



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116323622 A

(43) 申请公布日 2023.06.23

(21) 申请号 202180062798.0

(22) 申请日 2021.12.24

(66) 本国优先权数据

202110529081.4 2021.05.14 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2021/141085 2021.12.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/237178 ZH 2022.11.17

(71) 申请人 浙江海正药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路
46号

申请人 上海昂睿医药技术有限公司

(72) 发明人 黄贤贵 别平彦 郭阳辉 晏青燕

曹琪 刑庆娜 王鑫 孟力陈

吴诺毅 李文朋 仇宗兴 叶成

胡泰山 陈磊

(51) Int.Cl.

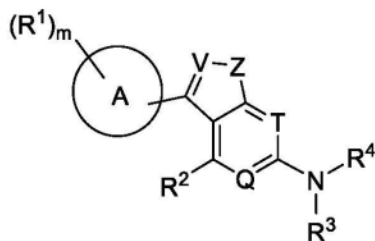
C07D 519/00 (2006.01)

(54) 发明名称

双环杂芳基类衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及双环杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本发明涉及一种式(AI)所示的双环杂芳基类衍生物、其制备方法及其可药用的盐，以及它们作为治疗剂，特别是SHP2变构抑制剂的用途，其中式(AI)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



(AI)

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年11月17日 (17.11.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/237178 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/141085

(22) 国际申请日: 2021年12月24日 (24.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110529081.4 2021年5月14日 (14.05.2021) CN

(71) 申请人: 浙江海正药业股份有限公司 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。上海昂睿医药技术有限公司 (SHANGHAI ARYL PHARMTECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。

(72) 发明人: 黄贤贵 (HUANG, Xiangui); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。别平彦 (BIE, Pingyan); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。郭阳辉 (GUO, Yanghui); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。晏青燕 (YAN, Qingyan); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。曹琪 (CAO, Qi); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。刑庆娜 (XING, Qingna); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。王鑫 (WANG,

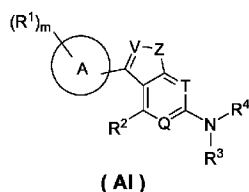
Xin); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。孟力陈 (MENG, Lichen); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。吴诺毅 (WU, Nuoyi); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。李文朋 (LI, Wenpeng); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。仇宗兴 (QIU, Zongxing); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。叶成 (YE, Cheng); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。胡泰山 (HU, Taishan); 中国上海市松江区民强路301号3幢, Shanghai 201612 (CN)。陈磊 (CHEN, Lei); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 双环杂芳基类衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a bicyclic heteroaryl derivative and a preparation method therefor and a use thereof in medicine. Specifically, the present invention relates to a bicyclic heteroaryl derivative represented by formula (AI) and a preparation method therefor and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use thereof as therapeutic agents, especially SHP2 allosteric inhibitors, wherein substituents in formula (AI) have the same definitions as those in the description.

(57) 摘要: 本发明涉及双环杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种式(AI)所示的双环杂芳基类衍生物、其制备方法及其可药用的盐, 以及它们作为治疗剂, 特别是SHP2变构抑制剂的用途, 其中式(AI)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。

WO 2022/237178 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

双环杂芳基类衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种新的双环杂芳基类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 SHP2 变构抑制剂的用途。

背景技术

Src 同源域-2 磷酸酶(SHP2)是蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)家族的重要成员之一,由蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11)基因编码,催化蛋白质中酪氨酸的去磷酸化反应。SHP2 的 N 端包含 2 个 SH2 结构域,这两个 SH2 结构域控制着 SHP2 的亚细胞定位和功能调节,C 端包含 1 个具有催化活性的 PTP 结构域和 2 个与其活性相关的酪氨酸残基。正常情况下,SH2 处于自抑制的状态,当受到生长因子、细胞因子或炎症因子等刺激时,如在血小板源性生长因子 PDGF 和 FGF 等刺激下,使得催化位点暴露,导致 SHP2 的酶的活化。

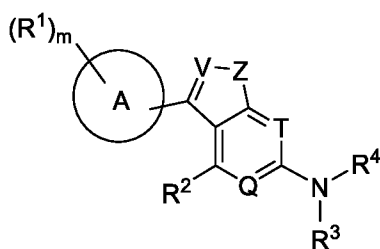
SHP2 在人体内广泛存在,参与大鼠肉瘤(RAS)-胞外信号相关激酶(ERK),磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B 和 NF- κ B,激活成纤维细胞生长因子、表皮生长因子及胰岛素受体下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK/ERK)等多条信号通路,进而调节细胞的增殖、分化、迁移和凋亡。目前已经发现 SHP2 的激活突变与努南综合征、豹斑综合征、单核细胞白血病、黑色素瘤、实体瘤、心血管疾病、免疫紊乱、纤维化或视觉紊乱的发生有着密不可分的联系,SH2 的过表达会增加慢性粒细胞白血病、肥大细胞增多症、恶性胶质瘤、肺癌、乳腺癌等癌症的风险,表明 SHP2 在不同类型的癌症及癌症的不同阶段有着重要的作用。由于 SHP2 在肿瘤中的多种功能,针对 SHP2 靶点抑制剂的研究也为肿瘤的治疗带来新的希望和方向。

SHP2 抑制剂按照作用机制的不同,可以分为竞争性抑制剂(包括变构霉素、苯基吡唑并基磺酸盐和 NSC-87877)、非竞争性抑制剂(包括吲哚水杨酸和呋莫素酮)和不可逆性抑制剂(包括葡萄糖锍钠和隐丹参酮),据报道隐丹参酮作为 SHP2 不可逆性抑制剂,在体外可抑制横纹肌肉瘤、黑色素瘤、结肠癌和乳腺癌的增殖,体内研究则表明其可抑制小鼠前列腺癌的增殖,其是否能够进一步成为临床有效的药物还需要诸多试验验证。

目前 REVOLUTION Medicines Inc 公司研发的化合物 RMC-4630 已经进入临床 II 期,用于实体瘤的治疗,同时还包括处于临床前的 RMC-4550,另外还有 3 个临床 I 期的化合物 JAB-3068、JAB-3312 和 TNO-155,分别由加科思(Jacobio Pharmaceuticals Co Ltd)和诺华(Novartis AG)研发,同时包括诺华临床前药物 SHP-099; REVOLUTION Medicines Inc 和 Novartis AG 已经公开了一系列的 SHP2 抑制剂专利,其中包括 WO-2019075265、WO-2018136265、WO-2018136264、WO-2017216706 和 WO-2018013597 等,虽然 SHP2 的研究已经取得一定的进展,但是目前仍未有行之有效的药物上市,所以仍有必要继续研究和开发新的 SHP2 抑制剂。

发明内容

针对上述的技术问题,本发明提供一种式(AI)所示的一类新的双环杂芳基类化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐:



(AI)

其中：

当 Z 选自 -NH- 时；V 选自 -N- 或 -CH-；或者；当 Z 选自 -O- 时；V 选自 -N-；

Q 和 T 各自独立地选自 N 或 CH；其中 Q 和 T 中至少一个选自 N；

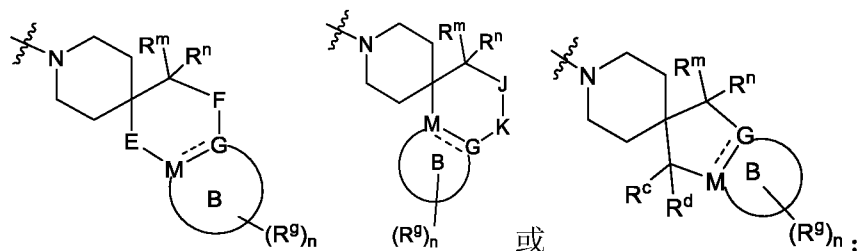
环 A 选自萘基、双环杂芳基；

R^1 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、氰基、卤素、硝基、环烷基、杂环基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、硝基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^2 选自氰基、四氮唑基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ；

R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 4~11 元杂环基，优选为 5~11 元杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O、S 或 SO_2 原子，并且杂环基上任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CH_2R^5$ 、 $-CH(OH)R^5$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

或者， R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成基团：



---- 为单键或双键；

当 ---- 表示单键时，G 和 M 各自独立地选自 N 或 CR^j ；

当 ---- 表示双键时，G 和 M 各自独立地选自 C；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

E 选自 NR^k 、 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_p$ 、O 或 S;

F 选自 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_q$;

条件是, 当 E 选自 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_p$ 时, p 为 1, q 为 1; 或者, p 为 2, q 为 0; 当 E 选自 NR^k 、O 或 S 时, q 为 1;

J 选自 CR^pR^q ;

K 选自 NR^k 、 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_r$ 、O 或 S;

r 为 0 或 1;

R^m 、 R^n 、 R^p 和 R^q 相同或不同, 各自独立地选自 R^A ;

或者, R^p 和 R^q 与相连接的碳原子一起形成 R^B ;

R^c 和 R^d 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基或 $-\text{OR}^5$, 其中所述的烷基任选进一步被羟基、卤素、烷氧基、环烷基或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代;

或者, R^c 和 R^d 与相连接的碳原子一起形成 R^B ;

R^g 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代;

或者, 两个 R^g 与相连接的同一个碳原子可以一起形成 $\text{C}=\text{O}$;

R^j 和 R^k 相同或不同, 各自独立地选自氢原子或烷基;

R^A 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代;

R^B 相同或不同, 各自独立地选自 3~10 元环烷基或 3~10 元杂环基, 其中所述的环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代;

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代;

或者, R^6 和 R^7 与其相连接的 N 原子一起形成 3~8 元杂环基, 其中所述的 3~8 元杂环内

含有一个或多个 N、O、S 或 SO₂ 原子，并且 3~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

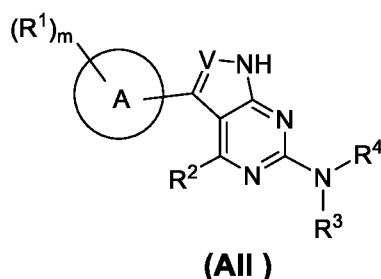
R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

m 为 0、1、2、3、4 或 5；

n 选自 0、1、2、3 或 4；

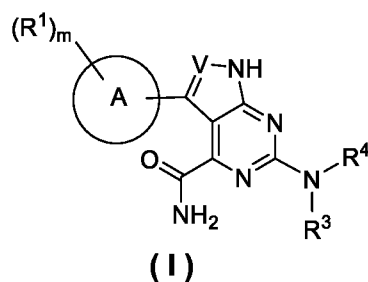
p 选自 1 或 2。

在本发明的优选方案中，式(AI)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，



其中：环 A、m、V、R¹~R⁴ 的定义如式(AI)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，



其中：环 A、V、m、R¹、R³ 和 R⁴ 的定义如式(AII)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)或(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

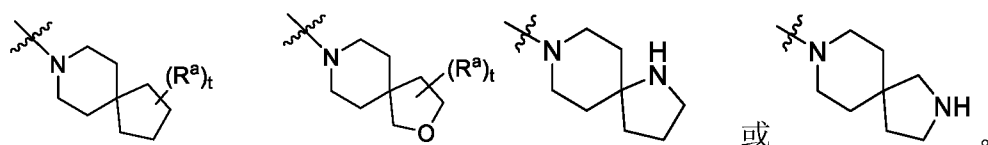
R³ 和 R⁴ 与其相连接的 N 原子一起形成 4~8 元单环杂环基，优选为 5~6 元单环杂环基，更优选为哌啶基，其中所述的单环杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、环烷基、苯基、卤代苯基、杂芳基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-NHC(=NH)NH₂、=O 或 -OR⁵ 的取代基所取代；其中所述的甲基、环烷基、苯基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自甲磺酰基、羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、吡啶基或嘧啶基的取代基所取代；其中所述的杂芳基优选为吡啶基、嘧啶甲基苯并吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、

咪唑基、噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噁唑基；

R^5 的定义如式(AI)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)或(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元螺杂环基，其中所述的螺杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 或 $-\text{OR}^5$ 的取代基所取代； R^5 的定义如式(AI)中所述；优选地，其中所述的螺杂环基选自：

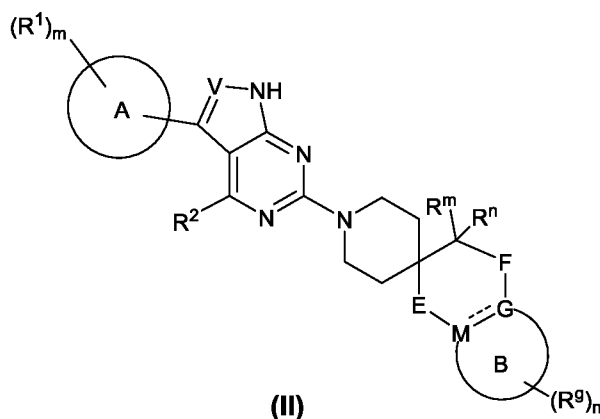


R^a 相同或不同，各自独立地选自甲基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{OR}^5$ ；或者，两个 R^a 与相连接的同一个碳原子一起形成 $\text{C}=\text{O}$ ； t 为 1、2 或 3； R^5 的定义如式(AI)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)或(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元桥杂环基，其中所述的桥杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 或 $-\text{OR}^5$ 的取代基所取代； R^5 的定义如式(AI)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)或(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元稠杂环基，其中所述的稠杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 或 $-\text{OR}^5$ 的取代基所取代； R^5 的定义如式(AI)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

E 选自 NR^k 、 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_p$ 、O 或 S；

F 选自 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_q$ ；

条件是，当 E 选自 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_p$ 时，p 为 1，q 为 1；或者，p 为 2，q 为 0；当 E 选自 NR^k 、O 或 S 时，q 为 1；

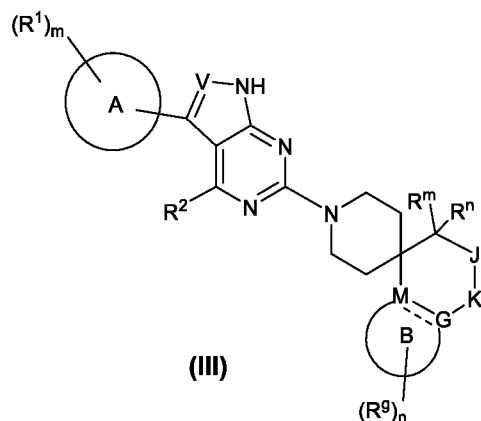
R^m 选自氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ；

R^n 选自氢原子、甲基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^p 和 R^q 各自独立地选自氢原子、卤素、氨基、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基 C_1 - C_4 烷基或 $-\text{OR}^5$ ；

---、环 A、V、G、M、m、n、 R^1 ~ R^2 、 R^5 、 R^k 和 R^g 的定义如式(AII)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

J 选自 CR^pR^q ；

K 选自 NR^k 、 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_r$ 、O 或 S；

r 为 0 或 1；

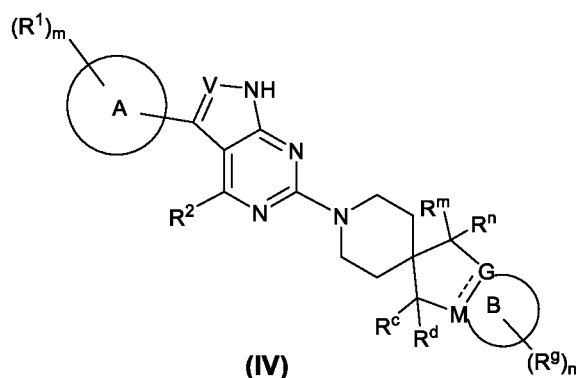
R^m 选自氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ；

R^n 选自氢原子、甲基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^p 和 R^q 各自独立地选自氢原子、卤素、氨基、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基 C_1 - C_4 烷基或 $-\text{OR}^5$ ；

----、环 A、V、G、M、m、n、 R^1 ~ R^2 、 R^5 、 R^k 和 R^g 的定义如式(AII)中所述。

在本发明的优选方案中，式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中:

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基;

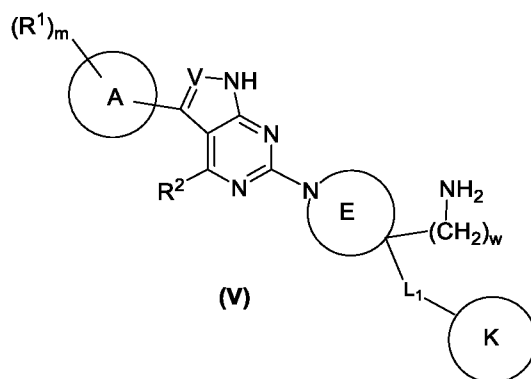
R^c 和 R^d 与相连接的原子一起形成 3~8 元环烷基;

R^m 选自氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^n 选自氢原子、甲基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

----、环 A、V、G、M、m、n、 R^1 ~ R^2 和 R^g 的定义如式(AII)中所述。

在本发明的优选方案中, 式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其为式(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐:



其中:

L_1 选自不存在、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}^w\text{R}^v)_u-$, 其中任意的一个 $-(\text{CR}^w\text{R}^v)-$ 任选进一步被 $-\text{N}(\text{R}^z)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 所替代;

每个 R^w 和 R^v 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、烷基或烷氧基;

每个 R^z 相同或不同, 各自独立选自氢原子或烷基;

环 E 选自 4~11 元含 N 的单环杂环基、4~11 元含 N 的稠杂环基或 4~11 元含 N 的桥杂环基, 其中所述的单环杂环基、稠杂环基、桥杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、 $-\text{OR}^5$ 或 $=\text{O}$ 的取代基所取代;

环 K 选自不存在, 环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$

或-NR⁹C(O)R¹⁰的取代基所取代；

其中-L₁-环 K 和-(CH₂)_w-NH₂连接于环 E 的同一个碳原子上；

w 为 0, 1 或 2；

u 为 0, 1, 2 或 3；

环 A、V、Q、T、m、R¹~R²、R⁵、R⁸~R¹⁰的定义如式(AII)中所述。

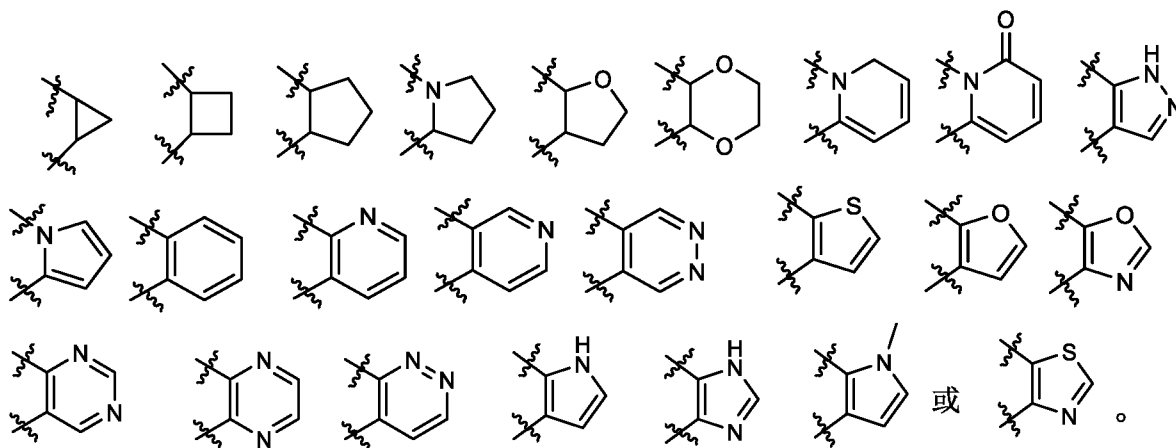
在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R¹选自氢原子、F、Cl、Br、氨基、羟基、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、二氟甲基、环丙基、d₃-甲基、乙炔基、乙烯基、-NHCH₃或-N(CH₃)₂。

在本发明的优选方案中，式(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R²选自-C(O)NH₂或氰基。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R⁵选自氢原子或烷基。

在本发明的优选方案中，式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 A 选自萘基、苯并吡啶基或苯并噻唑基。

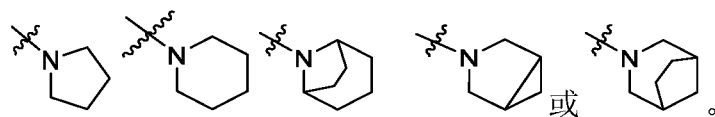
在本发明的优选方案中，式(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 B 选自：



在本发明的优选方案中，式(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R⁸相同或不同，各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、氨基、羟基、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、乙炔基、乙烯基、-NHCH₃或-N(CH₃)₂；

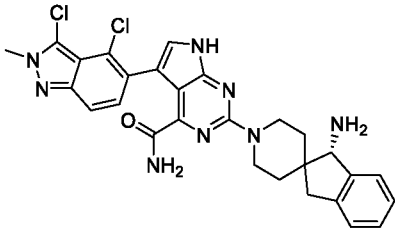
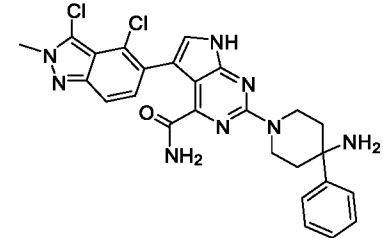
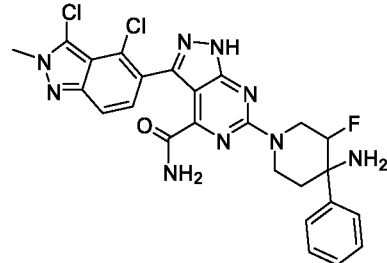
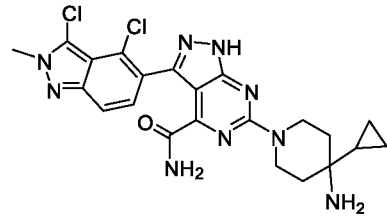
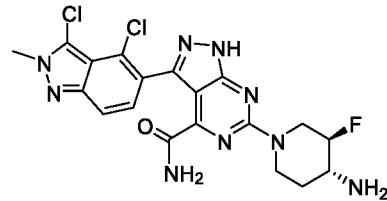
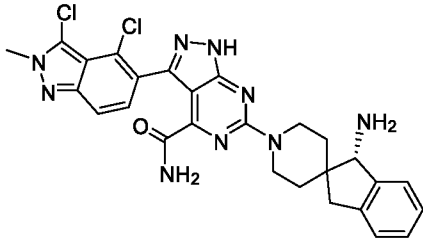
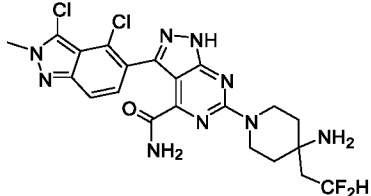
或者，两个 R⁸与相连接的同一个碳原子可以一起形成 C=O。

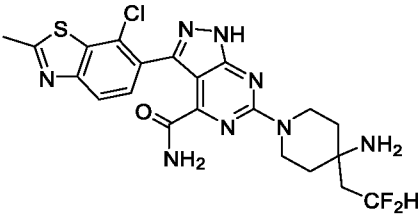
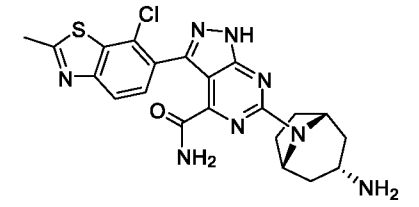
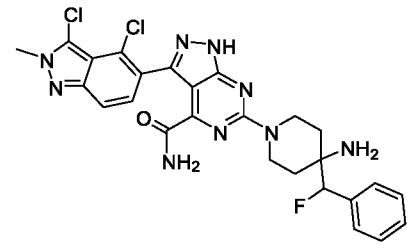
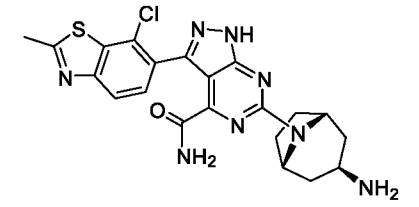
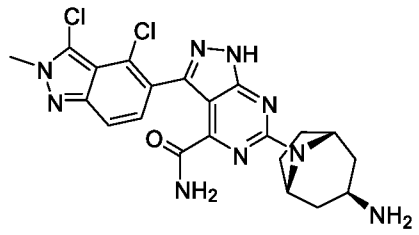
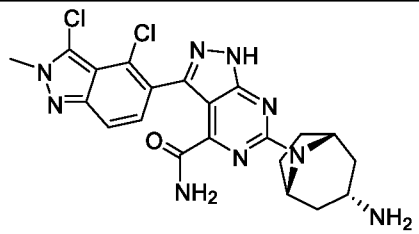
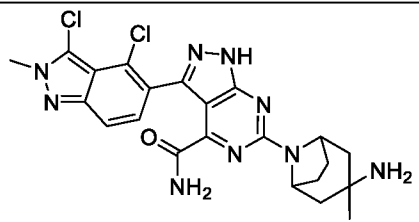
在本发明的优选方案中，式(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 E 选自

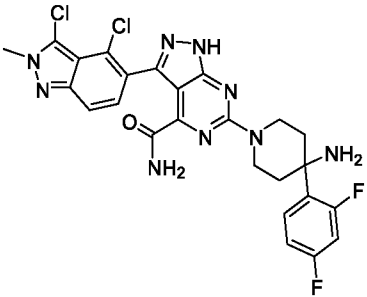
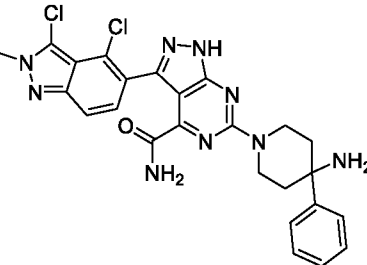
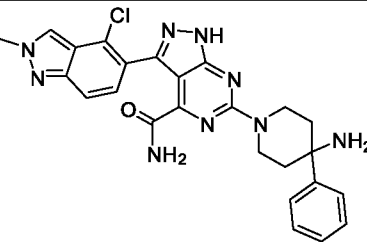
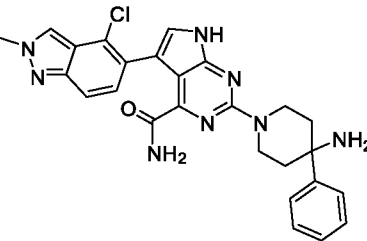
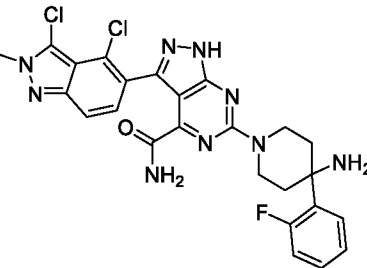
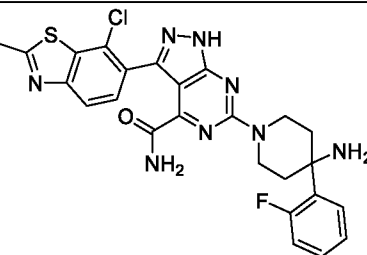


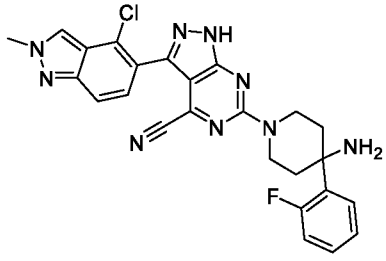
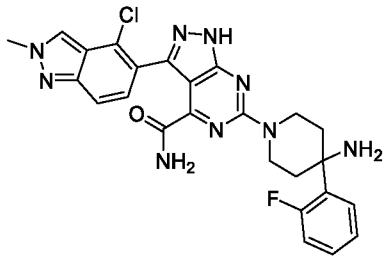
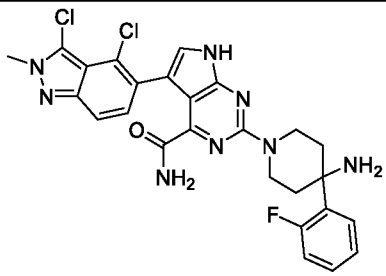
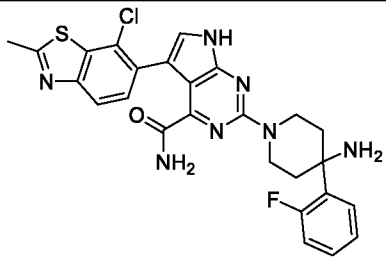
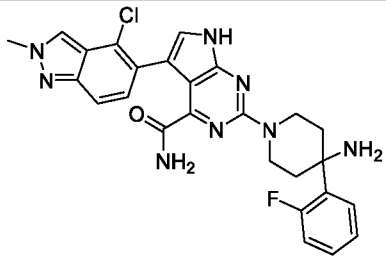
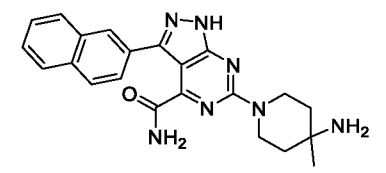
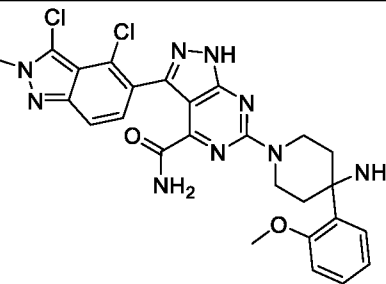
在本发明的优选方案中，式(AI)所述的化合物选自：

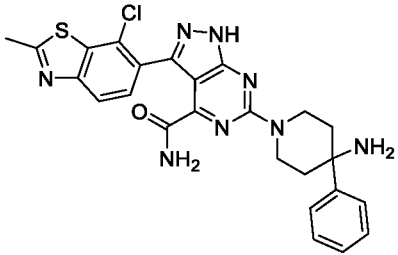
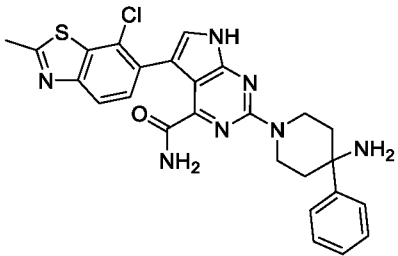
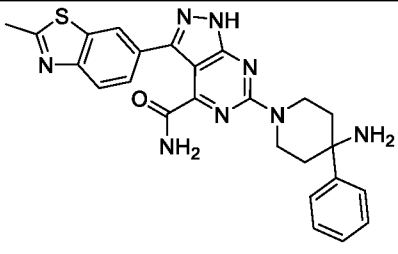
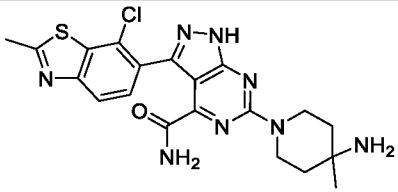
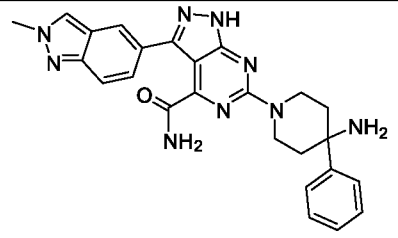
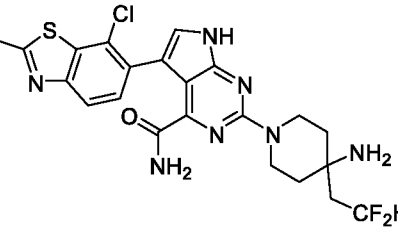
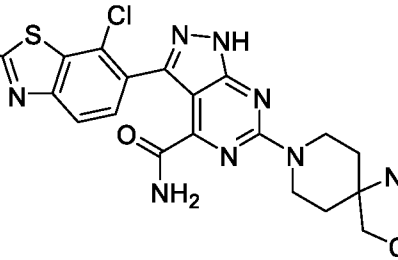
化合物编号	结构	名称
实施例 1		6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 2		2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 3		6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 4		6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 5		(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 6		(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

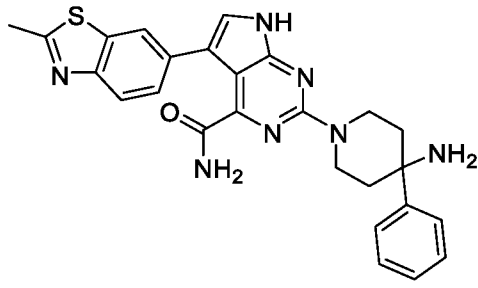
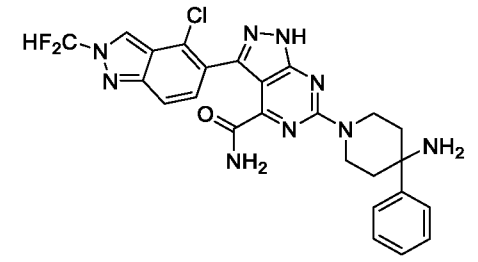
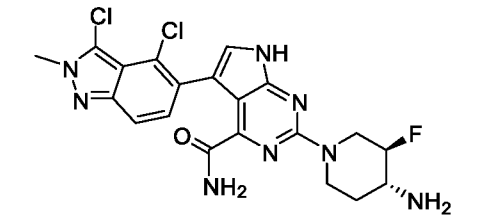
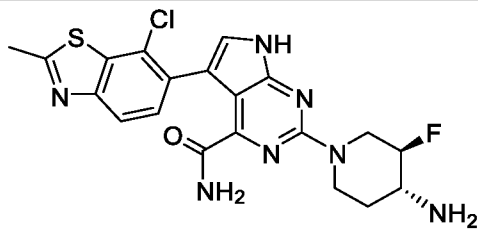
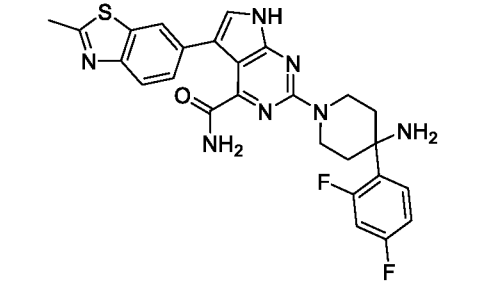
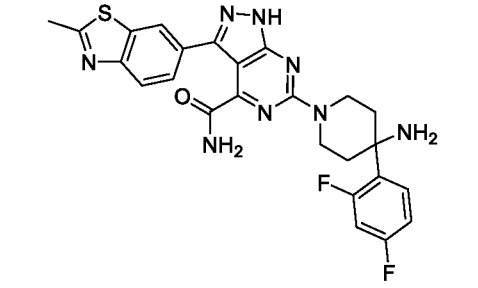
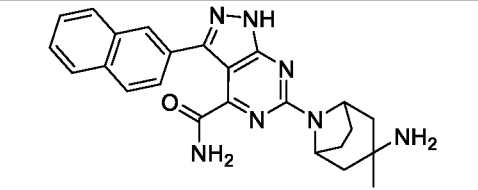
实施例 7		(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 8		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 9		6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 10		6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 11		6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 12		(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 13		6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

实施例 14		6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 15		6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 16		6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-1-噻唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 17		6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 18		6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-1-噻唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 19		6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-1-噻唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺
实施例 20		6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-1-噻唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺

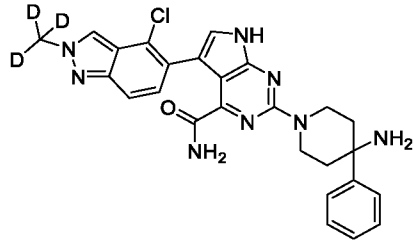
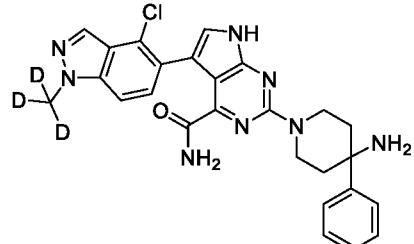
实施例 21		6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 22		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 23		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 24		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 25		6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 26		6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

实施例 27		6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-脒
实施例 28		6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 29		2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 30		2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 31		2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 32		6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 33		6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

实施例 34		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 35		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 36		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 37		6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 38		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 39		2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 40		6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

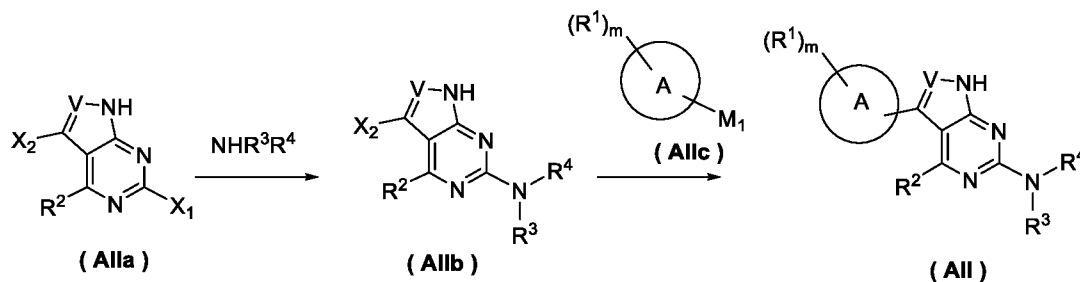
实施例 41		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 42		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 43		2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 44		2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 45		2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 46		6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 47		6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

实施例 48		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 49		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 50		6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 51		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 52		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d3)-1H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
实施例 53		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

实施例 54		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-甲酰胺
实施例 55		2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-甲酰胺

或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐。

进一步，本发明提供一种制备式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体的方法，该方法包括：



式(AIIa)化合物与 NHR^3R^4 在碱性条件下进行亲核取代反应，得到式(AIIb)化合物；式(AIIb)化合物与式(AIIc)化合物，在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应，得到的化合物任选进一步脱去保护基，得到式(AII)化合物；

