



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119977947 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 13

(21) 申请号 202411508457.3

A61K 31/537 (2006.01)

(22) 申请日 2024.10.28

A61P 35/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

202311503128.5 2023.11.13 CN

(71) 申请人 广东东阳光药业股份有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖园区工业北路1号

(72) 发明人 刘兵 张英俊 饶志鹏 马超群

卢增杰 徐天汝 林苑君

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

权利要求书6页 说明书74页

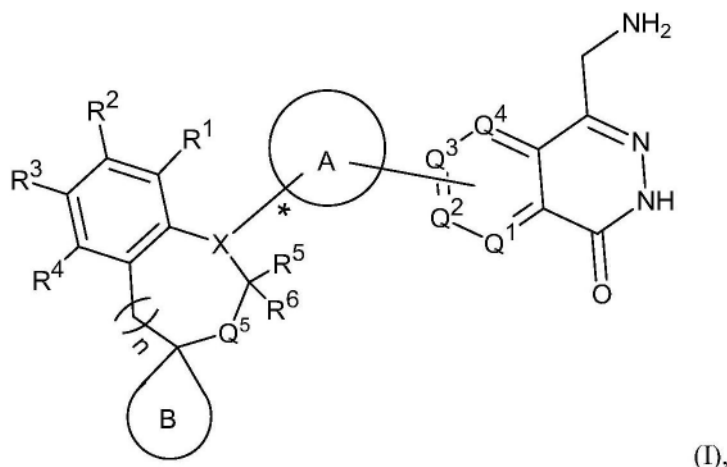
(54) 发明名称

PRMT5抑制剂、其药物组合物及其在药物中的应用

(57) 摘要

本发明属于药物化学领域,涉及一类PRMT5抑制剂、其药物组合物及其在药物中的应用。具体地,本发明涉及式(I)化合物,或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药。本发明涉及的化合物和其药物组合物作为可用于制备用于预防或治疗PRMT5相关疾病的药物,尤其可用于制备用于预防或治疗PRMT5相关癌症的药物。

1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



其中,

X为N或CH;

Q^1 为N或 CR^{7a} ;

Q^2 为N或 CR^{7b} ;

Q^3 为N或 CR^{7c} ;

Q^4 为N或 CR^{7d} ;

Q^5 为一个键、NH、O或 CH_2 ;

n为0或1;

环A为5-12元杂芳基或 C_{6-10} 芳基, 其中所述的环A任选地被1或2个 R^a 所取代;

各 R^a 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NR^9R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

环B为3-7元环烷基或3-7元杂环基, 其中所述的环B任选地被1、2或3个独立地选自D、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基所取代;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NR^9R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-NR^9C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^8$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基;

R^5 和 R^6 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或 R^5 、 R^6 和与它们相连的碳原子一起形成 $C=O$;

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基或 C_{1-6} 卤代烷基; 和

R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, 环A为吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、吡

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, 环A为



6. 根据权利要求1-5任意一项所述的化合物, 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C$

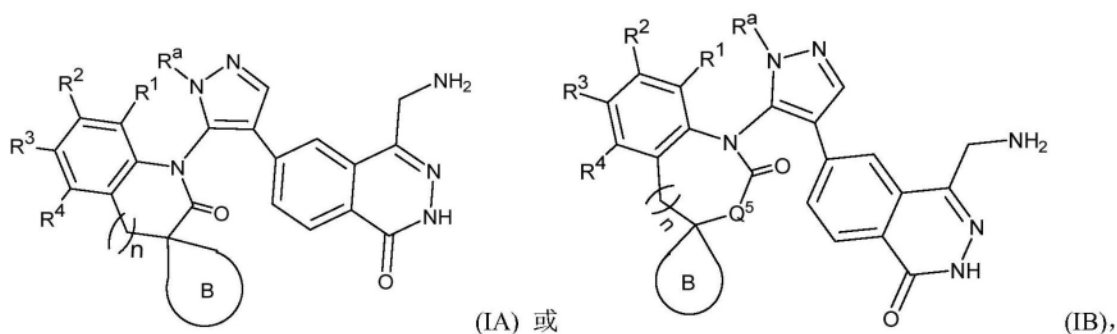
(CH₃)、-NR⁹R⁸、-S(=O)₂R⁸、-S(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-C(=O)NR⁹R⁸、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-(CH₂)₂Cl、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-(CH₂)₄OH、-CH(OH)CH₃、-C(OH)(CH₃)₂、(CH₂)₄OH、-CH₂CN、-(CH₂)₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHCl₂、-OCH₂CHF₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基；

R⁵和R⁶各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或，R⁵、R⁶和与它们相连的碳原子一起形成C=O；

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}和R^{7d}各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(=O)OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基；和

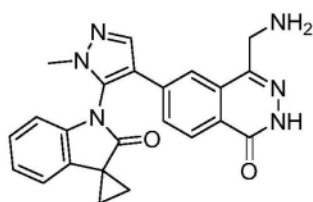
R⁸和R⁹各自独立地为H、D、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基。

7. 根据权利要求1-6任意一项所述的化合物，其为式(IA)或(IB)所示化合物，或式(IA)或(IB)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，

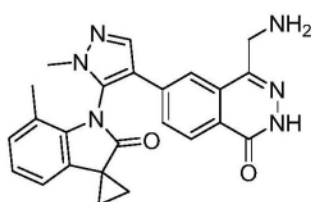


其中，环B、n、Q⁵、R¹、R²、R³、R⁴和R^a各自具有如前述权利要求1-6任意一项所述的定义。

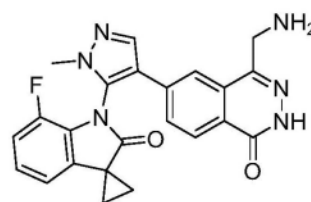
8. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物，其为以下所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



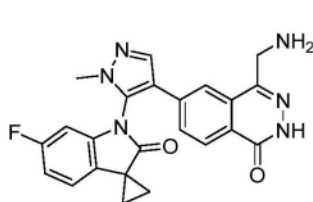
(1)



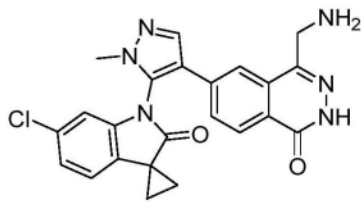
(2)



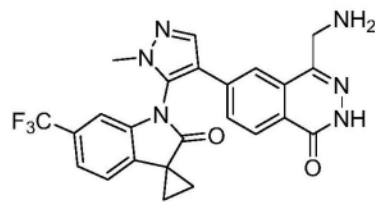
(3)



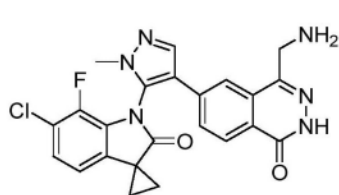
(4)



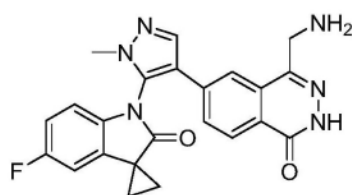
(5)



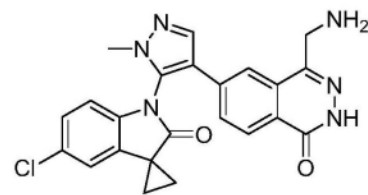
(6)



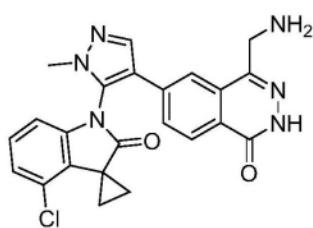
(7)



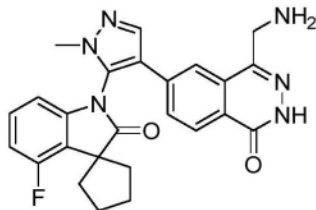
(8)



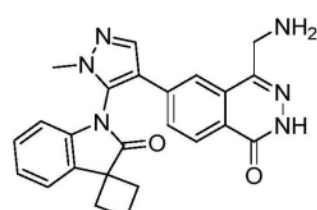
(9)



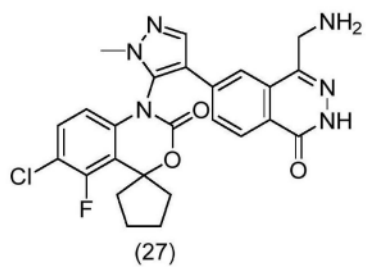
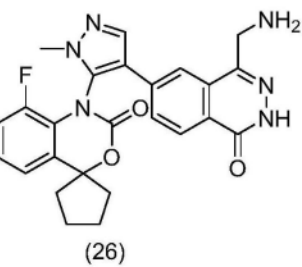
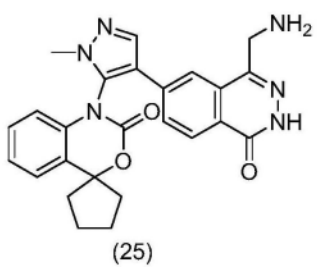
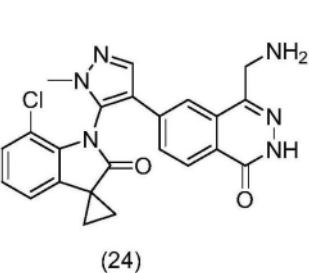
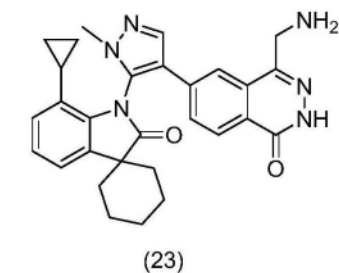
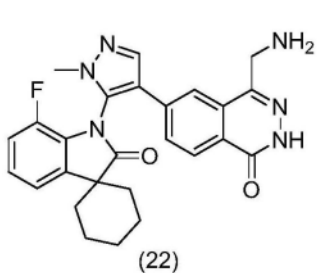
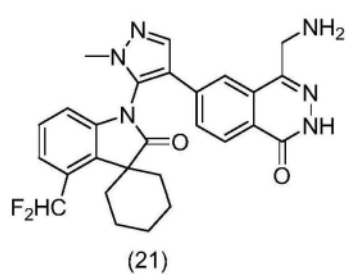
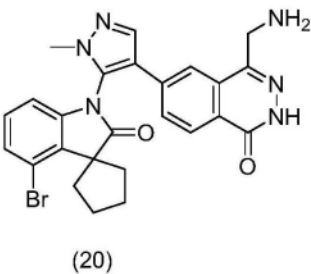
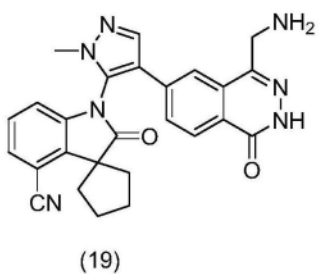
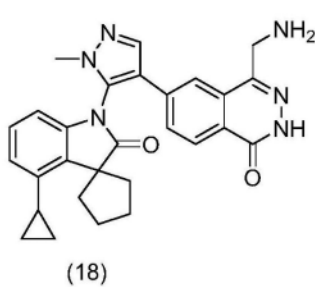
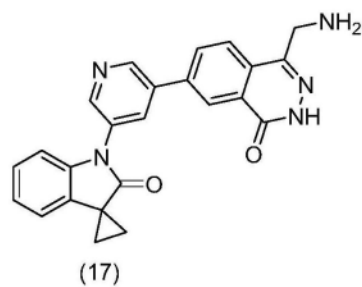
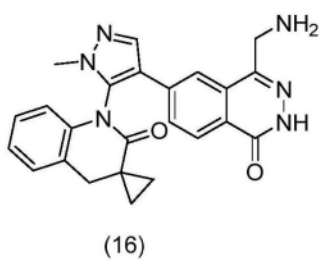
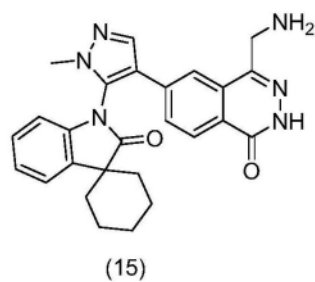
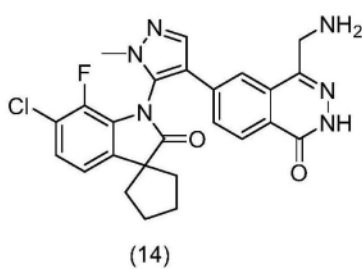
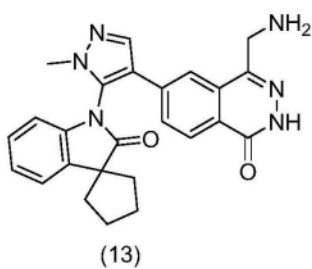
(10)



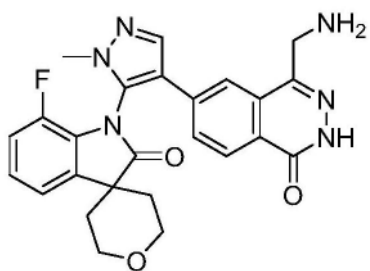
(11)



(12)



或



9. 药物组合物,其包含权利要求1-8任意一项所述的化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药;任选地,进

一步包含药学上可接受的辅剂。

10. 权利要求1-8任意一项所述的化合物或权利要求9所述的药物组合物在制备用于预防、处理或治疗患者癌症的药物中的用途,其中,所述癌症为MTAP缺失相关癌症。

PRMT5抑制剂、其药物组合物及其在药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一类PRMT5抑制剂、其药物组合物及其在药物中的应用。

背景技术

[0002] PRMT5(protein arginine methyltransferase 5)为蛋白精氨酸甲基转移酶5,存在于细胞核浆和细胞质基质中,在人体各个组织器官均有不同程度表达,无显著组织特异性分布。其配体为甲基供体SAM(S-adenosyl methionine,S腺苷甲硫氨酸),与SAM结合后催化组蛋白和非组蛋白上精氨酸残基的单甲基化和对称二甲基化,属于II型精氨酸甲基转移酶。PRMT5在维持组织稳定,以及神经系统、肌肉、生殖和造血系统中干细胞/祖细胞的生存和自我更新能力中具有重要作用。在许多人类实体瘤如肺癌、卵巢癌、结直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、白血病或淋巴瘤及恶性胶质瘤中发现PRMT5高表达,且PRMT5的高表达与肿瘤的发生发展及不良预后密切相关。

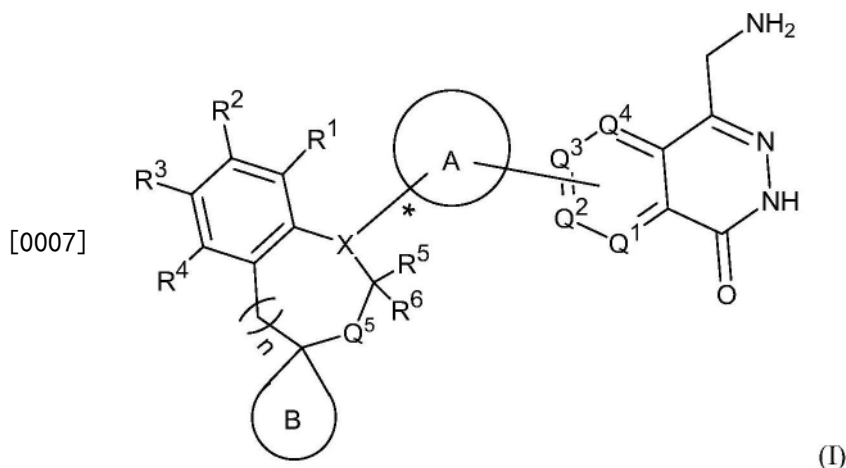
[0003] MTAP在肿瘤中常与抑癌基因CDKN2A发生共缺失。研究发现,与MTAP正常的细胞相比,MTAP缺失的肿瘤细胞中MTA大量累积,同时SAM合成减少,而MTA是SAM类似物,可与SAM竞争性结合PRMT5选择性弱化PRMT5活性,此时MTAP缺失的肿瘤细胞显著依赖PRMT5存活。开发PRMT5-MTA协同抑制剂可以稳定PRMT5-MTA复合物结构,抑制SAM与PRMT5结合,从而选择性杀死MTAP缺失的肿瘤细胞,而不影响MTAP正常的细胞。

[0004] MRTX1719为Mirati therapeutics Inc公司开发的PRMT5-MTA协同抑制剂,在体外多个肿瘤细胞系(MTAP缺失)中均有显著抗肿瘤作用。但仍需开发新的PRMT5-MTA协同抑制剂来预防和治疗MTAP缺失相关的癌症。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种PRMT5-MTA协同抑制剂,能够抑制SAM与PRMT5结合,从而选择性杀死MTAP缺失的肿瘤细胞,来进行癌症的治疗。本发明另外还提供包含该类化合物的药物组合物,以及该类化合物和其药物组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

[0006] 一方面,本发明提供了一种化合物,其为式(I)所示化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0008] 其中,

[0009] X为N或CH;

[0010] Q^1 为N或 CR^{7a} ;

[0011] Q^2 为N或 CR^{7b} ;

[0012] Q^3 为N或 CR^{7c} ;

[0013] Q^4 为N或 CR^{7d} ;

[0014] Q^5 为一个键、NH、O或 CH_2 ;

[0015] n为0或1;

[0016] 环A为5-12元杂芳基或 C_{6-10} 芳基,其中所述的环A任选地被1或2个 R^a 所取代;

[0017] 各 R^a 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NR^9R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0018] 环B为3-7元环烷基或3-7元杂环基,其中所述的环B任选地被1、2或3个独立地选自D、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基所取代;

[0019] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NR^9R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-NR^9C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^8$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基;

[0020] R^5 和 R^6 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;或, R^5 、 R^6 和与它们相连的碳原子一起形成 $C=O$;

[0021] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基或 C_{1-6} 卤代烷基;和

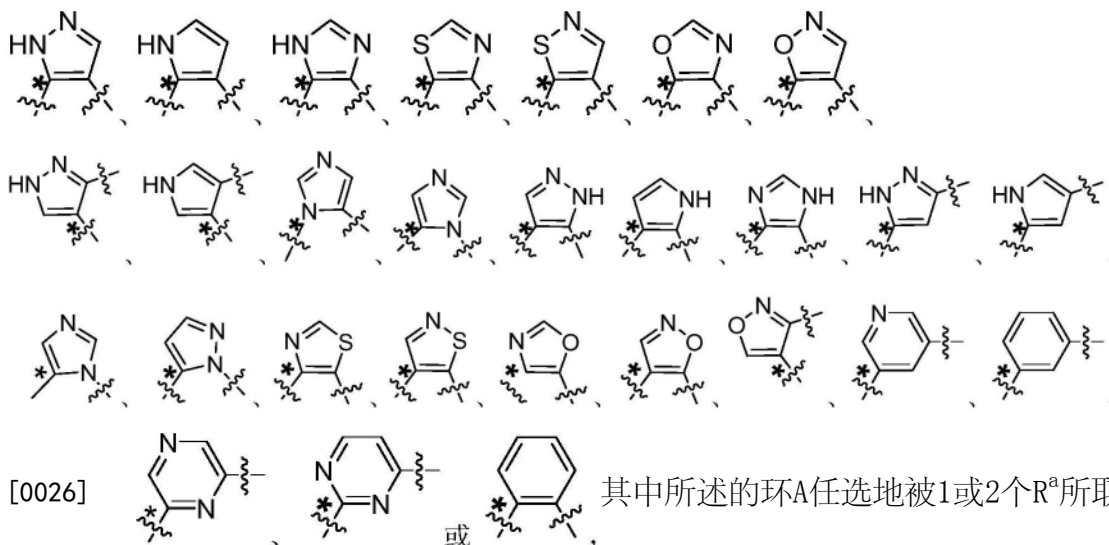
[0022] R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基。

[0023] 在一些实施方案中,环A为吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基或苯基,其中所述的环A任选地被1或2个 R^a 所取代;

[0024] 各 R^a 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NR^9R^8$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4}

氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0025] 在另一些实施方案中,环A为



[0027] 各 R^a 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2F$ 、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0028] 在一些实施方案中,环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环氧乙烷基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基,其中所述的环B任选地被1、2或3个独立地选自D、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-4} 卤代烷基的取代基所取代。

[0029] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-NR^9R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-NR^9C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^8$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基;

[0030] R^5 和 R^6 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;或 R^5 和 R^6 和与它们相连的碳原子一起形成 $C=O$;

[0031] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基或 C_{1-4} 卤代烷基;和

[0032] R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基。

[0033] 在另一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、 $-NR^9R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-NR^9C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-(CH_2)_2Cl$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $(CH_2)_4OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、

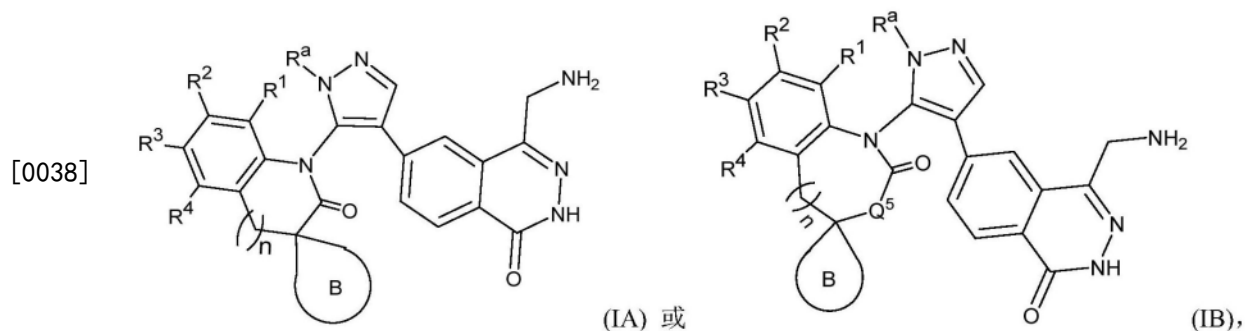
异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基；

[0034] R^5 和 R^6 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或， R^5 、 R^6 和与它们相连的碳原子一起形成 $\text{C}=\text{O}$ ；

[0035] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基；和

[0036] R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基。

[0037] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其为式 (IA) 或 (IB) 所示化合物或式 (IA) 或 (IB) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



[0039] 其中，环B、n、 Q^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义。

[0040] 另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药；任选地，进一步包含药学上可接受的辅料。

[0041] 另一方面，本发明提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防、处理或治疗患者癌症的药物中的用途。

[0042] 在一些实施方案中所述癌症为MTAP缺失相关癌症；任选地，所述MTAP缺失相关癌症为卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、胶质母细胞瘤、结肠癌、黑色素瘤、胃癌、胆管癌、肝细胞癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、肝癌，胰腺癌或头颈癌。

[0043] 另一方面，本发明提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物用于预防、处理或治疗癌症。

[0044] 另一方面，本发明提供了一种预防、处理或治疗癌症的方法，包括给予患者治疗有效量的本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物。

[0045] 另一方面，本发明涉及式 (I)、(IA) 或 (IB) 所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0046] 除非其他方面表明，本发明的化合物所有的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、

水合物、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0047] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学,与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。

[0048] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)、(IA)或(IB)所示化合物的中间体或式(I)、(IA)或(IB)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0049] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0050] 本发明的详细说明书

[0051] 定义和一般术语

[0052] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0053] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0054] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0055] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0056] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0057] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体,等等。除非其他方面表明,本发明所描述的结构式的所有立体异构体或立体异构体的混合物都属于本发明的范围。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0058] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。

[0059] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0060] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low

energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0061] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以独立任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“独立任选地被……取代”或“任选地被……取代”这两个术语与“取代或非取代”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0062] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0063] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0064] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0065] 术语“烷基”表示含有1至20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子,表示为C₁₋₆烷基;在又一实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子,表示为C₁₋₄烷基;还在一实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子,表示为C₁₋₃烷基。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH₃),乙基(Et、-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr、-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu、-C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲

基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃),正庚基,正辛基,等等。

[0066] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp²双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子,表示为C₂₋₆烯基;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子,表示为C₂₋₄烯基。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)、1-丙烯基(即,丙烯基,-CH=CH-CH₃),等等。

[0067] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子,表示为C₂₋₆炔基;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子,表示为C₂₋₄炔基。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)等等。

[0068] 术语“氰基烷基”表示被一个或多个氰基取代的烷基,其中氰基和烷基基团具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“氰基烷基”表示被一个氰基取代的烷基。在一些实施方案中,“氰基烷基”为C₁₋₆氰基烷基,即被一个或多个氰基取代的C₁₋₆烷基。在一些优选的实施方案中,C₁₋₆氰基烷基为被一个氰基取代的C₁₋₆烷基。在另一些实施方案中,“氰基烷基”为C₁₋₄氰基烷基,即被一个或多个氰基取代的C₁₋₄烷基。氰基烷基的实例包括但不限于,-CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH(CN)CH₂CH₂CN、-CH₂CH(CN)CH₂CH(CH₃)CN,等。

[0069] 术语“羟基烷基”表示被一个或多个羟基取代的烷基,其中烷基和羟基基团具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,羟基烷基表示被1、2、3或4个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示被一个或两个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₆羟基烷基,即C₁₋₆烷基被一个或多个羟基取代,优选地,C₁₋₆羟基烷基表示C₁₋₆烷基被一个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₄羟基烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₃羟基烷基。羟基烷基的实例包括但不限于,-CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH(CH₃)OH,等。

[0070] 术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代,其中烷基和卤素具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,卤代烷基为C₁₋₆卤代烷基,表示C₁₋₆烷基基团被一个或多个卤素原子所取代;在另一些实施方案中,卤代烷基为C₁₋₄卤代烷基,表示C₁₋₄烷基基团被一个或多个卤素原子所取代;在另一些实施方案中,卤代烷基为C₁₋₃卤代烷基,表示C₁₋₃烷基基团被一个或多个卤素原子所取代。这样的实例包含,但并不限于,单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基、1,2-二氯乙基、1,1-二氯乙基、2,2-二氯乙基、1,1-二溴乙基,等等。

[0071] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子,表示为C₁₋₆烷氧基;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子,表示为C₁₋₄烷氧基;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子,表示为C₁₋₃烷氧基。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、-OCH₃),乙氧基(EtO、-OCH₂CH₃),1-丙氧基(n-PrO、

n-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1-戊氧基(n-戊氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-戊氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-戊氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-甲基-2-丁氧基($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-甲基-2-丁氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-甲基-1-丁氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-甲基-1-丁氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 等等。

