



(10) 授权公告号 CN 113227103 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 01

(21) 申请号 201980074583.3

(22) 申请日 2019.09.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113227103 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(30) 优先权数据
62/733,061 2018.09.18 US
62/749,655 2018.10.23 US
62/810,911 2019.02.26 US
62/883,120 2019.08.06 US
62/883,121 2019.08.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/051590 2019.09.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/061101 EN 2020.03.26

(73) 专利权人 尼坎治疗公司
地址 美国特拉华州

(72) 发明人 傅继平 姜焱 何一刚

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2017211303 A1, 2017.12.14
W0 2018013597 A1, 2018.01.18

审查员 黄凯

权利要求书3页 说明书119页

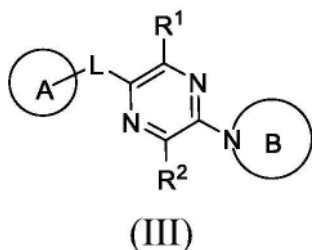
(54) 发明名称

作为SRC同源-2磷酸酶抑制剂的三取代的杂芳基衍生物

(57) 摘要

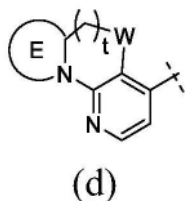
本公开提供了某些三取代的杂芳基衍生物，其为Src同源-2磷酸酶(SHP2)抑制剂并因此可用于治疗通过抑制SHP2可治疗的疾病。还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

1. 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

环A为式 (d) 的杂芳基:



其中:

t为0、1或2;

环E为含有独立地选自O和N的1或2个杂原子的5或6元杂环,其中剩余原子为碳;并且W为O;其被R^a、R^b和/或R^c取代,其中R^a和R^b独立地选自氢、烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、羟基和氰基,并且R^c为氢、烷基、卤素、羟基或烷氧基;或

当R^a和R^c连接至同一个碳原子时,R^a和R^c与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基;

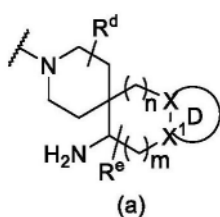
R¹为氢或氘;

R²为羟基烷基;

L为S;

并且

 为式 (a) 的环:



其中:

m为0或1;

n为0或1;条件是m+n为1或2;

R^d为氢、烷基或卤素;

R^e为氢、烷基、卤素或卤代烷基;或

环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子,并且环D可以任选地被一个或两个基团取代,该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基和烷氧基;

其中

“烷氧基”是指-OR基团,其中R是烷基;

“烷氧基烷基”是指被至少一个烷氧基取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或具有3至6个碳的支链一价烃基;

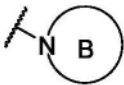
“亚环烷基”是指任选被一个或两个取代基取代的具有3至6个碳原子的单环饱和二价烃基,该取代基独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基和氰基;

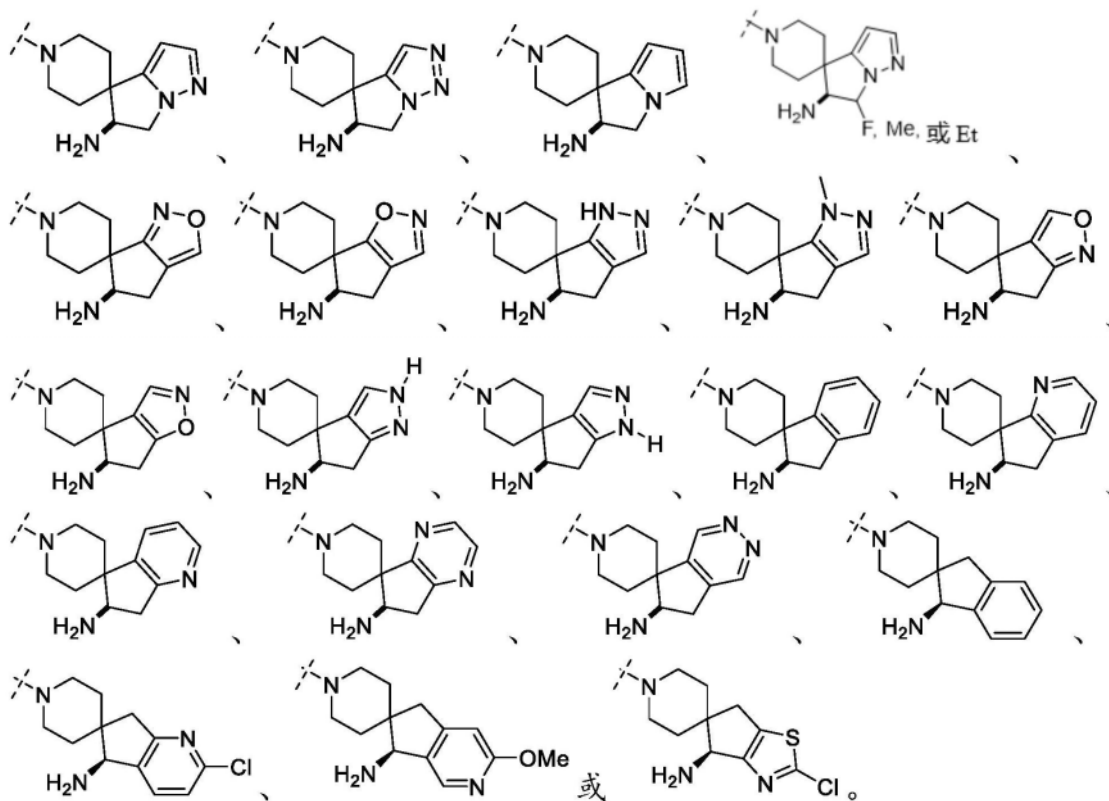
“羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或具有3至6个碳的支链一价烃基,条件是如果存在两个羟基,则它们二者不在同一个碳原子上;

“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基;和

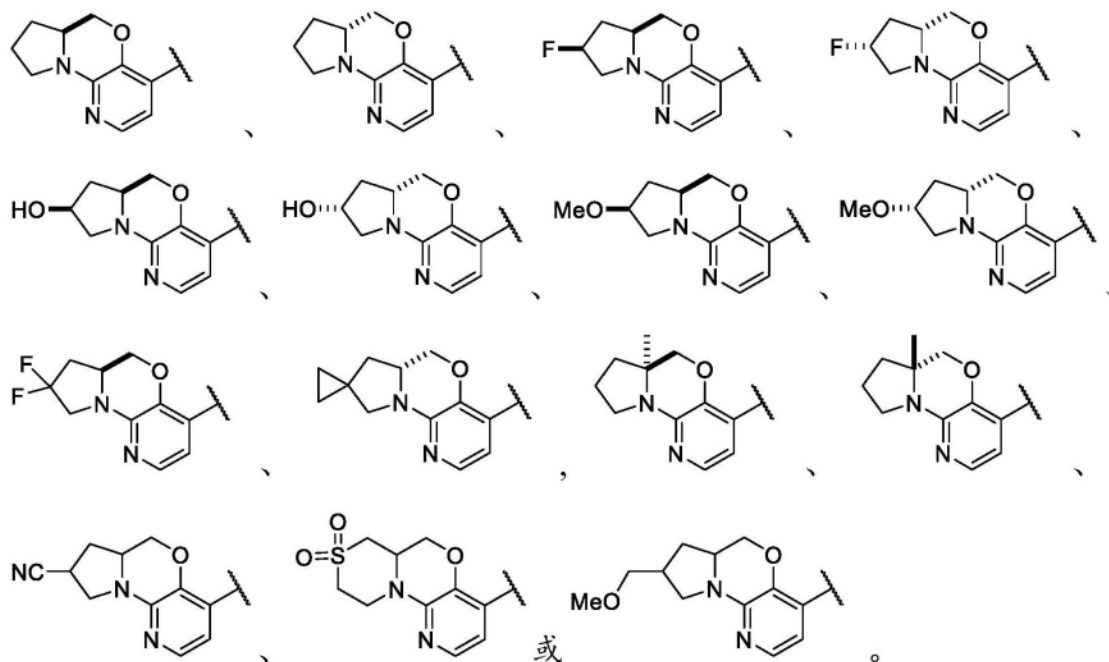
上文中出现的“烷基”是指具有1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或具有3至6个碳原子的支链的饱和一价烃基。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为羟基甲基。

3. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中  为:



4. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为:



5. 药物组合物,其包含权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于治疗通过抑制患者中SHP2可治疗的疾病的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途,其中该疾病选自癌症、努南综合征和Leopard综合征。

8. 权利要求7的用途,其中该癌症选自肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤和急性髓性白血病。

9. 根据权利要求5所述的药物组合物在制备适用于治疗通过抑制患者中SHP2可治疗的疾病的药物中的用途。

10. 权利要求9的用途,其中该疾病选自癌症、努南综合征和Leopard综合征。

11. 权利要求10的用途,其中该癌症选自肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤和急性髓性白血病。

作为SRC同源-2磷酸酶抑制剂的三取代的杂芳基衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是国际申请,要求享有2018年9月18日提交的美国临时申请号62/733,061、2018年10月23日提交的美国临时申请号62/749,655、2019年2月26日提交的美国临时申请号62/810,911、2019年8月6日提交的美国临时申请号62/883,120和2019年8月6日提交的美国临时申请号62/883,121的权益;其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本公开提供了某些三取代的杂芳基衍生物,其为Src同源-2磷酸酶(SHP2)抑制剂并因此可用于治疗通过抑制SHP2可治疗的疾病。还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

[0004] 发明背景

[0005] SHP2是在多种组织和细胞类型中普遍表达的非受体蛋白磷酸酶(参见综述:Tajan M等人,Eur J Med Genet 2016 58(10):509-25;Grossmann KS等人,Adv Cancer Res 2010 106:53-89)。SHP2由在其NH₂末端上的两个Src同源2(N-SH2和C-SH2)结构域、催化PTP(蛋白质-酪氨酸磷酸酶)结构域、以及具有调节特性的C末端尾部构成。在基础状态下,SH2结构域与PTP结构域之间的分子间相互作用阻止底物进入催化口袋,使SHP2保持为封闭的、被自动抑制的(auto-inhibited)构象。响应于刺激,带有磷酸酪氨酸基序的SHP2活化蛋白与SH2结构域结合,导致活性位点的暴露以及SHP2的酶促活化。

[0006] SHP2在基本细胞功能中起重要作用,该基本细胞功能包括增殖、分化、细胞周期维持以及迁移。通过将其相关信号分子去磷酸化,SHP2响应于广泛范围的生长因子、细胞因子和激素来调节多种细胞内信号传导途径。SHP2参与的细胞信号传导过程包括RAS-MAPK(促分裂原活化蛋白激酶)途径、PI3K(磷酸肌醇3-激酶)-AKT途径、以及JAK-STAT途径。

[0007] RAS-MAPK信号传导途径对于肿瘤形成和维持至关重要。编码该途径多种组分的基因(包括RTK(受体酪氨酸激酶)、SHP2、NF1、RAS或RAF)在癌症中突变,导致MAPK信号传导的上调。SHP2在该途径中还起到信号增强的作用,作用于RTK的下游和RAS的上游。经证实,RTK驱动的癌细胞依赖SHP2生存。因此,已经提出SHP2抑制作为RTK驱动的癌症的有效治疗方式(参见Prahallad,A.等人Cell Reports 12,1978-1985(2015);Chen YN,Nature 535,148-152(2016))。

[0008] 已经做出很多努力来开发针对RAS-MAPK途径上各种节点的药理学药剂,如RTK抑制剂、BRAF抑制剂以及MEK抑制剂,用以治疗癌症。尽管这些试剂显示出良好的初始功效,但是频繁发生对这些试剂的抗药性。抗药性的一个常见机制涉及RTK的活化,其刺激MAPK信号传导的再活化。由于多个RTK的下游需要SHP2用于信号转导,所以SHP2抑制可能为预防针对靶向MAPK途径的抗癌药物的抗药性提供一般策略。临床前模型的最近研究已经示出,当SHP2抑制与以下组合时克服了抗药性并且提供了协同治疗效果:ALK抑制剂(参见Dardaei L等人.Nat Med.24,512-17(2018))、MEK抑制剂(参见Mainardi,S.等人.Nat.Med.<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0023-9>(2018);Ruess,D.A.等人.Nat.Med.<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0023-9>(2018))。

doi.org/10.1038/s41591-018-0024-8 (2018); Wong, G. S. 等人. Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0022-x> (2018); Fedele C 等人. Cancer Discov pii:CD-18-0444. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0444 (2018)) 或 BRAF 抑制剂 (参见 Prahallad, A. 等人. Cell Reports 12, 1978-1985 (2015)). 特别地, 已经确定 MEK/SHP2 的组合抑制具有治疗由 KRAS (最常见的突变的致癌基因) 驱动的癌症的潜力。尽管已投入了多年的努力, 直接靶向 KRAS 的抑制剂尚未成功开发用于临床应用。抑制 MEK (KRAS 的下游效应子) 仅暂时抑制 MAPK 信号传导。MEK/SHP2 双重抑制的发现在为更好地理解且有疗效地针对 KRAS 驱动的癌症的长期努力中获得了重要进展。

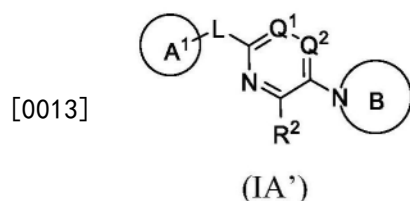
[0009] 鉴于 SHP2 所起到的基本生理功能, 预期针对 SHP2 失调具有广泛的治疗应用。PTPN11 (编码 SHP2 的基因) 中的功能获得性的突变与若干种人类疾病有因果联系, 这些人类疾病包括努南综合征、幼年型粒单核细胞白血病、急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、以及急性 B 淋巴母细胞性白血病。SHP2 起到致癌基因的作用, 并且其过表达和/或激活突变在多种实体瘤中有所报导, 如神经母细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌、黑色素瘤以及肝细胞癌。

[0010] 此外, 据信 SHP-2 通过使 CD28 去磷酸化来介导多种受体 (例如 PD-1) 的抑制性免疫检查点信号传导。为支持这个观点, 显性负性 SHP-2 废除 PD-1 信号传导途径并且恢复细胞毒性 CAR T 细胞的功能。因此, SHP-2 抑制剂具有用在与现有靶向和免疫肿瘤学 (IO) 试剂的组合疗法中的潜力。

[0011] 除了人类肿瘤之外, SHP2 的表达增加或活性增加还涉及自身免疫性疾病的发病机理, 所述自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮 (Wang J 等人. J Clin Invest. 2016 Jun 1; 126 (6): 2077-92) 以及类风湿性关节炎 (参见 Stanford S. M 等人. Arthritis Rheum. 2013 May; 65 (5): 1171-80; Maeshima K 等人. JCI Insight. 2016 May 19; 1 (7)). 最近, SHP2 还被表征为 TGFβ-诱导的 JAK2/STAT3 信号传导的分子检查点, 表明 SHP2 抑制可以提供对于治疗纤维化的治疗益处 (参见 Zehender A 等人. Nat Commun. 2018 Aug 14; 9 (1): 3259)。因此, SHP2 代表了开发治疗多种疾病的新颖疗法的极具吸引力的目标。

发明内容

[0012] 提供了式 (IA') 化合物或其药学上可接受的盐:



[0014] 其中:

[0015] 环 A¹ 为稠合的三环杂芳基或环烷基稠合的双环杂芳基环, 其取代有 R^a、R^b 和/或 R^c, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、烷氧基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-S(O)R、-S(O)₂R、-C(O)R、-OR'、-NR' C(O)R、-NR' SO₂R、-OC(O)NR' R'、-C(O)NR' R'、-S(O)₂NR' R'、-

NR' R'' 或 -NR' C(O)C(O)R, 其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基, 并且R' 和R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基; 或R' 和R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基; 或

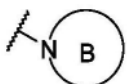
[0016] 当R^c和R^a连接至稠合的杂芳基环的同一个碳时, 则R^c和R^a与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基或亚杂环基;

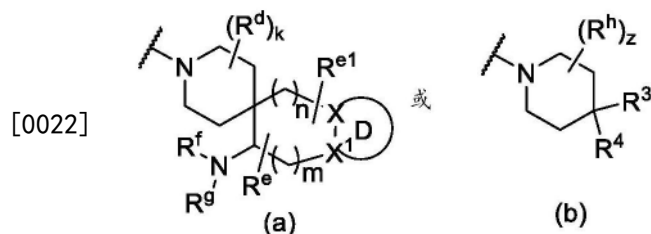
[0017] Q¹为N或CR¹, 其中R¹为氢或氘;

[0018] Q²为N或CH或CD;

[0019] R²为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、-CD₂OH、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基;

[0020] L为键、O、S、S(O)、S(O)₂或CR⁵R⁶, 其中R⁵和R⁶独立地为氢或烷基; 并且

[0021]  为式 (a) 或 (b) 的环:



[0023] 其中:

[0024] m为0、1或2;

[0025] n为0、1或2, 其中当n为2时, 则CH₂中的一个可以被O、S或SO₂替换; 条件是m+n为1、2或3;

[0026] k为0、1或2;

[0027] z为0、1或2;

[0028] 每个R^d独立地为氢、烷基或卤素;

[0029] R^e和R^{e1}独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基; 或

[0030] 当R^e和R^{e1}连接至同一个碳原子时, 则R^e和R^{e1}与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;

[0031] R^f和R^g独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0032] 每个R^h独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基; 或

[0033] 当一个R^h连接至哌啶 (b) 环的碳2或3并且第二个R^h连接至哌啶 (b) 环的碳5或6时, 氮原子在1位, 则第一个和第二个R^h组合形成亚烷基链;

[0034] 环D为苯基或5或6元杂芳基环, 该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子, 并且环D可以任选地被一个或两个基团取代, 该基团独立地选自烷基、

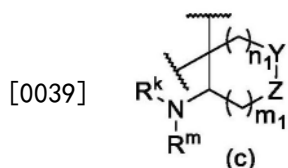
卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基；

[0035] X和 X^1 独立地为N或C,条件是X和 X^1 中的仅一个可以为N；

[0036] R^3 为氨基或氨基烷基；

[0037] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基或4至6元杂环基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分以及杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砷和烷基磺酰基；或

[0038] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环：



[0040] 其中：

[0041] m_1 为0、1或2；

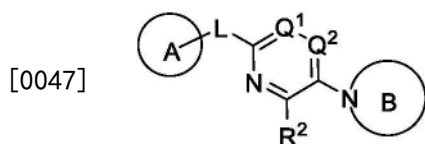
[0042] n_1 为0、1或2；条件是 m_1+n_1 为1、2或3；

[0043] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0044] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、S(O)、S(O)₂或NH；并且X和Y中的另一个为 CH_2 ；并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基；或

[0045] 当 R^n 和 R^o 连接至同一个碳原子时,则 R^n 和 R^o 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

[0046] 在第一方面中,提供了式(I')化合物或其药学上可接受的盐：



[0048] (I')

[0049] 其中：

[0050] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ,其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、烷氧基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-S(O)R、S(O)₂R、-C(O)R、-OR'、-NR'C(O)R、-NR'SO₂R、-OC(O)NR'R''、-C(O)NR'R''、-S(O)₂NR'R''、-NR'R''或-NR'C(O)C(O)R,其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的

杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；或R'和R''与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基；或

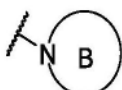
[0051] 当R^c和R^a连接至环烷基或稠合的杂芳基环的同一个碳时，则R^c和R^a与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基；

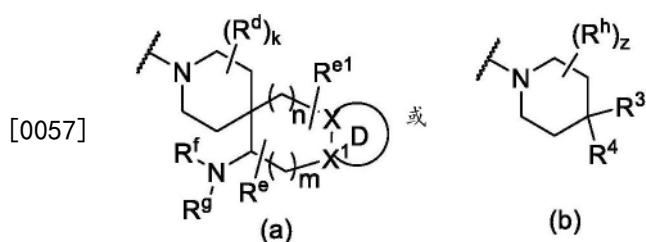
[0052] Q¹为N或CR¹，其中R¹为氢或氘；

[0053] Q²为N或CH或CD；

[0054] R²为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、-CD₂OH、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基；

[0055] L为键、O、S、S(O)、S(O)₂或CR⁵R⁶，其中R⁵和R⁶独立地为氢或烷基；并且

[0056]  为式(a)或(b)的环：



[0058] 其中：

[0059] m为0、1或2；

[0060] n为0、1或2，其中当n为2时，则CH₂中的一个可以被O、S或SO₂替换；条件是m+n为1、2或3；

[0061] k为0、1或2；

[0062] z为0、1或2；

[0063] 每个R^d独立地为氢、烷基或卤素；

[0064] R^e和R^{e1}独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基；或

[0065] 当R^e和R^{e1}连接至同一个碳原子时，则R^e和R^{e1}与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基；

[0066] R^f和R^g独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0067] 每个R^h独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基；或

[0068] 当一个R^h连接至哌啶(b)环的碳2或3并且第二个R^h连接至哌啶(b)环的碳5或6时，氮原子在1位，则第一个和第二个R^h可组合形成亚烷基链；

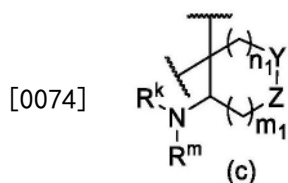
[0069] 环D为苯基或5或6元杂芳基环，该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子，并且环D可以任选地被一个或两个基团取代，该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基；

[0070] X和X¹独立地为N或C，条件是X和X¹中的仅一个可以为N；

[0071] R³为氨基或氨基烷基；

[0072] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基或4至6元杂环基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分以及杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砦和烷基磺酰基;或

[0073] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



[0075] 其中:

[0076] m_1 为0、1或2;

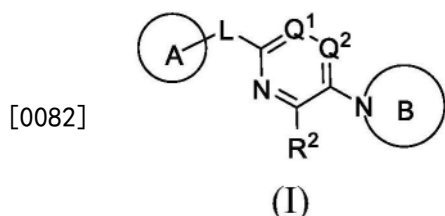
[0077] n_1 为0、1或2;条件是 m_1+n_1 为1、2或3;

[0078] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0079] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、S(O)、S(O)₂或NH;并且X和Y中的另一个为 CH_2 ;并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砦、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基;或

[0080] 当 R^n 和 R^o 连接至同一个碳原子时,则 R^n 和 R^o 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

[0081] 在第一方面的第一实施方案中,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0083] 其中:

[0084] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ,其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-S(O)R、S(O)₂R、-C(O)R、-NR'C(O)R、-NR'SO₂R、-C(O)NR'R''、-S(O)₂NR'R''、-NR'R''或-NR'C(O)C(O)R,其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;或R'和R''与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;或

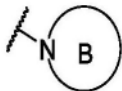
[0085] 当 R^c 和 R^a 连接至环烷基或稠合的杂芳基环的同一个碳时,则 R^c 和 R^a 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;

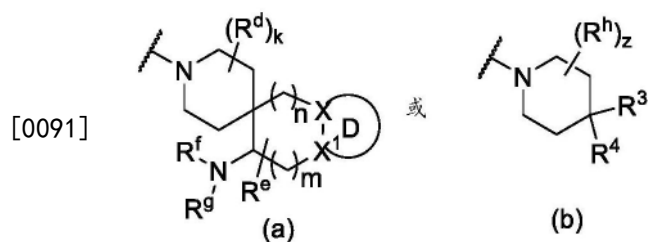
[0086] Q^1 为N或 CR^1 ,其中 R^1 为氢或氘;

[0087] Q^2 为N或CH或CD;

[0088] R^2 为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、 $-CD_2OH$ 、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基;

[0089] L为键、O、S、S(O)、S(O)₂或 CR^5R^6 ,其中 R^5 和 R^6 独立地为氢或烷基;并且

[0090]  为式 (a) 或 (b) 的环:



[0092] 其中:

[0093] m为0、1或2;

[0094] n为0、1或2;条件是m+n为1、2或3;

[0095] k为0、1或2;

[0096] z为0、1或2;

[0097] 每个 R^d 独立地为氢、烷基或卤素;

[0098] R^e 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基;

[0099] R^f 和 R^g 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0100] 每个 R^h 独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基;或

[0101] 当一个 R^h 连接至哌啶 (b) 环的碳2或3并且第二个 R^h 连接至哌啶 (b) 环的碳5或6时,氮原子在1位,则第一个和第二个 R^h 可组合形成亚烷基链;

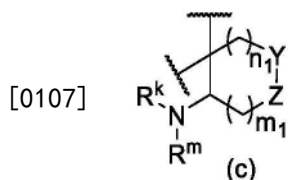
[0102] 环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括X和 X^1 在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子,并且环D可以任选被一个或两个基团取代,该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基;

[0103] X和 X^1 独立地为N或C;条件是X和 X^1 中的仅一个可以为N;

[0104] R^3 为氨基或氨基烷基;

[0105] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分或杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砷或烷基磺酰基;或

[0106] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式 (c) 的环:



[0108] 其中:

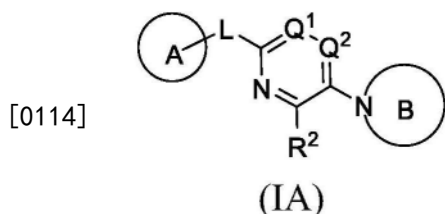
[0109] m_1 为 0、1 或 2;

[0110] n_1 为 0、1 或 2; 条件是 $m_1 + n_1$ 为 1、2 或 3;

[0111] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0112] Y 和 Z 中的一个为 CH_2 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 NH; 并且 X 和 Y 中的另一个为 CH_2 ; 并且其中式 (c) 的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0113] 在第一方面的第二实施方案中, 提供了式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0115] 其中:

[0116] 环 A 为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环, 每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c , 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基, 并且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基; 或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;

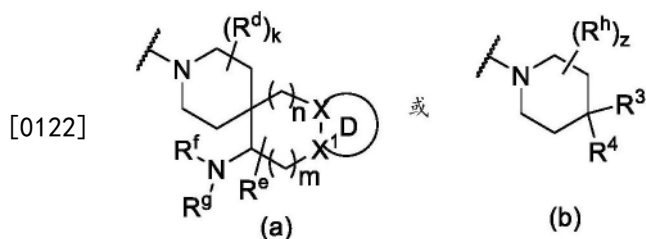
[0117] Q^1 为 N 或 CR^1 , 其中 R^1 为氢或氘;

[0118] Q^2 为 N 或 CH 或 CD;

[0119] R^2 为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、 $-\text{CD}_2\text{OH}$ 、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基;

[0120] L 为键、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 CR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 独立地为氢或烷基; 并且

[0121] 为式 (a) 或 (b) 的环:



[0123] 其中：

[0124] m 为0、1或2；

[0125] n 为0、1或2；条件是 $m+n$ 为1、2或3；

[0126] k 为0、1或2；

[0127] z 为0、1或2；

[0128] 每个 R^d 独立地为氢、烷基或卤素；

[0129] R^e 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基；

[0130] R^f 和 R^g 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0131] 每个 R^h 独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基；或

[0132] 当一个 R^h 连接至哌啶 (b) 环的碳2或3并且第二个 R^h 连接至哌啶 (b) 环的碳5或6时，氮原子在1位，则第一个和第二个 R^h 可组合形成亚烷基链；

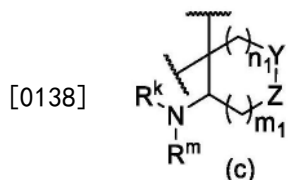
[0133] 环D为苯基或5或6元杂芳基环，该杂芳基环包括X和 X^1 在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子，并且环D可以任选被一个或两个基团取代，该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基；

[0134] X和 X^1 独立地为N或C；条件是X和 X^1 中的仅一个可以为N；

[0135] R^3 为氨基或氨基烷基；

[0136] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基，其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分或杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j 取代， R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砷和烷基磺酰基；或

[0137] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式 (c) 的环：



[0139] 其中：

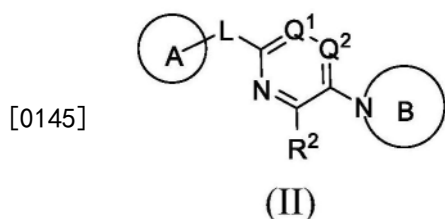
[0140] m_1 为0、1或2；

[0141] n_1 为0、1或2；条件是 m_1+n_1 为1、2或3；

[0142] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0143] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、S(O)、S(O)₂或NH;并且X和Y中的另一个为 CH_2 ;并且其中式(c)的环被Rⁿ和/或R^o取代,Rⁿ和R^o独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0144] 在第二方面中,提供了式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0146] 其中:

[0147] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有R^a、R^b和/或R^c,其中R^a和R^b独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且R^c为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR'R'',其中R为烷基、环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且R'和R''独立地为氢或烷基;或R'和R''与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;或

[0148] 当R^c和R^a连接至环烷基或稠合的杂芳基环的同一个碳时,则R^c和R^a与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;

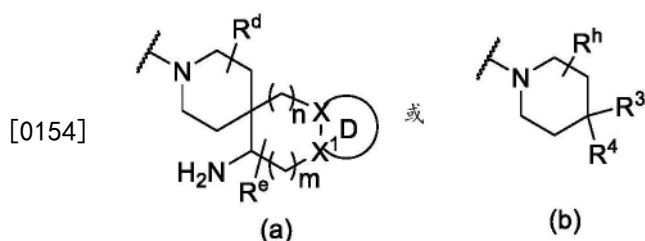
[0149] Q¹为N或CR¹,其中R¹为氢或氘;

[0150] Q²为N、CH或CD;

[0151] R²为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、-CD₂OH、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基;

[0152] L为键、O、S、S(O)、S(O)₂或CR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶独立地为氢或烷基;并且

[0153] 为式(a)或(b)的环:



[0155] 其中:

[0156] m为0、1或2;

[0157] n为0、1或2;条件是m+n为1、2或3;

[0158] R^d为氢或烷基;

[0159] R^e为氢、烷基、卤素或氧代基;

[0160] R^h独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基;

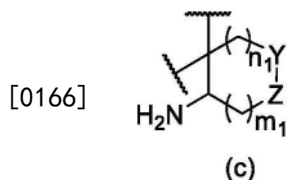
[0161] 环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O或S的一至三个杂原子,并且环D可以任选被烷基取代;

[0162] X和X¹独立地为N或C;条件是X和X¹中的仅一个可以为N;

[0163] R³为氨基或氨基烷基;

[0164] R⁴为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基或杂环基被Rⁱ和/或R^j取代,Rⁱ和R^j独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷和烷基磺酰基;或

[0165] R³和R⁴与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



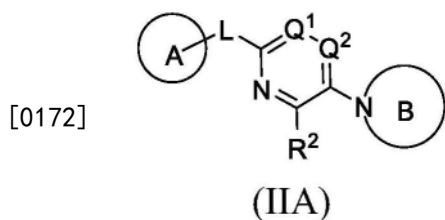
[0167] 其中:

[0168] m₁为0、1或2;

[0169] n₁为0、1或2;条件是m₁+n₁为1、2或3;

[0170] Y和Z中的一个为CH₂、O、S、SO、SO₂或NH;并且X和Y中的另一个为CH₂;并且其中式(c)的环被Rⁿ和/或R^o取代,Rⁿ和R^o独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基和氧代基。

[0171] 在第二方面的实施方案中,提供了式(IIA)化合物或其药学上可接受的盐:



[0173] 其中:

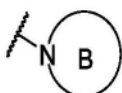
[0174] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有R^a、R^b和/或R^c,其中R^a和R^b独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且R^c为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR' R'',其中R为烷基、环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且R'和R''独立地为氢或烷基;或R'和R''与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;

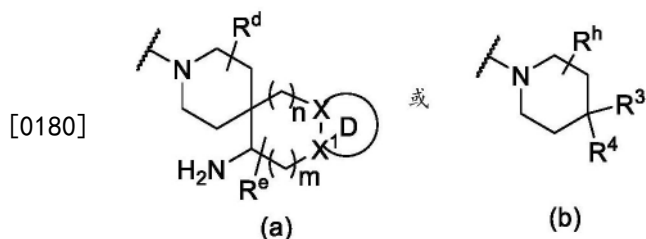
[0175] Q¹为N或CR¹,其中R¹为氢或氘;

[0176] Q²为N、CH或CD;

[0177] R²为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、-CD₂OH、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基;

[0178] L为键、O、S、S(O)、S(O)₂或CR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶独立地为氢或烷基;并且

[0179]  为式(a)或(b)的环:



[0181] 其中：

[0182] m 为0、1或2；

[0183] n 为0、1或2；条件是 $m+n$ 为1、2或3；

[0184] R^d 为氢或烷基；

[0185] R^e 为氢、烷基、卤素或氧代基；

[0186] R^h 独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基；

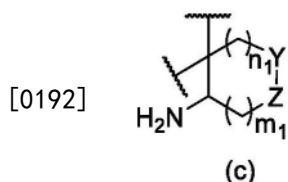
[0187] 环D为苯基或5或6元杂芳基环，该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O或S的一至三个杂原子，并且环D可以任选被烷基取代；

[0188] X和X¹独立地为N或C；条件是X和X¹中的仅一个可以为N；

[0189] R^3 为氨基或氨基烷基；

[0190] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基，其中杂芳基或杂环基被Rⁱ和/或R^j取代，Rⁱ和R^j独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷和烷基磺酰基；或

[0191] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环：



[0193] 其中：

[0194] m_1 为0、1或2；

[0195] n_1 为0、1或2；条件是 m_1+n_1 为1、2或3；

[0196] Y和Z中的一个为CH₂、O、S、SO、SO₂或NH；并且X和Y中的另一个为CH₂；并且其中式(c)的环被Rⁿ和/或R^o取代，Rⁿ和R^o独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基和氧代基。

[0197] 在第三方面中，本公开涉及药物组合物，其包含式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)、或其药学上可接受的盐；以及药学上可接受的赋形剂。

[0198] 在第四方面中，本公开涉及用于治疗通过抑制患者中SHP2可治疗的疾病的方法，该方法包括向患者、优选需要该治疗的患者给药治疗有效量的式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)，或包括向患者、优选需要该治疗的患者给药药物组合物，该药物组合物包含式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中，该疾病

是癌症。在另一个实施方案中,该疾病是选自以下的癌症:肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤(neurolastoma)、黑色素瘤和急性髓性白血病。在一个实施方案中,该疾病选自努南综合征和Leopard综合征。

[0199] 在第五方面中,本公开涉及式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0200] 在第六方面中,提供了式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物或其药学上可接受的盐(以及本文所公开的其任何实施方案)在制备用于治疗需要该治疗的患者中的疾病的药物中的用途,其中SHP2的活性有助于该疾病的病理和/或症状。

[0201] 在第七方面中,提供了抑制SHP2的方法,该方法包括使SHP2与式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)或其药学上可接受的盐接触;或使SHP2与包含式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物(或本文所述的其任何实施方案)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物接触。

[0202] 发明详述

[0203] 定义:

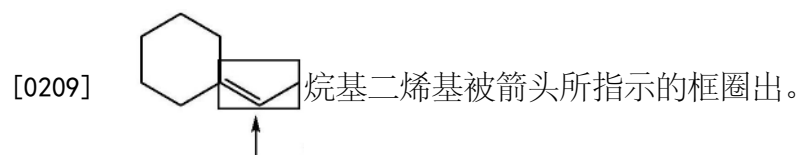
[0204] 除非另有说明,否则在本说明书和权利要求书中使用的下列术语是为了本申请的目的而定义的,并且具有以下含义:

[0205] “烷基”是指具有1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或具有3至6个碳原子的支链的饱和一价烃基,例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。本领域技术人员将认识到,术语“烷基”可包括“亚烷基”基团。

[0206] 除非另有说明,“亚烷基”是指具有1至6个碳原子的直链饱和二价烃基或具有3至6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0207] “烯基”是指含有双键的具有2至6个碳原子的直链一价烃基或具有3至6个碳原子的支链一价烃基,例如丙烯基、丁烯基等。

[0208] “烷基二烯基”是通过末端二价碳连接的如上定义的烯基。例如,在以下化合物中:



[0210] “烷硫基”是指-SR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲硫基、乙硫基等。

[0211] “烷基磺酰基”是指-SO₂R基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0212] “烷基亚砷”是指-SOR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲基亚砷、乙基亚砷等。

[0213] “氨基”是指-NH₂。

[0214] “烷基氨基”是指-NHR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或2-丙基氨基等。

[0215] “酰基氨基”是指-NHC(O)R基团,其中R是如上定义的烷基,例如乙酰基氨基、丙酰基氨基等。

[0216] “氨基烷基”是指被-NR'R''取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或具有3至6

个碳的支链一价烃基,其中R'和R"独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或烷基羰基,或R'和R"与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基,每个均如在本文中定义的,例如氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基甲基、吗啉基乙基、哌嗪-1-基乙基等。

[0217] “烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基等。

[0218] “烷氧基烷基”是指被至少一个如上定义的烷氧基(例如一个或两个烷氧基)取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或具有3至6个碳的支链一价烃基,例如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。

[0219] “烷氧基羰基”是指-C(O)OR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

[0220] “烷基羰基”是指-C(O)R基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲基羰基、乙基羰基等。

[0221] “芳基”是指具有6至10个环原子的一价单环或双环芳族烃基,例如苯基或萘基。

[0222] “芳烷基”是指-(亚烷基)-R,其中R是如上定义的芳基,例如苄基或苯乙基。

[0223] 除非另有说明,否则“环烷基”是指任选被一个或两个取代基取代的具有三至十个碳原子的单环饱和一价烃基,该取代基独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基和氰基。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、或环己基等。

[0224] “环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的环烷基,例如环丙基甲基、环己基甲基等。

[0225] “亚环烷基”是指任选被一个或两个取代基取代的具有3至6个碳原子的单环饱和二价烃基,该取代基独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基和氰基(每个均如在本文中定义的)。实例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、或亚环己基等。

[0226] “环烷基稠合的双环杂芳基”是指如下文定义的包含9或10个环原子的双环杂芳基,其稠合至如上所定义的5或6元烷基环,并且其通过双环杂芳基环的5或6元杂芳基环部分与L连接,例如6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-3-基等。

[0227] “羧基”是指-C(O)OH。

[0228] “二烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R和R'是如上定义的烷基,例如二甲基氨基、甲基乙基氨基等。

[0229] “氨基磺酰基”是指-SO₂NRR'基团,其中R和R'独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、或烷氧基烷基(每个均如在本文中定义的),例如氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基等。

[0230] “氨基羰基”是指-SO₂NRR'基团,其中R和R'独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、或烷氧基烷基(每个均如在本文中定义的),例如氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、乙基甲基氨基羰基等。

[0231] “稠合的杂芳基”是指双环或三环,其中杂芳基环稠合至杂环基环,每个环如本文所定义。实例包括但不限于6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪、5,6,6a,7,8,9-六氢吡咯并[1,2-a][1,8]萘啶、7,8-二氢-6H-吡咯并[2',1':2,3]咪唑并[4,5-b]吡啶、6'H,8'H-螺[环氧丙烷-3,7'-吡咯并[2',1':2,3]咪唑并[4,5-b]吡啶]、5,6,8,9-四氢吡喃并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶、5,7,8,9-四氢吡喃并[3',4':4,5]-吡咯

并[2,3-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、5,6,7,9-四氢吡喃并[3',4':4,5]吡咯并[3,2-b]吡啶、6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪、(S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪和(R)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪。

[0232] “卤素”是指氟、氯、溴、或碘,优选氟或氯。

[0233] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子,例如一至五个卤素原子,如氟或氯取代的如上定义的烷基,包括被不同卤素取代的那些,例如-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂等。当烷基仅被氟取代时,在本申请中其可以被称作氟代烷基。

[0234] “卤代烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的卤代烷基,例如-OCF₃、-OCHF₂等。当R是其中烷基仅被氟取代的卤代烷基时,在本申请中其可以被称作氟代烷氧基。

[0235] “羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的具有1至6个碳原子的直链一价烷基或具有3至6个碳的支链一价烷基,条件是如果存在两个羟基,则它们二者不在同一个碳原子上。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基-乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基,优选2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基和1-(羟基甲基)-2-羟基乙基。