其中：

M_1 选自 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 或 ；

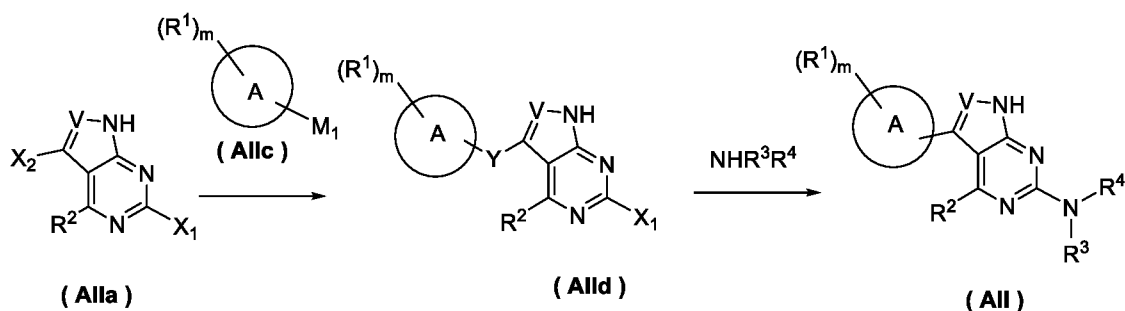
X_1 选自离去基团，所述的离去基团选自卤素或 $-\text{SO}_2\text{R}^t$ ；

X_2 选自卤素；

R^t 选自烷基；

环 A，V，m 和 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 的定义如式(AII)中所述。

更进一步，本发明提供一种制备式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体的方法，该方法包括：



式(AIIa)化合物与式(AIIc)化合物,在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应,得到式(AIIId)化合物; 式(AIIId)化合物与 NHR^3R^4 在碱性条件下进行亲核取代反应,得到的化合物任选进一步脱去保护基,得到式(AII)化合物;

其中:

M_1 选自 $-B(OH)_2$ 或 $\begin{matrix} \text{B}^{\ominus} \\ \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$;

X_1 选自离去基团,所述的离去基团选自卤素或 $-SO_2R^t$;

X_2 选自卤素;

R^t 选自烷基;

环 A, V, m 和 $R^1 \sim R^4$ 的定义如式(AII)中所述。

更进一步,本发明提供一种药物组合物,所述的药物组合物含有有效剂量的式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

本发明提供一种式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或其药物组合物在制备 SHP2 变构抑制剂中的用途。

本发明还提供一种式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或其药物组合物在制备治疗由SHP2介导的疾病的药物中的用途,其中所述的由SHP2介导的疾病优选为癌症、癌转移、心血管疾病、免疫紊乱、纤维化或视觉紊乱; 其中所述的由SHP2介导的疾病优选选自努南综合征、豹斑综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤。

本发明进一步提供一种式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或其药物组合物在制备治疗癌症、癌转移、心血管疾病、免疫紊乱、纤维化或视觉紊乱的药物中的用途。

本发明提供一种式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或其药物组合物在制备治疗努南综合征、豹斑综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤的药物中的用途。

本发明提供一种体外抑制SHP2受体的方法,其中包括将所述的SHP2受体与式(AI)、(AII)、

(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物相接触。

本发明提供一种治疗由SHP2介导的疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效剂量的式(AI)、(AII)、(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物；其中所述的SHP2介导的疾病优选为癌症、癌转移、心血管疾病、免疫紊乱、纤维化或视觉紊乱；其中SHP2介导的疾病更优选选自努南综合征、豹斑综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤。

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则本发明在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下：

“烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指包括 C₁-C₂₀ 直链或者带有支链的脂肪烃基团。优选为 C₁-C₁₀ 烷基，更优选为 C₁-C₆ 烷基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代或未取代的。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。烯基可以是任选取代的或未取代的。

“炔基”是指含有一个碳碳三键的脂肪烃基团，可为直链也可以带有支链。优先选择的是 C₂-C₁₀ 的炔基，更优选 C₂-C₆ 炔基，最优选 C₂-C₄ 炔基。炔基基团的实施例包括，但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代或未取代的。

“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环、桥环和螺环的碳环。优选为 C₃-C₁₂ 环烷基，更优选为 C₃-C₈ 环烷基，最优选为 C₃-C₆ 环烷基。单环环烷基的实施例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环己烯基。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

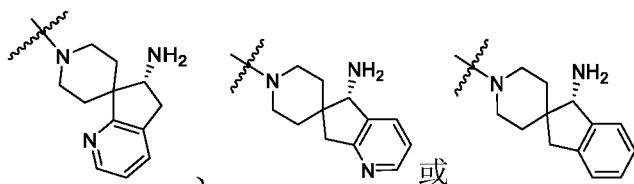
“螺环烷基”指 5 至 18 元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，环内含有 1 个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺、双螺或多螺环烷基，优选为单螺和双螺环烷基，优选为 4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[3.5]壬基、螺[2.4]庚基。

“稠环烷基”指 5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构彼此公用一对碳原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系

统, 优选为 6 至 12 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。“稠环烷基”的非限制性实施例包括但不限于: 二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚-1-烯基、二环[3.2.0]庚基、十氢化萘基或十四氢菲基。

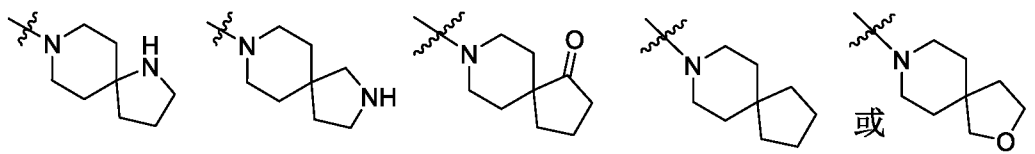
“桥环烷基”指 5 至 18 元, 含有两个或两个以上环状结构, 彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 优选为 6 至 12 元, 更优选为 7 至 10 元。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更优选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于: (1s,4s)-二环[2.2.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、(1s,5s)-二环 o[3.3.1]壬基、二环[2.2.2]辛基、(1r,5r)-二环[3.3.2]癸基。

“杂环基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用, 都是指非芳香性杂环基, 其中一个或多个成环的原子是杂原子, 如氧、氮、硫原子等, 包括单环、多环、稠环、桥环和螺环。优选 4~11 元杂环, 其可以包含 1, 2 或 3 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基, 氧杂环丁烷基, 硫代吗啉基, 四氢吡喃基, 1, 1-二氧化-硫代吗啉基, 哌啶基, 2-氧代-哌啶基, 吡咯烷基, 2-氧代-吡咯烷基, 哌嗪-2-酮, 8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、哌嗪基、



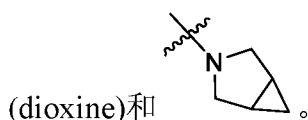
。杂环基可以是取代或未取代的。

“螺杂环基”指 5 至 18 元, 两个或两个以上环状结构, 且单环之间彼此共用一个原子的多环基团, 环内含有 1 个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 选自 0、1 或 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 7~11 元螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于: 1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基、5-氧杂螺[2.4]庚基、

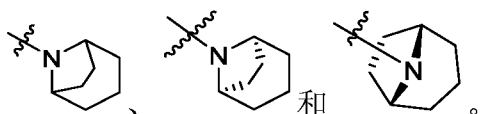


“稠杂环基”指含有两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的全碳多环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 选自 0、1 或 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 7-11 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于: 八氢

吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢-1H-异吲哚基，3-氮杂二环[3.1.0]己基，八氢苯并[b][1,4]二噁英

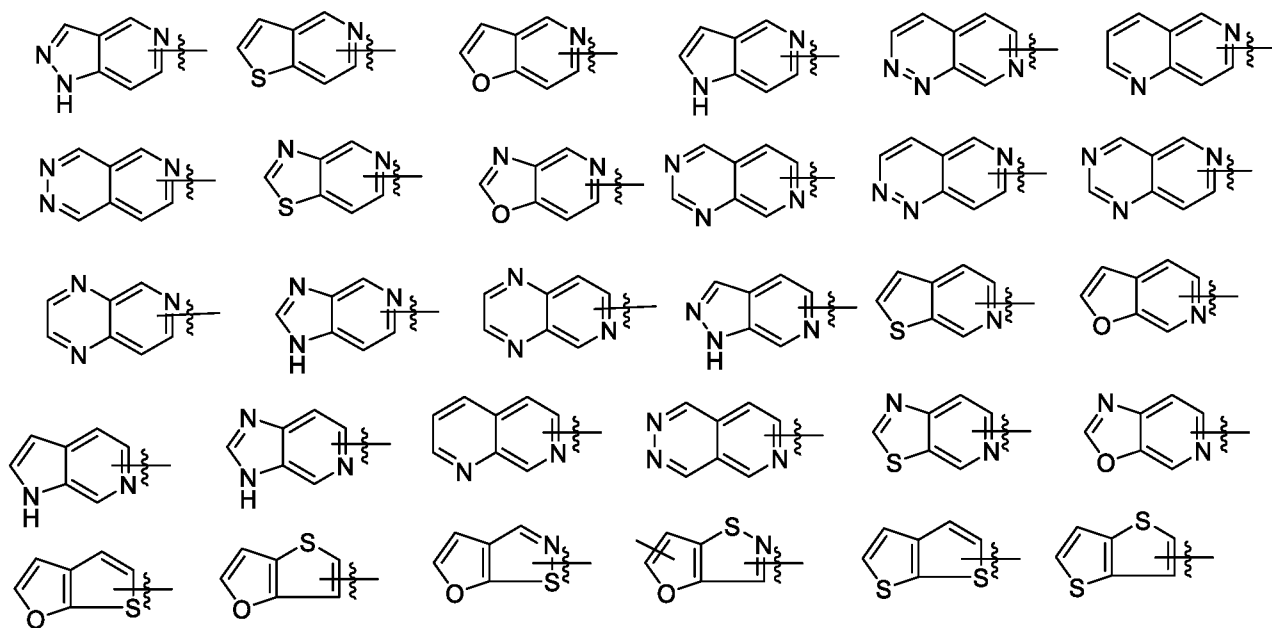


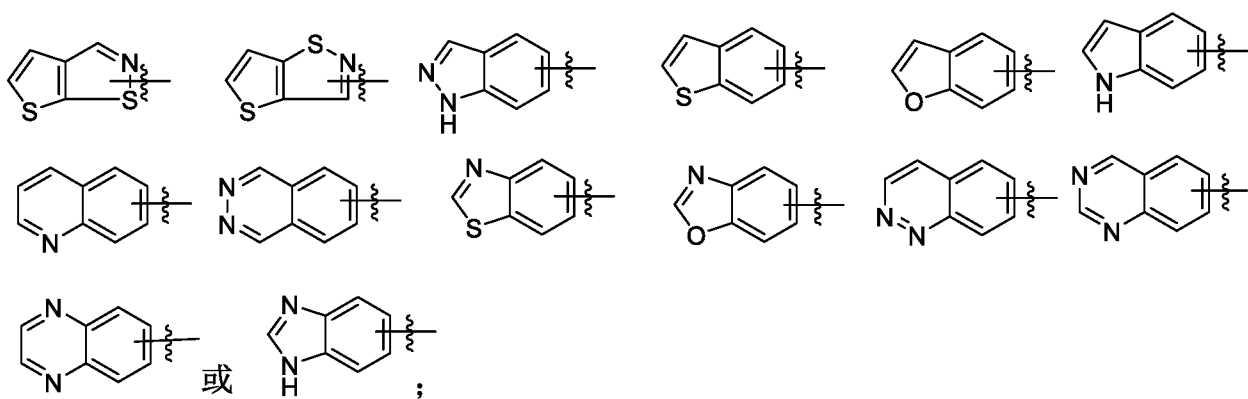
“桥杂环基”指 5 至 14 元，5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接的原子的多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 选自 0、1 或 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 7-11 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。“桥杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：2-氮杂二环[2.2.1]庚基，2-氮杂二环[2.2.2]辛基、2-氮杂二环[3.3.2]癸基、



“芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统，其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括单环或双环的芳基，比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。芳基可以是取代或未取代的。

“杂芳基”是指芳香族 5 至 6 元单环或 8 至 10 元双环，其可以包含 1 至 4 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基，吡啶基，2-氧代-1, 2-二氢吡啶基，咪唑基，噻唑基，吡嗪基，噻吩基，异噻唑基，噻唑基，噻二唑基，咪唑基，吡咯基，吡唑基，三唑基，四氮唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噻二唑基，苯并间二氧杂环戊烯基，苯并噻吩基、苯并咪唑基，吲哚基，异吲哚基，1, 3-二氧代-异吲哚基，喹啉基，吲唑基，苯并异噻唑基，苯并噻唑基、苯并异噻唑基、

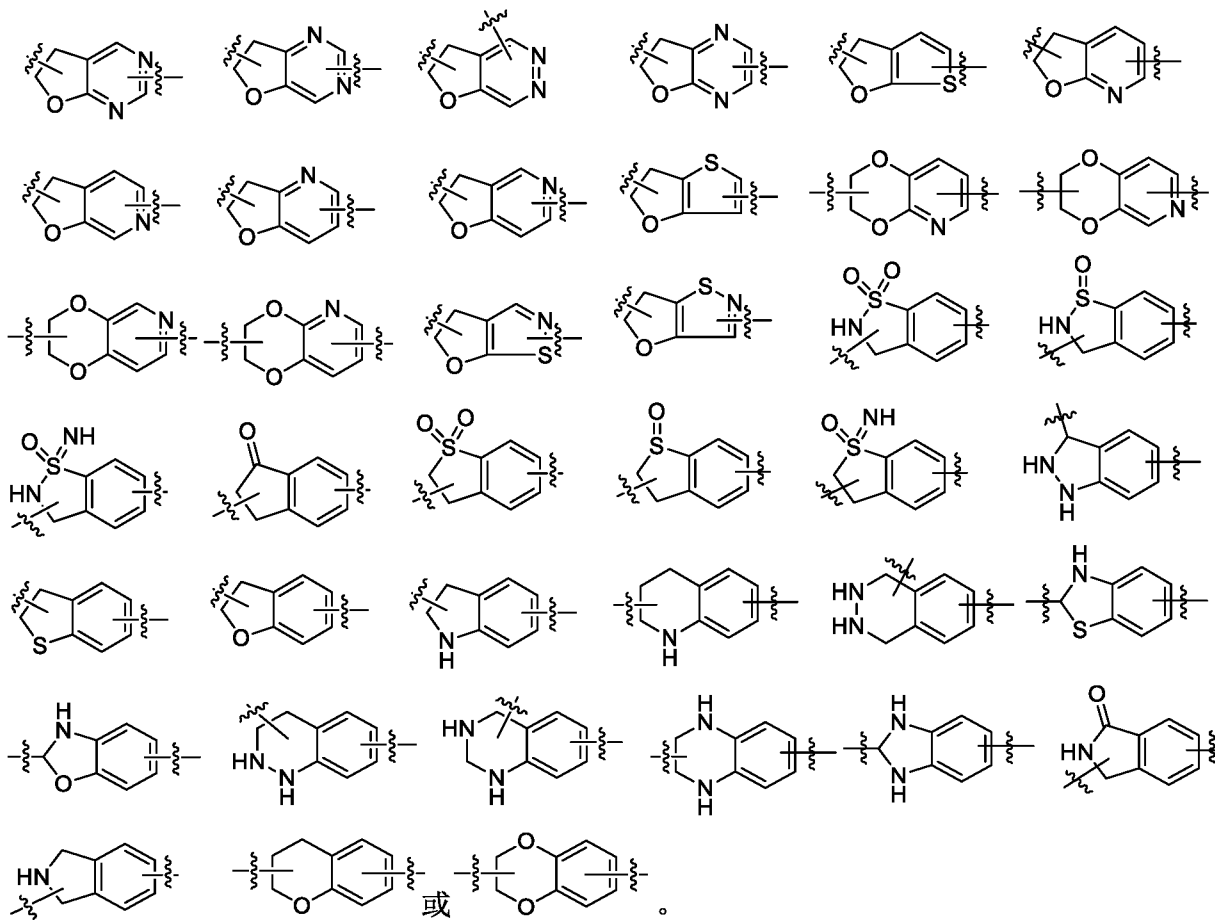




杂

芳基可以是取代或未取代的。

“稠合环”是指两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但至少一个环不具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，同时，至少一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中环原子中选自 0 个、一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 选自 0、1 或 2) 的杂原子，其余环原子为碳。稠合环优选包括双环或三环的稠合环，其中双环稠合环优选为芳基或杂芳基与单环杂环基或单环环烷基的稠合环。优选为 7 至 14 元，更优选为 8 至 10 元。“稠合环”的实施例包括但不限于：



“烷氧基”是指 (烷基-O-) 的基团。其中，烷基见本文有关定义。C₁-C₆ 的烷氧基为优先选择。其实例包括，但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”和“Bn”指-CH₂-苯基。

“羧基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O-烷基或-C(O)O-环烷基，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“DMSO”指二甲基亚砷。

“BOC”指叔丁氧基羰基。

“TFA”指三氟醋酸。

“羟基 C₁-C₄ 烷基”指羟基取代的 C₁-C₄ 烷基。

“氨基 C₁-C₄ 烷基”指氨基取代的 C₁-C₄ 烷基。

“SEM”指(三甲基硅烷基)乙氧甲基。

“THP”指四氢吡喃基。

“离去基团(leaving group)”，或称离去基，在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基，是亲核取代反应与消除反应中应用的术语。在亲核取代反应中，被亲核试剂进攻的反应物称为底物(substrate)，而从底物分子中带着一对电子断裂出去的原子或原子团称为离去基团。易接受电子、承受负电荷能力强的基团是好的离去基团。当离去基团共轭酸的 pKa 越小，离去基团越容易从其他分子中脱离。原因是因为当其共轭酸的 pKa 越小，相应离去基团不需和其他原子结合，以阴离子（或电中性离去基团）的形式存在的趋势也就增强。常见的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酰基、-OTs 或-OH。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

本说明书所述的“取代”或“取代的”，如无特别指出，均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、=O、-OR⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-OC(O)R⁵、-SO₂R⁵、-NR⁶R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂R⁵ 或-C(O)NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-SO₂R⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰ 或-NR⁹C(O)R¹⁰ 的取代基所取代；

或者，R⁶ 和 R⁷ 与其相连接的 N 原子一起形成 3~8 元杂环基，其中所述的 3~8 元杂环内

含有一个或多个 N、O、S 或 SO₂ 原子，并且 3~8 元杂环上进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代。

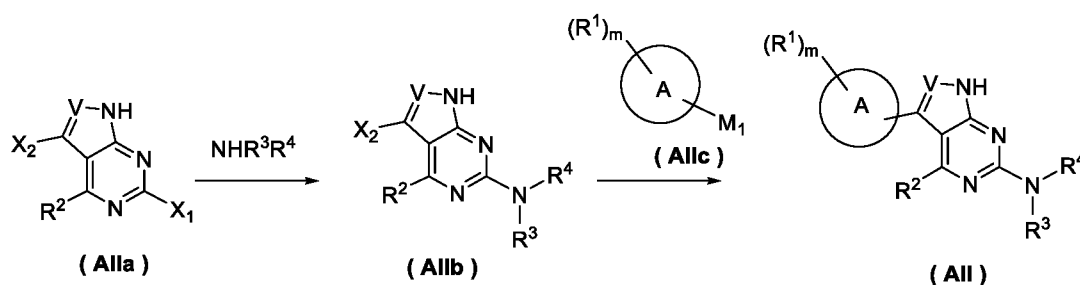
“可药用的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。式(I)所表示的化合物的可药用的盐可以为金属盐、与合适的酸形成的胺盐。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明提供了一种式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法，所述方法包括：



式(AIIa)化合物与 NHR³R⁴ 在碱性条件下进行亲核取代反应，得到式(AIIb)化合物；式(AIIb)化合物与式(AIIc)化合物，在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应，得到的化合物任选进一步脱去保护基，得到式(AII)化合物；

其中：

M₁ 选自 -B(OH)₂ 或

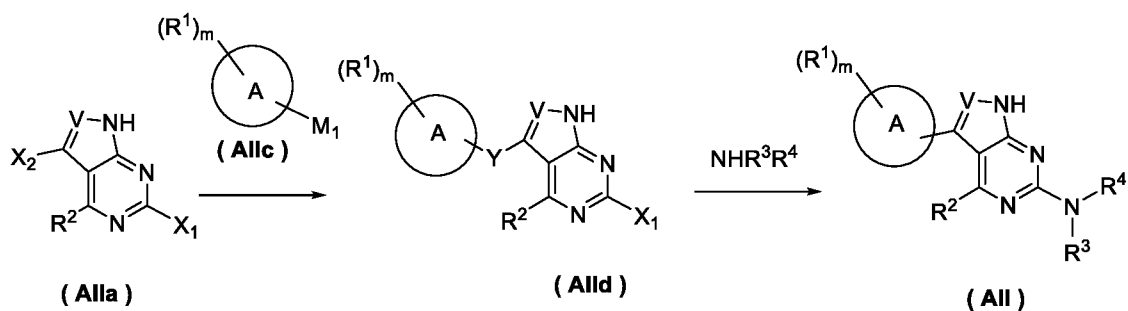
X₁ 选自离去基团，所述的离去基团选自卤素或 -SO₂R^t；

X₂ 选自卤素；

R^t 选自烷基；

环 A，V，m 和 R¹~R⁴ 的定义如式(AII)中所述。

更进一步，本发明提供一种制备式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体的方法，该方法包括：



式(AIIa)化合物与式(AIIc)化合物,在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应,得到式(AIIId)化合物;式(AIIId)化合物与 NHR³R⁴ 在碱性条件下进行亲核取代反应,得到的化合物任选进一步脱去保护基,得到式(AII)化合物;

其中:

M₁ 选自 -B(OH)₂ 或 

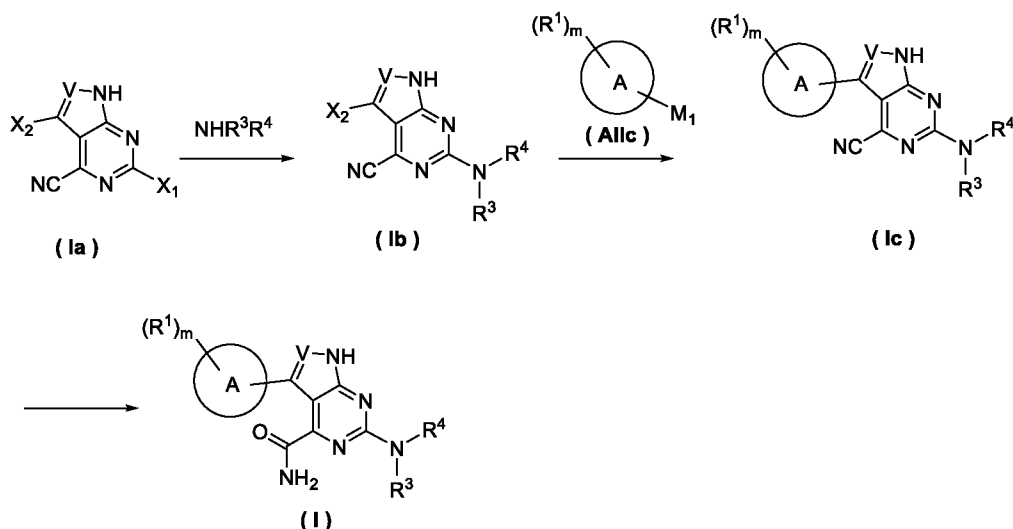
X₁ 选自离去基团,所述的离去基团选自卤素或 -SO₂R^t;

X₂ 选自卤素;

R^t 选自烷基;

环 A, V, m 和 R¹~R⁴ 的定义如式(AII)中所述。

本发明提供了一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法,所述方法包括:



式(Ia)化合物与 NHR³R⁴ 在碱性条件下进行亲核取代反应,得到式(Ib)化合物;式(Ib)化合物与式(AIIc)化合物,在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应,得到的化合物任选进一步脱去保护基,得到式(Ic)化合物;式(Ic)化合物水解,得到式(I)化合物;

其中:

M₁ 选自 -B(OH)₂ 或 

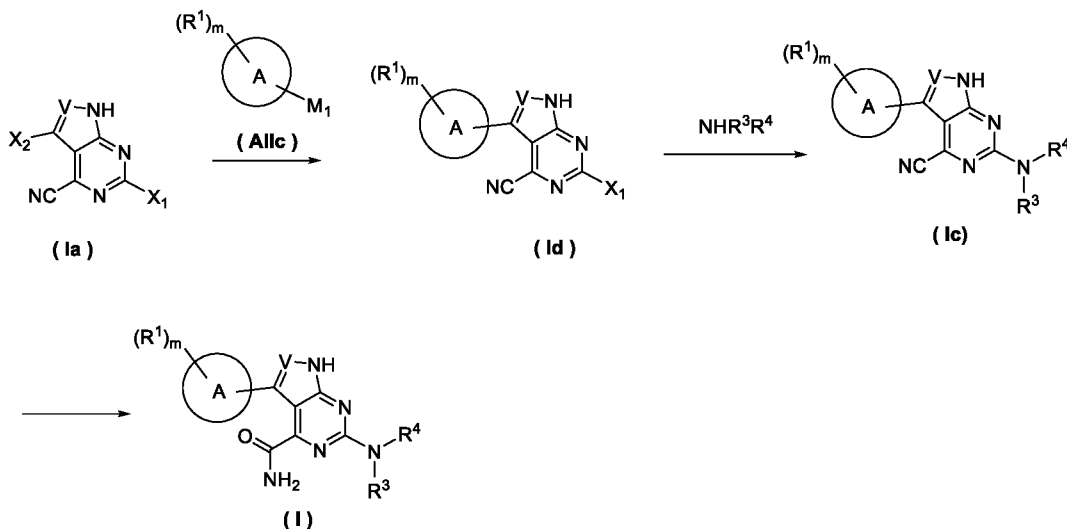
X₁ 选自离去基团,所述的离去基团选自卤素或 -SO₂R^t;

X₂ 选自卤素;

R^t 选自烷基;

环 A, V, m, R^1 , R^3 和 R^4 定义如式(I)中所述。

本发明提供了一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法, 所述方法包括:



式(Ia)化合物与式(AIIc)化合物, 在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应, 得到式(Id)化合物; 式(Id)化合物与 NHR^3R^4 在碱性条件下进行亲核取代反应, 得到式(Ic)化合物; 式(Ic)化合物水解, 得到式(I)化合物;

其中:

M_1 选自 $-B(OH)_2$ 或

X_1 选自离去基团, 所述的离去基团选自卤素或 $-SO_2R^t$;

X_2 选自卤素;

R^t 选自烷基;

环 A, V, m, R^1 , R^3 和 R^4 定义如式(I)中所述。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

实施例给出了式(I)所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明, 下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。 1H NMR 图谱是用 Bruker 仪器(400MHz)测定而得, 化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标(0.00ppm)。 1H NMR 的表示方法: s=单峰, d=双重峰, t=三重峰, m=多重峰, br=变宽的, dd=双重峰的双重峰, dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时, 其单位为 Hz。

质谱是用 LC/MS 仪测定得到, 离子化方式可为 ESI 或 APCI。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

在下列实施例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度，除非另有指明，各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成，市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明，市售厂家包括但不限于 Aldrich Chemical Company, ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, 广赞化工科技有限公司和景颜化工科技有限公司等处购买。

Methanol-*d*₄: 氘代甲醇。

CDCl₃: 氘代氯仿。

DMSO-*d*₆: 氘代二甲基亚砜。

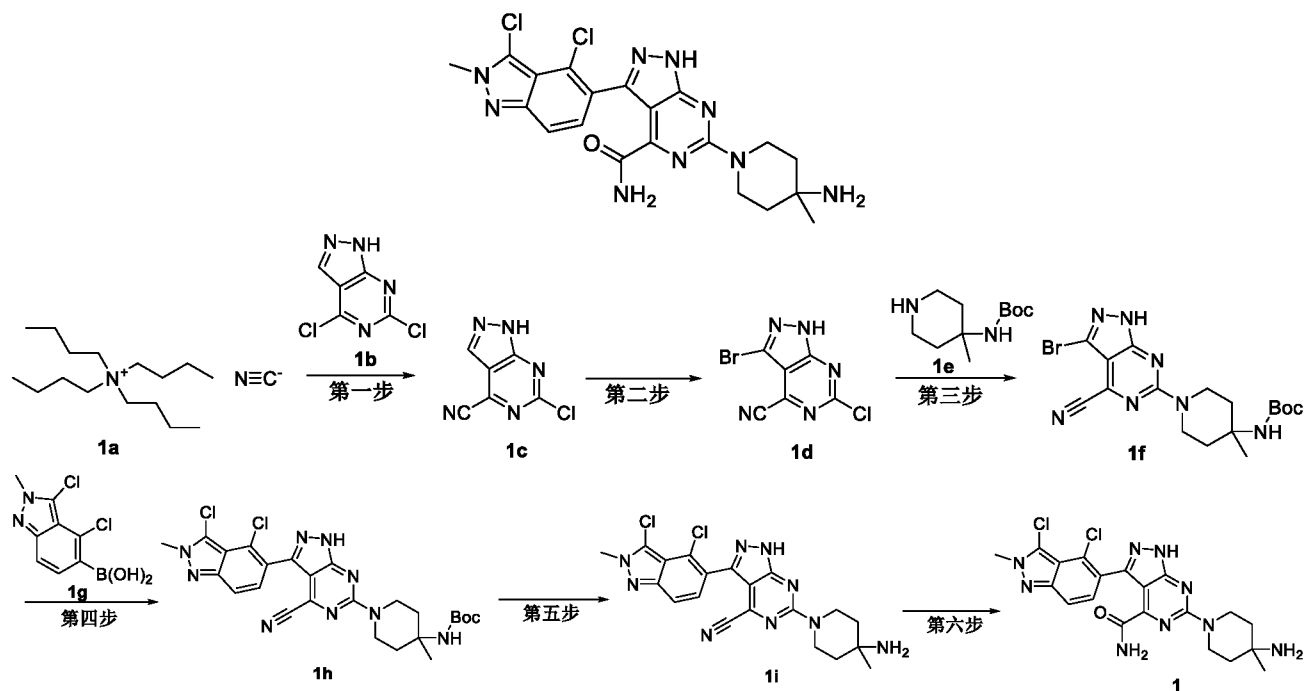
氩气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气气球。

实施例中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

对化合物进行纯化，采用硅胶柱层析洗脱剂体系和薄层色谱法，其中洗脱剂体系选自：A：石油醚和乙酸乙酯体系；B：二氯甲烷和甲醇体系；C：二氯甲烷：乙酸乙酯；其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同，也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行调节，如醋酸或三乙胺等。

实施例 1

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将氰化四丁基铵 **1a** (2.81 g, 10.48 mmol)、4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 **1b** (1.8 g, 9.52 mmol) 和三乙烯二胺 (213.65 mg, 1.90 mmol) 依次加入到二氯甲烷 (30 mL) 中，室温条件下持续搅拌 2 小时。反应结束后，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗

脱剂: B 体系), 向体系中加入少量三乙胺, 得到 6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1c** (741 mg), 产率: 43.33%。

MS m/z (ESI): 179.9 [M+1]

第二步

3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1c** (200 mg, 1.11 mmol), N-溴代琥珀酰亚胺 (218.06 mg, 1.23 mmol) 依次加入到乙腈 (4 mL) 中, 加热至 90°C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: B 体系), 得到 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (280 mg), 产率: 97.26%。

MS m/z (ESI): 257.7 [M+1]

第三步

(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (150 mg, 580.35 μmol)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1e** (186.56 mg, 870.53 μmol)和二异丙基乙胺(375.03 mg, 2.90 mmol, 506.79 μL)加入 N,N-二甲基乙酰胺中(5 mL), 升温至 80°C, 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1f** (200 mg), 产率: 78.99%。

MS m/z (ESI): 436.1 [M+1]

第四步

(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1f** (200 mg, 458.39 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (336.74 mg, 1.38 mmol, 根据专利 WO 2019167000 自制而得)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (76.77 mg, 91.68 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(85.56 mg, 183.36 μmol)和磷酸钾 (292.05 mg, 1.38 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (2.5 mL) 和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1h** (58 mg), 产率: 22.74%。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

第五步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将三氟乙酸(0.5 mL)加入到(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1h** (58 mg, 104.23 μmol)的二氯甲烷(2.5 mL) 溶液中, 继续反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1i** (47.56 mg), 产率: 100%, 未经纯化, 直接

进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 456.1 [M+1]

第六步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

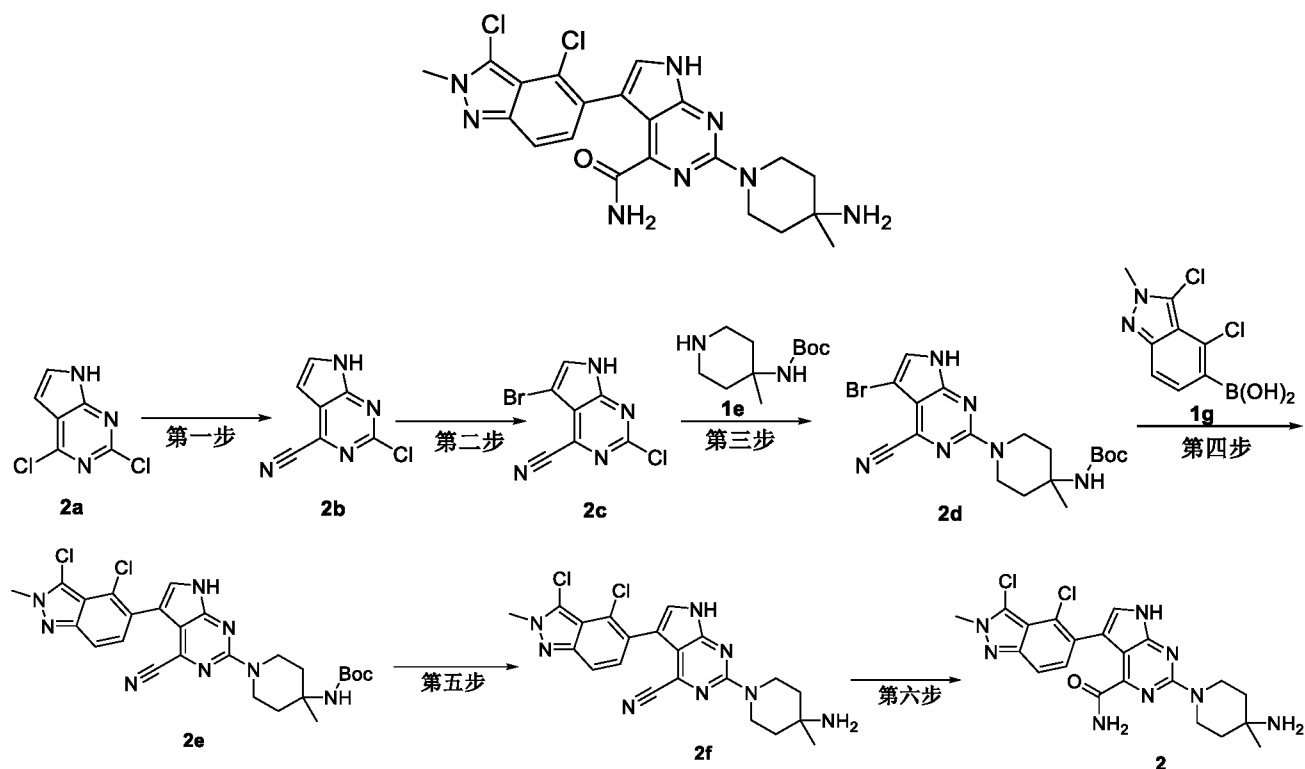
将 5M 氢氧化钠溶液(0.25 mL)加入到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1i** (47.56 mg, 104.22 μ mol)的甲醇溶液中(2 mL), 随后加入 30%的双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **1** (20 mg), 产率: 31.85%。

MS m/z (ESI): 474.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H).

实施例 2

2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **2a** (4 g, 21.28 mmol), 四三苯基磷钡 (2.46 g, 2.13 mmol) 和 氰化锌 (5.00 g, 42.55 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 氩气置换, 加热 110 $^{\circ}$ C, 搅拌 4 小时。反应结束后, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯(30 mL \times 3)萃取, 饱和氯化钠溶液

(20 mL)洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2b** (3.79 g), 产率: 99.76%。

MS m/z (ESI): 179.1 [M+1]

第二步

5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 N-溴代丁二酰亚胺 (2.32 g, 13.03 mmol) 加入 2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2b** (1.79 g, 10.02 mmol) 的乙腈溶液中(30 mL), 加热至 95°C, 反应 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (790 mg), 产率: 30.61%。

MS m/z (ESI): 256.9 [M+1] 第三步

(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1e** (262.18 mg, 1.22 mmol)、二异丙基乙胺(451.76 mg, 3.50 mmol)和 5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (300 mg, 1.17 mmol) 加到 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加热到 80°C, 搅拌 1 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯(30 mL), 依次以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **2d** (120 mg), 产率: 23.66%。

MS m/z (ESI): 435.1 [M+1]

第四步

(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **2d** (120 mg, 275.66 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (202.50 mg, 826.98 μmol)、甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(46.17 mg, 55.13 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(51.45 mg, 110.26 μmol)和磷酸钾(175.63 mg, 826.98 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2.5 mL) 和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **2e** (23 mg), 产率: 15.02%。

MS m/z (ESI): 554.9 [M+1]

第五步

2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将三氟乙酸(0.5 mL)加入到(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **2e** (23 mg, 41.41 μmol)的二氯甲烷溶液中(2.5 mL), 继续反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2f** (18 mg), 产率: 95.47%, 反应未经纯化, 直接进

行下一步反应。

MS m/z (ESI): 455.1 [M+1]

第六步

2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

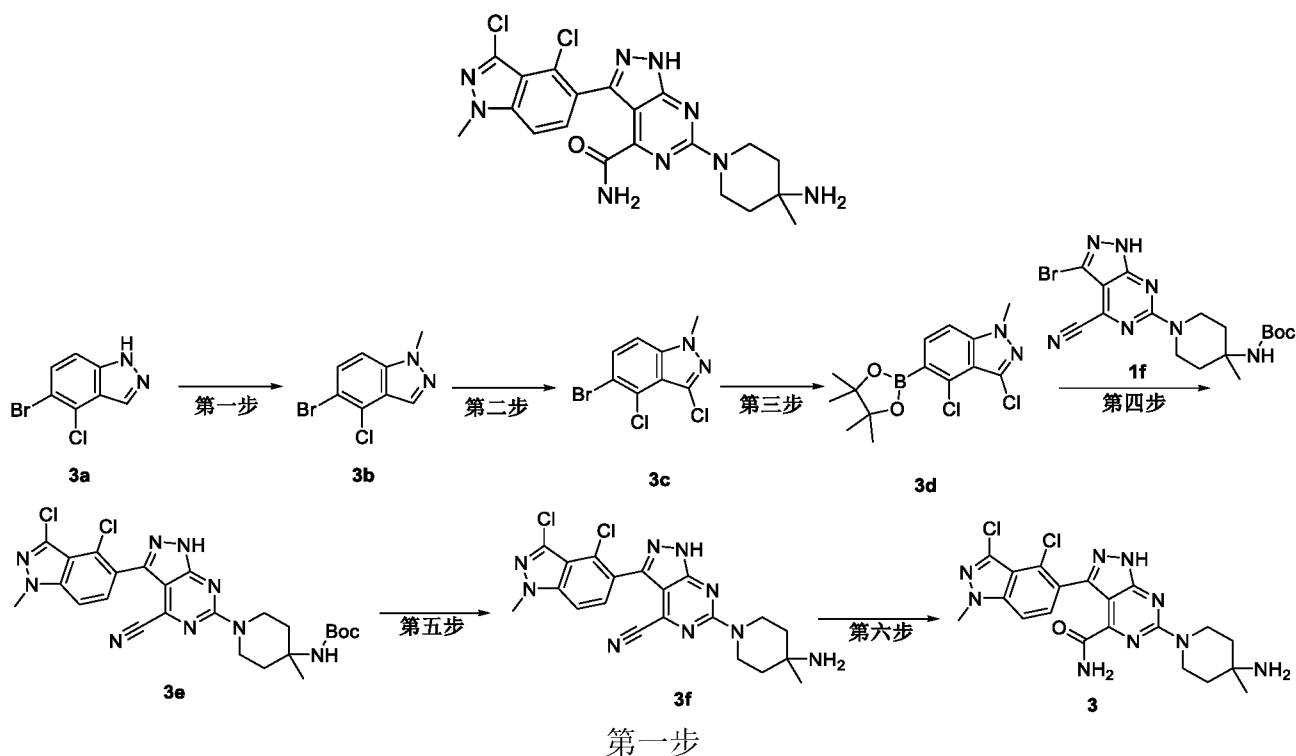
将 5M 氢氧化钠溶液(0.25 mL)加入到 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2f** (18 mg, 39.53 μ mol)的甲醇(2 mL)溶液中, 随后加入 30% 双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **2** (6 mg), 产率: 24.94%。

MS m/z (ESI): 473.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72-11.88 (m, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (dt, *J* = 14.5, 4.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.43 (ddd, *J* = 13.6, 8.3, 4.8 Hz, 2H), 1.74 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 4H), 1.40 (s, 3H).

