



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112409373 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(21) 申请号 202011093268.6 *C07D 487/04* (2006.01)
(22) 申请日 2018.05.08 *C07D 239/90* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/519* (2006.01)
62/509,128 2017.05.21 US *A61K 31/517* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据
201880014693.6 2018.05.08
(71) 申请人 南京正济医药研究有限公司
地址 210000 江苏省南京市浦口区经济开发
区桥林片紫峰研创中心二期9号楼
(72) 发明人 H·张
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢
(51) Int. Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)

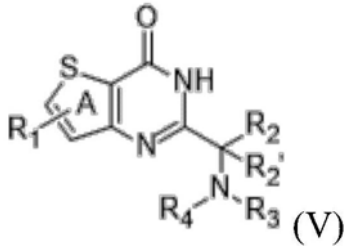
权利要求书5页 说明书39页

(54) 发明名称
作为抗癌剂的取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮

(57) 摘要
本发明涉及式(I)的新型取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮化合物及其制备方法。(I)具体地,本发明涉及可用作蛋白激酶抑制剂、特别是CDC7(细胞分裂周期7)抑制剂的新型取代的[5,6]环-



1. 由式 (V) 表示的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团, 例如并且不限于苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子, 例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时, 所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子, 例如但不限于N、O或S;

当R₁含有芳族环时, 所述芳族环可以被C1-6烷基团取代, 所述C1-6烷基团例如并且不限于Me、Et、CF₃;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H, 所述C1-20烃例如并且不限于Me、Et、iPr、Pr、环丙基;

R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H, 所述C1-20烃例如并且不限于Me、Et、iPr、Pr、环丙基;

R₂和R₂'相同或不同;

当R₂与R₂'不同时, 包括当R₂或R₂'是H原子时, 与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心; 所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子, 例如但不限于F、Cl、N、O或S;

R₂和R₂'可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁是以下取代基团之一: 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基。

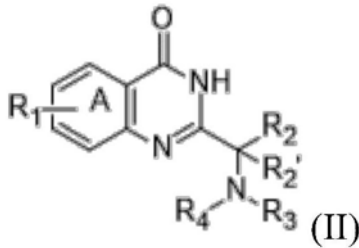
3. 权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁可具有一个或多个杂原子取代, 所述杂原子例如但不限于F、Cl。

4. 权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₁可具有一个或多个C1-6烷基团, 例如并且不限于Me、Et、CF₃。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₂是以下取代基团之一: Me、Et、iPr、Pr、环丙基, 并且R₂'是H, 这两种对映体均被要求保护。

6. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R₃和R₄都是H。

7. 由式 (II) 表示的化合物



或其药学上可接受的盐, 其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子, 例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时, 所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子, 例如但不限于N、O或S;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂和R₂' 相同或不同;

当R₂与R₂' 不同时, 包括当R₂或R₂' 是H原子时, 与R₂和R₂' 连接的C原子上含有手性中心;

所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子, 例如但不限于F、Cl、N、O或S;

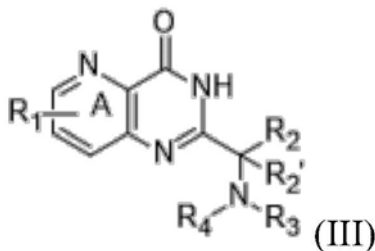
R₂和R₂' 可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂' 可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂' 可以与R₄连接形成3至8元环。

8. 由式 (III) 表示的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子, 例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时, 所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子, 例如但不限于N、O或S;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂和R₂'相同或不同;

当R₂与R₂'不同时,包括当R₂或R₂'是H原子时,与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心;所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

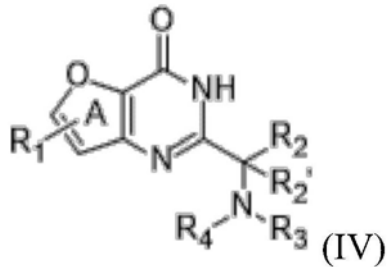
R₂和R₂'可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

9.由式(IV)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂和R₂'相同或不同;

当R₂与R₂'不同时,包括当R₂或R₂'是H原子时,与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心;所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

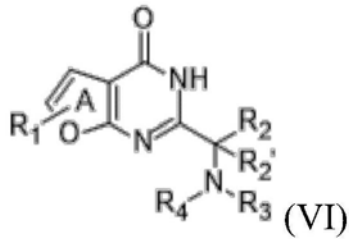
R₂和R₂'可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

10.由式(VI)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂子,例如但不限于N、O或S;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂和R₂'相同或不同;

当R₂与R₂'不同时,包括当R₂或R₂'是H原子时,与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心;

所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

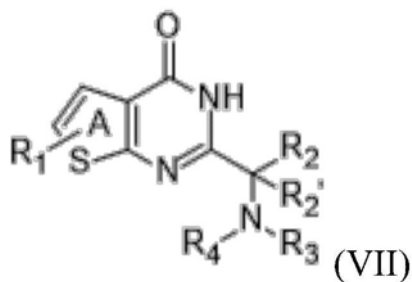
R₂和R₂'可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

11. 由式(VII)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R₁表示芳族或非芳族取代基团;

R₁可在A环上的任何可能位置上;

A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

R₁可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

当R₁含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂和R₂'相同或不同;

当R₂与R₂'不同时,包括当R₂或R₂'是H原子时,与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心;所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

R₂和R₂'可以连接形成3至8元环;

R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环;

R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

12.用以制备权利要求1-11中的具有式(II)至(VII)的化合物的合成方法。

13.以治疗有效量配制的权利要求1-11中的具有式(II)至(VII)的化合物,用在治疗诸如但不限于癌症的CDC7相关疾病的方法中。

14.权利要求1-11中的化合物或权利要求1-11中的其可接受的盐及其结晶形式,用作API(活性药物成分)。

15.权利要求1-11中的化合物或权利要求8中的其可接受的盐及其结晶形式,与药学上可接受的赋形剂组合并且配制成呈固体或液体形式的药物。

16.权利要求13-15中的呈固体或液体形式的药物,在人体中以治疗诸如但不限于癌症的CDC7相关疾病的可接受的量使用。

17.一种治疗CDC7相关疾病的方法,所述方法包括向受试者给予有效量的权利要求1-11的化合物。

18.一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体或稀释剂以及权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

作为抗癌剂的取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮

[0001] 本申请是基于申请日为2018年05月08日,申请号为201880014693.6(国际申请号为PCT/US2018/031474),发明名称为“作为抗癌剂的取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2017年5月21日提交的美国临时申请号62/509,128的权益。将上述申请的全部传授内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及新型取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮化合物及其制备方法。具体地,本发明涉及可用作蛋白激酶抑制剂、特别是CDC7(细胞分裂周期7)抑制剂的新型取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮化合物。

背景技术

[0005] CDC7(细胞分裂周期7)是在DNA合成中起关键作用并且在细胞周期的整个S期中激活DNA复制起点所必需的丝氨酸-苏氨酸激酶。癌症中CDC7的抑制导致致死的S期和M期进展,而正常细胞存活,最有可能是通过在DNA复制检查点处诱导细胞周期停滞进行的。据文献报道,CDC7在许多癌症中过度表达,所述癌症包括三阴性乳腺癌,这是仍然非常未满足的医学需求。1,2,3,4,5.

[0006] 在发现阶段和早期临床阶段中在许多小分子CDC7抑制剂中,Exelixis和Takeda分别获得了一类含有[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮核心结构的分子的专利。^{6,7,8}参考文献

[0007] 1.Elena S.Koltun,等人.Bioorg.&Med.Chem.Lett.2012,22,3727-3731,以及此文中引用的参考文献。

[0008] 2.Genes Dev.2010,24,1208-1219。

[0009] 3.Neoplasia.2008,10(9),920-931。

[0010] 4.Clin.Cancer Res.2010,16,4503-4508。

[0011] 5.Nature Chem.Bio.2008,4,357-365。

[0012] 6.Benzofuopyrimidinones as protein kinase inhibitors.PCT国际申请(2009),WO 2009/086264 A1。

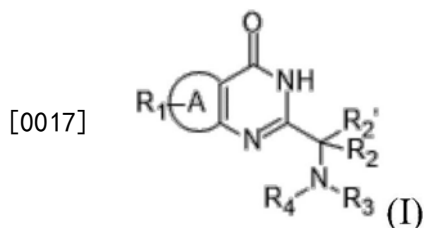
[0013] 7.Preparation of (pyrazol-4-yl) dihydrothienopyrimidinones as anticancer agents.PCT国际申请(2011),WO 2011102399 A1 20110825。

[0014] 8.US 20130029969 Heterocyclic Compound。

发明内容

[0015] 本发明提供了新型取代的[5,6]环-4(3H)-嘧啶酮化合物和包含它们的稳定的药学上可接受的组合物。这些化合物是CDC7抑制剂,并且可用于治疗与CDC7抑制机制有关的疾病,诸如癌症。

[0016] 在一个方面,本发明提供了通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:



[0018] 式 (I) 中A环的环大小为5或6;

[0019] A环可具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

[0020] R₁表示芳族或非芳族取代基团;

[0021] R₁可在A环上的任何可能位置上;

[0022] A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

[0023] R₁可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

[0024] 当R₁含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

[0025] R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0026] R₂' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0027] R₂和R₂' 相同或不同;

[0028] 当R₂与R₂' 不同时,包括当R₂或R₂' 是H原子时,与R₂和R₂' 连接的C原子上含有手性中心;所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

[0029] R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0030] R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0031] R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

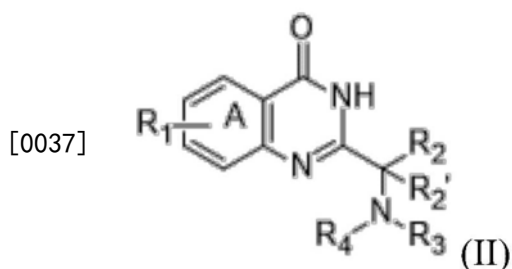
[0032] R₂和R₂' 可以连接形成3至8元环;

[0033] R₃和R₄可以连接形成3至8元环;

[0034] R₂或R₂' 可以与R₃连接形成3至8元环;

[0035] R₂或R₂' 可以与R₄连接形成3至8元环。

[0036] 在另一个方面,本发明提供了通式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:



[0038] R₁表示芳族或非芳族取代基团;

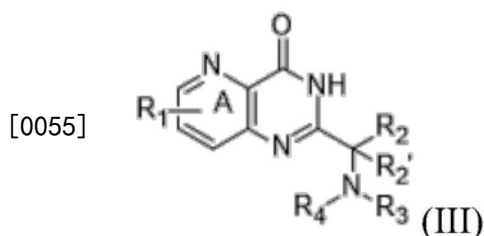
[0039] R₁可在A环上的任何可能位置上;

[0040] A环上可存在两个相同或不同的R₁基团;

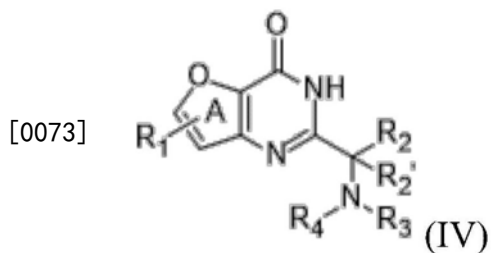
[0041] R₁可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

[0042] 当R₁含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

- [0043] R_2 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0044] R_2' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0045] R_2 和 R_2' 相同或不同；
 [0046] 当 R_2 与 R_2' 不同时，包括当 R_2 或 R_2' 是H原子时，与 R_2 和 R_2' 连接的C原子上含有手性中心；所述手性中心的构型可以是(S)或(R)；
 [0047] R_3 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0048] R_4 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0049] R_2 、 R_2' 、 R_3 和 R_4 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
 [0050] R_2 和 R_2' 可以连接形成3至8元环；
 [0051] R_3 和 R_4 可以连接形成3至8元环；
 [0052] R_2 或 R_2' 可以与 R_3 连接形成3至8元环；
 [0053] R_2 或 R_2' 可以与 R_4 连接形成3至8元环。
 [0054] 在另一个方面，本发明提供了通式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：



- [0056] R_1 表示芳族或非芳族取代基团；
 [0057] R_1 可在A环上的任何可能位置上；
 [0058] A环上可存在两个相同或不同的 R_1 基团；
 [0059] R_1 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
 [0060] 当 R_1 含有芳族环时，所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子，例如但不限于N、O或S；
 [0061] R_2 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0062] R_2' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0063] R_2 和 R_2' 相同或不同；
 [0064] 当 R_2 与 R_2' 不同时，包括当 R_2 或 R_2' 是H原子时，与 R_2 和 R_2' 连接的C原子上含有手性中心；所述手性中心的构型可以是(S)或(R)；
 [0065] R_3 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0066] R_4 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
 [0067] R_2 、 R_2' 、 R_3 和 R_4 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
 [0068] R_2 和 R_2' 可以连接形成3至8元环；
 [0069] R_3 和 R_4 可以连接形成3至8元环；
 [0070] R_2 或 R_2' 可以与 R_3 连接形成3至8元环；
 [0071] R_2 或 R_2' 可以与 R_4 连接形成3至8元环。
 [0072] 在另一个方面，本发明提供了通式(IV)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：



[0074] R₁表示芳族或非芳族取代基团；

[0075] R₁可在A环上的任何可能位置上；

[0076] A环上可存在两个相同或不同的R₁基团；

[0077] R₁可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；

[0078] 当R₁含有芳族环时，所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子，例如但不限于N、O或S；

[0079] R₂表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；

[0080] R₂'表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；

[0081] R₂和R₂'相同或不同；

[0082] 当R₂与R₂'不同时，包括当R₂或R₂'是H原子时，与R₂和R₂'连接的C原子上含有手性中心；所述手性中心的构型可以是(S)或(R)；

[0083] R₃表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；

[0084] R₄表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；

[0085] R₂、R₂'、R₃和R₄可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；

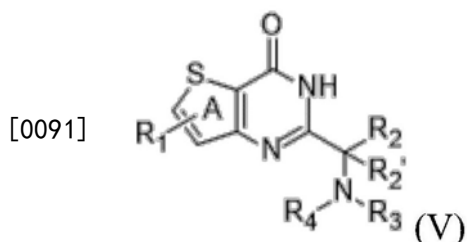
[0086] R₂和R₂'可以连接形成3至8元环；

[0087] R₃和R₄可以连接形成3至8元环；

[0088] R₂或R₂'可以与R₃连接形成3至8元环；

[0089] R₂或R₂'可以与R₄连接形成3至8元环。

[0090] 在另一方面，本发明提供了一种式(V)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：



[0092] R₁表示芳族或非芳族取代基团，例如并且不限于苯基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、吡唑基、嘧啶基(pyrimidinyl)；