[0072] 术语“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤素取代的烷氧基, 其中烷氧基和卤素具有如本发明所的定义。在一些实施方案中, 卤代烷氧基表示含有1-6个碳原子的卤代烷氧基, 即 C_{1-6} 卤代烷氧基; 在另一些实施方案中, 卤代烷氧基表示含有1-4个碳原子的卤代烷氧基, 即 C_{1-4} 卤代烷氧基; 在另一些实施方案中, 卤代烷氧基表示含有1-3个碳原子的卤代烷氧基, 即 C_{1-3} 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括, 但不限于, 三氟甲氧基($-\text{OCF}_3$)、一氟甲氧基($-\text{OCH}_2\text{F}$)、2-氟乙氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 等。

[0073] 术语“环烷基”表示3-12个碳原子的单价的饱和单环或双环碳环体系, 碳环中 $-\text{CH}_2-$ 基团可以任选地被 $-\text{C}(=\text{O})-$ (或 $-(\text{CO})-$)替代。在一实施方案中, 环烷基包含3-10个环碳原子, 即 C_{3-10} 环烷基; 在另一实施方案中, 环烷基包含3-6个环碳原子, 即 C_{3-6} 环烷基; 在另一实施方案中, 环烷基包含3-5个环碳原子, 即 C_{3-5} 环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、八氢-1H-茛基、八氢并环戊二烯基, 等。碳环中 $-\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{C}(=\text{O})-$ 替代的实例包括但不限于: 环戊酮、环丁酮, 等。

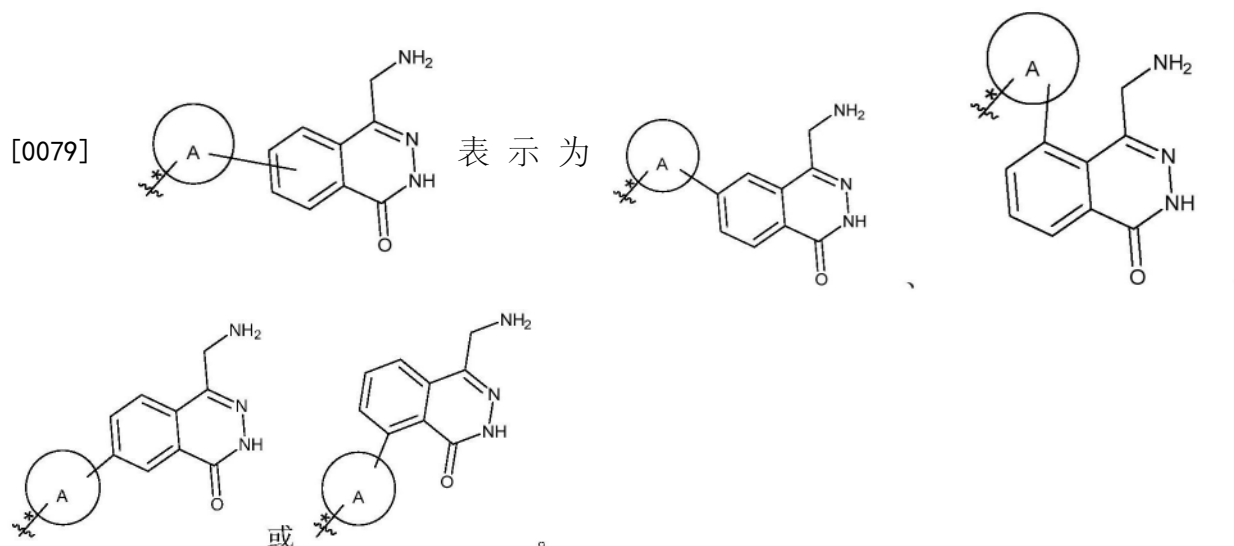
[0074] 术语“杂环”或“杂环基”表示包含3-12个环原子的, 饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系, 其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子; 其中, 所述杂环或杂环基是非芳香性的, 且不包含任何芳香环。当杂环通过一个连接位点与分子其他部分相连时, 杂环表示为一价的杂环基。除非另外说明, 杂环基可以是碳基或氮基, 且 $-\text{CH}_2-$ 基团可以任选地被 $-\text{C}(=\text{O})-$ 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化物。在一些实施方案中, 所述杂环或杂环基由3-10个原子组成, 表示为3-10元杂环或3-10元杂环基; 在另一些实施方案中, 所述杂环或杂环基由3-9个原子组成, 表示为3-9元杂环或3-9元杂环基; 在另一些实施方案中, 所述杂环或杂环基由5-9个原子组成, 表示为5-9元杂环或5-9元杂环基; 在另一些实施方案中, 所述杂环或杂环基由3-6个原子组成, 表示为3-6元杂环或3-6元杂环基; 在另一些实施方案中, 所述杂环或杂环基由5-6个原子组成, 表示为5-6元杂环或5-6元杂环基。所述杂环的实例包括但不限于, 环氧乙烷、氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、噻唑烷、吡唑烷、吡唑啉、噁唑烷、咪唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。所述杂环基包括但不限于, 环氧乙烷基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、噁唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基等。

[0075] 术语“芳基”表示一价的含有6-14个环原子, 或6-12个环原子, 或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系, 其中, 至少一个环体系是芳香族的, 其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环。在一些实施方案中, 芳基含有6-12个环原子, 表示为 C_{6-12} 芳基或6-12元芳基。在一些实施方案中, 芳基含有6-10个环原子, 表示为 C_{6-10} 芳基或6-10元芳基。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基和蒽。

[0076] 术语“杂芳基”或“杂芳环”表示含有5-14个环原子,或5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的,单价的单环、双环或三环体系,其中至少一个环是芳香族的,且至少一个环包含一个或多个选自氮、氧、硫的环杂原子。杂芳基基团通常,但不必须地通过杂芳基基团的芳香性环与母体分子连接。当杂芳基基团中存在 $-\text{CH}_2-$ 基团时,所述的 $-\text{CH}_2-$ 基团可以任选地被 $-\text{C}(=\text{O})-$ 替代。除非另外说明,所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点(可以为C或者N)连接到分子其余部分(例如通式中的主体结构)上。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。在一些实施方案中,杂芳基为含有5-12个环原子的杂芳基,表示为5-12元杂芳基;在另一些实施方案中,杂芳基为含有5-10个环原子的杂芳基,表示为5-10元杂芳基;在另一些实施方案中,杂芳基为含有5-6个环原子的杂芳基,表示为5-6元杂芳基。杂芳基的实例包括,但并不限于,呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡咯基、苯并吡唑基、苯并吡咯基,等。

[0077] 术语“j-k个原子组成的”或“j-k元的”表示所述环状基团由j-k个环原子所组成,所述的环原子包括碳原子和/或O、N、S、P等杂原子;所述j和k各自独立地为任意非零的自然数,且 $k > j$;所述“j-k”包括j、k和两者之间的任意自然数。例如,“3-8个原子组成的”或“3-8元的”、“3-6个原子组成的”或“3-6元的”、“5-10个原子组成的”或“5-10元的”,或“5-6个原子组成的”或“5-6元的”,表示所述环状基团由3-8(即,3、4、5、6、7或8)、3-6(即,3、4、5或6)、5-10(即,5、6、7、8、9或10)或5-6(即,5或6)个环原子所组成,所述的环原子包括碳原子和/或O、N、S、P等杂原子。

[0078] 如本发明所描述,环A由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表环A可以在所在的环上任何可取代的位置或任何合理的位置进行取代。如下,



[0080] 应进一步认识到,本发明基团在实施方案中组合得到的化合物应该是稳定的且合理存在的结构。如本发明式(I)所示化合物中,当环A与 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 或 Q^4 中任意其中之一连接时,则 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 或 Q^4 不为N;具体地,当环A与 Q^1 连接时, Q^1 不为N, Q^1 为CH,环A作为 Q^1 上的取代基与C连接,其余的 Q^2 、 Q^3 或 Q^4 具有如本发明所定义。

[0081] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)或(IA)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影

响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C_{1-24})酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

[0082] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化、还原、水解、酰氨化、脱酰氨作用、酯化、脱脂作用、酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0083] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐 and 无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子,如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸化物、磷酸化物、硝酸化物、 C_1 - C_8 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

[0084] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于、水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0085] 当所述溶剂为水时,可以使用术语“水合物”。在一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合,比如一水合物;在另一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合,比如二水合物;在又一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合,比如半水合物。应注意,本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

[0086] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0087] 术语“治疗有效量”是指当给药于主体来治疗疾病时,化合物的分量足够对这种疾病的治疗起效。“治疗有效量”可以随着化合物,疾病和严重程度,以及有待治疗的主体的条件、年龄、体重、性别等而改变。

[0088] 除非另作说明,本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和它的前药都包含在本发明范围内。

[0089] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构

的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0090] 本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温下使用常用氧化剂(例如过氧化氢),在有例如乙酸的酸存在下,氧化相应的含氮碱性物质,或者通过在适合的溶剂中与过酸反应,例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过氧苯甲酸反应,制备本发明化合物的氮氧化物。

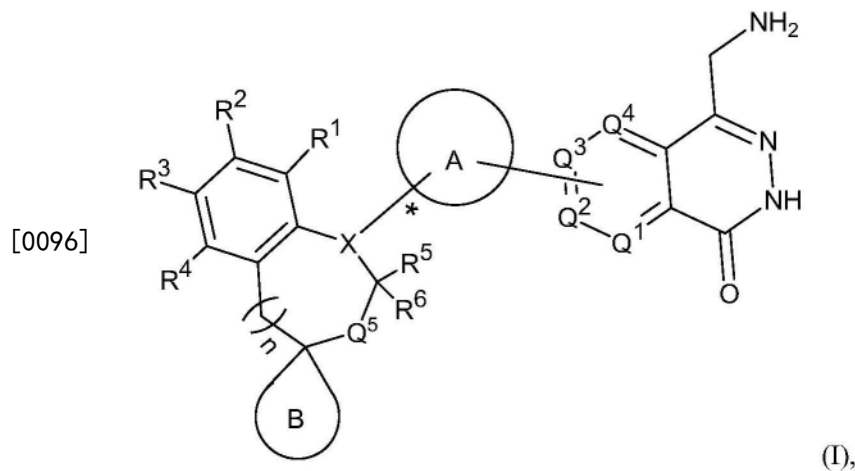
[0091] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯和碘的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0092] 本发明化合物的描述

[0093] 本发明提供了一种PRMT5-MTA协同抑制剂,能够选择性地抑制SAM与PRMT5结合,来进行相关癌症的治疗。本发明另外还提供包含该类化合物的药物组合物,以及该类化合物和其药物组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

[0094] 本发明化合物的优良特性,如半衰期、清除率、选择性、生物利用度、化学稳定性、代谢稳定性、膜的渗透性、溶解性等,能够促使副作用的降低、治疗指数的扩大或耐受性的改进等。

[0095] 一方面,本发明提供了一种化合物,其为式(I)所示化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0097] 其中,环A、环B、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自具有如本发明所述的定义。

[0098] 在一些实施方案中,X为N或CH。

[0099] 在一些实施方案中, Q^1 为N或 CR^{7a} ,其中, R^{7a} 具有本发明所述的含义。

[0100] 在一些实施方案中, Q^2 为N或 CR^{7b} ,其中, R^{7b} 具有本发明所述的含义。

[0101] 在一些实施方案中, Q^3 为N或 CR^{7c} ,其中, R^{7c} 具有本发明所述的含义。

[0102] 在一些实施方案中, Q^4 为N或 CR^{7d} ,其中, R^{7d} 具有本发明所述的含义。

[0103] 在一些优选的实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 均为CH。

[0104] 在一些实施例方案中, Q^5 为一个键、NH、O 或 CH_2 。

[0105] 在一些实施例方案中, Q^5 为一个键。

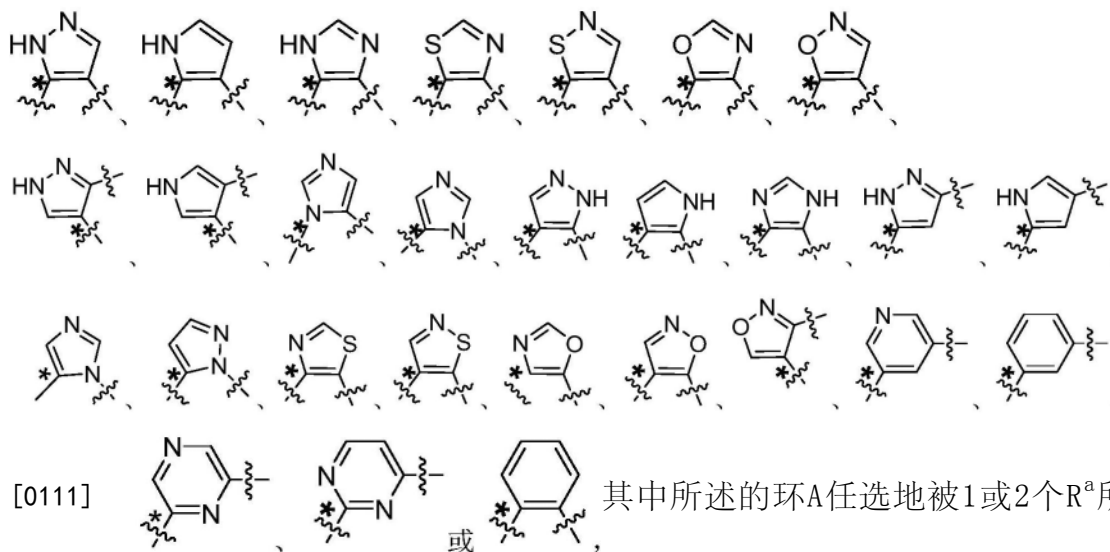
[0106] 在一些实施例方案中, Q^5 为 O。

[0107] 在一些实施方案中, n 为 0 或 1。

[0108] 在一些实施方案中, 环 A 为 5-12 元杂芳基或 C_{6-10} 芳基, 其中所述的环 A 任选地被 1 或 2 个 R^a 所取代, 其中, R^a 具有本发明所述的含义。

[0109] 在一些实施方案中, 环 A 为吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基或苯基, 其中所述的环 A 任选地被 1 或 2 个 R^a 所取代, 其中, R^a 具有本发明所述的含义。

[0110] 在一些实施方案中, 环 A 为

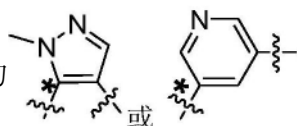


[0112] 在一些实施方案中, 各 R^a 独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NR^9R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0113] 在一些实施方案中, 各 R^a 独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NR^9R^8$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0114] 在一些实施方案中, 各 R^a 独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2F$ 、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0115] 在一些优选的实施方案中, 环 A 为



[0116] 在一些实施方案中, 环 B 为 3-7 元环烷基或 3-7 元杂环基, 其中所述的环 B 任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 D、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、OH、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基所取代。

[0117] 在一些实施方案中, 环 B 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环氧乙烷基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基, 其中所述

的环B任选地被1、2或3个独立地选自D、F、Cl、Br、I、NH₂、CN、OH、C(=O)OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基所取代。

[0118] 在一些实施方案中,环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环氧乙烷基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基,其中所述的环B任选地被1、2或3个独立地选自D、F、Cl、Br、I、NH₂、CN、OH、C(=O)OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、环丙基、环丁基、环戊基和环己基的取代基所取代。

[0119] 在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-NR⁹R⁸、-S(=O)₂R⁸、-S(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-C(=O)NR⁹R⁸、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或C₆₋₁₀芳基,其中,各R⁸和R⁹具有本发明所述的含义。

[0120] 在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-NR⁹R⁸、-S(=O)₂R⁸、-S(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-C(=O)NR⁹R⁸、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或C₆₋₁₀芳基,其中,各R⁸和R⁹具有本发明所述的含义。

[0121] 在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡CCH₂CH₃、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)、-NR⁹R⁸、-S(=O)₂R⁸、-S(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-C(=O)NR⁹R⁸、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-(CH₂)₂Cl、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-(CH₂)₄OH、-CH(OH)CH₃、-C(OH)(CH₃)₂、(CH₂)₄OH、-CH₂CN、-(CH₂)₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHCl₂、-OCH₂CHF₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基,其中,各R⁸和R⁹具有本发明所述的含义。

[0122] 在一些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0123] 在一些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₄卤代烷基。

[0124] 在一些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂F、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0125] 在一些实施方案中,R⁵、R⁶和与它们相连的碳原子一起形成C=O。

[0126] 在一些实施方案中,R⁸和R⁹各自独立地为H、D、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或C₆₋₁₀芳基。

[0127] 在一些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}和R^{7d}各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(=O)OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基或C₁₋₆卤代烷基。

[0128] 在一些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}和R^{7d}各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(=O)

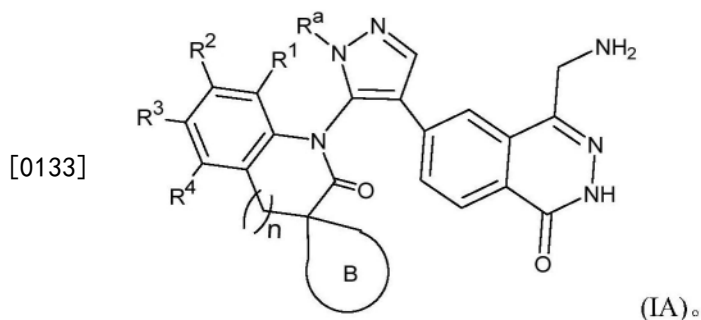
OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0129] 在一些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(=O)$ OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2F$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或吗啉基。

[0130] 在一些实施方案中, R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基或 C_{6-10} 芳基。

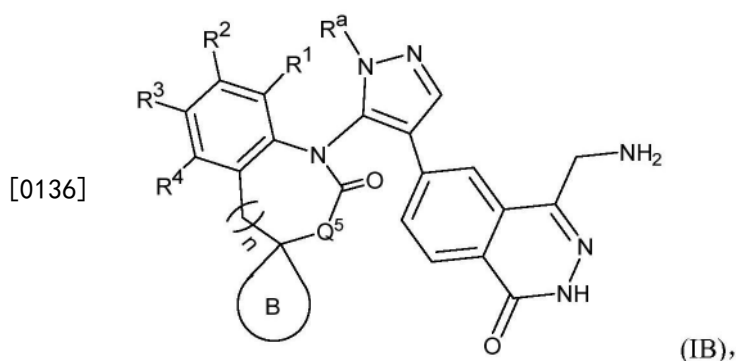
[0131] 在一些实施方案中, R^8 和 R^9 各自独立地为H、D、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2F$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、四氢噻喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑、三唑基、哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、苯基或萘基。

[0132] 在一些实施方案中, 本发明所述的化合物为式(IA)所示化合物, 或式(IA)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0134] 其中, 环B、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有本发明所述的定义。

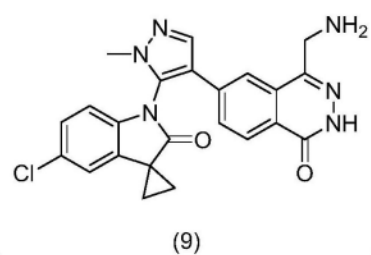
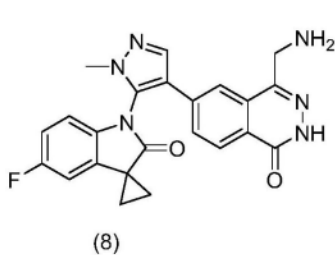
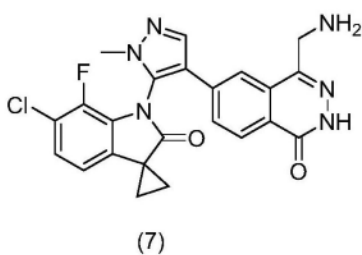
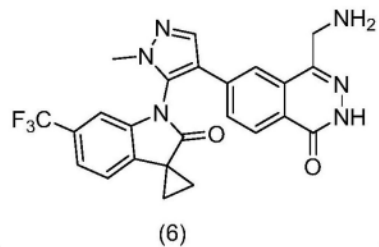
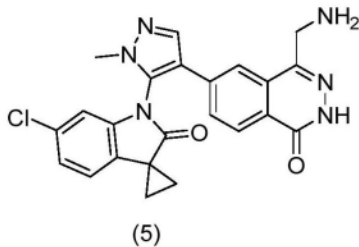
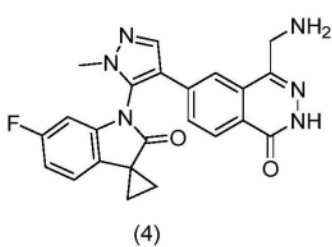
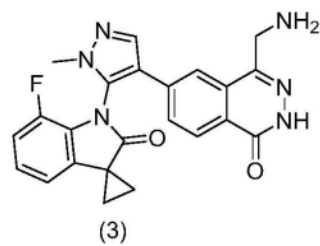
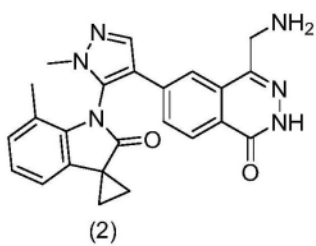
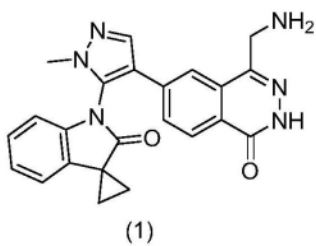
[0135] 在一些实施方案中, 本发明所述的化合物为式(IB)所示化合物, 或式(IB)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



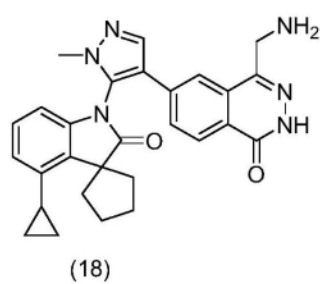
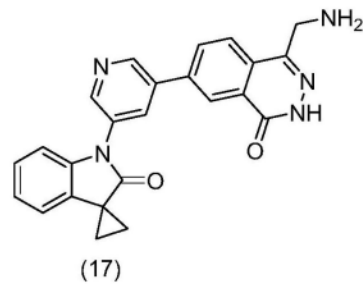
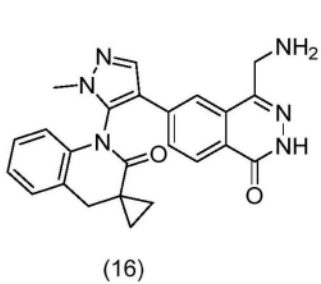
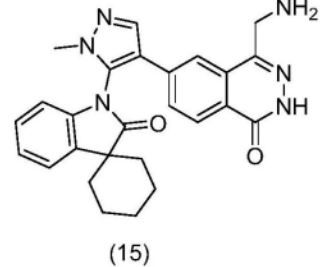
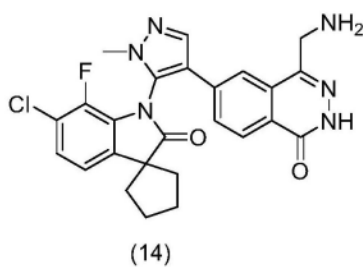
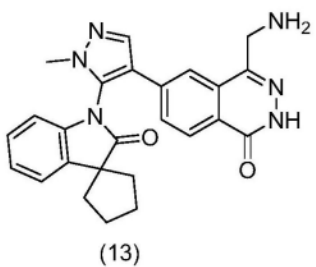
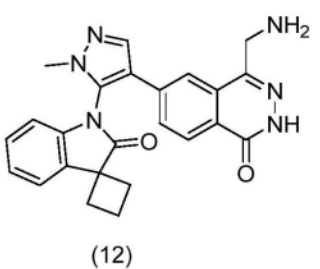
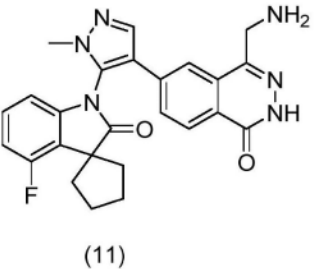
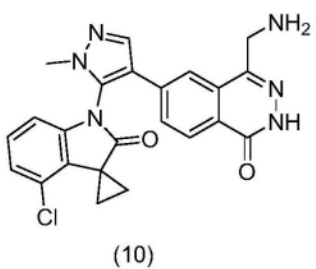
[0137] 其中, 环B、n、 Q^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有本发明所述的定义。

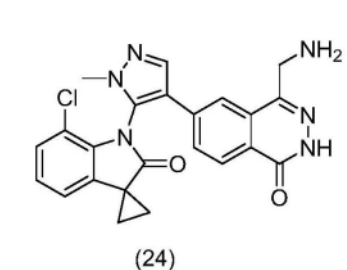
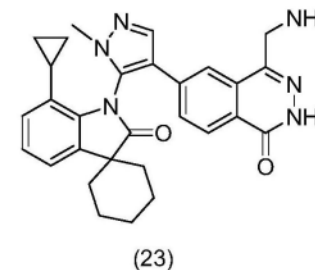
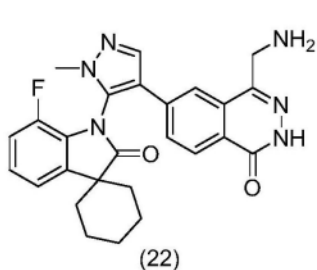
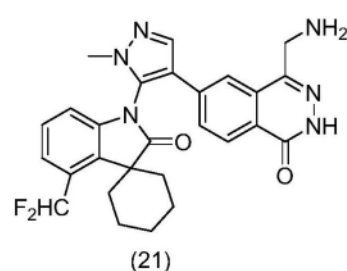
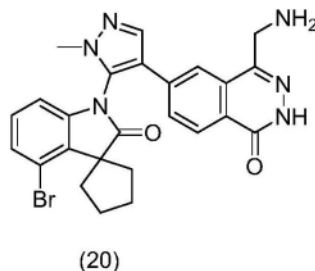
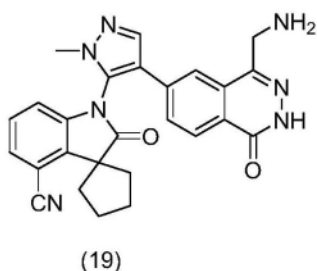
[0138] 在一些实施方案中, 本发明所述的化合物, 其为以下所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,

[0139]

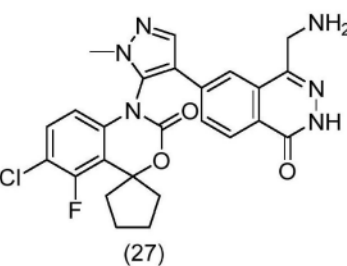
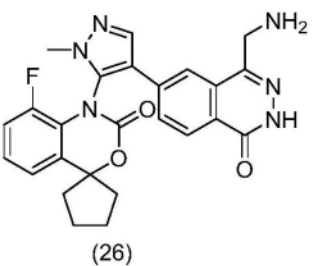
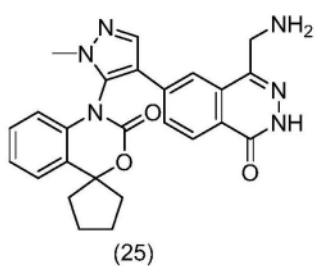