[0236] “杂环基”是指具有4至10个环原子的饱和或不饱和一价单环或双环的环,其中一个、两个或三个环原子是选自N、O、和S(O)_n的杂原子,其中n为0至2的整数,剩余环原子为C。此外,杂环基环中的一个或两个环碳原子可以任选被-CO-基团替换。更确切地,术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢-吡喃基、硫代吗啉基、6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、6,7-二氢嘧啶并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(9H)-酮等。当杂环基环不饱和时,其可以含有一个或两个环双键,条件是该环不是芳族的。

[0237] “亚杂环基”是指具有4至6个环原子的饱和或不饱和二价单环或双环的环,其中一个、两个或三个环原子是选自N、O和S(O)_n的杂原子,其中n为0至2的整数,剩余环原子为C。亚杂环基可以任选被一个或两个取代基取代,该取代基独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基或羟基(每个均如在本文中定义的)。

[0238] 除非另有说明,否则“杂芳基”是指具有5至10个环原子的一价单环或双环芳族基团,其中一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个或三个)环原子是选自N、O和S的杂原子,剩余环原子为碳。代表性实例包括但不限于吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基等。如在本文中定义的,术语“杂芳基”和“芳基”是互斥的。当杂芳基环含有5或6个环原子时,在本文中其也被称为5元或6元杂芳基。当杂芳基环是含有9或10个环原子的双环芳族基团时,其在本文中也称为双环杂芳基。

[0239] “杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R,其中R是如上定义的杂芳基,例如苄基或苯乙基。

[0240] 如本文单独或组合使用的,术语“氧代基”是指=O。

[0241] 当需要时,本文的任何定义可以与任何其他定义组合使用,来描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾随元素是连接到母体部分上的元素。例如,复合基团烷氧基烷基是指烷氧基通过烷基连接到母体分子上。

[0242] 本公开还包括式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 或 (IIA) 的化合物的被保护的衍生物。例如,当式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 或 (IIA) 的化合物含有如羟基、羧基、巯基的基团或含有一个或多个氮原子的任何基团时,这些基团可以被合适的保护基团保护。合适的保护基团的综合列表可以在 T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Ed., John Wiley & Sons, Inc. (2014) 中找到,其公开内容通过引用以其全文并入本文。式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 或 (IIA) 的化合物的被保护的衍生物可以通过本领域熟知的方法制备。

[0243] 本公开还包括式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 或 (IIA) 的化合物和/或其药学上可接受的盐的多晶型形式和氘化形式。

[0244] 术语“前药”是指在体内具有更高活性的化合物。本文所公开的某些化合物还可以前药存在,如在 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) 中所述。本文所述化合物的前药是化合物的结构修饰形式,其在生理条件下容易经历化学变化以提供活性化合物。因为在一些情况下前药比该化合物或母体药物更容易给药,所以它们经常是有用的。例如,通过口服给药它们可能是生物可利用的,而母体药物却不行。本领域已知多种多样的前药衍生物,如依赖于前药的水解裂解或氧化活化的那些。前药的实例是(但不限于)作为酯(该“前药”)给药的化合物,但是然后其代谢水解为羧酸(活性实体)。另外的实例包括化合物的肽基衍生物。

[0245] 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受并且具有所需的母体化合物的药理活性的盐。此类盐包括:

[0246] 与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等所形成的酸加成盐;或与有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等所形成的酸加成盐;或

[0247] 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替换所形成的盐;或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等)配位所形成的盐。应理解的是药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的其他信息可以在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 中找到,其通过引用以其全文并入本文。

[0248] 式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 和 (IIA) 的化合物可以具有不对称中心。含有不对称取代的原子的式 (IA')、(I')、(I)、(IA)、(II) 和 (IIA) 的化合物可以以旋光或外消旋的形式被分离。化合物的单独立体异构体可以由可商购的含有手性中心的起始材料合成制备,或通过制备对映异构体的产物的混合物随后分离,如转化为非对映异构体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当的方法来制备。除非明确地指示特定的立体化学或异构体形式,否则所有手性、非对映异构体、手性或非对映异构体形式的所有混合物以及外消旋形式均在本公开的范围之内。本领域

域技术人员还应理解的是当化合物被表示为(R)立体异构体时,其可以含有相应的(S)立体异构体作为杂质,并且反之亦然。

[0249] 某些式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)和(IIA)的化合物可以互变异构体和/或几何异构体存在。所有可能的互变异构体以及顺式和反式异构体,呈单独的形式和其混合物均在本公开的范围。此外,如在本文中使用的,术语烷基包括所述烷基的所有可能的异构体形式,尽管仅列出了几个实例。此外,当环状基团如芳基、杂芳基、杂环基是被取代的时候,它们包括所有位置异构体,尽管仅列出了几个实例。此外,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)和(IIA)的化合物的所有水合物均在本公开的范围。

[0250] 式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)和(IIA)的化合物还可以在构成该化合物的一个或多个原子处含有非天然量的同位素。非天然量的同位素可以被定义为范围从所讨论的原子在自然界发现的量至100%的量,其仅在存在一种或多种同位素富含的原子时有所不同。可以掺入本发明的化合物(如式(I)的化合物(以及本文所公开的其任何实施方案,包括特定化合物))中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。同位素标记的化合物(例如被 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可以用在化合物或底物组织分布测定中。氚化的(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而是有用的。此外,用较重的同位素如氘(即, ^2H)取代可提供某些治疗优势,因为其代谢稳定性更高(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)。在一些实施方案中,在本文所公开(包括在下表1中)的化合物中,一个或多个氢原子被 ^2H 或 ^3H 替换,或一个或多个碳原子被富含 ^{13}C -或 ^{14}C -的碳替换。正电子发射同位素(如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{15}F)可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的化合物通常可以通过遵照与本文中的方案或实施例中公开的那些类似的方法、通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0251] “任选取代的芳基”是指任选被一个、两个、或三个取代基取代的芳基,该取代基独立地选自烷基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基。

[0252] “任选取代的芳烷基”是指-(亚烷基)-R,其中R是如上定义的任选取代的芳基。

[0253] “任选取代的杂芳基”是指任选被一个、两个或三个取代基取代的如上定义的杂芳基,该取代基独立地选自烷基、烷硫基、烷基磺酰基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基。

[0254] “任选取代的杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R,其中R是如上定义的任选取代的杂芳基。

[0255] “任选取代的杂环基”是指任选被一个、两个或三个取代基取代的如上定义的杂环基,该取代基独立地选自烷基、烷硫基、烷基磺酰基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基。

[0256] “任选取代的杂环基烷基”是指-(亚烷基)-R,其中R是如上定义的任选取代的杂环基。

[0257] “药学上可接受的载体或赋形剂”是指可用于制备通常安全、无毒,并且既不是生物学上也不是其他方面不期望的药物组合物的载体或赋形剂,并且包括可为兽用以及人类药用接受的载体或赋形剂。如本说明书和权利要求中所用的“药学上可接受的载体/赋形

剂”包括一种和超过一种的此类赋形剂。

[0258] 如本文所使用的术语“约”旨在限定它所修饰的数值,表示此值在误差界限内可变。当未列出特定的误差界限(如在表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”应理解为是指涵盖 $\pm 10\%$ 、优选 $\pm 5\%$ 的范围,包括所列举值和范围。

[0259] 如本文所使用的,术语“疾病”旨在通常与术语“障碍”、“综合征”和“病症”(如在医学病症中)同义并且可以与这些术语互换使用,因为所有这些都反映了人类或动物体的或其部位之一的损害了正常功能的异常状况,其通常表现为区别的体征和症状,并导致人类或动物的寿命期限或生活质量降低。

[0260] 术语“组合疗法”是指给药两种或更多种治疗剂来治疗本公开中所述的疾病或障碍。这种给药涵盖以基本上同时的方式共同给药这些治疗剂,如在具有固定比例活性成分的单个胶囊中或者在针对每种活性成分的多个分开的胶囊中。此外,这种给药还涵盖以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍中提供药物组合的有益效果。

[0261] 术语“患者”通常与术语“受试者”同义,并且包括所有哺乳动物(包括人)。患者的实例包括人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪和兔)和宠物(如狗、猫、兔和马)。优选地,该患者是人。

[0262] 疾病的“治疗(treating或treatment)”包括:

[0263] (1) 预防该疾病,即引起该疾病的临床症状在可能暴露于或易患该疾病但尚未经历或显示该疾病症状的哺乳动物中不发展;

[0264] (2) 抑制该疾病,即阻止或降低该疾病或其临床症状的发展;或

[0265] (3) 缓解该疾病,即导致该疾病或其临床症状消退。

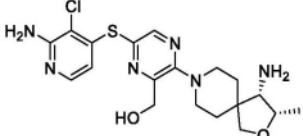
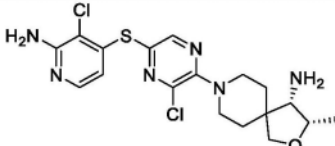
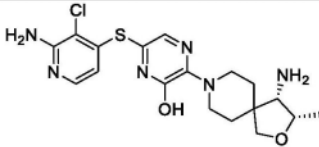
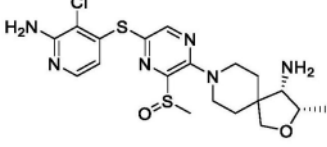
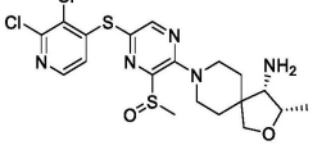
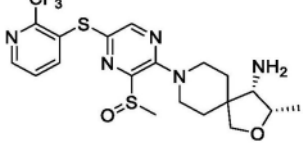
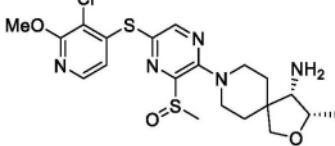
[0266] “治疗有效量”是指当向患者给药以用于治疗疾病时,足以影响该疾病的此类治疗的式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物和/或其药学上可接受的盐的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0267] 关于SHP2的术语“抑制”和“降低”或这些术语的任何变体包括任何可测量的减少或完全抑制以达到所需的结果。例如,相比于正常情况,可以存在这样的减少:约、至多约、或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、或更多、或其中可衍生的任何范围的SHP2活性下降。

[0268] 代表性的式(I)化合物公开于下表(I)中

[0269] 表1

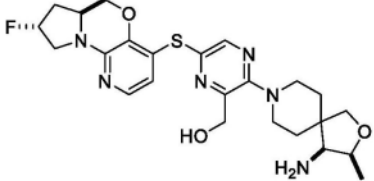
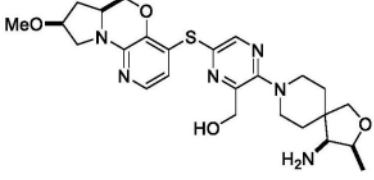
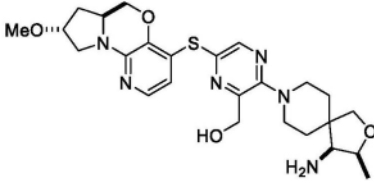
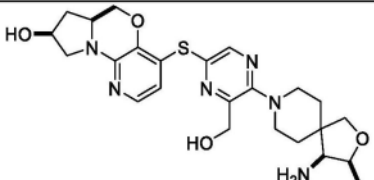
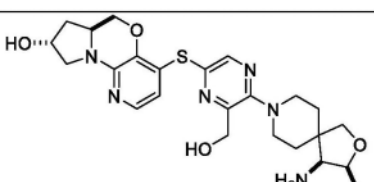
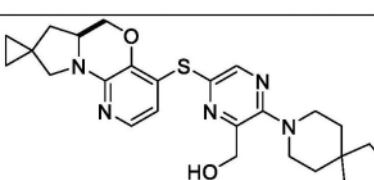
[0270]

化合物编号	结构	名称
1		(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇
2		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氯吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
3		6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-醇
4		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
5		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
6		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-8-(3-(甲基亚磺酰基)-5-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
7		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺

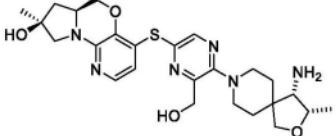
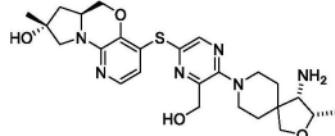
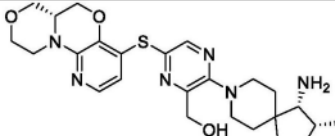
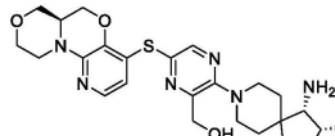
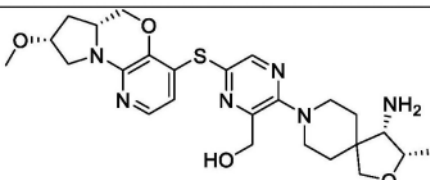
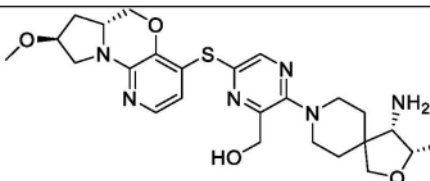
[0271]

化合物编号	结构	名称
8		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
9		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
10		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺
11		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((<i>S</i>)-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
12		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((<i>R</i>)-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
13		(<i>S</i>)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(5'-氨基-5',6'-二氢螺[吡啶-4,4'-吡咯并[1,2- <i>b</i>]吡唑]-1-基)吡嗪-2-基)甲醇
14		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6a <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-氟-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇

[0272]

化合物 编号	结构	名称
15		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-8-氟-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
16		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-8-甲氧基-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
17		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-8-甲氧基-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
18		(6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-醇
19		(6 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-醇
20		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((<i>S</i>)-6 <i>a</i> ',7'-二氢-6' <i>H</i> ,9' <i>H</i> -螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪]-4'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇

[0273]

化合物编号	结构	名称
21		(6a <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-醇
22		(6a <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-醇
23		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((<i>R</i>)-6a,7,9,10-四氢-6 <i>H</i> -[1,4]噁嗪并[4,3- <i>d</i>]吡啶并[3,2- <i>b</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
24		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((<i>S</i>)-6a,7,9,10-四氢-6 <i>H</i> -[1,4]噁嗪并[4,3- <i>d</i>]吡啶并[3,2- <i>b</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
25		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6a <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
26		[3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-甲氧基-8-氧杂-2,13-二氮杂三环[7.4.0.0 ^{2,6}]]十三碳-1(13),9,11-三烯-10-基]硫基]吡嗪-2-基]甲醇

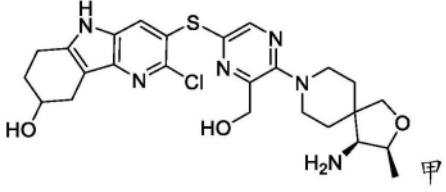
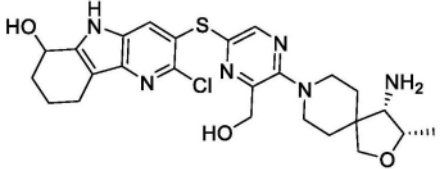
[0274]

化合物 编号	结构	名称
27		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
28		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-8-(((<i>R</i>)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
29		(6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-甲腈
30		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-8-(甲基磺酰基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇
31		氨基甲酸(6 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-基酯
32		氨基甲酸(6 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-4-((5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6 <i>a</i> ,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-8-基酯

[0275]

化合物 编号	结构	名称
33		(6-(((6a <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]-吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇
34		(6-(((6a <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]-吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇
35		(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-氨基-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-基)吡嗪-2-基)甲醇
36		13-氨基-10-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)-吡嗪-2-基)-1-甲基-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四-2-酮
37		(<i>S</i>)-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[<i>b</i>]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇
38		(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-8-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡啶-3-基)硫基)吡嗪-2-基)-甲醇

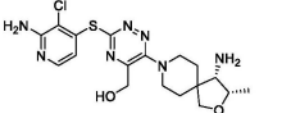
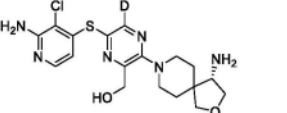
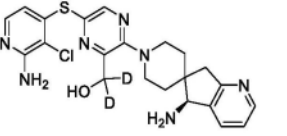
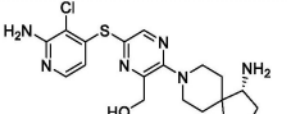
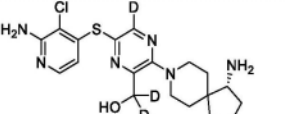
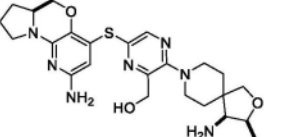
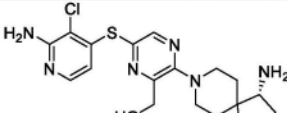
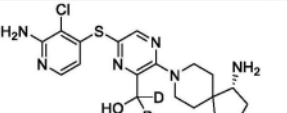
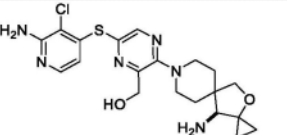
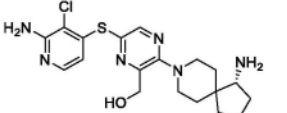
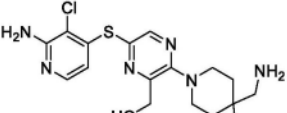
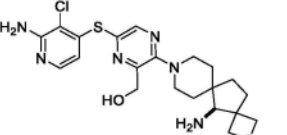
[0276]

化合物编号	结构	名称
39		3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]咪唑-8-醇甲酸盐
40		3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]咪唑-6-醇

[0277] 所考虑的另外的式(I)化合物提供在下表2中。

[0278] 表2

[0279]

1		17		46	
2		18		47	
3		19		48	
4		20		49	

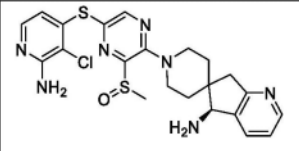
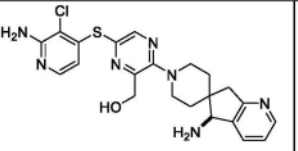
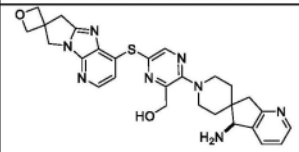
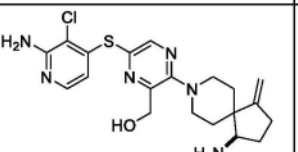
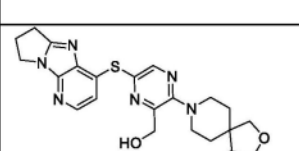
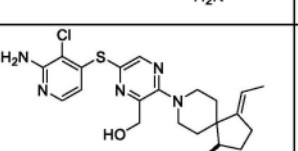
[0280]

5		21		50	
6		22		51	
7		23		52	
8		24		53	
66		25		54	
9		26		55	
10		27		56	
11		28		57	

[0281]

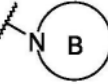
12		29		58	
13		30		59	
14		31		60	
15		32		61	
16		39		62	
33		40		63	
34		41		64	
35		42		65	

[0282]

36		43			
37		44			
38		45			

[0283] 实施方案:

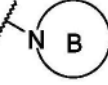
[0284] 在以下进一步的实施方案1A' 和1A至27中,本公开包括:

[0285] 1A'. 在实施方案1A' 中,提供了式(I' A) 化合物或其药学上可接受的盐,其中环A¹、L、Q¹、Q²、R³和  如在以上发明内容中所描述。

[0286] 在实施方案1A' 的第一子实施方案中,环A¹为环烷基稠合的双环杂芳基。在实施方案1A' 的第二子实施方案中,环A¹为环烷基稠合的双环杂芳基,其中该双环杂芳基环稠合至5元环烷基。在实施方案1A' 的第三子实施方案中,A¹为环烷基稠合的双环杂芳基,其中该双环杂芳基环稠合至6元环烷基。在实施方案1A' 的第四子实施方案以及其中含有的第一和第二子实施方案中,环A¹通过环烷基稠合的双环杂芳基中双环杂芳基环的5或6元部分与L连接,其中所述双环杂芳基环的5或6元部分不与所述环烷基稠合。在实施方案1A' 的第五子实施方案中,环A¹是如以下实施方案1A的第一至第四子实施方案中任一项所定义的环A。

[0287] 1A. 在实施方案1A中,提供了式(I') 化合物或其药学上可接受的盐,其中环A、L、Q¹、Q²、R³和  如在以上发明内容中所描述。

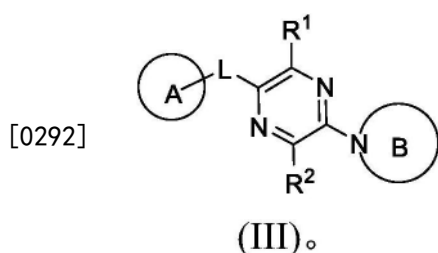
[0288] 在实施方案1A的第一子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环。在实施方案1A的第二子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂芳基环的5或6元杂芳基环。在实施方案1A的第三子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂芳基环的5或6元杂芳基环,并且环A通过稠合的三环杂芳基环中的5或6元杂芳基环部分与L连接。在实施方案1A的第四子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至5或6元单环杂芳基环的9或10元双环杂芳基环,并且环A通过稠合的三环杂芳基环中的9或10元双环杂芳基环部分与L连接。

[0289] 1. 在实施方案1中,提供了如在以上发明内容中描述的式(I)、(IA)、(II) 或(IIA) 化合物;或其药学上可接受的盐,其中环A、L、Q¹、Q²、R³和  如在以上发明内容中所描述。在实施方案1的第一子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(I)。在实施

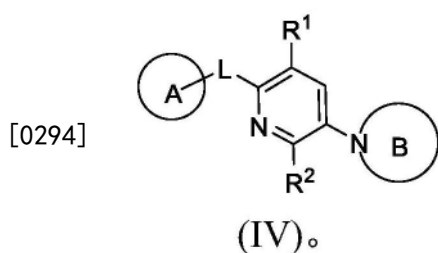
方案1的第二子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IA)。在实施方案1的第三子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(II)。在实施方案1的第四子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIA)。

[0290] 在实施方案1的子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环。在实施方案1的第二子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂芳基环的5或6元杂芳基环。在实施方案1的第三子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂芳基环的5或6元杂芳基环,并且环A通过稠合的三环杂芳基环中的5或6元杂芳基环部分与L连接。

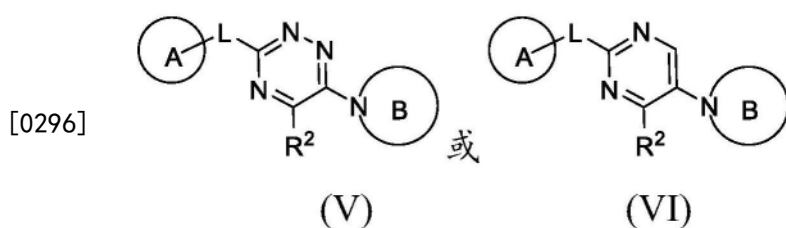
[0291] 2.在实施方案2中,如实施方案IA'、1A和1以及实施方案IA'、1A和1中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(III)的结构:



[0293] 3.在实施方案3中,如实施方案IA'、1A和1以及实施方案IA'、1A和1中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(IV)的结构:



[0295] 4.在实施方案4中,如实施方案IA'、1A和1以及实施方案IA'、1A和1中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(V)或(VI)的结构:



[0297] 在实施方案4的一个子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构(V)。在实施方案4的另一个子实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构(VI)。

[0298] 5.在实施方案5中,实施方案IA'、1A、1、2和3以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氢。

[0299] 6.在实施方案6中,实施方案IA'、1A、1、2和3以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氧。

[0300] 7.在实施方案7中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5和6以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为S。

[0301] 8.在实施方案8中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5和6以及其中含有的子实施方案中

任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为S(0)或S(0)₂。

[0302] 9.在实施方案9中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5和6以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为键。

[0303] 10.在实施方案7中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5和6以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为CR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶独立地为氢或烷基。在实施方案10的一个子实施方案中,L为CH₂。在实施方案10的另一个子实施方案中,L为C(CH₃)₂。

[0304] 11.在实施方案11中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为羟基烷基。在实施方案11的第一子实施方案中,R²为羟基甲基。

[0305] 12.在实施方案12中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷基磺酰基。在实施方案12的第一子实施方案中,R²为甲基磺酰基或乙基磺酰基。

[0306] 13.在实施方案13中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷基亚砷。在实施方案13的第一子实施方案中,R²为甲基亚砷、乙基亚砷或异丙基亚砷。在实施方案13的第二子实施方案中,R²为甲基亚砷。

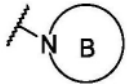
[0307] 14.在实施方案14中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-CD₂OH。

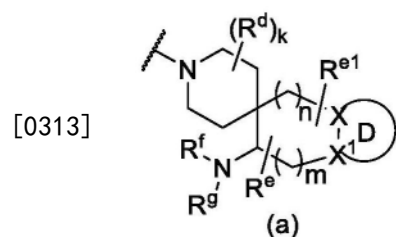
[0308] 15.在实施方案15中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷氧基羰基、氨基磺酰基或氨基羰基。在实施方案15的第一子实施方案中,R²为-S(0)₂NH₂。在实施方案15的第二子实施方案中,R²为-CONH₂。在实施方案15的第三子实施方案中,R²为-C(0)CH₃。

[0309] 16.在实施方案16中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为羟基。

[0310] 17.在实施方案17中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为卤素。在实施方案17的子实施方案中,R²为氯。

[0311] 18.在实施方案18中,实施方案IA'、1A、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0312]  为式(a)或(b)的环:



[0314] 其中:

[0315] m为0、1或2;

[0316] n 为0、1或2,其中当 n 是2时,则 CH_2 中的一个可以被O、S或 SO_2 替换;条件是 $m+n$ 为1、2或3;

[0317] k 为0、1或2;

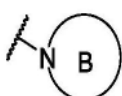
[0318] z 为0、1或2;

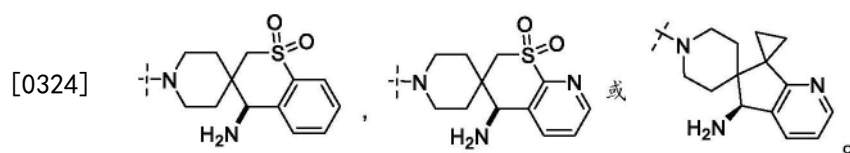
[0319] 每个 R^d 独立地为氢、烷基或卤素;

[0320] R^e 和 R^{e1} 独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基;或

[0321] 当 R^e 和 R^{e1} 连接至同一个碳原子时,则 R^e 和 R^{e1} 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

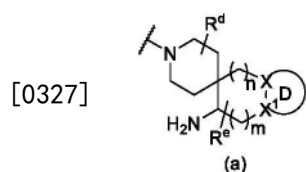
[0322] 在实施方案18的第一实施方案中,

[0323]  是具有下式的环:



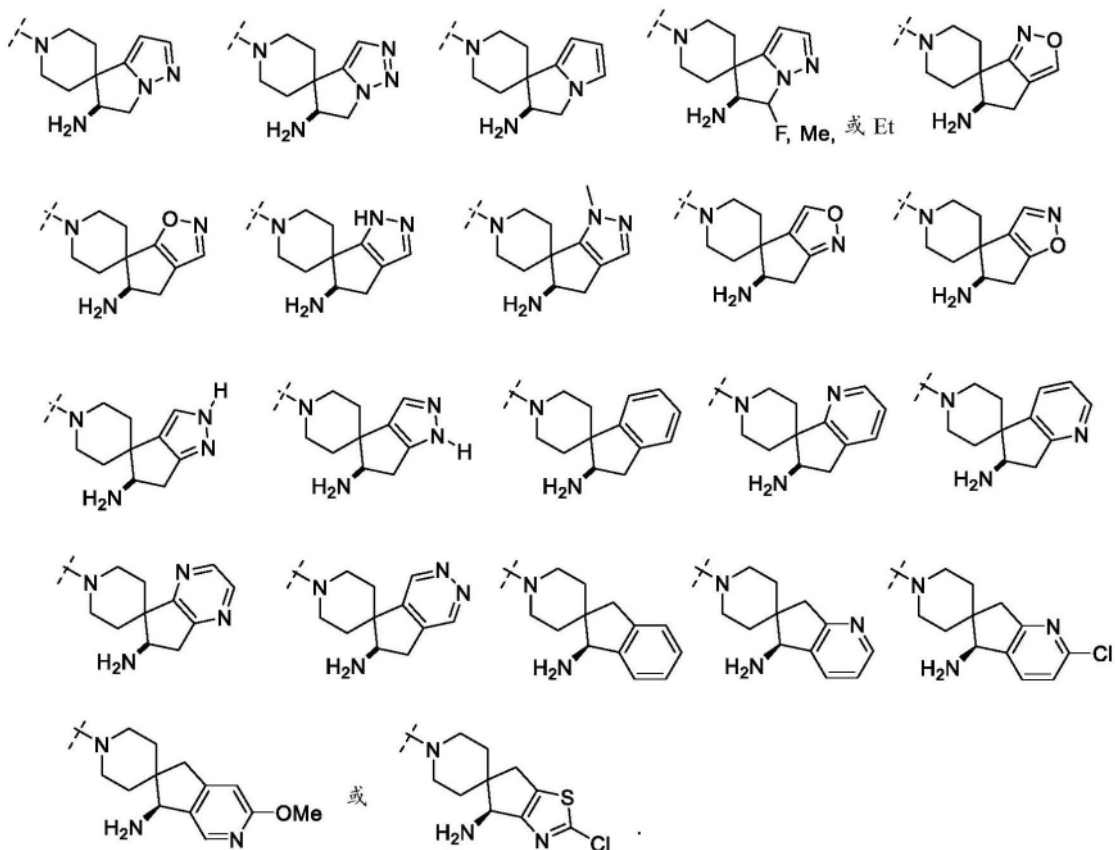
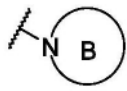
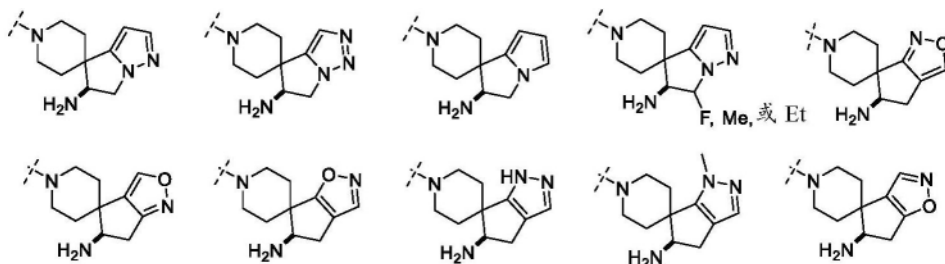
[0325] 19. 在实施方案19中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0326]  是式(a)的环:

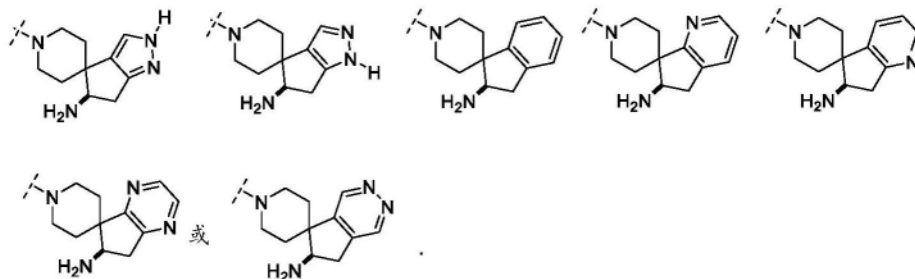
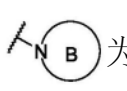
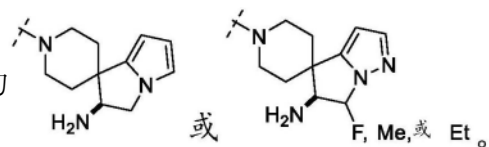


[0328] 在实施方案19的第一子实施方案中,  为:

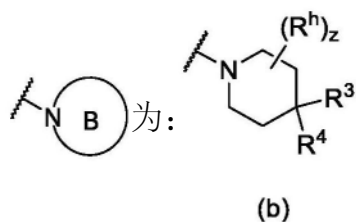
[0329]

[0330] 在实施方案19的第二子实施方案中,  为:

[0331]

[0332] 在实施方案19的第三子实施方案中,  为

[0333] 20. 在实施方案20中, 实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

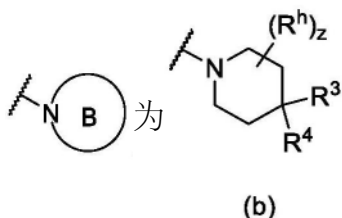


[0334] 优选其中 z 为1,和

[0335] 其中 R^3 为氨基或氨基烷基;和

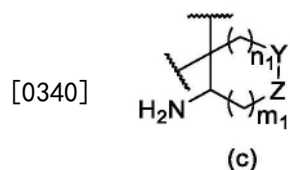
[0336] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基或杂环基被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷或烷基磺酰基。在实施方案20的子实施方案中, z 为0, R^3 为氨基甲基,并且 R^4 为甲基。

[0337] 21.在实施方案21中,实施方案1A'、1A、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



[0338] 优选其中 z 为1,并且

[0339] 其中 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



[0341] 其中:

[0342] m_1 为0、1或2;

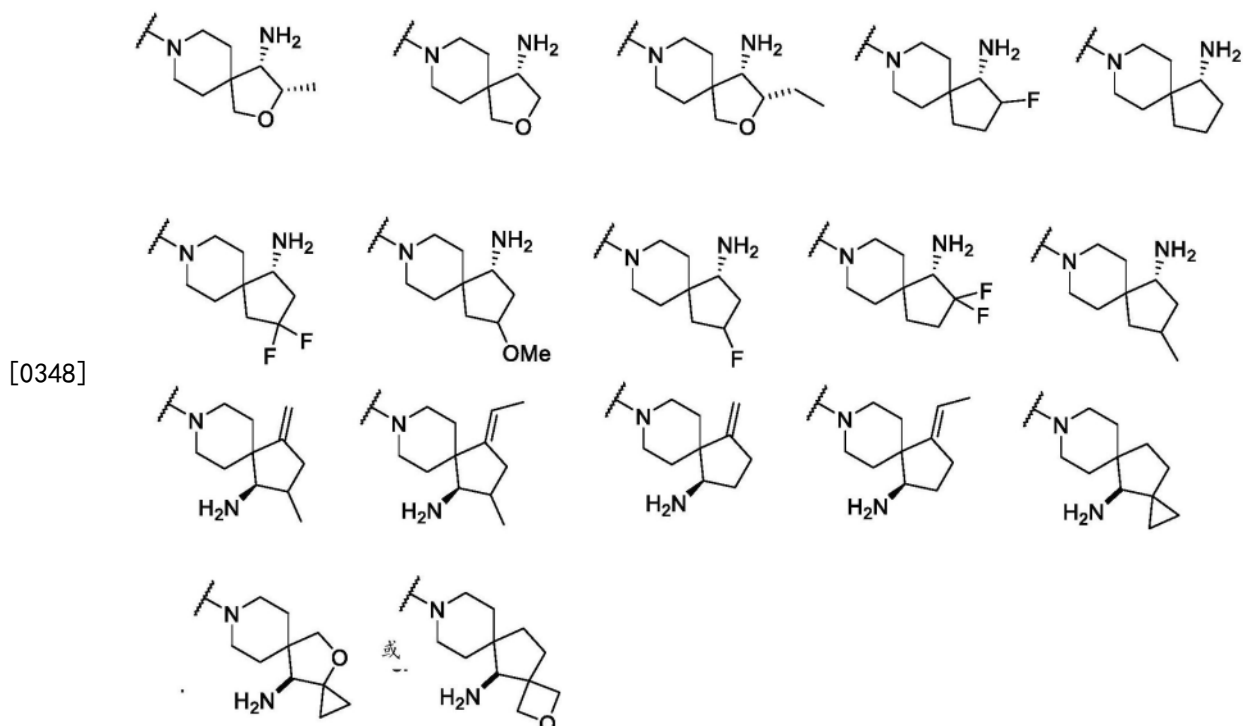
[0343] n_1 为0、1或2;条件是 m_1+n_1 为1、2或3;

[0344] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

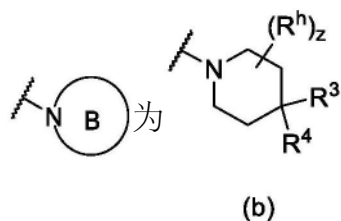
[0345] Y 和 Z 中的一个为 CH_2 、O、S、S(O)、S(O)₂或NH;并且 X 和 Y 中的另一个为 CH_2 ;并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基;或

[0346] 当 R^n 和 R^o 连接至同一个碳原子时,则 R^n 和 R^o 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;

[0347] 在实施方案21的第一子实施方案中, 为

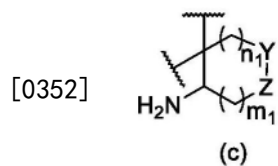


[0349] 22. 在实施方案22中, 实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中



[0350] 优选其中z为1, 并且

[0351] 其中R³和R⁴与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



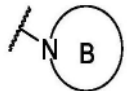
[0353] 其中:

[0354] m₁为0、1或2;

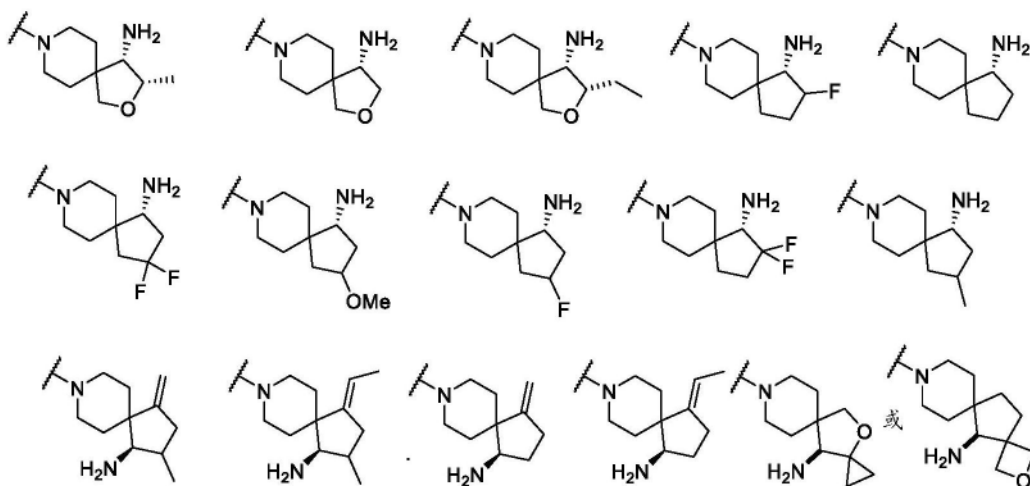
[0355] n₁为0、1或2; 条件是m₁+n₁为1、2或3;

[0356] R^k和R^m独立地为氢、烷基或卤代烷基;

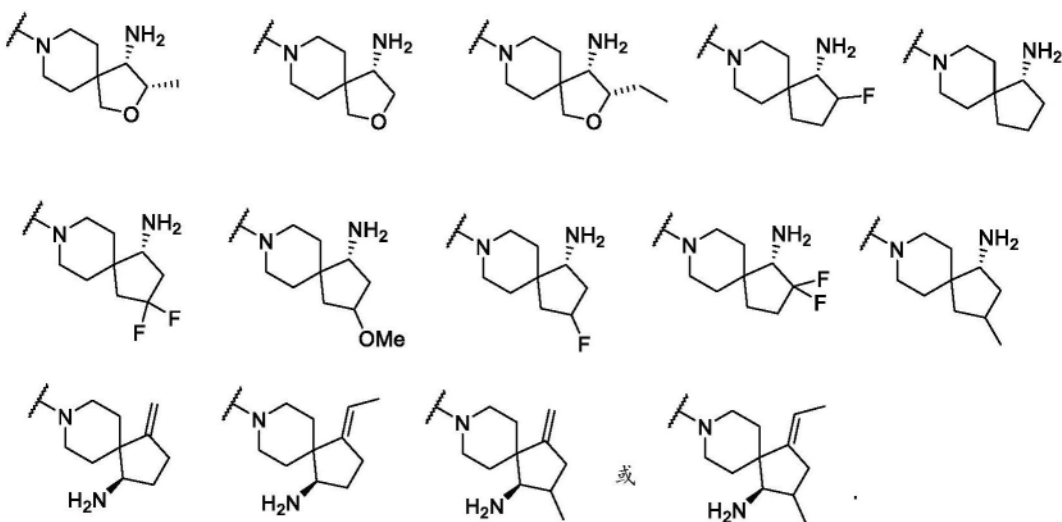
[0357] Y和Z中的一个为CH₂、O、S、S(O)、S(O)₂或NH; 并且X和Y中的另一个为CH₂; 并且其中式(c)的环被Rⁿ和/或R^o取代, Rⁿ和R^o独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0358] 在实施方案22的第一子实施方案中,  为:

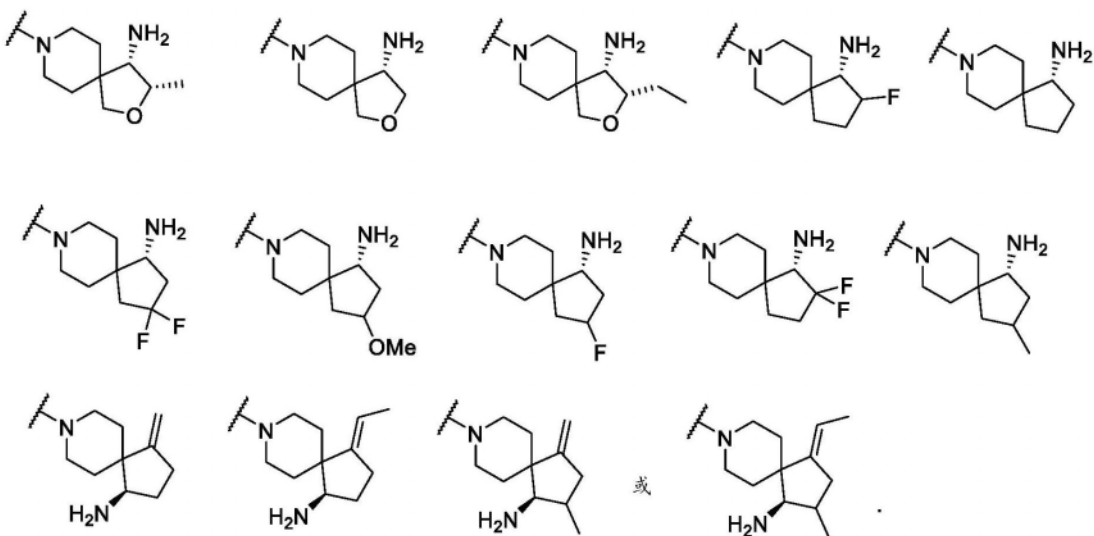
[0359]

[0360] 在实施方案22的第二子实施方案中,  为:

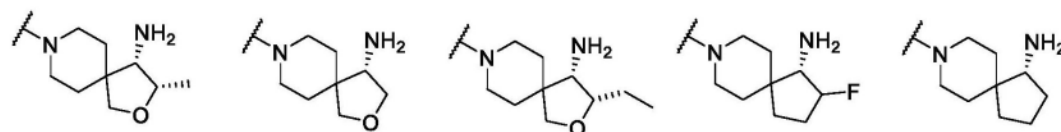
[0361]

[0362] 在实施方案22的第二子实施方案中,  为:

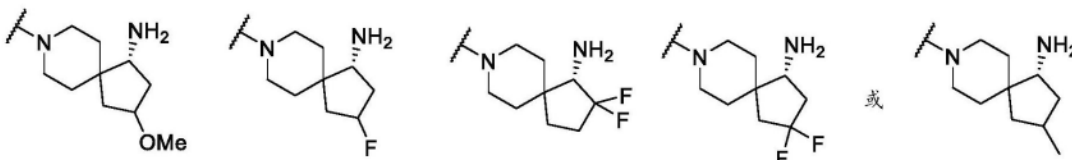
[0363]

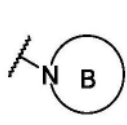
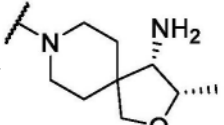


[0364] 在实施方案22的第三子实施方案中,  为:



[0365]



[0366] 在实施方案22的第四子实施方案中,  为 。

[0367] 23. 在实施方案23中, 实施方案1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被其中所定义的 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的杂芳基。

[0368] 在实施方案23的第一子实施方案中, R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-S(O)R$ 、 $S(O)_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NR'C(O)R$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 或 $-NR'C(O)C(O)R$, 其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基, 并且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基; 或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基。

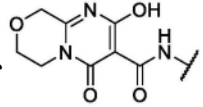
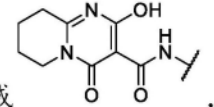
[0369] 在实施方案23的第一子实施方案以及其中的第一子实施方案中, 环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基)。

[0370] 在实施方案23的第二子实施方案以及其中的第一子实施方案中, 环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NHCOR$ 或 $-NR'R''$, 其中R为烷基或任选取代的杂环基, 且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

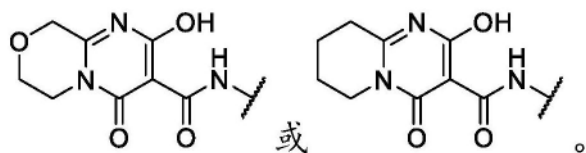
[0371] 在实施方案23的第三子实施方案以及其中的第一子实施方案中, 环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NHCOR$ 或 $-NR'R''$, 其中R为烷基或任选取代的杂环基, 且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取

代的杂环基。

[0372] 在实施方案23的第四子实施方案以及其中的第一子实施方案中,环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基(优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、氨基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三

氟甲氧基和氰基,且 R^c 为氢、氨基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、或,

优选地环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基(优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和氰基,且 R^c 为氢、氨基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、



[0373] 在实施方案23的第五子实施方案中,环A为5-氯-1H-吡咯并[2,3-e]吡啶-6-基、6-氯-1H-吡咯并[3,2-e]吡啶-5-基、5-氯-3H-咪唑并[4,5-e]吡啶-6-基、2-氨基-3-氯吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、2-氨基-5,6-二氯吡啶-4-基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氯-2-甲基吡啶-4-基、3-氯-2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基、2-氟-3-氯吡啶-4-基、3-氯-2-二甲基氨基吡啶-4-基、2-氨基-3-三氟甲基吡啶-4-基或2-三氟甲基吡啶-3-基。在实施方案21的第六子实施方案中,环A为2-氨基-3-氯吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氯-2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基或2-氟-3-氯吡啶-4-基。

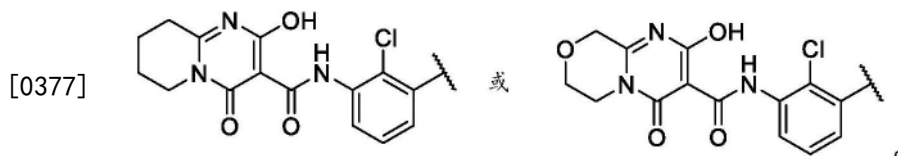
[0374] 在实施方案23的第六子实施方案以及其中的第一子实施方案中,环A为2-氨基-3-氯吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、2-氨基-5,6-二氯吡啶-4-基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氯-2-甲基吡啶-4-基、3-氯-2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基、2-氟-3-氯吡啶-4-基、3-氯-2-二甲基氨基吡啶-4-基、2-氨基-3-三氟甲基吡啶-4-基或2-三氟甲基吡啶-3-基。

[0375] 在实施方案23的第七子实施方案以及其中的第一子实施方案中,环A为2-氨基-3-氯吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氯-2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基或2-氟-3-氯吡啶-4-基。

[0376] 24. 在实施方案24中,实施方案IA、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的芳基。在实施方案24的第一子实施方案中,环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的苯基。在实施方案24的第二子实施方案中,环A为被 R^a 和 R^b 取代的苯基, R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR'R'',其中R为烷基或任选取代的杂环基,且R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基和任选取代的杂环基。在实施方案24的第三子实施方案中,环A为被 R^a 和 R^b 取代的苯基, R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR'R'',

其中R为烷基或任选取代的杂环基,且R'和R"独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基和任选取代的杂环基。在实施方案24的第四子实施方案中,环A为被R^a和R^b取代的苯基,R^a和R^b独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和氰基,且R^c为氢、氨基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、

在实施方案24的第五子实施方案中,环A为2,3-二氯苯基、2-氨基-2-氯苯基、



[0378] 25. 在实施方案25中,实施方案IA'、1A、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21和22以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为被其中所定义的R^a、R^b和/或R^c取代的稠合的杂芳基,优选地该稠合的杂芳基为稠合的三环杂芳基。在实施方案25的子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂环基的5或6元杂芳基环。在实施方案25的另一子实施方案中,环A为稠合的三环杂芳基环,其中该稠合的三环杂芳基环包括稠合至双环杂环基的5或6元杂芳基环,并且环A通过稠合的三环杂芳基环中的5或6元杂芳基环部分与L连接。

[0379] 在实施方案25的第一子实施方案以及其中含有的子实施方案中,R^a和R^b独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且R^c为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-S(O)R、S(O)₂R、-C(O)R、-NR' C(O)R、-NR' SO₂R、-C(O)NR' R''、-S(O)₂NR' R''、-NR' R''或-NR' C(O)C(O)R,其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;或R'和R''与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;或

[0380] 当R^c和R^a连接至稠合的杂芳基环的同一个碳时,则R^c和R^a与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

[0381] 在实施方案25的第二子实施方案,实施方案25内的子实施方案以及其中含有的第一子实施方案中,R^a和R^b独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基,且R^c为氢或-NR' R'',其中R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

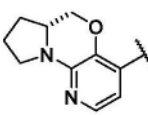
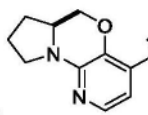
[0382] 在实施方案25的第三子实施方案,实施方案25内的子实施方案以及其中的第一子实施方案中,R^a和R^b独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基,且R^c为氢或-NR' R'',其中R'和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

[0383] 在实施方案25的第四子实施方案,实施方案25内的子实施方案以及其中的第一子

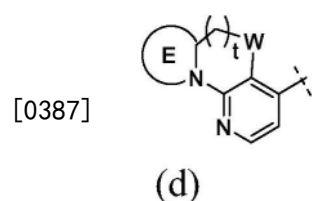
实施方案中, R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基和氰基, 且 R^c 为氢或 $-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

[0384] 在实施方案25的第五子实施方案, 实施方案25内的子实施方案以及其中的第一子实施方案中, R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羟基和氰基, 且 R^c 为氢。

[0385] 在实施方案25的第六子实施方案, 实施方案25内的子实施方案以及其中的第一子

实施方案中, 环A为  或 。

[0386] 在实施方案25的第七子实施方案, 实施方案25内的子实施方案以及其中的第一子实施方案中, 环A具有结构 (d) :

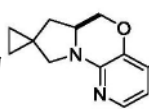


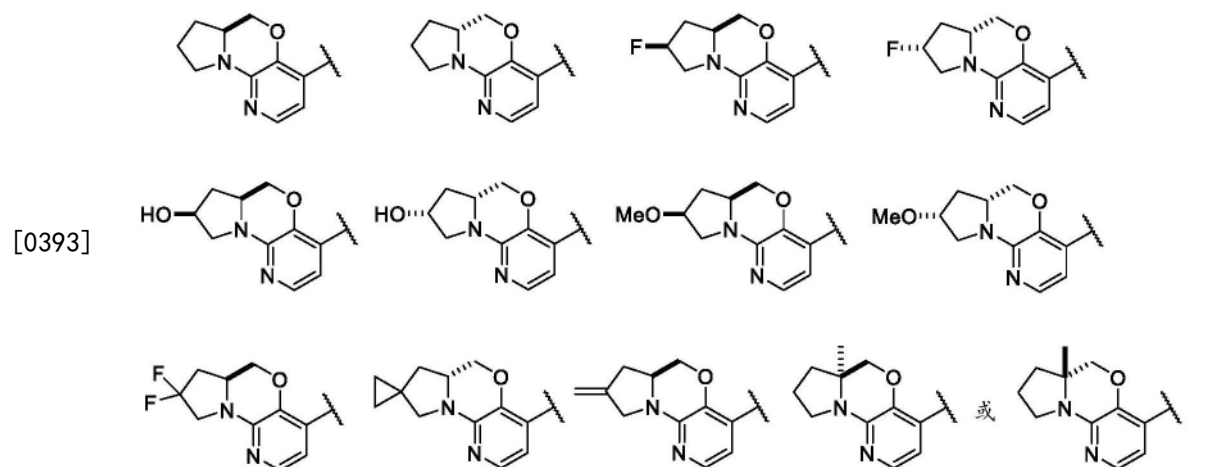
[0388] 其中:

[0389] t 为0、1或2;

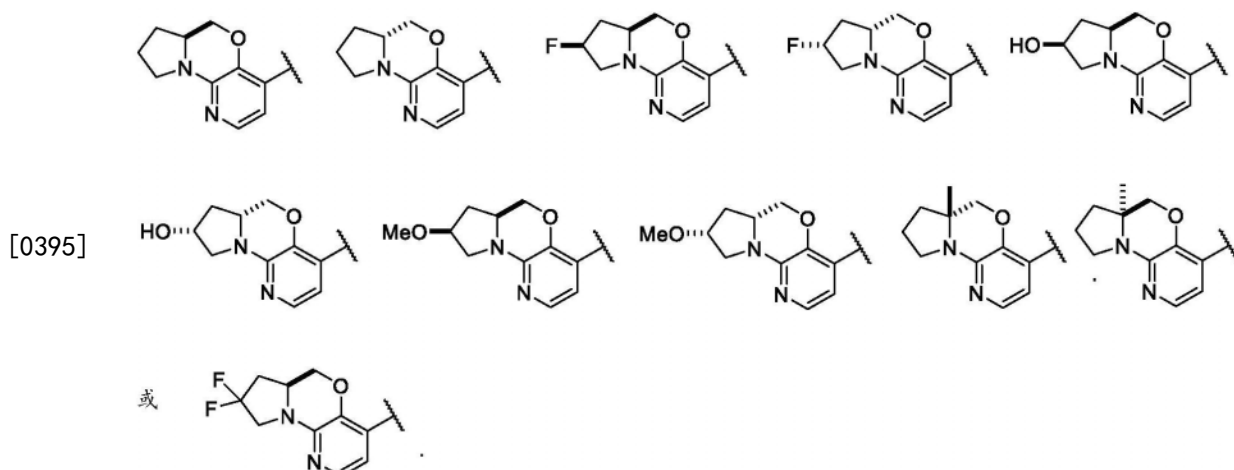
[0390] 环E为含有独立地选自O、N、S和 SO_2 的1或2个杂原子的4至7元杂环基, 其中剩余原子为碳; 并且W为O、 CH_2 或N; 其被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、氨基、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基, 并且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基或烷氧基; 或

[0391] 当 R^a 和 R^c 连接至同一个碳原子时, R^a 和 R^c 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

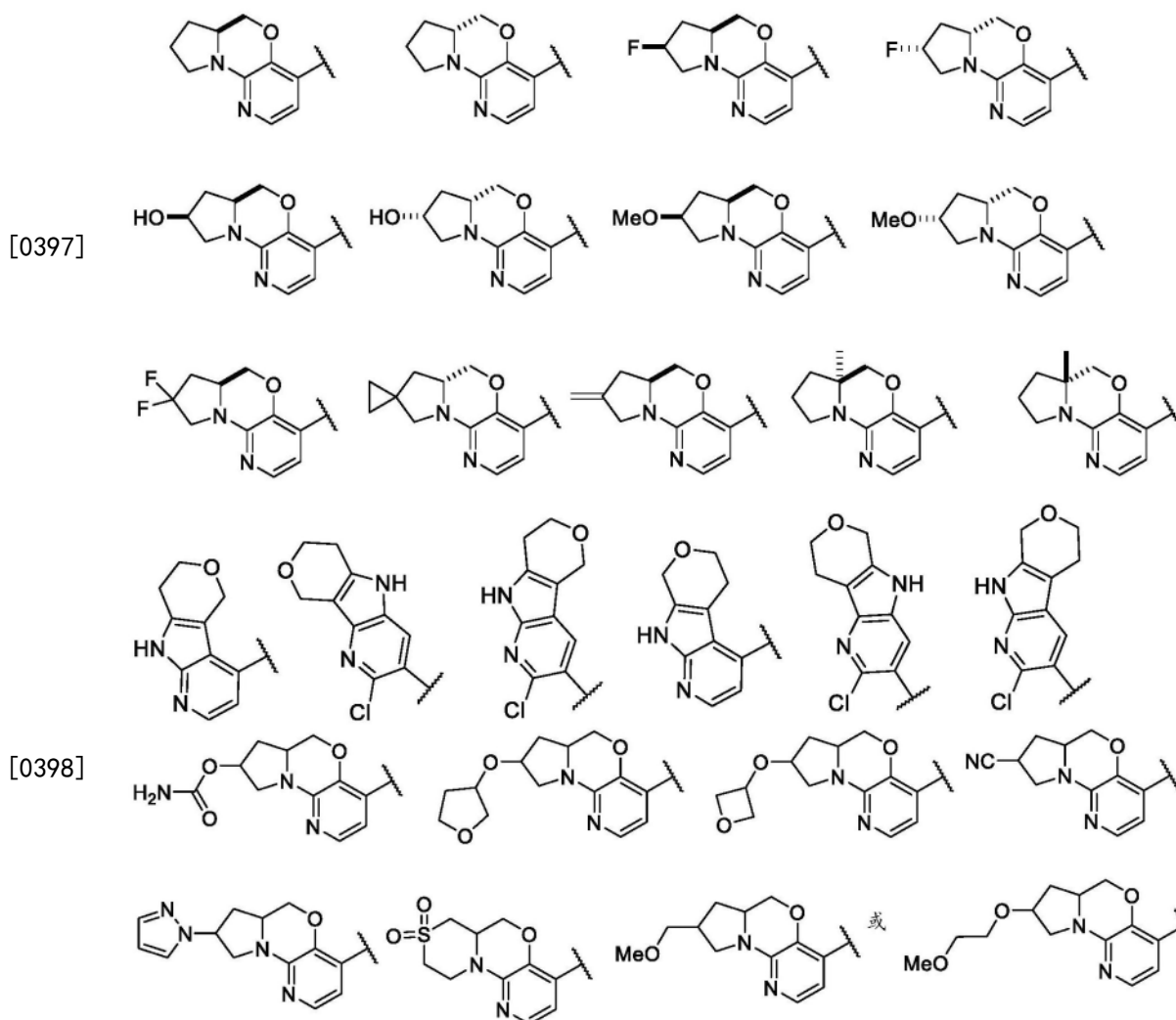
[0392] 在第七子实施方案的第一实施方案中, 环A为 。在第五子实施方案的第二实施方案中, 环A为:



[0394] 在第七子实施方案的第二实施方案中, 环A为:



[0396] 在实施方案25的第八子实施方案中,环A为:



[0399] 26. 在实施方案26中,实施方案1A'、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21和22以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-S(O)R、S

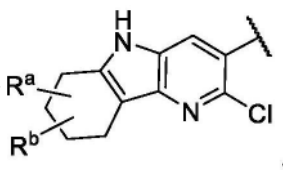
(O)₂R、-C(O)R、-OR'、-NR' C(O)R、-NR' SO₂R、-C(O)NR' R''、-S(O)₂NR' R''、-NR' R'' 或 -NR' C(O)C(O)R, 其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基, 并且R' 和R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基; 或R' 和R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基; 或

[0400] 当R^c和R^a连接至环A¹的同一个碳时, 则R^c和R^a与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

[0401] 在实施方案26的第二子实施方案中, R^a和R^b独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基和氰基, 且R^c为氢、OR' 或 -NR' R'', 其中R' 和R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

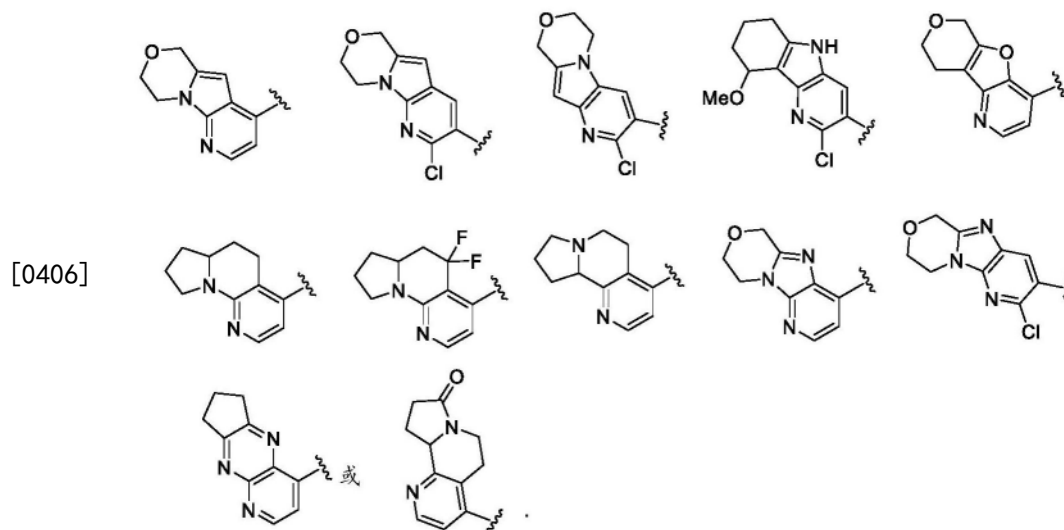
[0402] 在实施方案26的第三子实施方案中, R^a为氢, R^b为氢、羟基、羟基烷基或烷氧基烷基, 并且R^c为氢或 -OR', 其中R' 为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

[0403] 在实施方案26的第四子实施方案中, R^a为氢, R^b为氢、甲基、氯、甲氧基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基, 且R^c为氢、羟基乙氧基或甲氧基乙氧基。

[0404] 在实施方案26的第五子实施方案中, 环A¹为  , 其中R^a和R^b如实施方案26以及其中的第一至第四子实施方案所定义。

方案26以及其中的第一至第四子实施方案所定义。

[0405] 27. 在实施方案27中, 实施方案1A'、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21和22以及其中含有的子实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A¹为:

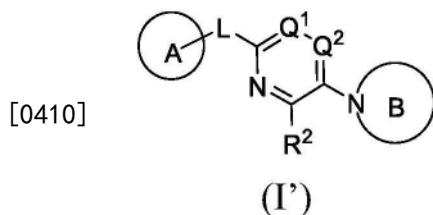


[0407] 应理解, 以上所述的实施方案包括本文列出的实施方案和子实施方案的所有组合。例如, 实施方案23的第七子实施方案中列出的环A可以独立地与实施方案1-22、24和25

和/或其中含有的子实施方案中的一个或多个组合。

[0408] 另外的本公开实施方案包括：

[0409] A1. 式 (I') 化合物或其药学上可接受的盐：



[0411] 其中：

[0412] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环，每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ，其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、烷氧基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基，且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-S(O)R$ 、 $S(O)_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'C(O)R$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 或 $-NR'C(O)C(O)R$ ，其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基，并且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基；或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基；或

[0413] 当 R^c 和 R^a 连接至环烷基或稠合的杂芳基环的同一个碳时，则 R^c 和 R^a 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基；

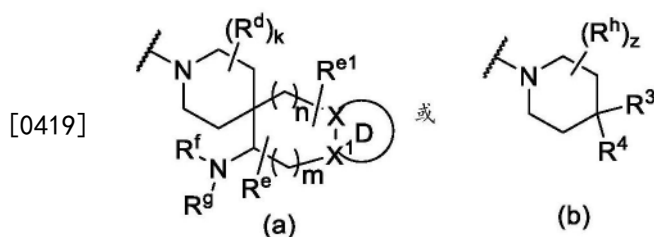
[0414] Q^1 为N或 CR^1 ，其中 R^1 为氢或氘；

[0415] Q^2 为N或CH或CD；

[0416] R^2 为烷基、卤素、羟基、羟基烷基、 $-CD_2OH$ 、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基羰基、羧基、氰基或烷氧基羰基；

[0417] L为键、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 CR^5R^6 ，其中 R^5 和 R^6 独立地为氢或烷基；并且

[0418] 为式 (a) 或 (b) 的环：



[0420] 其中：

[0421] m为0、1或2；

[0422] n为0、1或2，其中当n为2时，则 CH_2 中的一个可以被O、S或 SO_2 替换；条件是m+n为1、2或3；

[0423] k为0、1或2；

[0424] z为0、1或2；

[0425] 每个 R^d 独立地为氢、烷基或卤素；

[0426] R^e 和 R^{e1} 独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基；或

[0427] 当 R^e 和 R^{e1} 连接至同一个碳原子时，则 R^e 和 R^{e1} 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基；

[0428] R^f 和 R^g 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0429] 每个 R^h 独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基；或

[0430] 当一个 R^h 连接至哌啶(b)环的碳2或3并且第二个 R^h 连接至哌啶(b)环的碳5或6时，氮原子在1位，则第一个和第二个 R^h 可组合形成亚烷基链；

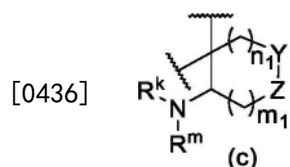
[0431] 环D为苯基或5或6元杂芳基环，该杂芳基环包括X和 X^1 在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子，并且环D可以任选地被一个或两个基团取代，该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基；

[0432] X和 X^1 独立地为N或C；条件是X和 X^1 中的仅一个可以为N；

[0433] R^3 为氨基或氨基烷基；

[0434] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基或4至6元杂环基，其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分以及杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j 取代， R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砷或烷基磺酰基；或

[0435] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环：



[0437] 其中：

[0438] m_1 为0、1或2；

[0439] n_1 为0、1或2；条件是 m_1+n_1 为1、2或3；

[0440] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0441] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或NH；并且X和Y中的另一个为 CH_2 ；并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代， R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基；或

[0442] 当 R^n 和 R^o 连接至同一个碳原子时，则 R^n 和 R^o 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。

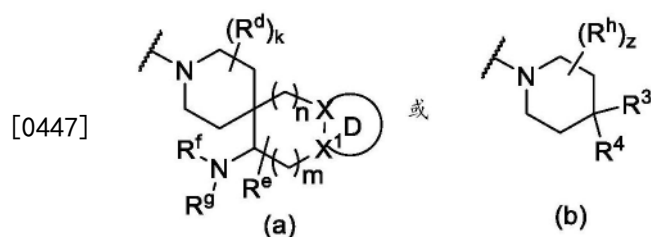
[0443] A2. 实施方案A1的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0444] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环，每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ，其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代

烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-S(O)R$ 、 $S(O)_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NR'C(O)R$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 或 $-NR'C(O)C(O)R$,其中 R 为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;或

[0445] 当 R^c 和 R^a 连接至环烷基或稠合的杂芳基环的同一个碳时,则 R^c 和 R^a 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;和

[0446]  为式(a)或(b)的环:



[0448] 其中:

[0449] m 为0、1或2;

[0450] n 为0、1或2;条件是 $m+n$ 为1、2或3;

[0451] k 为0、1或2;

[0452] z 为0、1或2;

[0453] 每个 R^d 独立地为氢、烷基或卤素;

[0454] R^e 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基;

[0455] R^f 和 R^g 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0456] 每个 R^h 独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基;或

[0457] 当一个 R^h 连接至哌啶(b)环的碳2或3并且第二个 R^h 连接至哌啶(b)环的碳5或6时,氮原子在1位,则第一个和第二个 R^h 可组合形成亚烷基链;

[0458] 环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括 X 和 X^1 在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子,并且环D可以任选被一个或两个基团取代,该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基;

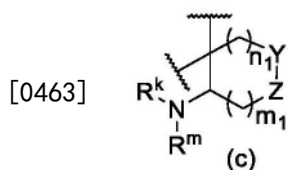
[0459] X 和 X^1 独立地为N或C;条件是 X 和 X^1 中的仅一个可以为N;

[0460] R^3 为氨基或氨基烷基;

[0461] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分以及杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被 R^i 和/或 R^j

取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砷和烷基磺酰基;或

[0462] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



[0464] 其中:

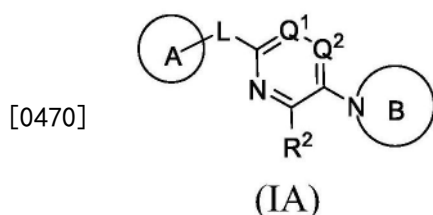
[0465] m_1 为0、1或2;

[0466] n_1 为0、1或2;条件是 m_1+n_1 为1、2或3;

[0467] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

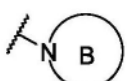
[0468] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或NH;并且X和Y中的另一个为 CH_2 ;并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基。

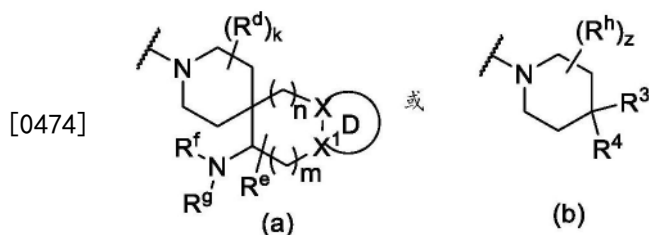
[0469] A3.具有式(IA)的实施方案A1的化合物或其药学上可接受的盐:



[0471] 其中:

[0472] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ,其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-SOR$ 、 SO_2R 、 $-COR$ 、 $-NR' C(O)R$ 、 $-NR' S(O)_2R$ 、 $-C(O)NR' R''$ 、 $-S(O)_2NR' R''$ 、 $-NR' R''$ 或 $-NR' C(O)C(O)R$,其中R为烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基;或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;和

[0473] 为式(a)或(b)的环:



[0475] 其中:

[0476] m为0、1或2;

[0477] n为0、1或2;条件是m+n为1、2或3;

[0478] k为0、1或2;

[0479] z为0、1或2;

[0480] 每个R^d独立地为氢、烷基或卤素;

[0481] R^e为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基或氧代基;

[0482] R^f和R^g独立地为氢、烷基或卤代烷基;

[0483] 每个R^h独立地为烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、氰基或氧代基;或

[0484] 当一个R^h连接至哌啶(b)环的碳2或3并且第二个R^h连接至哌啶(b)环的碳5或6时,氮原子在1位,则第一个和第二个R^h可组合形成亚烷基链;

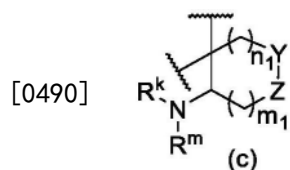
[0485] 环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括X和X¹在内含有独立地选自N、O和S的一至三个杂原子,并且环D可以任选被一个或两个基团取代,该基团独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基、氨基烷基、羧基、环烷基、杂环基、杂芳基和酰基氨基;

[0486] X和X¹独立地为N或C;条件是X和X¹中的仅一个可以为N;

[0487] R³为氨基或氨基烷基;

[0488] R⁴为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分以及杂环基本身或作为杂环基烷基的一部分被Rⁱ和/或R^j取代,Rⁱ和R^j独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、氨基、氨基烷基、烷基亚砦和烷基磺酰基;或

[0489] R³和R⁴与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:



[0491] 其中:

[0492] m1为0、1或2;

[0493] n1为0、1或2;条件是m1+n1为1、2或3;

[0494] R^k和R^m独立地为氢、烷基或卤代烷基;

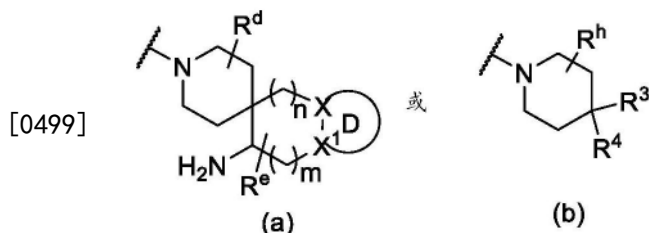
[0495] Y和Z中的一个为CH₂、O、S、S(O)、S(O)₂或NH;并且X和Y中的另一个为CH₂;并且其中式(c)的环被Rⁿ和/或R^o取代,Rⁿ和R^o独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砦、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0496] A4.实施方案A1的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0497] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有R^a、R^b和/或R^c,其中R^a和R^b独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代

烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-NHC(O)R$ 或 $-NR'R''$,其中 R 为烷基、环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且 R' 和 R'' 独立地为氢或烷基;或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;

[0498]  为式(a)或(b)的环:



[0500] 其中:

[0501] R^d 为氢或烷基;

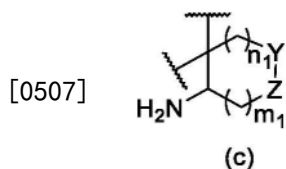
[0502] R^e 为氢、烷基、卤素或氧代基;

[0503] 环D为苯基或5或6元杂芳基环,该杂芳基环包括X和 X^1 在内含有独立地选自N、O或S的一至三个杂原子,并且环D可以任选被一个或两个独立地选自烷基的基团取代;

[0504] R^3 为氨基或氨基烷基;

[0505] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,其中杂芳基或杂环基被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷和烷基磺酰基;或

[0506] R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:

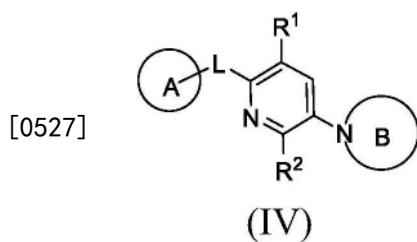


[0508] 其中:

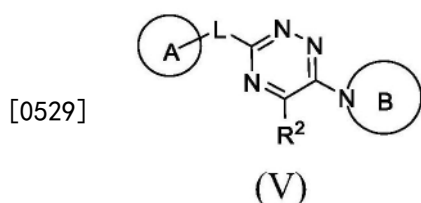
[0509] Y和Z中的一个为 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 或NH;并且X和Y中的另一个为 CH_2 ;并且其中式(c)的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基和氧代基。

[0510] A5.实施方案A3的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

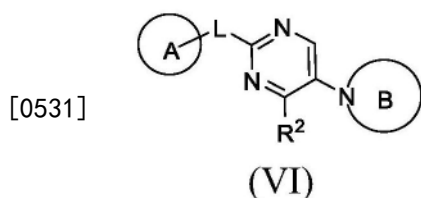
[0511] 环A为芳基、环烷基、杂芳基或稠合的杂芳基环,每个环取代有 R^a 、 R^b 和/或 R^c ,其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基,且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-NHC(O)R$ 或 $-NR'R''$,其中 R 为烷基、环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳烷基,并且 R' 和 R'' 独立地为氢或烷基;或 R' 和 R'' 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基;



[0528] A8. 实施方案A1、A2、A3、A4和A5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(V)的结构:



[0530] A9. 实施方案A1、A2、A3、A4和A5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(VI)的结构:



[0532] A10. 实施方案A1至A7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氢。

[0533] A11. 实施方案A1至A7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氘。

[0534] A12. 实施方案A1至A11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为S。

[0535] A13. 实施方案A1至A11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中L为S(O) 或S(O)₂。

[0536] A14. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为羟基烷基。

[0537] A15. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为羟基甲基。

[0538] A16. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷基磺酰基。

[0539] A17. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为甲基磺酰基或乙基磺酰基。

[0540] A18. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷基亚砷。

[0541] A19. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为甲基亚砷。

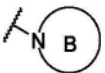
[0542] A20. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-CD₂OH。

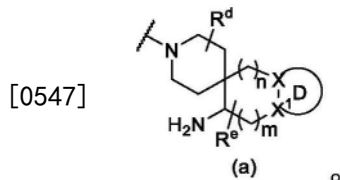
[0543] A21. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为烷氧

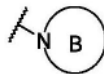
基羰基、氨基磺酰基或氨基羰基。

[0544] A22. 实施方案A1至A13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为羟基。

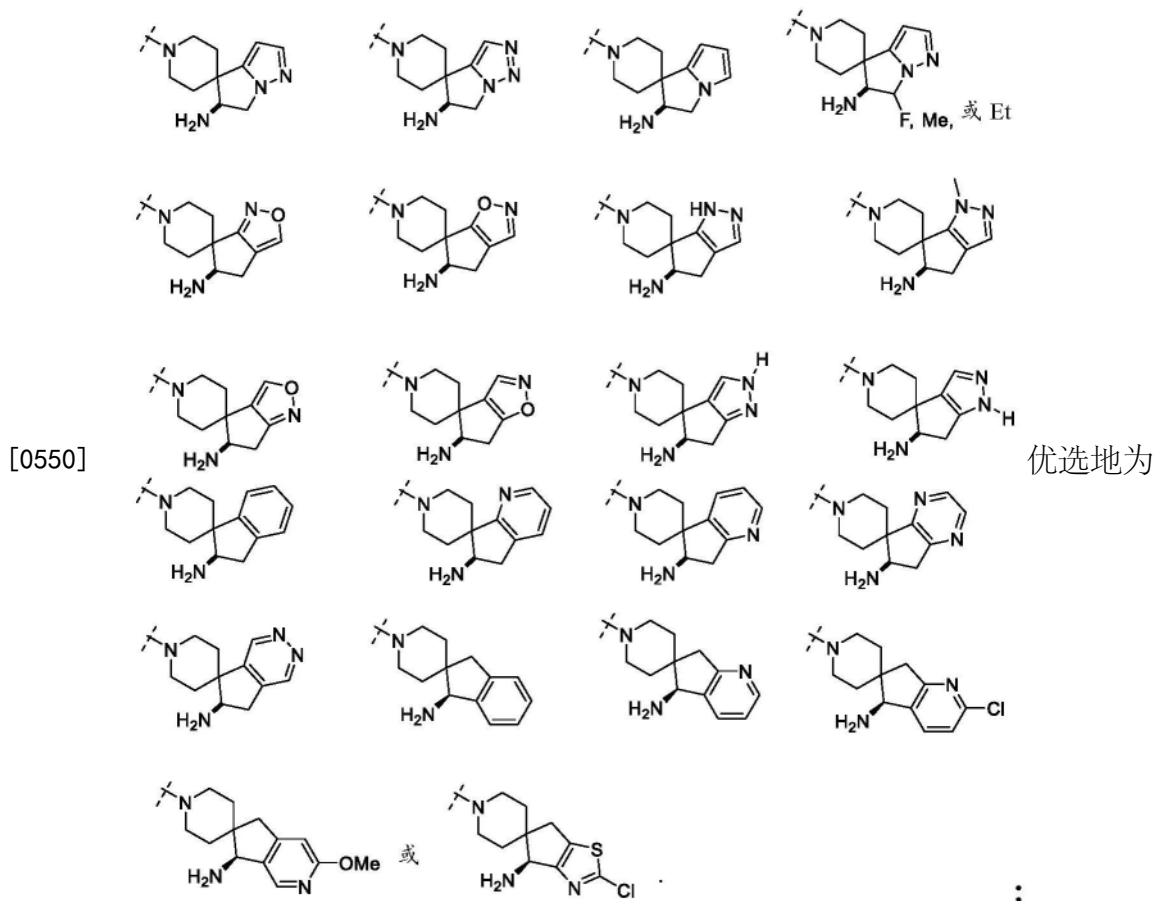
[0545] A23. 实施方案A1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为卤素。

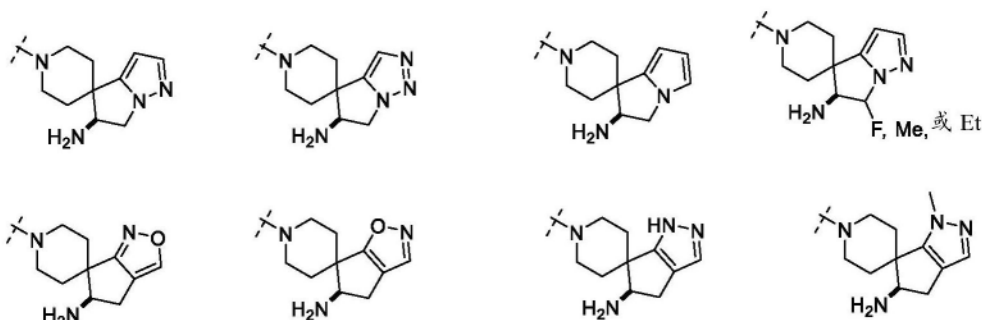
[0546] A24. 实施方案A2至A23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  为式(a)的环:



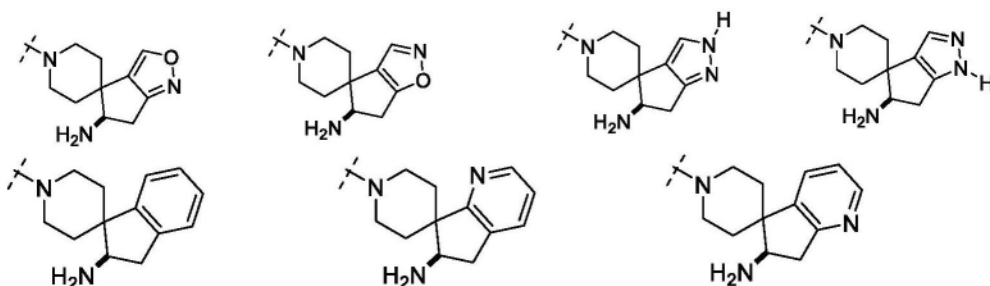
[0548] A25. 实施方案A1和A6至A23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  为式(a)的环。

[0549] A26. 实施方案A1至A23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  为:





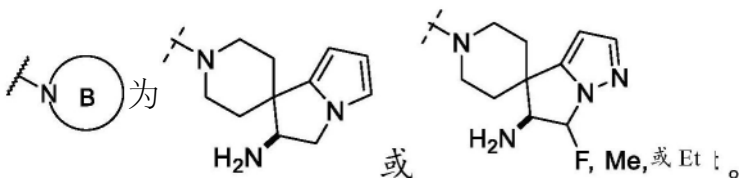
[0551]



[0552]

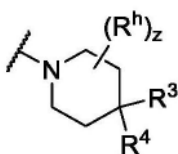


[0553]



[0554]

A27. 实施方案A2至A23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  为:



[0555]

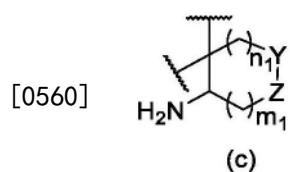
(b),

[0556] 优选地, 其中 z 为1, 且[0557] 其中 R^3 为氨基或氨基烷基; 和

[0558] R^4 为烷基、环烷基烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、烷氧基烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基, 其中杂芳基或杂环基被 R^i 和/或 R^j 取代, R^i 和 R^j 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷和烷基磺酰基。

[0559] A28. 实施方案A1和A6至A23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

 为:



[0561] 其中:

[0562] m_1 为 0、1 或 2;

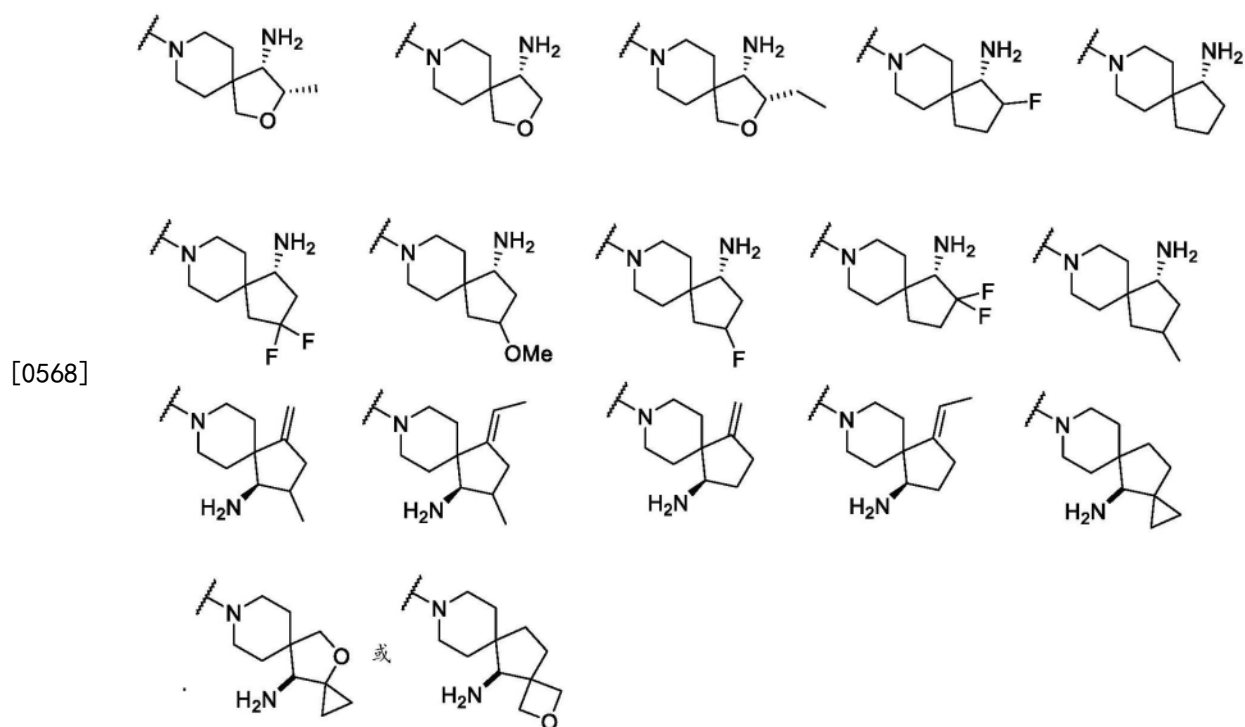
[0563] n_1 为 0、1 或 2; 条件是 $m_1 + n_1$ 为 1、2 或 3;

[0564] R^k 和 R^m 独立地为氢、烷基或卤代烷基;

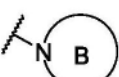
[0565] Y 和 Z 中的一个为 CH_2 、O、S、S(O)₂ 或 NH; 并且 X 和 Y 中的另一个为 CH_2 ; 并且其中式 (c) 的环被 R^n 和/或 R^o 取代, R^n 和 R^o 独立地选自氢、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、氰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氧代基、环烷基、杂环基和杂芳基; 或

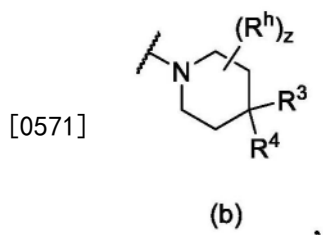
[0566] 当 R^n 和 R^o 连接至同一个碳原子时, 则 R^n 和 R^o 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基;

[0567] 优选地,  为



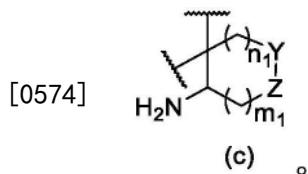
[0569] A29. 实施方案 A27 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 z 为 0, R^3 为氨基甲基, 且 R^4 为甲基。

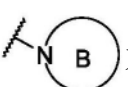
[0570] A30. 实施方案 A1 至 A23 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  为:

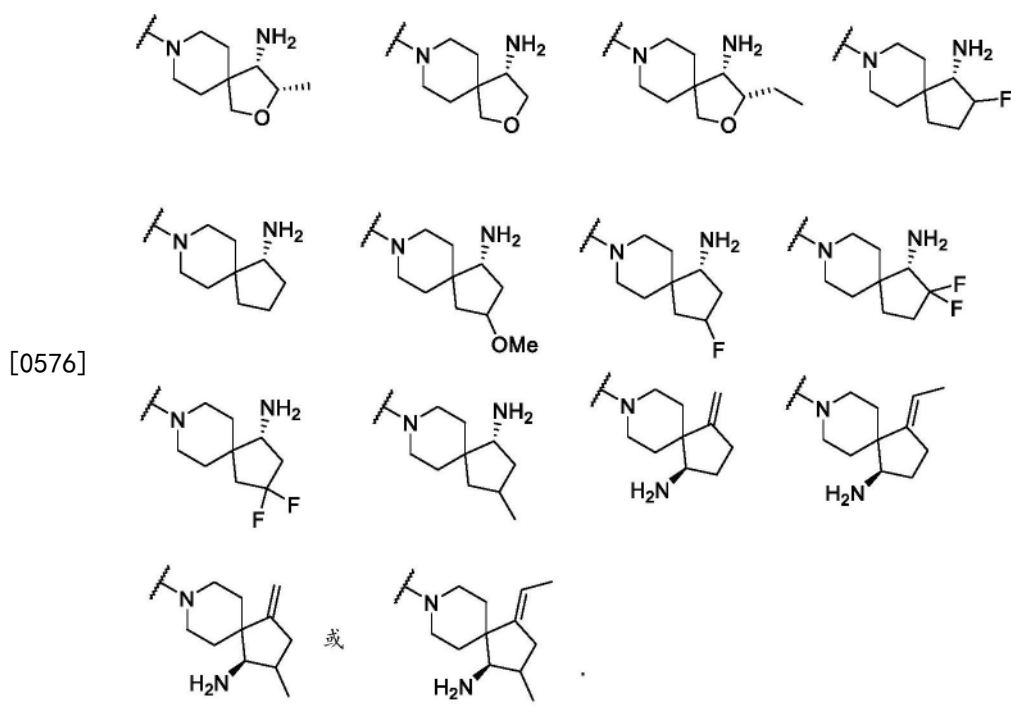


[0572] 优选地,其中z为1,且

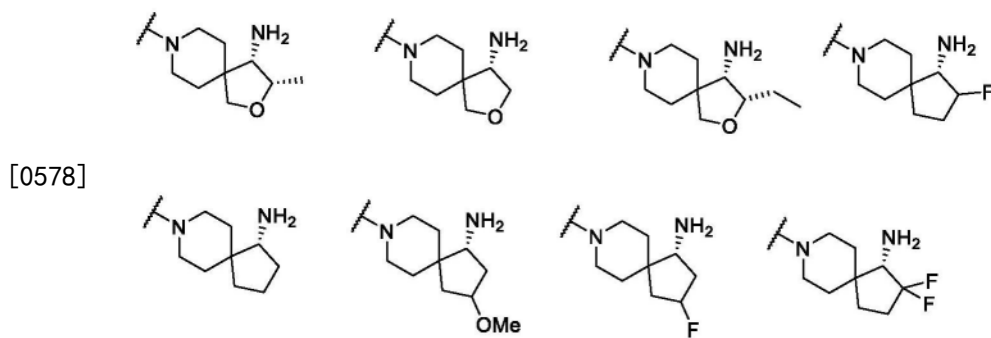
[0573] 其中R³和R⁴与它们所连接的碳原子一起形成式(c)的环:

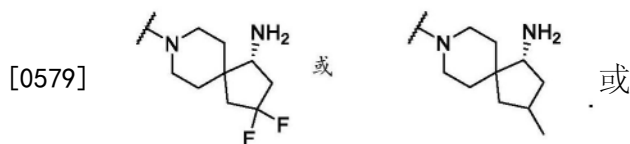
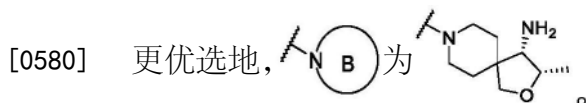


[0575] A31. 实施方案A30的化合物或其药学上可接受的盐,其中  为:



[0577] 优选地为



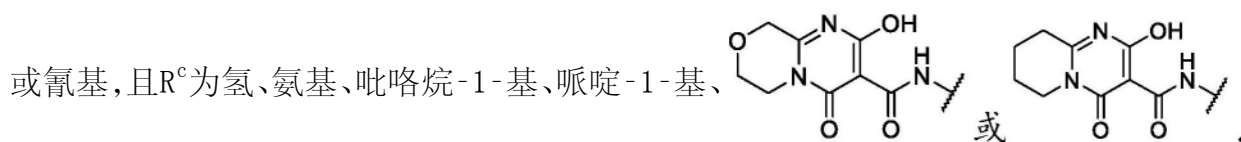


[0581] A32. 实施方案A1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的杂芳基。

[0582] A33. 实施方案A32的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基)。

[0583] A34. 实施方案A32的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基或氰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR' R'', 其中R为烷基或任选取代的杂环基, 且R' 和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基, 优选地, 环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基或氰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-NHCOR或-NR' R'', 其中R为烷基或任选取代的杂环基, 且R' 和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基。

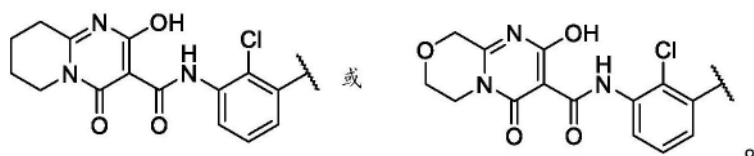
[0584] A35. 实施方案A32的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 和 R^b 取代的5或6元杂芳基 (优选地为噻吩基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基), R^a 和 R^b 独立地选自氢、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基



优选地, 环A为2-氨基-3-氯吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二氯吡啶-4-基、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基、3-氯-2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基或2-氟-3-氯吡啶-4-基。

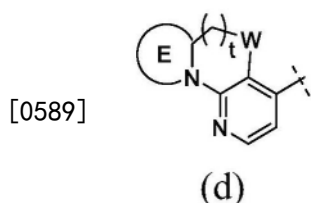
[0585] A36. 实施方案A1至A31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的苯基。

[0586] A37. 实施方案A36的化合物或其药学上可接受的盐, 环A为被 R^a 和 R^b 取代的苯基, R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基或氰基, 且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基、烷氧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-NHC(O)R或-NR' R'', 其中R为烷基或任选取代的杂环基, 且R' 和R''独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基; 优选地, 环A为2,3-二氯苯基、2-氨基-2-氯苯基、



[0587] A38. 实施方案A1至A31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代的稠合的杂芳基, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、氨基、环烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基或氰基, 且 R^c 为氢或 $-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基或任选取代的杂环基, 优选地, R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羟基或氰基, 且 R^c 为氢。

[0588] A39. 实施方案A1至A31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A为式(d)的稠合的杂芳基

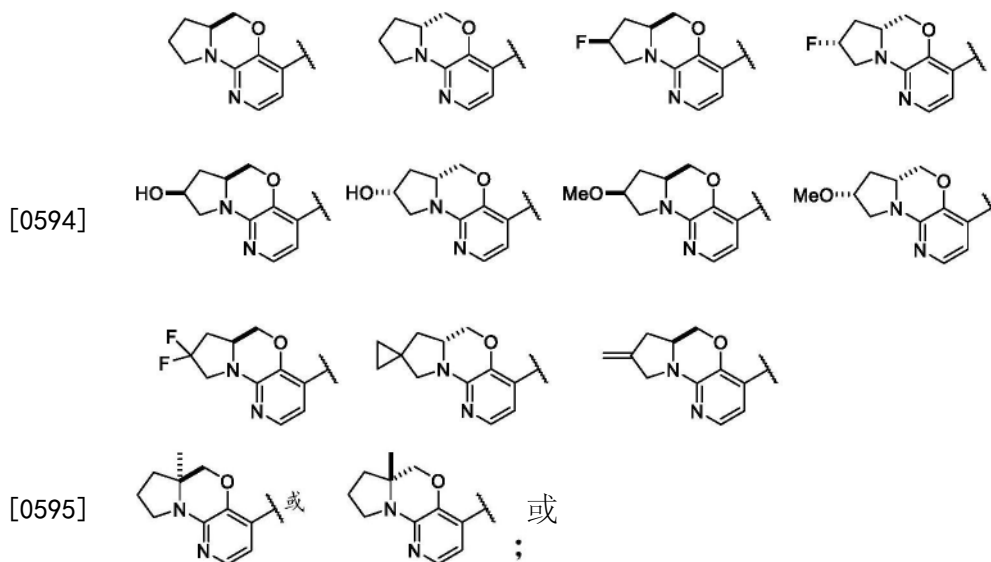


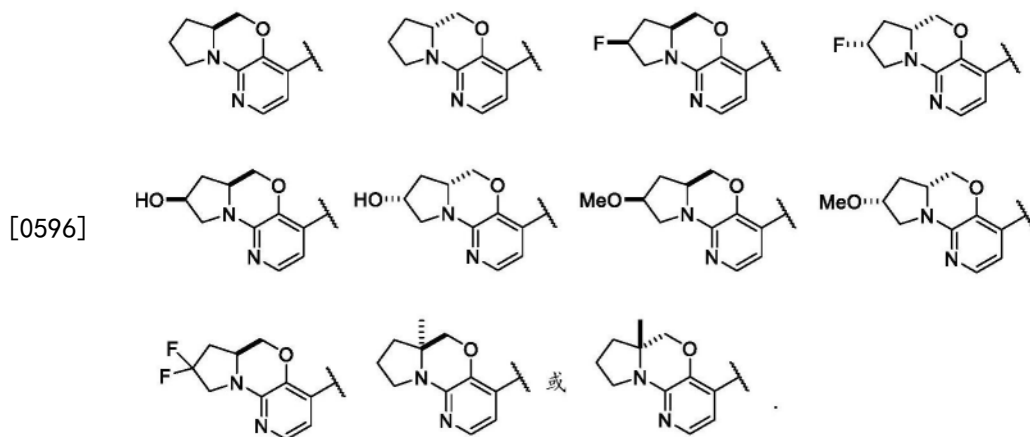
[0590] 其中:

[0591] t 为0、1或2;

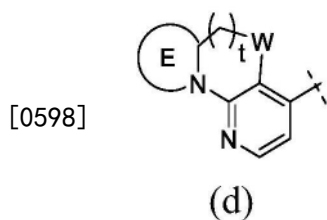
[0592] 环E为含有独立地选自O、N、S和 SO_2 的1或2个杂原子的4至7元杂环, 其中剩余原子为碳; 并且W为O、 CH_2 或N; 其被 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、氨基、烷基、烷基二烯基、烯基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟基烷基、氰基、氨基烷基、羧基和烷氧基羰基, 并且 R^c 为氢、烷基、卤素、羟基或烷氧基; 或

[0593] 当 R^a 和 R^c 连接至同一个碳原子时, R^a 和 R^c 与它们所连接的碳原子一起可形成亚环烷基或亚杂环基。优选地, 环A为:





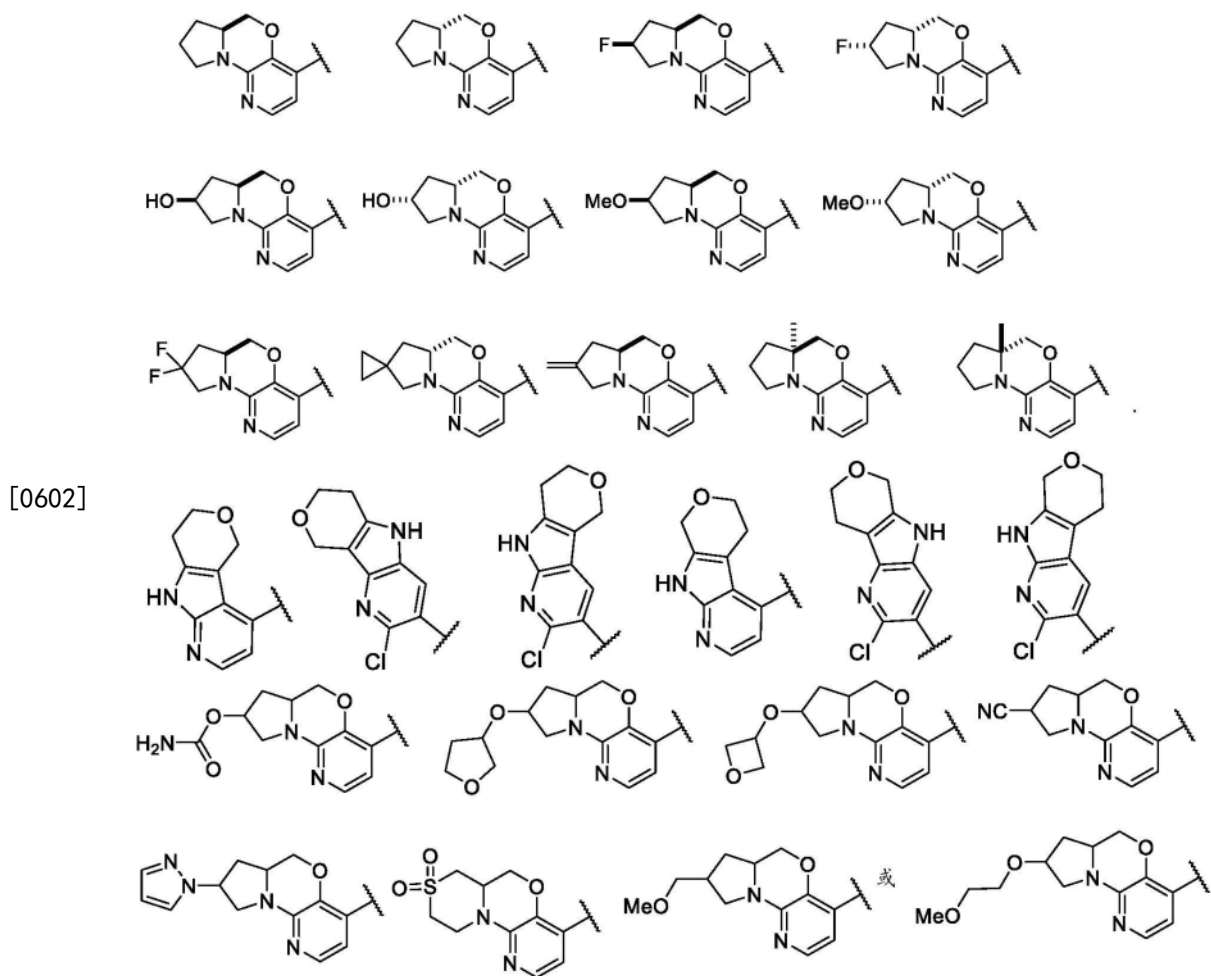
[0597] A40. 实施方案A1、A6至A23、A25、A26、A28至A31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为式(d)的稠合的杂芳基



[0599] 其中:

[0600] t为0、1或2;

[0601] 环E为含有独立地选自O、N、S和SO₂的1或2个杂原子的4至7元杂环,其中剩余原子为碳;并且W为O、CH₃或N;其被R^a、R^b和/或R^c取代;优选地,环A为:



[0603] A41. 药物组合物,其包含如实施方案A1至A40中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0604] A42. 用于治疗通过抑制患者中SHP2可治疗的疾病的方法,该方法包括向患者、优选需要该治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求A1至A40中任一项所述的化合物,或该方法包括向患者、优选需要该治疗的患者给药药物组合物,该药物组合物包含如权利要求A1至A40中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0605] A43. 如实施方案A42所述的方法,其中该疾病是癌症。

[0606] A44. 如实施方案A43所述的方法,其中该癌症选自肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤和急性髓性白血病。

[0607] A45. 如实施方案A42所述的方法,其中该疾病选自努南综合征和Leopard综合征。

[0608] 通用合成方案

[0609] 本公开的化合物可以通过以下示出的反应方案中描绘的方法来制备。

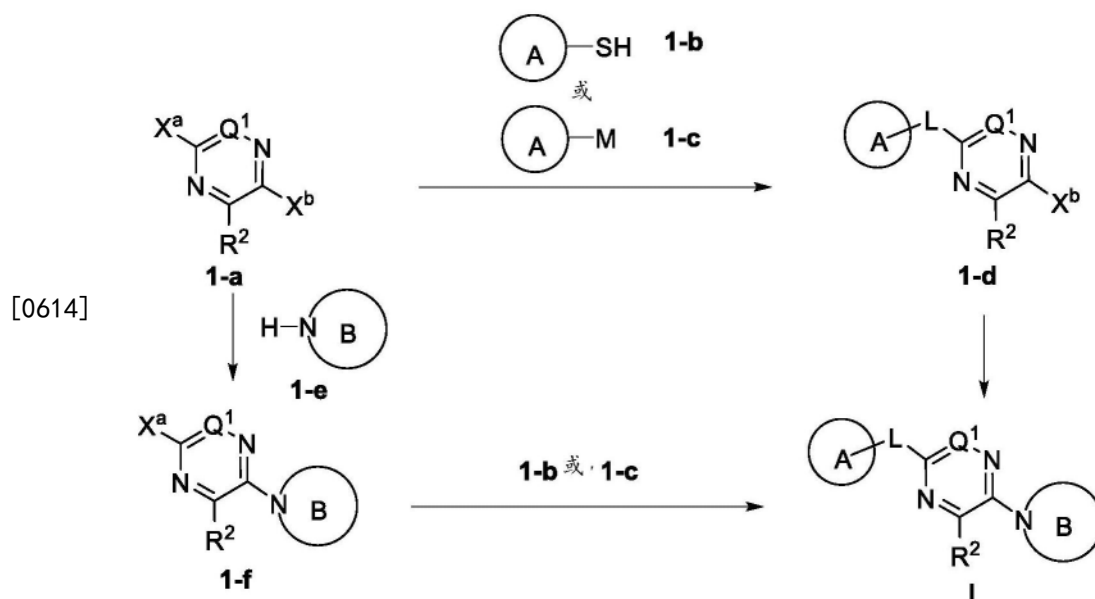
[0610] 用于制备这些化合物的起始材料和试剂为可从商业供货商例如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.) 或Sigma (St. Louis, Mo.) 获得的,或通过本领域技术人员已知的方法、依照在以下参考文献中所述的方法制备的,如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷以及增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991),

March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第四版) 以及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅是可以合成本公开的化合物的一些方法的说明, 并且可以对这些方案做出多种修改, 并且本领域技术人员阅读本公开时将得到启示。如果需要, 可以使用常规技术将反应的起始材料和中间体以及最终产物分离并纯化, 这些常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。此类材料可以使用常规手段来表征, 这些常规手段包括物理常数和光谱数据。

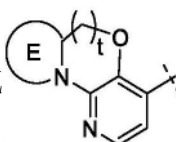
[0611] 除非相反地规定, 本文中描述的反应在大气压下在从约-78°C至约150°C的温度范围内, 如从约0°C至约125°C, 并且进一步如在约室温(或环境温度)下例如约20°C发生。

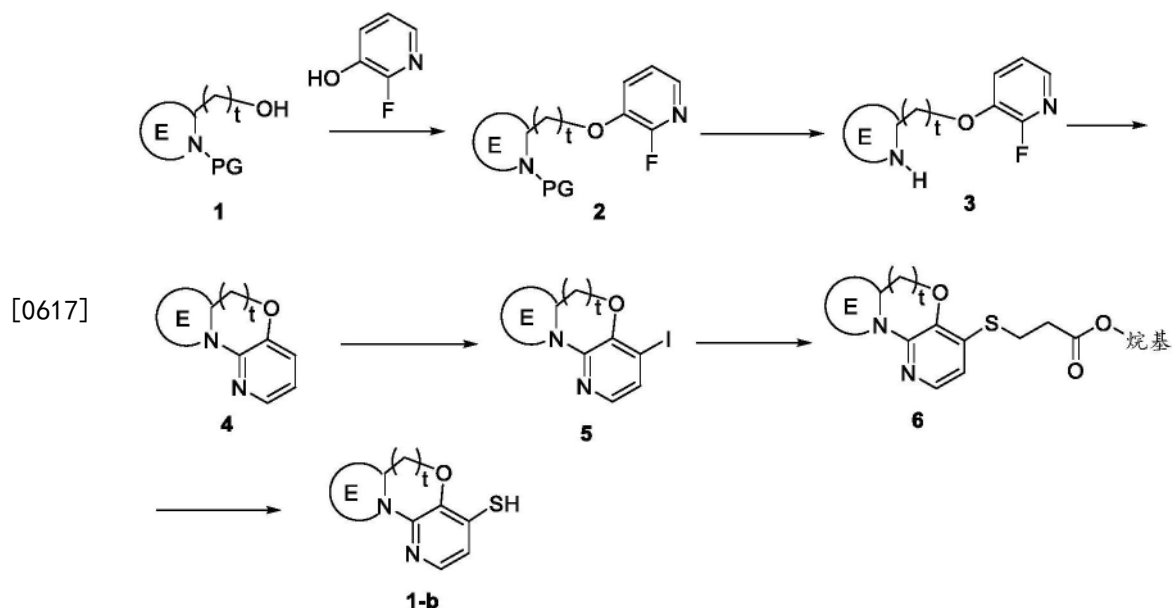
[0612] 式(I)化合物(其中L为键或S, Q^2 为N, 且A、B如在发明内容中定义的)可以如在以下方案1中说明和描述的制备。

[0613] 方案1



[0615] 在钯或铜催化剂存在下, 可以将式1-a化合物(其中 X^a 和 X^b 为卤素, 例如氟、氯、溴或碘, 并且 Q^1 和 R^2 如在发明内容中定义的)与硫醇1-b或有机金属试剂1-c(其中环A如在发明内容中定义的)偶联, 以提供式1-d的化合物。有机金属试剂包括但不限于格氏试剂、有机硼酸、有机硼酸酯、有机锌、有机锡或有机硅试剂。式1-a、1-b和1-c的化合物是可商购的, 或者它们可以通过本领域众所周知的方法来制备。例如2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇、3-氯-2-氟吡啶-4-硫醇、3-氯-2-甲氧基吡啶-4-硫醇、(2,3-二氯苯基)硼酸是可商购的。

[0616] 式1-b的化合物(其中环A为式)的环, 其中t为0、1或2, 且环E为含有独立地选自O、N、S和SO₂的1或2个杂原子的4至7元杂环, 其中剩余原子为碳; 且其任选被如在发明内容中所定义的 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代)可以如以下所说明和描述的那样合成。



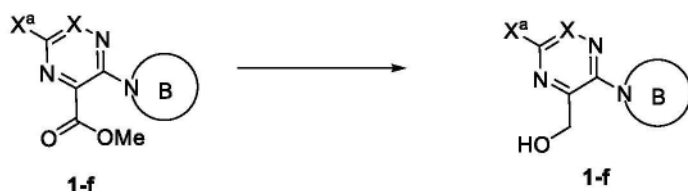
[0618] 在光延条件 (Mitsunobu condition) 下, 例如使用偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦, 使 2-氟吡啶-3-醇与式 1 的醇 (其中 PG 为氨基保护基, 例如 Boc) 进行偶联反应, 得到式 2 的化合物。式 1 化合物是可商购的, 或者它们可以通过本领域众所周知的方法制备。例如, (S)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(R)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(2S, 4S)-4-氟-2-(羟基甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(2S, 4R)-4-氟-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(2S, 4R)-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(2S, 4S)-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、(S)-6-(羟基甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯、(R)-3-(羟基甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯、(S)-3-(羟基甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯、(R)-2-(羟基甲基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯、(S)-2-(羟基甲基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯是可商购的。

[0619] 除去氨基保护基提供了式 3 的化合物。例如, Boc 基团可在酸性条件 (例如 HCl 的二噁烷溶液) 下裂解。用碱如 K_2CO_3 环化化合物 3, 得到式 4 的化合物。使用烷基锂 (例如 $n-BuLi$) 将化合物 4 锂化, 然后用碘进行捕获, 得到式 5 的化合物。在包含 Pd 催化剂和合适的配体的反应条件下, 可将式 5 的化合物转化为式 6 的硫醚。Pd 催化剂和配体组合的实例是 $Pd_2(dba)_3$ 和 xantphos。用碱如 K_2CO_3 处理化合物 6 得到式 1-a 的化合物。

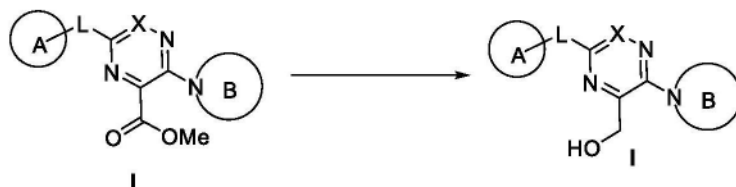
[0620] 可将所得的中间体 1-d 与胺 1-e (其中  如在发明内容中定义的) 偶联。可将所得的中间体 1-d 与胺 1-e 偶联。或者, 如方案 1 所示, 1-a 与 1-b 或 1-c 的偶联以及与胺 1-e 的偶联顺序可以颠倒。

[0621] 式 (I) 的化合物可以转化为其他式 (I) 的化合物。下面提供了一些说明性实例。

[0622] 方法 i.

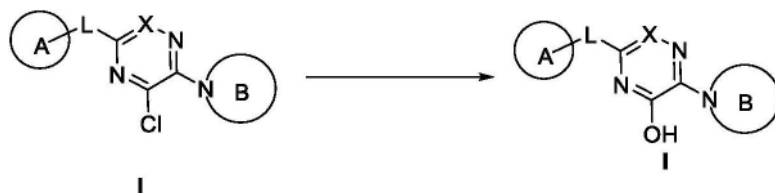


[0623]



[0624] 在本领域众所周知的条件下,通过用合适的还原剂例如DIBAL、硼氢化锂、硼氢化钠处理可将式 (1-f或I) 的化合物 (其中 R^2 为COOMe) 转化为式 (1-f或I) 的化合物 (其中 R^2 为 CH_2OH)。

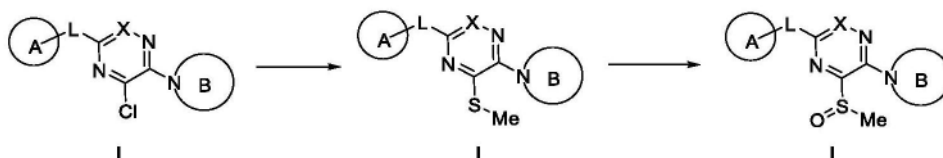
[0625] 方法ii.



[0626]

[0627] 在酸性条件 (例如HCl水溶液) 或碱性条件 (例如氢氧化钠水溶液) 下,可将式 (I) 化合物 (其中 R^2 为卤素例如氯) 转化为式 (I) 化合物 (其中 R^2 为羟基),这是本领域众所周知的。

[0628] 方法iii.



[0629]

[0630] 在烷基硫醇金属盐 (例如甲硫醇钠) 的存在下,可将式 (I) 化合物 (其中 R^2 为卤素例如氯) 转化为式 (I) 化合物 (其中 R^2 为烷基硫基如甲基硫醚)。此外,可以用氧化剂如臭氧将该硫化物氧化,以提供另一种式 (I) 化合物 (其中 R^2 为烷基亚砷)。

[0631] 效用

[0632] Src同源-2磷酸酶 (SHP2) 为由PTPN11基因编码的蛋白酪氨酸磷酸酶,其有助于多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持以及迁移。SHP2参与经由Ras-促分裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT途径的信号传导。SHP2通过受体酪氨酸激酶 (如ErbB1、ErbB2和c-Met) 介导Erk1和Erk2 (Erk1/2, Erk) MAP激酶的激活。

[0633] SHP2具有两个N-末端Src同源2结构域 (N-SH2和C-SH2)、催化结构域 (PTP) 以及C末端尾部。这两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。该分子以无活性构象存在,通过包含来自N-SH2和PTP结构域两者的残基的结合网络而抑制其自身的活性。响应于生长因子刺激,SHP2通过其SH2结构域与停靠蛋白 (如Gab1和Gab2) 上的特定酪氨酸-磷酸化位点结合。这诱发构象变化,导致SHP2激活。

[0634] PTPN11中的突变已经在若干种人类疾病中被识别出,如努南综合征、Leopard综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病和乳腺癌、肺癌和

结肠癌。对于多种受体酪氨酸激酶(包括血小板衍生生长因子的受体(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子的受体(FGF-R)和表皮生长因子的受体(EGF-R))而言,SHP2为重要的下游信号传导分子。SHP2还是对于丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径的激活而言重要的下游信号分子,其可以导致细胞转化,这是癌症发展的先决条件。敲除SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增的乳腺癌和食管癌的细胞生长。SHP2还在胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中的癌基因下游被激活。

[0635] 努南综合征(NS)和Leopard综合征(LS):PTPN11突变引发LS(多发性雀斑(multiple lentigines)、心电图传导异常、眼距过宽、肺动脉狭窄、生殖器异常、生长迟缓、感觉神经性耳聋)和NS(先天异常,包括心脏缺陷、颅面骨畸形和身材矮小)。这两种障碍均是常染色体显性遗传综合征家族的一部分,该综合征为由正常的细胞生长和分化所需的RAS/RAF/MEK/ERK促分裂原活化蛋白激酶途径的组成部分的种系突变引起的。该途径的异常调节具有很大影响,特别是对心脏发育,导致多种异常包括瓣膜中隔缺陷(valvuloseptal defects)和/或肥厚型心肌病(HCM)。MAPK信号通路的扰乱已被证实对这些障碍而言非常关键,并且已经在人类中识别出沿该途径的几个候选基因,包括KRAS、NRAS、SOS1、RAF1、BRAF、MEK1、MEK2、SHOC2和CBL中的突变。在NS和LS中最常突变的基因为PTPN11。在~50%的NS病例中以及几乎所有具有NS的某些特征的患有LS的患者中发现了PTPN11(SHP2)中的种系突变。对于NS,蛋白质中的Y62D和Y63C取代为基本上不变的,并且是最常见的突变之一。这两种突变均影响SHP2的无催化活性构象,而不会干扰磷酸酶与其磷酸化信号伴侣的结合。

[0636] 幼年型粒单核细胞白血病(JMML):-PTPN11(SHP2)中的体细胞突变发生在约35%的患有JMML(儿童骨髓增生病(MPD))的患者中。这些功能获得性突变通常是N-SH2结构域或磷酸酶结构域中的点突变,其阻止催化结构域与N-SH2结构域之间的自抑制,产生SHP2活性。

[0637] 急性髓性白血病:已经在以下中识别出PTPN11突变:-10%的儿科急性白血病,如骨髓增生异常综合征(MDS);-7%的B细胞急性淋巴母细胞性白血病(B-ALL);和-4%的急性髓性白血病(AML)。

[0638] NS和白血病突变引起位于自抑制SHP2构象中N-SH2和PTP结构域形成的接口处的氨基酸的改变,破坏抑制性分子内相互作用,导致催化结构域的活动过度。

[0639] SHP2在受体酪氨酸激酶(RTK)信号传导中充当正调节物。含有RTK改变(EGFR扩增的、Her2扩增的、FGFR扩增的、Met 31"15、易位/活化的RTK,即ALK、BCR/ABL)的癌症包括食管癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌。

[0640] 食管癌(或食道癌)为食管的恶性肿瘤。存在多种亚型,主要有鳞状细胞癌(<50%)和腺癌。在食管腺癌和鳞状细胞癌中存在高比率的RTK表达。因此,本发明的SHP2抑制剂可以用于创新的治疗策略。

[0641] 乳腺癌为癌症的主要类型并且是女性死亡的主要原因,其中患者对现有药物产生抗药性。存在乳腺癌的四种主要亚型,包括管腔上皮(luminal)A型、管腔上皮B型、Her2型以及三阴性/基底样型。三阴性乳腺癌(TNBC)为缺少特异性靶向疗法的侵袭性乳腺癌。发现表皮生长因子受体I(EGFR)为TNBC中有前景的靶标。通过SHP2对Her2和EGFR进行抑制可能是乳腺癌的有前景的疗法。

[0642] 肺癌-NSCLC目前为癌症相关死亡率的主要原因,占肺癌(主要是腺癌和鳞状细胞

癌)的约85%。尽管细胞毒性化学疗法仍为治疗的重要部分,但是基于肿瘤中遗传改变(如EGFR和ALK)的靶向疗法更有可能从靶向疗法中获益。

[0643] 结肠癌-已知约30%至50%的结肠直肠肿瘤具有突变的(异常的)KRAS,并且在10%至15%的结肠直肠癌中发生BRAF突变。对于已经证明过表达EGFR的结肠直肠肿瘤的患者亚群,这些患者表现出对于抗EGFR疗法的良好临床响应。