[0093] R₁可在A环上的任何可能位置上；

[0094] A环上可存在两个相同或不同的R₁基团；

[0095] R₁可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；

[0096] 当R₁含有芳族环时，所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子，例如但不限于N、O或S；

[0097] 当R₁含有芳族环时，所述芳族环可以被C1-6烃基团取代，所述C1-6烃基团例如并且不限于Me、Et、CF₃；

[0098] R_2 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H,所述C1-20烃例如并且不限于Me、Et、iPr、Pr、环丙基;

[0099] R_2' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H,所述C1-20烃例如并且不限于Me、Et、iPr、Pr、环丙基;

[0100] R_2 和 R_2' 相同或不同;

[0101] 当 R_2 与 R_2' 不同时,包括当 R_2 或 R_2' 是H原子时,与 R_2 和 R_2' 连接的C原子上含有手性中心;所述手性中心的构型可以是(S)或(R);

[0102] R_3 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0103] R_4 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0104] R_2 、 R_2' 、 R_3 和 R_4 可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

[0105] R_2 和 R_2' 可以连接形成3至8元环;

[0106] R_3 和 R_4 可以连接形成3至8元环;

[0107] R_2 或 R_2' 可以与 R_3 连接形成3至8元环;

[0108] R_2 或 R_2' 可以与 R_4 连接形成3至8元环。

[0109] 在一个实施方案中,本发明提供了一种式(V)的化合物,

[0110] 或其药学上可接受的盐,其中 R_1 以下取代基团之一:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基。

[0111] 在一个实施方案中, R_1 可具有一个或多个杂原子取代,例如但不限于F、Cl。

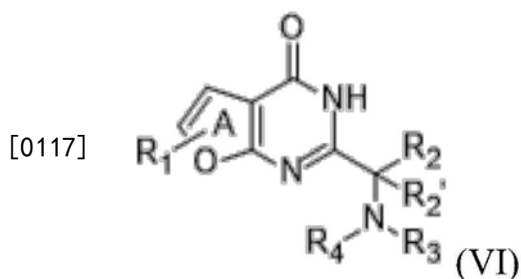
[0112] 在一个实施方案中,其中 R_1 可具有一个或多个C1-6烃基团,例如并且不限于Me、Et、CF₃。

[0113] 在一个实施方案中,其中 R_2 是以下取代基团之一:Me、Et、iPr、Pr、环丙基,并且 R_2' 是H。这两种对映体均被要求保护。

[0114] 在一个实施方案中,其中 R_3 和 R_4 都是H。

[0115] 在另一方面,本发明提供了一种式(VI)的化合物,

[0116] 或其药学上可接受的盐,其中:



[0118] R_1 表示芳族或非芳族取代基团;

[0119] R_1 可在A环上的任何可能位置上;

[0120] A环上可存在两个相同或不同的 R_1 基团;

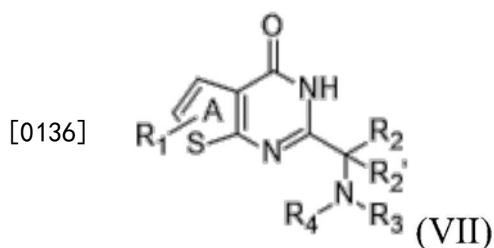
[0121] R_1 可具有一个或多个杂原子,例如但不限于F、Cl、N、O或S;

[0122] 当 R_1 含有芳族环时,所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子,例如但不限于N、O或S;

[0123] R_2 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

[0124] R_2' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H;

- [0125] R_2 和 R_2' 相同或不同；
- [0126] 当 R_2 与 R_2' 不同时，包括当 R_2 或 R_2' 是H原子时，与 R_2 和 R_2' 连接的C原子上含有手性中心；所述手性中心的构型可以是(S)或(R)；
- [0127] R_3 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0128] R_4 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0129] R_2 、 R_2' 、 R_3 和 R_4 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
- [0130] R_2 和 R_2' 可以连接形成3至8元环；
- [0131] R_3 和 R_4 可以连接形成3至8元环；
- [0132] R_2 或 R_2' 可以与 R_3 连接形成3至8元环；
- [0133] R_2 或 R_2' 可以与 R_4 连接形成3至8元环。
- [0134] 在另一方面，本发明提供了一种式(VII)的化合物，
- [0135] 或其药学上可接受的盐，其中：



- [0137] R_1 表示芳族或非芳族取代基团；
- [0138] R_1 可在A环上的任何可能位置上；
- [0139] A环上可存在两个相同或不同的 R_1 基团；
- [0140] R_1 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
- [0141] 当 R_1 含有芳族环时，所述芳族环可在所述环上具有一个或多个杂原子，例如但不限于N、O或S；
- [0142] R_2 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0143] R_2' 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0144] R_2 和 R_2' 相同或不同；
- [0145] 当 R_2 与 R_2' 不同时，包括当 R_2 或 R_2' 是H原子时，与 R_2 和 R_2' 连接的C原子上含有手性中心；所述手性中心的构型可以是(S)或(R)；
- [0146] R_3 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0147] R_4 表示具有C1-20烃的脂肪族取代基团或H；
- [0148] R_2 、 R_2' 、 R_3 和 R_4 可具有一个或多个杂原子，例如但不限于F、Cl、N、O或S；
- [0149] R_2 和 R_2' 可以连接形成3至8元环；
- [0150] R_3 和 R_4 可以连接形成3至8元环；
- [0151] R_2 或 R_2' 可以与 R_3 连接形成3至8元环；
- [0152] R_2 或 R_2' 可以与 R_4 连接形成3至8元环。
- [0153] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激和过敏反应并且与合理的效益/风险比相称的药用盐。药学上可接受的盐是在本领域中熟知的。例如，S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci., 1977, 66, 1-19中描述了药理学上可接受的盐。

[0154] 本传授中包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。具有碱性基团的化合物可与一种或多种药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸、琥珀酸、和三氟乙酸)的盐。具有诸如羧酸的酸性基团的本传授的化合物可与一种或多种药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(诸如镁盐和钙盐)。

[0155] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激和过敏反应并且与合理的效益/风险比相称的药用盐。药学上可接受的盐是在本领域中熟知的。例如, S.M. Berge 等人在 J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 中描述了药理学上可接受的盐。

[0156] 本传授中包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。具有碱性基团的化合物可与一种或多种药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸、琥珀酸、和三氟乙酸)的盐。具有诸如羧酸的酸性基团的本传授的化合物可与一种或多种药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(诸如镁盐和钙盐)。

[0157] 如果基团被描述为是“取代的”, 则非氢取代基替代取代基的碳或氮上的氢。因此, 例如, 取代的烷基是其中至少一个非氢取代基替代烷基取代基上的氢取代基的烷基。为了说明, 单氟烷基是被氟取代基取代的烷基, 并且二氟烷基是被两个氟取代基取代的烷基。应认识到, 如果取代基上存在多于一个取代, 则各非氢取代基相同或不同(除非另有说明)。如本文所用, 许多部分(例如, 烷基、亚烷基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、杂芳基、亚杂芳基、杂环基或亚杂环基)被指是“取代的”或“任选取代的”。当通过这些术语之一修饰部分时, 除非另有说明, 否则它表示本领域技术人员已知可用于取代的所述部分的任何部分可被取代, 其包括一个或多个取代基。如果存在多于一个取代基, 则每个取代基是独立选择的。这种取代手段在本领域中是熟知的和/或由本公开本文传授。任选的取代基可以是适合与所述部分附接的任何取代基。本领域普通技术人员将认识到, 所提供的化合物和定义不包括不允许的取代基模式(例如, 被5个不同基团取代的甲基等)。本领域普通技术人员清楚地认识到此类不允许的取代模式。

[0158] 合适的取代基是对化合物的抑制CDC7的能力没有显著负面作用的取代基。在未具体列举合适的取代基的情况下, 示例性取代基包括但不限于: 卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代甲基、卤代甲氧基、(C₁-C₅) 烷基、卤代(C₁-C₅) 烷基、(C₁-C₅) 烷氧基、-NO₂、-OR^c、-NR^aR^b、-S(O)_iR^a、-NR^aS(O)_iR^b、-S(O)_iNR^aR^b、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^a、-C(=S)OR^a、-O(C=S)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aC(=O)R^b、-C(=S)NR^aR^b、-NR^aC(=S)R^b、-NR^a(C=O)OR^b、-O(C=O)NR^aR^b、-NR^a(C=S)OR^b、-O(C=S)NR^aR^b、-NR^a(C=O)NR^aR^b、-NR^a(C=S)NR^aR^b、-C(=S)R^a、-C(=O)R^a、(C₃-C₆) 环烷基、单环杂芳基和苯基, 其中所述(C₃-C₆) 环烷基、单环杂芳基和苯基取代基任选地并且独立地被-CH₃、卤代甲基、卤素、甲氧基或卤代甲氧基取代。每个R^a和每个R^b独立地选自-H和(C₁-C₅) 烷基, 其中由R^a或R^b表示的(C₁-C₅) 烷基任选地被

羟基或(C₁-C₃)烷氧基取代;R^c是-H、卤代(C₁-C₅)烷基或(C₁-C₅)烷基,其中由R^c表示的(C₁-C₅)烷基任选地被羟基或(C₁-C₃)烷氧基取代;并且i是0、1、或2。对于烷基、环烷基、环烯基和杂环基,=0也是合适的取代基。

[0159] 具有一个或多个手性中心的化合物可以各种立体异构体形式存在。立体异构体是仅在其空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及外消旋体及其混合物。术语“几何异构体”是指具有至少一个双键的化合物,其中所述一个或多个双键可以顺式(也称为syn或entgegen(E))或反式(也称为anti或zusammen(Z))的形式及其混合物存在。当公开的化合物通过结构命名或描绘而没有指示立体化学时,应理解名称或结构涵盖一种或多种可能的立体异构体、或几何异构体、或所涵盖的立体异构体或几何异构体的混合物。

[0160] 当通过名称或结构描绘几何异构体时,应理解所命名或描绘的异构体在比另一种异构体更大的程度上存在,即,所命名或描绘的几何异构体的几何异构体纯度是按重量计大于50%,诸如至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯的。通过将混合物中的所命名或描绘的几何异构体的重量除以混合物中的所有几何异构体的总重量来确定几何异构体纯度。

[0161] 外消旋混合物意指50%的一种对映体和50%的其相应的对映体。当命名或描绘具有一个手性中心的化合物而没有指示所述手性中心的立体化学时,应理解名称或结构涵盖所述化合物的两种可能的对映体形式(例如,对映体纯的、对映体富集的或外消旋的)。当命名或描绘具有两个或更多个手性中心的化合物而没有指示所述手性中心的立体化学时,应理解名称或结构涵盖所述化合物的所有可能的非对映异构形式(例如,非对映异构体纯的、非对映异构体富集的和—个或多个非对映异构体的等摩尔混合物(例如,外消旋混合物))。

[0162] 对映异构体和非对映异构体混合物可通过熟知的方法拆分成其组分对映异构体或立体异构体,所述方法诸如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐络合物、或使化合物在手性溶剂中结晶。对映异构体和非对映异构体也可以通过熟知的不对称合成方法由非对映异构体纯的或对映异构体纯的中间体、试剂和催化剂获得。

[0163] 当由指示单一对映异构体的名称或结构来指定化合物时,除非另有说明,否则所述化合物是至少为60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯的(也称为“对映异构体纯的”)。光学纯度是混合物中的所命名或描绘的对映异构体的重量除以所述混合物中的两种对映异构体的总重量。

[0164] 当通过结构来命名或描绘所公开的化合物的立体化学时,并且所命名或描绘的结构涵盖多于一种立体异构体(例如,如在非对映异构体对中),应理解包括所涵盖的立体异构体之一或所涵盖的立体异构体的任何混合物。应进一步理解,所命名或描绘的立体异构体的立体异构体纯度是按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量。在这种情况下,立体异构体纯度通过将名称或结构所涵盖的立体异构体在混合物中的总重量除以所有立体异构体在所述混合物中的总重量来确定。

[0165] 药物组合物

[0166] 其中公开的化合物是CDC7抑制剂。本发明的药物组合物包含一种或多种CDC7抑制剂或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0167] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”是指有助于将活性剂配制和/

或给予受试者和/或被受试者吸收并且可包含在本公开文本的组合物中而不会对所述受试者产生显著的负面毒理作用的物质。药学上可接受的载体和/或稀释剂的非限制性例子包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、正蔗糖、正葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷、和颜料等。此类制剂可以经灭菌,并且如果需要,可以与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、和/或不与本文提供的化合物发生有害反应或不干扰其活性的芳族物质等。本领域普通技术人员将认识到其他药物赋形剂适合于与所公开的化合物一起使用。

[0168] 本传授的药物组合物任选地包含一种或多种药学上可接受的载体和/或其稀释剂,诸如乳糖、淀粉、纤维素和右旋糖。还包含其他赋形剂,诸如调味剂;甜味剂;和防腐剂,诸如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。更完整的合适赋形剂的列表可在Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版, Pharmaceutical Press(2005))中找到。本领域技术人员将知道如何制备适合于各种类型的给予途径的配制品。用于选择和制备合适配制品的常规程序和成分描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003-第20版)和1999年出版的The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24 NF19)中。载体、稀释剂和/或赋形剂在与药物组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上是“可接受的”。

[0169] 治疗方法

[0170] 本发明提供了一种治疗患有可通过抑制CDC7而改善的疾病的受试者的方法,所述方法通过向所述受试者给予有效量的一种或多种公开的化合物或其药学上可接受的盐或相应的药物组合物来进行。

[0171] 本发明还提供了一种治疗癌症的方法,所述方法通过向有此需要的受试者给予有效量的一种或多种公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0172] 另一个实施方案是一种治疗癌症的方法,所述癌症选自结肠癌、卵巢癌和胰腺癌。