实施例 3

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



5-溴-4-氯-1-甲基-吡唑

将 5-溴-4-氯-1H-吡唑 **3a** (2 g, 8.64 mmol)加入到氢化钠(247.20 mg, 9.50 mmol)的四氢呋喃中(20 mL), 反应 15 分钟后, 低温下加入碘甲烷(1.84 g, 12.96 mmol, 806.82 μ L), 0 $^{\circ}$ C继续反应 2 小时。反应液加入 1N 稀盐酸(6 mL), 以乙酸乙酯(30 mL \times 2)萃取, 分去水层, 合并的有机相依次以饱和氯化钠溶液(30 mL \times 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通

过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 5-溴-4-氯-1-甲基-吡啶 **3b** (850 mg), 产率: 40.07%。

MS m/z (ESI): 245.0 [M+1]

第二步

5-溴-3,4-二氯-1-甲基-吡啶

将 5-溴-4-氯-1-甲基-吡啶 **3b** (980 mg, 3.99 mmol) 和氯代丁二酰亚胺 (639.63 mg, 4.79 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺中 (15 mL), 室温搅拌过夜。反应完全后, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 5-溴-3,4-二氯-1-甲基-吡啶 **3c** (1 g), 产率: 89.49%。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]

第三步

3,4-二氯-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶

将 5-溴-3,4-二氯-1-甲基-吡啶 **3c** (400 mg, 1.43 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (471.69 mg, 1.86 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (209.10 mg, 285.77 μmol) 和乙酸钾 (420.68 mg, 4.29 mmol) 溶于二氧六环中 (6 mL), 置换氩气 3 次, 升温至 100°C, 反应 2 小时。反应结束后, 加入 10 mL 水, 以乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 分去水层, 合并的有机相依次以饱和氯化钠溶液 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3,4-二氯-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶 **3d** (400 mg), 产率: 85.61%。

MS m/z (ESI): 327.1 [M+1]

第四步

(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1f** (150 mg, 343.80 μmol)、3,4-二氯-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶 **3d** (337.28 mg, 1.03 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (57.58 mg, 68.76 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (64.17 mg, 137.52 μmol) 和磷酸钾 (219.04 mg, 1.03 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (6 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **3e** (80 mg), 产率: 41.82%。

MS m/z (ESI): 556.1 [M+1]

第五步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将三氟乙酸 (0.5 mL) 加入到(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **3e** (80 mg, 143.77 μmol) 的二氯甲烷 (2.5 mL) 溶

液中,继续反应1小时。反应结束后,减压浓缩,得到6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **3f** (65.61 mg),产率:100%,反应未经纯化,直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 456.1 [M+1]

第六步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

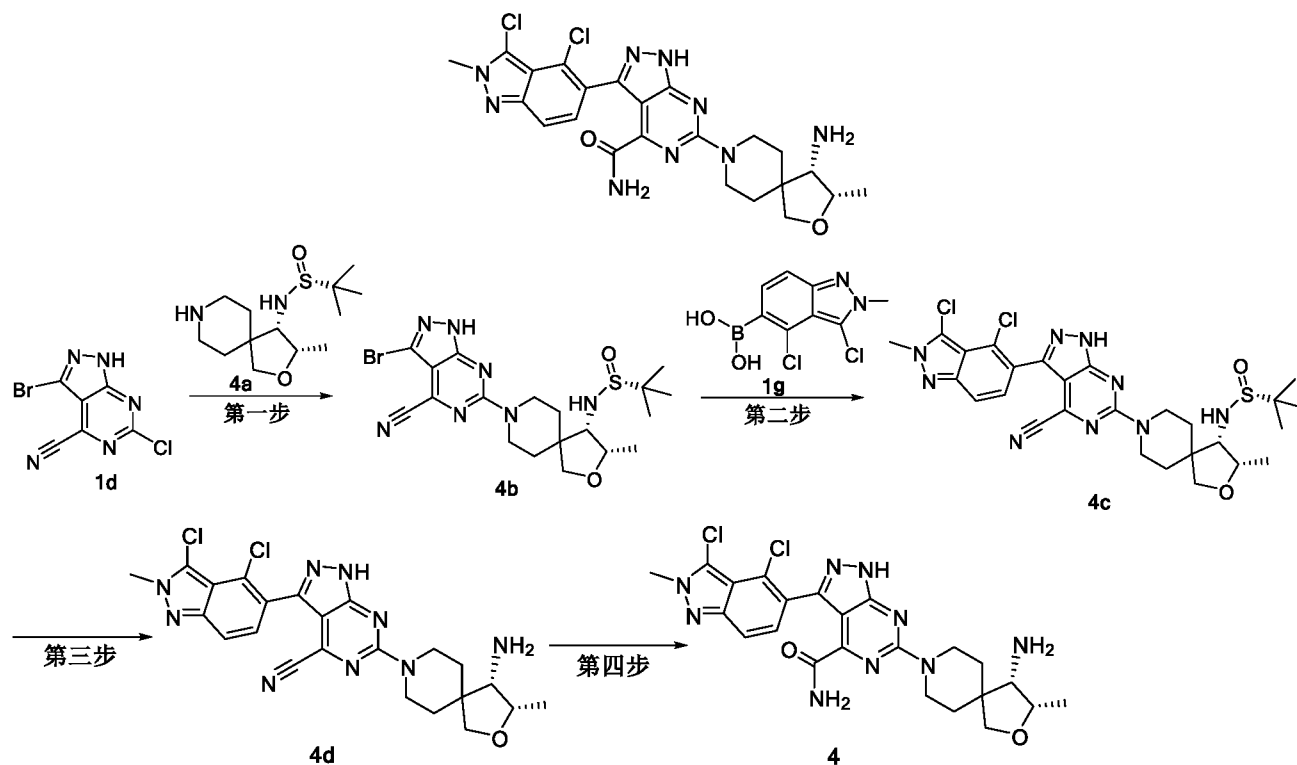
将5M氢氧化钠溶液(0.25 mL)加入到6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **3f** (65 mg, 142.44 μmol) 的甲醇溶液中(2 mL),随后加入30%双氧水(0.5 mL),室温搅拌0.5小时,反应结束后,加入三氟醋酸调节pH至酸性,减压浓缩,制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN),得到6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **3** (30 mg),产率:35.02%。

MS m/z (ESI): 474.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.41 (s, 3H).

实施例4

6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(R)-N-((3S,4S)-8-(3-溴-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-

基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (150 mg, 580.35 μmol)、(R)-2-甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **4a** (238.89 mg, 870.53 μmol , 根据专利 CN 110156786 自制而得)和二异丙基乙胺(375.03 mg, 2.90 mmol, 506.79 μL)加入 N,N-二甲基乙酰胺 (5 mL), 升温至 80°C, 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((3S,4S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **4b** (200 mg), 产率: 69.42%。
MS m/z (ESI): 496.1 [M+1]

第二步

(R)-N-((3S,4S)-8-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((3S,4S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **4b** (100 mg, 201.44 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (123.32 mg, 503.60 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(33.74 mg, 40.29 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(37.60 mg, 80.58 μmol)和磷酸钾(128.34 mg, 604.32 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((3S,4S)-8-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **4c** (36 mg), 产率: 28.99%。

MS m/z (ESI): 616.2 [M+1]

第三步

6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

室温下, 向(R)-N-((3S,4S)-8-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **4c** (36 mg, 58.39 μmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 慢慢滴加 4M 盐酸甲醇溶液 (4M, 58.39 μL), 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **4d** (29 mg), 产率: 96.93%, 反应未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 512.2 [M+1]

第四步

6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 5M 氢氧化钠溶液(0.15 mL)加入到 6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **4d** (29 mg, 56.60 μmol)的甲醇

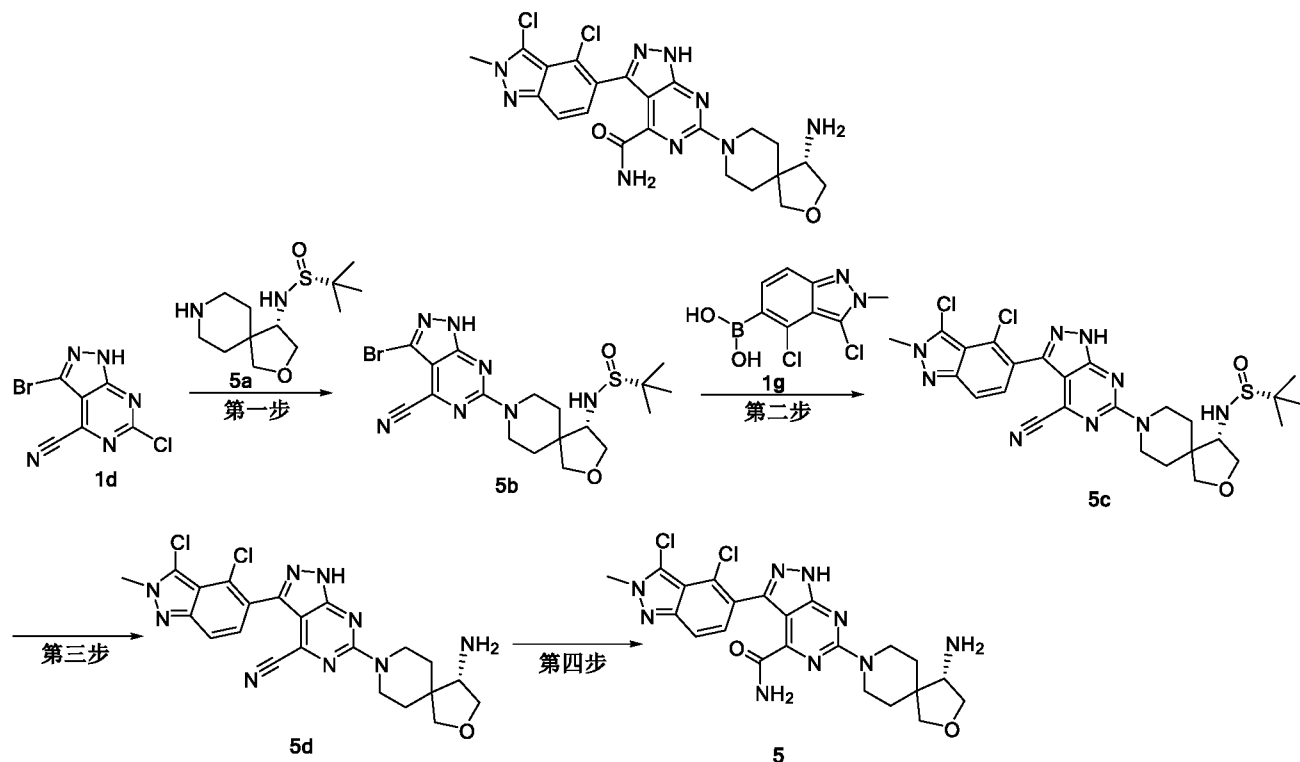
溶液中(2 mL), 随后加入 30%双氧水(0.3 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **4** (10 mg), 产率: 27.21%。

MS m/z (ESI): 530.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.82-7.93 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

实施例 5

(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(R)-N-((S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (150 mg, 580.35 μ mol)、(R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **5a** (196.46 mg, 754.46 μ mol, 根据专利 CN 110156786 自制而得) 和二异丙基乙胺(375.03 mg, 2.90 mmol, 506.79 μ L)加到 N,N-二甲基乙酰胺中(1.49 mL), 升温至 80°C, 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧

杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **5b** (190 mg), 产率: 67.87%。

MS m/z (ESI): 482.0 [M+1]

第二步

(R)-N-((S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **5b** (190 mg, 393.87 μ mol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (192.89 mg, 787.73 μ mol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(65.96 mg, 78.77 μ mol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(73.52 mg, 157.55 μ mol)和磷酸钾(250.94 mg, 1.18 mmol) 加入到1,4-二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至110°C, 反应16小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A体系), 得到(R)-N-((S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **5c** (40 mg), 产率: 16.85%。

MS m/z (ESI): 601.9 [M+1]

第三步

(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

室温下, 向(R)-N-((S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **5c** (40 mg, 66.39 μ mol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 慢慢滴加盐酸甲醇溶液(4 M, 66.39 μ L), 反应1小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **5d** (33 mg), 产率: 99.74%, 反应未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 498.2 [M+1]

第四步

(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将5M氢氧化钠溶液(0.15 mL)加入到(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **5d** (33 mg, 66.22 μ mol)的甲醇(2 mL)溶液中, 随后加入30%双氧水(0.3 mL), 室温搅拌0.5小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节pH至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(S)-6-(4-氨基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **5** (8.5 mg), 产率: 20%。

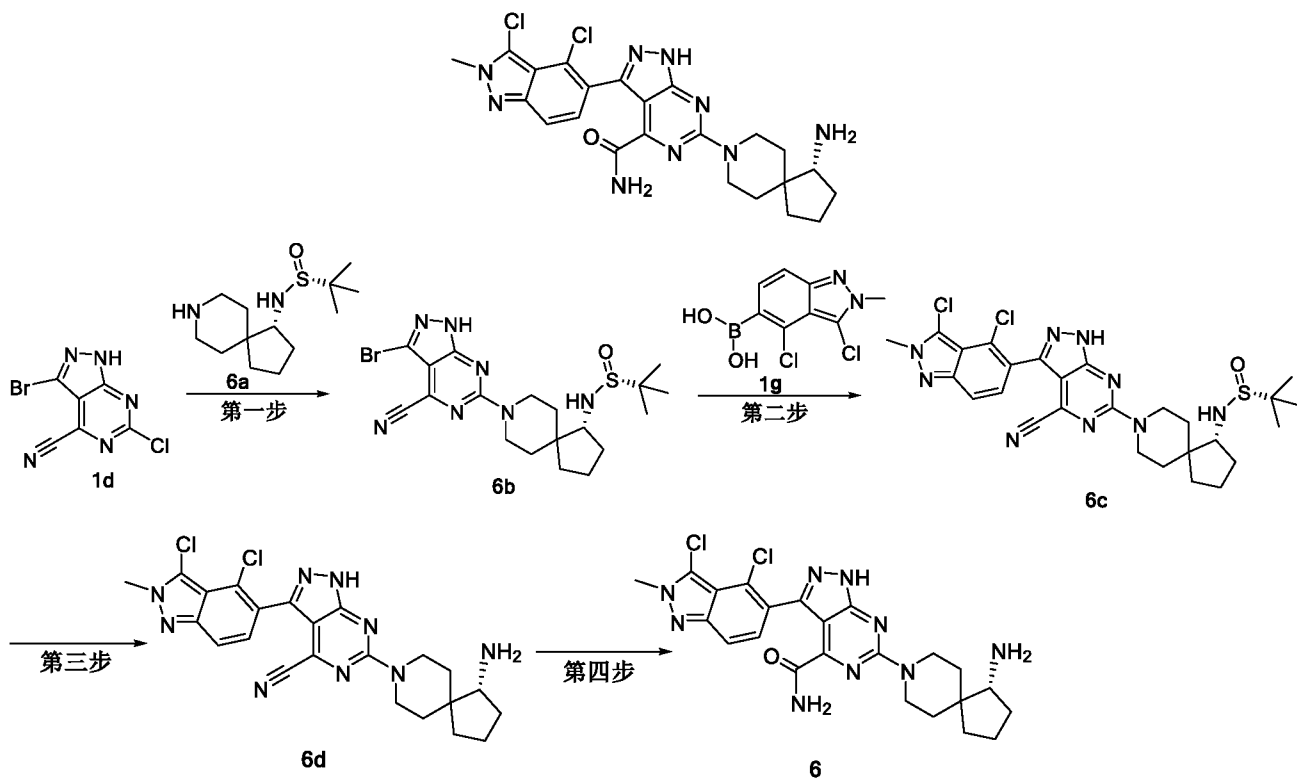
MS m/z (ESI): 516.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (s, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H),

5.32 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.61-3.88 (m, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

实施例 6

(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(R)-N-((R)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 **1d** (150 mg, 580.35 μmol)、(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **6a** (209.97 mg, 812.50 μmol , 根据专利 CN 110156786 自制而得)和二异丙基乙胺(375.03 mg, 2.90 mmol)加到 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 升温至 80°C, 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((R)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6b** (180 mg), 产率: 64.56%。

MS m/z (ESI): 479.9 [M+1]

第二步

(R)-N-((R)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((R)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6b** (180 mg, 374.67 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (229.36 mg, 936.67 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯

(62.75 mg, 74.93 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (69.93 mg, 149.87 μmol)和磷酸钾(238.71 mg, 1.12 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110°C, 反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((R)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6c** (70 mg), 产率: 31.11%。

MS m/z (ESI): 600.2 [M+1]

第三步

(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

室温下, 向(R)-N-((R)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6c** (70 mg, 116.56 μmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 慢慢滴加盐酸甲醇溶液(4M, 116.56 μL), 反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **6d** (57.86 mg), 产率: 100%, 反应未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 496.2 [M+1]

第四步

(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

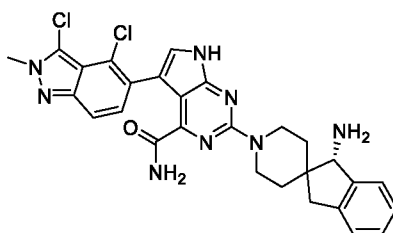
将 5M 氢氧化钠(0.25 mL)加入到(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **6d** (57.86 mg, 116.56 μmol)的甲醇(2.5 mL)溶液中, 随后加入 30%双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(R)-6-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **6** (19 mg), 产率: 25.72%。

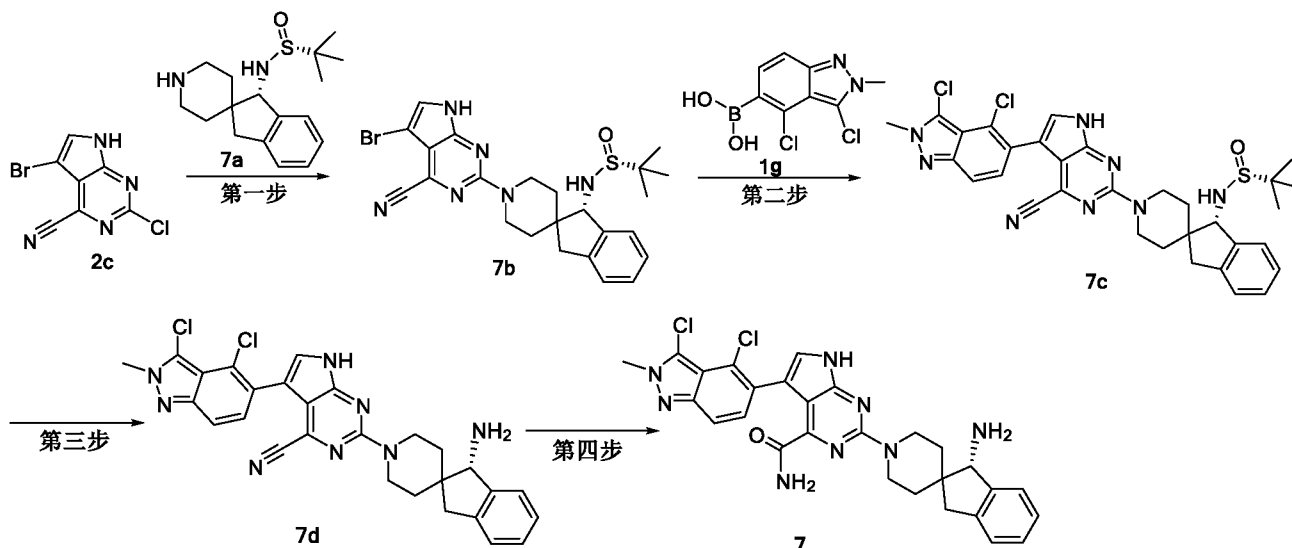
MS m/z (ESI): 514.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.45 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 5H), 2.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.59-1.79 (m, 5H), 1.34-1.53 (m, 3H).

实施例 7

(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

(R)-N-((S)-1'-5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7a** (301.5 mg, 983.80 μmol , 根据专利 WO 2020156242 自制而得)、5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (253.30 mg, 983.80 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(635.73 mg, 4.92 mmol) 加到 N,N-二甲基乙酰胺(5 mL) 中, 加热至 130°C, 反应过夜。反应结束后, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯(20 mL \times 3)萃取, 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((S)-1'-5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7b** (120 mg), 产率: 23.12%。

MS m/z (ESI): 527.1 [M+1]

第二步

(R)-N-((S)-1'-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((S)-1'-5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7b** (120 mg, 227.50 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (139.27 mg, 568.74 μmol)、甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(38.10 mg, 45.50 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(42.46 mg, 91.00 μmol)和磷酸钾(144.87 mg, 682.49 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应过夜。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 (R)-N-((S)-1'-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7c** (20 mg), 产率: 13.57%。

MS m/z (ESI): 647.2 [M+1]

第三步

(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将浓盐酸(4.50 mg, 123.53 μmol)加入(R)-N-((S)-1'-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7c** (20 mg, 30.88 μmol)的二氯甲烷溶液中(1 mL), 室温搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **7d** (16.7 mg), 产率: 99.51%, 反应未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 543.2 [M+1]

第四步

(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

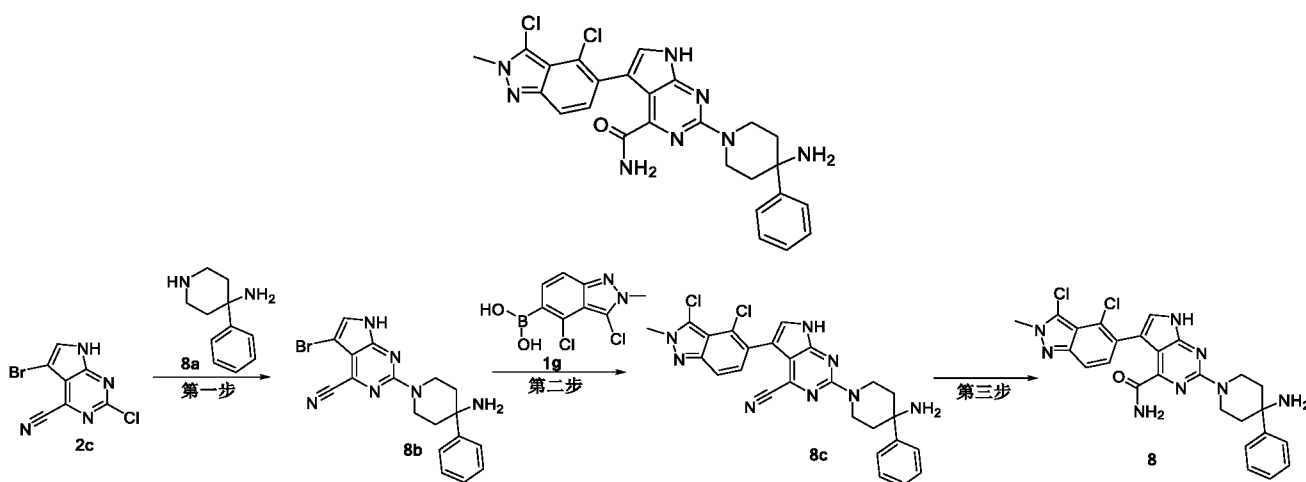
将 5M 氢氧化钠溶液(0.2 mL)加入(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **7d** (16 mg, 29.44 μmol)的甲醇(2 mL)溶液中, 加入 30%双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 1.5 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(S)-2-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **7** (3.15 mg), 产率: 14.9%。

MS m/z (ESI): 561.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.24-7.68 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.66-1.93 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 1H).

实施例 8

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 4-苯基哌啶-4-胺 **8a** (212 mg, 1.20 mmol)、5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (309.69 mg, 1.20 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(777.24 mg, 6.01 mmol)加到 N,N-二甲基乙酰胺中(6 mL), 加热至 130°C, 反应 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, C₁₈ 反相色谱柱分离(C₁₈ 分离柱 20-45 μ m; 流动相 A: H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (150 mg), 产率: 31.57%。

MS m/z (ESI): 380.0 [M-16]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (150 mg, 377.58 μ mol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (231.14 mg, 943.94 μ mol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(63.23 mg, 75.52 μ mol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(70.48 mg, 151.03 μ mol)和磷酸钾(400.93 mg, 1.89 mmol)加入到 1,4-二氧六环(4 mL)和水(0.4 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, C₁₈ 反相色谱柱分离(C₁₈ 分离柱 20-45 μ m; 流动相 A: H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8c** (80 mg), 产率: 40.95%。

MS m/z (ESI): 500.1 [M-16]

第三步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

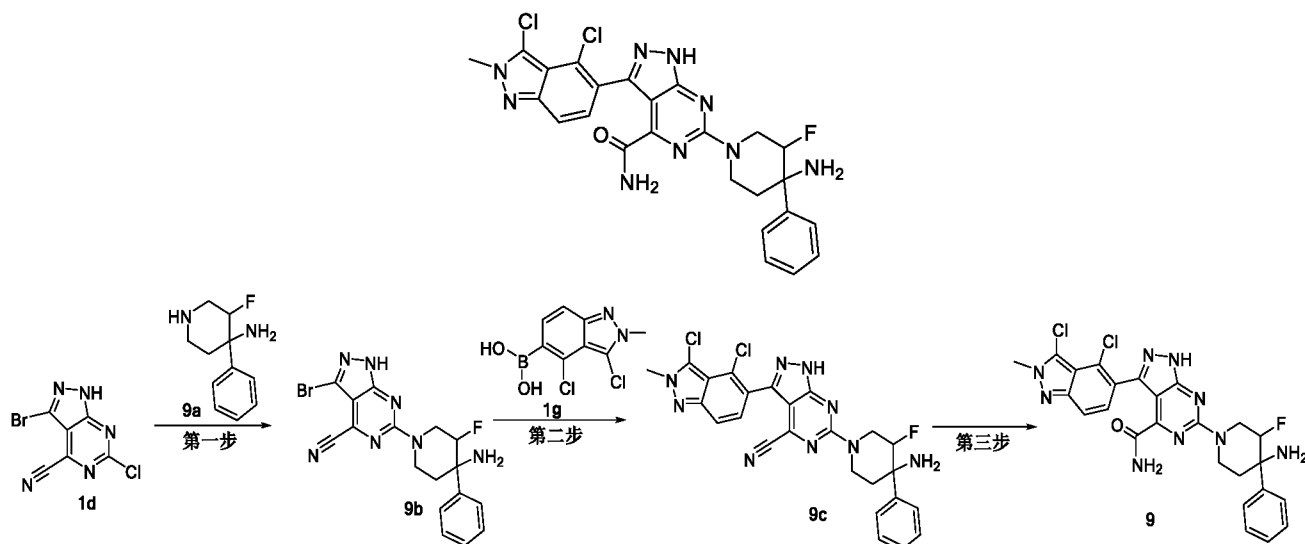
将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8c** (80 mg, 108.23 μ mol)、5M 氢氧化钠溶液 (0.5 mL)和 30%双氧水(0.5 mL)加到甲醇中(1.5 mL), 室温搅拌 1 小时, 反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **8** (5.34 mg), 产率: 7.6%。

MS m/z (ESI): 535.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 3H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.09 (td, *J* = 10.9, 10.1, 5.5 Hz, 2H).

实施例 9

6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

向 3-氟-4-苯基哌啶-4-胺 **9a** (110 mg, 566.29 μmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(219.56 mg, 1.70 mmol), 室温搅拌 5 分钟后, 加入 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (146.36 mg, 566.29 μmol), 反应升温至 90°C, 搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **9b** (170 mg), 产率: 72.12%。

MS m/z (ESI): 416.0 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **9b** (100 mg, 240.24 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)硼酸 **1g** (176.48 mg, 720.72 μmol)、甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(40.23 mg, 48.05 μmol)、2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(44.84 mg, 96.10 μmol)和磷酸钾(152.98 mg, 720.72 μmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应 20 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **9c** (40 mg), 产率: 31.04%。

MS m/z (ESI): 518.8 [M-16]

第三步

6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

向氢氧化钠溶液(5 M, 0.5 mL)和 6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **9c** (60 mg, 124.39 μmol)的甲醇(2 mL)中, 缓慢滴加 30% 双氧水(0.5 mL), 室温反应 30 分钟。反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩,

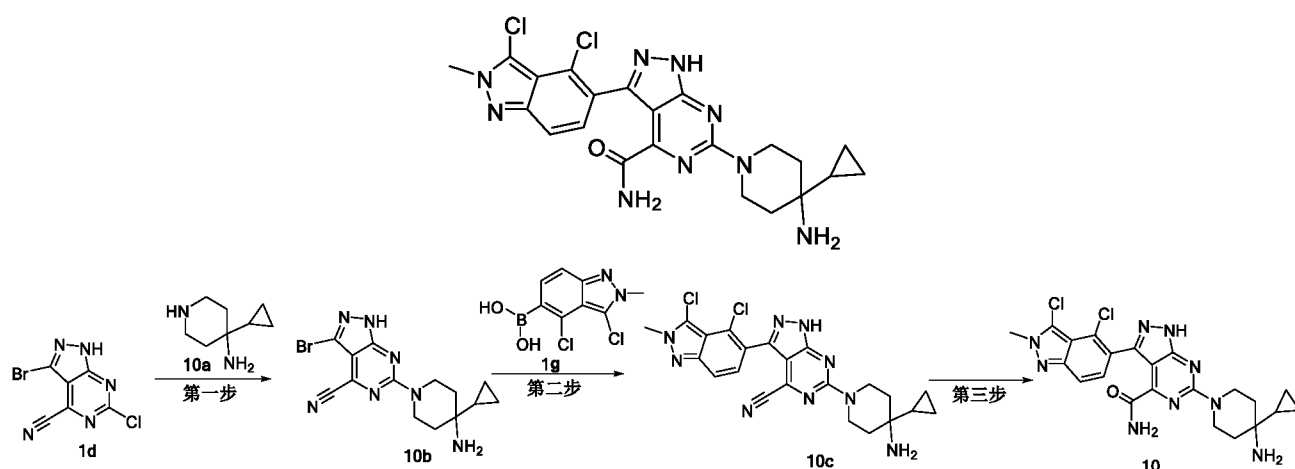
制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-3-氟-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **9** (30 mg), 产率: 39.25%。

MS m/z (ESI): 553.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.76 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 47.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.33-3.47 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

实施例 10

6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (400 mg, 1.55 mmol)、4-环丙基哌啶-4-胺 **10a** (600 mg, 4.28 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (600.04 mg, 4.64 mmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (2.5 mL), 升至 100°C, 反应 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **10b** (560 mg), 产率: 99.9%。

MS m/z (ESI): 345.0 [M-16]

第二步

6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **10b** (70 mg, 193.25 μ mol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (189.28 mg, 773.00 μ mol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(32.36 mg, 38.65 μ mol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(36.02 mg, 77.30 μ mol)和磷酸钾(204.84 mg, 966.24 μ mol)加入到 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.2 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应 18 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-

环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **10c** (28 mg), 产率: 30.04%。

MS m/z (ESI): 464.9 [M-16]

第三步

6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

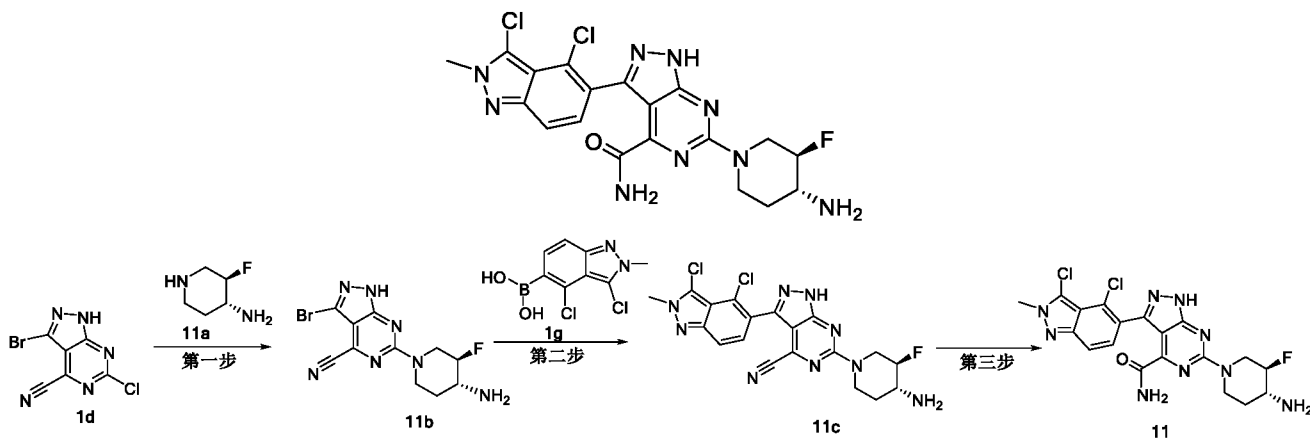
向 5 M 氢氧化钠溶液(0.5 mL)和 6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **10c** (28 mg, 58.05 μ mol)的甲醇(3 mL)溶液中,慢慢滴加 30% 双氧水(0.5 mL), 室温反应 30 分钟。反应结束后,加入三氟醋酸调节 pH 至酸性,减压浓缩,制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-环丙基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **10** (11 mg), 产率: 39.25%。

MS m/z (ESI): 499.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.70-7.78 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 4H), 7.32-7.41 (m, 2H), 5.56-5.75 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H).

实施例 11

6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

向(3R,4R)-3-氟哌啶-4-胺 **11a** (270 mg, 2.29 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(450.04 mg, 3.48 mmol), 室温搅拌 10 分钟后,加入 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d**(300 mg, 1.16 mmol), 反应升温至 90 $^{\circ}$ C, 搅拌 1 小时。反应结束后,减压浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **11b** (390 mg), 产率: 98.78%。

MS m/z (ESI): 339.9 [M+1]

第二步

6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **11b** (200 mg, 587.97 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (359.94 mg, 1.47 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(98.47 mg, 117.59 μmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(109.60 mg, 235.19 μmol)和磷酸钾(623.25 mg, 2.94 mmol)加到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。氩气置换三次，加热至 120°C，反应 18 小时。反应结束后，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **11c** (150 mg)，产率：55.42%。

MS m/z (ESI): 459.9 [M+1]

第三步

6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

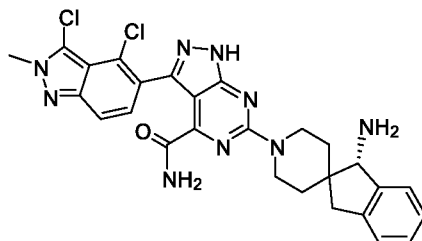
向氢氧化钠溶液(5 M, 0.5 mL)和 6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **11c** (150 mg, 325.88 μmol) 的甲醇中(3 mL)，慢慢滴加 30% 双氧水(1 mL)，室温反应 30 分钟。反应结束后，加入三氟醋酸调节 pH 至酸性，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **11** (15 mg)，产率：7.26%。

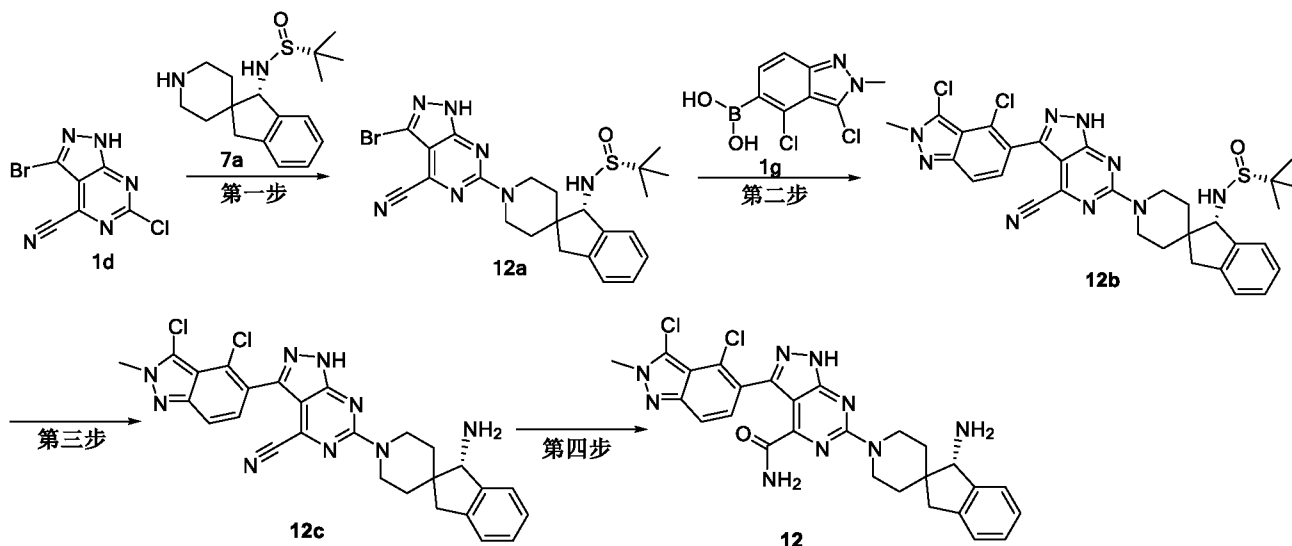
MS m/z (ESI): 477.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.47-4.68 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.62 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.03-3.19 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.64-1.81 (m, 1H).