[0644] 胃癌为最普遍的癌症类型之一。如在胃癌细胞中异常酪氨酸磷酸化所反映的,酪氨酸激酶的异常表达是本领域已知的。三种受体-酪氨酸激酶:c-met (HGF受体)、FGF受体2和erbB2/neu在胃癌中经常是扩增的。因此,不同信号途径的破坏可能促进不同类型的胃癌的发展。

[0645] 神经母细胞瘤是发育中的交感神经系统的儿科肿瘤,占儿童癌症的约8%。已经假定间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因的基因组改变有助于神经母细胞瘤的发病机理。

[0646] 头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)。高水平的EGFR表达与多种癌症(主要在头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)中)中的不良预后和对放射疗法的抗药性有关。EGFR信号传导的阻断导致抑制受体的刺激、细胞增殖,以及减小的侵袭性和转移。因此,在SCCHN中,EGFR为新的抗癌疗法的主要靶标。

[0647] 本发明涉及能够抑制SHP2活性的化合物。本发明进一步提供了用于制备本发明化合物和包含此类化合物的药物制剂的方法。本发明的另一个方面涉及治疗SHP2-介导的障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者给药治疗有效量的如在发明内容中定义的式I化合物的步骤。

[0648] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述SHP2-介导的障碍是选自以下但不限于此的癌症:JMML;AML;MDS;B-ALL;神经母细胞瘤;食管癌;乳腺癌;肺癌;结肠癌;胃癌;头颈癌。

[0649] 本发明的化合物还可用于治疗与SHP2的异常活性有关的其他疾病或病症。因此,作为另一方面,本发明涉及治疗选自以下的障碍的方法:NS;LS;JMML;AML;MDS;B-ALL;神经母细胞瘤;食管癌;乳腺癌;肺癌;结肠癌;胃癌;头颈癌。

[0650] 本发明的SHP2抑制剂可以与另一种药理学活性化合物、或与两种或更多种其他药理学活性化合物组合使用,特别是在癌症的治疗中。例如,如上定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种选自以下的药剂组合以同时、顺序或分别地给药:化学治疗剂,例如有丝分裂抑制剂,如紫杉烷、长春花生物碱、紫杉醇、多西他赛(docetaxel)、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)或长春氟宁(vinflunine),以及其他抗癌剂,例如顺铂、5-氟尿嘧啶或5-氟-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU)、氟他胺或吉西他滨(gemcitabine)。此类组合可以在疗法中提供显著优势,包括协同活性。

[0651] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述化合物经肠胃外给药。

[0652] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述化合物经肌肉、静脉内、皮下、经口、经肺、鞘内、局部地或鼻内给药。

[0653] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述化合物经全身给药。

[0654] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述患者为哺乳动物。

[0655] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述患者为灵长类动物。

[0656] 在某些实施方案中,本发明涉及上述方法,其中所述患者为人类。

[0657] 在另一个方面,本发明涉及治疗SHP2-介导的障碍的方法,其包括以下步骤:向对其有需要的患者给药与治疗有效量的如在发明内容中定义的式I化合物组合的治疗有效量的化疗剂。

[0658] 除了人类癌症,SHP2的抑制对于治疗系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和纤维化也有治疗潜力。

[0659] 测试

[0660] 可以使用以下生物学实施例1中描述的体外测定来测试式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物的SHP2抑制活性。

[0661] 药物组合物

[0662] 一般而言,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物将以治疗有效量通过用于类似效用的药剂的任何接受的给药方式进行给药。式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物的治疗有效量可为每天约0.01至约500mg/千克患者体重,其能以单剂量或多剂量给药。合适的剂量水平可以是每天约0.1至约250mg/kg;每天约0.5至约100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至约250mg/kg、每天约0.05至约100mg/kg或每天约0.1至约50mg/kg。在此范围内,剂量可以是每天约0.05至约0.5mg/kg、约0.5至约5mg/kg或约5至约50mg/kg。对于口服给药,这些组合物能以片剂形式提供,所述片剂含有约1.0毫克至约1000毫克的活性成分,特别地约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分。式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物(即活性成分)的实际量将取决于多种因素,如待治疗的疾病的严重性、患者的年龄和相对健康状况、所使用的化合物的效力、给药的途径和形式以及其他因素。

[0663] 一般而言,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物将作为药物组合物通过以下任一途径给药:口服、全身(例如,经皮、鼻内或通过栓剂)、或肠胃外(例如,肌内、静脉内或皮下)给药。优选的给药方式为使用方便的日剂量方案口服,其可以根据患病程度进行调整。组合物可以采取片剂、丸剂、胶囊剂、半固体剂、粉剂、缓释制剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、气雾剂或任何其他适当的组合物的形式。

[0664] 制剂的选择取决于多种因素,如药物给药方式(例如,对于口服给药,优选为片剂、丸剂或胶囊剂形式的制剂,包括肠溶包衣的或缓释的片剂、丸剂或胶囊剂)和药品的生物利用度。

[0665] 这些组合物通常包含式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。可接受的赋形剂为无毒的,有助于给药,并且不会不利地影响式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物的治疗益处。这样的赋形剂可以是任何固体、液体、半固体或在气溶胶组合物的情况下是本领域技术人员通常可用的气体赋形剂。

[0666] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、水稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及多种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体(特别是用于可注射的溶液)包括水、盐水、葡萄糖水溶液和乙二醇。

[0667] 该化合物可以被配制为用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外给

药。用于注射的制剂可以以单位剂型存在,例如在添加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中。这些组合物可以采取此类形式,如油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液或乳剂,并且可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。制剂可以在单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中提供,并且可以以粉末形式或于冷冻干燥(冻干)条件下储存,并且仅需要在即将使用之前添加无菌液体载体(例如盐水或无菌无热原水)。临时注射溶液和悬浮液可以由先前描述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0668] 用于肠胃外给药的制剂包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包含悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂,以允许制备高浓度溶液。

[0669] 除了前述制剂之外,该化合物还可以被配制为长效制剂。此类长效制剂可以通过植入(例如经皮下或肌内)或通过肌内注射来给药。因此,例如,这些化合物可以与合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或被配制成略微可溶的衍生物,例如被配制成略微可溶的盐。

[0670] 对于经颊或舌下给药,这些组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶剂的形式。此类组合物可以包含在调味基料如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0671] 该化合物还可以被配制为直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0672] 某些式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物可以局部地给药,即通过非全身给药。这包括将式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物经外部施用至表皮或口腔以及将该化合物滴入至耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会大量进入血流。相比之下,全身给药是指口服、静脉内、腹膜内和肌内给药。

[0673] 适于局部给药的制剂包括适于渗透通过皮肤至炎症位点的液体或半液体制剂,如凝胶、擦剂、洗剂、乳膏、软膏剂或糊剂,以及适于给药至眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。局部给药的活性成分可占例如制剂的0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施方案中,活性成分可占多达10%w/w。在其他实施方案中,其可占小于5%w/w。在某些实施方案中,活性成分可占2%w/w至5%w/w。在其他实施方案中,其可占制剂的0.1%至1%w/w。

[0674] 为了通过吸入给药,化合物可以方便地从吹入器、喷雾器加压包装或其他递送气雾剂喷雾的方便手段来递送。加压包装可以包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供用于递送计量量的阀门来确定。可替代地,针对通过吸入或吹入给药,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物可以采取干燥粉末组合物的形式,例如化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以单位剂型存在于例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,粉末从中可以借助于吸入器或吹入器给药。其他合适的药用赋形剂以及它们的制剂描述在由E.W.Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences, (Mack Publishing Company, 第20版, 2000)中。

[0675] 制剂中化合物的水平可以在本领域技术人员所使用的全范围内变化。典型地,基于总制剂,制剂将含有以重量百分比(wt. %)为基准的约0.01-99.99wt. %的式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物,余量为一种或多种合适的药用赋形剂。例如,化合物以约1-80wt %的水平存在。

[0676] 组合和组合疗法

[0677] 式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物可以与一种或多种其他药物组合用于治疗式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物或其他药物可能具有效用的疾病或病症。这样的一种或多种其他药物可以通过以其常用的途径并且以其常用的量与式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物同时地或依次地给药。当本公开的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,含有这样的其他药物和式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物的单位剂型的药物组合物为优选的。然而,组合疗法还可以包括本公开的化合物和一种或多种其他药物以不同的重迭时间表给药的疗法。还考虑了当与一种或多种其他活性成分组合使用时,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物和其他活性成分可以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0678] 因此,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的药物组合物还包括除了式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物之外还含有一种或多种其他药物的那些。

[0679] 以上组合不仅包括式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物与一种其他药物的组合,还包括与两种或更多种其他活性药物的组合。类似地,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善其中式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物为有用的疾病或病症、或降低其中式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物为有用的疾病或病症的风险的其他药物组合使用。此类其他药物可以以其常用的途径并且以其常用的量与式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物同时地或依次地给药。当式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以使用除了式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物之外还含有其他药物的药物组合物。因此,式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的药物组合物还包括除了本公开的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用各自的有效剂量。

[0680] 当有此需要的受试者患有癌症或有患上癌症的风险时,可以用式(IA')、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)的化合物与一种或多种其他抗癌剂的任何组合来治疗该受试者,这些其他抗癌剂包括但不限于:

[0681] MAP激酶途径(RAS/RAF/MEK/ERK)抑制剂,其包括但不限于:威罗菲尼(Vemurafenib)(PLX4032)、达拉非尼(Dabrafenib)、康奈非尼(Encorafenib)(LGX818)、TQ-B3233、XL-518(Cas号:1029872-29-4,可从ACC Corp获得);曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)(AZD6244)、TQ-B3234、PD184352、PD325901、TAK-733、pimasertinib、比美替尼(binimetinib)、瑞法替尼(refametinib)、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973)、AZD8330、BVD-523、LTT462、优立替尼(Ulixertinib)、AMG510、ARS853以及公开于专利WO 2016049565、WO 2016164675、WO 2016168540、WO 2017015562、WO 2017058728、WO 2017058768、WO 2017058792、WO 2017058805、WO 2017058807、WO 2017058902、WO

2017058915、WO 2017070256、WO 2017087528、WO 2017100546、WO 2017172979、WO 2017201161、WO 2018064510、WO 2018068017、WO 2018119183中的任何RAS抑制剂;

[0682] CSF1R抑制剂(PLX3397、LY3022855等)和CSF1R抗体(IMC-054、RG7155)TGFβ受体激酶抑制剂,如LY2157299;

[0683] BTK抑制剂,如依鲁替尼(ibrutinib);BCR-ABL抑制剂:伊马替尼(Imatinib)(Gleevec®);盐酸尼洛替尼;尼洛替尼(Nilotinib)(Tasigna®);达沙替尼(Dasatinib)(BMS-345825);博舒替尼(Bosutinib)(SKI-606);帕纳替尼(Ponatinib)(AP24534);巴氟替尼(Bafetinib)(INN0406);达鲁舍替(Danuserib)(PHA-739358)、AT9283(CAS1133385-83-7);塞卡替尼(Saracatinib)(AZD0530);以及A/-[2-[(15,4R)-6-[[4-(环丁基氨基)-5-(三氟甲基)-2-嘧啶基]氨基]-1,2,3,4-四氢萘-1,4-亚胺-9-基]-2-氧代乙基]-乙酰胺(PF-03814735,CAS 942487-16-3);

[0684] ALK抑制剂:PF-2341066(XALKOPJ®);克唑替尼(crizotinib);5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺;GSK1838705 A;CH5424802;色瑞替尼(ZYKADIA);TQ-B3139、TQ-B3101 PI3K抑制剂:4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也被称为GDC 0941并且描述于PCT公开号WO 09/036082和WO 09/055730中)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也被称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且描述于PCT公开号WO 06/122806中);

[0685] 血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂:贝伐单抗(Bevacizumab)(由Genentech/Roche以商标Avastin®出售)、阿昔替尼(axitinib)、(N-甲基-2-[[3-[(E)-2-吡啶-2-基乙炔基]-1H-吡唑-6-基]硫基]苯甲酰胺,也被称为AG013736,并且描述于PCT公开号WO 01/002369中)、丙氨酸布立尼布(Brivanib)((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)2-氨基丙酸酯,也被称为BMS-582664)、莫特塞尼(motesanib)(N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺,并且描述于PCT公开号WO 02/066470中)、帕瑞肽(pasireotide)(也被称为SOM230,并且描述于PCT公开号WO 02/010192中)、索拉非尼(sorafenib)(以商品名Nexavar®出售);AL-2846MET抑制剂,如福瑞替尼(foretinib)、卡博替尼(carbozantinib)或克唑替尼(crizotinib);

[0686] FLT3抑制剂-苹果酸舒尼替尼(由Pfizer以商品名Sutent®出售);PKC412(米啉妥林);坦度替尼(tanutinib)、索拉非尼(sorafenib)、来他替尼(lestaurtinib)、KW-2449、奎扎替尼(quizartinib)(AC220)和色瑞诺替尼(crenolanib);

[0687] 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂:吉非替尼(Gefitinib)(以商品名Iressa®出售)、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[3(3"S)-四氢-3-咪唑基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲基氨基)-2-丁酰胺(由Boehringer Ingelheim以商品名Tovok®出售)、西妥昔单抗(cetuximab)(由Bristol-Myers Squibb以商品名Erbix®出售)、帕尼单抗(panitumumab)(由Amgen以商品名Vectibix®出售);

[0688] HER2受体抑制剂:曲妥珠单抗(Trastuzumab)(由Genentech/Roche以商标Herceptin®出售)、奈拉替尼(neratinib)(也被称为HKI-272、(2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰

胺,并且描述于PCT公开号W0 05/028443中)、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼(由GlaxoSmithKline以商标**Tykerb®**出售);曲妥珠单抗美坦新(Trastuzumab emtansine)(在美国,阿多曲妥珠单抗美坦新,商品名Kadcyla)-抗体-药物轭合物,其由与细胞毒性剂美登素(DM1)相连的单克隆抗体曲妥珠单抗(赫赛汀(Herceptin))组成;

[0689] HER二聚抑制剂:培妥珠单抗(由Genentech以商标**Omnitarg®**出售);

[0690] CD20抗体:利妥昔单抗(Rituximab)(由Genentech/Roche以商标**Riuxan®**和**MabThera®**出售)、托西莫单抗(tositumomab)(由GlaxoSmithKline以商标**Bexxar®**出售)、奥法木单抗(ofatumumab)(由GlaxoSmithKline以商标**Arzerra®**出售);

[0691] 酪氨酸激酶抑制剂:盐酸厄洛替尼(由Genentech/Roche以商标**Tarceva®**出售)、利尼伐尼(Linifanib)(N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲,也被称为ABT869,可由Genentech获得)、苹果酸舒尼替尼(由Pfizer以商品名**Sutent®**出售)、博舒替尼(bosutinib)(4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈,也被称为SKI-606,并且描述于美国专利号6,780,996中)、达沙替尼(dasatinib)(由Bristol-Myers Squibb以商品名**Sprycel®**出售)、armala(也被称为帕唑帕尼(pazopanib),由GlaxoSmithKline以商品名**Votrient®**出售)、伊马替尼(imatinib)和甲磺酸伊马替尼(由Novartis以商品名**Gilvec®**和**Gleevec®**出售);

[0692] DNA合成抑制剂:卡培他滨(Capecitabine)(由Roche以商标**Xeloda®**出售)、盐酸吉西他滨(由Eli Lilly and Company以商标**Gemzar®**出售)、奈拉滨((2R,3S,4R,5R)-2-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)氧杂戊环-3,4-二醇,由GlaxoSmithKline以商品名**Arranon®**和**Atriance®**出售);

[0693] 抗肿瘤剂:奥沙利铂(oxaliplatin)(由Sanofi-Aventis以商品名**Eloxatin®**出售,并且描述于美国专利号4,169,846中);

[0694] 人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)调节剂:非格司亭(Filgrastim)(由Amgen以商品名**Neupogen®**出售);

[0695] 免疫调节剂:阿托珠单抗(Afutuzumab)(可由**Roche®**获得)、培非司亭(pegfilgrastim)(由Amgen以商品名**Neulasta®**出售)、来那度胺(也被称为CC-5013,以商品名**Revlimid®**出售)、沙立度胺(thalidomide)(以商品名**Thalomid®**出售);

[0696] CD40抑制剂:达西珠单抗(Dacetuzumab)(也被称为SGN-40或huS2C6,可由Seattle Genetics, Inc获得);促细胞凋亡受体激动剂(PARA):度拉纳明(Dulanermin)(也被称为AMG-951,可由Amgen/Genentech获得);

[0697] Hedgehog拮抗剂:2-氯-N-[4-氯-3-(2-吡啶基)苯基]-4-(甲基磺酰基)-苯甲酰胺(也被称为GDC-0449,并且描述于PCT公开号W0 06/028958中);

[0698] 磷脂酶A2抑制剂:阿那格雷(Anagrelide)(以商品名**Agrylin®**出售);

[0699] BCL-2抑制剂:4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-吗啉基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基]苯甲酰胺(也被称为ABT-263,并且描述于PCT公开号W0 09/155386中);

[0700] MC1-1抑制剂:MIK665、S64315、AMG 397以及AZD5991;

[0701] 芳香酶抑制剂:依西美坦(Exemestane)(由Pfizer以商标**Aromasin®**出售)、来曲

唑 (letrozole) (由Novartis以商品名**Femara®**出售)、阿那曲唑 (anastrozole) (以商品名**Arimidex®**出售) ;

[0702] 拓扑异构酶I抑制剂:伊立替康 (Irinotecan) (由Pfizer以商标**Camptosar®**出售)、盐酸拓扑替康 (topotecan hydrochloride) (由GlaxoSmithKline以商品名**Hycamtin®**出售) ;

[0703] 拓扑异构酶II抑制剂:依托泊苷 (etoposide) (也被称为VP-16和磷酸依托泊苷,以商品名**Toposar®**、**VePesid®**和**Etopophos®**出售)、替尼泊苷 (teniposide) (也被称为VM-26,以商品名**Vumon®**出售) ;

[0704] mTOR抑制剂:坦罗莫司 (Temsirolimus) (由Pfizer以商品名**Torisel®**出售)、地磷莫司 (ridaforolimus) (正式被称为deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧代-11,36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.0^{4,9}]三十六烷-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己基二甲基亚膦酸酯,也被称为AP23573和MK8669,并且描述于PCT公开号W0 03/064383中)、依维莫司 (由Novartis以商品名**Afinitor®**出售) ;

[0705] 蛋白酶体抑制剂,如卡非佐米 (carfilzomib)、MLN9708、德兰佐米 (delanzomib) 或硼替佐米 (bortezomib) ;

[0706] BET抑制剂,如INCB054329、OTX015、CPI-0610;LSD1抑制剂,如GSK2979552、INCB059872;HIF-2 α 抑制剂,如PT2977和PT2385;

[0707] 破骨细胞骨吸收抑制剂:1-羟基-2-咪唑-1-基-磷酰乙基) 膦酸一水合物 (由Novartis以商品名**Zometa®**出售);CD33抗体药物缀合物:吉姆单抗奥佐米星 (Gemtuzumab ozogamicin) (由Pfizer/Wyeth以商品名**Mylotarg®**出售) ;

[0708] CD22抗体药物缀合物:伊珠单抗奥加米星 (Inotuzumab ozogamicin) (也被称作CMC-544和WAY-207294,可由Hangzhou Sage Chemical Co.,Ltd.获得) ;

[0709] CD20抗体药物缀合物:替伊莫单抗 (Ibritumomab tiuxetan) (以商品名**Zevalin®**出售) ;

[0710] 生长抑素类似物:奥曲肽 (octreotide) (也被称为醋酸奥曲肽,以商品名**Sandostatin®**和**SandostatinLAR®**出售) ;

[0711] 合成白介素-11 (IL-11):奥普瑞白介素 (oprelvekin) (由Pfizer/Wyeth以商品名**Neumega®**出售) ;

[0712] 合成红细胞生成素:达依泊汀 α (Darbepoetin alfa) (由Amgen以商品名**Aranesp®**出售) ;

[0713] 核因子 κ B (RANK) 抑制剂的受体激活剂:地诺单抗 (Denosumab) (由Amgen以商品名**Prolia®**出售) ;

[0714] 血小板生成素模拟肽体:罗米司亭 (Romiplostim) (由Amgen以商品名**Nplate®**出售) ;

[0715] 细胞生长刺激剂:帕利夫明 (Palifermin) (由Amgen以商品名**Kepivance®**出售) ;

[0716] 抗-胰岛素样生长因子-1受体 (IGF-1R) 抗体:芬妥木单抗 (Figitumumab) (也被称

为CP-751,871,可由ACC Corp获得),罗妥木单抗(robotumumab) (CAS号934235-44-6);

[0717] 抗-CS1抗体:埃罗妥珠单抗(Elotuzumab) (HuLuc63,CAS号915296-00-3);

[0718] CD52抗体:阿仑珠单抗(Alemtuzumab) (以商品名**Campath®**出售);

[0719] 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDI):伏立诺他(Voninostat) (由Merck以商品名**Zolinza®**出售);

[0720] 烷基化剂:替莫唑胺(Temozolomide) (由Schering-Plough/Merck以商品名**Temodar®**和**Temodal®**出售)、更生霉素(dactinomycin) (也被称为放线菌素-D,并且以商品名**Cosmegen®**出售)、美法仑(melphalan) (也被称为L-PAM、L-沙可来新和苯丙氨酸氮芥,以商品名**Alkeran®**出售)、六甲蜜胺(也被称为六甲三聚氰胺(HMM),以商品名**Hexalen®**出售)、卡莫司汀(以商品名**BiCNU®**出售)、苯达莫司汀(以商品名**Treanda®**出售)、白消安(以商品名**Busulfex®**和**Myleran®**出售)、卡铂(以商品名**Paraplatin®**出售)、洛莫司汀(也被称为CCNU,以商品名**CeeNU®**出售)、顺铂(也被称为CDDP,以商品名**Platinol®**和**Platinol®-AQ**出售)、苯丁酸氮芥(以商品名**Leukeran®**出售)、环磷酰胺(以商品名**Cytosan®**和**Neosar®**出售)、达卡巴嗪(dacarbazine) (也被称为DTIC、DIC和咪唑甲酰胺,以商品名**DTIC-Dome®**出售)、六甲蜜胺(也被称为六甲三聚氰胺(HMM),以商品名**Hexalen®**出售)、异环磷酰胺(以商品名**Ifex®**出售)、丙卡巴肼(以商品名**Matulane®**出售)、二氯甲基二乙胺(也被称为氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)和二氯甲基二乙胺盐酸盐(mechloroethamine hydrochloride),以商品名**Mustargen®**出售)、链脲菌素(以商品名**Zanosar®**出售)、塞替派(thiotepa) (也被称为硫代磷酰胺,TESPA和TSPA,以商品名**Thioplex®**出售);生物反应调节剂:卡介苗(bacillus calmette-guerin) (以商品名**theraCys®**和**TICE®BCG**出售)、地尼白介素(denileukin diftitox) (以商品名**Ontak®**出售);

[0721] 抗-肿瘤抗生素:多柔比星(doxorubicin) (以商品名**Adriamycin®**和**Rubex®**出售)、博来霉素(bleomycin) (以商品名**lenoxane®**出售)、柔红霉素(daunorubicin) (也被称为盐酸柔红霉素、道诺霉素和柔红霉素盐酸盐,以商品名**Cerubidine®**出售)、柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体,以商品名**DaunoXome®**出售)、米托蒽醌(mitoxantrone) (也被称为DHAD,以商品名**Novantrone®**出售)、表柔比星(以商品名**Ellence™**出售)、伊达比星(idarubicin) (以商品名**Idamycin®**、**IdamycinPFS®**出售)、丝裂霉素(mitomycin)C (以商品名**Mutamycin®**出售);

[0722] 抗微管剂:雌莫司汀(以商品名**Emcyl®**出售);

[0723] 组织蛋白酶K抑制剂:奥达卡替(Odanacatib) (也被称为MK-0822、N-(1-氰基环丙基)-4-氟-N2-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺,可由Lanzhou Chon Chemicals、ACC Corp.和ChemieTek获得,并且描述于PCT公开号W0 03/075836中);埃博霉素B类似物:伊沙匹隆(Ixabepilone) (由Bristol-Myers Squibb以商品名**Lxempra®**出售);

[0724] 热激蛋白质(HSP)抑制剂:坦螺旋霉素(Tanespimycin) (17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素,也被称为KOS-953和17-AAG,可由SIGMA获得,并且描述于美国专利号4,

261,989中)、NVP-HSP990、AUY922、AT13387、STA-9090、Debio 0932、KW-2478、XL888、CNF2024和TAS-116;

[0725] TpoR激动剂:艾曲泊帕(Eltrombopag)(由GlaxoSmithKline以商品名**Promacta®**和**Revolade®**出售);

[0726] 抗-有丝分裂剂:多西他赛(Docetaxel)(由Sanofi-Aventis以商品名**Taxotere®**出售);肾上腺类固醇抑制剂:氨鲁米特(aminoglutethimide)(以商品名**Cytadren®**出售);

[0727] 抗-雄激素:尼鲁米特(Nilutamide)(以商品名**Nilandron®**和**Anandron®**出售)、比卡鲁胺(bicalutamide)(以商品名**Casodex®**出售)、氟他胺(flutamide)(以商品名**Fulexin™**出售);

[0728] 雄激素:氟甲睾酮(Fluoxymesterone)(以商品名**Halotestin®**出售);

[0729] 蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(Bortezomib)(以商品名**Velcade®**出售);

[0730] CDK(CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8或CDK9)抑制剂,包括但不限于阿伏西地(Alvocidib)(泛-CDK抑制剂,也被称为flavopirdol或HMR-1275、2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3S,4R)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色满酮(chromenone),并且描述于美国专利号5,621,002中);

[0731] CDK4/6抑制剂哌柏西利(pabociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)和曲拉西利(Trilaciclib);CDK9抑制剂AZD 4573、P276-00、AT7519M、TP-1287;

[0732] 促性腺激素释放激素(GnRH)受体激动剂:亮丙瑞林(Leuprolide)或醋酸亮丙瑞林(由Bayer AG以商品名**Viadure®**出售,由Sanofi-Aventis以**Eligard®**出售以及由Abbott Lab以**Lupron®**出售);

[0733] 紫杉烷抗-肿瘤剂:卡巴他赛(Cabazitaxel)(1-羟基-7,10-二甲氧基-9-氧代-5,20-环氧紫杉-11-烯-2a,4,13a-三基-4-乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2R,3S)-3-[(叔丁氧基)羰基]-氨基]-2-羟基-3-苯基丙酸酯)、拉罗他赛(larotaxel)((2 α ,3 ξ ,4 α ,5 β ,7 α ,10 β ,13 α)-4,10-双(乙酰氧基)-13-[(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-羟基-3-苯基丙酰基]氧基)-1-羟基-9-氧代-5,20-环氧基-7,19-环紫杉-11-烯-2-基苯甲酸酯);

[0734] 5HT1a受体激动剂:扎利罗登(Xaliproden)(也被称为SR57746、1-[2-(2-萘基)乙基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶,并且描述于美国专利号5,266,573中);HPC疫苗:由GlaxoSmithKline出售的**Cervarix®**、由Merck出售的**Gardasil®**;铁螯合剂:地拉罗司(Deferasinox)(由Novartis以商品名**Exjade®**出售);

[0735] 抗-代谢物:克拉屈滨(Claribine)(2-氯脱氧腺苷,以商品名**leustatin®**出售)、5-氟尿嘧啶(以商品名**Adrucil®**出售)、6-硫鸟嘌呤(以商品名**Purinethol®**出售)、培美曲塞(以商品名**Alimta®**出售)、阿糖胞苷(也被称为阿糖胞嘧(Ara-C),以商品名**Cytosar-U®**出售)、阿糖胞苷脂质体(也被称为脂质体Ara-C,以商品名DepoCyt™出售)、地西他滨(以商品名**Dacogen®**出售)、羟基脲(以商品名**Hydrea®**、Droxia™和Mylocel™出售)、氟达拉滨(以商品名**Fludara®**出售)、氟尿苷(以商品名**FUDR®**出售)、克拉屈滨(也被称为2-氯脱氧腺苷(2-CdA),以商品名**Leustatin™**出售)、甲氨蝶呤(也被称为氨甲蝶呤(amethopterin)、

甲氨蝶呤钠 (MTX), 以商品名 **Rheumatrex®** 和 **Trexall™** 出售)、喷司他丁 (pentostatin) (以商品名 **Nipent®** 出售);

[0736] 双膦酸盐: 帕米膦酸 (Pamidronate) (以商品名 **Aredia®** 出售)、唑来膦酸 (zoledronic acid) (以商品名 **Zometa®** 出售); 脱甲基化剂: 5-阿扎胞苷 (5-azacitidine) (以商品名 **Vidaza®** 出售)、地西他滨 (以商品名 **Dacogen®** 出售);

[0737] 植物生物碱: 蛋白质结合型紫杉醇 (以商品名 **Abraxane®** 出售)、长春碱 (也被称为硫酸长春碱、长春花碱和 VLB, 以商品名 **Alkaban-AQ®** 和 **Velban®** 出售)、长春新碱 (也被称为硫酸长春新碱、LCR 和 VCR, 以商品名 **Oncovin®** 和 **Vincasar Pfs®** 出售)、长春瑞滨 (vinorelbine) (以商品名 **Navelbine®** 出售)、紫杉醇 (以商品名 **Taxol** 和 **Onxal™** 出售);

[0738] 维A酸: 阿利维甲酸 (Ali tretinoin) (以商品名 **Panretin®** 出售)、维甲酸 (全反式维甲酸, 也被称为 ATRA, 以商品名 **Vesanoid®** 出售)、异维甲酸 (13-顺式-维生素A酸, 以商品名 **Accutane®**、**Amnesteem®**、**Claravis®**、**Clarus®**、

Decutan®、**Isotane®**、**Izotech®**、**Oratane®**、**Isotret®** 和 **Sotret®** 出售)、贝沙罗汀 (bexarotene) (以商品名 **Targretin®** 出售);

[0739] 糖皮质激素: 氢化可的松 (也被称为可的松、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸钠, 并且以商品名 **Ala-Cort®**、磷酸氢化可的松、**Solu-Cortef®**、**Hydrocort Acetate®** 和 **Lanacort®** 出售)、地塞米松 ((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) -9-氟-11, 17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10, 13, 16-三甲基-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮)、泼尼松龙 (以商品名 **Delta-Cortel®**、**Orapred®**、**Pediapred®** 和 **Prelone®** 出售)、强的松 (以商品名 **Deltasone®**、**Liquid Red®**、**Meticorten®** 和 **Orasone®** 出售)、甲基泼尼松龙 (也被称为6-甲基泼尼松龙、醋酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠, 以商品名 **Duralone®**、**Medralone®**、**Medrol®**、**M-Prednisol®** 和 **Solu-Medrol®** 出售);

[0740] 细胞因子: 白介素-2 (也被称为阿地白介素和 IL-2, 以商品名 **Proleukin®** 出售)、白介素-11 (也被称为 oprevelkin, 以商品名 **Neumega®** 出售)、 α 干扰素 (也被称为 IFN- α , 以商品名 **Intron®A** 和 **Roferon-A®** 出售); [00209] 雌激素受体下调剂: 氟维司群 (Fulvestrant) (以商品名 **Faslodex®** 出售);

[0741] 抗-雌激素: 他莫昔芬 (tamoxifen) (以商品名 **Novaldex®** 出售); 托瑞米芬 (以商品名 **Fareston®** 出售);

[0742] 选择性雌激素受体调节剂 (SERM): 雷洛昔芬 (Raloxifene) (以商品名 **Evista®** 出售);

[0743] 黄体生成激素释放激素 (LHRH) 激动剂: 戈舍瑞林 (Goserelin) (以商品名 **Zoladex®** 出售); 黄体酮: 甲地孕酮 (megestrol) (也被称为醋酸甲地孕酮, 以商品名 **Megace®** 出售);

[0744] 其他细胞毒性剂: 三氧化二砷 (以商品名 **Trisenox®** 出售)、天冬酰胺酶 (也被称为 L-天冬酰胺酶、欧文氏菌 L-天冬酰胺酶, 以商品名 **Elspar®** 和 **Kidrolase®** 出售);

[0745] 一种或多种另外的免疫检查点抑制剂可以与如本文中描述的化合物组合使用, 用

以治疗与SHP2相关的疾病、障碍或病症。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM激酶、精氨酸酶、CD137 (也被称为4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、HIF-2 α 、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2的抑制剂(Smack分子或生物制剂)。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自以下的刺激性检查点分子:CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137和STING。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自以下的抑制性检查点分子:B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、精氨酸酶、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT和VISTA。在一些实施方案中,本文中提供的化合物可以与选自以下的一种或多种药剂组合使用:KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂。

[0746] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1的抑制剂,例如抗-PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1单克隆抗体为纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab) (也被称为MK-3475)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些实施方案中,抗-PD-1单克隆抗体为纳武单抗或派姆单抗或PDR001。在一些实施方案中,抗-PD1抗体为派姆单抗。

[0747] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-L1的抑制剂,例如抗-PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-L1单克隆抗体为BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (也被称为RG7446) 或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗-PD-L1单克隆抗体为MPDL3280A (阿妥珠单抗(atezolizumab)) 或MEDI4736 (德瓦鲁单抗(durvalumab))。

[0748] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CTLA-4的抑制剂,例如抗-CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体为伊匹木单抗或曲美木单抗。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为LAG3的抑制剂,例如抗-LAG3抗体。在一些实施方案中,抗-LAG3抗体为BMS-986016或LAG525。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为GITR的抑制剂,例如抗-GITR抗体。在一些实施方案中,抗-GITR抗体为TRX518或MK-4166、INCAGN01876或MK-1248。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为OX40的抑制剂,例如抗-OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗-OX40抗体为MEDI0562或INCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600或LAG525。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白为MEDI6383。

[0749] 本发明的化合物还可以用于增加或增强免疫应答,包括增加对抗原的免疫应答;用于改进免疫作用,包括增加疫苗功效;以及用于增加炎症。在一些实施方案中,本发明的化合物可以用于增强对疫苗的免疫应答,这些疫苗包括但不限于李斯特菌疫苗、溶瘤病毒疫苗和癌症疫苗,如GVAX[®] (粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) 基因转染的肿瘤细胞疫苗)。抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。其他免疫调节剂还包括阻断免疫细胞迁移的那些,如趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂;Sting激动剂和Toll受体激动剂。

[0750] 其他抗癌剂还包括增强免疫系统的那些,如辅助性或过继性T细胞转移。本申请的化合物作为对于T细胞激活的增强剂(booster) 与CAR(嵌合抗原受体) T细胞治疗组合可能是有效的。

[0751] 本发明的化合物还可以与以下辅助疗法组合使用:

[0752] 抗-恶心药物: NK-1受体拮抗剂: 卡索匹坦 (casopitant) (由GlaxoSmithKline以商品名**Rezonic®**和**Zunrisa®**出售); 以及

[0753] 细胞保护剂: 氨磷汀 (Amifostine) (以商品名**Ethyol®**出售)、甲酰四氢叶酸 (leucovorin) (也被称为亚叶酸钙、噬橙菌因子 (citrovorum factor) 和亚叶酸)。

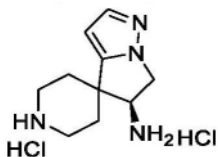
实施例

[0754] 提供以下式 (I) 化合物的中间体 (参考) 化合物的制备, 使得本领域技术人员能够更清楚地理解并实施本公开。它们不应被认为是对本公开范围的限制, 而仅是作为其说明和代表。

[0755] 参考1

[0756] (5S)-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-5-胺二盐酸盐的合成

[0757]



[0758] 步骤1: 1-[1-[(叔丁氧基)(羟基)甲基]-4-[羟基(甲氧基)甲基]哌啶-4-基]乙-1-醇

[0759]



[0760] 在氮气气氛下, 在 -78°C , 向[1-[(叔丁氧基)(羟基)甲基]哌啶-4-基](甲氧基)甲醇 (20g, 80.86mmol, 1.0当量) 的THF (200mL) 溶液中滴加LDA (48.52mL, 97.03mmol, 1.2当量)。在 $-78^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 搅拌1.5小时后, 在 -78°C , 用5分钟的时间向上述混合物中滴加乙醛 (5.34g, 121.29mmol, 1.5当量), 并将生成的混合物在 $-78^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$ 再搅拌2小时。然后将该反应混合物倒入到饱和的 NH_4Cl 水溶液中, 并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/PE, 0-50%) 纯化, 得到12g (50.9% 产率) 的标题化合物, 为淡黄色油状物。

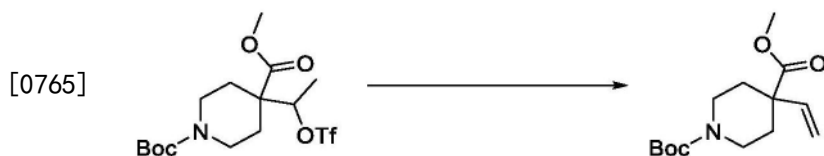
[0761] 步骤2: 4-[1-(三氟甲磺酰氧基)乙基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯

[0762]



[0763] 在 0°C , 在氮气气氛下, 向4-(1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯 (9.5g, 33.06mmol, 1当量) 的DCM (100mL) 溶液中滴加吡啶 (10.4g, 131.48mmol, 4.0当量) 和 (三氟甲烷) 磺酰基三氟甲磺酸酯 (18.7g, 66.27mmol, 2.0当量)。在 0°C 搅拌2小时后, 在 0°C 将该反应混合物用水淬灭。将生成的混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到20g (粗品) 的标题化合物。该粗产物无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[0764] 步骤3: 4-乙烯基哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯



[0766] 在室温,在氮气气氛下,向搅拌下的4-[1-(三氟甲磺酰氧基)-乙基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯(20g,粗品)的DCM(300mL)溶液中加入DBU(28.50mL,187.18mmol)。在室温搅拌4小时后,将该反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE,6%)纯化,得到标题化合物(4.5g),为淡黄色油状物。

[0767] 步骤4:1-[(叔丁氧基)羰基]-4-乙烯基哌啶-4-甲酸



[0769] 在室温,向4-乙烯基哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯(4.8g,17.82mmol,1.0当量)的MeOH(40mL)溶液中加入水(10mL)和LiOH(2.35g,98.01mmol,5.5当量)。在室温搅拌16小时后,将该混合物用0.5M HCl水溶液酸化至pH=5。然后将该反应混合物用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物(4.5g,98.9%产率),为淡黄色油状物。

[0770] 步骤5:4-乙烯基-4-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



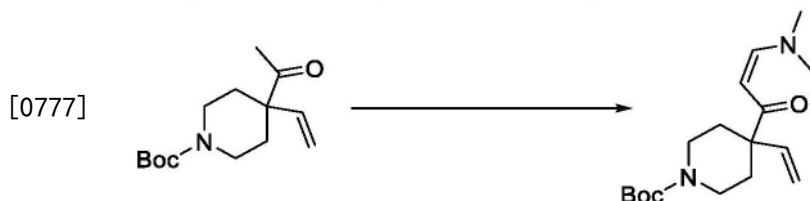
[0772] 在氮气气氛下,在室温,向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-乙烯基哌啶-4-甲酸(4.5g,17.62mmol,1.0当量)和甲氧基(甲基)胺(1.61g,26.43mmol,1.5当量)的DCM(70mL)溶液中加入HATU(13.40g,35.25mmol,2.0当量)和Et₃N(0.12g,1.17mmol,3.0当量)。在室温搅拌12小时后,在室温将该反应混合物用水淬灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/PE,5%)得到标题化合物(5g,95%产率),为白色固体。

[0773] 步骤6:4-乙酰基-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0775] 在氮气气氛下,在0℃,向4-乙烯基-4-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,16.75mmol,1.0当量)的THF(60mL)溶液中滴加CH₃MgBr(16.76mL,41.89mmol,2.50当量)。在室温搅拌12小时后,在0℃将该反应用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE,1/3)纯化,得到标题化合物(3.5g,82.4%产率),为淡黄色油状物。

[0776] 步骤7:4-[(2Z)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0778] 在氮气气氛下,将4-乙酰基-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,1.0当量)的[(叔丁氧基)(二甲基氨基)甲基]二甲基胺(1mL)溶液于100℃搅拌4小时。将该反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到标题化合物(1.6g,59.7%产率),为淡黄色油状物。

