



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119156389 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 17

(21) 申请号 202380038288.9

(22) 申请日 2023.05.04

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/090877 2022.05.05 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/092047 2023.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/213271 EN 2023.11.09

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

(72) 发明人 喻超 孙汉资 王策 王志伟

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

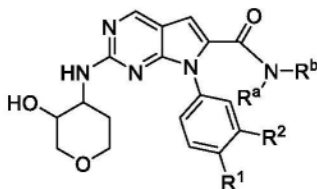
权利要求书3页 说明书43页

(54) 发明名称

杂环化合物、其组合物和其治疗方法

(57) 摘要

本文提供了具有以下结构的化合物：

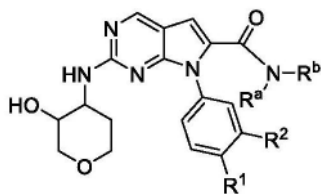


或其药学上可接受的

(I)

盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体，其中取代基如本文所定义；包含有效量的化合物的组合物；以及抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性的方法。

1. 一种式 (I) 化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,

其中:

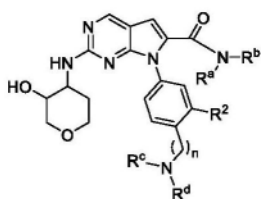
R^a 和 R^b 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;

或 R^a 和 R^b 与 R^a 和 R^b 所连接的氮一起形成取代或未取代的非芳族杂环基;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的饱和环烷基烷基、取代或未取代的非芳族杂环基烷基;或

R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式 (Ia) 化合物:



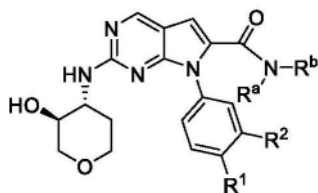
(Ia)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,

R^c 和 R^d 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;

或 R^c 和 R^d 与 R^c 和 R^d 所连接的氮一起形成取代或未取代的非芳族杂环基;且n为1、2或3。

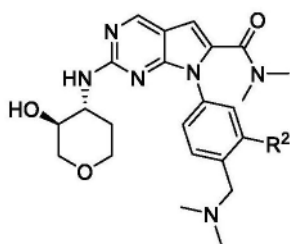
3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式 (Ib) 化合物:



(Ib)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中所述化合物为式 (II) 化合物:



(II)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体，
其中：

R^2 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、或取代或未取代的环烷基。

5. 如权利要求4所述的化合物，其中 R^2 为氢、F、Cl、 $-CF_3$ 或环丙基。

6. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^2 为-Cl。

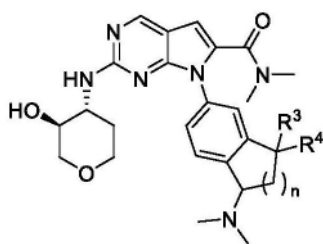
7. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^2 为氢。

8. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^2 为环丙基。

9. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^2 为F。

10. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^2 为 $-CF_3$ 。

11. 如权利要求3所述的化合物，其中所述化合物为式 (III) 化合物：



(III),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体，
其中：

R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基；或

R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基，或取代或未取代的非芳族杂环基；且

n 为1、2或3。

12. 如权利要求11所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 为F；且 n 为2。

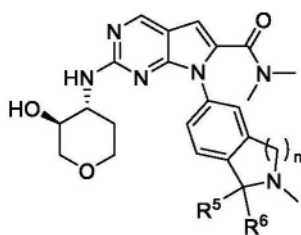
13. 如权利要求11所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成环丙基；且 n 为1。

14. 如权利要求11所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成环丙基；且 n 为2。

15. 如权利要求11所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 为H；且 n 为1。

16. 如权利要求11所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 为H；且 n 为2。

17. 如权利要求3所述的化合物，其中所述化合物为式 (IV) 化合物：



(IV),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,

其中:

R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;或

R^5 和 R^6 与 R^5 和 R^6 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基;且

n 为1、2或3。

18. 如权利要求17所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 为H;且 n 为2。

19. 如权利要求3所述的化合物,其中 R^1 为甲基;且 R^2 为H。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表1。

21. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的如权利要求1至20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药,以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒剂。

22. 一种抑制细胞中细胞周期蛋白依赖性激酶的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药接触。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶为CDK4。

24. 如权利要求22所述的方法,其中所述化合物对CDK4的选择性高于对CDK6的选择性。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述化合物对CDK4的选择性高于对CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10或CDK11的选择性。

26. 如权利要求24所述的方法,其中所述化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少5倍。

27. 如权利要求24所述的方法,其中所述化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少50倍。

28. 如权利要求24所述的方法,其中所述化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少100倍。

29. 一种治疗或预防CDK4介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1至20中任一项所述的化合物。

30. 一种治疗或预防对CDK4活性有反应的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1至20中任一项所述的化合物。

杂环化合物、其组合物和其治疗方法

技术领域

[0001] 本文提供了可用于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的化合物、使用本文公开的化合物治疗癌症的方法以及包含所述化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 人类激酶是一大类在人体内将磷酸基团(PO_4^{3-})添加至其它分子中的酶[1.FASEB J.1995年5月;9(8):576-96.2.Enzyme Res.2011;2011:794089.].人类基因组中存在超过500个激酶编码基因以及其底物,包括蛋白质、脂质和核酸[3.Cell Signal.2004年9月;16(9):983-9.4.Cell.2017年8月10日;170(4):605-635.].激酶失调在许多疾病中被发现,包括癌症、自身免疫疾病、神经系统病症、糖尿病和心血管疾病。例如,突变的激酶可变得具有组成活性,从而引起各种细胞异常,导致癌症的发生或生长。使用小分子抑制剂抑制激酶活性被证明是治疗癌症和其它疾病的成功方法[5.Expert Rev Anticancer Ther.2018年12月;18(12):1249-1270.].截至目前,已有超过70种激酶抑制剂被FDA、EMA或CDE批准为药物[6.Nat Rev Drug Discov.2018年5月;17(5):353-377.].

[0003] 蛋白激酶家族占激酶超家族的大部分。对于蛋白质靶标,蛋白激酶可使包括丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸和组氨酸的氨基酸磷酸化。[7.Science.2002年12月6日;298(5600):1912-34.]蛋白激酶经由蛋白的可逆磷酸化和去磷酸化,通过激酶和磷酸酶的拮抗作用在细胞活化过程中起主要作用,是细胞信号传导的重要组成部分,因为靶蛋白的磷酸化和非磷酸化状态可具有不同的活性水平。[8.Biochimie.2014年12月;107Pt B:167-87.9.Clin Transl Oncol.2006年3月;8(3):153-60.].不同的蛋白激酶,包括EGFR、BTK、ALK、JAK、PI3K和CDK,被证明是癌症药物开发的良好靶标。

[0004] 过度激活的细胞周期是人类癌症的共同特征[10.Nat Rev Cancer.2009年3月;9(3):153-66.].而细胞周期蛋白是最重要的核心细胞周期调节因子之一。在人类中发现了四种基本细胞周期蛋白类型,包括G1细胞周期蛋白、G1/S细胞周期蛋白、S细胞周期蛋白和M细胞周期蛋白。为了推动细胞周期向前发展,细胞周期蛋白必须激活或灭活细胞内的许多靶蛋白。这些细胞周期蛋白主要通过称为细胞周期蛋白依赖性激酶(Cdk)的酶家族合作来驱动细胞周期事件。Cdk激酶本身无活性,但与细胞周期蛋白结合可将其激活,使CDK/细胞周期蛋白复合物成为功能性全酶,并允许其修饰靶蛋白[11.Orphanet JRare Dis.2020年8月6日;15(1):203.12.J Mol Biol.1999年4月16日;287(5):821-8.].有26种形成人类激酶组CMGC亚家族的CDK和CDK样分支的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶;其中21种被归类为CDK。在目前已鉴定的CDK中,CDK1、CDK2、CDK4和CDK6被认为主要通过使RB蛋白磷酸化和灭活并释放E2F转录因子来直接调控细胞周期,而E2F下游通路在调节DNA复制的启动中至关重要。CDK4/6对G1早期启动和G1/S转换至关重要。[13.Cell Death Differ.1998年2月;5(2):132-40.14.Oncogene.2016年9月15日;35(37):4829-35.]CDK4/6相关通路通常在多种不同的癌症类型中失调,例如乳腺癌、肺癌和胰腺癌。有4种已获批的CDK4/6抑制剂,包括帕博西利(palbociclib)、瑞博西利(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)和曲拉西利

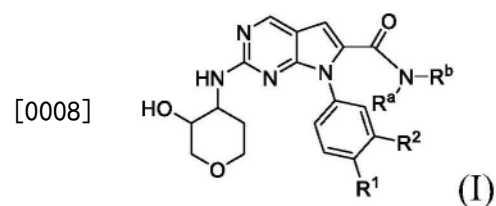
(trilaciclib),其均已获得FDA或CDE批准,可单独使用或与内分泌疗法联合用于治疗HR+、Her2-乳腺癌。此方法在临床上显示出良好功效,但CDK4/6抑制剂或多或少会导致中性粒细胞减少、白细胞减少等造血毒性,极大地限制了CDK4/6抑制剂的临床应用。新出现的数据表明,抑制CDK6/细胞周期蛋白D3可能会引起临床观察到的血液学毒性[15.Cell.2004年8月20日;118(4):493-504.16.Haematologica.2021年10月1日;106(10):2624-2632.],而CDK4/细胞周期蛋白D1是不同癌症的致癌驱动因素[17.Nat Commun.2019年12月20日;10(1):5817.18.18.Cancer Cell.2006年1月;9(1):23-32.].开发CDK4选择性抑制剂可能带来一些优势,包括提高功效、减轻血液学毒性和扩大在许多癌症(包括但不限于乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌)中的临床应用。

[0005] 由于CDK4和CDK4的蛋白质结构具有很高的同源性,因此仍然非常需要开发CDK4选择性抑制剂。之前报告的化合物大多是CDK4/6双重抑制剂。在这里,我们报告了对包括CDK6在内的所有其它激酶具有高CDK4选择性的化合物,它们可能会带来更好的功效、改善的毒性特征和克服耐药机制的潜力等。

[0006] 本章节中对任何参考文献的引用或标识不应解释为承认所述参考文献是本申请的现有技术。

发明内容

[0007] 本文提供了具有下式(I)的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,

[0010] 其中:

[0011] R^a 和 R^b 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;

[0012] 或 R^a 和 R^b 与 R^a 和 R^b 所连接的氮一起形成取代或未取代的非芳族杂环基;

[0013] R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的饱和环烷基烷基、取代或未取代的非芳族杂环基烷基;或

[0014] R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基。

[0015] 本文提供了一种药物组合物,其包含有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒剂。

[0016] 本文提供了一种抑制细胞中CDK激酶的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药接触。在一个实施方案中,CDK激酶是CDK4激酶。

[0017] 本文提供了一种治疗或预防对CDK活性有反应的癌症的方法,所述方法包括向有

需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物。在一个实施方案中,CDK是CDK4激酶。

具体实施方式

[0018] 定义

[0019] 本文中使用的术语“CDK”是指细胞周期依赖性蛋白激酶蛋白,它是调节细胞周期的蛋白激酶家族的成员。已知的CDK包括CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10和CDK11。“CDK抑制剂”是一种物质,其(i)直接与CDK相互作用,例如通过与CDK结合,和(ii)降低CDK的表达或活性。所述术语还包括天然存在的CDK(包括CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10和CDK11)的变体。

[0020] 如本文以及说明书和所附权利要求书中所用,除非上下文另有明确说明,否则不定冠词“一(a)”和“一(an)”以及定冠词“所述(the)”包括复数和单数指示物。

[0021] 如本文所用,并且除非另外指明,否则术语“约”和“大约”在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,意指本领域普通技术人员认为可提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的药理学作用的剂量、量或重量百分比。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”在本文中使用,涵盖在指定剂量、量或重量百分比的30%内、20%内、15%内、10%内或5%内的剂量、量或重量百分比。

[0022] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在与为表征特定固体形式而提供的数值或值范围连用时,例如特定温度或温度范围,诸如描述熔融、脱水、脱溶剂或玻璃化转变温度;质量变化,诸如随温度或湿度而变的质量变化;溶剂或水含量,以例如质量或百分比表示;或峰位置,诸如在通过例如IR或拉曼光谱(Raman spectroscopy)或XRPD的分析中;指示所述值或值范围可能偏离到本领域普通技术人员认为合理的程度,同时仍描述所述固体形式。用于表征晶体形式和非晶态固体的技术包括但不限于热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法(例如红外(IR)和拉曼光谱法)、固态和溶液核磁共振(NMR)光谱法、光学显微术、热台光学显微术、扫描电子显微术(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度研究和溶解研究。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”在这种情形中使用,指示数值或值范围可以在所叙述的值或值范围的30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%以内变化。举例来说,在一些实施方案中,XRPD峰位置的值可能变化高达 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (或 ± 0.2 度 2θ),同时仍描述特定的XRPD峰。

[0023] “烷基”基团是饱和、部分饱和或不饱和的直链或支链非环状烃,其具有1至10个碳原子,通常1至8个碳,或在一些实施方案中1至6个、1至4个、或2至6个碳原子。代表性的烷基基团包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基基团的示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。烷基基团可为取代的或未取代的。当本文所述的烷基基团被称为“取代的”时,它们可被任何一个或多个取代基取代,如存在于本文所公开的示例性化合物和实施方案中的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷氨基;二烷氨基;羧基;硝基;氰基;硫羟基;