[0173] “受试者”是哺乳动物、优选是人,但也可以是兽医治疗的动物,例如,伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,奶牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0174] 在某些实施方案中,本发明提供了用于使用本发明化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的方法。本发明化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物可用于多种治疗应用,包括治疗和/或减轻多种多样的疾病和障碍,包括例如癌症。所述方法包括向有此需要的受试者给予有效量的一种或多种本发明化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0175] 给予方法和剂型

[0176] 以向受试者提供“有效量”而给予的化合物的精确量将取决于给予方式,疾病的类型和严重程度,以及受试者的特征,诸如总体健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。技术人员将能够根据这些和其他因素确定合适的剂量。当与其他治疗剂组合给予时,例如当与抗癌剂组合给予时,任何一种或多种另外的治疗剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。合适的剂量对于批准的治疗剂是已知的,并且可以由技术人员根据受试者的状况,所

治疗的一种或多种病症的类型和通过遵循例如在文献中报道的和在Physician's Desk Reference (第57版, 2003) 中推荐的剂量使用的本发明化合物的量来调节。

[0177] 术语“有效量”意指当给予受试者时与对照相比产生有益或所需结果(包括临床结果, 例如, 抑制、压制或减轻受试者中受治疗的病症的症状)的量。例如, 治疗有效量可以单位剂量形式给予(例如, 每天0.1mg至约50g, 可替代地每天1mg至约5g; 并且另外可替代地每天10mg至每天1g)。

[0178] 如本文所用, 术语“给予(administer、administering、administration)”等是指可用于能够将组合物递送至所需生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于关节内(在关节内)、静脉内、肌肉内、瘤内、皮内、腹膜内、皮下、口服、局部、鞘内、吸入、透皮、直肠等。可以与本文所描述的药剂和方法一起使用的给予技术在例如Goodman和Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 现行版; Pergamon; 和Remington's, Pharmaceutical Sciences (现行版), Mack Publishing Co., Easton, Pa中找到。

[0179] 考虑到病例的详细情况(例如受试者、疾病、所涉及的疾病状态、具体治疗), 主治医师将选择具体的给予方式和给药方案。治疗可以包括在数天至数月、甚至数年的时间段内每日一次或每日多次或少于每日一次(诸如每周一次或每月一次等)的剂量。然而, 看到用于使用所公开的CDC7抑制剂治疗CDC7介导的疾病的批准组合物的剂量进行指导, 本领域普通技术人员将立即认识到适当和/或等价的剂量。

[0180] 如本领域技术人员将理解的, 取决于所选择的给予途径, 本文传授的化合物或相应的药物组合物可以多种形式给予患者。本传授的化合物可以例如通过口服、肠胃外、口腔、舌下、鼻、直肠、贴剂、泵或透皮给予以及相应地配制的药物组合物来给予。肠胃外给予包括静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、经上皮、鼻、肺内、鞘内、直肠和局部给予方式。肠胃外给予可以通过在所选择的一段时间内连续输注进行。

[0181] 配制本发明的药物组合物以与其预期的给予途径相容。在实施方案中, 根据常規程序将组合物配制成适于静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部给予人类的药物组合物。在优选的实施方案中, 将药物组合物配制用于静脉内给予。

[0182] 典型地, 对于口服治疗给予, 本传授的化合物可与赋形剂结合并且以可摄入片剂、口含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。

[0183] 典型地, 对于肠胃外给予, 本传授的化合物的溶液通常可在适当地与诸如羟丙基纤维素的表面活性剂混合的水中制备。也可在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其与或不与醇的混合物、和油中制备分散体。在通常的储存和使用条件下, 这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0184] 典型地, 对于可注射使用, 本文针对临时制备无菌可注射溶液或分散体所描述的化合物的无菌水溶液或分散体和无菌粉末是合适的。

[0185] 实施例和方法

[0186] 生化测定方法

[0187] 通过杆状病毒昆虫表达(BV)系统共表达N-末端GST标签CDC7和DBF4全长蛋白, 并且通过GST亲和柱纯化。使用MCM2蛋白作为底物, 通过大肠杆菌表达N-末端His标签MCM2并且通过His亲和柱纯化。

[0188] 在U形底部384板(corning, #4514)中在27°C下测试生化测定, 其中最终体积为

20 μ l。通过酶滴定实验优化CDC7的浓度。将CDC7激酶在测定缓冲液(40mM Tris.HCl pH 7.25、100 μ g/mL BSA、和20mM MgCl₂)中稀释以得到2.4 \times 酶溶液。将化合物溶于10mM DMSO中,并且在DMSO中从0.3mM至0.3nM(5个浓度点)进行连续稀释;将所有稀释液在测定缓冲液中稀释30 \times 以得到6 \times 化合物溶液。将MCM2底物和ATP稀释至2.4 \times 混合溶液。将2 μ l测试化合物溶液添加到384测定板中,然后添加5 μ l底物/ATP混合溶液,最后添加5 μ l酶溶液,在27 $^{\circ}$ C下孵育180min。将5 μ l反应溶液转移至另一个384测定板,然后向每个孔中添加5 μ l ADP-GloTM试剂(Promega),并且在27 $^{\circ}$ C下孵育40min;向每个孔中添加10 μ l激酶检测试剂(Promega),并且在27 $^{\circ}$ C下孵育30min。使用10 μ M CDC7-3化合物作为100%抑制,而使用100%DMSO对照作为0%抑制。每个测试至少有三次重复。

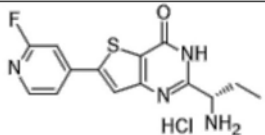
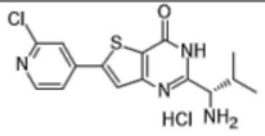
[0189] 试剂的最终浓度:ATP为500 μ M;MCM2为400 μ g/ml;CDC7/DBF4为200nM。由TECAN F200获得数据,并且由GraphPad Prism 5.0计算;通过剂量-反应-抑制-可变斜率模型调节IC₅₀值。

[0190] COLO 205细胞系的增殖实验

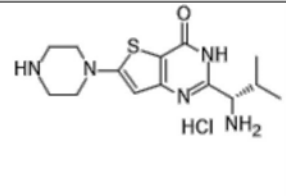
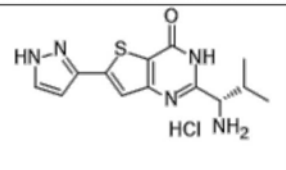
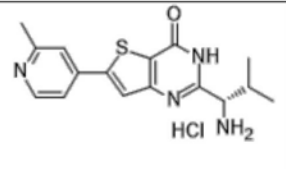
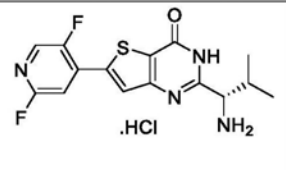
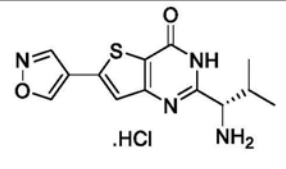
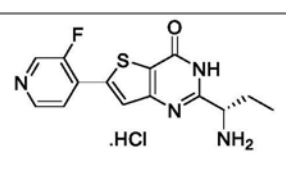
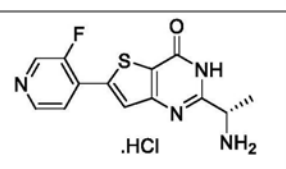
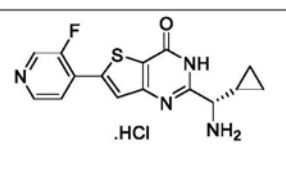
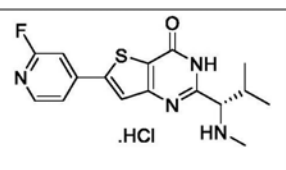
[0191] 组织培养。将细胞维持在10%FBS(Gibco#10099141)/RPMI 1640(Gibco#A10491)中。用0.25%胰蛋白酶/EDTA(Amresco#9002077)收获细胞,重悬于10%FBS/RPMI 1640中,并且以8,000个细胞/孔接种于在具有透明底部(Corning#3603)的96孔黑色板中的90 μ l培养基中。允许细胞在37 $^{\circ}$ C 5%CO₂湿化组织培养箱中孵育过夜。通过在384孔化合物板(costar#3656)中在DMSO中连续稀释10mM原液1:3来制作10点测试化合物曲线。将连续稀释的化合物转移至含有培养基的板中以进一步稀释。最终浓度为10 μ M至0.000508 μ M。通过使用连射器(volley)(RAININ)将连续稀释的化合物转移至含有细胞的板中,并且将细胞放回培养箱中持续72小时。用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定法(promega#G7572)进行发光检测。在TECAN Infinite F200上读取信号。

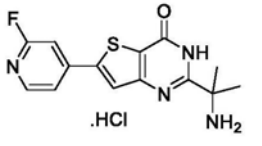
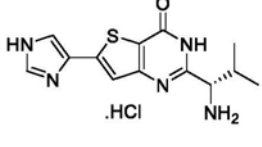
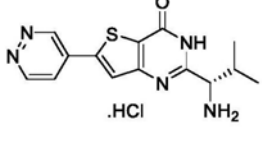
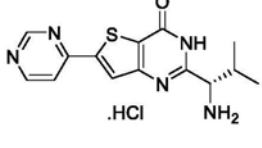
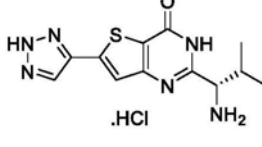
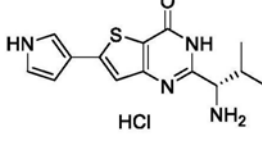
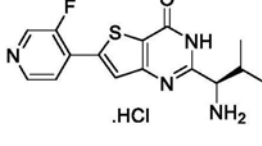
[0192] 式V中的化合物的例子。

[0193]

结构a	代码	IUPAC名称	CDC7 酶 IC ₅₀ (nm) A = < 0.1 μM B = < 1 μM C = < 10 μM D = > 10 μM	Colo 205细 胞GI ₅₀ (nm) A = < 0.1 μM B = < 1 μM C = < 10 μM D = > 10 μM
	13a	(S)-2-(1-氨基丙基)-6-(2-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]咪啉-4(3H)-酮盐酸盐	B	B
	7a	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2-氯吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]咪啉-4(3H)-酮盐酸盐	B	C

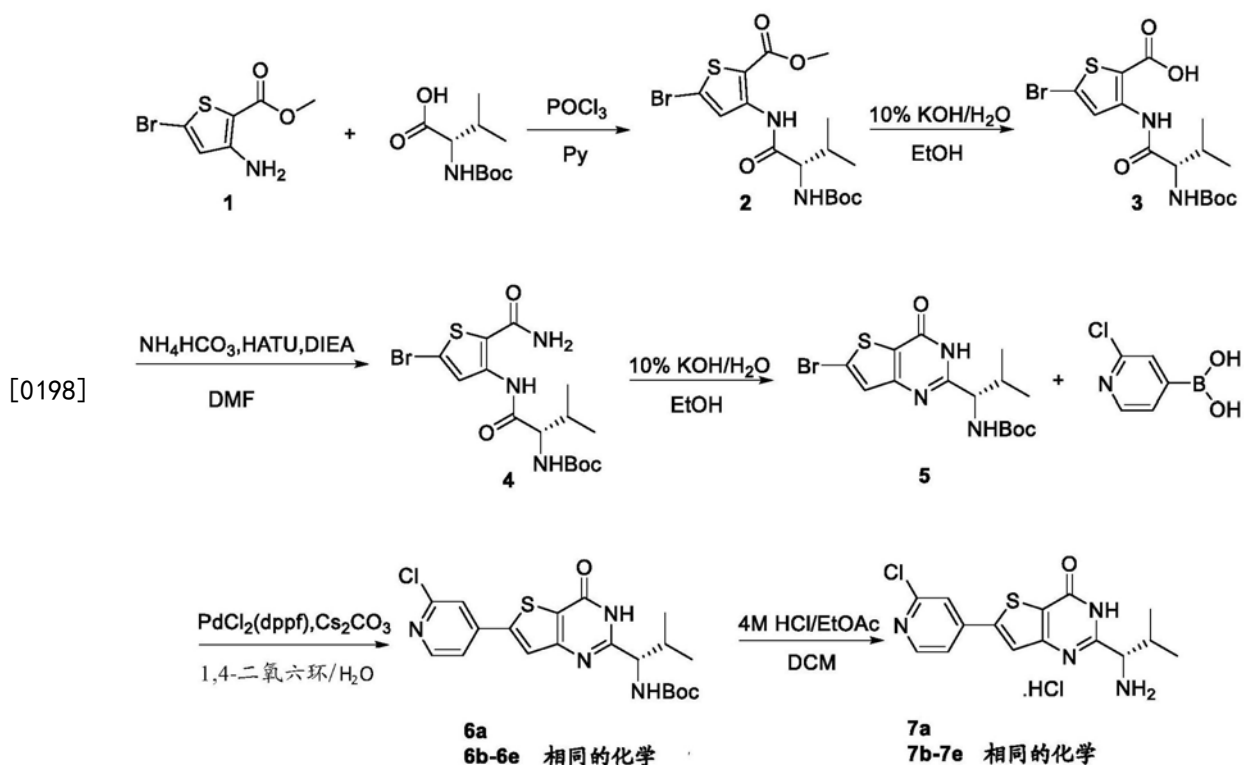
[0194]

	67	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	D
	7c	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-吡唑-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	D
	7b	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	B	C
	7d	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2,5-二氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	B	B
	7e	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(异噁唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	D	D
	13b	(S)-2-(1-氨基丙基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	A	A
	21	(S)-2-(1-氨基乙基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	B	B
	25	(S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	A	A
	35	(S)-6-(2-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲基-1-(甲基氨基)丙基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	C

		39	2-(2-氨基丙-2-基)-6-(2-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	C
		45	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	D	D
		49	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(哒嗪-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	C
[0195]		53	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(嘧啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	B	B
		58	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	C
		65	(S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-吡咯-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	D	D
		29	(R)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐	C	C