[0140]

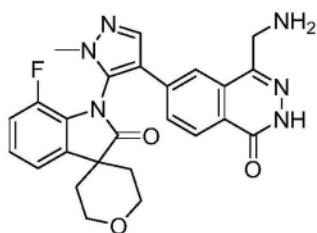




[0141]



或



[0142] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含本发明所述的化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药;任选地,进一步包含药学上可接受的辅料。

[0143] 另一方面,本发明提供本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防、处理或治疗患者癌症的药物中的用途。

[0144] 另一方面,本发明提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物用于预防、处理或治疗癌症。

[0145] 另一方面,本发明提供了一种预防、处理或治疗癌症的方法,包括给予患者治疗有效量的本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物。

[0146] 在一些实施方案中,本发明所述癌症为MTAP缺失相关癌症。

[0147] 在一些实施方案中,本发明所述MTAP缺失相关癌症为卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、胶质母细胞瘤、结肠癌、黑色素瘤、胃癌、胆管癌、肝细胞癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、肝癌、胰腺癌或头颈癌。

[0148] 另一方面,本发明涉及式(I)、(IA)或(IB)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0149] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、

水合物、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0150] 本发明化合物的药物组合物的制剂、给药和用途

[0151] 本发明的药物组合物的特点包括式 (I)、(IA) 或 (IB) 所示的化合物, 本发明所列出的化合物, 或实施例的化合物和药学上可接受的辅剂。本发明的化合物存在自由形态, 或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明, 药学上可接受的衍生物包括, 但并不限于, 药学上可接受的前药, 盐, 酯, 酯类的盐, 或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物, 本发明其他方面所描述的化合物, 其代谢产物或它的残留物。

[0152] 像本发明所描述的, 本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的辅剂, 这些像本发明所应用的, 包括任何溶剂, 稀释剂, 或其他液体赋形剂, 分散剂或悬浮剂, 表面活性剂, 等渗剂, 增稠剂, 乳化剂, 防腐剂, 固体粘合剂或润滑剂, 等等, 适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容, 表明不同的辅剂可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的辅剂与本发明的化合物不相容的范围, 例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用, 它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0153] 本发明化合物或药物组合物可以以口服剂的形式被施用, 如片剂, 胶囊 (其中的每一个都包括持续释放或者定时释放的配方), 丸剂, 粉剂, 粒剂, 酏剂, 酊剂, 悬浮剂, 糖浆剂, 和乳化剂。它们也可以以静脉内 (大丸剂或者输液), 腹膜内, 皮下或者肌肉内的形式施用, 所有使用的剂量形式都是药学领域的普通技术人员所熟知的。它们可以单独施用, 但一般将基于所选择的施用方式和标准的药学实践选择一种药学载体一起施用。

[0154] 本发明的化合物或药物组合物可以经过合适的鼻内载体的局部使用以鼻内形式施用, 或者通过使用经皮药贴以经皮途径施用。当以经皮传递系统的形式施用时, 在整个用药期间施用的剂量是连续的而不是间歇的。

[0155] 本发明化合物或药物组合物也可以以脂质体传递系统的形式施用, 如小的单层的囊泡, 大的单层的囊泡以及多层囊泡。脂质体可以通过不同的磷脂形成, 如胆固醇, 硬脂胺, 或者磷脂酰胆碱。

[0156] 本发明化合物或药物组合物的给药方案将随已知的各种因素而不同, 如特定试剂的药动力学特征及其模式和施用途径; 接受者的年龄, 性别, 健康状况, 医疗状况和体重; 症状的性质和程度; 并行的治疗的种类; 治疗的频率; 施药的途径, 病人的肾和肝功能, 和希望达到的效果。一个医师可以作出决定并开出有效量的药物来预防、抵销或者阻止癌症的发展。

[0157] 本文所述的化合物和组合物可单独施用或与其它化合物或其它治疗剂组合施用。本发明的化合物或组合物可通过相同或不同给药途径与其它治疗剂同时或相继施用。本发明的化合物可与其它治疗剂一起包含在单一制剂中或在单独的制剂中。

[0158] 当本发明化合物与其他治疗剂一起施用时, 一般地, 考虑到联合施用时治疗剂的附加的或者协同的效果, 在典型的日剂量和典型的剂型中的每一个组分的量, 相对于单独施用时的通常剂量, 可以有所下降。

[0159] 本发明提供的组合物和方法尤其被认为可用于体内抑制细胞中的PRMT5活性。在

一些实施方案中,使需要抑制PRMT5活性的细胞在体内与治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐接触,以负调节PRMT5的活性。

[0160] 本发明化合物和组合物可用于治疗多种癌症,包括但不限于,前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌、淋巴瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤星形细胞癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肝细胞癌、喉癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肝癌、胆管癌、胶质母细胞瘤。具体地,这些化合物可以用于治疗以下疾病:心脏:肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌、肺泡癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠道:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、毒蛇瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾脏(腺癌、肾母细胞瘤、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝脏:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;骨:成骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨性外生骨疣、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑脊膜瘤、脑脊膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、神经管母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑脊膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科学的:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌、粒-膜细胞肿瘤、支持-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤)、输卵管(癌);血液学的:血液(骨髓性白血病(急性的和慢性的)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、葡萄胎发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病;和肾上腺:神经母细胞瘤。

[0161] 在一些实施方案中,所述癌症为MTAP缺失相关癌症。

[0162] 在一些实施方案中,所述MTAP缺失相关癌症为卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、胶质母细胞瘤、结肠癌、黑色素瘤、胃癌、胆管癌、肝细胞癌、乳腺癌、皮肤癌,膀胱癌、肝癌,胰腺癌或头颈癌。

[0163] 一般合成过程

[0164] 为描述本发明,本发明将用下面实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅应用于说明本发明的具体实施方法,以使本领域的技术人员能够理解本发明,但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方法中,未做特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

[0165] 除非有进一步的说明,其中取代基的定义如本发明所述。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0166] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0167] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度(°C),实施例中的室温,表示15°C-30°C;在一些实施例中,室温为20°C-30°C。除非其他方面表明,一般的试剂均可以从市场上买得到。无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0168] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0169] ¹H NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。¹H NMR谱以CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD或丙酮-d₆为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰)、d(doublet,双峰)、t(triplet,三重峰)、q(quartet,四重峰)、m(multiplet,多重峰)、br(broadened,宽峰)、br s(broadened singlet,br.s,宽的单峰)、dd(doublet of doublets,双二重峰)、dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数J,用赫兹(Hz)表示。

[0170] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-MS(色谱柱型号:Zorbax SB-C18,2.1x 30mm,3.5微米,6min,流速为0.6mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的CH₃CN)在(含0.1%甲酸的H₂O)中的比例,采用电喷雾电离(ESI),在210nm/254nm下,用UV检测。

[0171] 纯的化合物使用Agilent 1260pre-HPLC或Calesep pump 250pre-HPLC(色谱柱型号:NOVASEP 50/80mm DAC),在210nm/254nm下,用UV检测。

[0172] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0173] NBS N-溴代琥珀酰亚胺

[0174] AIBN 偶氮二异丁腈

[0175] XPhos G3 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

[0176] Boc 叔丁氧羰基

[0177] PE 石油醚

[0178] EA,EtOAc 乙酸乙酯

[0179] DCM 二氯甲烷

[0180] CD₃OD 氘代甲醇

[0181] MeOH 甲醇

[0182] CDCl₃ 氘代氯仿

[0183] °C 摄氏度

[0184] h 小时

[0185] mg 毫克

[0186] g 克

[0187] mmol 毫摩尔

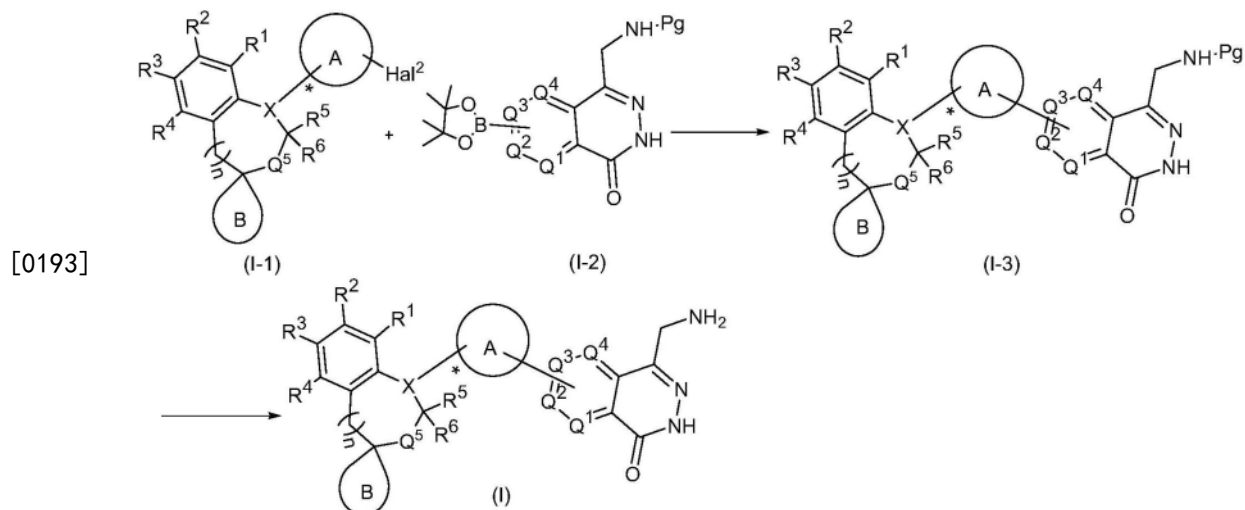
[0188] M, mol/L 摩尔每升

[0189] mL 毫升

[0190] 合成方案

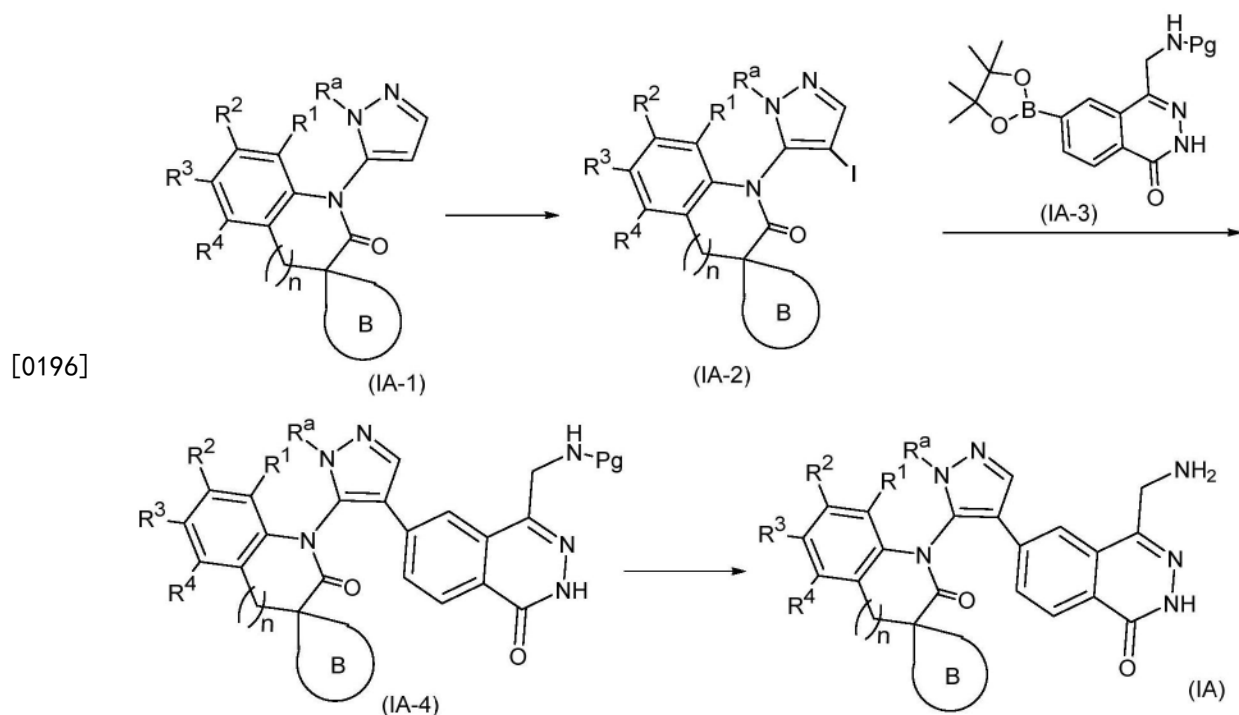
[0191] 以下合成方案列出了制备本发明中公开化合物的一般实验步骤,包括本领域技术人员根据实际情况可做适当方法的修改或原料的调整即可制备得到本发明所述化合物。

[0192] 合成方案一



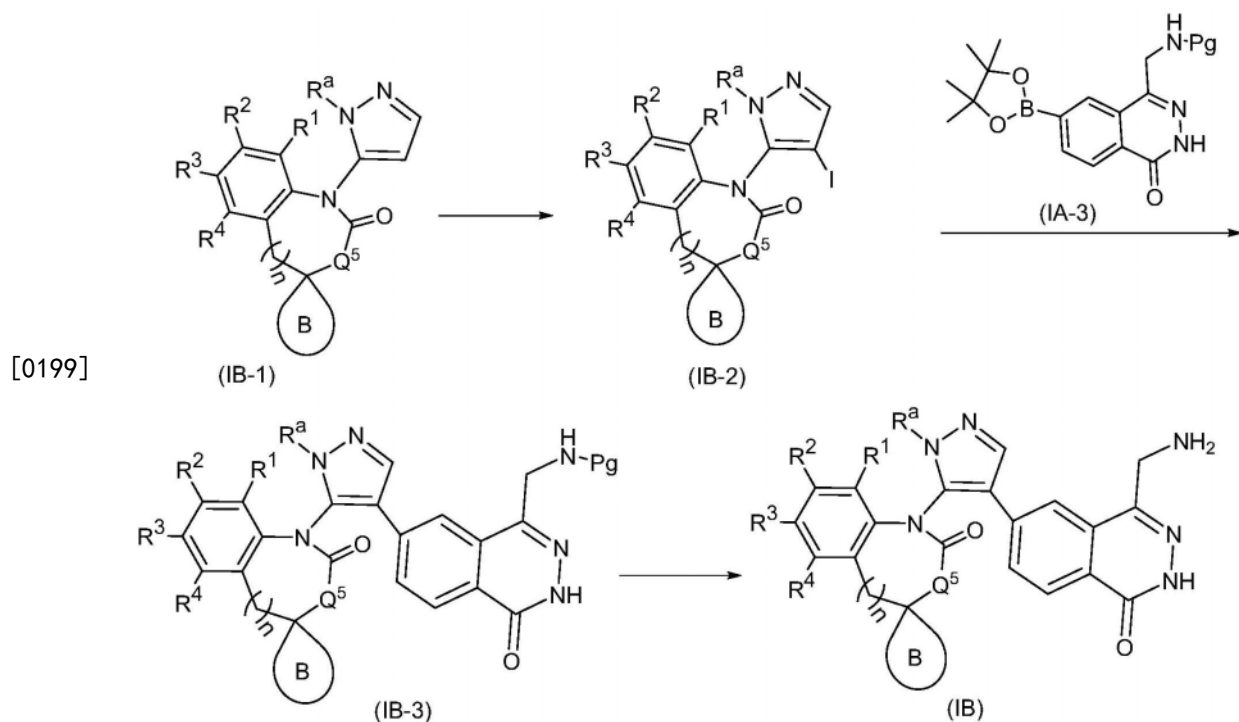
[0194] 化合物(I)可通过合成方案一的合成过程制备得到,其中,环A、环B、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自具有如本发明所述的定义; Hal^2 为Cl、Br或I,优选Br或I;Pg为氨基保护基,优选为Boc。化合物(I-1)与化合物(I-2)在合适的催化剂(如1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯)和碱性条件(如碳酸钠等)下在合适的溶剂(如1,4-二氧六环和水的混合溶液等)中发生偶联反应得到化合物(I-3);化合物(I-3)在酸性条件(如三氟乙酸或盐酸等)下脱去氨基保护基,得到化合物(I)或化合物(I)的酸加成盐。

[0195] 合成方案二



[0197] 化合物 (IA) 可通过合成方案二的合成过程制备得到, 其中, 环B、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义; Pg 为氨基保护基, 优选为 Boc。化合物 (IA-1) 与 N-碘代丁二酰亚胺反应得到化合物 (IA-2); 化合物 (IA-2) 与化合物 (IA-3) 在合适的催化剂 (如 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯等) 和碱性条件 (如碳酸钠等) 下在合适的溶剂 (如 1,4-二氧六环和水的混合溶液等) 中发生偶联反应得到化合物 (IA-4); 化合物 (IA-4) 在酸性条件 (如三氟乙酸或盐酸等) 下脱去氨基保护基, 得到化合物 (IA) 或化合物 (IA) 的酸加成盐。

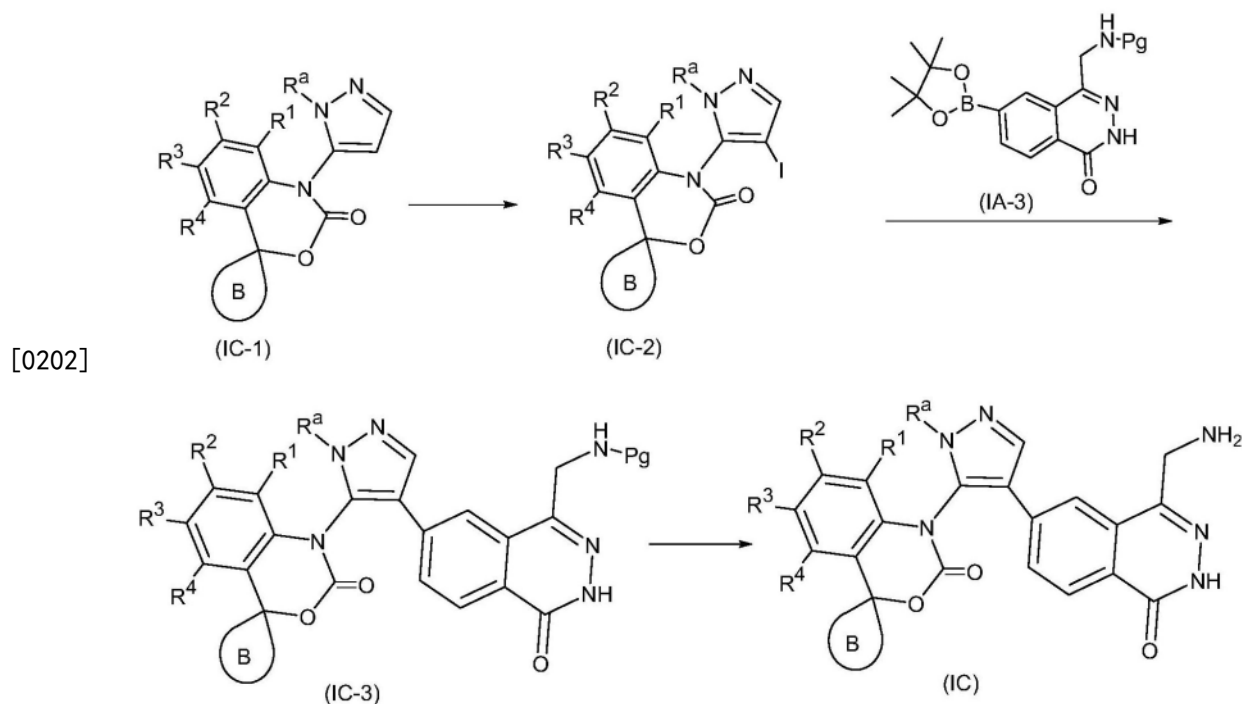
[0198] 合成方案三



[0200] 化合物 (IB) 可通过合成方案三的合成过程制备得到, 其中, 环B、 n 、 Q^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4

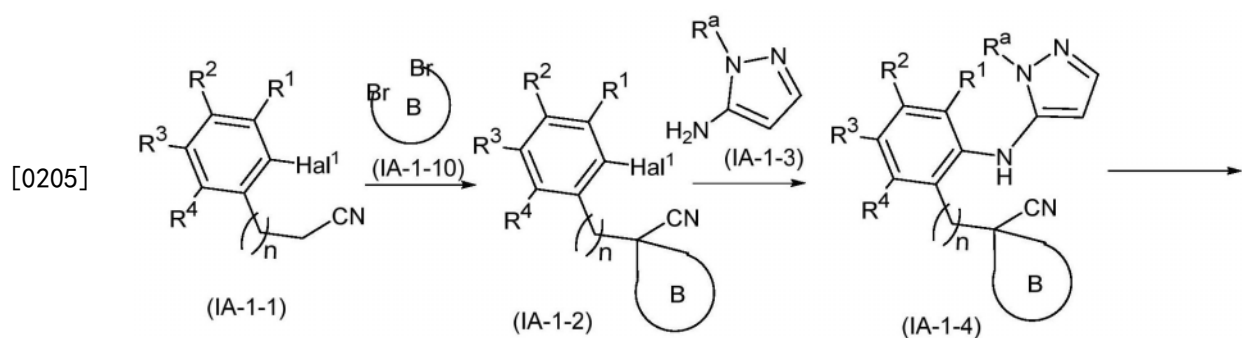
和 R^a 各自具有如本发明所述的定义;Pg为氨基保护基,优选为Boc。化合物(IB-1)与N-碘代丁二酰亚胺反应得到化合物(IB-2);化合物(IB-2)与化合物(IA-3)在合适的催化剂(如1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯等)和碱性条件(如碳酸钠等)下在合适的溶剂(如1,4-二氧六环和水的混合溶液等)中发生偶联反应得到化合物(IB-3);化合物(IB-3)在酸性条件(如三氟乙酸或盐酸等)下脱去氨基保护基,得到化合物(IB)或化合物(IB)的酸加成盐。

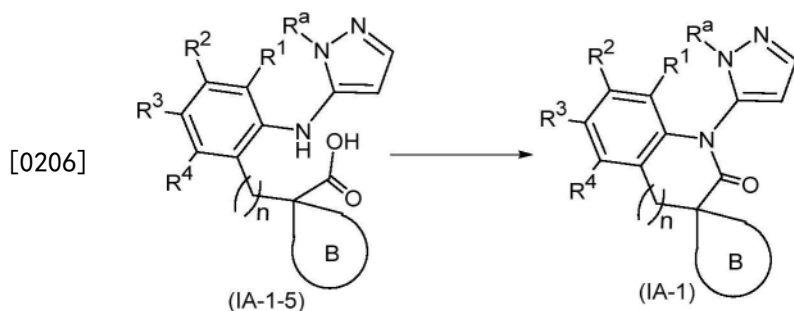
[0201] 合成方案四



[0203] 化合物(IC)可通过合成方案四的合成过程制备得到,其中,环B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义;Pg为氨基保护基,优选为Boc。化合物(IC-1)与N-碘代丁二酰亚胺反应得到化合物(IC-2);化合物(IC-2)与化合物(IA-3)在合适的催化剂(如1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯等)和碱性条件(如碳酸钠等)下在合适的溶剂(如1,4-二氧六环和水的混合溶液等)中发生偶联反应得到化合物(IC-3);化合物(IC-3)在酸性条件(如三氟乙酸或盐酸等)下脱去氨基保护基,得到化合物(IC)或化合物(IC)的酸加成盐。

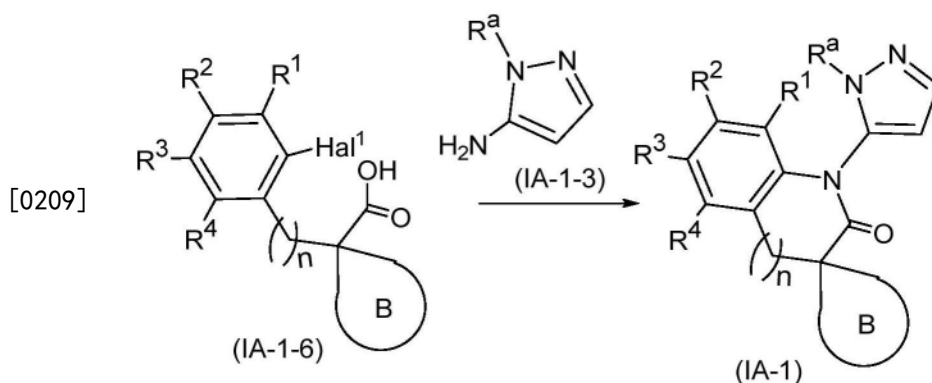
[0204] 合成方案A





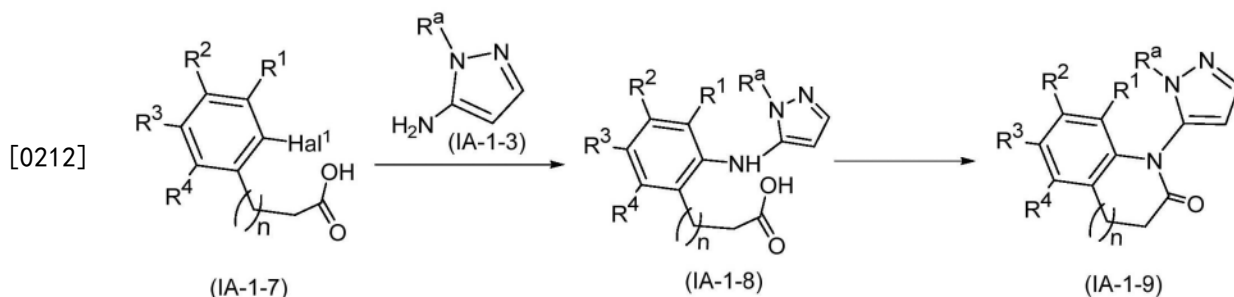
[0207] 中间体 (IA-1) 的合成可通过合成方案A的合成过程制备得到, 其中, 环B、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义; Hal^1 为Cl、Br或I; 化合物 (IA-1-10) 为 C_{2-6} 烷烃链或 C_{2-6} 杂烷烃链, 且链的两端被Br取代, 其中 C_{2-6} 杂烷烃为 C_{2-6} 烷烃中碳原子被杂原子替代的情况。化合物 (IA-1-1) 与化合物 (IA-1-10) 在合适的条件下 (如氢氧化钾、四丁基溴化铵作用下) 反应得到化合物 (IA-1-2); 化合物 (IA-1-2) 与化合物 (IA-1-3) 在合适的条件下 (如4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽、醋酸钯和碳酸铯作用下) 发生偶联反应得到化合物 (IA-1-4); 化合物 (IA-1-4) 在碱性条件下 (如氢氧化钠等) 反应得到化合物 (IA-1-5); 化合物 (IA-1-5) 在N,N-羰基二咪唑和N,N-二异丙基乙胺作用下反应生成化合物 (IA-1)。