实施例 12

(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

(R)-N-((S)-1'-3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

向(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **7a** (306 mg, 998.48 μmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(107.54 mg, 832.07 μmol), 室温搅拌 10 分钟后, 加入 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (215.06 mg, 832.07 μmol), 反应升温至 90°C, 搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((S)-1'-3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **12a** (280 mg), 产率: 63.68%。

MS m/z (ESI): 528.1 [M+1]

第二步

(R)-N-((S)-1'-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

将(R)-N-((S)-1'-3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **12a** (280 mg, 529.83 μmol)、(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (324.35 mg, 1.32 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(98.90 mg, 211.93 μmol)、甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(88.73 mg, 105.97 μmol)和磷酸钾(337.40 mg, 1.59 mmol)加到 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应 18 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(R)-N-((S)-1'-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **12b** (190 mg), 产率: 55.29%。

MS m/z (ESI): 647.8 [M+1]

第三步

(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

向(R)-N-((S)-1'-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **12b** (190 mg, 292.94 μmol)的二氯甲烷中(4 mL), 慢慢滴加盐酸二氧六环溶液(4 M, 366.17 μL), 反应1小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **12c** (159 mg), 产率: 99.7%, 反应未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 527.1 [M-16]

第四步

(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

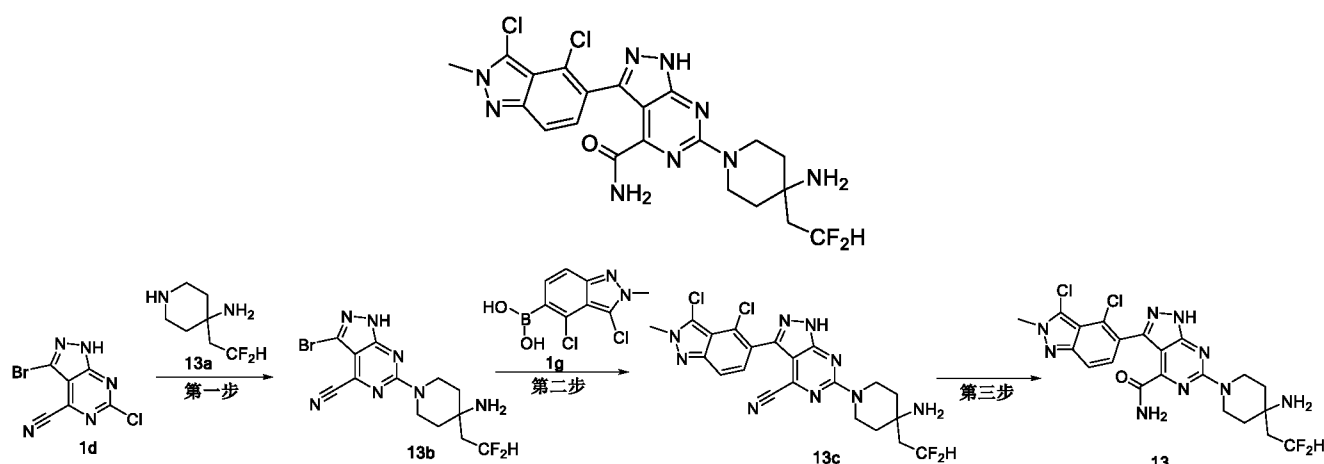
向氢氧化钠溶液(5 M, 292.04 μL)和(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **12c** (159 mg, 292.04 μmol)的甲醇中(4 mL), 慢慢滴加 30%双氧水(1 mL), 室温反应1小时。反应结束后, 加入三氟醋酸调节 pH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(S)-6-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **12** (38 mg), 产率: 19.23%。

MS m/z (ESI): 561.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.56 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 4H), 4.75-4.89 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.57-1.89 (m, 4H).

实施例 13

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将二异丙基乙胺 (375 mg, 2.9 mmol)和 4-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺 **13a** 加入到 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (250 mg, 967 μmol)的 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中, 加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应完全后, C₁₈ 反相色谱柱分离(C₁₈ 分离柱 20-45 μm ; 流动相 A: H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到产物 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **13b** (300 mg), 产率: 80.3%。

MS m/z (ESI): 385.9 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **13b** (130 mg, 337 μmol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (329.7 mg, 1.35 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (56.4 mg, 67 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (62.8 mg, 135 μmol)和磷酸钾(214.4 mg, 1.01 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 100°C加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分层, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **13c** (100 mg), 产率: 58.7%。

MS m/z (ESI): 505.9 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

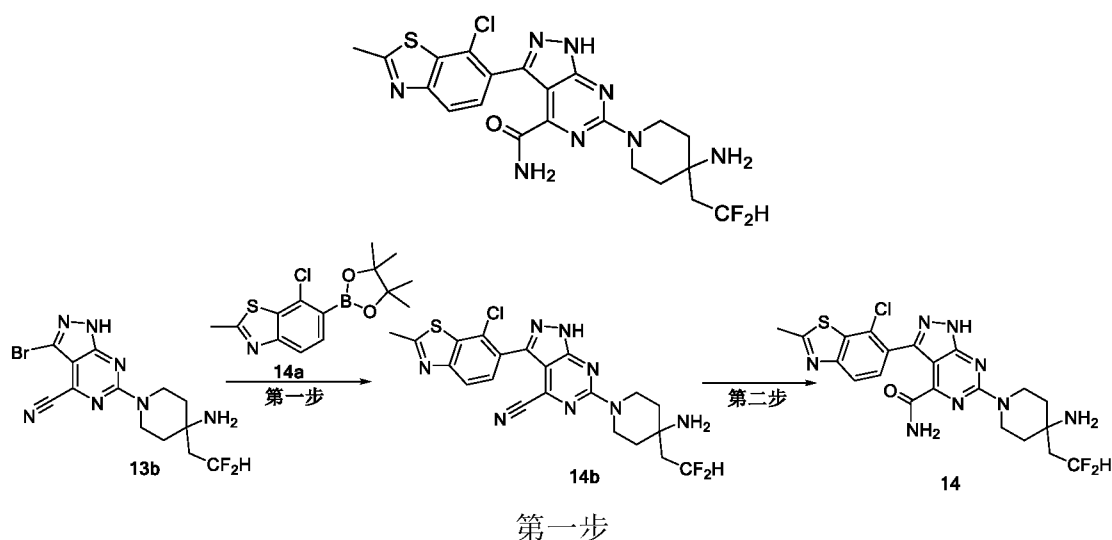
将氢氧化钾(22.2 mg, 395 μmol) 和 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **13c** (100 mg, 198 μmol) 加入到二甲亚砜(2 mL) 溶液中, 缓慢滴加双氧水(30%, 1 mL) 到反应液中, 滴加完毕后搅拌 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **13** (30 mg), 产率: 23.6%。

MS m/z (ESI): 524.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (br, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19-6.66 (m, 1H), 4.19-4.44 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.67-3.93 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H).

实施例 14

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **13b** (120 mg, 311 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (144.3 mg, 466 μmol , 根据专利 WO 2019167000 自制而得), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾 (52.0 mg, 62 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (58.0 mg, 124 μmol) 和磷酸钾(197.9 mg, 0.93 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 100°C 加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL) 和水(10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **14b** (55 mg), 产率: 36.2%。

MS m/z (ESI): 490.9 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

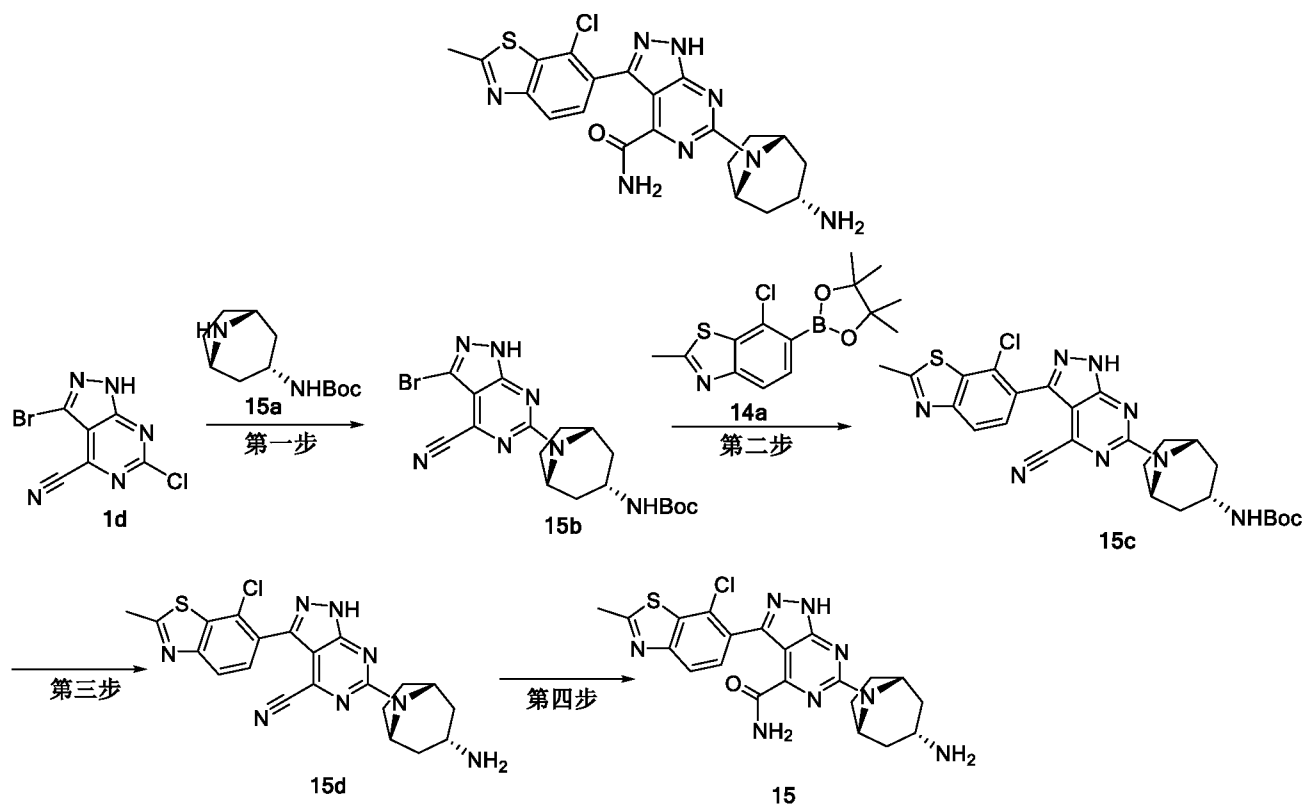
将氢氧化钾(12.6 mg, 225 μmol) 和 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **14b** (55 mg, 112 μmol) 加入到二甲亚砜(1 mL) 溶液中, 缓慢滴加双氧水(30%, 0.5 mL) 到反应液中, 滴加完毕后搅拌 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **14** (22 mg), 产率: 31.1%。

MS m/z (ESI): 508.9 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.23 (br, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.22-6.62 (m, 1H), 4.12-4.47 (m, 2H), 3.71-3.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.39-2.49 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H).

实施例 15

6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

((1R,3r,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (656.82 mg, 2.54 mmol), ((1R,3r,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15a** (400 mg, 1.77 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (456.85 mg, 3.53 mmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (3 mL) 中, 加热至 100°C, 反应 1 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 以饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到((1R,3r,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15b** (696 mg), 产率: 87.84%。

MS m/z (ESI): 447.9 [M+1]

第二步

((1R,3r,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (207.19 mg, 669.17 μmol), ((1R,3r,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15b** (150 mg, 334.59 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼 (56.03 mg, 66.92 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (62.45 mg, 133.83 μmol)和磷酸钾(142.04 mg, 669.17 μmol)加入到1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.2 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 110°C加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A体系), 得到((1R,3r,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15c** (88 mg), 产率: 47.73%。

MS m/z (ESI): 550.9 [M-16]

第三步

6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将((1R,3r,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15c** (138 mg, 250.43 μmol)的二氯甲烷溶液(1.5 mL), 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应1小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **15d** (110 mg), 产率: 97.41%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 450.9 [M-16]

第四步

6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

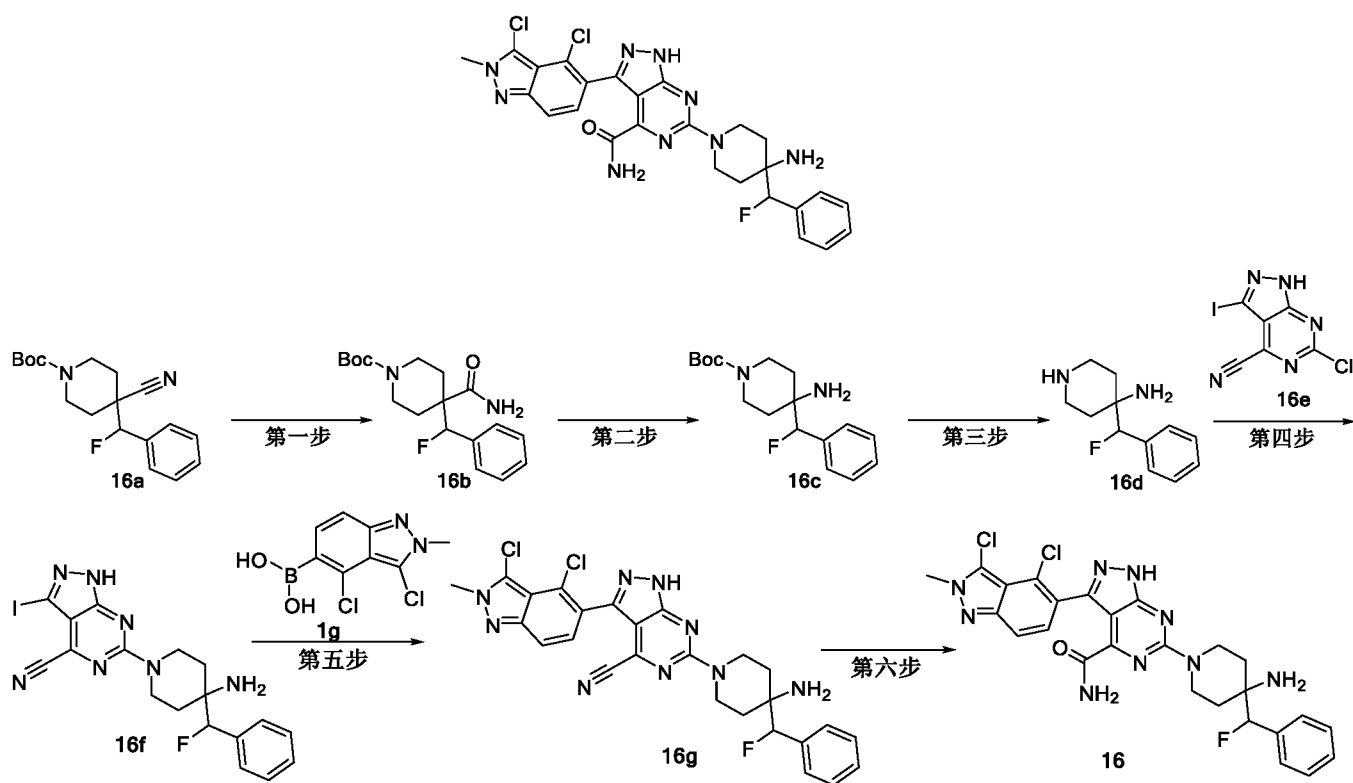
将6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **15d** (110 mg, 243.93 μmol)和氢氧化钠溶液(1 M, 975.73 μL)加入到甲醇中(2 mL), 缓慢滴加30%双氧水(1 mL), 室温反应1小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节PH至3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **15** (6.3 mg), 产率: 4.3%。

MS m/z (ESI): 469.1 [M-16]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.84-3.75 Hz (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.98- 2.10 (m, 2H), 1.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H).

实施例 16

6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

4-甲酰胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-氰基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **16a** (0.92 g, 2.89 mmol, 根据专利 WO2010068881 自制而得), 氢氧化钾(324.2mg, 5.78 mmol)依次加入到 N,N-二甲基亚砜(10 mL)中, 水浴条件下逐滴加入双氧水(15 mL), 室温反应过夜。反应结束后, 将反应液加入少量水搅拌, 有白色固体析出, 过滤, 得到 4-甲酰胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **16b** (312 mg), 产率: 32.1%。

MS m/z (ESI): 261.1 [M-75]

第二步

4-胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-甲酰胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **16b** (312 mg, 927.47 μ mol), 氢氧化钾(234.18 mg, 4.17mmol)依次加入到乙腈(5 mL)和水(5 mL)的混合溶液中, 加入 1,3-二溴-5,5-二甲基海因(132.59 mg, 463.73 μ mol), 室温反应 3 小时, 反应完全, 反应液乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得到 4-胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **16c** (167 mg), 产率: 58.39%。

MS m/z (ESI): 253.0 [M-55]

第三步

4-(氟(苯基)甲基)哌啶-4-胺

将 4-胺-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **16c** (167 mg, 541.52 μ mol) 和三氟乙酸(0.5 mL)加入到二氯甲烷(1.5 mL)中, 室温反应 1 小时, 反应完全, 加入少量水淬灭, 加入饱和碳酸氢

钠溶液，乙酸乙酯进行萃取，合并有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 4-(氟(苯基)甲基)哌啶-4-胺 **16d** (109 mg)，产率：96.64%。

MS m/z (ESI): 209.1 [M+1]

第四步

6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-碘-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16e** (159.86 mg, 523.35 μmol)，4-(氟(苯基)甲基)哌啶-4-胺 **16d** (109 mg, 523.35 μmol)，N,N-二异丙基乙胺 (202.91 mg, 1.57 mmol)依次加入到 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，加热至 100°C，反应 1 小时。反应完全，以乙酸乙酯(30 mL)与水萃取，合并有机相依次以饱和氯化钠溶液(30 mL \times 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16f** (118 mg)，产率：47.24%。

MS m/z (ESI): 477.8 [M+1]

第五步

6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (60.54 mg, 247.24 μmol)，6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16f** (59 mg, 123.62 μmol)，甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(20.70 mg, 24.72 μmol) 和 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(28.84 mg, 61.81 μmol) 和磷酸钾(52.48 mg, 247.24 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(0.2 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次，110°C加热反应 3 小时。反应完全后，减压浓缩，加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16g** (32 mg)，产率：47.03%。

MS m/z (ESI): 549.8 [M+1]

第六步

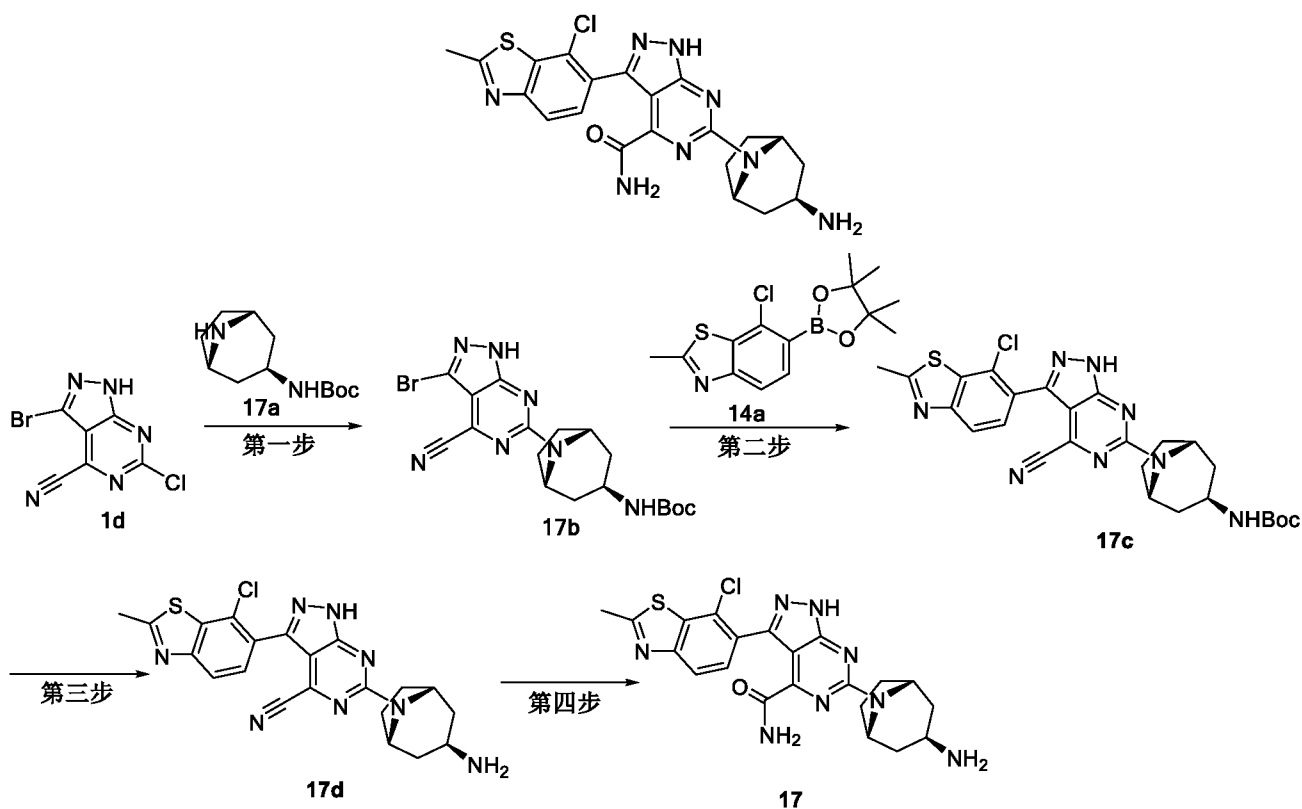
6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16g** (64 mg, 116.28 μmol)和氢氧化钠(1 M, 465.10 μL)依次加入到甲醇(2 mL)中，缓慢加入 30%双氧水(1 mL)，室温反应 0.5 小时，反应完全，滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(4-氨基-4-(氟(苯基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **16** (9.45 mg)，产率：10%。

MS m/z (ESI): 567.8 [M+1]

实施例 17

6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并
[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

((1R,3s,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 **1d** (411.14 mg, 1.59 mmol), ((1R,3s,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17a** (300 mg, 1.33 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(342.64 mg, 2.65 mmol)加入到 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加热至 100°C, 反应 1 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 以饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到((1R,3s,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17b** (500 mg), 产率: 84.13%。
MS m/z (ESI): 448.1 [M+1]

第二步

((1R,3s,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (276.25 mg, 892.23 μmol), ((1R,3s,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17b** (150 mg, 334.59 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (74.71 mg, 89.22 μmol)和 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(83.27

mg, 178.45 μmol)和磷酸钾(189.39 mg, 892.23 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(0.2 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 110°C加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到((1R,3s,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17c** (120 mg), 产率: 48.81%。

MS m/z (ESI): 553.2 [M+1]

第三步

6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将((1R,3s,5S)-8-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17c** (120 mg, 217.76 μmol), 加入到二氯甲烷(1.5 mL)中, 再加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **17d** (98mg), 产率: 99.8%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 453.1 [M+1]

第四步

6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

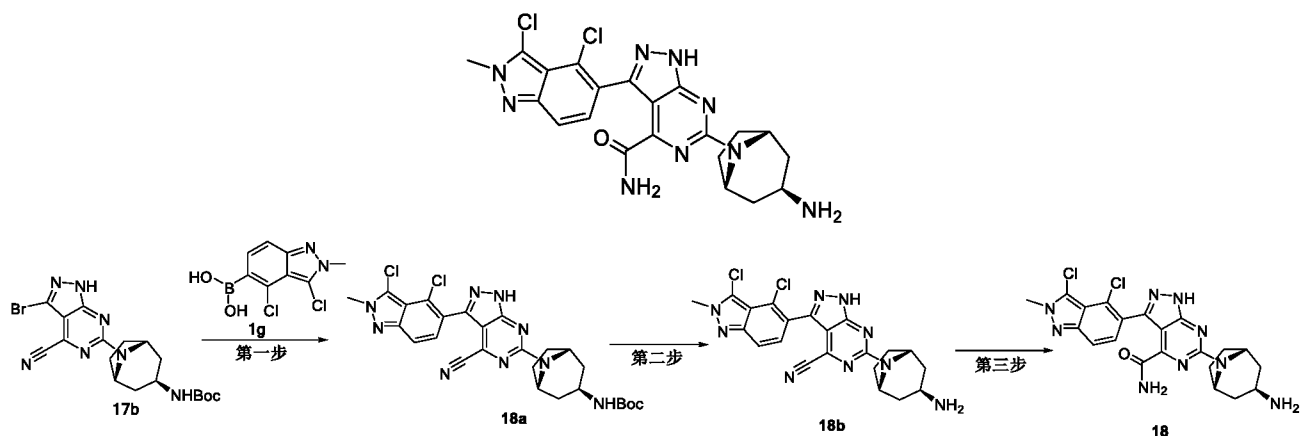
将 6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **17d** (98 mg, 210.67 μmol)的氢氧化钠溶液(1 M, 842.67 μL)加入到甲醇(2 mL), 缓慢加入 30%双氧水(1 mL), 室温反应 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **17** (18.2 mg), 产率: 14.52%。

MS m/z (ESI): 471.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.67-2.62 (br, 2H), 2.24-2.37 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.74 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 2H).

实施例 18

6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

((1R,3s,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (218.83 mg, 669.17 μmol), ((1R,3s,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **17b** (150 mg, 334.59 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (56.03 mg, 66.92 μmol)和 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (62.45 mg, 133.83 μmol)和磷酸钾(142.04 mg, 669.17 μmol)加入到 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(0.2 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 110°C加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到((1R,3s,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **18a** (95 mg), 产率: 49.95%。

MS m/z (ESI): 568.2 [M+1]

第二步

6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将((1R,3s,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **18a** (95 mg, 167.12 μmol), 加入到二氯乙烷(1.5 mL)中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **18b** (78 mg), 产率: 99%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 468.1 [M+1]

第三步

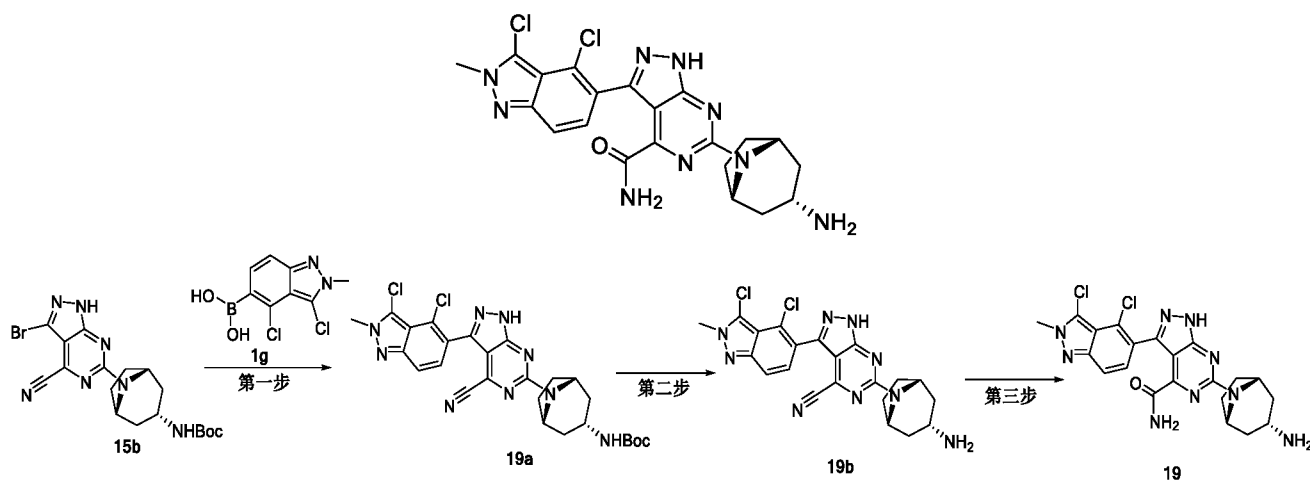
6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **18b** (78 mg, 166.55 μmol)和氢氧化钠溶液(1 M, 333.09 μL)加入到甲醇(1.5 mL)中, 缓慢加入 30%双氧水(0.5 mL), 室温反应 0.5 小时。反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-((1R,3s,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **18** (2.07 mg), 产率: 1.84%。

MS m/z (ESI): 485.9 [M+1]

实施例 19

6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

((1R,3r,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (218.83 mg, 669.17 μmol), ((1R,3r,5S)-8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **15b** (150 mg, 334.59 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (56.03 mg, 66.92 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(62.45 mg, 133.83 μmol)和磷酸钾(142.04 mg, 669.17 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(0.2 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 110 $^{\circ}\text{C}$ 加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到((1R,3r,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **19a** (100 mg), 产率: 52.58%。

MS m/z (ESI): 567.9 [M+1]

第二步

6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将((1R,3r,5S)-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **19a** (100 mg, 175.91 μmol) 加入到二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **19b** (82 mg), 产率: 99.53%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 467.9 [M+1]

第三步

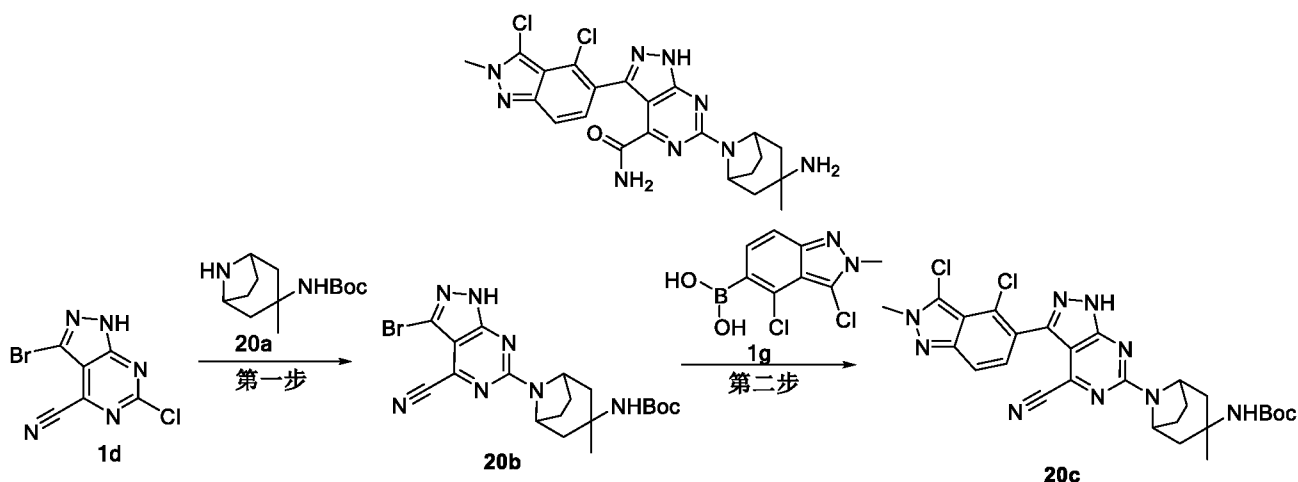
6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

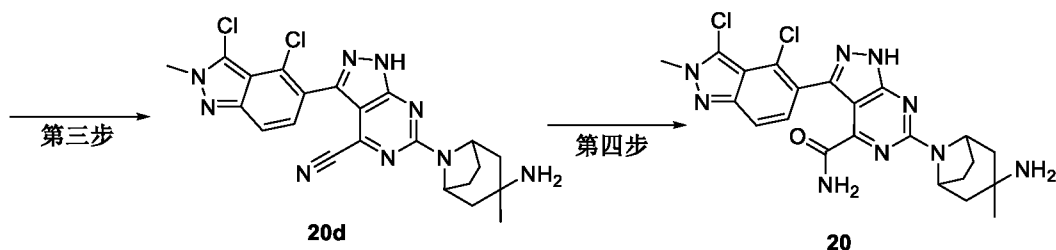
将 6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **19b** (82 mg, 175.09 μmol) 的氢氧化钠溶液(1 M, 350.17 μL) 加入到甲醇(1.5 mL) 中, 加入 30% 双氧水(0.5 mL), 室温反应时间到 3 小时。反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-((1R,3r,5S)-3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **19** (14.06 mg), 产率: 11.89%。

MS m/z (ESI): 485.9 [M+1]

实施例 20

6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

(8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (225.83 mg, 873.76 μmol), (3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20a** (210 mg, 873.76 μmol , 根据专利 WO 2005042533 自制而得) 和 N,N-二异丙基乙胺 (225.85 mg, 1.75 mmol) 依次加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 加热至 100°C, 反应 1 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 以饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20b** (210 mg), 产率: 51.98%。

MS m/z (ESI): 461.9 [M+1]

第二步

(8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (222.44 mg, 908.42 μmol), (8-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20b** (210 mg, 454.21 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (76.07 mg, 90.84 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (84.66 mg, 181.68 μmol) 和磷酸钾 (192.83 mg, 908.42 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 110°C 加热反应 3 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL), 萃取分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20c** (112 mg), 产率: 42.33%。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+1]

第三步

6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20c** (112 mg, 192.28 μmol), 加入到二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂

双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **20d** (92 mg), 产率: 99%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 481.9 [M+1]

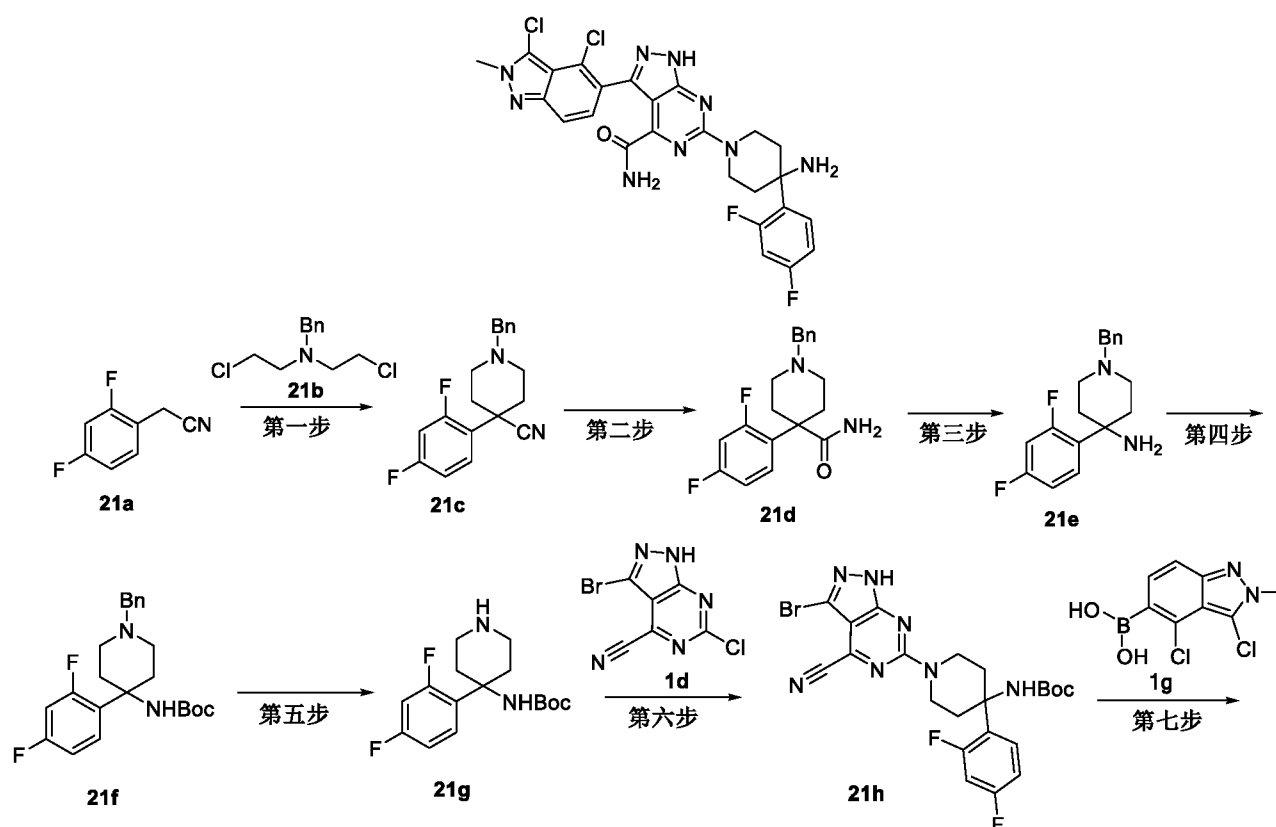
第四步

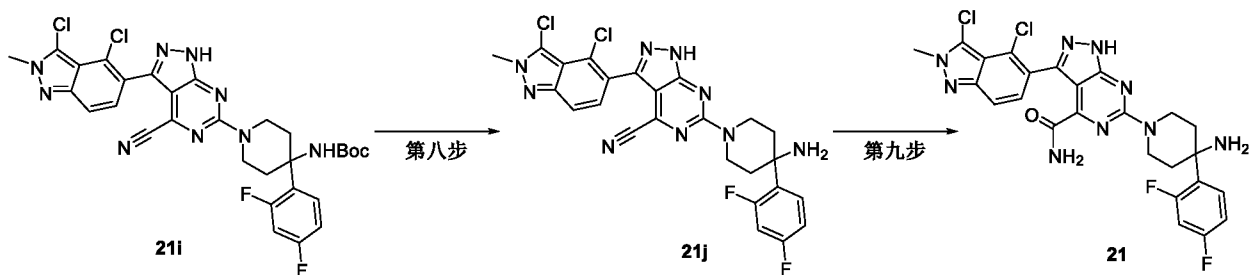
6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **20d** (92 mg, 190.73 μmol) 的氢氧化钠溶液(1 M, 381.45 μL) 加入到甲醇(1.5 mL) 中, 加入 30% 双氧水(1 mL), 室温反应 4 小时。反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **20** (1.82 mg), 产率: 1.52%。
MS m/z (ESI): 483.0 [M-16]