硫醚;亚胺;酰亚胺;脘;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸基;膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸乙酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;胼;酰胼;脞;叠氮化物;异氰酸根;异硫氰酸根;氰酸根;硫氰酸根; $B(OH)_2$ 或O(烷基)氨基羰基。

[0024] “环烷基”基团是具有单环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的环状烷基基团,其可任选地被1至3个烷基基团取代。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环成员,而在其它实施方案中,环碳原子的数量在3至5、3至6或3至7的范围内。包含多于一个环的环烷基可以是稠合的、螺环的或桥连的,或它们的组合。此类环烷基基团包括例如单环结构诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等,或者多环或桥环结构诸如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和环烷基基团的示例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基基团可为取代或未取代的。此类取代的环烷基基团包括例如环己醇等。

[0025] “芳基”基团是具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳族碳环基团。在一些实施方案中,芳基含有6-14个碳,并且在其它实施方案中,芳基的环部分含有6至12个或甚至6至10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可为取代的或未取代的。短语“芳基基团”还包括含有稠环的基团,诸如稠合的芳香族-脂肪族环系统(例如茚满基、四氢萘基等)。

[0026] “杂环基”是芳香族(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地被来自O、S和N组成的组的杂原子取代。在一些实施方案中,杂环基包括3至10个环成员,而其它此类基团具有3至5个、3至6个或3至8个环成员。杂环基还可在任何环原子处(即,杂环的任何碳原子或杂原子处)与其它基团键结。杂环基基团可为取代或未取代的。杂环基基团可包括多个稠环,包括但不限于双环、三环和四环,以及桥环或螺环系统。杂环基基团包括不饱和、部分饱和和饱和的环系统,诸如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮或咪唑烷-2,4-二酮基)。短语杂环基包括稠环种类,包括包含稠合芳香族和非芳香族基团的那些,诸如1-氨基四氢化萘和2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。所述短语还包括含有杂原子的桥联多环系统,诸如但不限于奎宁环基。杂环基的代表性实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二噁烷基(dioxyl)、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫杂环己烯基、二氢二硫酮基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁环基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、吲哚啉基、异吲哚基、异吲哚啉基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁

噻基、苯并二硫杂环己二烯基、苯并氧硫杂环己二烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(即,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、蝶啶基、硫萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮和四氢喹啉基。代表性非芳香族杂环基不包括包含稠合芳香族基团的稠环种类。非芳香族杂环基的示例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性经取代的杂环基可以经单取代或取代一次以上,诸如但不限于吡啶基或吗啉基,其被2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代,或被各种取代基(诸如下文所列的那些)二取代。

[0027] “杂芳基”基团是杂芳香族环系统中具有一至四个杂原子作为环原子的芳基环系统,其中其余原子是碳原子。在一些实施方案中,杂芳基含有3至6个环原子,并且在其它实施方案中,基团的环部分含有6至9个或甚至6至10个原子。适合的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,杂芳基环系统是单环或双环。非限制性示例包括但不限于以下基团:诸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹噁啉基和喹唑啉基。

[0028] 如本文所用,“螺环”是指两个或更多个环,其中相邻的环通过单个原子相连。螺环内的各个环可相同或不同。螺环中的各个环可以是取代或未取代的,并且可具有与一组螺环内的其它各个环不同的取代基。

[0029] “环烷基烷基”基团是下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上文所定义。经取代的环烷基烷基可在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基两个部分处被取代。代表性环烷基烷基包括但不限于甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环戊基、丙基环己基等。

[0030] “芳烷基”基团是下式的基团:-烷基-芳基,其中烷基和芳基如上文所定义。经取代的芳烷基可在基团的烷基、芳基或烷基和芳基两个部分处被取代。代表性芳烷基包括但不限于苯甲基和苯乙基以及稠合(环烷基芳基)烷基,诸如4-乙基-茚满基。

[0031] “杂环基烷基”基团是下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基定义于上文。

经取代的杂环基烷基可以在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基两个部分处被取代。代表性杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吡咯-2-基丙基。

[0032] “卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0033] “羟烷基”基团是被一个或多个羟基取代的如上文所描述的烷基。

[0034] “烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxy1)”基团是-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

[0035] “烷氧基烷基”基团是-(烷基)-O-(烷基),其中烷基定义于上文。

[0036] “氨基”基团是下式的基团: -NH_2 。

[0037] “烷基氨基”基团是下式的基团: -NH-烷基 或 -N(烷基)_2 , 其中每个烷基独立地如上文所定义。

[0038] “羧基”基团是下式的基团: -C(O)OH 。

[0039] “氨基羰基”基团是下式的基团: $\text{-C(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-C(O)NH(R}^\#)$ 或 -C(O)NH_2 , 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地是如本文所定义的经取代或未经取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基。

[0040] “酰基氨基”基团是下式的基团: $\text{-NHC(O)(R}^\#)$ 或 $\text{-N(烷基)C(O)(R}^\#)$, 其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上文所定义。

[0041] “磺酰基氨基”基团是下式的基团: $\text{-NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $\text{-N(烷基)SO}_2(\text{R}^\#)$, 其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 如上文所定义。

[0042] “脲”基团是下式的基团: $\text{-N(烷基)C(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-N(烷基)C(O)NH(R}^\#)$ 、 -N(烷基)C(O)NH_2 、 $\text{-NHC(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-NHC(O)NH(R}^\#)$ 或 $\text{-NH(CO)NHR}^\#$, 其中每个烷基和 $\text{R}^\#$ 独立地如上文所定义。

[0043] 当本文所描述的基团(烷基除外)被称为“经取代”时,它们可以被任何适当的一个或多个取代基取代。取代基的说明性示例是在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;磷酸根合;磷;硫羰基;磺酰基;砒;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;脞;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肟;酰肼;脘;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(=O);B(OH)₂;O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或者杂环基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或者稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷氧基;杂环氧基;和杂环基烷氧基。

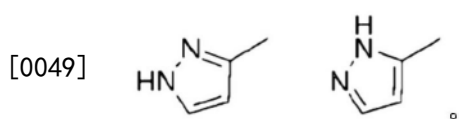
[0044] 如本文所用的术语“一种或多种药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。式(I)化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于本领域熟知的那些,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990) or Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0045] 除非另有说明,否则本文中使用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”意指化合物的一种立体异构体基本上不含所述化合物的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯化合物将基本上不含所述化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物基本上不含所述化合物的其它非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其它立体异构体、大于约90重量%的化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的化合物的其它立体异构体、大于约95重量%的化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的化合物的其它立体异构体、或大于约97重量%的化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的化合物的其它立体异构体。化合物可具有手性中心,并且可以外消旋体、个别对映体或非对映体以及它们的混合物形式出现。所有此类异构形式都包括在本文所公开的实施方案中,包括它们的混合物。

[0046] 此类化合物的立体异构纯形式的使用以及这些形式的混合物的使用涵盖在本文所公开的实施方案中。例如,包含等量或不等量的特定化合物的对映异构体的混合物可用于本文公开的方法和组合物。这些异构体可被不对称合成或使用诸如手性柱或手性拆分剂等标准技术进行拆分。参见,例如, Jacques, J., 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., 等人, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0047] 还应注意,化合物可包括E和Z异构体,或其混合物,以及顺式和反式异构体,或其混合物。在某些实施方案中,化合物分离为E或Z异构体。在其它实施方案中,化合物是E和Z异构体的混合物。

[0048] “互变异构体”是指化合物彼此处于平衡状态的异构形式。异构形式的浓度将取决于化合物所处的环境,并且可能取决于例如化合物是固体还是处于有机溶液或水溶液中而有所不同。举例来说,在水溶液中,吡唑可能表现出以下异构形式,这些异构形式被称为彼此的互变异构体:



[0050] 本领域技术人员容易理解,多种官能团和其它结构可能表现出互变异构现象,并且式(I)化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0051] 还应注意,化合物的一个或多个原子处可能含有非自然比例的原子同位素。举例来说,化合物可用诸如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素进行放射性标记,或可以用诸如氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)进行同位素富集。如本文所用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集”是指原子具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成。“同位素富集”也可指其中所含的至少一种原子具有不同于所述原子的天然同位素组成的同位素组成的化合物。术语“同位素组成”是指给定原子所存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂(例如癌症和炎症治疗剂)、研究试剂(例如结合测定试剂)和诊断剂(例如体内成像剂)。如本文所描述的化

合物的所有同位素变化(无论是否具有放射性)都意图涵盖于本文所提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供了化合物的同位素体,例如,同位素体是氘、碳-13或氮-15富集的化合物。

[0052] 如本文所用,“治疗”是指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或与病症、疾病或疾患相关联的一种或多种症状,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化,或缓解或根除病症、疾病或疾患本身的病因。在一些实施方案中,“治疗”意指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化。在另一实施方案中,“治疗”意指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或与疾患相关联的症状,其中所述疾患可通过抑制CDK,例如CDK4来治疗或预防。

[0053] 如本文所用,“预防”意指完全或部分延迟和/或阻碍病症、疾病或疾患的发作、复发或扩散的方法;阻止受试者患上病症、疾病或疾患的方法;或降低受试者患上病症、疾病或疾患的风险的方法。在一个实施方案中,所述疾患是可通过抑制CDK,例如CDK4来治疗或预防的疾患。

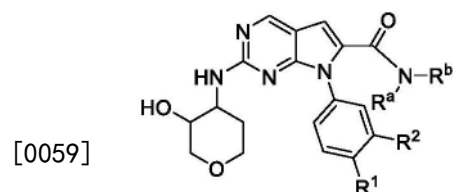
[0054] 与化合物相关的术语“有效量”是指能够治疗或预防本文所公开的病症、疾病或疾患或其症状的量。

[0055] 术语“受试者”包括动物,包括但不限于诸如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠的动物,在一个实施方案中是哺乳动物,在另一个实施方案中是人类。

[0056] 化合物

[0057] 可通过参考详细描述和实施例来更全面地理解本发明实施方案,这些详细描述和实施例旨在例示非限制性实施方案。

[0058] 方面1:本文提供一种式(I)化合物:



(I)

[0060] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,

[0061] 其中:

[0062] R^a和R^b各自独立地为氢或取代或未取代的C₁₋₈烷基;

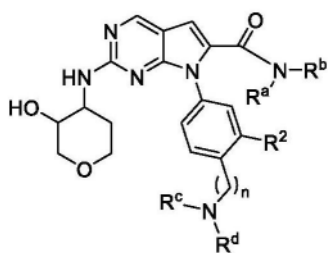
[0063] 或R^a和R^b与R^a和R^b所连接的氮一起形成取代或未取代的非芳族杂环基;

[0064] R¹和R²各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的饱和环烷基烷基、取代或未取代的非芳族杂环基烷基;或

[0065] R¹和R²与R¹和R²所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基。

[0066] 在一个实施方案中,所述化合物为式(Ia)化合物:

[0067]



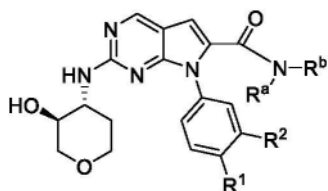
(Ia)

[0068] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体, R^c和R^d各自独立地为氢或取代或未取代的C₁₋₈烷基;

[0069] 或R^c和R^d与R^c和R^d所连接的氮一起形成取代或未取代的非芳族杂环基;且n为1、2或3。

[0070] 在一个实施方案中,所述化合物为式 (Ib) 化合物:

[0071]



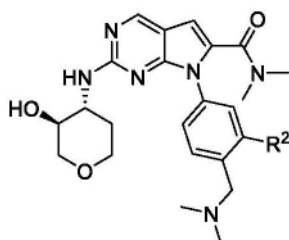
(Ib)

[0072] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体。

[0073] 在一个优选实施方案中, R¹是被氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代的C₁₋₈烷基。

[0074] 方面2: 本文提供一种化合物, 其为式 (II) 化合物:

[0075]



(II)

[0076] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体, 其中:

[0077] R²为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₈烷基、或取代或未取代的环烷基。

[0078] 在一个实施方案中, R²为氢、F、Cl、-CF₃或环丙基。

[0079] 在一个实施方案中, R²为Cl。

[0080] 在一些实施方案中, R²为氢。

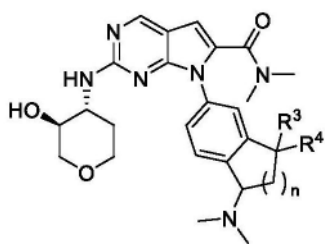
[0081] 在一个实施方案中, R²为环丙基。

[0082] 在一个实施方案中, R²为F。

[0083] 在一个实施方案中, R²为-CF₃。

[0084] 方面3: 本文提供一种化合物, 其为式 (III) 化合物:

[0085]



(III),

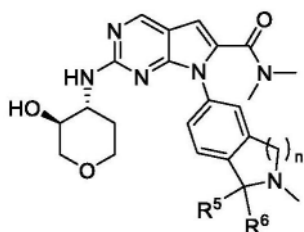
[0086]

[0087] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,其中:

[0088] R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;或 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基;且[0089] n 为1、2或3。[0090] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 为F;且 n 为2。[0091] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成环丙基;且 n 为1。[0092] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所连接的原子一起形成环丙基;且 n 为2。[0093] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 为H;且 n 为1。[0094] 在一个实施方案中, R^3 和 R^4 为H;且 n 为2。

[0095] 方面4:本文提供一种式(IV)化合物:

[0096]