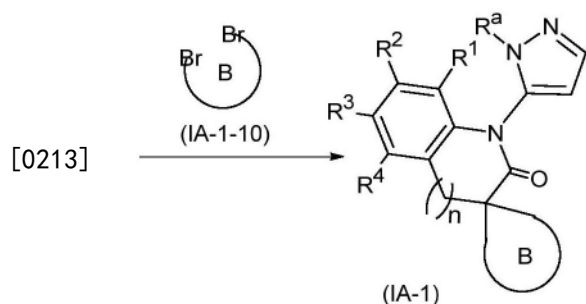
[0208] 合成方案B



[0210] 中间体 (IA-1) 的合成还可通过合成方案B的合成过程制备得到, 其中, 环B、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义; Hal^1 为Cl、Br或I, 优选Br或I。化合物 (IA-1-6) 与化合物 (IA-1-3) 在合适的条件下 (如在碘化亚铜、碳酸钾和4A分子筛作用下, 在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中) 反应得到化合物 (IA-1)。

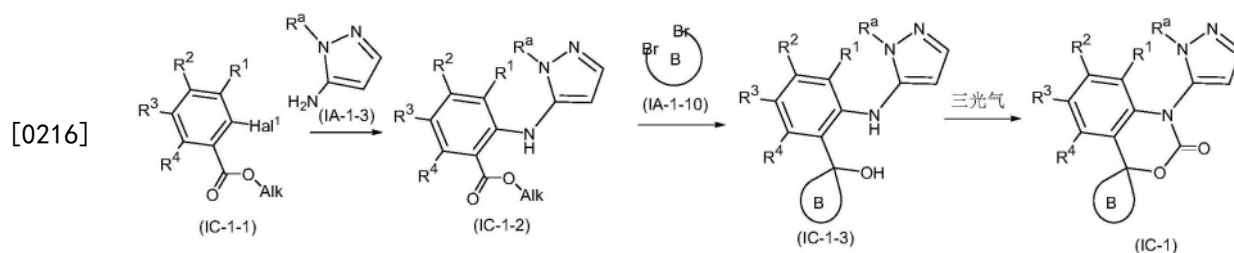
[0211] 合成方案C





[0214] 中间体 (IA-1) 的合成还可通过合成方案C的合成过程制备得到, 其中, 环B、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义; Hal^1 为Cl、Br或I, 优选Br或I; 化合物 (IA-1-10) 为 C_{2-6} 烷烃链或 C_{2-6} 杂烷烃链, 且链的两端被Br取代, 其中 C_{2-6} 杂烷烃为 C_{2-6} 烷烃中碳原子被杂原子替代的情况。化合物 (IA-1-7) 与化合物 (IA-1-3) 在合适的条件下 (如在碘化亚铜、碳酸钾和4A分子筛作用下, 在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中) 反应得到化合物 (IA-1-8); 化合物 (IA-1-8) 在N,N-羰基二咪唑作用下在合适的溶剂 (如二氯甲烷) 中反应得到化合物 (IA-1-9); 化合物 (IA-1-9) 与化合物 (IA-1-10) 在合适的条件下 (如氢氧化钾、四丁基溴化铵作用下) 反应得到化合物 (IA-1)。

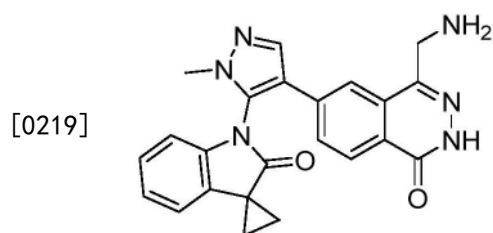
[0215] 合成方案D



[0217] 中间体 (IC-1) 的合成还可通过合成方案D的合成过程制备得到, 其中, 环B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 各自具有如本发明所述的定义; Hal^1 为Cl、Br或I, 优选Br或I; Alk表示 C_{1-4} 的烷基, 优选甲基或乙基; 化合物 (IA-1-10) 为 C_{2-6} 烷烃链或 C_{2-6} 杂烷烃链, 且链的两端被Br取代, 其中 C_{2-6} 杂烷烃为 C_{2-6} 烷烃中碳原子被杂原子替代的情况。化合物 (IC-1-1) 与化合物 (IA-1-3) 在合适的条件下 (如在4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽、醋酸钯和碳酸铯作用下, 在1,4-二氧六环溶剂中) 加热反应得到化合物 (IC-1-2); 化合物 (IA-1-10) 在碘和镁作用下先生成格氏试剂, 再与化合物 (IC-1-2) 低温反应得到化合物 (IC-1-3); 化合物 (IC-1-3) 与三光气在合适条件下 (如在三乙胺作用下, 在二氯甲烷溶剂中) 反应得到化合物 (IC-1)。

实施例

[0218] 实施例1 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成



[0220] 步骤1:1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0221] 氮气保护下,将1-(2-碘苯基)环丙烷-1-羧酸(500mg,1.74mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(340mg,3.48mmol)、碘化亚铜(66mg,0.35mmol)、碳酸钾(721mg,5.22mmol)、4A分子筛(500mg)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)的混合液在微波100℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水(50mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得到棕色固体(89mg,21.43%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.62(d,J=1.7Hz,1H),7.22(t,J=7.7Hz,1H),7.10(t,J=7.4Hz,1H),6.92(d,J=7.3Hz,1H),6.76(d,J=7.8Hz,1H),6.33(d,J=1.8Hz,1H),3.75(s,3H),1.92-1.83(m,2H),1.70-1.60(m,2H);LC-MS:240.30[M+H]⁺。

[0222] 步骤2:1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0223] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(84mg,0.35mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(79mg,0.35mmol)溶于乙酸(5mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入乙酸乙酯(50mL)稀释,有机相用水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得黄色固体(105mg,81.90%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.66(s,1H),7.25-7.20(m,1H),7.13(t,J=7.5Hz,1H),6.94(d,J=7.5Hz,1H),6.63(d,J=7.8Hz,1H),3.79(s,3H),1.94-1.88(m,2H),1.70-1.67(m,2H);LC-MS:366.10[M+H]⁺。

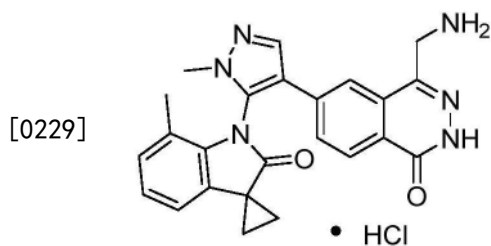
[0224] 步骤3:((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0225] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(300mg,0.82mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(494mg,1.23mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(53mg,0.08mmol)和碳酸钠(174mg,1.64mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护,微波条件,80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得黄色固体(153mg,36.33%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm) 10.37(s,1H),8.28(d,J=8.3Hz,1H),8.09(s,1H),7.77(s,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.16-7.05(m,2H),7.05-6.95(m,1H),6.56-6.45(m,1H),5.31(s,1H),4.42(dd,J=16.4,5.3Hz,1H),4.27(dd,J=16.4,5.2Hz,1H),3.81(s,3H),2.00-1.94(m,2H),1.69-1.65(m,2H),1.48(s,9H);LC-MS:513.50[M+H]⁺。

[0226] 步骤4:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0227] 将化合物((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(55mg,0.11mmol)溶于二氯甲烷(1mL),加入三氟乙酸(251mg,2.2mmol),在室温下搅拌3h。反应液用二氯甲烷(50mL)稀释,并加入水(30mL),用氢氧化钠溶液(2M)调节pH=9,分离有机相,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得绿色固体(38mg,85.86%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.27(d,J=6.7Hz,1H),8.01(s,1H),7.72(d,J=7.7Hz,1H),7.55(s,1H),7.17-7.05(m,2H),6.99(d,J=6.5Hz,1H),6.54(d,J=6.9Hz,1H),3.79(s,3H),3.78-3.60(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.81-1.70(m,2H);LC-MS:413.20[M+H]⁺。

[0228] 实施例2:1'- (4- (4- (氨基甲基) -1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) -7'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0230] 步骤1: (2-碘-3-甲基苯基) 甲醇的合成

[0231] 将化合物2-碘-3-甲基苯甲酸 (3.5g, 13.36mmol) 溶于四氢呋喃 (26mL), 加入硼烷四氢呋喃络合物 (27mL, 1mol/L 的四氢呋喃溶液), 在室温下搅拌5h。停止反应, 将反应液缓慢滴入甲醇 (50mL) 中, 减压浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL), 有机相用饱和食盐水 (50mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩得到白色固体 (2.38g, 100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)。

[0232] 步骤2: 1- (溴甲基) -2-碘-3-甲基苯的合成

[0233] 将 (2-碘-3-甲基苯基) 甲醇 (3.30g, 13.30mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL), 加入三苯基磷 (3.84g, 14.63mmol), 在室温下搅拌45min, 分批加入N-溴代丁二酰亚胺 (2.60g, 14.63mmol), 在室温下搅拌反应4h。反应液依次用饱和碳酸溶液 (50mL) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EA (v/v) = 20/1) 得到无色油状产物 (2.55g, 62%)。

[0234] 步骤3: 2- (2-碘-3-甲基苯基) 乙腈的合成

[0235] 将 1- (溴甲基) -2-碘-3-甲基苯 (2.55g, 8.20mmol)、氰基三甲基硅烷 (0.98g, 9.84mmol) 和碳酸钾 (1.36g, 9.84mmol) 溶于乙腈 (30mL), 在60℃下搅拌反应5.5h。停止反应冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释反应液, 用乙酸乙酯 (50mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后滤液减压浓缩得到浅黄色固体产物 (2.05g, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.21 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); LC-MS: 258.20 [M+H]⁺。

[0236] 步骤4: 1- (2-碘代-3-甲基苯基) 环丙烷-1-甲腈的合成

[0237] 将 2- (2-碘-3-甲基苯基) 乙腈 (2.00g, 7.78mmol)、氢氧化钾 (4.37g, 77.80mmol) 和四丁基溴化铵 (130mg, 0.39mmol) 溶于水 (10mL), 在氮气保护, 70℃搅拌下加入 1,2-二溴乙烷 (2.92g, 15.52mmol), 继续在温度下搅拌反应22h。停止反应冷却至室温, 用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相用水 (20mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 然后通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 得到浅黄色固体产物 (332mg, 15%)。LC-MS: 284.10 [M+H]⁺。

[0238] 步骤5: 1- (3-甲基-2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 环丙烷-1-甲腈的合成

[0239] 将化合物 1- (2-碘代-3-甲基苯基) 环丙烷-1-甲腈 (332mg, 1.17mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑 (120mg, 1.29mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (140mg, 0.23mmol)、醋酸钯 (26mg, 0.12mmol) 和碳酸铯 (760mg, 2.34mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8mL), 在氮气保护、微波条件, 140℃下搅拌反应4h。停止反应, 减压浓缩除去溶剂, 用水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过

滤后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(208mg, 70%)。LC-MS:253.20[M+H]⁺。

[0240] 步骤6:1-(3-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0241] 将1-(3-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(208mg, 0.82mmol)和氢氧化钠(1.31g, 32.80mmol)溶于水(3mL)与甲醇(3mL)的混合溶剂中,在氮气保护,100℃下搅拌反应16.5h。加入氢氧化钾(1.84g, 32.80mmol),继续搅拌反应过夜,停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用盐酸(2M)调节pH=2,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(10mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到棕色油状产物(160mg, 72%)。LC-MS:272.20[M+H]⁺。

[0242] 步骤7:7'-甲基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0243] 将1-(3-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(160mg, 0.59mmol)、N,N-羰基二咪唑(140mg, 0.89mmol)和N,N-二异丙基乙胺(150mg, 1.18mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,在室温下搅拌反应过夜。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M, 10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,然后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=1/1)得到黄色油状产物(34mg, 46%)。LC-MS:254.40[M+H]⁺。

[0244] 步骤8:1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0245] 将7'-甲基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(35mg, 0.14mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(32mg, 0.14mmol)溶于乙酸(15mL),在室温下搅拌反应1h。减压浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,然后减压浓缩得到无色油状产物(52mg, 99%)。LC-MS:380.30[M+H]⁺。

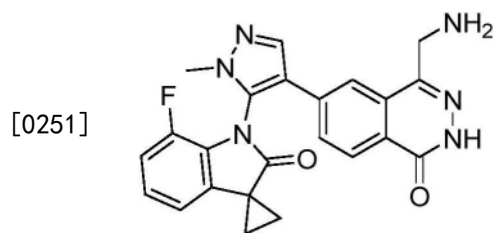
[0246] 步骤9:((7-(1-甲基-5-(7'-甲基-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0247] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(52mg, 0.14mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.21mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(14mg, 0.02mmol)和碳酸钠(30mg, 0.28mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL)与水(2mL)的混合溶剂中,在氮气保护,80℃微波条件下搅拌反应3h。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=1/4)得到浅黄色固体产物(18mg, 25%)。LC-MS:527.25[M+H]⁺。

[0248] 步骤10:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0249] 将((7-(1-甲基-5-(7'-甲基-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(18mg, 0.03mmol)溶于甲醇(3mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(3mL, 4M),在室温下搅拌反应2h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(13g, 82%)。LC-MS:428.20[M+H-HCl]⁺。

[0250] 实施例3:1'- (4- (4- (氨基甲基) -1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) -7'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成



[0252] 步骤1:2-溴-1-溴甲基-3-氟苯的合成

[0253] 将化合物2-溴-3-氟甲苯 (5.00g, 26.45mmol)、NBS (4.71g, 26.45mmol) 和AIBN (87mg, 0.53mmol) 混于四氯化碳 (60mL) 中, 在90℃下搅拌反应2h。停止反应冷却至室温, 加入石油醚 (50mL) 稀释, 有机相用水 (50mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂得到红色固体 (5.06g, 71.40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.61 (s, 2H); GC-MS: 267.9 [M]⁺。

[0254] 步骤2:2- (2-溴-3-氟苯基) 乙腈的合成

[0255] 将化合物2-溴-1-溴甲基-3-氟苯 (5.20g, 19.41mmol)、氰基三甲基硅烷 (2.31g, 23.29mmol) 和碳酸钾 (5.37g, 38.82mmol) 混于乙腈 (60mL), 在80℃下搅拌反应6h。停止反应冷却至室温, 用水 (100mL) 稀释反应液, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 得到无色透明液体 (2.91g, 70.05%)。GC-MS: 212.96 [M]⁺。

[0256] 步骤3:1- (2-溴-3-氟苯基) 环丙烷-1-甲腈的合成

[0257] 将氢化钠 (2.34g, 58.4mmol, 60% 含量) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL), 在冰浴下缓慢加入化合物2- (2-溴-3-氟苯基) 乙腈 (2.50g, 11.68mmol), 保温搅拌30min, 加入1,2-二溴乙烷 (3.29g, 17.52mmol), 室温搅拌3h。加水 (100mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (50mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得白色固体 (1.62g, 57.77%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 2H); GC-MS: 239.0 [M]⁺。

[0258] 步骤4:1- (3-氟-2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 环丙烷-1-甲腈的合成

[0259] 将化合物1- (2-溴-3-氟苯基) 环丙烷-1-甲腈 (500mg, 2.08mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑 (220mg, 2.29mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (120mg, 0.21mmol)、醋酸铯 (23mg, 0.10mmol) 和碳酸铯 (1.36g, 4.16mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL), 在氮气保护、微波条件下, 140℃搅拌反应。向反应液加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 得黄色油状物 (113mg, 21.17%)。LC-MS: 257.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (599MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.33 (d, J = 1.9Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H)。

[0260] 步骤5:1- (3-氟-2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 环丙烷-1-羧酸的合成

[0261] 将化合物1- (3-氟-2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 苯基) 环丙烷-1-甲腈

(100mg, 0.39mmol) 和氢氧化钠 (88mg, 1.56mmol) 溶于水 (2mL) 与乙醇 (2mL) 的混合溶剂中, 100℃ 下搅拌 12h。用氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4M) 调节 pH=4, 减压旋蒸浓缩溶剂, 向剩余物加入乙醇 (20mL), 滤去固体, 滤液减压旋蒸浓缩溶剂得黄色液体 (68mg, 63.31%)。LC-MS: 276.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.58 (q, J=4.1Hz, 2H), 1.25 (q, J=4.2Hz, 2H)。

[0262] 步骤6: 7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0263] 将 1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸 (110mg, 0.40mmol) 和 N,N-羰基二咪唑 (97mg, 0.60mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 室温搅拌 2h。用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水 (30mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=5/1) 得红色固体 (80mg, 77.82%)。LC-MS: 258.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (599MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.69 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.34-6.28 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H)。

[0264] 步骤7: 7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0265] 将 7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮 (80mg, 0.31mmol) 和 N-碘代丁二酰亚胺 (70mg, 0.31mmol) 溶于乙酸 (10mL), 室温下搅拌 3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (30mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得黄色固体 (110mg, 92.32%)。 ¹H NMR (599MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.61 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H); LC-MS: 384.05 [M+H]⁺。

[0266] 步骤8: (7-(5-(7'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的合成

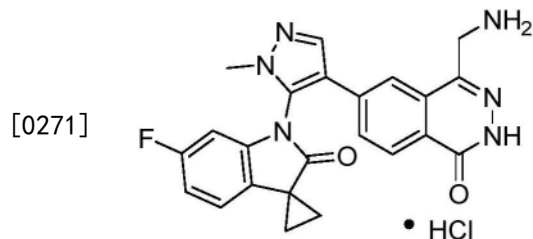
[0267] 将 7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮 (119mg, 0.31mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (187mg, 0.46mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨 (20mg, 0.03mmol) 和碳酸钠 (65.71mg, 0.62mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 与水 (1mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护、微波条件, 80℃ 下搅拌 2h。反应液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水洗涤 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (v/v)=20/1) 得黄色固体 (80mg, 48.55%)。 ¹H NMR (599MHz, CDCl₃) δ 10.76 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.46 (dd, J=16.3, 5.3Hz, 1H), 4.30 (dd, J=16.3, 5.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC-MS: 31.20 [M+H]⁺。

[0268] 步骤9: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0269] 将 (7-(5-(7'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-

基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.13mmol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL,4.0mmol,4M),室温搅拌3h。反应液用二氯甲烷(50mL)稀释,并加入水(30mL),用氢氧化钠溶液(2M)调节pH=9,分离有机相,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得黄色固体(50mg,88.04%)。¹H NMR(599MHz,CDCl₃)δ(ppm)8.25(d,J=8.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.63(s,1H),7.17-7.14(m,1H),7.01-6.99(m,1H),6.82-6.76(m,1H),3.83(s,3H),3.82-3.78(m,1H),3.70-3.65(m,1H),1.97-1.92(m,2H),1.92-1.85(m,2H);LC-MS:431.40[M+H]⁺。

[0270] 实施例4:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0272] 步骤1:1-(溴甲基)-4-氟-2-碘苯的合成

[0273] 将4-氟-2-碘-1-甲苯(0.1g,.0.42mmol)溶于四氯化碳(5mL)中,再加入偶氮二异丁腈(34.48mg,0.21mmol)和N-溴代丁二酰亚胺(0.12g,0.67mmol),置换氮气,转到80℃下搅拌反应2h。冷却至室温后,减压浓缩,加入水(20mL),水层用二氯甲烷萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗品经柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到无色液体(80mg,59.96%)。

[0274] 步骤2:2-(4-氟-2-碘苯基)乙腈的合成

[0275] 将1-(溴甲基)-4-氟-2-碘苯(2.02g,6.41mmol)溶于乙腈(20mL),再加入三甲基氰硅烷(0.76g,7.69mmol)和碳酸钾(1.77g,12.82mmol),之后升温至80℃下搅拌反应5.5h。减压浓缩反应体系,用硅胶柱层析纯化(EA/PE(v/v)=15/85),得到无色液体(1.08g,64.50%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.66-7.61(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.18-7.12(m,1H),3.81(s,2H);LC-MS:262.25[M+H]⁺。

[0276] 步骤3:1-(4-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0277] 将2-(4-氟-2-碘苯基)乙腈(1.08g,4.14mmol)溶于水(8mL)中,再加入1,2-二溴乙烷(1.56g,8.28mmol)、四丁基溴化铵(67mg,0.21mmol)和氢氧化钾(2.32g,41.4mmol),转到70℃下搅拌反应24h。冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后滤液减压浓缩,并通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v/v)=10/90),得到黄色固体(0.7g,58.94%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.68-7.59(m,1H),7.32-7.26(m,1H),7.10-7.02(m,1H),1.85-1.78(m,2H),1.33-1.29(m,2H)。

[0278] 步骤4:1-(4-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0279] 将1-(4-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(0.3g,1.05mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),再加入1-甲基-5-氨基吡唑(110mg,1.16mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.12g,0.21mmol)、醋酸钨(24mg,0.11mmol)和碳酸铯(0.68g,2.1mmol),在微波140℃条件下,搅拌反应4h。向反应体系加入水(20mL),用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷(v/v)=10/90),得到黄

色油状物(0.27g,100%)。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 7.69-7.65(m,1H),6.79-6.73(m,1H),6.73-6.64(m,1H),6.38-6.33(m,1H),6.29-6.23(m,1H),3.71(s,3H),1.73-1.65(m,2H),1.60-1.53(m,2H);LC-MS:257.35[M+H]⁺。

[0280] 步骤5:1-(4-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0281] 将1-(4-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(270mg,1.05mmol)溶于甲醇(5mL)和水(2mL)混合溶液中,再加入氢氧化钠(1.68mg,42.00mmol),置换氮气,转到100℃下搅拌反应24h。冷却至室温,用稀盐酸(2.0M)调节pH=6,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到黄色粘稠物(150mg,51.57%)。LC-MS:276.30[M+H]⁺。

[0282] 步骤6:6'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0283] 将1-(4-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(150mg,0.54mmol)溶于二氯甲烷(5mL),再加入N,N'-羰基二咪唑(0.26g,1.62mmol)和N,N'-二异丙基乙胺(0.28g,2.16mmol),在室温下搅拌反应23h。减压浓缩反应体系,加入水(10mL),用二氯甲烷(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,用硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v/v)=30/70)纯化,得到浅黄色固体(45mg,32.10%)。LC-MS:258.30[M+H]⁺。

[0284] 步骤7:6'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0285] 将6'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(45mg,0.17mmol)溶于乙酸(5mL)中,再加入N-碘代丁二酰亚胺(76.49mg,0.34mmol),在室温下搅拌反应2h。减压浓缩反应体系,用EA溶解,再用饱和碳酸氢钠洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到黄色粘稠物(67mg,100%)。LC-MS:384.05[M+1]⁺。

[0286] 步骤8:((7-(5-(6'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

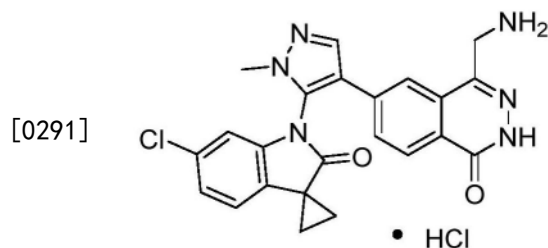
[0287] 将6'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(67mg,0.17mmol)溶于1,4-二氧六环(9mL)与水(3mL)的混合溶剂中,再加入((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.100g,0.26mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(17mg,0.026mmol)和碳酸钠(36mg,0.34mmol),在微波80℃条件下搅拌反应4h。之后减压浓缩反应体系,用乙酸乙酯溶解,过滤(棉花过滤),加入水(10mL),分离有机相,水相再用乙酸乙酯(10mL×5)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v/v)=50/50-90/10),得到棕色固体(45mg,48.51%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.27(s,1H),8.33(d,J=8.3Hz,1H),8.11(s,1H),7.81(s,1H),7.69(d,J=9.5Hz,1H),6.96(dd,J=8.1,5.1Hz,1H),6.81(td,J=9.3,2.2Hz,1H),6.28(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),5.36(s,1H),4.48(dd,J=16.4,5.3Hz,1H),4.34(dd,J=16.4,5.3Hz,1H),3.84(s,3H),1.50(s,9H),1.29(d,J=14.7Hz,4H);MS(ESI,pos.ion)m/z:530.55[M+1]⁺:531.30。

[0288] 步骤9:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氟螺[环丙基-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0289] 将((7-(5-(6'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-

4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.057mmol)溶于甲醇(3mL)中,再加入氯化氢的1,4二氧六环溶液(3mL,4mol/L),之后在室温下搅拌反应2h。减压浓缩反应体系,得到白色固体(26mg,98.49%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.86(s,1H),8.55(s,2H),8.43(s,1H),8.17(d,J=9.1Hz,1H),7.81-7.66(m,2H),7.28(s,1H),6.96(d,J=7.9Hz,1H),6.51(d,J=9.3Hz,1H),3.73(s,3H),3.17(s,2H),2.03-1.77(m,4H);LC-MS:431.20[M+H-HCl]⁺;HRMS:431.1619[M+H-HCl]⁺。

[0290] 实施例5:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0292] 步骤1:(4-氯-2-碘苯基)甲醇的合成

[0293] 将4-氯-2-碘苯甲酸(2.5g,8.85mmol)溶于四氢呋喃(15mL),加入硼烷四氢呋喃络合物的四氢呋喃溶液(27mL,1mol/L),在50℃下搅拌反应2h。停止反应冷却至室温,将反应液缓慢滴入甲醇(10mL)中,减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(20mL),有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到黄色固体产物(2.38g,100%)。

[0294] 步骤2:4-氯-1-(氯甲基)-2-碘苯的合成

[0295] 将(4-氯-2-碘苯基)甲醇(2.4g,8.94mmol)溶于二氯甲烷(20mL),加入氯化亚砷(3.2mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL),在室温下搅拌反应3h,减压浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)溶解残余物,有机相用饱和碳酸氢钠溶液(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到褐色液体产物(2.56g,100%)。