实施例 21

6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-腈

将 2-(2,4-二氟苯基)乙腈 **21a** (3 g, 19.59 mmol), N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺 **21b** (5.00 g, 21.55 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 0°C 条件下搅拌 10 分钟, 加入氢化钠(5.10 g, 127.41 mmol, 60% purity), 搅拌 1 小时, 温度升高到 60°C, 反应过夜。反应结束后, 将反应液倒入冰水中搅拌, 有固体析出, 过滤, 将滤液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-腈 **21c** (2.2 g), 产率: 35.95%。

MS m/z (ESI): 313.2 [M+1]

第二步

1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲酰胺

将 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-腈 **21c** (2.2 g, 7.04 mmol), 氢氧化钾 (790.39 mg, 14.09 mmol) 依次加入到二甲基亚砷(15 mL)中, 缓慢滴加双氧水(15 mL), 室温反应过夜。反应结束后, 将反应液倒入冰水中搅拌, 有固体析出, 过滤, 将滤液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲酰胺 **21d** (1 g), 产率: 42.98%。

MS m/z (ESI): 331.0 [M+1]

第三步

1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-胺

将 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-甲酰胺 **21d** (1 g, 3.03 mmol), 氢氧化钾(764.28 mg, 13.62 mmol) 加入到乙腈(3 mL)和水(3 mL)混合溶液中, 加入 1,3-二溴-5,5-二甲基海因(476.00 mg, 1.66 mmol)。室温反应过夜。反应结束后, 加入亚硫酸钠(38.15 mg, 302.69 μmol)和磷酸钾(706.76 mg, 3.33 mmol), 搅拌 20 分钟。以乙酸乙酯与水进行萃取, 分去水层, 合并的有机相依次以饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-胺 **21e** (500 mg), 产率: 54.63%。

MS m/z (ESI): 303.2 [M+1]

第四步

(1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-胺 **21e** (500 mg, 1.65 mmol), 二叔丁基二碳酸酯 (721.82 mg, 3.31 mmol) 和氢氧化钠 (79.38 mg, 1.98 mmol) 加入到二氧六环(6 mL)和水(3 mL)混合溶液

中，室温反应 4 小时，反应完全，用乙酸乙酯与水萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂：A 体系)，得到(1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21f** (430 mg)，产率：64.61%。

MS m/z (ESI): 403.0 [M+1]

第五步

(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-苄基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21f** (430 mg, 1.07 mmol)，钨碳 (129.76 mg, 1.07 mmol)加入到甲醇(20 mL)，氢气置换后，室温反应 48 小时。反应完全，将反应液硅藻土过滤，减压浓缩，得到(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21g** (300 mg)，产率：89.9%。

MS m/z (ESI): 313.0 [M+1]

第六步

(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (248.24 mg, 960.45 μmol)，(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21g** (300 mg, 960.45 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (124.13 mg, 960.45 μmol)依次加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (2 mL)中，加热至 100°C，过夜反应。反应完全，用乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂：A 体系)，得到(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21h** (151 mg)，产率：29%。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+1]

第七步

(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (91.65 mg, 374.28 μmol)，(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21h** (100 mg, 187.14 μmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (34.93 mg, 74.86 μmol)，甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(31.34 mg, 37.43 μmol)和磷酸钾(79.45 mg, 374.28 μmol)加入到 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL)的混合溶液中。氩气置换三次，110°C加热反应 3 小时。反应完全后，减压浓缩，加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)，萃取分液，水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步纯化(洗脱剂：A 体系)，得到(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21i** (60 mg)，产率：48.99%。

MS m/z (ESI): 653.8 [M+1]

第八步

6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21i** (60 mg, 91.67 μmol)加入到二氯甲烷(1.5 mL)中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **21j** (50 mg), 产率: 98.38%。
MS m/z (ESI): 536.8 [M-16]

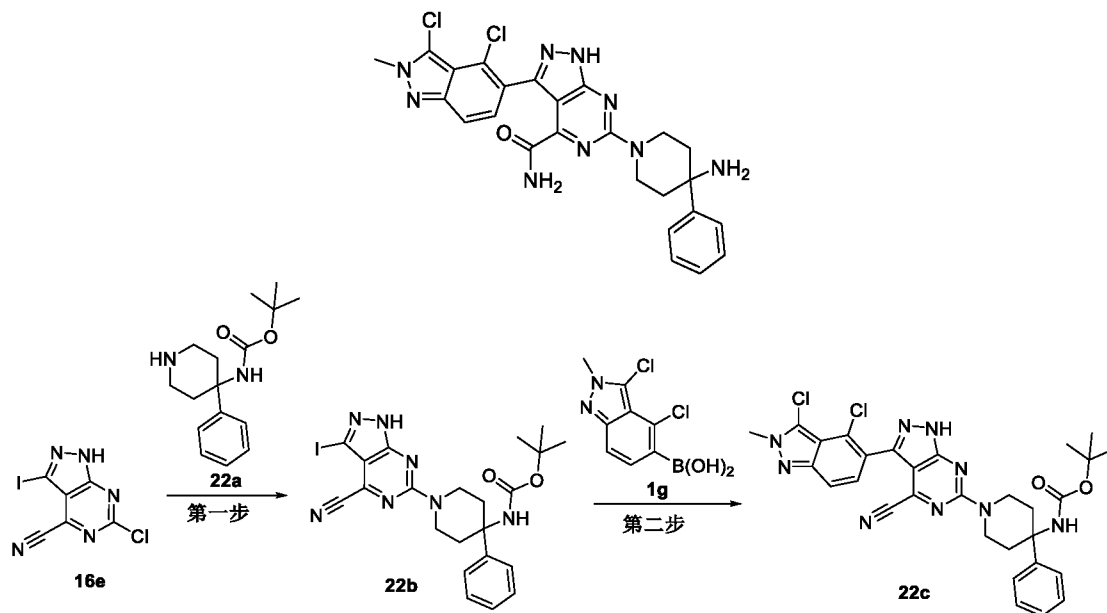
第九步

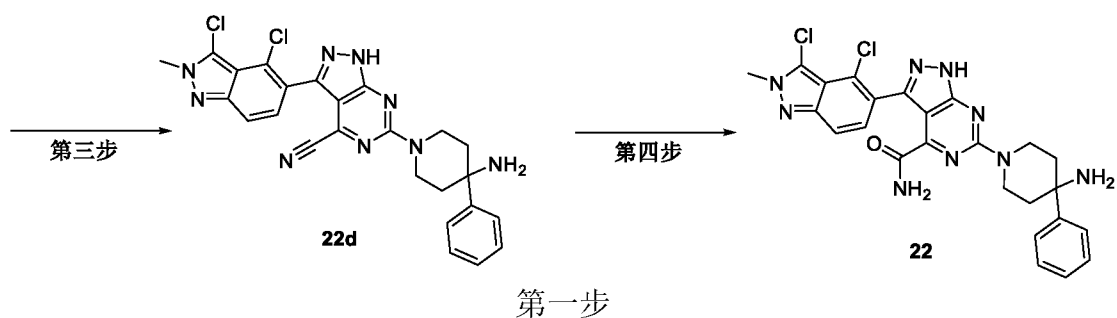
6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **21j** (66 mg, 119.05 μmol)和氢氧化钠 (48.0 mg, 1.2 mmol)加入到甲醇(1.5 mL)中, 缓慢加入 30%双氧水(0.5 mL), 室温反应 4 小时。反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3~4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **21**(1.87 mg), 产率: 2.06%。
MS m/z (ESI): 571.8 [M+1]

实施例 22

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





(1-(4-氰基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将N,N-二异丙基乙胺 (1.27 g, 9.82 mmol, 1.62 mL)加入到3-碘-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **16e** (1 g, 3.27 mmol)和(4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22a** (995 mg, 3.6 mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(5 mL)溶液中, 加热 100°C, 搅拌 1 小时。反应结束后, 混合液倒入 100 mL 的水中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22b** (1.15 g), 产率: 64.41%。

MS m/z (ESI): 546.1 [M+1]

第二步

(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(4-氰基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22b** (100 mg, 183.36 μmol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (112.25 mg, 458.40 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(30.71 mg, 36.67 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (34.18 mg, 73.34 μmol), 磷酸钾 (194.36 mg, 916.80 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水(0.2 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110 °C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22c** (80 mg), 产率: 70.54%。

MS m/z (ESI): 618.2 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(4-氰基-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22c** (80 mg, 129.34 μmol)和三氟乙酸 (1 mL)加到二氯甲烷(3 mL)中, 室温搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **22d**, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 518.1 [M+1]

第四步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将上述粗品 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-

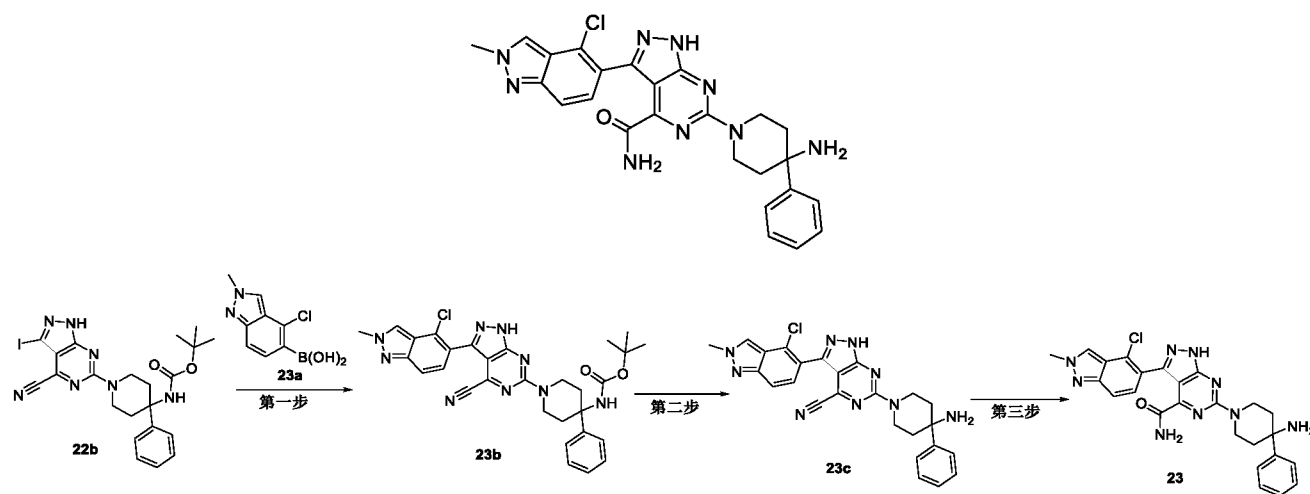
d]嘧啶-4-腈 **22d** 溶于甲醇(3 mL)中,依次加入氢氧化钠 (51.70 mg, 1.29 mmol), 双氧水(0.5 mL), 室温再搅拌 2 小时。反应结束后,用三氟乙酸调节 pH=7,减压浓缩,制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **22** (25 mg), 产率: 36%。

MS m/z (ESI): 536.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46-7.62 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.71 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 3.46 (ddd, *J* = 13.7, 10.2, 2.9 Hz, 2H), 2.77 (dt, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 14.3, 10.4, 4.3 Hz, 2H).

实施例 23

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(4-氰基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22b** (100 mg, 183.36 μ mol), (4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **23a** (96.46 mg, 458.40 μ mol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(30.71 mg, 36.67 μ mol), 2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (34.18 mg, 73.34 μ mol)和磷酸钾 (194.36 mg, 916.80 μ mol) 加入到 1,4-二氧六环 (2.5 mL) 和水(0.25 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次,加热至 110 $^{\circ}$ C, 反应 4 小时。反应结束后,减压浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系),得到(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **23b** (90 mg), 产率: 84.04%。

MS m/z (ESI): 584.3 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-苯基哌啶-4-基

氨基甲酸叔丁酯 **23b** (100 mg, 171.21 μmol) 溶在三氟乙酸 (1 mL) 和二氯甲烷 (3 mL), 室温搅拌 1.5 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **23c** (80 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 467.1 [M-16]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

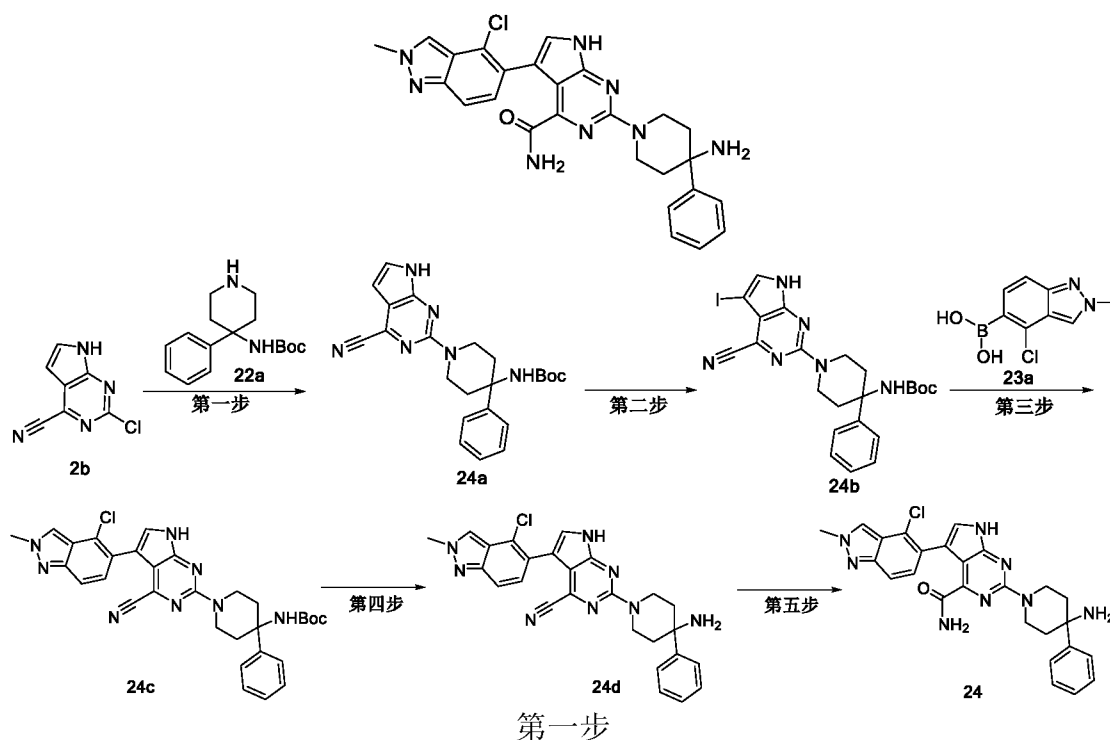
将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **23c** (80 mg, 165.30 μmol), 氢氧化钠 (66.12 mg, 1.65 mmol) 溶在甲醇 (2 mL), 加入双氧水 (0.5 mL), 室温搅拌 1 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 $\text{pH}=7$, 减压浓缩, 制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **23** (41 mg), 产率: 39.7%。

MS m/z (ESI): 501.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H)。

实施例 24

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



(1-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2b** (147 mg, 821.09 μmol), (4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **22a** (249.62 mg, 903.20 μmol), N,N-二异丙基乙胺 (529.60 mg, 4.11 mmol), N,N-二甲基乙酰胺 (3 mL), 加热到 90 $^{\circ}\text{C}$, 反应 1.5 小时, 反应结束后, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (20

mL×2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24a** (200 mg), 产率: 58.2%。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+1]

第二步

(1-(4-氰基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24a** (200 mg, 477.91 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL), 加入碘代丁二酰亚胺 (129.02 mg, 573.49 μmol), 室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24b** (150 mg), 产率: 57.66%。

MS m/z (ESI): 545.0 [M+1]

第三步

(1-(4-氰基-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(4-氰基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24b** (10 mg, 18.37 μmol), (4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **23a** (13.44 mg, 45.92 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (3.08 mg, 3.67 μmol), 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (3.42 mg, 7.35 μmol)和磷酸钾 (11.68 mg, 55.11 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (1.5 mL) 和水(0.15 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110 °C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24c**(100 mg), 产率: 66.69%。

MS m/z (ESI): 583.2 [M+1]

第四步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将(1-(4-氰基-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **24c** (100 mg, 171.50 μmol)和三氟乙酸 (0.5 mL)加到二氯甲烷(1.5 mL), 室温反应 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **24d** (80 mg), 产率: 96.58%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 466.1 [M-16]

第五步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **24d** (80 mg, 165.64 μmol)和氢氧化钠 (66.26 mg, 1.66 mmol)加到甲醇(3 mL), 加入双氧水(1 mL),

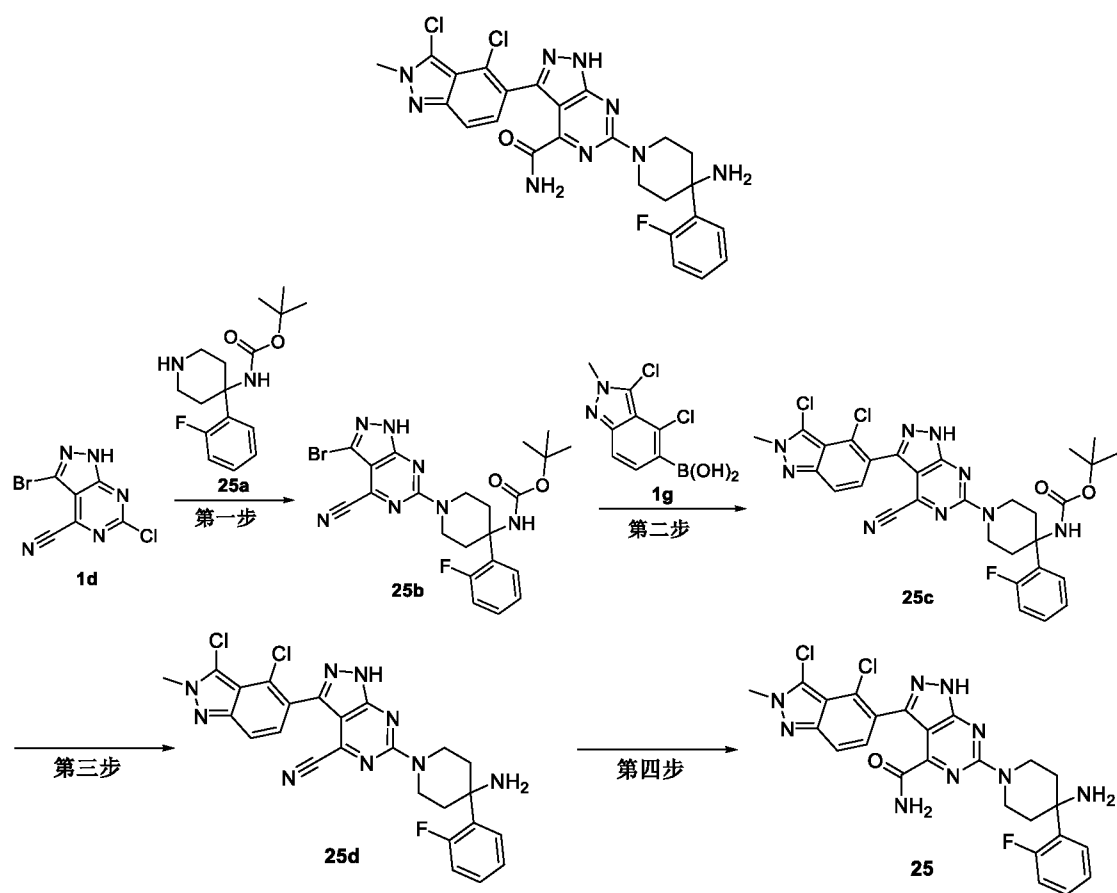
室温搅拌 2 小时，反应结束后，用三氟乙酸调节 pH=7，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **24** (24 mg), 产率: 22.92%。

MS m/z (ESI): 501.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.42 (ddd, *J* = 13.7, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.16 (td, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 2H).

实施例 25

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 N,N-二异丙基乙胺(737.60 mg, 5.71 mmol, 943.22 μ L) 加到 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (491.70 mg, 1.90 mmol)和(4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25a** (560 mg, 1.90 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL), 加热 100 $^{\circ}$ C, 搅拌 1 小时, 反应结束后, 加入水和乙酸乙酯, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25b** (600 mg), 产率: 61.08%。

MS m/z (ESI): 516.1 [M+1]

第二步

(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-氰基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25b** (150 mg, 290.49 μmol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)硼酸 **1g** (213.40 mg, 871.48 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (72.97 mg, 87.15 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (81.22 mg, 174.30 μmol)和磷酸钾(307.92 mg, 1.45 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130 °C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-氰基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25c** (40 mg), 产率: 21.63%。

MS m/z (ESI): 636.1 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-氰基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25c** (40 mg, 62.84 μmol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷(2 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **25d** (33 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 519.1 [M-16]

第四步

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

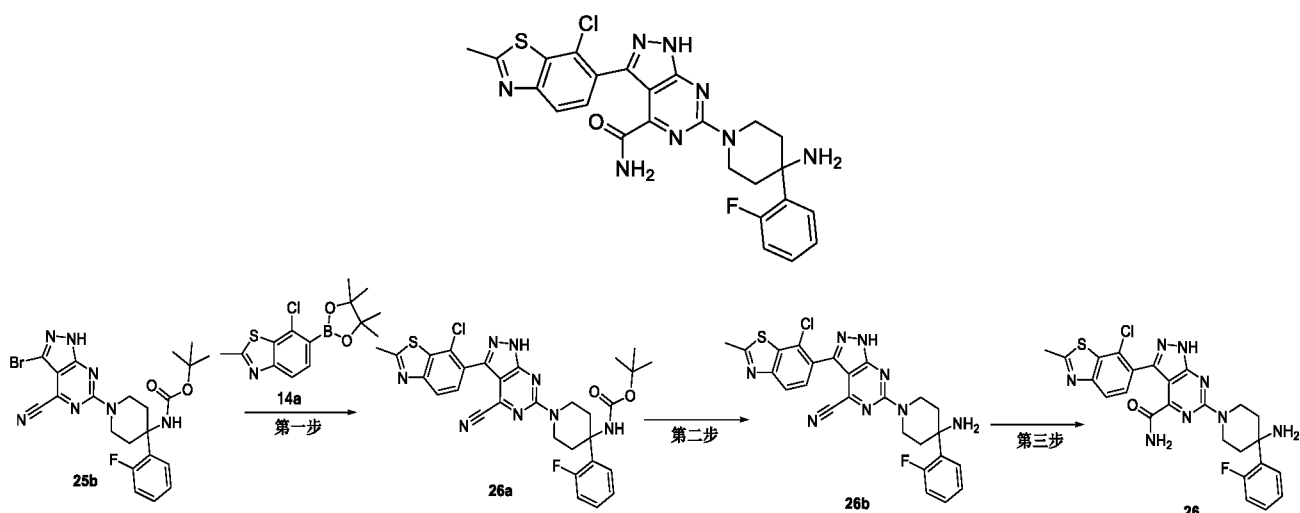
将 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **25d** (33 mg, 61.52 μmol)溶在甲醇 (2 mL)中, 加入氢氧化钠 (24.61 mg, 615.22 μmol), 再加入双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 2 小时。反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **25** (15 mg), 产率: 35.34%。

MS m/z (ESI): 554.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 4.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H).

实施例 26

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25b** (180 mg, 348.59 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (198.24 mg, 871.48 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (58.38 mg, 69.72 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (64.98 mg, 139.44 μmol)和磷酸钾(369.51 mg, 1.74 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130 $^{\circ}\text{C}$, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **26a** (160 mg), 产率: 74.14%。
MS m/z (ESI): 619.0 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **26a** (160 mg, 258.44 μmol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷中(2 mL), 室温搅拌 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **26b** (130 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 502.1 [M-16]

第三步

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **26b** (130 mg, 250.48 μmol)溶在甲醇中(2 mL), 加入氢氧化钠(100.19 mg, 2.50 mmol), 加入双氧水(0.6 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液

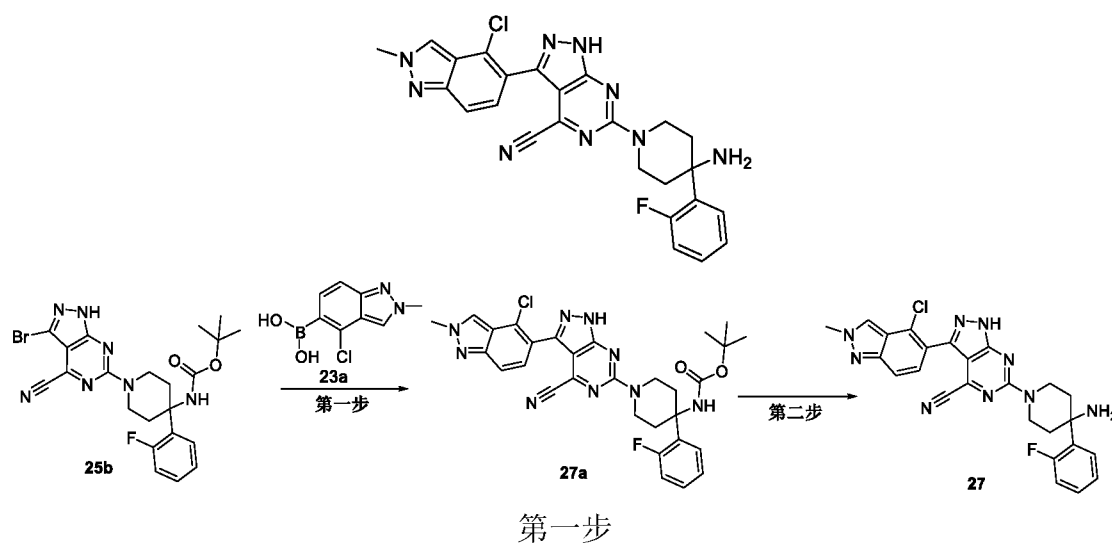
相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **26** (46 mg), 产率: 27.36%。

MS m/z (ESI): 537.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 2H), 7.29-7.44 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H)。

实施例 27

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈



(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25b** (150 mg, 290.49 μ mol), (4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **23a** (140.07 mg, 665.64 μ mol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (44.59 mg, 53.25 μ mol), 2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (49.63 mg, 106.50 μ mol)和磷酸钾(282.23 mg, 1.33 mmol)加入到 1,4-二氧六环(3 mL) 和水(0.3 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110 $^{\circ}$ C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **27a** (60 mg), 产率: 37.43%。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈
将(1-(3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **27a** (20 mg, 33.22 μ mol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷中(3 mL), 室温搅拌 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-

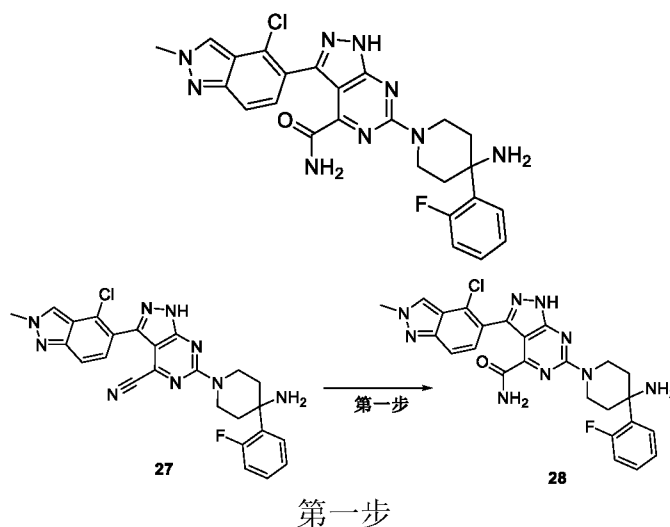
(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **27** (5 mg), 产率: 22.24%。

MS m/z (ESI): 485.2 [M-16]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 4.48 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.72 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H).

实施例 28

6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

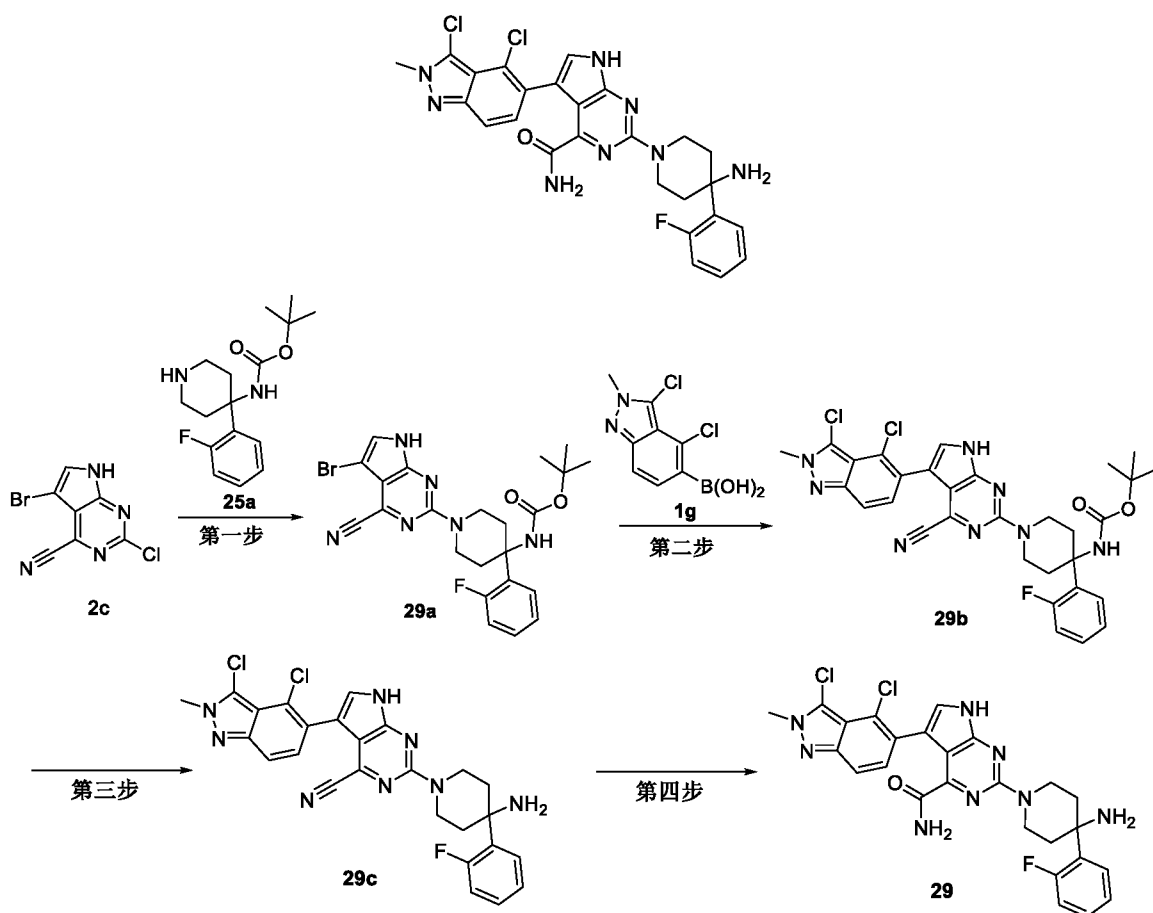
将 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **27** (35 mg, 69.73 μmol) 溶在甲醇(1.5 mL), 加入氢氧化钠 (27.89 mg, 697.29 μmol), 加入双氧水(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **28** (13 mg), 产率: 28.67%。

MS m/z (ESI): 520.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 13.2, 9.0 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.21 (td, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 2H).

实施例 29

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (400 mg, 1.55 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (602.34 mg, 4.66 mmol, 860.49 μ L)和(4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **25a** (548.77 mg, 1.86 mmol)加到 N-甲基吡咯烷酮(4 mL), 加热至 115 $^{\circ}$ C, 反应 18 小时,反应结束后, 加入水(40 mL)和乙酸乙酯(30mL)搅拌, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29a** (300 mg), 产率: 22.48%。

MS m/z (ESI): 515.1 [M+1]

第二步

(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29a** (100 mg, 194.03 μ mol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (118.78 mg, 485.08 μ mol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (32.50 mg, 38.81 μ mol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (36.17 mg, 77.61 μ mol) 和磷酸钾(205.67 mg, 970.16 μ mol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 110 $^{\circ}$ C, 反应 4 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化

(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29b** (20 mg), 产率: 16.22%。

MS m/z (ESI): 634.9 [M+1]

第三步

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将(1-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29b** (20 mg, 31.47 μmol)和三氟乙酸(0.7 mL)加到二氯甲烷中(2 mL), 加热到 30°C, 搅拌 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **29c** (16 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 518.1 [M-16]

第四步

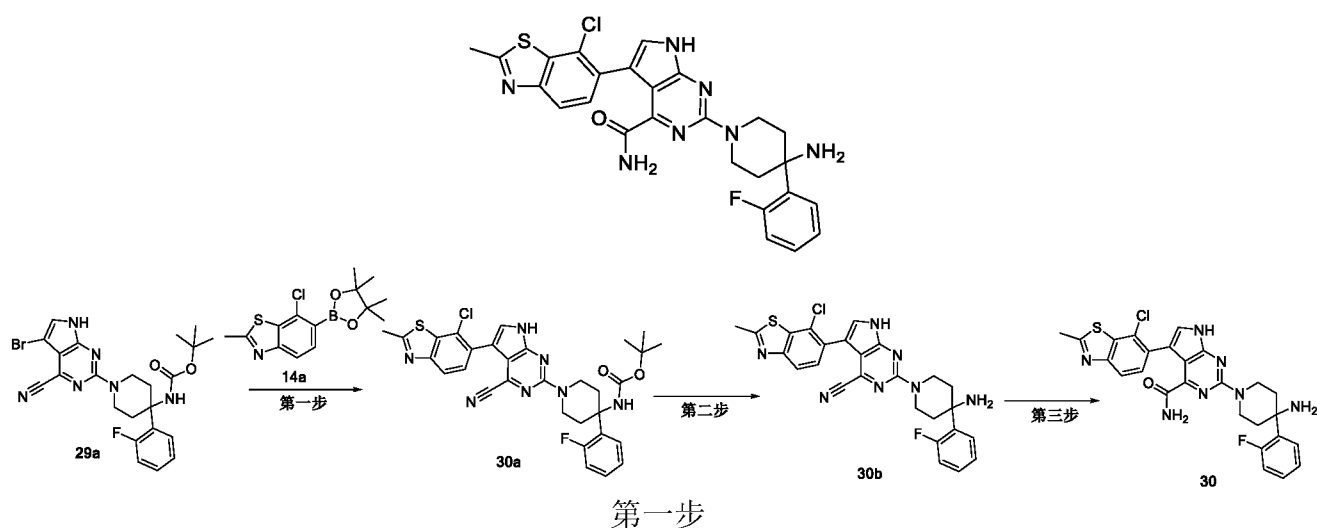
2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **29c** (16 mg, 29.88 μmol)和氢氧化钠(11.95 mg, 298.84 μmol)溶在甲醇(2 mL), 加入双氧水(0.7 mL), 室温反应 1 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **29** (5 mg), 产率: 30%。

MS m/z (ESI): 552.8 [M+1]

实施例 30

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29a** (119 mg, 231.16 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (131.46 mg, 577.90 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (38.71 mg, 46.23 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(43.09 mg, 92.46 μmol)和磷酸钾(245.03 mg, 1.16 mmol)加入到 1,4-二氧六环(3 mL) 和水(0.3 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 100 °C, 反应 6 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **30a** (50 mg), 产率: 21%。
MS m/z (ESI): 618.2 [M+1]

第二步

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈
将(1-(5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **30a** (100 mg, 97.07 μmol)和三氟乙酸(0.6 mL)加到二氯甲烷(2 mL), 室温反应 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **30b** (40 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。
MS m/z (ESI): 501.0 [M-16]

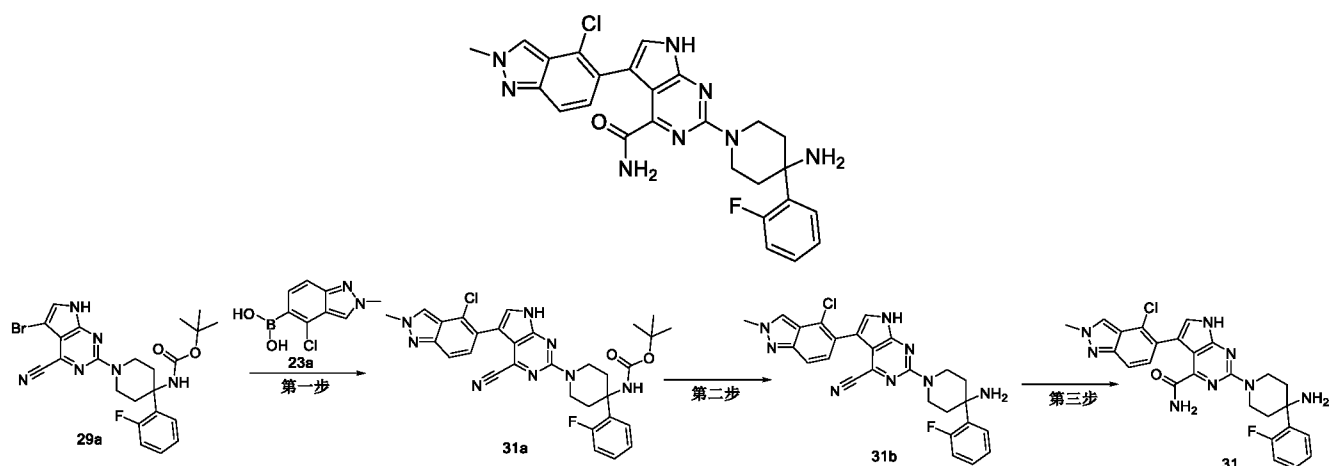
第三步

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺
将 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **30b** (40 mg, 77.22 μmol)和氢氧化钠 (3.09 mg, 77.22 μmol)溶在甲醇(2 mL), 加入双氧水 (0.7 mL), 室温反应 1 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **30** (5 mg), 产率: 12.08%。
MS m/z (ESI): 536.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 18.8, 7.3 Hz, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.67 (q, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H).

