基;

R^2选自、和;

m为0、1、2或3;

R^3选自卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基;

X选自氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的4-6元单环杂环基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)、取代或未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺、单取代的胺、二取代的胺、氨基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、未取代的C_1-C_6烷氧基烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷氧基、取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基、取代或未取代的C-酰氨基、取代或未取代的N-酰氨基、取代或未取代的C-羧基、取代或未取代的O-羧基、取代或未取代的O-氨基甲酰基和取代或未取代的N-氨基甲酰基;

Y为CH或N;

Y^1为CR^{4A}或N;

Y^2为CR^{4B}或N;

环C选自取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的5-10元单环杂芳基、取代或未取代的5-7元单环碳环基、取代或未取代的5-7元单环杂环基和取代或未取代的7-10元双环杂环基;

R^{4A}和R^{4B}独立地选自氢、卤素和未取代的C_{1-4}烷基;并且

R^5为取代或未取代的5-7元单环杂环基。

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

3.有效量的根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求2所述的药物组合物在制造用于缓解或治疗癌症的药剂中的用途,其中所述癌症选自脑癌、子宫颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞

瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

4.有效量的根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求2所述的药物组合物在制造用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂中的用途,其中所述恶性生长物或肿瘤起因于选自以下的癌症:脑癌、子宫颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

5.有效量的根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或根据权利要求2所述的药物组合物在制造用于缓解或治疗恶性生长物或肿瘤的药剂中的用途,其中所述恶性生长物或肿瘤起因于选自以下的癌症:脑癌、子宫颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

6.根据权利要求3、4或5所述的用途,其中所述恶性淋巴瘤为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

取代的1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0001] 本申请是2019年02月26日提交的发明名称为“取代的1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮”的第201980021575.2号中国专利申请的分案申请。

[0002] 以引用方式并入任何优先权申请

[0003] 在例如与本专利申请一起提交的专利申请数据表或请求中鉴定到对其的国外或国内优先权要求的任何或所有专利申请均据此以引用方式在37CFR 1.57以及规则4.18和20.6下并入,包括2018年3月9日提交的美国临时专利申请62/641149和2018年11月2日提交的62/755163。

技术领域

[0004] 本专利申请涉及作为WEE1抑制剂的化合物以及将其用于治疗特征在于过度细胞增殖的病症(诸如癌症)的方法。

[0005] 描述

[0006] WEE1激酶在有丝分裂进入之前,在用于DNA修复的G2-M细胞周期检查点停滞中起作用。正常细胞在G1停滞期间修复受损的DNA。癌细胞通常具有缺陷的G1-S检查点,并且依赖于用于DNA修复的功能性G2-M检查点。WEE1在各种癌症类型中被过表达。

发明内容

[0007] 一些实施方案提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文所公开的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的式(I)的化合物中的一种或多种,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合。

[0009] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0010] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的

盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0011] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0012] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制细胞中的WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,该方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的药剂中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。

[0013] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物来抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)

的药物组合物在制造用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症的药剂中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症。

具体实施方式

[0014] WEE1是酪氨酸激酶,所述酪氨酸激酶是ATR介导的G2细胞周期检查点控制的重要组分,其防止响应于细胞DNA损伤进入有丝分裂。ATR磷酸化并活化CHK1,其继而活化WEE1,从而导致细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)在Tyr15处的选择性磷酸化,从而稳定CDK1-细胞周期蛋白B复合物并停止细胞周期进展。该过程通过允许在进入有丝分裂之前获得用于修复受损DNA的肿瘤细胞时间来赋予存活优势。WEE1的抑制消除了G2检查点,促进具有DNA损伤的癌细胞进入计划外的有丝分裂,并经由有丝分裂障碍经历细胞死亡。因此,WEE1抑制具有使肿瘤对DNA损伤剂(诸如顺铂)敏感并且诱导肿瘤细胞死亡的潜力。

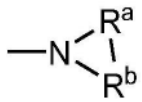
[0015] 定义

[0016] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其它公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0017] 每当基团被描述为“任选地取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被所指示的取代基中的一个或多个取代。同样,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基,则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,所述基团单独地且独立地选自:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、亚氧硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代的胺基基团、二取代的胺基基团和胺(C_1-C_6烷基)。

[0018] 如本文所用,“C_a至C_b”,其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”(包括端值在内)个碳原子。因此,例如,“C_1至C_4烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。如果未指定“a”和“b”,则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0019] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”,则意指它们彼此共价键合以形成环:

[0020] 

[0021] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出现,数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含30个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可为具有1至6个碳原子的低级烷基。芳基基团可以是取代的或未取代的。

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

[0023] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳三键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0024] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连环烷基”是指其中环烷基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。环烷基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。单环烷基基团的示例包括但不绝限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-苯并噻吩基和十四氢蒽基;桥连的环烷基基团的示例为二环[1.1.1]戊基、金刚烷基和降冰片基;并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0025] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系;但是,如果存在不止一个双键,则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式连接在一起。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0026] 如本文所用,“碳环基”是指非芳香族的单环或多环烃环体系。如本文所述,当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。碳环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。碳环基基团可为未取代的或取代的。碳环基基团的示例包括但绝不限于如本文所定义的环烷基基团和环烯基基团,以及1,2,3,4-四氢化萘、2,3-二氢-1H-茚、5,6,7,8-四氢

喹啉和6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶的非芳族部分。

[0027] 如本文所用,“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域π电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如,芳基基团可为C_6-C_{14}芳基基团、C_6-C_{10}芳基基团或C_6芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0028] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1、2或3个杂原子)的单环或多环芳环体系(具有完全离域π电子体系的环体系),该杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如,杂芳基基团可在一个或多个环中含有4至14个原子,在一个或多个环中含有5至10个原子,或者在一个或多个环中含有5至6个原子,诸如九个碳原子和一个杂原子;八个碳原子和两个杂原子;七个碳原子和三个杂原子;八个碳原子和一个杂原子;七个碳原子和两个杂原子;六个碳原子和三个杂原子;五个碳原子和四个杂原子;五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;或两个碳原子和三个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环,诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0029] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环环体系,其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域π电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连杂环基”或“桥连杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。杂环基或杂脂环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。例如,五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;两个碳原子和三个杂原子;一个碳原子和四个杂原子;三个碳原子和一个杂原子;或两个碳原子和一个杂原子。另外,杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙

内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砜、硫代吗啉砜以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0030] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0031] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基、和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0032] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0033] 如本文所用,“低级亚烷基基团”是形成键以经由其末端碳原子连接分子片段的直链-CH_2-系链基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)和亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低级亚烷基基团可被替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢和/或通过用环烷基基团(例如,)取代相同碳上的两个氢来取代。

[0034] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0035] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0036] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0037] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0038] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0039] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是取代的或未取代的。

[0040] “O-氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-

OC(=O)N(R_AR_B)”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

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

[0042] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

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

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

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

[0046] “S-磺酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO_2N(R_AR_B)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0047] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO_2N(R_A)-”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0048] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0049] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0050] “硝基”基团是指“-NO_2”基团。

[0051] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0052] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0053] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO_2R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0054] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和多卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基和五氟乙基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0055] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0056] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH_2基团。

[0057] “单取代的胺”基团是指其中R_A可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR_A”基团。R_A可以为取代或未取代的。单取代的氨基基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0058] “二取代的胺”基团是指其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NR_AR_B”基团。R_A和R_B可独立地为取代或未取代的。二取代的氨基基团的示例包括但不限于-N(甲基)$_2$、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0059] 如本文所用,“胺(烷基)”基团是指-(亚烷基)-NR’R”基团,其中R’和R”独立地为氢或如本文所定义的烷基。胺(烷基)可为取代或未取代的。胺(烷基)基团的示例包括但不限于-CH_2NH(甲基)、-CH_2NH(苯基)、-CH_2CH_2NH(甲基)、-CH_2CH_2NH(苯基)、-CH_2N(甲基)$_2$、-CH_2N(苯基)(甲基)、-NCH_2(乙基)(甲基)、-CH_2CH_2N(甲基)$_2$、-CH_2CH_2N(苯基)(甲基)、-NCH_2CH_2(乙基)(甲基)等。

[0060] 当未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包含相同或不同的卤素中的一个或多个。又如,“C_1至C_3烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0061] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0062] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如,2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C_1-C_7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。对于式(I)的化合物,本领域技术人员理解,当盐由基于氮的基团(例如,NH_2)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH_2可变成NH_3^+)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如,Cl^-)平衡。

[0063] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确地指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此,本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集

的立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样,应当理解,在所述的任何化合物中,也旨在包括所有互变异构形式。

[0064] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未满价化合价的情况下,用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0065] 应当理解,本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势,诸如例如,体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处,氢原子可为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文中另有明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0066] 应当理解,本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)的结晶过程期间形成。溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲,溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

[0067] 对于所提供的范围值,应当理解,上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

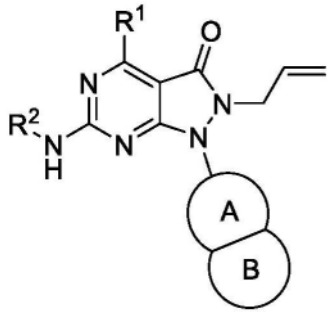
[0068] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型,除非另有明确说明,否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例,术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包括”与“包含”、“含有”或“被表征为”同义且是包容性的或开放式的,并且不排除另外的未列出的元素或方法步骤;术语“具有”应解释为“至少具有”;术语“包括”应解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供所讨论的项目的示例性实例,而不是其详尽的或限制性的列表;以及术语如“优选地”、“优选”、“期望”和“期望的”和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的,而是仅旨在突出可用于或不可用于特定实施方案中的替代或另外的特征。此外,术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时,术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包括所述的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。

[0069] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求书中的任何参考标记不应被理解为限制其范围。

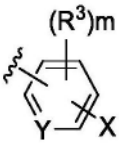
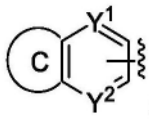
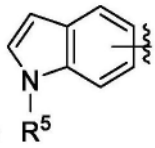
[0070] 化合物

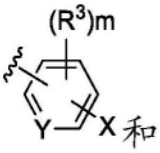
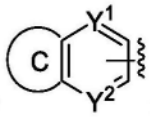
[0071] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有

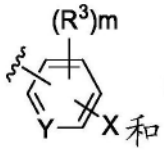
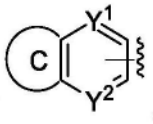
以下结构：

[0072] 

(I)

[0073] 其中：R^1可选自氢、卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基；环A可选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的5-6元单环杂芳基；环B可选自取代或未取代的5-7元单环碳环基和取代或未取代的5-7元单环杂环基；R^2可选自、和；m可为0、1、2或3；R^3可选自卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基；X可选自氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的4-6元单环杂环基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)、取代或未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺、单取代的胺、二取代的胺、氨基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、取代或未取代的C_3-C_6环烷氧基、取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基、取代或未取代的C-酰氨基、取代或未取代的N-酰氨基、取代或未取代的C-羧基、取代或未取代的O-羧基、取代或未取代的O-氨基甲酰基和取代或未取代的N-氨基甲酰基；Y可为CH或N(氮)；Y^1可为CR^{4A}或N(氮)；Y^2可为CR^{4B}或N(氮)；环C可选自取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的5-10元单环杂芳基、取代或未取代的5-7元单环碳环基、取代或未取代的5-7元单环杂环基和取代或未取代的7-10元双环杂环基；R^{4A}和R^{4B}可独立地选自氢、卤素和未取代的C_{1-4}烷基；并且R^5可为取代或未取代的5-7元单环杂环基。

[0074] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：R^1可选自氢、卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基；环A可选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的5-6元单环杂芳基；环B可选自取代或未取代的5-7元单环碳环基和取代或未取代的5-7元单环杂环基；R^2可选自和；m可为0、1、2或3；R^3可选自卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基；X可选自氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的4-6元单环杂环基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)、取代或未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺、单取代的胺、二取代的胺、氨基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、取代或未取代的C_3-C_6环烷氧基、取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基、取代或未取代的C-酰氨基、取代或未取代的N-酰氨基、取代或未取代的C-羧基、取代或未取代的O-羧基、取代或未取代的O-氨基甲酰基和取代或未取代的N-氨基甲酰基；Y可为CH或N(氮)；Y^1可为CR^{4A}或N(氮)；Y^2可为CR^{4B}或N(氮)；环C可选自取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的5-10元单环杂芳基、取代或未取代的5-7元单环碳环基、取代或未取代的5-7元单环杂环基和取代或未取代的7-10元双环杂环基；并且R^{4A}和R^{4B}可独立地选自氢、卤素和未取代的C_{1-4}烷基。

[0075] 在一些实施方案中,R^1可选自氢、卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,环A可选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的5-6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环B可选自取代或未取代的5-7元单环碳环基和取代或未取代的5-7元单环杂环基。在一些实施方案中,R^2可选自和。在一些实施方案中,m可为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^3可选自卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,X可选自氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的4-6元单环杂环基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)、取代或未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺、单取代的胺、二取代的胺、氨基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、取代或未取代的C_3-C_6环烷氧基、取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基、取代或未取代的C-酰氨基、取代或未取代的N-酰氨基、取代或未取代的C-羧基、取代或未取代的O-羧基、取代或未取代的O-氨基甲酰基和取代或未取代的N-氨基甲酰基。在一些实施方案中,Y可为CH或N。在一些实施方案中,Y^1可为CR^{4A}或N。在一些实施方案中,Y^2可为CR^{4B}或N。在一些实施方案中,环C可选自取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的5-10元单环杂芳基、取代或未取代的5-7元单环碳环基、取代或未取代的5-7元单环杂环基和取代或未取代的7-10元双环杂环基。在一些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}独立地选自氢、卤素和未取代的C_{1-4}烷基。

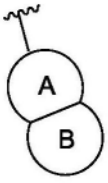
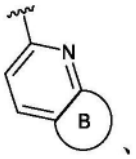
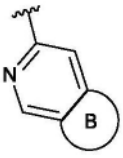
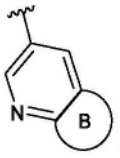
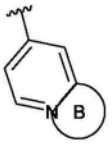
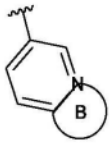
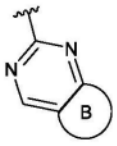
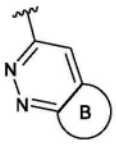
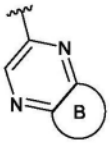
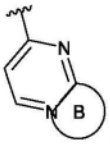
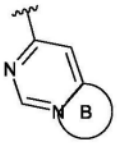
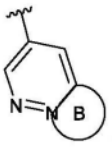
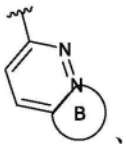
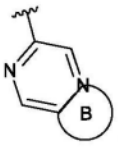
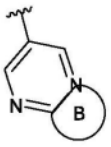
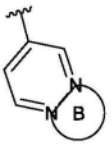
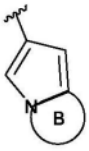
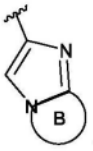
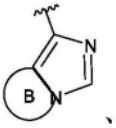
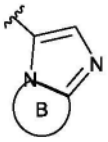
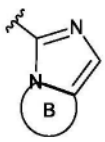
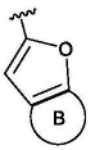
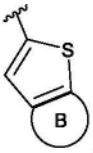
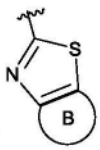
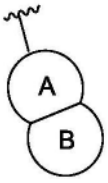
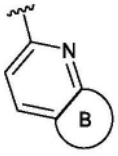
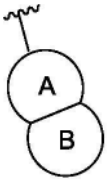
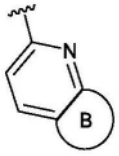
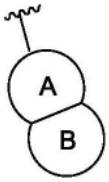
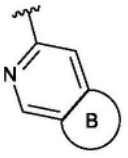
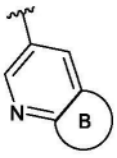
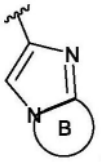
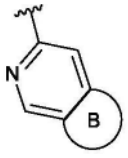
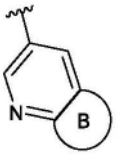
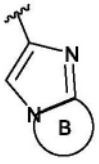
[0076] 在一些实施方案中,R^1可选自氢、卤素和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1可为氢。在其他实施方案中,R^1可为卤素。在一些实施方案中,R^1可为氟。在其他实施方案中,R^1可为未取代的C_1-C_6烷基(诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基(直链或支链)或己基(直链或支链))。在一些实施方案中,R^1可为未取代的甲基。在一些实施方案中,R^1可为取代的C_1-C_6烷基,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,R^1可为未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如C_1-C_6氟代烷基、C_1-C_6氯代烷基或C_1-C_6氯氟代烷基)。在一些实施方案中,R^1可为-CHF_2、-CF_3、-CF_2CH_3或-CH_2CF_3。

[0077] 在一些实施方案中,环A可选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的5-6元单环杂芳基。

[0078] 在一些实施方案中,环A可为取代的苯基。在其他实施方案中,环A可为未取代的苯基。

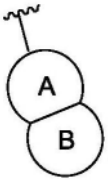
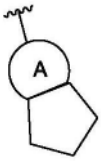
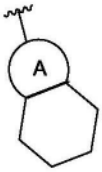
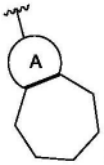
[0079] 在一些实施方案中,环A可为取代的5-6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环A可为未取代的5-6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环A可选自取代或未取代的吡咯、取代或未取代的呋喃、取代或未取代的噻吩、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的吡嗪、取代或未取代的嘧啶和取代或未取代的哒嗪。

[0080] 当环被取代时,环A可被一个或多个取代基取代,这些取代基选自卤素、未取代的C_1-C_4卤代烷基和未取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,环A被卤素(例如,氟)单取代。

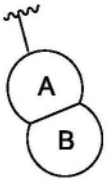
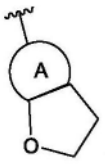
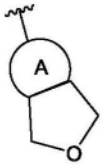
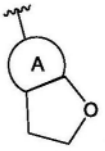
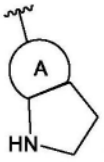
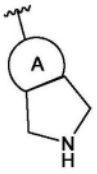
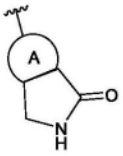
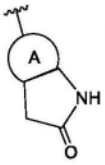
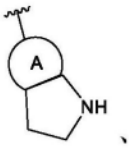
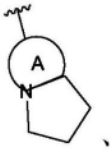
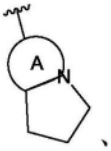
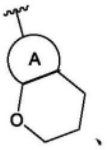
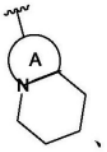
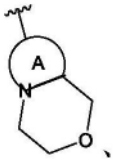
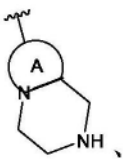
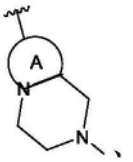
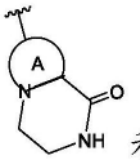
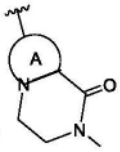
[0081] 在一些实施方案中，可选自、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、和；其中所述上述基团中的每个基团被取代或未被取代。在一些实施方案中，可为取代的或未取代的。在一些实施方案中，可为取代或未取代的，其中环A为未取代的。在其他实施方案中，可选自取代或未取代的、取代或未取代的和取代或未取代的。如本文所述，、和的环A部分可未被取代。

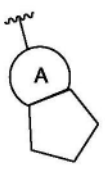
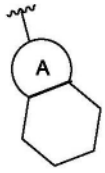
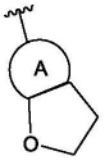
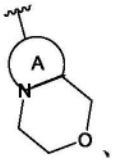
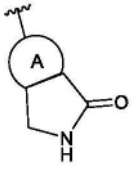
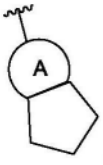
[0082] 在一些实施方案中，环B可选自取代或未取代的5-7元单环碳环基和取代或未取代的5-7元单环杂环基。

[0083] 在一些实施方案中，环B可为取代或未取代的5-7元单环碳环基。在一些实施方案中，环B可为取代或未取代的5元单环碳环基。在其他实施方案中，环B可为取代或未取代的6元单环碳环基。在其他实施方案中，环B可为取代或未取代的7元单环碳环基。

[0084] 在一些实施方案中，可选自：、和；其中所述上述基团中的每个基团被取代或未被取代。

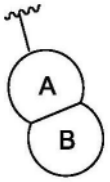
[0085] 在一些实施方案中，环B可为取代或未取代的5-7元单环杂环基。在一些实施方案中，环B可为取代或未取代的5元单环杂环基。在其他实施方案中，环B可为取代或未取代的6元单环杂环基。在其他实施方案中，环B可为取代或未取代的7元单环杂环基。

[0086] 在一些实施方案中，可选自：、、、、、、、、、、、、、、、和；其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代，包括任何-NH基团。

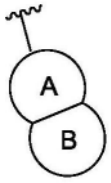
[0087] 在一些实施方案中，环B可选自、、、、和，其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代，包括任何-NH基团。在一些实施方案中，环B可为取代或未取代的。

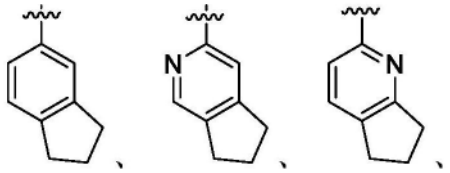
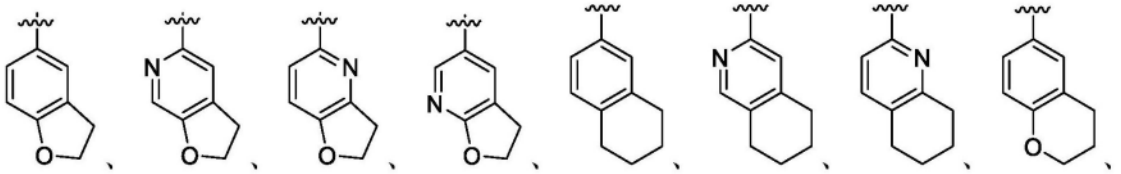
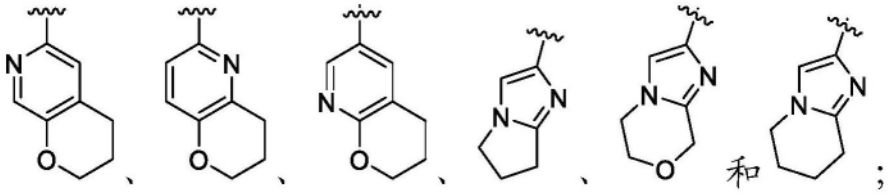
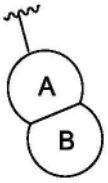
[0088] 在一些实施方案中，当环B被取代时，环B可被1、2或3个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、未取代的N-连接的酰氨基(例如，-NHC(O)C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如本文所述的那些)和取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中，当环B被取代时，环B可被1、2或3个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、未取代的N-连接的酰氨基(例如，-NHC(O)C_1-C_6烷基)和取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中，环B可被1、2或3个取代基取代，这

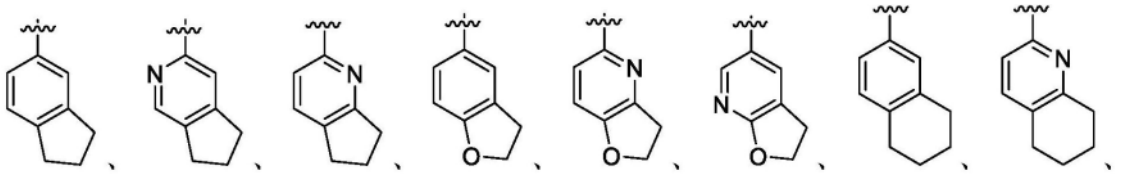
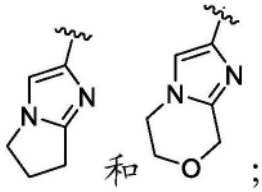
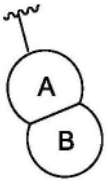
些取代基独立地选自氟、羟基、氨基、未取代的-NHC(O)$C_{1-}C_6$烷基、未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如本文所述的那些)和未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,环B可被1或2个取代基取代,这些取代基独立地选自氟、羟基、-CF_3、-CHF_2、-CF_2CH_3、未取代的甲基、未取代的乙基和-NHC(O)CH_3。

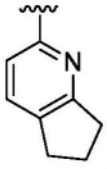
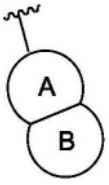
[0089] 在一些实施方案中, 

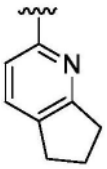
可选自:
其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。