[0296] 步骤3:2-(4-氯-2-碘苯基)乙腈的合成

[0297] 将4-氯-1-(氯甲基)-2-碘苯(2.6g,9.06mmol)、氰基三甲基硅烷(1.08g,10.87mmol)和碳酸钾(1.50g,10.87mmol)溶于乙腈(20mL),在80℃下搅拌反应10h。停止反应冷却至室温,用水(20mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后滤液减压浓缩,并通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(1.10g,44%)。

[0298] 步骤4:1-(4-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0299] 将2-(4-氯-2-碘苯基)乙腈(1.1g,3.96mmol)、氢氧化钾(2.2g,39.6mmol)和四丁基溴化铵(64mg,0.20mmol)溶于水(5mL)中,在氮气保护、70℃搅拌下加入1,2-二溴乙烷(1.5g,7.92mmol),继续在温度70℃下搅拌反应24h。停止反应冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,然后后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(619mg,51%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ8.04(d,J=2.1Hz,1H),7.53-7.49(m,1H),7.49-7.45(m,1H),1.80(q,J=5.1Hz,2H),1.39(q,J=5.1Hz,2H);LC-MS:304.20[M+H]⁺。

[0300] 步骤5:1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0301] 将1-(4-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(450mg, 1.48mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(160mg, 1.63mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(170mg, 0.30mmol)、醋酸钨(33mg, 0.15mmol)和碳酸铯(960mg, 2.96mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩,并通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=20:1)得到棕色油状产物(380mg, 94%)。LC-MS:273.30[M+H]⁺。

[0302] 步骤6:1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0303] 将1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(380mg, 1.39mmol)和氢氧化钠(1100mg, 27.80mmol)溶于水(5mL)与甲醇(7.5mL)的混合溶剂中,在氮气保护,100℃下搅拌反应14h。补加氢氧化钠(560mg, 13.90mmol),继续搅拌反应过夜,停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用盐酸(2M)调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩得到棕色油状产物(255mg, 63%)。LC-MS:292.30[M+H]⁺。

[0304] 步骤7:6'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0305] 将1-(4-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(255mg, 0.87mmol)、N,N-羰基二咪唑(210mg, 1.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(220mg, 1.74mmol)溶于二氯甲烷(8mL),在室温下搅拌反应过夜。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M, 10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=3/1)得到无色油状产物(134mg, 56%)。LC-MS:274.15[M+H]⁺。

[0306] 步骤8:6'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮

[0307] 将6'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(60mg, 0.24mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(72mg, 0.32mmol)溶于乙酸(16mL),在室温下搅拌反应1h。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,然后减压浓缩得到无色油状产物(128mg, 100%)。LC-MS:400.00[M+H]⁺。

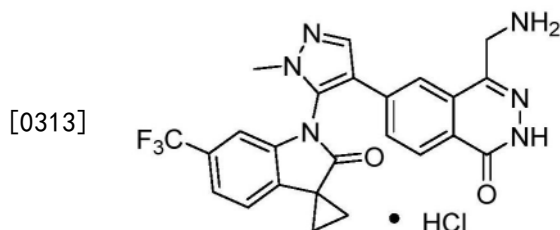
[0308] 步骤9:((7-(5-(6'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0309] 将6'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(128mg, 0.32mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.48mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(31mg, 0.05mmol)和碳酸钠(68mg, 0.64mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL)与水(2mL)的混合溶剂中,在氮气保护、100℃下搅拌反应。停止反应,用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩并通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/4)得到白色固体产物(55mg, 31%)。LC-MS:547.15[M+H]⁺。

[0310] 步骤10:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0311] 将((7-(5-(6'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.10mmol)溶于甲醇(3mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M,4mL),在室温下搅拌反应1h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(40mg,82%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ12.88(s,1H),8.51(s,3H),8.44(s,1H),8.19(d,J=8.3Hz,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.29(d,J=8.1Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),6.66-6.60(m,1H),4.35-4.28(m,1H),4.08-4.02(m,1H),3.74(s,3H),2.06-2.01(m,1H),2.00-1.92(m,1H),1.86-1.79(m,2H);LC-MS:447.10[M+H-HCl]⁺。

[0312] 实施例6:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-(三氟甲基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0314] 步骤1:(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)甲醇的合成

[0315] 将2-碘-4-(三氟甲基)苯甲酸(2g,6.33mmol)溶于THF(10mL)中,置换氮气,再缓慢加入硼烷的四氢呋喃溶液(20mL,1mol/L)。之后在室温下搅拌反应14h。把反应液缓慢滴加到甲醇里淬灭反应,再减压浓缩,加入水(10mL),用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到无色液体产物(1.91g,99.92%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.04(s,1H),7.65-7.57(m,2H),4.69(s,2H)。

[0316] 步骤2:1-(溴甲基)-2-碘-4-(三氟甲基)苯的合成

[0317] 将(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.3g,0.99mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,再加入三苯基膦(0.39g,1.49mmol),在室温下搅拌45min后,再分批加入N-溴代丁二酰亚胺(0.26g,1.49mmol),之后在室温下搅拌反应。用饱和碳酸氢钠溶液(10mL)洗涤反应液,用饱和食盐水(10mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到无色油状产物(0.15g,41.38%)。LC-MS:364.93[M+H]⁺。

[0318] 步骤3:2-(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)乙腈的合成

[0319] 将1-(溴甲基)-2-碘-4-(三氟甲基)苯(1.15g,3.15mmol)溶于乙腈(10mL),再加入三甲基氰硅烷(0.38g,3.78mmol)和碳酸钾(0.87g,6.3mmol),之后升温至80℃下搅拌反应7h。减压浓缩反应液,残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=15/85),得到无色液体(0.52g,53.05%)。GC-MS:311.0[M]⁺。

[0320] 步骤4:1-(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0321] 将2-(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)乙腈(0.52g,1.67mmol)溶于水(8mL),再加入氢氧化钾(0.94g,16.7mmol)和四丁基溴化铵(27mg,0.084mmol),置换氮气,再加入1,2-二溴乙烷(0.63g,3.34mmol),在70℃下搅拌反应24h。冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1),得到浅黄色固体(303mg,53.77%)。

[0322] 步骤5:1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0323] 将1-(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-甲腈(0.3g,0.89mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),再加入1-甲基-5-氨基吡唑(95mg,0.98mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.10g,0.18mmol)、醋酸钯(20mg,0.089mmol)和碳酸铯(0.58g,1.78mmol),在微波条件140℃下,搅拌反应4h。向反应体系加入水(20mL),用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷=1/9,得到棕色固体(0.27g,99.05%)。LC-MS:307.15[M+H]⁺。

[0324] 步骤6:1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0325] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-甲腈(50mg,0.16mmol)溶于甲醇(3mL)和水(1mL)的混合溶液中,再加入氢氧化钠(128mg,3.2mmol),置换氮气,转到100℃下搅拌反应24h。冷却至室温,用稀盐酸(2.0M)调节pH=6,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到黄色固体(53.1mg,100%)。LC-MS 326.00[M+H]⁺。

[0326] 步骤7:1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-(三氟甲基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0327] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羧酸(286mg,0.88mmol)溶于二氯甲烷(10mL),再加入N,N'-羰基二咪唑(0.42g,2.64mmol)和N,N'-二异丙基乙胺(0.46g,3.52mmol),在室温下搅拌反应21.5h。减压浓缩反应体系,加入水(10mL),用二氯甲烷(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,用过硅胶柱层析纯化,得到浅黄色固体(74mg,27.39%)。LC-MS:308.10[M+H]⁺。

[0328] 步骤8:1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-(三氟甲基)螺[环丙基-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0329] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-(三氟甲基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(74mg,0.24mmol)溶于乙酸(5mL)中,再加入N-碘代丁二酰亚胺(54mg,0.24mmol),在室温下搅拌反应2h。减压浓缩反应体系,用乙酸乙酯溶解,再用饱和碳酸氢钠洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到浅黄色固体(104.32mg,100%)。LC-MS:434.30[M+H]⁺。

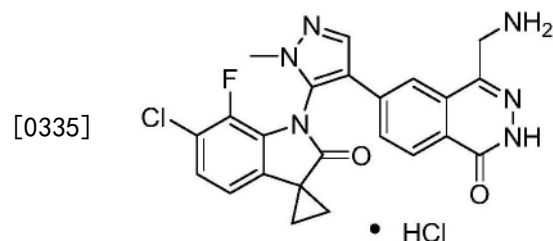
[0330] 步骤9:((7-(1-甲基-5-(2'-氧代-6'-(三氟甲基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0331] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-(三氟甲基)螺[环丙基-1,3'-吡啶]-2'-酮(104mg,0.24mmol)溶于1,4-二氧六环(12mL)与水(4mL)混合溶剂中,再加入((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.14g,0.36mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(23mg,0.036mmol)和碳酸钠(51mg,0.48mmol),在微波80℃条件下搅拌反应4h。之后减压浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解,过滤(棉花过滤),加入水(10mL),分离有机相,水相再用乙酸乙酯(10mL×5)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v/v)=50/50-90/10),得到棕色固体(16mg,11.48%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ11.45(s,1H),8.30(d,J=8.3Hz,1H),8.12(s,1H),7.81(s,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),6.69(s,1H),5.30(s,3H),3.83(s,2H),1.48(s,9H),1.29-1.24(m,4H);LC-MS(ESI,pos.ion):581.60[M+H]⁺。

[0332] 步骤10:1'- (4- (4- (氨基甲基) -1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) -6'- (三氟甲基) 螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0333] 将((7- (1-甲基-5- (2'-氧代-6'- (三氟甲基) 螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基) -1H-吡唑-4-基) -4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯(16mg, 0.028mmol) 溶于甲醇(2mL) 中, 再加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1.5mL, 4mol/L), 之后在室温下搅拌反应2h。减压浓缩反应体系, 得到棕色固体(14.25mg, 93.00%)。LC-MS (ESI, pos. ion) m/z: 481.20 [M+H-HCl]⁺; HRMS: 481.1593 [M+H-HCl]⁺。

[0334] 实施例7:1'- (4- (4- (氨基甲基) -1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) -6'-氯-7'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0336] 步骤1:4-氯-3-氟-2-碘苯甲酸的合成

[0337] 氮气保护、-78℃下, 把正丁基锂的正己烷溶液(57mL, 143mmol, 2.5M) 缓慢滴入4-氯-3-氟苯甲酸(10.00g, 57.29mmol) 的无水四氢呋喃(150mL) 溶液中, 保温搅拌1.5h, 滴入碘(36.35g, 143.22mmol) 的无水四氢呋喃(70mL) 溶液, 反应液缓慢升至室温, 继续搅拌2h。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去大部分溶剂, 加入乙酸乙酯(100mL) 和水(100mL) 稀释, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得棕色固体(11.19g, 65.01%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.80 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.4, 7.0Hz, 1H); LC-MS: 299.00 [M-H]⁻。

[0338] 步骤2: (4-氯-3-氟-2-碘苯基) 甲醇的合成

[0339] 把硼烷四氢呋喃络合物(74mL, 73.88mmol, 1M的四氢呋喃溶液) 缓慢滴入4-氯-3-氟-2-碘苯甲酸(11.10g, 36.94mmol) 的无水四氢呋喃(100mL) 溶液中, 室温搅拌1h。加入甲醇淬灭反应, 减压旋蒸除去大部分溶剂, 加入乙酸乙酯(100mL) 和水(100mL) 稀释, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得白色固体(8.47g, 80.03%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.43-7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.68 (s, 2H); GC-MS: 285.9 [M]⁺。

[0340] 步骤3:1-(溴甲基)-4-氯-3-氟-2-碘苯的合成

[0341] 0℃下, 把甲磺酰氯(5.04g, 43.98mmol) 缓慢滴入(4-氯-3-氟-2-碘苯基) 甲醇(8.40g, 29.32mmol) 和三乙胺(5.93g, 58.64mmol) 的二氯甲烷(100mL) 溶液中, 室温搅拌0.5h。减压旋蒸除去溶剂, 向剩余物中加入乙酸乙酯(100mL), 搅拌5min, 通过硅藻土滤去固体, 向滤液中加入溴化锂(15.28g, 175.92mmol), 室温搅拌3h。反应液用水洗涤(50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚) 得黄色液体(7.15g, 69.79%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.37-7.33 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.59 (s, 2H); GC-MS: 349.8 [M]⁺。

[0342] 步骤4:2- (4-氯-3-氟-2-碘苯基) 乙腈的合成

[0343] 把1-(溴甲基)-4-氯-3-氟-2-碘苯(7.10g, 20.32mmol)、三甲基氰硅烷(2.42g,

24.38mmol)、碳酸钾(5.62g, 40.64mmol)和乙腈(70mL)的混合物于80℃搅拌3h。停止加热搅拌,冷却至室温,减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物中加入乙酸乙酯(50mL),用饱和食盐水(30mL×3)洗涤,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1)得无色透明液体(3.92g, 65.28%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45(t, J=8.3Hz, 1H), 7.30(d, J=8.3Hz, 1H), 3.84(s, 2H); GC-MS: 294.9[M]⁺。

[0344] 步骤5: 1-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0345] 把2-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)乙腈(500mg, 1.69mmol)、1,2-二溴乙烷(0.63g, 3.38mmol)、氢氧化钾(0.57g, 10.14mmol)、四丁基溴化铵(0.54g, 1.69mmol)和水(5mL)的混合物至于50℃搅拌1h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩,剩余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(202mg, 37.13%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.38(dd, J=8.3, 7.3Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.34-1.29(m, 2H); GC-MS: 320.9[M]⁺。

[0346] 步骤6: 1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0347] 将1-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(200mg, 0.62mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(66mg, 0.68mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(36mg, 0.06mmol)、醋酸钯(7mg, 0.03mmol)和碳酸铯(0.40g, 1.24mmol)溶于1,4-二氧六环(2mL),在氮气保护、微波条件,140℃下搅拌4h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得棕色固体(96mg, 53.09%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.63(d, J=1.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.0, 6.3Hz, 1H), 6.56(d, J=8.0Hz, 1H), 6.34(d, J=1.9Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 1.81-1.73(m, 2H), 1.63-1.57(m, 2H); LC-MS: 291.15[M+H]⁺。

[0348] 步骤7: 1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲酸的合成

[0349] 将化合物1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(90mg, 0.31mmol)和氢氧化钾(350mg, 6.2mmol)溶于乙二醇(3mL)与水(3mL)的混合溶剂中,140℃下搅拌4h。用氯化氢的二氧六环溶液(4M)调节pH=4,减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物加入乙醇(20mL),滤去固体,滤液减压浓缩溶剂得黄色液体(80mg, 83%)。LC-MS: 310.10[M+H]⁺。

[0350] 步骤8: 6'-氯-7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0351] 将1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲酸(210mg, 0.68mmol)和N,N-羰基二咪唑(440mg, 2.72mmol)溶于二氯甲烷(5mL),室温搅拌2h。用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(30mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得黄色固体(122mg, 61.68%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.14(s, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.11(dd, J=8.0, 6.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.66-6.60(m, 1H), 6.32(d, J=1.9Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.70-1.65(m, 2H); LC-MS: 292.10[M+H]⁺。

[0352] 步骤9: 6'-氯-7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]

啉]-2'-酮的合成

[0353] 将化合物6'-氯-7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(120mg,0.41mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(92mg,0.41mmol)溶于乙酸(20mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入二氯甲烷(100mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩得灰色粘稠液体(132mg,76.84%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.61(s,1H),7.14(dd,J=8.0,6.4Hz,1H),6.65(d,J=8.1Hz,1H),3.82(s,3H),1.98-1.94(m,2H),1.74-1.67(m,2H);LC-MS:418.00[M+H]⁺。

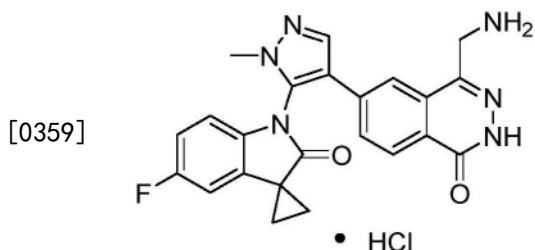
[0354] 步骤10:((7-(5-(6'-氯-7'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0355] 将化合物6'-氯-7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(120mg,0.29mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(175mg,0.43mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(19mg,0.03mmol)和碳酸钠(61mg,0.58mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件,80℃下搅拌4h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(32mg,19.71%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.96(s,1H),8.32(d,J=8.3Hz,1H),8.03(s,1H),7.77(s,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.11(dd,J=8.0,6.5Hz,1H),6.72(d,J=8.1Hz,1H),5.45(t,J=4.3Hz,1H),4.49(dd,J=16.4,5.3Hz,1H),4.33(dd,J=16.3,5.0Hz,1H),3.83(s,3H),2.02-1.93(m,2H),1.83-1.71(m,2H),1.47(s,9H);LC-MS:565.20[M+H]⁺。

[0356] 步骤11:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氯-7'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成

[0357] 将((7-(5-(6'-氯-7'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.05mmol)溶于乙醇(1mL),加入氯化氢的二氧六环溶液(1mL,4M),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得白色固体(24mg,90.16%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.29(d,J=8.7Hz,1H),8.23(s,1H),7.82-7.75(m,2H),7.30-7.22(m,1H),7.01(d,J=8.1Hz,1H),4.44(d,J=15.8Hz,1H),4.29(d,J=16.1Hz,1H),3.83(s,3H),2.00-1.90(m,2H),1.37-1.25(m,2H);LC-MS:465.20[M+H]⁺。

[0358] 实施例8:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0360] 步骤1:2-(溴甲基)-4-氟-1-碘苯的合成

[0361] 将4-氟-1-碘-2-甲苯(5.00g,21.18mmol)溶于四氯化碳(40mL),加入N-溴代丁二酰亚胺(4.52g,25.42mmol)与偶氮二异丁腈(1.04g,6.35mmol),在80℃下搅拌反应21.5h。

减压浓缩除去溶剂,用二氯甲烷(30mL)溶解残余物,用水(30mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到白色固体产物(2.00g, 30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.77 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H)。

[0362] 步骤2:2-(5-氟-2-碘苯基)乙腈的合成

[0363] 将2-(溴甲基)-4-氟-1-碘苯(3.12g, 9.91mmol)、三甲基氰硅烷(1.28g, 12.88mmol)和碳酸钾(1.78g, 12.88mmol)溶于乙腈(30mL),在60℃下搅拌反应。停止反应冷却至室温,用水(50mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=10/1)得到白色固体产物(1.70g, 66%)。

[0364] 步骤3:1-(5-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0365] 将2-(5-氟-2-碘苯基)乙腈(1.70g, 6.51mmol)、氢氧化钾(3.65g, 65.10mmol)和四丁基溴化铵(100mg, 0.33mmol)溶于水(10mL),在氮气保护,70℃搅拌下加入1,2-二溴乙烷(2.45g, 13.02mmol),继续在温度下搅拌反应20h。停止反应,反应液冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(1.59g, 85%)。LC-MS:288.00[M+H]⁺。

[0366] 步骤4:1-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0367] 将1-(5-氟-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(500mg, 1.74mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(190mg, 1.91mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(200mg, 0.35mmol)、醋酸铯(39mg, 0.17mmol)和碳酸铯(1.13g, 3.48mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(420mg, 94%)。LC-MS:257.20[M+H]⁺。

[0368] 步骤5:1-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0369] 将1-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(420mg, 1.64mmol)和氢氧化钾(1.84g, 32.80mmol)溶于水(8mL)与乙二醇(8mL)的混合溶剂中,在氮气保护,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用盐酸(2M)调节pH=6,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩得到黄色固体产物(280mg, 62%)。LC-MS:276.20[M+H]⁺。

[0370] 步骤6:5'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0371] 将1-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(280mg, 1.02mmol)、N,N-羰基二咪唑(250mg, 1.53mmol)和N,N-二异丙基乙胺(260mg, 2.04mmol)溶于二氯甲烷(10mL),在室温下搅拌反应。停止反应,反应液用二氯甲烷(20mL)稀释,并依次用稀盐酸(1M, 10mL)和饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=1/1)得到无色油状产物(162mg, 62%)。LC-MS:258.15[M+H]⁺。

[0372] 步骤7:5'-氟-1'-(4-碘-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0373] 将5'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(162mg, 0.63mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(170mg, 0.76mmol)溶于乙酸(20mL),在室温下搅拌反应。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到黄色固体产物(200mg, 83%)。LC-MS:384.30[M+H]⁺。

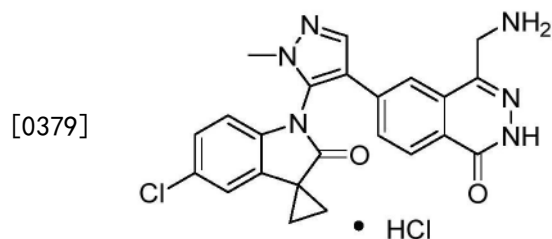
[0374] 步骤8:((7-(5-(5'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0375] 将5'-氟-1'-(4-碘-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(100mg, 0.26mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(160mg, 0.39mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(25mg, 0.04mmol)和碳酸钠(55mg, 0.52mmol)溶于1,4-二氧六环(8mL)与水(2mL)的混合溶剂中,在氮气保护、80℃下搅拌反应过夜。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/4)得到白色固体产物(45mg, 33%)。LC-MS:531.30[M+H]⁺。

[0376] 步骤9:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5'-氟螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成

[0377] 将((7-(5-(5'-氟-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 0.09mmol)溶于甲醇(4mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 5mL),在室温下搅拌反应1h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(39mg, 98%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.87(s, 1H), 8.57-8.46(m, 2H), 8.43(s, 1H), 8.17(d, J=8.3Hz, 1H), 7.84-7.64(m, 2H), 7.30-7.17(m, 1H), 7.01-6.86(m, 1H), 6.60-6.47(m, 1H), 4.31(d, J=16.7Hz, 1H), 4.03(d, J=16.1Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 1.82(s, 2H), 1.23(s, 2H); LC-MS:431.50[M+H-Cl]⁺。

[0378] 实施例9:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0380] 步骤1:2-(溴甲基)-4-氯-1-碘苯的合成

[0381] 将4-氯-1-碘-2-甲基苯(5.00g, 19.80mmol)溶于四氯化碳(50mL),加入N-溴代丁二酰亚胺(4.23g, 23.76mmol)与偶氮二异丁腈(0.98g, 5.94mmol),在80℃下搅拌反应40h。减压浓缩除去溶剂,并用二氯甲烷(30mL)溶解残余物,用水(30mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到紫色油状产物(1.60g, 24%)。

[0382] 步骤2:2-(5-氯-2-碘苯基)乙腈的合成

[0383] 将2-(溴甲基)-4-氯-1-碘苯(1.60g,4.83mmol)、三甲基氰硅烷(0.62g,6.28mmol)和碳酸钾(0.87g,6.28mmol)溶于乙腈(20mL),在65℃下搅拌反应5.5h。停止反应冷却至室温,用水(20mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(PE/EA(v/v)=10/1)得到白色固体产物(0.80g,60%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.56(q,J=3.0Hz,1H),7.12-7.04(m,1H),3.81(s,2H)。

[0384] 步骤3:1-(5-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0385] 将2-(5-氯-2-碘苯基)乙腈(0.75g,2.70mmol)、氢氧化钾(1.51g,27.00mmol)和四丁基溴化铵(44mg,0.14mmol)溶于水(10mL),在氮气保护,70℃搅拌下向反应液中加入1,2-二溴乙烷(1.01g,5.40mmol),继续在温度下搅拌反应34h。停止反应,反应液冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(643mg,78%)。LC-MS:304.00[M+H]⁺。

[0386] 步骤4:1-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0387] 将1-(5-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(643mg,2.12mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(230mg,2.33mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(250mg,0.42mmol)、醋酸钯(48mg,0.21mmol)和碳酸铯(1.38g,4.24mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护,100℃下搅拌反应过夜。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(372mg,64%)。LC-MS:273.30[M+H]⁺。

[0388] 步骤5:1-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0389] 将1-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(372mg,1.36mmol)和氢氧化钾(1.53g,27.20mmol)溶于水(8mL)与乙二醇(8mL)的混合溶剂中,在氮气保护,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用盐酸(2M)调节pH=6,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到黄色固体产物(358mg,90%)。LC-MS:292.30[M+H]⁺。

[0390] 步骤6:5'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0391] 将1-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(358mg,1.23mmol)、N,N-羰基二咪唑(300mg,1.84mmol)和N,N-二异丙基乙胺(320mg,2.46mmol)溶于二氯甲烷(10mL),在室温下搅拌反应。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M,10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=1/1)得到黄色油状产物(281mg,84%)。LC-MS:274.30[M+H]⁺。

[0392] 步骤7:5'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0393] 将化合物5'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(279mg,1.00mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(270mg,1.20mmol)溶于乙酸(24mL),在室温下搅拌

反应。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩得到黄色固体产物(387mg,96%)。LC-MS: 400.20[M+H]⁺。

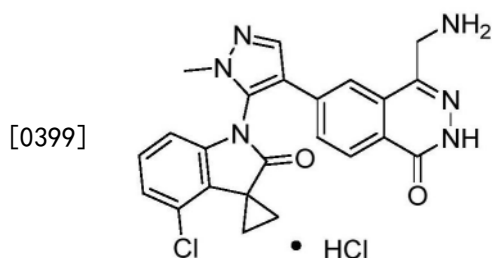
[0394] 步骤8:((7-(5'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0395] 将5'-氯-1'-(4-碘-甲基-1H-吡啶-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(300mg,0.75mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.13mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(73mg,0.11mmol)和碳酸钠(159mg,1.50mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL)与水(5mL)的混合溶剂中,在氮气保护,80℃下搅拌反应过夜。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后通过归家柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/4)得到浅黄色固体产物(221mg,54%)。LC-MS:547.20[M+H]⁺。

[0396] 步骤9:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0397] 将化合物((7-(5'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(221mg,0.40mmol)溶于甲醇(8mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M,14mL),在室温下搅拌反应1.5h。反应液减压浓缩得到浅黄色固体产物(180mg,100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.88(s,1H),8.57-8.51(m,2H),8.44(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.43-7.40(m,1H),7.22-7.16(m,1H),6.56(d,J=8.4Hz,1H),4.41-4.30(m,1H),4.14-4.05(m,1H),3.72(s,3H),2.12-1.96(m,2H),1.89-1.74(m,2H);LC-MS:447.40[M+H]⁺。

[0398] 实施例10:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0400] 步骤1:2-(溴甲基)-1-氯-3-碘苯的合成

[0401] 将1-氯-3-碘-2-甲基苯(2.50g,9.90mmol)溶于四氯化碳(20mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(1.94g,10.89mmol)与过氧化苯甲酰(320mg,0.99mmol),在90℃下搅拌反应37h。减压浓缩除去溶剂,用二氯甲烷(30mL)溶解残余物,用水(30mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,通过柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到白色固体产物(2.17g,56%)。

[0402] 步骤2:2-(2-氯-6-碘苯基)乙腈的合成

[0403] 将2-(溴甲基)-1-氯-3-碘苯(2.17g,6.55mmol)、三甲基氰硅烷(0.78g,7.86mmol)和碳酸钾(1.09g,7.86mmol)溶于乙腈(20mL),在60℃下搅拌反应。停止反应冷却至室温,用水(50mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(50mL×2)

洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到棕色液体产物(1.70g,94%)。

[0404] 步骤3:1-(2-氯-6-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0405] 将2-(2-氯-6-碘苯基)乙腈(1.72g,6.20mmol)、氢氧化钾(3.48g,62.00mmol)和四丁基溴化铵(100mg,0.31mmol)溶于水(5mL),在氮气保护、70℃搅拌下加入1,2-二溴乙烷(2.33g,12.40mmol),继续在温度下搅拌反应19h。停止反应,反应液冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(1.24g,66%)。LC-MS:304.25[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.88-7.84(m,1H),7.48-7.41(m,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),2.17-1.92(m,2H),1.55-1.38(m,2H)。

[0406] 步骤4:1-(2-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0407] 将1-(2-氯-6-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(500mg,1.65mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(180mg,1.81mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(190mg,0.33mmol)、醋酸铍(37mg,0.17mmol)和碳酸铯(1.08g,3.30mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(320mg,71%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72-7.66(m,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.98-6.87(m,1H),6.42(d,J=7.8Hz,1H),6.37-6.32(m,1H),3.71(s,3H),2.42-2.36(m,2H),1.62-1.50(m,2H);LC-MS:273.30[M+H]⁺。

[0408] 步骤5:1-(2-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0409] 将1-(2-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(300mg,1.10mmol)和氢氧化钠(1.32g,33.00mmol)溶于水(6mL)与甲醇(9mL)的混合溶剂中,在氮气保护、100℃下搅拌反应20.5h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释残留物,用2M盐酸调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后得到黄色固体产物(320mg,100%)。LC-MS:292.10[M+H]⁺。

[0410] 步骤6:4'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0411] 将1-(2-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(320mg,1.10mmol)、N,N-羰基二咪唑(270mg,1.65mmol)和N,N-二异丙基乙胺(280mg,2.20mmol)溶于二氯甲烷(5mL),在室温下搅拌反应。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M,10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=5/1)得到无色油状产物(52mg,17%)。LC-MS:274.30[M+H]⁺。

[0412] 步骤7:4'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0413] 将4'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(54mg,0.20mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(45mg,0.20mmol)溶于乙酸(15mL),在室温下搅拌反应。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到无色油状产物(73mg,93%)。LC-MS:400.30[M+

H]⁺.