(IV),

[0097] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体,其中:

[0098] R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基;或 R^5 和 R^6 与 R^5 和 R^6 所连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基,或取代或未取代的非芳族杂环基;且[0099] n 为1、2或3。[0100] 在一个实施方案中, R^5 和 R^6 为H;且 n 为2。[0101] 在一个实施方案中, R^1 为甲基;且 R^2 为H。

[0102] 在一个实施方案中,化合物选自表1。

[0103] 方面5:本文提供了一种药物组合物,其包含有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

[0104] 本文提供了一种抑制细胞中细胞周期蛋白依赖性激酶的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药接触。

[0105] 在一个实施方案中,细胞周期蛋白依赖性激酶是CDK4。

[0106] 在一个实施方案中,化合物对CDK4的选择性高于对CDK6的选择性。

[0107] 在一个实施方案中,化合物对CDK4的选择性高于对CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10或CDK11的选择性。

[0108] 在一个实施方案中,化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少20倍。在一个实施方案中,化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少50倍。在一个实施方案中,化合物对CDK4的选择性是对CDK6的选择性的至少100倍。

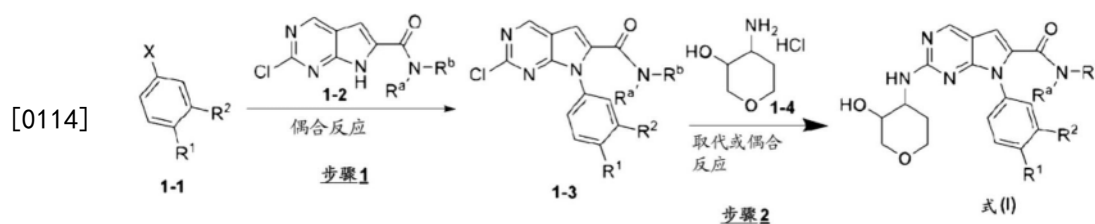
[0109] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗或预防CDK介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物。在一个实施方案中,CDK是CDK4。

[0110] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物。在一个实施方案中,CDK是CDK4。

[0111] 制备化合物的方法

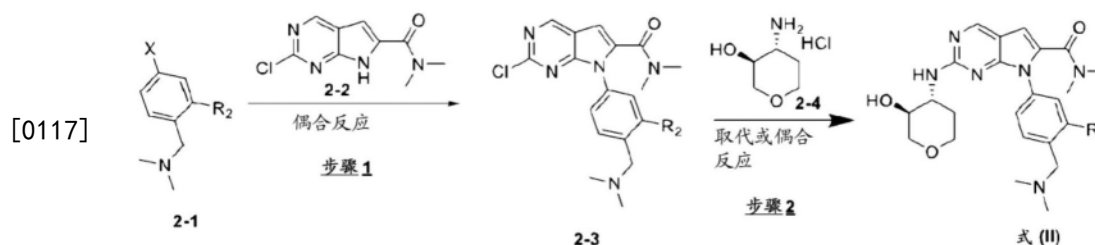
[0112] 化合物可使用常规的有机合成和可商购的起始材料来制备。作为示例而非限制,式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)化合物可如以下所示的方案1-4以及本文所述的实施例中所概述来制备。应注意,本领域技术人员将知道如何修改说明性方案和实施例中所所述的程序以得到所需产物。常见的保护基团可用于防止某些官能团发生不期望的反应。示例性保护基团描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版,P.G.M.Wuts; T.W.Greene, John Wiley, 2007,和其中引用的参考文献。

[0113] 方案1



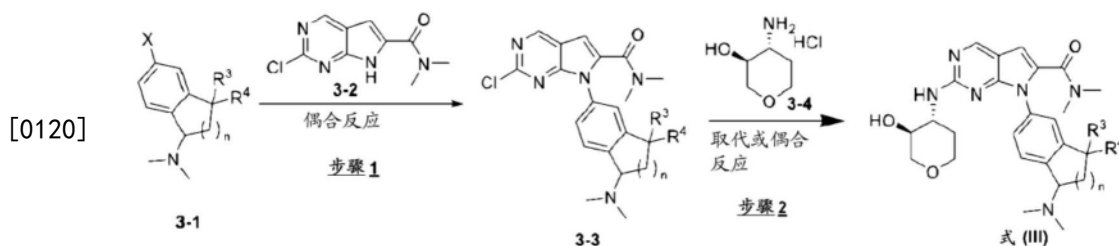
[0115] 如方案1所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(I)所定义的化合物的方法。化合物1-1(X可为卤素、硼酸或硼酸酯)在Chan-Lam或Ullman偶合反应条件(例如Cu(OAc)₂、吡啶、二噁烷、氧气)下转化为化合物1-3;接着将化合物1-3在取代或偶合反应条件(例如钯催化剂、Cs₂CO₃、二噁烷等)下转化为式(I)所定义的化合物。

[0116] 方案2



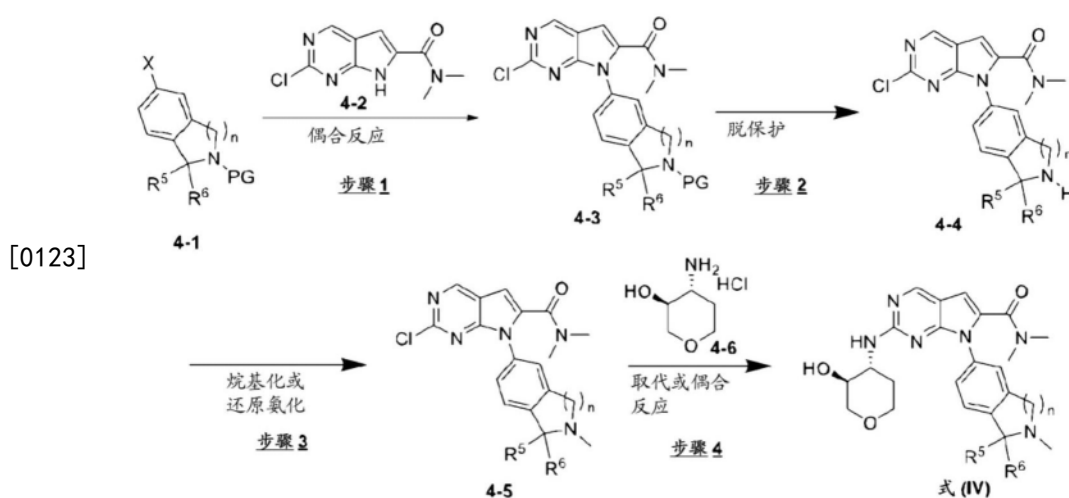
[0118] 如方案2所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(II)所定义的化合物的方法。化合物2-1(X可为卤素、硼酸或硼酸酯)在Chan-Lam或Ullman偶合反应条件(例如Cu(OAc)₂、吡啶、二噁烷、氧气)下转化为化合物2-3;接着将化合物2-3在取代或偶合反应条件(例如钯催化剂、Cs₂CO₃、二噁烷等)下转化为式(II)所定义的化合物。

[0119] 方案3



[0121] 如方案3所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(III)所定义的化合物的方法。化合物3-1(X可为卤素、硼酸或硼酸酯)在Chan-Lam或Ullman偶合反应条件(例如Cu(OAc)₂、吡啶、二噁烷、氧气)下转化为化合物3-3;接着将化合物3-3在取代或偶合反应条件(例如钯催化剂、Cs₂CO₃、二噁烷等)下转化为式(III)所定义的化合物。

[0122] 方案4



[0124] 如方案4所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(IV)所定义的化合物的方法。化合物4-1(X可为卤素、硼酸或硼酸酯)在Chan-Lam或Ullman偶合反应条件(例如Cu(OAc)₂、吡啶、二噁烷、氧气)下转化为化合物4-3;接着化合物4-3在脱保护条件下(例如当PG为Boc时,用TFA使Boc基团脱保护)转化为化合物4-4;化合物4-4进一步进行烷基化或还原胺化,得到化合物4-5;化合物4-5在取代或偶合反应条件(例如钯催化剂、Cs₂CO₃、二噁烷等)下转化为式(IV)定义的化合物。

[0125] 可通过参考详细描述和实施例来更全面地理解本发明实施方案,这些详细描述和实施例旨在例示非限制性实施方案。

[0126] 实施例

[0127] 以下实施例仅仅意图是示例性的,并且不应视为以任何方式进行限制。除非另有说明,否则下述反应均在氮气或氩气的正压下或于干燥管在无水溶剂中进行;反应烧瓶配备有橡胶隔片,用于经由注射器引入底物和试剂;玻璃器皿经烘箱干燥和/或热干燥。除非另有说明,否则试剂和材料都是可商购的。采用的所有溶剂和化学品都是分析级或化学纯度的。溶剂在使用前全部重新蒸馏。无水溶剂全部根据标准方法或参考方法制备。用于柱色谱的硅胶(100-200目)和用于薄层色谱(TLC)的硅胶(GF254)可从中国的青岛海洋化工有限公司或烟台化工有限公司商购获得;除非另有说明,否则全部都用石油醚(60℃至90℃)/乙酸乙酯(v/v)洗脱,并通过碘或钼磷酸在乙醇中的溶液显色。除非另有说明,否则所有萃取

溶剂均用无水 Na_2SO_4 干燥。在以300MHz、400MHz或500MHz操作的Bruck-400或Varian仪器上记录 ^1H NMR光谱。使用 CDCl_3 、 CD_2Cl_2 、 CD_3OD 、 D_2O 、 d_6 -DMSO、 d_6 -丙酮或 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 作为溶剂,并使用四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂(CDCl_3 :7.25ppm; CD_3OD :3.31ppm; D_2O :4.79ppm; d_6 -DMSO:2.50ppm; d_6 -丙酮:2.05; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$:2.05)作为参考标准来获得 ^1H NMR谱。耦合常数以赫兹为单位。将峰报告为单峰(s)、双峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(p)、六重峰(h)、七重峰(hept)、多重峰(m)或其组合;br代表宽峰。通过使用配备有在214nm和254nm下检测的二极管阵列检测器(DAD)和离子阱(ESI源)的Agilent1100,1200高效液相色谱-离子阱质谱仪(LC-MSD Trap)记录LC/MS数据。除试剂外的所有化合物名称均由ChemDraw® 19.1生成。

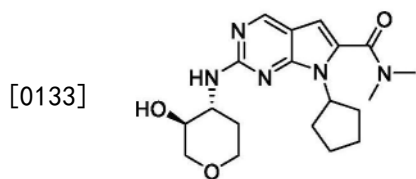
在以下实施例中,使用了以下缩写:

AcOH	乙酸
Aq.	水溶液
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
盐水(Brine)	饱和氯化钠水溶液
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
[0128] Boc	叔丁氧基羰基
CH_2Cl_2 或 DCM	二氯甲烷
CAN	硝酸铈(IV)铵(硝酸铈铵)
DAST	三氟化二乙氨基硫
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DHP	3,4-二氢-2H-吡喃
DIEA 或 DIPEA	N,N-二异丙基乙胺

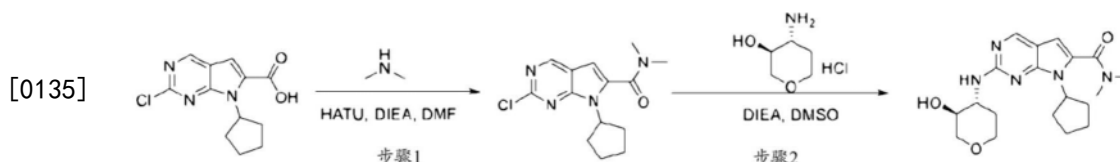
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMB	(2,4-二甲氧基苯基)甲胺
戴斯马丁/DMP	Dess-Martin 高碘烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛嘌呤
DMSO	二甲亚砷
DMEDA	二甲基乙二胺
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₃ SiH	三乙基硅氢化物
Et ₂ O 或 乙醚	二乙醚
g	克
h 或 hr	三乙酰氧基硼氢化钠小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
Hex	己烷
[0129] HCl	盐酸
HMDS	六甲基二硅氮烷
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
IBX	2-碘苯甲酸
i-PrOH	异丙醇
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
K ₂ OsO ₄ • H ₂ O	锇酸钾(VI)二水合物
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫摩尔
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
ms 或 MS	质谱
m-CPBA	2-氯苯羰基过氧酸
MPLC	中压液相色谱

	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
	NaBH(OAc) ₃ /STAB	三乙酰硼氢化钠
	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
	NMO	4-甲基吗啉 N-氧化物
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	PE	石油醚
	PMB	(4-甲氧基苯基)甲胺
	POCl ₃	氧氯化磷
	PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐
	PddppfCl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亚甲基丙酮)二钯
	Prep	制备型
	PTSA	4-甲基苯磺酸
	Rt 或 rt	室温
	sat.	饱和的
[0130]	SEMCl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷
	TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
	TEA/Et ₃ N	三乙胺
	t-BuOK	叔丁醇钾
	t-BuONa	叔丁醇钠
	T ₃ P	正丙基膦酸环酐
	TMSCN	三甲基氰硅烷
	TFA	三氟乙酸
	TFAA	三氟乙酸酐
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱
	tBuXPhospd-G3	甲磺酸根合(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)
	tBuXPhos	2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
	UHP	过氧化氢脲
	MI	微升
	XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽
	XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
	4CzIPN	(4r,6r)-2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)间苯二氰
[0131]	化合物合成	
[0132]	实施例1: 7-环戊基-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲	