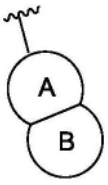
[0090] 在一些实施方案中，

可选自：


和
；其中所述上述基团中的每个基团被取代或未被取代。在一些实施方案中，

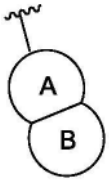
可选自：

和
；其中所述上述基团中的每个基团被取代或未被取代。在一些实施方案中，

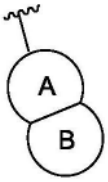
可为取代的或未取代的
在一些实施方案中

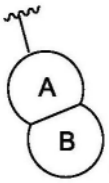
可为取代的或
。

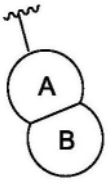
[0091] 环A和环B均可被取代或未被取代。在一些实施方案中，

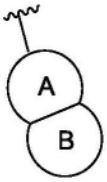
的环A和环B可独立

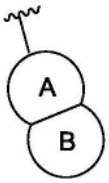
地被取代或未被取代。在一些实施方案中，

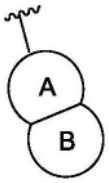
的环A和环B可均未被取代。在一些实施方案中，

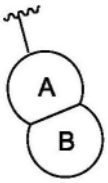
的环A和环B可均独立地被取代。在一些实施方案中，

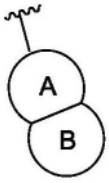
的环A可被取代，并且

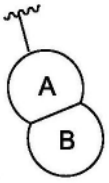
的环B可未被取代。在一些实施方案中，

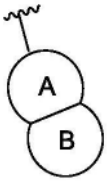
的环A可未被取代，并且

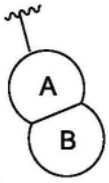
的环B可被取代。在一些实施方案中，

的环A可未被取代，并且

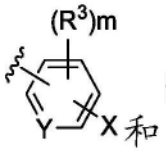
的环B可被1、2或3个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基和取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中，

的环A可未被取代，并且

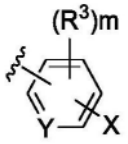
的环B可被1、2或3个取代基取代，这些取代基独立地选自氟、羟基、氨基、未取代的N-连接的酰氨基(例如，-NHC(O)C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如本文所述的那些)和未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中，

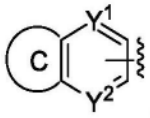
的环A可未被取代，并且

的环B可被1或2个取代基取代，这些取代基独立地选自氟、羟基、氨基、-CF_3、-CHF_2、-CF_2CH_3、未取代的甲基、未取代的乙基和-NHC(O)CH_3。

[0092] 在一些实施方案中，R^2可选自

。在一些实施方案中，R^2可为



在一些实施方案中,R^2可为

。

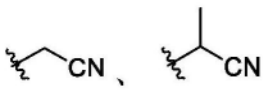
[0093] 在一些实施方案中,Y可为CH或N(氮)。在一些实施方案中,Y可为CH。在一些实施方案中,Y可为N(氮)。

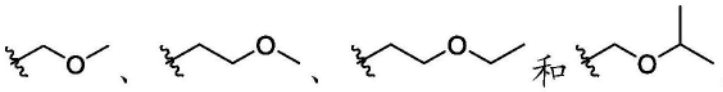
[0094] 在一些实施方案中,R^3可选自卤素和取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,R^3可为卤素。在一些实施方案中,R^3可为取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,R^3可为未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。

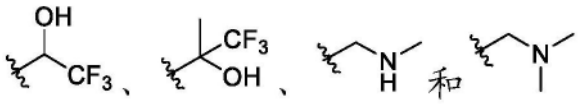
[0095] 在一些实施方案中,m可为0、1、2或3。在一些实施方案中,m可为0。在一些实施方案中,m可为1。在一些实施方案中,m可为2。在一些实施方案中,m可为3。当m为2或3时,R^3基团可彼此相同或不同。

[0096] 在一些实施方案中,X可选自氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的4-6元单环杂环基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)、取代或未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺、单取代的胺、二取代的胺、氨基、取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基(诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(直链或支链)或己氧基(直链或支链))、取代或未取代的C_3-C_6环烷氧基(诸如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基)、取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基、取代或未取代的C-酰氨基、取代或未取代的N-酰氨基、取代或未取代的C-羧基、取代或未取代的O-羧基、取代或未取代的O-氨基甲酰基和取代或未取代的N-氨基甲酰基。

[0097] 在一些实施方案中,X可为氢。在其他实施方案中,X可为卤素。在一些实施方案中,X可为氟。在一些实施方案中,X可为氯。在其他实施方案中,X可为羟基。在另外的实施方案中,X可为氰基。在一些实施方案中,X可为氨基。

[0098] 在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,X可为未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。在一些实施方案中,X可为取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如C_1-C_6氟代烷基、C_1-C_6氯代烷基或C_1-C_6氯氟代烷基)。在一些实施方案中,X可选自-CHF_2、-CF_3、-CF_2CH_3和-CH_2CF_3。在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6羟烷基(诸如C_1-C_6单羟烷基或C_1-C_6二羟烷基)。在一些实施方案中,X可选自-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$和-$C(OH)(CH_3)_2$。在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6氰基烷基(诸如C_1-C_6单氰基烷基或C_1-C_6二氰基烷基)。在一些实施方案中,X可选自

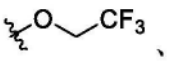
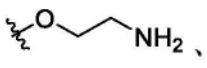
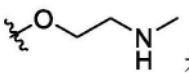
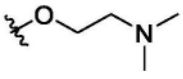
。在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6烷氧基烷基(诸如C_1-C_6单烷氧基烷基或C_1-C_6二烷氧基烷基)。在一些实施方案中,X可选自

。在一些实施方案中,X可为选自

的取代的C_1-C_6烷基。

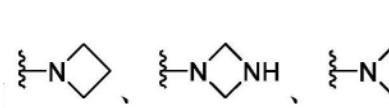
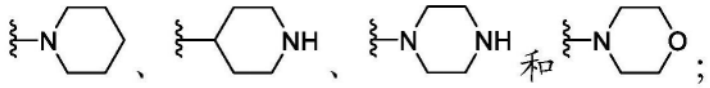
[0099] 在一些实施方案中,X可为未取代的C_1-C_6烷氧基(诸如本文所述的那些)。在一些实

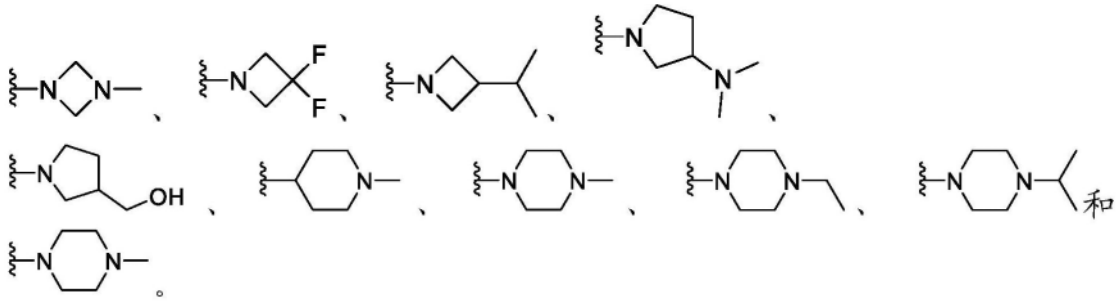
施方案中,X可为未取代的甲氧基、未取代的乙氧基或未取代的异丙氧基。在一些实施方案中,X可为取代的C_1-C_6烷氧基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,X可为被1、2或3个取代基取代的C_1-C_6烷氧基,这些取代基独立地选自卤素、氨基、单取代的胺(诸如本文所述的那些)和二取代的胺(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,X可为被1个取代基取代的C_1-C_6烷氧基,该取代基选自卤素、氨基、单取代的胺(诸如本文所述的那些)和二取代的胺(诸如本文所述的那些)。

[0100] 在一些实施方案中,X可选自、、、和。

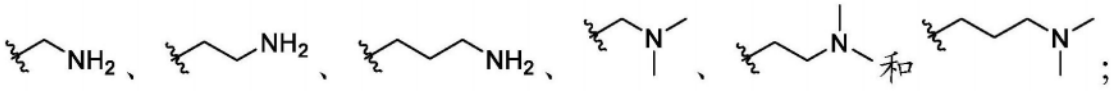
[0101] 在一些实施方案中,X可为取代的C_3-C_6环烷氧基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,X可为未取代的C_3-C_6环烷氧基(诸如本文所述的那些)。

[0102] 在一些实施方案中,X可为取代的(C_1-C_6烷基)酰基,诸如取代的-(CO)-CH_3。在一些实施方案中,X可为未取代的(C_1-C_6烷基)酰基,诸如未取代的-(CO)-CH_3。

[0103] 在一些实施方案中,X可为取代的4-6元单环杂环基。在一些实施方案中,X可为未取代的4-6元单环杂环基。在一些实施方案中,X可选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、二氮杂环丁烷、氮氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、咪唑啉、吡唑啶、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉和二氧杂环己烷;其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。。在一些实施方案中,X可选自、和;其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。

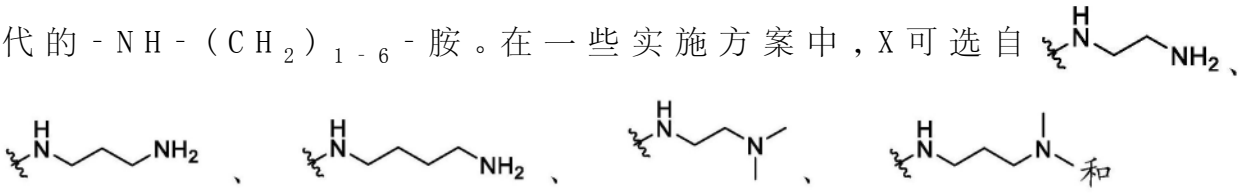
[0104] 在一些实施方案中,X可为被1或2个取代基取代的4-6元单环杂环基(诸如本文所述的那些),这些取代基独立地选自卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)、单取代的胺(诸如本文所述的那些)、二取代的胺(诸如本文所述的那些)、氨基、取代或未取代的胺(C_1-C_6烷基)和取代或未取代的(C_1-C_6烷基)酰基。在一些实施方案中,X可为被1或2个取代基取代的4-6元单环杂环基,这些取代基独立地选自氟、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、-CH_2OH和-$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中,X可选自和。

[0105] 在一些实施方案中,X可为取代的胺(C_1-C_6烷基)。在一些实施方案中,X可为未取代的胺(C_1-C_6烷基)。在一些实施方案中,X可选自



；其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代，包括任何-NH基团。。

[0106] 在一些实施方案中，X可为取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺。在一些实施方案中，X可为未取代的-NH-$(CH_2)_{1-6}$-胺。在一些实施方案中，X可选自

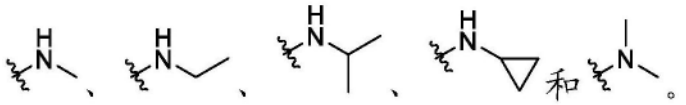


；其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代，包括任何-NH基团。

[0107] 在一些实施方案中，X可为单取代的胺。在一些实施方案中，单取代胺的取代基为未取代的C_1-C_6烷基（诸如本文所述的那些）或未取代的C_3-C_6环烷基（诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基）。

[0108] 在一些实施方案中，X可为二取代胺。在一些实施方案中，二取代胺的两个取代基独立地选自未取代的C_1-C_6烷基（诸如本文所述的那些）和未取代的C_3-C_6环烷基（诸如本文所述的那些）。

[0109] 在一些实施方案中，X可选自



。

[0110] 在一些实施方案中，X可为取代或未取代的C-酰氨基。在一些实施方案中，X可为取代或未取代的N-酰氨基。在一些实施方案中，X可为取代或未取代的C-羧基。在一些实施方案中，X可为取代或未取代的O-羧基。在一些实施方案中，X可为取代或未取代的O-氨基甲酰基。在一些实施方案中，X可为取代或未取代的N-氨基甲酰基。在一些实施方案中，X可被未取代的C_1-C_6羟烷基（诸如本文所述的那些）单取代。

[0111] 在一些实施方案中，Y^1可为CR^{4A}或N（氮）。在一些实施方案中，Y^1可为CR^{4A}。在一些实施方案中，Y^1可为N（氮）。

[0112] 在一些实施方案中，Y^2可为CR^{4B}或N（氮）。在一些实施方案中，Y^2可以为CR^{4B}。在一些实施方案中，Y^2可为N（氮）。

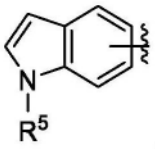
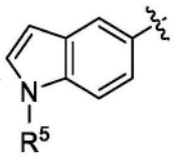
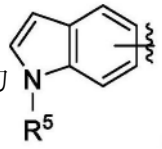
[0113] 在一些实施方案中，Y^1和Y^2可各自为N（氮）。在一些实施方案中，Y^1可为CR^{4A}，并且Y^2可为CR^{4B}。在一些实施方案中，Y^1可为CR^{4A}，并且Y^2可为N（氮）。在一些实施方案中，Y^1可为N（氮），并且Y^2可为CR^{4B}。

[0114] 在一些实施方案中，R^{4A}可为氢。在一些实施方案中，R^{4A}可为卤素。在一些实施方案中，R^{4A}可为未取代的C_{1-4}烷基（诸如本文所述的那些）。

[0115] 在一些实施方案中，R^{4B}可为氢。在一些实施方案中，R^{4B}可为卤素。在一些实施方案中，R^{4B}可为未取代的C_{1-4}烷基（诸如本文所述的那些）。

[0116] 在一些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}可各自为氢。在一些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}可各自为卤素（其中卤素可彼此相同或不同）。在一些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}可各自为未取代的C_{1-4}烷基（诸如本文所述的那些，并且其中C_{1-4}烷基可彼此相同或不同）。在一些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}

中的一者可为氢,并且R^{4A}和R^{4B}中的另一者可为卤素。在一些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}中的一者可为氢,并且R^{4A}和R^{4B}中的另一者可为未取代的C_{1-4}烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}中的一者可为卤素,并且R^{4A}和R^{4B}中的另一者可为未取代的C_{1-4}烷基(诸如本文所述的那些)。

[0117] 在一些实施方案中,R^2可为。例如,R^2可为。在一些实施方案中,当R^2为,R^5可为取代的5-7元单环杂环基。在其他实施方案中,R^5可为未取代的5-7元单环杂环基。R^5基团的示例包括取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吡咯烷基和取代或未取代的氮杂环庚烷基。当取代R^5基团时,可能的取代基包括未取代的C_{1-4}烷基、卤素、羟基和未取代的C_{1-4}卤代烷基。

[0118] 在一些实施方案中,环C可选自取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的5-10元单环杂芳基、取代或未取代的5-7元单环碳环基、取代或未取代的5-7元单环杂环基和取代或未取代的7-10元双环杂环基。

[0119] 在一些实施方案中,环C可为取代的C_6-C_{10}芳基。在一些实施方案中,环C可为未取代的C_6-C_{10}芳基。在一些实施方案中,环C可为取代的C_6芳基。在一些实施方案中,环C可为未取代的C_6芳基。

[0120] 在一些实施方案中,环C可为取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中,环C可为未取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中,环C可为取代的5-6元杂芳基。在一些实施方案中,环C可为未取代的5-6元杂芳基。在一些实施方案中,环C可选自呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吡唑、异噁唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹唑啉和喹喔啉;其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。

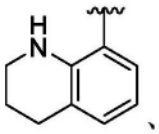
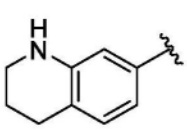
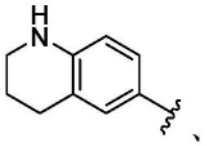
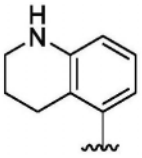
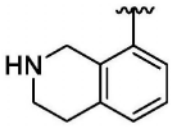
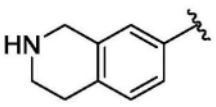
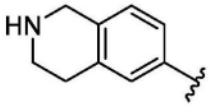
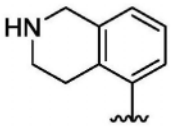
[0121] 在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的5元单环碳环基。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的6元单环碳环基。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的7元单环碳环基。

[0122] 在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的5元单环杂环基。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的6元单环杂环基。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的7元单环杂环基。在一些实施方案中,环C可选自咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、四氢吡喃、氮杂卓、氧杂卓和二氮杂卓;其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。

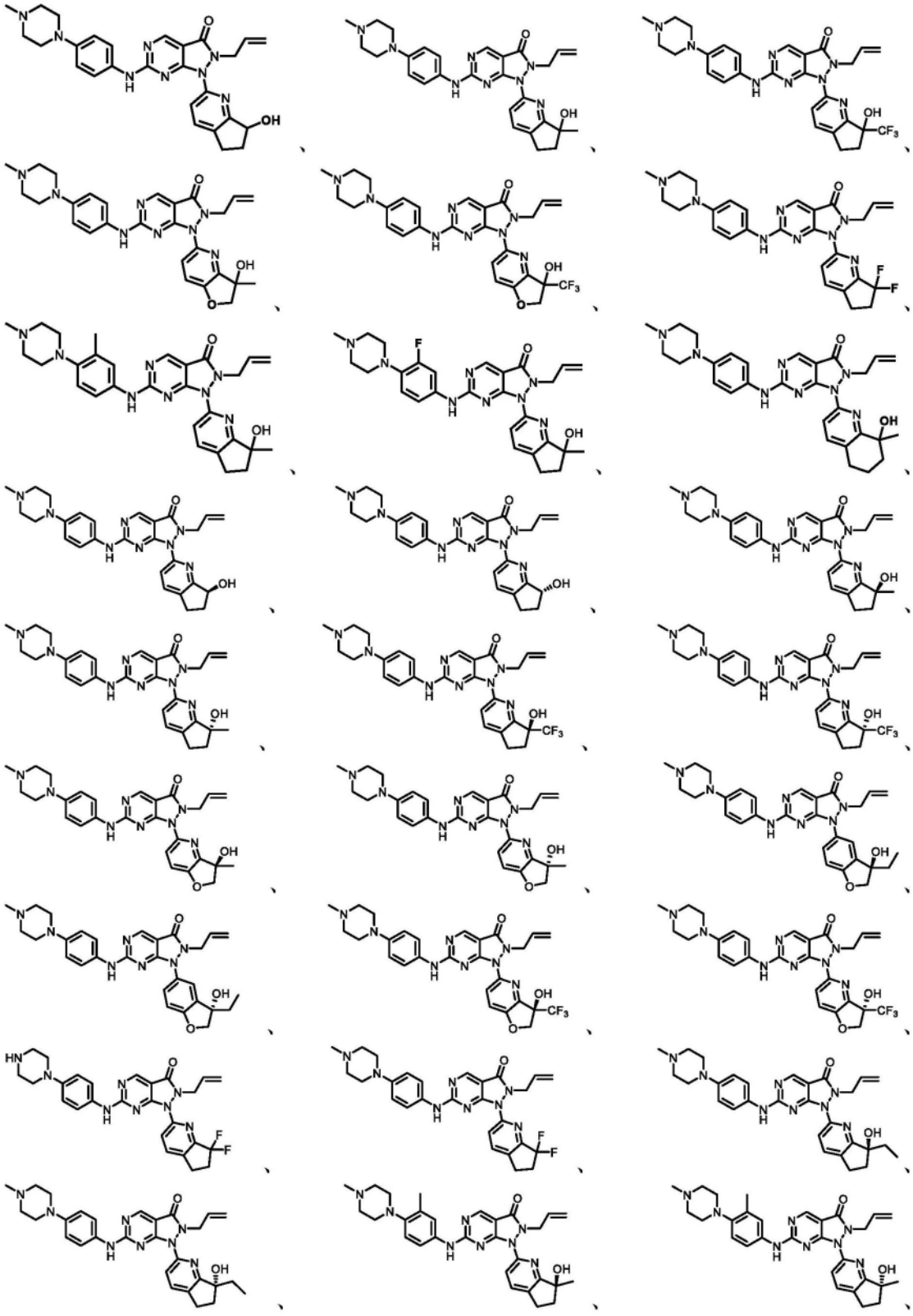
[0123] 在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的7元双环杂环基(例如,稠合、桥接或螺旋杂环基)。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的8元双环杂环基,诸如,稠合、桥接或螺旋杂环基。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的9元双环杂环基(例如,稠合、桥接或螺旋杂环基)。在一些实施方案中,环C可为取代或未取代的10元双环杂环基,诸如,稠合、桥接或螺旋杂环基。在一些实施方案中,环C可选自吡咯烷、二氢吲哚、1,2,3,4四氢喹

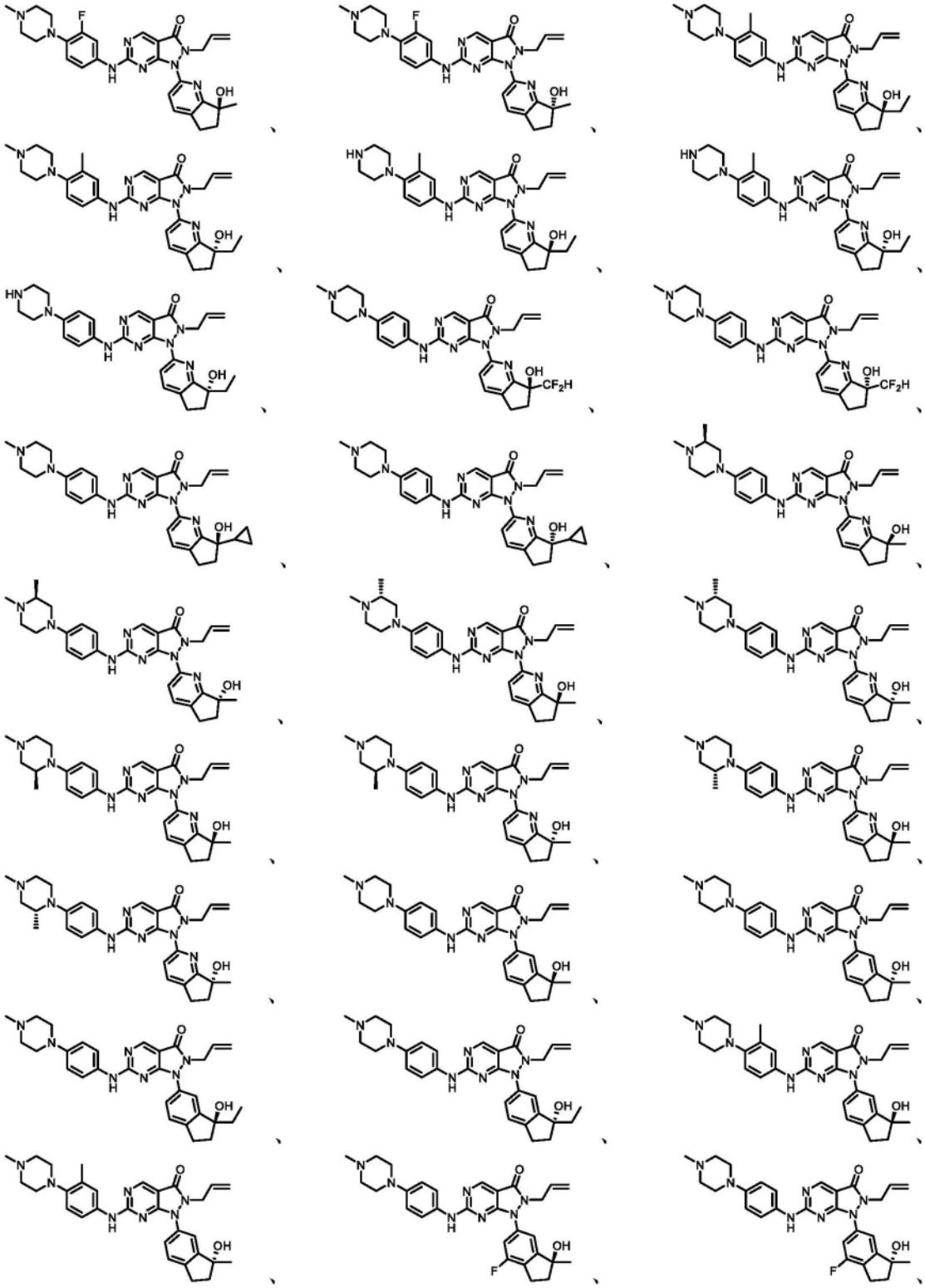
啉、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷;其中上述基团中的每个基团被取代或未被取代,包括任何-NH基团。

[0124] 在一些实施方案中,环C可被一个或多个取代基取代,这些取代基独立地选自未取代的C_1-C_6烷基(如本文所述)和未取代的(C_1-C_6烷基)酰基。在一些实施方案中,环C可被一个取代基取代,该取代基选自未取代的C_1-C_6烷基(如本文所述)和未取代的(C_1-C_6烷基)酰基。