[0196] a. 此表和本申请中呈现的所有化合物都是手性特异性的。

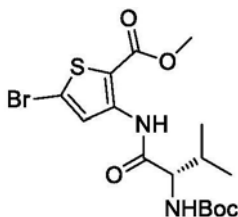
[0197] 通用制备方法。



[0199] 实施例1

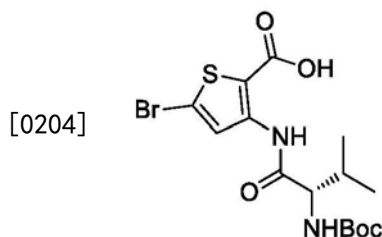
[0200] 1.1.1) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)噻吩-2-甲酸甲基酯(化合物2)的合成

[0201]



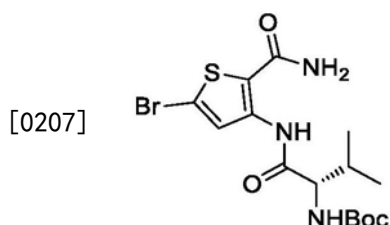
[0202] 向化合物1 (15.00g, 63.54mmol) 在吡啶 (250mL) 中的搅拌溶液中添加 (S)-2-(Boc-氨基)-3-甲基丁酸 (15.18g, 69.89mmol), 在N₂气氛下将所得深红色溶液冷却至-5℃, 在20分钟内逐滴添加磷酰氯 (11.67g, 76.24mmol), 添加后, 将混合物在0℃下搅拌1h、在室温搅拌1h, LC-MS显示大部分起始材料被耗尽, 停止反应, 添加H₂O (200mL), 然后用EtOAc (250mL*2) 萃取, 将合并的有机层用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 通过柱 (EtOAc/Hex 1/40至1/10) 将残余物纯化以给出作为白色固体的化合物2 (9.00g, 32%产率)。MS (ESI) (M/Z): [M+H]⁺=435.0, 437.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.17 (dd, J=18.8, 11.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0203] 1.1.2) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)噻吩-2-甲酸(化合物3)的合成



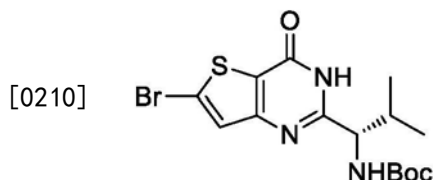
[0205] 向化合物2 (9.00g, 20.67mmol) 在MeOH (120mL) 中的搅拌溶液中添加10%KOH水溶液 (40mL), 将混合物加热至70℃持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加10%HCl水溶液将pH调节至5-6, 然后在真空中浓缩以除去MeOH, 将残余物用DCM (300mL*2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以给出作为浅红色固体的化合物3 (8.40g, 96%产率)。不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS (ESI) (M/Z) : [M-H]⁻ = 419.0, 421.0

[0206] 1.1.3) (S)-(1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物4)的合成



[0208] 向化合物3 (8.40g, 19.94mmol) 在DMF (120mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (9.86g, 25.92mmol)、DIEA (7.73g, 59.81mmol)、NH₄HCO₃ (4.73g, 59.81mmol), 将混合物在室温搅拌15h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (400mL) 和H₂O (500mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/15至1/3) 纯化以给出作为灰白色固体的化合物4 (7.20g, 86%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 420.0, 422.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.36-5.17 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 35.2, 6.9Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 12.2, 6.1Hz, 1H), 1.47 (d, J = 12.2Hz, 9H), 1.04 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

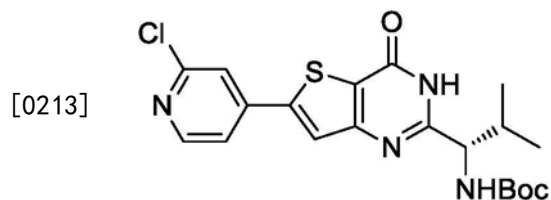
[0209] 1.1.4) (S)-(1-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物5)的合成



[0211] 向化合物4 (7.20g, 17.13mmol) 在EtOH (110mL) 中的搅拌溶液中添加10%KOH水溶液 (55mL), 将混合物加热至70℃持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加10%HCl水溶液将pH调节至5-6, 然后在真空中浓缩以除去EtOH, 将残余物用DCM (200mL*2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以给出作为白色固体的化合物5 (5.80g, 85%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 402.0, 404.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.45

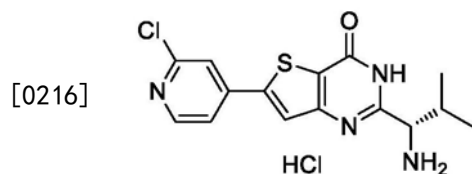
(s, 9H), 1.02 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0212] 1.1.5) (S)-1-(6-(2-氯吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物6a)的合成



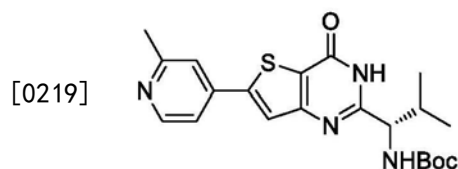
[0214] 将化合物5 (100mg, 0.25mmol)、2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (60mg, 0.25mmol)、PdCl₂(dppf) (27mg, 0.04mmol)、Cs₂CO₃ (162mg, 0.50mmol) 在1,4-二氧六环 (4mL) 和H₂O (1mL) 中的悬浮液在90℃下微波处理1h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 将反应以相同规模、相同量重复一次, 将合并的两批倒入DCM (60mL) 和H₂O (50mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/5至1/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物6a (140mg, 64%产率)。MS (ESI) (M/Z): [M+H]⁺=434.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J=4.7Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.07 (s, 5H)。

[0215] 1.1.6) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2-氯吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物7a)的合成



[0217] 向化合物6a (140mg, 0.32mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌悬浮液中添加4N HCl/EtOAc (4mL), 将混合物加热至40℃持续3h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 过滤以给出作为黄色固体的化合物7a (60mg, 56%产率)。MS (ESI) (M/Z): [M+H]⁺=334.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.11 (s, 1H), 8.76 (s, 3H), 8.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.31 (dd, J=13.7, 6.9Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.7Hz, 3H)。

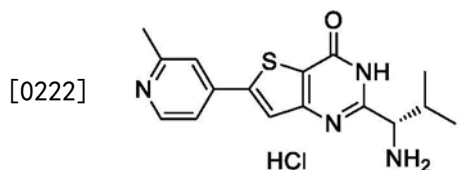
[0218] 1.2.1) (S)-2-(2-甲基-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物6b)的合成



[0220] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z): [M+H]⁺=414.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.50 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.28 (t, J=8.2Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.43-1.21 (m, 9H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.7Hz, 3H)。

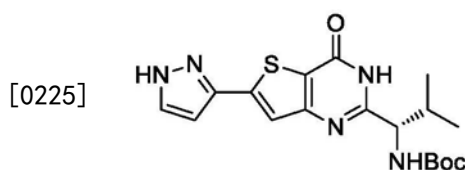
[0221] 1.2.2) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-

4 (3H)-酮盐酸盐(化合物7b)的合成



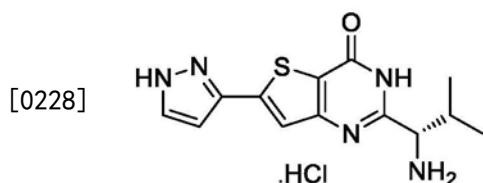
[0223] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=314.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.25 (s, 1H), 8.84 (d, J=6.3Hz, 4H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.32 (dt, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 1.05 (t, J=6.9Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0224] 1.3.1) (S)-2-(2-甲基-1-(4-氧代-6-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物6c)的合成



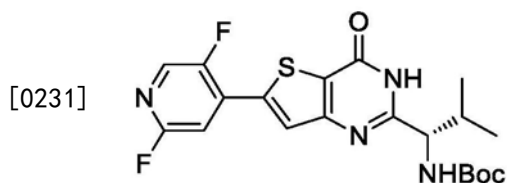
[0226] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=390.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.18 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.27 (t, J=8.2Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.46-1.22 (m, 9H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0227] 1.3.2) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-吡唑-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物7c)的合成



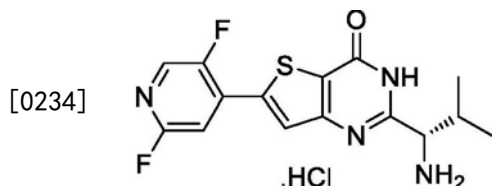
[0229] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=290.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.90 (s, 1H), 8.68 (s, 3H), 7.90 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.30 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0230] 1.4.1) (S)-1-(6-(2,5-二氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物6d)的合成



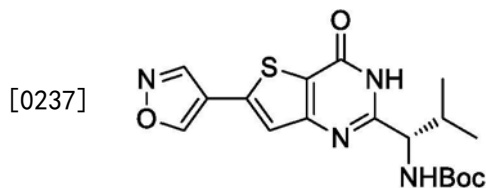
[0232] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=437.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (dd, J=4.6, 2.4Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0233] 1.4.2) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2,5-二氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物7d)的合成



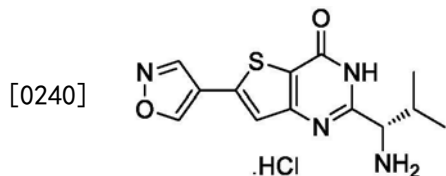
[0235] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 337.1 ; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H) , 8.70 (s, 3H) , 8.51 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 8.01 (d, J=3.2Hz, 1H) , 4.09 (d, J=7.0Hz, 1H) , 2.31 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H) , 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H) , 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H) 。

[0236] 1.5.1) (S)-2-(1-(6-(异噁唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物6e)的合成

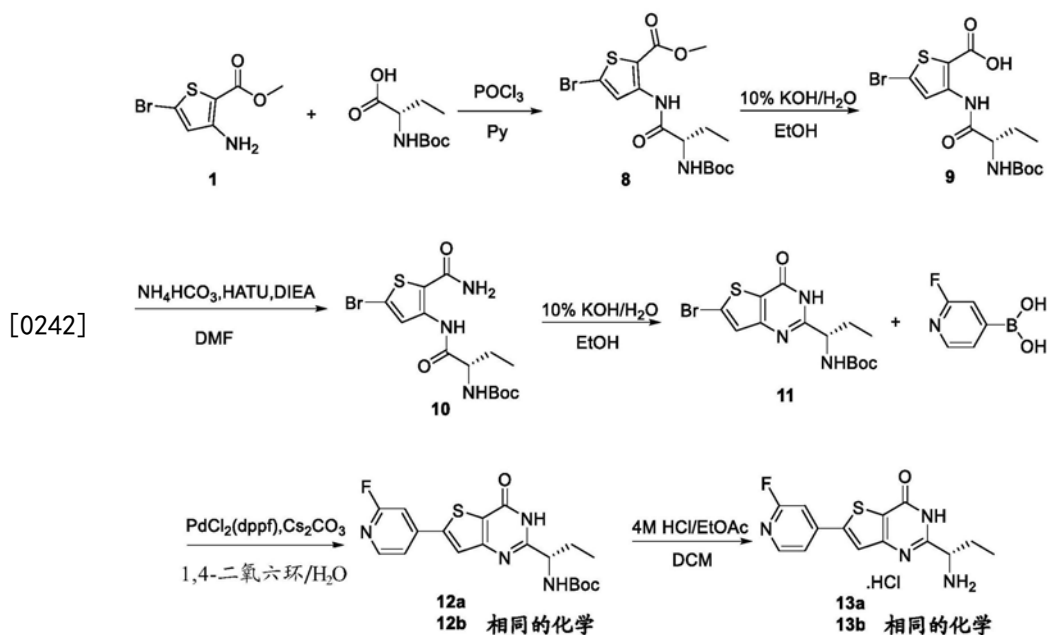


[0238] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 391.1 ; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H) , 8.77 (s, 1H) , 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.54 (s, 1H) , 4.20 (t, J=8.5Hz, 1H) , 2.00 (s, 1H) , 1.38 (s, 9H) , 0.90 (d, J=6.5Hz, 3H) , 0.80 (d, J=6.7Hz, 3H) 。

[0239] 1.5.2) (S)-2-(1-(2-氨基-2-甲基丙基)-6-(异噁唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物7e)的合成

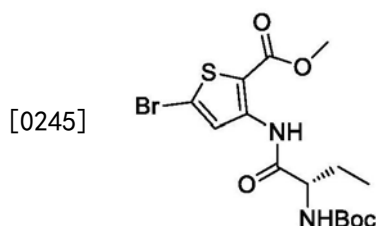


[0241] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 291.1 ; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H) , 8.68 (s, 4H) , 8.02 (s, 1H) , 7.18 (s, 1H) , 4.07 (s, 1H) , 2.29 (dd, J=13.6, 6.8Hz, 1H) , 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H) , 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H) 。



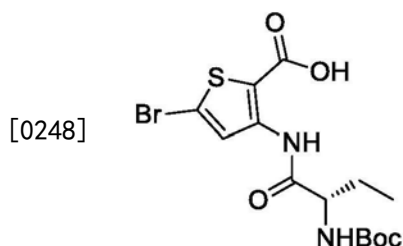
[0243] 实施例2

[0244] 2.1.1) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰胺基)噻吩-2-甲酸甲基酯(化合物8)的合成



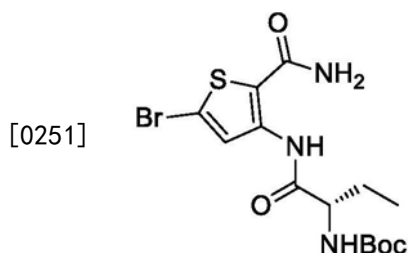
[0246] 向化合物1 (4.00g, 16.94mmol) 在吡啶 (60mL) 中的搅拌溶液中添加 (S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁酸 (3.79g, 18.64mmol), 在N₂气氛下冷却至-5℃, 在10分钟内逐滴添加磷酰氯 (3.11g, 20.33mmol), 添加后, 将混合物在0℃下搅拌1h、在室温搅拌1h, LC-MS显示大部分起始材料被耗尽, 停止反应, 添加H₂O (80mL), 然后用EtOAc (200mL*2) 萃取, 将合并的有机层用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 通过柱 (EtOAc/Hex 1/40至1/10) 将残余物纯化以给出作为白色固体的化合物8 (4.50g, 63%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=421.0, 423.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ10.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.82 (dd, J=12.9, 5.9Hz, 1H), 1.63 (ddd, J=13.9, 9.1, 7.3Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0247] 2.1.2) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酰胺基)噻吩-2-甲酸(化合物9)的合成



