



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113801113 A

(43)申请公布日 2021.12.17

(21)申请号 202010534664.1

A61K 31/675(2006.01)

(22)申请日 2020.06.12

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 苏州泽璟生物制药股份有限公司

地址 215300 江苏省苏州市昆山市玉山镇
晨丰路209号

申请人 上海泽璟医药技术有限公司

(72)发明人 吕彬华 崔大为 刘连军

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 贾军华 徐迅

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07F 9/6561(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

权利要求书38页 说明书89页

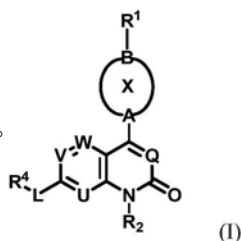
(54)发明名称

芳基或杂芳基并吡啶酮或嘧啶酮类衍生物
及其制备方法和应用

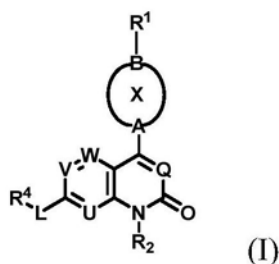
(57)摘要

本发明涉及芳基或杂芳基并吡啶酮或嘧啶酮类衍生物及其制备方法和应用。具体地,本发明化合物具有式(I)所示结构,本发明还公开了所述化合物的制备方法及其作为KRAS^{G12C}抑制剂的用途,对KRAS^{G12C}具有很好的选择性抑制作用且具有更好的药效学、药代动力学性能和更低的

毒副作用。



1. 式 (I) 化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药：



式中：

A、B相同或者不同，各自独立地选自下组：CH、CR⁵或N；

X选自下组：4-14元饱和或不饱和杂环基、C₄-C₁₄环烷基、C₆-C₁₄芳基或5-14元杂芳基，其中，所述的杂环基、环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个R⁸所取代；

U、V、W和Q相同或者不同，各自独立地选自下组：CH、CR³或N；

R¹选自下组： $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ；其中，“ $\equiv$ ”代表双键“=”或三键“ $\equiv$ ”；

R^A为不存在，或者独立地选自下组：氢、氘、氟、氰基或者C₁-C₃烷基；各R^B独立地选自下组：氢、氘、氟、氰基或者C₁-C₃烷基；其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素、氰基、胺基、C₃-C₇环烷基、4-7元杂环基、NHR⁹或NR⁹R¹⁰；R⁹和R¹⁰各自独立地为C₁-C₃烷基；或R⁹、R¹⁰与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；

p为1或2的整数；

R²选自取代的下组基团：C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：R'、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、-P(=O)R'R''；限定条件是所述C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基至少含有一个取代基选自：-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、或-P(=O)R'R''；R'、R''相同或不同，各自独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₁₀环烯基、4-8元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；或当R'和R''连接于同一个N原子时，R'、R''与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；

R³选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基、脲基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

L选自下组：键、-C(O)-、C₁-C₃亚烷基；

R⁴选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、胺基、羟基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

R⁵选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、卤素、硝基、羟基、氰基、

酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基、脲基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

R⁶选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、氨基、羟基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

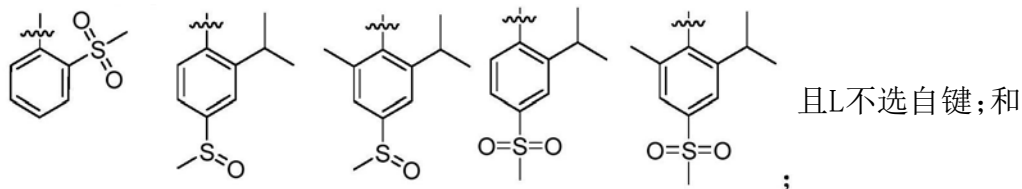
其中，所述“取代”未特别说明的情况下，均是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基、4-20元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、NR_bC(=O)OR_c、OC(=O)NR_bR_c、酰胺基、磺酰胺基或脲基；R_b、R_c可以独立表示氢、氘、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环，或者说R_b和R_c与N原子一起可以形成4-8元杂环基；R_c可以独立表示氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烯基、C₂-C₆炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环；

限定条件为：

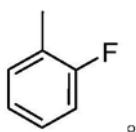
当B为N时，R¹选自下组： $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ，其中，p为2；

当B为CH或CR⁵时，R¹选自下组： $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ，其中，p为2；

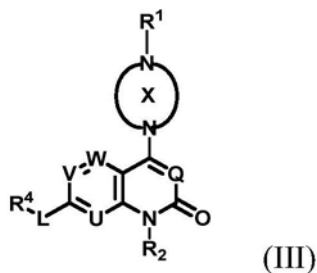
当V为C(C1)时，R²不选自：



R⁴不选自：



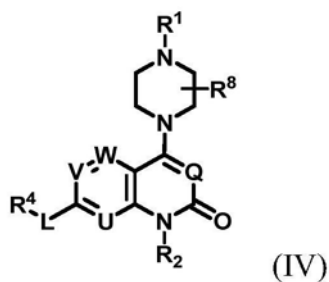
2. 如权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，其特征在于，其具有式(III)所示结构：



R¹、R²、R⁴、X、L、U、V、W、Q的定义如权利要求1所述。

3. 如权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受

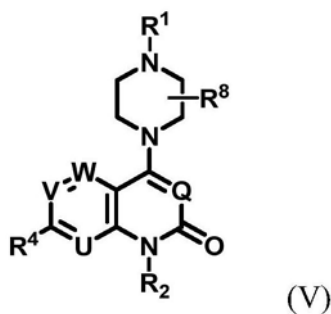
的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,其具有式 (IV) 所示结构:



式中:

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、L、U、V、W、Q的定义如权利要求1所述。

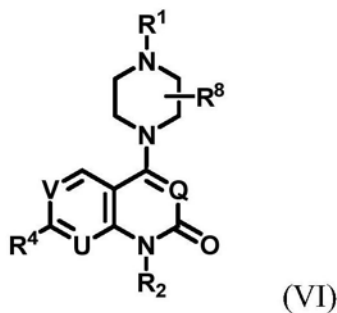
4. 如权利要求1所述的式 (I) 化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,其具有式 (V) 所示结构:



式中:

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、W、Q的定义如权利要求1所述。

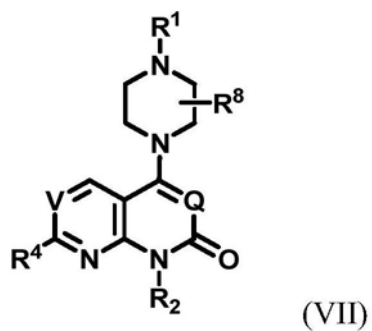
5. 如权利要求1所述的式 (I) 化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,其具有式 (VI) 所示结构:



式中:

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、Q的定义如权利要求1所述。

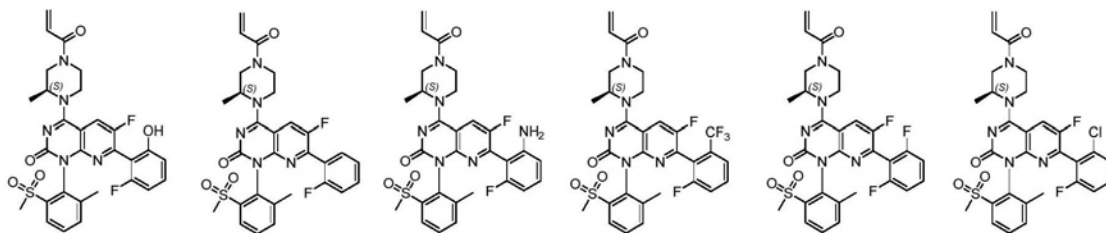
6. 如权利要求1所述的式 (I) 化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,其具有式 (VII) 所示的结构:

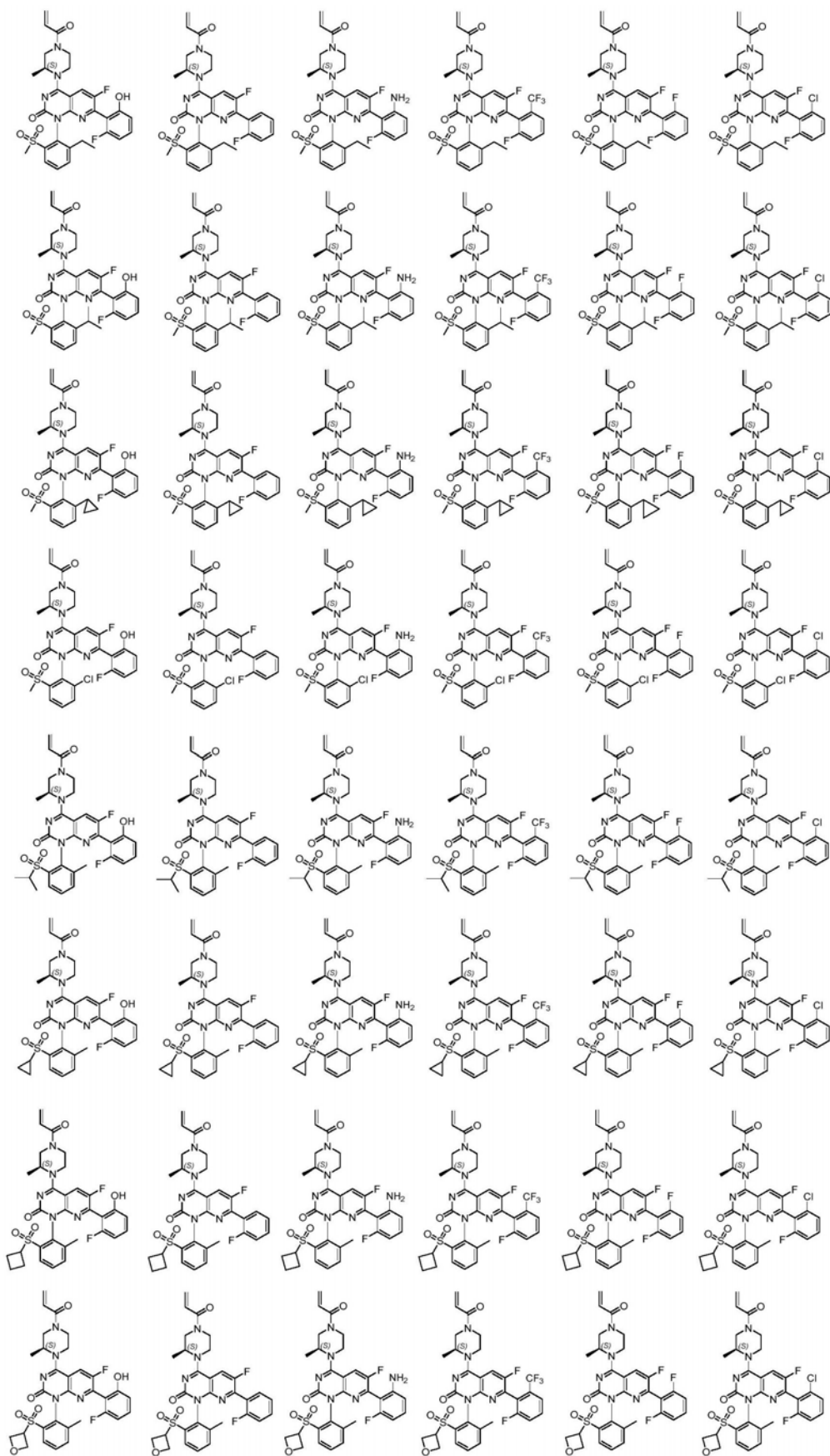


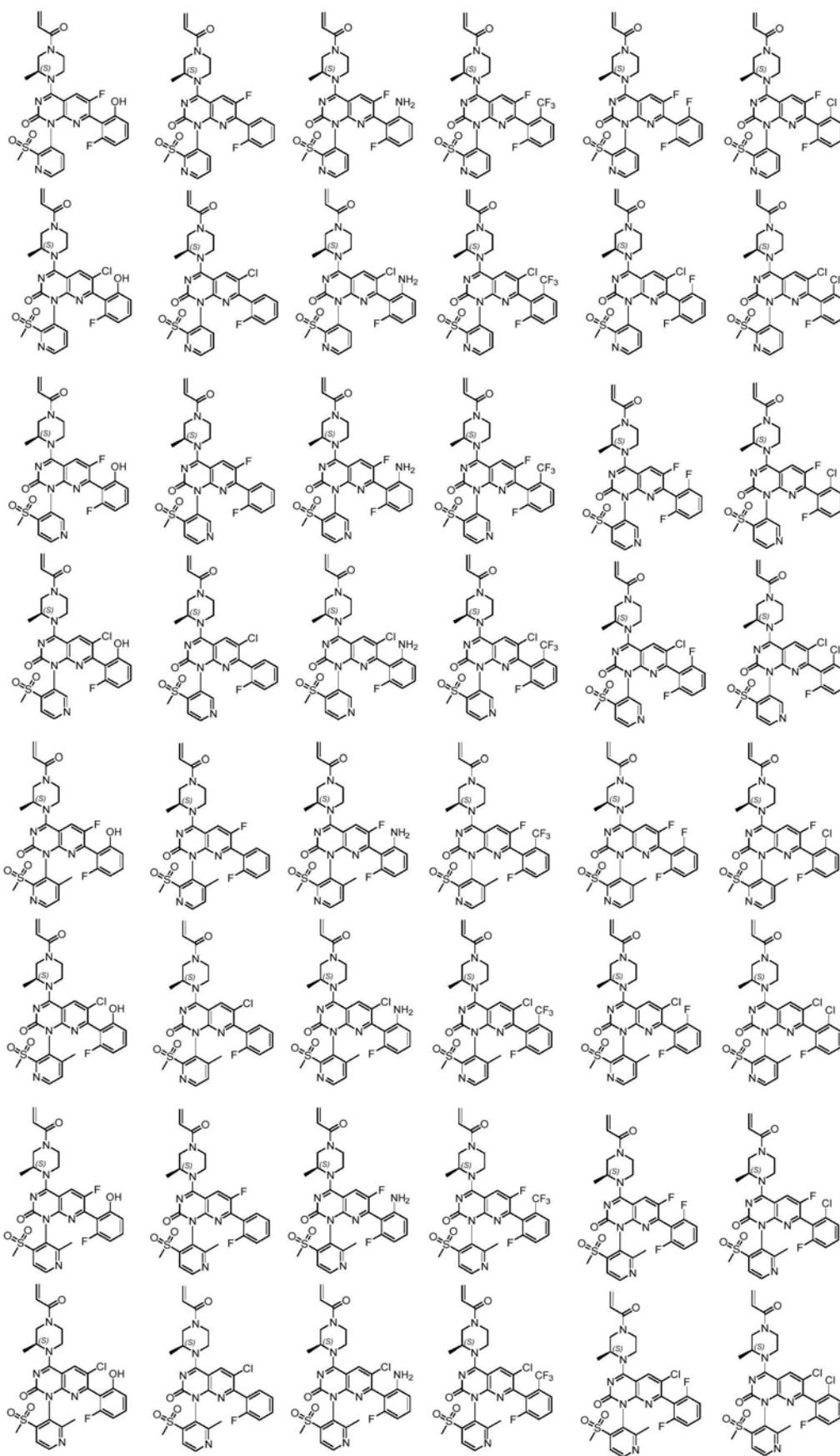
式中：

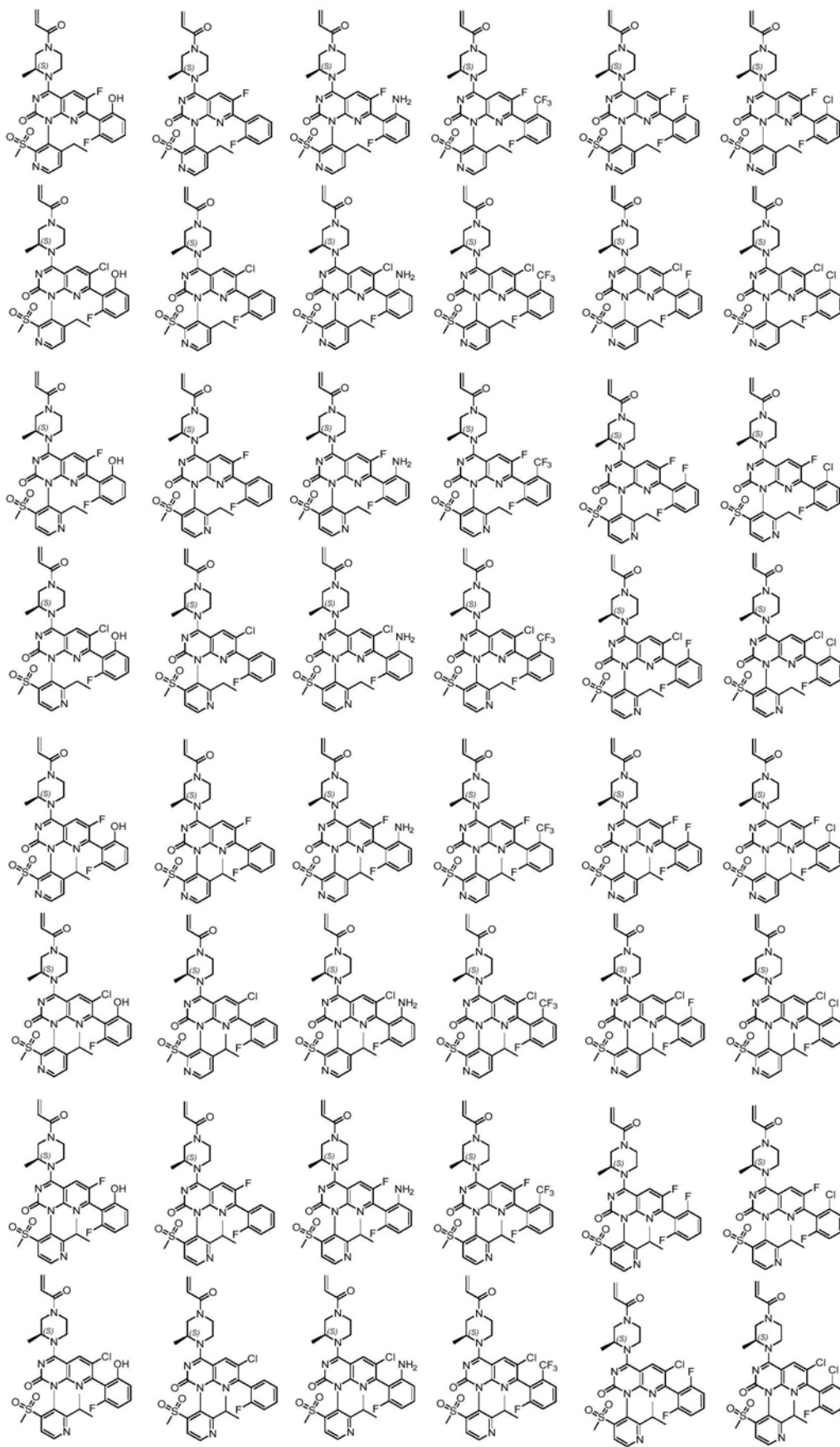
R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、V、Q的定义如权利要求1所述。

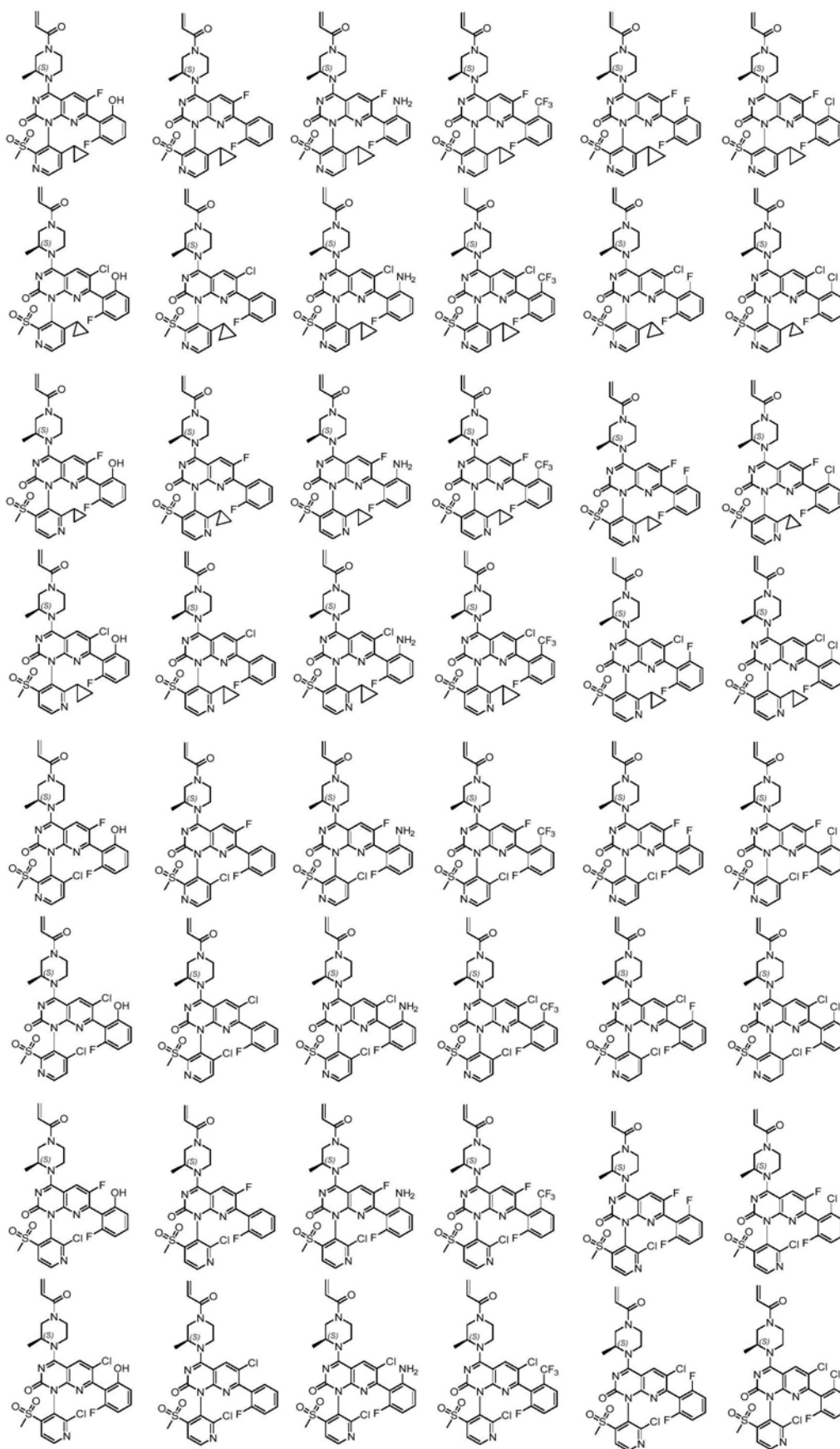
7. 如权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,所述化合物选自下组:

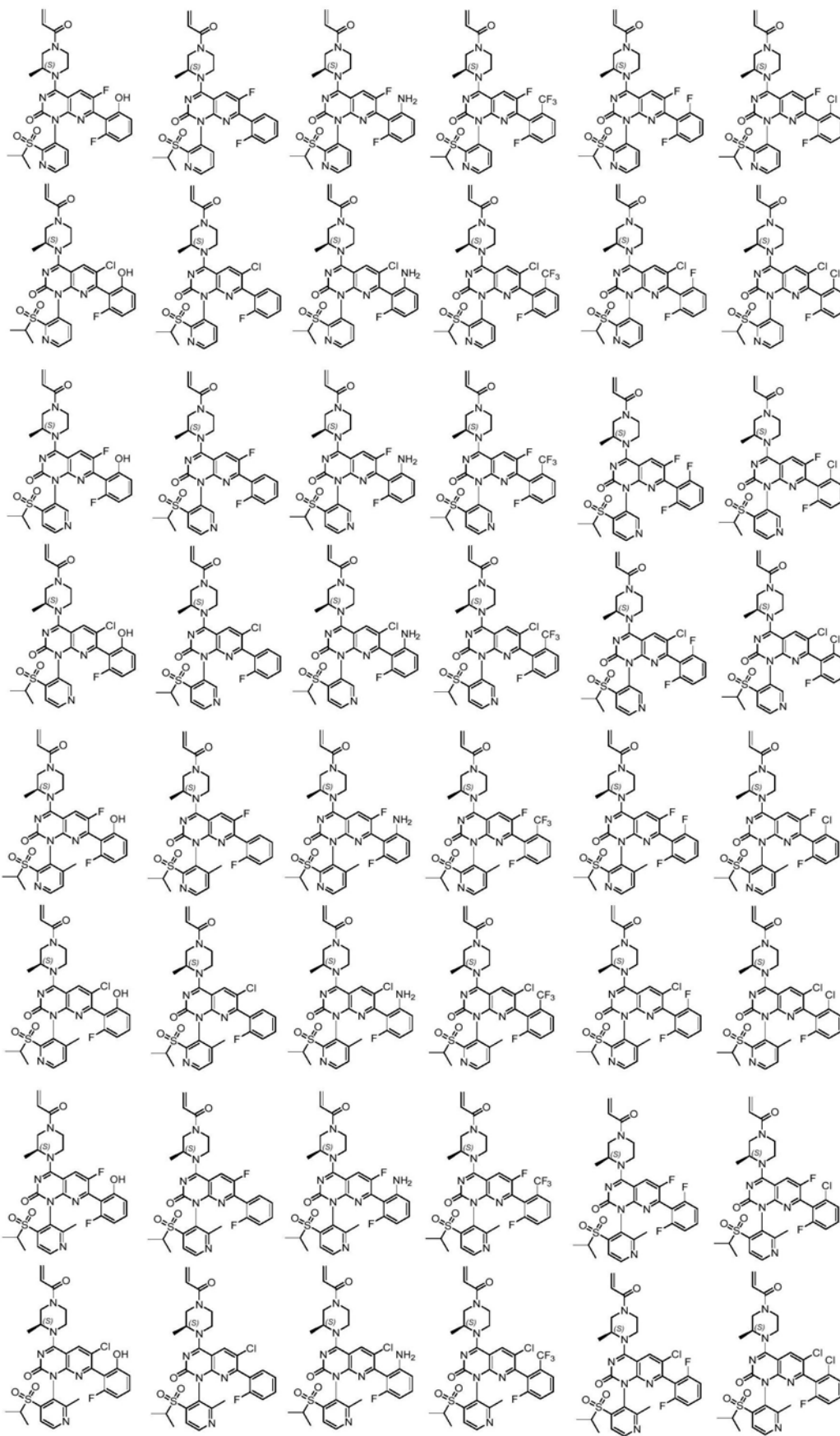


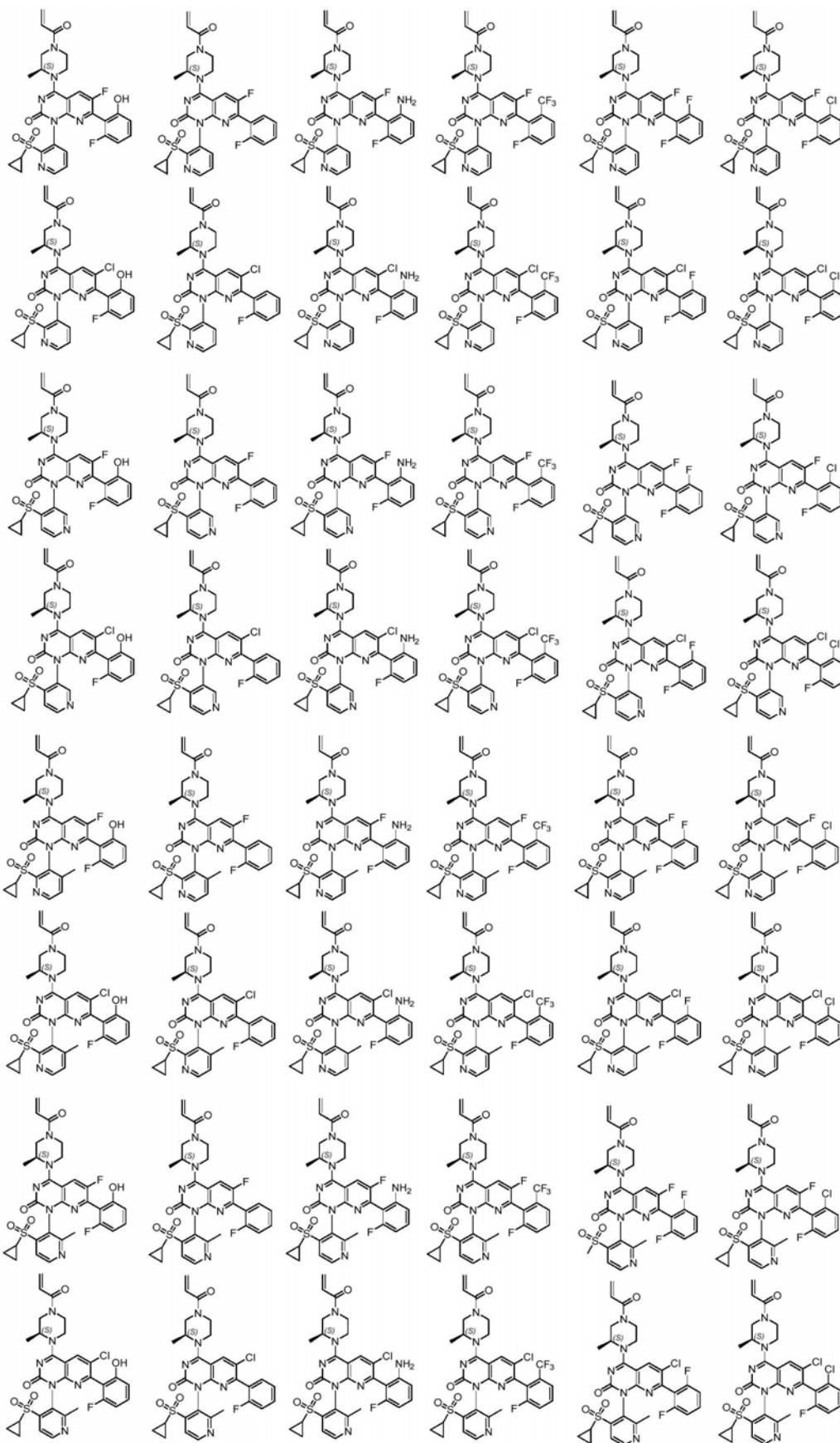


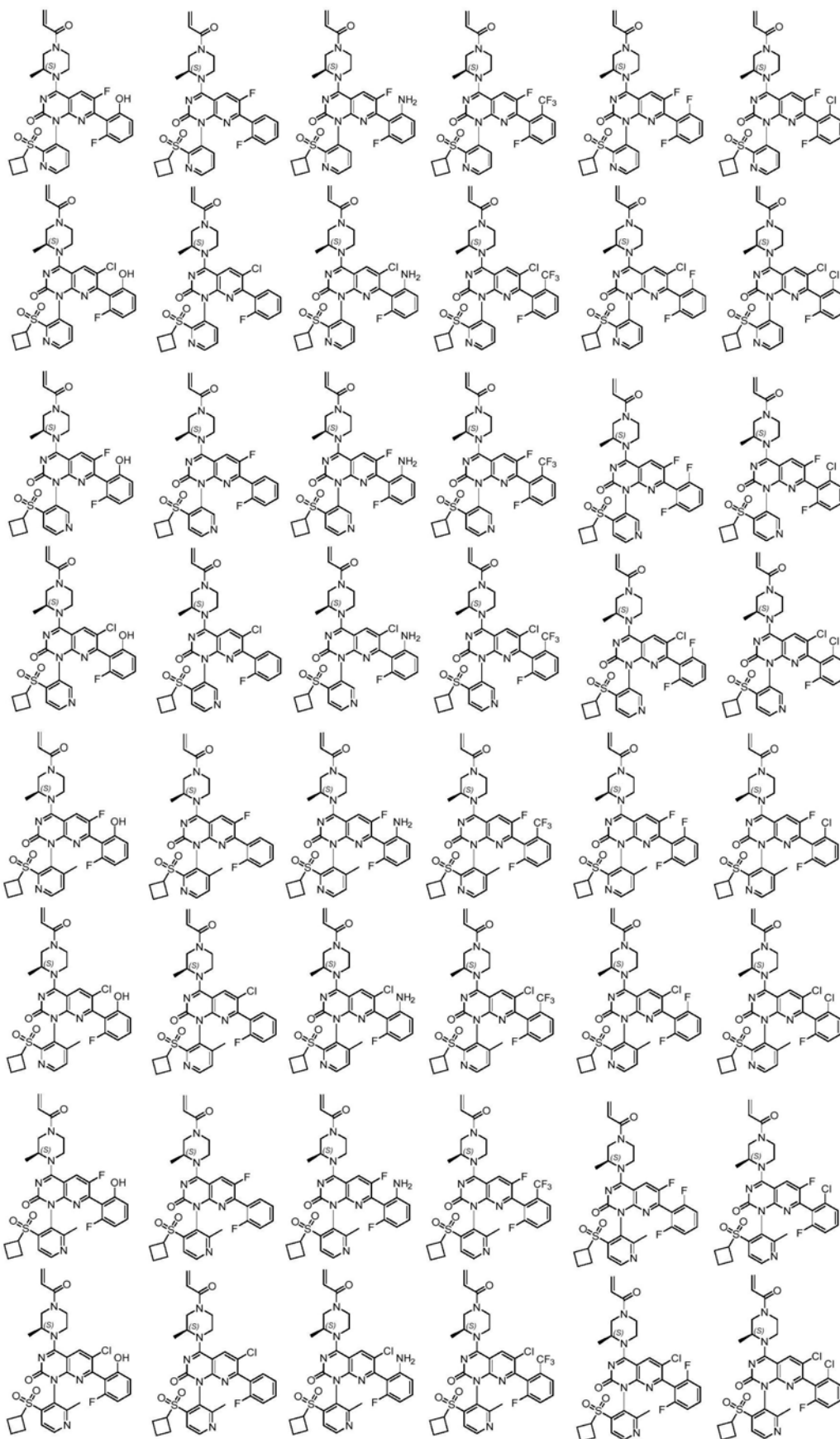


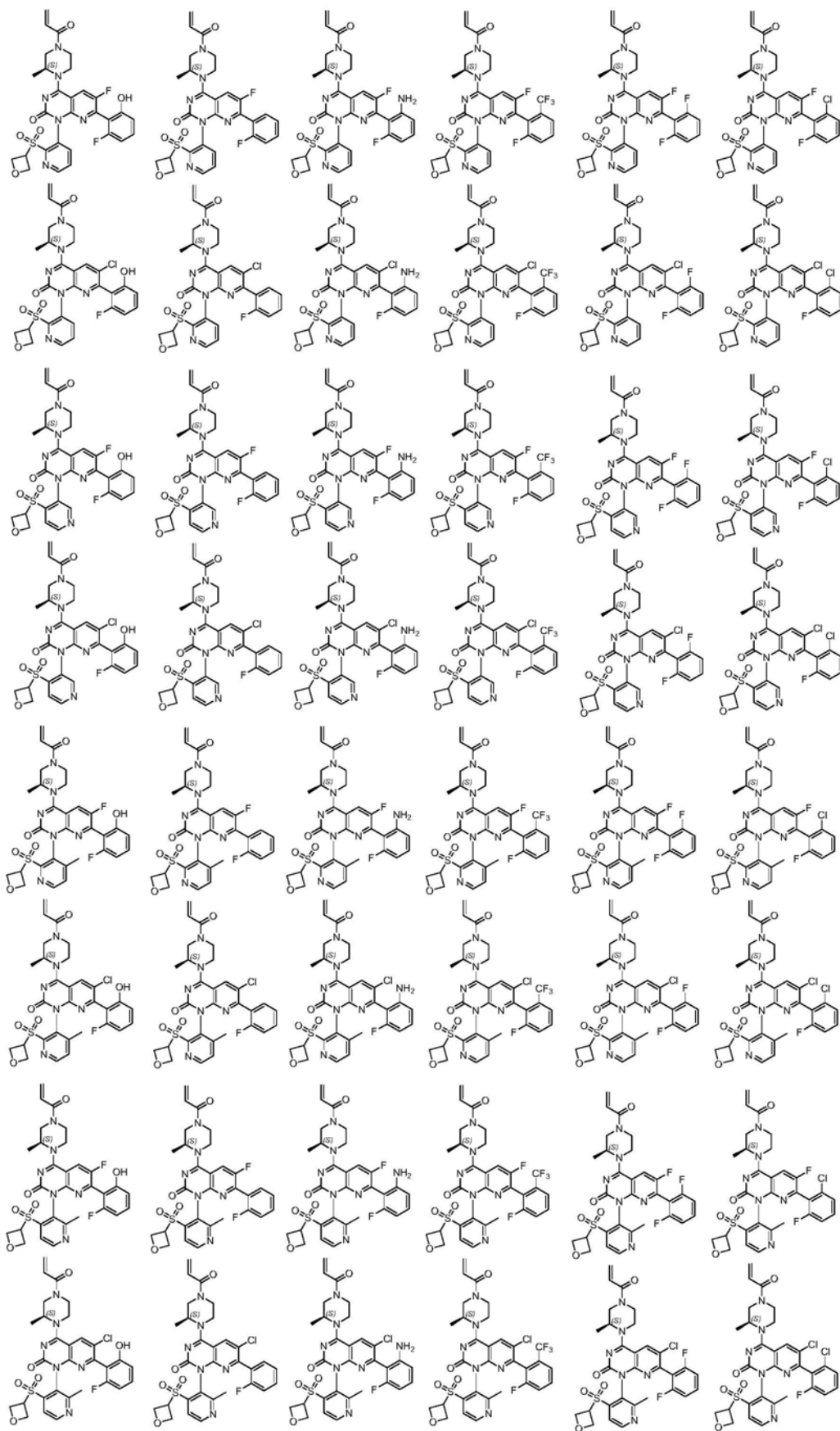


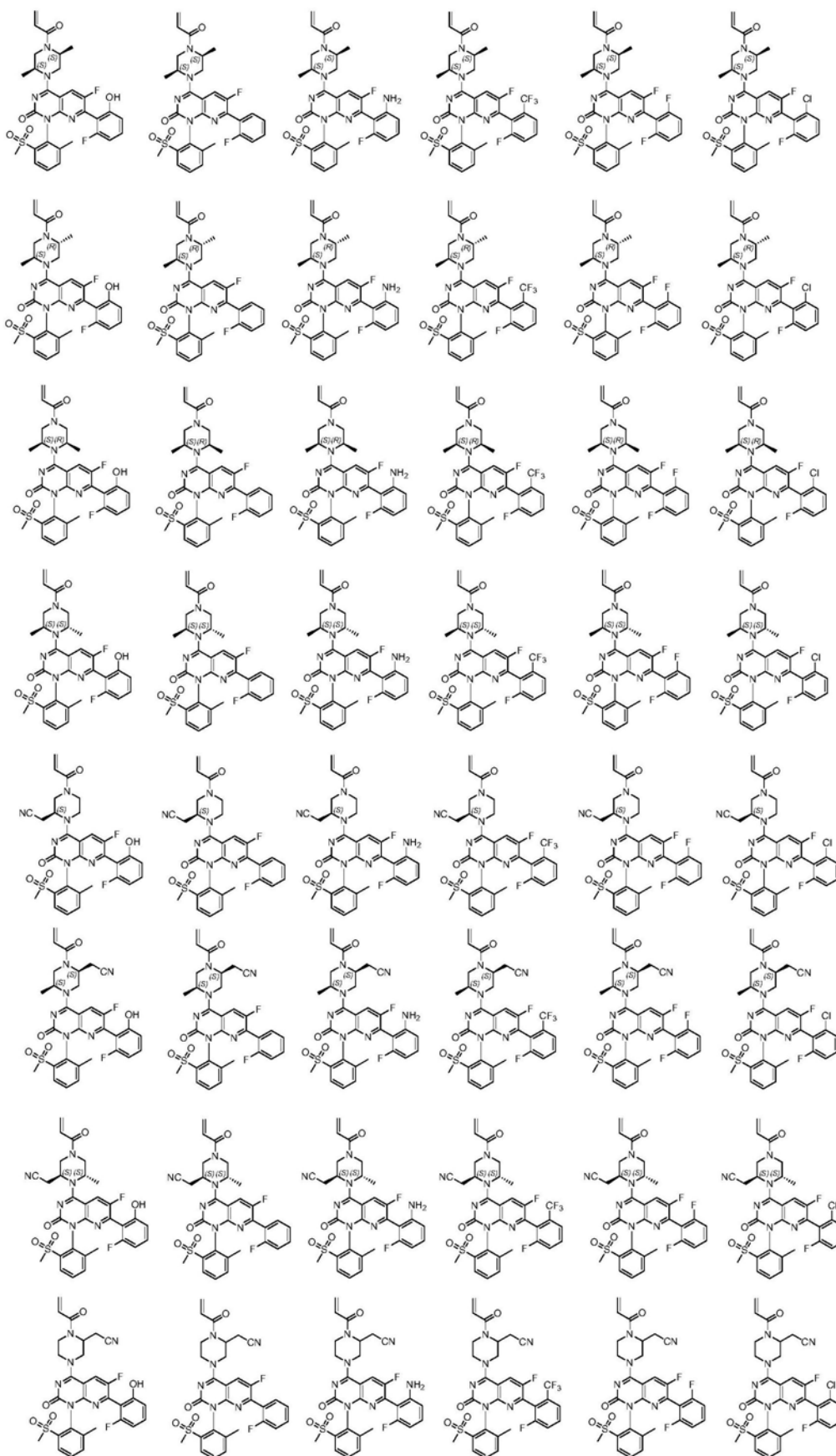


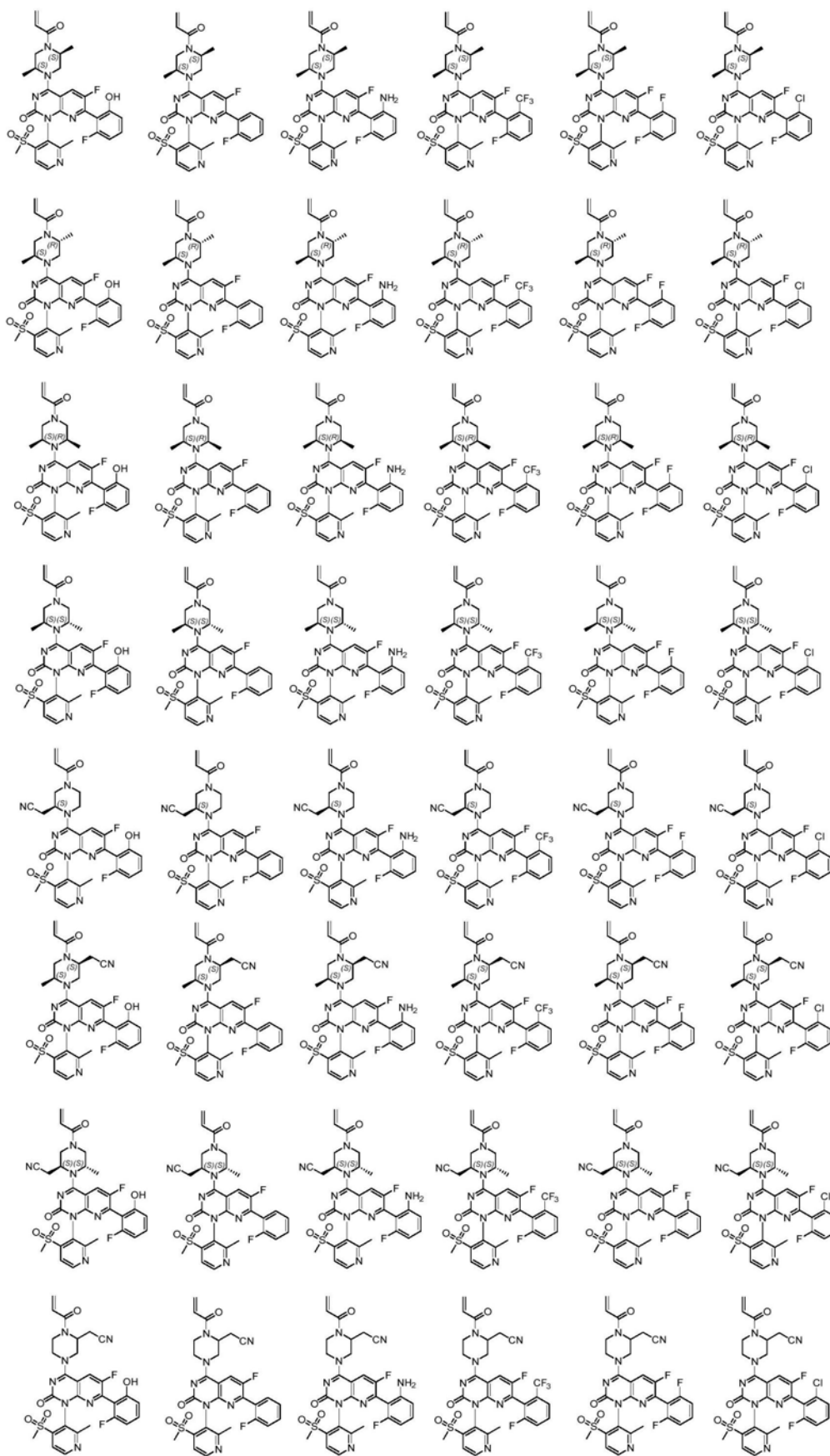


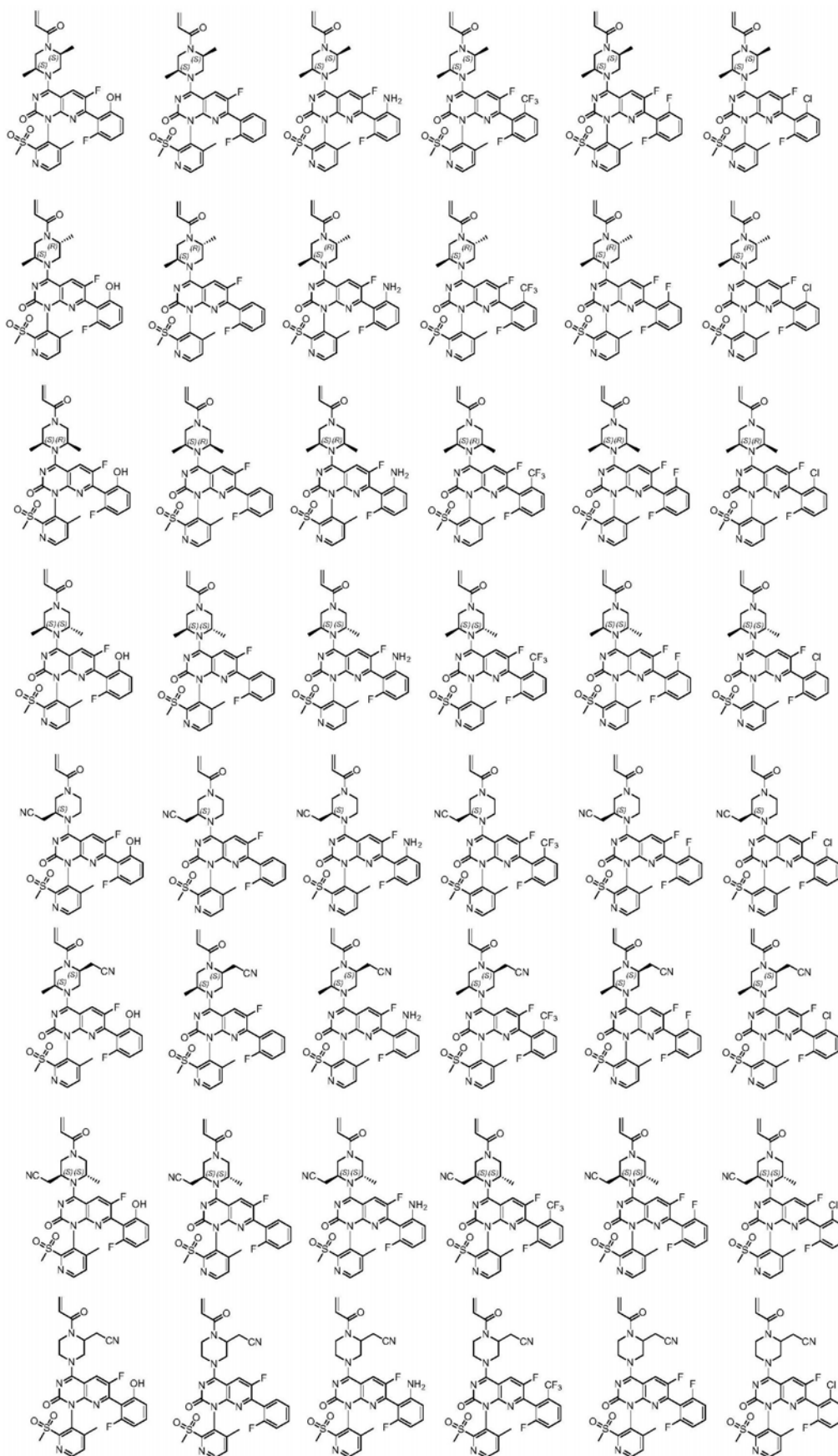


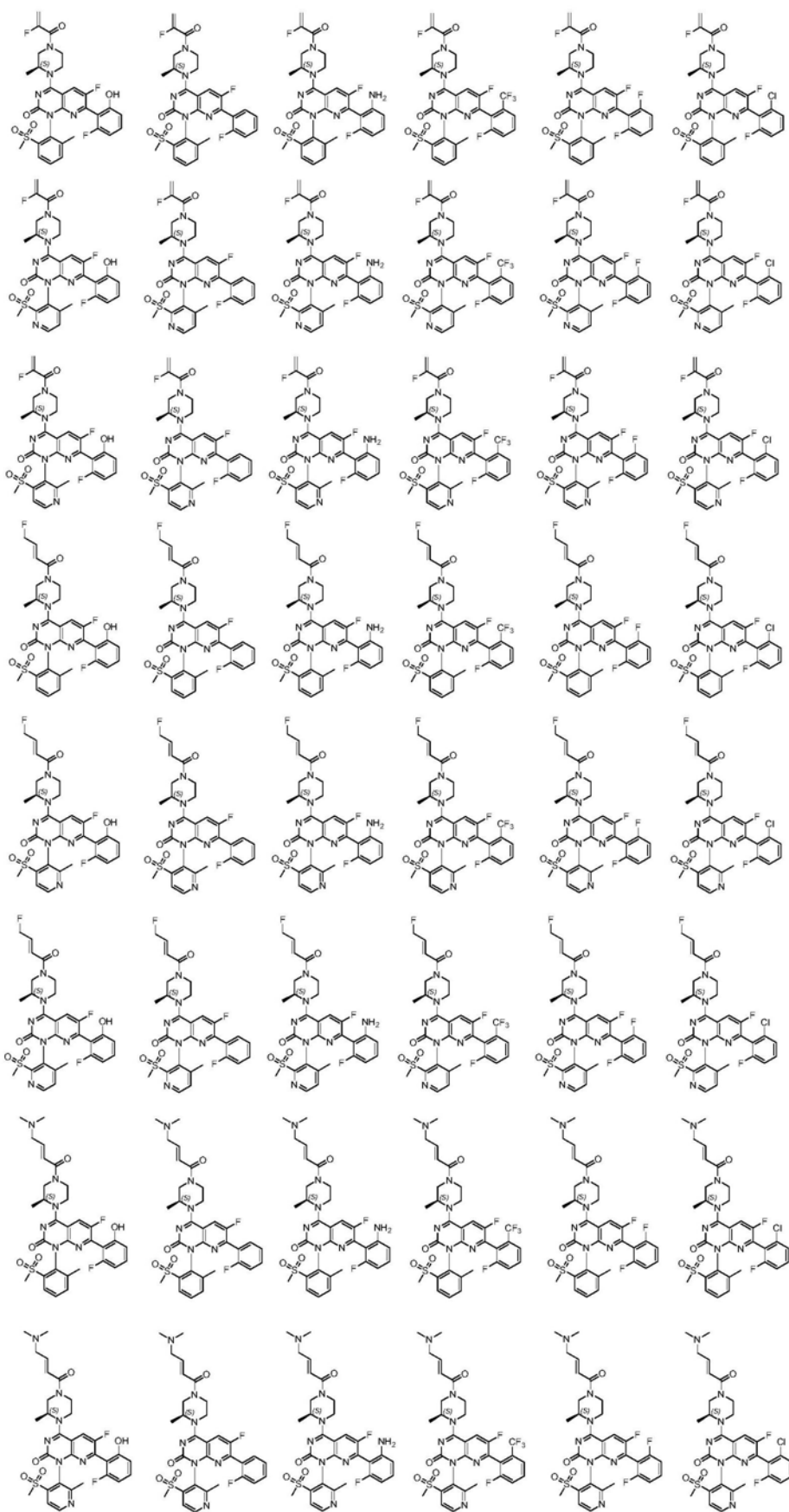


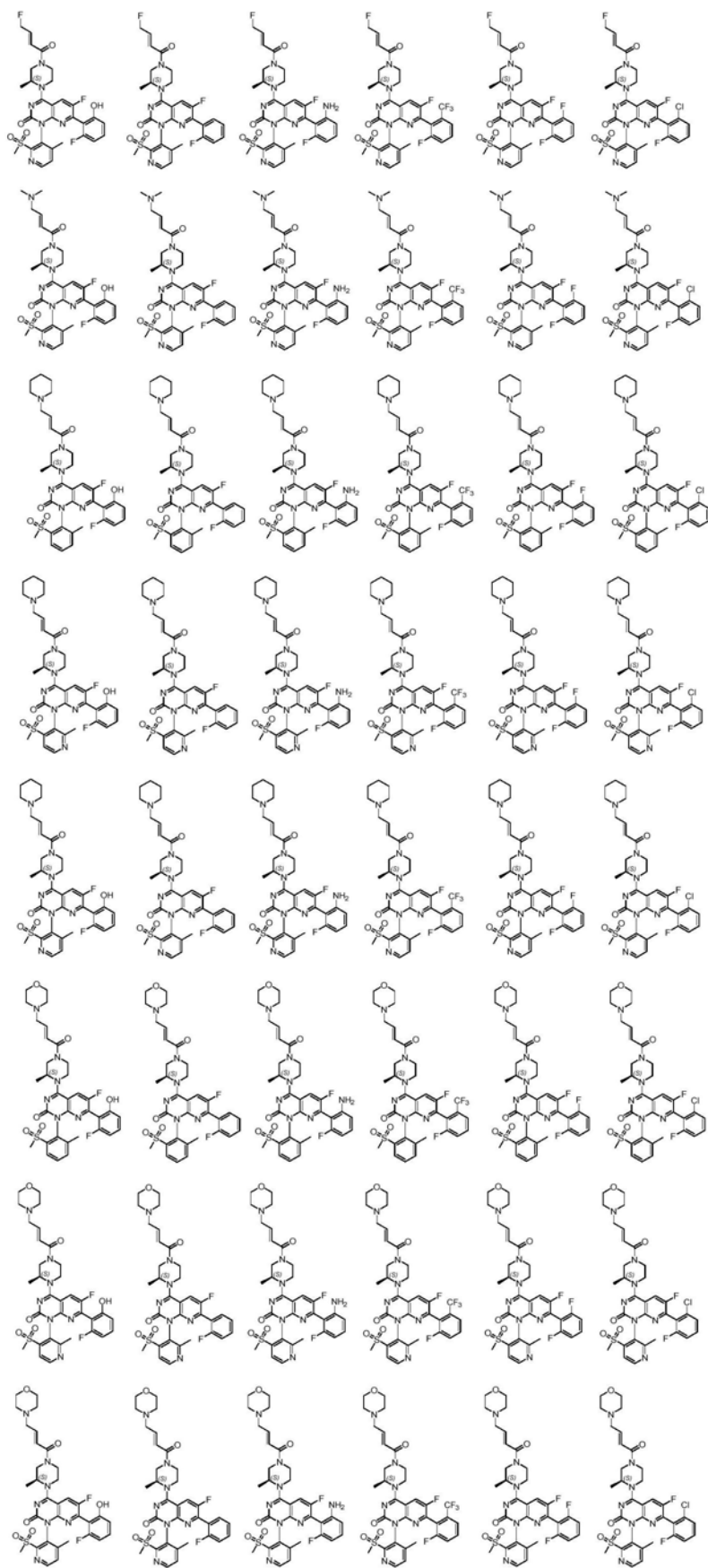


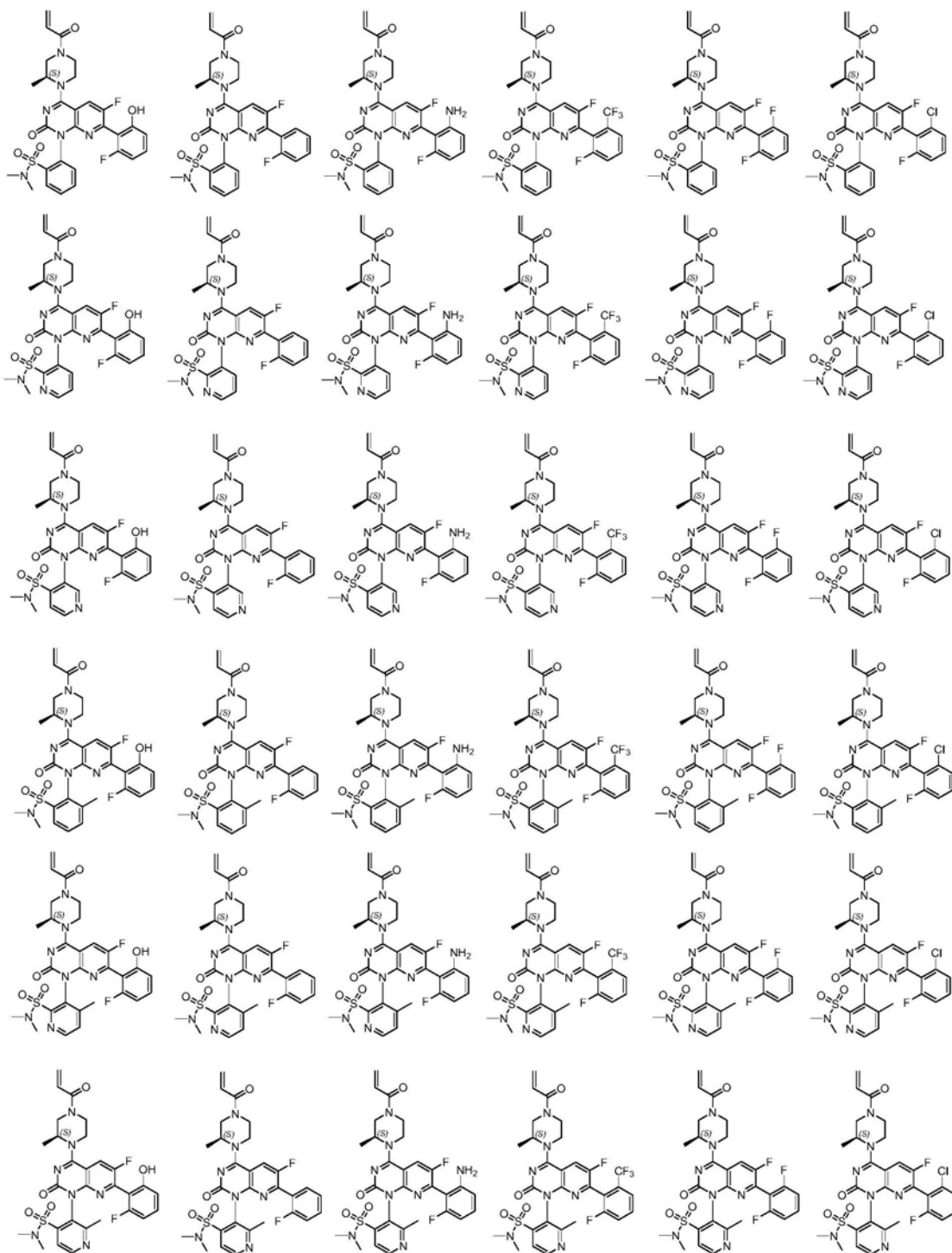


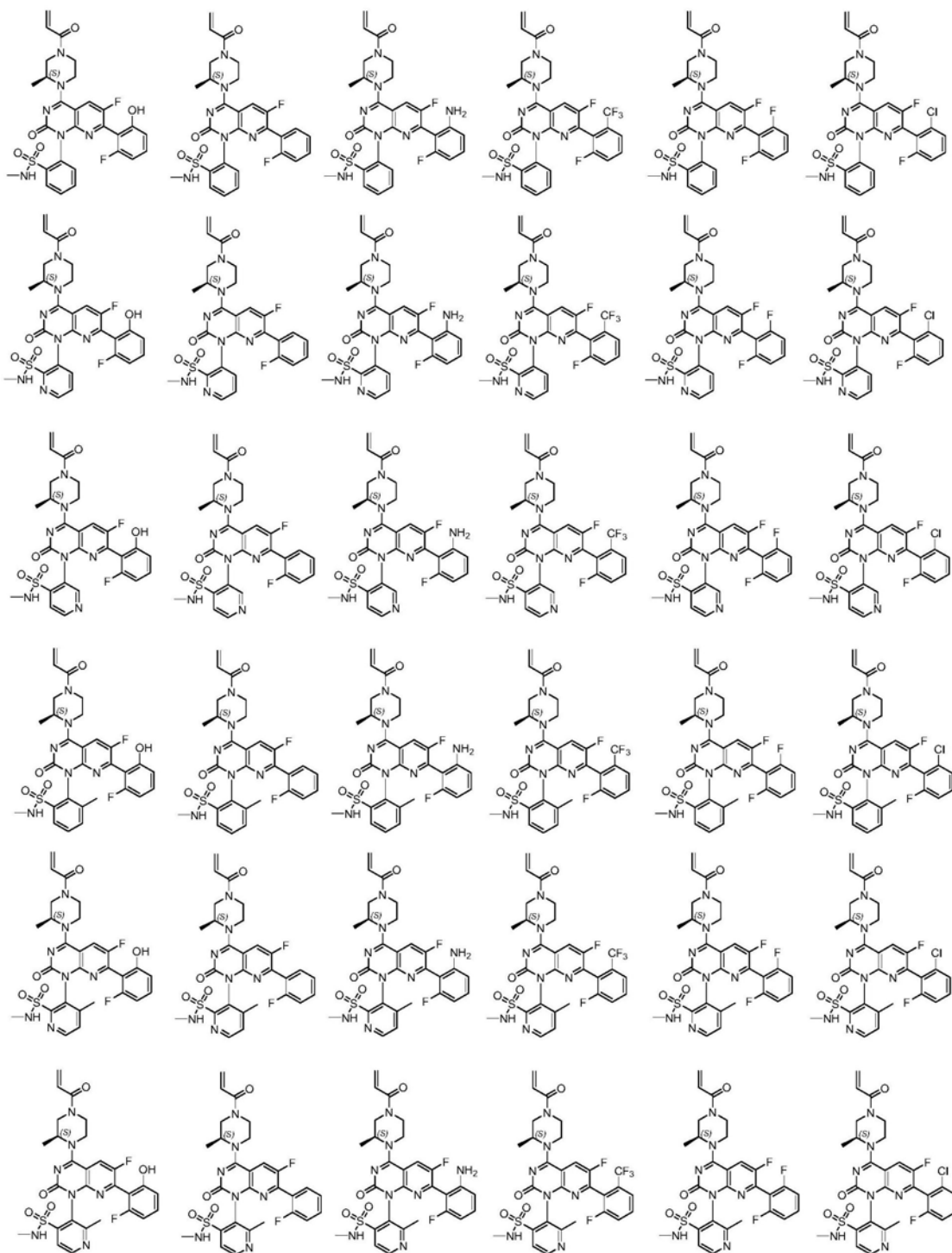


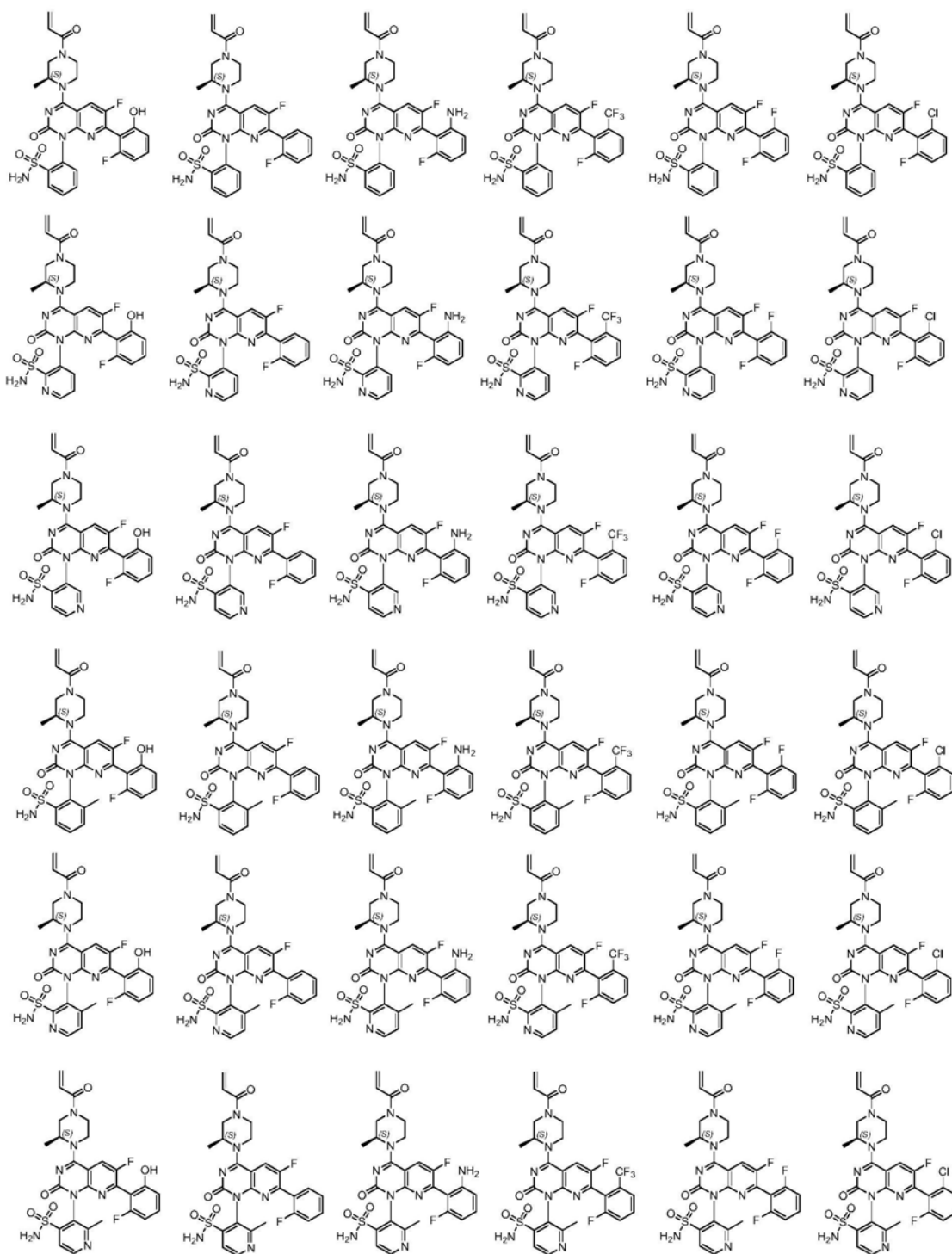


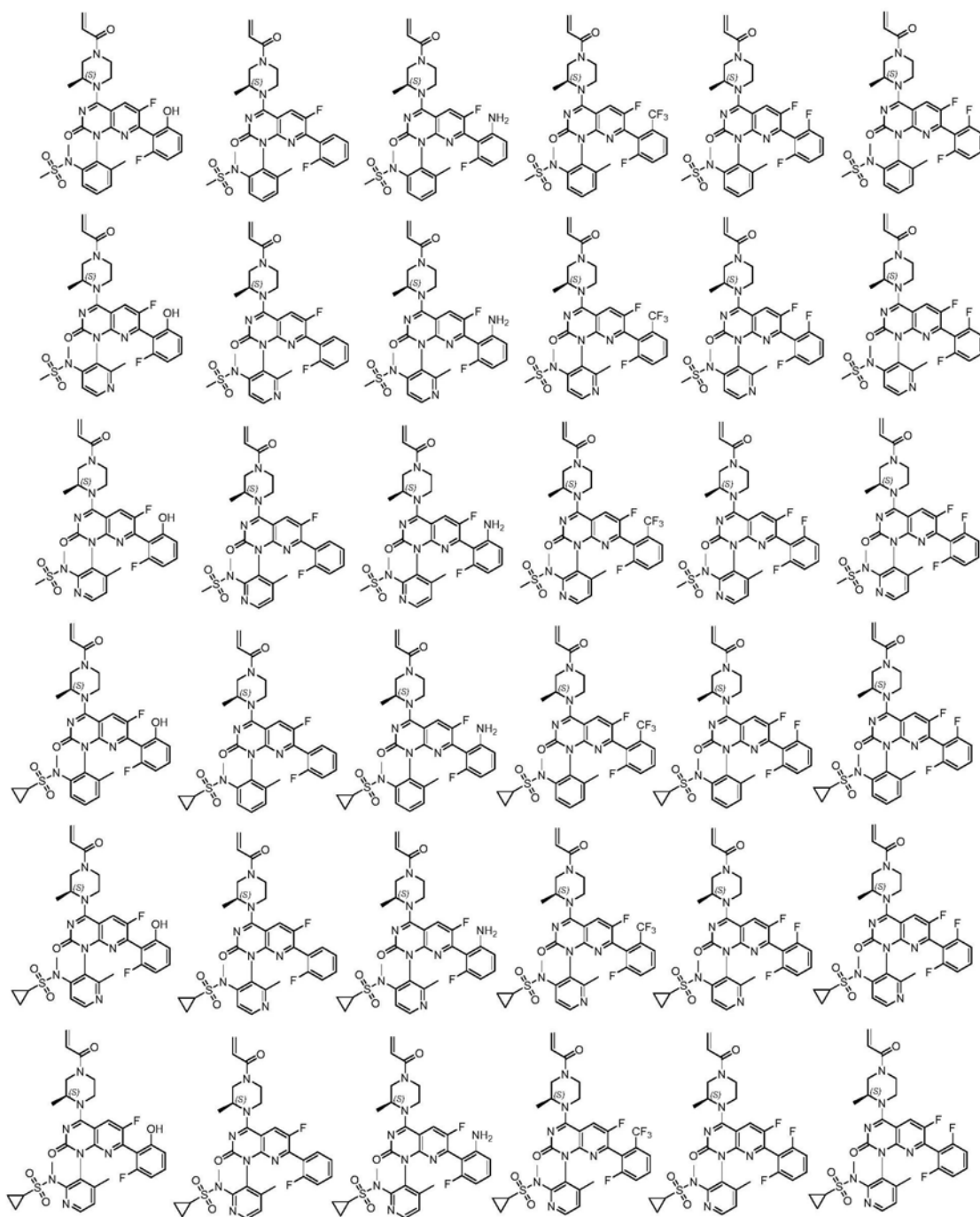


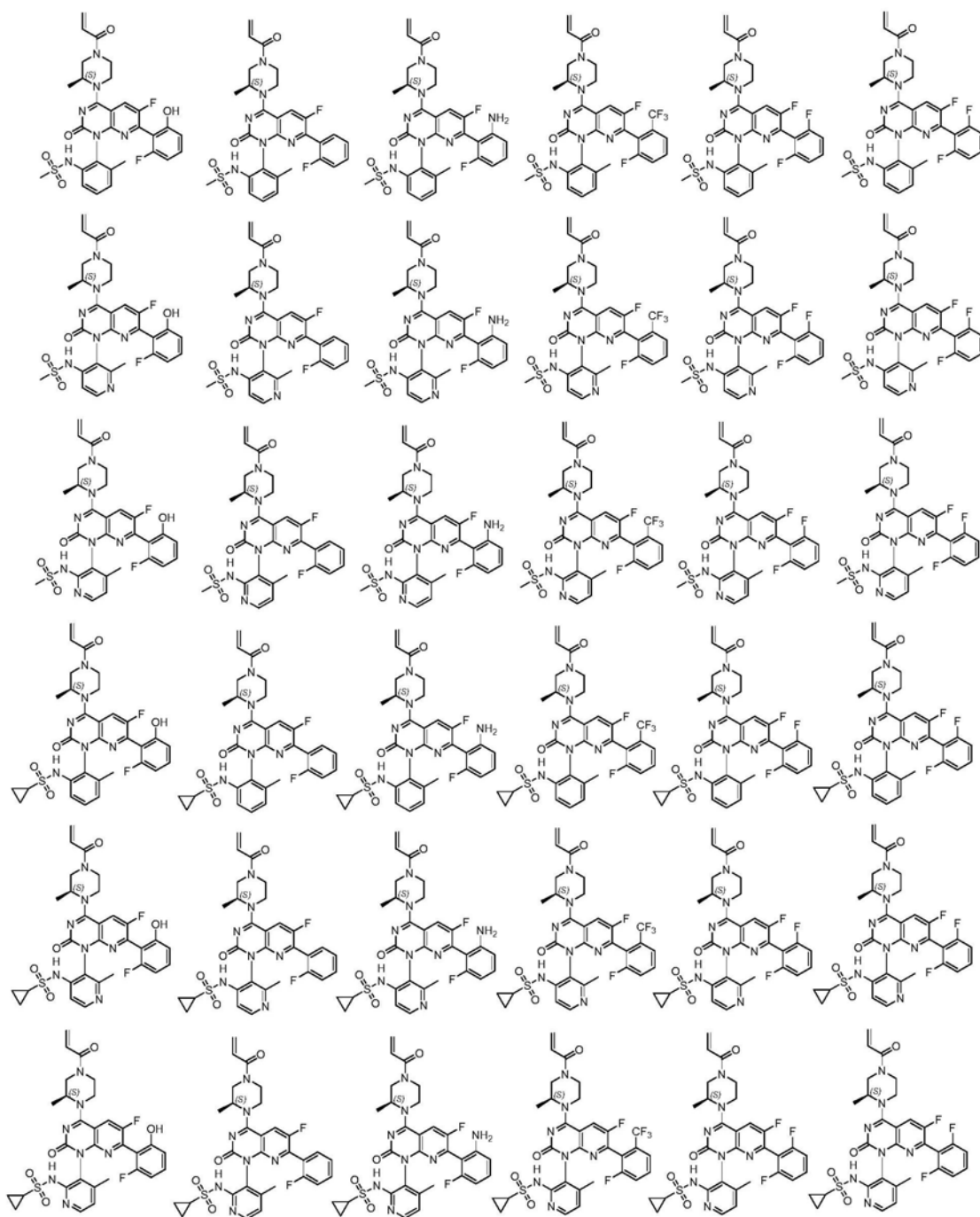


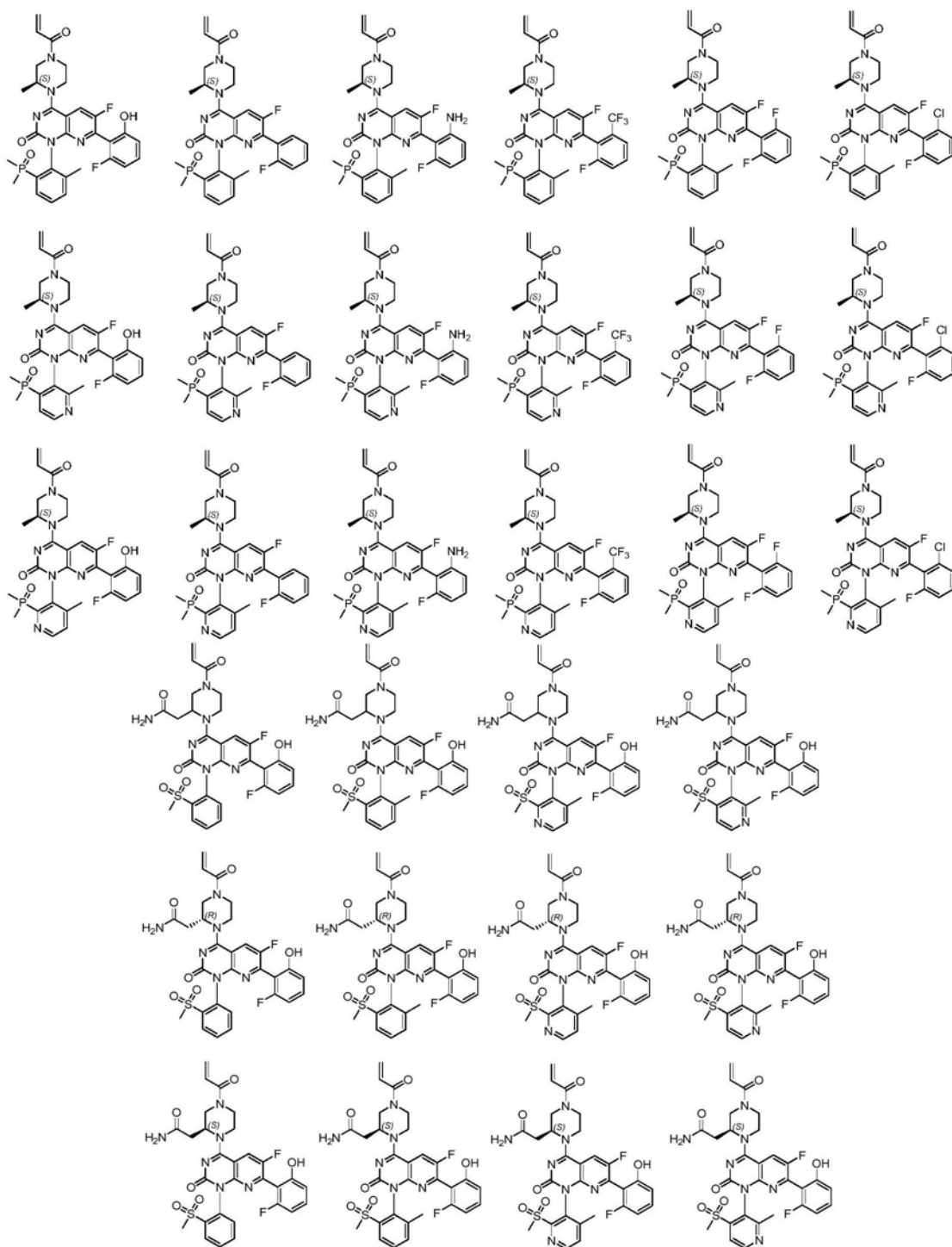


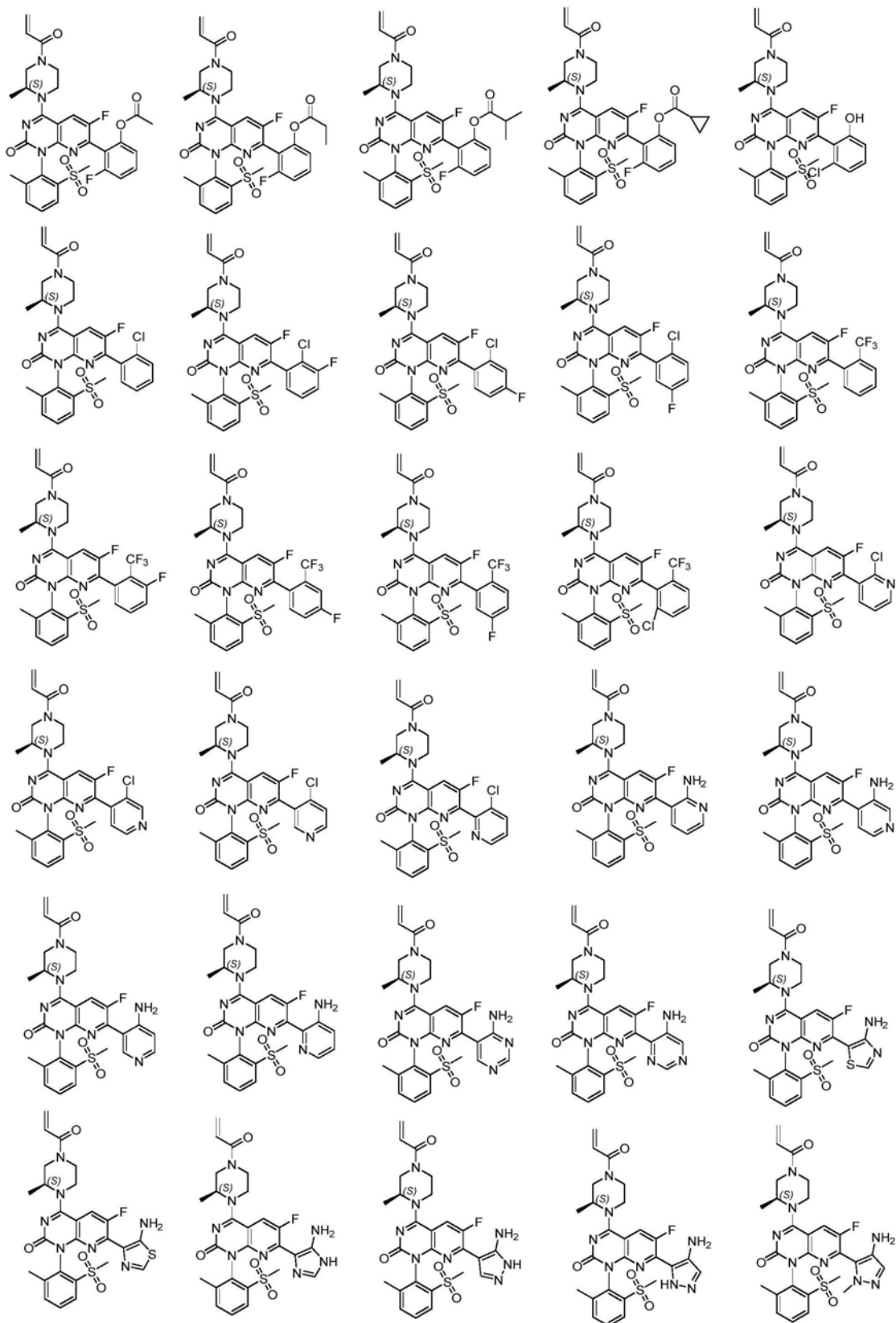


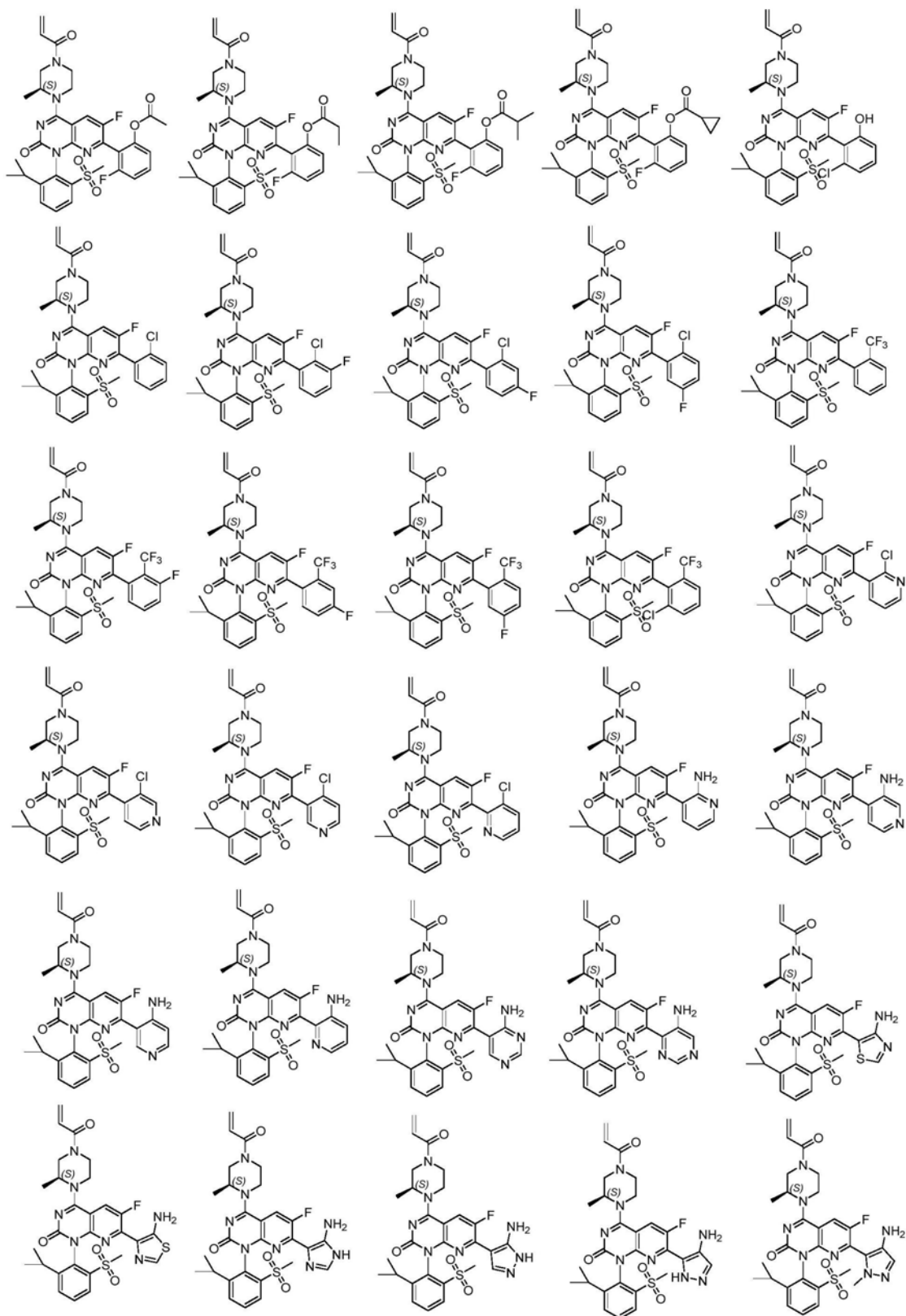


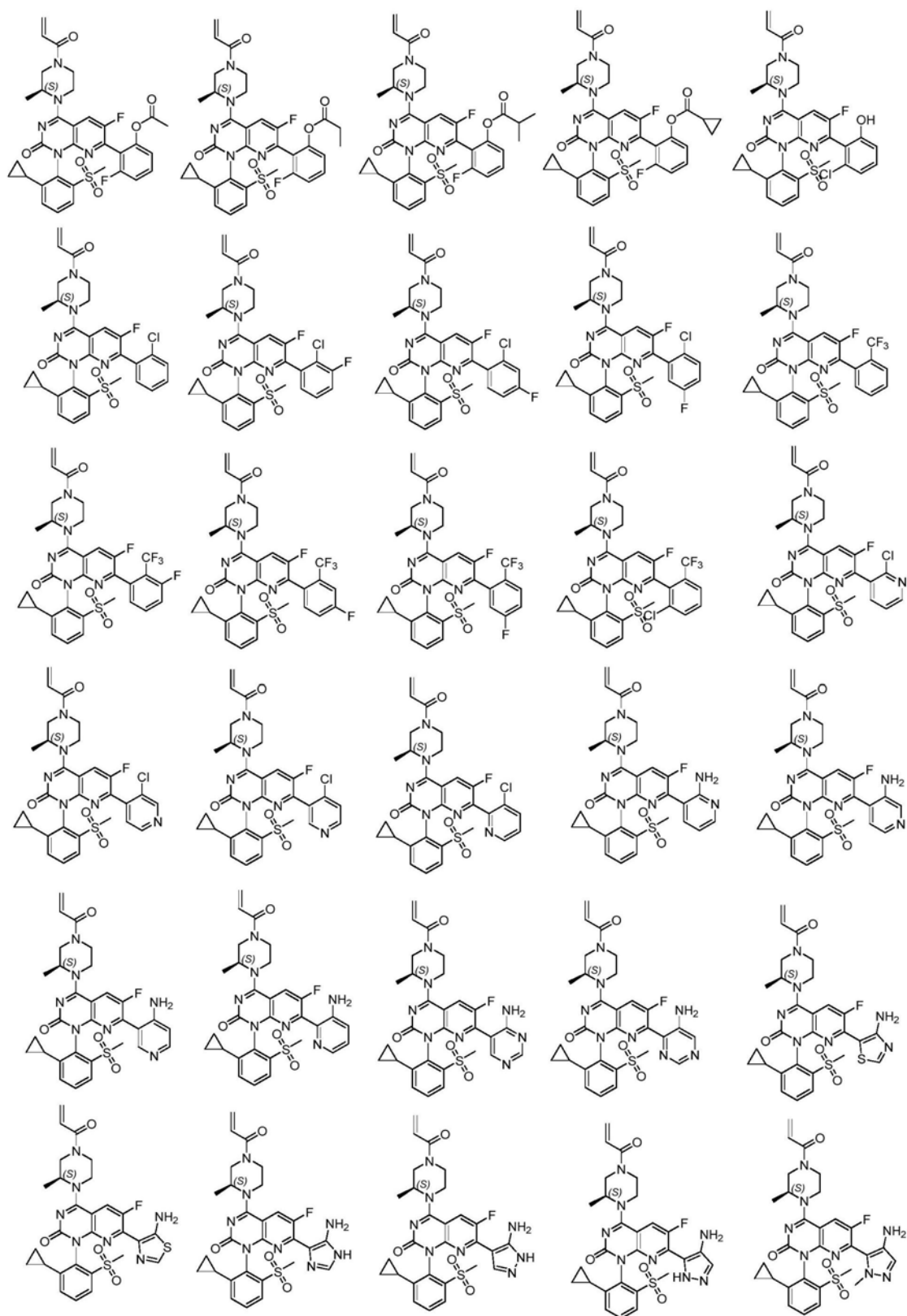


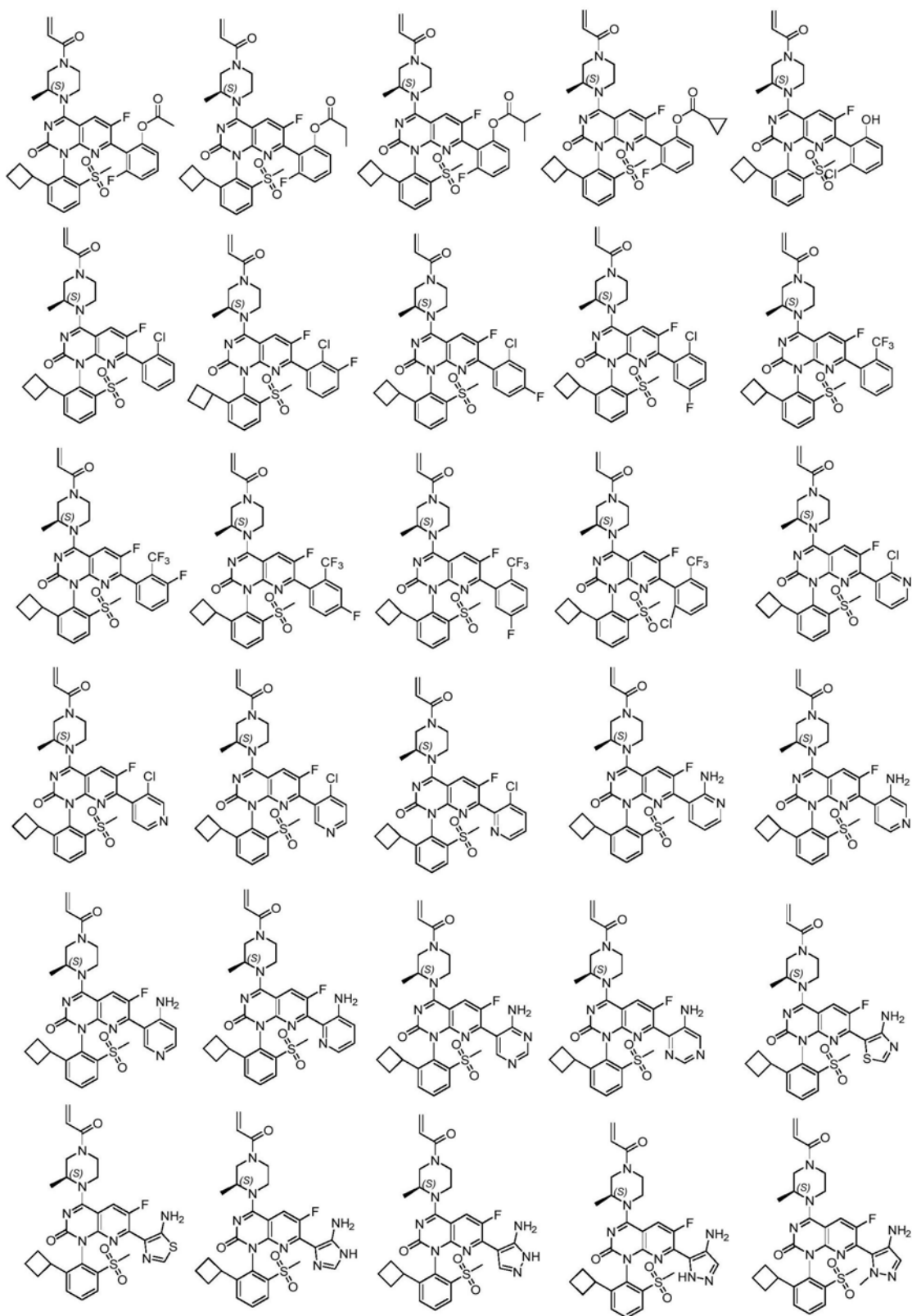


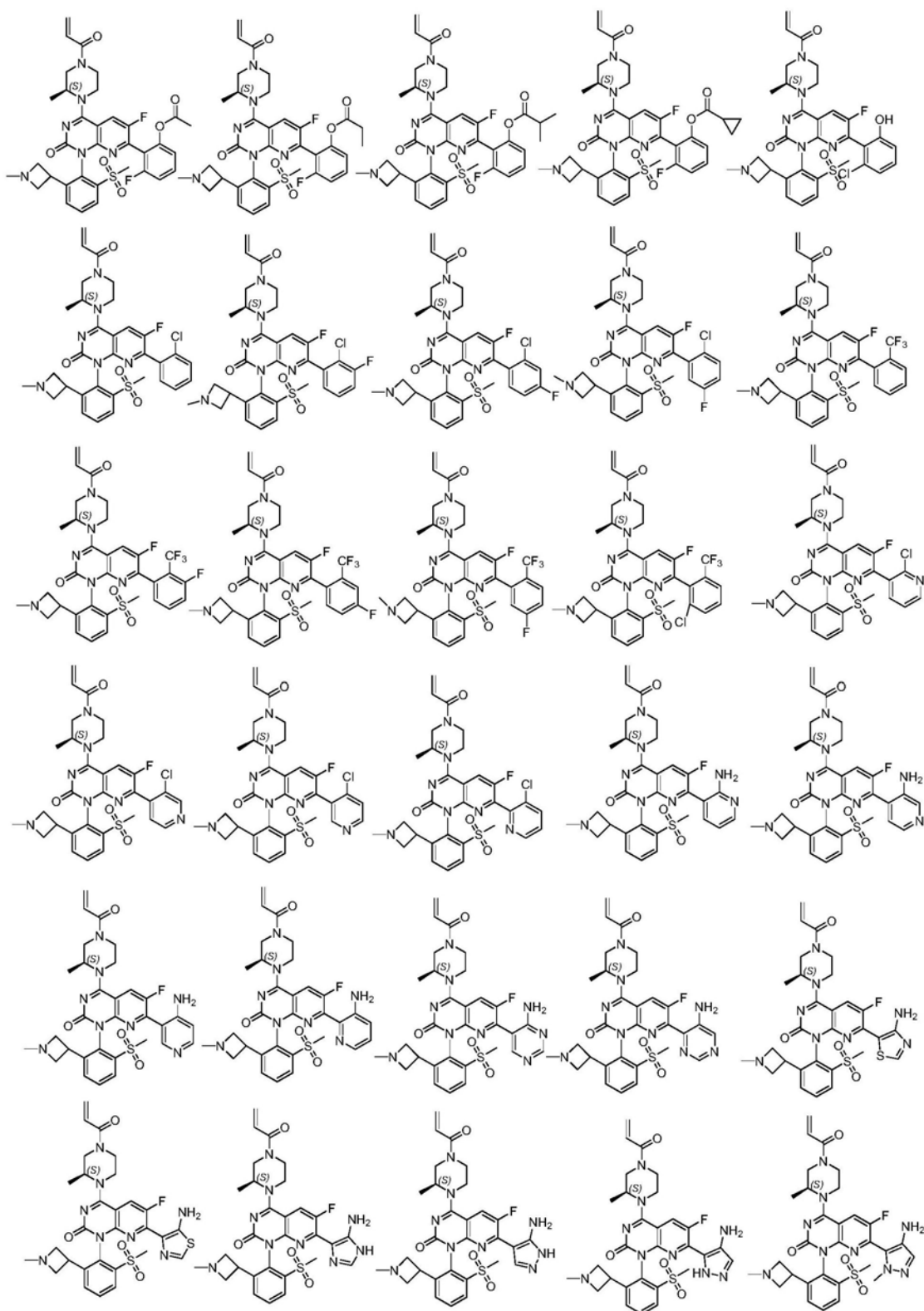


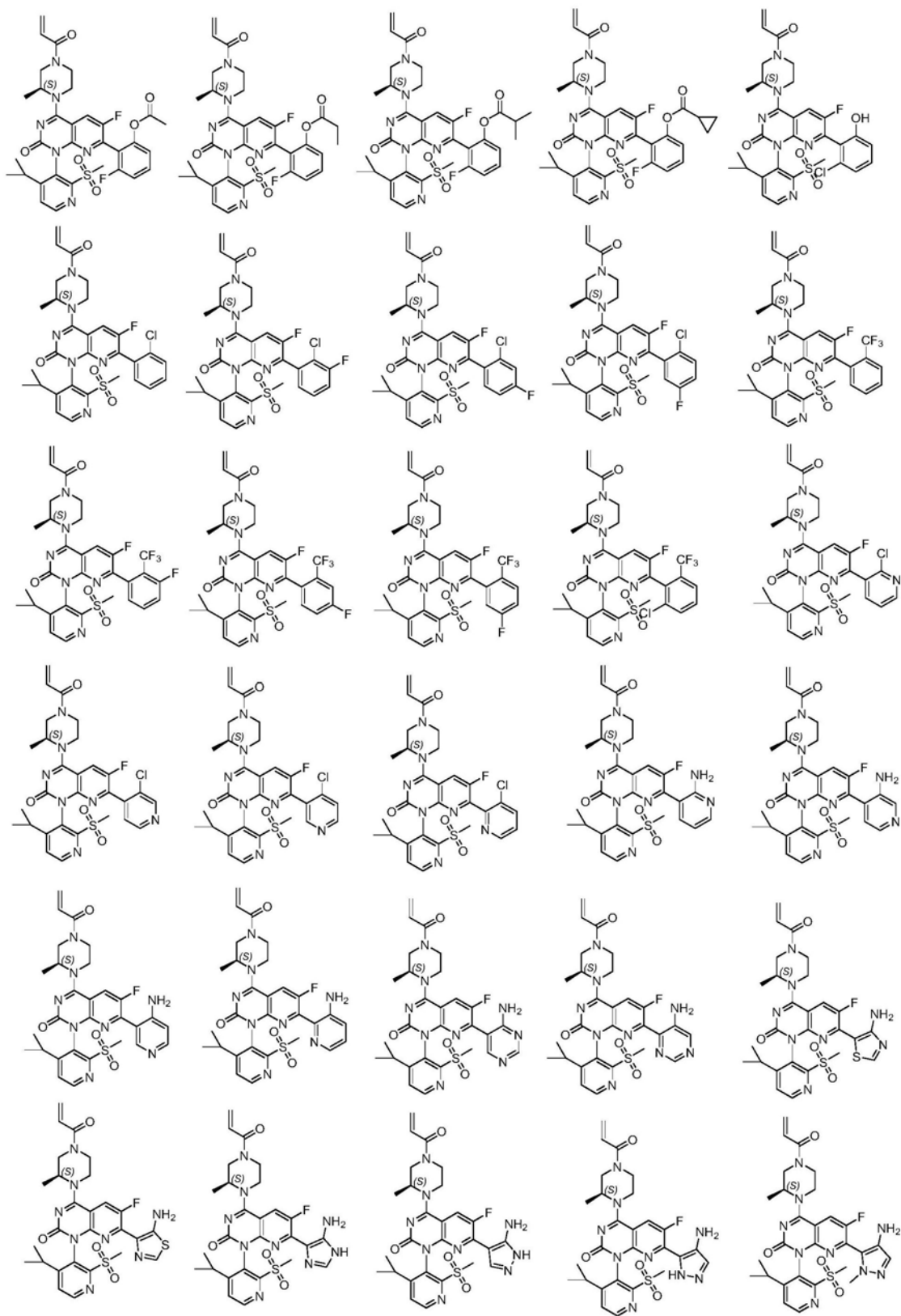


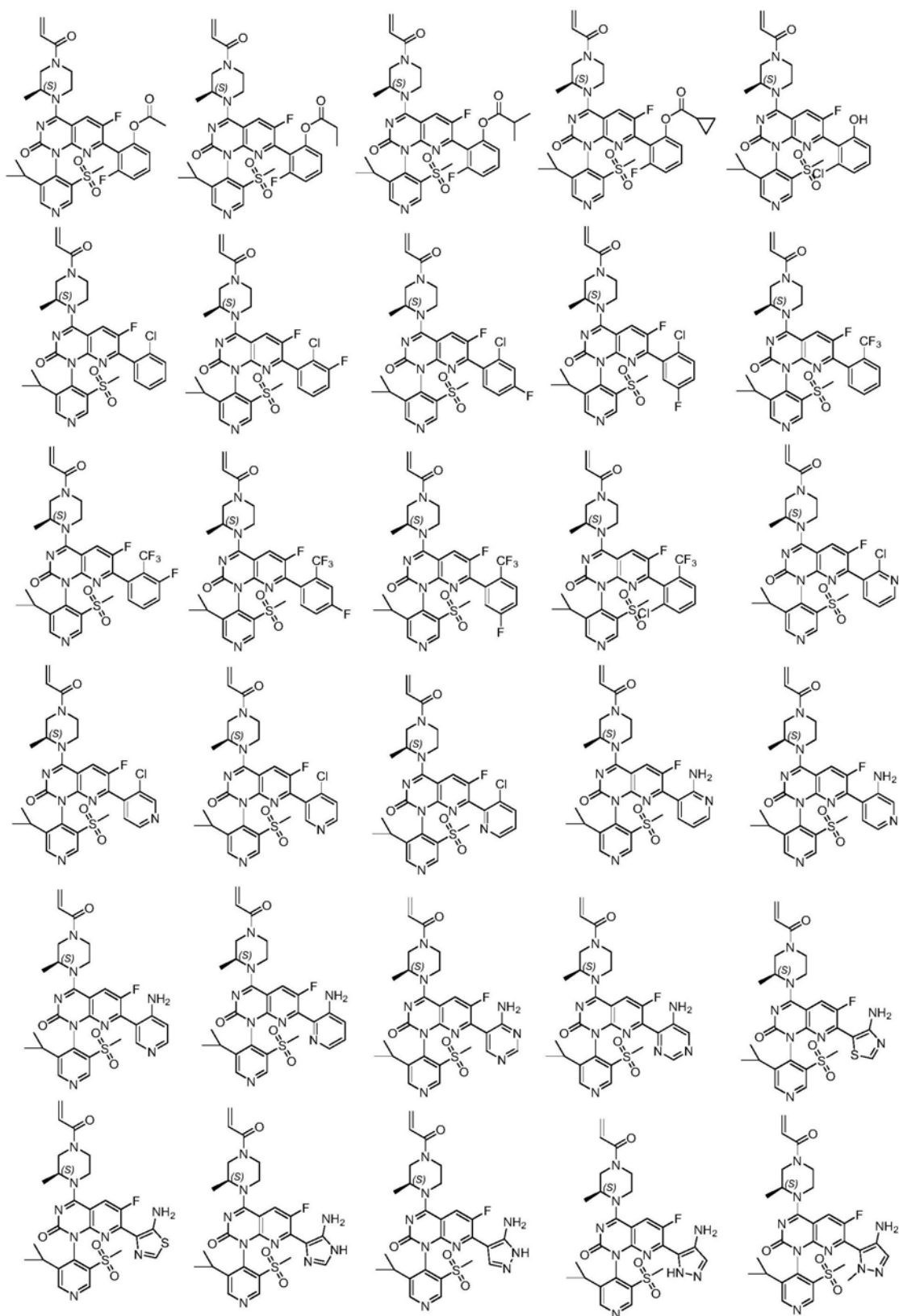


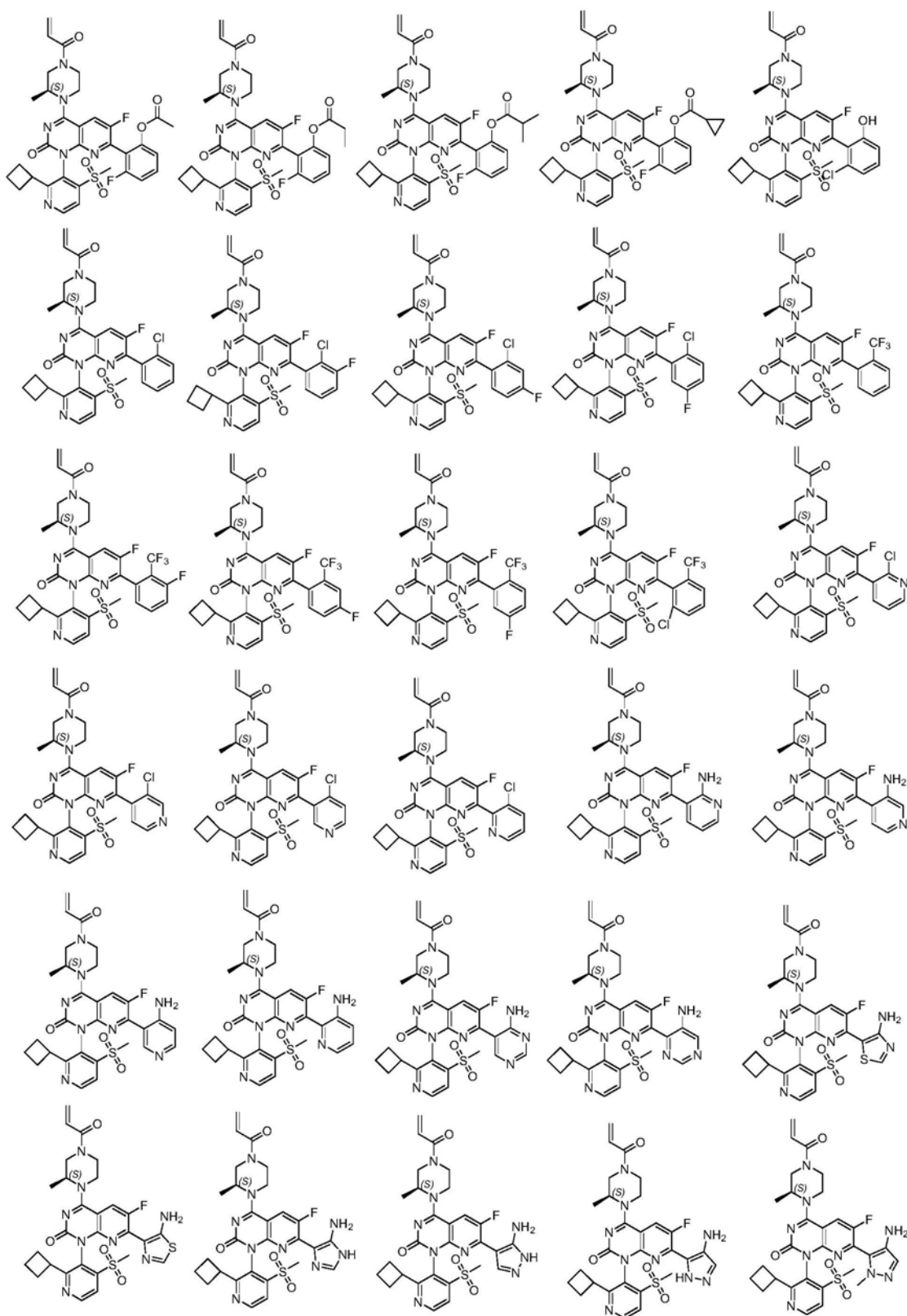


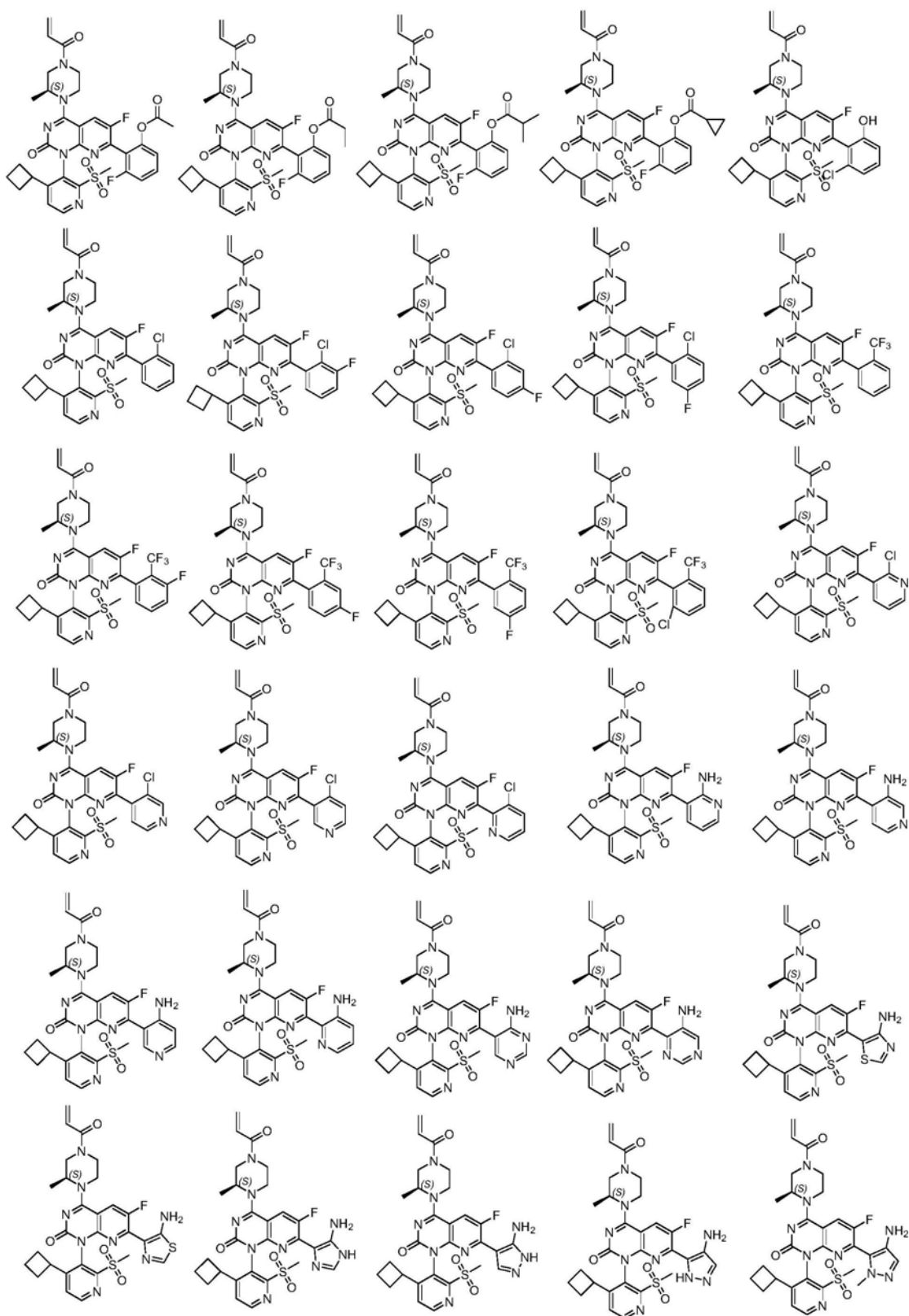


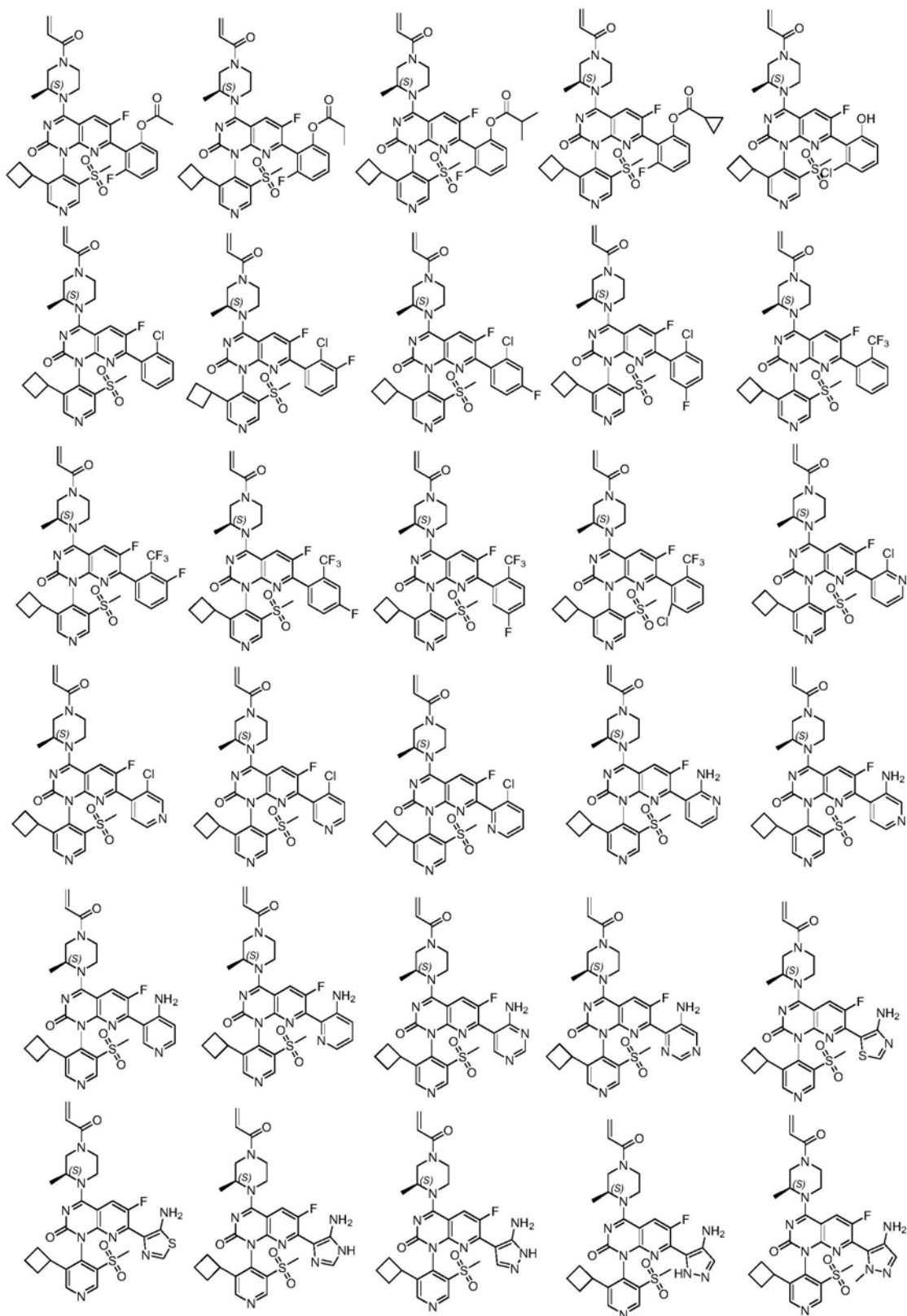


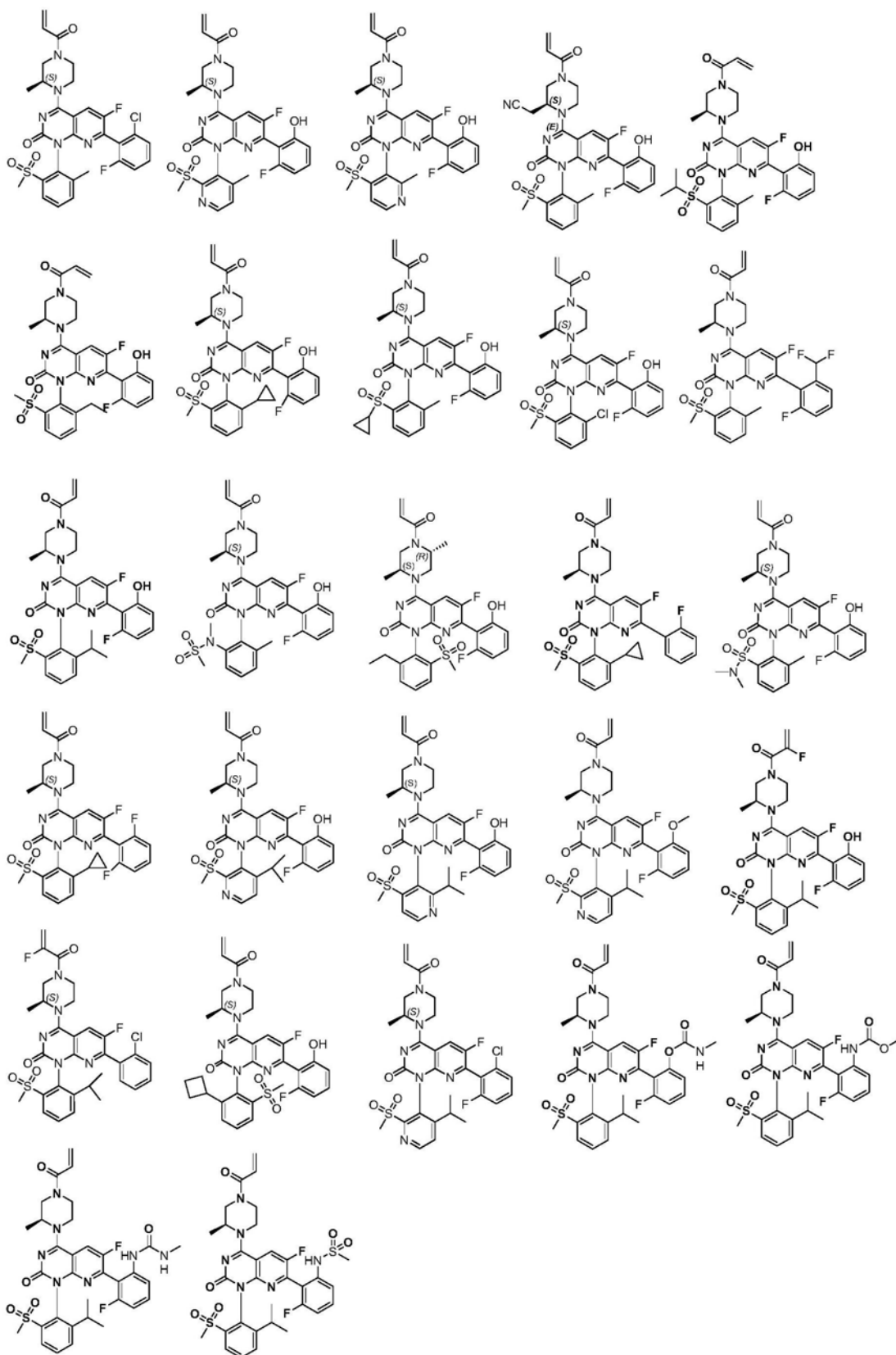


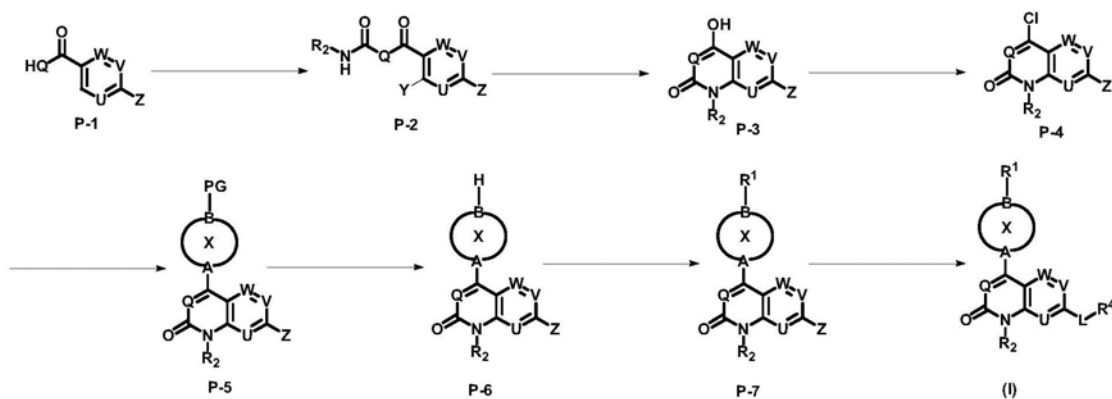










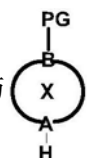


(i) 在惰性溶剂中, 式P-1化合物先与草酰氯反应, 然后与胺基化合物 R_2-NH_2 反应, 得到式P-2化合物;

(ii) 在惰性溶剂中, 在第一种碱作用下, 式P-2化合物关环, 得到式P-3化合物;

(iii) 在惰性溶剂中, 式P-3化合物与三氯氧磷在第二种碱作用下, 得到式P-4化合物;

(iv) 在惰性溶剂中, 碱存在下, 式P-4化合物与



5化合物;

(v) 在惰性溶剂中, 酸存在下, 式P-5化合物脱保护, 得到式P-6化合物;

(vi) 在惰性溶剂中, 碱存在下, 式P-6化合物与 R_1E 通过偶联、取代或酰化反应, 得到式P-7化合物;

(vii) 在惰性溶剂中, 碱和催化剂存在下, 式P-7与 R_4-L-E_1 通过偶联、取代或者酰化反应, 得到式(I)化合物;

式中,

E选自: 卤素、OH、 $OCOR^1$ 、 $OCO(^iBu)$;

E_1 选自: $-BH_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR)_2$ 、 $-B(OR)(OR')_2$ 、 $-B(OR)(OR')_2$ 、 $-Sn(Bu)_3$ 、 $-ZnBr$;

PG为氨基保护基, 所述保护基选自下组: Boc、Bn、Cbz或Fmoc;

Y和Z为离去基团, 所述离去基团选自下组: 卤素或者OTf;

所述第一种碱选自下组: KHMDS、NaHMDS、LiHMDS、NaH、NaOMe、NaOEt或 $tBuONa$;

所述第二种碱选自下组: TEA、DIPEA、DMAP或N,N-二甲基苯胺;

R^1 、 R^2 、 R^4 、L、A、B、X、U、V、W和Q的定义如权利要求1所述。

9. 一种药物组合物, 其特征在于, 包含一种或多种权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药; 和药学上可接受的载体。

10. 一种权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药, 或权利要求9所述的药物组合物的用途, 其特征在于, 用于制备预防和/或治疗与KRAS^{G12C}的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

芳基或杂芳基并吡啶酮或嘧啶酮类衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体涉及一种芳基或杂芳基并吡啶酮或嘧啶酮类衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 肺癌是人类癌症致死的重要原因之一。按照细胞类型肺癌可以分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中NSCLC占有所有肺癌患者的85%。据统计2016年全球NSCLC的市场约为209亿美元,其中美国市场占据一半,其次是日本、德国和中国。从现有趋势来看,非小细胞肺癌市场保持着持续增长,预计2023年全球市场将达到540亿美元(Nature,2018;553(7689):446-454)。

[0003] 目前NSCLC的主要治疗用药分为化疗药物、分子靶向药物以及肿瘤免疫疗法等。其中化疗药物主要包括吉西他滨、紫杉醇以及铂类药物等,但是这类药物普遍具有选择性差、毒性大从而导致比较强烈的毒副作用。近年来,分子靶向药物因其选择性较高、毒副作用相对较小,能够实现精准治疗等明显优势从而逐渐成为研究热点。现有的NSCLC分子靶向药物包括EGFR抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、吡咯替尼、诺司替尼(Rociletinib)、奥希替尼等)、ALK抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼等),以及VEGFR抑制剂(索拉非尼、瑞戈非尼、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等)。

[0004] 在肺癌病患里面,经常检测到KRAS突变,约占所有致癌基因突变的32%。其中KRAS^{G12C}突变在NSCLC里面占有所有致癌基因突变的44%。到目前为止,市场上仍然没有针对KRAS^{G12C}突变的药物被批准上市。

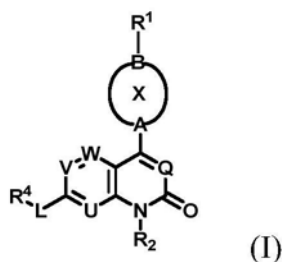
[0005] 由于KRAS^{G12C}靶蛋白在病理学上与多种疾病相关,因此目前还需要新型的KRAS^{G12C}抑制剂用于临床治疗。高选择性高活性的KRAS^{G12C}抑制剂可以对KRAS^{G12C}突变导致的癌症等疾病更有效治疗,以及减少脱靶效应的潜力,因而具有更迫切的临床需求。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一类新型的对KRAS^{G12C}有选择性抑制作用和/或更好药效学性能的化合物及其用途。

[0007] 本发明的第一方面,提供一种式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药:

[0008]



[0009] 式中：

[0010] A、B相同或者不同，各自独立地选自下组：CH、CR⁵或N；[0011] X选自下组：4-14元饱和或不饱和杂环基、C₄-C₁₄环烷基、C₆-C₁₄芳基或5-14元杂芳基，其中，所述的杂环基、环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个R⁸所取代；[0012] U、V、W和Q相同或者不同，各自独立地选自下组：CH、CR³或N；[0013] R¹选自下组： $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ，其中，“ $\equiv$ ”代表双键“ $=$ ”或三键“ $\equiv$ ”；[0014] R^A为不存在，或者独立地选自下组：氢、氘、氟、氰基或者C₁-C₃烷基；各R^B独立地选自下组：氢、氘、氟、氰基或者C₁-C₃烷基；其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素、氰基、胺基、C₃-C₇环烷基、4-7元杂环基、NHR⁹或NR⁹R¹⁰；R⁹和R¹⁰各自独立地为C₁-C₃烷基；或R⁹，R¹⁰与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；

[0015] p为1或2的整数；

[0016] R²选自取代的下组基团：C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：R'、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、-P(=O)R'R''；限定条件是所述C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基至少含有一个取代基选自：-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、或-P(=O)R'R''；R'、R''相同或不同，各自独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₁₀环烯基、4-8元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；或当R'和R''连接于同一个N原子时，R'、R''与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；[0017] R³选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基、脲基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；[0018] L选自下组：键、-C(O)-、C₁-C₃亚烷基；[0019] R⁴选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、胺基、羟基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；[0020] R⁵选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基、脲基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；[0021] R⁶选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、4-20元杂环基、C₆-

C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

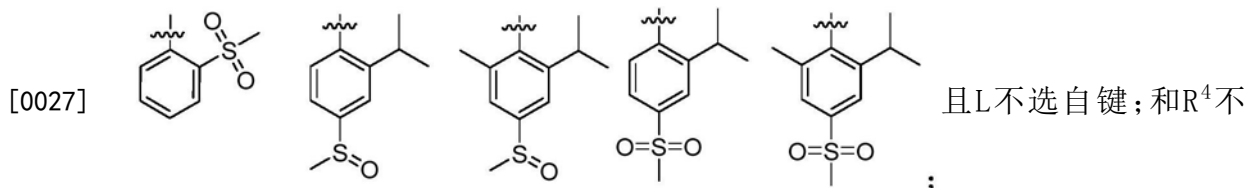