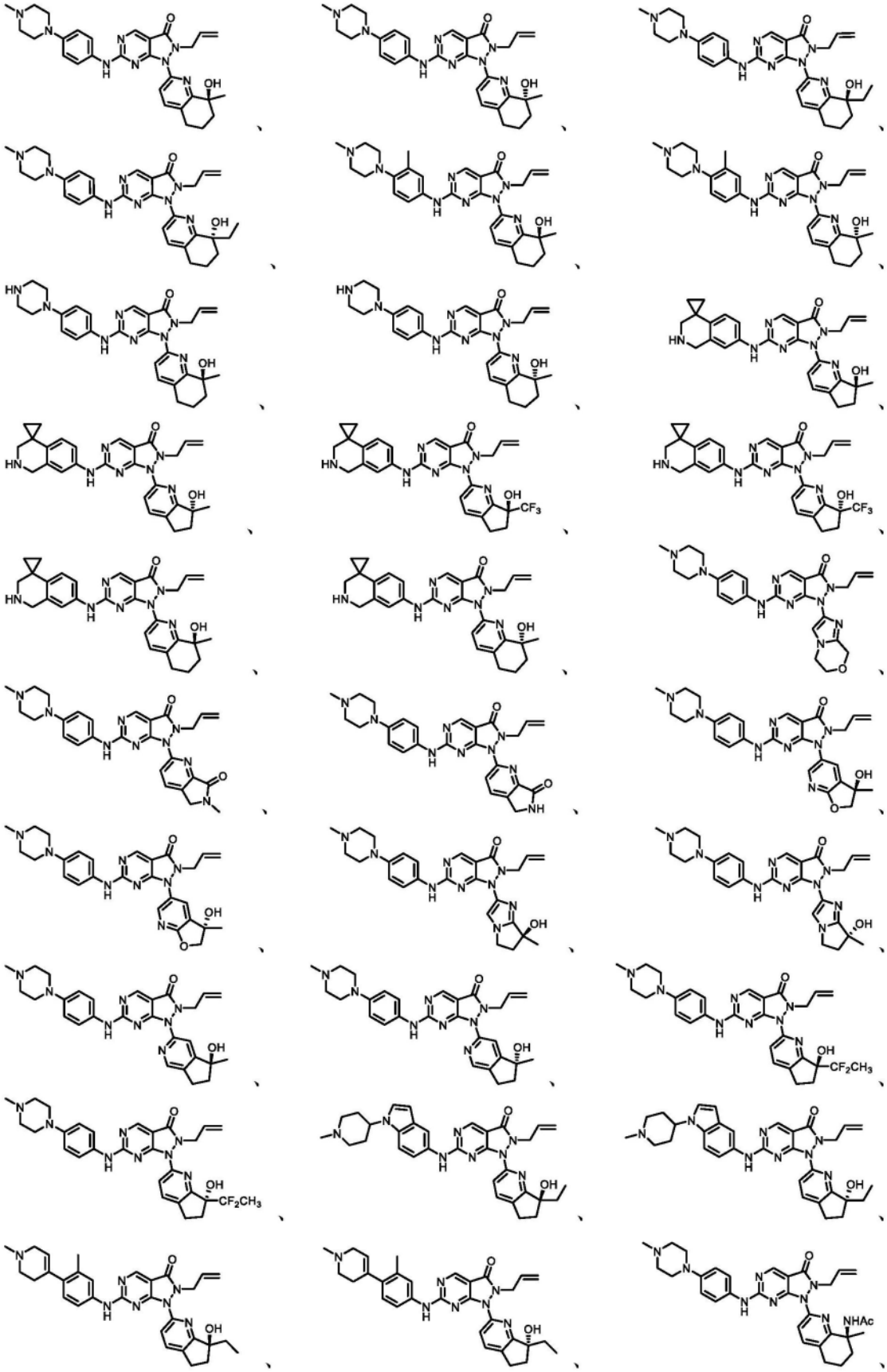
[0125] 在一些实施方案中,R^2可选自:、、、、、、和;其中上述基团中的每个基团可被取代或未被取代。

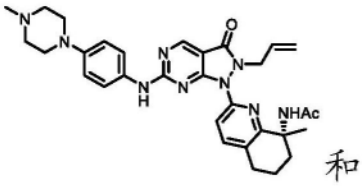
[0126] 式(I)的化合物的示例包括以下各项:

[0127] 

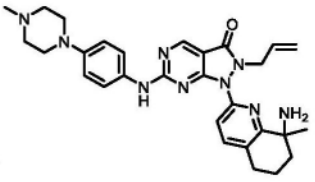
[0128] 

[0129]





和



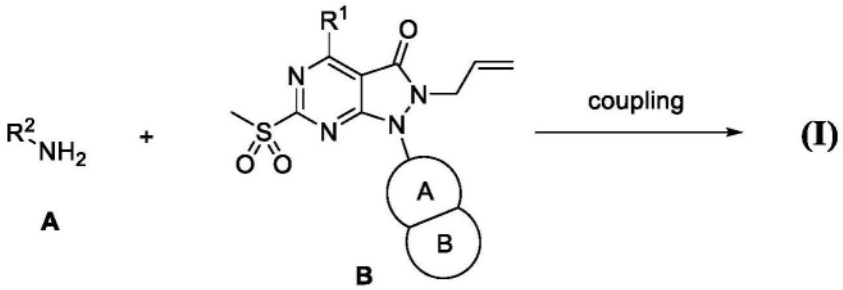
；或上述中的任一项的药学上可接受的盐。

[0130] 合成

[0131] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可由技术人员使用已知技术以各种方式制备，如由本文提供的详细教导内容所指导的。例如，在一个实施方案中，根据如本文所示的一般方案1制备式(I)的化合物。

[0132] 一般来讲，用于形成如一般方案1中所示的式(I)的化合物的通式A和B的化合物之间的偶合反应可以以与本文在实施例中所述的反应类似的方式，通过适当调节实施例中所述的试剂和条件来进行。用于形成通式A和B的起始化合物或其他前体所需的任何预备反应步骤可由本领域技术人员进行。在一般方案1中，环A、环B、R^1和R^2可如本文所述。

[0133] 一般方案1

[0134] 

[0135] 药物组合物

[0136] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物，该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合。

[0137] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其它化学组分(诸如，稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸，乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0138] 术语“生理上可接受的”定义不会消除化合物的生物活性和特性且不会引起对该组合物旨在递送到的动物的明显的损伤或伤害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0139] 如本文所用，“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于，二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0140] 如本文所用，“稀释剂”是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如，稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可为用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液，诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0141] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。例如,稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0142] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身,或者施用到组合物中,其中该药物组合物与其它活性成分混合(如在组合疗法中),或者与载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0143] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外,以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0144] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻内和眼内注射)。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可口服施用。

[0145] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物、盐和/或组合物,例如,经由通过以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如,鼻内或肺部递送以靶向呼吸道疾病或病症可能是期望的。

[0146] 组合物可(如果期望)存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包括含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的政府机构所规定的与容器形式相关联的通知,该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如,此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的配制在相容药物载体中的化合物和/或盐的组合物也可在适当的容器中制备、放置,并且被标记用于治疗所指示的病症。

[0147] 用途和治疗方法

[0148] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0149] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0150] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0151] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,该方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的药剂中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的一些实施方案涉及用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,该

方法可包括向来自本文所述的癌症的癌细胞提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触本文所述的癌症的癌细胞,从而抑制WEE1的活性。

[0152] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物来抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症的药剂中的用途。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于通过抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)来缓解或治疗本文所述的癌症。本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触癌细胞,其中该化合物抑制WEE1的活性(例如,抑制TP53-突变细胞中的WEE1的活性,抑制TP53野生型细胞中的WEE1的活性,抑制WEE1 p53-缺陷细胞中的活性和/或减少细胞中WEE1的过表达)。

[0153] 本文所公开的一些实施方案涉及用于抑制WEE1的活性的方法,该方法可包括向患有本文所述的癌症或具有来自本文所述的癌症的癌细胞的受试者提供有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所公开的一些实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于抑制WEE1的活性的药剂中的用途。本文所公开的其他实施方案涉及本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其用于抑制WEE1的活性。

[0154] 合适的癌症的示例包括但不限于:脑癌、子宫颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰

腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜癌、子宫体癌、子宫宫颈癌、肾盂/输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胎儿癌、威尔姆斯癌、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0155] 如本文所述,癌症可耐受一种或多种抗癌剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物可用于治疗和/或缓解已经耐受一种或多种抗癌剂(诸如一种或多种WEE1抑制剂)的癌症。受试者可能已产生抗性的抗癌剂的示例包括但不限于WEE1抑制剂(诸如AZD1775)。在一些实施方案中,已经耐受一种或多种抗癌剂的癌症可为本文所述的癌症。

[0156] 几种已知的WEE1抑制剂可在被治疗的受试者中引起一种或多种不可取的副作用。不可取的副作用的示例包括但不限于血小板减少症、嗜中性白血球减少症、贫血、腹泻、呕吐、恶心、腹痛和便秘。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可降低与已知WEE1抑制剂相关联的一种或多种副作用的数量和/或严重程度。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可使得副作用(诸如本文所述的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知WEE1抑制剂(诸如AZD1775,正式称为MK1775(CAS号:955365-80-7,2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-1,2-二氢吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮))的受试者所经历的相同副作用的严重程度少25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致副作用的数量相比于接受已知WEE1抑制剂(例如,AZD1775)的受试者所经历的副作用的数量少25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用(诸如本文所述的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知WEE1抑制剂(诸如AZD1775)的受试者所经历的相同副作用的严重程度少约10%至约30%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用的数量相比于接受已知WEE1抑制剂(例如,AZD1775)的受试者所经历的副作用的数量少10%至约30%。

[0157] 在标题“化合物”下的段落[0064]-[0112]中所述的任何实施方案中提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗、缓解和/或抑制癌症的生长,其中抑制WEE1的活性是有益的。

[0158] 如本文所用,“受试者”是指动物,其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如,猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中,受试者可为人。在一些实施方案中,受试者可为儿童和/或婴儿,例如,发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中,受试者可为成人。

[0159] 如本文所用,术语“治疗”(“treat,”“treating,”“treatment,”“therapeutic,”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外,治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0160] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如,治疗有效量的化合物、盐或组合物可为预防、减轻或改善疾病或病

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

[0161] 例如,化合物或辐射的有效量是导致以下效果的量:(a)癌症引起的一个或多个症状的减少、减轻或消失、(b)肿瘤尺寸的减少、(c)肿瘤的消除和/或(d)肿瘤长期的疾病稳定(生长停滞)。在治疗肺癌(诸如,非小细胞肺癌)中,治疗有效量是减轻或消除咳嗽、呼吸短促和/或疼痛的量。又如,WEE1抑制剂的有效量或治疗有效量是导致WEE1活性和/或磷酸化(诸如CDC2的磷酸化)减少的量。WEE1活性的减少是本领域技术人员已知的,并且可通过分析WEE1固有激酶活性和下游底物磷酸化来确定。

[0162] 用于治疗所需的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量将不仅随所选择的具体化合物或盐而有所不同,而且随施用途径、所治疗的疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而有所不同,并且最终将由主治医师或临床医生决定。在施用药学上可接受的盐的情况下,可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样,在某些情况下,可能有必要以超过或甚至远远超过本文所述的剂量范围的量施用本文所公开的化合物,以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或病症。

[0163] 然而,一般来讲,合适的剂量将通常在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。例如,合适的剂量可以在约0.10mg/kg体重/天至约7.5mg/kg体重/天的范围内,诸如约0.15mg/kg受体体重/天至约5.0mg/kg受体体重/天、约0.2mg/kg受体体重/天至4.0mg/kg受体体重/天,或介于其间之间的任何量。所述化合物可以单位剂型施用;例如,包含1mg至500mg、10mg至100mg、5mg至50mg或介于其间的任何量的活性成分/单位剂型。

[0164] 所需剂量可方便地以单剂量形式或以适当间隔施用的分剂量形式(例如,以每天两次、三次、四次或更多次次的亚剂量形式)提供。亚剂量自身可进一步分成(例如)多个离散的松散间隔开的施用。

[0165] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的,待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度、接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成,例如,人临床试验、体内研究和体外研究。例如,式(I)的化合物或其药学上接受的盐的可用剂量可通过比较它们在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已确立的药物(诸如顺铂和/或吉西他滨)进行比较来完成。

[0166] 可单独地调整剂量和间隔时间,以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化,但可根据体内数据和/或体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10%至90%、优选地介于30%至90%之间、最优选地介于50%至90%之间的时间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0167] 应注意,在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下,主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地,在临床响应不够充分的情况下(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗疾病或病症的严重程度和施用途径而变化。例如,疾病或病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医医学。

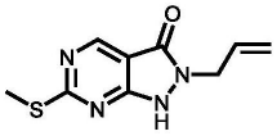
[0168] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性。例如,特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如,哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来建立。此类研究的结果通常预测在动物(诸如,哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时,技术人员可遵循现有技术来选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0169] 实施例

[0170] 在以下实施例中更详细地公开了另外的实施方案,其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0171] 中间体1

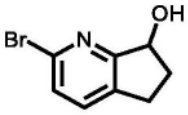
[0172] 2-烯丙基-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0173] 

[0174] 中间体1按照Matheson等人在ACS Chem.Biol.,(2016年)第11卷:第2066-2067页中所述的步骤制备。MS(LCMS)223.0$[M+H]^+$。

[0175] 中间体2

[0176] 2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0177] 

[0178] 步骤1:将丙酰胺(62g,898.55mmol)、2-氧环戊基甲酸乙酯(140.35g,898.55mmol)和Na_2CO_3(94.3g,898.55mmol)的混合物水溶液(2.25L)在室温下搅拌18h。混合物用EtOAc(3×500mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到为灰白色固体的1-(3-氨基-3-氧代丙-1-烯基)-2-氧环戊基甲酸乙酯(40g,20%)。MS(LCMS)226.3$[M+H]^+$。

[0179] 步骤2:将1-(3-氨基-3-氧代丙-1-烯基)-2-氧环戊基甲酸乙酯(39g,173.33mmol)的浓HCl溶液(390mL)在密封管中在110℃下搅拌18h。去除溶剂,并在0℃下加入$NaHCO_3$水溶液将pH调节至8-9。过滤所得固体,并用Et_2O(2×100mL)洗涤,得到为灰白色固体的6,7-二氢-1H-环戊烯并[b]吡啶-2(5H)-酮(15g,64%收率)。MS(LCMS)135.9$[M+H]^+$。

[0180] 步骤3:将6,7-二氢-1H-环戊烯并[b]吡啶-2(5H)-酮(18g,133.33mmol)的PBr_3溶液(180mL)在180℃下加热18h。然后使反应冷却至室温并将反应液倾注到冰冷的水中。用饱和$NaHCO_3$将pH调节至8-9。通过硅藻土垫过滤所得溶液。用EtOAc(2×500mL)萃取滤液。合并

有机萃取物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到为灰白色固体的2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶(7g,26%)。MS(LCMS)197.8$[M+H]^+$。

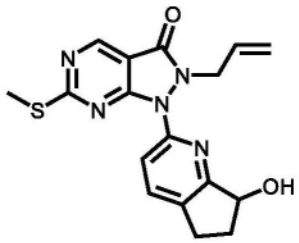
[0181] 步骤4:向2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶(4g,20.41mmol)的DCM搅拌溶液(120mL)中加入m-CPBA(10.5g,61.22mmol)。将混合物加热回流16h,用饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用5%的甲醇/DCM(2×100mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到为灰白色固体的2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶1-氧化物(3.3g,76%产率)。MS(LCMS)213.8$[M+H]^+$。

[0182] 步骤5:将2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-1-氧化物(3.2g,15.09mmol)的Ac_2O溶液(30mL)在100℃下加热16h。减压去除Ac_2O。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,7%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为油的2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-乙酸乙酯(2g,52%)。MS(LCMS)255.9$[M+H]^+$。

[0183] 步骤6:在室温下向2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-乙酸乙酯(2g,7.84mmol)的THF/H_2O搅拌溶液(20mL,1:1)中加入$LiOH \cdot H_2O$(0.755g,31.49mmol)。将反应搅拌3h,然后将反应液用水稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,40%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的中间体2(1.2g,71%)。MS(LCMS)214.1$[M+H]^+$。

[0184] 中间体3

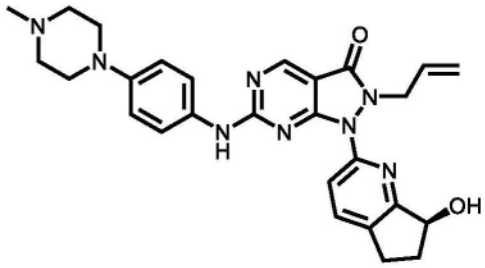
[0185] 2-烯丙基-1-(7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮

[0186] 

[0187] 在80℃下向中间体1(450mg,2.02mmol)、中间体2(558mg,2.62mmol)、CuI(384mg,2.02mmol)和K_2CO_3(390mg,2.83mmol)的1,4-二氧杂环己烷溶液(30mL)中加入N,N'-二甲基乙二胺(0.43mL,4.02mmol)。将混悬液在95℃下加热18h。将混合物冷却至室温,用NH_4OH水溶液(30mL)稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机萃取物,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,40%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为淡黄色油的中间体3(280mg,38%)。MS(ESI)356.4$[M+H]^+$。

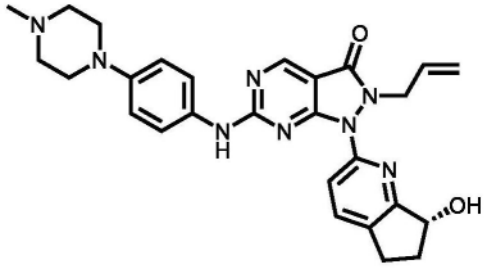
[0188] 实施例1A

[0189] (S)-2-烯丙基-1-(7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0190] 

[0191] 实施例1B

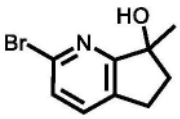
[0192] (R)-2-烯丙基-1-(7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0193] 

[0194] 向中间体3(280mg,0.79mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入m-CPBA(201mg,1.17mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。加入DIPEA(0.69mL,3.94mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(178mg,0.93mmol),并将混合物在室温下搅拌18h。加入饱和$NaHCO_3$(25mL),并且混合物用EtOAc(2×30mL)萃取。合并有机萃取物,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过反相HPLC(乙腈/水)纯化,得到为黄色固体的外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(87mg,30%收率)。将对映体通过SFC色谱法(Chiralpak AD-H,40%(0.5%的DEA的乙醇溶液))分离,得到峰1(实施例1A,19mg)和峰2(实施例1B,25mg)。实施例1A:黄色固体;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.08(brs,1H),8.81(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.60-7.53(m,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),5.73-5.62(m,1H),5.57-5.39(m,1H),5.04-4.86(m,3H),4.68-4.52(m,2H),3.13-3.06(m,4H),3.05-2.94(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.47-2.37(m,5H),2.22(s,3H),1.92-1.83(m,1H);MS(LCMS)499.3$[M+H]^+$。实施例1B:黄色固体;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ10.05(brs,1H),8.80(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.60-7.53(m,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),5.73-5.62(m,1H),5.57-5.39(m,1H),5.04-4.86(m,3H),4.68-4.52(m,2H),3.13-3.06(m,4H),3.05-2.94(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.47-2.37(m,5H),2.22(s,3H),1.91-1.83(m,1H);MS(LCMS)499.3$[M+H]^+$。为实施例1A和实施例1B任意指定绝对构型。

[0195] 中间体4

[0196] 2-溴-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0197] 

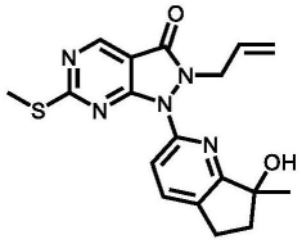
[0198] 步骤1:向外消旋2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇(1.4g,6.60mmol)的DCM搅拌溶液(15mL)中加入Dess-Martin过碘烷(3.0g,7.26mmol)。将混合物在室温下搅拌

16h,用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应,并用DCM(2×30mL)萃取反应液。合并有机层并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,40%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的2-溴-5H-环戊烯并[b]吡啶-7(6H)-酮(780mg,60%)。MS(LCMS)212.0$[M+H]^+$。

[0199] 步骤2:在0℃下向2-溴-5H-环戊烯并[b]吡啶-7(6H)-酮(400mg,1.90mmol)的THF搅拌溶液(10mL)中加入甲基碘化镁(2M的THF,7.5mL)。将反应在0℃至室温下搅拌16h,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应,并用EtOAc(2×40mL)萃取反应液。合并有机层,减压浓缩,并且将残余物通过快速色谱法纯化(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚),得到为灰白色固体的中间体4(200mg,46%)。MS(LCMS)227.9$[M+H]^+$。

[0200] 中间体5

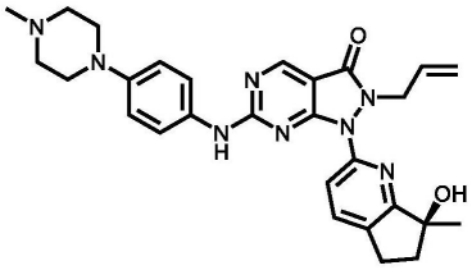
[0201] 2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0202] 

[0203] 中间体5按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体4制备。MS(LCMS)370.1$[M+H]^+$。

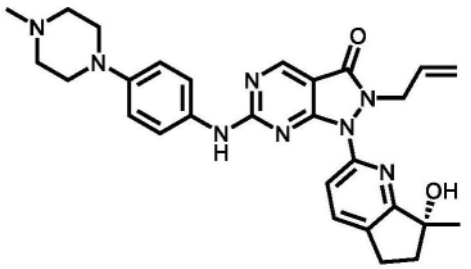
[0204] 实施例2A

[0205] (S)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0206] 

[0207] 实施例2B

[0208] (R)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

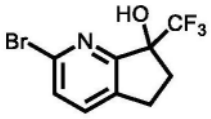
[0209] 

[0210] 向中间体5(330mg,0.89mmol)的THF/H_2O(20mL,1:1)搅拌溶液中加入Oxone(673mg,2.68mmol),并将混合物在室温下搅拌1h,用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩,得到为半固体的亚砜和砜(330mg,0.822mmol)的

混合物。向亚砜和砜(330mg,0.82mmol)的甲苯混合物(10mL)中加入DIPEA(0.43mL,2.46mmol),随后加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(188mg,0.99mmol),并且将反应在室温下搅拌16h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩,并且将残余物通过快速色谱法纯化(中性氧化铝,5%的甲醇/DCM),得到为灰白色固体的外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(260mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiralpak AD-H,15%(15mM的氨的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例2A,105mg)和峰2(实施例2B,96mg)。实施例2A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.16(s,1H),8.81(s,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.62-7.55(m,2H),6.91(d,J=9.2Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.17(s,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.79-4.55(m,2H),3.12-3.07(m,4H),3.02-2.91(m,1H),2.85-2.72(m,1H),2.47-2.42(m,4H),2.22(s,3H),2.12(t,J=7.2Hz,2H),1.45(s,3H);MS(LCMS)513.4[M+H]$^+$。实施例2B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.16(s,1H),8.82(s,1H),7.97-7.89(m,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.55(m,2H),6.91(d,J=9.6Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.17(br s,1H),4.98(d,J=9.6Hz,1H),4.85(d,J=16.4Hz,1H),4.79-4.55(m,2H),3.12-3.07(m,4H),3.02-2.91(m,1H),2.85-2.72(m,1H),2.47-2.42(m,4H),2.22(s,3H),2.12(t,J=7.2Hz,2H),1.45(s,3H);MS(LCMS)513.5[M+H]$^+$。为实施例2A和实施例2B任意指定绝对构型。

[0211] 中间体6

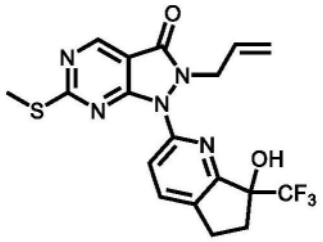
[0212] 2-溴-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0213] 

[0214] 在0℃下向2-溴-5,6-二氢-7H-环戊烯并[b]吡啶-7-酮(1.5g,7.08mmol)的THF搅拌溶液(20mL)中加入$TMSCF_3$(3.2ml,21.23mmol),随后加入TBAF(1M的THF溶液)(0.7ml,0.71mmol)将反应在0℃至室温下搅拌12h,用6N的HCl淬灭反应,并用EtOAc(2×50mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的中间体6(825mg,41%)。MS(LCMS)281.9[M+H]$^+$。