[0249] 向化合物8 (5.20g, 12.34mmol) 在MeOH (80mL) 中的搅拌溶液中添加10%KOH水溶液 (28mL), 将混合物加热至70℃持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加10%HCl水溶液将pH调节至5-6, 然后在真空中浓缩以除去MeOH, 将残余物用DCM (200mL*2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以给出作为黄色固体的化合物9 (5.05g, 100%产率)。不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS (ESI) (M/Z) : [M-H]⁻=405.0, 407.0

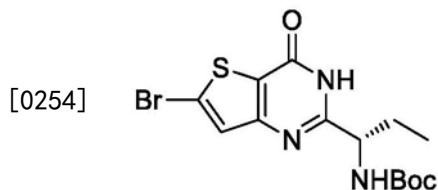
[0250] 2.1.3) (S)-(1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物10)的合成



[0252] 向化合物9 (5.05g, 12.40mmol) 在DMF (80mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (6.13g,

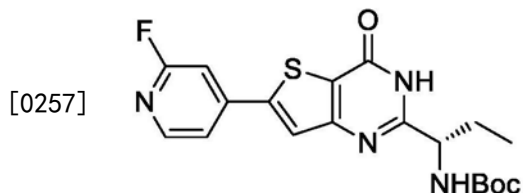
16.12mmol)、DIEA (4.81g, 37.20mmol)、 NH_4HCO_3 (2.94g, 37.20mmol), 将混合物在室温搅拌 15h, LC-MS 显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入 DCM (300mL) 和 H_2O (300mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/10 至 1/2) 纯化以给出作为白色泡沫的化合物 10 (2.20g, 43% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406.0, 408.0$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.84 (t, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 1.80 (dd, $J = 13.0, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 9H), 0.91 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0253] 2.1.4) (S)-(1-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物11)的合成



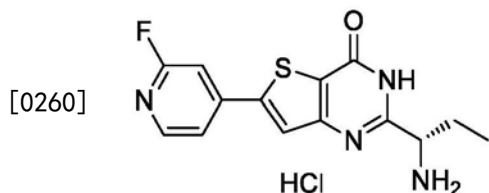
[0255] 向化合物 10 (2.20g, 5.41mmol) 在 EtOH (35mL) 中的搅拌溶液中添加 10% KOH 水溶液 (17mL), 将混合物加热至 70°C 持续 2h, LC-MS 显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加 10% HCl 水溶液将 pH 调节至 5-6, 然后在真空中浓缩以除去 EtOH, 将残余物用 DCM (150mL*2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以给出作为白色固体的化合物 11 (1.60g, 76% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388.0, 390.0$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0256] 2.1.5) (S)-(1-(6-(2-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物12a)的合成



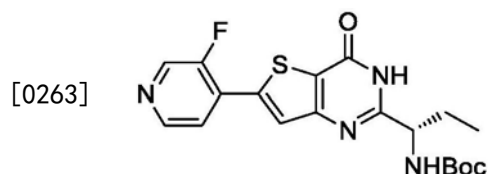
[0258] 将化合物 11 (125mg, 0.32mmol)、(2-氟吡啶-4-基)硼酸 (91mg, 0.64mmol)、 PdCl_2 (dppf) (24mg, 0.03mmol)、 Cs_2CO_3 (315mg, 0.97mmol) 在 1,4-二氧六环 (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的悬浮液在 90°C 下微波处理 1h, LC-MS 显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 倒入 DCM (50mL) 和 H_2O (30mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/10 至 1/2) 纯化以给出作为白色固体的化合物 12a (54mg, 41% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.2$

[0259] 2.1.6) (S)-2-(1-氨基丙基)-6-(2-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物13a)的合成



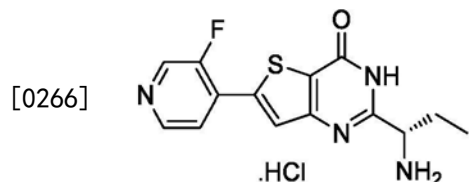
[0261] 向化合物12a (54mg, 0.13mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌悬浮液中添加4N HCl/EtOAc (5mL), 将混合物加热至40℃持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 过滤以给出作为黄色固体的化合物13a (30mg, 75%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=304.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.13 (s, 1H), 8.74 (s, 3H), 8.33 (dd, J=45.0, 5.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94-7.39 (m, 2H), 4.27 (t, J=6.4Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 0.92 (dt, J=10.1, 5.2Hz, 3H)。

[0262] 2.2.1) (S) - (1- (6- (3-氟吡啶-4-基) -4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (化合物12b) 的合成

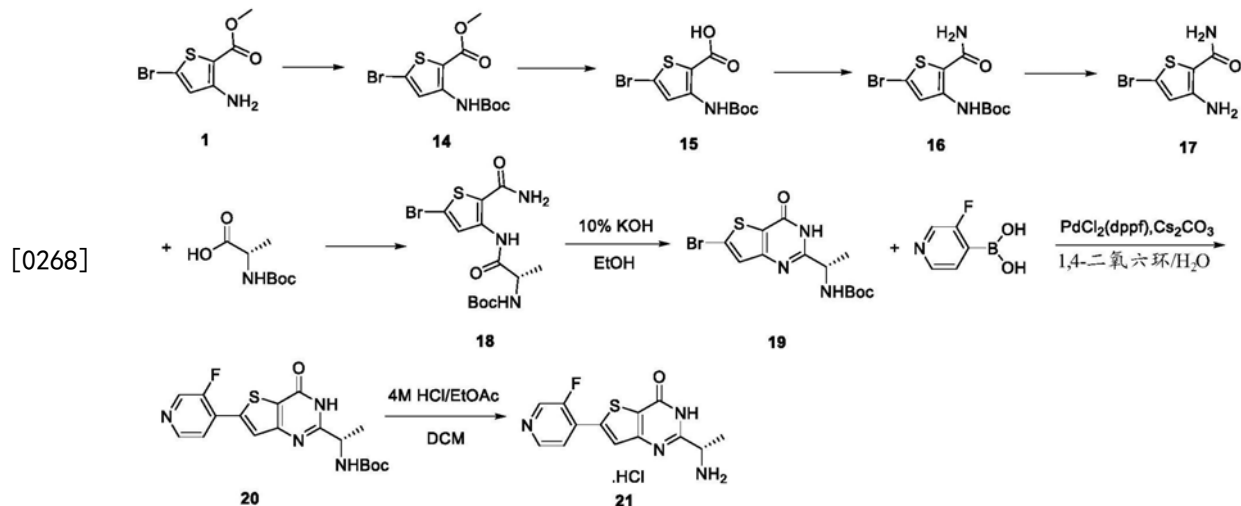


[0264] 根据2.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=405.1

[0265] 2.2.2) (S) -2- (1-氨基丙基) -6- (3-氟吡啶-4-基) 噻吩并[3,2-d]嘧啶-4 (3H) -酮盐酸盐 (化合物13b) 的合成



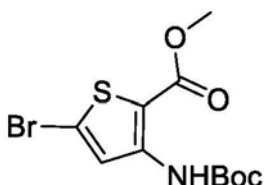
[0267] 根据2.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=305.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.13 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.77 (s, 3H), 8.60 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.29 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。



[0269] 实施例3

[0270] 3.1.1) 5-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物14) 的合成

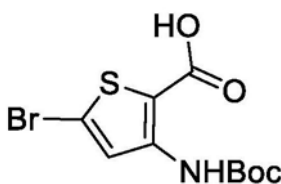
[0271]



[0272] 在室温向化合物1 (3.00g, 12.71mmol) 在Py (35mL) 中的搅拌溶液中添加DMAP (0.16g, 1.27mmol), 然后在N₂下冷却至0℃, 在20分钟内缓慢添加二碳酸二叔丁酯 (3.05g, 13.98mmol), 添加后, 将混合物在室温搅拌15h, TLC显示大部分起始材料被耗尽, 停止反应, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/100至1/30) 纯化以给出作为白色固体的化合物14 (3.30g, 77%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 336.9, 338.9; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[0273] 3.1.2) 5-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)噻吩-2-甲酸 (化合物15) 的合成

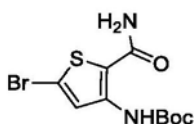
[0274]



[0275] 向化合物14 (3.30g, 9.82mmol) 在MeOH (90mL) 中的搅拌溶液中添加10%KOH水溶液 (30mL), 将混合物加热至70℃持续1h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加10%HCl将pH调节至2-3, 然后浓缩以除去MeOH, 将残余物用DCM (250mL*2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 浓缩以给出作为黄色固体的化合物15 (3.30g, 100%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M-H]⁻ = 319.9, 321.9。

[0276] 3.1.3) (5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (化合物16) 的合成

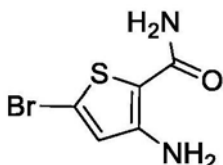
[0277]



[0278] 向化合物15 (3.30g, 10.24mmol) 在DMF (70mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (5.06g, 13.32mmol)、DIEA (3.97g, 30.73mmol)、NH₄HCO₃ (2.43g, 30.73mmol), 将混合物在室温搅拌15h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (200mL) 和H₂O (300mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/8至1/2) 纯化以给出作为黄色固体的化合物16 (3.20g, 97%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 320.9, 322.9; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

[0279] 3.1.4) 3-氨基-5-溴噻吩-2-甲酰胺 (化合物17) 的合成

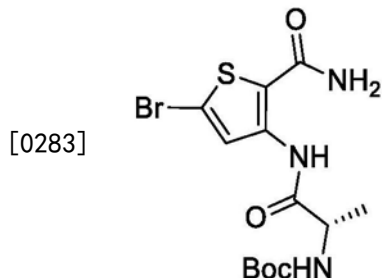
[0280]



[0281] 向化合物16 (3.20g, 9.96mmol) 在EtOAc (50mL) 中的搅拌溶液中添加4N HCl/EtOAc (15mL), 将混合物加热至45℃持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 通过添加饱和Na₂CO₃水溶液将pH调节至7-8, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干

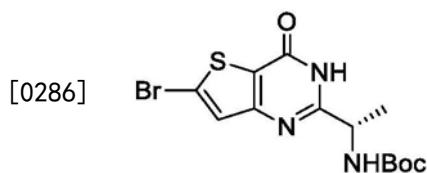
干燥,在真空中浓缩,将残余物通过柱(EtOAc/Hex 1/5至1/1)纯化以给出作为黄色固体的化合物17(2.30g,100%产率)。MS(ESI)(M/Z):[M+H]⁺=220.9,222.9;¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 6.60(s,1H),5.74(s,2H),5.42(s,2H)。

[0282] 3.1.5) (S)-(1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物18)的合成



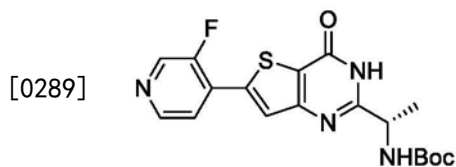
[0284] 向化合物17(1.00g,4.52mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(1.71g,9.05mmol)、TEA(0.92g,9.05mmol)、氯甲酸异丁酯(1.24g,9.05mmol),将混合物加热至回流持续16h,LC-MS显示大部分起始材料被耗尽,停止反应,冷却至室温,添加EtOAc(200mL)和H₂O(150mL),分离有机层并且用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩,将残余物通过柱(EtOAc/Hex 1/5至1/1)纯化以给出作为白色泡沫的化合物18(850mg,48%产率)。MS(ESI)(M/Z):[M+H]⁺=392.0,394.0;¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 11.37(s,1H),8.23(s,1H),5.77(s,2H),5.20(s,1H),4.35(s,1H),1.49(s,3H),1.48(d,J=3.1Hz,9H)。

[0285] 3.1.6) (S)-(1-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物19)的合成



[0287] 向化合物18(850mg,2.17mmol)在EtOH(16mL)中的搅拌溶液中添加10%KOH水溶液(8mL),将混合物加热至70℃持续2h,LC-MS显示起始材料被耗尽,停止反应,冷却至室温,通过添加10%HCl水溶液将pH调节至5-6,然后在真空中浓缩以除去EtOH,将残余物用EtOAc(100mL*2)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以给出作为灰白色固体的化合物19(650mg,80%产率)。MS(ESI)(M/Z):[M+H]⁺=374.0,376.0;¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 12.57(s,1H),7.60(s,1H),7.25(d,J=6.9Hz,1H),4.59-4.46(m,1H),1.42-1.25(m,12H)。

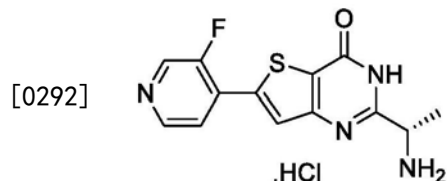
[0288] 3.1.7) (S)-(1-(6-(3-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物20)的合成



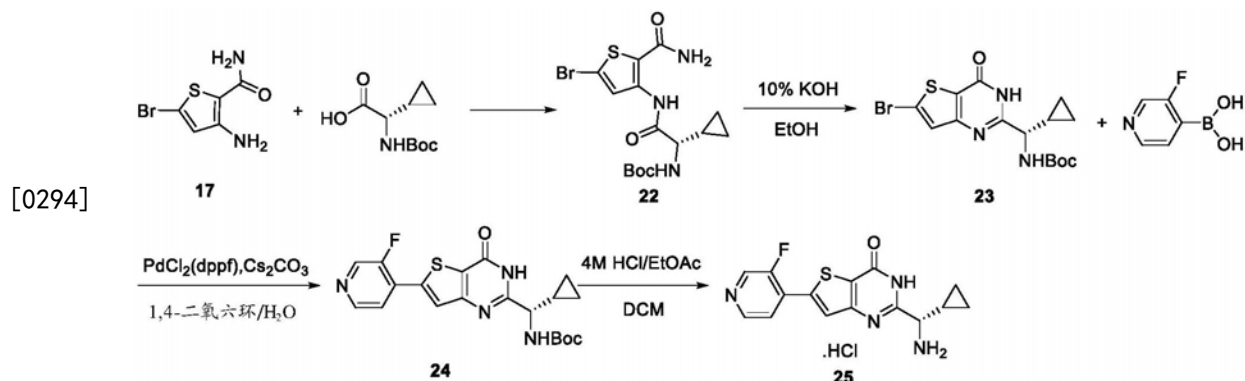
[0290] 将化合物19(100mg,0.27mmol)、3-氟吡啶-4-硼酸(75mg,0.53mmol)、PdCl₂(dppf)