[0779] 步骤8:4-乙烯基-4-(1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0781] 在氮气气氛下,在25℃,向搅拌下的4-[(2Z)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,7.13mmol,1.0当量)的EtOH(50mL)溶液中加入胼-水合物(0.54g,10.78mmol,1.5当量)。于25℃搅拌16小时后,将该反应用水淬灭,并将生成的混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(30%-60%)洗脱,得到标题化合物(1.6g,80.8%产率),为白色固体。

[0782] 步骤9:4-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0784] 在室温,向搅拌下的4-乙烯基-4-(1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,7.2mmol,1.0当量)和甲基三氧化铷(VII)(179.72mg,0.72mmol,0.1当量)的DCM(30mL)混合物中加入吡啶(228.14mg,2.88mmol,0.4当量)和H₂O₂(30%)(1.23g,36.05mmol,5.0当量)。在室温搅拌16小时后,将该反应用水淬灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(30%-60%)洗脱,得到标题化合物(0.8g,37.82%),为白色固体。

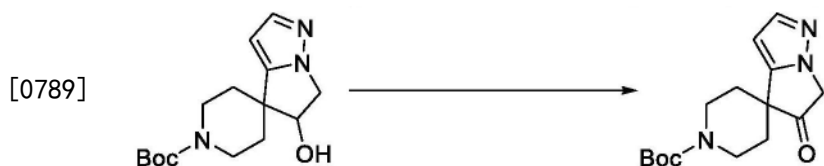
[0785] 步骤10:5-羟基-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯



[0787] 在室温,向搅拌下的4-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.7g,2.38mmol,1.0当量)的THF(10mL)溶液中加入LiBr(0.62g,7.15mmol,3.0当量)和CH₃COOH(0.43g,7.15mmol,3.0当量)。在室温搅拌16小时后,将该反应混合物于45℃搅拌8小时。冷却至室温后,将该反应混合物用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用

EtOAc/PE (30% -100%) 洗脱, 得到标题化合物 (0.4g, 57.1% 产率), 为白色固体。

[0788] 步骤11: 5-氧代-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯



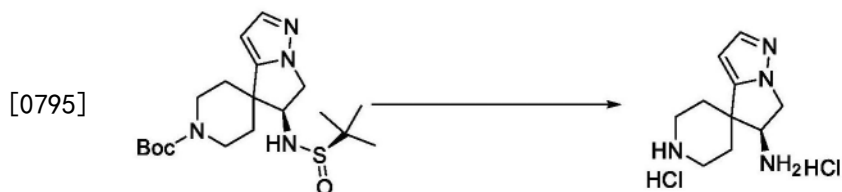
[0790] 向5-羟基-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯 (0.4g, 1.36mmol, 1.0当量) 的DCM (8mL) 溶液中加入Dess-Martin (0.87g, 2.04mmol, 1.5当量) 在室温。在室温搅拌4小时后, 将该反应混合物用淬灭饱和的 NaHCO_3 水溶液在室温, 并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/PE, 20% -60%) 得到标题化合物 (0.36g, 90.62%), 为白色固体。

[0791] 步骤12: (S)-5-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基]-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯



[0793] 在氮气气氛下, 在室温, 向5-氧代-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯 (0.36g, 1.23mmol, 1.0当量) 的THF (6mL) 溶液中加入 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.30g, 2.47mmol, 2.0当量) 和 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.13g, 4.94mmol, 4.0当量)。于75℃搅拌4小时后, 将该反应混合物冷却至-20℃。在-20℃, 向上述混合物中加入MeOH (1mL) 和 LiBH_4 (40.38mg, 1.85mmol, 1.50当量)。在0℃再搅拌6小时后, 在0℃将该反应混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。然后将混合物过滤, 并将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液减压浓缩, 并将残余物溶于MeOH (3mL) 中。在室温向上述混合物中加入 LiBH_4 (80.75mg, 3.71mmol, 3.0当量)。将生成的混合物于45℃再搅拌8小时。在0℃将该反应混合物用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。将生成的混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/PE (30% -70%) 洗脱, 得到标题化合物 (200mg, 40.8% 产率), 为白色固体。

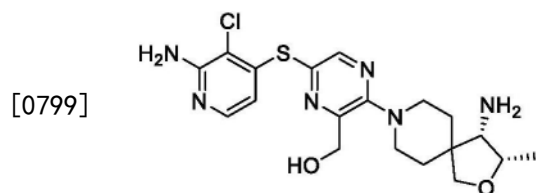
[0794] 步骤13: (5S)-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-5-胺二盐酸盐



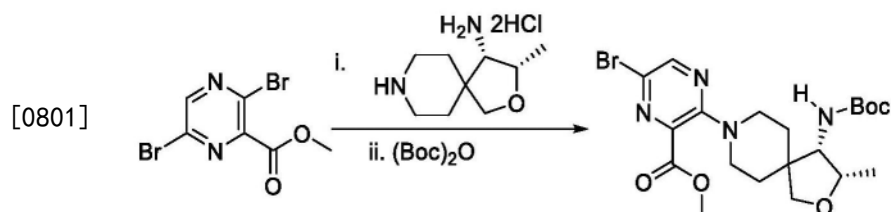
[0796] 在室温, 向搅拌下的 (S)-5-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基]-5,6-二氢螺[哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.252mmol, 1.0当量) 的1,4-二噁烷 (0.5mL) 溶液中滴加HCl的二噁烷溶液 (4M, 0.50mL)。在室温搅拌30分钟后, 将该反应混合物减压浓缩。向该残余物中加入 Et_2O (1mL), 并将沉淀物过滤收集, 得到标题化合物 (60mg), 为白色固体。

[0797] 实施例1

[0798] (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

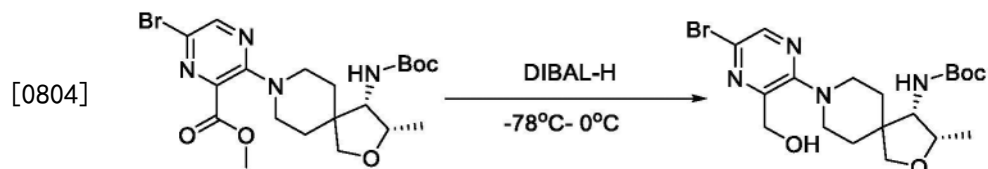


[0800] 步骤1: 6-溴-3-[(3S,4S)-4-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基吡嗪-2-甲酸甲酯



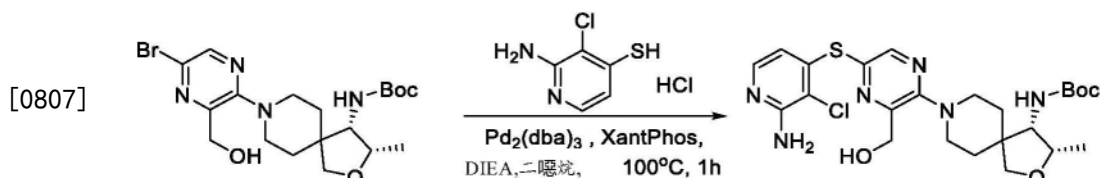
[0802] 将3,6-二溴吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg, 1.690mmol, 1当量)、(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺二盐酸盐(493.05mg, 2.028mmol, 1.2当量)和DIEA(1091.88mg, 8.448mmol, 5.0当量)的DMA(10mL)溶液于55℃搅拌2小时。然后加入二碳酸二叔丁酯(552.33mg, 2.531mmol, 1.5当量),并将生成的混合物在室温搅拌2小时。将该反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc=1:1洗脱,得到标题化合物(615mg, 2个步骤的产率为75%),为黄色油状物。

[0803] 步骤2: N-[(3S,4S)-8-[5-溴-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



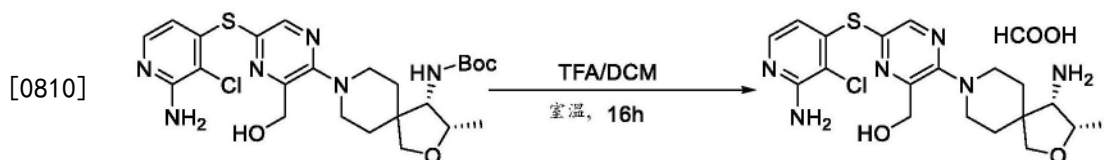
[0805] 在氮气气氛下,在-78℃,向搅拌下的6-溴-3-[(3S,4S)-4-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基吡嗪-2-甲酸甲酯(150mg, 0.309mmol, 1当量)的DCM(3.75mL)溶液中滴加DIBAL-H(1.24mL, 1.240mmol, 4.01当量)。在氮气气氛下,将生成的混合物于-78℃搅拌30分钟。将该反应温热至室温,然后在-78℃通过加入饱和的罗谢尔盐水溶液淬灭。将生成的混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(65mg, 46%),为黄色固体。

[0806] 步骤3: N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-(羟基-甲基)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



[0808] 在氮气气氛下,将N-[(3S,4S)-8-[5-溴-3-(羟基甲基)吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(46mg,0.101mmol,1当量)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇盐酸盐(39.64mg,0.201mmol,2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.63mg,0.030mmol,0.3当量)、XantPhos(17.46mg,0.030mmol,0.3当量)和DIEA(64.99mg,0.503mmol,5.0当量)的二噁烷(1.15mL,13.053mmol,134.97当量)溶液于 100°C 搅拌1小时。将该反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-100%)洗脱,得到标题化合物(35mg,64.79%),为淡褐色固体。

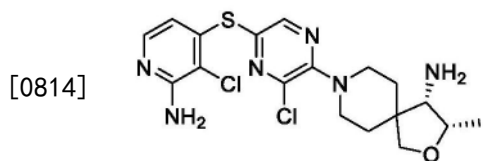
[0809] 步骤4:[6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]吡啶-2-基]甲醇甲酸



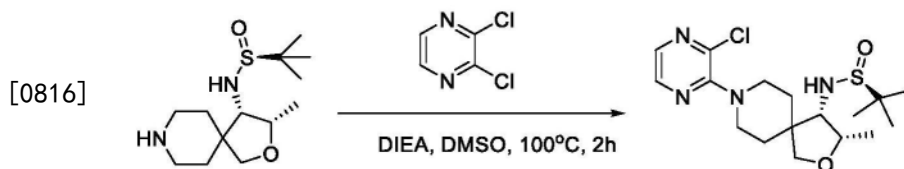
[0811] 在 5°C ,向搅拌下的N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-(羟基甲基)吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.028mmol,1当量)的DCM(1.0mL)溶液中滴加TFA(0.25mL,3.366mmol,120.51当量)。在室温搅拌16小时后,将反应溶液真空浓缩。将残余物通过Pre-HPLC纯化,得到标题化合物(4.0mg,29.6%产率),为黄色固体。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+=437.2$ 。

[0812] 实施例2

[0813] (3S,4S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成



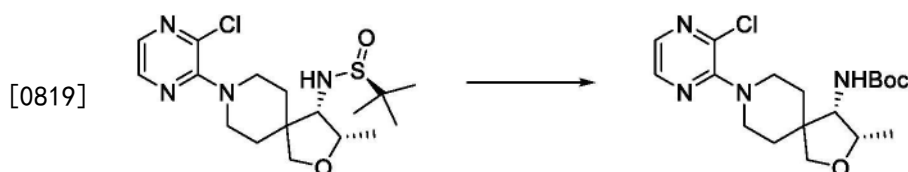
[0815] 步骤1:(S)-N-((3S,4S)-8-(3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0817] 将(S)-2-甲基-N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,2.915mmol,1当量)、2,3-二氯吡啶(651.42mg,4.373mmol,1.5当量)和DIEA(1130.32mg,8.746mmol,3.0当量)的DMSO(8mL,112.628mmol,38.63当量)溶液于 100°C 搅拌2小时。将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水

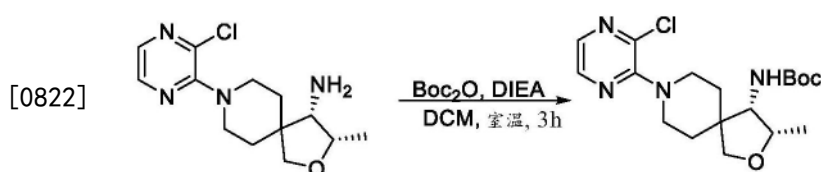
Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (0-100%)洗脱,得到标题化合物(800mg, 70.9%产率),为淡黄色固体。

[0818] 步骤2: ((3S, 4S) - 8- (3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯



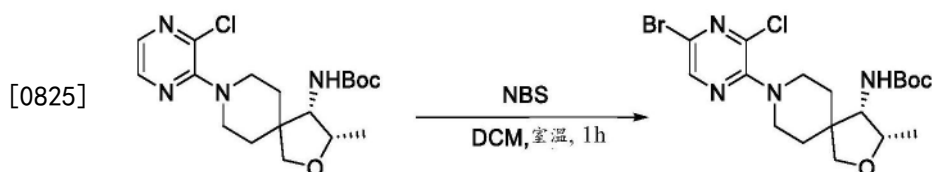
[0820] 将(S) -N- [(3S, 4S) - 8- (3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) - 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(800mg, 1当量)在HCl的二噁烷溶液(8mL)中的溶液于室温搅拌2小时。将生成的混合物真空浓缩。将残余物用Et₂O洗涤,得到标题化合物(900mg),为黄色固体。

[0821] 步骤3: ((3S, 4S) - 8- (3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) - 氨基甲酸叔丁酯



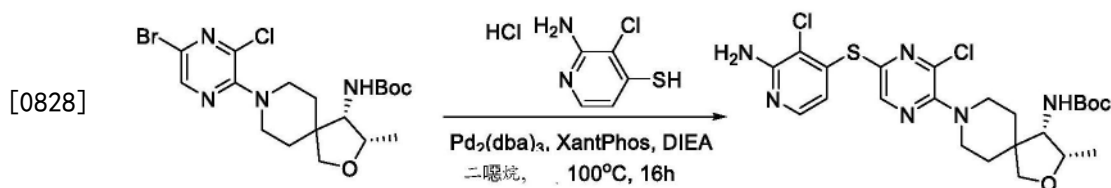
[0823] 向100-mL圆底烧瓶中装入(3S, 4S) - 8- (3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺盐酸盐(633mg, 1.983mmol, 1当量)、Boc₂O(519mg, 2.378mmol, 1.20当量)、DIEA(613mg, 4.743mmol, 2.39当量)和DCM(10mL)。将生成的溶液在室温搅拌3小时,并然后用DCM稀释,并用水洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,并然后浓缩。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚, 0-50%)纯化,得到562mg (74.02%)的标题产物,为黄色固体。

[0824] 步骤4: ((3S, 4S) - 8- (5-溴-3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯



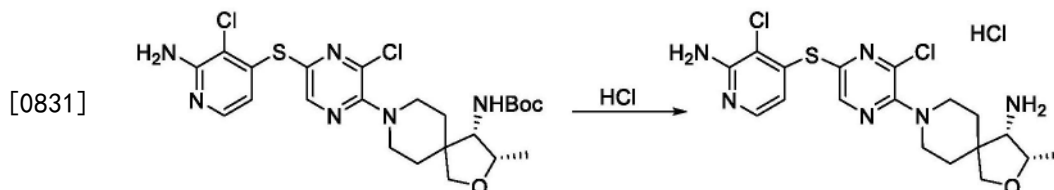
[0826] 将NBS(393mg)加入到N- [(3S, 4S) - 8- (3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯(562mg, 1当量)的DCM(10mL)溶液中,并将生成的溶液在室温搅拌1小时。然后将该反应混合物浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚, 0-50%)纯化,得到标题化合物300mg (44.26%),为黄色固体。

[0827] 步骤5: ((3S, 4S) - 8- (5- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫基) - 3-氯吡嗪-2-基) - 3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0829] 向8-mL管型瓶中装入N-[(3S,4S)-8-(5-溴-3-氯吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.108mmol,1当量)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇盐酸盐(42.68mg,0.217mmol,2当量)、Pd₂(dba)₃(9.91mg,0.011mmol,0.1当量)、XantPhos(6.26mg,0.011mmol,0.1当量)、DIEA(41.98mg,0.325mmol,3.0当量)、二噁烷(0.4mL)和DMSO(0.2mL)。将生成的溶液于100℃搅拌2小时。然后将该反应混合物用EtOAc稀释,并用H₂O洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物应用于硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚,0-100%),得到标题化合物(17mg,29%),为黄色固体。

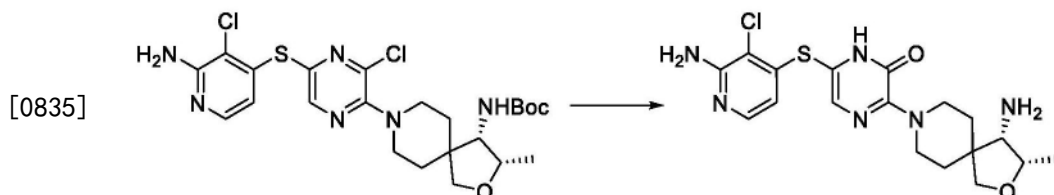
[0830] 步骤6: (3S,4S)-8-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-氯吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺



[0832] 向管型瓶中装入N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(17mg,0.031mmol,1当量)和HCl的1,4-二噁烷溶液(0.5mL,2M)。在室温搅拌1小时后,将反应溶液浓缩。将残余物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(2.1mg,15.15%),为黄色固体。LCMS(m/z):[M+1]⁺=441.1。

[0833] 实施例3

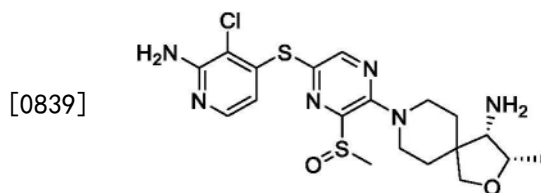
[0834] 6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2(1H)-酮的合成



[0836] 向管型瓶中装入N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)-硫基]-3-氯吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(19mg,0.035mmol,1当量)和浓HCl(0.2mL,6.582mmol,187.59当量)。将生成的溶液于30℃搅拌3小时。将该反应混合物用3mL H₂O稀释,并通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(2.3mg,15.5%产率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):[M+1]⁺=423.1

[0837] 实施例4

[0838] (3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-甲基亚磺酰基-吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成



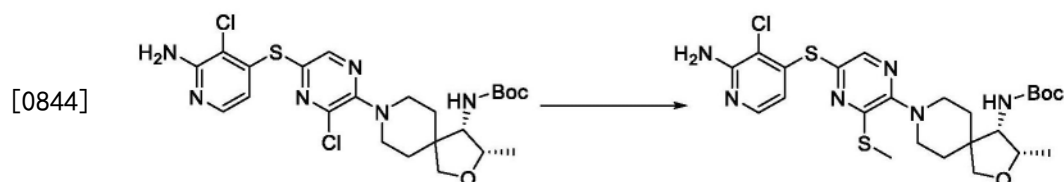
[0840] 步骤1:N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]-3-

甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



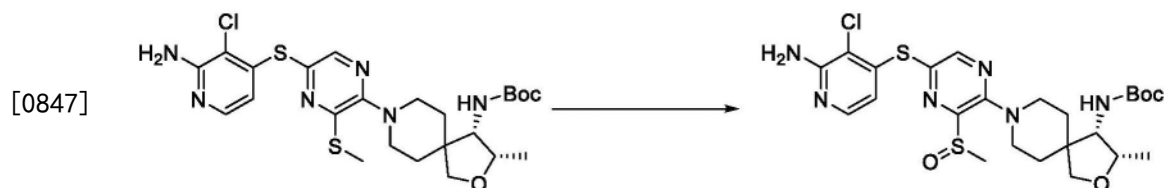
[0842] 向管型瓶中装入N-[(3S,4S)-8-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(146mg,0.32mmol,1.0当量)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇盐酸盐(124.62mg,0.63mmol,2.0当量)、Pd₂(dba)₃(57.90mg,0.06mmol,0.20当量)、Xantphos(36.59mg,0.06mmol,0.20当量)、DIEA(122.58mg,0.95mmol,3.0当量)和二噁烷(30mL)。在氮气气氛下,将生成的混合物于100℃搅拌3小时。在室温冷却后,将混合物过滤,并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA,1/1)纯化,得到标题化合物(43mg,25.1%产率),为淡黄色固体。

[0843] 步骤2:N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-(甲基-硫基)吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



[0845] 在室温,将甲硫醇钠(8.54mg,0.12mmol,2.0当量)加入到搅拌下的N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(33mg,0.06mmol,1.00当量)的DMF/EtOH(0.9mL,1/1)溶液中,并将生成的混合物于80℃搅拌4小时。将该反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE,0至50%)纯化,得到标题化合物(32mg,94.9%产率),为黄色固体。

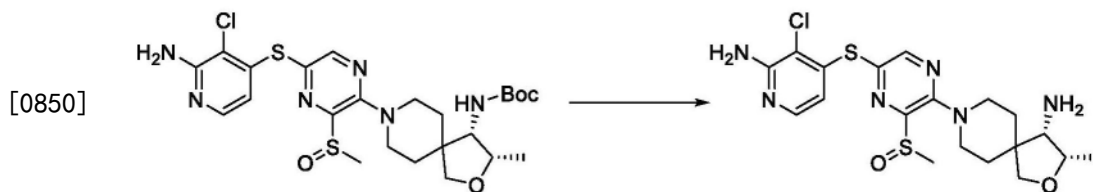
[0846] 步骤3:N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-甲基亚磺酰基-吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



[0848] 在0~-5℃,向搅拌下的N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-(甲基-硫基)吡啶-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(32mg,0.05mmol,1.00当量)的ACN(320μL)溶液中滴加臭氧(36mg,0.05mmol,1.00当量)的H₂O(32μL)溶液,并将生成的混合物在0℃搅拌30分钟。将该反应用饱和的NaHSO₃水溶液淬灭,并然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/PE,0至50%)纯化,得到标题化合物(25mg,75.9%产率),为黄色固体。

[0849] 步骤4:(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-甲基亚磺酰基吡啶-2-

基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺



[0851] 将N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-甲基亚磺酰基吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.03mmol,1.0当量)在TFA和DCM(1/10,0.5mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将该反应混合物真空浓缩,并将残余物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(6mg,36.4%产率),为淡黄色固体。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=469.0.

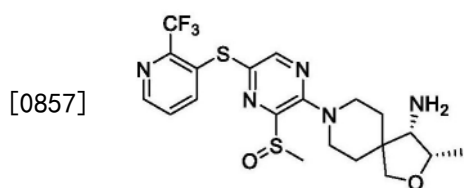
[0852] 实施例5

[0853] (3S,4S)-8-(5-[5H,5aH,6H,7H,8H-吡啶并[3,2-b]吡咯嗪-4-基硫基]-6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

[0854] 通过实施例4中的方法,在步骤1中使用2,3-二氯-4-(硫化钠(sodiosulfanyl))吡啶代替2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇盐酸盐合成该标题化合物。LCMS(ES,m/z):[M+1]⁺=488.1.

[0855] 实施例6

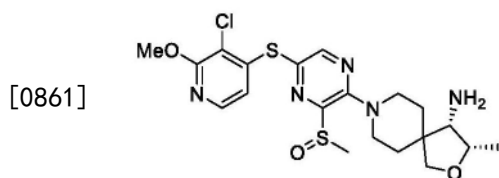
[0856] (3S,4S)-8-(3-甲基亚磺酰基-5-[[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]硫基]-吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成



[0858] 通过实施例4中的方法,在步骤1中使用2-(三氟甲基)-吡啶-3-硫醇代替2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇盐酸盐合成该标题化合物。LCMS(ES,m/z):[M+1]⁺=488.0.

[0859] 实施例7

[0860] (3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

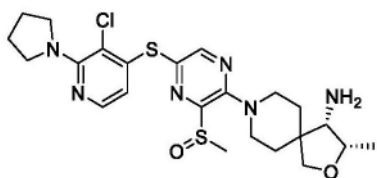


[0862] 通过实施例4中的方法合成该标题化合物。LCMS(ES,m/z):[M+1]⁺=484.2.

[0863] 实施例8

[0864] (3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)-吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

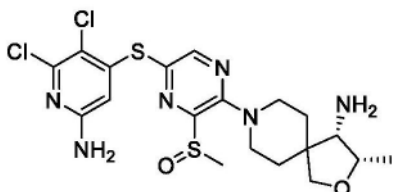
[0865]

[0866] 通过实施例4中的方法合成该标题化合物。LCMS (ES, m/z) : $[M+1]^+ = 523.2$.

[0867] 实施例9

[0868] (3S,4S)-8-(5-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)-吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

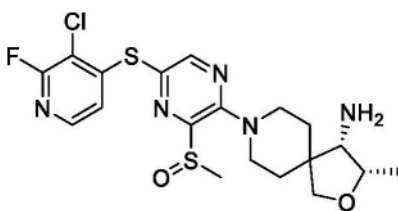
[0869]

[0870] 通过实施例4中的方法合成该标题化合物。LCMS (ES, m/z) : $[M+1]^+ = 503.1$.

[0871] 实施例10

[0872] (3S,4S)-8-(5-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫基)-3-(甲基亚磺酰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-胺的合成

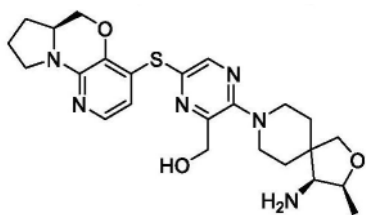
[0873]

[0874] 通过实施例4中的方法合成该标题化合物。LCMS (ES, m/z) : $[M+1]^+ = 472.2$.

[0875] 实施例11

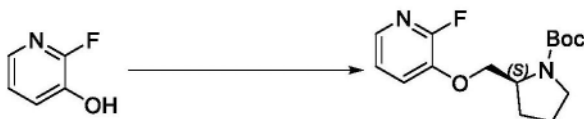
[0876] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

[0877]



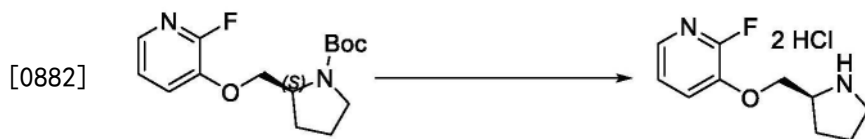
[0878] 步骤1: (2S)-2-[[(2-氟吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0879]

[0880] 在室温,在氮气下,向搅拌下的2-氟吡啶-3-醇 (1g, 8.84mmol, 1.00当量) 和 (2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.14g, 10.61mmol, 1.2当量) 在THF中的混合物 (15mL) 中加入PPh₃ (3.48g, 13.26mmol, 1.50当量) 和DEAD (2.31g, 13.26mmol, 1.5当量)。在室温搅拌16小时后,将该反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (15:

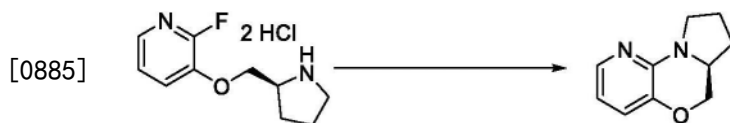
1) 洗脱, 得到标题化合物 (2.5g, 95.4% 产率), 为淡黄色油状物。

[0881] 步骤2: 2-氟-3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶二盐酸盐



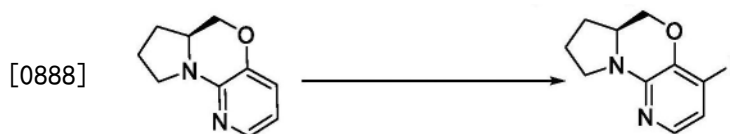
[0883] 在室温, 向 (2S)-2-[[(2-氟吡啶-3-基) 氧基]甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2500mg, 8.43mmol, 1.00当量) 的DCM (15mL) 溶液中加入氯化氢 (4M的二噁烷溶液) (15mL)。在室温搅拌4小时后, 将该反应混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (2.20g, 96.8% 产率), 为白色固体。

[0884] 步骤3: (S)-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪



[0886] 在室温, 向2-氟-3-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]吡啶二盐酸盐 (2.20g, 8.17mmol, 1.00当量) 的乙醇 (50mL) 溶液中加入K₂CO₃ (5.64g, 40.87mmol, 5.00当量), 并将生成的混合物于65℃搅拌12小时。然后将混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (3:1) 洗脱, 得到标题化合物 (1.34g, 93% 产率), 为无色油状物。

[0887] 步骤4: (S)-4-碘-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪



[0889] 在N₂气氛下, 在-78℃, 向 (S)-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪 (600mg, 3.41mmol, 1.00当量) 的THF (15mL) 溶液中滴加正丁基锂溶液 (2.5M的己烷溶液, 3.4mL, 8.5mmol, 2.50当量)。将该反应混合物温热至0℃, 并搅拌1.5小时。在-78℃, 向上述混合物中滴加I₂ (950.60mg, 3.74mmol, 1.10当量) 的THF (2mL) 溶液。将生成的混合物温热至室温, 并在室温搅拌2小时。将该反应混合物用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭, 并用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (3:1) 洗脱, 得到标题化合物 (700mg, 68% 产率), 为黄色固体。

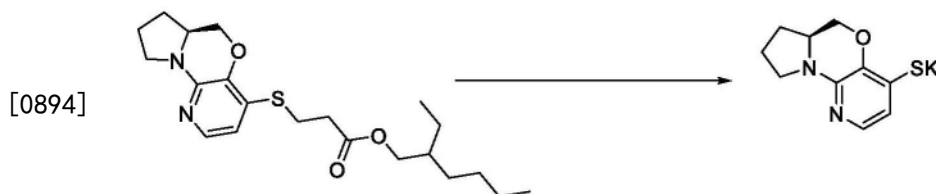
[0890] 步骤5: 3-(((S)-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基) 硫基) 丙酸2-乙基己基酯



[0892] 在氮气下, 在室温, 向搅拌下的 (S)-4-碘-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪 (150.00mg, 0.496mmol, 1.00当量)、3-巯基丙酸2-乙基己基酯 (162.62mg, 0.745mmol, 1.50当量)、Pd₂(dba)₃ (22.73mg, 0.025mmol, 0.05当量) 和Xantphos (14.36mg, 0.025mmol, 0.05当量) 在1, 4-二噁烷 (2mL) 中的混合物中加入DIEA (192.51mg,

1.489mmol, 3.00当量)。于90℃搅拌1小时后,将该反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱,得到标题化合物(160mg, 82%产率),为淡黄色固体。

[0893] 步骤6: (S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-硫醇钾



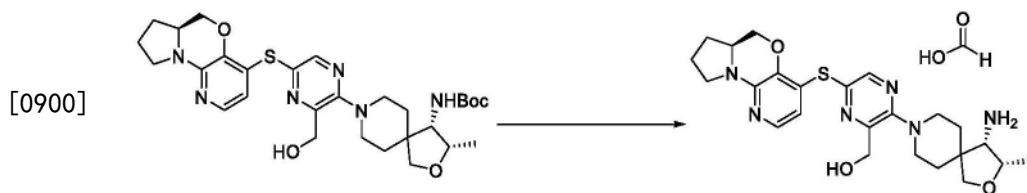
[0895] 在-10℃,向搅拌下的3-(((S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]-吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯(140.00mg, 0.357mmol, 1.0当量)的THF(2mL)溶液中加入t-BuOK(0.43mL, 0.428mmol, 1.20当量)。在0℃搅拌0.5小时后,将该反应混合物用PE稀释。将沉淀的固体过滤收集,并用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(75mg, 85%产率),为淡黄色固体。

[0896] 步骤7: ((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-(((S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0898] 在氮气下,在室温,向搅拌下的N-[(3S,4S)-8-[5-溴-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(25.00mg, 0.055mmol, 1.00当量)、(S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-硫醇钾(20.20mg, 0.082mmol, 1.50当量)、Pd₂(dba)₃(15.02mg, 0.016mmol, 0.30当量)和Xantphos(9.49mg, 0.016mmol, 0.30当量)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物中加入DIEA(21.19mg, 0.164mmol, 3.00当量)。于100℃搅拌1.5小时后,将该反应混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(50%-100%)洗脱,得到标题化合物(25mg, 78%产率),为淡黄色固体。

[0899] 步骤8: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇甲酸盐

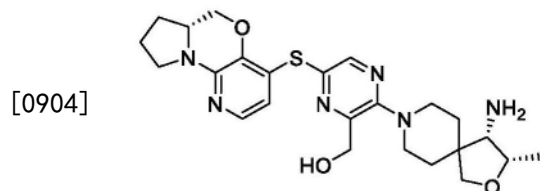


[0901] 在室温,向搅拌下的((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-(((S)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺

[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(20.00mg,0.034mmol,1.0当量)的DCM(1.5mL)溶液中加入TFA(0.3mL)。在室温搅拌5小时后,将该反应混合物减压浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(7mg,30%产率),为淡黄色固体。MS(ES,m/z): $[M+1]^+=485.2$ 。

[0902] 实施例12

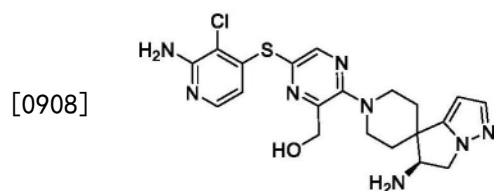
[0903] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((R)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



[0905] 通过实施例11中所述的方法,在步骤1中使用(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(2S)-2-(羟基甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成化合物12。MS(ES,m/z): $[M+1]^+=485.3$ 。

[0906] 实施例13

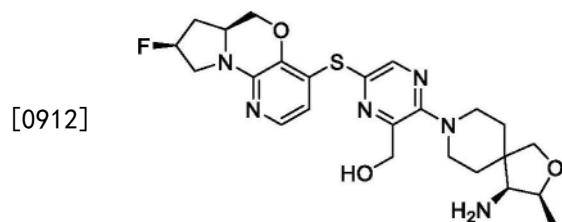
[0907] [6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-[(5S)-5-氨基-5,6-二氢螺-〔哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑]-1-基)吡嗪-2-基]甲醇的合成



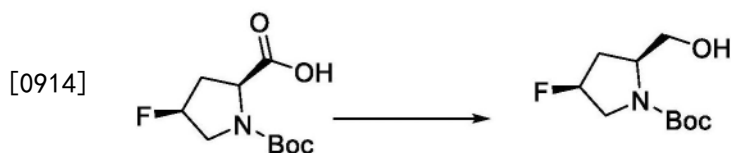
[0909] 在室温,向8mL密封管中加入(5S)-5,6-二氢螺〔哌啶-4,4-吡咯并[1,2-b]吡唑〕-5-胺二盐酸盐(10.50mg,0.040mmol,1.20当量)、[6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]甲醇(10.00mg,0.033mmol,1.00当量)、DIEA(21.32mg,0.165mmol,5.0当量)和DMSO(0.50mL)。在氮气气氛下,将生成的混合物于80℃搅拌过夜。在室温冷却后,将混合物在以下条件下通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(4mg,26%产率),为白色固体。MS(ES,m/z): $[M+1]^+=459.1$ 。

[0910] 实施例14

[0911] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-氟-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



[0913] 步骤1: (2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



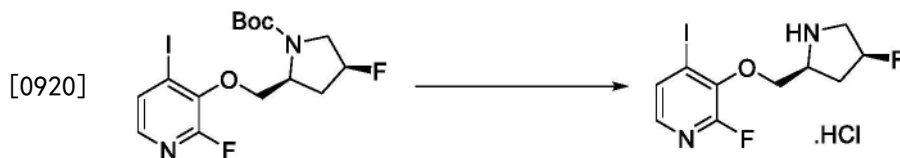
[0915] 在氮气气氛下,在0-5℃,向搅拌下的(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(2.33g,9.99mmol,1.0当量)的THF(25mL)溶液中滴加 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2.8mL,37.4mmol,3.0当量),并在室温将生成的混合物搅拌过夜。将混合物在0℃冷却,并用MeOH淬灭。将生成的混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(1/1)洗脱,得到标题化合物(2.0g,91.3%)。

[0916] 步骤2:(2S,4S)-4-氟-2-[[(2-氟-4-碘吡啶-3-基) 氧基] 甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



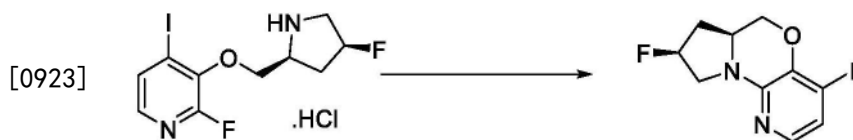
[0918] 在氮气气氛下,在0℃,向2-氟-4-碘吡啶-3-醇(436mg,1.82mmol,1.0当量)、(2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.82mmol,1.0当量)和 PPh_3 (717mg,2.737mmol,1.5当量)的THF(4.00mL)溶液中滴加DEAD(476mg,2.737mmol,1.5当量)。在氮气下,在室温,将生成的混合物搅拌过夜。将该反应混合物用水淬灭,并将生成的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(610mg,75.5%)。

[0919] 步骤3:2-氟-3-(((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基) 甲氧基)-4-碘吡啶盐酸盐



[0921] 在0℃,向搅拌下的(2S,4S)-4-氟-2-[[(2-氟-4-碘吡啶-3-基) 氧基] 甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(560mg,1.272mmol,1.0当量)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中滴加HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL,164.5mmol,129当量)。在室温搅拌1小时后,将该反应混合物减压浓缩,并将残余物用 Et_2O 洗涤。将该固体过滤收集,并真空干燥,得到产物,为HCl盐(375mg,78.3%)。

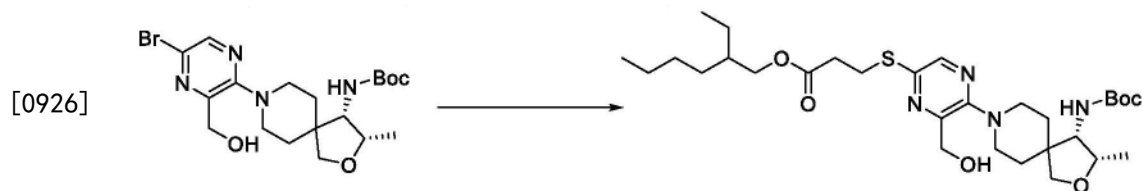
[0922] 步骤4:(6aS,8S)-8-氟-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪



[0924] 将2-氟-3-(((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基) 甲氧基)-4-碘吡啶盐酸盐(370mg,0.983mmol,1.0当量)和 K_2CO_3 (407mg,2.948mmol,3.0当量)在EtOH(4mL)中的混合物于60℃搅拌2小时。将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱,得

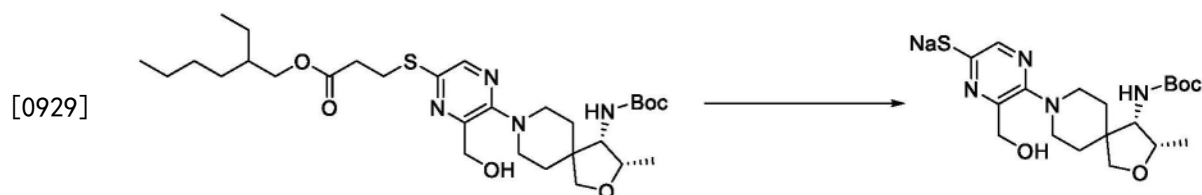
到标题化合物(245mg, 77.9%)。

[0925] 步骤5: 3-([5-[(3S, 4S) -4-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基]硫基)丙酸2-乙基己基酯



[0927] 在氮气气氛下, 将N-[(3S, 4S) -8-[5-溴-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(580.0mg, 1.26mmol, 1.0当量)、3-硫基丙酸2-乙基己基酯(332.29mg, 1.52mmol, 1.2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116.1mg, 0.12mmol, 0.10当量)、XantPhos(73.38mg, 0.127mmol, 0.10当量)和DIEA(491.69mg, 3.804mmol, 3.00当量)的1,4-二噁烷(12.0mL, 141.6mmol, 111.7当量)溶液于100℃搅拌1小时。将生成的混合物真空浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/PE(0-50%)洗脱, 得到标题化合物(600mg, 79.54%)。