[0215] 中间体7

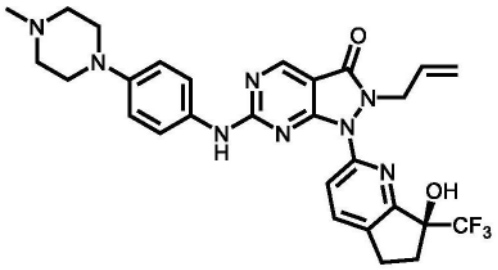
[0216] 2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0217] 

[0218] 中间体7按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体6制备。MS(LCMS)424.3[M+H]$^+$。

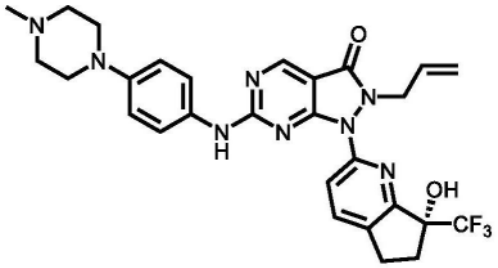
[0219] 实施例3A

[0220] (S)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0221] 

[0222] 实施例3B

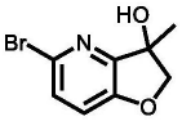
[0223] (R)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0224] 

[0225] 实施例3A和实施例3B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体7制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(330mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiralpak AD-H,40%(15mM的氨的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例3A,126mg)和峰2(实施例3B,150mg)。实施例3A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),8.84(s,1H),8.07(br s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),6.79(s,1H),5.68-5.60(m,1H),4.96(d,J=10.0Hz,1H),4.79(d,J=16.4Hz,2H),4.61-4.53(m,1H),3.14-3.02(m,5H),3.00-2.90(m,1H),2.61-2.60(m,1H),2.49-2.44(m,4H),2.22(br s,4H);MS(LCMS)567.5[M+H]$^+$。实施例3B:黄色固体;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),8.84(s,1H),8.07(br s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),6.79(s,1H),5.70-5.60(m,1H),4.96(d,J=10.0Hz,1H),4.79(d,J=16.4Hz,2H),4.61-4.53(m,1H),3.16-3.02(m,5H),3.00-2.90(m,1H),2.61-2.56(m,1H),2.49-2.44(m,4H),2.25(br s,4H);MS(LCMS)567.6[M+H]$^+$。为实施例3A和实施例3B任意指定绝对构型。

[0226] 中间体8

[0227] 5-溴-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇

[0228] 

[0229] 步骤1:根据WO公布号2008/069311制备2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-胺。MS(LCMS)137.1[M+H]$^+$。

[0230] 步骤2:向2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-胺(9.0g,66.17mmol)的CH_2Br_2搅拌溶液

(200mL)中加入$CuBr_2$(7.303g,33.08mmol),并且随后滴加亚硝酸异戊酯(8.515g,72.78mmol)。将反应在室温下搅拌2h,用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭反应,并且通过硅藻土垫过滤反应液。用DCM(3×50mL)萃取滤液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶(6.0g,45%)。MS(ESI)200.2$[M+H]^+$。

[0231] 步骤3:在0℃下向5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶(6.0g,30.15mmol)的DCM(100mL)搅拌溶液中加入m-CPBA(6.27g,36.18mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩,并且将残余物用正戊烷研磨并干燥,得到为灰白色固体的粗制5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶4-氧化物(9.5g)。MS(ESI)216.2$[M+H]^+$。向5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶4-氧化物(9.5g,44.18mmol)中加入乙酸酐(100mL),并且在90℃下加热1h。将反应冷却至室温,减压浓缩,并且将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)稀释,并用EtOAc(3×60mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基乙酸酯(5.0g,65%)。MS(ESI)258.2$[M+H]^+$。

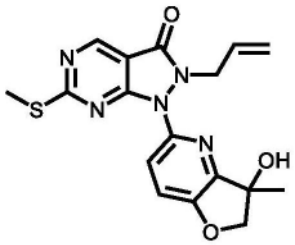
[0232] 步骤4:向5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基乙酸酯(5.0g,19.45mmol)的THF/H_2O搅拌溶液(1:1,30mL)中加入$LiOH\cdot H_2O$(2.45g,58.35mmol),在室温下搅拌2h。混合物用EtOAc(3×100mL)萃取,合并有机层,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到为灰白色固体的5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇(2.5g,59%)。MS(ESI)216.1$[M+H]^+$。

[0233] 步骤5:在0℃下向5-溴-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇(2.6g,12.09mmol)的丙酮搅拌溶液(30mL)中加入新鲜制备的Jones试剂(25mL,CrO_3(3当量)和H_2SO_4(3当量)溶液,并将反应在0℃下搅拌30min。反应液用EtOAc(60mL)稀释,用冰冷的水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到为棕色固体的5-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-3(2H)-酮(1.2g,46%产率)。MS(ESI)214.4$[M+H]^+$。

[0234] 步骤6:向5-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-3(2H)-酮(1.1g,5.16mmol)的0℃的Et_2O溶液(15mL)中加入甲基碘化镁(8.6mL,3.0M的Et_2O,25.80mmol)。将反应在0℃下搅拌1h,用NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×30mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化为棕色固体的中间体8(510mg,43%产率)。MS(ESI)230.3$[M+H]^+$。

[0235] 中间体9

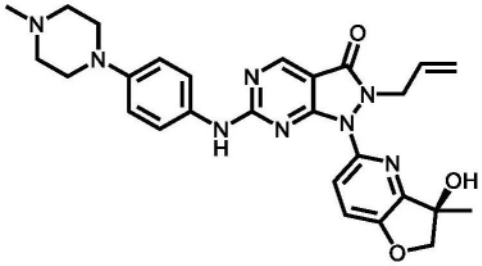
[0236] 2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0237] 

[0238] 中间体9按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体8制备;MS(ESI)372.6$[M+H]^+$。

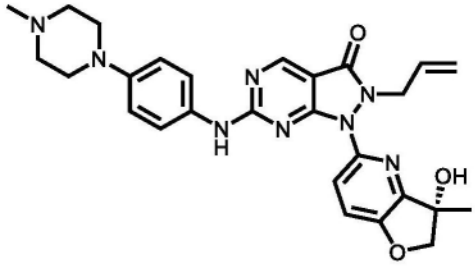
[0239] 实施例4A

[0240] (S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0241] 

[0242] 实施例4B

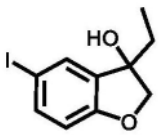
[0243] (R)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0244] 

[0245] 实施例4A和实施例4B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体9制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(350mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiralpak AD-H,40%(0.5%的DEA的乙醇溶液))分离,得到峰1(实施例4A,120mg)和峰2(实施例4B,120mg)。实施例4A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(br s,1H),8.81(s,1H),7.70-7.53(m,4H),6.85(d,J=16.8Hz,2H),5.81(s,1H),5.71-5.64(m,1H),5.01(d,J=9.2Hz,1H),4.89(d,J=17.2Hz,1H),4.50-4.43(m,4H),3.07(t,J=4.4Hz,4H),2.44(t,J=4.4Hz,4H),2.21(s,3H),1.55(s,3H);MS(ESI)515.6[M+H]$^+$。实施例4B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(br s,1H),8.81(s,1H),7.70-7.53(m,4H),6.85(d,J=16.8Hz,2H),5.81(s,1H),5.71-5.64(m,1H),5.01(d,J=9.2Hz,1H),4.89(d,J=17.2Hz,1H),4.50-4.43(m,4H),3.07(t,J=4.4Hz,4H),2.44(t,J=4.4Hz,4H),2.21(s,3H),1.55(s,3H);MS(ESI)515.5[M+H]$^+$。为实施例4A和实施例4B任意指定绝对构型。

[0246] 中间体10

[0247] 3-乙基-5-碘-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇

[0248] 

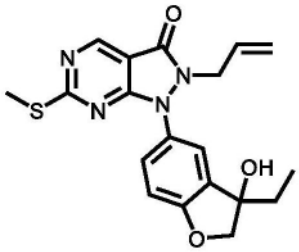
[0249] 步骤1:根据WO公布号2008/068974制备5-碘苯并呋喃-3(2H)-酮。MS(ESI)m/z 260.9[M+H]$^+$。

[0250] 步骤2:向5-碘苯并呋喃-3(2H)-酮(2g,7.69mmol)的0℃甲苯搅拌溶液(20mL)中滴加3.0M EtMgBr(12.82mL,38.46mmol)。使混合物升至室温后搅拌16h。TLC显示反应完成后,

用水(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×100mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为黄色固体的中间体10(1.5g,67%)。MS(ESI)272.9$[M+H-H_2O]^+$。

[0251] 中间体11

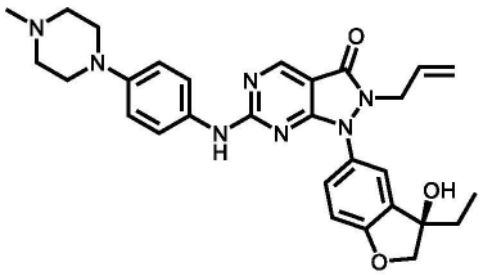
[0252] 2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0253] 

[0254] 中间体11按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体10制备。MS(ESI)385.1$[M+H]^+$。

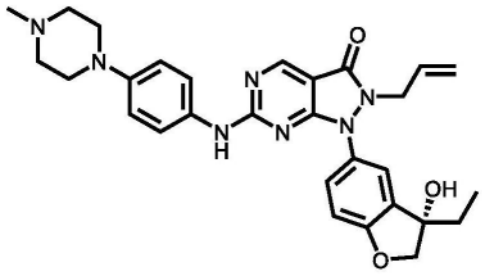
[0255] 实施例5A

[0256] (R)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0257] 

[0258] 实施例5B

[0259] (S)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

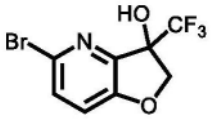
[0260] 

[0261] 实施例5A和实施例5B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体11制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(380mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiralpak AD-H,45%(0.5%的DEA的乙醇溶液))分离,得到峰1(实施例5A,123mg)和峰2(实施例5B,141mg)。实施例5A:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(br s,1H),8.77(s,1H),7.51(d,J=2Hz,2H),7.30-7.28(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.64(m,1H),5.55(s,1H),5.08(d,J=10.4Hz,1H),4.93(d,J=10.4Hz,

1H),4.46(d,J＝10.4Hz,1H),4.32(d,J＝10.4Hz,1H),4.20(s,2H),3.05-3.03(m,4H),2.44-2.42(m,4H),2.20(s,3H),1.91-1.82(m,2H),0.84(t,J＝7.2Hz,3H);MS(ESI)528.2[M+H]$^+$。实施例5B:黄色固体;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(brs,1H),8.77(s,1H),7.51(d,J＝2Hz,2H),7.30-7.28(m,2H),6.97(d,J＝8.8Hz,1H),6.82(d,J＝8.8Hz,2H),5.70-5.64(m,1H),5.55(s,1H),5.08(d,J＝10.4Hz,1H),4.93(d,J＝10.4Hz,1H),4.46(d,J＝10.4Hz,1H),4.32(d,J＝10.4Hz,1H),4.20(s,2H),3.05-3.03(m,4H),2.44-2.42(m,4H),2.20(s,3H),1.91-1.82(m,2H),0.84(t,J＝7.2Hz,3H);MS(ESI)528.2[M+H]$^+$。为实施例5A和实施例5B任意指定绝对构型。

[0262] 中间体12

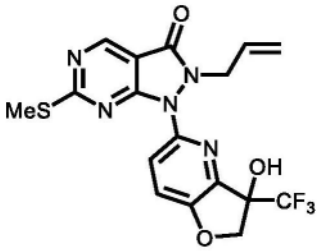
[0263] 5-溴-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇

[0264] 

[0265] 将按重量计1/1的KOH/硅藻土混合物精细研磨。将KOH/硅藻土混合物(720mg)填充到玻璃滴管中。将5-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-3(2H)-酮(500mg,2.35mmol)和Me_3SiCF_3(666mg,4.69mmol)溶于DMF(2.0mL)中。使用注射器将溶液加入到玻璃滴管中。产物用4.0mL的DMF洗脱。以4×500mg的规模重复该反应。合并反应混合物,用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭反应。水层用Et_2O(2×75mL)萃取,并且合并有机层,用盐水(2×100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的中间体12(530mg,16%)。MS(ESI)284.2[M+H]$^+$。

[0266] 中间体13

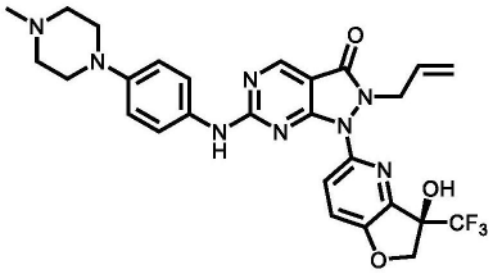
[0267] 2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0268] 

[0269] 中间体13按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体12制备。MS(ESI)426.4[M+H]$^+$。

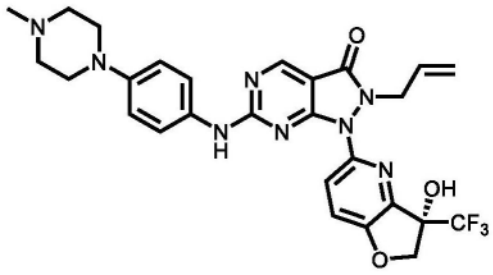
[0270] 实施例6A

[0271] (R)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0272] 

[0273] 实施例6B

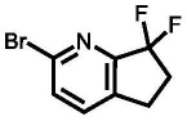
[0274] (S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0275] 

[0276] 实施例6A和实施例6B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体13制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(170mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiral Pak IG,40.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例6A,35mg)和峰2(实施例6B,40mg)。实施例6A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.2(br s,1H),8.84(s,1H),7.87-7.85(m,2H),7.60-7.55(m,2H),6.91(d,J=9.2Hz,2H),5.67-5.62(m,1H),5.00-4.93(m,2H),4.83(d,J=16Hz,1H),4.63(d,J=12Hz,1H),4.59(d,J=12Hz,2H),4.48-4.42(m,1H),3.10-3.08(m,4H),2.47-2.44(m,4H),2.22(s,3H);MS(ESI)569.2[M+H]$^+$。实施例6B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.2(br s,1H),8.84(s,1H),7.87-7.85(m,2H),7.60-7.55(m,2H),6.91(d,J=9.2Hz,2H),5.67-5.62(m,1H),5.00-4.93(m,2H),4.83(d,J=16Hz,1H),4.63(d,J=12Hz,1H),4.59(d,J=12Hz,2H),4.48-4.42(m,1H),3.10-3.08(m,4H),2.47-2.44(m,4H),2.22(s,3H);MS(ESI)569.2[M+H]$^+$。为实施例6A和实施例6B任意指定绝对构型。

[0277] 中间体14

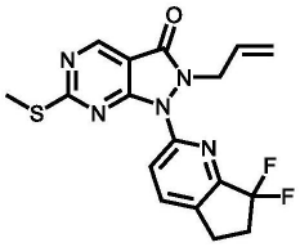
[0278] 2-溴-7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶

[0279] 

[0280] 向2-溴-5,6-二氢-7H-环戊烯并[b]吡啶-7-酮(2.0g,9.43mmol)的室温DCM搅拌溶液(50mL)中加入DAST(3.7mL,28.30mmol),并且将混合物在室温下搅拌4天。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液(25mL)淬灭反应,并用DCM(3×30mL)萃取反应液。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,3%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的中间体14(0.8g,36%产率)。MS(ESI)233.9[M+H]$^+$。

[0281] 中间体15

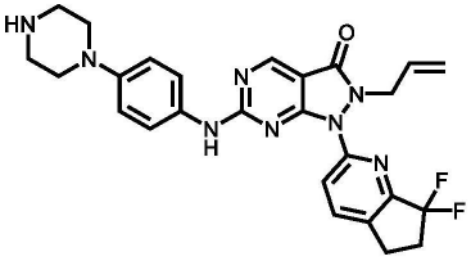
[0282] 2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0283] 

[0284] 中间体15按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体14制备;MS(ESI)376.4[M+H]$^+$。

[0285] 实施例7

[0286] 2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

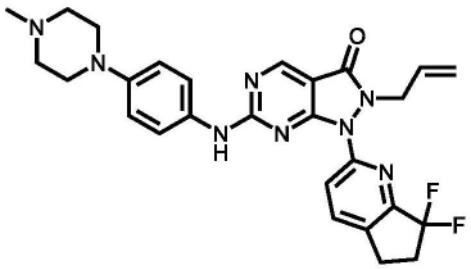
[0287] 

[0288] 步骤1:按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和中间体15制备得到4-(4-((2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(120mg,19%收率)。MS(ESI)605.2[M+H]$^+$。

[0289] 步骤2:在0℃下向4-(4-((2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(250mg,0.41mmol)的Et_2O搅拌溶液(10mL)中加入2M的HCl的Et_2O(5mL)溶液。将混合物在室温下搅拌4h,减压浓缩,并且用Et_2O研磨,得到为淡黄色固体的盐酸盐形式的实施例7(94mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.28(br s,1H),8.95(br s,2H),8.87(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.62(br s,2H),7.00(d,J=8.8Hz,2H),5.75-5.65(m,1H),5.01(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=17.6Hz,1H),4.61(d,J=5.6Hz,2H),3.38-3.20(m,8H),3.14-3.05(m,2H),2.78-2.62(m,2H);MS(ESI)505.4[M+H]$^+$。

[0290] 实施例8

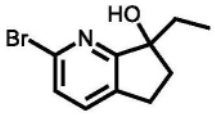
[0291] 2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0292] 

[0293] 按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和中间体15制备得到为黄色固体的实施例8(120mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.24(br s,1H),8.85(s,1H),8.18(br s,1H),8.06(br s,1H),7.57(br s,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),5.75-5.65(m,1H),5.00(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=17.2Hz,1H),4.61(d,J=5.2Hz,2H),3.10(br s,6H),2.78-2.62(m,2H),2.52-2.42(m,4H),2.22(s,3H);MS(ESI)519.3[M+H]$^+$。

[0294] 中间体16

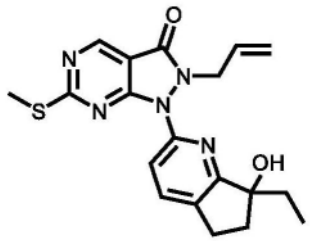
[0295] 2-溴-7-乙基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0296] 

[0297] 向2-溴-5,6-二氢-7H-环戊烯并[b]吡啶-7-酮(2g,9.43mmol)的0℃的PhMe溶液(20mL)中滴加3M的EtMgBr DEE溶液(9.4mL,28.29mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应冷却至0℃,用饱和NH_4Cl溶液(30mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×50mL)萃取反应液。分离出有机层,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/已烷)纯化,得到为油的中间体16(860mg,38%)。MS(ESI)244.2[M+H]$^+$。

[0298] 中间体17

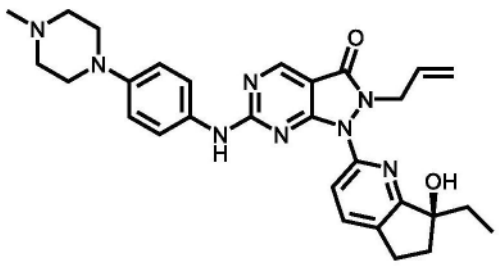
[0299] 2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0300] 

[0301] 中间体17按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体16制备。MS(LCMS)384.5[M+H]$^+$。

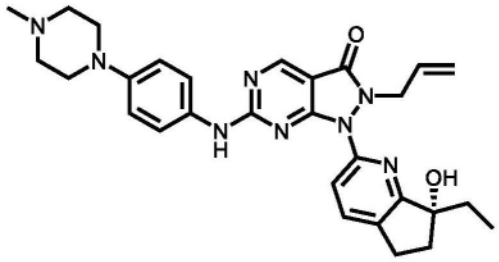
[0302] 实施例9A

[0303] (S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0304] 

[0305] 实施例9B

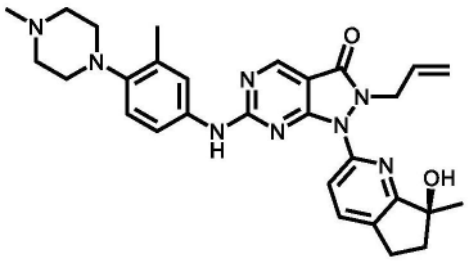
[0306] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0307] 

[0308] 向中间体17(4.5g,11.7mmol)的0℃的甲苯溶液(90mL)中加入m-CPBA(3.7g,12.9mmol)。移除冰浴,并且将反应搅拌30min。TLC显示反应完成后,在0℃下加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(2.9g,15.2mmol)和DIPEA(10.9mL,61.05mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示确定反应完成后,并将水(100mL)加入到该反应中,并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机层,用饱和$NaHCO_3$溶液(250mL)、盐水(300mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。将粗产物中加入30%的Et_2O/戊烷研磨得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(5.2g,84%)。将外消旋物质(3.5g)通过SFC色谱法分离(Chiralpak AD-H,35%(0.5%的DEA的甲醇溶液)),得到峰1(实施例9A,1.38g)和峰2(实施例9B,1.26g)。实施例9A;黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(br s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.58(br s,2H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.63(m,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=17.6Hz,1H),4.74(br s,1H),4.56(d,J=10.8Hz,1H)3.09-3.08(m,4H)3.01-2.81(m,1H),2.80-2.74(m,1H),2.46-2.44(m,4H),2.22(s,3H),2.20-2.17(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.73-1.67(m,1H),0.87(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)527.5[M+H]$^+$。实施例9B;黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(br s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.58(br s,2H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.63(m,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=17.6Hz,1H),4.74(br s,1H),4.56(d,J=10.8Hz,1H)3.09-3.08(m,4H)3.01-2.81(m,1H),2.80-2.74(m,1H),2.46-2.44(m,4H),2.22(s,3H),2.20-2.17(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.73-1.67(m,1H),0.87(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)527.5[M+H]$^+$。为实施例9A和实施例9B任意指定绝对构型。

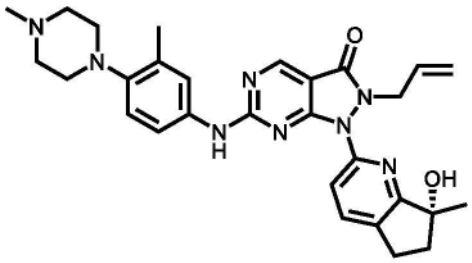
[0309] 实施例10A

[0310] (S)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0311] 

[0312] 实施例10B

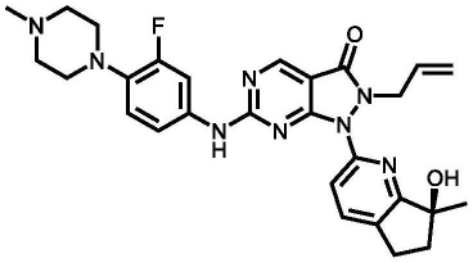
[0313] (R)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0314] 

[0315] 实施例10A和实施例10B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体5制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(400mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,20%(15mM的氨的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例10A,120mg)和峰2(实施例10B,125mg)。实施例10A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(br s,1H),8.84(s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.66(br s,1H)7.41(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.63(m,1H),5.19(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.85(d,J=17.2Hz,1H),4.79-4.69(m,1H),4.66-4.56(m,1H),3.02-2.93(m,1H),2.84-2.75(m,5H),2.51-2.42(m,4H),2.23(s,6H),2.13(t,J=6.8Hz,2H),1.45(s,3H);MS(ESI)527.5[M+H]$^+$。实施例10B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(br s,1H),8.84(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.66(br s,1H)7.41(q,J=8.4,2Hz,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),5.72-5.63(m,1H),5.19(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.85(d,J=17.2Hz,1H),4.78-4.68(m,1H),4.64-4.56(m,1H),2.99-2.93(m,1H),2.82-2.77(m,5H),2.51-2.42(m,4H),2.24(s,3H),2.23(s,3H),2.13(t,J=6.8Hz,2H),1.44(s,3H);MS(ESI)527.4[M+H]$^+$。为实施例10A和实施例10B任意指定绝对构型。

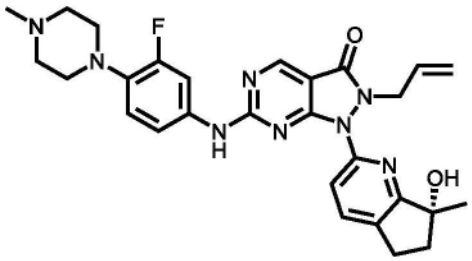
[0316] 实施例11A

[0317] (S)-2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0318] 