(20mg, 0.03mmol)、 Cs_2CO_3 (261mg, 0.80mmol) 在1,4-二氧六环(4mL)和 H_2O (1mL)中的悬浮液在90℃下微波处理1h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 将反应以相同规模、相同量重复一次, 将合并的两批倒入DCM (60mL) 和 H_2O (50mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱(EtOAc/Hex 1/5至1/1)纯化以给出作为浅黄色固体的化合物20 (20mg, 9%产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391.1$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.09 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 9H)。

[0291] 3.1.8) (S)-2-(1-氨基乙基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物21)的合成

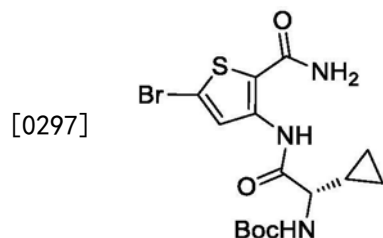


[0293] 向化合物20 (20mg, 0.05mmol) 在EtOAc (8mL) 中的搅拌悬浮液中添加4N HCl/EtOAc (4mL), 将混合物加热至40℃持续3h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 过滤以给出作为黄色固体的化合物21 (15mg, 93%产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.0$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 8.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 3H), 8.60 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.41 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.58 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。



[0295] 实施例4

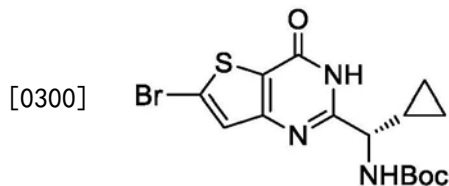
[0296] 4.1.1) (S)-2-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-1-环丙基-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯(化合物22)的合成



[0298] 根据3.1.5。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.0, 420.0$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.67 (dddd, $J=18.9, 14.0, 11.6, 7.3\text{Hz}$, 4H)。

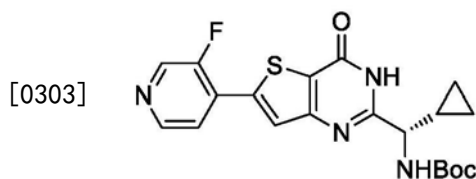
[0299] 4.1.2) (S)-((6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)(环丙基)甲基)

氨基甲酸叔丁基酯(化合物23)的合成



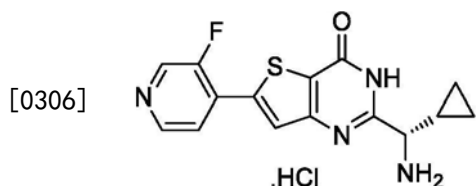
[0301] 根据3.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=400.0, 402.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.97 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (dd, J=13.8, 6.7Hz, 1H), 0.67 (dd, J=8.8, 4.7Hz, 2H), 0.60 (ddd, J=13.0, 9.6, 5.1Hz, 2H)。

[0302] 4.1.3) (S)-(环丙基(6-(3-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物24)的合成

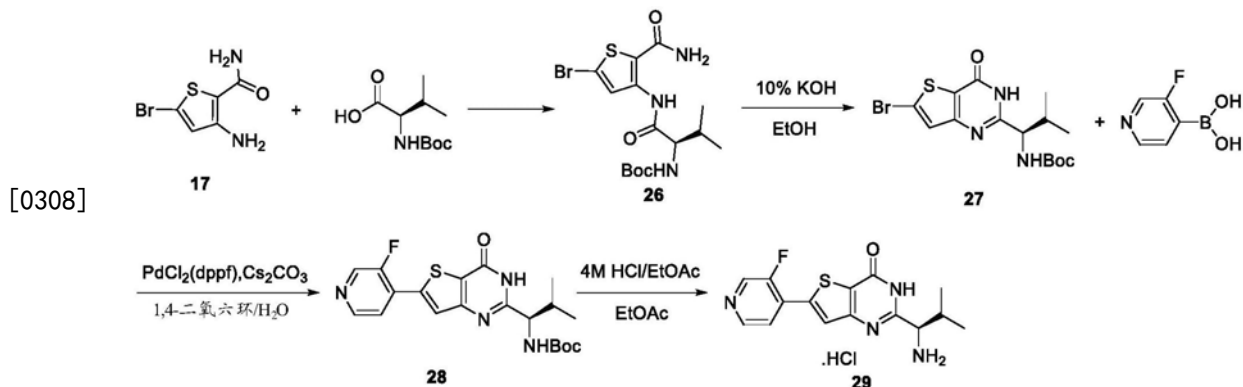


[0304] 根据3.1.7。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=417.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.17 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 5.54 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.91 (s, 1H), 0.78-0.55 (m, 4H)。

[0305] 4.1.4) (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物25)的合成



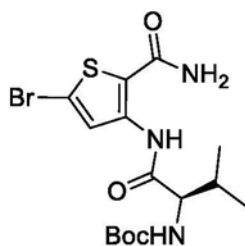
[0307] 根据3.1.8。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=317.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.11 (s, 1H), 8.95 (s, 3H), 8.84 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.72 (dd, J=9.3, 5.1Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.90-0.55 (m, 4H)。



[0309] 实施例5

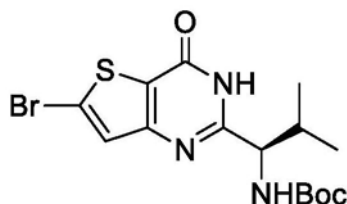
[0310] 5.1.1) (R)-(1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物26)的合成

[0311]

[0312] 根据3.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=420.0, 422.0

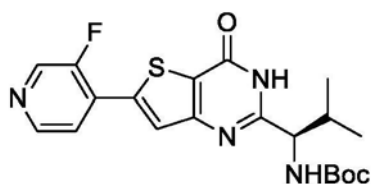
[0313] 5.1.2) (R)-2-(1-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物27)的合成

[0314]

[0315] 根据3.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=402.0, 404.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.24 (t, J=8.3Hz, 1H), 2.02 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.7Hz, 3H)。

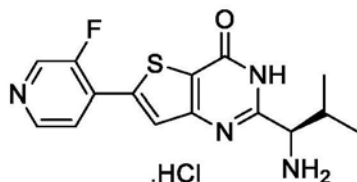
[0316] 5.1.3) (R)-2-(1-(6-(3-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物28)的合成

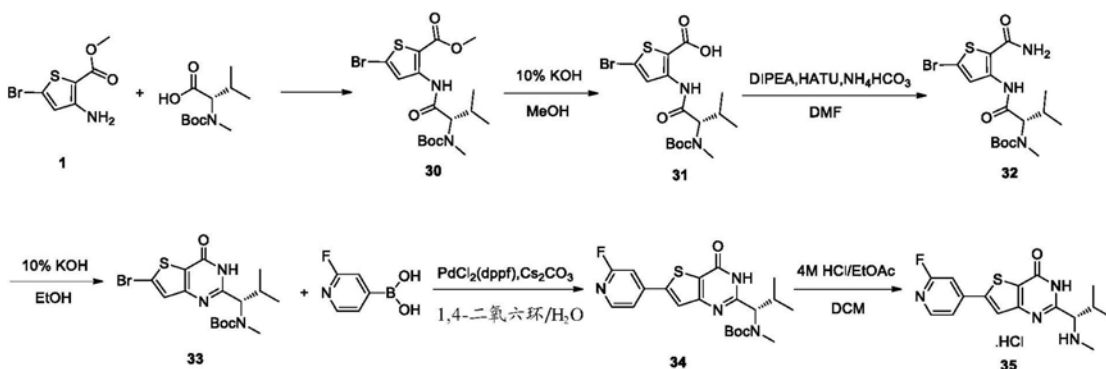
[0317]

[0318] 根据3.1.7。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=419.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.56 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 9H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0319] 5.1.4) (R)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(3-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物29)的合成

[0320]

[0321] 根据3.1.8。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=319.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.17 (s, 1H), 8.87-8.75 (m, 4H), 8.60 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.32 (dd, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。

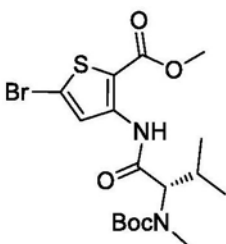


[0322]

[0323] 实施例6

[0324] 6.1.1) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)噻吩-2-甲酸甲基酯(化合物30)的合成

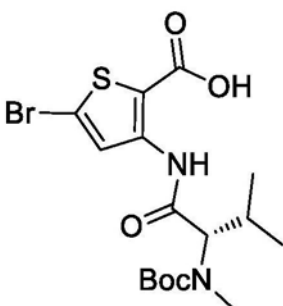
[0325]



[0326] 根据3.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 449.0, 451.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.51-4.17 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.1Hz, 3H), 2.84 (d, J = 15.9Hz, 3H), 2.35 (s, 1H), 1.61-1.50 (m, 9H), 1.04 (d, J = 5.9Hz, 3H), 0.95 (d, J = 3.9Hz, 3H)。

[0327] 6.1.2) (S)-5-溴-3-(2-((叔丁氧基羰基甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)噻吩-2-甲酸(化合物31)的合成

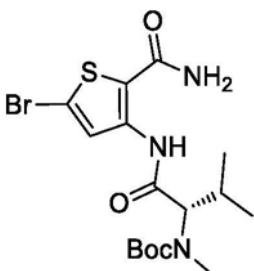
[0328]



[0329] 根据1.1.2。MS (ESI) (M/Z) : [M-H]⁻ = 433.0, 435.0

[0330] 6.1.3) (S)-(1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物32)的合成

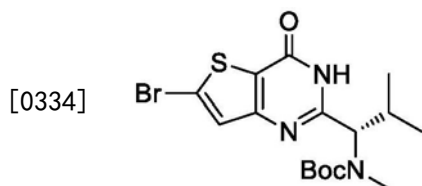
[0331]



[0332] 根据1.1.3。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 434.1, 436.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.50

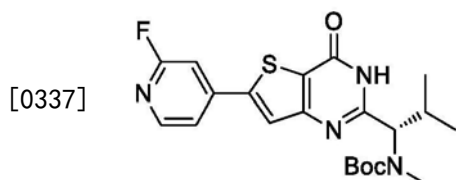
(d, J=24.7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.16 (dd, J=82.2, 8.5Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96 (d, J=5.1Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0333] 6.1.4) (S)-(1-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物33)的合成



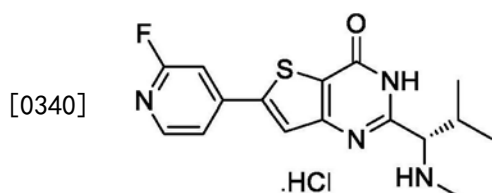
[0335] 根据1.1.4。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=416.0, 418.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.16 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81-2.67 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0336] 6.1.5) (S)-(1-(6-(2-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物34)的合成

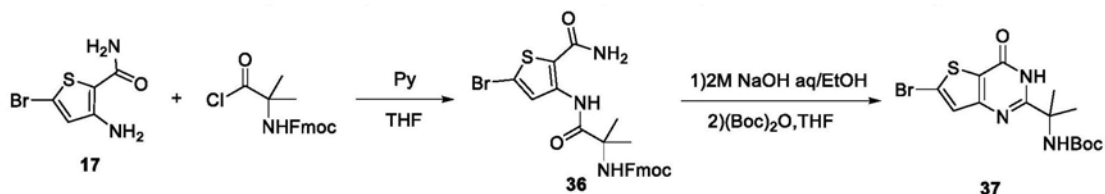


[0338] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=433.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.76 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.17 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.89 (d, J=8.9Hz, 3H), 2.80 (s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.2Hz, 3H)。

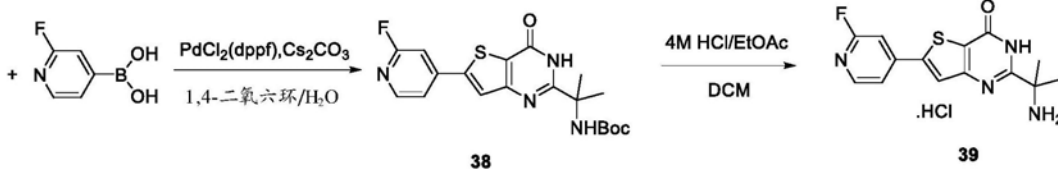
[0339] 6.1.6) (S)-6-(2-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲基-1-(甲基氨基)丙基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物35)的合成



[0341] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=333.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.18 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.13 (d, J=5.5Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (dt, J=13.5, 6.8Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H)。

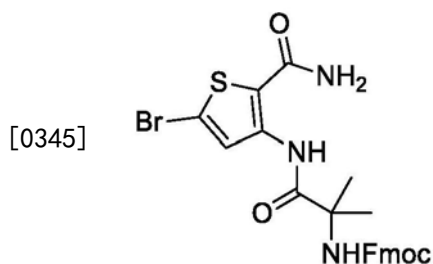


[0342]



[0343] 实施例7

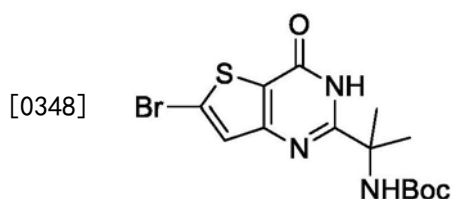
[0344] 7.1.1) (1-((5-溴-2-氨基甲酰基噻吩-3-基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9H-芴-9-基)甲酯(化合物36)的合成



[0345]

[0346] 向化合物17 (1.00g, 4.52mmol) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中添加(1-氯-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.87g, 5.43mmol)、Py (0.43g, 5.43mmol), 将混合物加热至回流持续16h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 添加10% HCl水溶液 (2mL), 然后在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/10至1/2) 纯化以给出作为黄色固体的化合物36 (1.50g, 62% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 528.0, 530.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