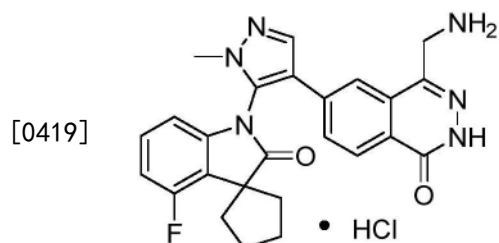
[0414] 步骤8: ((7-(5-(4'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0415] 将4'-氯-1'-((4-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(73mg, 0.18mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(110mg, 0.27mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(18mg, 0.03mmol)和碳酸钠(38mg, 0.36mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL)与水(2mL)的混合溶剂中,在氮气保护,80℃微波条件下搅拌反应3h。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/4)得到白色固体产物(49mg, 49%)。LC-MS: 547.18[M+H]⁺.

[0416] 步骤9: 1'-((4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮)盐酸盐的合成

[0417] 将化合物((7-(5-(4'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(49mg, 0.09mmol)溶于甲醇(3mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 5mL),在室温下搅拌反应1h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(40mg, 92%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 8.58-8.47(m, 2H), 8.42(s, 1H), 8.19(d, J=8.3Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.67(d, J=8.2Hz, 1H), 7.22-7.07(m, 2H), 6.55(d, J=6.4Hz, 1H), 4.44-4.34(m, 1H), 4.28-4.14(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.44-2.38(m, 2H), 1.78-1.70(m, 2H); LC-MS: 447.20[M-HCl+H]⁺.

[0418] 实施例11: 1'-((4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮)盐酸盐的合成



[0420] 步骤1: (2-氟-6-碘苄基)甲醇的合成

[0421] 将2-氟-6-碘苯甲酸(4.0g, 15.40mmol)溶于硼烷四氢呋喃络合物(38mL, 1mol/L in THF),在室温下搅拌过夜。停止反应,将反应液缓慢滴入甲醇(50mL)中,减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(50mL),有机相用饱和食盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到黄色固体(3.79g, 100%)。步骤2: 2-氟-6-碘苄基甲磺酸酯的合成

[0422] 将(2-氟-6-碘苄基)甲醇(1.50g, 5.95mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.31g, 17.80mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,在冰浴下加入甲基磺酰氯(0.89g, 7.74mmol),转移到室温下搅拌反应3h。用水(10mL)稀释反应液,用稀盐酸(1M)调节pH=6,分液后用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,通过柱层析纯化(PE/EA(v/v)=10/1)得到白色固体产物(1.10g, 56%)。

[0423] 步骤3: 2-(2-氟-6-碘苄基)乙腈的合成

[0424] 将2-氟-6-碘苄基甲磺酸酯(1.10g, 3.33mmol)、氰基三甲基硅烷(0.40g, 4.00mmol)和碳酸钾(0.55g, 4.00mmol)溶于乙腈(10mL), 在50℃下搅拌反应过夜。停止反应冷却至室温, 用水(20mL)稀释反应液, 用乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后通过柱层析纯化(PE/EA(v/v)=10/1)得到白色固体产物(0.87g, 100%)。

[0425] 步骤4: 1-(2-氟-6-碘苄基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0426] 将钠氢(270mg, 6.69mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(12mL), 在冰浴下缓慢加入化合物2-(2-氟-6-碘苄基)乙腈(583mg, 2.23mmol), 搅拌反应30min后, 加入1,4-二溴丁烷(580mg, 2.68mmol), 在室温下搅拌反应2h。停止反应加水(20mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂: PE/EA(v/v)=20/1)得到无色油状产物(405mg, 58%)。LC-MS: 316.05[M+H]⁺。

[0427] 步骤5: 1-(2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0428] 将1-(2-氟-6-碘苄基)环戊烷-1-甲腈(645mg, 2.05mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(220mg, 2.25mmol)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(240mg, 0.41mmol)、醋酸钯(46mg, 0.20mmol)和碳酸铯(1.34g, 4.10mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL), 在氮气保护、100℃下搅拌反应过夜。停止反应, 减压浓缩除去溶剂, 用水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂: DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(474mg, 81%)。LC-MS: 285.20[M+H]⁺。

[0429] 步骤6: 4'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0430] 将1-(2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环戊烷-1-甲腈(470mg, 1.67mmol)和氢氧化钠(1.87g, 33.40mmol)溶于水(8mL)与甲醇(8mL)的混合溶剂中, 在氮气保护、140℃下搅拌反应4h。停止反应, 减压浓缩除去溶剂, 用水(10mL)稀释, 用盐酸(2M)调节pH=6, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(10mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩得到棕色油状产物(330mg, 70%)。LC-MS: 286.10[M+H]⁺。

[0431] 步骤7: 4'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0432] 将4'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(330mg, 1.16mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(290mg, 1.28mmol)溶于乙酸(20mL), 在室温下搅拌反应1.5h。减压浓缩除去溶剂, 用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物, 用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后减压浓缩得到无色油状产物(400mg, 84%)。LC-MS: 412.05[M+H]⁺。

[0433] 步骤8: ((7-(5-(4'-氟-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

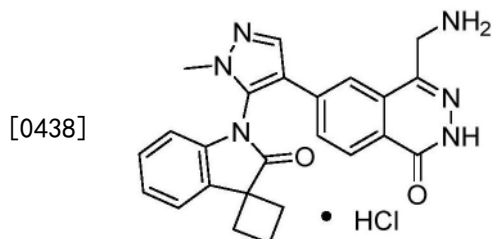
[0434] 将4'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(200mg, 0.49mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(290mg, 0.73mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(48mg, 0.07mmol)和碳酸钠(104mg, 0.98mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL)与水

(5mL)的混合溶剂中,在氮气保护,80℃下搅拌反应过夜。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/3)得到浅黄色固体产物(129mg,47%)。LC-MS:559.25[M+H]⁺。

[0435] 步骤9:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0436] 将((7-(5-(4'-氟-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)溶于甲醇(4mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M,10mL),在室温下搅拌反应1.5h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(89mg,100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.89(s,1H),8.57-8.52(m,2H),8.43(s,1H),8.19(d,J=8.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),7.32-7.16(m,1H),7.00(t,J=9.1Hz,1H),6.38(d,J=7.8Hz,1H),4.44-4.20(m,2H),3.72(s,3H),2.31-2.09(m,4H),2.00(s,4H);LC-MS:459.20[M+H-HCl]⁺。

[0437] 实施例12:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0439] 步骤1:2-(2-碘苯基)乙腈的合成

[0440] 将1-(溴甲基)-2-碘苯(4.0g,13.47mmol)、氰基三甲基硅烷(1.6g,16.16mmol)和碳酸钾(2.23g,16.16mmol)溶于乙腈(30mL),在60℃下搅拌反应6h。停止反应冷却至室温,用水(50mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到棕色液体产物(3.17g,97%)。

[0441] 步骤2:1-(2-碘苯基)环丁烷-1-甲腈的合成

[0442] 将钠氢(1.3g,32.60mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL),在冰浴下缓慢加入2-(2-碘苯基)乙腈(3.2g,13.04mmol),搅拌反应30分钟后,加入1,3-二溴丙烷(2.63g,13.04mmol),在室温下搅拌反应。停止反应,加水(100mL)淬灭反应,反应液用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=10/1)得到白色固体产物(0.6g,16%)。LC-MS:284.00[M+H]⁺。

[0443] 步骤3:1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丁烷-1-甲腈的合成

[0444] 将1-(2-碘苯基)环丁烷-1-甲腈(220mg,0.78mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(83mg,0.86mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(90mg,0.16mmol)、醋酸钯(18mg,0.08mmol)和碳酸铯(510mg,1.56mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL),在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌反应。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(188mg,96%)

。¹H NMR (599MHz, DMSO-d₆) δ7.72-7.64(m, 1H), 7.63-7.53(m, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 7.08-7.01(m, 1H), 6.51-6.25(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.68-2.55(m, 2H), 2.44-2.08(m, 4H); LC-MS, : 253.40[M+H]⁺。

[0445] 步骤4: 1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丁烷-1-羧酸的合成

[0446] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丁烷-1-甲腈(188mg, 0.75mmol)和氢氧化钠(600mg, 15.00mmol)溶于水(4mL)与甲醇(6mL)的混合溶剂中,在氮气保护、100℃下搅拌反应。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用盐酸(2M)调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到棕色油状产物(166mg, 82%)。LC-MS 272.15[M+H]⁺。

[0447] 步骤5: 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0448] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丁烷-1-羧酸(166mg, 0.61mmol)、N,N-羰基二咪唑(150mg, 0.92mmol)和N,N-二异丙基乙胺(160mg, 1.22mmol)溶于二氯甲烷(5mL),在室温下搅拌反应。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M, 10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=3/1)得到无色油状产物(166mg, 82%)。LC-MS: 254.35[M+H]⁺。

[0449] 步骤6: 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0450] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-二氢吡啶]-2'-酮(60mg, 0.24mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(54mg, 0.24mmol)溶于乙酸(12mL),在室温下搅拌反应。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到无色油状产物(90mg, 100%)。LC-MS: 380.30[M+H]⁺。

[0451] 步骤7: ((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

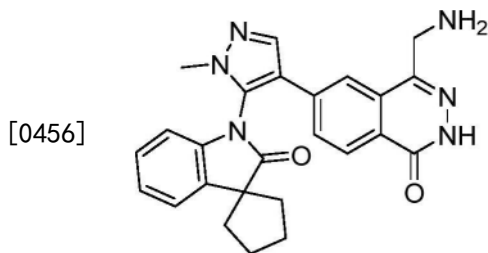
[0452] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(88mg, 0.23mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.35mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(22mg, 0.04mmol)和碳酸钠(49mg, 0.46mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护,微波条件,80℃下搅拌反应。停止反应,用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=1/4)得到无色油状产物(45mg, 37%)。LC-MS 527.50[M+H]⁺。

[0453] 步骤8: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0454] 将((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环丁烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 0.09mmol)溶于甲醇,加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 4mL),在室温下搅拌反应2h。减压浓缩得到浅黄色固体产物(30mg, 82%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ12.86(s, 1H), 8.55(s, 3H), 8.44(s, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87-7.77(m, 2H), 7.62(dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.25-7.14(m, 2H), 6.45(d, J=7.3Hz, 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 4.13-4.04(m, 1H), 3.73-3.69(m, 3H), 2.63-2.56(m, 3H),

2.36-2.18 (m, 2H); LC-MS: 427.20 [M+H-Cl]⁺.

[0455] 实施例13: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成



[0457] 步骤1: 2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)乙酸的合成

[0458] 将邻碘苯乙酸 (2.97g, 11.33mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑 (1.00g, 10.30mmol)、碘化亚铜 (0.39g, 2.06mmol) 和碳酸钾 (2.85g, 20.6mmol) 溶于 DMF (10mL), 在氮气保护、微波条件、100℃ 下搅拌 1h。加入乙醇 (50mL) 稀释, 通过硅藻土滤去固体, 滤液用氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4M) 调节 pH=4, 过滤除去固体, 滤液减压浓缩溶剂得黄色油状物 (1.94g, 81.48%)。LC-MS: 232.20 [M+H]⁺.

[0459] 步骤2: 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶啉-2-酮的合成

[0460] 将 2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)乙酸 (500mg, 2.16mmol) 和 N,N-羰基二咪唑 (0.39g, 2.38mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL), 室温搅拌 12h。反应液用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水 (30mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 有机相减压浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc (v/v)=4/1) 得黄色固体 (0.32g, 69.62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 2H); LC-MS: 214.20 [M+H]⁺.

[0461] 步骤3: 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0462] 将 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶啉-2-酮 (250mg, 1.17mmol)、1,4-二溴丁烷 (0.38g, 1.75mmol)、氢氧化钾 (0.39g, 7.02mmol) 和四丁基溴化铵 (0.38g, 1.17mmol) 溶于水 (5mL), 50℃ 搅拌 1h。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc (v/v)=5/1) 得到黄色固体 (0.15g, 47.86%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 4H); LC-MS: 268.13 [M+H]⁺.

[0463] 步骤4: 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0464] 将 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮 (150mg, 0.56mmol) 和 N-碘代丁二酰亚胺 (140mg, 0.56mmol) 溶于乙酸 (20mL), 室温下搅拌 1h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压浓缩除去乙酸, 浓缩物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (30mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得黄色固体 (170mg, 77.05%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.09-1.95

(m, 4H); LC-MS: 394.10 [M+H]⁺.

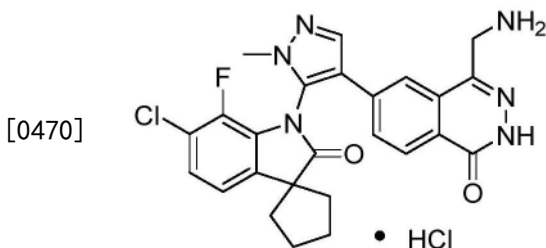
[0465] 步骤5: ((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0466] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(100mg, 0.25mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.38mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(16mg, 0.03mmol)和碳酸钠(53mg, 0.50mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、80℃下搅拌4h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得黄色固体(61mg, 44.37%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.28(s, 1H), 8.25(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.57(d, J=8.2Hz, 1H), 7.37-7.28(m, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 6.48-6.39(m, 1H), 5.27(s, 1H), 4.48(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.37-2.19(m, 2H), 2.19-2.03(m, 6H), 1.48(s, 9H); LC-MS: 541.50 [M+H]⁺.

[0467] 步骤6: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0468] 将((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(60mg, 0.11mmol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL, 4M),在室温下搅拌3h。反应液用二氯甲烷(50mL)和水(30mL)稀释,用氢氧化钠(1M)溶液调节pH=9,分离有机相,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得黄色固体(31mg, 63.41%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.28(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.69(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.18-7.10(m, 2H), 6.51-6.42(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.79-3.70(m, 2H), 2.35-2.18(m, 2H), 2.16-2.02(m, 6H); LC-MS: 441.50 [M+H]⁺.

[0469] 实施例14: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氯-7'-氟螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐



[0471] 步骤1: 1-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0472] 把2-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)乙腈(1.00g, 3.38mmol)、1,2-二溴丁烷(1.46g, 6.76mmol)、氢氧化钾(1.14g, 20.28mmol)、四丁基溴化铵(1.09g, 3.38mmol)和水(10mL)的混合物置于50℃搅拌1h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(50mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩,剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得黄色固体(567mg, 47.93%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36(m, 1H), 7.14-7.08(m, 1H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.10-1.99(m, 3H), 1.98-1.84(m, 3H); GC-MS: 349.0 [M]⁺.

[0473] 步骤2: 1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0474] 将1-(4-氯-3-氟-2-碘苯基)环戊烷-1-甲腈(550mg, 1.57mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(170mg, 1.73mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(91mg, 0.16mmol)、醋酸钯(18mg, 0.08mmol)和碳酸铯(1.02g, 3.14mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL), 在氮气保护、微波条件140℃下搅拌4h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩除去溶剂, 剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得黄色粘稠液体(203mg, 40.47%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59(d, J=1.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.0, 6.2Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 6.29(d, J=1.9Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.14-1.87(m, 8H); LC-MS: 319.20[M+H]⁺。

[0475] 步骤3: 1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-甲酸的合成

[0476] 将1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-甲腈(180mg, 0.56mmol)和氢氧化钾(190mg, 3.36mmol)溶于乙醇(2mL)与水(2mL)的混合溶剂中, 140℃下搅拌4h。用氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M)调节pH=4, 减压旋蒸浓缩溶剂, 向剩余物加入乙醇(20mL), 滤去固体, 滤液减压旋蒸浓缩溶剂得黄色液体(202mg, 100%)。LC-MS: 338.20[M+H]⁺。

[0477] 步骤4: 6'-氯-7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0478] 将1-(4-氯-3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-甲酸(170mg, 0.50mmol)和N,N-羰基二咪唑(0.32g, 2.00mmol)溶于二氯甲烷(5mL), 室温搅拌2h。反应液用二氯甲烷(50mL)稀释, 用水(30mL×3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: PE/EtOAc(v/v)=4/1)得黄色固体(127mg, 78.92%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.57(d, J=2.0Hz, 1H), 7.14(dd, J=8.0, 6.3Hz, 1H), 6.99(d, J=8.1Hz, 1H), 6.30(d, J=1.9Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.27(d, J=12.8, 7.2Hz, 2H), 2.16-2.08(m, 2H), 2.03-1.92(m, 4H); LC-MS: 320.15[M+H]⁺。

[0479] 步骤5: 6'-氯-7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0480] 将6'-氯-7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(125mg, 0.39mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(176mg, 0.78mmol)溶于乙酸(20mL), 室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入二氯甲烷(100mL)稀释, 有机相用水洗涤(50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得黄色固体(156mg, 89.54%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.60(s, 1H), 7.16(dd, J=8.0, 6.4Hz, 1H), 7.01(d, J=8.1Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 2.40-2.24(m, 2H), 2.16-1.94(m, 6H); LC-MS: 446.30[M+H]⁺。

[0481] 步骤6: (7-(5-(6'-氯-7'-氟-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

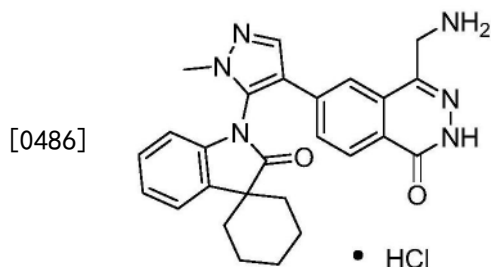
[0482] 将6'-氯-7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(160mg, 0.36mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(217mg, 0.54mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂

铁二氯合钼 (24mg, 0.04mmol) 和碳酸钠 (76mg, 0.72mmol) 溶于1,4-二氧六环 (5mL) 与水 (1mL) 的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、80℃下搅拌4h。反应液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用水洗涤 (50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 (v/v)=50/1) 得黄色固体 (28mg, 13.11%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.19 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.68-4.46 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 6H), 1.46 (s, 9H); LC-MS: 593.20 [M+H]⁺。

[0483] 步骤7: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6'-氯-7'-氟螺并[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0484] 将(7-(5-(6'-氯-7'-氟-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (26mg, 0.04mmol) 溶于乙醇 (1mL), 加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (1mL, 4M), 在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得白色固体 (24mg, 90.48%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OH) δ 8.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 7H); LC-MS: 493.40 [M+H]⁺。

[0485] 实施例15: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0487] 步骤1: 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0488] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-酮 (200mg, 0.94mmol)、1,5-二溴戊烷 (0.32g, 1.41mmol)、氢氧化钾 (0.32g, 5.64mmol) 和四丁基溴化铵 (0.30g, 0.94mmol) 溶于水 (5mL), 50℃搅拌1h。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和食盐水 (30mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=5/1) 得到黄色固体 (185mg, 70.11%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.69 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 6H); LC-MS: 282.20 [M+H]⁺。

[0489] 步骤2: 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0490] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮 (185mg, 0.66mmol) 和N-碘代丁二酰亚胺 (156mg, 0.69mmol) 溶于乙酸 (10mL), 室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入二氯甲烷 (50mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (30mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得黄色固体 (218mg, 81.41%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.7, 1.0Hz, 1H), 7.14 (td, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.83-1.67 (m, 6H); LC-MS: 408.10 [M+H]⁺。

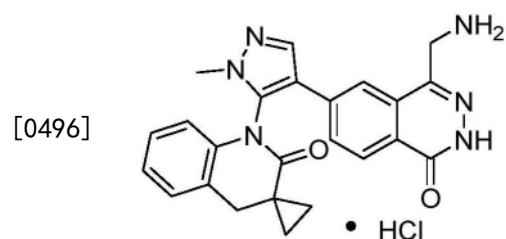
[0491] 步骤3: ((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0492] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(200mg, 0.49mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(295mg, 0.73mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(32mg, 0.05mmol)和碳酸钠(104mg, 0.98mmol)加入1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件80℃下搅拌4h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,滤去固体,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(93mg, 34.14%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ10.50(s, 1H), 8.24(d, J=8.3Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.18-7.09(m, 2H), 6.47-6.40(m, 1H), 4.51(d, J=4.6Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.05-1.91(m, 4H), 1.86-1.66(m, 6H), 1.48(s, 9H); LC-MS: 555.30[M+H]⁺。

[0493] 步骤4: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0494] 将((7-(1-甲基-5-(2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.11mmol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL, 4M),在室温下搅拌3h。反应液减压浓缩得棕色固体(48mg, 90.37%)。¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.26-8.19(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.68-7.61(m, 1H), 7.27-7.18(m, 2H), 6.60-6.54(m, 1H), 3.75(s, 2H), 3.65(s, 3H), 2.08-1.93(m, 3H), 1.90-1.67(m, 7H); LC-MS: 455.30[M-HCl+H]⁺。

[0495] 实施例16: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0497] 步骤1: 1-(2-(碘苄基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0498] 将二异丙基胺基锂的四氢呋喃溶液(1.5mL, 2M)溶于四氢呋喃(10mL),在-78℃下加入环丙腈(170mg, 2.53mmol)的四氢呋喃溶液(5mL),搅拌反应1h后加入2-碘苄基溴(900mg, 3.04mmol),转移到室温下搅拌反应2h。停止反应,加水(40mL)稀释,用乙酸乙酯(40mL×3)洗涤,合并有机相并用饱和食盐水(40mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩,浓缩物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到无色油状产物(400mg, 56%)。LC-MS: 284.20[M+H]⁺。

[0499] 步骤2: 1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0500] 将1-(2-(碘苄基)环丙烷-1-甲腈(372mg, 1.31mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(140mg, 1.44mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(150mg, 0.26mmol)、醋酸钯(29mg, 0.13mmol)和碳酸铯(850mg, 2.62mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×

2) 萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(89mg, 27%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.67(d, J=1.9Hz, 1H), 7.10(dd, J=10.3, 7.6Hz, 2H), 6.97(t, J=7.0Hz, 1H), 6.29(d, J=1.9Hz, 1H), 6.23(d, J=8.0Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 2.84(s, 2H), 1.29(s, 2H), 0.84-0.80(m, 2H); LC-MS: 253.40[M+H]⁺.

[0501] 步骤3: 1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0502] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环丙烷-1-甲腈(92mg, 0.36mmol)和氢氧化钠(430mg, 10.80mmol)溶于水(4mL)与甲醇(6mL)的混合溶剂中,在氮气保护,100℃下搅拌反应17.5h。停止反应,反应液减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,并用盐酸(2M)调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩得到棕色油状产物(90mg, 91%)。LC-MS: 272.40[M+H]⁺.

[0503] 步骤4: 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮的合成

[0504] 将1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环丙烷-1-羧酸(90mg, 0.33mmol)、N,N-羰基二咪唑(80mg, 0.49mmol)和N,N-二异丙基乙胺(85mg, 0.66mmol)溶于二氯甲烷(5mL),在室温下搅拌反应过夜。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释,用稀盐酸(1M, 10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA(v/v)=5/1)得到无色油状产物(34mg, 46%)。LC-MS: 254.20[M+H]⁺.

[0505] 步骤5: 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮的合成

[0506] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮(38mg, 0.15mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(34mg, 0.15mmol)溶于乙酸(12mL),在室温下搅拌反应1h。减压浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到无色油状产物(50mg, 88%)。LC-MS: 380.10[M+H]⁺.

[0507] 步骤6: ((7-(1-甲基-5-(2'-氧代-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-1'(4'H)-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

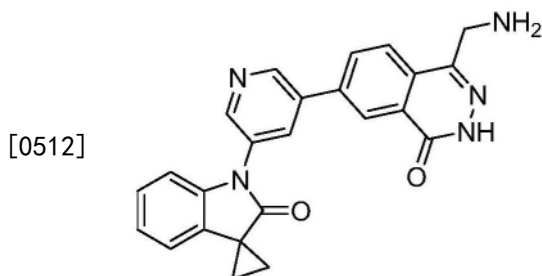
[0508] 将1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮(50mg, 0.13mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(78mg, 0.20mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(13mg, 0.02mmol)和碳酸钠(28mg, 0.26mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL)与水(2mL)的混合溶剂中,在氮气保护、80℃微波条件下搅拌反应3h。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/4)得到白色固体产物(17mg, 24%)。LC-MS: 527.65[M+H]⁺.