[0319] 实施例11B

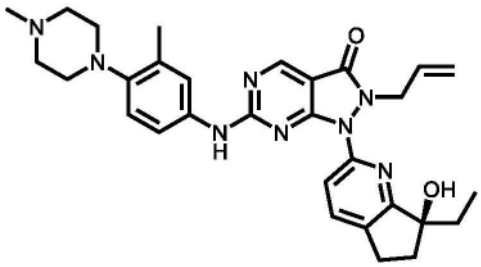
[0320] (R)-2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0321] 

[0322] 实施例11A和实施例11B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体5制备,得到外消旋2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(370mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,25%(0.5%的DEA的乙醇溶液))分离,得到峰1(实施例11A,90mg)和峰2(实施例11B,90mg)。实施例11A:黄色固体;^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.25(br s,1H),8.88(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.75(br s,1H),7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.02(t,J=9.6Hz,1H),5.73-5.64(m,1H),5.19(s,1H),5.01(d,J=10Hz,1H),4.89(d,J=17.2Hz,1H),4.72-4.61(m,2H),3.02-2.96(m,5H),2.84-2.76(m,1H),2.51-2.47(m,4H),2.22(s,3H),2.16(t,J=6.6Hz,2H),1.45(s,3H);MS(ESI)531.4[M+H]$^+$。实施例11B:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.25(br s,1H),8.88(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.75(br s,1H),7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.02(t,J=9.6Hz,1H),5.73-5.64(m,1H),5.19(s,1H),5.01(d,J=10Hz,1H),4.89(d,J=17.2Hz,1H),4.72-4.61(m,2H),3.02-2.96(m,5H),2.84-2.76(m,1H),2.51-2.47(m,4H),2.22(s,3H),2.16(t,J=6.6Hz,2H),1.45(s,3H);MS(ESI)531.4。为实施例11A和实施例11B任意指定绝对构型。

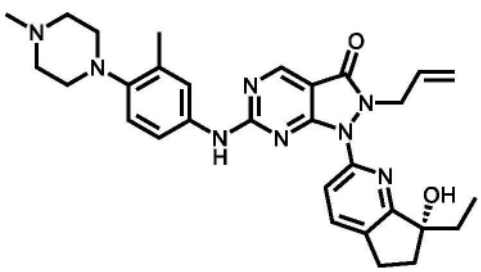
[0323] 实施例12A

[0324] (S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0325] 

[0326] 实施例12B

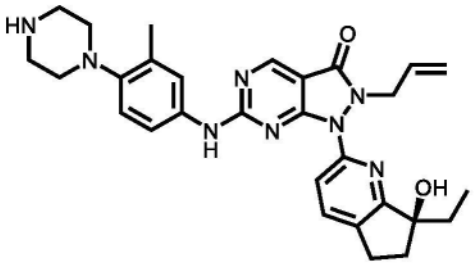
[0327] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0328] 

[0329] 实施例12A和实施例12B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体17和3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(500mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,35%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例12A,169mg)和峰2(实施例12B,166mg)。实施例12A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(br s,1H),8.83(s,1H),7.89(d,J=8Hz,1H),7.71(d,J=8Hz,1H),7.65(br s,1H),7.42(dd,J=8.4Hz,J=8.4Hz 1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),5.70-5.63(m,1H),5.04(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=16.8Hz,1H),4.77-4.74(m,1H),4.56(dd,J=16.4Hz,J=6.4Hz,1H)3.09-2.93(m,1H)2.81 -2.74(m,4H),2.5-2.49(m,4H),2.32-2.17(m,7H),2.05-1.98(m,1H),1.92-1.80(m,1H),1.73-1.69(m,1H),1.91-1.86(m,1H),0.87(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)541.3[M+H]$^+$。实施例12B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(br s,1H),8.83(s,1H),7.89(d,J=8Hz,1H),7.71(d,J=8Hz,1H),7.65(br s,1H),7.42(dd,J=8.4Hz,J=8.4Hz1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),5.70-5.63(m,1H),5.04(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=16.8Hz,1H),4.77-4.74(m,1H),4.56(dd,J=16.4Hz,J=6.4Hz,1H)3.09-2.93(m,1H)2.81-2.74(m,4H),2.5-2.49(m,4H),2.32-2.17(m,7H),2.05-1.98(m,1H),1.91-1.80(m,1H),1.73-1.67(m,1H),1.91-1.86(m,1H),0.86(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)541.3[M+H]$^+$。为实施例12A和实施例12B任意指定绝对构型。

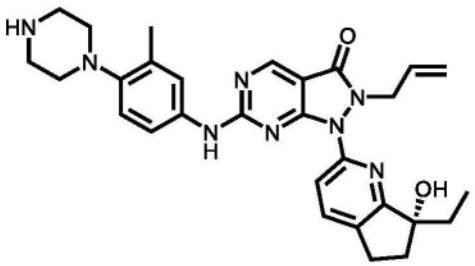
[0330] 实施例13A

[0331] (S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0332] 

[0333] 实施例13B

[0334] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0335] 

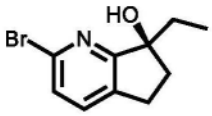
[0336] 步骤1:2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体17和1-(4-(4-氨基-2-

甲基苯基)哌嗪-1-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮制备。MS(ESI)623.2[M+H]$^+$。

[0337] 步骤2:向2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(900mg,1.45mmol)的甲醇搅拌溶液(15mL)中加入K_2CO_3(399mg,2.89mmol)。将反应在室温下搅拌4h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂。用水(30mL)稀释反应液,并且过滤固体化合物,得到为淡黄色固体的外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(500mg,86%)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,40%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例13A,162mg)和峰2(实施例13B,108mg)。实施例13A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.84(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.67(brs,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),5.67-5.66(m,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10.5Hz,1H),4.85(d,J=18Hz,1H),4.77-4.74(m,1H),4.56(dd,J=6.3,6.6Hz,1H),3.39-3.32(m,1H),2.84-2.83(m,1H),2.79-2.71(m,9H),2.24(s,3H),2.22-2.19(m,1H),2.02-2.01(m,1H),1.89-1.86(m,1H),1.73-1.69(m,1H),0.86(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)527.2[M+H]$^+$。实施例13B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.84(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.67(brs,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),5.67-5.66(m,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10.5Hz,1H),4.85(d,J=18Hz,1H),4.77-4.74(m,1H),4.56(dd,J=6.3,6.6Hz,1H),3.39-3.32(m,1H),2.84-2.83(m,1H),2.79-2.71(m,9H),2.24(s,3H),2.22-2.19(m,1H),2.02-2.01(m,1H),1.89-1.86(m,1H),1.73-1.69(m,1H),0.86(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)527.4[M+H]$^+$。为实施例13A和实施例13B任意指定绝对构型。

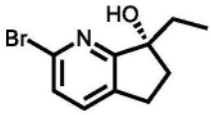
[0338] 中间体18

[0339] (S)-2-溴-7-乙基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0340] 

[0341] 中间体19

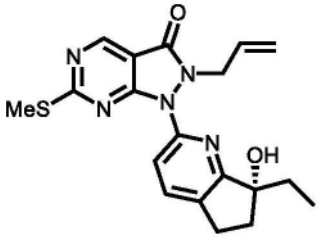
[0342] (R)-2-溴-7-乙基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0343] 

[0344] 外消旋中间体16(6g,24.79mmol)通过SFC色谱法(Lux Cellulose-2,10%的乙醇)纯化。中间体18(1.9g,7.88mmol)和中间体19(1.8g,7.47mmol)。中间体18:无色油;$[\alpha]_D^{25}$(c=0.5,$CHCl_3$)-27.31°;MS(ESI)242.3[M+H]$^+$。中间体19:无色油;$[\alpha]_D^{25}$(c=0.5,$CHCl_3$)+35.53°;MS(ESI)242.3[M+H]$^+$。

[0345] 中间体20

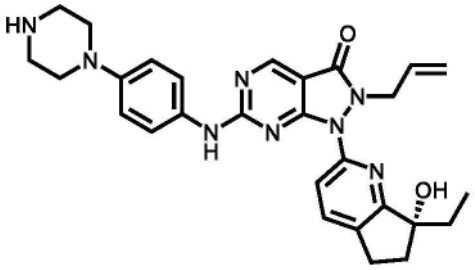
[0346] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0347] 

[0348] 中间体20按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体19制备。$[\alpha]_D^{25}$(c＝0.1,$CHCl_3$)+17.84°;MS(LCMS)384.5$[M+H]^+$。

[0349] 实施例14

[0350] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

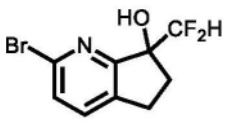
[0351] 

[0352] 步骤1:(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体20制备。MS(ESI)609.6$[M+H]^+$。

[0353] 步骤2:在0℃下向(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(350mg,0.575mmol)的甲醇搅拌溶液(6mL)中加入K_2CO_3(238mg,1.72mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩。加入水(15mL),并将混合物搅拌10分钟。混合物用饱和$NaHCO_3$稀释,并用EtOAc(3×40mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗混合物通过制备型HPLC(水/CH_3CN)纯化,以得到为灰白色固体的实施例14(220mg,74%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)10.25(brs,1H),8.81(s,1H),7.90(d,J＝7.2Hz,1H),7.69(d,J＝8.4Hz,1H),7.57(brs,2H),6.90(d,J＝8.8Hz,2H),5.70-5.63(m,1H),5.04(s,1H),4.99(d,J＝9.2Hz,1H),4.85(d,J＝17.2Hz,1H),4.74(brs,1H),4.57-4.54(m,1H),3.02-2.93(m,5H),2.86-2.74(m,5H),2.22-2.06(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.73-1.67(m,1H),0.8(t,J＝7.2Hz,3H);MS(ESI)513.3$[M+H]^+$。

[0354] 中间体21

[0355] 2-溴-7-(二氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

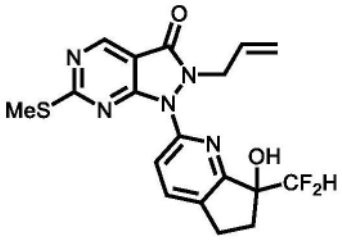
[0356] 

[0357] 在0℃下向Me_3SiCF_2H(1.175g,9.48mmol)的1,2-DME搅拌溶液(10mL)中加入18-冠醚-6(625mg,2.37mmol)和CsF(715mg,4.739mmol),并且将反应搅拌15min。在0℃下向反应

液中加入2-溴-5,6-二氢-7H-环戊烯并[b]吡啶-7-酮(1g,4.74mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示确定反应完成后,将反应液用水(30mL)稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。分离出的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到粗制化合物。以4×1g的规模重复上述反应。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的中间体21(470mg)。MS(ESI)266.3$[M+H]^+$。

[0358] 中间体22

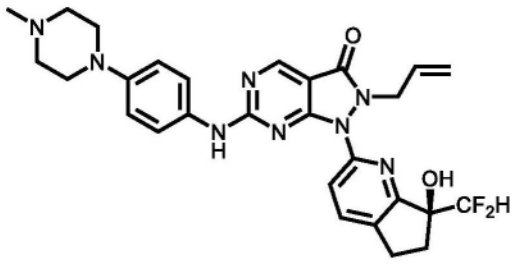
[0359] 2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0360] 

[0361] 中间体22按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体21制备;MS(ESI)406.3$[M+H]^+$。

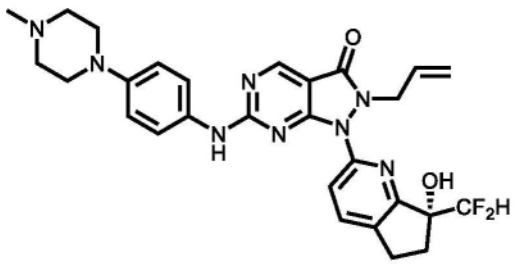
[0362] 实施例15A

[0363] (S)-2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0364] 

[0365] 实施例15B

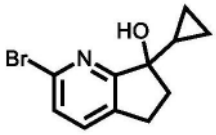
[0366] (R)-2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0367] 

[0368] 实施例15A和实施例15B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体22制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(120mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,30.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例15A,35mg)和峰2(实施例15B,35mg)。实施例15A:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.2(br s,1H),8.83(s,1H),8.02(br s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),

7.57(br s,2H),6.93(d,J＝8.7Hz,2H),6.26(t,J＝59.1Hz,1H),6.22(s,1H),5.68-5.61(m,1H),4.97(d,J＝9.9Hz,1H),4.82(d,J＝17.4Hz,1H),4.74(br s,1H),4.60-4.54(m,1H),3.10-2.90(m,6H),2.47-2.46(m,5H),2.22(s,3H),2.11-2.04(m,1H);MS(ESI)549.2[M+H]$^+$。实施例15B:黄色固体;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.2(br s,1H),8.83(s,1H),8.02(br s,1H),7.82(d,J＝8.4Hz,1H),7.57(br s,2H),6.93(d,J＝8.7Hz,2H),6.26(t,J＝59.1Hz,1H),6.22(s,1H),5.68-5.61(m,1H),4.97(d,J＝9.9Hz,1H),4.82(d,J＝17.4Hz,1H),4.74(br s,1H),4.60-4.54(m,1H),3.10-2.90(m,6H),2.47-2.46(m,5H),2.22(s,3H),2.11-2.04(m,1H);MS(ESI)549.2[M+H]$^+$。为实施例15A和实施例15B任意指定绝对构型。

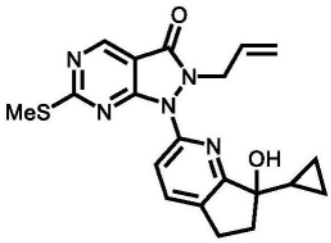
[0369] 中间体23

[0370] 

[0371] 向2-溴-5H-环戊烯并[b]吡啶-7(6H)-酮(4g,18.80mmol)的0℃的THF溶液(50mL)中加入3M的环丙基溴化镁的THF溶液(31mL,94.3mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,用NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭反应。混合物用EtOAc(2×200mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过快速柱层析(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为无色油的2-中间体23(3g,63%)。MS(ESI)255.9[M+H]$^+$。

[0372] 中间体24

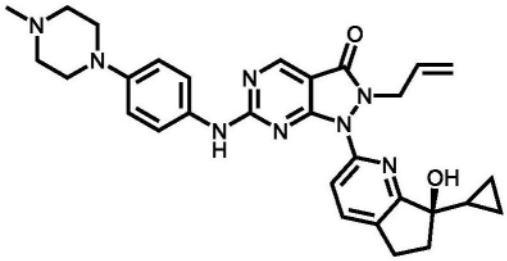
[0373] 2-烯丙基-1-(7-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0374] 

[0375] 中间体24按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体23制备。MS(ESI)396.5[M+H]$^+$。

[0376] 实施例16A

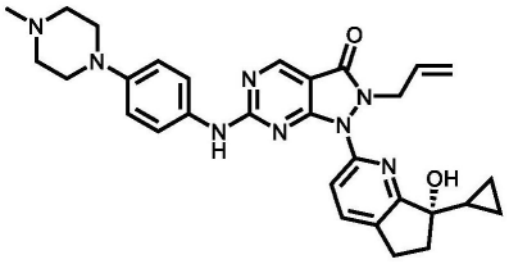
[0377] (R)-2-烯丙基-1-(7-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0378] 

[0379] 实施例16B

[0380] (S)-2-烯丙基-1-(7-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-

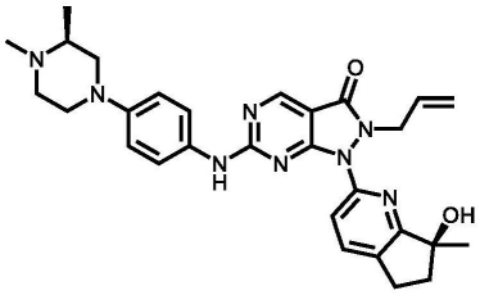
((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0381] 

[0382] 实施例16A和实施例16B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体24制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(400mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,45%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例16A,159mg)和峰2(实施例16B,111mg)。实施例16A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(m,1H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.58(m,2H),6.92(J=7.6Hz,2H),5.70-5.64(m,1H),5.04(s,1H),4.98(d,J=10Hz,1H),4.87-4.77(m,2H),4.65(m,1H),3.09(s,4H),2.93-2.79(m,2H),2.46(m,4H),2.22(s,3H),2.09-1.99(m,2H),1.22-1.21(m,1H),0.44-0.30(m,4H);MS(ESI)539.5[M+H]$^+$。实施例16B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(m,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.58(m,2H),6.92(J=8.7Hz,2H),5.70-5.64(m,1H),5.04(s,1H),4.98(d,J=9.6Hz,1H),4.87-4.77(m,2H),4.65(m,1H),3.09(s,4H),2.93-2.79(m,2H),2.46(m,4H),2.22(s,3H),2.09-1.99(m,2H),1.22-1.21(m,1H),0.44-0.30(m,4H);MS(ESI)539.5[M+H]$^+$。为实施例16A和实施例16B任意指定绝对构型。

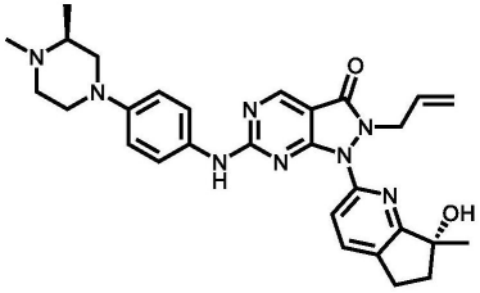
[0383] 实施例17A

[0384] 2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0385] 

[0386] 实施例17B

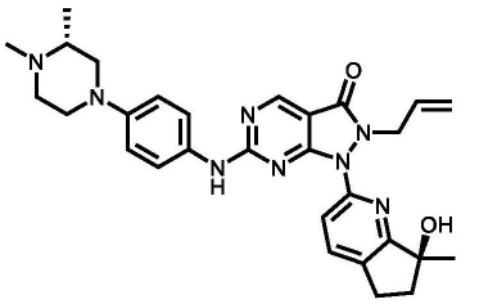
[0387] 2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0388] 

[0389] 实施例17A和实施例17B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体5和(S)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到非对映体2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮的混合物(500mg)。将非对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak IG,(0.5%的DEA的甲醇:己烷(80:20)溶液))分离,得到峰1(实施例17A,130mg)和峰2(实施例17B,75mg)。实施例17A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.57(br s,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.17(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.86(d,J=17.6Hz,1H),4.78-4.71(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.47(t,J=10.8Hz,2H),3.00-2.93(m,1H),2.83-2.67(m,3H),2.34-2.22(m,5H),2.13(t,J=6.8Hz,3H),1.45(s,3H),1.05(d,J=6.0Hz,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。实施例17B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.93(d,J=7.2Hz,1H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.57(br s,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.17(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.76-4.70(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.52-3.47(m,2H),3.01-2.93(m,1H),2.83-2.67(m,3H),2.36-2.11(m,8H),1.45(s,3H),1.05(d,J=6.0Hz,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。为实施例17A和实施例17B任意指定绝对构型。

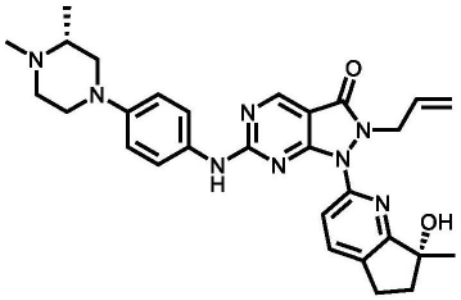
[0390] 实施例18A

[0391] 2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0392] 

[0393] 实施例18B

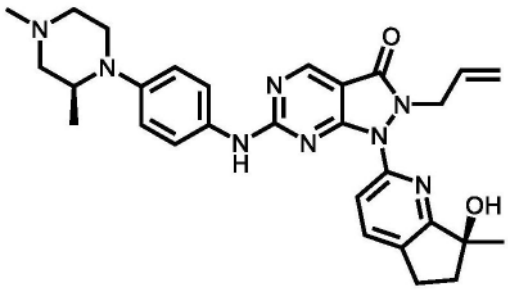
[0394] 2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0395] 

[0396] 实施例18A和实施例18B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体5和(R)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到非对映体2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮的混合物。将非对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,20.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例18A,94mg)和峰2(实施例18B,85mg)。实施例18A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(br s,1H),8.81(s,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.57(m,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.62(m,1H),5.16(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.86(d,J=16.8Hz,1H),4.78-4.55(m,2H),3.47(t,J=10.4Hz,2H),3.31-2.93(m,1H),2.83-2.67(m,3H),2.36-2.11(m,8H),1.45(s,3H),1.05(d,J=5.6Hz,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。实施例18B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.57(m,2H),6.91(d,J=9.2Hz,2H),5.72-5.62(m,1H),5.16(s,1H),4.99(d,J=10.0Hz,1H),4.86(d,J=16.8Hz,1H),4.76-4.70(m,1H),4.61-4.58(m,1H),3.48(m,2H),3.01-2.93(m,1H),2.83-2.71(m,3H),2.32-2.11(m,8H),1.45(s,3H),1.07(m,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。为实施例18A和实施例18B任意指定叔醇上的绝对构型。

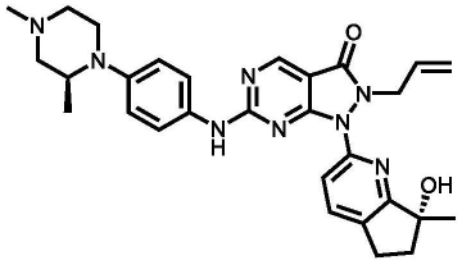
[0397] 实施例19A

[0398] 2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0399] 

[0400] 实施例19B

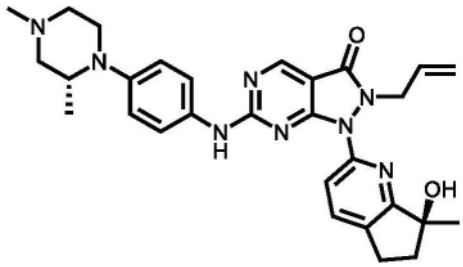
[0401] 2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0402] 

[0403] 实施例19A和实施例19B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体5和(S)-4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到非对映体2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮的混合物(400mg)。将非对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,25.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例19A,158mg)和峰2(实施例19B,103mg)。实施例19A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.57(br s,2H),6.88(d,J=9.2Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.78-4.71(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.87(br s,1H),3.21-3.16(m,1H),3.00-2.93(m,2H),2.83-2.72(m,2H),2.58-2.51(m,1H),2.34-2.28(m,1H),2.20(s,3H),2.12(t,J=6.8Hz,3H),1.45(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。实施例19B:黄色固体;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=7.2Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.57(br s,2H),6.88(d,J=8.0Hz,2H),5.71-5.64(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.78-4.71(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.87(br s,1H),3.21-3.16(m,1H),3.00-2.92(m,2H),2.83-2.72(m,2H),2.58-2.51(m,1H),2.34-2.28(m,1H),2.20(s,3H),2.13(t,J=7.2Hz,3H),1.45(s,3H),0.96(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)527.2[M+H]$^+$。为实施例19A和实施例19B任意指定叔醇上的绝对构型。

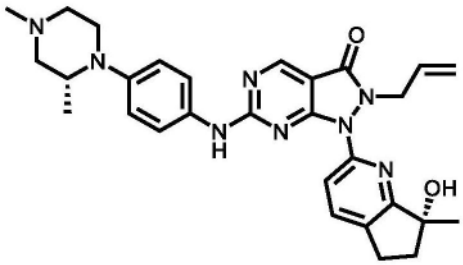
[0404] 实施例20A

[0405] 2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((S)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0406] 

[0407] 实施例20B

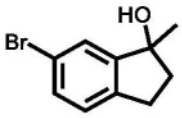
[0408] 2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-((R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0409] 

[0410] 实施例20A和实施例20B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体5和(R)-4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,以得到非对映体2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮的混合物(400mg)。将非对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,20.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例20A,170mg)和峰2(实施例20B,170mg)。实施例20A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.57(br s,2H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.78-4.71(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.87(br s,1H),3.21-3.16(m,1H),3.00-2.93(m,2H),2.83-2.72(m,2H),2.59-2.52(m,1H),2.34-2.28(m,1H),2.20(s,3H),2.12(t,J=7.2Hz,3H),1.45(s,3H),0.96(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)527.2[M+H]$^+$。实施例20B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.1(br s,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.57(br s,2H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.63(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=10Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.78-4.71(m,1H),4.65-4.57(m,1H),3.87(br s,1H),3.21-3.16(m,1H),3.00-2.93(m,2H),2.83-2.72(m,2H),2.59-2.51(m,1H),2.34-2.28(m,1H),2.20(s,3H),2.12(t,J=7.2Hz,3H),1.45(s,3H),0.96(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。为实施例20A和实施例20B任意指定叔醇上的绝对构型。