[0928] 步骤6: N-[(3S, 4S) -8-[3-(羟基甲基)-5-(硫化钠(sodiosulfanyl))吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯



[0930] 在5℃, 向搅拌下的3-([5-[(3S, 4S) -4-[(叔丁氧基羰基) 氨基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基]硫基)丙酸2-乙基己基酯(680.0mg, 1.14mmol, 1.0当量)的 CH_3OH (6.80mL)溶液中滴加 CH_3ONa (247.04mg, 1.372mmol, 1.20当量, 30%的MeOH溶液)。在室温搅拌16小时后, 将该反应混合物真空浓缩, 并将残余物用 Et_2O 研磨, 得到标题化合物(390mg, 粗品)。

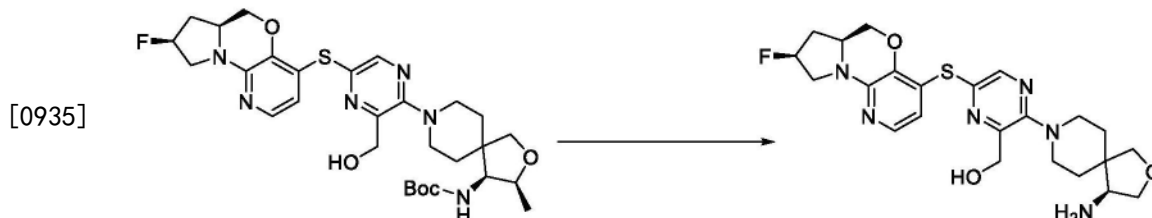
[0931] 步骤7: ((3S, 4S) -8-(5-(((6aS, 8S) -8-氟-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0933] 在氮气气氛下, 将(6aS, 8S) -8-氟-4-碘-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪(30.00mg, 0.094mmol, 1.0当量)、N-[(3S, 4S) -8-[3-(羟基甲基)-5-(硫化钠)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(48.64mg, 0.112mmol, 1.2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25.75mg, 0.028mmol, 0.30当量)、XantPhos(16.27mg, 0.028mmol, 0.30当量)和DIEA(36.34mg, 0.281mmol, 3.00当量)的二噁烷(0.90mL,

10.215mmol, 113.36当量) 溶液于80℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后, 将该反应混合物用水稀释, 用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用MeOH/ CH_2Cl_2 (0-10%) 洗脱, 得到标题化合物 (32mg, 56.65%)。

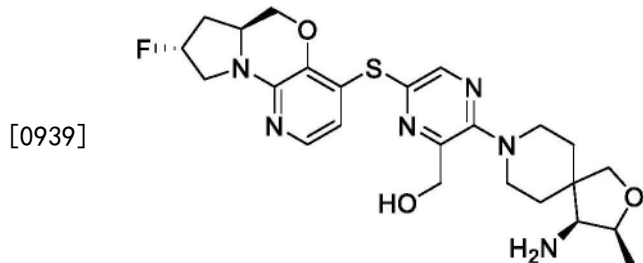
[0934] 步骤8: (3-((S)-4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-氟-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇



[0936] 在5℃, 向((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-氟-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基) 硫基)-3-(羟基甲基) 吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (26mg, 0.043mmol, 1.00当量) 的DCM (1.2mL) 溶液中滴加TFA (0.4mL, 5.385mmol, 124.84当量)。在室温搅拌1小时后, 将该反应混合物真空浓缩, 并将残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到标题化合物 (3.1mg, 14.30%)。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 503.2$ 。

[0937] 实施例15

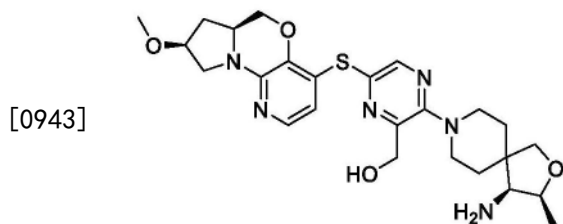
[0938] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8R)-8-氟-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇的合成



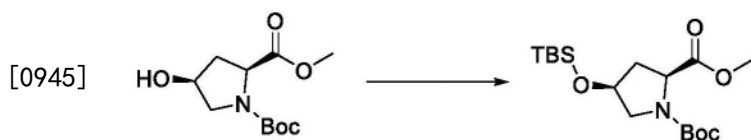
[0940] 通过实施例14中所述的方法, 在步骤1中使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸合成化合物15。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 503.3$ 。

[0941] 实施例16

[0942] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇的合成

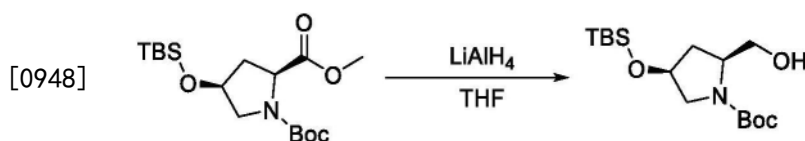


[0944] 步骤1: (2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基 2-甲基酯



[0946] 在0-5℃,向搅拌下的(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯(6.0g,24.46mmol,1.0当量)和咪唑(2.5g,36.694mmol,1.50当量)的DCM(60mL)溶液中分批加入TBS-Cl(5.53g,36.690mmol,1.50当量)。在室温搅拌过夜后,将该反应混合物用MeOH和水淬灭,并将生成的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-10%)洗脱,得到标题化合物(9.0g,97.2%)。

[0947] 步骤2: (2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



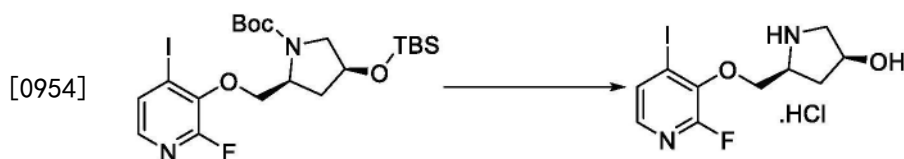
[0949] 在氮气气氛下,在0℃,向搅拌下的(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯(3g,8.344mmol,1.0当量)的THF(30mL)混合物中分批加入LiAlH₄(475mg,12.516mmol,1.50当量),并在室温,在氮气下,将生成的混合物搅拌2小时。将该反应混合物冷却至0℃后,将该反应混合物用饱和的Na₂SO₄水溶液淬灭。将生成的混合物过滤,并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-100%)洗脱,得到标题化合物(1.6g,57.8%)。

[0950] 步骤3: (2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[[2-氟-4-碘吡啶-3-基]氧基]甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[0952] 在氮气气氛下,在0℃,向搅拌下的2-氟-4-碘吡啶-3-醇(400mg,1.674mmol,1.0当量)、(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(555mg,1.674mmol,1.00当量)和PPh₃(658mg,2.511mmol,1.50当量)的THF(4mL)混合物中滴加DEAD(437mg,2.511mmol,1.50当量)。在室温,在氮气下,将生成的混合物搅拌2小时,然后在0℃用水淬灭,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱,得到标题化合物(735mg,79.4%)。

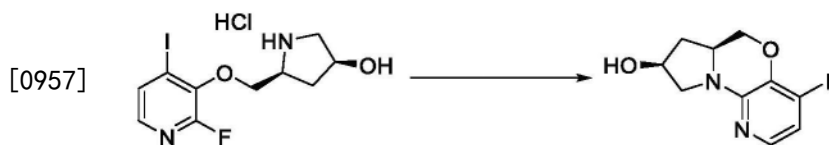
[0953] 步骤4: (3S,5S)-5-[[2-氟-4-碘吡啶-3-基]氧基]甲基吡咯烷-3-醇盐酸盐



[0955] 在0-5℃,向搅拌下的(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-[[2-氟-4-

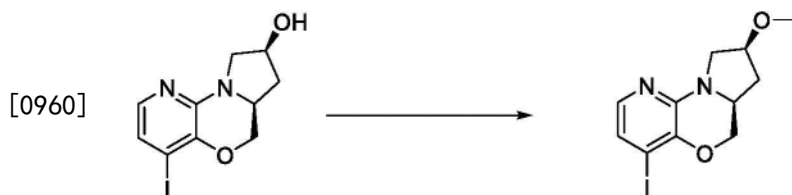
碘吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,1.357mmol,1.0当量)溶液中滴加HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL,164.5mmol,121.2当量)。在室温搅拌1小时后,将该反应混合物减压浓缩,并将残余物用Et₂O研磨。将该沉淀物过滤收集并减压干燥,得到标题化合物(400mg,78.67%)。

[0956] 步骤5: (6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇



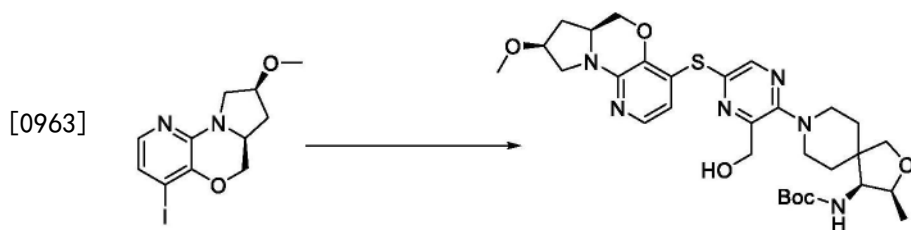
[0958] 将(3S,5S)-5-[[(2-氟-4-碘吡啶-3-基)氧基]甲基]吡咯烷-3-醇盐酸盐(400mg,1.068mmol,1.00当量)和K₂CO₃(443mg,3.204mmol,3.00当量)在EtOH(4mL)中的混合物于60℃搅拌2小时。冷却至室温后,将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,得到标题化合物(300mg,88.3%)。

[0959] 步骤6: (6aS,8S)-4-碘-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪



[0961] 在室温,向搅拌下的(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(100.00mg,0.314mmol,1.0当量)和Ag₂O(364.23mg,1.572mmol,5.0当量)的DMF(1.00mL)溶液中滴加MeI(133.86mg,0.943mmol,3.00当量),并将生成的混合物于50℃搅拌4小时。冷却至室温后,将该反应混合物过滤。将滤液用H₂O和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(2/1)洗脱,得到标题化合物(89mg,85.24%)。

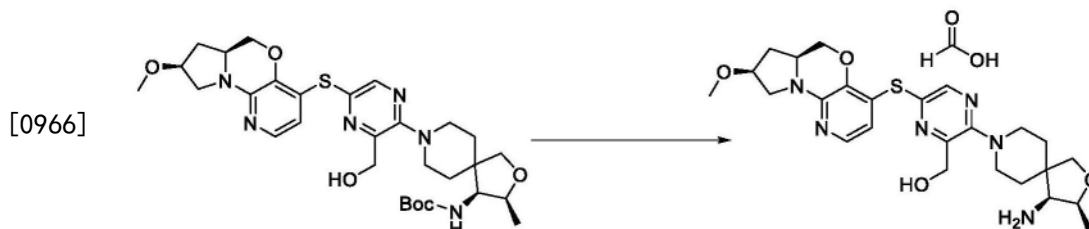
[0962] 步骤7: ((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-(((6aS,8S)-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0964] 在N₂气氛下,在室温,向搅拌下的(6aS,8S)-4-碘-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪(30.00mg,0.090mmol,1.0当量)和N-[(3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-硫基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(37.08mg,0.090mmol,1.0当量)在二噁烷(0.30mL)中的混合物中加入Pd₂(dba)₃

(24.81mg, 0.027mmol, 0.30当量)、Xantphos (15.68mg, 0.027mmol, 0.30当量) 和DIEA (35.02mg, 0.271mmol, 3.00当量)。在N₂气氛下, 将生成的混合物于80℃搅拌1小时。冷却至室温后, 将该反应混合物真空浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用DCM/MeOH (10/1) 洗脱, 得到标题化合物 (25mg, 45.6%)。

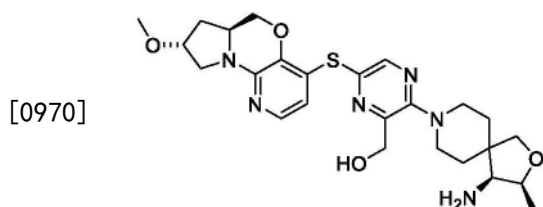
[0965] 步骤8: (3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS, 8S)-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇甲酸盐



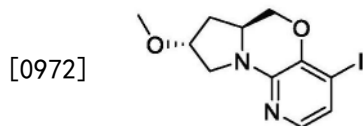
[0967] 在室温, 将TFA (1.3mL) 加入到 ((3S, 4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-(((6aS, 8S)-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (130.0mg, 0.21mmol, 1.0当量) 的DCM (3.0mL) 溶液中。在室温搅拌2小时后, 将反应溶液浓缩, 并将残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到产物 (19mg, 16.08%)。MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 515.3。

[0968] 实施例17

[0969] (3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS, 8R)-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇的合成



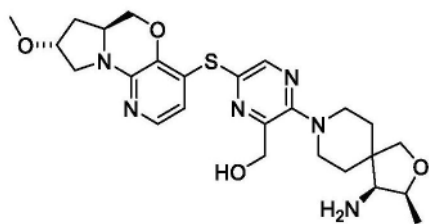
[0971] 步骤1: (6aS, 8R)-4-碘-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪



[0973] 通过实施例16, 步骤1-6中所述的方法, 在步骤1中使用(2S, 4S)-4-羟基吡咯烷-1, 2-二甲酸1-(叔丁基) 2-甲基酯合成化合物(6aS, 8R)-4-碘-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪。

[0974] 步骤2: (3-((3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS, 8R)-8-甲氧基-6a, 7, 8, 9-四氢-6H-吡啶并[3, 2-b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-4-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇

[0975]

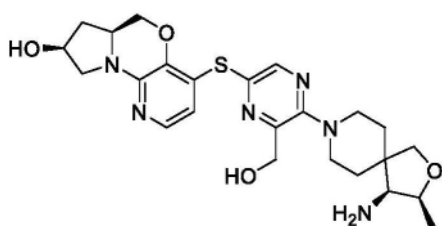


[0976] 通过类似于实施例11,步骤5-8中所述的方法合成(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8R)-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 503.3$ 。

[0977] 实施例18

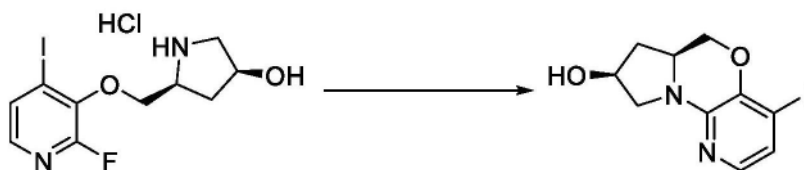
[0978] (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇的合成

[0979]



[0980] 步骤1: (6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇

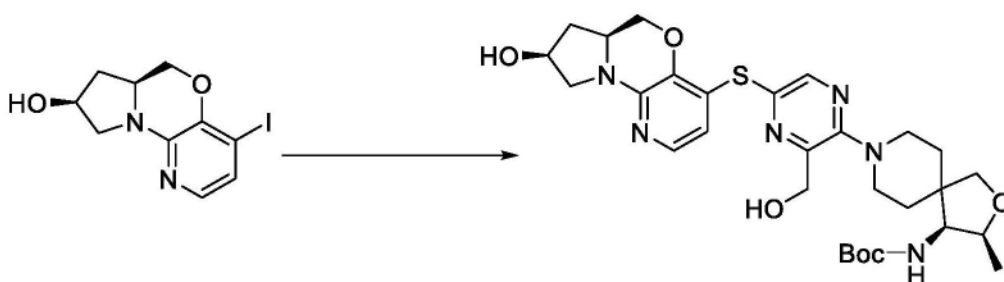
[0981]



[0982] 将(3S,5S)-5-[[2-氟-4-碘吡啶-3-基]氧基]甲基吡咯烷-3-醇盐酸盐(400mg, 1.068mmol, 1.0当量)和 K_2CO_3 (443mg, 3.204mmol, 3.0当量)在EtOH(4mL)中的混合物于60℃搅拌2小时。在室温冷却后,将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,得到标题化合物(300mg, 88.31%)。

[0983] 步骤2: ((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-羟基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯

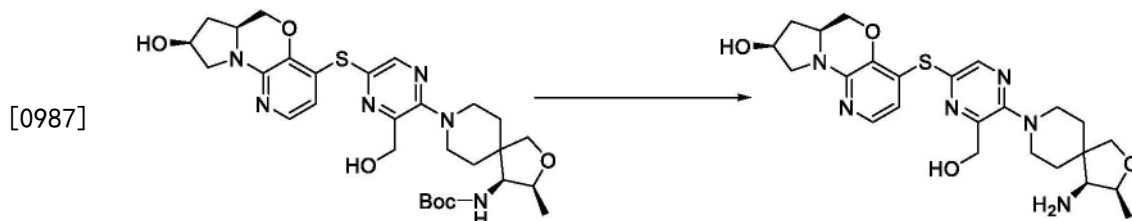
[0984]



[0985] 在氮气气氛下,将N-[(3S,4S)-8-[3-(羟基甲基)-5-(硫化钠)吡嗪-2-基]-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基]氨基甲酸叔丁酯(49mg, 0.113mmol, 1.2当量)、(6aS,

8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(30mg, 0.094mmol, 1.00当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.028mmol, 0.30当量)、XantPhos (16mg, 0.028mmol, 0.30当量)和DIEA (36mg, 0.283mmol, 3.00当量)在二噁烷(0.3mL)中的混合物于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(50-100%)洗脱,得到标题化合物(50mg, 65.6%)。

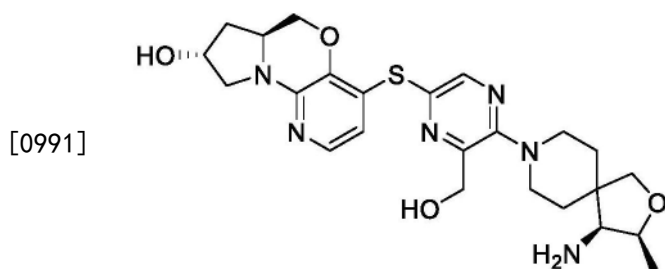
[0986] 步骤3: (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇



[0988] 在0℃,向搅拌下的((3S,4S)-8-(5-((6aS,8S)-8-羟基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg)的DCM(0.60mL)溶液中滴加TFA(0.20mL),并将生成的混合物在室温搅拌1小时。然后将该反应混合物减压浓缩,并将残余物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(18.7mg, 60.32%)。MS(ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 501.2$ 。

[0989] 实施例19

[0990] (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇的合成

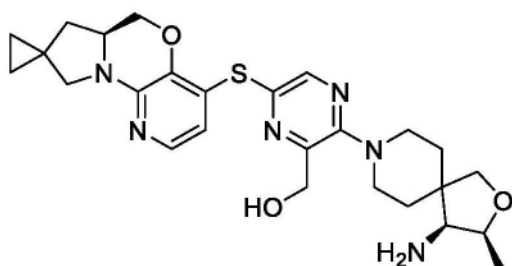


[0992] 通过类似于实施例18中所述的方法来合成标题化合物。MS(ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 501.3$ 。

[0993] 实施例20

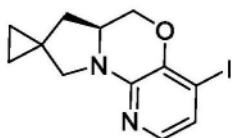
[0994] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((S)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8']-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪)-4'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

[0995]



[0996] 步骤1: (S)-4'-碘-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪]

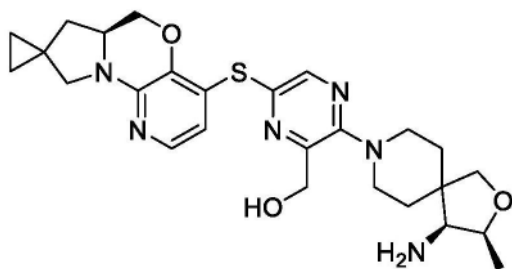
[0997]



[0998] 通过类似于实施例14,步骤1-4中所述的方法,在步骤1中使用(6S)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸5-叔丁基6-甲基酯合成化合物(S)-4'-碘-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪]。

[0999] 步骤2: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((S)-6a',7'-二氢-6'H,9'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪]-4'-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇

[1000]

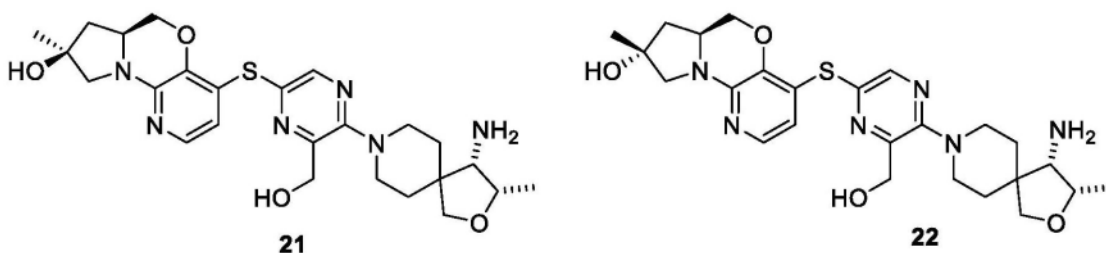


[1001] 通过类似于实施例11,步骤5-8中所述的方法来合成标题化合物。MS(ES, m/z): [M+1]⁺=511.3.

[1002] 实施例21和22

[1003] (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-8-醇和(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-8-醇的合成

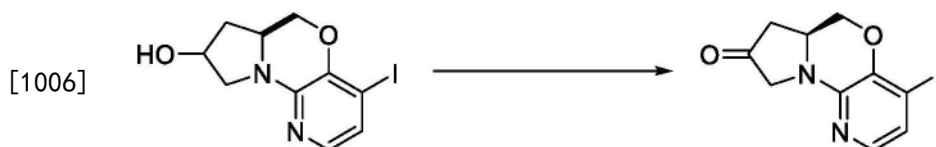
[1004]



在 21 和 22 中任意指定的叔醇的立体化学

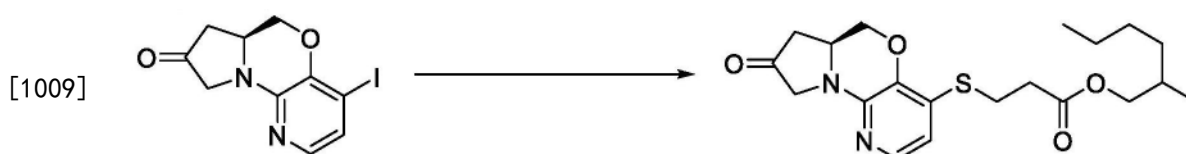
[1005] 步骤1: (S)-4-碘-6a,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-8

(9H)-酮



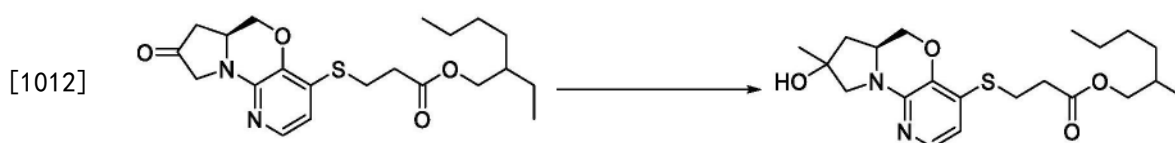
[1007] 在氮气气氛下,在 -78°C ,向搅拌下的草酰氯(209.47mg,1.650mmol,1.5当量)的DCM(1.4mL)溶液中滴加DMSO(257.89mg,3.301mmol,3.0当量)的DCM(0.2mL)溶液,并在该温度下搅拌30分钟。在 -78°C ,向上述溶液中加入(6aS)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(350.00mg,1.100mmol,1.00当量)的DCM(2.0mL)溶液。在 -78°C 搅拌30分钟后,在 -78°C 滴加DIEA(121.88mg,0.943mmol,6.0当量)。在 -78°C 将生成的混合物再搅拌30分钟,然后用30分钟的时间温热至室温。在室温搅拌10分钟后,将该反应混合物在 5°C 冷却,并然后在 5°C 通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。将生成的混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩得到标题化合物(250mg,71.8%)。

[1008] 步骤2:3-(((S)-8-氧代-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯



[1010] 在氮气气氛下,将(S)-4-碘-6a,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8(9H)-酮(220.00mg,0.696mmol,1.00当量)、3-硫基丙酸2-乙基己基酯(182.37mg,0.835mmol,1.20当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63.73mg,0.070mmol,0.10当量)、XantPhos(40.27mg,0.070mmol,0.10当量)和DIEA(269.85mg,2.088mmol,3.00当量)的二噁烷(4.40mL,49.937mmol,74.62当量)溶液在 100°C 搅拌1小时。将生成的混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(280mg,98.96%)。

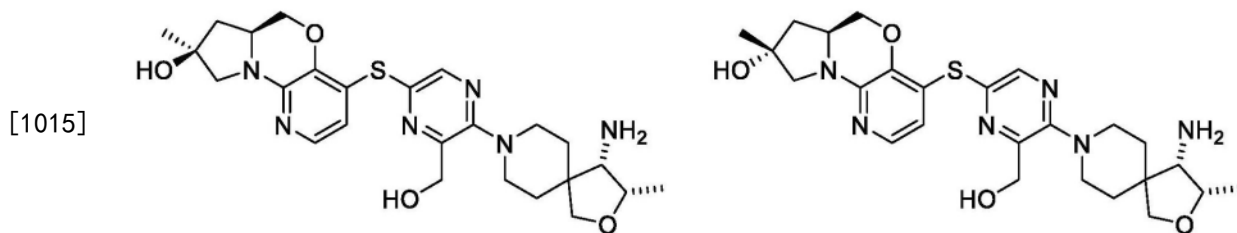
[1011] 步骤3:3-(((6aS)-8-羟基-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯



[1013] 在氮气气氛下,在 5°C 向搅拌下的3-(((S)-8-氧代-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯(160mg,0.394mmol,1.00当量)的THF(1.60mL,19.749mmol,50.18当量)溶液中滴加(甲基)溴化镁(0.24mL,0.473mmol,1.20当量),并将生成的混合物在 5°C 搅拌1小时。在 5°C 将该反应通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液来淬灭,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-100%)洗脱,得到标题化合物(90mg,54.1%)。

[1014] 步骤4:(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并

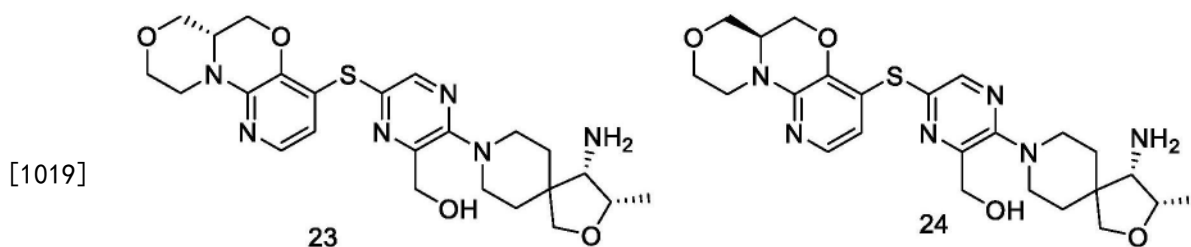
[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇和(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇



[1016] 通过类似于实施例11,步骤6-8中所述的方法,由3-(((6aS)-8-羟基-8-甲基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯合成标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 515.3$,

[1017] 实施例23和24

[1018] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((R)-6a,7,9,10-四氢-6H-[1,4]噁嗪并[4,3-d]吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇和(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((S)-6a,7,9,10-四氢-6H-[1,4]噁嗪并[4,3-d]吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

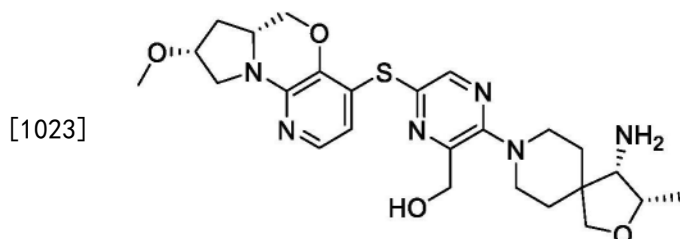


对化合物 23 和 24 任意指定的立体化学

[1020] 通过类似于实施例14,步骤2-8中所述的方法,在步骤2中使用3-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯合成标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 501.2$.

[1021] 实施例25

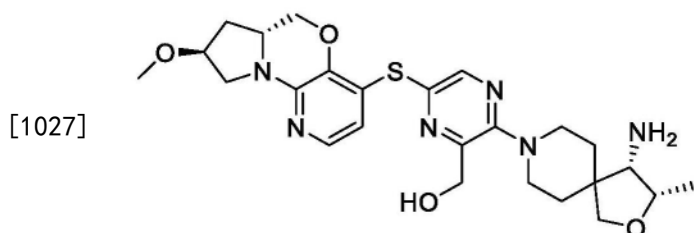
[1022] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aR,8R)-8-甲氧基-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1024] 通过类似于实施例14,步骤2-8中所述的方法,在步骤2中使用(2R,4R)-4-甲氧基-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯合成标题化合物。MS(ES,m/z):[M+]⁺=515.3.

[1025] 实施例26

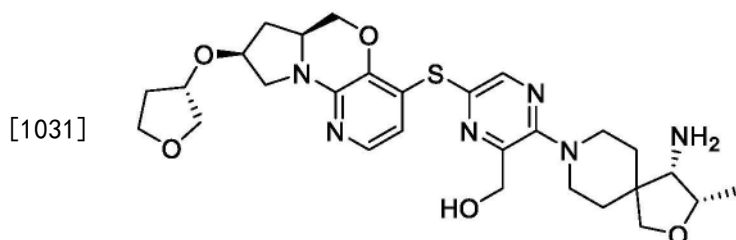
[1026] [3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基]-6-[[[(4S,6R)-4-甲氧基-8-氧杂-2,13-二氮杂三环[7.4.0.0[^][2,6]]十三碳-1(13),9,11-三烯-10-基]硫基]吡嗪-2-基]甲醇的合成



[1028] 通过类似于实施例33步骤2-8中所述的方法,在步骤2中使用(2R,4S)-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 515.2$.

[1029] 实施例27

[1030] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



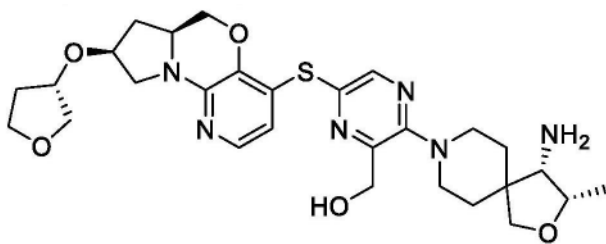
[1032] 步骤1: (6aS,8S)-4-碘-8-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪



[1034] 在氮气气氛下,在0℃,向搅拌下的4-甲基苯磺酸(3R)-氧杂环戊-3-基酯(457mg, 1.886mmol, 3当量)和(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(200mg, 0.629mmol, 1.00当量)的DMF(2.00mL)溶液中分批加入NaH(88mg, 2.200mmol, 3.5当量, 60%),并在氮气下,在室温,将生成的混合物搅拌过夜。在0℃冷却后,将该反应用水淬灭,并将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过Prep-TLC(EtOAc 100%)纯化,得到标题化合物(70mg, 28.68%)。

[1035] 步骤2: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇

[1036]

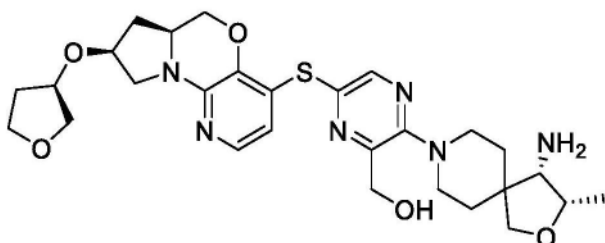


[1037] 通过类似于实施例14,步骤7-8中所述的方法,由(6aS,8S)-4-碘-8-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪合成该标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 571.3$.

[1038] 实施例28

[1039] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1040]

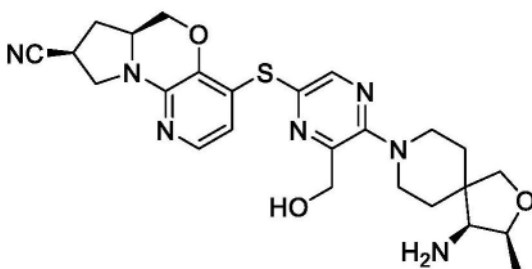


[1041] 通过类似于实施例27中所述的方法,由4-甲基苯磺酸(3S)-氧杂环戊-3-基酯合成该标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 571.3$.

[1042] 实施例29

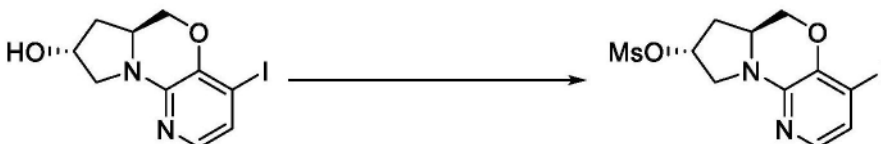
[1043] (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-甲腈的合成

[1044]



[1045] 步骤1: 甲磺酸(6aS,8R)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯

[1046]



[1047] 在室温,向搅拌下的(6aS,8R)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(400.00mg,1.257mmol,1.00当量)的DCM(6.00mL)溶液中加入TEA(190.86mg,1.886mmol,1.50当量)和MsCl(172.85mg,1.509mmol,1.20当量)。在室温搅拌16

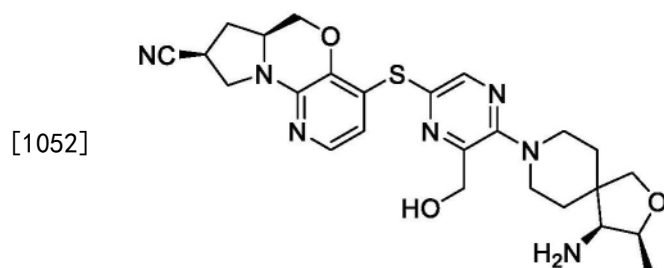
小时后,在0℃将该反应混合物冷却,并用水淬灭。将生成的混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(450mg,90.3%)。

[1048] 步骤2: (6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-甲腈



[1050] 在室温,向搅拌下的甲磺酸(6aS,8R)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯(300.00mg,0.757mmol,1.00当量)的DMF(5.00mL)溶液中加入NaCN(55.66mg,1.136mmol,1.50当量)。于75℃搅拌16小时后,将该反应混合物在室温冷却,并用水淬灭。然后将混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(140mg,56.5%)。

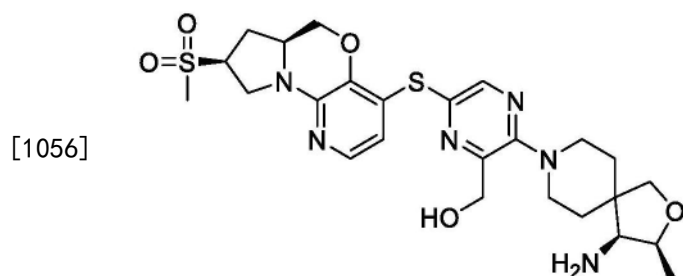
[1051] 步骤3: (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-甲腈



[1053] 通过类似于实施例14,步骤7-8中所述的方法,由(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-甲腈合成该化合物。 $[M+1]^+=510.2$ 。

[1054] 实施例30

[1055] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-(甲基磺酰基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

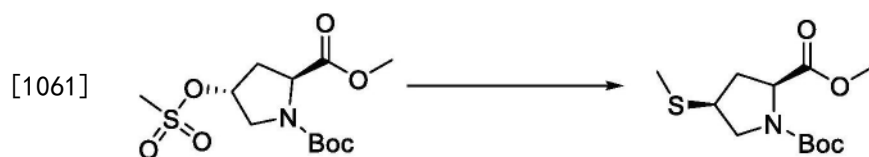


[1057] 步骤1: (2S,4R)-4-(甲磺酰基氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯



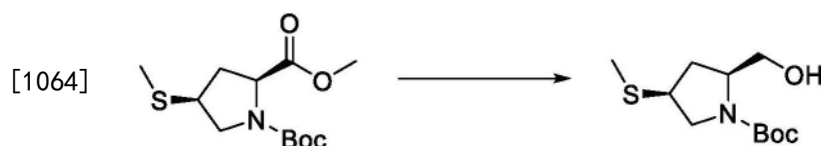
[1059] 在0℃,向搅拌下的(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯(9g, 36.7mmol, 1.0当量)和TEA(7.43g, 73mmol, 2.0当量)的DCM(100mL)溶液中滴加MsCl(5g, 44mmol, 1.2当量),并将生成的混合物在0℃搅拌1小时。将该反应用水淬灭,并用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(10.5g, 88.49%)。

[1060] 步骤2: (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯



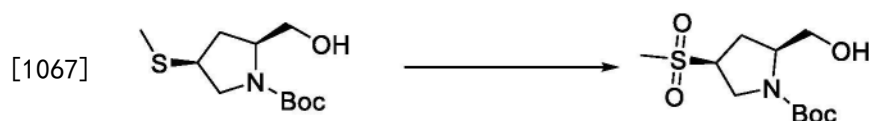
[1062] 在30℃,将(2S,4R)-4-(甲磺酰基氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯(4.30g, 13.298mmol, 1.00当量)在干燥DMF(20.00mL)中的溶液中加入NaSCH₃(1.07g, 15.293mmol, 1.15当量)。在室温搅拌过夜后,将该反应混合物倒入到水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/1)洗脱,得到标题化合物(4g, 49.2%)。

[1063] 步骤3: (2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(甲硫基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1065] 在0℃,向搅拌下的(2S,4S)-4-(甲硫基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲基酯(3.70mg, 0.013mmol, 1.0当量)的THF(37.0mL)混合物中分批加入LiAlH₄(0.76mg, 0.020mmol, 1.5当量)。在室温搅拌2小时后,在室温将该反应混合物用Na₂SO₄·10H₂O淬灭。将生成的混合物过滤,并将滤液减压浓缩,得到标题化合物(2.6g, 78.2%)。

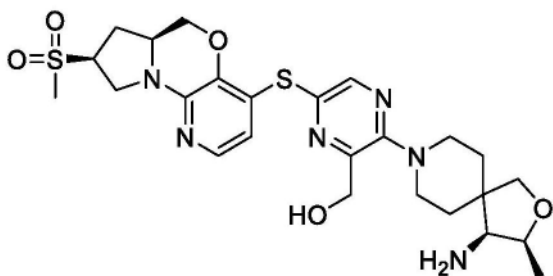
[1066] 步骤4: (2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(甲磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1068] 在室温,用5小时的时间向搅拌下的(2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(甲硫基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.70g, 14.959mmol, 1.00当量)的DCM(40.00mL)溶液中分批加入m-CPBA(12.91g, 74.793mmol, 5.00当量)。将生成的混合物用DCM稀释,并用饱和的NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(20/1)洗脱,得到标题化合物(1g, 23.9%)。

[1069] 步骤5: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(((6aS,8S)-8-(甲磺酰基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇

[1070]

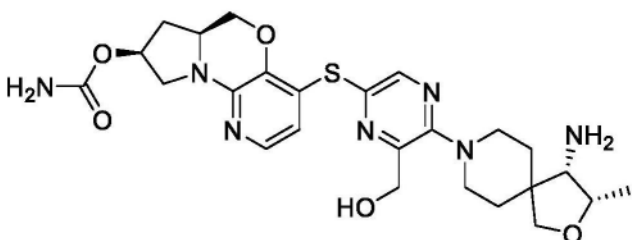


[1071] 通过实施例1,步骤2-8中所述的方法,由(2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成该标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 563.3$.