实施例 31

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(5-溴-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **29a** (108 mg, 209.56 μmol), (4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)硼酸 **23a** (110.24 mg, 523.89 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (35.10 mg, 41.91 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (39.06 mg, 83.82 μmol)和磷酸钾(222.13 mg, 1.05 mmol)加入到1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次,加热至110 $^{\circ}\text{C}$,反应4小时。反应结束后,减压浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂:A体系),得到(1-(5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **31a** (35 mg), 产率: 27.79%。

MS m/z (ESI): 601.3 [M+1]

第二步

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将(1-(5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-4-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2-氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **31a** (43 mg, 71.54 μmol)和三氟乙酸(0.7 mL)加到二氯甲烷(2 mL),室温反应1小时。反应结束后,减压浓缩,得到2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **31b** (35 mg),未经纯化,直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 501.1 [M+1]

第三步

2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

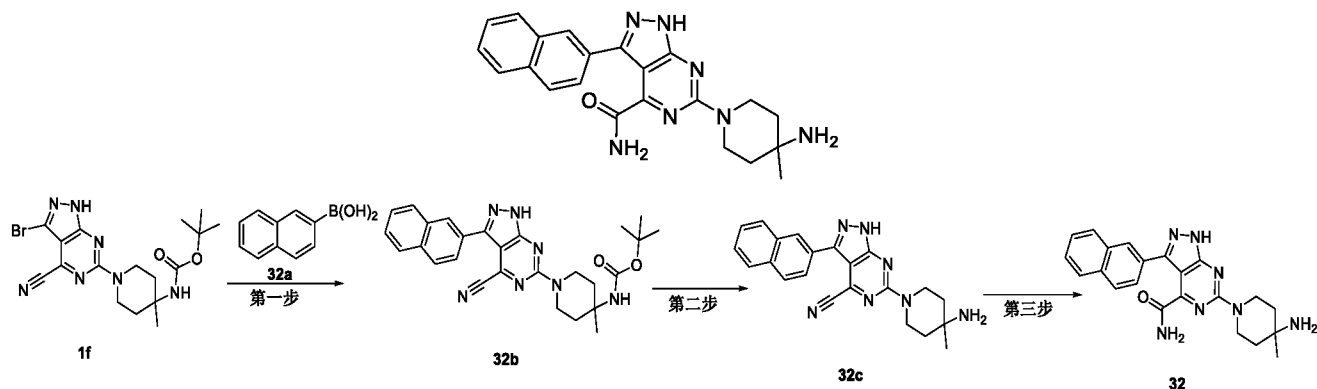
将2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **31b** (35 mg, 69.87 μmol)和氢氧化钠(11.95 mg, 298.84 μmol)溶在甲醇中(2 mL),加入双氧水(0.7 mL),室温反应1小时,反应结束后,用三氟乙酸调节pH=7,减压浓缩,制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O,

流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **31** (5 mg), 产率: 13.7%。

MS m/z (ESI): 518.9 [M+1]

实施例 32

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1f** (150 mg, 343.80 μmol), 萘-2-基硼酸 **32a** (177.39 mg, 1.03 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (57.58 mg, 68.76 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (64.08 mg, 137.52 μmol)和磷酸钾(364.42 mg, 1.72 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (1.5 mL) 和水(0.15 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130 °C, 反应 18 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **32b** (40mg), 产率: 24.03%。

MS m/z (ESI): 484.3 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **32b** (40 mg, 82.7 μmol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷(3 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **32c** (40 mg), 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 384.2 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

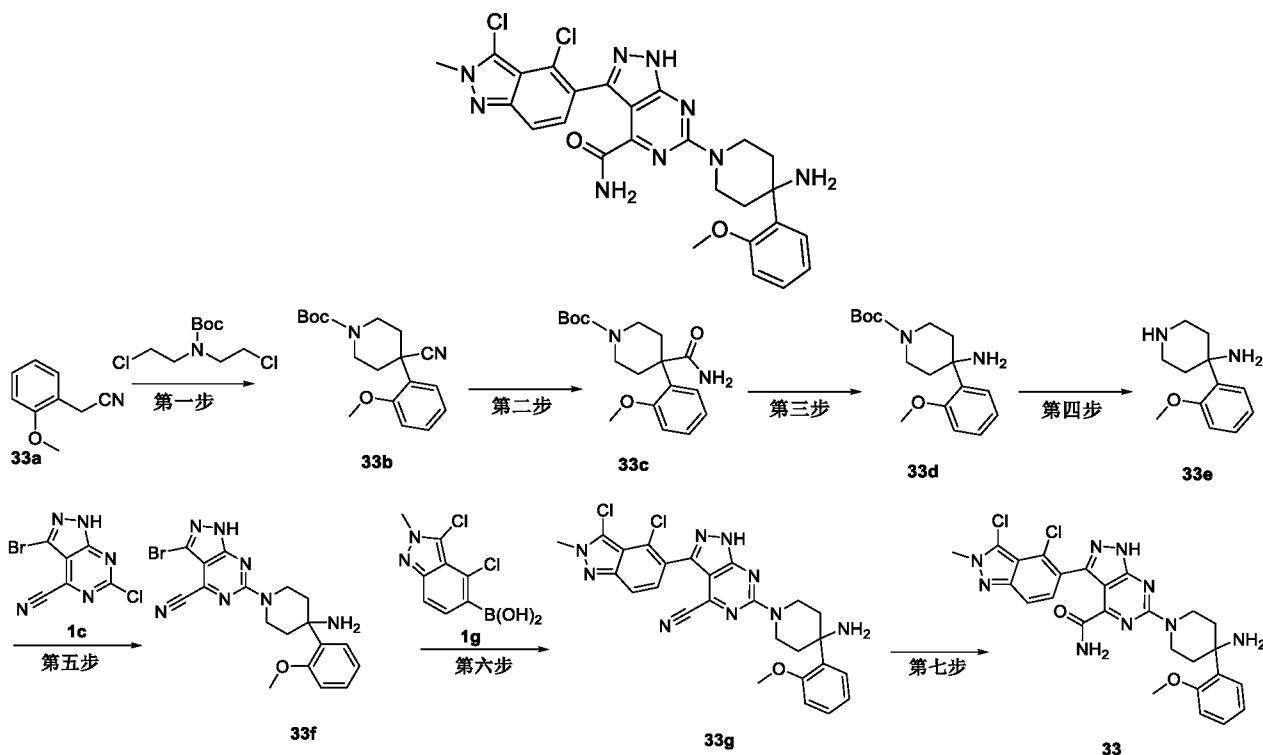
将 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **32c** (40 mg, 104.32 μmol)和氢氧化钠(41.73 mg, 1.04 mmol)溶在甲醇中(2 mL), 加入双氧水(0.8 mL), 室温反应 2 小时, 反应结束后, 用三氟乙酸调节 pH=7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL

Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **32** (15.99 mg), 产率: 29.41%。

MS m/z (ESI): 402.2 [M+1]

实施例 33

6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

4-氰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 2-(2-甲氧基苯基)乙腈 **33a** (1 g, 6.79 mmol) 和双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.81 g, 7.47 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL), 分批加入 60% 氢化钠 (1.06 g, 26.51 mmol), 搅拌 40 分钟后加热至 70°C, 反应过夜。降至室温, 加水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到的残留物通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: A 体系), 得到 4-氰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33b** (1.7 g), 产率: 79.1%。

MS m/z (ESI): 217.0 [M-99]

第二步

4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将氢氧化钾 (283.75 mg, 5.06 mmol) 和 4-氰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33b** (0.8 g, 2.53 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 缓慢滴加双氧水 (5 mL)。室温反应过夜。加入大量水

(50 mL), 析出黄色固体。过滤, 用水洗涤滤饼, 干燥, 得到 4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33c** (400 mg), 产率: 47.3%。

MS m/z (ESI): 279.0 [M-55]

第三步

4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将氢氧化钾(302.02 mg, 5.38 mmol) 加入到 4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33c** (400 mg, 1.20 mmol) 的乙腈(2 mL) 和水(3 mL) 的混合溶液中, 分批加入 1,3-二溴-5,5-二甲基海因 (188.10 mg, 657.88 μmol), 室温下搅拌 1 小时。加入水(100 mL)和磷酸钾(279.30 mg, 1.32 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入乙酸乙酯(20 mL)和亚硫酸钠(15.07 mg, 119.61 μmol), 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL \times 2)萃取, 合并有机相并用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 干燥, 减压浓缩, 得到 4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33d** (366 mg), 产率: 99.6%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 234.1 [M-72]

第四步

4-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-胺

将 4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **33d** (366 mg, 1.19 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 缓慢加入三氟乙酸 (3 g, 26.31 mmol), 室温搅拌过夜。反应完成后, 减压浓缩, 得到 4-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-胺 **33e**, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 190.1 [M-16]

第五步

6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (283.17 mg, 1.10 mmol), 上述粗品 4-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-胺 **33e** 和 N,N-二异丙基乙胺(566.37 mg, 4.38 mmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 氩气置换后, 100°C条件下搅拌 2 小时。加入水(30 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(30 mL \times 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: B 体系), 得到产物 6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **33f** (360 mg), 产率: 70.8%。

MS m/z (ESI): 411.0 [M-16]

第六步

6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **33f** (100 mg, 122 μmol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (229 mg, 934 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (39.1 mg, 46.7 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (43.6 mg, 93.4 μmol)和磷酸钾(149 mg, 700 μmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 100°C 加热反应过夜。反应完全后, 减压浓缩,

加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)，水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-腈 **33g** (25 mg)，产率：20%。

MS m/z (ESI): 530.8 [M-16]

第七步

6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-腈
-4-甲酰胺

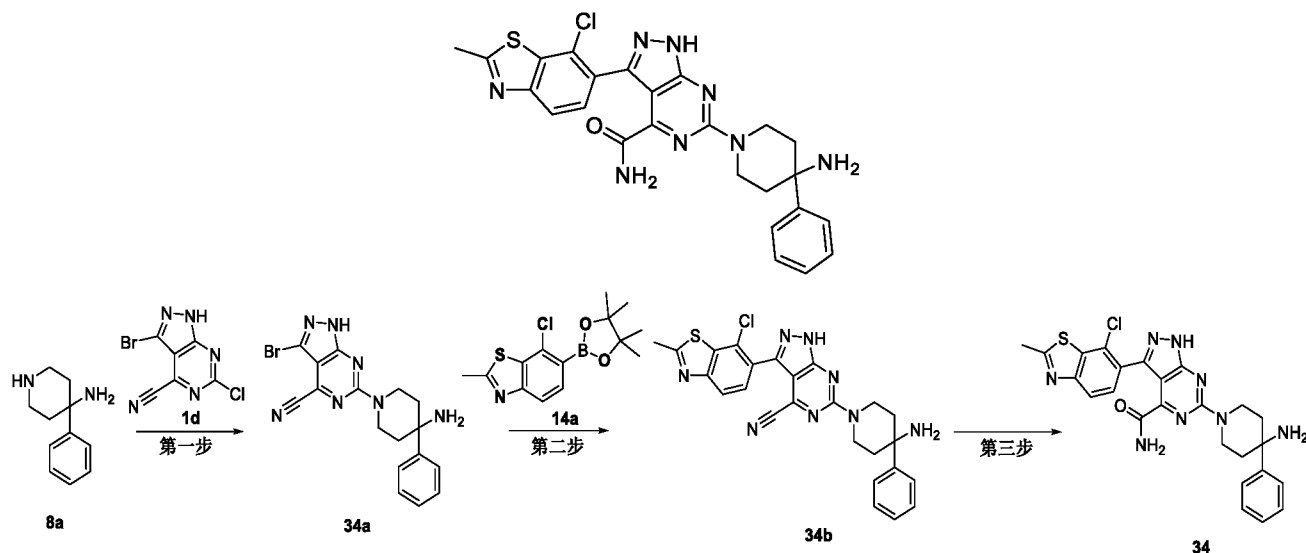
将氢氧化钾(5.1 mg, 91 μmol)和 6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-腈 **33g** (25 mg, 46 μmol) 加入到二甲基亚砜(1 mL) 溶液中，缓慢滴加双氧水(30%, 0.5 mL)到反应液中，滴加完毕后搅拌 1 小时，反应完全后，滴加三氟乙酸，调节 PH 至 3-4，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(4-氨基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺 **33** (7 mg)，产率：22%。

MS m/z (ESI): 566.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 3H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.40-7.66 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 4.23-4.45 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.63-3.77 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 2H).

实施例 34

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-腈

将 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-腈 **1d** (0.7 g, 2.71 mmol)，4-苯基哌啶-4-胺 **8a** (470 mg, 2.67 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.38 g, 10.7 mmol, 1.77 mL)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(6.23

mL)中。氩气置换，加热至 100°C，反应 4 小时。反应完全后，降至室温，加入水溶液(30 mL)淬灭反应，加入乙酸乙酯(30 mL)，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (0.8 g)，产率：75%。

MS m/z (ESI): 380.9 [M-16]

第二步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251 μmol)，7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (155 mg, 502 μmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(42 mg, 50 μmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(46.9 mg, 100 μmol)和磷酸钾(213 mg, 1.00 mmol)加到 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次，130°C加热反应 24 小时。反应完全后，减压浓缩，加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应，加入乙酸乙酯(30 mL)，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲腈 **34b** (40 mg)，产率：32%。

MS m/z (ESI): 484.1 [M-16]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

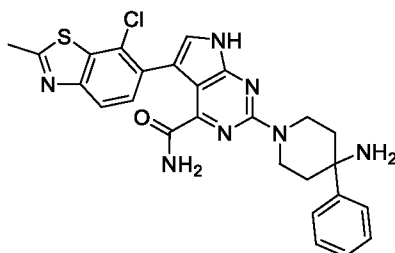
将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲腈 **34b** (40 mg, 80 μmol) 溶于二甲基亚砜(1 mL)中，加入氢氧化钾(8.96 mg, 160 μmol)，缓慢加入双氧水(30%，0.4 mL)，室温反应过夜。反应完成后，加入水(100 ml)，搅拌 15 分钟，析出固体。制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **34** (6 mg)，产率：14.4%。

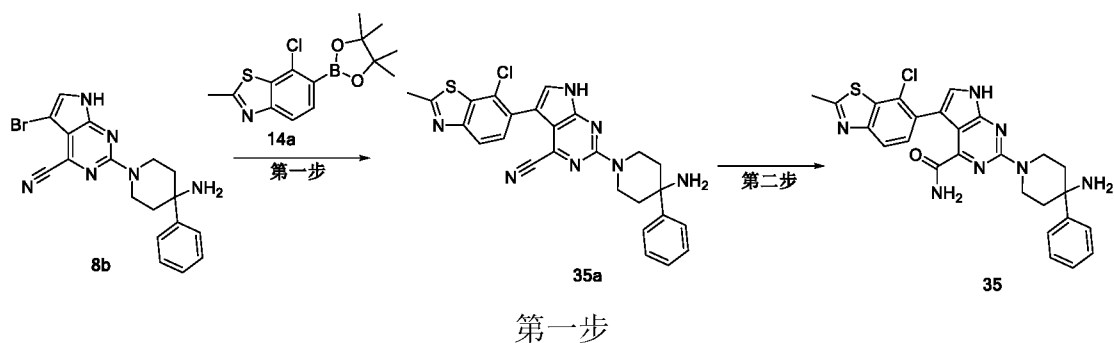
MS m/z (ESI): 519.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 14.3, 10.7, 3.8 Hz, 2H).

实施例 35

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺





2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (200 mg, 503.43 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (468.36mg, 1.51mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(141.17mg, 302.54 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(126.67mg, 151.27 μmol)和磷酸钾(642.20mg,3.03mmol)加到 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 130°C 加热反应 16 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(30 mL), 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **35a** (40 mg), 产率: 15.89%。

MS m/z (ESI): 483.1 [M-16]

第二步

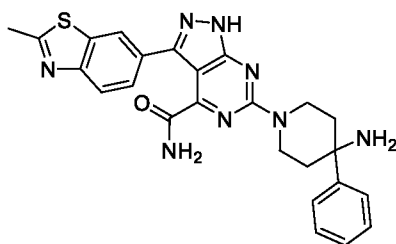
2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

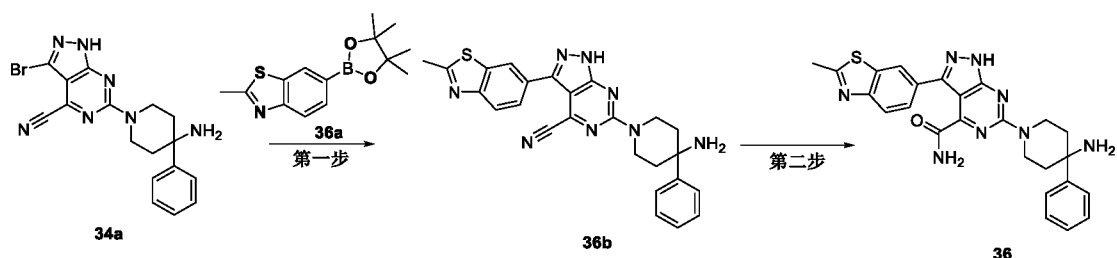
将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **35a** (40 mg, 80.00 μmol)溶于二甲亚砜中(3 mL), 加入氢氧化钾(8.98 mg, 159.99 μmol), 慢慢加入双氧水(0.5 mL), 室温下反应 2 小时。反应完成后, 过滤, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **35** (5.0 mg), 产率: 8.73%。

MS m/z (ESI): 517.9 [M+1]

实施例 36

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (0.2 g, 502.19 μmol), 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **36a** (207.08 mg, 753.28 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (70.30 mg, 150.66 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (63.08 mg, 75.33 μmol) 和磷酸钾 (319.80 mg, 1.51 mmol) 加到 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 130°C 加热反应 16 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **36b** (50 mg), 产率: 28.45%。

MS m/z (ESI): 450.1 [M-16]

第二步

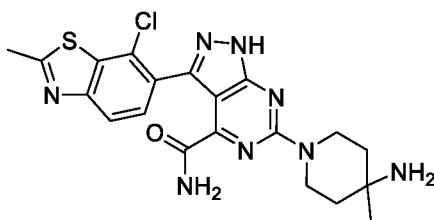
6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

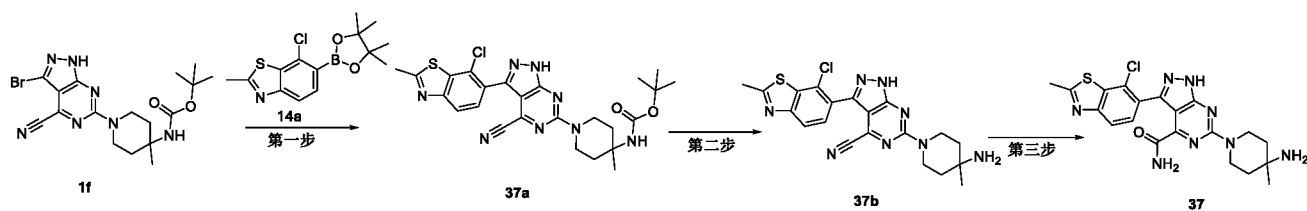
将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **36b** (50 mg, 107.17 μmol) 溶于二甲亚砜 (3 mL) 中, 加入氢氧化钾 (12.03 mg, 214.33 μmol), 再慢慢加入双氧水 (0.5 mL), 室温下反应 2 小时。反应完成后, 过滤, 减压浓缩, 制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **36** (7 mg), 产率: 10.86%。

MS m/z (ESI): 485.0 [M+1]

实施例 37

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯
 甲酸叔丁酯

将(1-(3-溴-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **1f** (330 mg, 756.35 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (468.36 mg, 1.51 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(126.67 mg, 151.27 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(141.17 mg, 302.54 μmol)和磷酸钾(642.20 mg, 3.03 mmol)加到1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 130°C加热反应 48 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(30 mL), 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **37a** (140 mg), 产率: 34.34%。

MS m/z (ESI): 538.9 [M+1]

第二步

6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(1-(3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **37a** (140 mg, 259.72 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 慢慢加入三氟乙酸(3 g, 26.31 mmol), 室温下反应 3 小时。反应完成后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(100 mL \times 3), 以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **37b** (100 mg), 产率: 87.72%。

MS m/z (ESI): 438.9 [M+1]

第三步

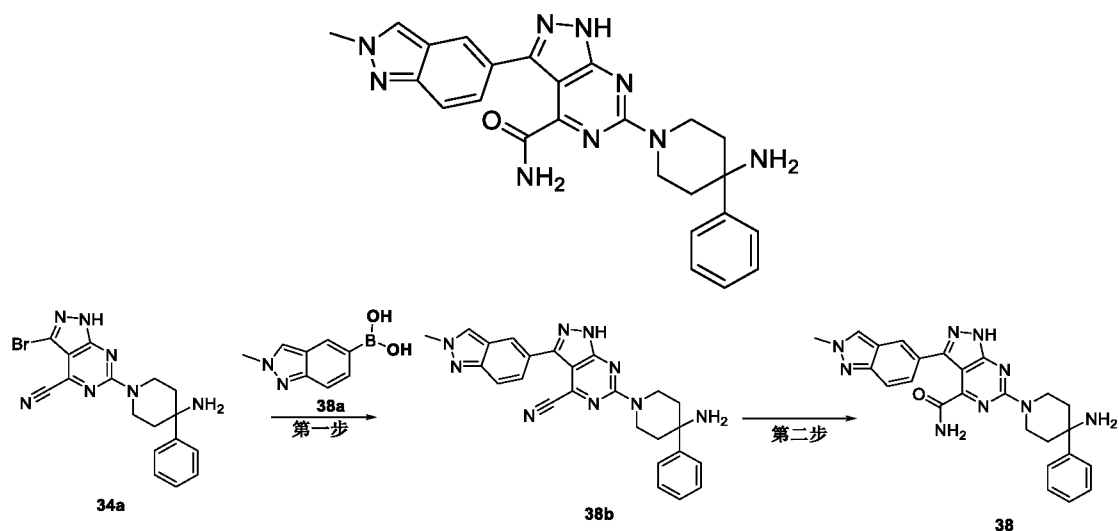
6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **37b** (100 mg, 227.82 μmol)溶于二甲基亚砜(3 mL)中, 加入氢氧化钾(25.57 mg, 455.65 μmol), 再慢慢加入双氧水(0.5 mL), 室温下反应 3 小时。反应完成后, 过滤, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **37** (22.0 mg), 产率: 21.13%。

MS m/z (ESI): 456.9 [M+1]

实施例 38

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251 μmol), 2-甲基-2H-吡唑-5-硼酸 **38a** (66.3 mg, 0.38 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(42.1 mg, 50 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基(46.9 mg, 100 μmol)和磷酸钾(159.9 mg, 0.75 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热, 反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分层, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **38b** (50 mg), 产率: 44.3%。

MS m/z (ESI): 433.0 [M-16]

第二步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

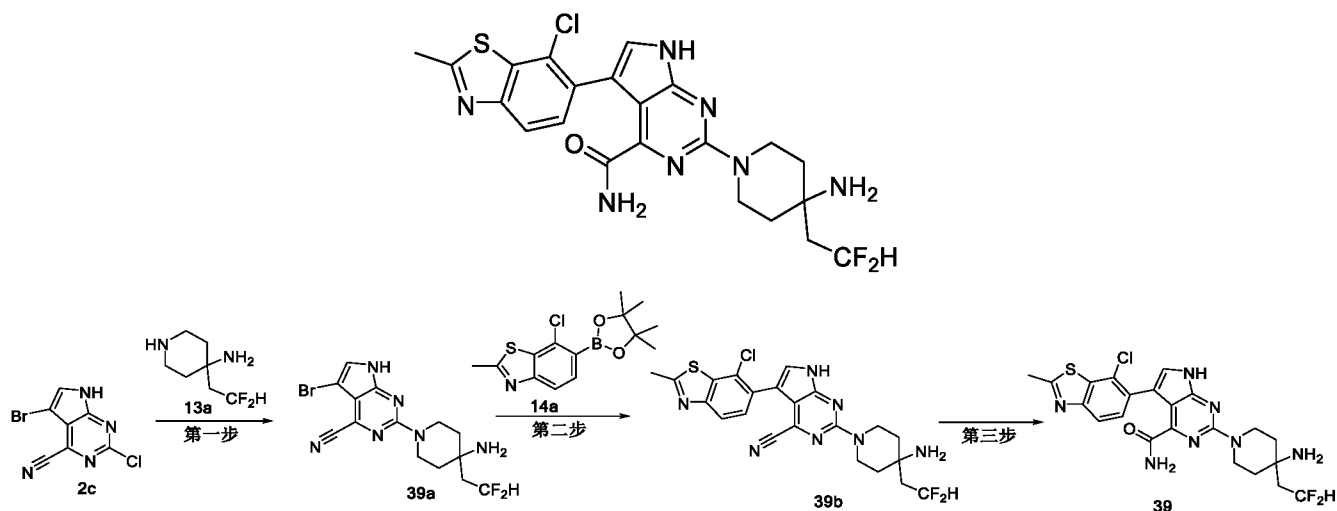
将氢氧化钾(12.5 mg, 222 μmol)和 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **38b** (50 mg, 111 μmol) 加入到二甲亚砜(2 mL)溶液中, 缓慢滴加双氧水(30%, 1 mL)到反应液中, 滴加完毕后搅拌 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3-4, 制备液相分离(流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **38** (8 mg), 产率: 7.5%。

MS m/z (ESI): 468.0 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (br, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 2H), 2.54-2.55 (m, 2H), 2.04- 2.16 (m, 2H).

实施例 39

2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将二异丙基乙基胺(211 mg, 1.63 mmol)和 4-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-胺 **13a** (112.2 mg, 0.68 mmol) 加入到 5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (140 mg, 544 μ mol)的 N-甲基吡咯烷酮(3 mL) 溶液中, 加热至 100 $^{\circ}$ C, 搅拌 1 小时。反应完全后, 反相色谱柱分离(流动相 A: H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **39a** (150 mg), 产率: 71.6%。

MS m/z (ESI): 384.9 [M+1]

第二步

2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **39a** (150 mg, 389 μ mol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (241.1 mg, 0.78 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(65.2 mg, 78 μ mol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (72.7 mg, 156 μ mol)和磷酸钾(248.0 mg, 1.17 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 100 $^{\circ}$ C 加热, 反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分层, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **39b** (140 mg), 产率: 73.7%。

MS m/z (ESI): 487.9 [M+1]

第三步

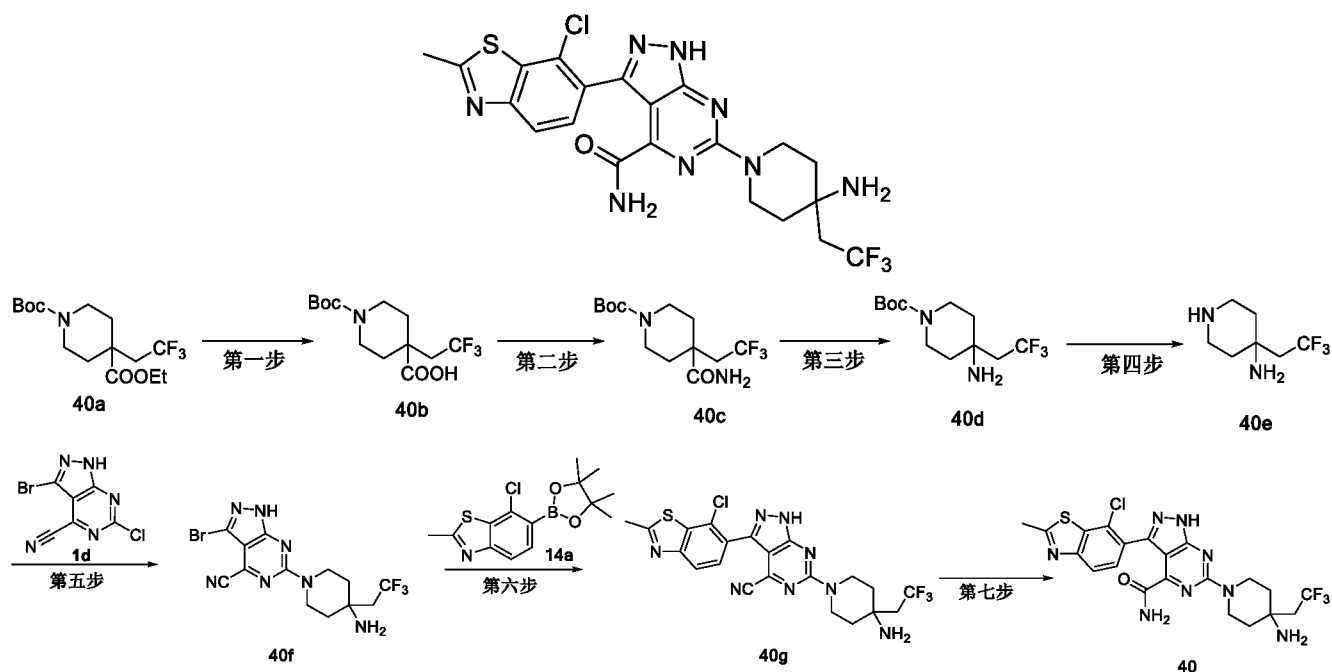
2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将氢氧化钾(32.2 mg, 574 μmol)和 2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **39b** (140 mg, 287 μmol) 加入到二甲亚砜(2 mL) 溶液中, 缓慢滴加双氧水(30%, 1 mL) 到反应液中, 滴加完毕后搅拌 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3-4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **39** (4 mg), 产率: 2.2%。

MS m/z (ESI): 505.8 [M+1]

实施例 40

6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

1-(叔丁氧羰基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-甲酸

将氢氧化钠(1.23 g, 30.65 mmol)加入到 1-(叔丁基)-4-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1,4-二甲酸酯 **40a** (2.6 g, 7.66 mmol, 根据专利 WO2010106081 自制得到) 的乙醇(10 mL)和水(10 mL)的混合溶液中, 加热至 60 $^{\circ}\text{C}$, 反应 20 小时。浓缩除去乙醇, 加入 4N 稀盐酸调节溶液 PH=1, 乙酸乙酯萃取(30 mL \times 3), 分去水层, 合并的有机相依次以饱和氯化钠溶液(30 mL \times 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-甲酸 **40b** (2.0 g), 产率: 83.9%。

MS m/z (ESI): 256.0 [M-55]

第二步

4-氨基甲酰基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(3.66 g, 9.64 mmol) 加入到 1-(叔丁氧羰基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-甲酸 **40b** (2.0 g, 6.42 mmol)和二异丙基乙基胺(124.6 mg, 0.96 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 溶液中, 加热至 60°C, 反应半小时, 滴加 7 M 的氨甲醇溶液(20 mL), 加热至 60°C, 反应 20 小时。反应完全后, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 分去水层, 合并的有机相依次以饱和氯化钠溶液(30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 4-氨基甲酰基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **40c** (1.7 g), 产率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 255.0 [M-55]

第三步

4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(2.59 g, 6.03 mmol)加入到 4-氨基甲酰基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **40c** (1.7 g, 5.48 mmol) 的乙腈(15 mL)和水(15 mL)的混合溶液中, 加热至 60°C, 反应 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (40 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 饱和氯化钠溶液(30 mL) 洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **40d** (600 mg), 产率: 38.8%。

MS m/z (ESI): 227.0 [M-55]

第四步

4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺

将三氟乙酸(3 mL)滴加到 4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **40d** (600 mg, 2.13 mmol)的二氯甲烷(9 mL)溶液中, 室温搅拌 1 小时, 减压浓缩, 得到 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺 **40e**, 未经纯化, 直接投下一步反应。

MS m/z (ESI): 183.1 [M+1]

第五步

6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将二异丙基乙胺(675.1 mg, 5.22 mmol)和上述粗品 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺 **40e** 加入到 3-溴-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **1d** (450 mg, 1.74 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(5 mL) 溶液中, 加热至 100°C, 搅拌 1 小时。反应完全后, 反相色谱柱分离(流动相 A: H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **40f** (600 mg), 产率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 403.9 [M+1]

第六步

6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **40f** (80 mg, 198 μmol), 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (122.6 mg, 396

μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾 (33.2 mg, 40 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (36.9 mg, 79 μmol)和磷酸钾 (168.1 mg, 0.79 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 100°C加热, 反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL), 萃取分层, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **40g** (50 mg), 产率: 49.8%。
MS m/z (ESI): 506.8 [M+1]

第七步

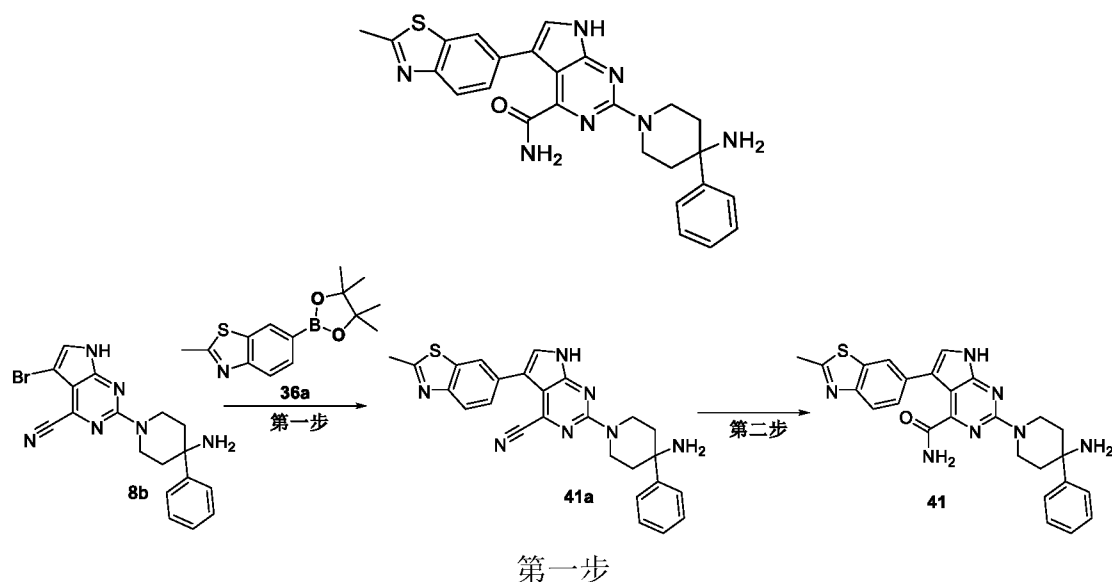
6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将氢氧化钾(11.1 mg, 197 μmol) 和 6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **40g** (50 mg, 99 μmol) 加入到二甲亚砜(1 mL) 溶液中, 缓慢滴加双氧水(30%, 0.5 mL) 到反应液中, 滴加完毕后搅拌 1 小时, 反应完全后, 滴加三氟乙酸调节 PH 至 3-4, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **40** (13 mg), 产率: 20.4%。

MS m/z (ESI): 525.1 [M+1]

实施例 41

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (100 mg, 251.72 μmol), 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **36a** (138.53 mg, 503.43 μmol), 磷

酸钾 (213.73 mg, 1.01 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (46.98 mg, 100.69 μmol) 和甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (42.16 mg, 50.34 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(0.4 mL) 的混合溶液中, 置换氩气三次, 加热至 130°C, 反应 24 小时。减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **41a** (40 mg), 产率: 34.13%。

MS m/z (ESI): 449.0 [M-16]

第二步

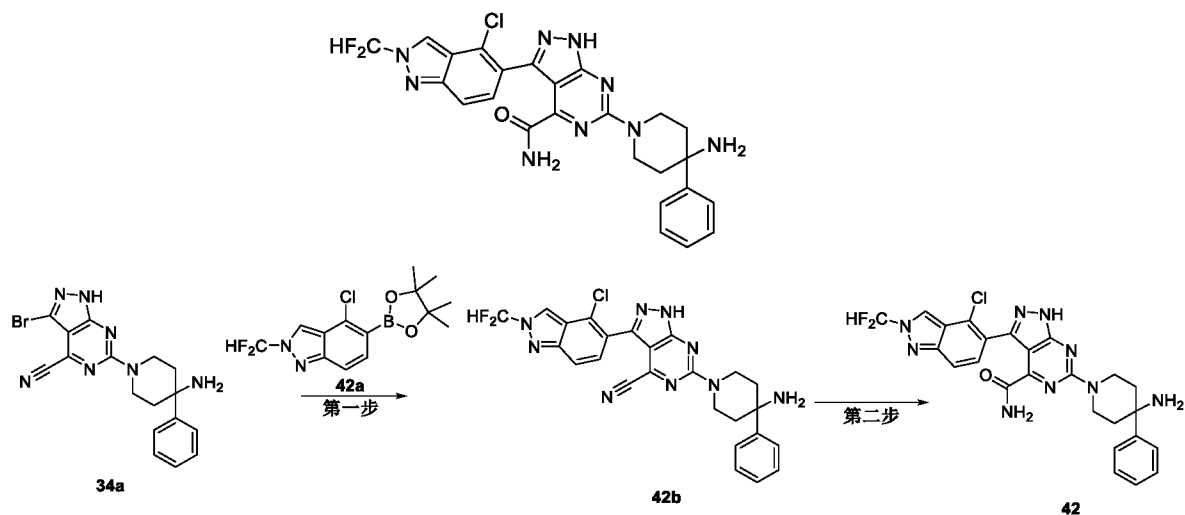
2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **41a** (40 mg, 85.92 μmol) 溶于二甲亚砜(2 mL), 加入氢氧化钾(9.64 mg, 171.83 μmol), 再慢慢加入双氧水(0.4 mL), 室温反应 3 小时。反应完成后, 过滤, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **41** (15mg), 产率: 36.15%。