[0411] 中间体25

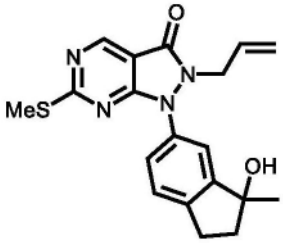
[0412] 6-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇

[0413] 

[0414] 将无水$CeCl_3$(17.5g,71.08mmol)的THF悬浮液(100mL)在室温下搅拌1h并冷却至-78℃。在-78℃下加入1.6M的MeLi的DEE溶液(44mL,71.08mmol),并将反应搅拌30min。在-78℃下加入6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(10g,47.39mmol)的THF溶液(100mL)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2h。TLC显示反应完成后,用NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭反应。混合物用EtOAc(2×200mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过柱层析(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为无色油的中间体25(6g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.35(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),5.14(s,1H)2.89-2.81(m,1H),2.75-2.66(m,1H),2.07(t,J=4.4Hz,2H),1.40(s,3H)。

[0415] 中间体26

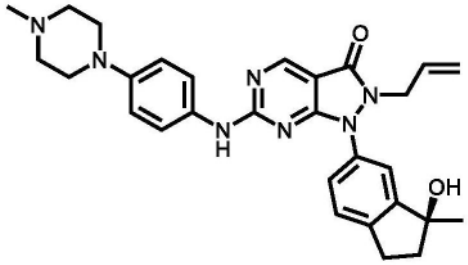
[0416] 2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0417] 

[0418] 中间体26按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体25制备。MS(ESI)369.4[M+H]$^+$。

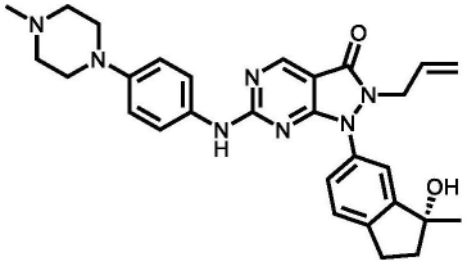
[0419] 实施例21A

[0420] (S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0421] 

[0422] 实施例21B

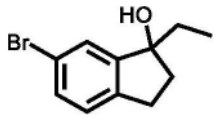
[0423] (R)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0424] 

[0425] 实施例21A和实施例21B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体26制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(350mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak IG,40.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例21A,70mg)和峰2(实施例21B,71mg)。实施例21A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(br s,1H),8.79(s,1H),7.54(br s,2H),7.38-7.34(m,2H),7.27(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.86(d,J=9.2Hz,2H),5.68-5.62(m,1H),5.15(s,1H),5.09(d,J=9.6Hz,1H),4.93(d,J=17.6Hz,1H),4.24(br s,2H),3.05(s,4H),2.99-2.92(m,1H),2.85-2.77(m,1H),2.50-2.46(m,4H),2.22(s,3H),2.11(t,J=6.8Hz,2H),1.43(s,3H);MS(ESI)512.3[M+H]$^+$。实施例21B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(br s,1H),8.79(s,1H),7.54(br s,2H),7.38-7.34(m,2H),7.27(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.86(d,J=9.2Hz,2H),5.68-5.62(m,1H),5.15(s,1H),5.09(d,J=9.6Hz,1H),4.93(d,J=17.6Hz,1H),4.24(br s,2H),3.05(s,4H),2.99-2.92(m,1H),2.85-2.77(m,1H),2.50-2.46(m,4H),2.22(s,3H),2.11(t,J=6.8Hz,2H),1.43(s,3H);MS(ESI)512.3[M+H]$^+$。为实施例21A和实施例21B任意指定绝对构型。

[0426] 中间体27

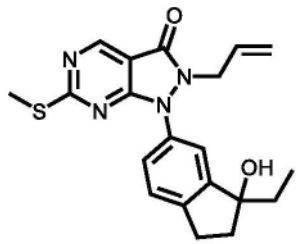
[0427] 6-溴-1-乙基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇

[0428] 

[0429] 在0℃下向6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5.0g,23.68mmol)的甲苯搅拌溶液(50mL)中滴加EtMgBr溶液(23.70mL,71.07mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(3×50mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),并减压蒸发溶剂。粗产物通过柱层析(SiO_2,20% EtOAc/石油醚)纯化,得到为无色液体的中间体27(4g,70%)。MS(ESI)223.1$[M+H-H_2O]^+$。

[0430] 中间体28

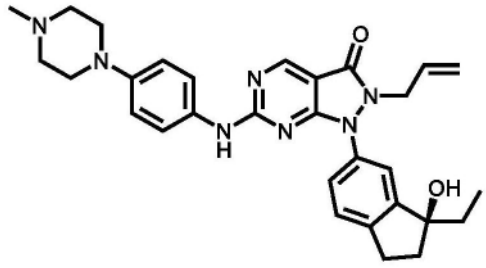
[0431] 2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0432] 

[0433] 中间体28按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体27制备。MS(ESI)383.4$[M+H]^+$。

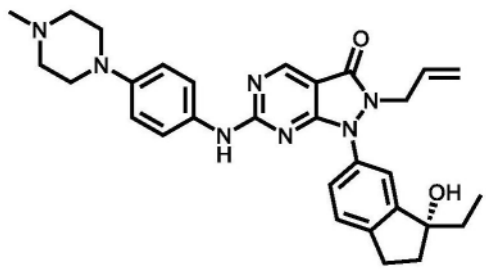
[0434] 实施例22A

[0435] (S)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0436] 

[0437] 实施例22B

[0438] (R)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

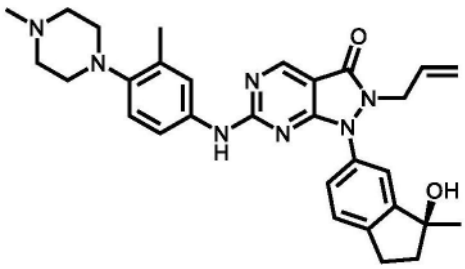
[0439] 

[0440] 实施例22A和实施例22B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体28

制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(340mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak IG,35.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例22A,102mg)和峰2(实施例22B,91mg)。实施例22A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.01(br s,1H),8.79(s,1H),7.55(br s,2H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=6.8Hz,2H),6.85(d,J=9.2Hz,2H),5.71-5.62(m,1H),5.08(d,J=10.4Hz,1H),5.02(s,1H),4.92(d,J=17.2Hz,1H),4.23-4.19(m,2H),3.06-3.04(m,4H),2.98-2.91(m,1H),2.81-2.75(m,1H),2.44-2.32(m,4H),2.21-2.16(m,4H),2.05-1.98(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.69-1.62(m,1H),0.86(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)526.2[M+H]$^+$。实施例22B:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.01(br s,1H),8.79(s,1H),7.55(br s,2H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=6.8Hz,2H),6.85(d,J=9.2Hz,2H),5.67-5.63(m,1H),5.09(d,J=10.4Hz,1H),5.02(s,1H),4.92(d,J=17.2Hz,1H),4.23-4.22(m,2H),3.06-3.04(m,4H),2.94-2.91(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.45-2.42(m,4H),2.21-2.16(m,4H),2.03-2.00(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.67-1.64(m,1H),0.86(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)526.3[M+H]$^+$。为实施例22A和实施例22B任意指定绝对构型。

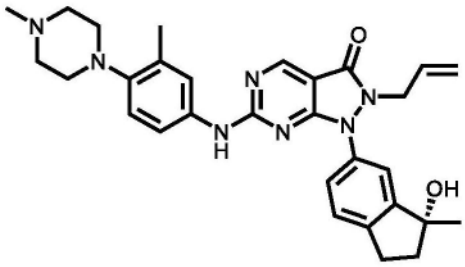
[0441] 实施例23A

[0442] (S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0443] 

[0444] 实施例23B

[0445] (R)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

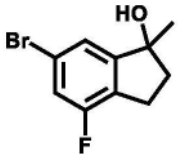
[0446] 

[0447] 实施例23A和实施例24b按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体26和3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(635mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,40%(0.5%的异丙胺的异丙醇溶液))分离,得到峰1(实施例23A,223mg)和峰2(实施例23B,223mg)。实施例23A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.00(brs,1H),8.81(s,1H),7.47-7.29(m,5H),

6.93(d,J＝8.4Hz,1H),5.71-5.64(m,1H),5.14(s,1H),5.09(d,J＝10.4Hz,1H),4.93(d,J＝17.2Hz,1H),4.25(brs,2H),2.99-2.91(m,1H),2.85-2.76(m,5H),2.45(brs,4H),2.22(s,3H),2.17(s,3H),2.12-2.09(m,2H),1.42(s,3H);MS(ESI)526.3[M+H]$^+$。实施例23B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.00(brs,1H),8.81(s,1H),7.47-7.29(m,5H),6.93(d,J＝8.4Hz,1H),5.71-5.64(m,1H),5.14(s,1H),5.09(d,J＝10.4Hz,1H),4.93(d,J＝17.2Hz,1H),4.25(brs,2H),2.99-2.91(m,1H),2.85-2.76(m,5H),2.45(brs,4H),2.22(s,3H),2.17(s,3H),2.12-2.09(m,2H),1.42(s,3H);MS(ESI)526.7[M+H]$^+$。为实施例23A和实施例23B任意指定绝对构型。

[0448] 中间体29

[0449] 6-溴-4-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇

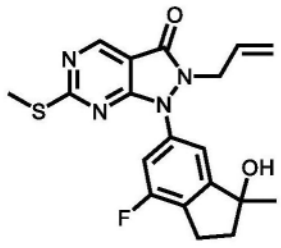
[0450] 

[0451] 步骤1:根据WO公布号2005/095387制备6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3-d_6)δ7.70(s,1H),7.42(d,J＝9.6Hz,1H),3.10(t,J＝6.0Hz,2H),2.75(t,J＝6.4Hz,2H)。

[0452] 步骤2:向6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(6g,26mmol)的0℃的乙醚溶液(60mL)中滴加3.0M的MeMgBr的DEE溶液(87mL,262mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,用水(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×100mL)萃取反应液。合并有机层,用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过柱层析(SiO_2,10%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为黄色油的6-溴-4-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(3g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.28(d,J＝1.6Hz,1H),7.11(dd,J＝10.0,4.8Hz,1H),3.03-2.95(m,1H),2.85-2.74(m,1H),2.30-2.18(m,2H),1.58(s,3H)。

[0453] 中间体30

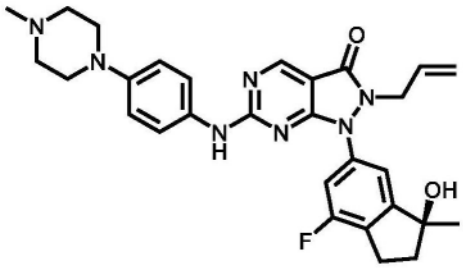
[0454] 2-烯丙基-1-(7-氟-3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0455] 

[0456] 中间体30按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体29制备。MS(ESI)387.3[M+H]$^+$。

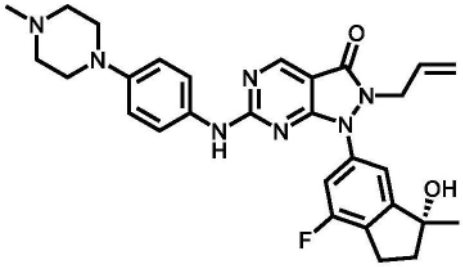
[0457] 实施例24A

[0458] (S)-2-烯丙基-1-(7-氟-3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0459] 

[0460] 实施例24B

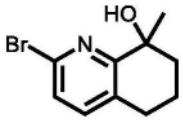
[0461] (R)-2-烯丙基-1-(7-氟-3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0462] 

[0463] 实施例24A和实施例24B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体30制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-氟-3-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(165mg)。将对映体通过SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,30%(0.5%的异丙胺的IPA溶液))分离,得到峰1(实施例24A,43mg)和峰2(实施例24B,47mg)。实施例24A:黄色固体;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(brs,1H),8.81(s,1H),7.55(brs,2H),7.21(d,J=9.2Hz,2H),6.86(d,J=9.2Hz,2H),5.71-5.64(m,1H),5.31(s,1H),5.09(d,J=10.8Hz,1H),4.96(d,J=17.2Hz,1H),4.28(brs,2H)),3.05-2.78(m,6H),2.50-2.45(m,4H),2.22(s,3H),2.16-2.13(m,2H),1.44(s,3H);MS(ESI)530.3[M+H]$^+$。实施例24B:黄色固体;1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(br s,1H),8.81(s,1H),7.55(br s,2H),7.21(d,J=9.6Hz,2H),6.86(d,J=9.2Hz,2H),5.71-5.64(m,1H),5.31(s,1H),5.09(d,J=10.4Hz,1H),4.96(d,J=16.8Hz,1H),4.28(br s,2H)),3.05-2.78(m,6H),2.50-2.45(m,4H),2.22(s,3H),2.16-2.13(m,2H),1.44(s,3H);MS(ESI)530.3[M+H]$^+$。]$^+$。为实施例24A和实施例24B任意指定绝对构型。

[0464] 中间体31

[0465] 2-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇

[0466] 

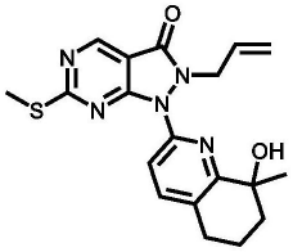
[0467] 步骤1:向2-氯-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(1.7g,9.39mmol)的CH_3CN搅拌溶液(30mL)中加入TMS-Br(2.86g,18.78mmol),并将反应在150℃的CEM-微波中加热20min。TLC显示反应完成后,将反应液用DCM(100mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过快速柱层析(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色油的2-溴-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(1.2g,57%)。MS(ESI)226.3[M+H]。

[0468] 步骤2:向2-溴-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(1.20g,5.33mmol)的0℃的DEE溶液

(30mL)中滴加3.0M的CH_3MgI的DEE溶液(8.88mL,26.65mmol)。使混合物升至室温后搅拌16h。TLC显示反应完成后,用水(25mL)淬灭反应,并且用EtOAc(2×50mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的中间体31(900mg,70%)。MS(ESI)241.9$[M+H]^+$。

[0469] 中间体32

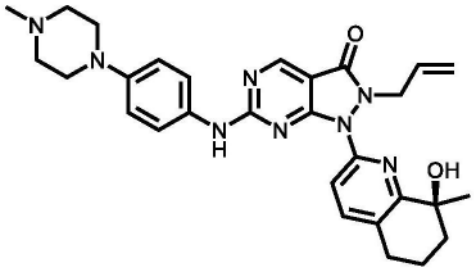
[0470] 2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0471] 

[0472] 中间体32按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体31制备。MS(ESI)384.1$[M+H]^+$。

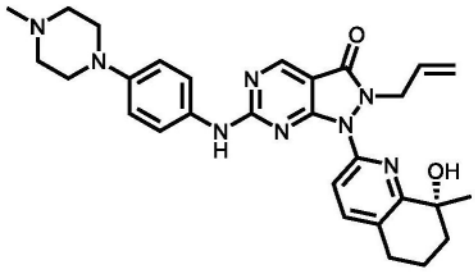
[0473] 实施例25A

[0474] (S)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0475] 

[0476] 实施例25B

[0477] (R)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

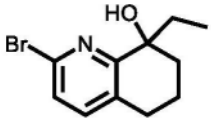
[0478] 

[0479] 实施例25A和实施例25B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体32制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(450mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,45%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例25A,160mg)和峰2(实施例25B,165mg)。实施例25A:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.04(br s,1H),8.81(s,1H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.57(d,J=

6.8Hz,2H),6.92(d,J＝8.8Hz,2H),5.72-5.61(m,1H),4.98(d,J＝10.4Hz,1H),4.89(s,1H),4.84(s,1H),4.81(br s,1H),4.65(dd,J＝16.0,5.2Hz,1H),3.14-3.07(m,4H),2.83-2.75(m,2H),2.49-2.43(m,4H),2.23(s,3H),1.98-1.87(m,2H),1.82(d,J＝10.8Hz,1H),1.77-1.68(m,1H),1.49(s,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。实施例25B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.04(br s,1H),8.81(s,1H),7.77(d,J＝8.4Hz,1H),7.69(d,J＝7.6Hz,1H),7.56(d,J＝6.8Hz,2H),6.92(d,J＝8.8Hz,2H),5.71-5.61(m,1H),4.98(d,J＝10.4Hz,1H),4.89(s,1H),4.84(s,1H),4.81(s,1H),4.66(dd,J＝15.6,5.2Hz,1H),3.09(s,4H),2.86-2.72(m,2H),2.47-2.44(m,4H),2.22(s,3H),1.96-1.93(m,2H),1.83-177(m,1H),1.73-1.70(m,1H),1.49(s,3H);MS(ESI)527.3[M+H]$^+$。为实施例25A和实施例25B任意指定绝对构型。

[0480] 中间体33

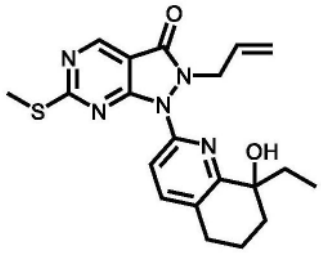
[0481] 2-溴-8-乙基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇

[0482] 

[0483] 向2-溴-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(2.00g,8.88mmol)的0℃的乙醚溶液(40mL)中滴加3.0M的EtMgBr的DEE溶液(14.82mL,44.44mmol)。移除冰浴,使混合物升至室温后搅拌16h。TLC显示反应完成后,用水(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×30mL)萃取反应液。合并有机层,用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过柱层析(SiO_2,10%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为淡黄色油的中间体33(900mg,40%)。MS(ESI)256.2[M+H]$^+$。

[0484] 中间体34

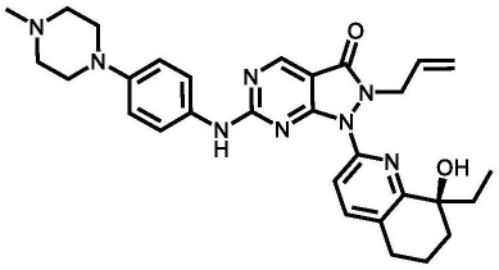
[0485] 2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0486] 

[0487] 中间体34按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体33制备。MS(ESI)398.0[M+H]$^+$。

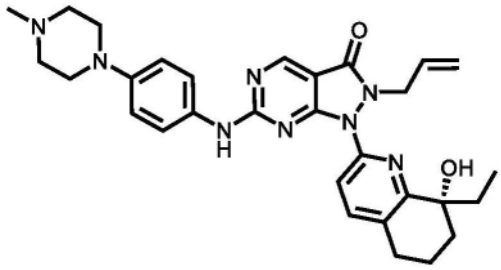
[0488] 实施例26A

[0489] (S)-2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0490] 

[0491] 实施例26B

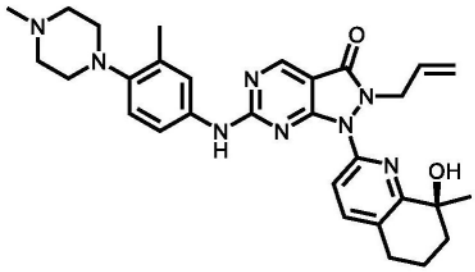
[0492] (R)-2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0493] 

[0494] 实施例26A和实施例26B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体34制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(600mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,35%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例26A,160mg)和峰2(实施例26B,136mg)。实施例26A:黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(br s,1H),8.81(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.60-754(m,2H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.61(m,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.81(br s,1H),4.73(s,1H),4.59(dd,J=16,5.6Hz,1H),3.12-3.06(m,4H),2.85-2.67(m,2H),2.49-2.40(m,4H),2.22(s,3H),1.96-1.71(m,6H),0.78(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)541.3实施例26B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(br s,1H),8.81(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.60-754(m,2H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.61(m,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.81(br s,1H),4.73(s,1H),4.59(dd,J=16,5.6Hz,1H),3.12-3.06(m,4H),2.85-2.67(m,2H),2.49-2.40(m,4H),2.22(s,3H),1.96-1.71(m,6H),0.78(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)541.3[M+H]$^+$。为实施例26A和实施例26B任意指定绝对构型。

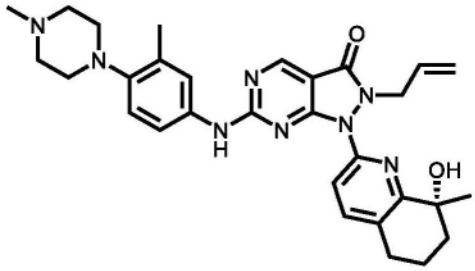
[0495] 实施例27A

[0496] (S)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0497] 

[0498] 实施例27B

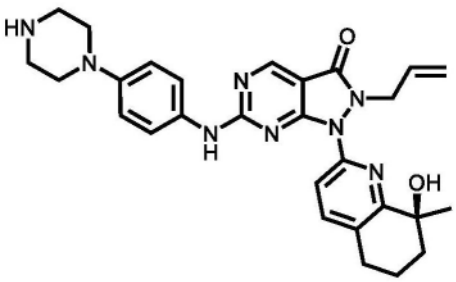
[0499] (R)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0500] 

[0501] 实施例27A和实施例27B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体32和3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(800mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,50%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例27A,69mg)和峰2(实施例27B,68mg)。实施例27A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.84(s,1H),7.75-7.67(m,3H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),5.71-5.61(m,1H),4.98(d,J=10Hz,1H),4.89(d,J=8.4Hz,2H),4.84-4.80(m,1H),4.67-4.61(m,1H),2.85-2.67(m,6H),2.52-2.48(m,4H)2.47(s,6H),1.96-1.92(m,2H),1.83-1.70(m,2H),1.49(s,3H);MS(ESI)541.2[M+H]$^+$。实施例27B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.84(s,1H),7.75-7.67(m,3H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),5.71-5.61(m,1H),4.98(d,J=10Hz,1H),4.89(d,J=8.4Hz,2H),4.84-4.80(m,1H),4.67-4.61(m,1H),2.85-2.67(m,6H),2.52-2.48(m,4H),2.25-2.24(m,6H),1.96-1.92(m,2H),1.83-1.70(m,2H),1.49(s,3H);MS(ESI)541.2[M+H]$^+$。为实施例27A和实施例27B任意指定绝对构型。

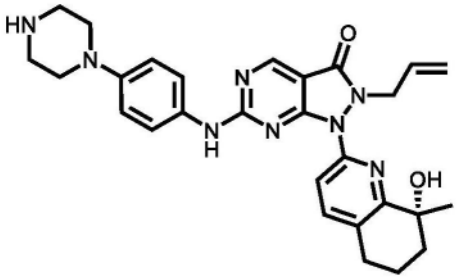
[0502] 实施例28A

[0503] (S)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0504] 

[0505] 实施例28B

[0506] (R)-2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

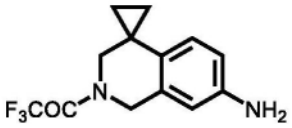
[0507] 

[0508] 步骤1:2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体32合成。MS(ESI)609.5$[M+H]^+$。

[0509] 步骤2:向2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(400mg,0.66mmol)的0℃的甲醇溶液(6mL)中加入K_2CO_3(272mg,1.97mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩。加入水(10mL),并将混合物搅拌10分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到外消旋2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(哌嗪-1-基)苯基)-氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(260mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-n,40%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例28A,39mg)和峰2(实施例28B,33mg)。实施例28A:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(br s,1H),8.81(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.56(brs,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),5.69-5.62(m,1H),4.98(d,J=10.0Hz,1H),4.88(s,1H),4.84-4.80(m,2H),4.67-4.61(m,1H),3.00-2.99(m,4H),2.83-2.76(m,6H),1.96-1.91(m,2H),1.83-1.70(m,2H),1.49(s,3H);MS(ESI)513.3$[M+H]^+$。实施例28B:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(br s,1H),8.81(s,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=7.2Hz,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),5.71-5.621(m,1H),4.98(d,J=9.2Hz,1H),4.88(s,1H),4.84-4.81(m,2H),4.67-4.62(s,1H),3.01-2.99(m,4H),2.84-2.74(m,6H),1.96-1.92(m,2H),1.83-1.70(m,2H),1.49(s,3H);MS(ESI)513.3$[M+H]^+$。为实施例28A和实施例28B任意指定绝对构型。

[0510] 中间体35

[0511] 1-(7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮

[0512] 

[0513] 步骤1:根据US 7507748制备7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]。

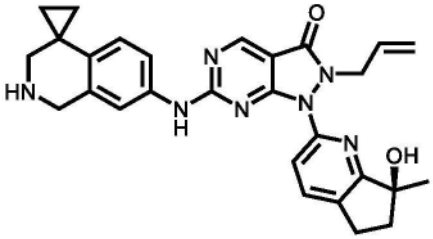
[0514] 步骤2:在0℃下向7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](2.5g,12.25mmol)的DCM搅拌溶液(40mL)中加入TEA(3.69g,36.75mmol)和三氟乙酸酐(3.08g,14.70mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应液用DCM(100mL)稀释,用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗产物通过柱层析(SiO_2,10%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为黄色油的2,2,2-三氟-1-(7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙烷-1-酮(1.7g,46%)。^1H NMR(300MHz,