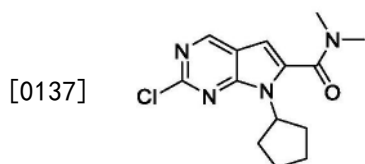
基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0134] 合成路线



[0136] 步骤1: 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

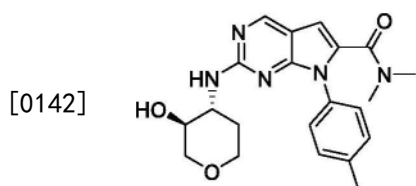


[0138] 向50mL圆底烧瓶中放入2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(300mg, 1.13mmol), 添加DMF(20mL)。接着添加二甲胺盐酸盐(137mg, 1.70mmol)、DIEA(291mg, 2.26mmol)和HATU(515mg, 1.36mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(25mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL*3)洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC纯化, 得到标题产物(360mg)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 293.1。

[0139] 步骤2: 7-环戊基-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

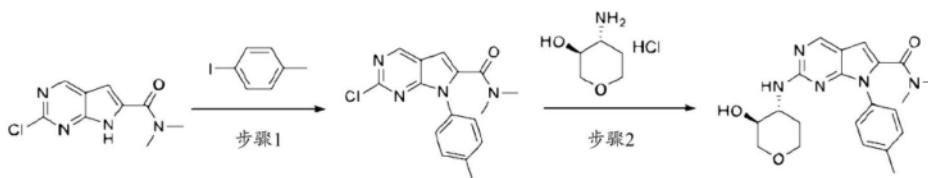
[0140] 将2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(300mg, 1.02mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(468mg, 3.06mmol)、DIEA(329mg, 2.55mmol)和DMSO(5mL)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在120℃下搅拌1小时。用水(20mL)淬灭反应物。将所得混合物用EA(15mL*3)萃取。将所得混合物用盐水(15mL*3)洗涤。在减压下浓缩有机层。粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到标题产物(57.2mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56(s, 1H), 6.79-6.70(m, 1H), 6.47(s, 1H), 5.00-4.93(m, 1H), 4.78-4.62(m, 1H), 3.88-3.80(m, 2H), 3.74(s, 1H), 3.62-3.47(m, 1H), 3.40-3.33(m, 1H), 3.14-2.96(m, 7H), 2.41-2.26(m, 2H), 2.17-2.05(m, 1H), 2.05-1.88(m, 4H), 1.72-1.56(m, 2H), 1.55-1.40(m, 1H)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 374.0。

[0141] 实施例2: 2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7-(对甲苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



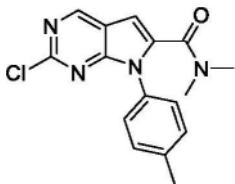
[0143] 合成路线

[0144]



[0145] 步骤1: 2-氯-N,N-二甲基-7-(对甲苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0146]



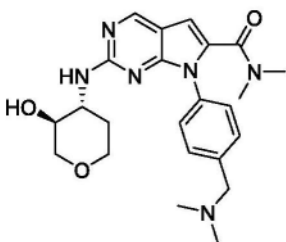
[0147] 将2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(200mg, 0.893mmol)、CuI (33.8mg, 0.178mmol)、(S)-脯氨酸(10.2mg, 0.089mmol)和 K_2CO_3 (246mg, 1.785mmol)于DMSO (5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。所得混合物用EtOAc (2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将所得混合物在真空下浓缩。残余物通过制备型TLC(PE/EA=3:1)纯化,得到标题化合物(70mg)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315.2。

[0148] 步骤2: 2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7-(对甲苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

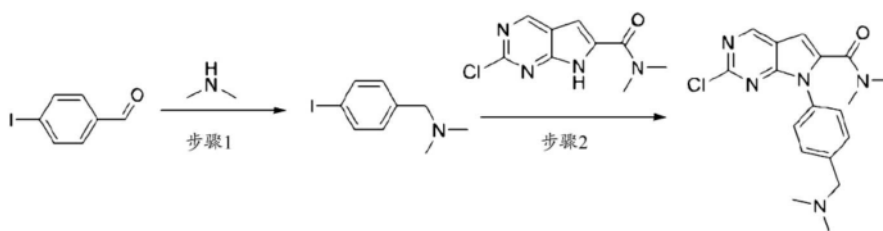
[0149] 将2-氯-N,N-二甲基-7-(对甲苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(70mg, 0.222mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(51mg, 0.333mmol)、 Cs_2CO_3 (145mg, 0.444mmol)和Pd-PEPSI-IPentC12-甲基吡啶(邻甲基吡啶)(15.6mg, 0.02mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将所得混合物在真空下浓缩。将粗产物(10mg)通过制备型HPLC纯化,得到标题产物(38mg)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.14-3.93 (m, 2H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 396.1。

[0150] 实施例3: 7-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

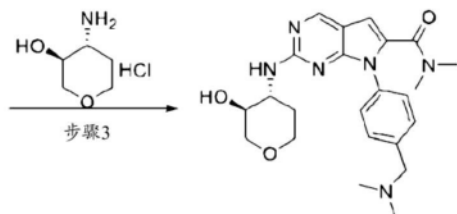
[0151]



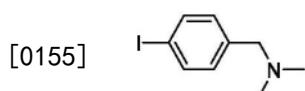
[0152] 合成路线



[0153]

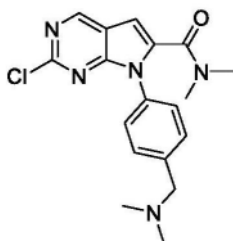


[0154] 步骤1: 1-(4-碘苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0156] 在室温下向4-碘苯甲醛(1.5g, 6.49mmol)于DCE(10mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加二甲胺(6.46mL, 12.9mmol, 2M于THF中)。搅拌3小时后, 添加STAB(2.75g, 13.0mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物用H₂O淬灭并用EtOAc萃取。浓缩有机层。残余物用硅胶柱(PE:EtOAc=100:0~50:50)纯化。这产生标题产物(1.0g)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 261.9。

[0157] 步骤2: 2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0158]

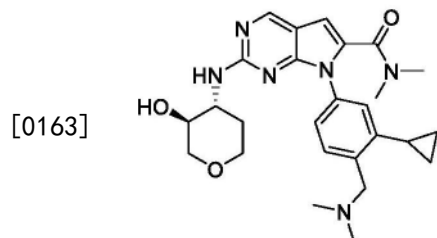
[0159] 向40mL小瓶中放入1-(4-碘苯基)-N,N-二甲基甲胺(500mg, 1.92mmol)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(431mg, 1.92mmol)、(S)-脯氨酸(22mg, 0.192mmol)、K₂CO₃(528mg, 3.83mmol)、CuI(36mg, 0.192mmol)和DMSO(5mL)。将所得混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物用H₂O淬灭并用EtOAc萃取。浓缩有机层。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题产物(80mg)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 358.1。

[0160] 步骤3: 7-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

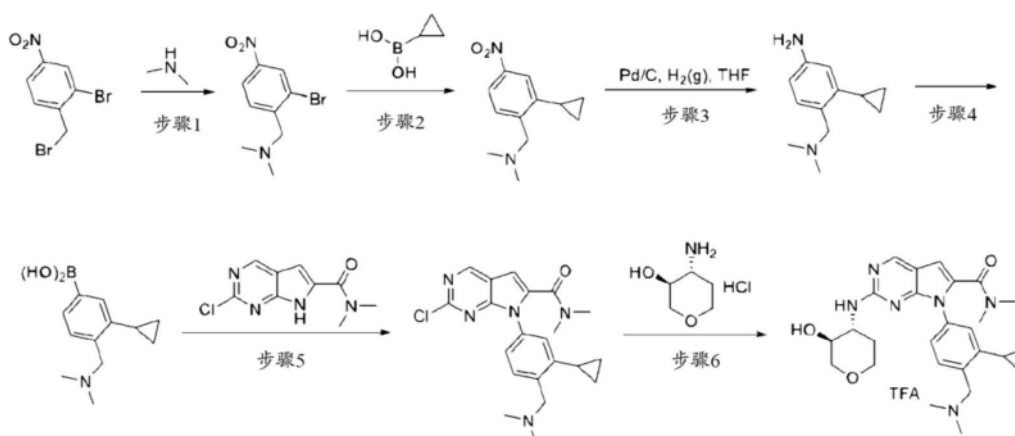
[0161] 向20mL小瓶中放入2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(80mg, 0.22mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(51.4mg, 0.34mmol)、Cs₂CO₃(219mg, 0.67mmol)、[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(18mg, 0.02mmol)和二噁烷(1mL)。将混合物在90℃下搅拌过夜。浓缩所得混合物。将残余物用DCM/MeOH(6:1)施加至硅胶柱

上,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(9.3mg)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ8.79(s, 1H), 7.74-7.65(m, 2H), 7.65-7.54(m, 2H), 7.04(s, 1H), 4.89(s, 2H), 4.41-3.79(m, 3H), 3.66-3.58(m, 1H), 3.39-3.35(m, 1H), 3.18-3.12(m, 4H), 3.08(s, 3H), 2.91(s, 6H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.80-1.60(m, 1H)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺439.2。

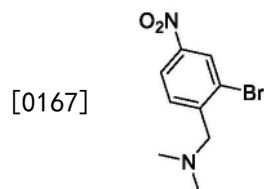
[0162] 实施例4: 7-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0164] 合成路线

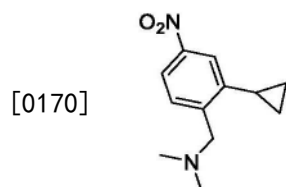


[0166] 步骤1: 1-(2-溴-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0168] 将2-溴-1-(溴甲基)-4-硝基苯(5.20g, 17.6mmol)和二甲胺(1.99g, 44.1mmol)于MeOH(52mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(4.5g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺259.0。

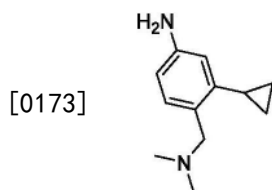
[0169] 步骤2: 1-(2-环丙基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0171] 将1-(2-溴-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺(3.0g, 11.6mmol)、环丙基硼酸(2.98g, 34.7mmol)、Pd(OAc)₂(0.26g, 1.2mmol)、三环己基膦(0.65g, 2.3mmol)和K₃PO₄(11.06g, 52.1mmol)于甲苯/H₂O(30mL/10mL)中的溶液在110℃下搅拌过夜。将所得混合物过滤并用

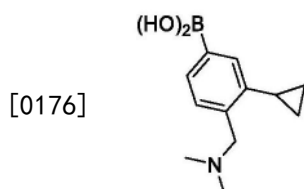
EtOAc (3×20mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。所得混合物用EtOAc (3×20mL) 萃取。将所得混合物在真空中浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物 (1.3g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺221.0。

[0172] 步骤3: 3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯胺



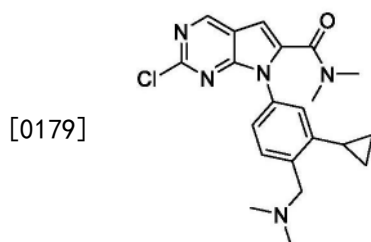
[0174] 将1-(2-环丙基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺 (1.3g, 5.90mmol) 于THF (13mL) 中的溶液在室温下在氢气氛围下搅拌过夜。将所得混合物过滤并用THF (3×20mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物 (1.2g) 不经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺191.1。

[0175] 步骤4: (3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)硼酸



[0177] 将3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯胺 (1.1g, 5.8mmol) 和NaNO₂ (0.40g, 5.8mmol) 于HCl (3M)/MeOH/H₂O (7mL/14mL/7mL) 中的混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下向以上混合物中添加二硼酸 (1.55g, 17.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物过滤并用MeOH (3×15mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。残余物通过C18柱色谱纯化,得到标题产物 (400mg)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺220.0。

[0178] 步骤5: 2-氯-7-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



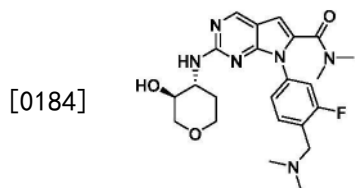
[0180] 将(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)硼酸 (350mg, 1.60mmol)、Cu(OAc)₂ (435mg, 2.40mmol)、TEA (485mg, 4.80mmol) 和2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (359mg, 1.60mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在80℃下在氧气氛围下搅拌16小时。将所得混合物过滤并用MeOH (3×10mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 纯化,得到标题产物 (80mg)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺398.1。

[0181] 步骤6: 7-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

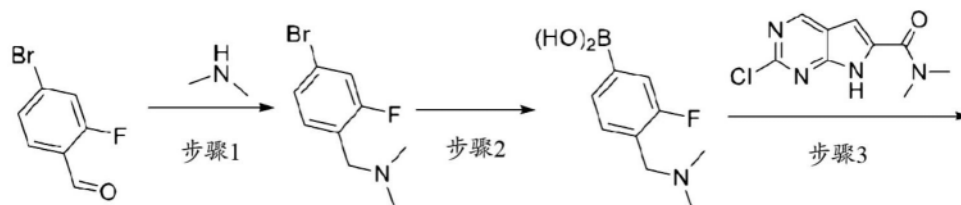
[0182] 将2-氯-7-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (80mg, 0.20mmol)、Cs₂CO₃ (196.5mg, 0.6mmol)、[1,3-双[2,6-双(1-乙基