[1072] 实施例31

[1073] 氨基甲酸(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯的合成

[1074]



[1075] 步骤1:氨基甲酸(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯

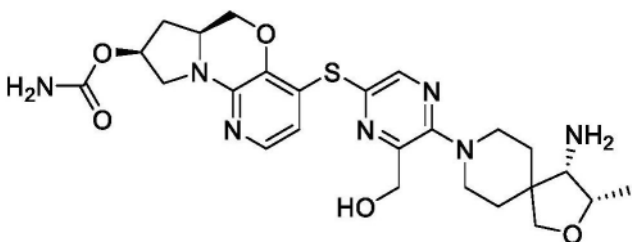
[1076]



[1077] 在5℃,向搅拌下的(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇(150.00mg,0.472mmol,1.0当量)的DCM(1.80mL)溶液中滴加三氯乙酰基异氰酸酯(222.08mg,1.179mmol,2.5当量),并将生成的混合物在该温度下搅拌约30分钟。然后在室温,向上述溶液中加入 K_2CO_3 (129.88mg,0.940mmol,2.00当量)和MeOH(1.80mL),并将生成的混合物在室温再搅拌6小时。将混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-100%)洗脱,得到标题化合物(100mg,58.9%)。

[1078] 步骤2:氨基甲酸(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯

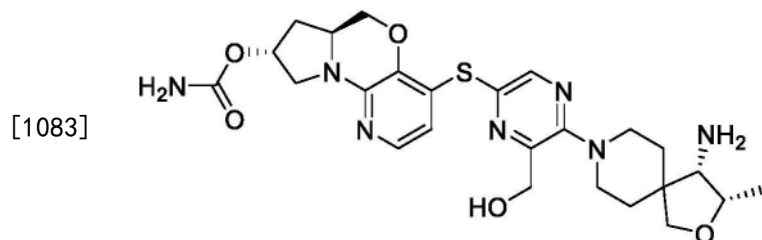
[1079]



[1080] 通过类似于实施例14,步骤7-8中所述的方法,由(2S,4S)-2-(羟基甲基)-4-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成该标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 544.3$ 。

[1081] 实施例32

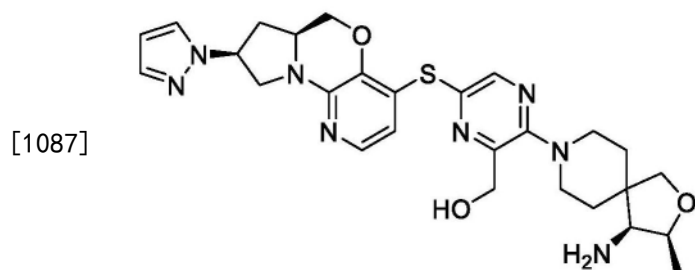
[1082] 氨基甲酸(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯的合成



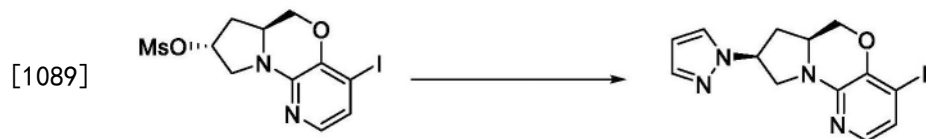
[1084] 通过实施例31中所述的方法,由((6aS,8R)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-醇合成该标题化合物。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 544.2$ 。

[1085] 实施例33

[1086] (6-(((6aS,8S)-8-(1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]-吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



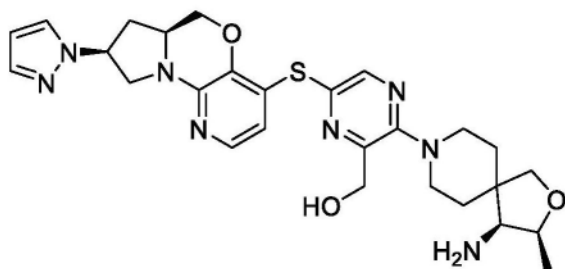
[1088] 步骤1: (6aS,8S)-4-碘-8-(1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪



[1090] 在5℃,向搅拌下的吡唑(17.18mg,0.252mmol,1.0当量)的DMF(0.75mL)溶液中分批加入NaH(20.19mg,0.505mmol,2.0当量,60%),并将生成的混合物于5℃搅拌1小时。在室温,向上述混合物中加入甲磺酸(6aS,8R)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯(100.00mg,0.252mmol,1.00当量),并将生成的混合物于50℃搅拌。冷却至0℃后,将该反应通过加入水淬灭,并然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-100%)洗脱,得到标题化合物(60mg,64.5%)。MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 369.0$ 。

[1091] 步骤2: (6-(((6aS,8S)-8-(1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇

[1092]

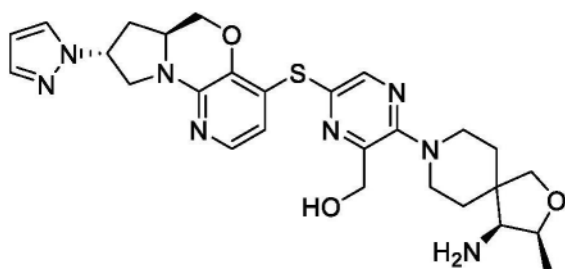


[1093] 通过类似于实施例14,步骤7-8中所述的方法,由(6aS,8S)-4-碘-8-(1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪合成该标题化合物。

[1094] 实施例34

[1095] (6-(((6aS,8R)-8-(1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]-吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1096]

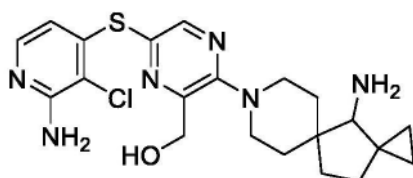


[1097] 通过实施例14,步骤7-8中所述的方法,由甲磺酸(6aS,8S)-4-碘-6a,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基酯合成该标题化合物。MS (ES, m/z): [M+1]⁺=551.3.

[1098] 实施例35

[1099] (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-氨基-8-氮杂环双螺-[2.1.55.23]十二烷-8-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1100]



[1101] 步骤1:4-氧代-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-甲酸叔丁酯

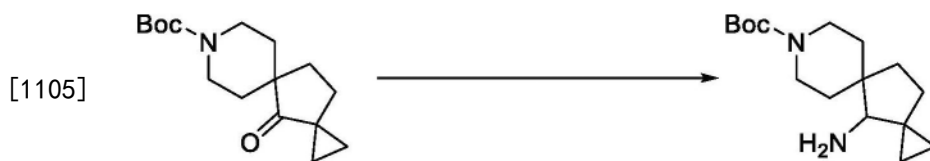
[1102]



[1103] 在氮气下,在25℃,向搅拌下的1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(600.00mg,2.368mmol,1.0当量)的t-BuOH(0.50mL,5.262mmol,109.87当量)溶液中加入t-BuOK(531.51mg,4.737mmol,2.0当量),并将生成的混合物在室温搅拌15分钟。向该混合物中加入(2-氯乙基)二甲基-碘化铊(598.10mg,2.368mmol,1.00当量),并将生成的混合物在室温再搅拌16小时。冷却至室温后,在0℃将该反应混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用

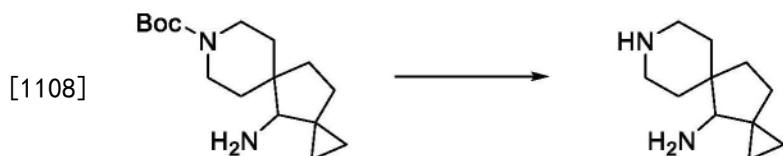
EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(350mg,52.9%)。

[1104] 步骤2:4-氨基-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-甲酸叔丁酯



[1106] 在氮气下,在室温,向4-氧代-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-甲酸叔丁酯(200.0mg,0.716mmol,1.0当量)的MeOH(5mL)溶液中加入 NH_4OAc (1.10g,14.3mmol,20.0当量),并将生成的混合物于65℃搅拌2小时。向该混合物中加入 NaBH_3CN (0.90g,14.317mmol,20.00当量),并将生成的混合物于65℃再搅拌24小时。在室温加入另一批 NH_4OAc (1.10g,14.317mmol,20.00当量)和 NaBH_3CN (0.90g,14.317mmol,20.00当量),并将生成的混合物于65℃再搅拌24小时。冷却至0℃后,将该反应混合物用水淬灭,并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用MeOH/ CH_2Cl_2 (0-20%)洗脱,得到标题化合物(30mg,14.9%)。

[1107] 步骤3:8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺



[1109] 在室温,向搅拌下的4-氨基-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-甲酸叔丁酯(30.00mg,0.107mmol,1.0当量)的二噁烷(0.50mL,5.9mmol,55.2当量)溶液中加入HCl溶液(4.0M的二噁烷溶液,0.50mL,2.0mmol,18.7当量)。在室温搅拌5小时后,将该反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(20mg,86.2%)。

[1110] 步骤4: (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(4-氨基-8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-8-基)吡嗪-2-基)甲醇

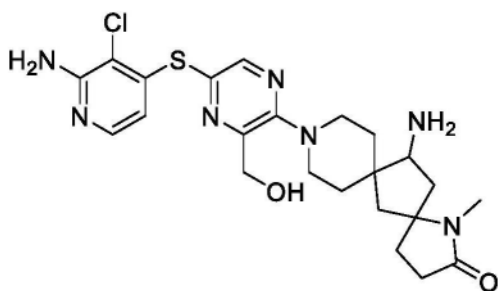


[1112] 在室温,向搅拌下的8-氮杂二螺[2.1.55.23]十二烷-4-胺HCl盐(20.00mg,0.092mmol,1.0当量)和[6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]甲醇(25.18mg,0.083mmol,0.90当量)的ACN(0.60mL,11.415mmol,123.71当量)溶液中加入DIEA(59.63mg,0.461mmol,5.0当量)。于60℃搅拌16小时后,将该反应混合物冷却至室温,并将粗产物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(7.3mg,16.0%)。[M+1]⁺=447.1。

[1113] 实施例36

[1114] 13-氨基-10-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)-吡嗪-2-基)-1-甲基-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四-2-酮的合成

[1115]



[1116] 步骤1: 4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-苄基4-甲基酯

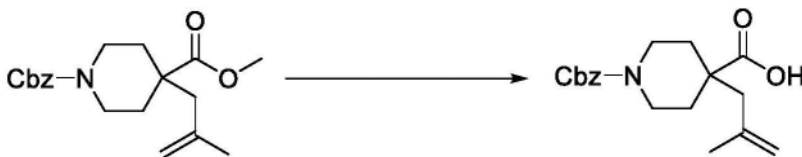
[1117]



[1118] 在氮气气氛下,在 -78°C ,向哌啶-1,4-二甲酸1-苄基4-甲基酯(2g, 7.2mmol, 1.0当量)的THF(20mL)溶液中滴加LiHMDS(1.0M I THF, 14.4mL, 14.4mmol, 2.0当量),并将生成的溶液在 -78°C 搅拌30分钟。在 -78°C ,向上述混合物中滴加3-溴-2-甲基丙-1-烯(1.4g, 10.385mmol, 1.44当量),并将生成的混合物在此温度下再搅拌1小时。将该反应通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液来淬灭,并将生成的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱,得到标题化合物(1.6g, 66.9%)。

[1119] 步骤2: 1-[(苄氧基)羰基]-4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)哌啶-4-甲酸

[1120]



[1121] 将4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-苄基4-甲基酯(5g, 15.087mmol, 1.00当量)和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.17g, 75.435mmol, 5.00当量)在THF(30mL)、MeOH(36mL)和 H_2O (30mL)中的混合物于 60°C 搅拌过夜。然后将该反应混合物真空浓缩。将残余物用水稀释,并用 Et_2O 萃取。将水层通过加入1.0M HCl水溶液酸化至pH为3,并然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,得到标题化合物(2.9g, 60.5%)。

[1122] 步骤3: 3-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸苄基酯

[1123]



[1124] 在 0°C ,向1-[(苄氧基)羰基]-4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)哌啶-4-甲酸(2.9g, 9.14mmol, 1.0当量)和DMF(0.10mL)的DCM(30mL)溶液中滴加草酰氯(1.28g, 10.051mmol, 1.10当量)。在室温搅拌30分钟后,将生成的混合物减压浓缩。向该残余物中加入DCM(30mL)和三氟甲磺酸银(2.61g, 10.05mmol, 1.1当量)。将生成的混合物在此温度下再搅拌1小时,并然后通过加入 Et_3N (1.02g, 10.0mmol, 1.1当量)来淬灭。将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶

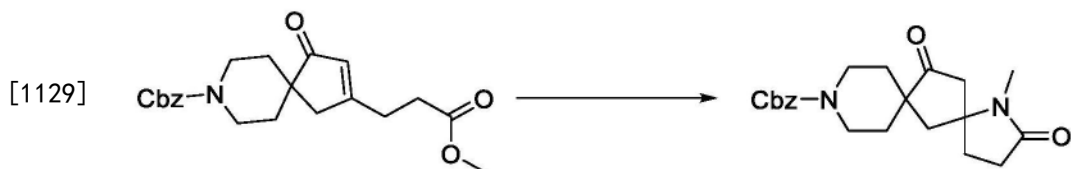
柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,得到标题化合物(1.8g,65.8%)。

[1125] 步骤4:3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸苄基酯



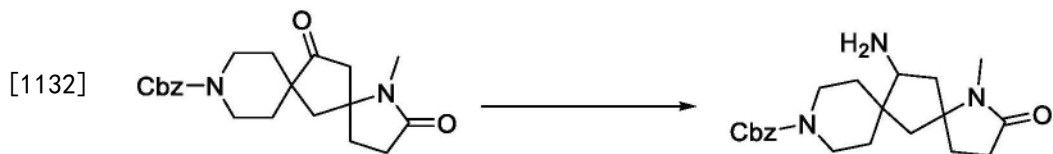
[1127] 在氮气气氛下,在-78℃,向搅拌下的3-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸苄基酯(2g,6.68mmol,1.0当量)的THF(20mL)溶液中滴加LiHMDS(13.36mL,13.3mmol,2.0当量),并将生成的混合物在此温度下搅拌30分钟。在-78℃,向上述混合物中滴加2-溴乙酸甲酯(2g,13.36mmol,2.0当量)的THF(0.3mL)溶液,并在室温将生成的混合物再搅拌2小时。将该反应通过加入饱和的NH₄Cl水溶液来淬灭,并然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱。将该产物进一步通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(300mg,12.0%)。

[1128] 步骤5:1-甲基-2,13-二氧化-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四烷-10-甲酸苄基酯



[1130] 在氮气气氛下,在0℃,向搅拌下的CH₃NH₂的THF溶液(2.0M,1.35mL,2.69mmol,2.0当量)和三氟甲磺酸锡(II)(56.50mg,0.135mmol,0.10当量)的CH₃CN(5.00mL)溶液中滴加AlCl₃的甲苯溶液(2.0M,1.38mL,2.75mmol,2.05当量),并在氮气下,将生成的混合物在室温搅拌1小时。在室温,向上述混合物中滴加3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸苄基酯(500.0mg,1.34mmol,1.0当量)的CH₃CN(2.5mL)溶液,并在室温将生成的混合物再搅拌40小时。将该反应通过加入HCl水溶液(1.0M)来淬灭,并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(200mg,40.1%)。

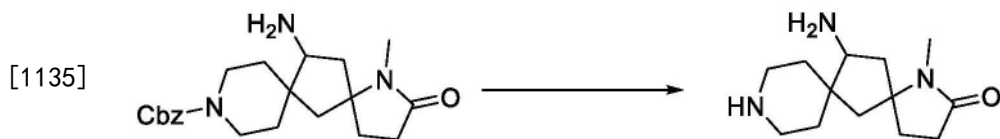
[1131] 步骤6:13-氨基-1-甲基-2-氧代-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四烷-10-甲酸苄基酯



[1133] 在氮气气氛下,在0℃,向搅拌下的1-甲基-2,13-二氧化-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]-十四烷-10-甲酸苄基酯(160mg,0.43mmol,1.0当量)和NH₄OAc(332.9mg,4.32mmol,10.0当量)的MeOH(2.00mL)溶液中分批加入NaBH₃CN(54.2mg,0.86mmol,2.0当量),并将生成的混合物于80℃搅拌过夜。在室温冷却后,将该反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过Prep-HPLC纯

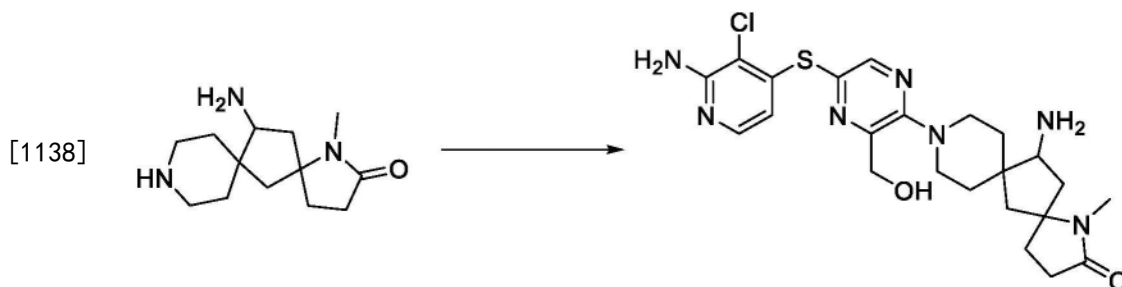
化,得到标题化合物(70mg,43.6%)。

[1134] 步骤7:13-氨基-1-甲基-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四-2-酮



[1136] 在0℃,向13-氨基-1-甲基-2-氧代-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四烷-10-甲酸苄基酯(25mg,0.067mmol,1.0当量)的二噁烷(0.30mL)溶液中滴加HCl溶液(0.05mL,0.494mmol,8.80当量),并将生成的混合物在100℃搅拌1小时。然后将该反应混合物减压浓缩,并将残余物用Et₂O研磨,得到标题粗产物(18mg)。

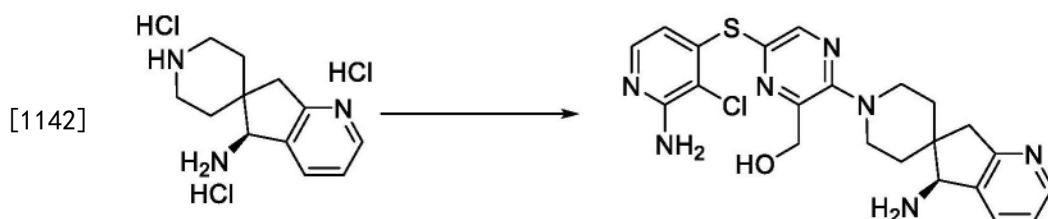
[1137] 步骤8:13-氨基-10-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-1-甲基-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四-2-酮



[1139] 将[6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]甲醇(20mg,0.066mmol,1.0当量)、13-氨基-1-甲基-1,10-二氮杂二螺[4.1.57.25]十四-2-酮二盐酸盐(18mg,0.066mmol,1.0当量)和DIEA(43mg,0.33mmol,5当量)的CH₃CN(0.20mL)溶液在60℃搅拌过夜。将该反应用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(5.2mg,15.7%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=504.3。

[1140] 实施例37

[1141] (S)-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成

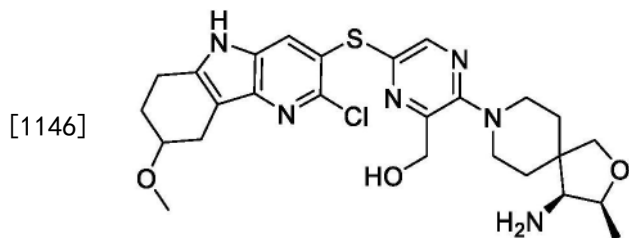


[1143] 在氮气气氛下,将(5S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺三盐酸盐(24.00mg,0.077mmol,1.00当量)、[6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基]-3-氯吡嗪-2-基]甲醇(31.61mg,0.104mmol,1.35当量)和DIEA(33.69mg,0.261mmol,3.40当量)的DMA(0.50mL)溶液在100℃搅拌4小时。将混合物在室温冷却,并通过Prep-HPLC直接纯化,得到标题化合物(7mg,17.62%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=470.2。

[1144] 实施例38

[1145] (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-8-甲

氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-3-基) 硫基) 吡嗪-2-基) 甲醇的合成



[1147] 步骤1: 3-溴-2-氯-5-胍基吡啶盐酸盐



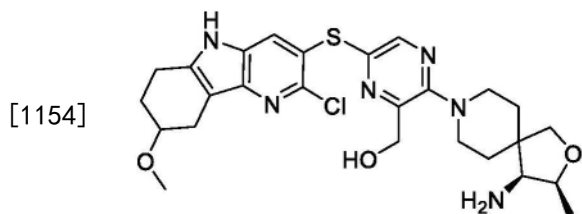
[1149] 在氮气气氛下,在-5℃,向搅拌下的5-溴-6-氯吡啶-3-胺(2.00g,9.640mmol,1.00当量)的10M HCl(水溶液)(20.00mL,200.00mmol,20.75当量)溶液中滴加NaNO₂(798.17mg,11.568mmol,1.20当量)的H₂O(6mL)溶液。在氮气气氛下,将生成的混合物在0℃搅拌1小时。在0℃,用10分钟的时间向上述混合物中滴加SnCl₂·2H₂O(8.70g,38.555mmol,4.00当量)的10M HCl(水溶液)(20.00mL)溶液。将生成的混合物在室温再搅拌3小时。将沉淀的固体过滤收集,并用PE洗涤,得到标题化合物(3g,粗品),为灰白色固体,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1150] 步骤2: 3-溴-2-氯-8-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃



[1152] 在氮气气氛下,将3-溴-2-氯-5-胍基吡啶盐酸盐(1100mg,4.248mmol,1.00当量)和4-甲氧基环己-1-酮(1089mg,8.497mmol,2.00当量)的EtOH(30.00mL)溶液于80℃搅拌16小时。真空除去该有机溶剂。将残余物用水稀释。将生成的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3/1)洗脱,得到标题化合物(360mg,26.85%),为黄色固体。

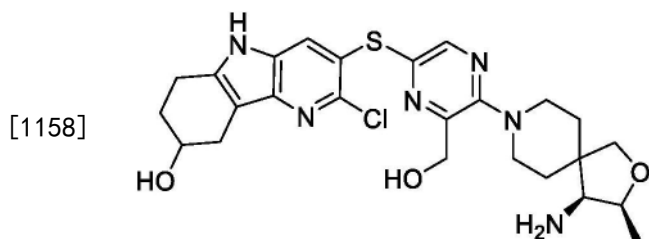
[1153] 步骤3: (3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-((2-氯-8-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-3-基)硫基)吡嗪-2-基) 甲醇



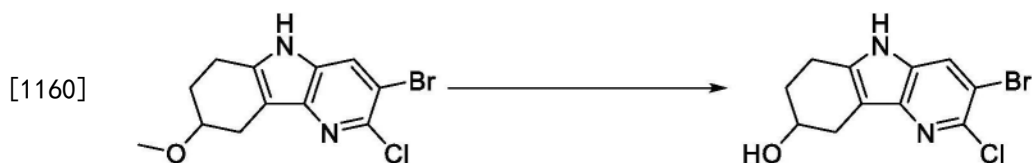
[1155] 通过类似于实施例14,步骤7-8中所述的方法,由3-溴-2-氯-8-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃合成该标题化合物。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=545.2;

[1156] 实施例39

[1157] 3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-8-醇甲酸盐的合成



[1159] 步骤1: 3-溴-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-8-醇



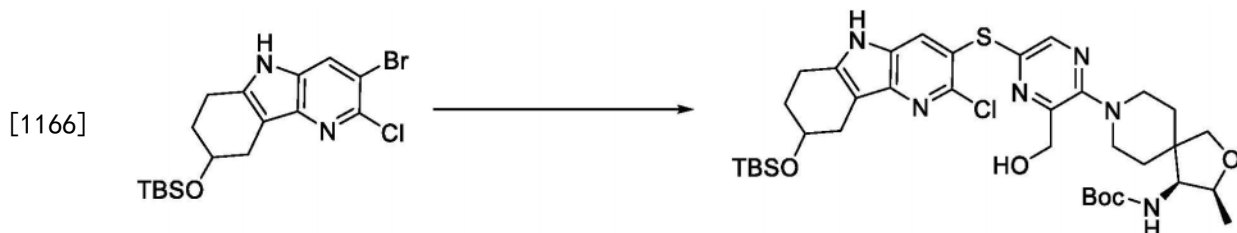
[1161] 在氮气下,在室温,向搅拌下的3-溴-2-氯-8-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃(70mg,0.222mmol,1.00当量)和NaI(110mg,0.732mmol,3.3当量)的CH₃CN(2mL)混合物中滴加SiCl₄(124mg,0.732mmol,3.3当量)。在氮气气氛下,将生成的混合物在80℃搅拌2小时。将混合物使用饱和的Na₂CO₃(水溶液)中和至pH为7。将生成的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液真空浓缩,得到标题化合物(100mg,粗品),为黄色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1162] 步骤2: 3-溴-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃



[1164] 在室温,向搅拌下的3-溴-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-8-醇(100mg,0.332mmol,1.00当量)和1H-咪唑(34mg,0.497mmol,1.50当量)的DMF(2mL)混合物中加入TBSCl(75mg,0.497mmol,1.50当量)。将生成的混合物于室温搅拌16小时。将生成的混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3/1)洗脱,得到标题化合物(15mg,10.88%),为黄色固体。

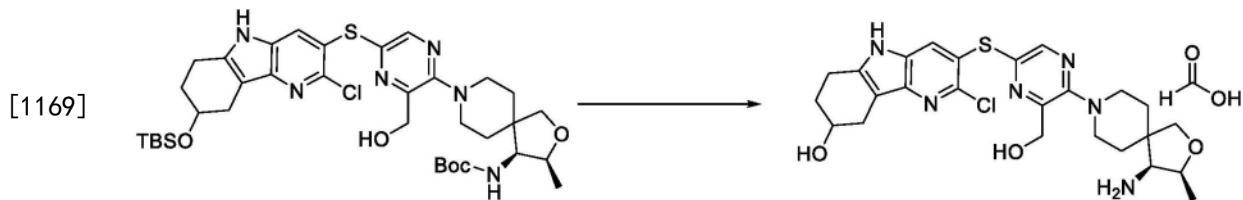
[1165] 步骤3: ((3S,4S)-8-(5-((8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃-3-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[1167] 在氮气下,在室温,向搅拌下的3-溴-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]呋喃(15mg,0.036mmol,1.00当量)、((3S,4S)-8-(3-(羟基甲基)-5-硫基吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯

(15mg, 0.036mmol, 1.00当量)和DIPEA(19mg, 0.144mmol, 4.00当量)的1,4-二噁烷(1mL)混合物中加入XantPhos(6mg, 0.011mmol, 0.3当量)和Pd₂(dba)₃(10mg, 0.011mmol, 0.3当量)。在氮气气氛下,将混合物于100℃搅拌1小时。将生成的混合物过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(20/1)洗脱,得到标题化合物(15mg, 55.78%),为黄色固体。

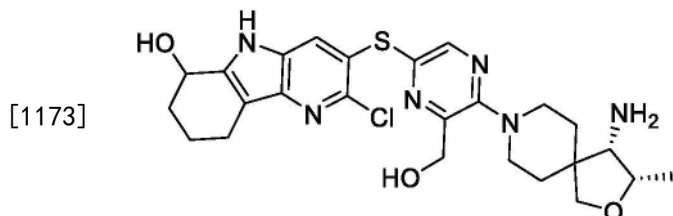
[1168] 步骤4:甲酸;3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-醇



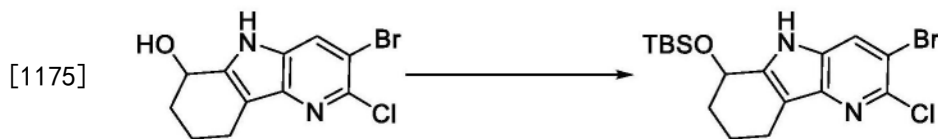
[1170] 在室温,将搅拌下的((3S,4S)-8-(5-((8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 0.013mmol, 1.00当量)和2M HCl在EA(1.00mL)中的混合物搅拌1小时。将混合物用NH₃·H₂O中和至pH为7。将生成的混合物真空浓缩。将残余物通过Prep-HPLC纯化,得到标题化合物(3.6mg, 46.50%),为白色固体。MS(ES, m/z): [M+1]⁺=531.3。

[1171] 实施例40

[1172] 3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-醇的合成

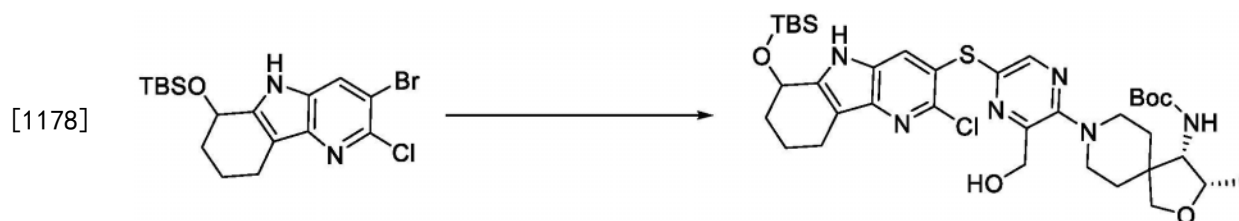


[1174] 步骤1:3-溴-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶



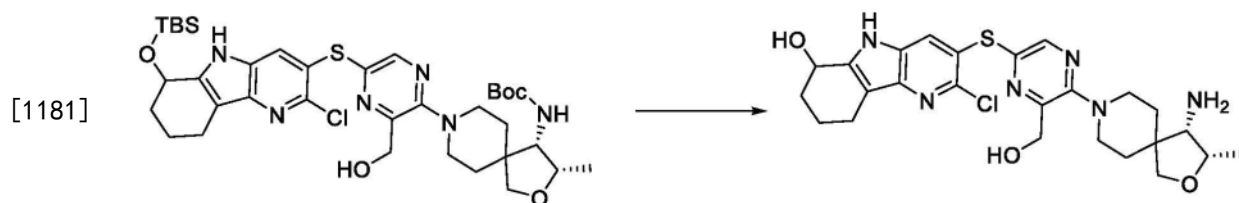
[1176] 向8-mL管型瓶中装入3-溴-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-醇(100mg, 0.332mmol, 1.00当量)、咪唑(34mg, 0.497mmol, 1.50当量)、DMF(2.00mL)、TBDMSCl(65mg, 0.431mmol, 1.30当量)。将生成的溶液在室温搅拌2小时。将生成的混合物用水稀释。将生成的溶液用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物应用于含有EtOAc/PE(1/4)的硅胶柱上,得到标题化合物(112mg, 81.5%),为黄色固体。

[1177] 步骤2:((3S,4S)-8-(5-((6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[1179] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的8mL管型瓶中装入3-溴-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶(60mg,0.144mmol,1.00当量)、5-((3S,4S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-硫醇钠(62mg,0.144mmol,1.00当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40mg,0.043mmol,0.3当量)、XantPhos(25mg,0.043mmol,0.3当量)、DIEA(56mg,0.433mmol,3当量)、1,4-二噁烷(3.00mL)。将生成的溶液于80℃搅拌4小时。将生成的混合物真空浓缩。将残余物应用于含有乙酸乙酯/石油醚(1/1)的硅胶柱上,得到标题化合物(101mg,82.27%),为黄色固体。

[1180] 步骤3:3-((5-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)硫基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-醇



[1182] 向30-mL管型瓶中装入((3S,4S)-8-(5-((6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基)硫基)-3-(羟基甲基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,1.00当量)、DCM(6.00mL)和TFA(2.00mL)。将生成的溶液在室温搅拌3小时。将生成的混合物真空浓缩。将残余物按照下列的条件通过Prep-HPLC纯化:(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱,19*150mm 5um;流动相:水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)和ACN(30%B相在7分钟内达到50%),得到标题化合物(10mg,13.29%),为灰白色固体。MS(ES, m/z): $[\text{M}+1]^+=531.3$ 。

[1183] 生物测定

[1184] SHP2变构抑制测定

[1185] SHP2具有两个N-末端Src同源2(SH2)结构域、中心蛋白质-酪氨酸磷酸酶(PTP)结构域和C末端尾部。在基础状态下,SHP2为被自动抑制的,并且底物与催化位点之间的通路被SH2结构域与PTP结构域之间的分子间相互作用阻断。当双-酪氨酸-磷酸化肽与SHP2的SH2结构域结合时,PTP结构域变得可用于底物识别和反应催化,并且SHP2被变构地激活。可以使用荧光人工底物DiFMUP来测定SHP2催化活性。

[1186] 在室温在384孔黑色聚苯乙烯板(Greiner Bio-One,目录#784076)中,使用测定缓冲液(含有60mM HEPES,pH 7.2,75mM NaCl,75mM KCl,1mM EDTA,0.05% P-20和5mM DTT)进行磷酸酶反应。

[1187] 在室温将0.33nM的SHP2与0.5 μM 的bisphos-IRS1肽(序列:H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-酰胺)和不同浓度的化合物共孵育30-60分钟。然后通过添加替代底物DiFMUP(Invitrogen,目录#D6567,最终为100 μM)激活反应。

[1188] 使用酶标仪 (microplate reader) (CLARIOstar, BMG Labtech) (其激发波长和发射波长分别为340nm和450nm), 每5分钟测定DiFMUP至DiFMU (6,8-二氟-7-羟基-4-甲基-香豆素) 的实时转化, 总计30分钟。通过数据的线性拟合确定初始反应速率, 并且使用基于对照的归一化拟合的归一化的 IC_{50} 回归曲线来分析抑制剂的剂量响应曲线。

[1189] 下面提供了表1化合物中编号的化合物的 IC_{50} 值。

化合物#	结构	Shp2 IC_{50} (nM)
1		0.9
2		12
3		13
4		13
5		6
6		85

[1190]

化合物#	结构	Shp2 IC ₅₀ (nM)
7		18
8		13
9		3
10		21
11		3
12		4
14		13
15		5

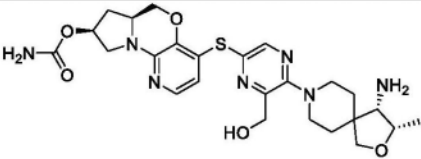
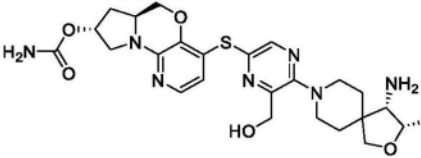
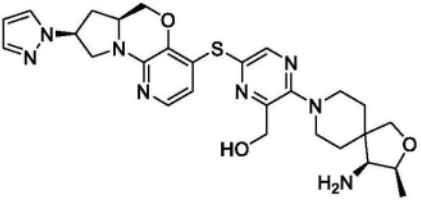
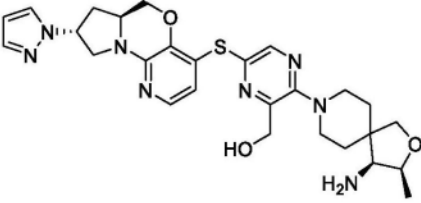
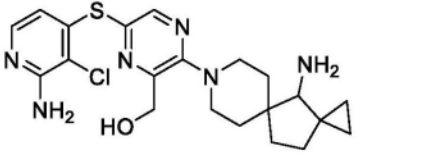
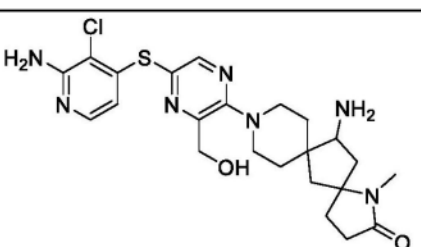
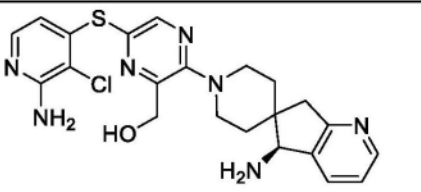
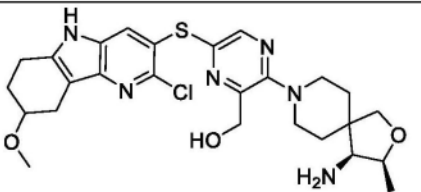
[1191]

[1192]

化合物#	结构	Shp2 IC ₅₀ (nM)
16		8
17		6
18		6
19		8
20		2
21		21 和 22 中的一个 是 13, 另一个 是 8
22		

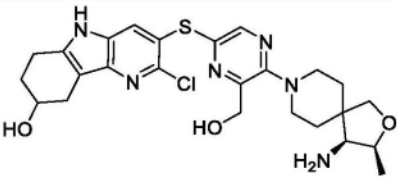
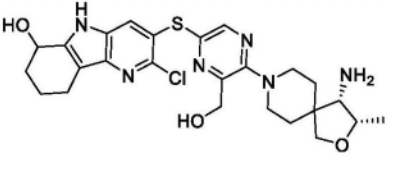
化合物#	结构	Shp2 IC ₅₀ (nM)
23		23 和 24 中的一个 是 8, 另一个 是 10
24		
25		8
26		10
27		14
28		12
29		11
30		13

[1193]

化合物#	结构	Shp2 IC ₅₀ (nM)
31		6
32		8
33		10
34		11
35		3
36		269
37		0.6
38		5.5

[1194]

[1195]

化合物#	结构	Shp2 IC ₅₀ (nM)
39		3.5
40		4.8

[1196] p-ERK细胞测定

[1197] 将Detroit562细胞接种在96孔板中并且培养过夜(每孔30,000个细胞,总体积200ul)。第二天早上,使用本公开的化合物处理细胞,其中起始浓度为10uM,并且1/21log稀释至1nM,在37℃持续2小时。DMSO处理作为对照。然后使用AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2(Thr202/Tyr204)检测试剂盒(PerkinElmer, ALSU-PERK-A500)按照说明测定p-ERK。简略地,去除培养基并且添加50ul 1X裂解缓冲液,然后在室温在平板振荡器上孵育10分钟。然后将10ul的裂解液转移至白色384孔板,并且添加5ul受体混合物(Acceptor mix)和5ul供体混合物(Donor mix)(两者均根据制备商的说明制备)。将板用箔包裹,在读板仪上振荡1-2分钟并且孵育>2小时。然后在CLARIOstar®读板仪上测定信号。基于DMSO处理作为100%的信号,计算抑制百分比,并且通过Graphpad Prism 7计算IC₅₀。

[1198] 制剂实施例

[1199] 以下是含有式(I' A)、(I')、(I)、(IA)、(II)或(IIA)化合物的代表性药物制剂。

[1200] 片剂制剂

[1201] 将以下成分紧密混合并压成单刻痕片剂。

成分	量/片剂(mg)
本公开的化合物	400
玉蜀黍淀粉	50
交联羧甲纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[1203] 胶囊制剂

[1204] 将以下成分紧密混合并且装入硬壳明胶胶囊中。

	成分	量/胶囊(mg)
[1205]	本公开的化合物	200
	喷雾干燥的乳糖	148
	硬脂酸镁	2
[1206]	可注射的制剂	
[1207]	在2% HPMC中的本公开的化合物(例如,化合物1),在DI水中的1%吐温80,pH 2.2(含有MSA),补足至至少20mg/mL	
[1208]	吸入组合物	
[1209]	为制备用于吸入递送的药物组合物,将20mg的本文公开的化合物与50mg的无水柠檬酸和100mL的0.9%氯化钠溶液混合。将混合物掺入适于吸入给药的吸入递送单元(如喷雾器)中。	
[1210]	局部凝胶组合物	
[1211]	为制备药用局部凝胶组合物,将100mg的本文公开的化合物与1.75g的羟丙基纤维素、10mL的丙二醇、10mL的肉豆蔻酸异丙酯和100mL的纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物掺入适于局部给药的容器(如管)中。	
[1212]	眼用溶液组合物	
[1213]	为制备药用眼用溶液组合物,将100mg的本文公开的化合物与在100mL纯净水中的0.9g的NaCl混合,并且使用0.2微米过滤器过滤。然后将所得等渗溶液掺入适于眼部给药的眼用递送单元(如滴眼剂容器)中。	
[1214]	鼻用喷雾溶液	
[1215]	为制备药用鼻用喷雾溶液,将10g的本文公开的化合物与30mL的0.05M磷酸盐缓冲溶液(pH 4.4)混合。将溶液置于设计为每次使用递送100uL的喷雾的鼻用给药器中。	