[0509] 步骤7: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮盐酸盐的合成

[0510] 将((7-(1-甲基-5-(2'-氧代-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-1'(4'H)-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(17mg, 0.03mmol)溶于甲醇

(3mL), 加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 3mL), 在室温下搅拌反应1h。反应液减压浓缩得到浅黄色固体产物(10mg, 67%)。LC-MS: 427.50 $[M+H-HCl]^+$; HRMS: 427.1825 $[M+H-HCl]^+$ 。

[0511] 实施例17: 1'-(5-(1-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-6-基)吡啶-3-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成



[0513] 步骤1: 1-(2-碘苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0514] 参照CN 104736533 B说明书62页I-10的合成得标题化合物为黄色固体(2.27g, 31.95%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.82(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.01-6.93(m, 1H), 2.02-1.72(m, 2H), 1.43-1.04(m, 2H); LC-MS: 289.05 $[M+H]^+$ 。

[0515] 步骤2: 1'-(5-溴吡啶-3-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0516] 氮气保护下, 将1-(2-碘苯基)环丙烷-1-羧酸(500mg, 1.74mmol)、5-溴-3-氨基吡啶(450mg, 2.61mmol)、碘化亚铜(33mg, 0.17mmol)、碳酸钾(480mg, 3.48mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)的混合物在微波100℃下搅拌1h。加入N,N'-羰基二咪唑(1.13g, 6.96mmol), 室温搅拌1h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释, 有机相用水(50mL $\times$ 3)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 有机相减压旋蒸浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: PE/EtOAc (v/v) = 5/1)得到黄色固体(90mg, 16.45%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.77-8.66(m, 2H), 8.04(t, J = 2.1Hz, 1H), 7.23(dd, J = 7.8, 1.1Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 6.99-6.91(m, 2H), 1.88(q, J = 4.1Hz, 2H), 1.66(q, J = 4.2Hz, 2H); LC-MS: 315.00 $[M+H]^+$ 。

[0517] 步骤3: ((4-氧代-6-(5-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯合成

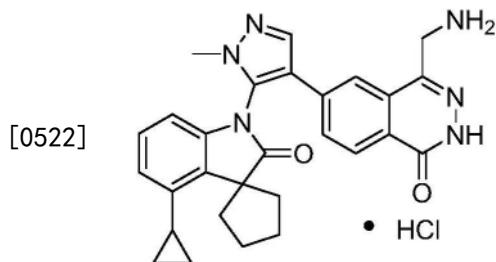
[0518] 将1'-(5-溴吡啶-3-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(80mg, 0.25mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(151mg, 0.38mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(16mg, 0.03mmol)和碳酸钠(53mg, 0.50mmol)溶于1,4-二氧六环(1mL)与水(0.2mL)的混合溶剂中, 在氮气保护、微波条件80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释, 用水洗涤(50mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1)得白色固体(43mg, 33.24%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07-8.68(m, 2H), 8.53(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.11(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.01(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 1.89(q, J = 4.1Hz, 2H), 1.67(q, J = 4.2Hz, 2H), 1.38(s, 9H); LC-MS: 510.20 $[M+H]^+$ 。

[0519] 步骤4: 1'-(5-(1-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-6-基)吡啶-3-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0520] 将((4-氧代-6-(5-(2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-1'-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 0.09mmol)溶于二氯甲烷(1mL), 加入氯化氢

的1,4-二氧六环溶液(1mL,4M),室温下搅拌3h。反应液用二氯甲烷(50mL)和水(30mL)稀释,用氢氧化钠溶液(1M)调节pH=9,分离有机相,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得黄色固体(31mg,85.73%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.18(d,J=1.7Hz,1H),8.81(d,J=2.1Hz,1H),8.55-8.49(m,1H),8.41(s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.32-8.25(m,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.17(d,J=6.5Hz,1H),7.11(t,J=7.3Hz,1H),6.98(d,J=7.8Hz,1H),4.21(s,2H),1.82-1.74(m,2H),1.74-1.67(m,2H);LC-MS:410.20[M+H]⁺。

[0521] 实施例18:1'- (4- (4- (氨基甲基) -1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) -4'-环丙基螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0523] 步骤1:4'-环丙基-1'- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0524] 把4'-溴-1'- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(100mg,0.29mmol,参见实施例20步骤6)、环丙基硼酸(32mg,0.36mmol)、磷酸钾(216mg,0.98mmol)、三环己基膦(16mg,0.06mmol)和醋酸钯(6.5mg,0.029mmol)溶于甲苯(2mL)和水(0.1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件下,110℃搅拌1h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(50mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=5/1)得黄色固体(56mg,63.07%)。¹H NMR(400MHz,CDC₃) δ7.60(d,J=1.9Hz,1H),7.10(t,J=7.9Hz,1H),6.56(d,J=8.0Hz,1H),6.46(d,J=7.7Hz,1H),6.29(d,J=1.9Hz,1H),3.71(s,3H),2.46-2.36(m,2H),2.24-2.15(m,4H),1.99(d,J=10.8Hz,2H),1.31-1.21(m,1H),1.09-1.01(m,2H),0.88-0.80(m,2H);LC-MS:308.25[M+H]⁺。

[0525] 步骤2:4'-环丙基-1'- (4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0526] 将4'-环丙基-1'- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(55mg,0.18mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(45mg,0.20mmol)溶于乙酸(10mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(10mL)淬灭反应,减压浓缩除去乙酸,浓缩物中加入二氯甲烷(100mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=4/1)得黄色固体(78mg,100%)。LC-MS:434.10[M+H]⁺。

[0527] 步骤3:((7- (5- (4'-环丙基-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基) -1-甲基-1H-吡唑-4-基) -4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

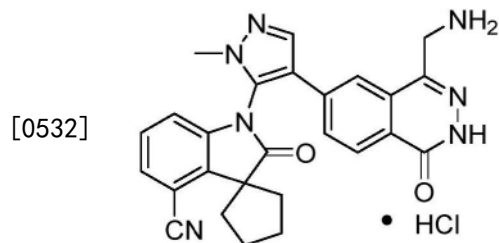
[0528] 将4'-环丙基-1'- (4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(75mg,0.17mmol)、((4-氧代-7- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(102mg,0.26mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁

二氯合钼(11mg, 0.02mmol)和碳酸钠(36mg, 0.34mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(30mg, 29.85%)。¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ11.38(s, 1H), 8.26(d, J=7.9Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.57(d, J=7.9Hz, 1H), 7.01(t, J=7.7Hz, 1H), 6.56(d, J=7.9Hz, 1H), 6.22(d, J=7.6Hz, 1H), 5.48-5.40(m, 1H), 4.51-4.38(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.51-2.37(m, 2H), 2.22-2.10(m, 4H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.37-1.35(m, 1H), 1.06(s, 2H), 0.88-0.79(m, 2H); LC-MS: 581.30[M+H]⁺。

[0529] 步骤4: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4'-环丙基螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0530] 将((7-(5-(4'-环丙基-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg, 34μmol)溶于乙醇(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL, 4M),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得白色固体(16mg, 96.67%)。¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.27-8.20(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J=8.2Hz, 1H), 7.09(t, J=7.9Hz, 1H), 6.67(d, J=8.0Hz, 1H), 6.32(d, J=7.6Hz, 1H), 4.36(q, J=16.2Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 2.59-2.43(m, 2H), 2.15-2.01(m, 6H), 1.33-1.25(m, 1H), 1.13-1.06(m, 2H), 0.92-0.78(m, 2H); LC-MS: 481.20[M+H]⁺。

[0531] 实施例19: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-4'-甲脒盐酸盐的合成



[0533] 步骤1: 1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-4'-甲脒的合成

[0534] 把4'-溴-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(100mg, 0.29mmol)、铁氰化钾(267mg, 0.72mmol)、XPhos G3(25mg, 0.03mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(14mg, 0.03mmol)和醋酸钾(71mg, 0.72mmol)溶于1,4-二氧六环(2mL)和水(0.1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、110℃搅拌6h。向反应液加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=4/1)得黄色固体(60mg, 71.06%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.61(d, J=1.9Hz, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.30(t, J=7.9Hz, 1H), 6.90-6.86(m, 1H), 6.31(d, J=2.0Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 2.38-2.22(m, 4H), 2.21-2.10(m, 4H); LC-MS: 293.40[M+H]⁺。

[0535] 步骤2: 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-4'-甲脒的合成

[0536] 将1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-4'-甲脒

(60mg, 0.21mmol) 和 N-碘代丁二酰亚胺 (52mg, 0.23mmol) 溶于乙酸 (10mL), 室温下搅拌 3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入二氯甲烷 (100mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (50mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 得黄色固体 (85mg, 99.02%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 4H); LC-MS: 419.10 [M+H]⁺。

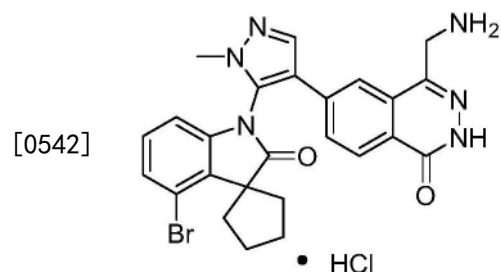
[0537] 步骤3: ((7-(5-(4'-氰基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0538] 将 1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-4'-甲腈 (80mg, 0.19mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (114mg, 0.29mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨 (12mg, 0.02mmol) 和碳酸钠 (40mg, 0.38mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 与水 (1mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护, 微波条件 80℃ 下搅拌 4h。反应液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水洗涤 (50mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 得黄色固体 (23mg, 21.26%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.45-2.14 (m, 8H), 1.48 (s, 9H); LC-MS: 566.30 [M+H]⁺。

[0539] 步骤4: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-4'-甲腈盐酸盐的合成

[0540] 将 ((7-(5-(4'-氰基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (20mg, 35μmol) 溶于乙醇 (1mL), 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (1mL, 4M), 在室温下搅拌 3h。减压旋蒸浓缩得黄色固体 (17mg, 95.77%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 5H); LC-MS: 466.20 [M+H]⁺。

[0541] 实施例20: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4'-溴螺[环戊烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成



[0543] 步骤1: (2-溴-6-碘苯基) 甲醇的合成

[0544] 把硼烷四氢呋喃络合物的四氢呋喃溶液 (31mL, 31mmol, 1M) 缓慢滴入 2-溴-6-碘苯甲酸 (5.00g, 15.29mmol) 的无水四氢呋喃 (50mL) 溶液中, 70℃ 搅拌 12h。加入甲醇淬灭反应, 减压旋蒸除去大部分溶剂, 残留物中加入乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 进行稀释, 分离有

机相,水相用乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc (v/v) = 10/1)得白色固体(4.11g, 85.87%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.9Hz, 1H), 5.01 (s, 2H)。

[0545] 步骤2:2-溴-6-碘苄基甲磺酸酯的合成

[0546] 0℃下,把甲磺酰氯(3.14g, 27.38mmol)缓慢滴入(2-溴-6-碘苄基)甲醇(4.10g, 13.10mmol)和三乙胺(2.65g, 26.20mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中,室温搅拌1h。加入DCM(50mL)稀释反应液,然后用水洗涤(50mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩溶剂得黄色液体(5.12g, 100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.82-7.77 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.75 (s, 3H)。

[0547] 步骤3:2-(2-溴-6-碘苄基)乙腈的合成

[0548] 把2-溴-6-碘苄基甲磺酸酯(5.10g, 13.04mmol)、三甲基氰硅烷(1.55g, 15.65mmol)、碳酸钾(3.60g, 26.08mmol)和乙腈(60mL)的混合物于80℃搅拌5h。停止加热搅拌,反应液冷却至室温,减压浓缩,向剩余物加入乙酸乙酯(50mL),用饱和食盐水(30mL×3)洗涤。有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc (v/v) = 10/1)得无色透明液体(3.32g, 79.07%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.85 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.16 (s, 2H)。

[0549] 步骤4:1-(2-溴-6-碘苄基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0550] 把2-(2-溴-6-碘苄基)乙腈(3.00g, 9.32mmol)、1,2-二溴丁烷(4.02g, 18.64mmol)、氢氧化钾(3.14g, 55.92mmol)、四丁基溴化铵(3.00g, 9.32mmol)和水(30mL)的混合物至于50℃搅拌1h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩,剩余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc (v/v) = 10/1)得黄色固体(1.34g, 38.24%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.06 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 6.72 (t, J=7.9Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H); GC-MS: 374.9[M]⁺。

[0551] 步骤5:1-(2-溴-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环戊烷-1-甲腈的合成

[0552] 将1-(2-溴-6-碘苄基)环戊烷-1-甲腈(1.00g, 2.66mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(0.39g, 3.99mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(308mg, 0.53mmol)、醋酸钯(60mg, 0.27mmol)和碳酸铯(1.73g, 5.32mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护,微波条件140℃下搅拌4h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1)得酒红色粘稠液体(0.67g, 72.98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.65 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 6H); LC-MS: 345.40[M+H]⁺。

[0553] 步骤6:4'-溴-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0554] 将1-(2-溴-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苄基)环戊烷-1-甲腈(0.60g, 1.74mmol)溶于浓盐酸(5mL, 36%) and 乙酸(5mL)中,100℃下搅拌6h。反应液减压浓缩,向剩余物中加入乙酸乙酯(50mL),用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓

缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(453mg, 72.35%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.61 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 6H); LC-MS: 346.10 [M+H]⁺。

[0555] 步骤7: 4'-溴-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0556] 将4'-溴-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(100mg, 0.29mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(65mg, 0.29mmol)溶于乙酸(20mL), 室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入二氯甲烷(100mL)稀释, 有机相用水洗涤(50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(125mg, 91.67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.65 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 6H); LC-MS: 472.00 [M+H]⁺。

[0557] 步骤8: ((7-(5-(4'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

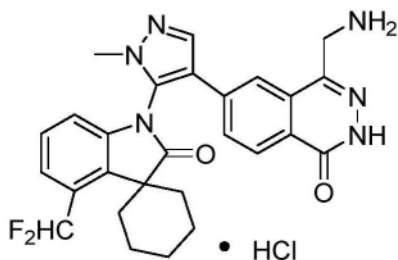
[0558] 将4'-溴-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(100mg, 0.21mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(151mg, 0.38mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(16mg, 0.03mmol)和碳酸钠(53mg, 0.50mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中, 在氮气保护、微波条件80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释, 用水洗涤(50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(33mg, 20.96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.61 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.32 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.59-2.32 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); LC-MS: 619.15 [M+H]⁺。

[0559] 步骤9: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4'-溴螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0560] 将((7-(5-(4'-溴-2'-氧代螺[环戊烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10mg, 17μmol)溶于乙醇(1mL), 加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL, 4M), 在室温下搅拌3h。反应液减压旋蒸浓缩得黄色固体(8mg, 89.16%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.26 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 6H); LC-MS: 519.10 [M+H-Cl]⁺。

[0561] 实施例21: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4'-(二氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0562]



[0563] 步骤1:1-(2-(二氟甲基)-6-碘苯基)环己烷-1-甲腈的合成

[0564] 0℃下,把NaH(0.50g,12.30mmol,60%含量)加入2-(2-(二氟甲基)-6-碘苯基)乙腈(0.60g,2.05mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中,保温搅拌0.5h,加入1,5-二溴戊烷(0.71g,3.07mmol),室温搅拌4h。停止搅拌,加入水淬灭反应,减压浓缩,向剩余物中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得黄色液体(0.60g,80.87%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.23(d,J=7.8Hz,1H),7.78(d,J=7.1Hz,1H),7.54(t,J=54.9Hz,1H),7.03(t,J=7.9Hz,1H),2.59-2.50(m,2H),2.03-1.78(m,8H);GC-MS:361.0[M]⁺。

[0565] 步骤2:1-(2-(二氟甲基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈的合成

[0566] 将1-(2-(二氟甲基)-6-碘苯基)环己烷-1-甲腈(500mg,1.38mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(0.20g,2.07mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(160mg,0.28mmol)、醋酸钨(31mg,0.14mmol)和碳酸铯(0.890g,2.76mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得黄色固体(320mg,69.96%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.67(d,J=1.8Hz,1H),7.29-7.23(m,2H),7.17(t,J=54.8Hz,1H),6.48(d,J=7.4Hz,1H),6.32(d,J=1.8Hz,1H),5.53(d,J=1.7Hz,1H),3.70(s,3H),2.37-2.21(m,2H),2.05-1.89(m,6H),1.74-1.64(m,2H);LC-MS:331.20[M+H]⁺。

[0567] 步骤3:4'-(二氟甲基)-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0568] 将1-(2-(二氟甲基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈(300mg,0.91mmol)溶于浓盐酸(2mL,36%) and 乙酸(2mL)的混合液中,100℃下搅拌6h。减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物加入乙酸乙酯(50mL),用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(142mg,47.19%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.70(s,1H),7.40(d,J=7.9Hz,1H),7.34(t,J=7.7Hz,1H),7.09(t,J=54.8Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.37(s,1H),3.75(s,3H),2.29-2.17(m,2H),2.06-1.87(m,6H),1.73-1.64(m,2H);LC-MS:332.20[M+H]⁺。

[0569] 步骤4:4'-(二氟甲基)-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0570] 将4'-(二氟甲基)-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(140mg,0.42mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(95mg,0.42mmol)溶于乙酸(20mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(10mL)淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入二氯甲烷(100mL)稀释,

有机相用水洗涤 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得黄色固体 (181mg, 93.69%)。LC-MS: 458.10[M+H]⁺。

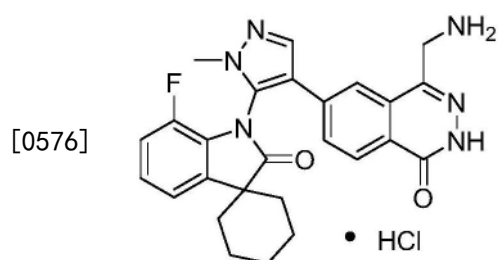
[0571] 步骤5: ((7-(5-(4'-(二氟甲基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0572] 将4'-(二氟甲基)-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮 (100mg, 0.22mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (132mg, 0.33mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钼 (14mg, 0.02mmol) 和碳酸钠 (47mg, 0.44mmol) 溶于1,4-二氧六环 (5mL) 与水 (1mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护、微波条件、80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水洗涤 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 得黄色固体 (20mg, 15.12%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.03 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, J=54.8Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.30-2.07 (m, 4H), 2.04-1.87 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS: 605.30[M+H]⁺。

[0573] 步骤6: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4'-(二氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成

[0574] 将((7-(5-(4'-(二氟甲基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (10mg, 17μmol) 溶于乙醇 (1mL), 加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (1mL, 4M), 在室温下搅拌3h。反应液减压浓缩得黄色固体 (8mg, 89.41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (t, J=54.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.64 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.19-1.97 (m, 4H), 1.94-1.47 (m, 6H); LC-MS: 505.20[M+H]⁺。

[0575] 实施例22: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-氟螺[环己烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐



[0577] 步骤1: (3-氟-2-碘苯基) 甲醇的合成

[0578] 把硼烷四氢呋喃络合物的四氢呋喃溶液 (38mL, 38mmol) 缓慢滴入3-氟-2-碘苯甲酸 (5.00g, 18.80mmol) 的无水四氢呋喃 (50mL) 溶液中, 室温搅拌1h。加入甲醇淬灭反应, 减压旋蒸除去大部分溶剂, 加入乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 稀释, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (50mL×3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得白色固体 (4.61g, 97.32%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 4.72 (s, 2H); GC-MS (ESI): 251.9[M]⁺

[0579] 步骤2:3-氟-2-碘苄基甲磺酸酯的合成

[0580] 0℃下,把甲磺酰氯(3.14g,27.38mmol)缓慢滴入(3-氟-2-碘苄基)甲醇(4.60g,18.25mmol)和三乙胺(3.69g,36.50mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中,室温搅拌0.5h.加入DCM(50mL)稀释,反应液用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂得黄色液体(6.26g,100%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.31-7.24(m,2H),7.02-6.96(m,1H),4.69(s,2H),2.76(s,3H).

[0581] 步骤3:2-(3-氟-2-碘苄基)乙腈的合成

[0582] 把3-氟-2-碘苄基甲磺酸酯(6.00g,18.18mmol)、三甲基氰硅烷(2.16g,21.82mmol)、碳酸钾(5.03g,36.36mmol)和乙腈(60mL)的混合物于80℃搅拌3h.停止加热搅拌,冷却至室温,减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物加入乙酸乙酯(50mL),用饱和食盐水(30mL×3)洗涤.有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得无色透明液体(2.86g,65.28%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.40-7.32(m,2H),7.07-7.02(m,1H),3.87(s,2H);GC-MS:260.9[M]⁺.

[0583] 步骤4:7-溴-2-(3-氟-2-碘苄基)庚腈的合成

[0584] 把2-(3-氟-2-碘苄基)乙腈(1.00g,3.83mmol)、1,2-二溴戊烷(1.76g,7.66mmol)、氢氧化钾(1.29g,22.98mmol)、四丁基溴化铵(1.23g,3.83mmol)和水(10mL)的混合物于50℃搅拌1h.向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥.有机相减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=10/1)得黄色固体(0.89g,56.65%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.40-7.34(m,2H),7.07-7.00(m,1H),4.24(dd,J=9.4,5.2Hz,1H),3.41(t,J=6.7Hz,2H),1.94-1.77(m,4H),1.66-1.51(m,4H);LC-MS:409.0[M+H]⁺.

[0585] 步骤5:1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈的合成

[0586] 将7-溴-2-(3-氟-2-碘苄基)庚腈(500mg,1.22mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(0.13g,1.34mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(71mg,0.12mmol)、醋酸钯(14mg,0.06mmol)和碳酸铯(0.80g,2.44mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h.向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得棕色固体(184mg,50.58%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.60(d,J=1.9Hz,1H),7.23(d,J=1.5Hz,1H),6.97-6.92(m,2H),6.29(d,J=2.0Hz,1H),3.66(s,3H),1.98-1.86(m,5H),1.84-1.75(m,5H);LC-MS:299.20[M+H]⁺.

[0587] 步骤6:1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-羧酸的合成

[0588] 将1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈(180mg,0.61mmol)和氢氧化钾(0.20g,3.60mmol)溶于乙醇(5mL)与水(5mL)的混合溶剂中,140℃下搅拌4h.用氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M)调节pH=4,减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物中加入乙醇(20mL),滤去固体.滤液减压浓缩溶剂得黄色液体(201mg,100%).LC-MS:318.20[M+H]⁺.