丙基) 苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶) 钯(17mg, 0.02mmol) 和(3S, 4R)-4-氨基氧杂环己烷-3-醇(35.3mg, 0.30mmol) 于1,4-二噁烷中的混合物在100℃ 下搅拌过夜。将所得混合物过滤并用MeOH(3×5mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到标题产物(6mg)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ8.74(s, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.30-7.21(m, 1H), 6.96(s, 1H), 4.63(s, 2H), 4.02-3.78(m, 3H), 3.68-3.53(m, 1H), 3.47-3.35(m, 1H), 3.20-3.06(m, 4H), 2.98(s, 9H), 2.31-1.98(m, 2H), 1.76-1.55(m, 1H), 1.20-1.10(m, 2H), 0.92-0.77(m, 2H)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺479.3。

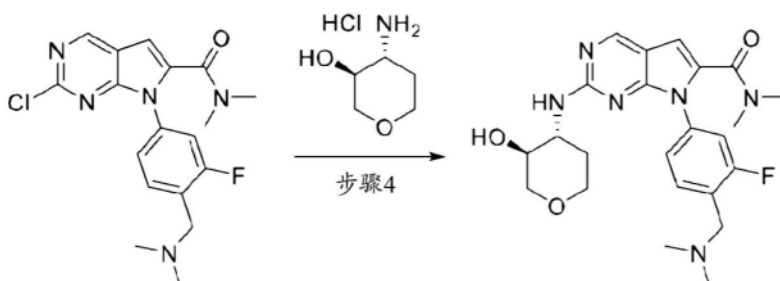
[0183] 实施例5: 7-(4-((二甲基氨基) 甲基)-3-氟苯基)-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



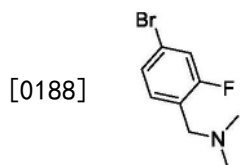
[0185] 合成路线



[0186]



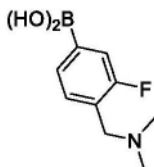
[0187] 步骤1: 1-(4-溴-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺



[0189] 在室温下向250mL圆底烧瓶中添加4-溴-2-氟苯甲醛(3.0g, 15mmol)、DCE(50mL) 和二甲胺(29.5mL, 29.5mmol, 1M于THF中)。在室温下搅拌1小时后, 添加STAB(6.26g, 29.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应物在室温下用NH₄Cl(水溶液) 淬灭。所得混合物用EtOAc(2×200mL) 萃取。合并的有机层用盐水(2×50mL) 洗涤, 且经无水Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(1.2g)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺232.1。

[0190] 步骤2: 4-((二甲基氨基) 甲基)-3-氟苯基) 硼酸

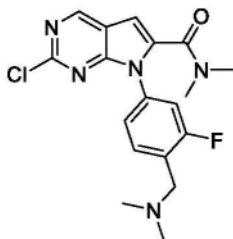
[0191]



[0192] 在-78℃下向1-(4-溴-2-氟苯基)-N,N-二甲基甲胺(1.0g,4.3mmol)和THF(10mL)的混合物中添加N-丁基锂(5.19mL,12.9mmol,2.5M于THF中)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。接着逐滴添加硼酸三异丙酯(2.03g,10.77mmol)于THF(2mL)中的溶液,并将混合物再搅拌1小时。用NH₄Cl(水溶液)淬灭反应物,并将所得混合物减压浓缩。通过反向快速色谱纯化残余物,得到标题产物(300mg)。MS(ESI,m/e) [M+H]⁺198.2。

[0193] 步骤3:2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0194]



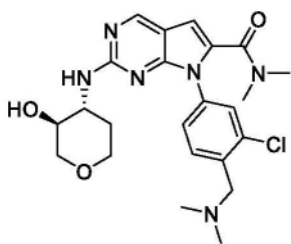
[0195] 在室温下向20mL底烧瓶中放入(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基)硼酸(300mg,1.52mmol)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺、吡啶(602.2mg,7.61mmol)、乙酸铜(415mg,2.28mmol)、二噁烷(10mL)和4A MS(100mg)。将所得混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌过夜。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(160mg)。MS(ESI,m/e) [M+H]⁺376.2。

[0196] 步骤4:7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

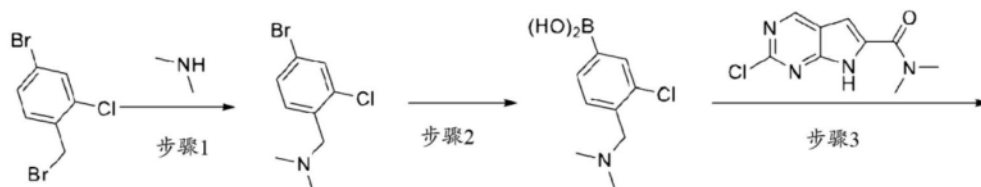
[0197] 在室温下向10mL圆底烧瓶中添加2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(150mg,0.39mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(70.1mg,0.59mmol)、Cs₂CO₃(390.1mg,1.19mmol)、[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(33.5mg,0.04mmol)和二噁烷(5mL)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将残余产物通过反相快速纯化,以得到标题产物(13.7mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.74(s,1H),7.74-7.65(m,1H),7.62-7.53(m,1H),7.42-7.34(m,1H),7.02(s,1H),4.48(s,2H),3.97-3.80(m,3H),3.67-3.56(m,1H),3.45-3.36(m,1H),3.26(s,3H),3.17-3.09(m,1H),3.03(s,3H),2.95(s,6H),2.12-2.02(m,1H),1.73-1.60(m,1H)。MS(ESI,m/e) [M+H]⁺457.1。

[0198] 实施例6:7-(3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

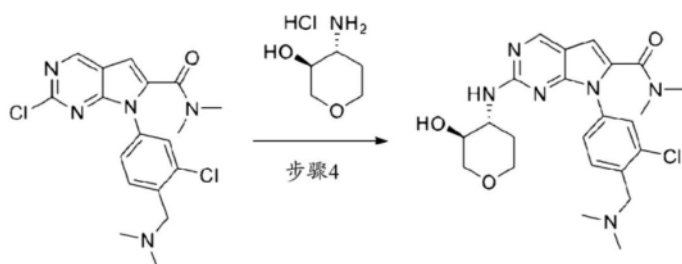
[0199]



[0200] 合成路线

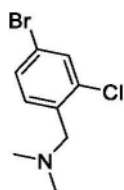


[0201]



[0202] 步骤1: 1-(4-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺

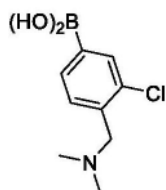
[0203]



[0204] 将4-溴-1-(溴甲基)-2-氯苯(2.0g, 7.0mmol)和二甲胺(0.63g, 14mmol)于MeOH中的溶液在室温下搅拌5小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(1.2g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 248.0。

[0205] 步骤2: (3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)硼酸

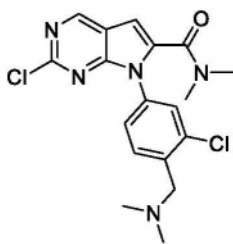
[0206]



[0207] 将1-(4-溴-2-氯苯基)-N,N-二甲基甲胺(1.0g, 4.0mmol)于THF中的溶液用丁基锂(0.77g, 12mmol)在-78℃下处理1小时,然后在-78℃下逐滴添加硼酸三异丙酯(1.89g, 10.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过C18柱色谱纯化,得到标题产物(500mg)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 214.0。

[0208] 步骤3: 2-氯-7-(3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0209]



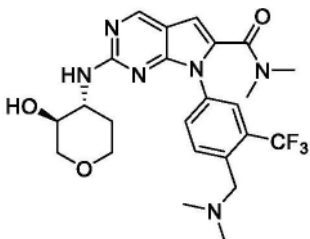
[0210] 将(3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)硼酸(400mg, 1.87mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (510.5mg, 2.81mmol)、TEA(379.2mg, 3.74mmol)和2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(294.6mg, 1.31mmol)于1,4-二噁烷中的溶液在80℃下在氧气环境下搅拌16小时。将所得混合物过滤并用MeOH($3 \times 10\text{mL}$)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(130mg)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.0。

[0211] 步骤4: 7-(3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

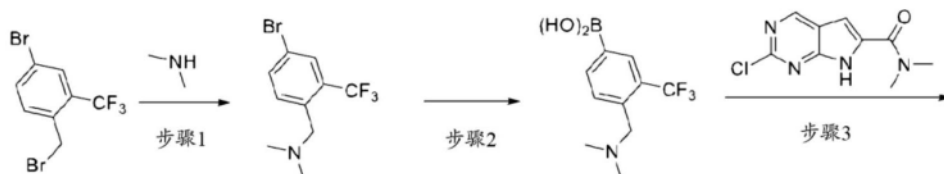
[0212] 将2-氯-7-(3-氯-4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(70mg, 0.18mmol)、 Cs_2CO_3 (174.4mg, 0.53mmol)和(3S,4R)-4-氨基氧杂环己烷-3-醇(31.36mg, 0.26mmol)于1,4-二噁烷中的溶液在100℃下搅拌过夜。将所得混合物过滤并用MeOH($3 \times 5\text{mL}$)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(12.3mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.15-2.78 (m, 8H), 2.23 (s, 6H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.2。

[0213] 实施例7: 7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

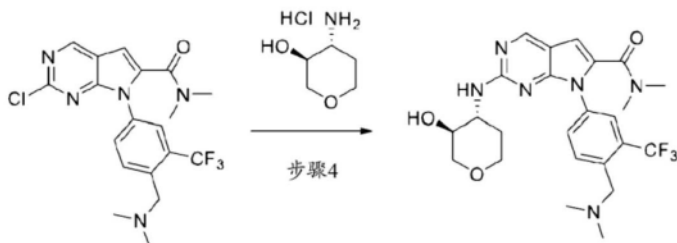
[0214]



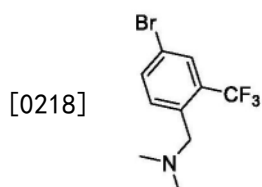
[0215] 合成路线



[0216]

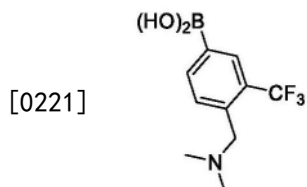


[0217] 步骤1: 1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基甲胺



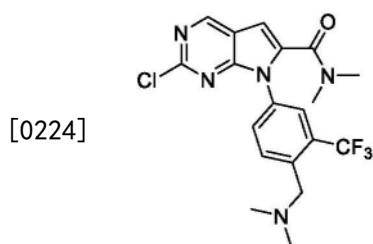
[0219] 在室温下向250mL圆底烧瓶中添加MeOH (60mL)、4-溴-1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯 (3.7g, 12mmol) 和二甲胺 (11.9mL, 23.8mmol, 2M于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌5小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过反相HPLC纯化, 得到标题产物 (2.0g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 282.0。

[0220] 步骤2: 4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基硼酸



[0222] 在50mL圆底烧瓶中, 在-78℃下向1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基甲胺 (1.80g, 6.38mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中逐滴添加正丁基锂溶液 (3.3mL, 8.29mmol, 2.5M于己烷中)。将反应混合物搅拌60分钟。接着逐滴添加硼酸三异丙酯 (1.9g, 10.2mmol) 于THF (4mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下再搅拌60分钟。用MeOH (50mL) 淬灭反应物并将混合物真空浓缩, 得到粗产物 (4.0g)。将残余物通过反相HPLC纯化, 得到标题产物 (0.80g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 248.0。

[0223] 步骤3: 2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



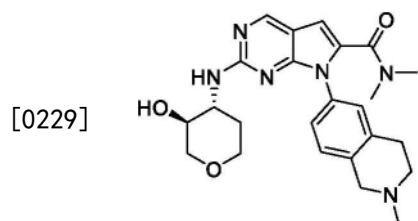
[0224]

[0225] 在室温下向25mL小瓶中添加二噁烷(4mL)、4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.5g, 2.02mmol)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(450mg, 2.02mmol)、TEA(0.61g, 6.1mmol)和Cu(OAc)₂(0.56g, 3.03mmol)。将所得混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌4小时。残余物通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化,得到标题化合物(200mg)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺426.1。

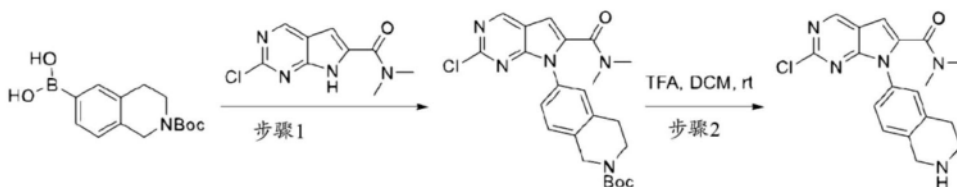
[0226] 步骤4: 7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0227] 在室温下向10mL密封管中添加二噁烷(4mL)、2-氯-7-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(100mg, 0.23mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(53.9mg, 0.35mmol)、Pd-PEPSI-IPentCl 2-甲基吡啶-邻甲基吡啶(20mg, 0.023mmol)和Cs₂CO₃(229mg, 0.72mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。粗产物(30mg)通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(5.4mg)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ8.66(s, 1H), 7.95-7.83(m, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 6.88(s, 1H), 3.95-3.83(m, 3H), 3.67(s, 2H), 3.64-3.50(m, 1H), 3.48-3.40(m, 1H), 3.15-2.95(m, 7H), 2.31(s, 6H), 2.19-2.13(m, 1H), 1.85-1.63(m, 1H)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺507.4。