[0022] R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氖、C₁-C₁₈烷基、氖代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氖代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、氨基、羟基、4-20元杂环基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基；

[0023] 其中，所述“取代”未特别说明的情况下，均是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氖、C₁-C₁₈烷基、氖代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氖代C₁-C₁₈烷氧基、卤代C₁-C₁₈烷氧基、C₆-C₁₄芳基、5-14元杂芳基、4-20元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、NR_bC(=O)OR_e、OC(=O)NR_bR_c、酰胺基、磺酰胺基或脲基；R_b、R_c可以独立表示氢、氖、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环，或者说R_b和R_c与N原子一起可以形成4-8元杂环基；R_e可以独立表示氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烯基、C₂-C₆炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环；

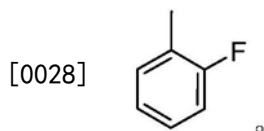
[0024] 限定条件为：

[0025] 当B为N时，R¹选自下组： $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ，其中，p为2；当B为CH或CR₅时，R¹选自下组： $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ 或 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)\equiv\text{C}(\text{R}^B)_p$ ，其中，p为2；

[0026] 当V为C(Cl)时，R²不选自：



选自：



[0029] 在另一优选例中，R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氖、C₁-C₆烷基、氖代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氖代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、氨基、羟基、4-8元杂环基；所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氖、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脲基。

[0030] 另一优选例中，R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氖、C₁-C₁₈烷基、氖代C₁-C₁₈烷基、卤代C₁-C₁₈烷基；其中，所述取代是指被氰基取代。

[0031] 在另一优选例中，R¹选自下组： $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)=\text{C}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)=\text{C}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A)=\text{C}(\text{R}^B)_2$ 或 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^A)=\text{C}(\text{R}^B)_2$ ；

[0032] 其中，R^A独立地选自下组：氢、氖、氟、氰基或者C₁-C₃烷基；各R^B相同或不同，且独立地选自下组：氢、氖、氰基或者C₁-C₃烷基；其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个取代基取代：氖、卤素、氰基、胺基、C₃-C₇环烷基、4-7元杂环基、NHR⁹或NR⁹R¹⁰；R⁹和R¹⁰各自独立地为C₁-C₃烷基；或R⁹、R¹⁰与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；

[0033] R⁶选自取代或未取代的下组基团：氢、氖、C₁-C₆烷基、氖代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氖代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、4-8元杂环基、C₆-C₁₄芳

基、5-14元杂芳基；

[0034] 其中，所述“取代”未特别说明的情况下，均是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氘、C₁-C₆烷基、氘代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氘代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-8元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脒基；

[0035] 限定条件为：

[0036] 当B为N时，R¹选自下组： $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 或 $-S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ ；

[0037] 当B为CH或CR⁵时，R¹选自下组： $-NR^6C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 或 $-NR^6S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ 。

[0038] 在另一优选例中，R¹为 $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ ，其中，R^A独立地选自下组：氢、氟；各R^B相同或不同，且独立地选自下组：氢或C₁-C₃烷基，其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素、氰基、胺基、C₃-C₇环烷基、4-7元杂环基、NHR⁹或NR⁹R¹⁰；R⁹和R¹⁰各自独立地为C₁-C₃烷基；或R⁹，R¹⁰与其连接的N原子一起构成4-8元杂环基。

[0039] 在另一优选例中，R²选自取代的下组基团：苯基、5-6元杂芳基，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、-P(=O)R'R''；R'、R''相同或不同，各自独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₄-C₆环烯基、4-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基；或当R'和R''连接于同一个N原子时，R'、R''与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-6元杂环基；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氘、C₁-C₆烷基、氘代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氘代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-8元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脒基。

[0040] 在另一优选例中，R³为卤素。

[0041] 在另一优选例中，R⁴选自取代或未取代的下组基团：苯基或5-6元杂芳基，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氘、卤素、酯基、NR_bC(=O)OR_e、OC(=O)NR_bR_c、胺基、卤代C₁-C₁₈烷基、羟基；R_b、R_c可以独立表示氢、氘、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环，或者说R_b和R_c与N原子一起可以形成4-8元杂环基；R_e可以独立表示氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烯基、C₂-C₆炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环。

[0042] 在另一优选例中，A、B相同或者不同，各自独立地为CH或N。

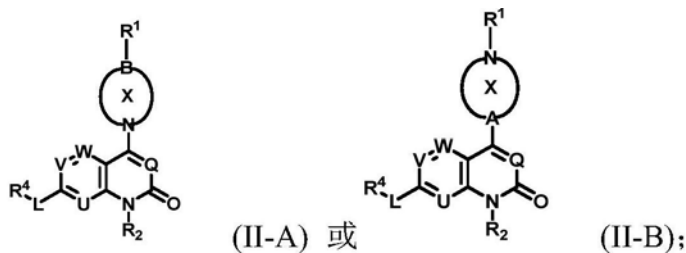
[0043] 在另一优选例中，Q为N。

[0044] 在另一优选例中，U为N。

[0045] 在另一优选例中，V、W各自独立地为CR³，R³为H或卤素。

[0046] 在另一优选例中，所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，其具有式(II-A)或(II-B)所示的结构：

[0047]

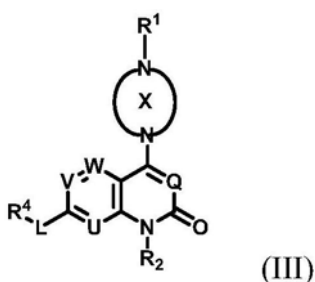


[0048] 式中:

[0049] R^1 、 R^2 、 R^4 、A、B、L、X、U、V、W、Q的定义如上所述。

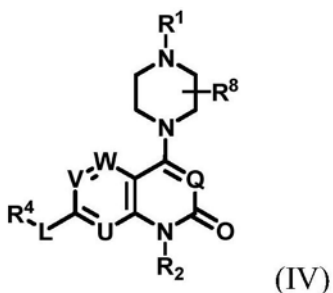
[0050] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其具有式(III)所示结构:

[0051]

[0052] R^1 、 R^2 、 R^4 、X、L、U、V、W、Q的定义如上所述。

[0053] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其具有式(IV)所示结构:

[0054]

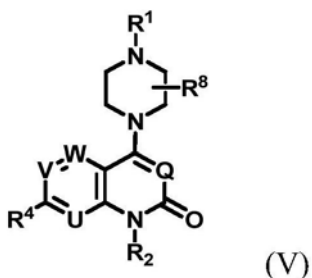


[0055] 式中:

[0056] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、L、U、V、W、Q的定义如上所述。

[0057] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其具有式(V)所示结构:

[0058]

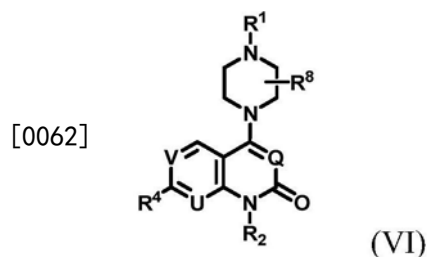


[0059] 式中:

[0060] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、W、Q的定义如上所述。

[0061] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上

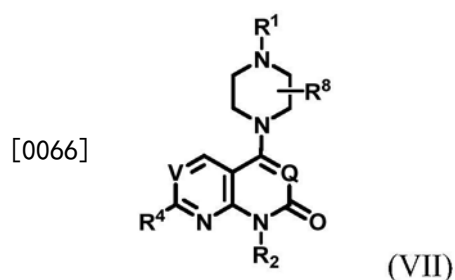
可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其具有式(VI)所示结构:



[0063] 式中:

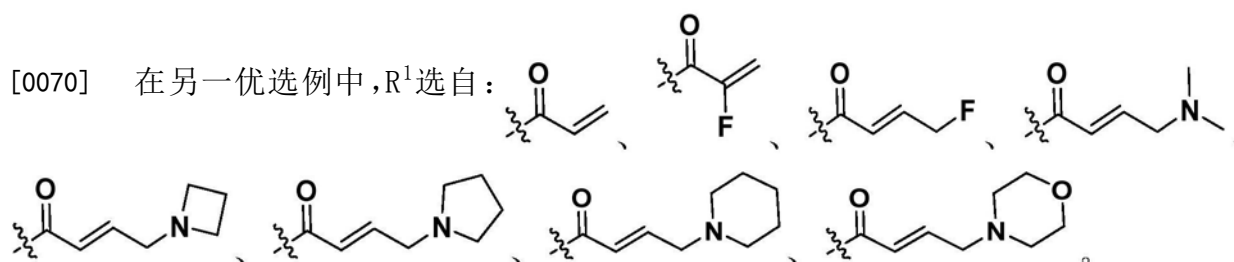
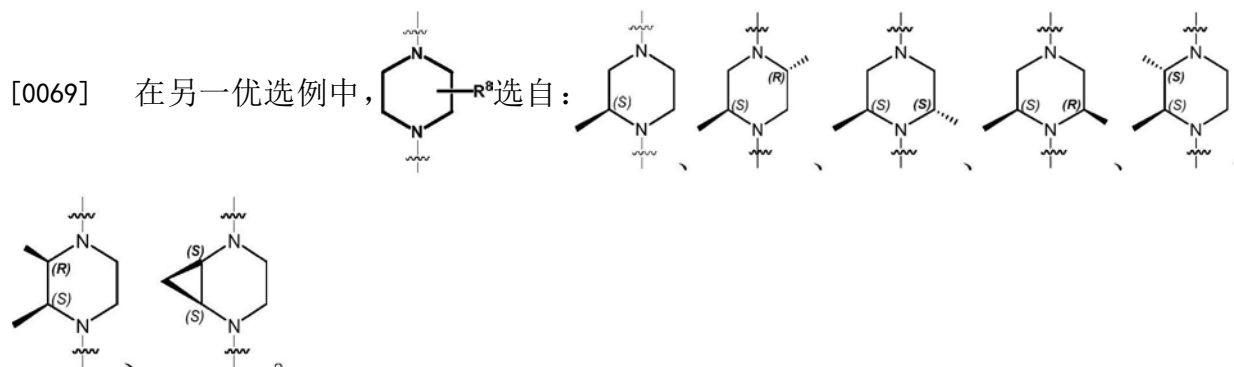
[0064] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、Q的定义如上所述。

[0065] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药,其特征在于,其具有式(VII)所示的结构:



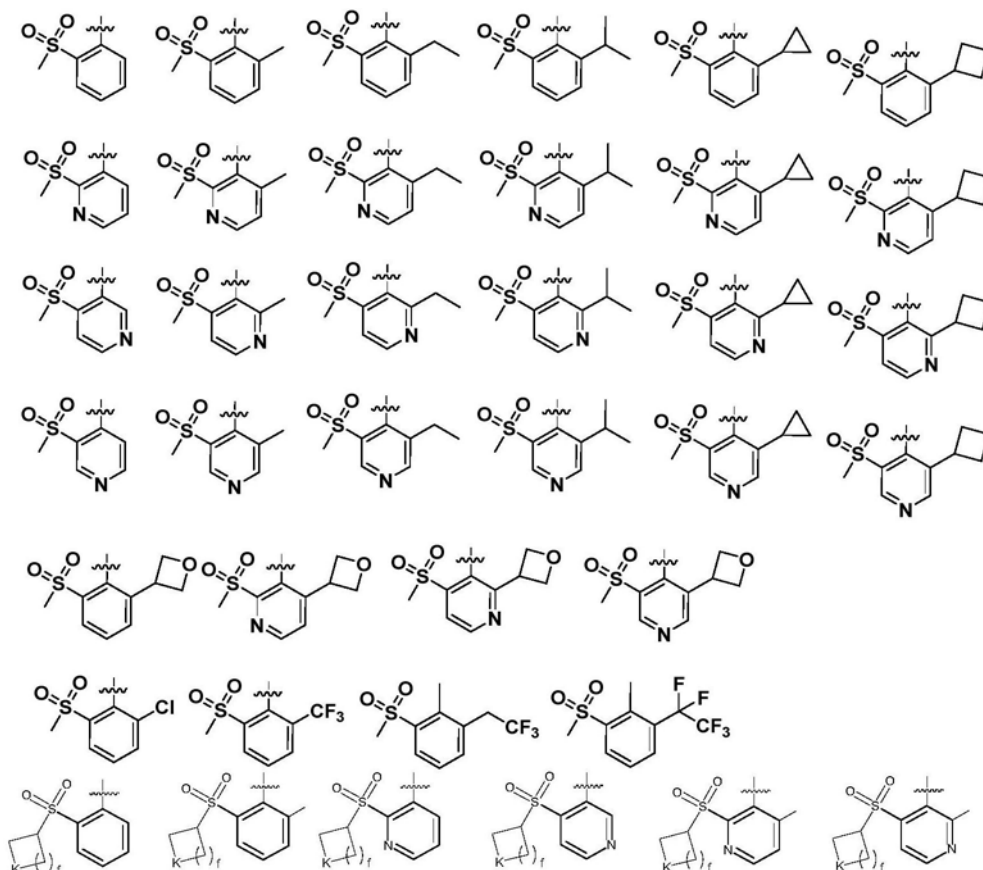
[0067] 式中:

[0068] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、V、Q的定义如上所述。



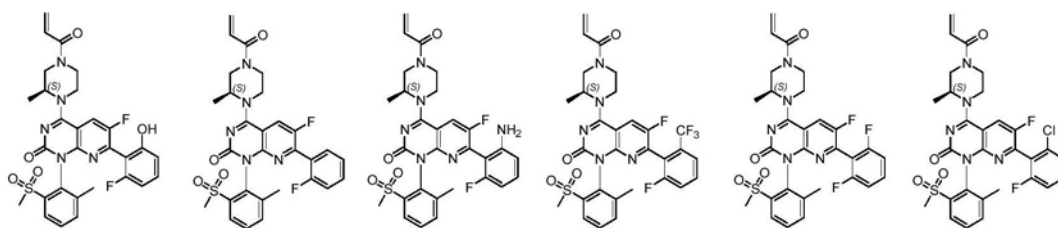
[0071] 在另一优选例中, R^2 选自:

[0072]

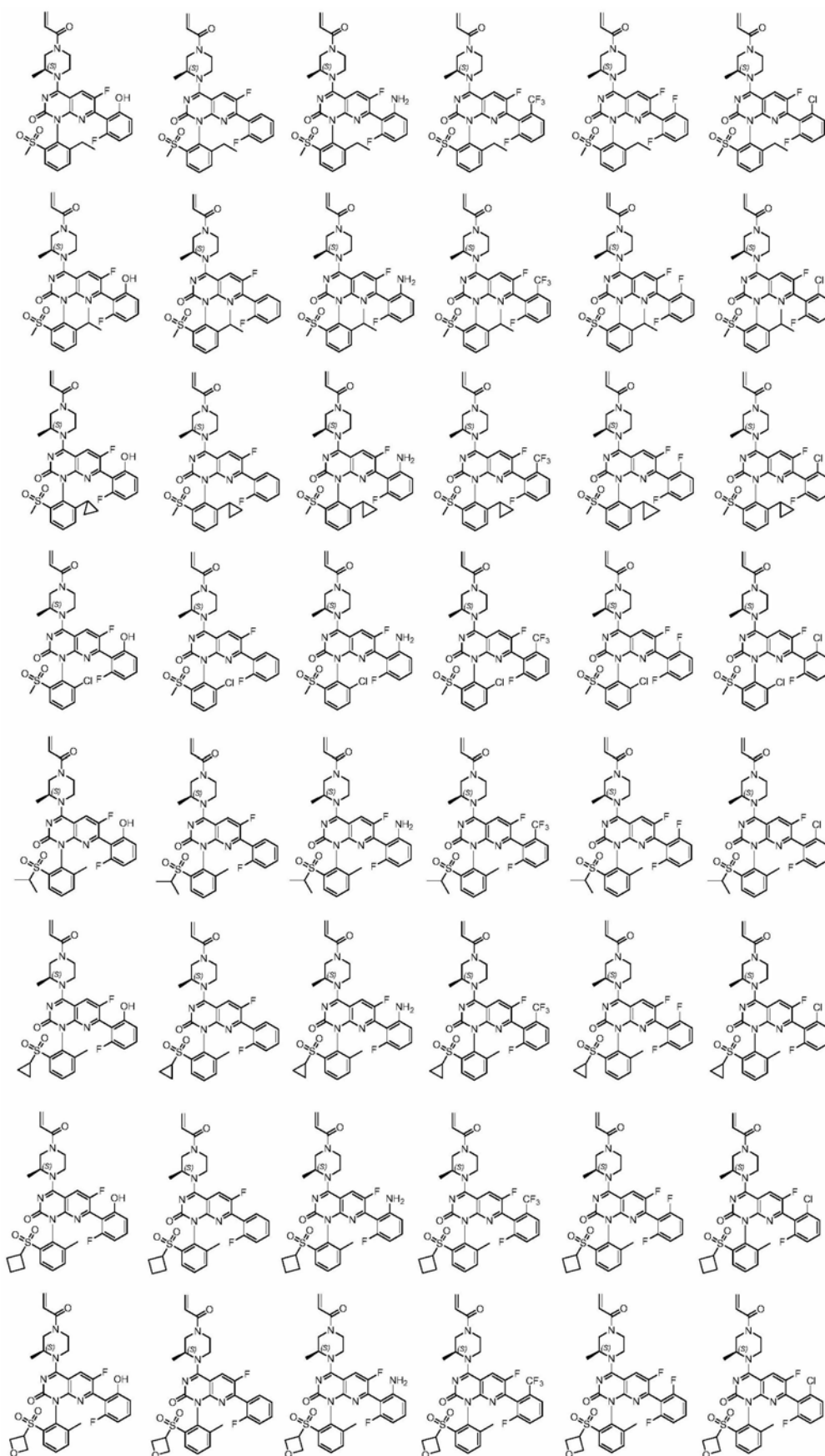
[0073] K=O、S、CH₂或NH; f=0、1或2。[0074] 在另一优选例中, R¹、R²、R⁴、L、U、V、W、Q、A、B、X为实施例中各具体化合物相对应的具体基团。

[0075] 在另一优选例中, 所述的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药, 所述化合物选自下组:

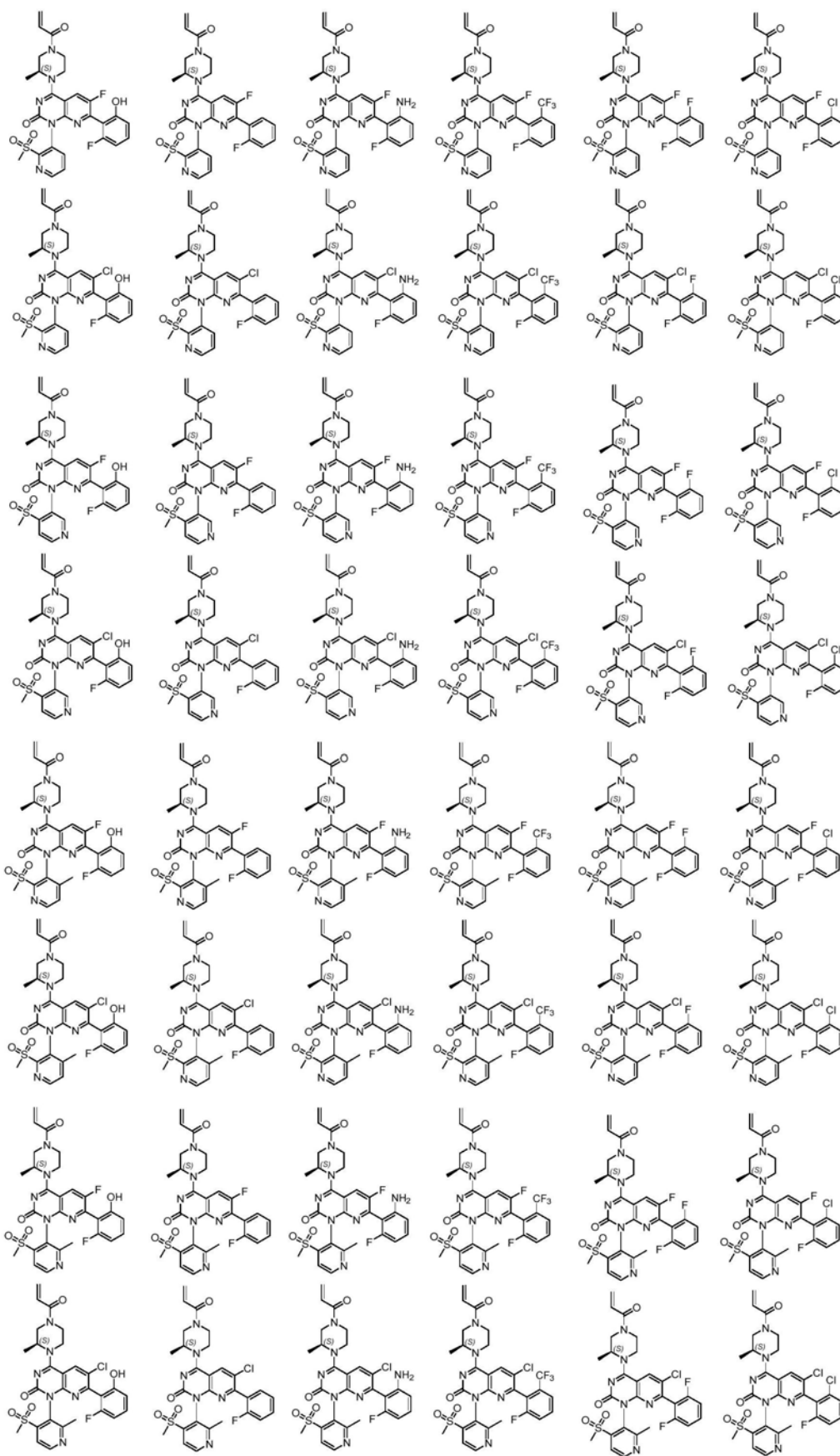
[0076]

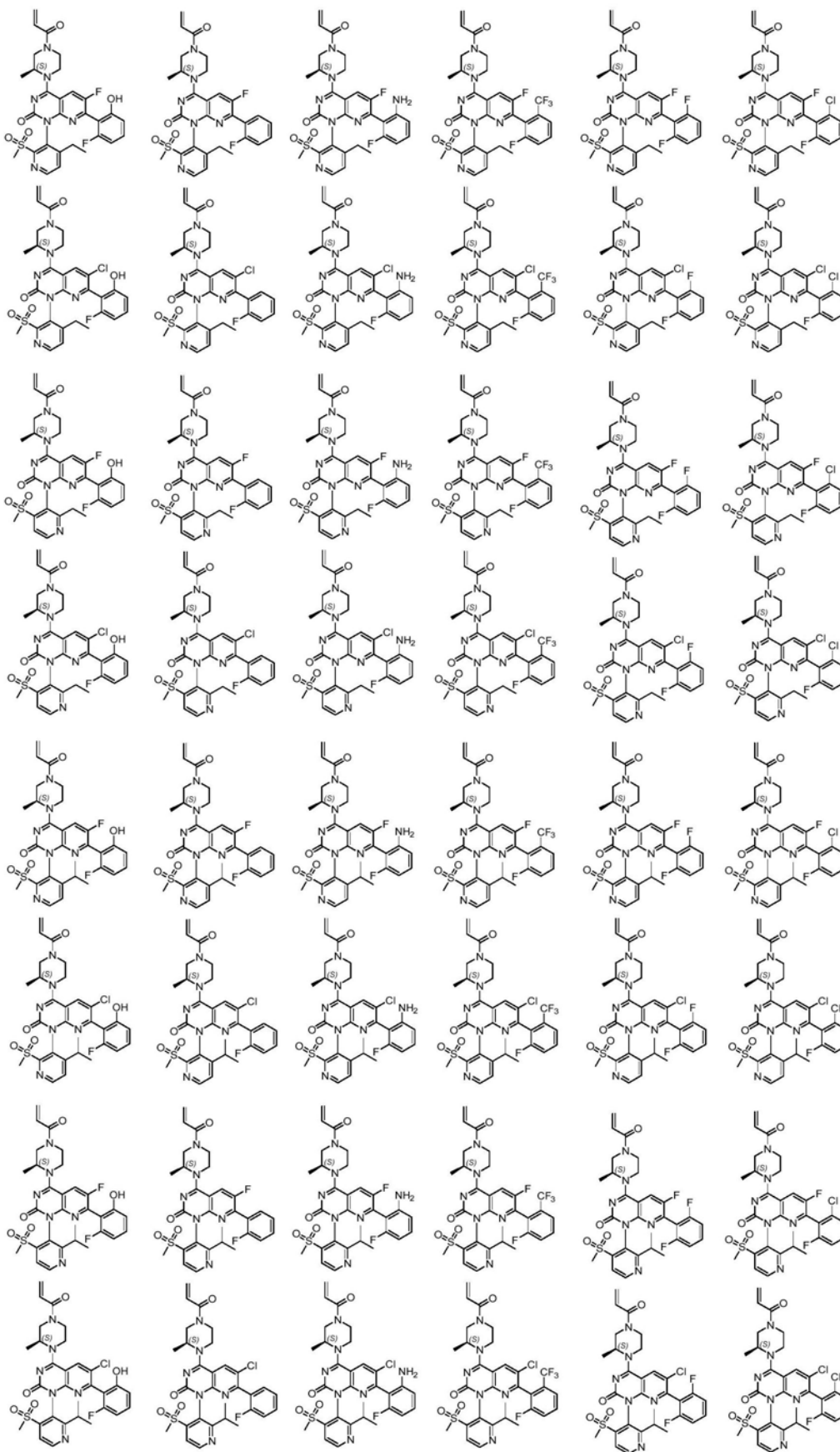


[0077]

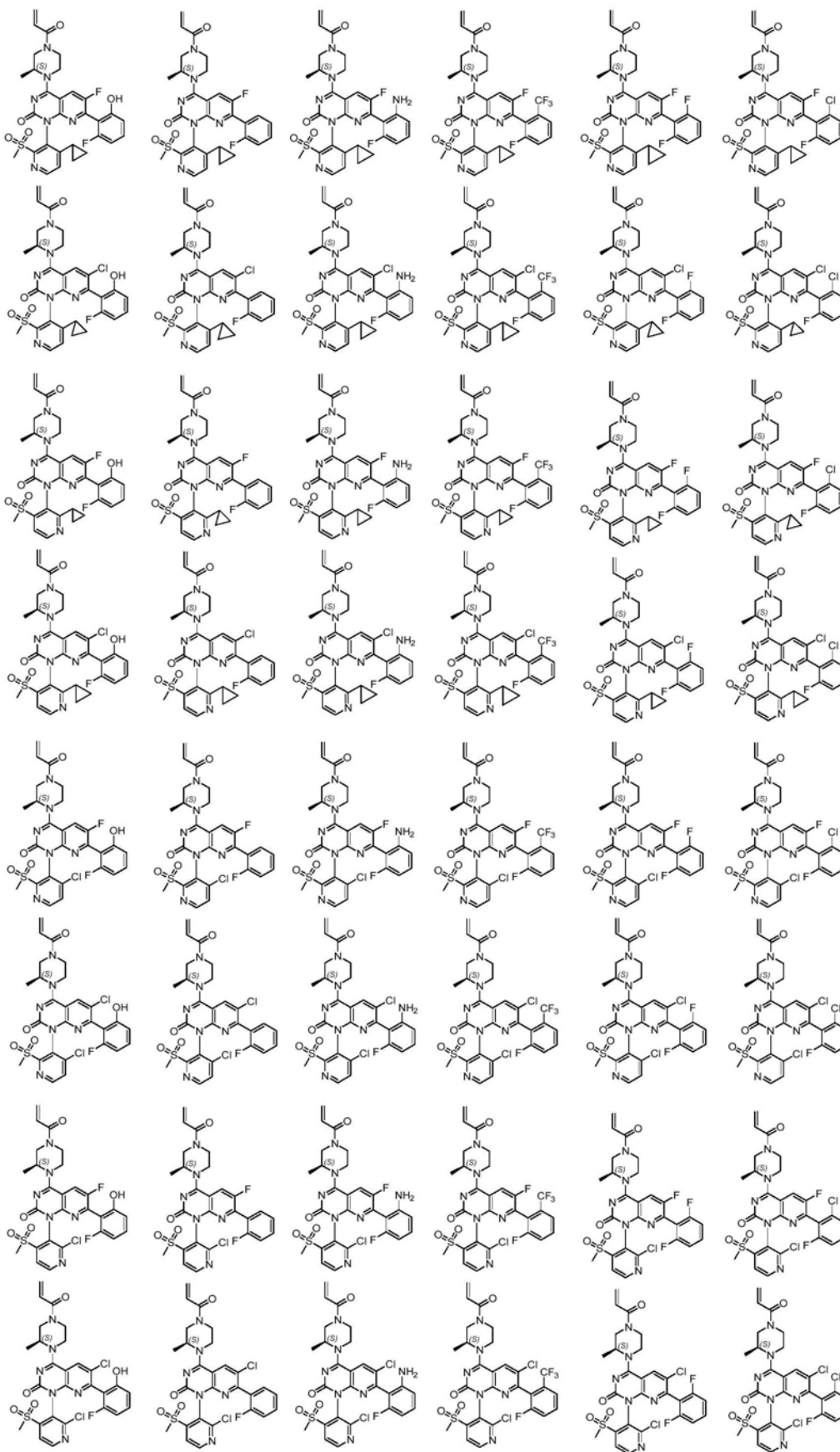


[0078]

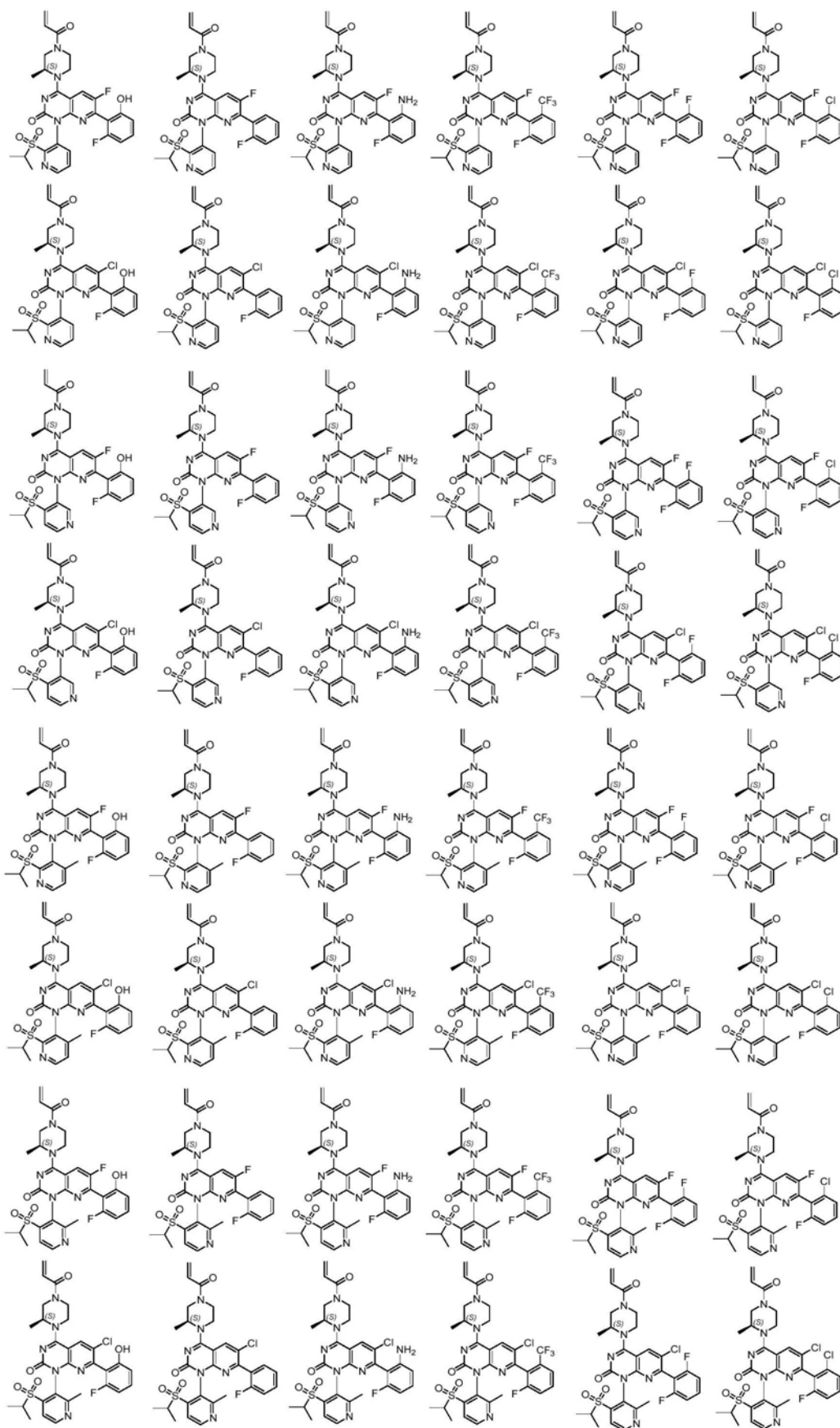




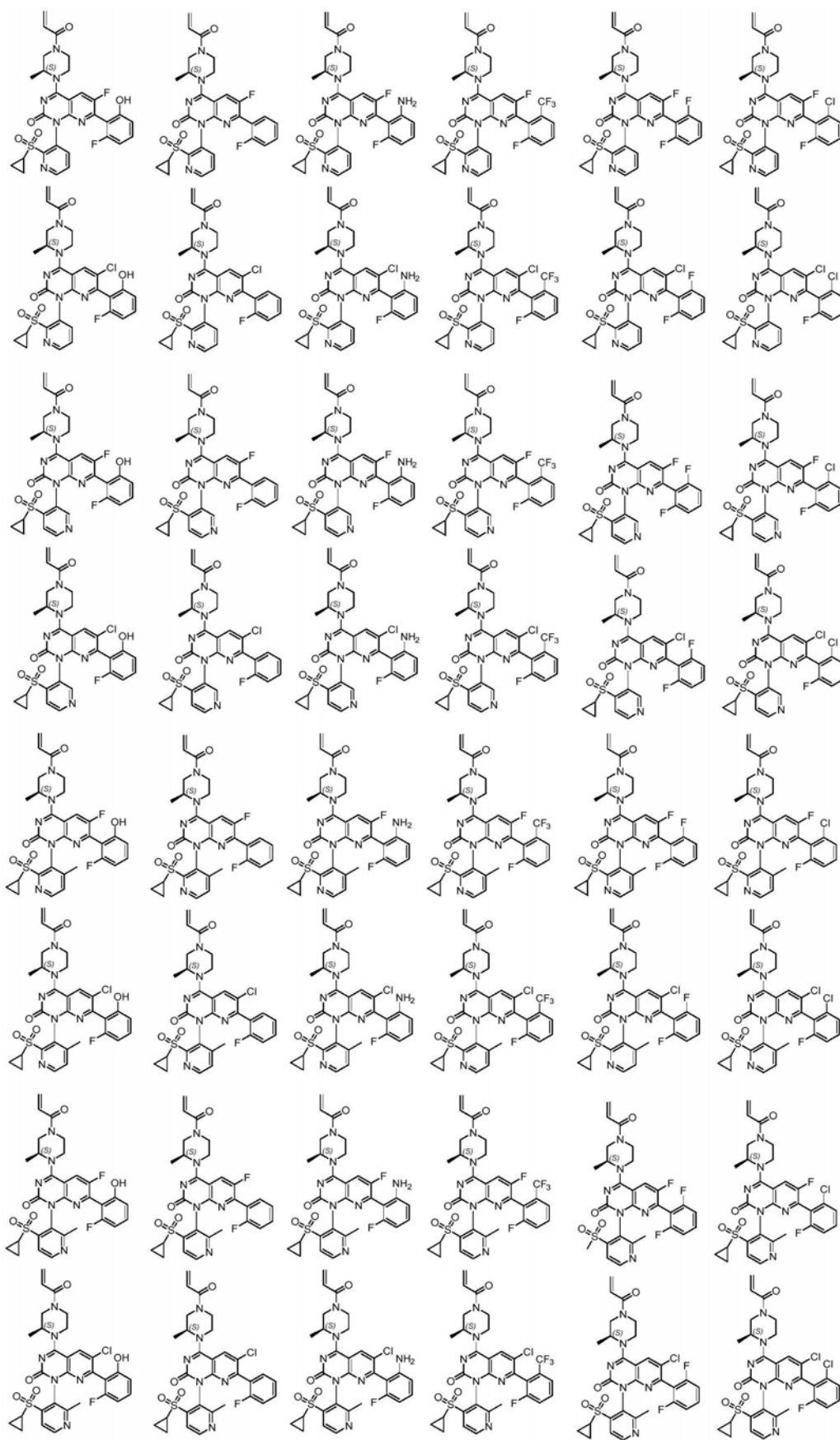
[0080]



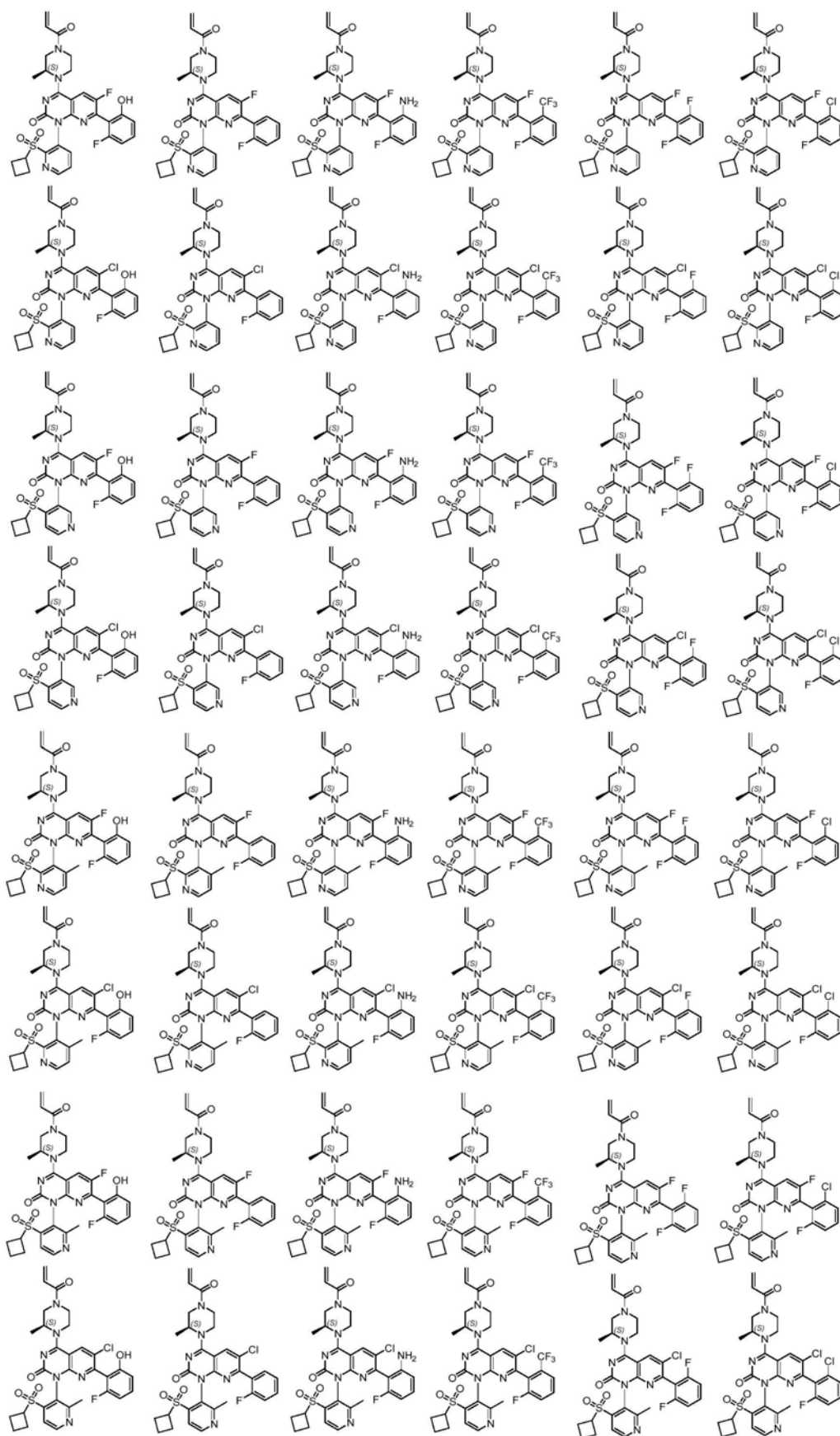
[0081]



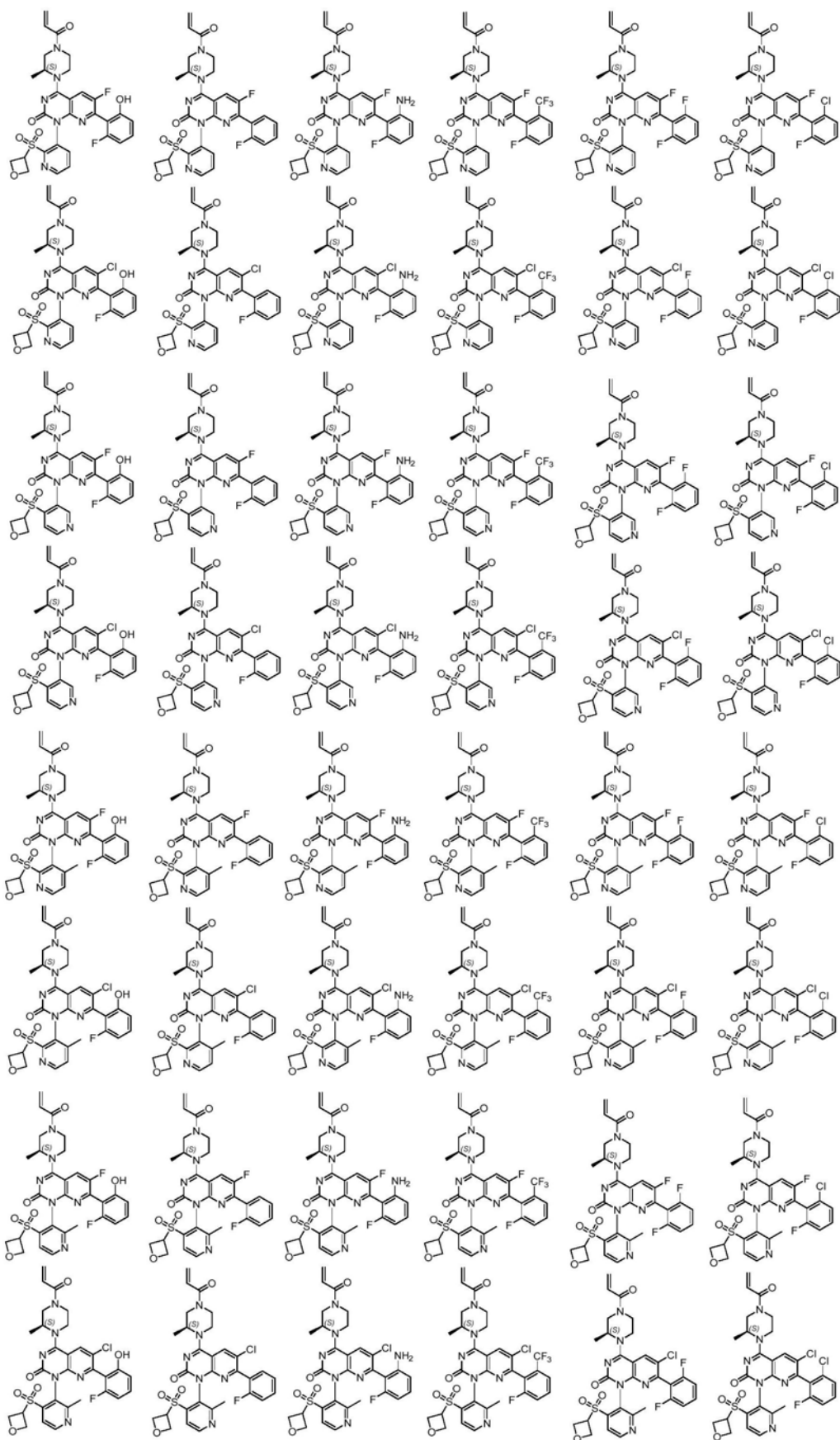
[0082]



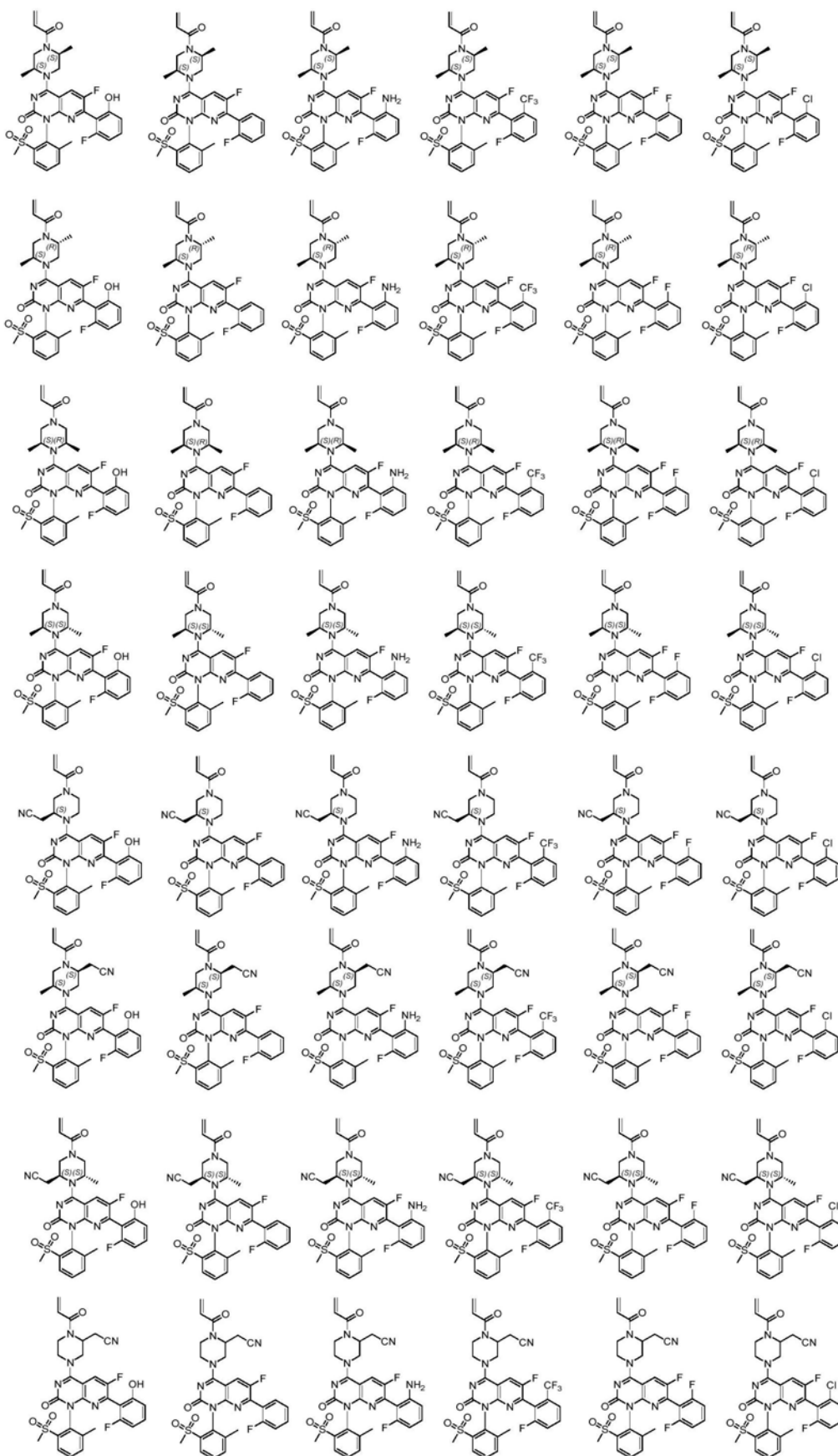
[0083]

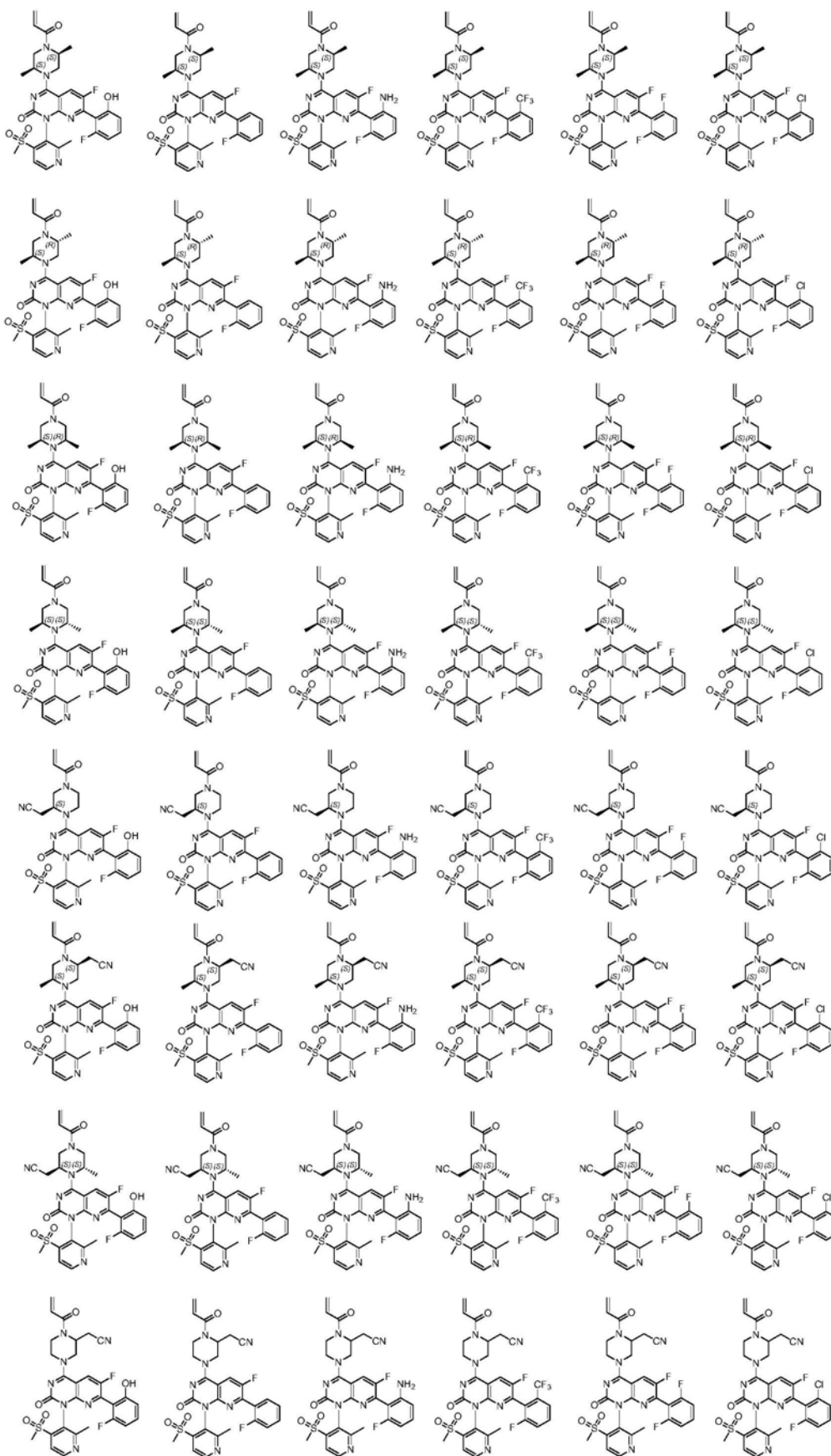


[0084]

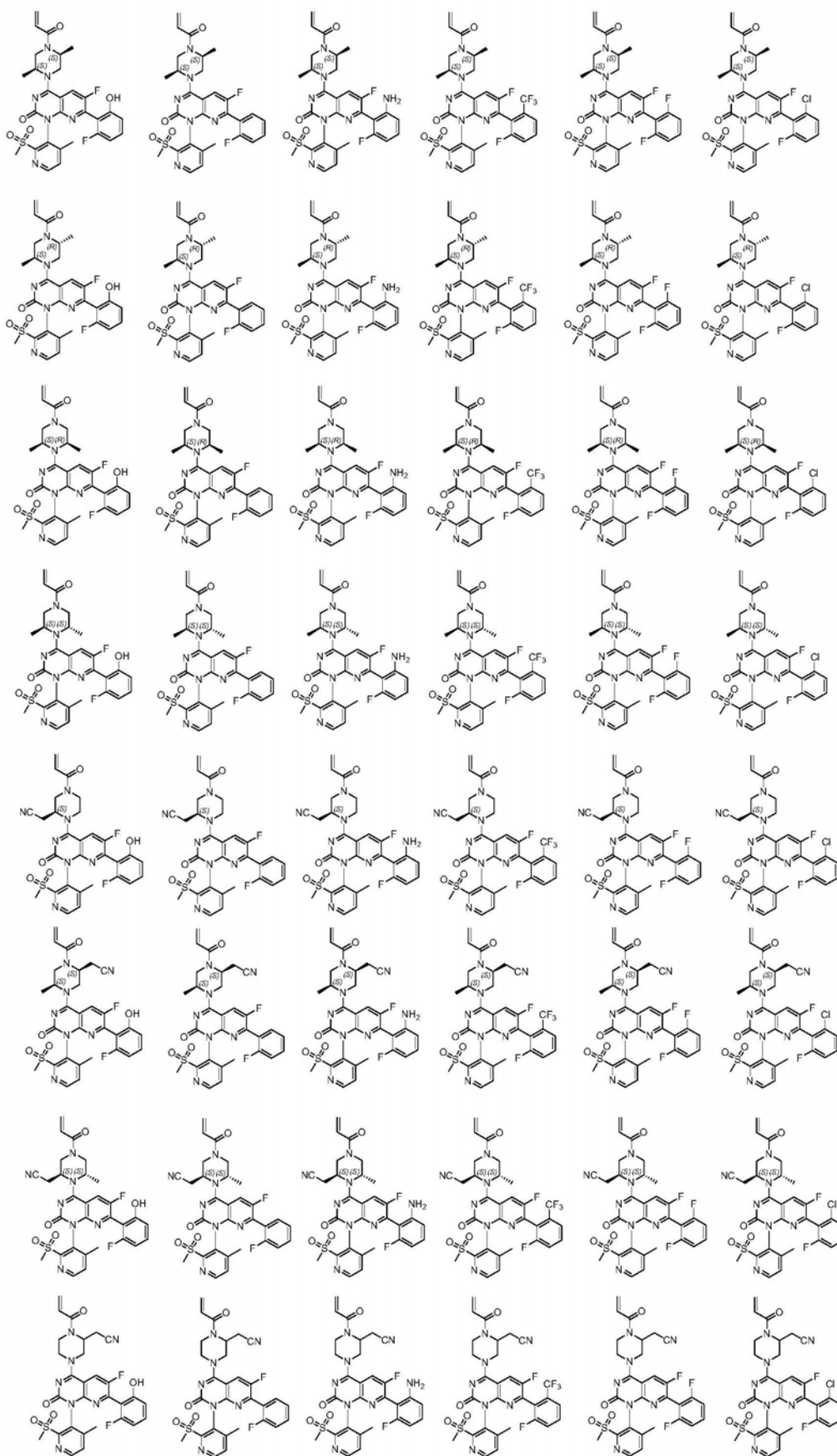


[0085]