MS m/z (ESI): 467.0 [M-16]

实施例 42

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251 μmol), (4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)硼酸频哪醇酯 **42a** (123.7 mg, 0.38 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (42.1 mg, 50 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (46.9 mg, 100 μmol) 和磷酸钾 (159.9 mg, 0.75 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL) 的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 100°C, 反应过夜。反应完全

后，减压浓缩，加入乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)，水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A体系)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **42b** (40 mg)，产率：30.6%。

MS m/z (ESI): 502.9 [M-16]

第二步

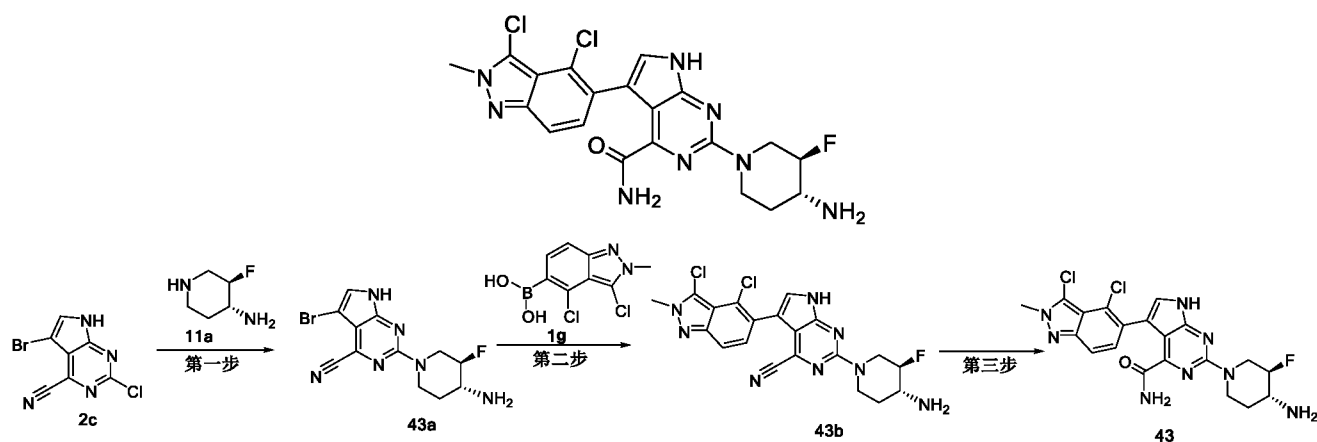
6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将氢氧化钾(8.6 mg, 154 μmol) 和 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **42b** (40 mg, 77 μmol) 加入到二甲亚砜(1 mL) 溶液中，缓慢滴加双氧水(30%, 0.5 mL)到反应液中，滴加完毕后搅拌 1 小时，反应完全后，滴加三氟乙酸调节 PH 至 3-4，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **42** (6.7 mg)，产率：13.1%。

MS m/z (ESI): 537.9 [M+1]

实施例 43

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈

向(3R,4R)-3-氟哌啶-4-胺 **11a** (259 mg, 2.19 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺(602.34 mg, 4.66 mmol)，室温搅拌 10 分钟后，加入 5-溴-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **2c** (400 mg, 1.55 mmol)，反应升温 110 $^{\circ}\text{C}$ ，搅拌 9 小时。减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A体系)，得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈 **43a** (200 mg)，产率：37.96%。

MS m/z (ESI): 338.9 [M+1]

第二步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈 **43a** (200 mg, 589.68 μmol), (3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)硼酸 **1g** (216.59 mg, 884.52 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(98.76 mg, 117.94 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (109.92 mg, 235.87 μmol)和磷酸钾(625.06 mg, 2.95 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。氩气置换三次, 加热至 130°C, 反应 18 小时。反应完全后, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈 **43b** (60 mg), 产率: 22.15%。

MS m/z (ESI): 458.9 [M+1]

第三步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

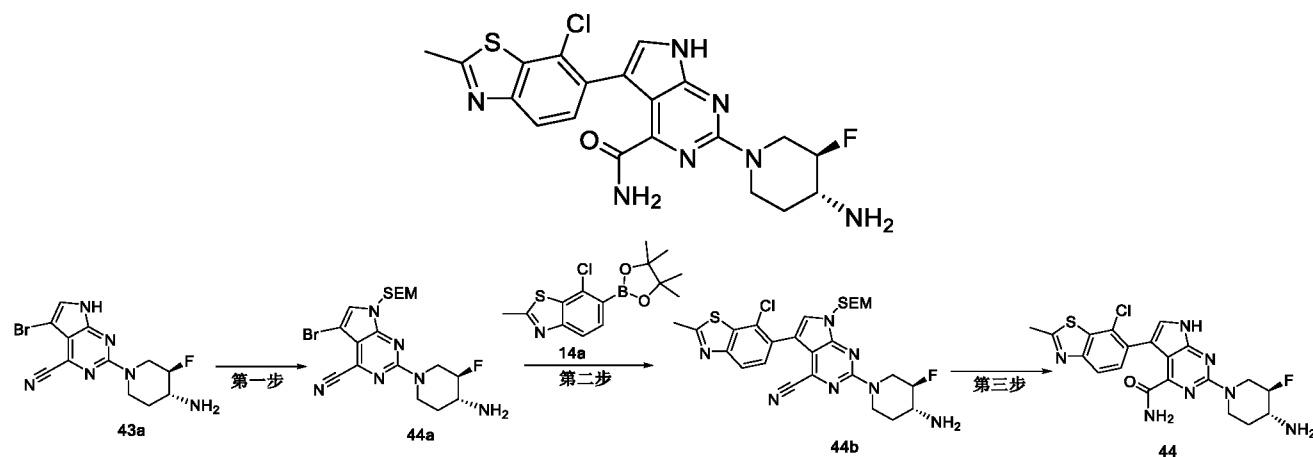
向 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈 **43b** (60 mg, 130.63 μmol)的甲醇(3 mL)中加入氢氧化钠 (5 M, 130.63 μL), 后慢慢滴加双氧水(0.5 mL)。室温反应 1 小时。反应结束后, 加入三氟乙酸调节 pH 为 3-4, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **43** (2.5 mg), 产率: 3.14%。

MS m/z (ESI): 476.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.04-3.09 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H)。

实施例 44

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-腈 **43a** (350 mg, 1.03 mmol) 加入到四氢呋喃中(6 mL)，低温下加入氢氧化钠(98.42 mg, 2.27 mmol, 60% purity)加入到上述混合溶液中，在 0°C 搅拌 30 分钟，将 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (361.30 mg, 2.17 mmol) 加入到上述溶液中，室温条件下持续搅拌。反应 1 小时，反应完全后，将反应液乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系)，得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **44a** (70 mg)，产率: 14.45%。

MS m/z (ESI): 468.9 [M+1]

第二步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **44a** (70 mg, 149.12 μmol)，7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **14a** (115.42 mg, 372.80 μmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(12.49 mg, 14.91 μmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (13.90 mg, 29.82 μmol) 和磷酸钾(158.07 mg, 745.59 μmol) 加到 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)，氩气置换三次，升温至 80°C，搅拌 2 小时。反应完全后，将反应冷却到室温，乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，最后有机相用饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系)，得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **44b** (40 mg)，产率: 46.88%。

MS m/z (ESI): 571.9 [M+1]

第三步

2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

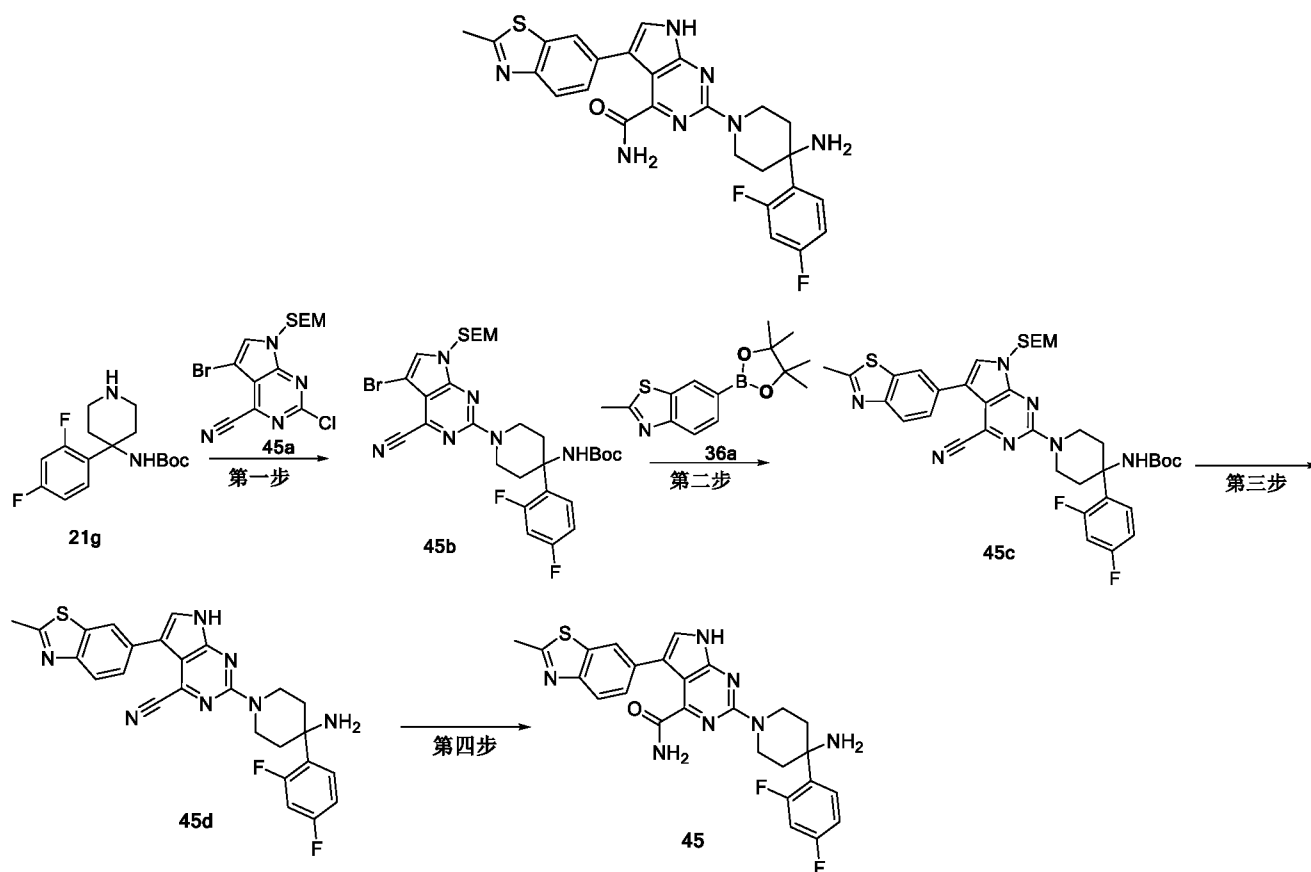
将 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **44b** (40 mg, 69.91 μmol) 和三氟乙酸(1 mL) 加入到二氯甲烷中(2 mL)，室温反应过夜，反应结束后，减压浓缩，将该浓缩物加入到胺甲醇溶液中(2 mL)，调节 PH 至 8-9，室温反应 2 小时，减压浓缩，将该浓缩物加入到甲醇中(2 mL)，再加入 5M 的氢氧化钠溶液(0.5 mL)，慢慢滴加双氧水(0.5 mL)，室温反应 1 小时。反应完全，三氟乙酸调节 pH 至 3-4，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 2-((3R,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **44** (2 mg)，产率: 5.06%。

MS m/z (ESI): 460.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 50.5 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H).

实施例 45

2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(5-溴-4-氰基-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 5-溴-2-氯-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **45a** (248.24 mg, 960.45 μmol), (4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21g** (300 mg, 960.45 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (124.13 mg, 960.45 μmol) 依次加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (2 mL), 100°C 条件下持续搅拌, 过夜反应。反应完全, 将反应液冷却到室温, 乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 (1-(5-溴-4-氰基-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **45b** (151 mg), 产率: 29%。

MS m/z (ESI): 663.1 [M+1]

第二步

(1-(4-氰基-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **36a** (158.23 mg, 575.02 μmol), (1-(5-溴-4-氰基-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **45b** (318 mg, 479.18 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨 (80.25 mg, 95.84 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(89.44 mg, 191.67 μmol)和磷酸钾(122.06 mg, 575.02 μmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL), 100°C 过夜反应。反应完全, 将反应液冷却到室温, 用乙酸乙酯与饱和氯化钠萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(4-氰基-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **45c** (180 mg), 产率: 51.32%。

MS m/z (ESI): 732.3 [M+1]

第三步

2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将(1-(4-氰基-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **45c** (50 mg, 68.31 μmol)加入到二氯甲烷(1.5 mL)和三氟乙酸(0.5 mL)混合溶液中, 室温反应 1 小时, 反应完全, 减压浓缩, 将反应液加入饱和碳酸氢钠进行中和, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏。将得到的浓缩物加入到胺甲醇溶液中(1.5 mL), 调节 pH=8-9, 室温反应 2 小时, 反应完全, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **45d** (33 mg), 产率: 96.23%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 485.1 [M-16]

第四步

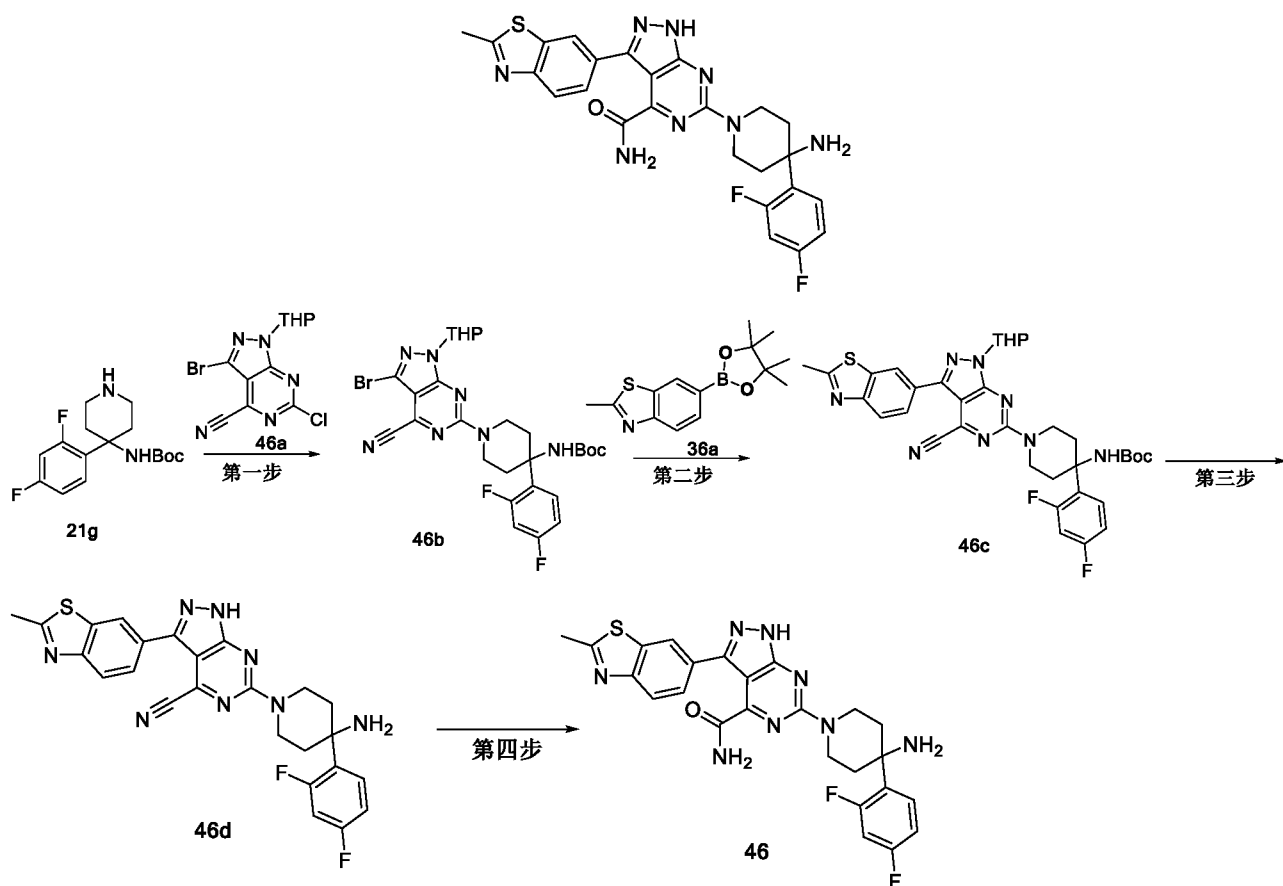
2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **45d** (33 mg, 71.78 μmol)和氢氧化钾(8.05 mg, 143.55 μmol)依次加入到二甲基亚砜(1 mL), 缓慢加入 30%双氧水(0.5 mL), 40°C 反应 1 小时, 反应完全, 三氟乙酸调节 pH 至 3-4, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-5-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **45** (6.45 mg), 产率: 13.33%。

MS m/z (ESI): 520.1 [M+1]

实施例 46

6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

(1-(3-溴-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

将(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **21g** (190 mg, 608.28 μmol), 3-溴-6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **46a** (190 mg, 608.28 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (157.23 mg, 1.22 mmol) 依次加入到 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL), 100 $^{\circ}$ 反应 1 小时, 反应完全, 将反应冷却到室温。用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-溴-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 **46b** (310 mg), 产率: 82.4%。

MS m/z (ESI): 618.1 [M+1]

第二步

(1-(3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

将 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 **36a** (133.48 mg, 485.07 μmol), (1-(3-溴-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 **46b** (150 mg, 242.53 μmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (40.62 mg, 48.51 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-

1,1'-联苯(45.27 mg, 97.01 μmol)和磷酸钾(102.96 mg, 485.07 μmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL), 氩气置换三次, 加热至 100 $^{\circ}\text{C}$, 过夜反应。反应完全, 将反应液冷却到室温, 用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(1-(3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 **46c** (70 mg), 产率: 42.03%。

MS m/z (ESI): 687.3 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈
将(1-(3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 **46c** (70 mg, 101.93 μmol , 加入到二氯甲烷(1.5 mL), 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应完全, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液进行中和, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **46d** (51mg), 产率: 99%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 502.9 [M+1]

第四步

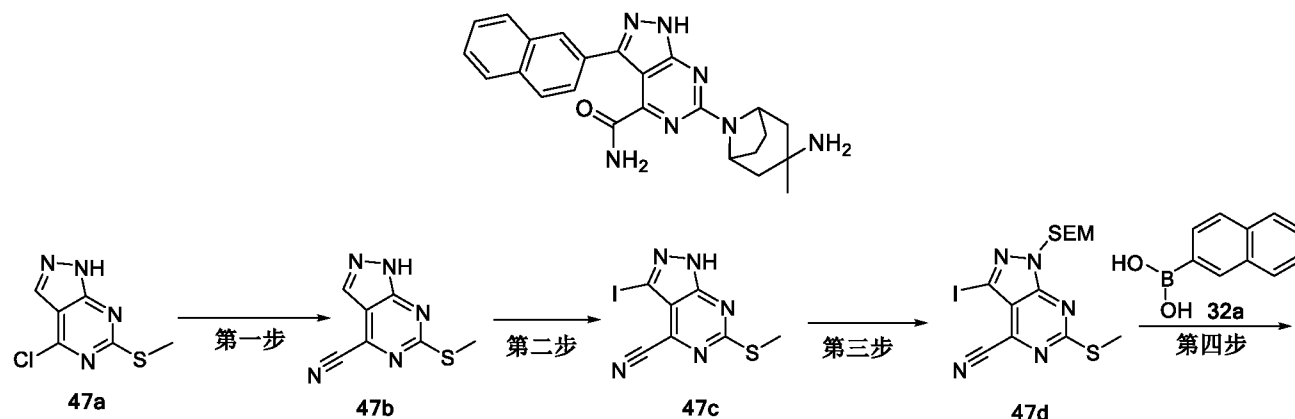
6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

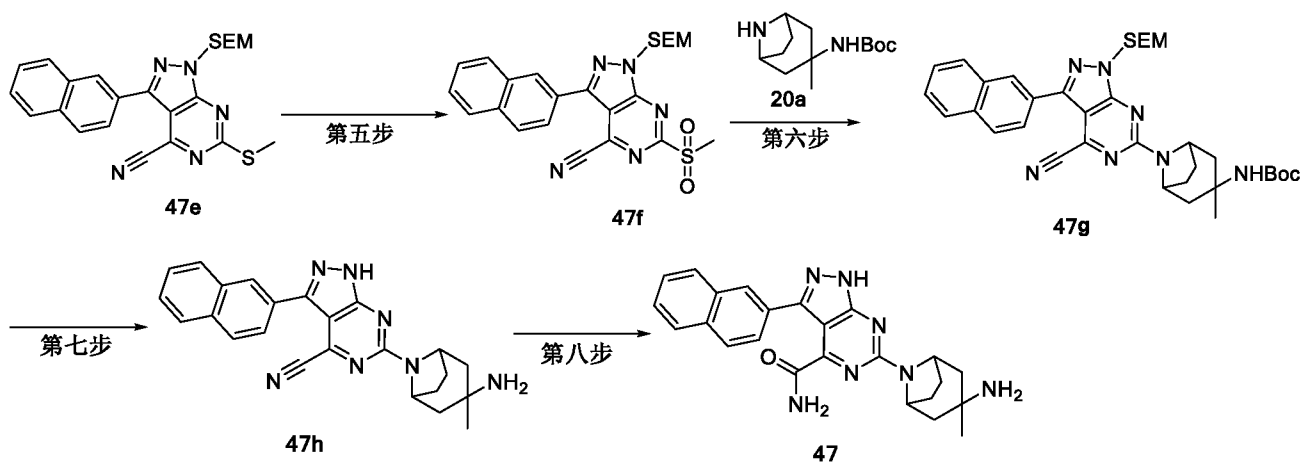
将 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **46d** (51 mg, 101.48 μmol)和氢氧化钾(11.39 mg, 202.97 μmol), 依次加入到二甲基亚砜(1.5 mL), 缓慢滴加 30%的双氧水(0.5 mL), 加热至 40 $^{\circ}\text{C}$, 反应 6 小时, 反应完全, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **46** (4.32 mg), 产率: 4.63%。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

实施例 47

6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 4-氯-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 **47a** (4.0 g, 19.94 mmol, 根据专利 WO2019158655 自制而得)、四三苯基膦钯 (2.30 g, 1.99 mmol) 和氰化锌 (5.83 g, 49.84 mmol) 加到 N-甲基吡咯烷酮 (60 mL) 中, 氩气置换三次, 加热至 120°C, 反应 0.5 小时, 反应结束后, 加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL), 硅藻土过滤, 滤液有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法 (洗脱剂: A 体系) 纯化, 得到 6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47b** (1.1 g), 产率: 28.86%。

MS m/z (ESI): 192.1 [M+1]

第二步

3-碘-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47b** (1.2 g, 6.28 mmol) 和碘代丁二酰亚胺 (1.55 g, 6.90 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺中 (15 mL), 加热到 90°C, 反应 4 小时, 反应结束后, 加入冰水淬灭, 滤液用乙酸乙酯萃取, 滤液有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 3-碘-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47c** (1.99 g), 产率: 100%, 未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 318.0 [M+1]

第三步

3-碘-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-碘-6-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47c** (1.99 g, 6.28 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺中 (25.84 mL), 冷却到零摄氏度, 缓慢加入氢氧化钠 (326.45 mg, 7.53 mmol), 反应 0.5 小时, 再加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (1.57 g, 9.41 mmol, 1.67 mL), 在冰浴下搅拌 1 小时, 反应结束后, 将反应液慢慢倒入冰水中淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 滤液有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法 (洗脱剂: A 体系) 纯化, 得到 3-碘-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47d** (340 mg), 产率: 12.11%。

MS m/z (ESI): 448.1 [M+1]

第四步

3-(萘-2-基)-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-碘-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47d** (190 mg, 424.71 μmol), 萘-2-基硼酸 **32a** (109.57 mg, 637.06 μmol), 双(三苯基膦)氯化钯 (93.14 mg, 127.41 μmol)和磷酸钾(135.06 mg, 637.06 μmol)加到乙腈(3 mL), 氩气置换三次, 加热到 80°C, 反应 3 小时, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(萘-2-基)-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47e** (90 mg), 产率: 47.34%。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+1]

第五步

3-(萘-2-基)-6-(甲基磺酰基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 3-(萘-2-基)-6-(甲硫基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47e** (90 mg, 201.06 μmol), 间氯过氧苯甲酸 (173.48 mg, 1.01 mmol)依次加入到二氯甲烷(2 mL), 室温反应 4 小时, 反应完全, 向反应液中加入亚硫酸钠, 搅拌 20 分钟, 用乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(萘-2-基)-6-(甲基磺酰基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47f** (56 mg), 产率: 58.07%。

MS m/z (ESI): 480.1 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 3H), 7.54-7.65 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

第六步

(8-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **20a** (28.06 mg, 116.76 μmol), 3-(萘-2-基)-6-(甲基磺酰基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47f** (56 mg, 116.76 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(30.36 mg, 233.52 μmol)加入到 N-甲基吡咯烷酮(1.5 mL), 加热至 50°C, 反应 2 小时, 反应完全, 冷却到室温, 乙酸乙酯与水萃取, 有机相以饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到(8-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **47g** (50 mg), 产率: 66.93%。

MS m/z (ESI): 640.3 [M+1]

第七步

6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将(8-(4-氰基-3-(萘-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **47g** (50 mg, 78.14 μmol)加入到二氯甲烷(1.5 mL), 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应完全, 减压浓缩, 加入少量水淬灭反应,

加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，将得到的残留物加入到胺甲醇溶液中(2 mL)，室温反应 1 小时，反应完全，减压浓缩，得到 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47h** (31 mg)，产率：97.86%，未经纯化，直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+1]

第八步

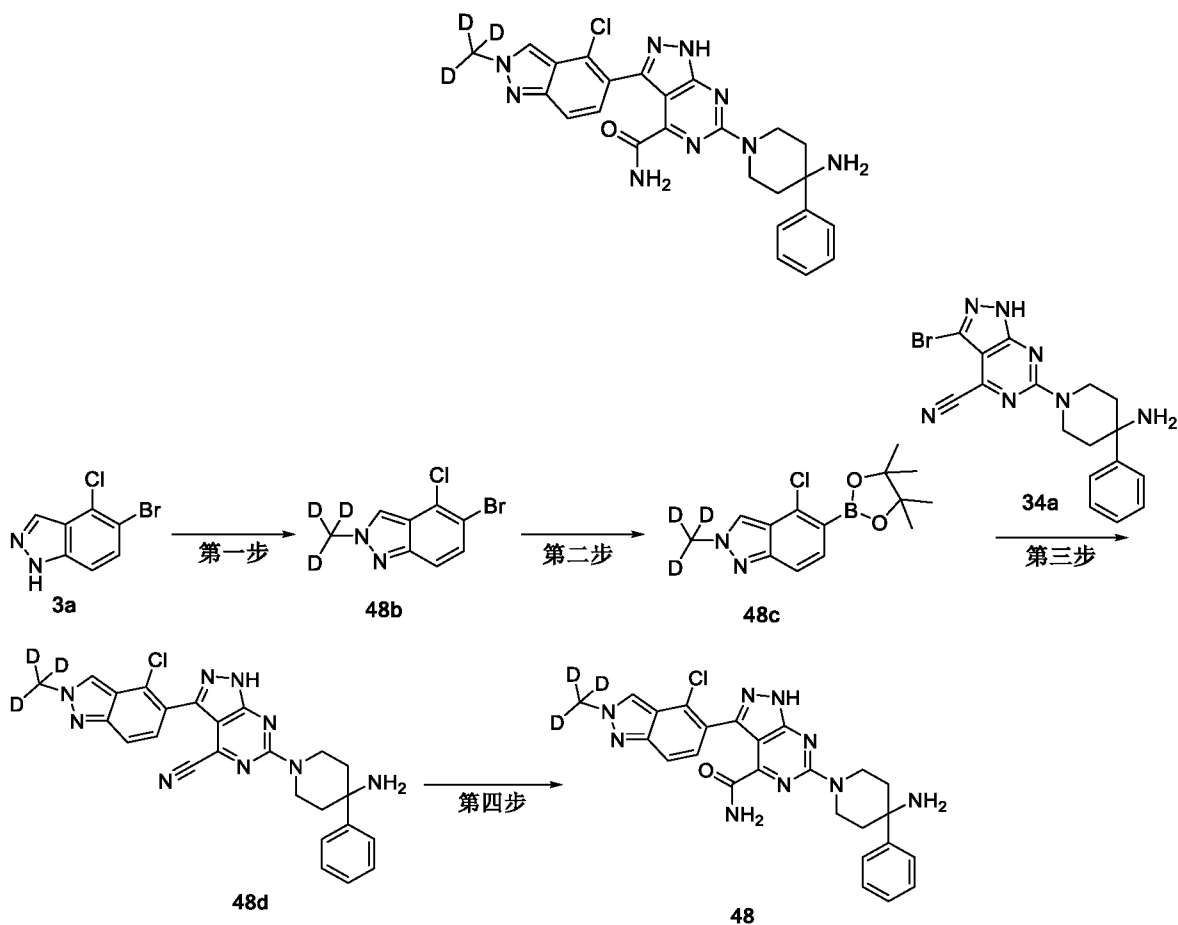
6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **47h** (31 mg, 75.70 μmol)和氢氧化钾(8.50 mg, 151.41 μmol)依次加入到二甲基亚砜(1 mL)，缓慢加入 30%的双氧水(0.5 mL)，加入至 40°C，反应 0.5 小时，反应完全，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(3-氨基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-(萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **47** (6.32 mg)，产率：14.95%。

MS m/z (ESI): 411.2 [M-16]

实施例 48

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d₃)-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

5-溴-4-氯-2-(甲基-d₃)-2H-咪唑

将 5-溴-4-氯-1H-吡啶 **3a** (5 g, 21.60 mmol)溶于四氢呋喃(44.62 mL)，低温下加入氢化钠(1.40 g, 32.40 mmol)，搅拌 30 分钟，加入氘代碘甲烷(12.52 g, 86.40 mmol, 5.38 mL)，室温反应过夜，反应完全。加入水淬灭(10 ml)，用乙酸乙酯萃取(15 ml×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶 **48b** (1.2 g)，产率：22.35%。

MS m/z (ESI): 247.8 [M+1]

第二步

4-氯-2-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-吡啶

将 5-溴-4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶 **48b** (200.00 mg, 804.76 μ mol) 加入到 1,4-二氧六环(6 mL)，加入醋酸钾(236.94 mg, 2.41 mmol)，加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(58.88 mg, 80.48 μ mol)，加热到 100°C，反应 1.5 小时，反应完全。反应液冷至室温，硅藻土过滤，乙酸乙酯洗涤，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-氯-2-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-吡啶 **48c** (200 mg)，产率：84.08%。

MS m/z (ESI): 296.0 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251.09 μ mol)，4-氯-2-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-吡啶 **48c** (111.33 mg, 376.64 μ mol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(42.05 mg, 50.22 μ mol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(46.87 mg, 100.44 μ mol)和磷酸钾(133.25 mg, 627.73 μ mol) 加入到 1,4-二氧六环(3 mL) 和水(0.3 mL) 的混合溶液中，氩气置换气体后，加热至 130°C，反应 10 小时，反应完全，反应冷却到室温，乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，有机相饱和氯化钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **48d** (60 mg)，产率：49.07%。

MS m/z (ESI): 469.9 [M-16]

第四步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **48d** (60.00 mg, 123.21 μ mol)和 5M 的氢氧化钠溶液(0.5 mL)加入到甲醇(3 mL)，缓慢加入 30% 的双氧水(0.5 mL)，室温反应 1 小时。反应完全，以三氟乙酸调节 pH=3-4，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **48** (35 mg)，产率：45.23%。

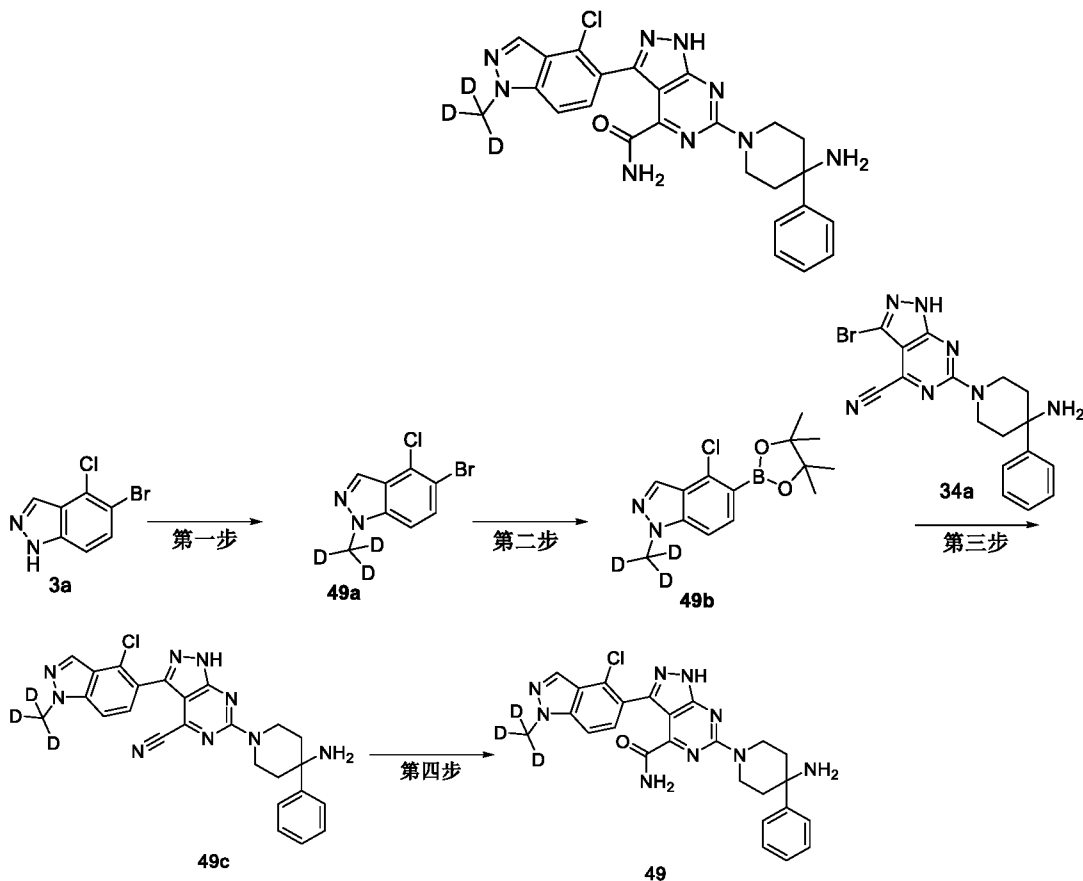
MS m/z (ESI): 505.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.54-7.62 (m, 3H),

7.47-7.53 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.48 (ddd, $J = 13.9, 10.3, 2.5$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.17 (ddd, $J = 14.1, 10.2, 3.9$ Hz, 2H).

实施例 49

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

5-溴-4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑

将 5-溴-4-氯-1H-吡唑 **3a** (5 g, 21.60 mmol, 根据专利 WO 2019167000 自制而得) 溶于四氢呋喃(44.62 mL), 低温下加入氢化钠(1.40 g, 32.40 mmol), 搅拌 30 分钟, 加入氘代碘甲烷(12.52 g, 86.40 mmol, 5.38 mL), 室温反应过夜, 反应完全。加入水淬灭(10 ml), 用乙酸乙酯萃取(15 ml×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 5-溴-4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑 **49a** (2.2 g), 产率: 40.98%。

MS m/z (ESI): 247.8 [M+1]

第二步

4-氯-1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑

将 5-溴-4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑 **49a** (250 mg, 1.01 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(6 mL), 加入醋酸钾(296.17 mg, 3.02 mmol), 加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(73.61 mg, 100.59 μmol), 加热到 100°C, 反应 1.5 小时, 反应完全。反应液冷至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 4-氯-1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 **49b** (220 mg), 产率: 73.99%。

MS m/z (ESI): 296.0 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251.09 μmol), 4-氯-1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 **49b** (111.33 mg, 376.64 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(42.05 mg, 50.22 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(46.87 mg, 100.44 μmol)和磷酸钾(133.25 mg, 627.73 μmol)加入到 1,4-二氧六环(3 mL) 和水(0.3 mL) 的混合溶液中, 氩气置换气体后, 加热至 130°C, 反应 8 小时, 反应完全, 反应冷却到室温, 乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 有机相饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **49c** (50 mg), 产率: 40.89%。

MS m/z (ESI): 469.9 [M-16]

第四步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

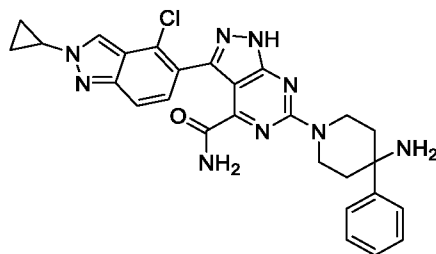
将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **49c** (50.00 mg, 102.68 μmol)和 5M 的氢氧化钠(0.5 mL)加到甲醇中(3 mL), 缓慢滴加 30%双氧水(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应完全, 以三氟乙酸调节 pH=3-4, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **49** (24 mg), 产率: 37.10%。

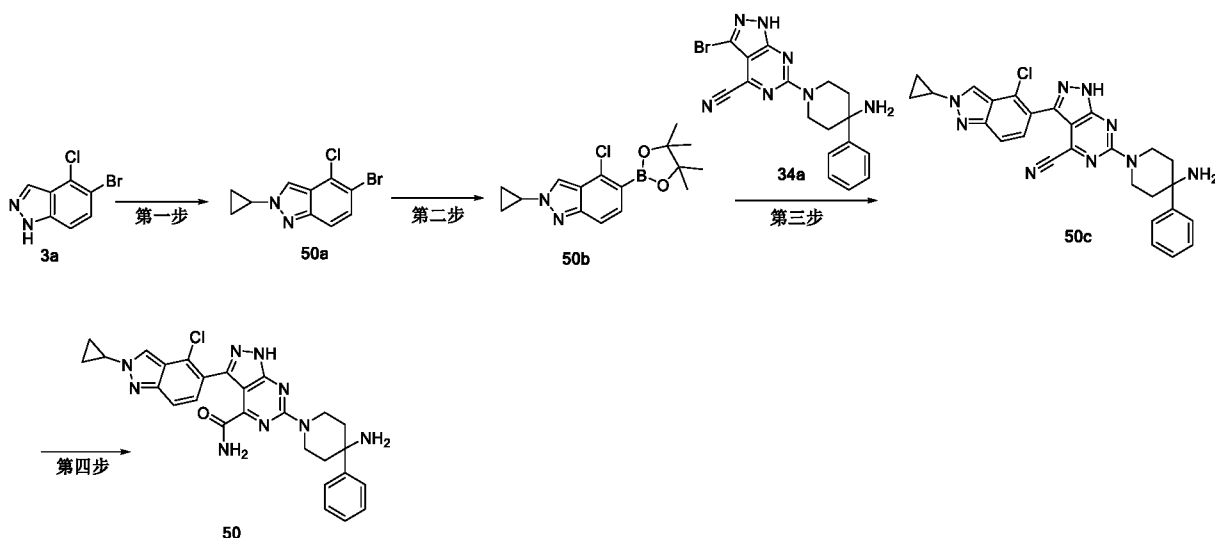
MS m/z (ESI): 505.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 7.54- 7.61 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.18 (td, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 2H).