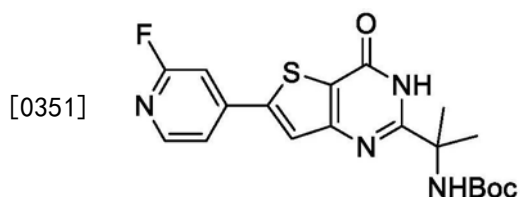
[0347] 7.1.2) (2-(6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物37)的合成



[0348]

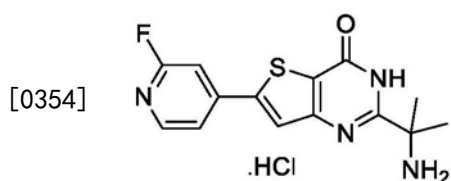
[0349] 向化合物36 (2.00g, 3.78mmol) 在EtOH (100mL) 中的搅拌溶液中添加10% KOH水溶液 (35mL), 然后加热至80°C持续1h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 通过添加10% HCl将pH调节至7-8, 然后在真空中浓缩, 将残余物溶于THF (30mL) 中, 添加(Boc)₂O (0.99g, 4.54mmol)、TEA (0.57g, 5.68mmol), 在室温搅拌16h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/5至1/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物37 (1.00g, 68% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 388.0, 390.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.34 (d, J=25.6Hz, 9H)。

[0350] 7.1.3) 2-(6-(2-氟吡啶-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物38)的合成



[0352] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 405.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.43-1.20 (m, 9H)。

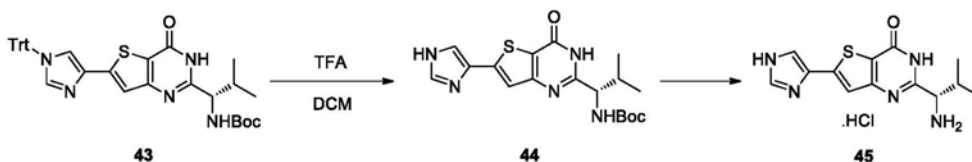
[0353] 7.1.4) 2-(2-氨基丙-2-基)-6-(2-氟吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物39)的合成



[0355] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 305.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.83 (s, 3H), 8.38 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 1.73 (d, J=10.1Hz, 6H)。

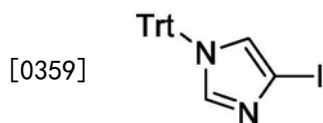


[0356]



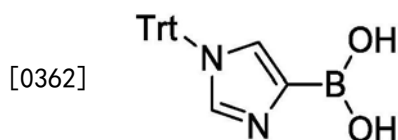
[0357] 实施例8

[0358] 8.1.1) 4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑(化合物41)的合成



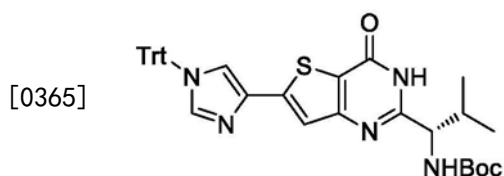
[0360] 向化合物40 (5.00g, 25.78mmol)、三苯基氯甲烷 (8.63g, 30.94mmol) 在DCM (100mL) 中的搅拌悬浮液中添加TEA (3.91g, 38.67mmol), 将所得混合物在室温搅拌15h, TLC显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (200mL) 和H₂O (150mL) 的混合物中, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/30至1/5) 纯化以给出作为白色固体的化合物41 (10.00g, 88% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 437.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.34 (m, 10H), 7.18-7.11 (m, 6H), 6.94 (d, J=1.4Hz, 1H)。

[0361] 8.1.2) (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)硼酸(化合物42)的合成



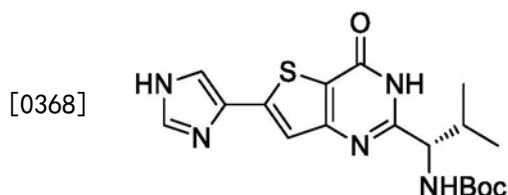
[0363] 在0℃下在10分钟内在N₂气氛下向化合物41 (1.00g, 2.29mmol) 在THF (15mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加在THF中的2.0M异丙基氯化镁溶液 (1.72mL, 3.44mmol), 添加后, 将溶液在0℃下搅拌15分钟, 在0℃下在5分钟内添加硼酸三甲酯 (1.19g, 11.46mmol), 添加后, 将混合物在0℃下搅拌15分钟、在室温搅拌15分钟, 然后添加1M HCl水溶液 (10mL), 在室温搅拌10分钟, 然后将混合物缓慢倒入饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 中, 用EtOAc (50ml*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以给出作为粗品的化合物42 (0.90g, 100%产率)。

[0364] 8.1.3) (S)-2-甲基-1-(4-氧代-6-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物43)的合成

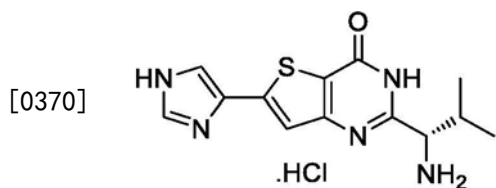


[0366] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 632.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.76 (s, 1H), 7.53 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 10H), 7.22-7.17 (m, 7H), 5.62 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.00 (t, J=6.1Hz, 6H)。

[0367] 8.1.4) (S)-1-(6-(1H-咪唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物44)的合成

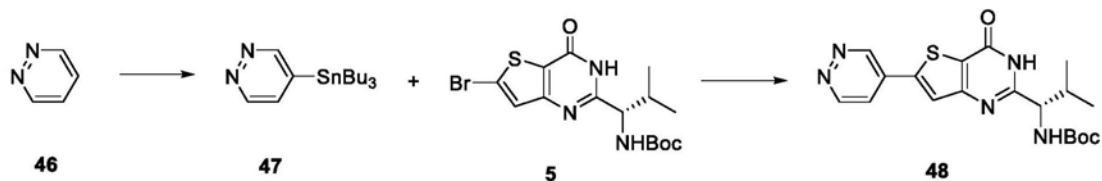


[0369] 向化合物43 (6.00g, 0.95mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (3mL), 将混合物在室温搅拌15h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (100mL) 和H₂O (60mL) 的混合物中, 通过添加NaHCO₃将pH调节至7-8, 分离有机层并且用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (DCM/MeOH 100/1至10/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物44 (40mg, 10%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 390.1; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.7Hz, 3H)。8.1.5) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物45)的合成

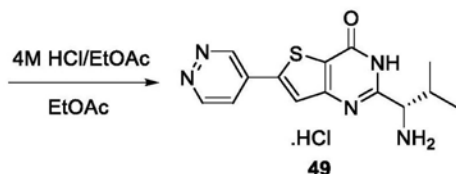


[0371] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺ = 290.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H),

9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (ddd, J=25.2, 15.6, 7.4Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.30 (dd, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.7Hz, 3H)。

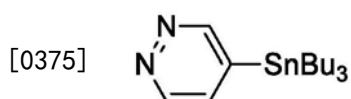


[0372]



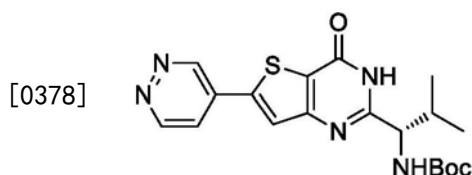
[0373] 实施例9

[0374] 9.1.1) 4-(三丁基甲锡烷基)咪唑(化合物47)的合成



[0376] 在 -70°C 下在10分钟内在 N_2 气氛下向DIPEA (3.79g, 37.46mmol) 在THF (40mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加在己烷中的2.5M n-BuLi溶液 (13.73mL, 34.34mmol), 添加后, 在 -70°C 下搅拌0.5h, 温热至 -10°C 持续1h, 然后在 -70°C 下在20分钟内在 N_2 气氛下将混合物添加至化合物46 (2.50g, 31.21mmol)、 SnCl_4Bu_3 (12.19g, 37.46mmol) 在THF (60mL) 中的溶液中, 添加后, 在 -70°C 下搅拌1h, 然后温热至室温持续15h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 添加EtOAc (100mL) 和 H_2O (150mL), 分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/己烷1/20至1/5) 纯化以给出作为棕色油状物的化合物47 (2.20g, 20%产率)。MS (ESI) (M/Z): $[\text{M}+\text{H}]^+=371.1$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.18 (t, J=1.4Hz, 1H), 9.04 (dd, J=4.8, 1.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.35 (dd, J=14.8, 7.3Hz, 6H), 1.16 (dd, J=21.2, 13.3Hz, 6H), 0.94-0.89 (m, 9H)。

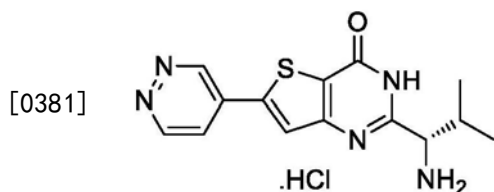
[0377] 9.1.2) (S)-2-(2-甲基-1-(4-氧代-6-(咪唑-4-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物48)的合成



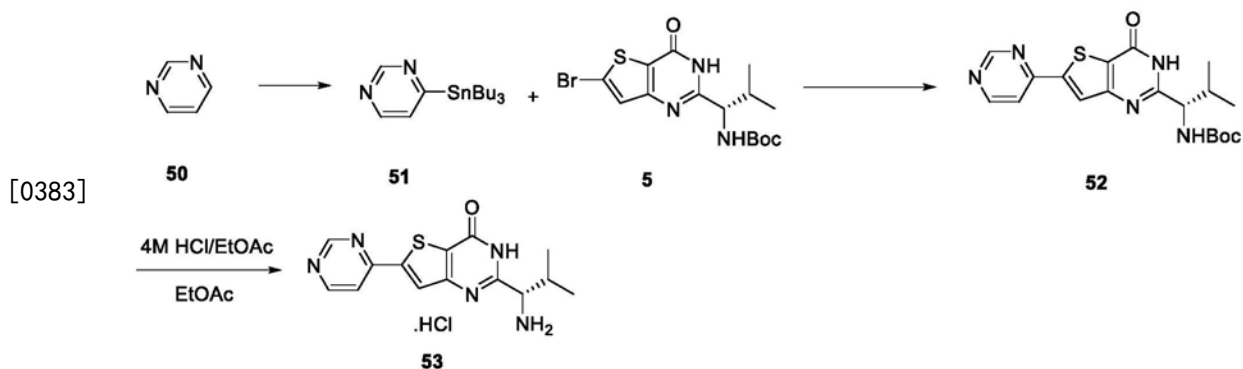
[0379] 将化合物5 (100mg, 0.25mmol)、化合物47 (184mg, 0.50mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29mg, 0.03mmol)、 CuI (47mg, 0.25mmol) 在1,4-二氧六环 (4mL) 中的悬浮液在 100°C 下微波处理40分钟, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (60mL) 和 H_2O (50mL) 的混合物中, 通过硅藻土垫过滤, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (DCM/MeOH 100/1至40/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物48 (30mg, 30%产率)。MS (ESI) (M/Z): $[\text{M}+\text{H}]^+=402.1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.36 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.09 (d, J=6.3Hz, 1H), 1.30 (d, J=59.0Hz, 9H), 0.95 (d, J=5.5Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0380] 9.1.3) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(咪唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-

酮盐酸盐(化合物49)的合成

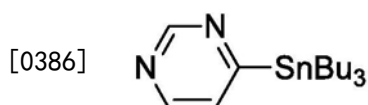


[0382] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=302.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.17 (s, 1H) , 9.87 (d, J=1.3Hz, 1H) , 9.40 (d, J=5.3Hz, 1H) , 8.81 (s, 3H) , 8.24 (s, 1H) , 8.22 (dd, J=5.5, 2.5Hz, 1H) , 4.12 (d, J=5.8Hz, 1H) , 2.32 (dd, J=13.6, 6.8Hz, 1H) , 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H) , 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H) 。



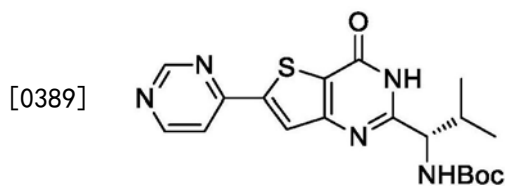
[0384] 实施例10

[0385] 10.1.1) 4-(三丁基甲锡烷基)吡啶(化合物51)的合成



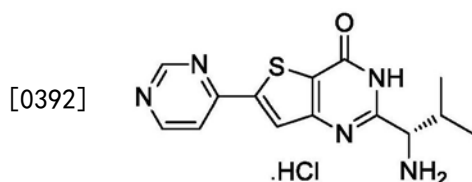
[0387] 根据9.1.1。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=371.1

[0388] 10.1.2) (S)-2-(2-甲基-1-(4-氧代-6-(嘧啶-4-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物52)的合成

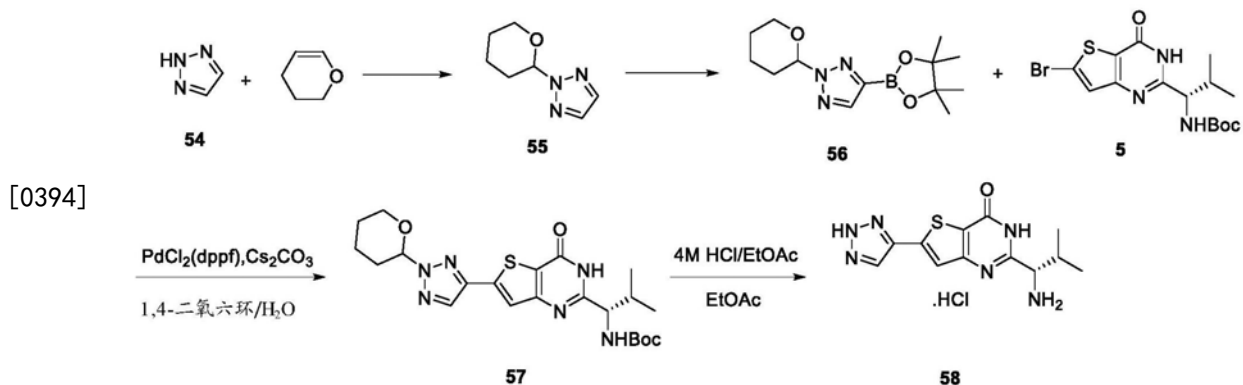


[0390] 将化合物5 (175mg, 0.19mmol)、化合物51 (103mg, 0.28mmol)、Pd (PPh₃)₄ (22mg, 0.02mmol) 在1,4-二氧六环 (4mL) 中的溶液在100℃下微波处理40分钟, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 倒入DCM (60mL) 和H₂O (50mL) 的混合物中, 通过硅藻土垫过滤, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (DCM/MeOH 100/1至40/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物52 (9mg, 11%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=402.1