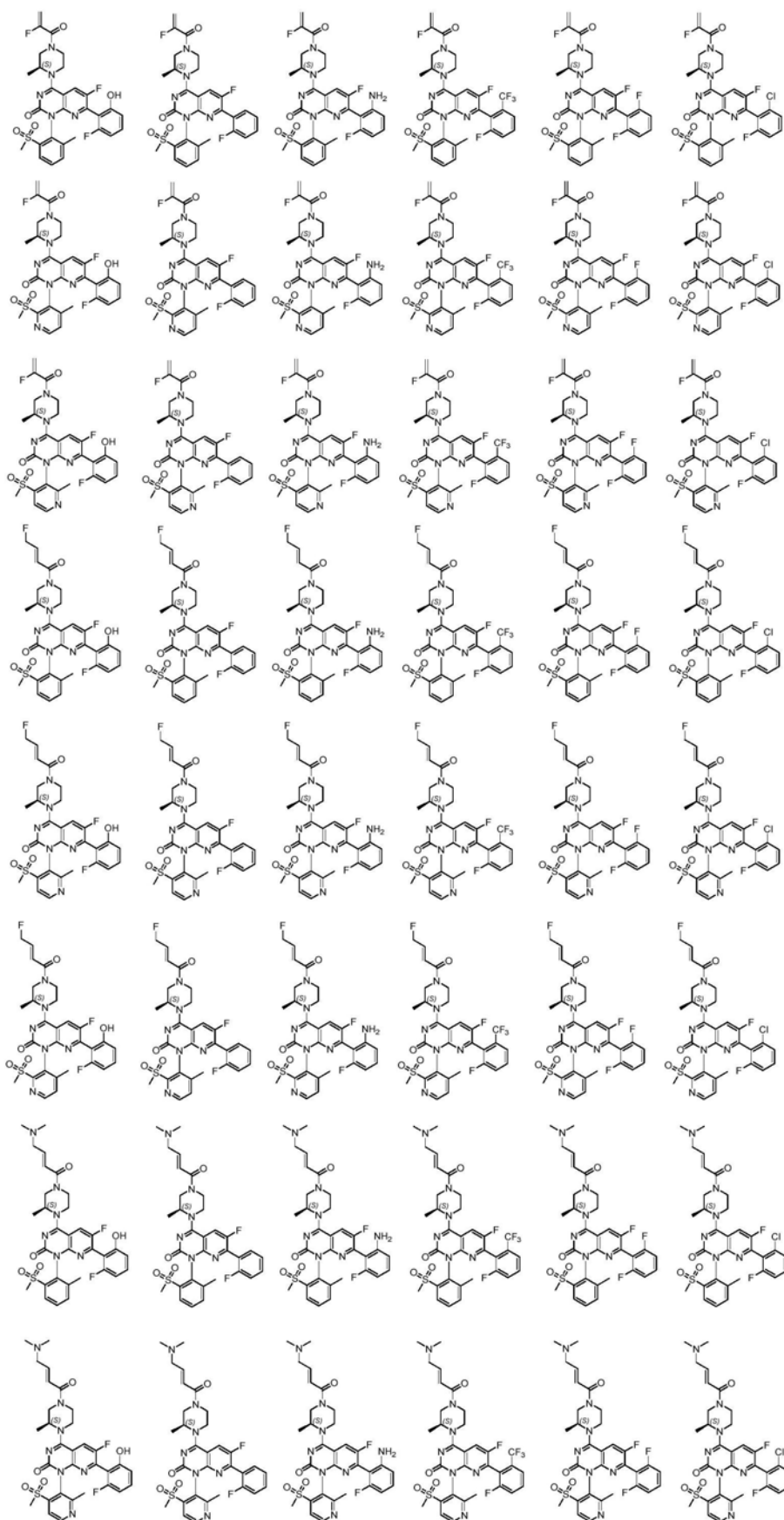




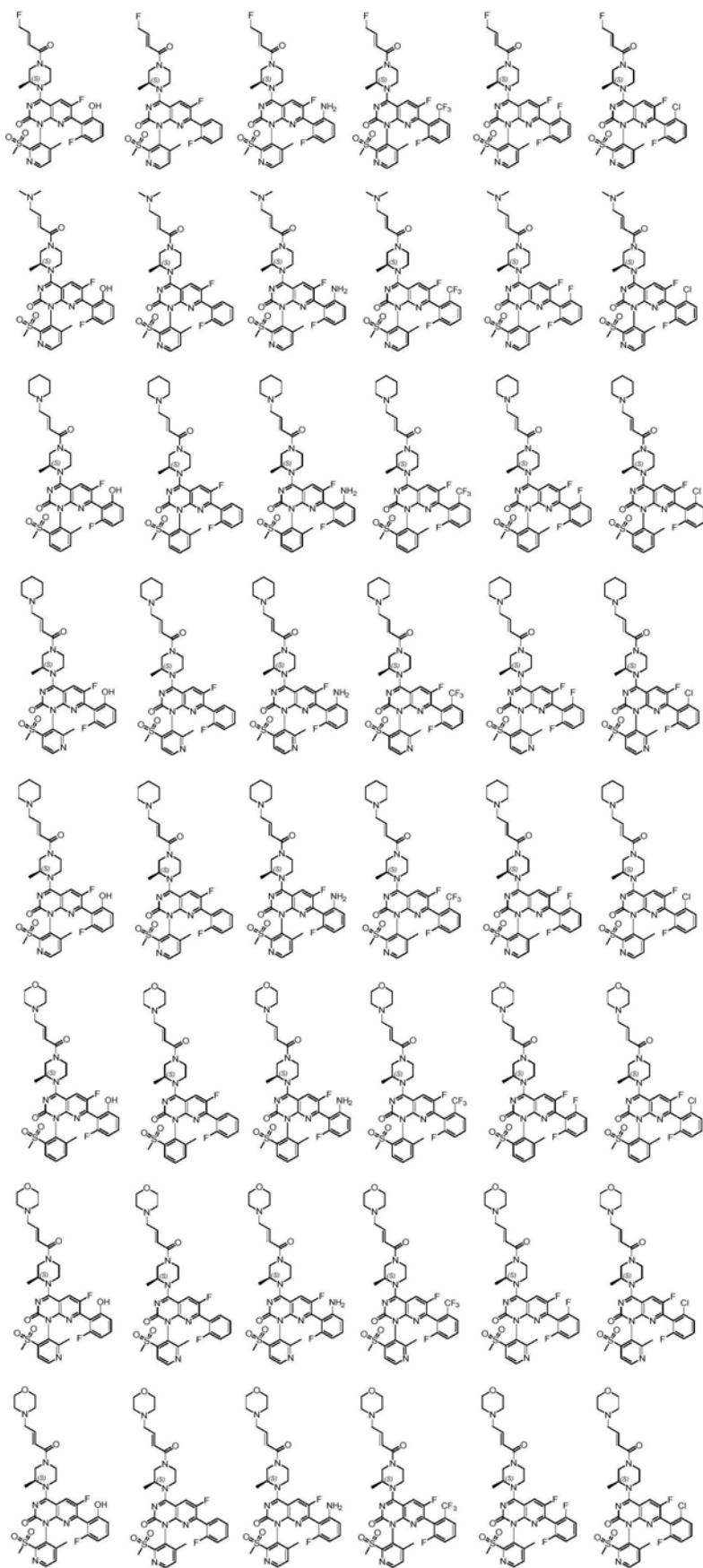
[0087]



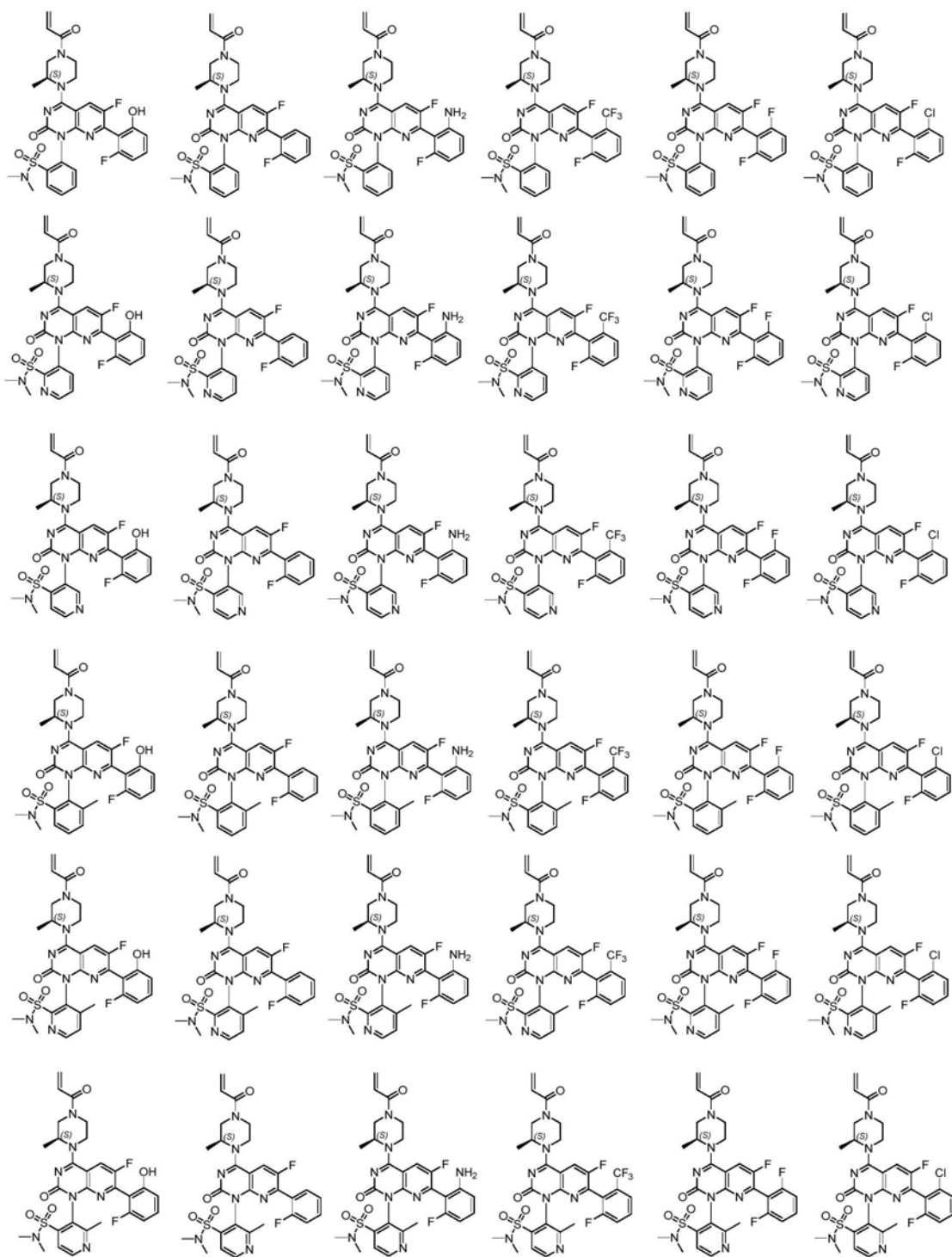
[0088]



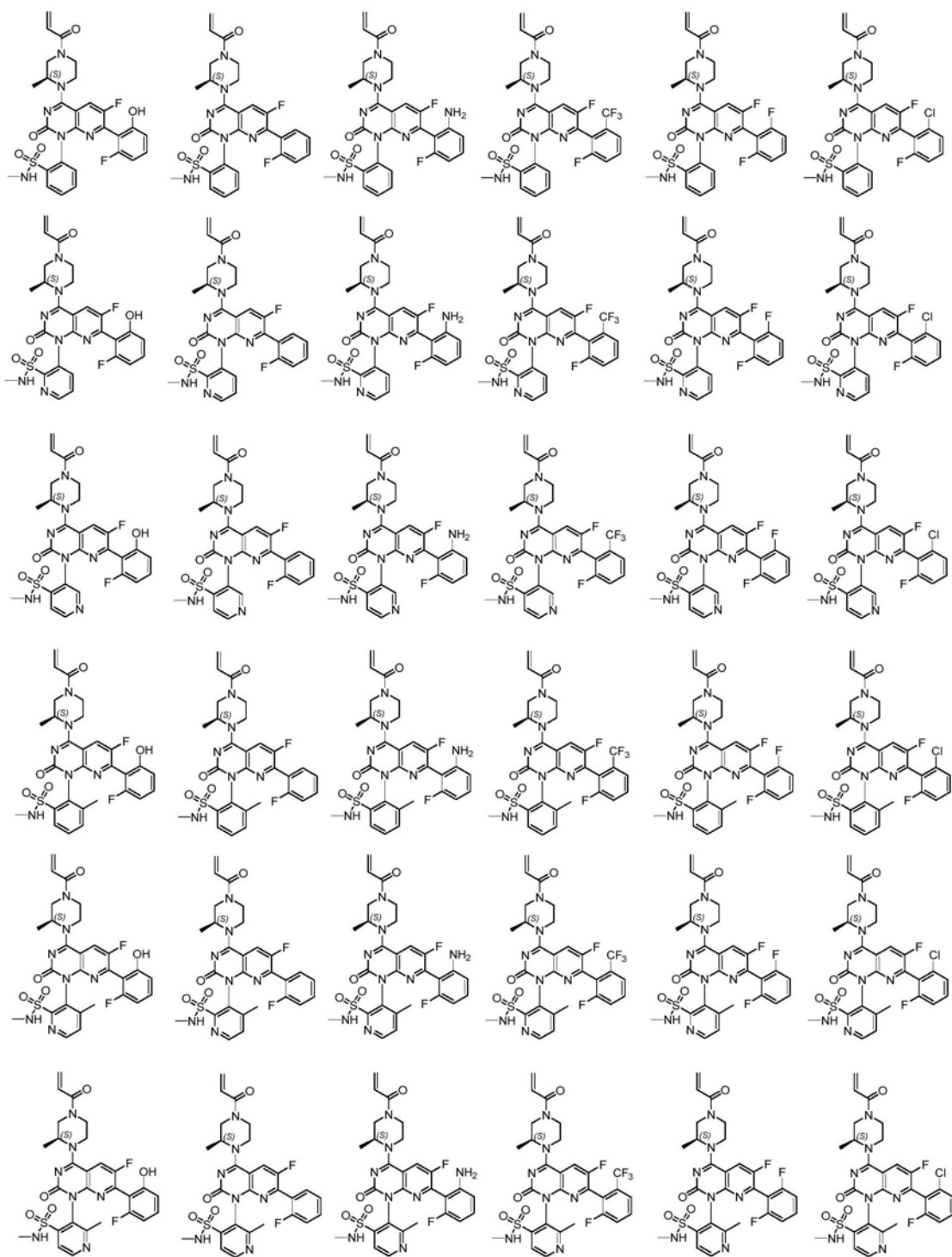
[0089]



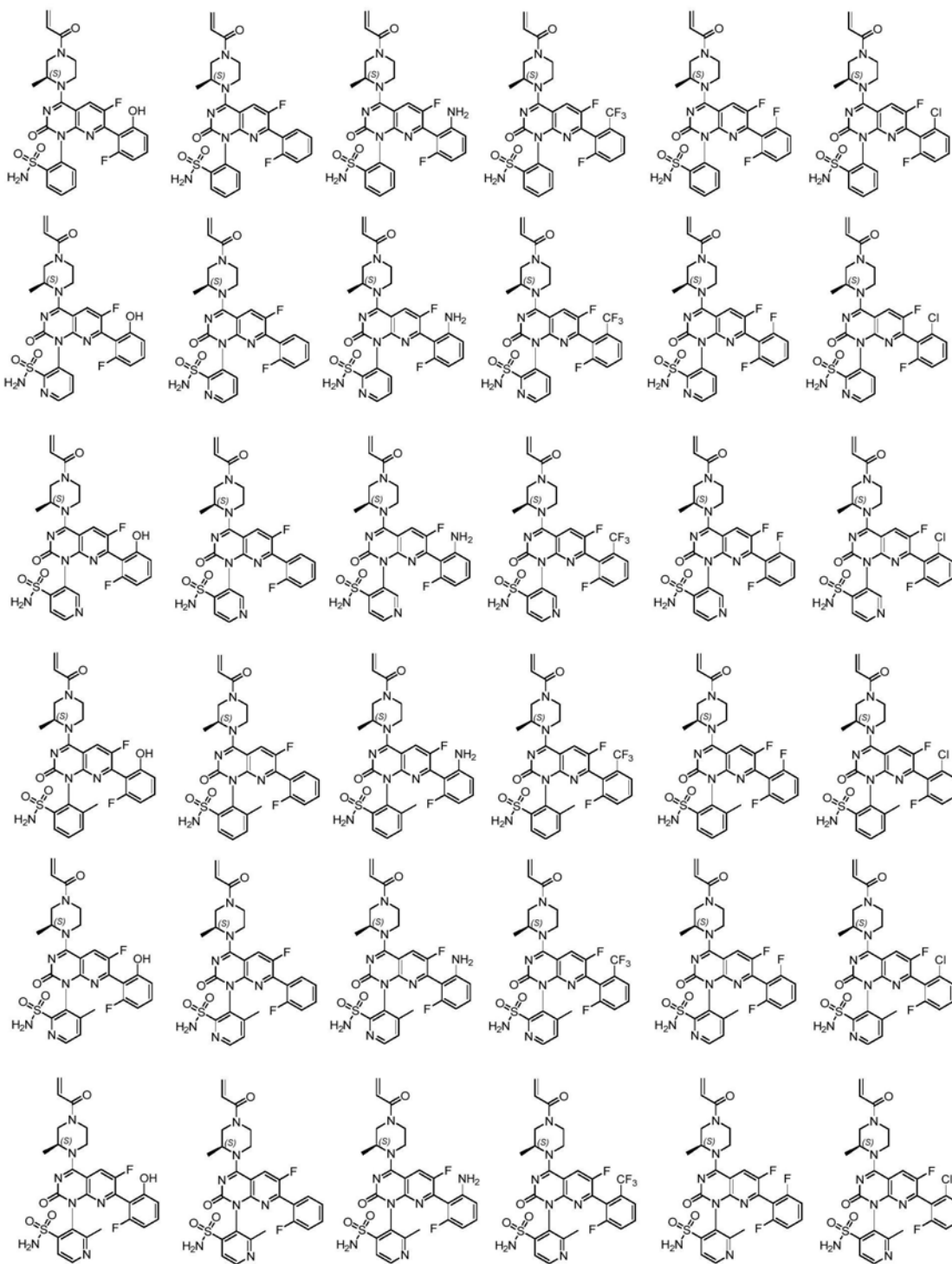
[0090]



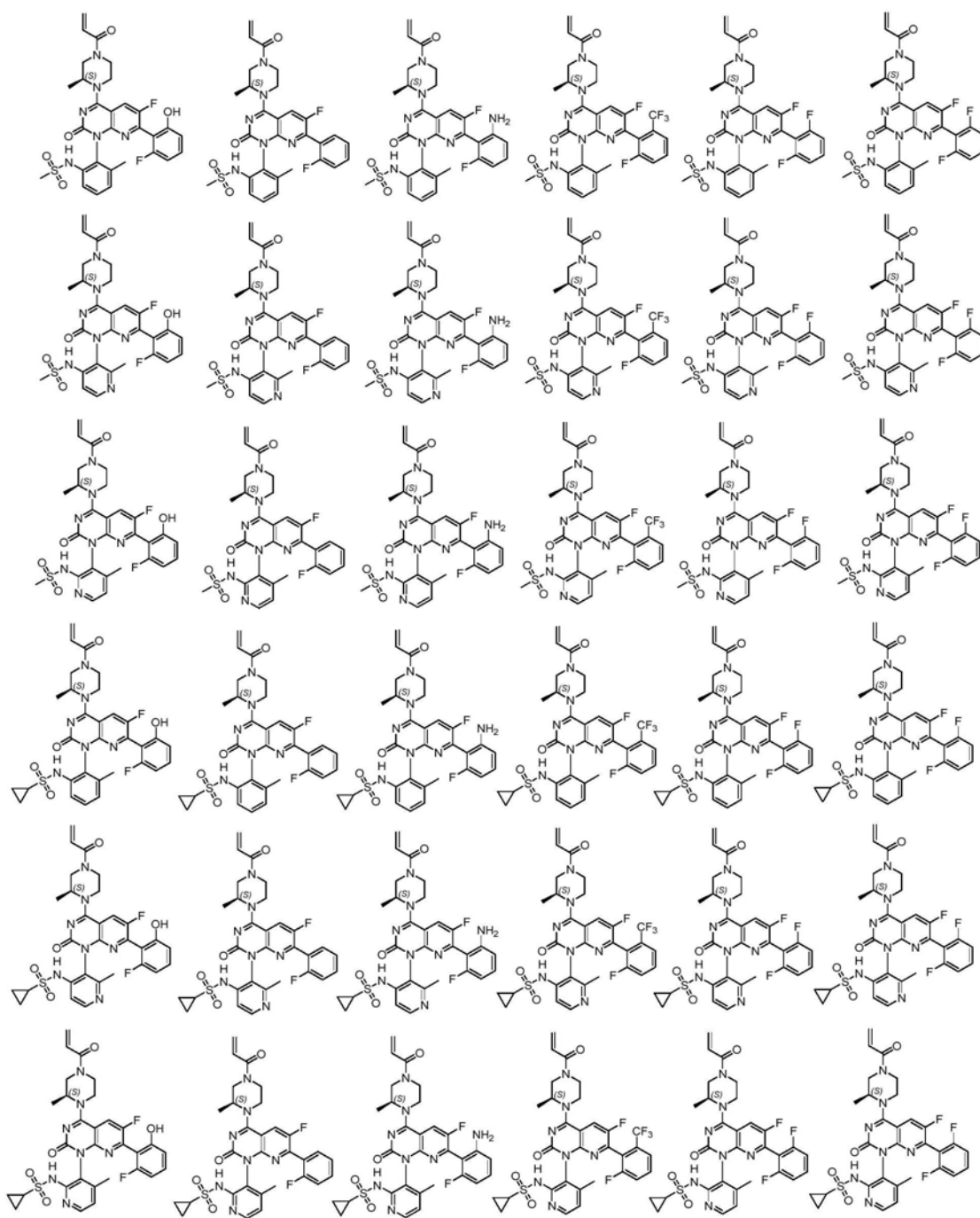
[0091]



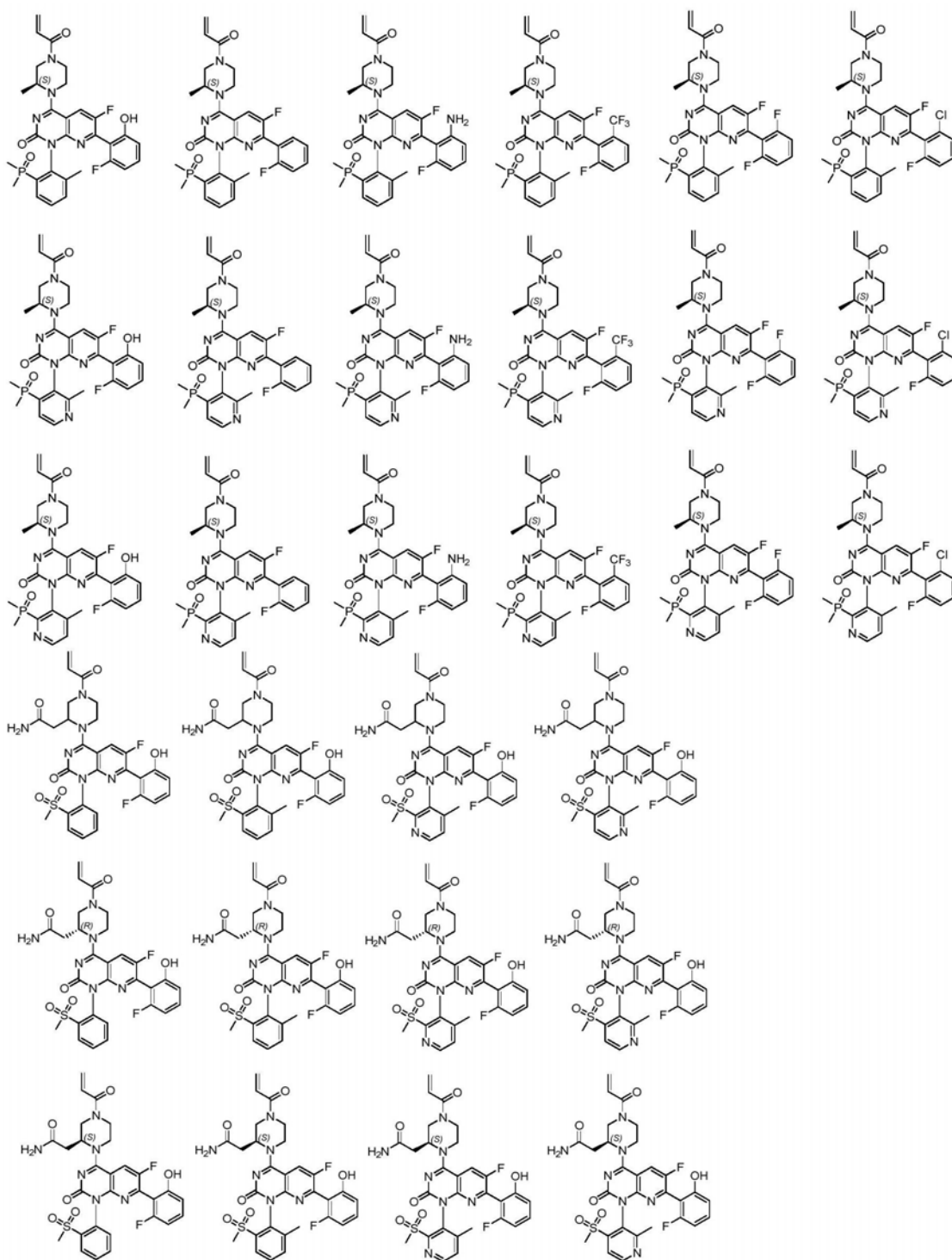
[0092]



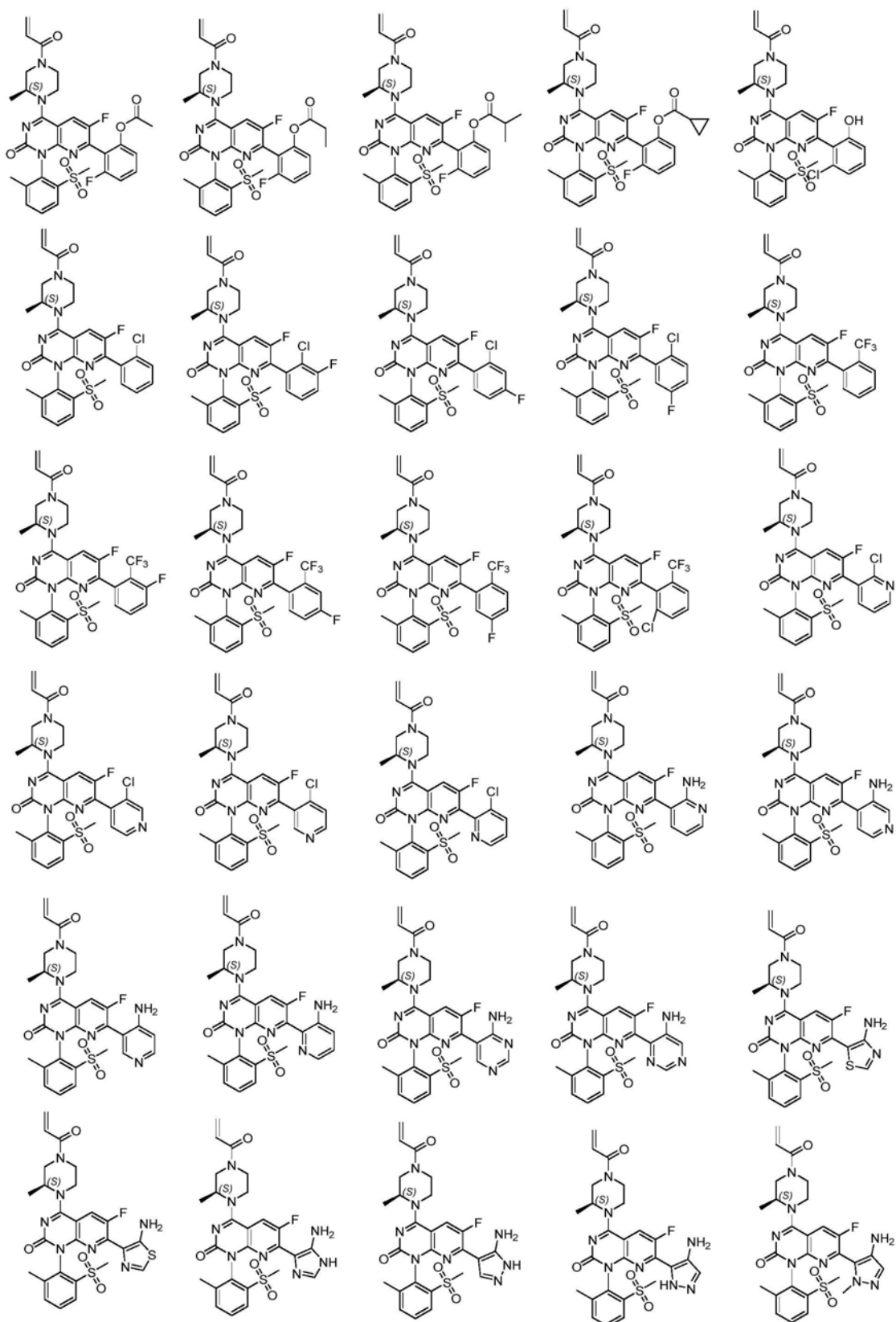
[0094]



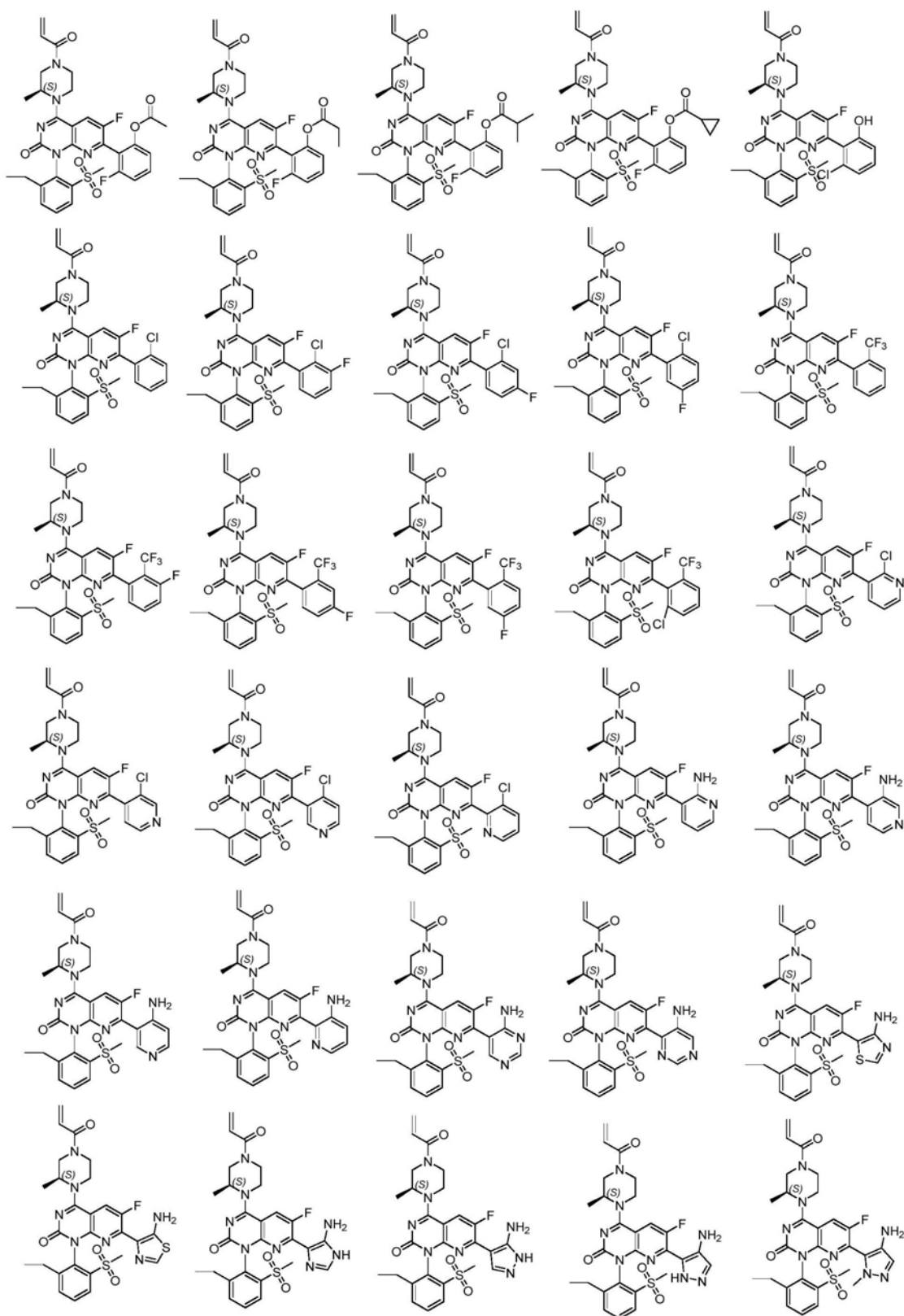
[0095]



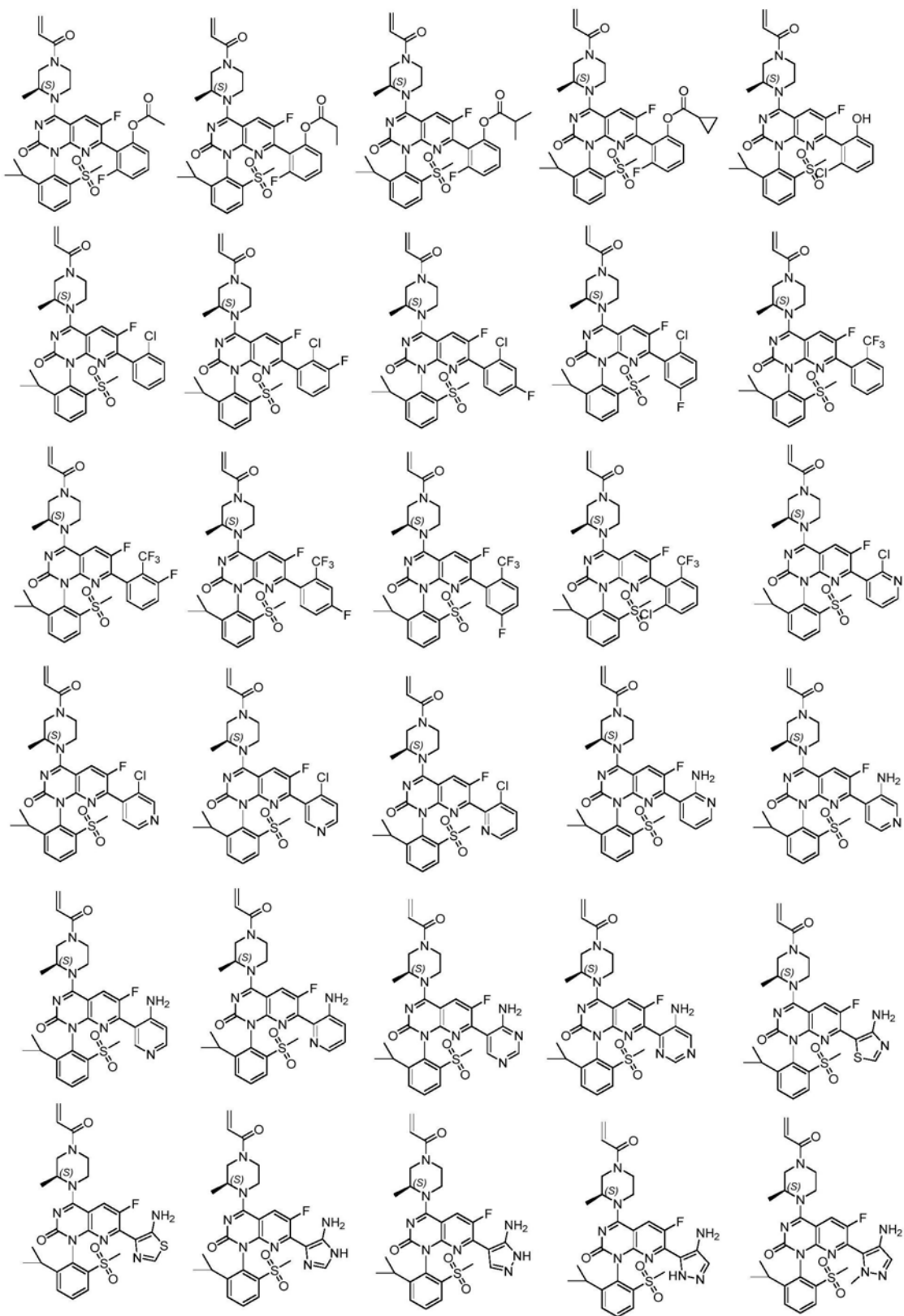
[0096]

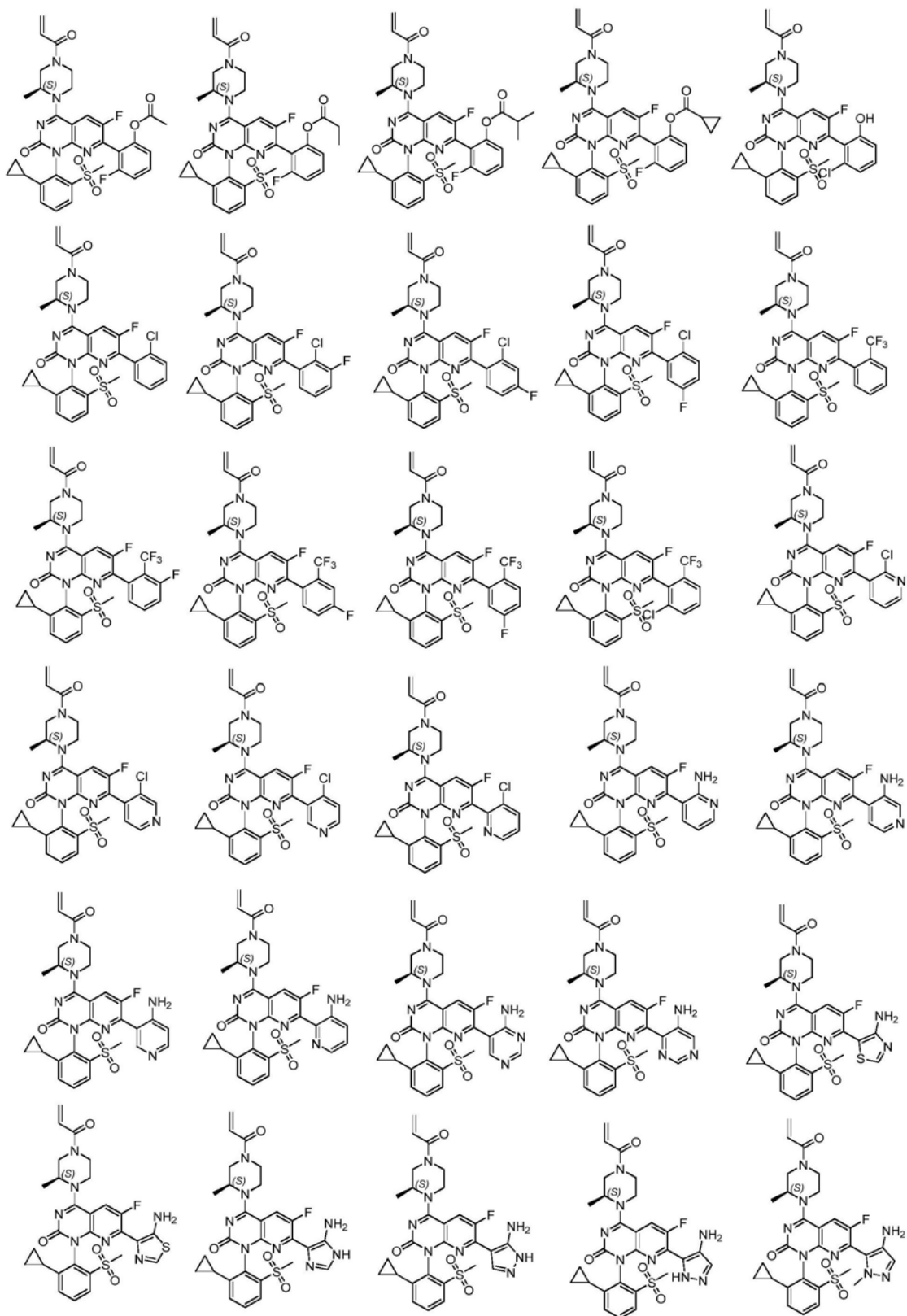


[0097]

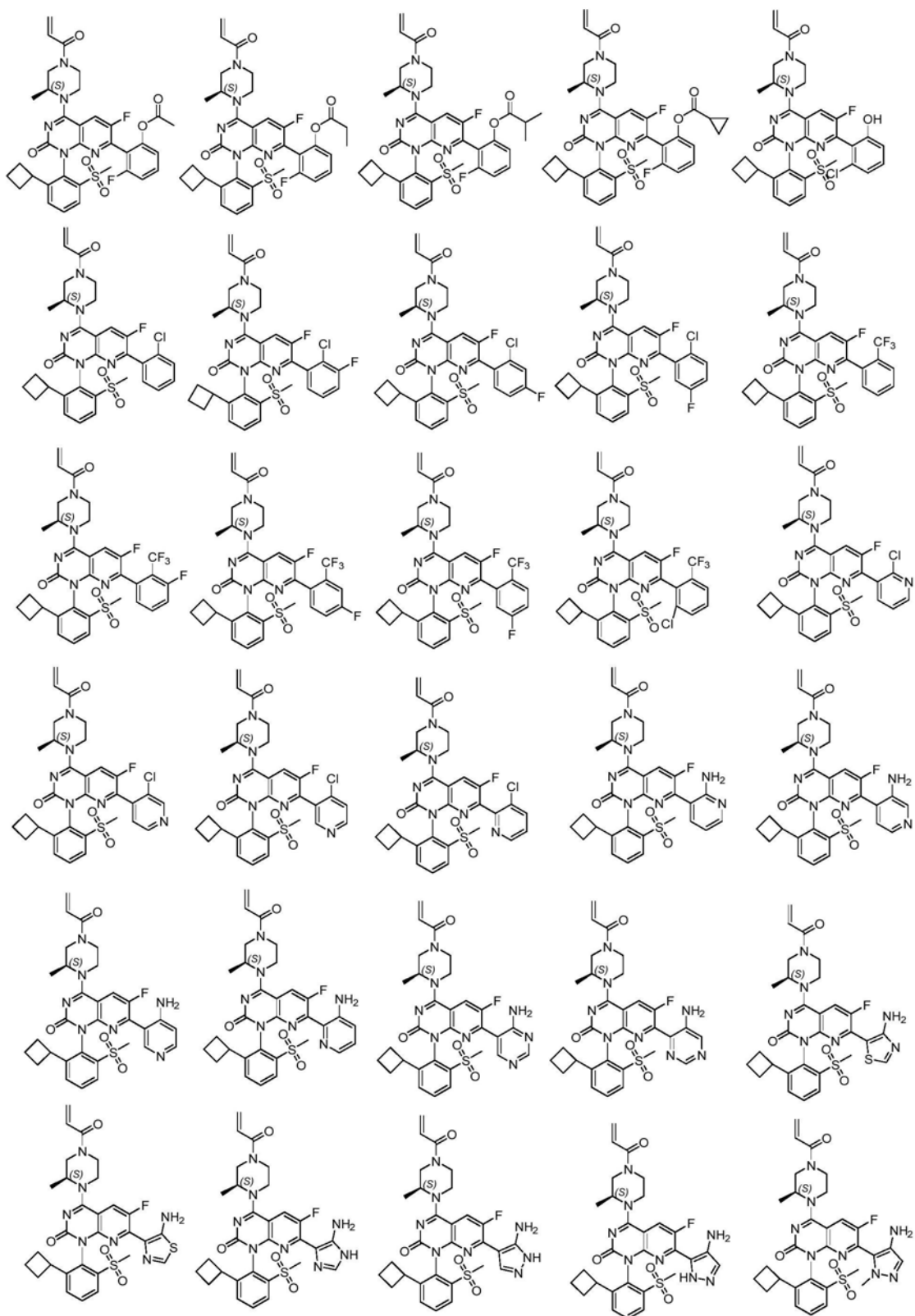


[0098]