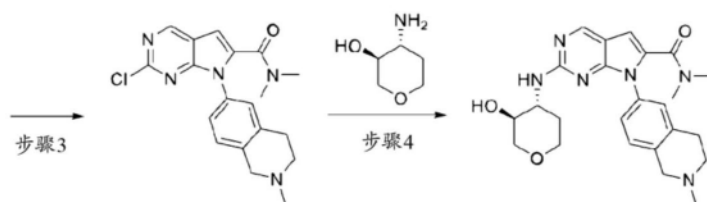
[0228] 实施例8: 2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



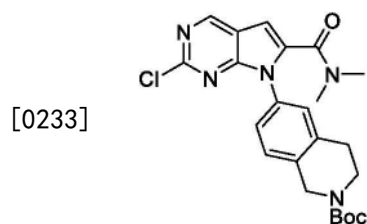
[0230] 合成路线



[0231]

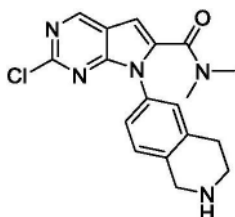


[0232] 步骤1: 6-(2-氯-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0234] 在室温下向2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.56g, 2.00mmol)和(2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)硼酸(0.30g, 1.34mmol)于1,4-二噁烷(9mL)中的搅拌溶液中添加Cu(OAc)₂(0.24g, 1.33mmol)、吡啶(0.32g, 4.0mmol)和4A MS(0.3g)。将所得混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌4小时。所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化,得到标题化合物(0.1g)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺456.1。

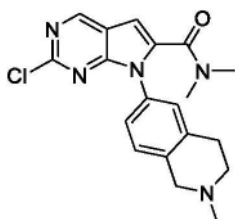
[0235] 步骤2:2-氯-N,N-二甲基-7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0236]

[0237] 在室温下向6-(2-氯-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol)于DCM(2mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1mL)。在室温下搅拌反应混合物1小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化,得到标题化合物(50mg)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺356.2。

[0238] 步骤3:2-氯-N,N-二甲基-7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0239]

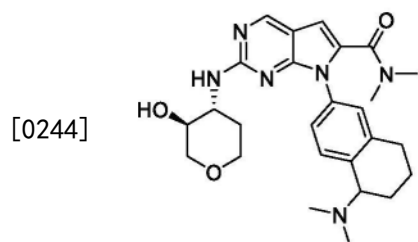
[0240] 在室温下向2-氯-N,N-二甲基-7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(50mg, 0.14mmol)于DCE(4mL)中的溶液中逐滴添加甲醛(34mg, 40wt%于水中)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在0℃下向以上混合物中逐份添加STAB(48mg, 0.226mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题产物(13mg)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺370.2。

[0241] 步骤4:2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

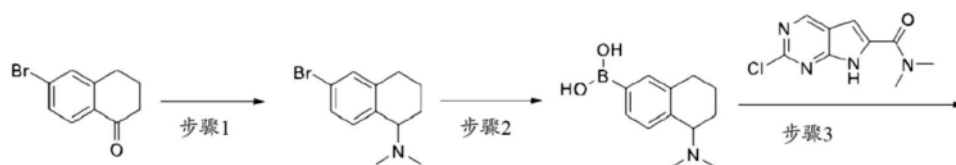
[0242] 在室温下向2-氯-N,N-二甲基-7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(13mg, 0.04mmol)和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(6.00mg, 0.04mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的搅拌溶液中逐份添加Cs₂CO₃(40mg, 0.12mmol)和Pd-PEPSI-IPentC12-甲基吡啶(邻甲基吡啶)(3.00mg, 0.004mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌3小时。残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(6.1mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.78(s, 1H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.44-7.33(m, 2H), 7.00(s, 1H), 4.80-4.37(m, 2H), 4.01-3.63(m, 5H), 3.41(m, 1H), 3.24-3.13(m, 7H), 3.00(s, 3H), 2.11-2.03(m, 1H), 1.81-

1.64 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 451.2。

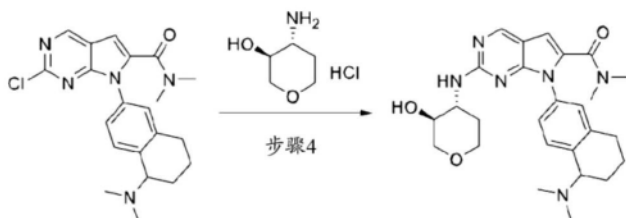
[0243] 实施例9: 7-(5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



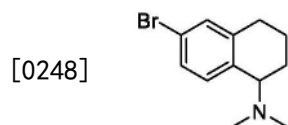
[0245] 合成路线



[0246]

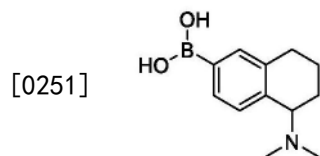


[0247] 步骤1: 6-溴-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



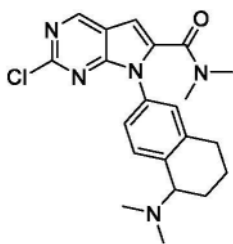
[0249] 在0~5℃下向6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(2.3g, 10mmol)、THF(30mL)和二甲胺(28.8mL, 51.8mmol, 2M于THF中)的混合物中添加 $TiCl_4$ (21.2mL, 21.2mmol, 1M于DCM中)。将所得溶液在相同温度下搅拌2小时。接着在0℃下添加STAB(6.95g, 31.0mmol)并将所得混合物在室温下搅拌。通过添加100mL水来淬灭混合物并用 $NaHCO_3$ 将pH调节至8。将所得混合物用EtOAc萃取并浓缩合并的有机相。将残余物通过反相HPLC纯化, 得到标题产物(1.1g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 254.3。

[0250] 步骤2: (5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸



[0252] 在-78℃下向6-溴-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(0.80g, 3.2mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加正丁基锂溶液(1.64mL, 4.12mmol, 2.5M于己烷中)。将反应混合物在-78℃下搅拌60分钟。接着逐滴添加硼酸三异丙酯(0.95g, 5.1mmol)于2mL THF中的溶液, 并将混合物在室温下再搅拌1小时。用MeOH(50mL)淬灭反应物。将合并的有机相真空浓缩, 并将残余物通过反相HPLC纯化, 得到标题化合物(0.50g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 220.0。

[0253] 步骤3: 2-氯-7-(5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



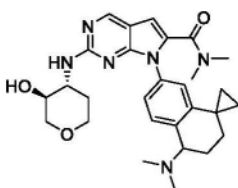
[0254]

[0255] 在室温下向10mL小瓶中添加二噁烷(4mL)、5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸(0.50g, 2.3mmol)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.51g, 2.3mmol)、TEA(0.69g, 6.8mmol)和Cu(OAc)₂(0.62g, 3.4mmol)。将所得混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌4小时。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题产物。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 398.2。

[0256] 步骤4: 7-(5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

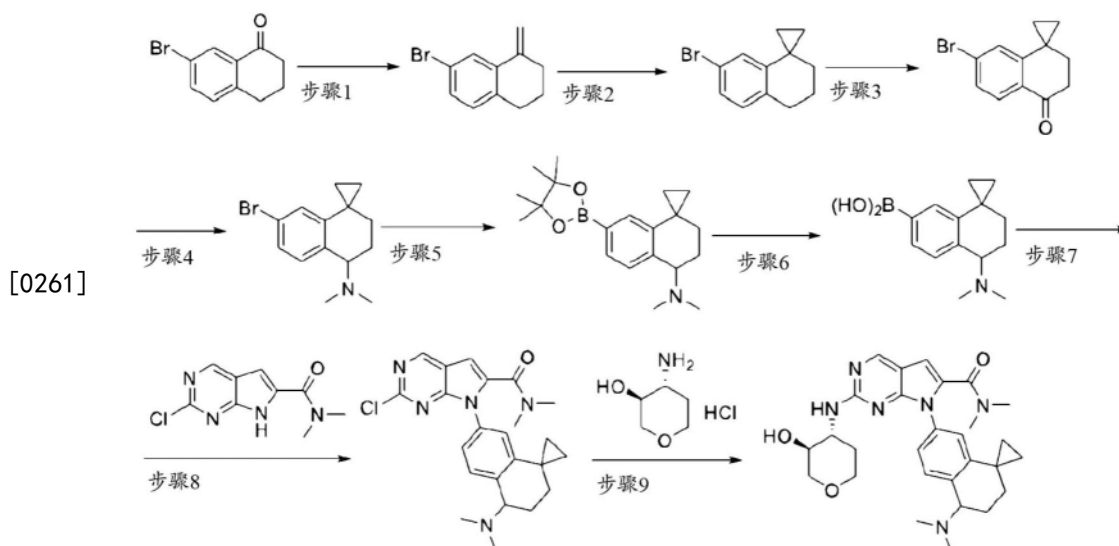
[0257] 在室温下向10mL密封管中添加二噁烷(4mL)、2-氯-7-(5-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(100mg, 0.25mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(38.5mg, 0.25mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶邻甲基吡啶(21.1mg, 0.025mmol)和Cs₂CO₃(245.7mg, 0.75mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。去除溶剂并通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(4.2mg)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 6H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.22-1.55 (m, 6H)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 479.4。

[0258] 实施例10: 7-(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

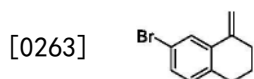


[0259]

[0260] 合成路线

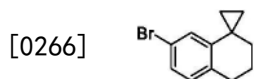


[0262] 步骤1: 7-溴-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢萘



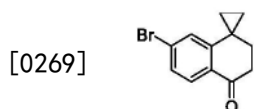
[0264] 将溴(甲基)三苯基-λ5-膦(4.86g, 13.6mmol)和t-BuOK(2.30g, 20.5mmol)于甲苯中的混合物在110℃下搅拌40分钟。向以上混合物中添加7-溴-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(3g, 13.33mmol)。将所得混合物再在110℃下搅拌15分钟。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(1.7g)。

[0265] 步骤2: 7'-溴-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]



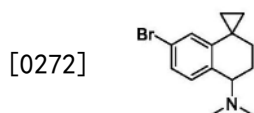
[0267] 在0℃下向7-溴-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢萘(2.0g, 9.0mmol)和氯碘甲烷(6.48mL, 89.6mmol)于DCE中的搅拌溶液中逐份添加二乙基锌(71.7mL, 71.7mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌3小时。在0℃下, 将反应物用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。粗产物(1.9g)不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0268] 步骤3: 7'-溴-2',3'-二氢-4'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-酮



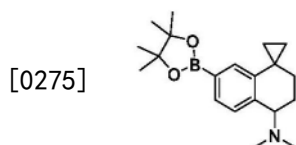
[0270] 在室温下向7'-溴-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘](1.9g, 8.0mmol)和KMnO₄(1.90g, 12.0mmol)于t-BuOH中的搅拌溶液中逐份添加KH₂PO₄(2.18g, 16.0mmol)和Na₂HPO₄(2.27g, 16.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。所得混合物用EtOAc(200mL)稀释。将所得混合物用200mL盐水洗涤。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(1.5g)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 251.1。

[0271] 步骤4: 7'-溴-N,N-二甲基-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-胺



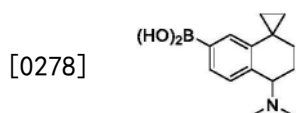
[0273] 在0℃下向7'-溴-2',3'-二氢-4'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-酮(1.0g,4.0mmol)和二甲胺(9.96mL,19.9mmol)于THF中的搅拌溶液中逐份添加TiCl₄(8mL,8.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在室温下向以上混合物中添加STAB(1.69g,7.96mmol)。将所得混合物再在室温下搅拌2小时。在室温下用水淬灭反应物。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(700mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]⁺280.2。

[0274] 步骤5:N,N-二甲基-7'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-胺



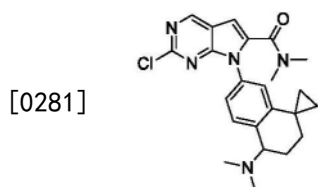
[0276] 在室温下向7'-溴-N,N-二甲基-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-胺(550mg,1.96mmol)和双(频哪醇基)二硼(747.6mg,2.94mmol)于二噁烷中的混合物中添加KOAc(385.2mg,3.92mmol)和Pd(dppf)Cl₂(143.6mg,0.19mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。所得混合物用EtOAc(3×60mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(450mg)。

[0277] 步骤6:(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)硼酸



[0279] 在室温下向N,N-二甲基-7'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-4'-胺(400mg,1.22mmol)和NaIO₄(784.2mg,3.66mmol)于THF/H₂O中的混合物中添加HCl(0.8mL,0.85mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。混合物用饱和NaHCO₃(水溶液)碱化至pH 8。所得混合物用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(200mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]⁺246.3。

[0280] 步骤7:2-氯-7-(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



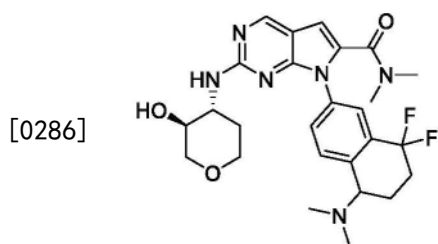
[0282] 在室温下向(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)硼酸(170mg,0.69mmol)和2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(202.5mg,0.90mmol)于1,4-二噁烷中的混合物中添加吡啶(0.18mL,1.4mmol)和Cu(OAc)₂(125.9mg,

0.69mmol)、4A MS(340mg)。将所得混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌过夜。所得混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(60mg)。MS(ESI,m/e) [M+H]⁺ 424.0。