DMSO-d_6)δ8.26(dd,J=20.7Hz,2.4Hz,1H),8.05-8.00(m,1H),7.13(d,J=8.7Hz,1H),5.04(d,J=12.3Hz,2H),3.74(d,J=6.9Hz,2H),1.24-1.15(m,4H)。

[0515] 步骤3:向2,2,2-三氟-1-(7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)乙烷-1-酮(1.7g,5.66mmol)的乙醇搅拌溶液(17mL)中加入$SnCl_2$(6.44g,33.99mmol)和NH_4Cl(1.81g,33.99mmol)。将反应在80℃下加热2h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩,并将残余物溶于水(50mL)中,使用饱和$NaHCO_3$碱化至pH-8,并用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到为淡黄色固体的中间体35(1.4g,91%)。MS(ESI)270.9$[M+H]^+$。

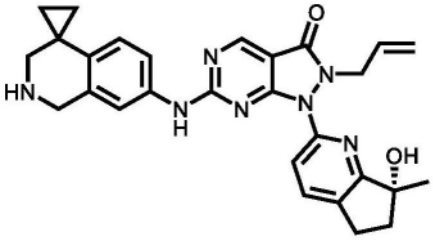
[0516] 实施例29A

[0517] (S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0518] 

[0519] 实施例29B

[0520] (R)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0521] 

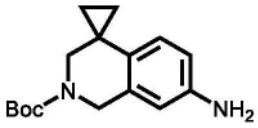
[0522] 步骤1:2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体5和中间体35制备。MS(ESI)592.4$[M+H]^+$。

[0523] 步骤2:向2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(135mg,0.23mmol)的0℃的甲醇溶液(6mL)中加入K_2CO_3(94mg,0.68mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩。将水(10mL)加入到粗制化合物中,搅拌10分钟。将沉淀过滤并真空干燥,得到为灰白色固体的外消旋2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(85mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak IA,45%(0.5%的

DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例29A,30mg)和峰2(实施例29B,25mg)。实施例29A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)10.16(brs,1H),8.85(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.55(brs,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.66(d,J=8.4Hz,1H),5.71-5.63(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.85(d,J=17.6Hz,1H),4.74(d,J=10.0Hz,1H),4.60(dd,J=16.4Hz,6.0Hz,1H),3.91(s,2H),3.03-2.94(m,1H),2.87-2.72(m,3H),2.13(t,J=6.8Hz,2H),1.45(s,3H),0.88(s,2H),0.77(s,2H)。MS(ESI)496.2[M+H]$^+$。实施例29B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)10.16(brs,1H),8.85(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.55(brs,1H),7.32(d,J=8.8Hz,1H),6.66(d,J=8.4Hz,1H),5.71-5.63(m,1H),5.18(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.85(d,J=18Hz,1H),4.74(d,J=14Hz,1H),4.60(dd,J=16Hz,5.2Hz,1H),3.91(s,2H),3.01-2.96(m,1H),2.84-2.67(m,3H),2.13(t,J=6.8Hz,2H),1.45(s,3H),0.88(s,2H),0.77(s,2H)。MS(ESI)496.2[M+H]$^+$。为实施例29A和实施例29B任意指定绝对构型。

[0524] 中间体36

[0525] 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯

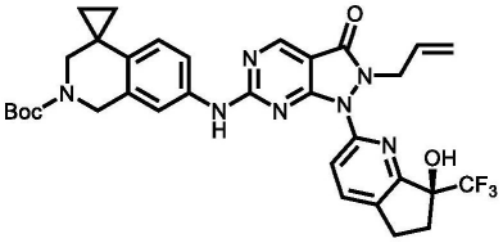
[0526] 

[0527] 步骤1:在0℃下向7'-硝基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](3g,14.63mmol)的1,4-二氧杂环己烷:H_2O搅拌溶液(45mL,2:1)中加入1N的NaOH(15mL)。5min后,在0℃下加入二碳酸二叔丁酯(3.7mL,16.91mmol),并且将反应在室温下搅拌2h。反应液用$KHSO_4$酸化(pH:2-3),然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物。合并有机层,用水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。所得粗混合物通过柱层析(SiO_2,20%的EA/石油醚)纯化,得到为淡黄色固体的7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯(2.5g,56%)。MS(LCMS)249.0[M-C_4H_{10}]$^+$。

[0528] 步骤2:在室温下向7'-硝基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯(1.0g,3.28mmol)的乙醇搅拌溶液(50mL)中加入$SnCl_2$(3.74g,19.67mmol),随后加入NH_4Cl(1.04g,19.67mmol)。将反应在70℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成后,将粗反应液减压浓缩,用水(50mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$(pH:8-9)碱化。然后将混合物通过硅藻土垫过滤,滤液用30%甲醇:DCM(3×100mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到为灰白色固体的中间体36(615mg,93%)。MS(LCMS)275.4[M+H]$^+$。

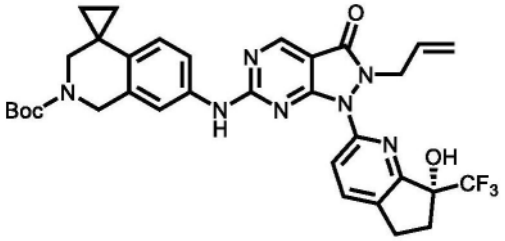
[0529] 中间体37A

[0530] (S)-7'-((2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯

[0531] 

[0532] 中间体37B

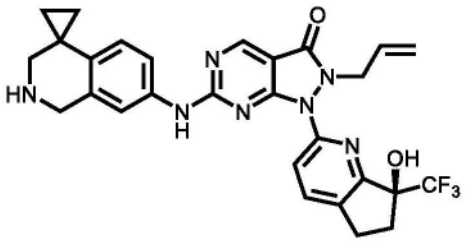
[0533] (R)-7'-((2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯

[0534] 

[0535] 中间体37A和实施例37B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体7和中间体36制备,得到外消旋-7'-((2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]-吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1'H-螺-[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-羧酸叔丁酯(364mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak IC,35%的甲醇)分离,得到峰1(中间体37A,140mg)和峰2(中间体37B,135mg)。中间体37A:黄色固体;MS(ESI)650.5[M+H]$^+$。中间体37B:黄色固体;MS(ESI)650.5[M+H]$^+$。为中间体37A和中间体37B任意指定绝对构型。

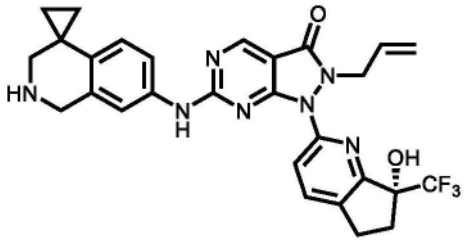
[0536] 实施例30A

[0537] (S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0538] 

[0539] 在0℃下向中间体37A(140mg,0.22mmol)的DCM搅拌溶液(4mL)中加入2M的HCl的Et_2O溶液(1mL)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌4h。将反应液减压浓缩,并加入乙醚研磨,在高真空下干燥后得到为HCl盐形式的实施例30A(60mg,50%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.38(brs,1H),9.39(s,2H),8.91(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.60(m,1H),4.97(d,J=15.4Hz,1H),4.81-4.77(m,2H),4.60-4.55(m,1H),4.43-4.33(m,2H),3.26(brs,1H),3.13-2.94(m,2H),2.67-2.56(m,2H),2.33-2.23(s,1H),1.09(s,4H);MS(ESI)550.5[M+H]$^+$。

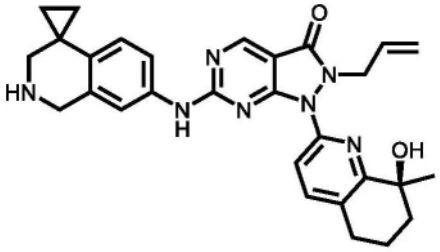
[0540] 实施例30B

[0541] 

[0542] 根据实施例30A的步骤,制备盐酸盐形式的实施例30B。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.38(brs,1H),9.4(s,2H),8.91(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.60(m,1H),4.97(d,J=15.4Hz,1H),4.81-4.77(m,2H),4.60-4.55(m,1H),4.43-4.33(m,2H),3.26(brs,1H),3.13-2.94(m,2H),2.67-2.56(m,2H),2.33-2.23(s,1H),1.09(s,4H);MS(ESI)550.5[M+H]$^+$。为实施例30A和实施例30B任意指定绝对构型。

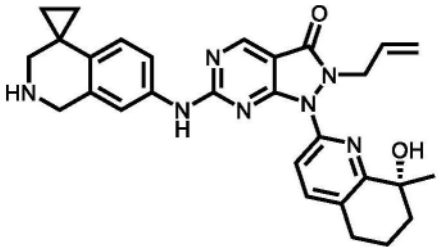
[0543] 实施例31A

[0544] (S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0545] 

[0546] 实施例31B

[0547] (R)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0548] 

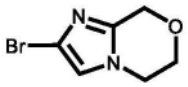
[0549] 步骤1:2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(364mg,26%)按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体32和中间体35制备。MS(ESI)606.4[M+H]$^+$。

[0550] 步骤2:向2-烯丙基-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(400mg,0.66mmol)的甲醇搅拌溶液(12mL)中加入K_2CO_3(183mg,1.32mmol),并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂。反应混合物用水(20mL)稀释,并用10%的甲醇的DCM溶液(2×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到为淡黄色固体的外消旋2-烯丙基-6-((2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-

异喹啉]-7'-基)氨基)-1-(8-羟基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(310mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,(0.5%的异丙胺的IPA溶液))分离,得到峰1(实施例31A,120mg)和峰2(实施例31B,123mg)。实施例31A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(br s,1H),8.85(s,1H),7.75-7.69(m,2H),7.56(br s,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),6.67(d,J=8.8Hz,1H),5.71-5.61(m,1H),4.99(d,J=9.2Hz,1H),4.90-4.81(m,3H),4.67-4.62(dd,J=16Hz,J=6.0Hz,1H),3.92(s,2H),2.86-2.66(m,4H),1.96-1.92(m,2H),1.84-1.71(m,2H),1.49(s,3H),0.88(s,2H),0.78(s,2H);MS(ESI)510.2[M+H]$^+$。实施例31B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(br s,1H),8.85(s,1H),7.75-7.69(m,2H),7.56(br s,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),6.67(d,J=8.4Hz,1H),5.70-5.63(m,1H),4.99(d,J=9.2Hz,1H),4.89-4.80(m,3H),4.67-4.62(dd,J=16Hz,J=5.6Hz,1H),3.92(s,2H),2.86-2.74(m,4H),1.96-1.92(m,2H),1.84-1.78(m,1H),1.73-1.71(m,1H),1.49(s,3H),0.88(s,2H),0.78(s,2H);MS(ESI)510.2[M+H]$^+$。为实施例31A和实施例31B任意指定绝对构型。

[0551] 中间体38

[0552] 2-溴-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0553] 

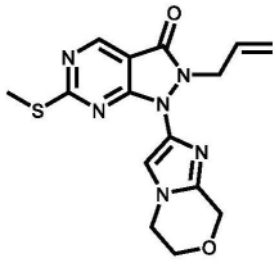
[0554] 步骤1:根据WO 2016138821中的步骤合成5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪。

[0555] 步骤2:在0℃下向5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪(3g,24.16mmol)的CH_3CN搅拌溶液(30mL)中分批加入NBS(9.04g,50.80mmol)。将反应在0℃下搅拌2h。TLC显示反应完成后,将反应液浓缩。在粗混合物中加入CCl_4(5×30mL)研磨,过滤,并真空浓缩滤液,得到为白色固体的2,3-二溴-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪(3g,44%)。MS(ESI)281.1[M+H]$^+$。

[0556] 步骤3:在0℃下向2,3-二溴-5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪(500mg,1.76mmol)的无水THF搅拌溶液中滴加1.6M的iPrMgCl(1.65mL,2.85mmol)。将反应在0℃下搅拌2h。TLC显示反应完成后,反应用水(25mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×30mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),并减压蒸发。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,3%的甲醇/DCM)纯化,得到为灰白色固体的中间体38(280mg,77%)。MS(ESI)m/z 203.3[M+H]$^+$。

[0557] 中间体39

[0558] 2-烯丙基-1-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

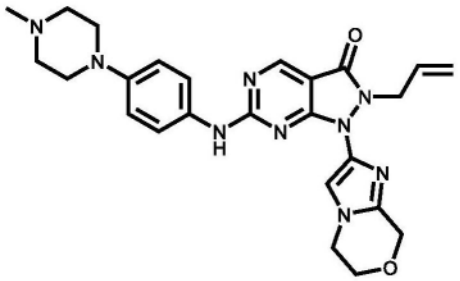
[0559] 

[0560] 中间体39按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体38制备。将混合物脱

气20min,然后在100℃的微波中加热2h。MS(ESI)345.5[M+H]$^+$。

[0561] 实施例32

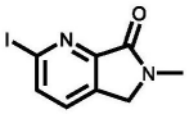
[0562] 2-烯丙基-1-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0563] 

[0564] 实施例32(5mg)按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体39制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.77(s,1H),7.53-7.48(m,3H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),5.76(s,1H),5.73-5.71(m,1H),5.11(d,J=10.8Hz,1H),5.03(d,J=17.6Hz,1H),4.71(s,2H),4.24(s,2H),4.10-4.05(m,4H),3.06(t,J=4.4Hz,4H),2.50-2.42(m,4H),2.21(s,3H);MS(ESI)m/z 488.2[M+H]$^+$。

[0565] 中间体40

[0566] 2-碘-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮

[0567] 

[0568] 步骤1:在室温下向6-氯-3-甲基吡啶甲酸甲酯(10g,54mmol)的CH_3CN搅拌溶液(50mL)中加入NaI(40g,270mmol),随后加入加TMS-Cl溶液(36mL,270mmol)。反应回流8h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂,残余物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,50%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的6-碘-3-甲基吡啶甲酸(8g,57%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.50(br s,1H),7.72(d,J=3Hz,2H),2.41(s,3H)。

[0569] 步骤2:在0℃下向6-碘-3-甲基吡啶甲酸(8g,30mmol)的甲醇搅拌溶液(80mL)中滴加H_2SO_4(4.8ml,91mmol)。移除冰浴,并且将混合物回流搅拌12h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂,残余物用水(100mL)稀释。使用饱和$NaHCO_3$将pH调节至9,然后用EtOAc(3×50mL)萃取。合并萃取物,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为淡黄色固体的6-碘-3-甲基吡啶甲酸甲酯(7g,83%)。MS(ESI)278.3[M+H]$^+$。

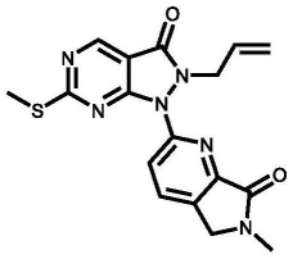
[0570] 步骤3:向6-碘-3-甲基吡啶甲酸甲酯(8.5g,30mmol)的CCl_4搅拌溶液(100mL)中加入NBS(7.1g,39mmol)和AIBN(492mg,3mmol)。将反应在65℃下加热16h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂,残余物用水(100mL)混悬。混合物用DCM(3×50mL)萃取。合并萃取物,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,15%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯(4.31g,40%)。MS(ESI)356.1[M+H]$^+$。

[0571] 步骤4:向3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯(3g,8.4mmol)的室温下的THF搅拌溶液(10mL)中加入2.0M的甲胺的THF溶液(42mL,84mmol)。将反应在室温下搅拌24h。TLC显示反

应完成后,蒸发溶剂,残余物用水(30mL)稀释。将所得沉淀过滤并干燥,得到为灰白色固体的中间体40(1.3g,56%)。MS(ESI)275.2[M+H]$^+$。

[0572] 中间体41

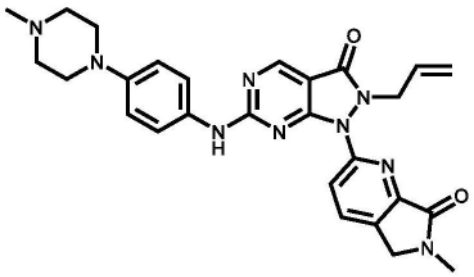
[0573] 2-烯丙基-1-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0574] 

[0575] 中间体41按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体40制备。将混合物脱气20min,然后在100℃的微波中加热2h。MS(ESI)369.4[M+H]$^+$。

[0576] 实施例33

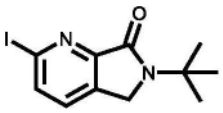
[0577] 2-烯丙基-1-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0578] 

[0579] 实施例33(150mg)按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体41制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),8.85(s,1H),8.33(d,J=7.2Hz,1H),8.06(d,J=8Hz,1H),7.58(br s,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),5.73-5.66(m,1H),5.00(d,J=10Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.63-4.61(m,2H),4.55(s,2H),3.13(s,3H),3.11-3.09(m,4H),2.47-2.44(m,4H),2.22(s,3H);MS(ESI)512.3[M+H]$^+$。

[0580] 中间体42

[0581] 6-(叔丁基)-2-碘-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮

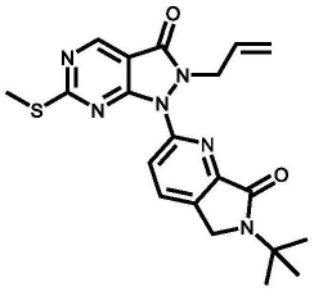
[0582] 

[0583] 向3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯(500mg,1.4mmol)的室温下的THF搅拌溶液(5mL)中加入叔丁胺溶液(256mg,3.50mmol)。将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,蒸发溶剂,残余物用水(30mL)稀释。将析出的固体过滤并干燥,得到为灰白色固体的中间体42(220mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),4.54(s,2H),1.49(s,9H)。

[0584] 中间体43

[0585] 2-烯丙基-1-(6-(叔丁基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-

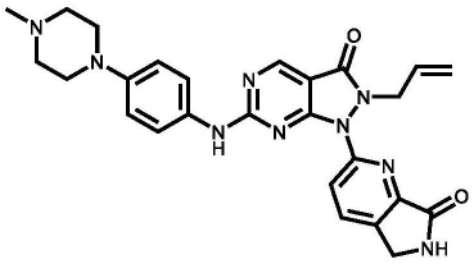
(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0586] 

[0587] 中间体43按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体42制备。将混合物脱气20min,然后在100℃的微波中加热2h。MS(ESI)411.14[M+H]$^+$。

[0588] 实施例34

[0589] 2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-(7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

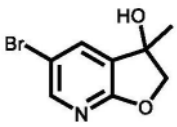
[0590] 

[0591] 步骤1:2-烯丙基-1-(6-(叔丁基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(150mg)按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体43制备。MS(ESI)554.0[M+H]$^+$。

[0592] 步骤2:在0℃下向2-烯丙基-1-(6-(叔丁基)-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮的搅拌溶液(150mg,7.05mmol)中加入三氟甲磺酸溶液(0.7mL)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2h。TLC显示反应完成后,反应液用$NaHCO_3$中和,然后用EtOAc(3×20mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过反相HPLC(H_2O/CH_3CN梯度)纯化,得到为灰白色固体的实施例34(10mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(br s,1H),9.09(br s,1H),8.85(s,1H),8.32(d,J=7.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.58(br s,2H),6.94(d,J=8.4Hz,2H),5.74-5.67(m,1H),5.01(d,J=10.0Hz,1H),4.80(d,J=18.0Hz,1H),4.63(br s,2H),4.46(br s,2H),3.10(s,4H),2.47-2.45(m,4H),2.22(s,3H);MS(ESI)498.2[M+H]$^+$。

[0593] 中间体44

[0594] 5-溴-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-醇

[0595] 

[0596] 步骤1:在0℃下向2-羟基乙酸乙酯(27.67g,266.14mmol)的DME搅拌溶液(200mL)中分批加入60%的NaH(8.744g,380.2mmol)。移除冰浴,并且将反应搅拌30min。加入5-溴-2-氯烟酸乙酯(20g,76.04mmol),反应回流16h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩并

将残余物溶于水(150mL)。使用乙酸将混合物pH调节至4。混合物用EtOAc(3×80mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的5-溴-3-氧代-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(8.5g,30%)。

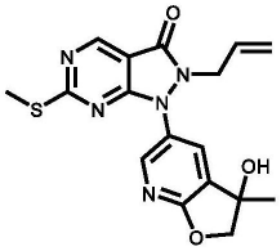
[0597] MS(ESI)285.9$[M+H]^+$。

[0598] 步骤2:将5-溴-3-氧代-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(9g,31.57mmol)和50%的H_2SO_4水溶液(90mL)的混合物加热至60℃并搅拌16h。TLC显示反应完成后,反应混合物用冰水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×200mL)萃取。合并有机层,用水(150mL)、盐水(200mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到为淡棕色固体的5-溴呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(4.5g,66%)。MS(ESI)213.8$[M+H]^+$。

[0599] 步骤3:在0℃下向5-溴呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(4g,18.77mmol)的乙醚搅拌溶液(40mL)中加入3.0M的CH_3MgI的DEE溶液(31mL,93.85mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌1h。用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(3×50mL)萃取反应液。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,20%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的中间体44(2.0g,46%)。MS(ESI)229.9$[M+H]^+$。

[0600] 中间体45

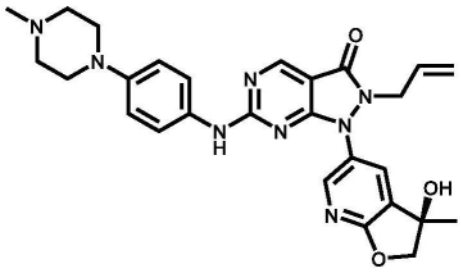
[0601] 2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0602] 

[0603] 中间体45按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体44制备。将混合物脱气20min,然后在100℃的微波中加热6h。MS(ESI)372.4$[M+H]^+$。

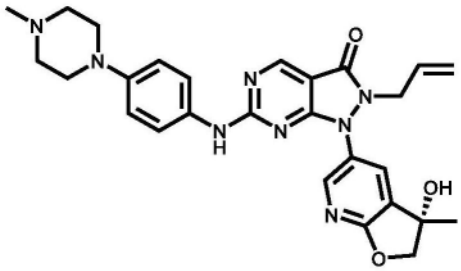
[0604] 实施例35A

[0605] 2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0606] 

[0607] 实施例35B

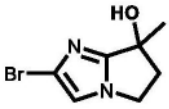
[0608] (S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0609] 

[0610] 实施例35A和实施例35B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体45制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(150mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,35.0%(0.5%的异丙胺的IPA溶液))分离,得到峰1(实施例35A,48mg)和峰2(实施例35B,46mg)。实施例35A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(br s,1H),8.81(s,1H),8.18(d,J=2.4Hz,1H),7.83(br s,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),6.84(d,J=8.8Hz,2H),5.83(s,1H),5.73-5.64(m,1H),5.11(d,J=10.4Hz,1H),4.97(d,J=17.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.23(br s,2H),3.09-3.01(m,4H),2.46-2.41(m,4H),2.21(s,3H),1.57(s,3H);MS(ESI)515.2[M+H]$^+$。实施例35B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.04(br s,1H),8.81(s,1H),8.17(d,J=2.4Hz,1H),7.83(br s,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),6.83(d,J=8.4Hz,2H),5.83(s,1H),5.74-5.65(m,1H),5.11(d,J=10.4Hz,1H),4.97(d,J=17.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.23(br s,2H),3.09-3.01(m,4H),2.47-2.39(m,4H),2.21(s,3H),1.57(s,3H);MS(ESI)515.2[M+H]$^+$。为实施例35A和实施例35B任意指定绝对构型。

[0611] 中间体46

[0612] 2-溴-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇

[0613] 

[0614] 步骤1:根据美国专利公布号2012/0214762制备5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮。

[0615] 步骤2:向5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮(15g,123.0mmol)的0℃的THF溶液(150mL)中滴加3M的MeMgBr溶液(49mL,147.0mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌5h。TLC显示反应完成后,在0℃下用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应。混合物用10%的甲醇:DCM(2×200mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),并减压蒸发。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,3%的甲醇/DCM)纯化,得到为黄色固体的7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(5.1g,30%)。MS(ESI)139.1[M+H]$^+$。