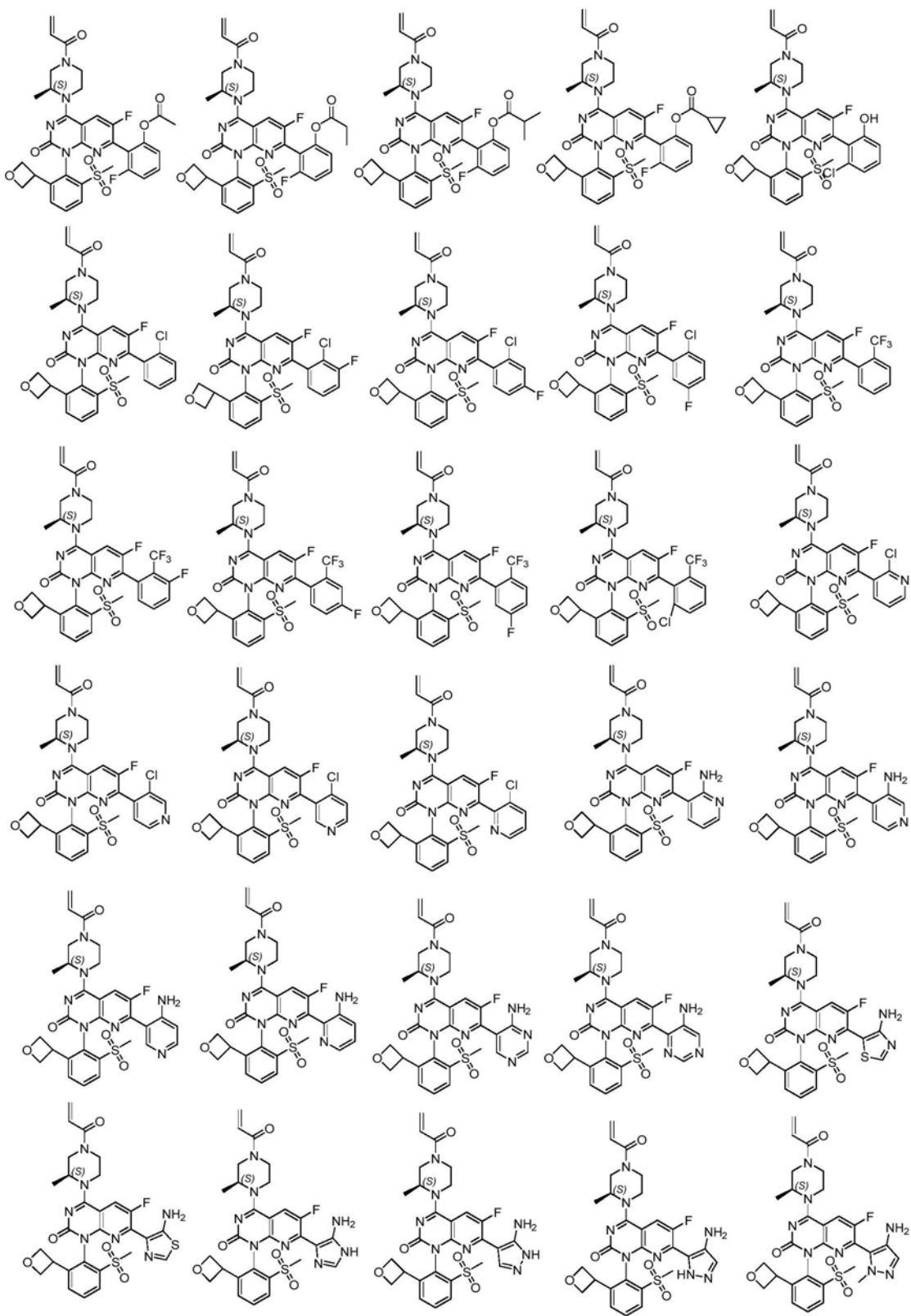




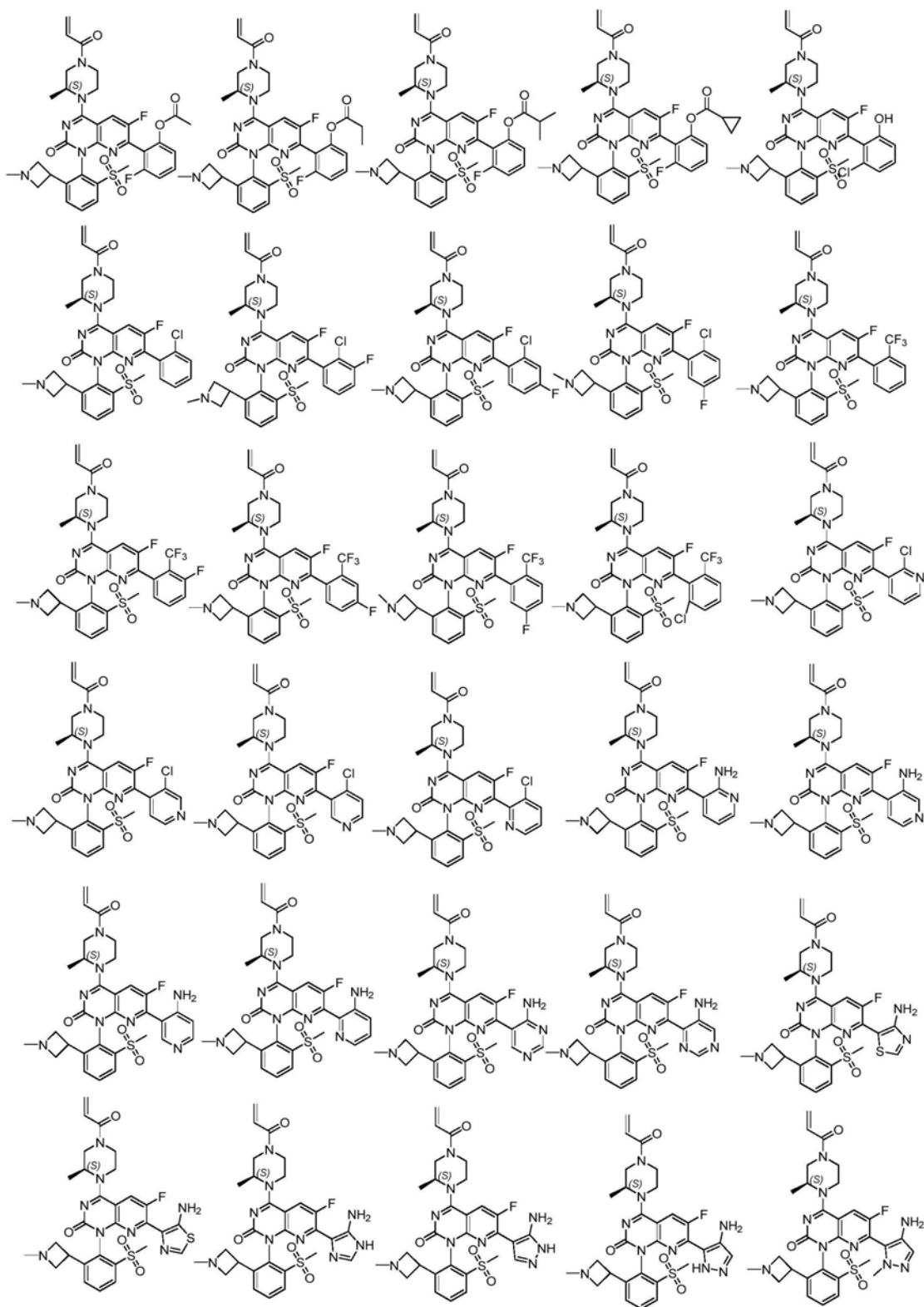
[0100]



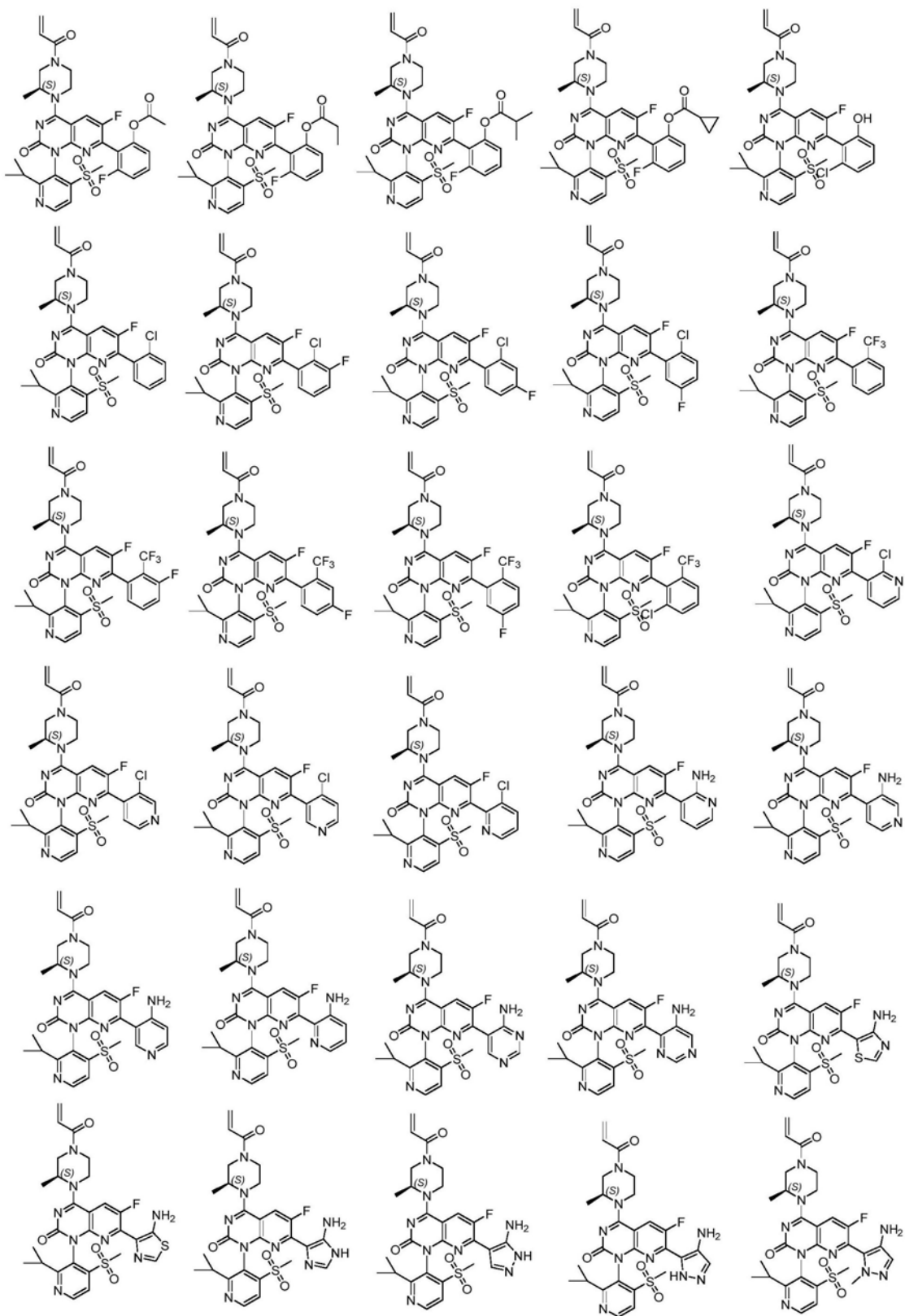
[0101]



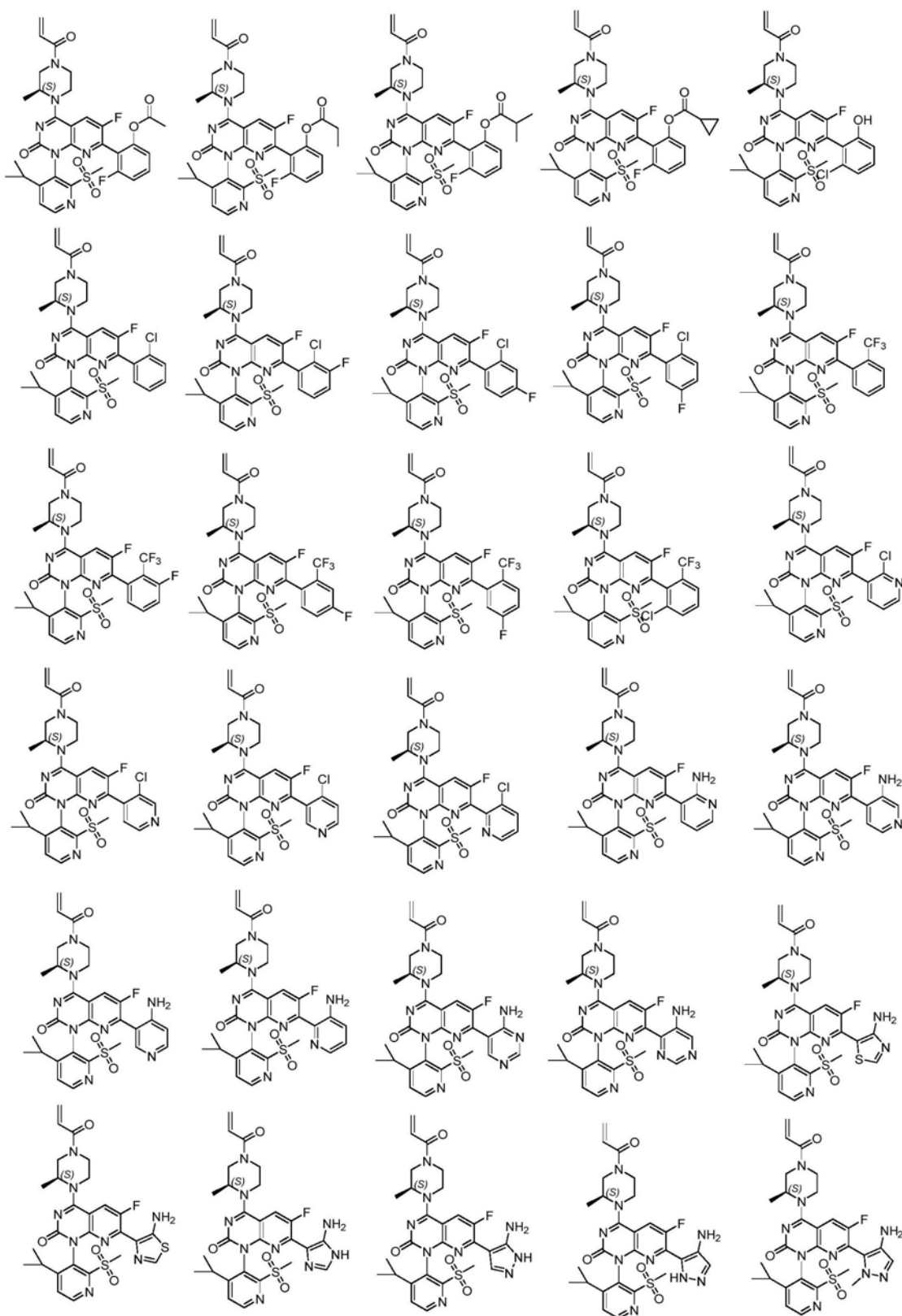
[0102]



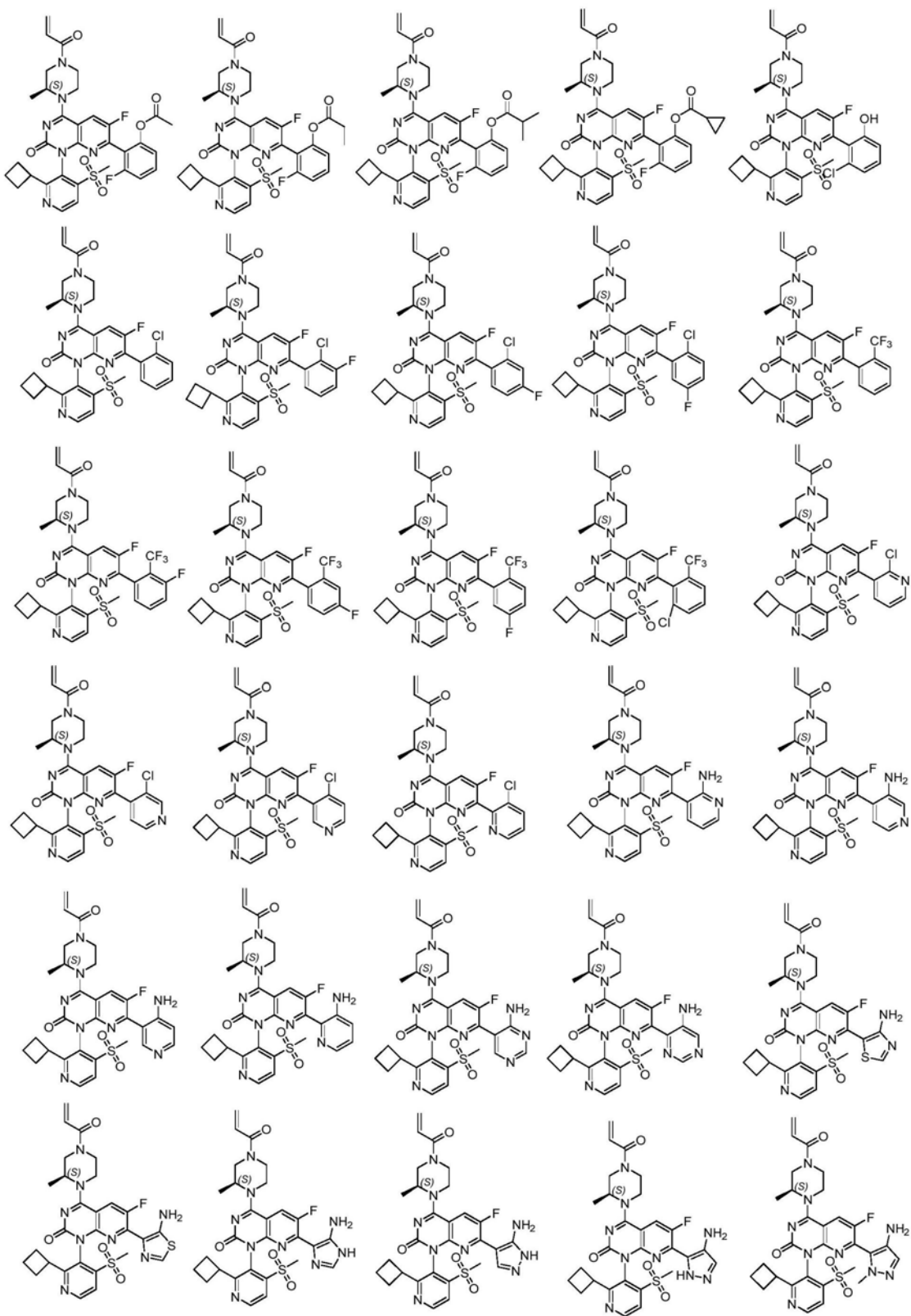
[0103]



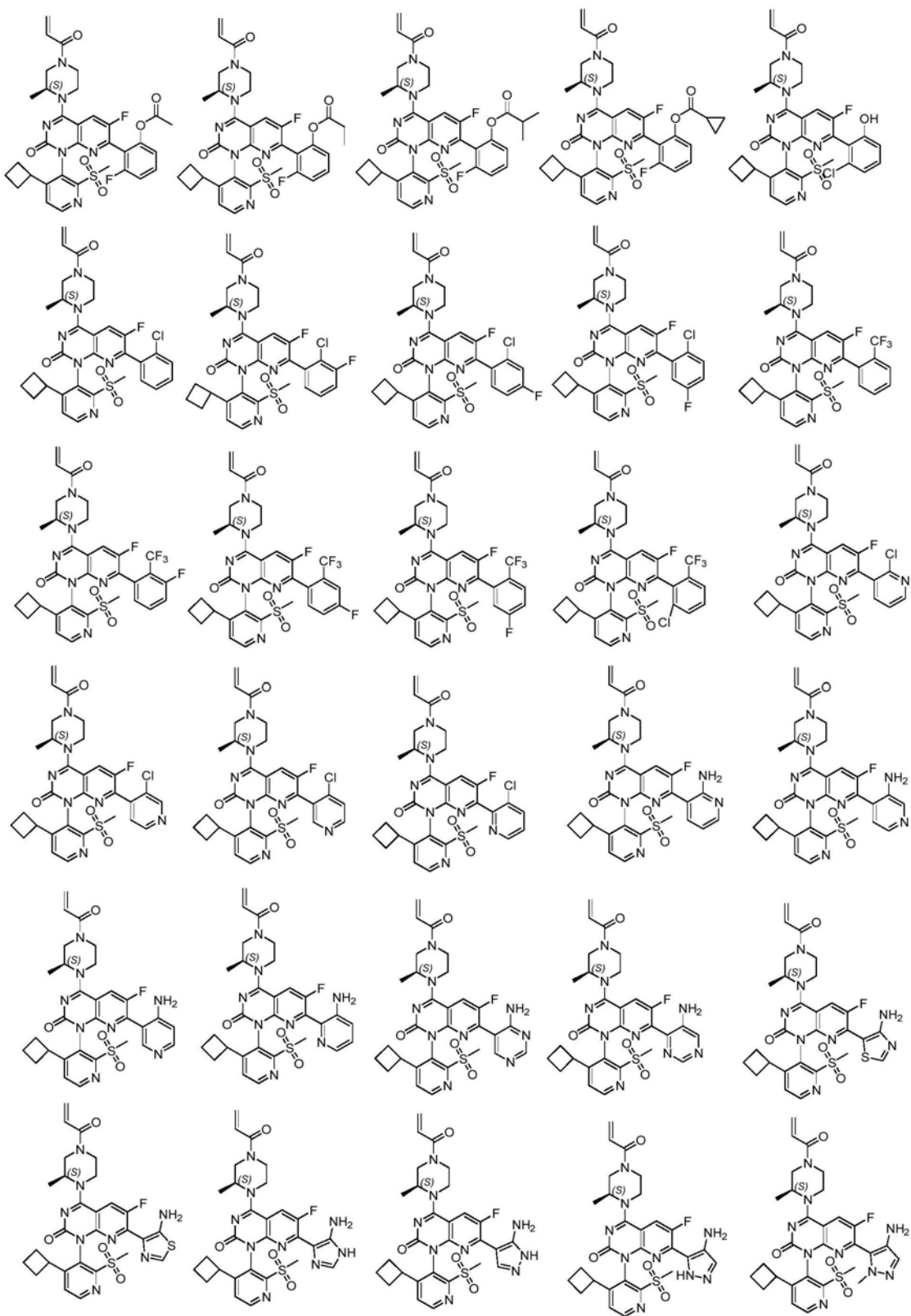
[0104]

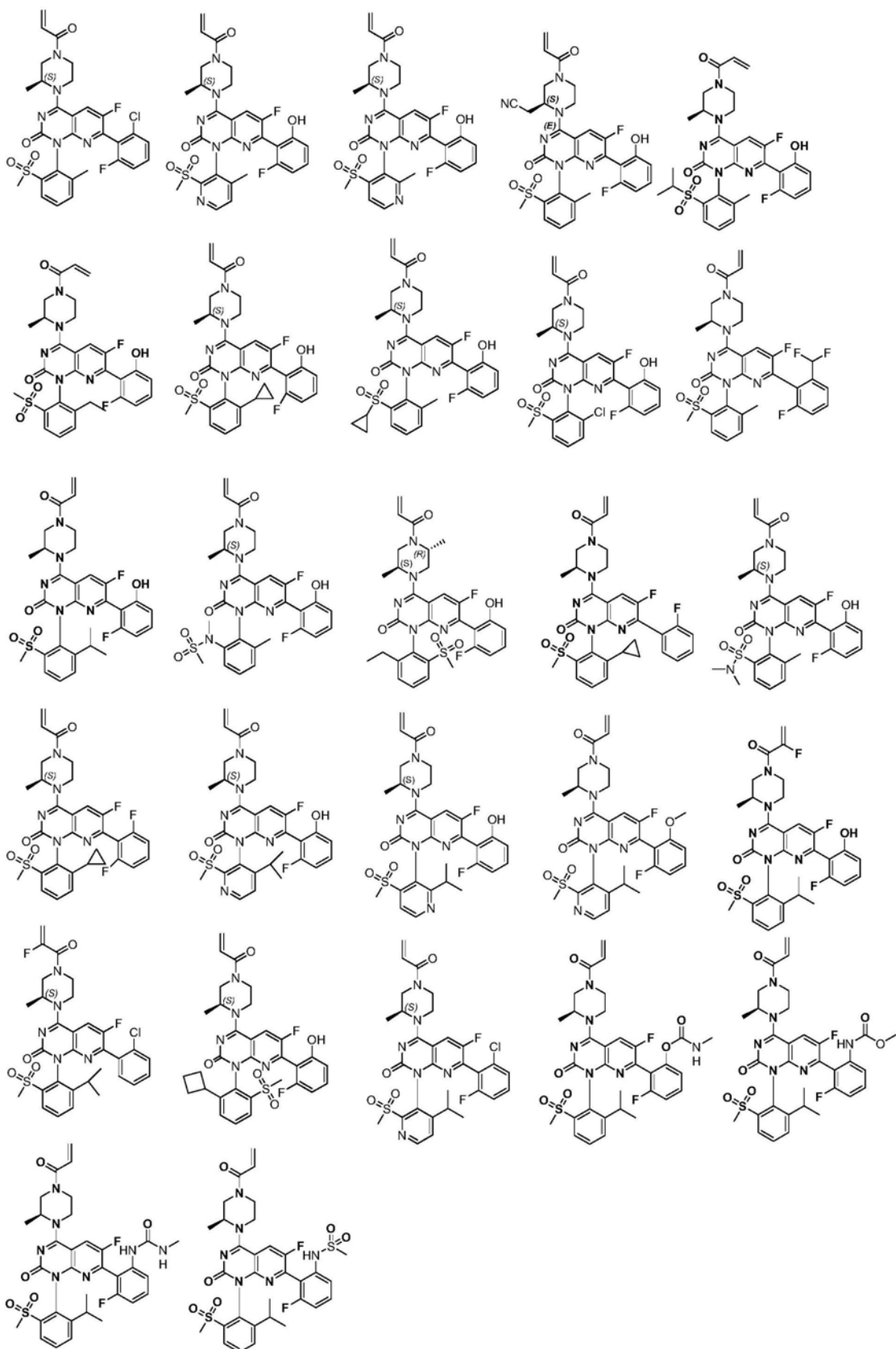


[0106]



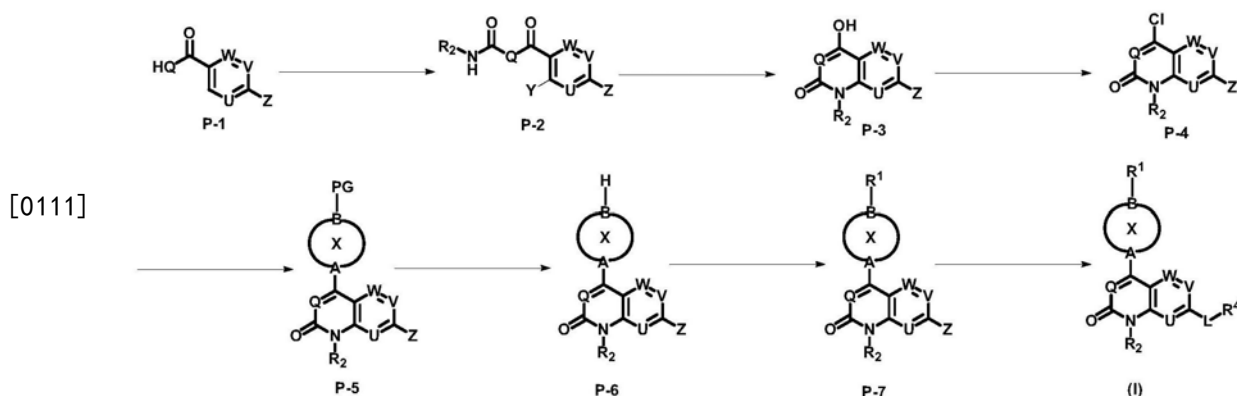
[0107]





[0110] 在另一优选例中,所述式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药选自实施例中所示化合物。本发明第二方面,提供一种

制备式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药的方法,包括步骤:

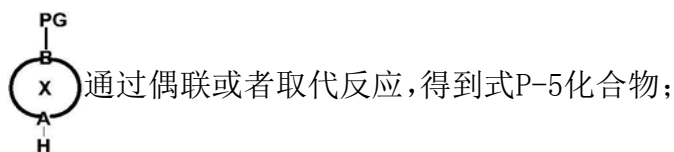


[0112] (i) 在惰性溶剂(如四氢呋喃)中,式P-1化合物先与草酰氯反应,然后与胺基化合物 R_2-NH_2 反应,得到式P-2化合物;

[0113] (ii) 在惰性溶剂(如四氢呋喃)中,在第一种碱作用下,式P-2化合物关环,得到式P-3化合物;

[0114] (iii) 在惰性溶剂(如乙腈)中,式P-3化合物与三氯氧磷在第二种碱作用下,得到式P-4化合物;

[0115] (iv) 在惰性溶剂(如乙腈)中,碱(如N,N-二异丙基乙胺)存在下,式P-4化合物与



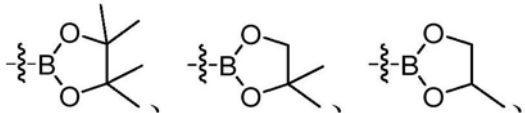
[0116] (v) 在惰性溶剂(如二氯甲烷)中,酸(如三氟乙酸)存在下,式P-5化合物脱保护,得到式P-6化合物;

[0117] (vi) 在惰性溶剂(如二氯甲烷)中,碱(如N,N-二异丙基乙胺)存在下,式P-6化合物与 R^1E 通过偶联、取代或酰化反应,得到式P-7化合物;

[0118] (vii) 在惰性溶剂(如二氧六环/水)中,碱(如乙酸钾)和催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)存在下,式P-7与 R_4-L-E_1 通过偶联、取代或者酰化反应,得到式(I)化合物;

[0119] 式中,

[0120] E为卤素、OH、 $OCOR^1$ 、 $OCO(^iBu)$ 等;

[0121] E_1 为 $-BH_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、、 $-Sn(Bu)_3$ 、 $-ZnBr$ 等;

[0122] PG为氨基保护基,所述保护基选自下组:Boc、Bn、Cbz或Fmoc;

[0123] Y和Z为离去基团,所述离去基团选自下组:卤素或者OTf;

[0124] 所述第一种碱选自下组:KHMS、NaHMS、LiHMS、NaH、NaOMe、NaOEt或 $tBuONa$;

[0125] 所述第二种碱选自下组:TEA、DIPEA、DMAP或N,N-二甲基苯胺;

[0126] R^1 、 R^2 、 R^4 、L、A、B、X、U、V、W和Q的定义如第一方面所述。本发明第三方面,提供一种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种第一方面所述的式(I)化合物、其立体异构

体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药；和药学上可接受的载体。

[0127] 在另一优选例中，所述药物组合物还包含选自下组的药物：PD-1抑制剂（如纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、cemiplimab、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009或上述药物的生物类似药等）、PD-L1抑制剂（如度伐单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗（avelumab）、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F520、GR1405、MSB2311或上述药物的生物类似药等）、CD20抗体（如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、veltuzumab、托西莫单抗、131I-托西莫单抗、替伊莫单抗、90Y-替伊莫单抗、90In-替伊莫单抗、替伊莫单抗（ibritumomab tiuxetan）等）、CD47抗体（如Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01）、ALK抑制剂（如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼）、PI3K抑制剂（如艾代拉里斯、Duvelisib、Dactolisib、Taselisib、Bimiralisib、Omipalisib、Buparlisib等）、BTK抑制剂（如依鲁替尼、Tirabrutinib、阿卡替尼、赞布替尼、Vecabrutinib等）、EGFR抑制剂（如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼、沙普替尼、Naquotinib、吡咯替尼、罗乐替尼、奥希替尼等）、VEGFR抑制剂（如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、司曲替尼、Ningetinib、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等）、HDAC抑制剂（如Givinostat、Tucidinostat、伏立诺他、Fimepinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、Quisinostat、泰克地那林等）、CDK抑制剂（如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Milciclib、Trilaciclib、Lerociclib等）、MEK抑制剂（如司美替尼（AZD6244）、曲美替尼（GSK1120212）、PD0325901、U0126、Pimasertib（AS-703026）、PD184352（CI-1040）等）、mTOR抑制剂（如Vistusertib等）、SHP2抑制剂（如RMC-4630、JAB-3068、TN0155等），或其组合。

[0128] 在另一优选例中，提供一种药物组合物的制备方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明第一方面所述式（I）化合物、立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药进行混合，从而形成药物组合物。

[0129] 本发明第四方面，提供第一方面所述的式（I）化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，或第三方面所述的药物组合物的用途，用于制备预防和/或治疗与KRAS^{G12C}的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

[0130] 本发明第五方面，提供一种预防和/或治疗与KRAS^{G12C}的活性或表达量相关疾病的方法，它包括步骤：向所需患者施用有效量的第一方面所述的式（I）化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，或施用第三方面所述的药物组合物。

[0131] 在另一优选例中，所述的疾病是肿瘤或失调性疾病。

[0132] 在另一优选例中，所述疾病选自下组：肺癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、结直肠癌、骨癌、肾癌、胃癌、肝癌、大肠癌、黑色素瘤、淋巴瘤、血癌、脑瘤、骨髓瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、皮肤癌。

[0133] 本发明第六方面，提供一种非诊断性、非治疗性地抑制KRAS^{G12C}的方法，它包括步骤：向所需患者施用有效量的第一方面所述的式（I）化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，或施用第三方面所述的药物组合物。

[0134] 本发明第七方面,提供一种体外抑制抑制KRAS^{G12C}的方法,包括步骤:将第一方面所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药或第三方面所述的组合物,与体细胞接触。

[0135] 在另一优选例中,所述体细胞来自灵长动物(如人)。

[0136] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

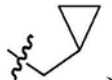
[0137] 本发明人经过长期而深入的研究,意外地制备了一类新型的KRAS^{G12C}有选择性抑制作用和/或更好药效学性能的化合物。在此基础上,发明人完成了本发明。

[0138] 术语

[0139] 在本发明中,除非特别指出,所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

[0140] 通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言, -CH₂O- 等同于 -OCH₂-。

[0141] 术语“烷基”是指直链或支链烷烃基,其可包括任何数量的碳原子,其中,“C₁-C₁₈烷基”是指包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个碳原子,优选例如C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆、C₁-C₇、C₁-C₈、C₁-C₉、C₁-C₁₀、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅、C₂-C₆、C₃-C₄、C₃-C₅、C₃-C₆、C₄-C₅、C₄-C₆或C₅-6。典型的“烷基”包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、

叔丁基、异丁基、 戊基、异戊基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基,十二烷基等等。本发明中,烷基还包括取代烷基。“取代烷基”是指烷基中的一个或多个位置被取代,尤其是1-4个取代基,可在任何位置上取代。

[0142] 术语“环烷基”是指完全饱和的环状烃类化合物基团,其中,“C₃-C₂₀环烷基”是指包含3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子的完全饱和的环状烃类化合物基团,包括1-4个环,每个环中含有3-8个碳原子。优选地为C₃-C₄、C₃-C₅、C₃-C₆、C₃-C₇、C₃-C₈、C₃-C₉、C₃-C₁₀。“取代环烷基”是指环烷基中的一个或多个位置被取代,尤其是1-4个取代基,可在任何位置上取代。本发明中,“环烷基”意在包含“取代环烷基”。

[0143] 术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的环状基团,其中,“3-20元杂环基”是指包含3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个环原子的完全饱和的或部分不饱和的环状基团(包含但不限于如3-7元单环,6-11元双环,或8-16元三环系统),其中至少有一个杂原子存在于至少有一个碳原子的环中。每个含有杂原子的杂环可以带有1、2、3或4个杂原子,这些杂原子选自氮、氧或硫,其中氮或硫可以被氧化,氮也可以被季铵化。杂环基团可以连接到环或环系分子的任何杂原子或碳原子的残基上。典型的单环杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、六氢吡啶基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啡啉基、硫代吗啡啉基、硫代吗啡啉亚砷基、硫代吗啡啉砷基、1,3-二噁烷基和四氢-1,1-二氧噻吩等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基;其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其

他基团通过单键相连接,或者通过环上的任意两个或两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接;杂环基团可以是取代的或者未取代的。

[0144] 术语“芳基”是指芳香环状烃类化合物基团,其中,“C₆-C₁₄芳基”是指包含6、7、8、9、10、11、12、13或14个环碳原子的芳香环状烃类化合物基团,具有1-5个环,尤其指单环和双环基团,如苯基、联苯基或萘基。凡含有两个或两个以上芳香环(双环等),芳基基团的芳香环可由单键联接(如联苯),或稠合(如萘、蒽等等)。“取代芳基”是指芳基中的一个或多个位置被取代,尤其是1-3个取代基,可在任何位置上取代。

[0145] 术语“杂芳基”指包含1-4个杂原子芳香环状烃类化合物基团,其中,杂原子选自氧、氮和硫。其中,“5-14元杂芳基”是指包含5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子的芳香环状烃类化合物基团,其中环原子中含有1-4个选自N、O、S的杂原子。杂芳基优选5至10元环,更优选为5元或6元,杂芳基包括但不限于吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三氮唑基、三氮唑基及四氮唑基等。

[0146] 术语“烷氧基”是指具有直链或支链或环状烷氧基,其中,“C₁-C₁₈烷氧基”是指具有1至18个碳原子的直链或支链或环状烷氧基,包含C₁-C₁₈烷基-O-、-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基,优选为C₁-C₈烷氧基,更优选C₁-C₆烷氧基,烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

[0147] “环烯基”是指具有一个或多个双键的环状烃基,其中,“C₄-C₁₀环烯基”是指具有一个或多个双键,包含4、5、6、7、8、9或10个碳原子的环状烃基,优选地为C₄-C₆环烯基,环烯基包括但不限于:环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

[0148] 术语“酯基”是指带有结构-COOR的基团,其中R代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中,烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。

[0149] 术语“胺基”是指带有结构-NRR'的基团,其中R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中,烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。R和R'可以相同或不同,R和R'同时为H时,胺基为-NH₂。胺基的实例包括但不限于甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基等。

[0150] 术语“酰胺基”是指带有结构-CONRR'的基团,其中R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中,烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。R和R'可以相同或不同。

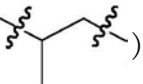
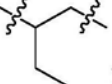
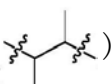
[0151] 术语“磺酰胺基”是指带有结构-SO₂NRR'的基团,其中R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中,烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。R和R'可以相同或不同。

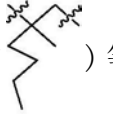
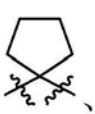
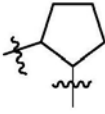
[0152] 术语“胺基磺酰基”是指带有结构-NRSO₂R'的基团,其中R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、

杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中，烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。R和R'可以相同或不同。

[0153] 术语“脲基”是指带有结构-NRCONR'R''的基团，其中R、R'和R''可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基。其中，烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基具有如上所述的定义。R、R'和R''可以相同或不同。

[0154] 当取代基为非末端取代基或者相关基团脱掉一个H原子时，其为相应基团的亚基，通常为二价基团，例如烷基脱掉一个H原子后为亚烷基（例如：亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异

丙基（如 ）、亚丁基（如  或 ）、亚戊基（如 ）、亚己基（如

 或 ）、亚庚基（如 ）等）、环烷基对应亚环烷基（如：、、

 等）、杂环基对应亚杂环基（如如：、）、环烷基对应亚杂环

基（如：、、 等）、烷氧基对应亚烷氧基（-CH₂O-、-CH₂CH₂-O-CH₂-、-CH₂OCH₂CH₂CH₂-）等。

[0155] 术语“卤素”或“卤”是指氯、溴、氟、碘。

[0156] 术语“卤代”是指基团中的H被卤素取代。

[0157] 术语“氘代”是指基团中的H被氘取代。

[0158] 术语“羟基”是指带有结构OH的基团。

[0159] 术语“硝基”是指带有结构NO₂的基团。

[0160] 术语“氰基”是指带有结构CN的基团。

[0161] 除非另外说明，假定任何不满价态的杂原子有足够的氢原子补充其价态。

[0162] 如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中包括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的，例如传染病或增生性疾病。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

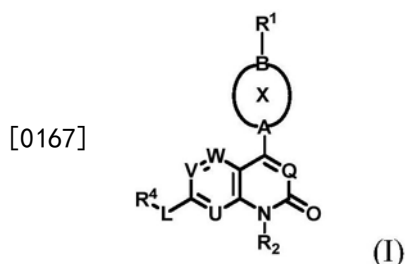
[0163] 在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所

取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基,或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明,某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基,所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本发明中,未特别说明的情况下,所述基团包含相应的取代基团及亚基,例如:烷基包含取代烷基、环烷基包含取代的环烷基、芳基包含取代芳基、杂芳基包含取代杂芳基、杂环基包含取代杂环基等。本领域技术人员应理解,本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团:如氢、氘、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,后者如三氟甲基或包含 Cl_3 的烷基)、腈基、硝基、氧(如 $=\text{O}$)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、C2-C6烯基、C4-C10环烯基、C2-C6炔基、杂环基、芳基、杂芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$,其中在此出现的 R_a 可以独立表示氢、氘、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、C2-C6烯基、C3-C10环烯基、C2-C6炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C6-C14芳基, R_b 、 R_c 和 R_d 可以独立表示氢、氘、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C6-C14芳环,或者说 R_b 和 R_c 与N原子一起可以形成杂环; R_e 可以独立表示氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、C2-C6烯基、C3-C6环烯基、C2-C6炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C6-C14芳环。上述典型的取代基,如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环基、杂芳基或芳基及其相应的取代基团和亚基可以任选取代,其中,所述的烷基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基或芳基具有如上所述的定义。

[0164] 活性成分

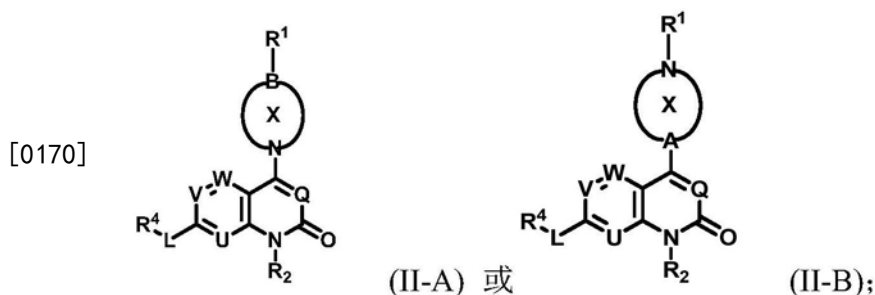
[0165] 如本文所用,术语“本发明的化合物”或“本发明的活性成分”可互换使用,指式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物(如氘代化合物)或前药。该术语还包括外消旋体、光学异构体。

[0166] 所述式(I)化合物具有如下结构:



[0168] 其中, R^1 、 R^2 、 R^4 、L、U、V、W、Q、A、B、X的定义如上所述。

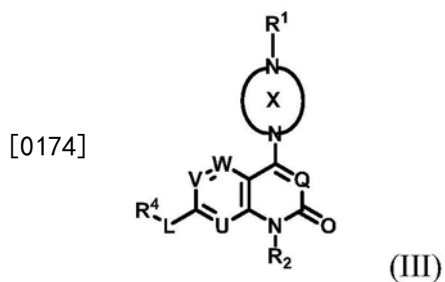
[0169] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(II-A)或(II-B)所示的结构:



[0171] 式中:

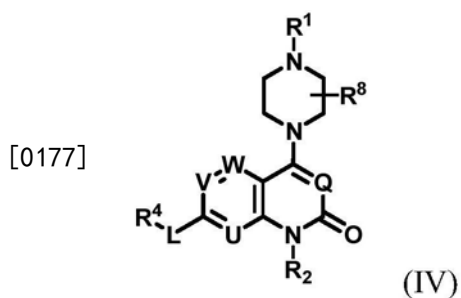
[0172] R^1 、 R^2 、 R^4 、A、B、L、X、U、V、W、Q的定义如上所述。

[0173] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(III)所示结构:



[0175] R^1 、 R^2 、 R^4 、X、L、U、V、W、Q的定义如上所述。

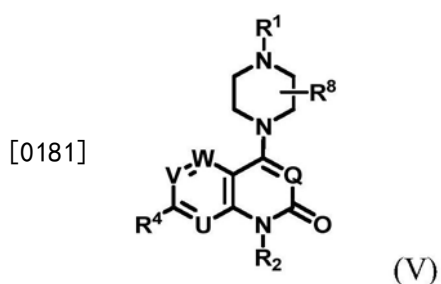
[0176] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(IV)所示结构:



[0178] 式中:

[0179] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、L、U、V、W、Q的定义如上所述。

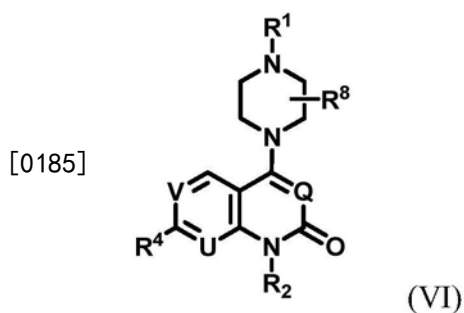
[0180] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(V)所示结构:



[0182] 式中:

[0183] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、W、Q的定义如上所述。

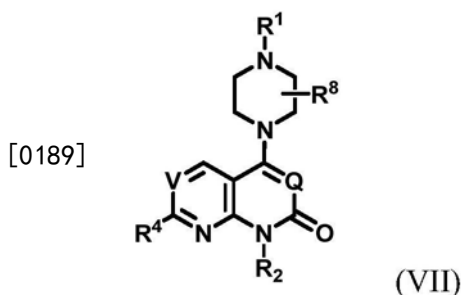
[0184] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(VI)所示结构:



[0186] 式中:

[0187] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、U、V、Q的定义如上所述。

[0188] 优选地,所述的式(I)化合物具有式(VII)所示的结构:



[0190] 式中：

[0191] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、V、Q的定义如上所述。

[0192] 优选地，上述各式（即I-VII）中， R^1 选自下组： $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 、 $-S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ 、 $-NR^6C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 或 $-NR^6S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ ；

[0193] 其中， R^A 独立地选自下组：氢、氘、氟、氰基或者 C_1 - C_3 烷基；各 R^B 相同或不同，且独立地选自下组：氢、氘、氰基或者 C_1 - C_3 烷基；其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个（如2、3、4或5个）取代基取代：氘、卤素、氰基、胺基、 C_3 - C_7 环烷基、4-7元杂环基、 NHR^9 或 NR^9R^{10} ； R^9 和 R^{10} 各自独立地为 C_1 - C_3 烷基；或 R^9 、 R^{10} 与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-8元杂环基；

[0194] R^6 选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、 C_1 - C_6 烷基、氘代 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氘代 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、4-8元杂环基、 C_6 - C_{14} 芳基、5-14元杂芳基；

[0195] 其中，所述“取代”未特别说明的情况下，均是指被选自下组的一个或多个基团取代：氢、氘、 C_1 - C_6 烷基、氘代 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氘代 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、4-8元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、酰胺基、磺酰胺基或脒基； R_b 、 R_c 可以独立表示氢、氘、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或 C_6 - C_{14} 芳环，或者说 R_b 和 R_c 与N原子一起可以形成4-8元杂环基； R_e 可以独立表示氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烯基、 C_2 - C_6 炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或 C_6 - C_{14} 芳环；

[0196] 限定条件为：

[0197] 当B为N时， R^1 选自下组： $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 或 $-S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ ；

[0198] 当B为CH或 CR^5 时， R^1 选自下组： $-NR^6C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ 或 $-NR^6S(O)_2C(R^A)=C(R^B)_2$ ，更优选地， R^1 为 $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_2$ ，其中， R^A 独立地选自下组：氢、氟；各 R^B 相同或不同，且独立地选自下组：氢或 C_1 - C_3 烷基，其中，所述烷基可以被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素、氰基、胺基、 C_3 - C_7 环烷基、4-7元杂环基、 NHR^9 或 NR^9R^{10} ； R^9 和 R^{10} 各自独立地为 C_1 - C_3 烷基；或 R^9 、 R^{10} 与其连接的N原子一起构成4-8元杂环基。

[0199] 优选地，上述各式中， R^2 选自取代的下组基团：苯基、5-6元杂芳基，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个（如2、3、4或5个）基团取代： R' 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-P(=O)R'R''$ ； R' 、 R'' 相同或不同，各自独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 环烯基、4-8元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-10元杂芳基；或当 R' 和 R'' 连接于同一个N原子时， R' 、 R'' 与其连接的N原子一起构成取代或未取代的4-6元杂环基；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个

(如2、3、4或5个)基团取代:氢、氘、C₁-C₆烷基、氘代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氘代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-8元杂环基、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脒基。

[0200] 优选地,上述各式中,R⁴选自取代或未取代的下组基团:苯基或5-6元杂芳基,其中,所述取代是指被选自下组的一个或多个(如2、3、4或5个)基团取代:氢、氘、卤素、酯基、NR_bC(=O)OR_e、OC(=O)NR_bR_c、胺基、卤代C₁-C₁₈烷基、羟基;R_b、R_c可以独立表示氢、氘、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环,或者说R_b和R_c与N原子一起可以形成4-8元杂环基;R_e可以独立表示氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烯基、C₂-C₆炔基、4-8元杂环基、5-14元杂芳基或C₆-C₁₄芳环。

[0201] 优选地,上述各式中,Q为N。

[0202] 优选地,上述各式中,V、W各自独立地为CR³,R³为H或卤素;优选地,R³为卤素。

[0203] 优选地,式(IV)、(V)、(VI)、(VII)中,R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团:氢、氘、C₁-C₆烷基、氘代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、氘代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、氨基、羟基、4-8元杂环基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(如2、3、4或5个)基团取代:氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脒基;更优选地,R⁸独立地选自取代或未取代的下组基团:氢、氘、C₁-C₆烷基、氘代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基,其中,所述取代是指被氰基取代。

[0204] 本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明,本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”,指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外,当本发明中的化合物含一个碱性片段时,它包括但不限于吡啶或咪唑,含一个酸性片段时,包括但不限于羧酸,可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的(即无毒,生理可接受的)盐是首选,虽然其他盐类也有用,例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐,例如,化合物I与一定量如等当量的酸或碱反应,在介质中盐析出来,或在水溶液中冷冻干燥得来。

[0205] 本发明中的化合物含有的碱性片段,包括但不限于胺或吡啶或咪唑环,可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐(如用醋酸或三卤代醋酸,如三氟乙酸)、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(如,2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如,2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(如3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐,水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如对甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等

[0206] 本发明的某些化合物可能含有的酸性片段,包括但不限于羧酸,可能会和各种有机或无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐,碱土金属盐如钙、镁盐,和有机碱形成的盐(如有机胺),如苄星、二环己基胺、海巴胺(与N,N-二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐,如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物),二烷基硫酸盐(如,硫酸二甲酯、二

乙酯,二丁酯和二戊酯),长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物),芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

[0207] 本发明中化合物的前药及溶剂合物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物,在治疗相关疾病时,经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂合物,如水合物。

[0208] 本发明中的化合物、盐或溶剂合物,可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

[0209] 所有化合物的立体异构体(例如,那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子),包括其对映体形式和非对映形式,都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如,作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性),或者也可能是混合物,如消旋体,或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有S或R两种构型,由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决,例如分步结晶,或通过衍生为非对映异构体分离结晶,或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到,包括但不限于传统的方法,例如与光学活性酸成盐后再结晶。

[0210] 本发明中的化合物,依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于90%,例如,等于或大于95%,等于或大于99% (“非常纯”的化合物),在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

[0211] 本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内,无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(Z)和反式(E)两种烯烃异构体,以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

[0212] 在整个说明书中,基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

[0213] 特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说,化学元素与Periodic Table of the Elements,CAS version,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed.中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外,有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,也有说明,其全部内容纳入参考文献之列。

[0214] 本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物,包括其顺式和反式异构体、R和S对映异构体、非对映体、(D)型异构体、(L)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基,如烷基。所有异构体以及它们的混合物,都包涵在本发明中。

[0215] 按照本发明,同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如,在只有两个异构体的混合物可以有以下组合:50:50,60:40,70:30,80:20,90:10,95:5,96:4,97:3,98:2,99:1,或100:0,异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率,及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

[0216] 本发明还包括同位素标记的化合物,等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素,分别如²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。本发明中的化合物,或对映体、非对映体、异构体,或药

学上可接受的盐或溶剂化物,其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物,例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素也在其中,在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氘,即 ^3H 和碳-14,即 ^{14}C ,它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外,较重同位素取代如氘,即 ^2H ,由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势,例如在体内增加半衰期或减少用量,因此,在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法,通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂,用批露在示例中的方案可以制备。

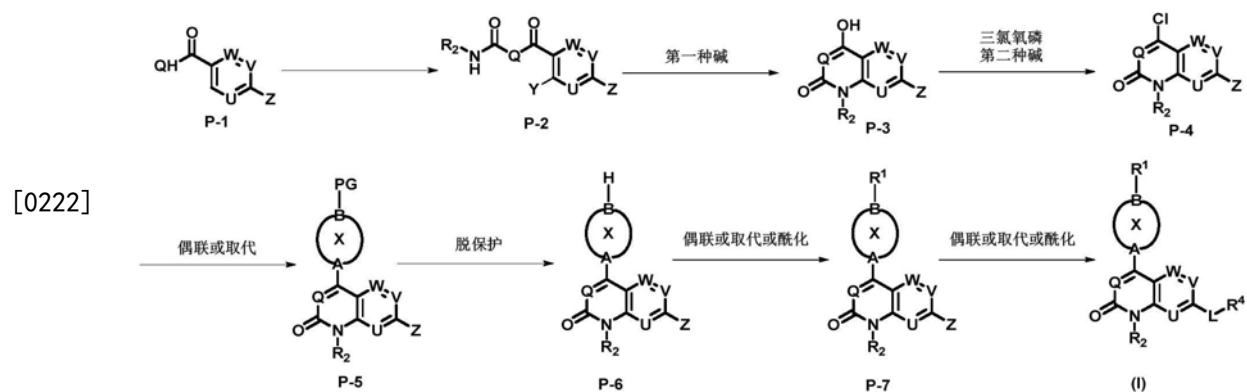
[0217] 如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成,它可以不对称合成制备,或用手性辅剂衍生化,将所产生的非对映混合物分离,再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外,如果分子中含有一个碱性官能团,如氨基酸,或酸性官能团,如羧基,可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐,再通过分离结晶或色谱等常规手段分离,然后就得到了纯的对映体。

[0218] 本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物,以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药,也包含在本申请的权利要求中。

[0219] 制备方法

[0220] 下面更具体地描述本发明式(I)结构化合物的制备方法,但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

[0221] 典型地,本发明化合物的制备工艺流程如下,其中所用原料和试剂如无特殊说明,均可通过商业途径购买或按照已报道的文献合成。

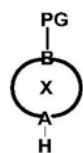


[0223] (i) 在惰性溶剂(如四氢呋喃)中,式P-1化合物先与草酰氯反应,然后与胺基化合物 $\text{R}_2\text{-NH}_2$ 反应,得到式P-2化合物;

[0224] (ii) 在惰性溶剂(如四氢呋喃)中,在第一种碱作用下,式P-2化合物关环,得到式P-3化合物;

[0225] (iii) 在惰性溶剂(如乙腈)中,式P-3化合物与三氯氧磷在第二种碱作用下,得到式P-4化合物;

[0226] (iv) 在惰性溶剂(如乙腈)中,碱(如N,N-二异丙基乙胺)存在下,式P-4化合物与



通过偶联或者取代反应,得到式P-5化合物;

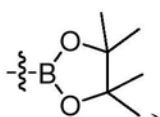
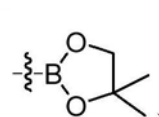
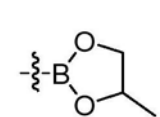
[0227] (v) 在惰性溶剂(如二氯甲烷)中,酸(如三氟乙酸)存在下,式P-5化合物脱保护,得到式P-6化合物;

[0228] (vi) 在惰性溶剂(如二氯甲烷)中,碱(如N,N-二异丙基乙胺)存在下,式P-6化合物与 R_1E 通过偶联、取代或酰化反应,得到式P-7化合物;

[0229] (vii) 在惰性溶剂(如二氧六环/水)中,碱(如乙酸钾)和催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)存在下,式P-7与 R_4-L-E_1 通过偶联、取代或者酰化反应,得到式(I)化合物;

[0230] 式中,

[0231] E为卤素、OH、 $OCOR^1$ 、 $OCO(^iBu)$ 等;

[0232] E_1 为 $-BH_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、、、、 $-Sn(Bu)_3$ 、 $-ZnBr$ 等;

[0233] PG为氨基保护基,所述保护基选自下组:Boc、Bn、Cbz或Fmoc;

[0234] Y和Z为离去基团,所述离去基团选自下组:卤素或者OTf;

[0235] 所述第一种碱选自下组:KHMSD、NaHMSD、LiHMSD、NaH、NaOMe、NaOEt或 $tBuONa$;

[0236] 所述第二种碱选自下组:TEA、DIPEA、DMAP或N,N-二甲基苯胺;

[0237] R^1 、 R^2 、 R^4 、L、A、B、X、U、V、W和Q的定义如上所述。

[0238] 上述反应步骤中,反应溶剂、反应催化剂、反应所用的碱、反应温度、反应时间等,本领域技术人员可以根据具体的反应物进行选择。

[0239] 药物组合物和施用方法

[0240] 本发明所述的药物组合物用于预防和/或治疗以下疾病:炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代谢性疾病。

[0241] 式(I)所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给药时,原来药物的给药方式和剂量可以保持不变,而同时或随后服用式(I)的化合物。当式(I)化合物与其它一种或几种药物同时服用时,可以优选使用同时含有一种或几种已知药物和式(I)化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式(I)化合物与其它一种或几种已知药物。当式(I)化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时,式(I)化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

[0242] 可以与式(I)所述化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于:PD-1抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、cemiplimab、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009或上述药物的生物类似药等)、PD-L1抑制剂(如度伐单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗(avelumab)、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311或上述药物的生物类似药等)、CD20抗体(如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、veltuzumab、托西莫单抗、 ^{131}I -托西莫单抗、替伊莫单抗、 ^{90}Y -替伊莫单抗、 ^{90}In -替伊莫单抗、替伊莫单抗(ibrutumomab tiuxetan)等)、CD47抗体(如Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、

TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、PI3K抑制剂(如艾代拉里斯、Duvelisib、Dactolisib、Taselisib、Bimiralisib、Ompalisib、Buparlisib等)、BTK抑制剂(如依鲁替尼、Tirabrutinib、阿卡替尼、赞布替尼、Vecabrutinib等)、EGFR抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼、沙普替尼、Naquotinib、吡咯替尼、罗乐替尼、奥希替尼等)、VEGFR抑制剂(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、司曲替尼、Ningetinib、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等)、HDAC抑制剂(如Givinostat、Tucidinostat、伏立诺他、Fimepinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、Quisinostat、泰克地那林等)、CDK抑制剂(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Milciclib、Trilaciclib、Lerociclib等)、MEK抑制剂(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、Pimasertib(AS-703026)、PD184352(CI-1040)等)、mTOR抑制剂(如Vistusertib等)、SHP2抑制剂(如RMC-4630、JAB-3068、TN0155等),或其组合。

[0243] 本发明所述药物组合物的剂型包括(但不限于):注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用擦剂、控释型或缓释型或纳米制剂。

[0244] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂,更佳地,含有10-1000mg本发明化合物/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

[0245] “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和,而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0246] 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

[0247] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0248] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质

和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0249] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0250] 除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0251] 除了活性化合物外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0252] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0253] 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要的推进剂一起混合。

[0254] 本发明治疗方法可以单独施用,或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

[0255] 使用药物组合物时,是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人),其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于60kg体重的人而言,日给药剂量通常为1~2000mg,优选50~1000mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

[0256] 本发明还提供了一种药物组合物的制备方法,包括步骤:将药学上可接受的载体与本发明所述式(I)化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合,从而形成药物组合物。

[0257] 本发明还提供了一种治疗方法,它包括步骤:给需要治疗的对象施用本发明中所述式(I)化合物、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或施用本发明所述的药物组合物,用于选择性地抑制KRAS^{G12C}。

[0258] 与现有技术相比,本发明具有以下主要优点:

[0259] (1) 所述化合物对KRAS^{G12C}具有很好的选择性抑制作用;

[0260] (2) 所述化合物具有更好的药效学、药代动力学性能和更低的毒副作用。

[0261] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0262] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0263] 本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。

[0264] NMR是使用Bruker AVANCE-400核磁仪检测的,测定溶剂包含氘代二甲亚砜(DMSO-d₆)、氘代丙酮(CD₃COCD₃)、氘代氯仿(CDCl₃)及氘代甲醇(CD₃OD)等,内标采用四甲基硅烷

(TMS), 化学位移以百万分之一 (ppm) 的单位计量。

[0265] 液质联用色谱 (LC-MS) 是使用 Waters SQD2 质谱仪检测的。HPLC 的测定使用 Agilent 1100 高压色谱仪 (Microsorb 5micron C18 100x 3.0mm 色谱柱)。

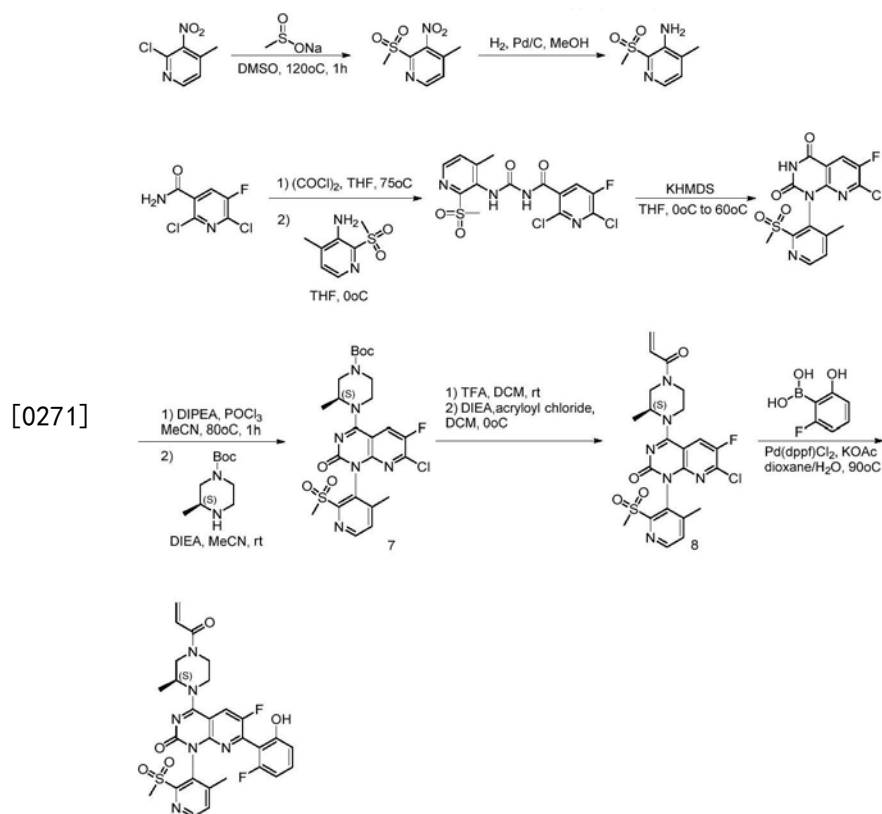
[0266] 薄层层析硅胶板使用青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的是 0.15-0.20mm, 制备薄层色谱采用的是 0.4mm-0.5mm。柱层析一般使用青岛硅胶 200-300 目硅胶作为载体。

[0267] 本发明实施例中的起始原料都是已知并有市售的, 或者可以采用或按照本领域已报道的文献资料合成的。

[0268] 除特殊说明外, 本发明所有反应均在干燥的惰性气体 (如氮气或氩气) 保护下通过连续磁力搅拌进行, 反应温度均为摄氏度。

[0269] 实施例

[0270] 实施例 1 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的制备



[0272] 第1步. 4-甲基-2-(甲磺酰基)-3-硝基吡啶的制备

[0273] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶 (3g, 17.4mmol) 溶于25毫升二甲亚砜中, 向此溶液中加入甲基亚磺酸钠 (2.7g, 26.2mmol)。将此混合物于120度搅拌1小时, 用100毫升水淬灭, 然后用100毫升乙酸乙酯萃取3次。合并有机相以50毫升盐水洗涤3次, 然后有机相干燥, 浓缩。残留固体以乙醇/甲醇/乙酸乙酯 (40毫升/5毫升/5毫升) 打浆, 抽滤、干燥得到目标化合物 (2.3g, 61%)。

[0274] 第2步. 4-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶-3-胺的制备

[0275] 将4-甲基-2-(甲磺酰基)-3-硝基吡啶 (2.2g, 10.2mmol) 溶于110毫升甲醇中, 向此溶液中加入10% 钯碳 (50%w/w, 660mg)。将此混合物于氢气氛围中室温搅拌5小时。抽滤除去催化剂, 滤液浓缩, 硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1到2:1) 得到目标化合物 (820mg,

收率:41%)。

[0276] LC-MS:m/z 187 (M+H)⁺。

[0277] 第3步. 2,6-二氯-5-氟-N-(((4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺的制备

[0278] 将2,6-二氯-5-氟烟酰胺(873mg, 4.2mmol)溶于15毫升无水四氢呋喃中,向此溶液中缓慢滴加草酰氯(3.6mL, 42.0mmol)的二氯甲烷(4.5mL)溶液。滴加完毕后,将此混合物于75度回流搅拌2小时,然后减压浓缩至干。残留物以15毫升无水四氢呋喃稀释,冷却至零度。将4-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶-3-胺(820mg, 4.4mmol)溶于6毫升无水四氢呋喃中,然后滴加进上述溶液中。反应液在零度下搅拌2小时,饱和氯化铵/饱和食盐水(V:V=1:1, 30mL)淬灭,然后用二氯甲烷/甲醇(V:V=10:1, 30mL)萃取3次。合并有机相干燥,浓缩,残留固体以石油醚/乙酸乙酯(2:1, 25mL)打浆,抽滤,干燥,得到目标化合物(1.36g, 收率:77%)。

[0279] LC-MS:m/z 421 (M+H)⁺。

[0280] 第4步. 7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备

[0281] 将2,6-二氯-5-氟-N-(((4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(1.13g, 2.7mmol)悬浮于34毫升四氢呋喃中,冰浴下滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾(1摩四氢呋喃溶液, 6.2mL, 6.2mmol)。滴加完毕后反应液变澄清。反应液60度搅拌2小时,40毫升饱和氯化铵淬灭,然后以40毫升乙酸乙酯萃取3次。合并乙酸乙酯层干燥,浓缩。残留固体以石油醚/乙酸乙酯(V:V=1:1, 25mL)打浆,抽滤,干燥得到目标化合物(870mg, 收率:84%)。

[0282] LC-MS:m/z 385 (M+H)⁺。

[0283] 第5步. (S)-叔丁基4-(7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯的制备

[0284] 将7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg, 0.8mmol)悬浮于9毫升乙腈中,滴加N,N-二异丙基乙胺(0.77mL, 4.7mmol)和三氯氧磷(0.36mL, 3.9mmol),反应液变澄清。将反应液于80度搅拌1小时,减压浓缩至干。残留物溶解在12毫升乙腈中,冷却至零度,加入N,N-二异丙基乙胺(0.4mL, 2.3mmol)和(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(188mg, 0.9mmol)。反应液在室温下搅拌1小时,用饱和的碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭,再以20毫升乙酸乙酯萃取3次。合并乙酸乙酯层干燥,浓缩,硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯=3:1到纯乙酸乙酯)得到目标化合物(328mg, 收率:74%)。

[0285] LC-MS:m/z 567 (M+H)⁺。

[0286] 第6步. (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的制备

[0287] 将(S)-叔丁基4-(7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯(328mg, 0.6mmol)溶于4毫升二氯甲烷中,加入1毫升三氟乙酸,反应液室温搅拌2小时,浓缩干,残留物与15毫升二氯甲烷共蒸3次得粗品。将该粗品溶解在6毫升二氯甲烷中,冷却至零度,滴加N,N-二异丙基乙胺(0.38mL, 2.3mmol)和丙烯酰氯(63mg, 0.7mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液。反应液在零度下搅拌30分钟,20毫升饱和碳酸氢钠淬灭,并以20毫升二氯甲烷萃取3次。合并二氯甲烷层,干燥,浓缩,残留物以硅胶柱分离(二氯甲烷:甲醇=60:1)得到目标化合物(200mg, 收率:67%)。

[0288] LC-MS:m/z 521 (M+H)⁺。

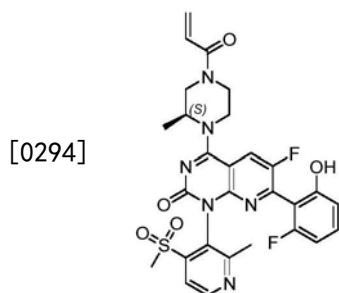
[0289] 第7步. 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(甲基磺基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的制备

[0290] 将(S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(4-甲基-2-(甲基磺基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(126mg, 0.24mmol)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(49mg, 0.31mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(20mg, 0.024mmol)和乙酸钾(95mg, 0.97mmol)悬浮于二氧六环/水(7mL/0.7mL)混合溶剂中, 氮气置换3次, 并于90度加热搅拌2.5小时。反应液冷却至室温后, 加入20毫升半饱和碳酸氢钠溶液, 并以20毫升乙酸乙酯萃取3次。合并乙酸乙酯层, 干燥, 浓缩, 残留物以硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=100:1到60:1)得到目标化合物(45mg, 收率: 31%)。

[0291] LC-MS:m/z 597 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.65-8.63 (m, 1H), 8.57 (brs, 1H), 7.89 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.71-6.56 (m, 3H), 6.40 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.81 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.10-4.50 (m, 3H), 4.10-3.50 (m, 3H), 3.27 (d, J=2.4Hz, 3H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.28 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.53 (m, 3H)。

[0292] 按照实施例1的方法以不同的起始原料合成了以下化合物:

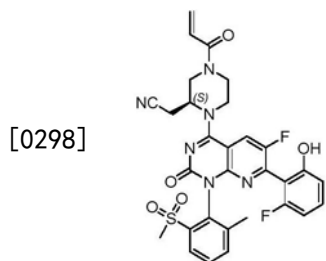
[0293] 实施例2 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-甲基-4-(甲基磺基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0295] LC-MS:m/z 597 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.93 (d, J=5.2Hz, 1H),

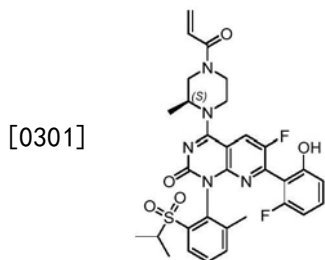
[0296] 8.65 (brs, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 3H), 6.45-6.39 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 5.25-4.30 (m, 3H), 4.20-3.50 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.46 (d, J=10.0Hz, 3H), 1.51-1.48 (m, 3H)。

[0297] 实施例3 2-((2S)-4-丙烯酰-1-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-甲基-6-(甲基磺基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



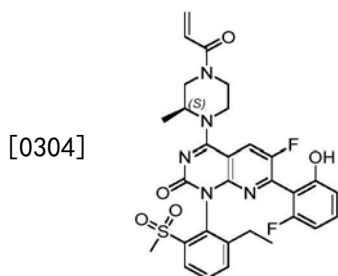
[0299] LC-MS:m/z 621 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.01-8.91 (m, 1H), 8.11 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.75 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 3H), 6.46 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.75-3.40 (m, 6H), 3.10 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.18 (d, J=10.8Hz, 3H)。

[0300] 实施例4 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(异丙基磺基)-6-甲基苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



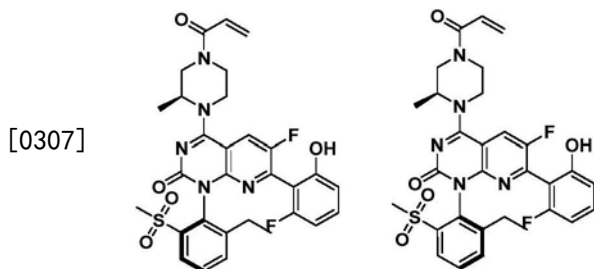
[0302] LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.98-8.94 (m, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.71-6.54 (m, 3H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.10-4.30 (m, 3H), 4.10-3.00 (m, 5H), 2.16 (d, J=8.4Hz, 3H), 1.52 (brs, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 1.16-1.14 (m, 3H).

[0303] 实施例5 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-乙基-6-(甲磺酰)苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0305] LC-MS: m/z 610 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.87 (dd, J=9.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 3H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.10-4.38 (m, 3H), 4.10-3.50 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.59-2.41 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 3H).

[0306] 实施例5-1通过手性分离得到两个异构体实施例5A和实施例5B:



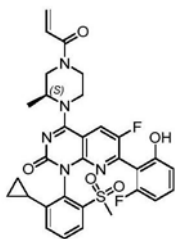
[0308] 实施例5A: LC-MS: m/z 610 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 6.76-6.53 (m, 3H), 6.44 (d, J=16.3Hz, 1H), 5.84 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.22-3.41 (m, 3H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.21 (t, J=6.7Hz, 3H).

[0309] 实施例5B: LC-MS: m/z 610 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 1H), 7.90 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.44 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.84 (d, J=10.2Hz, 1H), 5.12-4.29 (m, 3H),

3.99 (m, 1H) , 3.69 (m, 2H) , 3.22 (m, 4H) , 2.69-2.37 (m, 2H) , 1.66-1.43 (m, 3H) , 1.25-1.12 (m, 3H) .

[0310] 实施例6 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-环丙基-6-(甲基磺酰基)苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

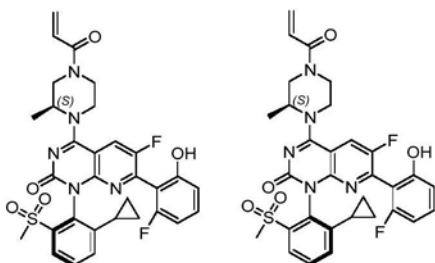
[0311]



[0312] LC-MS: m/z 622 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H) , 8.08 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.67-7.63 (m, 1H) , 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.29-7.23 (m, 1H) , 6.75-6.50 (m, 3H) , 6.44-6.39 (m, 1H) , 5.83-5.80 (m, 1H) , 5.04-4.38 (m, 3H) , 4.06-3.55 (m, 3H) , 3.24-3.02 (m, 4H) , 1.55-1.49 (m, 4H) , 0.85-0.56 (m, 4H) .

[0313] 实施例6-1通过手性分离得到两个异构体实施例5A和实施例5B:

[0314]

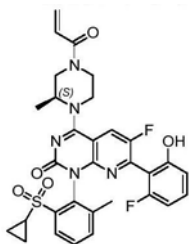


[0315] 实施例6A: LC-MS: m/z 622 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H) , 8.10 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.90 (d, J=8.9Hz, 1H) , 7.67 (t, J=7.9Hz, 1H) , 7.48 (dd, J=7.9, 1.0Hz, 1H) , 7.40-7.17 (m, 1H) , 6.81-6.54 (m, 3H) , 6.43 (dd, J=16.7, 1.3Hz, 1H) , 5.84 (d, J=10.3Hz, 1H) , 5.08 (m, 1H) , 4.59 (m, 2H) , 4.25-3.44 (m, 3H) , 3.31-2.99 (m, 4H) , 1.70 (m, 1H) , 1.51 (s, 3H) , 0.96-0.78 (m, 2H) , 0.65 (m, 2H) .

[0316] 实施例6B: LC-MS: m/z 622 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H) , 8.10 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.67 (t, J=7.9Hz, 1H) , 7.47 (d, J=7.7Hz, 1H) , 7.36-7.19 (m, 1H) , 6.68 (m, 3H) , 6.43 (d, J=16.6Hz, 1H) , 5.84 (d, J=10.3Hz, 1H) , 4.69 (m, 3H) , 3.98 (m, 1H) , 3.70 (m, 2H) , 3.35-3.02 (m, 4H) , 1.63 (m, 4H) , 0.87 (m, 2H) , 0.67 (m, 2H) .

[0317] 实施例7 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-(环丙基磺酰基)-6-甲基苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶基[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

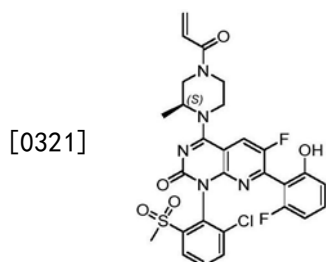
[0318]



[0319] LC-MS: m/z 622 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H) , 7.97-7.85 (m, 2H) , 7.71 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.29-7.23 (m, 1H) , 6.69-6.63 (m, 3H) , 6.44-

6.39 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.05-4.37 (m, 3H), 4.02-3.63 (m, 3H), 3.23-2.78 (m, 2H), 2.19 (d, J=10.8Hz, 3H), 1.41-1.37 (m, 4H), 1.03-0.96 (m, 3H).

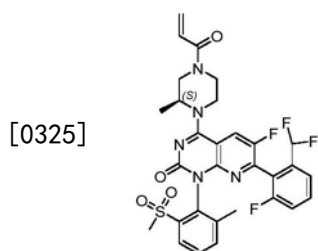
[0320] 实施例8 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氯-6-(甲基磺酰基)苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0322] LC-MS:m/z 616 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.81 (s, 1H), 8.19 (d, J=

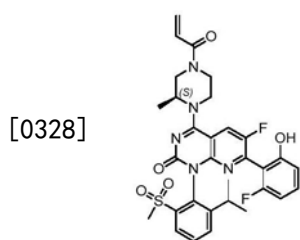
[0323] 8.0Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.70 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 6.74-6.50 (m, 3H), 6.10 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=10.4Hz, 8Hz; 1H), 5.15-4.30 (m, 3H), 4.15-3.39 (m, 3H), 3.31-2.95 (m, 4H), 1.51 (s, 3H).

[0324] 实施例9 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-(二氟甲基)-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0326] LC-MS:m/z 630 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.69-6.30 (m, 3H), 5.82 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.04-4.36 (m, 3H), 4.05-3.62 (m, 3H), 3.27-3.08 (m, 4H), 2.16-2.13 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 3H).

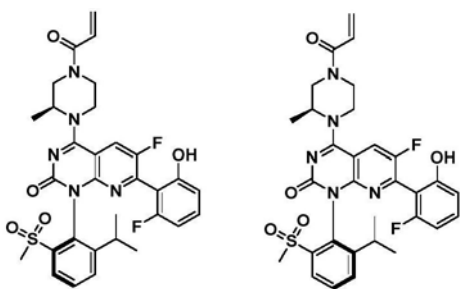
[0327] 实施例10 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-6-(甲基磺酰基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0329] LC-MS:m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.98 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 3H), 6.42 (dd, J=16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 5.82 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.15-4.65 (m, 3H), 4.15-3.50 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.85-2.70 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 3H), 1.25 (dd, J=6.8Hz, 2.4Hz, 3H), 1.05 (t, J=6.4Hz, 3H).

[0330] 实施例10-1通过手性分离得到两个异构体实施例10A和实施例10B:

[0331]

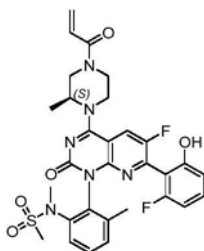


[0332] 实施例10A:LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.31 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.77-6.59 (m, 2H), 6.22 (d, J=16.6Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 2.1Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.88-3.46 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.65 (d, J=6.0Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0333] 实施例10B:LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.33 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.98-7.77 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.79-6.52 (m, 2H), 6.22 (dd, J=16.6, 6.0Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 2.2Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.55-3.91 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (m, 3H).

[0334] 实施例11N-(2-(4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-氧吡喃并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺

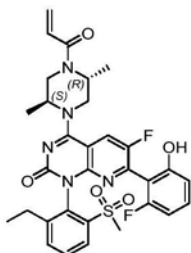
[0335]



[0336] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (brs, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.47 (td, J=7.6Hz, 1.6Hz; 1H), 7.40 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.40 (dd, J=16.8Hz, 1.6Hz; 1H), 6.10 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz; 1H), 5.05-4.25 (m, 3H), 4.10-3.46 (m, 3H), 3.31-2.99 (m, 4H), 2.85 (d, J=2.0Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.54-1.42 (m, 3H).

[0337] 实施例12 4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-(2-乙基-6-(甲基磺酰基)苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

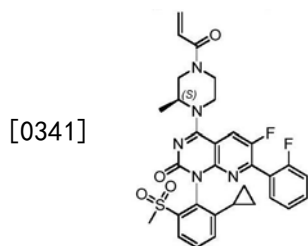
[0338]



[0339] LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03 (t, J=18.4Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.89-7.68 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.71-6.36 (m, 4H), 5.83-5.79 (m, 1H),

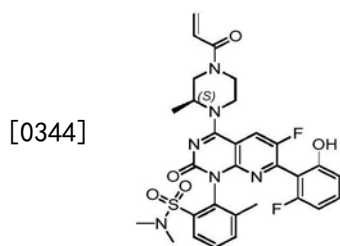
5.12-3.47 (m, 6H), 3.14-3.10 (m, 3H), 2.55-2.37 (m, 2H), 1.51-1.16 (m, 9H).

[0340] 实施例13 (S)-4-(4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-环丙基-6-(甲基磺酰基)苯基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



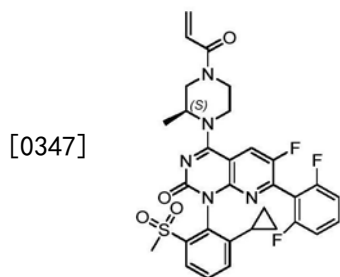
[0342] LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.70-6.52 (m, 1H), 6.41 (dd, J=16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 5.81 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.04-4.36 (m, 3H), 4.05-3.58 (m, 3H), 3.24-3.04 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 3H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.66-0.53 (m, 2H).

[0343] 实施例14 2-(4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-氧吡喃并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)-N,N,3-三甲基苯磺酰胺



[0345] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (brs, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.71-6.51 (m, 3H), 6.41 (dd, J=16.4Hz, 1.6Hz; 1H), 5.82 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz; 1H), 5.16-2.92 (m, 7H), 2.73 (s, 6H), 2.50 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.41 (m, 3H).

[0346] 实施例15 (S)-4-(4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-环丙基-6-(甲基磺基)苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-6-氟吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

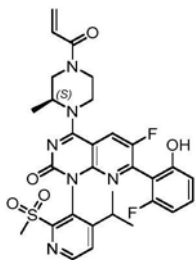


[0348] LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.50 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.92 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.70-6.53 (m, 1H), 6.41 (dd, J=16.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.81 (dd, J=10.4Hz, 2.0Hz, 1H), 5.08-4.28 (m, 3H), 4.09-3.58 (m, 3H), 3.31-3.07 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 3H), 0.78-0.74 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H).

[0349] 实施例16 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-

1-(4-异丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)吡啶基[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

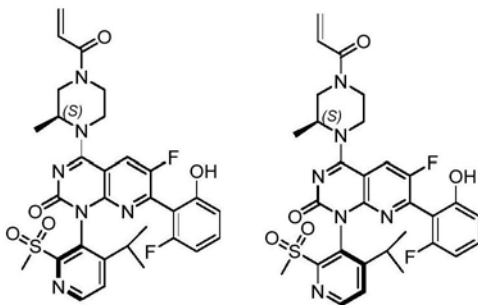
[0350]



[0351] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73-8.70 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.89 (dd, J=9.2Hz, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.40 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.81 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.10-4.34 (m, 3H), 4.04-3.60 (m, 3H), 3.28-3.09 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.27 (dd, J=6.8Hz, 1.6Hz, 3H), 1.07 (t, J=6.4Hz, 3H).

[0352] 实施例16-1通过手性分离得到两个异构体实施例16A和实施例16B:

[0353]

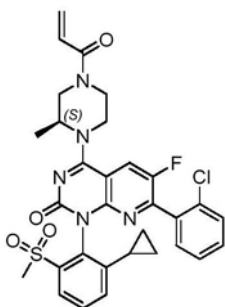


[0354] 实施例16A:LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.70 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.26 (dd, J=15.2, 7.8Hz, 1H), 6.85 (dd, J=15.8, 10.0Hz, 1H), 6.79-6.56 (m, 2H), 6.21 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.77 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H).

[0355] 实施例16B:LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.31 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.26 (dd, J=15.4, 8.1Hz, 1H), 7.01-6.77 (m, 1H), 6.76-6.57 (m, 2H), 6.29-6.11 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 2.0Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.50-3.93 (m, 3H), 3.78-3.40 (m, 2H), 3.30-2.94 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.7Hz, 3H).

[0356] 实施例17 (S)-4-(4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯苯基)-1-(2-环丙基-6-(甲基磺酰基)苯基)-6-氟吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0357]

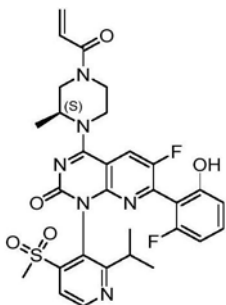


[0358] LC-MS: m/z 622 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.77

(m, 1H), 7.51 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.42 (dd, J=16.8Hz, 2.0Hz, 1H), 5.81 (dd, J=10.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.08-4.33 (m, 3H), 4.07-3.59 (m, 3H), 3.28-3.09 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 3H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.67-0.51 (m, 2H).

[0359] 实施例18 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)吡啶基[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

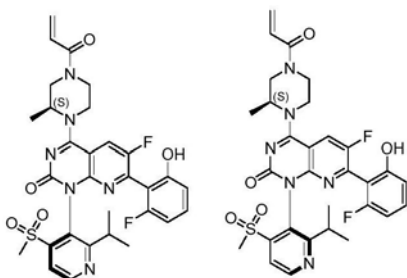
[0360]



[0361] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 8.67 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.71-6.40 (m, 4H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.48-3.68 (m, 7H), 3.15 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 1H), 1.59-1.07 (m, 9H).

[0362] 实施例18-1通过手性分离得到两个异构体实施例18A和实施例18B:

[0363]

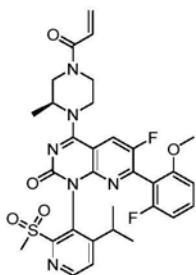


[0364] 实施例18A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.96 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.40 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=15.3, 8.3Hz, 1H), 7.02-6.84 (m, 1H), 6.83-6.64 (m, 2H), 6.26 (dd, J=16.6, 5.1Hz, 1H), 5.82 (dd, J=10.4, 2.3Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.36-2.87 (m, 5H), 1.43-1.33 (m, 3H), 1.17 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 3H).

[0365] 实施例18B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.90 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.35 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.26 (dd, J=15.3, 8.2Hz, 1H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.78-6.57 (m, 2H), 6.21 (d, J=16.6Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 2.1Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.86-3.43 (m, 2H), 3.29-2.81 (m, 5H), 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.12 (t, J=8.2Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6Hz, 3H).

[0366] 实施例19 4-((S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶基[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

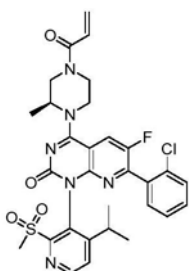
[0367]



[0368] LC-MS: m/z 639 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.71-6.60 (m, 3H), 6.41-6.38 (m, 1H), 5.80 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.04-4.35 (m, 3H), 4.00-3.60 (m, 6H), 3.18 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (m, 3H).

[0369] 实施例20(S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯苯基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

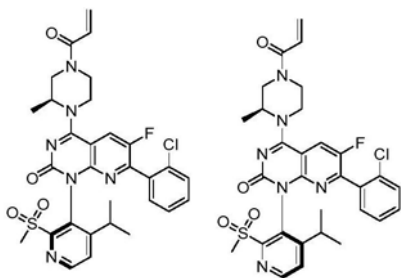
[0370]



[0371] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. δ 8.67-8.65 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 6.61 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.80 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.16-4.36 (m, 3H), 4.02-3.59 (m, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0372] 实施例20-1通过手性分离得到两个异构体实施例20A和实施例20B:

[0373]

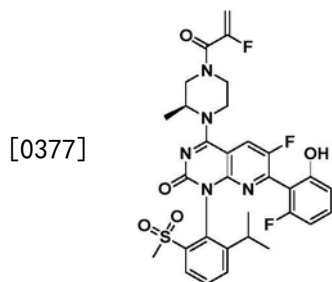


[0374] 实施例20A:LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.41 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 6.86 (dd, J=16.6, 9.3Hz, 1H), 6.22 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.89-5.69 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.93-3.57 (m, 2H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0375] 实施例20B:LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.37 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.30 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.87 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.22 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.78 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.62-3.99 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.94-2.81 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H).

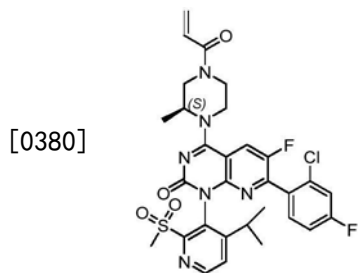
=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[0376] 实施例21 6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((S)-4-(2-氟丙烯酰基)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



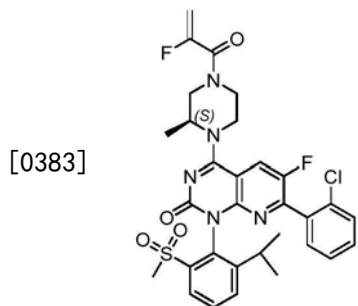
[0378] LC-MS:m/z 642 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.97 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 5.48-5.35 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.53-3.65 (m, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.60-1.03 (m, 9H) .

[0379] 实施例22 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-4-氟苯基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0381] LC-MS:m/z 643 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.68-8.67 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.14 (dd, J=4.4, 2.4Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.4-6.38 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.01-3.62 (m, 6H), 3.18 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07-1.05 (m, 3H) .

[0382] 实施例23 (S)-7-(2-氯苯基)-6-氟-4-(4-(2-氟丙烯酰)-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

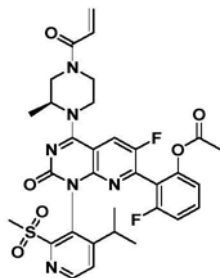


[0384] LC-MS:m/z 642 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.39-7.19 (m, 4H), 5.46-5.33 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.65-3.20 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 3H) .