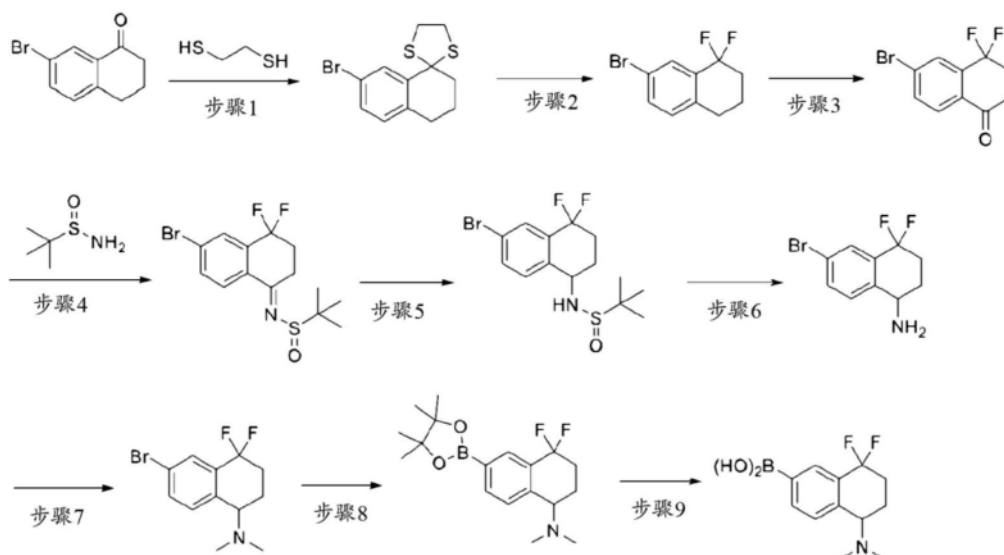
[0283] 步骤8: 7-(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0284] 在室温下向2-氯-7-(4'-(二甲基氨基)-3',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,1'-萘]-7'-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(55mg,0.13mmol)和(3S,4R)-4-氨基氧杂环己烷-3-醇盐酸盐(29.8mg,0.19mmol)于1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(126.8mg,0.39mmol)和[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(10.9mg,0.01mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。所得混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(17mg)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.75(s,1H),7.63-7.56(m,1H),7.42-7.34(m,1H),7.09-6.94(m,2H),4.01-3.79(m,3H),3.71-3.54(m,1H),3.44-3.34(m,2H),3.21-3.07(m,4H),3.07-2.93(m,6H),2.93-2.72(m,3H),2.44-2.30(m,2H),2.15-1.98(m,1H),1.98-1.83(m,2H),1.81-1.60(m,1H),1.22-0.95(m,4H)。MS(ESI,m/e) [M+H]⁺505.3。

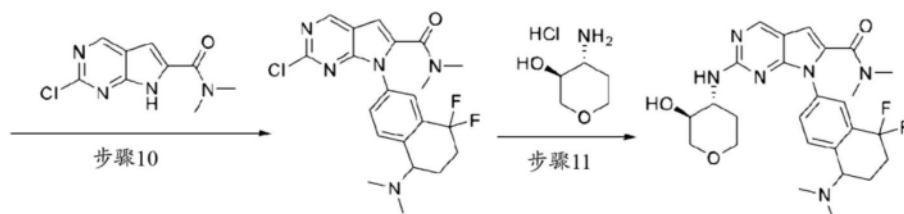
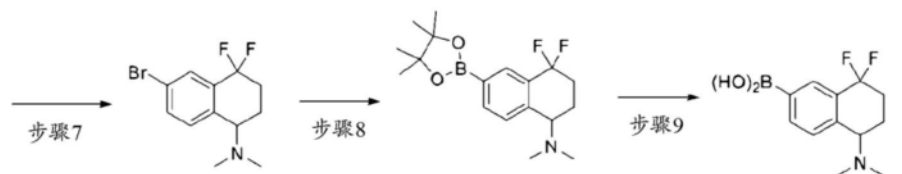
[0285] 实施例11: 7-(5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0287] 合成路线

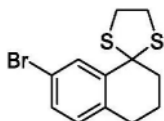


[0288]



[0289] 步骤1: 7-溴-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,2'-[1,3]二硫戊环]

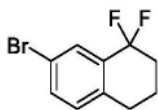
[0290]



[0291] 在室温下向150mL圆底烧瓶中添加7-溴-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(11g, 49mmol)、1,2-乙二硫醇(9.2g, 98mmol)、PTSA(0.84g, 4.9mmol)和甲苯(150mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(13g)。

[0292] 步骤2: 7-溴-1,1-二氟-1,2,3,4-四氢萘

[0293]



[0294] 将NIS(38.8g, 173mmol)和DCM(30mL)的混合物冷却至-78℃。添加HF·吡啶(34.2g, 345mmol), 然后添加7-溴-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,2'-[1,3]二硫戊环](13g, 43.15mmol)。将反应物在-78℃下搅拌1小时, 且接着在0℃下再搅拌12小时。反应混合物通过NaHCO₃淬灭并用DCM(3*25mL)萃取。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(5.8g)。

[0295] 步骤3: 6-溴-4,4-二氟-3,4-二氢萘-1(2H)-酮

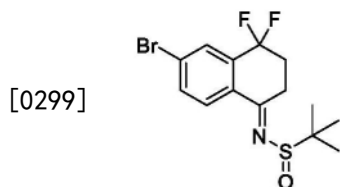
[0296]



[0297] 在室温下向250mL圆底烧瓶中添加7-溴-1,1-二氟-1,2,3,4-四氢萘(5.80g, 23.5mmol)、KMnO₄(11.1g, 70.4mmol)、KH₂PO₄(12.8g, 93.9mmol)、Na₂HPO₄(13.3g, 93.9mmol)、

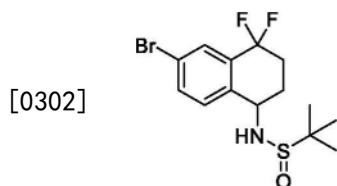
t-BuOH (60mL) 和H₂O (36mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。所得混合物用EtOAc (2×200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×50mL) 洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (5.3g)。

[0298] 步骤4: (E)-N-(6-溴-4,4-二氟-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



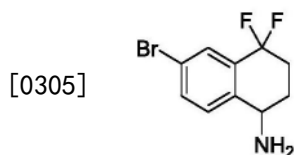
[0300] 在室温下向100mL圆底烧瓶中添加6-溴-4,4-二氟-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (5.3g, 20mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.92g, 40.6mmol)、乙醇钛 (13.9g, 60.9mmol) 和THF (60mL)。将所得混合物在80℃下搅拌3小时。在室温下用水 (10mL) 淬灭反应物。去除溶剂并通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到标题产物 (5.3g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺364.0。

[0301] 步骤5: N-(6-溴-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



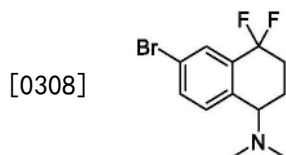
[0303] 在室温下向60mL圆底烧瓶中添加 (E)-N-(6-溴-4,4-二氟-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.30g, 14.6mmol)、NaBH₄ (1.10g, 29.1mmol) 和MeOH (60mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (5.0g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺366.0。

[0304] 步骤6: 6-溴-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0306] 在室温下向100mL圆底烧瓶中添加N-(6-溴-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.0g, 14mmol) 和含HCl (气体) 的1,4-二噁烷 (1.49g, 40.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下浓缩。通过反向快速色谱纯化残余物, 得到标题产物 (2.5g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺262.0。

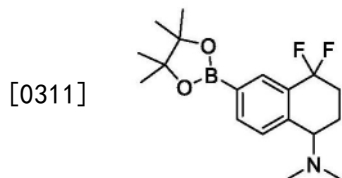
[0307] 步骤7: 6-溴-4,4-二氟-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0309] 在室温下向50mL圆底烧瓶中添加6-溴-4,4-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 (2.4g, 9.2mmol)、NaOAc (0.75g, 9.2mmol)、AcOH (2.75g, 45.8mmol)、甲醛 (2.75g, 91.6mmol) 和DCE (30mL)。混合物用饱和NaHCO₃ (水溶液) 酸化至pH 8-10。将所得混合物在50℃下搅拌。在室

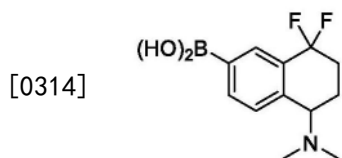
温下向以上混合物中逐份添加STAB(5.82g, 27.5mmol)。将所得混合物再在室温下搅拌3小时。将所得混合物在减压下浓缩。通过反向快速色谱纯化残余物,得到标题产物(1.2g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 289.9。

[0310] 步骤8: 4,4-二氟-N,N-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



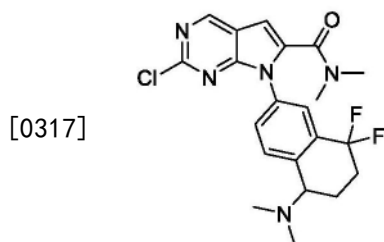
[0312] 在室温下向50mL圆底烧瓶中添加6-溴-4,4-二氟-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(1.2g, 4.1mmol)、双(频哪醇基)二硼(2.10g, 8.27mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.30g, 0.41mmol)、KOAc(0.81g, 8.3mmol)和二噁烷(15mL)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(1g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 338.2。

[0313] 步骤9: (5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸



[0315] 在室温下向50mL圆底烧瓶中添加4,4-二氟-N,N-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(1.0g, 2.9mmol)、高碘酸钠(1.89g, 8.83mmol)、THF(12mL)和H₂O(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。通过反向快速色谱纯化残余物,得到标题产物(300mg)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 256.1。

[0316] 步骤10: 2-氯-7-(5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



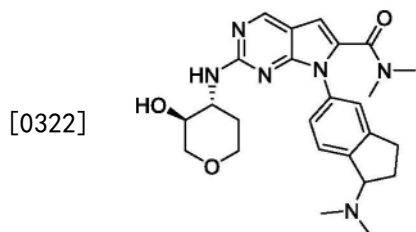
[0318] 将(5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)硼酸(300mg, 1.17mmol)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(176mg, 0.78mmol)、三乙胺(238mg, 2.35mmol)、Cu(OAc)₂(214mg, 1.17mmol)、二噁烷(5mL)和4A MS(100mg)的混合物在80℃下在氧气气氛下搅拌过夜。过滤混合物并浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题产物(52mg)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 434.0。

[0319] 步骤11: 7-(5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

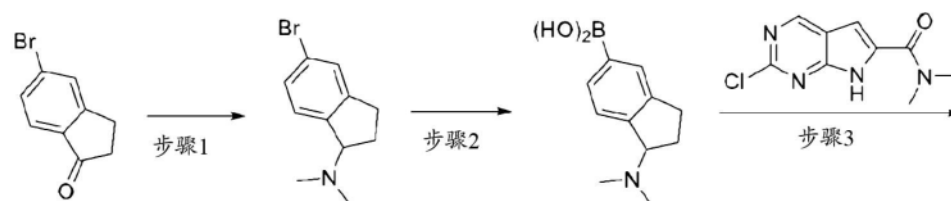
[0320] 将2-氯-7-(5-(二甲基氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(100mg, 0.23mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐

酸盐 (53mg, 0.34mmol)、 Cs_2CO_3 (17.5mg, 0.23mmol)、[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯 (19.3mg, 0.02mmol) 和二噁烷 (5mL) 的混合物在 100°C 下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (5.4mg)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.13-8.01 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.73-3.54 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15-2.80 (m, 10H), 2.68-2.36 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+ 515.1$ 。

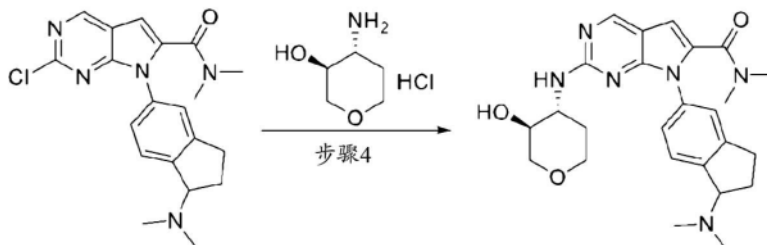
[0321] 实施例12: 7-(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



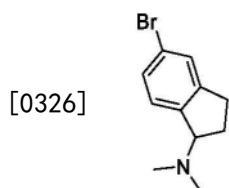
[0323] 合成路线



[0324]



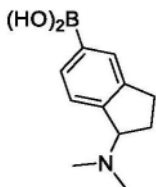
[0325] 步骤1: 5-溴-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺



[0327] 在 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 下向 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (5.0g, 24mmol), THF (120mL)、二甲胺 (59.5mL, 119mmol, 2M 于 THF 中) 的混合物中添加 TiCl_4 (47.6mL, 47.6mmol, 1M 于 DCM 中)。将所得溶液在相同温度下搅拌 2 小时。随后在 0°C 下添加 STAB (15.1g, 71.4mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。通过添加水 (100mL) 来淬灭混合物并用 NaHCO_3 将 pH 调节至 8。所得混合物用 EtOAc 萃取。浓缩合并的有机层。将残余物通过反相HPLC纯化, 得到标题产物 (3.5g)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+ 240.1$ 。