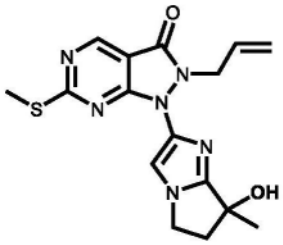
[0616] 步骤3:在10min内向7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(14g,0.101mol)的0℃的DCM溶液(140mL)中分批加入$NaHCO_3$(0.111mmol)和NBS(37.7g,0.212mol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌3h。TLC显示反应完成后,将反应液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,3%的甲醇/DCM)纯化,得到为黄色固体的2,3-二溴-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(7g,23%)。MS(ESI)296.8[M+H]$^+$。

[0617] 步骤4:向2,3-二溴-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(7g,

23.7mmol)的0℃的THF溶液(70mL)中滴加1.3M的i-PrMgCl的THF溶液(29mL,37.9mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌2h。TLC显示反应完成后,用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭反应,并用EtOAc(2×300mL)萃取反应液。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),并减压蒸发溶剂。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,3%的甲醇/DCM)纯化,得到为灰白色固体的中间体46(3.5g,68%)。MS(ESI)217.3$[M+H]^+$。

[0618] 中间体47

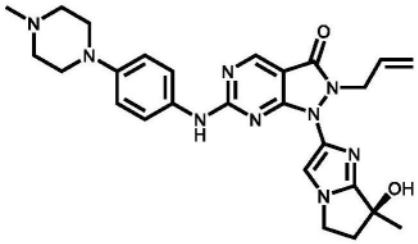
[0619] 2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0620] 

[0621] 中间体47按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体46制备。MS(ESI)359.1$[M+H]^+$。

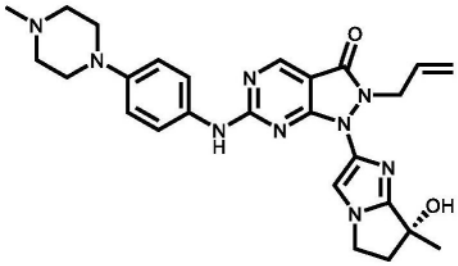
[0622] 实施例36A

[0623] (S)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0624] 

[0625] 实施例36B

[0626] (R)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

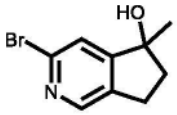
[0627] 

[0628] 实施例36A和实施例36B按照对于实施例2A和实施例2B所述的步骤使用中间体47制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(250mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak OJ-H,10.0%(0.5%的DEA的乙醇溶液))分离,得到峰1(实施例36A,53mg)和峰2(实施例36B,66mg)。实施例36A:黄色固体;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(br s,1H),8.77(s,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),6.85(d,J=

7.2Hz,2H),5.75-5.68(m,1H),5.55(s,1H),5.10(d,J=10.0Hz,1H),5.02(d,J=17.2Hz,1H),4.24(s,2H),4.12-4.02(m,2H)3.05(s,4H),2.44(s,1H)2.43(s,4H),2.21(s,3H),1.49(s,3H);MS(ESI)502.2[M+H]$^+$。实施例36B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(br s,1H),8.77(s,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),6.85(d,J=7.2Hz,2H),5.75-5.68(m,1H),5.55(s,1H),5.10(d,J=10.0Hz,1H),5.02(d,J=17.2Hz,1H),4.24(s,2H),4.12-4.02(m,2H),3.06(s,4H),2.46(s,1H),2.45(s,4H),2.21(s,3H),1.50(s,3H);MS(ESI)502.3[M+H]$^+$。为实施例36A和实施例36B任意指定绝对构型。

[0629] 中间体48

[0630] 3-溴-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-5-醇

[0631] 

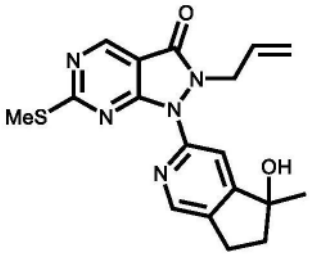
[0632] 步骤1:根据Sakairi,M.,Arzneimittel Forschung(第62卷(第11期),第537-544页,2012年)制备3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-5-酮。

[0633] 步骤2:向3-氨基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-5-酮(200mg,1.34mmol)的0℃的二溴甲烷溶液(2mL)中分批加入$CuBr_2$(0.149g,0.668mmol)。然后滴加亚硝酸异戊酯(0.179g,1.49mmol)。使反应混合物升至室温后搅拌16h。将反应用水(50mL)淬灭,反应液用饱和$NaHCO_3$碱化,并用DCM(2×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的3-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-5-酮(60mg,21%)。MS(ESI)212.3[M+H]$^+$。

[0634] 步骤3:向3-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-5-酮(50mg,0.23mmol)在0℃的Et_2O溶液(2mL)中加入3.0M的MeMgBr的Et_2O溶液(0.4mL,1.15mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,将反应液倒入冰水(15mL)中,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,30%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为棕色固体的中间体48(15mg,28%)。MS(ESI)228.4[M+H]$^+$。

[0635] 中间体49

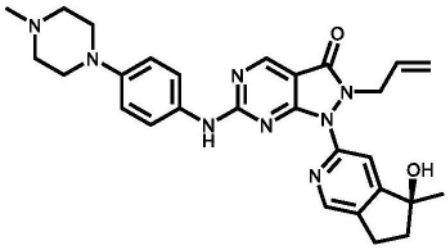
[0636] 2-烯丙基-1-(5-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-3-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0637] 

[0638] 中间体49按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体48制备。MS(ESI)370.4[M+H]$^+$。

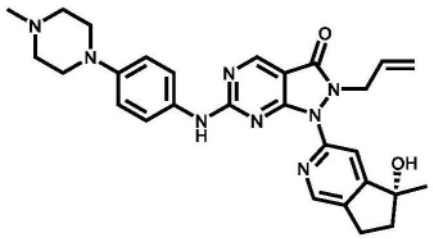
[0639] 实施例37A

[0640] (S)-2-烯丙基-1-(5-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-3-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0641] 

[0642] 实施例37B

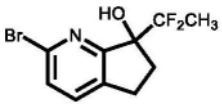
[0643] (R)-2-烯丙基-1-(5-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-3-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0644] 

[0645] 实施例37A和实施例37B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体49制备,以得到外消旋2-烯丙基-1-(5-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[c]吡啶-3-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(25mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak AD-H,20.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例37A,10mg)和峰2(实施例37B,10mg)。实施例37A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(br s,1H),8.81(s,1H),8.37(s,1H),7.75(br s,1H),7.58(br s,2H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),5.70-5.61(m,1H),5.49(s,1H),5.02(d,J=10Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.65-4.45(m,2H),3.07-3.03(m,4H),3.02-2.81(m,2H),2.46-2.43(m,4H),2.22(s,3H),2.16(t,J=7.6Hz,2H),1.45(s,3H);MS(ESI)513.4[M+H]$^+$。实施例37B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(br s,1H),8.81(s,1H),8.37(s,1H),7.75(br s,1H),7.58(br s,2H),6.93(d,J=12.4Hz,2H),5.70-5.61(m,1H),5.49(s,1H),5.02(d,J=9.6Hz,1H),4.86(d,J=17.2Hz,1H),4.65-4.45(m,2H),3.08-3.06(m,4H),3.04-2.81(m,2H),2.46-2.43(m,4H),2.22(s,3H),2.16(t,J=7.6Hz,2H),1.45(s,3H);MS(ESI)513.7[M+H]$^+$。为实施例37A和实施例37B任意指定绝对构型。

[0646] 中间体50

[0647] 2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

[0648] 

[0649] 步骤1:在0℃下向2-溴-5,6-二氢-7H-环戊烯并[b]吡啶-7-酮(5g,23.58mmol)的THF搅拌溶液(50mL)中滴加0.5M的iPrMgCl的THF溶液(70.7mL,35.37mmol)。将反应在室温下搅拌16h。反应完成后,冷却至0℃,用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(2×200mL)萃取反应液。合并萃取物,用盐水(200mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,15%的EtOAc/已烷)纯化,得到为黄色液体的2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇(1.7g,28%)。MS(ESI)254.1[M+H]$^+$。

[0650] 步骤2:在0℃下向2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇

(2.5g,9.82mmol)的THF搅拌溶液(25mL)中加入60％的NaH溶液(590mg,14.76mmol)。将混合物搅拌30min,然后在0℃下滴加乙酸酐(1.39mL,14.76mmol)。将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成后,用冰水猝灭反应,并且用EtOAc(2×100mL)萃取反应液。合并萃取物,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干。将残余物通过快速色谱法(中性氧化铝,10％的EtOAc/石油醚)纯化,得到为黄色液体的2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7--基乙酸酯(1.7g,58％)。MS(ESI)296.0$[M+H]^+$。

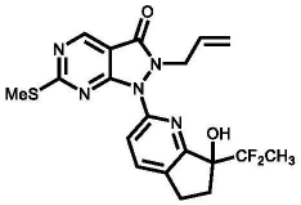
[0651] 步骤3:在-78℃下向2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-基乙酸酯(3.4g,11.5mmol)的甲醇搅拌溶液(40mL)通入臭氧气体30min。TLC显示反应完成后,在-78℃下用1mL二甲基硫醚淬灭反应,并在室温下搅拌1h。浓缩反应混合物,用水(100mL)和EtOAc(200mL)稀释。分离出有机层,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发,得到为白色固体的7-乙酰基-2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-基乙酸酯(2.1g,61％)。MS(ESI)m/z 298.1[M+H]。

[0652] 步骤4:在密封管中,向7-乙酰基-2-溴-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-基乙酸酯(800mg,2.69mmol)加入DAST(8.9mL,67.34mmol)并将反应在室温下搅拌2天。反应完成后,将反应混合物滴加到碎冰中,并用EtOAc(2×100mL)萃取。分离出有机层,用水(2×50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,10％的EtOAc/已烷)纯化,得到为棕色油的2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并-[b]吡啶-7-基乙酸酯(85mg,10％)。MS(ESI)320.1$[M+H]^+$。

[0653] 步骤5:在0℃下向2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-基乙酸酯(300mg,0.937mmol)的甲醇搅拌溶液(5mL)中加入K_2CO_3(259mg,1.88mmol)。移除冰浴,并且将反应在室温下搅拌3h。TLC显示反应完成后,将反应混合物减压浓缩。加入水(20mL),并且混合物用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机层,用水(2×50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发,得到为棕色液体的2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-7-醇(230mg,0.83mmol,88％)。MS(ESI)278.0$[M+H]^+$。

[0654] 中间体51

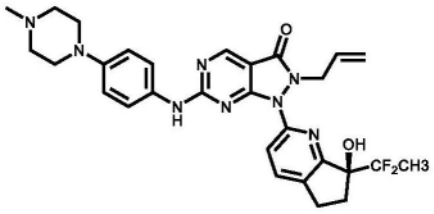
[0655] 2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0656] 

[0657] 中间体51按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体50制备。MS(ESI)420.2$[M+H]^+$。

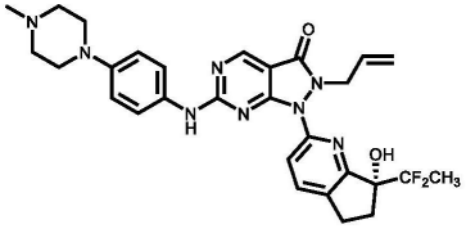
[0658] 实施例38A

[0659] (S)-2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0660] 

[0661] 实施例38B

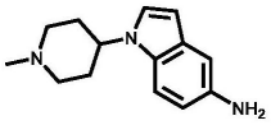
[0662] (R)-2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0663] 

[0664] 实施例38A和实施例38B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体51制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(105mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,30.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例38A,10mg)和峰2(实施例38B,20mg)。实施例38A:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(br s,1H),8.82(s,1H),8.01(br s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.57(br s,2H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),6.12(s,1H),5.6-5.62(m,1H),4.99(d,J=9.6Hz,1H),4.86-4.77(m,2H),4.5(m,1H),3.09(s,5H),3.01-2.99(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.50-2.46(m,4H),2.22(s,3H),2.20-2.10(m,1H),1.92(t,J=19.6Hz,3H);MS(ESI)563.5[M+H]$^+$。实施例38B:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(br s,1H),8.82(s,1H),8.01(br s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.57(br s,2H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),6.12(s,1H),5.66-5.64(m,1H),5.00-4.97(d,J=9.6Hz,1H),4.85-4.81(m,2H),4.57(m,1H),3.09-2.86(m,5H),2.89-2.88(m,1H),2.57-2.50(m,5H),2.22(s,3H),2.15-2.05(m,1H)1.92(t,J=19.6Hz,3H);MS(ESI)563.5[M+H]$^+$。为实施例38A和实施例38B任意指定绝对构型。

[0665] 中间体52

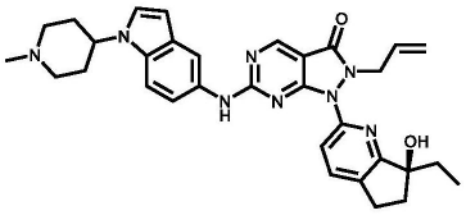
[0666] 1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-胺

[0667] 

[0668] 中间体52按照EP2141163中所述的步骤制备。MS(ESI)230.6[M+H]$^+$。

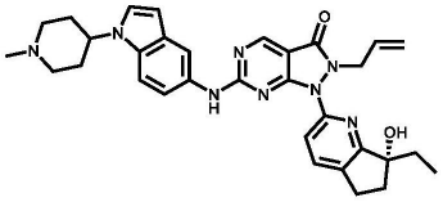
[0669] 实施例39A

[0670] (S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0671] 

[0672] 实施例39B

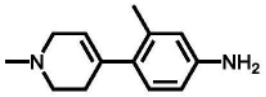
[0673] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0674] 

[0675] 实施例39A和实施例39B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体17和中间体52制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(240mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,30.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例39A,69mg)和峰2(实施例39B,67mg)。实施例39A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),8.84(s,1H),8.09(br s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.46(m,2H),7.40-7.30(m,1H),6.43(d,J=3.2Hz,1H),5.73-5.63(m,1H),5.06(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=16.4Hz,1H),4.83-4.70(m,1H),4.60-4.50(m,1H),4.35-4.25(m,1H),3.01-2.89(m,3H),2.82-2.75(m,1H),2.24(s,3H),2.24-2.12(m,3H),2.03-1.86(m,6H),1.73-1.68(m,1H),0.87(t,J=7.4Hz,3H);MS(ESI)565.5[M+H]$^+$。实施例39B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),8.84(s,1H),8.09(br s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.46(m,2H),7.40-7.30(m,1H),6.43(d,J=3.2Hz,1H),5.71-5.63(m,1H),5.06(s,1H),4.99(d,J=10.4Hz,1H),4.86(d,J=17.6Hz,1H),4.83-4.70(m,1H),4.60-4.55(m,1H),4.35-4.25(m,1H),3.00-2.89(m,3H),2.82-2.75(m,1H),2.24(s,3H),2.24-2.12(m,6H),2.03-1.86(m,6H),1.73-1.68(m,1H),0.87(t,J=7.4Hz,3H);MS(ESI)565.4[M+H]$^+$。为实施例39A和实施例39B任意指定绝对构型。

[0676] 中间体53

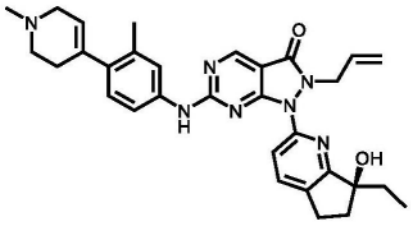
[0677] 3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯胺

[0678] 

[0679] 中间体53按照WO公布号2014/134308中所述的类似步骤制备。MS(ESI)203.4[M+H]$^+$。

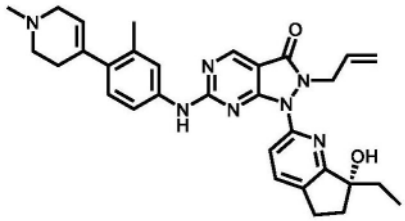
[0680] 实施例40A

[0681] (S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0682] 

[0683] 实施例40B

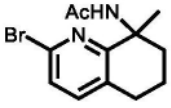
[0684] (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0685] 

[0686] 实施例40A和实施例40B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体17和中间体53制备,得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊烯并[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(217mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiral Pak AD-H,30.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例40A,35mg)和峰2(实施例40B,33mg)。实施例40A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(br s,1H),8.88(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.65(brs,1H),7.45(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),5.51-5.50(m,1H),5.50(s,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10Hz,1H),4.85(d,J=17.2Hz,1H),4.74-4.59(m,2H),2.97-2.95(m,3H),2.82-2.80(m,1H),2.56-2.50(m,2H),2.28-2.19(m,9H),2.01-1.69(m,3H),0.86(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)538.2[M+H]$^+$。实施例40B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(br s,1H),8.88(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.65(brs,1H),7.45(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),5.51-5.50(m,1H),5.50(s,1H),5.05(s,1H),4.99(d,J=10Hz,1H),4.85(d,J=17.2Hz,1H),4.74-4.59(m,2H),2.97-2.95(m,3H),2.82-2.80(m,1H),2.56-2.50(m,2H),2.28-2.19(m,9H),2.01-1.69(m,3H),0.86(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI)538.2[M+H]$^+$。为实施例40A和实施例40B任意指定绝对构型。

[0687] 中间体54

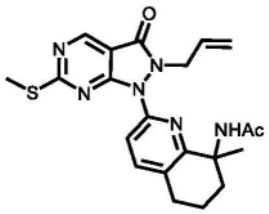
[0688] N-(2-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺

[0689] 

[0690] 在室温下向中间体31(250mg,1.037mmol)的乙腈搅拌溶液(6mL)中加入氯磺酸溶液(0.2mL),并搅拌2h。反应液减压浓缩,在水(10mL)中稀释,用EtOAc(2×10mL)萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。以3×250mg的规模重复上述反应。合并残余物,通过快速色谱法(SiO_2,40%的EtOAc/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的中间体54(480mg,41%)。MS(ESI)

283.1[M+1]$^+$。

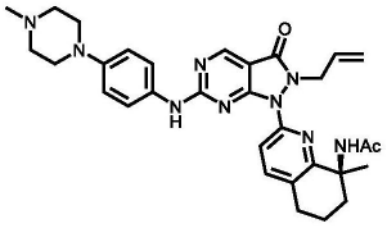
[0691] 中间体55

[0692] 

[0693] 中间体55按照对于中间体3所述的步骤使用中间体1和中间体54制备。MS(ESI)425.1[M+H]$^+$。

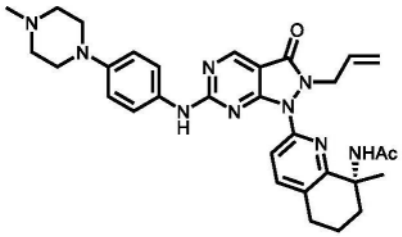
[0694] 实施例41A

[0695] (S)-N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺

[0696] 

[0697] 实施例41B

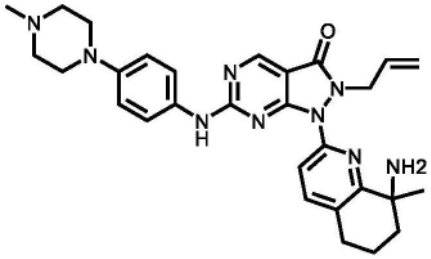
[0698] (R)-N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺

[0699] 

[0700] 实施例41A和实施例41B按照对于实施例9A和实施例9B所述的步骤使用中间体17和中间体55制备,得到外消旋N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺(220mg)。将对映体通过手性SFC色谱法(Chiralpak IC,40.0%(0.5%的DEA的甲醇溶液))分离,得到峰1(实施例41A,70mg)和峰2(实施例41B,50mg)。实施例41A:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.80(s,1H),8.18(s,1H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,3H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),5.60-5.55(m,1H),4.97(d,J=10.0Hz,1H),4.87(d,J=17.2Hz,1H),4.75-4.70(m,1H),4.53-4.51(m,1H),3.30-3.10(m,4H),2.93-2.76(m,6H),2.68-2.58(m,4H),1.86-1.68(m,6H),1.40(s,3H);MS(ESI)568.2[M+H]$^+$。实施例41B:黄色固体;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(brs,1H),8.79(s,1H),8.17(s,1H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,3H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),5.60-5.55(m,1H),4.97(d,J=10.4Hz,1H),4.87(d,J=17.2Hz,1H),4.73-4.69(m,1H),4.53-4.48(m,1H),3.10(s,4H),2.79(m,2H),2.63-2.58(m,1H),2.47-2.44(m,4H),2.22(s,3H),1.84-1.68(m,6H),1.40(s,3H);MS(ESI)568.2[M+H]$^+$。为实施例41A和实施例41B任意指定绝对构型。

[0701] 实施例42

[0702] 2-烯丙基-1-(8-氨基-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

[0703] 

[0704] 向压力管中的N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)乙酰胺的搅拌溶液(500mg,0.881mmol)中加入1,4-二噁烷(10mL)和6M的HCl(10mL)。将反应在100℃下加热16h。反应液减压浓缩,并用1M的NaOH将pH调节至8。混合物用10%的甲醇:DCM(3×50mL)萃取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗残余物通过HPLC色谱法(C18,水/CH_3CN)纯化,得到为淡黄色固体的实施例42(90mg,19%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.15(brs,1H),8.81(s,1H),7.74(d,J=8.1Hz,1H),7.65-7.52(m,3H),6.92(d,J=9.3Hz,2H),5.76-5.60(m,1H),5.00(d,J=10.2Hz,1H),4.86(d,J=17.1Hz,1H),4.74-4.60(m,2H),3.15-3.05(m,4H),2.85-2.75(m,2H),2.48-2.43(m,4H),2.25(s,3H),1.90-1.75(m,6H),1.35(s,3H);MS(ESI)526.2$[M+H]^+$。

[0705] 程序A

[0706] Wee1结合测定

[0707] 通过使用荧光共振能量转移(FRET)测定来测定Wee 1激酶。在384孔板中,将Wee1激酶(2nM最终浓度)与AlexaFluor标记的示踪剂178(50nM最终浓度,K_d=24nM)、Eu-抗-GST抗体(2nM最终浓度),然后抑制剂(0.003微摩尔至10微摩尔)在16μl最终体积的激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5,0.01% BRIJ-35,10mM $MgCl_2$,1mM EGTA)中混合。将板振摇30秒,在室温下温育60min,并记录在荧光读板机上。结果示于表1中。

[0708] 程序B

[0709] H23细胞增殖测定

[0710] 使H23[ATCC(CRL-5800™)]细胞在具有10% FBS和1%青霉素-链霉素的RPMI-1640培养基中生长和维持。用在DMSO中稀释的化合物处理细胞,并进行9点5倍系列稀释。将板置于37℃、5% CO_2中温育4天。将检测板短暂振摇2min并在室温下温育10min,然后加入100μL的CellTiter-Glo试剂(Promega)使其显色。根据CellTiter-Glo方案,用M5e读板器读板。使用GraphPad Prism软件获得IC_{50}值。结果示于表1中。

[0711] 表1:Wee1酶和细胞数据

[0712]

实施例#	Wee1 酶（nM）	H23（nM）
AZD1775	A	B
1A	A	C
1B	A	
2A	A	C
2B	A	B
3A	A	C
3B	A	B
4A	A	C
4B	A	C
5A	--	C
5B	--	B
6A	--	C
6B	--	B
7	A	C
8	A	B
9A	A	B
9B	A	B
10A	A	B
10B	A	B
11A	A	C
11B	A	B
12A	A	B
12B	A	A
13A	--	B
13B	--	A
14	--	B
15A	A	C
15B	A	B
16A	--	B
16B	A	B
17A	--	B
17B	--	B
18A	--	B
18B	--	B
19A	--	C
19B	--	B
20A	--	C
20B	--	B
21A	A	C
21B	A	B
22A	B	C
22B	A	B
23A	--	B

[0713]

实施例#	Wee1酶（nM）	H23（nM）
23B	--	A
24A	--	B
24B	--	B
25A	A	B
25B	A	B
26A	A	C
26B	A	A
27A	A	B
27B	A	B
28A	--	B
28B	--	B
30A	A	B
30B	A	B
31A	--	A
31B	--	A
32	B	C
33	B	C
34	A	--
35A	B	C
35B	B	C
36A	B	C
36B	C	C
37A	--	C
37B	--	C
38A	--	C
38B	--	B
39A	--	B
39B	--	B
40A	--	B
40B	--	A
41A	--	C
41B	--	C

[0714] 对于Wee1酶IC_{50}:A＝单个IC_{50}≤10nM;B＝单个IC_{50}>10nM且<100nM;C＝单个IC_{50}≥100nM。对于H23 CTG IC_{50}:A＝单个IC_{50}≤100nM;B＝单个IC_{50}>100nM且<1000nM;C＝单个IC_{50}≥1000nM。

[0715] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的实质的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖与本发明的真实范围和实质一致的所有修改和替代方案。