[0391] 10.1.3) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(嘧啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物53)的合成

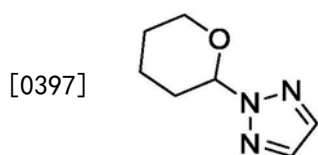


[0393] 根据1.1.6.MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=302.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.10 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.00 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.76 (s, 3H), 8.39 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。



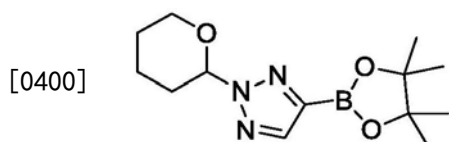
[0395] 实施例11

[0396] 11.1.1) 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1,2,3-三唑(化合物55)的合成



[0398] 向化合物54 (5.00g, 74.55mmol) 在DCM (100mL) 中的搅拌溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃 (6.90g, 82.00mmol) 和对甲苯磺酸 (0.62g, 3.62mmol), 将混合物在室温搅拌16h, TLC显示起始材料被耗尽, 停止反应, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/10至1/6) 纯化以给出作为无色油状物的化合物55 (9.00g, 81%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=154.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.67 (s, 2H), 5.73 (dd, J=9.1, 2.7Hz, 1H), 4.03 (ddd, J=11.7, 3.7, 2.4Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 1H)。

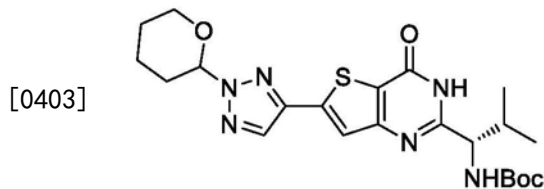
[0399] 11.1.2) 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-1,2,3-三唑(化合物56)的合成



[0401] 向二-μ-甲氧基双(1,5-环辛二烯)二铟(I) (0.16g, 0.24mmol) 在己烷 (20mL) 中的搅拌悬浮液中添加4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基 (0.13g, 0.49mmol), 将混合物用N₂脱气两次, 然后添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.15g, 8.98mmol), 在室温搅拌15分钟, 添加化合物55 (1.25g, 8.16mmol), 将混合物在室温搅拌16h, TLC显示起始材料被耗尽, 停止反应, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/10至1/3) 纯化以给出作为浅

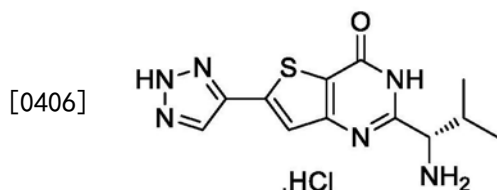
绿色固体的化合物56 (1.00g, 44%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.97 (s, 1H), 5.80 (dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.72 (qd, J=11.6, 3.3Hz, 2H), 1.63 (ddd, J=9.0, 5.4, 2.9Hz, 1H), 1.36 (s, 12H)。

[0402] 11.1.3) ((1S)-2-甲基-1-(4-氧代-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物57)的合成

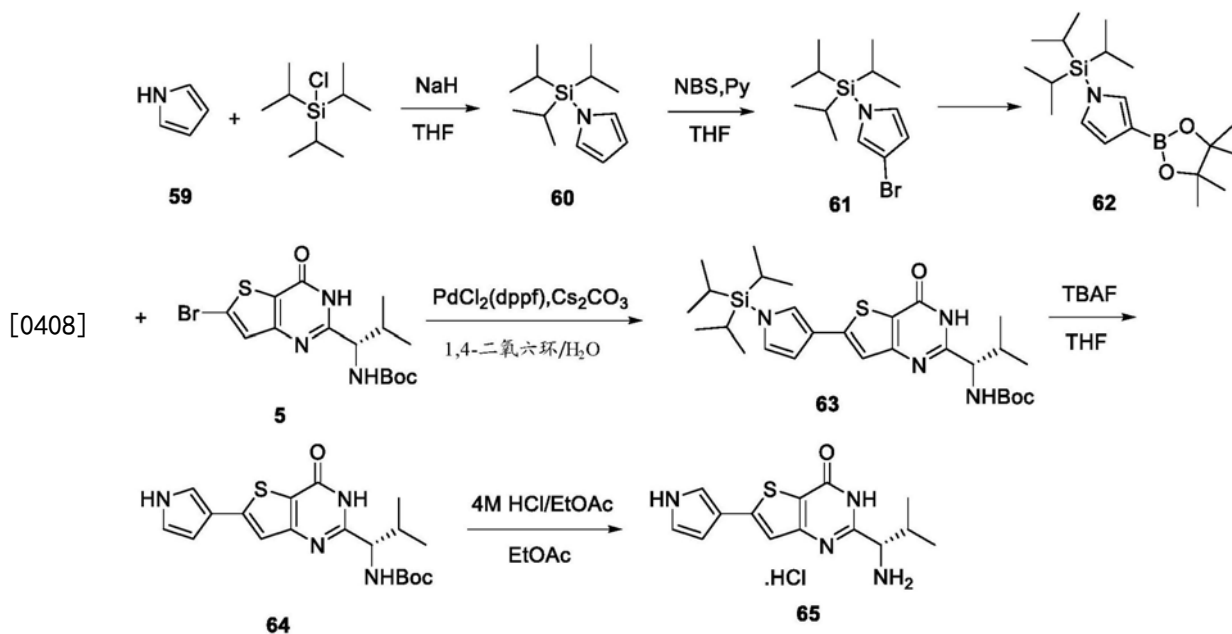


[0404] 根据1.1.5。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=475.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.84 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 4.28 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.92 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.28 (dd, J=17.3, 6.2Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.76 (d, J=5.8Hz, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 9H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0405] 11.1.4) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物58)的合成

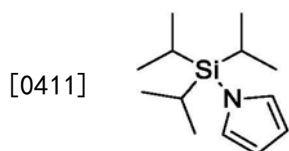


[0407] 向化合物57 (350mg, 0.74mmol) 在EtOAc (40mL) 中的搅拌溶液中添加4N HCl/EtOAc (15mL), 将混合物加热至45°C持续2h, LC-MS显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 过滤以给出作为白色固体的化合物57 (220mg, 91%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=291.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.99 (s, 1H), 8.73 (d, J=3.5Hz, 3H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 2.30 (dd, J=13.7, 6.9Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)。



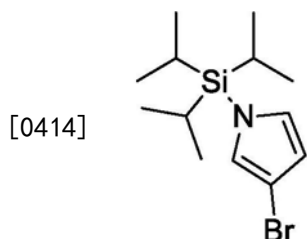
[0409] 实施例12

[0410] 12.1.1) 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯(化合物60)的合成



[0412] 在0℃下在N₂下向化合物59(2.00g, 29.81mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中添加60%NaH(1.43g, 35.77mmol),然后在0℃下搅拌1h,添加氯三异丙基硅烷(6.32g, 32.79mmol)在THF(20mL)中的溶液,在0℃下搅拌1h,停止反应,添加H₂O(100mL),将混合物用EtOAc(100mL*2)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以给出作为棕色油状物的化合物60(7.60g, 100%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.90-6.79(m, 2H), 6.41-6.31(m, 2H), 1.49(dt, J=15.0, 7.5Hz, 2H), 1.14(d, J=7.5Hz, 9H)。

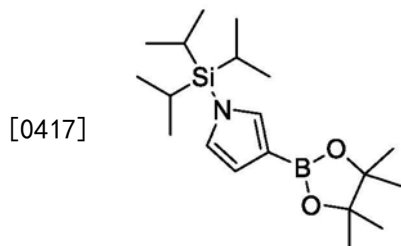
[0413] 12.1.2) 3-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯(化合物61)的合成



[0415] 在-70℃下在N₂下向化合物60(7.60g, 34.02mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中添加NBS(6.66g, 37.42mmol),然后在-70℃下搅拌5h,添加Py(1.5mL)和正己烷(30mL),将混合物温热至室温持续1h,在真空中浓缩,将残余物通过柱(EtOAc/Hex 1/50至1/30)纯化以给出作为浅棕色油状物的化合物61(6.50g, 63%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.84(dd, J=4.3, 2.4Hz, 0H), 6.73(dt, J=5.0, 2.2Hz, 0H), 6.34(dd, J=6.4, 4.5Hz, 0H), 1.52-1.43(m, 3H), 1.13(dd, J=7.5, 3.6Hz, 6H)。

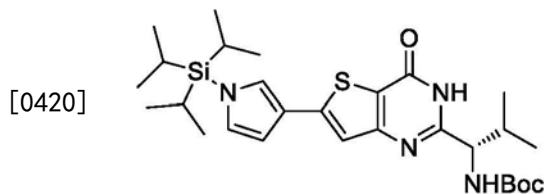
[0416] 12.1.3) 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(三异丙基甲硅烷

基)-1H-吡咯(化合物62)的合成



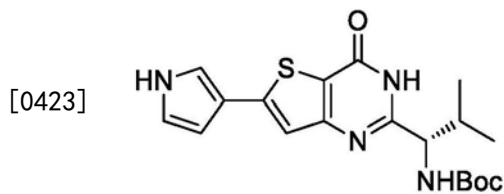
[0418] 向化合物61 (6.50g, 21.50mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.13g, 32.25mmol) 在甲苯 (120mL) 中的搅拌溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (0.45g, 1.72mmol)、二环己基 (2',6'-二甲氧基联苯-2-基) 膦 (2.65g, 6.45mmol)、TEA (6.53g, 64.50mmol), 将混合物用 N_2 脱气两次, 然后加热至 90°C 持续 16h, TLC 显示起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 用 EtOAc (200mL) 稀释, 通过硅藻土垫过滤, 将滤液在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (EtOAc/Hex 1/200 至 1/50) 纯化以给出作为白色固体的化合物 62 (3.50g, 46% 产率)。

[0419] 12.1.4) (S)-(2-甲基-1-(4-氧代-6-(1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物63)的合成



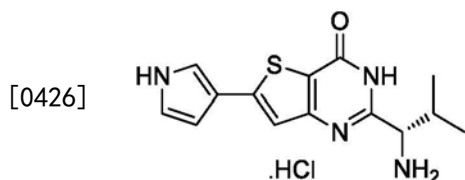
[0421] 根据 1.1.5. MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545.3$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.52 (dd, $J=15.0, 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 9H), 1.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 18H), 1.02 (t, $J=10.2\text{Hz}$, 6H)。

[0422] 12.1.5) (S)-(2-甲基-1-(4-氧代-6-(1H-吡咯-3-基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物64)的合成

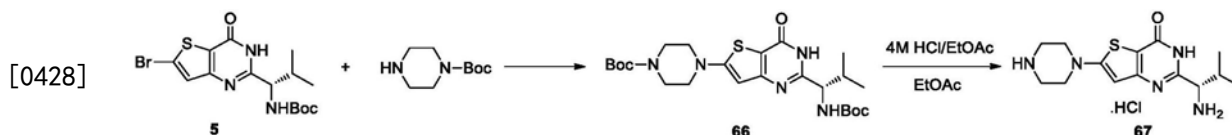


[0424] 在室温向化合物 63 (440mg, 0.81mmol) 在 THF (20mL) 中的搅拌溶液中添加 TBAF (1mol/L THF 溶液, 0.9mL, 0.90mmol), 然后在室温搅拌 2h, LC-MS 显示起始材料被耗尽, 停止反应, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (DCM/MeOH 100/1 至 30/1) 纯化以给出作为白色固体的化合物 64 (260mg, 83% 产率)。MS (ESI) (M/Z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=4.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.25 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.31 (d, $J=55.1\text{Hz}$, 9H), 0.93 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0425] 12.1.6) (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(1H-吡咯-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物65)的合成

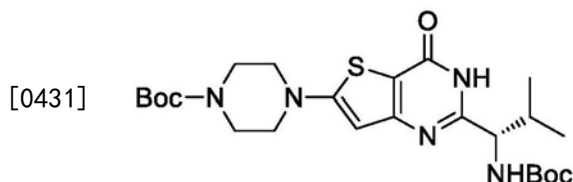


[0427] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=289.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.73 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.68 (s, 3H), 7.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.89 (dd, J=4.6, 2.5Hz, 1H), 6.52 (dd, J=4.1, 2.3Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H)。



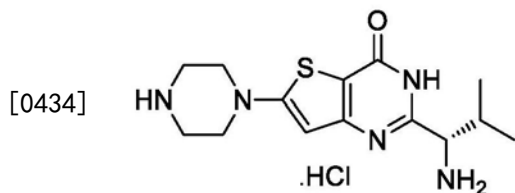
[0429] 实施例13

[0430] 13.1.1) (S)-4-(2-(1-(2-(1-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(化合物66)的合成



[0432] 向化合物5 (500mg, 1.24mmol) 在DMSO (10mL) 中的搅拌溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (350mg, 1.86mmol)、CuI (59mg, 0.31mmol)、L-脯氨酸 (71mg, 0.62mmol), 将混合物用N₂ 脱气两次, 然后加热至100℃持续15h, LC-MS显示大部分起始材料被耗尽, 停止反应, 冷却至室温, 倒入DCM (100mL) 和H₂O (100mL) 的混合物中, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 将残余物通过柱 (DCM/MeOH 50/1至10/1) 纯化以给出作为棕色固体的化合物66 (150mg, 23%产率)。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=508.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.88-10.64 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.34 (s, 4H), 2.34 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.00 (t, J=7.7Hz, 6H)。

[0433] 13.1.2) (S)-2-(1-(2-(1-氨基-2-甲基丙基)-6-(哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮盐酸盐(化合物67)的合成



[0435] 根据1.1.6。MS (ESI) (M/Z) : [M+H]⁺=308.1; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ6.50 (s, 1H), 4.09 (d, J=6.2Hz, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 2.36 (d, J=6.7Hz, 1H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 6H)。