[0589] 步骤7:7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0590] 将1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-羧酸(191mg,

0.60mmol)和N,N-羰基二咪唑(0.39g,2.40mmol)溶于二氯甲烷(10mL),室温搅拌2h。用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(30mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EtOAc(v/v)=4/1)得黄色固体(77mg,42.74%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56(d,J=2.0Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.08-7.05(m,1H),7.02-6.94(m,1H),6.29(d,J=1.9Hz,1H),3.70(s,3H),2.05-1.89(m,4H),1.80-1.65(m,6H);LC-MS:300.20[M+H]⁺。

[0591] 步骤8:7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0592] 将7'-氟-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(85mg,0.28mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(63mg,0.28mmol)溶于乙酸(10mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(10mL)淬灭反应,然后混合液减压浓缩除去乙酸,向浓缩液中加入二氯甲烷(100mL)稀释。有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩得灰色粘稠液体(110mg,91.10%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.60(s,1H),7.28(d,J=7.5Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),7.03-6.96(m,1H),3.79(s,3H),2.06-1.93(m,4H),1.83-1.66(m,6H);LC-MS:426.10[M+H]⁺。

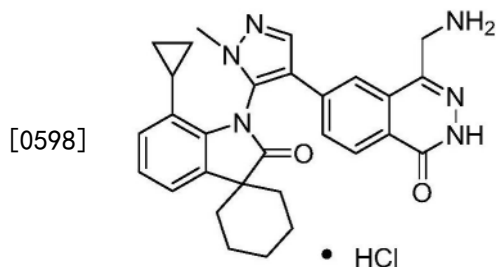
[0593] 步骤9:((7-(5-(7'-氟-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0594] 将7'-氟-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(110mg,0.26mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(156mg,0.39mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(17mg,0.03mmol)和碳酸钠(55mg,0.52mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得黄色固体(13mg,8.78%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.78(s,1H),8.26(d,J=8.3Hz,1H),8.00(s,1H),7.95(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),7.12-7.04(m,1H),6.98-6.89(m,1H),5.40-5.34(m,1H),4.57-4.48(m,2H),3.77(s,3H),2.05-1.88(m,4H),1.79-1.65(m,6H),1.47(s,9H);LC-MS:573.30[M+H]⁺。

[0595] 步骤10:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-氟螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0596] 将((7-(5-(7'-氟-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(13mg,23μmol)溶于乙醇(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL,4M),在室温下搅拌3h。反应液减压旋蒸浓缩得棕色固体(11mg,95.20%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.25(d,J=8.4Hz,1H),8.16(s,1H),7.85(s,1H),7.72-7.70(m,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.25-7.18(m,1H),7.10-7.03(m,1H),4.40-4.38(m,1H),4.28-4.26(m,1H),3.77(s,3H),2.06-1.88(m,4H),1.85-1.73(m,6H);LC-MS:473.50[M+H]⁺。

[0597] 实施例23:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-环丙基螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0599] 步骤1:1-(3-溴-2-碘苯基)环己烷-1-甲腈的合成

[0600] 0℃下,把NaH(0.45g,18.66mmol,60%含量)加入2-(3-溴-2-碘苯基)乙腈(1.00g,3.11mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中,混合液保温搅拌0.5h,然后加入1,5-二溴戊烷(1.07g,4.67mmol),室温搅拌4h。停止搅拌,加入水淬灭反应,减压浓缩溶剂,向剩余物中加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用水洗涤(50mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得黄色固体(843mg,69.58%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.69(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.32-7.21(m,2H),2.76-2.63(m,2H),1.98-1.80(m,5H),1.75-1.63(m,2H),1.35-1.20(m,1H);GC-MS:388.9[M]⁺。

[0601] 步骤2:1-(3-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈的合成

[0602] 将1-(3-溴-2-碘苯基)环己烷-1-甲腈(500mg,1.28mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(0.14g,1.41mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(148mg,0.26mmol)、醋酸钨(29mg,0.13mmol)和碳酸铯(0.83g,2.56mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得黄色粘稠液体(283mg,61.45%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.61(d,J=1.8Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.32(d,J=8.1Hz,1H),7.22(t,J=7.8Hz,1H),6.31(d,J=1.9Hz,1H),3.63(s,3H),2.01-1.87(m,4H),1.85-1.67(m,6H);LC-MS:359.05[M+H]⁺。

[0603] 步骤3:7'-溴-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0604] 将1-(3-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环己烷-1-甲腈(0.50g,1.39mmol)溶于浓盐酸(5mL,36%) and 乙酸(5mL)中,100℃下搅拌6h。减压浓缩溶剂,向剩余物加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(386mg,76.99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.58(d,J=2.0Hz,1H),7.40-7.34(m,2H),6.99(t,J=7.8Hz,1H),6.30(d,J=2.0Hz,1H),3.67(s,3H),2.05-1.87(m,4H),1.79-1.60(m,6H);LC-MS:360.15[M+H]⁺。

[0605] 步骤4:7'-环丙基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0606] 把7'-溴-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(100mg,0.28mmol)、环丙基硼酸(31.27mg,0.36mmol)、磷酸钾(208.02mg,0.98mmol)、三环己基膦(15.70mg,0.056mmol)和醋酸钨(6.29mg,0.028mmol)溶于甲苯(2mL)和水(0.1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、110℃搅拌1h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和食

盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(63mg,70.61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.55(d,J=1.9Hz,1H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.03(t,J=7.7Hz,1H),6.92(d,J=7.8Hz,1H),6.30(d,J=1.9Hz,1H),3.71(s,3H),2.08-1.88(m,4H),1.81-1.65(m,6H),1.29-1.22(m,1H),0.62-0.52(m,2H),0.44-0.32(m,2H);LC-MS:322.50[M+H]⁺。

[0607] 步骤5:7'-环丙基-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0608] 将7'-环丙基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(60mg,0.19mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(47mg,0.21mmol)溶于乙酸(10mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(10mL)淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入二氯甲烷(100mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得黄色固体(83mg,99.40%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.58(s,1H),7.31(d,J=7.3Hz,1H),7.06(t,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=7.8Hz,1H),3.81(s,3H),2.06-1.89(m,4H),1.82-1.69(m,6H),1.28-1.23(m,1H),0.68-0.62(m,1H),0.60-0.53(m,1H),0.41-0.31(m,2H);LC-MS:448.30[M+H]⁺。

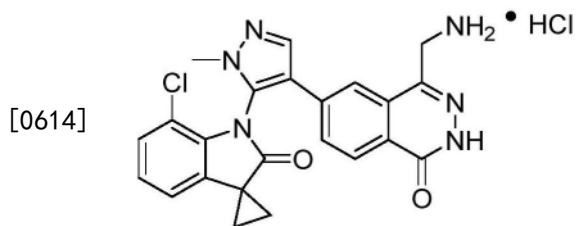
[0609] 步骤6:((7-(5-(7'-环丙基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0610] 将7'-环丙基-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮(80mg,0.18mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(108mg,0.27mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(12mg,0.02mmol)和碳酸钠(38mg,0.36mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、80℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(32mg,30.09%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.27(d,J=8.3Hz,1H),8.13(s,1H),8.02(s,1H),7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.38(d,J=7.4Hz,1H),7.09(t,J=7.7Hz,1H),6.93(d,J=7.9Hz,1H),5.38-5.25(m,1H),4.49(s,2H),3.80(s,3H),2.08-1.85(m,4H),1.82-1.60(m,6H),1.47(s,9H),1.18-1.06(m,1H),0.51-0.35(m,4H);LC-MS:595.30[M+H]⁺。

[0611] 步骤7:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-环丙基螺[环己烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成

[0612] 将((7-(5-(7'-环丙基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(15mg,25μmol)溶于乙醇(1mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL,4M),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得白色固体(11mg,82.12%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.23(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.47(d,J=7.4Hz,1H),7.17(t,J=7.7Hz,1H),7.02(d,J=7.8Hz,1H),4.23-4.11(m,2H),3.80(s,3H),3.66(s,2H),2.09-1.93(m,2H),1.90-1.53(m,8H),1.23-1.17(m,1H),0.57-0.38(m,4H);LC-MS:495.30[M+H-HCl]⁺。

[0613] 实施例24:1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮盐酸盐的合成



[0615] 步骤1:1-溴甲基-3-氯-2-碘苯的合成

[0616] 将1-甲基-3-氯-2-碘苯(3.0g, 11.90mmol)溶于四氯化碳(20mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(3.17g, 17.8mmol)与过氧化苯甲酰(390mg, 2.38mmol),在90℃下搅拌反应24h。减压浓缩除去溶剂,用二氯甲烷(30mL)溶解残余物,用水(30mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,通过柱层析纯化(洗脱剂:PE)得到白色固体产物(2.7g, 68.6%)。

[0617] 步骤2:2-(3-氯-2-碘苯基)乙腈的合成

[0618] 将1-溴甲基-3-氯-2-碘苯(2.6g, 7.85mmol)、三甲基氰硅烷(0.93g, 9.42mmol)和碳酸钾(1.30g, 9.42mmol)溶于乙腈(20mL),在60℃下搅拌反应。停止反应冷却至室温,用水(50mL)稀释反应液,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(50mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤后减压浓缩得到棕色液体产物(1.70g, 78%)。

[0619] 步骤3:1-(3-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0620] 将2-(3-氯-2-碘苯基)乙腈(1.7g, 6.13mmol)、氢氧化钾(3.44g, 61.3mmol)和四丁基溴化铵(200mg, 0.31mmol)溶于水(10mL),在氮气保护、70℃搅拌下加入1,2-二溴乙烷(2.48g, 12.26mmol),继续在温度下搅拌反应24h。停止反应冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相。有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到黄色固体产物(1.2g, 65%)。LC-MS:305.00[M+H]⁺。

[0621] 步骤4:1-(3-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈的合成

[0622] 将1-(3-氯-2-碘苯基)环丙烷-1-甲腈(500mg, 1.65mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(180mg, 1.81mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(190mg, 0.33mmol)、醋酸钯(37mg, 0.17mmol)和碳酸铯(1.08g, 3.30mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件,140℃下搅拌反应4h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相。有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH(v/v)=20/1)得到棕色油状产物(410mg, 91%)。LC-MS:273.10[M+H]⁺。

[0623] 步骤5:1-(3-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸的合成

[0624] 将1-(3-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-甲腈(300mg, 1.10mmol)和氢氧化钠(1.32g, 33.00mmol)溶于水(10mL)与甲醇(10mL)的混合溶剂中,在氮气保护、100℃下搅拌反应24h。停止反应,减压浓缩除去溶剂,用水(10mL)稀释,用2M盐酸调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到黄色固体产物(250mg, 78%)。LC-MS:290.15[M-H]⁻。

[0625] 步骤6:7'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'-酮的合成

[0626] 将1-(3-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环丙烷-1-羧酸(300mg,

1.03mmol)、N,N-羰基二咪唑(250mg, 1.54mmol)和N,N-二异丙基乙胺(270mg, 2.06mmol)溶于二氯甲烷(5mL),在室温下搅拌反应。停止反应,用二氯甲烷(20mL)稀释反应液,然后用稀盐酸(1M, 10mL)洗涤,用饱和食盐水(10mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE/EA (v/v) = 5/1)得到无色油状产物(260mg, 92%)。LC-MS: 274.30 [M+H]⁺。

[0627] 步骤7: 7'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮的合成

[0628] 将化合物7'-氯-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(108mg, 0.40mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(90mg, 0.40mmol)溶于乙酸(15mL),在室温下搅拌反应。浓缩除去溶剂,用乙酸乙酯(20mL)稀释残留物,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相。有机相减压浓缩得到无色油状产物(146mg, 93%)。LC-MS: 400.20 [M+H]⁺。

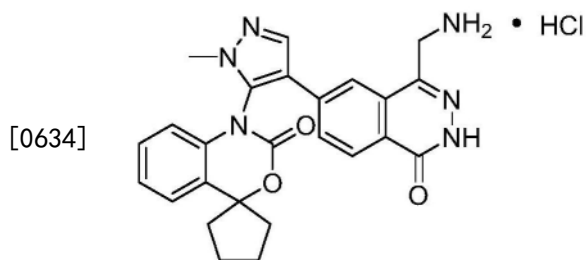
[0629] 步骤8: ((7-(5-(7'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0630] 将化合物7'-氯-1'-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮(100mg, 0.25mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.38mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(31mg, 0.037mmol)和碳酸钠(53mg, 0.5mmol)溶于1,4-二氧六环(3mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护,80℃微波条件下搅拌反应3h。用水(20mL)稀释反应液,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(20mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩通过柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/4)得到白色固体产物(100mg, 73%)。LC-MS: 547.20 [M+H]⁺。

[0631] 步骤9: 1'-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7'-氯螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-2'-酮盐酸盐的合成

[0632] 将化合物((7-(5-(7'-氯-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶啉]-1'-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.037mmol)溶于甲醇(3mL),加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 5mL),在室温下搅拌反应1h。反应液减压浓缩得到浅黄色固体产物(12mg, 73.4%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 8.60-8.37(m, 3H), 8.33(s, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 7.18-7.09(m, 1H), 4.44-4.20(m, 1H), 4.14-4.00(m, 1H), 3.72(s, 3H), 2.08-1.92(m, 2H), 1.92-1.74(m, 2H); LC-MS: 447.40 [M-HCl+H]⁺。

[0633] 实施例25: 1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成



[0635] 步骤1:2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸乙酯的合成

[0636] 将2-碘苯甲酸乙酯(1.05g, 3.82mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(0.56g, 5.73mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(442mg, 0.76mmol)、醋酸钯(86mg, 0.38mmol)和碳酸铯(2.49g, 7.64mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得到酒红色粘稠液体(0.75g, 84.42%)。LC-MS:246.30[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.37(s, 1H), 8.01-7.96(m, 1H), 7.48(d, J=1.8Hz, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 6.82-6.73(m, 2H), 6.13-6.06(m, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 1.41(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0637] 步骤2:1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊-1-醇的合成

[0638] 把1,4-二溴丁烷(1.87g, 8.64mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液滴入镁屑(420mg, 17.28mmol)和碘(109mg, 0.43mmol)的混合物中,加热搅拌引发后,室温25℃搅拌2h。在0℃下把2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸乙酯(1.06g, 4.32mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液滴入上述反应液,室温25℃搅拌12h。加入饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1)纯化得到黄色液体(303mg, 27.23%)。LC-MS:258.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.60(s, 1H), 7.42(d, J=1.8Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.17-7.10(m, 1H), 6.81(td, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 6.74(d, J=8.1Hz, 1H), 5.96(d, J=1.8Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.23-2.14(m, 4H), 1.99-1.89(m, 2H), 1.84-1.74(m, 2H)。

[0639] 步骤3:1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0640] 0℃下,将三光气(1.16g, 3.92mmol)加入1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊-1-醇(250mg, 0.98mmol)和三乙胺(1.19g, 11.76mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中,室温搅拌1h。向反应液加入二氯甲烷(50mL),有机相用水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得白色固体(120mg, 43.26%)。LC-MS:284.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.15-7.09(m, 1H), 6.33(d, J=7.9Hz, 1H), 6.31(d, J=2.0Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 2.45-2.33(m, 2H), 2.19-2.05(m, 4H), 1.96-1.84(m, 2H)。

[0641] 步骤4:1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0642] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮(110mg, 0.39mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(132mg, 0.58mmol)溶于乙酸(10mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(5mL)淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入二氯甲烷(100mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(150mg, 94.41%)。LC-MS:410.10[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.65(s, 1H), 7.30-7.12(m, 3H), 6.21(d, J=8.1Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.40-2.27(m, 2H), 2.19-1.83(m, 5H)。

[0643] 步骤5:((7-(1-甲基-5-(2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-

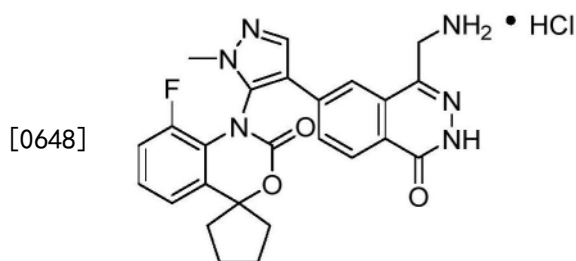
基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0644] 将1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮(140mg, 0.34mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(205mg, 0.51mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(22mg, 34 μ mol)和碳酸钠(72mg, 0.868mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、90℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL $\times$ 3),有机相经无水硫酸钠干燥后减压旋蒸浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(29mg, 15.23%)。LC-MS:557.30[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.48(s, 1H), 8.29(d, J=8.3Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.63(d, J=9.4Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.22-7.11(m, 2H), 6.30(dd, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 4.53(d, J=5.3Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.44-2.23(m, 3H), 2.17-1.84(m, 5H), 1.48(s, 9H)。

[0645] 步骤6:1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成

[0646] 将化合物((7-(1-甲基-5-(2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 36 μ mol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢(1mL, 4M的二氧六环溶液),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得黄色固体(14mg, 79.03%)。LC-MS:457.30[M-HCl+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.24(d, J=8.3Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.73(d, J=8.3Hz, 1H), 7.48(d, J=7.4Hz, 1H), 7.32-7.21(m, 2H), 6.42(d, J=7.5Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.42-2.09(m, 4H), 2.08-1.89(m, 4H)。

[0647] 实施例26:1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-氟螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成



[0649] 步骤1:3-氟-2-碘苯甲酸甲酯的合成

[0650] 把草酰氯(2.62g, 20.68mmol)加入3-氟-2-碘苯甲酸(5.00g, 18.80mmol)的二氯甲烷溶液(50mL)中,再加入DMF(68mg, 0.94mmol),室温搅拌2h。再加入甲醇(0.90g, 28.20mmol)和碳酸钾(7.80g, 56.4mmol),室温搅拌1h。向反应液加入二氯甲烷(100mL),有机相用水洗涤(50mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色液体(3.12g, 59.28%)。LC-MS:280.95[M+H]⁺。

[0651] 步骤2:3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[0652] 将3-氟-2-碘苯甲酸甲酯(3.00g, 10.71mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(1.25g, 12.85mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.62g, 1.07mmol)、醋酸钯(120mg, 0.54mmol)和碳酸铯(5.23g, 16.07mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h。向反应液加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL $\times$

3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1) 得黄色粘稠液体 (1.37g, 51.31%)。LC-MS: 250.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

[0653] 步骤3: 1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-醇的合成

[0654] 把1,4-二溴丁烷 (2.43g, 11.24mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液滴入镁屑 (544mg, 22.48mmol) 和碘 (143mg, 0.56mmol) 的混合物中, 加热搅拌引发后, 室温25℃搅拌2h。

[0655] 在0℃下把3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯 (1.40g, 5.62mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液滴入上述反应液, 室温25℃搅拌12h。

[0656] 加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和食盐水洗涤 (30mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1) 纯化得黄色液体 (512mg, 33.11%)。LC-MS: 276.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H)。

[0657] 步骤4: 8-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0658] 0℃下, 将三光气 (1.39g, 4.68mmol) 加入1-(3-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊烷-1-醇 (300mg, 1.17mmol) 和三乙胺 (1.42g, 14.04mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中, 室温搅拌1h。向反应液中加入二氯甲烷 (50mL), 有机相用水洗涤 (30mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1) 得黄色固体 (192mg, 57.68%)。LC-MS: 302.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.13 (d, J = 1.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45-1.83 (m, 8H)。

[0659] 步骤5: 8-氟-1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0660] 将8-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮 (180mg, 0.60mmol) 和N-碘代丁二酰亚胺 (203mg, 0.90mmol) 溶于乙酸 (10mL), 室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液 (5mL) 淬灭反应, 减压旋蒸除去乙酸, 加入二氯甲烷 (100mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (50mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得黄色固体 (230mg, 90.12%)。LC-MS: 428.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 3H)。

[0661] 步骤6: ((7-(5-(8-氟-2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

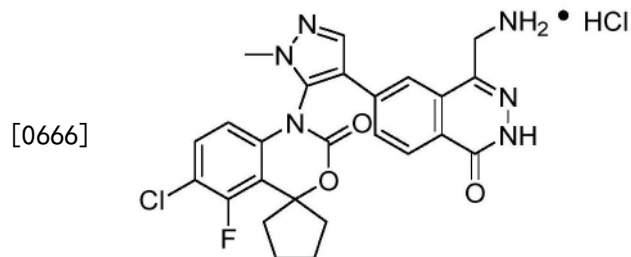
[0662] 将8-氟-1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮 (230mg, 0.62mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (373mg, 0.93mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦

基)二茂铁二氯合钼(40mg, 62 μ mol)和碳酸钠(131mg, 1.24mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件,90℃下搅拌3h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(62mg, 19.31%)。LC-MS:575.50[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.29(s, 1H), 8.27(d, J=8.3Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.54(d, J=8.1Hz, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.13-7.01(m, 2H), 4.45(d, J=5.4Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.40-2.27(m, 2H), 2.21-2.02(m, 2H), 1.98-1.86(m, 2H), 1.83-1.68(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0663] 步骤7:1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-氟螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成

[0664] 将((7-(5-(8-氟-2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 52 μ mol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢(1mL, 4M的二氧六环溶液),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得黄色固体(23mg, 86.21%)。LC-MS:475.40[M-HCl+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.26(d, J=8.3Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.63(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.3, 3.0Hz, 2H), 7.25-7.17(m, 1H), 4.43(d, J=16.2Hz, 1H), 4.30(d, J=16.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.49-2.25(m, 2H), 2.06-1.78(m, 6H)。HPLC:95.23%。

[0665] 实施例27:1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-氯-5-氟螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成



[0667] 步骤1:化合物3-氯-2-氟苯甲酸的合成

[0668] 把3-氯-2-氟苯甲醛(10.00g, 63.07mmol)、高锰酸钾(29.90g, 189.21mmol)、碳酸钾(26.15g, 189.21mmol)和水(100mL)的混合物置于80℃搅拌12h。冷至室温,加入乙醇(100mL),50℃搅拌0.5h,用浓盐酸调节pH=4,用乙酸乙酯萃取(100mL $\times$ 3),合并有机相,减压旋蒸浓缩溶剂得白色固体(7.93g, 72.03%)。LC-MS:173.20[M+H]⁺。

[0669] 步骤2:3-氯-2-氟-6-碘代苯甲酸的合成

[0670] 空气氛围下,把3-氯-2-氟苯甲酸(5.00g, 28.64mmol)、N-碘代丁二酰亚胺(9.67g, 42.96mmol)、五甲基环戊二烯基硫酸铈络合物(410mg, 0.86mmol)和六氟异丙醇(50mL)混合物至于60℃下搅拌12h。加入饱和亚硫酸氢钠溶液(50mL)淬灭反应,减压旋蒸浓缩溶剂,向剩余物加入二氯甲烷(100mL),有机相用盐酸(4M)调节pH=4,用饱和食盐水洗涤(50mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂得黄色固体(5.03g, 58.45%)。

[0671] 步骤3:3-氯-2-氟-6-碘代苯甲酸甲酯的合成

[0672] 把草酰氯(2.32g, 18.30mmol)加入3-氯-2-氟-6-碘代苯甲酸(5.00g, 16.64mmol)的二氯甲烷溶液(50mL)中,再加入DMF(61mg, 0.83mmol),室温搅拌2h。再加入甲醇(0.80g,

24.96mmol)和碳酸钾(6.90g,49.92mmol),室温搅拌1h。向反应液中加入二氯甲烷(100mL),有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色液体(4.45g,85.03%)。

[0673] 步骤4:3-氯-2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[0674] 将3-氯-2-氟-6-碘代苯甲酸甲酯(3.00g,9.54mmol)、1-甲基-5-氨基吡唑(1.11g,11.45mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(552mg,0.95mmol)、醋酸钯(107mg,0.48mmol)和碳酸铯(4.66g,14.31mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),在氮气保护、微波条件、140℃下搅拌4h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL)稀释,有机相用饱和食盐水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得到黄色粘稠液体(1.36g,50.25%)。LC-MS:284.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.11(s,1H),7.52(d,J=2.0Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),7.23-7.17(m,1H),6.10(d,J=1.8Hz,1H),3.97(s,3H),3.72(s,3H)。

[0675] 步骤5:1-(3-氯-2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊-1-醇的合成

[0676] 在0℃下把3-氯-2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯(1.00g,3.53mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液滴入1,4-双(溴镁)丁烷(1.35g,5.10mmol)的无水四氢呋喃溶液(5mL)中,室温搅拌12h。加入饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和食盐水洗涤(30mL×3),有机相经无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析(洗脱剂:60-90石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1)纯化得黄色液体(251mg,22.99%)。LC-MS:310.10[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.16(s,1H),7.40(d,J=1.8Hz,1H),7.07(t,J=8.4Hz,1H),6.40(dd,J=8.9,1.3Hz,1H),5.94(d,J=1.8Hz,1H),3.63(s,3H),2.35-2.21(m,4H),1.96-1.79(m,4H)。

[0677] 步骤6:6-氯-5-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0678] 0℃下,将三光气(0.96g,3.24mmol)加入1-(3-氯-2-氟-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)环戊-1-醇(250mg,0.81mmol)和三乙胺(0.98g,9.72mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中,室温搅拌1h。向反应液加入二氯甲烷(50mL),有机相用水洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压旋蒸浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1)得白色固体(145mg,53.17%)。LC-MS:336.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.23-7.16(m,1H),6.29(d,J=1.9Hz,1H),6.09(dd,J=8.9,1.2Hz,1H),3.69(s,3H),2.49-2.28(m,4H),2.14-2.00(m,2H),1.99-1.88(m,2H)。

[0679] 步骤7:6-氯-5-氟-1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮的合成

[0680] 将6-氯-5-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮(130mg,0.39mmol)和N-碘代丁二酰亚胺(175mg,0.78mmol)溶于乙酸(5mL),室温下搅拌3h。用饱和亚硫酸氢钠溶液(5mL)淬灭反应,减压旋蒸除去乙酸,加入二氯甲烷(100mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得黄色固体(156mg,87.27%)。LC-MS:462.00[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃Cl) δ7.65(s,1H),7.25-7.19(m,1H),6.00-5.93(m,1H),3.79(s,3H),2.67-2.54(m,2H),2.37-2.14(m,2H),2.05(s,2H),1.97-1.90(m,2H)。

[0681] 步骤8: ((7-(5-(6-氯-5-氟-2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0682] 将6-氯-5-氟-1-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮(150mg, 0.33mmol)、((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(199mg, 0.49mmol), 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯合钨(22mg, 33 μ mol)和碳酸钠(70mg, 0.66mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL)与水(1mL)的混合溶剂中,在氮气保护、微波条件、90℃下搅拌2h。反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水洗涤(50mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1)得黄色固体(42mg, 21.21%)。LC-MS: 609.50[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.41 (m, 1H), 8.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.59 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.01 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.37 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.28 (d, J=30.5Hz, 3H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

[0683] 步骤9: 1-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-氯-5-氟螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-2(1H)-酮盐酸盐的合成

[0684] 将((7-(5-(6-氯-5-氟-2-氧代螺[苯并[d][1,3]恶嗪-4,1'-环戊烷]-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 47 μ mol)溶于二氯甲烷(1mL),加入氯化氢(1mL, 4M的1,4-二氧六环溶液),在室温下搅拌3h。减压旋蒸浓缩得黄色固体(20mg, 74.06%)。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.35 (dd, J=9.0, 4.1Hz, 1H), 7.02 (dd, J=10.4, 9.2Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.22-1.93 (m, 6H); LC-MS: 537.40[M+H]⁺。

[0685] 生物活性测试实施例

[0686] 一、PRMT5酶活性实验

[0687] 1、实验操作步骤

[0688] 化合物配置及加样:将化合物用DMSO溶解至10mM母液,配置相应给药稀释液,起始终浓度10 μ M,3倍梯度稀释,设置10个浓度点,另外设置DMSO空白对照孔和MRTX1719 10 μ M阳性对照孔。取20nL配置好的药物稀释液转移至384孔板,复孔2个,1000rpm离心。

[0689] 加酶及底物工作液:实验分别设置加MTA和不加MTA两个实验组,每孔加2 μ L PRMT5/MEP50含MTA或不含MTA的工作液,25℃孵育15min。接着每孔加2 μ L Bio-H4 (1-21) & SAM工作液,25℃孵育180min。

[0690] 加MTase-GloTM反应液及检测液:每孔加1 μ L 5X MTase-GloTM反应液,1000rpm离心,25℃孵育30min;接着每孔加5 μ L MTase-GloTM检测液,1000rpm离心,25℃孵育30min。

[0691] 读板检测:将384孔板置于读板机上检测化学发光信号值。

[0692] 2、实验数据处理:

[0693] 1) 抑制率% = 100 $\times$ (空白对照孔平均值-每孔检测值)/(空白对照孔平均值-阳性药对照孔平均值)

[0694] 空白对照孔平均值:指DMSO空白对照孔平均检测值

[0695] 阳性药对照孔平均值:指阳性对照MRTX1719最高给药浓度10 μ M下的平均检测值

[0696] 2) IC₅₀值计算方法:通过Graph Pad Prism 8.0软件非线性拟合公式获得IC₅₀值, 计算公式如下:

[0697] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) \times \text{HillSlope}))}$

[0698] X:化合物浓度log值Y:抑制率%

[0699] 具体实验结果如表1所示。

[0700] 表1本发明化合物对PRMT5介导的酶活性的IC₅₀值

[0701]

实施例	加 2 μL MTA, IC ₅₀ (nM)	不加 MTA, IC ₅₀ (nM)	选择性
MRTX1719	15	53.4	3.6
实施例 1	17.99	773.8	43
实施例 3	8.4	627.1	74.7
实施例 4	17.9	552.8	30.9
实施例 6	4.8	553.8	44.7
实施例 7	11.7	242.4	20.7
实施例 8	7.2	271.5	37.6
实施例 9	6.8	244.3	35.7
实施例 10	10.4	148.4	14.3
实施例 11	5.0	160.9	32.4
实施例 12	62.9	2457.1	39.1
实施例 13	6.2	139.9	22.6
实施例 14	4.7	68.4	14.5
实施例 15	7.6	164.2	21.6
实施例 16	14.4	418.1	29
实施例 20	3.6	173.2	47.6
实施例 22	2.1	156.5	74.5
实施例 24	8.0	138.4	17.5

[0702] 结论:表1结果说明了本发明化合物在MTA存在下协同抑制PRMT5酶活性。

[0703] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“一些实施方案”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

[0704] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在不脱离本发明的原理和宗旨的情况下在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。