[0328] 步骤2: (1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)硼酸

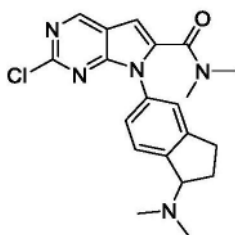
[0329]



[0330] 在 -78°C 下向5-溴-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(3.50g, 14.6mmol)于THF(40mL)中的混合物中添加正丁基锂(11.7mL, 29.3mmol, 2.5M于THF中)。将混合物在相同温度下搅拌1小时。接着,在 -78°C 下添加硼酸三异丙酯(44g, 23mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。在 0°C 下用MeOH(20mL)淬灭混合物。浓缩所得混合物。将残余物通过反相HPLC纯化,得到标题产物(1.6g)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 206.1。

[0331] 步骤3: 2-氯-7-(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0332]



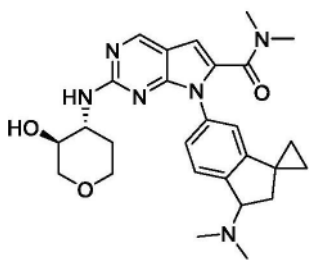
[0333] 将(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)硼酸(1.5g, 7.3mmol)、TEA(2.22g, 22.0mmol)、乙酸铜(1.99g, 10.9mmol)、二噁烷(15mL)和4A MS(1.5g)、2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(1.64g, 7.3mmol)的混合物在氧气气氛下在 80°C 下搅拌2小时。过滤混合物并浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题产物(300mg)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 384.0。

[0334] 步骤4: 7-(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0335] 将2-氯-7-(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(300mg, 0.78mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(179mg, 1.17mmol)、 Cs_2CO_3 (764mg, 2.34mmol)、[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(67mg, 0.08mmol)和二噁烷(5mL)的混合物在 90°C 下搅拌过夜。浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶柱纯化,得到标题化合物(70mg)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 3.99-3.72 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.19-2.81 (m, 9H), 2.32 (s, 6H), 2.27-2.10 (m, 3H), 1.66-1.52 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 465.2。

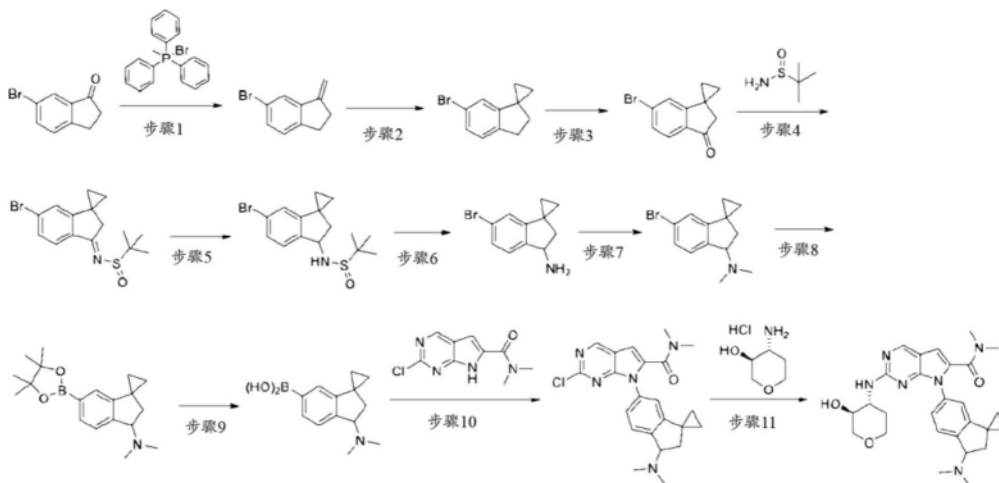
[0336] 实施例13: 7-(3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-6'-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0337]



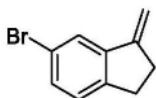
[0338] 合成路线

[0339]



[0340] 步骤1: 6-溴-1-亚甲基-2,3-二氢-1H-茚

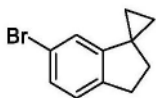
[0341]



[0342] 在室温下向6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5.0g, 24mmol)和溴(甲基)三苯基-λ5-膦(16.9g, 47.4mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加t-BuOK(47.6mL, 47.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(3.7g)。

[0343] 步骤2: 6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]

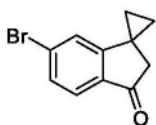
[0344]



[0345] 在0℃下向6-溴-1-亚甲基-2,3-二氢-1H-茚(3.6g, 17mmol)和ICH₂Cl(24.2g, 138mmol)于DCE(122mL)中的搅拌溶液中逐滴添加ZnEt₂(103mL, 103.00mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应物用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭。所得混合物用CH₂Cl₂(3×150mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×300mL)洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物(2.5g)。

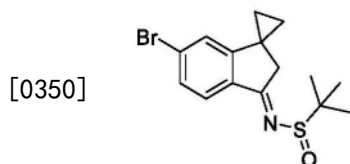
[0346] 步骤3: 6'-溴螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'(2'H)-酮

[0347]

[0348] 向6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚](2.0g, 9.0mmol)和KH₂PO₄(2.44g,

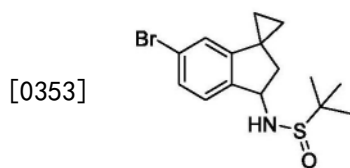
17.9mmol) 于 *t*-BuOH/H₂O (20mL/10mL) 中的搅拌溶液中添加 Na₂HPO₄ (2.55g, 17.9mmol) 和 KMnO₄ (2.12g, 13.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×200mL) 洗涤, 且经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (1.2g)。MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 236.9。

[0349] 步骤4: (E)-N-(6'-溴螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'(2'H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



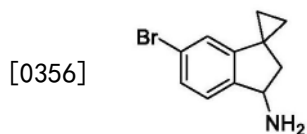
[0351] 向 6'-溴螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'(2'H)-酮 (1.34g, 5.65mmol) 和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.37g, 11.3mmol) 于 THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加 Ti(OEt)₄ (3.87g, 17.0mmol)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 4 小时。将反应物用水淬灭。将所得混合物用 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×200mL) 洗涤, 且经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (1.24g)。MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 340.0。

[0352] 步骤5: N-(6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



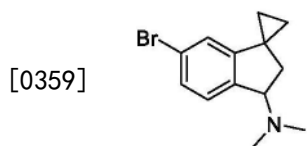
[0354] 将 (E)-N-(6'-溴螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'(2'H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.24g, 3.64mmol) 和 NaBH₄ (276mg, 7.28mmol) 于 MeOH (24mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应物用饱和 NH₄Cl (水溶液) 淬灭。将所得混合物用 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 且经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (770mg)。MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 342.0。

[0355] 步骤6: 6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺



[0357] 将 N-(6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (770mg, 2.24mmol) 和 HCl (4M 于 1,4-二噁烷中) (1.7mL, 6.74mmol) 于 1,4-二噁烷 (11.5mL) 中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。将所得混合物在减压下浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

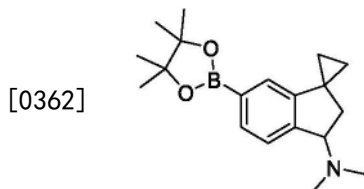
[0358] 步骤7: 6'-溴-N,N-二甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺



[0360] 向 6'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺 (550mg, 2.31mmol) 和 NaOAc

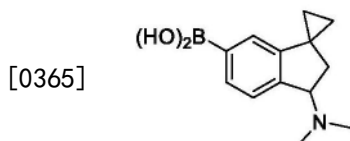
(189mg, 2.31mmol) 于 DCE (25mL) 中的混合物中添加 AcOH (10mL) 和甲醛 (694mg, 23.1mmol)。将所得混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。在 50℃ 下向以上混合物中添加 STAB (1.47g, 6.93mmol)。将所得混合物再在 50℃ 下搅拌 2 小时。所得混合物用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 且经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题产物 (390mg)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺266.0。

[0361] 步骤8: N,N-二甲基-6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺



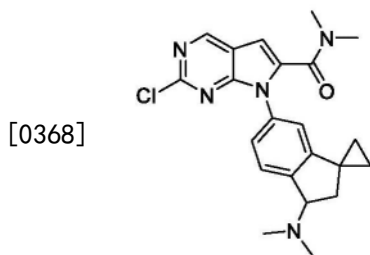
[0363] 向 6'-溴-N,N-二甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺 (390mg, 1.46mmol) 和双(频哪醇基)二硼 (556mg, 2.19mmol) 于 1,4-二噁烷 (6mL) 中的混合物中添加 KOAc (287.6mg, 2.93mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (107mg, 0.14mmol)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。所得混合物用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 且经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。将残余物通过制备型 TLC 纯化, 得到标题产物 (250mg)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺314.0。

[0364] 步骤9: (3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-6'-基)硼酸



[0366] 向 N,N-二甲基-6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-3'-胺 (250mg, 0.79mmol) 和高碘酸钠 (512mg, 2.34mmol) 于 THF/H₂O (4mL/1mL) 中的混合物中添加 HCl (1M, 0.56mL, 0.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型 TLC 纯化, 得到标题产物 (110mg)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺232.0。

[0367] 步骤10: 2-氯-7-(3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-6'-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[0369] 向 (3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]-6'-基)硼酸 (110mg, 0.47mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (132mg, 0.58mmol) 于 ACN 中的搅拌溶液中添加乙酸铜 (86mg, 0.47mmol) 和 TEA (0.13mL, 0.95mmol)。向以上混合物中添加 4A MS。将所得混合物在 80℃ 下在氧气气氛下搅拌过夜。所得混合物用 EtOAc (3×30mL)

萃取。合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 且经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题产物 (70mg)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.0。

[0370] 步骤11: 7-(3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-6'-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0371] 向2-氯-7-(3'-(二甲基氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茛]-6'-基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (104mg, 0.25mmol) 和 (3S,4R)-4-氨基氧杂环己烷-3-醇盐酸盐 (58mg, 0.38mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (2.4mL) 中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (247.6mg, 0.76mmol) 和[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯 (21.3mg, 0.03mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。所得混合物用EtOAc (3×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 且经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到标题产物 (10.9mg)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.38-2.22 (m, 7H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.16-0.92 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491.3。

[0372] 测定

[0373] 生物化学测定

[0374] CDK4/细胞周期蛋白D1和CDK6/细胞周期蛋白D3生化测定

[0375] 在基于时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 方法的测定中测试本文所公开的化合物对CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3激酶的抑制。在384孔低容量黑板中, 在含有CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3、1mM ATP、0.15 μM Rb (Ser780)-生物素底物和0-10 μM 化合物的反应混合物中, 在含有50mM HEPES pH7.0、0.02% Na_3N 、0.01% BSA、0.1mM原钒酸盐、50mM MgCl_2 、1mM DTT和0.005% Tween-20的缓冲液中进行所述测定。将激酶与化合物一起在室温下培育60分钟, 并通过添加ATP和Rb (Ser780)-生物素底物引发反应。在室温下反应120分钟后, 根据制造商的说明 (Cisbio Bioassays) 添加等体积的终止/检测溶液。终止/检测溶液含有检测缓冲液 (Cisbio Bioassays) 中的链霉亲和素-XL665和抗-pRb (Ser780)mAb-Eu穴状化合物。将板在室温下培育60分钟, 并在PHERAstar FSX酶标仪 (BMG Labtech) 上记录TR-FRET信号 (ex337 nm, em665 nm/620nm)。基于665nm处的荧光与620nm处的荧光的比率计算在浓度增加的化合物存在下CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3激酶活性的抑制百分比。通过Dotmatics将数据拟合到四参数逻辑方程, 得到每种化合物的 IC_{50} 。

[0376] 活性表

[0377] 表1中的每种化合物在一种或多种CDK4生物化学测定中进行了测试, 并且发现其中具有活性。

[0378] 表1.

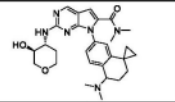
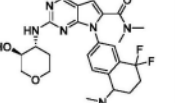
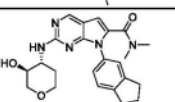
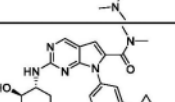
[0379]

化合物编号	结构	CDK4/细胞周期蛋白 D1 IC ₅₀ (nM)	CDK6/细胞周期蛋白 D3 IC ₅₀ (nM)
帕博西利		10	14

[0380]

WO2019207463 中的实施例 A94		5.0	120
WO2020212865 中的实施例 2		8.8	37
实施例 1		68	1041
实施例 2		360	8403
实施例 3		72	3540
实施例 4		9.7	778
实施例 5		51	5059
实施例 6		22	2772
实施例 7		5.9	710
实施例 8		143	6759
实施例 9		12	779

[0381]

实施例 10		13	584
实施例 11		2.1	103
实施例 12		42	3471
实施例 13		38	2682

[0382] 应理解,如果在本文提及任何现有技术的出版物,则此类提及并不构成承认该出版物形成任何国家的本领域公知常识的一部分。

[0383] 在以下的权利要求书中和在本发明前面的描述中,除了当上下文由于表达语言或必要暗示而另有要求之为,词语“包括/包含(comprise)”或变化形式,诸如“包括/包含(comprises/comprising)”以包括性含义使用,即在本发明的各个实施方案中指定存在说明的特征而不是排除存在另外的特征或添加另外的特征。

[0384] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实例的方式对前述发明进行了一些详细的描述,但对本领域技术人员显而易见的是,将实施某些微小的改变和修改。因此,描述和实例不应被理解为限制本发明的范围。

[0385] 已引用了许多参考文献,其公开内容通过引用整体并入本文。