[0385] 实施例24 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)

基) pyridin-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基乙酸酯

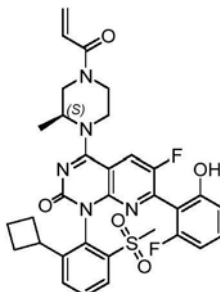
[0386]



[0387] LC-MS: m/z 667 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.67 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.70-6.53 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 5.08-3.63 (m, 6H), 3.17 (m, 4H), 2.76 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.99 (m, 3H).

[0388] 实施例25 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-环丁基-6-(甲磺基)苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

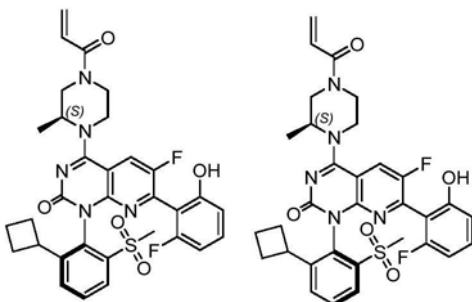
[0389]



[0390] LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.11 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.10-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 3H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.05-3.64 (m, 6H), 3.12 (m, 5H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.47 (d, J=6.4Hz, 3H).

[0391] 实施例25-1通过手性分离得到两个异构体实施例25A和实施例25B:

[0392]

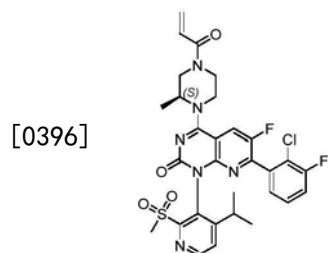


[0393] 实施例25A:LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.79-6.58 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.78-3.42 (m, 2H), 3.31-2.91 (m, 5H), 2.19-1.87 (m, 3H), 1.87-1.57 (m, 3H), 1.33 (m, 3H).

[0394] 实施例25B:LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.33 (t, J=10.1Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.99-6.79 (m, 1H), 6.79-6.58 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.55-3.97 (m, 3H), 3.77-3.42 (m, 2H), 3.30-2.89 (m, 5H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.89-1.57 (m, 3H),

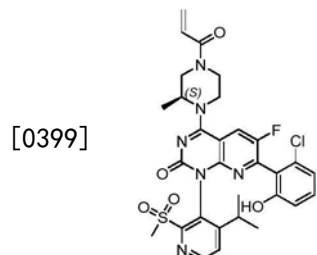
1.29 (m, 3H) .

[0395] 实施例26 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-3-氟苯基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



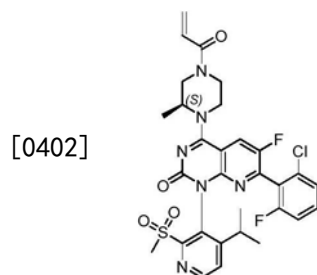
[0397] LC-MS:m/z 643 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.67-8.66 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.58 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 3H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.34-3.62 (m, 6H), 3.18 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H), 1.07-1.06 (m, 3H) .

[0398] 实施例27 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-6-羟基苯基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0400] LC-MS:m/z 641 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.61 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.06-3.61 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 3H), 1.28-1.26 (m, 3H), 1.02 (m, 3H) .

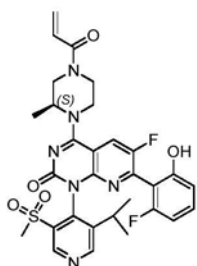
[0401] 实施例28 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-1-(4-异丙基-2-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0403] LC-MS:m/z 643 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.66 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.58 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.06-3.61 (m, 6H), 3.27-3.12 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 3H), 1.25-1.23 (m, 3H), 1.08 (m, 3H) .

[0404] 实施例29 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(3-异丙基-5-(甲磺基)嘧啶-4-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

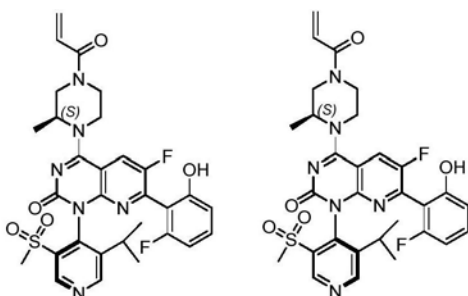
[0405]



[0406] LC-MS: m/z 625 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.74-6.51 (m, 3H), 6.42 (dd, $J=16.7$, 1.6Hz, 1H), 5.89-5.77 (m, 1H), 5.27-3.45 (m, 6H), 3.17 (s, 4H), 2.83 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.14 (t, $J=6.5$ Hz, 3H).

[0407] 实施例29-1通过手性分离得到两个异构体实施例29A和实施例29B:

[0408]

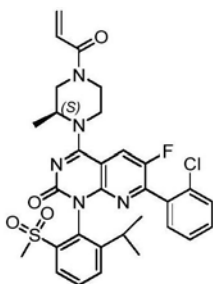


[0409] 实施例29A: LC-MS: m/z 625 ($M+H$)⁺.

[0410] 实施例29B: LC-MS: m/z 625 ($M+H$)⁺.

[0411] 实施例30 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯苯基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

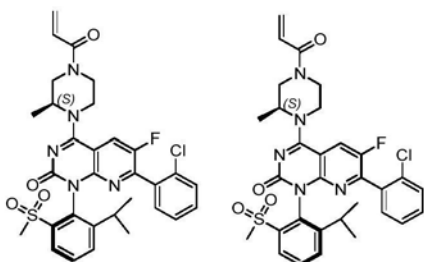
[0412]



[0413] LC-MS: m/z 624 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, $J=7.8$, 1.3Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.70 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.41 (dd, $J=16.8$, 1.7Hz, 1H), 5.81 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.13-3.47 (m, 6H), 3.08 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.24 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0414] 实施例30-1通过手性分离得到两个异构体实施例30A和实施例30B:

[0415]

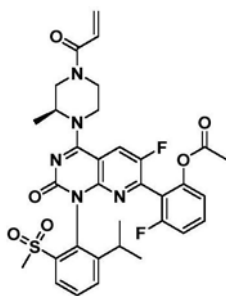


[0416] 实施例30A:LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.38 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.92-6.74 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.6Hz, 1H), 5.77 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.87-3.44 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (d, J=6.1Hz, 1H), 1.30 (t, J=14.4Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.94 (t, J=28.8Hz, 3H).

[0417] 实施例30B:LC-MS: m/z 624 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.37 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.96-6.68 (m, 1H), 6.22 (d, J=15.4Hz, 1H), 5.77 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.88 (brs, 1H), 4.53-3.94 (m, 3H), 3.76-3.45 (m, 2H), 3.33-2.60 (m, 5H), 1.30 (t, J=15.2Hz, 3H), 1.09 (t, J=15.7Hz, 3H), 0.95 (t, J=27.8Hz, 3H).

[0418] 实施例31 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基乙酸酯

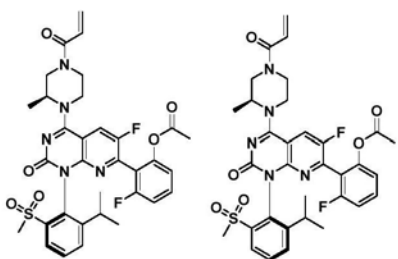
[0419]



[0420] LC-MS: m/z 666 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.99-6.76 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.34m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.23-3.42 (m, 6H), 3.15 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.57-1.30 (m, 3H), 1.07 (m, 3H), 0.85 (m, 3H).

[0421] 实施例31-1通过手性分离得到两个异构体实施例31A和实施例31B:

[0422]

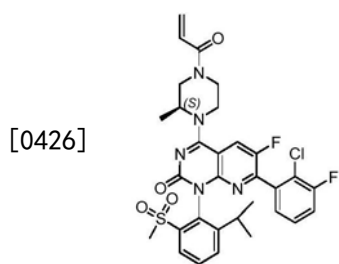


[0423] 实施例31A:LC-MS: m/z 666 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.38 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.80 (dt, J=14.3, 7.2Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (td, J=8.4, 6.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.78 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.10 (m, 1H),

3.86-3.46 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.35 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.90 (t, J=12.5Hz, 3H).

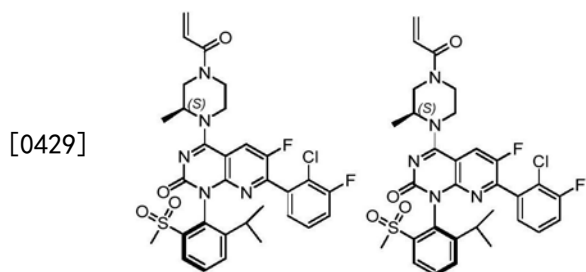
[0424] 实施例31B:LC-MS:m/z 666 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.41 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.82 (dt, J=7.9, 3.9Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (td, J=8.4, 6.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00-6.78 (m, 1H), 6.34-6.09 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 2.3Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.56-3.94 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.31-2.88 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (m, 3H).

[0425] 实施例32(S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-3-氟苯基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0427] LC-MS:m/z 642 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.03-7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 5.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (dd, J=16.8, 1.6Hz, 1H), 5.81 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.24-3.42 (m, 6H), 3.08 (s, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.06-0.93 (m, 3H).

[0428] 实施例32-1通过手性分离得到两个异构体实施例32A和实施例32B:

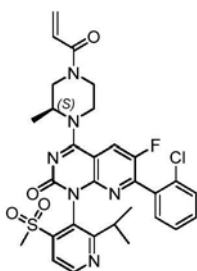


[0430] 实施例32A:LC-MS:m/z 642 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.42 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.58-7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.78 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.90-3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.7Hz, 3H).

[0431] 实施例32B:LC-MS:m/z 642 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.40 (t, J=9.9Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.59-7.38 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=26.4, 15.8Hz, 1H), 6.22 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.90-5.66 (m, 1H), 4.87 (brs, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.82-3.45 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 1.31 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H).

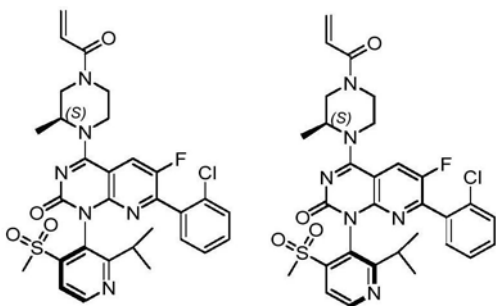
[0432] 实施例33(S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯苯基)-6-氟-1-(2-异丙基-4-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0433]

[0434] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

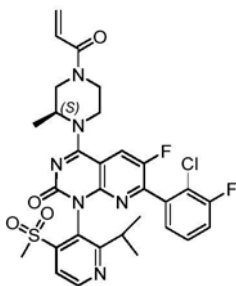
[0435] 实施例33-1通过手性分离得到两个异构体实施例33A和实施例33B:

[0436]

[0437] 实施例33A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.[0438] 实施例33B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

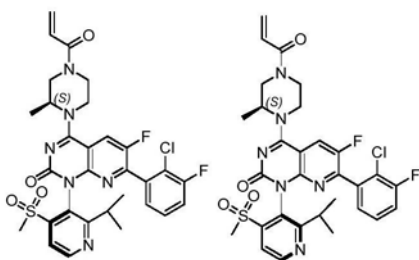
[0439] 实施例34 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-3-氟苯基)-6-氟-1-(2-异丙基-4-(甲磺基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0440]

[0441] LC-MS: m/z 643 (M+H)⁺.

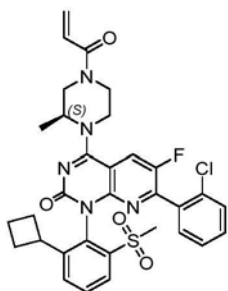
[0442] 实施例34-1通过手性分离得到两个异构体实施例34A和实施例34B:

[0443]

[0444] 实施例34A: LC-MS: m/z 643 (M+H)⁺.[0445] 实施例34B: LC-MS: m/z 643 (M+H)⁺.

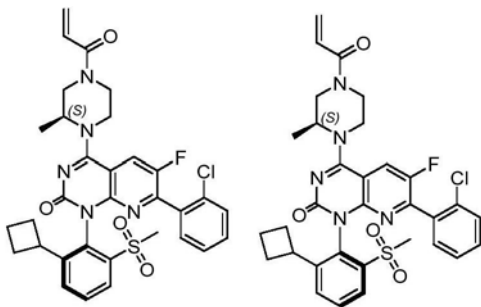
[0446] 实施例35 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯苯基)-1-(2-环丁基-6-(甲磺基)苯基)-6-氟吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0447]

[0448] LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺.

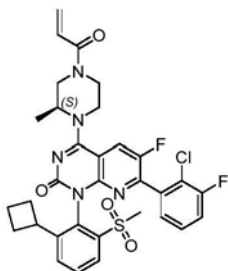
[0449] 实施例35-1通过手性分离得到两个异构体实施例35A和实施例35B:

[0450]

[0451] 实施例35A: LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺.[0452] 实施例35B: LC-MS: m/z 636 (M+H)⁺.

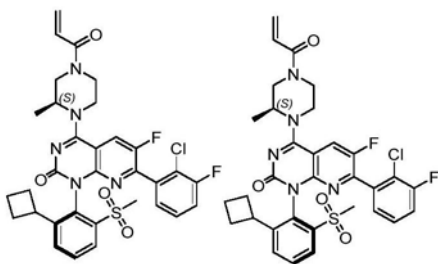
[0453] 实施例36 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-3-氟苯基)-1-(2-环丁基-6-(甲磺基)苯基)-6-氟吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0454]

[0455] LC-MS: m/z 654 (M+H)⁺.

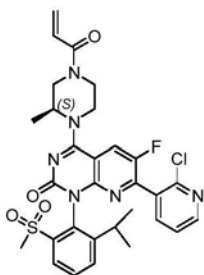
[0456] 实施例36-1通过手性分离得到两个异构体实施例36A和实施例36B:

[0457]

[0458] 实施例36A: LC-MS: m/z 654 (M+H)⁺.[0459] 实施例36B: LC-MS: m/z 654 (M+H)⁺.

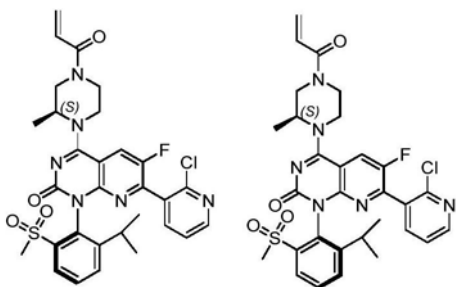
[0460] 实施例37 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯吡啶-3-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0461]

[0462] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

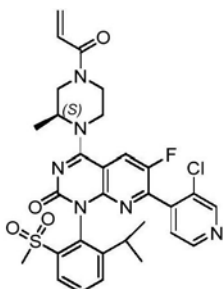
[0463] 实施例37-1通过手性分离得到两个异构体实施例37A和实施例37B:

[0464]

[0465] 实施例37A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.[0466] 实施例37B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

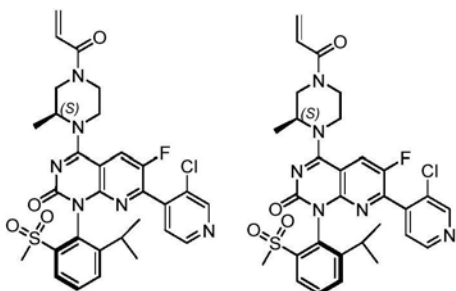
[0467] 实施例38 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(3-氯吡啶-4-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0468]

[0469] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

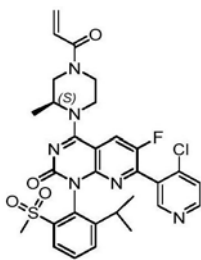
[0470] 实施例38-1通过手性分离得到两个异构体实施例38A和实施例38B:

[0471]

[0472] 实施例38A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.[0473] 实施例38B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

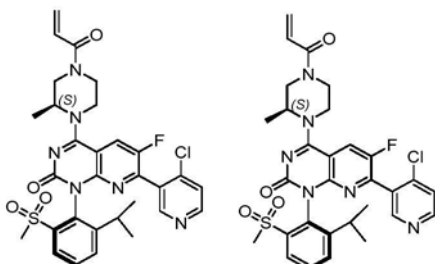
[0474] 实施例39 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(4-氯吡啶-3-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0475]

[0476] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

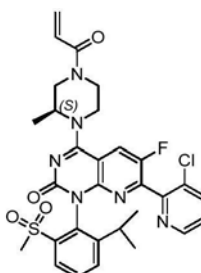
[0477] 实施例39-1通过手性分离得到两个异构体实施例39A和实施例39B:

[0478]

[0479] 实施例39A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.[0480] 实施例39B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

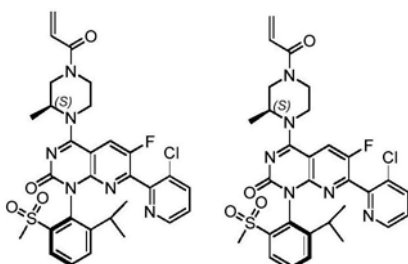
[0481] 实施例40 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(3-氯吡啶-2-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0482]

[0483] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

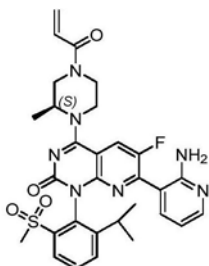
[0484] 实施例40-1通过手性分离得到两个异构体实施例39A和实施例39B:

[0485]

[0486] 实施例40A: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.[0487] 实施例40B: LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺.

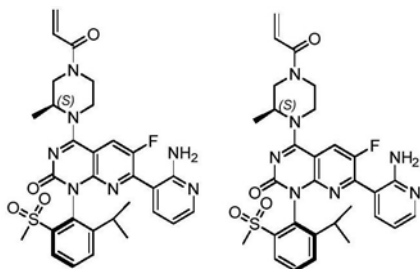
[0488] 实施例41 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基吡啶-3-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0489]

[0490] LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

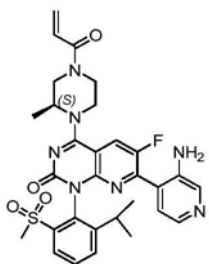
[0491] 实施例41-1通过手性分离得到两个异构体实施例41A和实施例41B:

[0492]

[0493] 实施例41A: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.[0494] 实施例41B: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

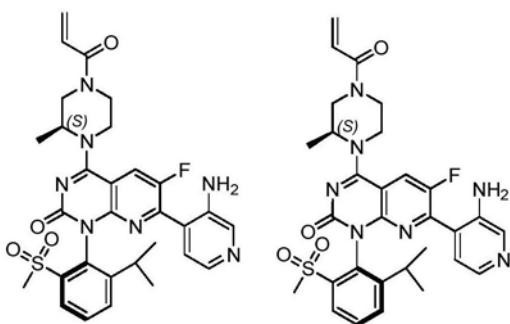
[0495] 实施例42 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(3-氨基吡啶-4-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0496]

[0497] LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

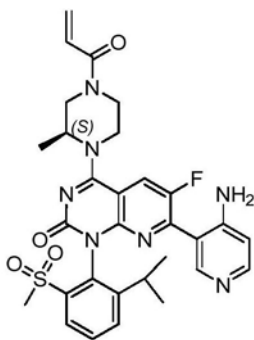
[0498] 实施例42-1通过手性分离得到两个异构体实施例42A和实施例42B:

[0499]

[0500] 实施例42A: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.[0501] 实施例42B: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

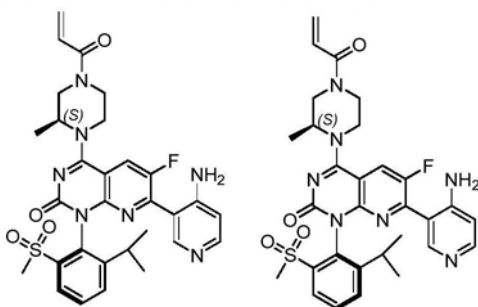
[0502] 实施例43 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(4-氨基吡啶-3-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0503]

[0504] LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

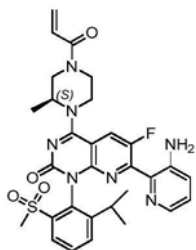
[0505] 实施例43-1通过手性分离得到两个异构体实施例43A和实施例43B:

[0506]

[0507] 实施例43A: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.[0508] 实施例43B: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

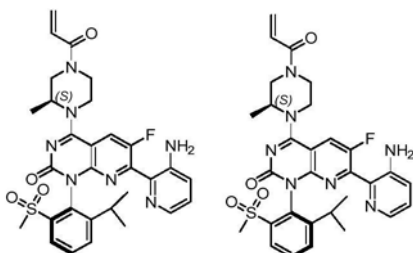
[0509] 实施例44 (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(3-氨基吡啶-2-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0510]

[0511] LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

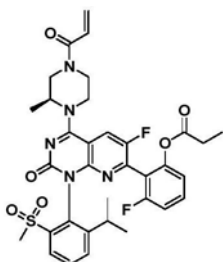
[0512] 实施例44-1通过手性分离得到两个异构体实施例44A和实施例44B:

[0513]

[0514] 实施例44A: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.[0515] 实施例44B: LC-MS: m/z 606 (M+H)⁺.

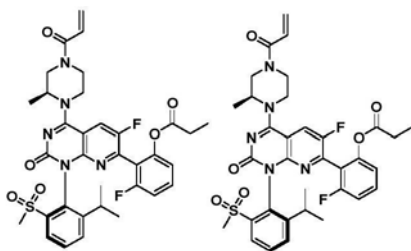
[0516] 实施例45 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基丙酸酯

[0517]

[0518] LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.

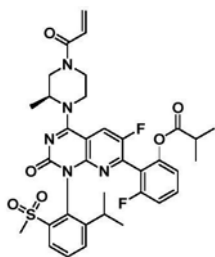
[0519] 实施例45-1通过手性分离得到两个异构体实施例45A和实施例45B:

[0520]

[0521] 实施例45A: LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.[0522] 实施例45B: LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.

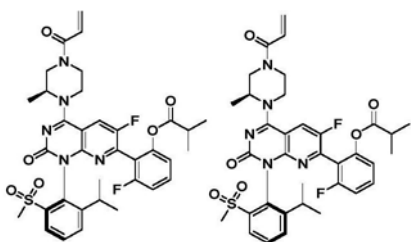
[0523] 实施例46 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基异丁酸酯

[0524]

[0525] LC-MS: m/z 694 (M+H)⁺.

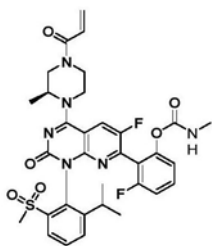
[0526] 实施例46-1通过手性分离得到两个异构体实施例46A和实施例46B:

[0527]

[0528] 实施例46A: LC-MS: m/z 694 (M+H)⁺.[0529] 实施例46B: LC-MS: m/z 694 (M+H)⁺.

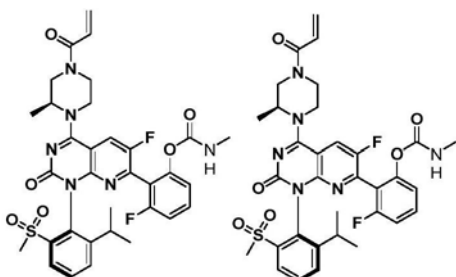
[0530] 实施例47 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基甲基氨基甲酸酯

[0531]

[0532] LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.

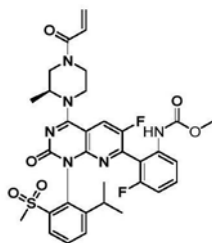
[0533] 实施例47-1通过手性分离得到两个异构体实施例47A和实施例47B:

[0534]

[0535] 实施例47A: LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.[0536] 实施例47B: LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.

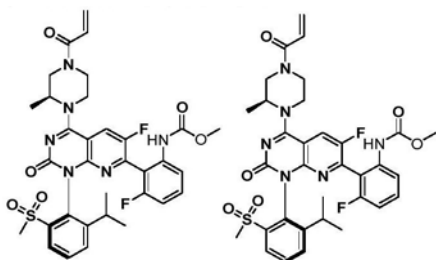
[0537] 实施例48 (2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基)氨基甲酸甲酯

[0538]

[0539] LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.

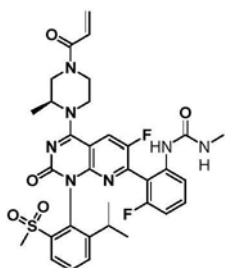
[0540] 实施例48-1通过手性分离得到两个异构体实施例48A和实施例48B:

[0541]

[0542] 实施例48A: LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.[0543] 实施例48B: LC-MS: m/z 681 (M+H)⁺.

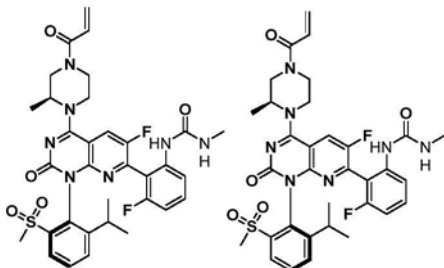
[0544] 实施例49 1-(2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基)-3-甲基脲

[0545]

[0546] LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.

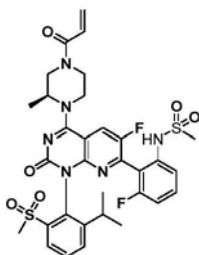
[0547] 实施例49-1通过手性分离得到两个异构体实施例49A和实施例49B:

[0548]

[0549] 实施例49A: LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.[0550] 实施例49B: LC-MS: m/z 680 (M+H)⁺.

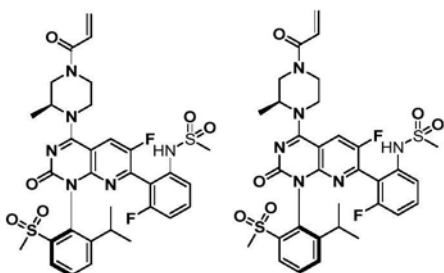
[0551] 实施例50N- (2- (4- ((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基) -6-氟-1- (2-异丙基-6- (甲磺基) 苯基) -2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基) -3-氟苯基) -甲磺酰胺

[0552]

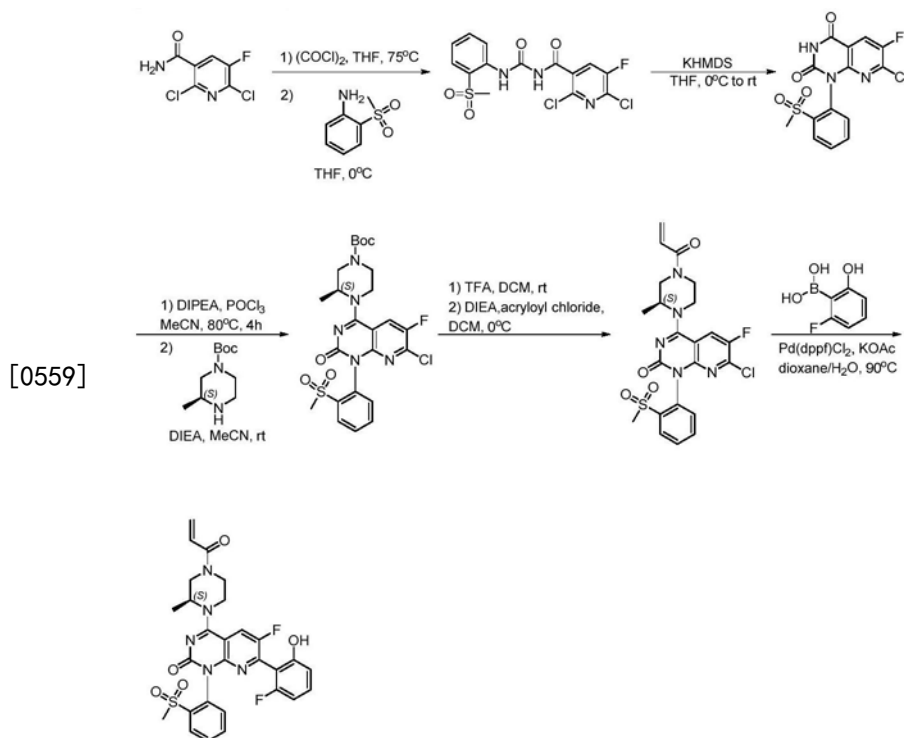
[0553] LC-MS: m/z 701 (M+H)⁺.

[0554] 实施例50-1通过手性分离得到两个异构体实施例50A和实施例50B:

[0555]

[0556] 实施例50A: LC-MS: m/z 701 (M+H)⁺.[0557] 实施例50B: LC-MS: m/z 701 (M+H)⁺.

[0558] 实施例51 4- ((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基) -6-氟-7- (2-氟-6-羟基苯基) -1- (2- (甲磺酰基) 苯基) 吡啶[2,3-d]嘧啶-2 (1H) -酮的制备



[0560] 第1步. 2,6-二氯-5-氟-N-(((2-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酰基)烟酰胺的制备

[0561] 将2,6-二氯-5-氟烟酰胺(420mg, 2.0mmol)溶于无水四氢呋喃(7mL)中, 向此溶液中缓慢滴加草酰氯(1.7mL, 20.0mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液。滴加完毕后, 将此混合物于75℃回流搅拌2h, 然后减压浓缩至干。残留物用无水四氢呋喃(7mL)稀释, 冷却至0℃。将2-(甲基磺酰基)苯胺(360mg, 2.1mmol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中, 然后滴加进上述溶液中。反应液在0℃下搅拌2h, 饱和氯化铵/饱和食盐水(V/V=1/1, 20mL)淬灭, 然后用二氯甲烷/甲醇(V/V=10/1, 20mL)萃取3次。合并有机相干燥, 浓缩, 残留固体以石油醚/乙酸乙酯(V/V=3/1, 15mL)打浆, 抽滤, 干燥, 得目标产物(645mg, 收率: 79%)。

[0562] LC-MS: m/z 406 (M+H)⁺。

[0563] 第2步. 7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺酰基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备

[0564] 将2,6-二氯-5-氟-N-(((2-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酰基)烟酰胺(645mg, 1.6mmol)悬浮于四氢呋喃(15mL)中, 冰浴下滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾(1摩四氢呋喃溶液, 3.6mL, 3.6mmol)。滴加完毕后反应液变澄清。反应液室温搅拌16h, 饱和氯化铵(20mL)淬灭, 然后以乙酸乙酯(20mL)萃取3次。合并乙酸乙酯层干燥, 浓缩。残留固体以石油醚/乙酸乙酯(V/V=3/1, 10mL)打浆, 抽滤, 干燥得目标产物(500mg, 收率: 85%)。

[0565] LC-MS: m/z 370 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.66 (dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 3.09 (s, 3H)。

[0566] 第3步. (S)-叔丁基4-(7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸的制备

[0567] 将7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺酰基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(450mg, 1.2mmol)悬浮于乙腈(10mL)中, 滴加N,N-二异丙基乙胺(1.2mL, 7.3mmol)和三氯氧

磷(0.6mL, 6.1mmol), 反应液变澄清。将反应液于80℃搅拌4h, 减压浓缩至干。残留物溶解在乙腈(10mL)中, 冷却至0℃, 加入N,N-二异丙基乙胺(0.6mL, 3.7mmol)和(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(290mg, 1.5mmol), 反应液在室温下搅拌1h, 饱和的碳酸氢钠溶液(40mL)淬灭, 再以乙酸乙酯(30mL)萃取3次。合并乙酸乙酯层干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1到1/2.5), 得目标产物(460mg, 收率: 68%)。

[0568] LC-MS: m/z 552 (M+H)⁺。

[0569] 第4步. (S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的制备

[0570] 将(S)-叔丁基4-(7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺酰基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(500mg, 0.9mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 加入三氟乙酸(2mL), 反应液室温搅拌2h, 浓缩干, 残留物与二氯甲烷(15mL)共蒸3次得粗品。将该粗品溶解在二氯甲烷(8mL)中, 冷却至0℃, 滴加N,N-二异丙基乙胺(0.6mL, 3.6mmol)和丙烯酰氯(110mg, 1.2mmol)的二氯甲烷溶液(1mL)。反应液在0℃下搅拌30min, 饱和碳酸氢钠(30mL)淬灭, 并以二氯甲烷(20mL)萃取3次, 合并二氯甲烷层, 干燥, 浓缩, 残留物以硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=60/1), 得目标产物(380mg, 收率: 83%)。

[0571] LC-MS: m/z 506 (M+H)⁺。

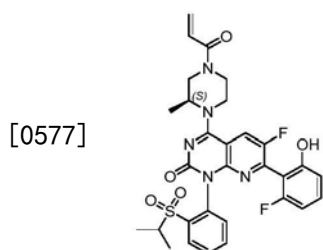
[0572] 第5步. 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的制备

[0573] 将(S)-4-(4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-(甲基磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(150mg, 0.3mmol)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(60mg, 0.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(24mg, 0.03mmol)和乙酸钾(120mg, 1.2mmol)悬浮于二氧六环/水(7.5mL/0.75mL)混合溶剂中, 氮气置换3次, 并于90℃加热搅拌2h。反应液冷却至室温后, 加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL), 并以乙酸乙酯(20mL)萃取3次。合并乙酸乙酯层, 干燥, 浓缩, 残留物以硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1到60/1), 得目标产物(90mg, 收率: 52%)。

[0574] LC-MS: m/z 582 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.97-8.94 (m, 1H), 8.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.71-6.57 (m, 3H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.82 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.12-4.32 (m, 3H), 4.07-3.63 (m, 3H), 3.24-3.01 (m, 4H), 1.50 (s, 3H)。

[0575] 按照实施例51的方法以不同的起始原料合成了以下化合物:

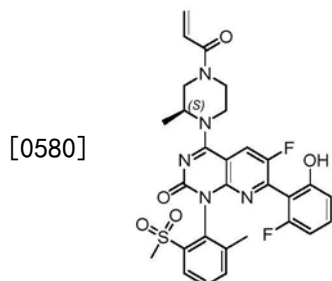
[0576] 实施例52 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(异丙磺酰基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0578] LC-MS: m/z 610 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.91-8.86 (m, 1H), 8.22-8.19 (m,

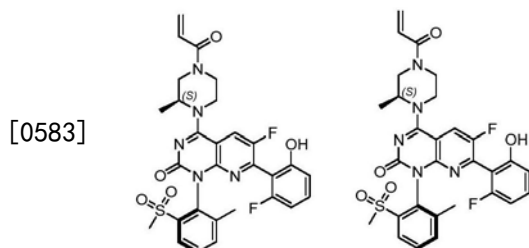
1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 3H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.04-4.79 (m, 3H), 4.56-3.90 (m, 4H), 3.71-3.48 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H), 1.18-1.16 (m, 3H) .

[0579] 实施例53 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-甲基-6-(甲磺酰基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0581] LC-MS: m/z 596 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.11 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 3H), 6.44-6.40 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 5.00-4.40 (m, 3H), 4.07-3.65 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 4H), 2.20-2.18 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 3H) .

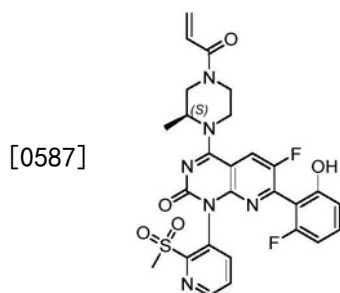
[0582] 实施例53-1通过手性分离得到两个异构体实施例53A和实施例53B:



[0584] 实施例53A: LC-MS: m/z 596 (M+H)⁺.

[0585] 实施例53B: LC-MS: m/z 596 (M+H)⁺.

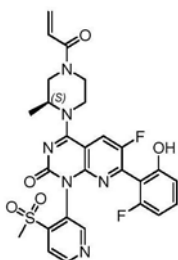
[0586] 实施例54 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲磺酰基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0588] LC-MS: m/z 583 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.80 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.26 (dd, J=14.6, 7.6Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82-6.65 (m, 2H), 6.23-6.18 (m, 1H), 5.76 (dd, J=6.4, 2.4Hz, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.44-4.00 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.24-3.00 (m, 4H), 1.34-1.29 (m, 3H) .

[0589] 实施例55 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-(甲磺酰基)吡啶-3-基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

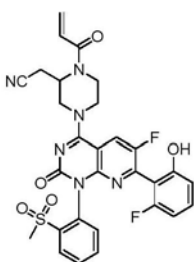
[0590]



[0591] LC-MS:m/z 583 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.06 (d, J=4.2Hz), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, J=4.2Hz), 7.87 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.72-6.57 (m, 3H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 5.29-4.28 (m, 3H), 4.10-3.61 (m, 3H), 3.22-2.92 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 3H).

[0592] 实施例56 2-(1-丙烯酰-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲磺酰基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

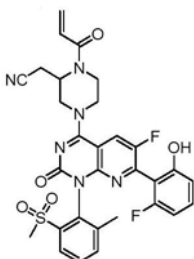
[0593]



[0594] LC-MS:m/z 607 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.29-8.24 (m, 1H), 7.96-7.76 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.70-6.56 (m, 3H), 6.45-6.41 (m, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.56-3.70 (m, 6H), 3.16 (m, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H).

[0595] 实施例57 2-(1-丙烯酰-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-甲基-6-(甲磺酰基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

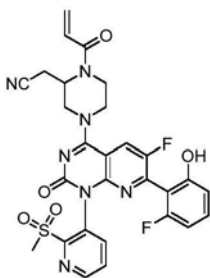
[0596]



[0597] LC-MS:m/z 621 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.12-7.97 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.69-6.46 (m, 3H), 6.42-6.41 (m, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.54-3.77 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 3H).

[0598] 实施例58 2-(1-丙烯酰-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

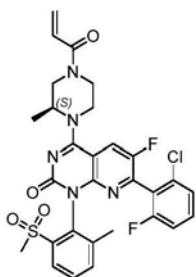
[0599]



[0600] LC-MS: m/z 608 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.82–8.81 (m, 1H), 7.99–7.76 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.70–6.56 (m, 3H), 6.44–6.40 (m, 1H), 5.87–5.84 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.61–3.60 (m, 6H), 3.29 (m, 3H), 2.96–2.76 (m, 2H).

[0601] 实施例59 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氯-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-甲基-6-(甲磺基)苯基)吡啶[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

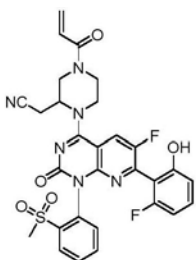
[0602]



[0603] LC-MS: m/z 614 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 1H), 7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.39 (dd, J=1.6Hz, 17.2Hz, 1H), 5.80 (dd, J=1.2Hz, 10.4Hz, 1H), 5.20–4.20 (m, 3H), 4.10–3.55 (m, 3H), 3.40–3.05 (m, 4H), 2.17–2.15 (m, 3H), 1.51 (m, 3H).

[0604] 实施例60 2-(4-丙烯酰-1-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

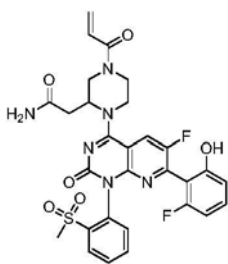
[0605]



[0606] LC-MS: m/z 607 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87–8.77 (m, 1H), 8.22–8.19 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.66–6.53 (m, 3H), 6.39 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.81 (d, J=10Hz, 1H), 5.30–5.20 (m, 1H), 4.80–3.95 (m, 3H), 3.90–3.30 (m, 3H), 3.09–2.88 (m, 5H).

[0607] 实施例61 2-(4-丙烯酰-1-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙酰胺

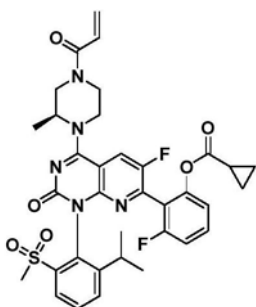
[0608]



[0609] LC-MS: m/z 625 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20–7.75 (m, 2H), 7.60–7.40 (m, 2H), 7.11–7.01 (m, 2H), 6.84–7.53 (m, 5H), 6.36–6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.44–5.23 (m, 1H), 5.50–3.98 (m, 4H), 3.81–3.070 (m, 6H), 2.85–2.63 (m, 2H).

[0610] 实施例62 2-(4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氟-1-(2-异丙基-6-(甲磺基)苯基)-2-氧-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基环丙酸酯

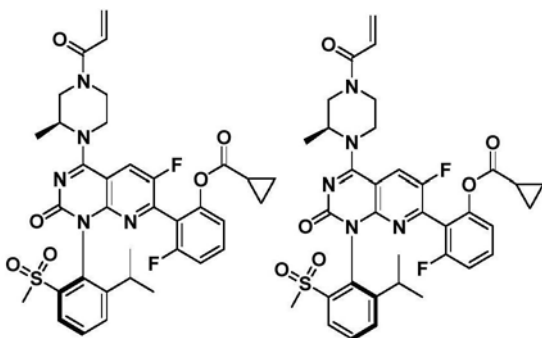
[0611]



[0612] LC-MS: m/z 692 (M+H)⁺.

[0613] 实施例62-1通过手性分离得到两个异构体实施例62A和实施例62B:

[0614]



[0615] 实施例62A: LC-MS: m/z 692 (M+H)⁺.

[0616] 实施例62B: LC-MS: m/z 692 (M+H)⁺.

[0617] 生物学测试评价

[0618] 以下生物学测试例进一步描述解释本发明,但这些实例并非意味着限制本发明的范围。

[0619] 化合物对NCI-H358 (KRAS^{G12C}突变) 细胞的抗增殖活性的细胞实验。

[0620] 实验步骤

[0621] 向384微孔板的外围孔中加入40 μ L磷酸盐缓冲液,随后向其他孔中加入40 μ L待测细胞悬浮液,然后将微孔板置于二氧化碳培养箱中培养过夜。

[0622] 对待测化合物进行梯度稀释,将每个化合物稀释10个浓度梯度(从50 μ M稀释到0.003 μ M)并分别加100nL到微孔板的对应孔中。加药以后,在A、P行及1、24列每孔加入40 μ L磷酸盐缓冲液,然后将微孔板置于二氧化碳培养箱中培养5天。

[0623] 向微孔板每孔中加入20 μ L的Promega CellTiter-Glo试剂,随后在室温震荡10min使发光信号稳定,然后采用PekinElmer Envision多标记分析仪读数。

[0624] 最后应用GraphPad Prism软件计算化合物的IC₅₀值,并绘出拟合曲线。

[0625] 本发明中实施例化合物对NCI-H358 (KRAS^{G12C}突变) 细胞的抗增殖活性见表1。

[0626] 表1本发明中实施例化合物抗增殖活性

[0627]

IC ₅₀	NCI-H358 (μ M)
实施例 1	<0.1
实施例 2	<1
实施例 3	<1
实施例 4	<1
实施例 5	<0.03
实施例 5A	<0.1
实施例 5B	<0.03
实施例 6	<0.03
实施例 6A	<0.1
实施例 6B	<0.03
实施例 7	<0.1
实施例 8	<0.1
实施例 9	<0.1
实施例 10	<0.03
实施例 10A	<0.1
实施例 10B	<0.03
实施例 11	<0.1
实施例 12	<0.1
实施例 13	<0.1
实施例 14	<0.1
实施例 15	<0.1
实施例 16	<0.03
实施例 16A	<0.1
实施例 16B	<0.03
实施例 17	<0.03

[0628]

实施例 18	<0.03
实施例 18A	<0.03
实施例 18B	<0.1
实施例 19	<0.1
实施例 20	<0.03
实施例 20A	>1 ~ <10 uM
实施例 20B	<0.03
实施例 21	>1 ~ <10 uM
实施例 22	<0.1
实施例 23	>1 ~ <10 uM
实施例 24	<0.03
实施例 25	<0.03
实施例 25A	<0.1
实施例 25B	<0.03
实施例 26	<0.03
实施例 27	<0.03
实施例 28	<0.03
实施例 29	<0.1
实施例 30	<0.03
实施例 30A	<0.1
实施例 30B	<0.03
实施例 31	<0.03
实施例 31A	<0.1
实施例 31B	<0.03
实施例 53B	<0.1
实施例 54	>1 ~ <10 uM
实施例 55	>1 ~ <10 uM
实施例 56	>1 ~ <10 uM
实施例 57	>1 ~ <10 uM
实施例 58	>10 uM

[0629] 从表1可以看出：

[0630] 本发明实施例化合物对于KRAS^{G12C}突变型NCI-H358细胞显示出了很好的细胞抗增殖活性。

[0631] 药代动力学测试评价

[0632] 雄性SD大鼠,体重220g左右,禁食过夜后,灌胃给予15mg/kg本发明化合物或对照化合物AMG510的溶液[DMSO/PEG400为载体]。分别在给予本发明化合物后0.5,1.0,2.0,4.0,6.0,8.0,12,24,36和48h采血,用LC/MS/MS测定血浆中本发明化合物或对照化合物AMG510的浓度。

[0633] 由检测结果看出,本发明化合物具有良好的药代动力学特性。

[0634] 抗肿瘤活性药效学测试评价

[0635] 将100uL含 5×10^6 MIA PaCa-2肿瘤细胞悬液皮下接种到裸鼠右后侧腹部。每天监测小鼠健康状况,当肿瘤生长至可触及时开始测量。肿瘤体积计算公式采用: $0.5 \times L \times W^2$,其中L、W分别代表肿瘤长、宽。肿瘤长至 $\sim 150 \text{mm}^3$,对小鼠进行随机分组。小鼠每天灌胃给予相应剂量(3、10mg/Kg)化合物的CMC-Na悬液,同时对其一般状态进行监测。肿瘤每周测量3次,体重每周测量两次。

[0636] 由检测结果看出,本发明化合物具有良好的抗肿瘤效果。

[0637] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。