实施例 50

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺





第一步

5-溴-4-氯-2-环丙基-2H-咪唑

低温下将 5-溴-4-氯-1H-咪唑 **3a** (2 g, 8.64 mmol)、环丙基硼酸 (1.11 g, 12.96 mmol)、碳酸钠 (2.29 g, 21.60 mmol)、醋酸铜 (2.35 g, 12.96 mmol) 和 2,2-联吡啶 (2.70 g, 17.28 mmol) 加入 1,2-二氯乙烷 (30 mL)，室温反应 48 小时，反应结束后，硅藻土过滤，滤液浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)纯化，得到 5-溴-4-氯-2-环丙基-2H-咪唑 **50a** (1.27 g)，产率: 54.13%。

MS m/z (ESI): 271.0 [M+1]

第二步

4-氯-2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-咪唑

将 5-溴-4-氯-2-环丙基-2H-咪唑 **50a** (300 mg, 1.10 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL)，加入醋酸钾 (325.28 mg, 3.31 mmol)，加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (80.84 mg, 110.48 μmol)，加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ ，反应 6 小时，反应结束后，反应液冷至室温，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯洗涤，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系)，得到 4-氯-2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-咪唑 **50b** (240 mg)，产率: 68.18%。

MS m/z (ESI): 319.0 [M+1]

第三步

6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈

将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **34a** (100 mg, 251.09 μmol)，4-氯-2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-咪唑 **50b** (120.00 mg, 376.64 μmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (42.05 mg, 50.22 μmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (46.87 mg, 100.44 μmol) 和磷酸钾 (133.25 mg, 627.73 μmol) 加入到 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中，氩气置换三次，加热至 130 $^{\circ}\text{C}$ ，反应 15 小时，反应完全，反应冷却到室温，乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:

A 体系), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **50c** (55 mg), 产率: 42.95%。

MS m/z (ESI): 492.9 [M-16]

第四步

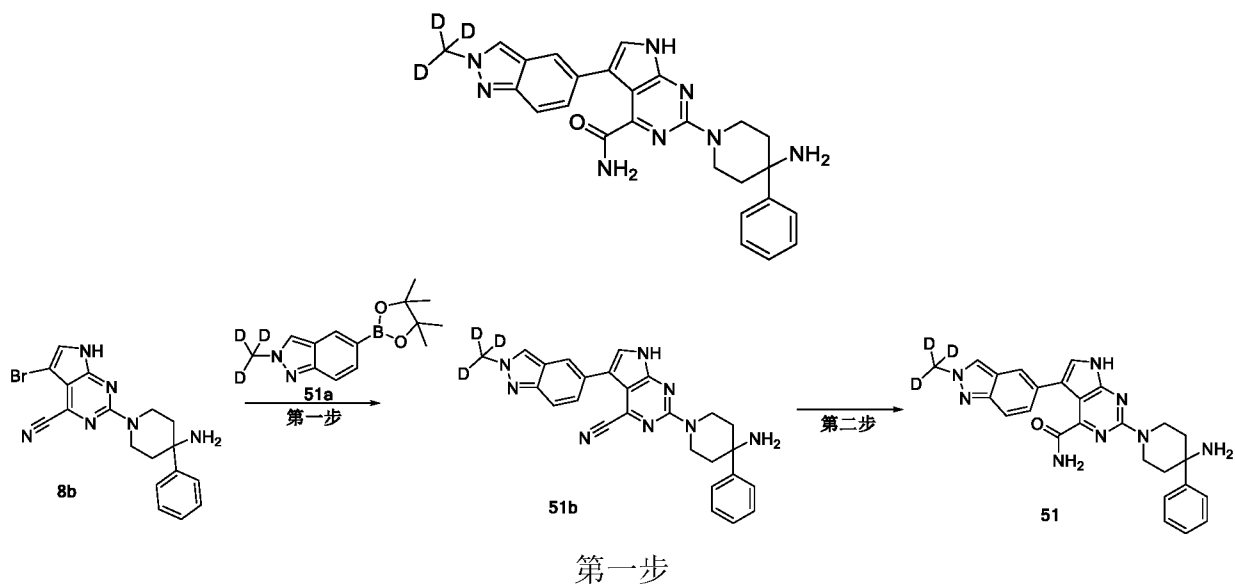
6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺
将 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-腈 **50c** (55 mg, 107.84 μmol)和 5 M 的氢氧化钠溶液(0.5 mL)加入到甲醇(2 mL), 缓慢滴加 30%的双氧水(0.5 mL)。室温反应 1 小时, 反应完全, 以三氟乙酸调节 pH=3-4, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-3-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺 **50** (25 mg), 产率: 35.36%。

MS m/z (ESI): 527.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.03 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 4.68 (dt, *J* = 14.9, 4.4 Hz, 2H), 3.72 (td, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 13.8, 10.4, 2.7 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 14.0, 10.1, 3.9 Hz, 2H), 1.28-1.14 (m, 4H)。

实施例 51

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d₃)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d₃)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (115 mg, 288.76 μmol), 2-(甲基-d₃)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-咪唑 **51a** (113.11 mg, 433.14 μmol , 根据专利 WO 2016180536 自制而得), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(48.36 mg, 57.75 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(53.90 mg, 115.50 μmol)和磷酸钾(153.24 mg, 721.89 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(3 mL) 和水(0.3 mL) 的混合溶液中, 氩气置换气体后, 加热至 130 $^{\circ}\text{C}$, 反应 15 小时, 反应完全, 反应冷却到室温, 乙酸乙酯与水进行萃取, 合并有机相, 有机相饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得

到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **51b** (33 mg), 产率: 25.25%。

MS m/z (ESI): 452.0 [M+1]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

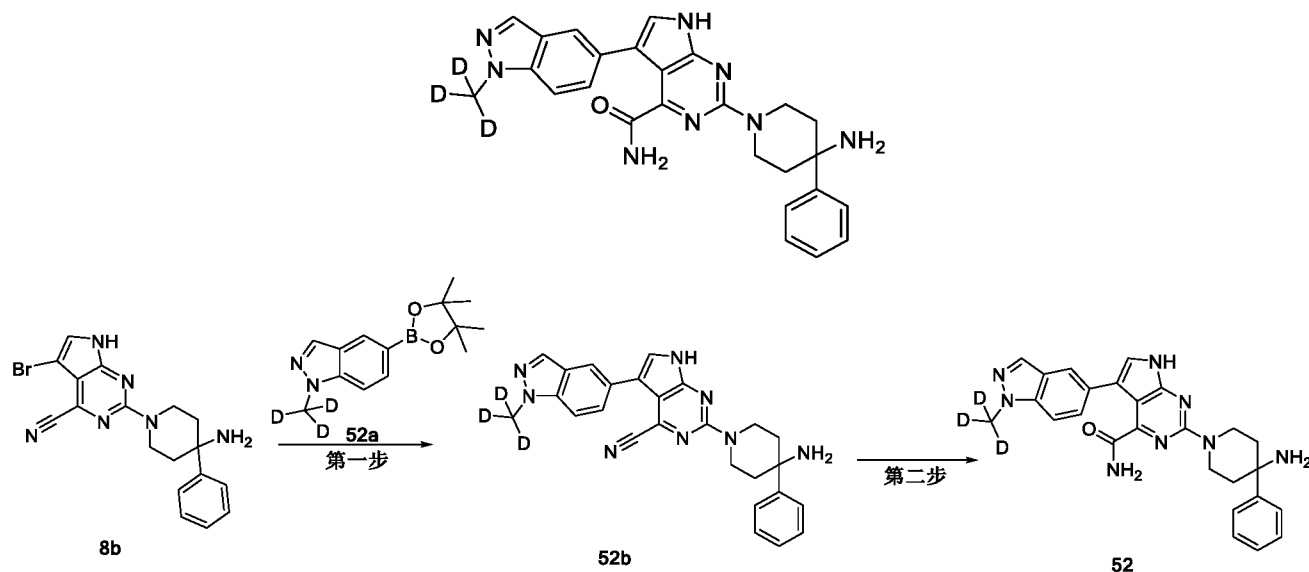
将 5M 的氢氧化钠溶液(0.15 mL)和 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **51b** (33 mg, 72.92 μmol) 加到甲醇(2 mL), 缓慢加入 30% 的双氧水(0.3 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 反应完全, 加入三氟醋酸调节 PH 至酸性, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **51** (26 mg), 产率: 67.6%。

MS m/z (ESI): 470.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.09 (dd, *J* = 12.5, 8.2 Hz, 2H)

实施例 52

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **8b** (115 mg, 288.76 μmol), 1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 **52a** (113.11 mg, 433.14 μmol , 根据专利 WO 2016180536 自制而得), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (48.36 mg, 57.75 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (53.90 mg, 115.50 μmol) 和磷酸钾 (153.24 mg, 721.89 μmol) 加入到 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL)的混合溶液中, 氩气置换气体后, 加热至 130 $^{\circ}\text{C}$, 反应 15 小时, 反应完全, 反应冷却到室

温，乙酸乙酯与水进行萃取，合并有机相，有机相饱和氯化钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A体系)，得到2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **52b** (50 mg)，产率：38.26%。MS m/z (ESI): 452.0 [M+1]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

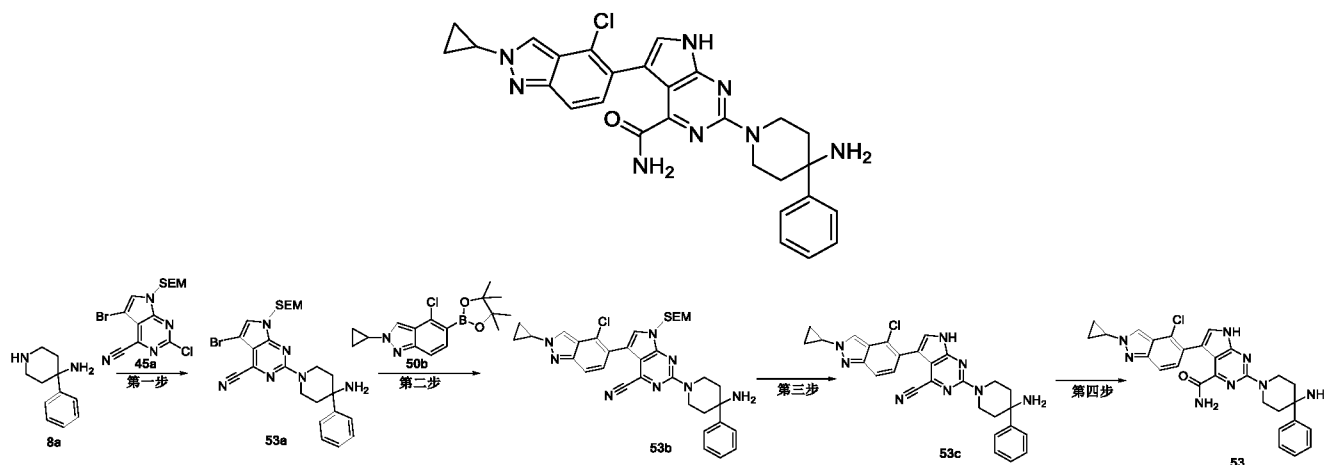
将 5M 的氢氧化钠溶液(0.2 mL)和 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **52b** (50.00 mg, 110.49 μmol)加到甲醇(2 mL)，缓慢加入 30%的双氧水(0.4 mL)，室温搅拌 3 小时，反应完全，加入三氟醋酸调节 PH 至酸性，减压浓缩，制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **52** (20 mg)，产率：37.37%。

MS m/z (ESI): 470.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.37 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H).

实施例 53

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 5-溴-2-氯-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **45a** (600 mg, 1.55 mmol)，4-苯基哌啶-4-胺 **8a** (362.09 mg, 1.70 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(999.96 mg, 7.74 mmol)加到 N,N-二甲基乙酰胺(6 mL)。加热至 110°C，反应 7 小时，反应完全，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，有机相以无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A体系)，得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53a** (700 mg)，产率：85.75%。

MS m/z (ESI): 510.0 [M-16]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53a** (100 mg, 189.56 μmol), 4-氯-2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-吡啶 **50b** (90.59 mg, 284.34 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (31.75 mg, 37.91 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (35.38 mg, 75.82 μmol)和磷酸钾 (100.60 mg, 473.91 μmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL), 氩气置换三次, 加热至 80°C, 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯萃取(20 mL \times 3), 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53b** (110 mg), 产率: 90.77%。

MS m/z (ESI): 622.3 [M-16]

第三步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将三氟乙酸(1.5 mL)加入 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53b** (110 mg, 172.07 μmol) 的二氯甲烷(4.5 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应完全, 减压浓缩, 得到的残留物加到胺甲醇溶液中(3 mL), 室温反应 2 小时, 反应完全。减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53c** (87.8 mg), 产率: 99%, 产物未经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 492.2 [M-16]

第四步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53c** (87 mg, 139.64 μmol)和 5M 的氢氧化钠溶液(0.5 mL)加到甲醇中(3 mL), 缓慢加入 30%的双氧水(0.5 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应完全。加入三氟乙酸调 PH=6-7, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-环丙基-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **53** (30 mg), 产率: 40.52%。

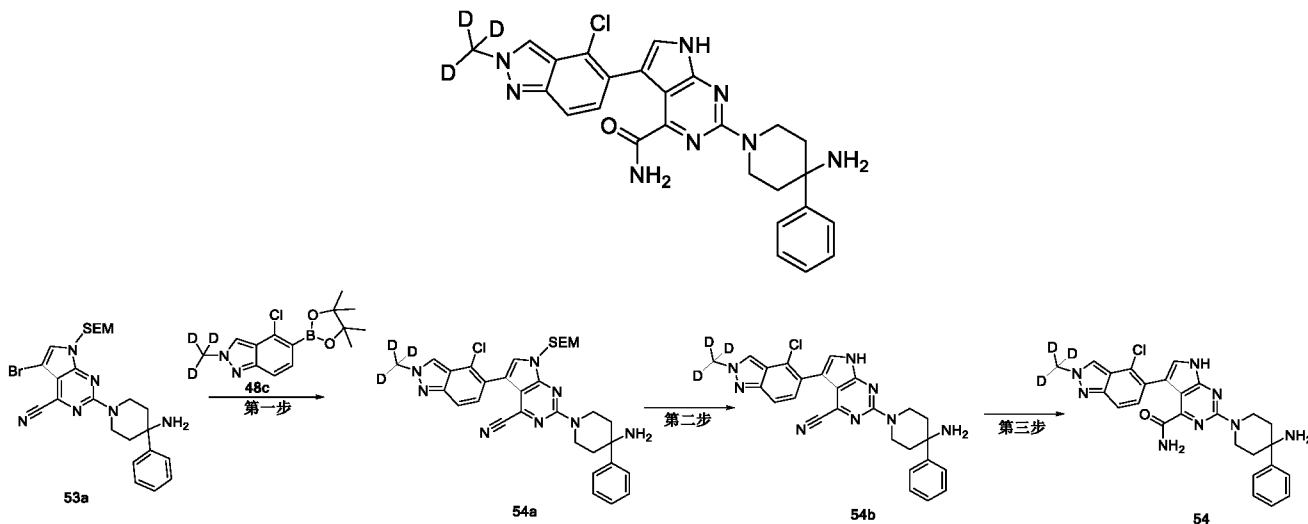
MS m/z (ESI): 527.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.24-7.33 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.82 (dt, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.4, 8.9$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.10 (dd, $J = 12.3, 8.1$ Hz, 2H), 1.07-1.22 (m, 4H).

实施例 54

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53a** (100 mg, 189.56 μmol), 4-氯-2-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-吡啶 **48c** (120 mg, 406.78 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (31.75 mg, 37.91 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (35.38 mg, 75.82 μmol)和磷酸钾 (100.60 mg, 473.91 μmol)加到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL), 氩气置换三次, 加热至 80°C, 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯萃取(20 mL \times 3), 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **54a** (65 mg), 产率: 55.64%。MS m/z (ESI): 599.0 [M-16]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **54a** (61 mg, 98.99 μmol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷中(2 mL), 室温搅拌过夜, 反应完全, 减压浓缩, 得到的残留物加到 7 M 的胺甲醇溶液中(2 mL), 室温反应 0.5 小时。反应完全, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **54b** (48 mg), 产率: 99%, 产物未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 468.9 [M-16]

第三步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

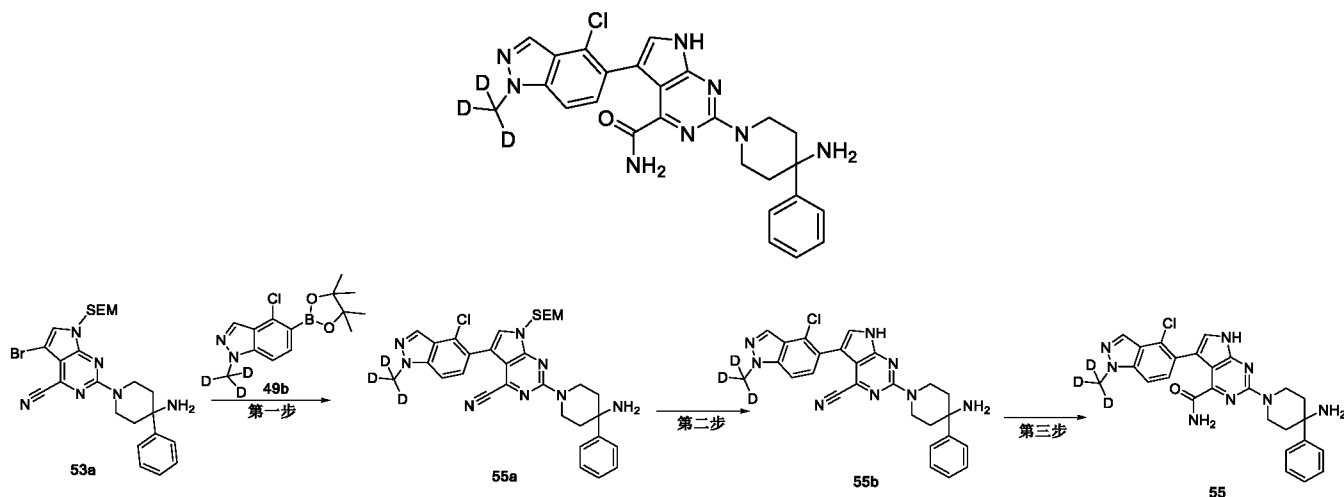
将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **54b** (48 mg, 98.77 μmol) 和 5 M 的氢氧化钠溶液 (0.5 mL) 加入甲醇中 (3 mL), 缓慢加入 30% 的双氧水 (0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应完全, 以三氟乙酸调节 pH=3-4, 减压浓缩, 制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-(甲基-d3)-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **54** (35 mg), 产率: 57%。

MS m/z (ESI): 504.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H)。

实施例 55

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺



第一步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-溴-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **53a** (200 mg, 379.12 μmol), 4-氯-1-(甲基-d3)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 **49b** (168.10 mg, 568.69 μmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (63.49 mg, 75.82 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (70.76 mg, 151.65 μmol) 和磷酸钾 (201.19 mg, 947.81 μmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 氩气置换三次, 加热至 80 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯萃取 (20 mL \times 3), 饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: A 体系), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **55a** (110 mg), 产率:

47.08%。

MS m/z (ESI): 599.0 [M-16]

第二步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **55a** (110 mg, 178.50 μ mol)和三氟乙酸(1 mL)加到二氯甲烷中(2 mL), 室温搅拌过夜, 反应完全, 减压浓缩, 得到的残留物加到 7 M 的胺甲醇溶液中(2 mL), 室温反应 0.5 小时。反应完全, 减压浓缩, 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **55b** (75 mg), 产率: 99%, 产物未经纯化, 直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 468.9 [M-16]

第三步

2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺

将 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-腈 **55b** (85 g, 174.90 mmol)和 5 M 的氢氧化钠溶液(0.5 mL)加入甲醇(3 mL), 缓慢滴加 30%的双氧水(0.5 mL), 室温反应 1 小时, 反应完全, 用三氟乙酸调节 pH=3-4, 减压浓缩, 制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(4-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酰胺 **55** (40 mg), 产率: 45.29%。

MS m/z (ESI): 504.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.56 (dt, *J* = 14.3, 4.4 Hz, 2H), 3.43 (ddd, *J* = 13.8, 10.3, 2.7 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 13.8, 9.9, 3.7 Hz, 2H).

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对 SHP2 变构抑制活性测定

以下方法用于测定本发明化合物在体外条件下对重组人源全长SHP2活性的抑制程度。SHP2通过二-酪氨酰-磷酸化肽与其Src同源2(SH2)结构域的结合而变构激活。后者的激活步骤导致SHP2的自抑制界面释放, 随后使得SHP2 蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)活化, 可用于底物识别和反应催化。

将实验流程简述如下: 受试化合物首先溶解于DMSO中制备为贮存液。反应在384孔 Small Volume™ HiBase微孔板 (Greiner, 784075) 中进行, 首先向孔中加入SHP2 (signalchem, P38-20G-10ug) 和SHP-2 Activating Peptide (IRS1_pY1172(dPEG8)pY1222) (BPS, 79319-1), 终浓度分别为0.5nM和0.5uM, 继而加入待测化合物, 浓度范围为0.00004-10uM, 于25°C孵育60分钟。随后向反应中DiFMUP (Thermo, D6567), 于25°C孵育30分钟。孵育结束后, 使用微量板读数仪(BMG)读数, 激发和发射波长分别为340nm和450nm。通过与对照组(0.1% DMSO)的荧光强度比值进行比较, 计算化合物在各浓度下的百分比抑制率, 并通过GraphPad Prism 5软件以化

合物浓度对数值-抑制率进行非线性回归分析，获得化合物的IC₅₀值，见表1。

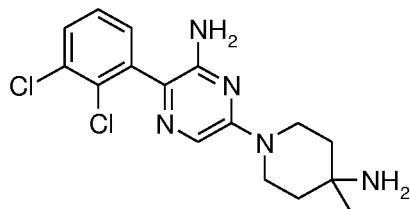
表 1 本发明化合物对全长 SHP2 酶活性抑制的 IC₅₀ 数据

化合物编号	SHP2/ IC ₅₀ (nM)
SHP-099	128
实施例 1	1.05
实施例 2	2.50
实施例 3	6.96
实施例 4	8.79
实施例 5	2.80
实施例 6	4.19
实施例 7	3.84
实施例 8	3.43
实施例 9	13.43
实施例 10	3.31
实施例 11	4.57
实施例 12	2.39
实施例 13	1.59
实施例 14	2.98
实施例 15	1.28
实施例 16	48.38
实施例 17	2.02
实施例 18	2.97
实施例 19	1.44
实施例 20	3.56
实施例 21	11.15
实施例 22	1.28
实施例 23	2.26
实施例 24	2.68
实施例 25	4.15
实施例 26	2.92
实施例 28	3.82
实施例 29	9.82
实施例 30	7.41
实施例 31	7.15
实施例 32	21.29

实施例 33	1.79
实施例 34	2.05
实施例 35	26.04
实施例 36	2.70
实施例 37	4.925
实施例 38	10.96
实施例 39	6.57
实施例 40	5.42
实施例 41	4.89
实施例 42	22.86
实施例 43	4.59
实施例 44	9.87
实施例 45	18.88
实施例 46	18.37
实施例 48	2.84
实施例 49	3.72
实施例 50	13.43
实施例 51	3.11
实施例 52	8.15
实施例 53	56.03
实施例 54	1.76
实施例 55	9.98

结论：从表1可以看出，本发明的化合物对SHP2酶具有较好的变构抑制作用。

备注：SHP-099的结构（根据WO2015107493制备而得）如下：



测试例 2、本发明化合物对 NCI-H23 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对NCI-H23细胞增殖的影响。NCI-H23（含有KRAS G12C突变）购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心，培养于含10%胎牛血清、100 U青霉素，100 μg/mL链霉素和1mM Sodium Pyruvate的RPMI 1640培养基中。细胞活力通过CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay试剂盒 (Promega, 货号G7573)进行测定。

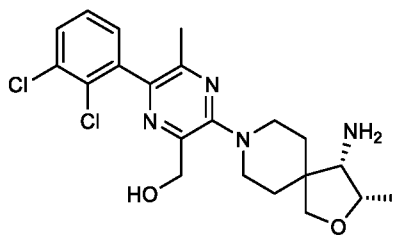
实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作，简述如下：受试化合物首先溶解于DMSO中制备为10mM贮存液，随后以培养基进行稀释，配制成测试样品，化合物的终浓度范围在10000nM-1.52nM。将处于对数生长期的细胞以1000个细胞每孔的密度接种至96孔细胞培养板中，在37°C, 5%CO₂培养箱中培养过夜，随后加入受试化合物后继续培养120小时。培养结束后，向每孔加入50μL体积的CellTiter-Glo检测液，震荡5分钟后静置10分钟，随后在酶标仪上使用Luminescence模式读取样品各孔发光值。通过与对照组(0.3%DMSO)的数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率，之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析，获得化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值，见表2。

表2 本发明化合物对NCI-H23细胞增殖抑制的IC₅₀数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)/NCI-H23
RMC-4550	240
实施例 2	87.83
实施例 7	34.85
实施例 8	12.67
实施例 10	97.01
实施例 12	47.85
实施例 13	80.95
实施例 17	83.52
实施例 21	82.93
实施例 22	8.591
实施例 23	71.53
实施例 24	75.41
实施例 25	60.75
实施例 26	57.15
实施例 29	39.71
实施例 30	46.05
实施例 33	12.88
实施例 34	4.41
实施例 54	50.98
实施例 55	68.79

从表2可以得出，本发明的化合物对NCI-H23具有较好的抑制作用。

备注：RMC-4550的结构（根据WO2018013597制备而得）如下：



测试例 3、本发明化合物对 NCI-H358 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对NCI-H358细胞增殖的影响。NCI-H358细胞(含有KRAS G12C突变)购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,培养于含10%胎牛血清、100 U青霉素, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素和1mM Sodium Pyruvate的RPMI 1640培养基中。细胞活力通过CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay试剂盒 (Promega, 货号G7573)进行测定。

实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作,简述如下:受试化合物首先溶解于DMSO中制备为10mM贮存液,随后以培养基进行稀释,配制成测试样品,化合物的终浓度范围在10000nM-1.52nM。将处于对数生长期的细胞以1000个细胞每孔的密度接种至96孔细胞培养板中,在37°C, 5%CO₂培养箱中培养过夜,随后加入受试化合物后继续培养120小时。培养结束后,向每孔加入50 μL 体积的CellTiter-Glo检测液,震荡5分钟后静置10分钟,随后在酶标仪上使用Luminescence模式读取样品各孔发光值。通过与对照组(0.3%DMSO)的数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率,之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析,获得化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值,见表3。

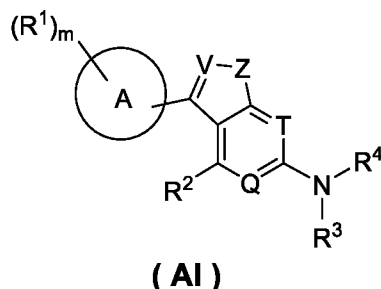
表3 本发明化合物对NCI-H358细胞增殖抑制的IC₅₀数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)/NCI-H358
RMC-4550	80
实施例 7	20.07
实施例 12	5.10
实施例 21	42.01
实施例 22	1.223
实施例 23	17.67
实施例 24	54.51
实施例 25	13.85
实施例 26	19.34
实施例 29	27.23
实施例 34	11.03
实施例 54	21.27

从表3可以得出,本发明的化合物对NCI-H358具有较好的抑制作用。

权利要求

1.一种式(AI)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

当 Z 选自 -NH- 时；V 选自 -N- 或 -CH-；或者；当 Z 选自 -O- 时；V 选自 -N-；

Q 和 T 各自独立地选自 N 或 CH；其中 Q 和 T 中至少一个选自 N；

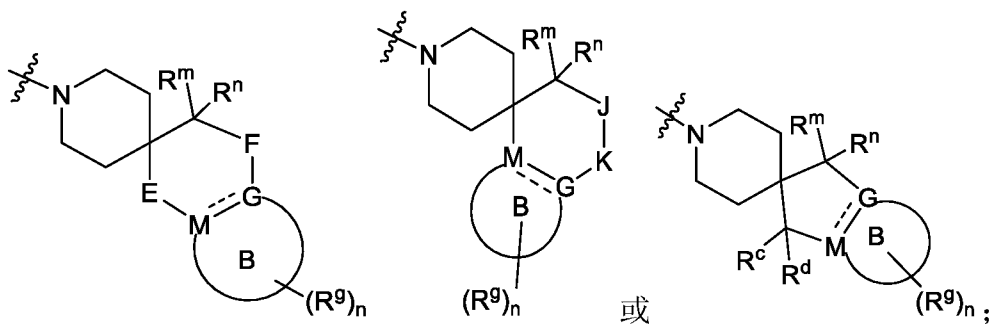
环 A 选自萘基、双环杂芳基；

R^1 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、氰基、卤素、硝基、环烷基、杂环基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、硝基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^2 选自氰基、四氮唑基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ；

R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 4~11 元杂环基，优选为 5~11 元杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O、S 或 SO_2 原子，并且杂环基上任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CH_2R^5$ 、 $-CH(OH)R^5$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

或者， R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成基团：



---- 为单键或双键；

当----表示单键时，G和M各自独立地选自N或CR^j；

当----表示双键时，G和M各自独立地选自C；

环B选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

E选自NR^k、(CR^pR^q)_p、O或S；

F选自(CR^pR^q)_q；

条件是，当E选自(CR^pR^q)_p时，p为1，q为1；或者，p为2，q为0；当E选自NR^k、O或S时，q为1；

J选自CR^l；

K选自NR^k、(CR^pR^q)_r、O或S；

r为0或1；

R^m、Rⁿ、R^p和R^q相同或不同，各自独立地选自R^A；

或者，R^p和R^q与相连接的碳原子一起形成R^B；

R^c和R^d相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、烷基或-OR⁵，其中所述的烷基任选进一步被羟基、卤素、烷氧基、环烷基或-NR⁶R⁷的取代基所取代；

或者，R^c和R^d与相连接的碳原子一起形成R^B；

R^g相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-OC(O)R⁵、-SO₂R⁵、-NR⁶R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂R⁵或-C(O)NR⁶R⁷，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或-NR⁶R⁷的取代基所取代；

或者，两个R^g与相连接的同一个碳原子可以一起形成C=O；

R^j和R^k相同或不同，各自独立地选自氢原子或烷基；

R^A相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、氰

基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^B 相同或不同，各自独立地选自 3~10 元环烷基或 3~10 元杂环基，其中所述的环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=O$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2R^5$ 或 $-C(O)NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

或者， R^6 和 R^7 与其相连接的 N 原子一起形成 3~8 元杂环基，其中所述的 3~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 或 SO_2 原子，并且 3~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

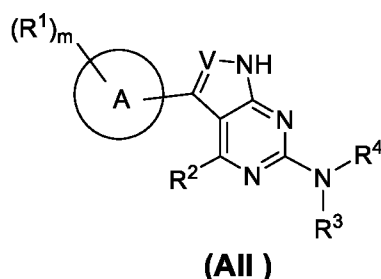
R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

m 为 0、1、2、3、4 或 5；

n 选自 0，1，2，3 或 4；

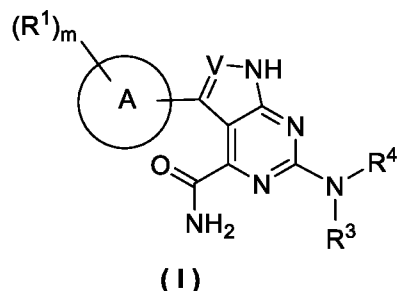
p 选自 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(AII)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，



其中：环 A、m、V、 R^1 ~ R^4 的定义如权利要求 1 中所述。

3.根据权利要求2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，



其中：环 A、V、m、R¹、R³ 和 R⁴ 的定义如权利要求2中所述。

4.根据权利要求1~3中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

R³ 和 R⁴ 与其相连接的 N 原子一起形成 4~8 元单环杂环基，优选为 5~6 元单环杂环基，更优选为哌啶基，其中所述的单环杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、环烷基、苯基、卤代苯基、杂芳基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-NHC(=NH)NH₂、=O 或 -OR⁵ 的取代基所取代；其中所述的甲基、环烷基、苯基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自甲磺酰基、羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、吡啶基或嘧啶基的取代基所取代；其中所述的杂芳基优选为吡啶基、嘧啶甲基苯并吡唑基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基；

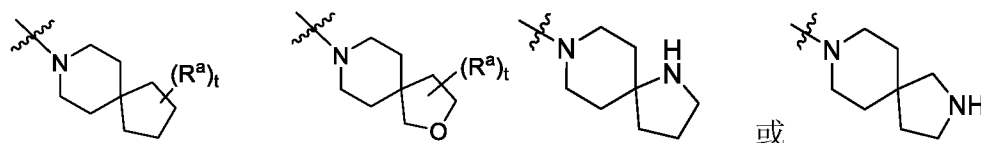
R⁵ 的定义如权利要求1中所述。

5.根据权利要求1~3中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

R³ 和 R⁴ 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元螺杂环基，其中所述的螺杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-NHC(=NH)NH₂、=O 或 -OR⁵ 的取代基所取代；

R⁵ 的定义如权利要求1中所述。

6.根据权利要求5所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中所述的螺杂环基选自：



R^a 相同或不同，各自独立地选自甲基、氨基、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-NHC(=NH)NH₂ 或 -OR⁵；

或者，两个 R^a 与相连接的同个碳原子一起形成 $C=O$ ；

t 为 1、2 或 3；

R^5 的定义如权利要求 1 中所述。

7. 根据权利要求 1~3 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元桥杂环基，其中所述的桥杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $=O$ 或 $-OR^5$ 的取代基所取代；

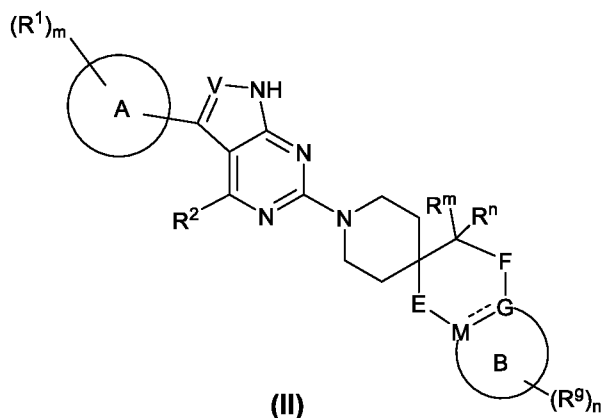
R^5 的定义如权利要求 1 中所述。

8. 根据权利要求 1~3 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

R^3 和 R^4 与其相连接的 N 原子一起形成 7~11 元稠杂环基，其中所述的稠杂环基任选进一步被一个或多个选自甲基、氨基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $=O$ 或 $-OR^5$ 的取代基所取代；

R^5 的定义如权利要求 1 中所述。

9. 根据权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

E 选自 NR^k 、 $(CR^pR^q)_p$ 、O 或 S；

F 选自 $(CR^pR^q)_q$ ；

条件是，当 E 选自 $(CR^pR^q)_p$ 时， p 为 1， q 为 1；或者， p 为 2， q 为 0；当 E 选自 NR^k 、O 或 S 时， q 为 1；

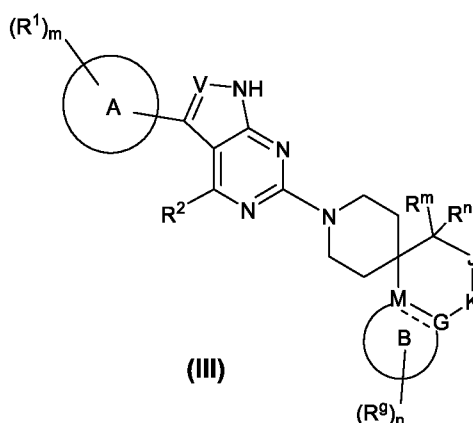
R^m 选自氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^n 选自氢原子、甲基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^p 和 R^q 各自独立地选自氢原子、卤素、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、羟基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、氨基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $-\text{OR}^5$;

---、环 A、V、G、M、m、n、 $R^1\sim R^2$ 、 R^5 、 R^k 和 R^g 的定义如权利要求 2 中所述。

10. 根据权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

J 选自 CR^pR^q ;

K 选自 NR^k 、 $(\text{CR}^p\text{R}^q)_r$ 、O 或 S;

r 为 0 或 1;

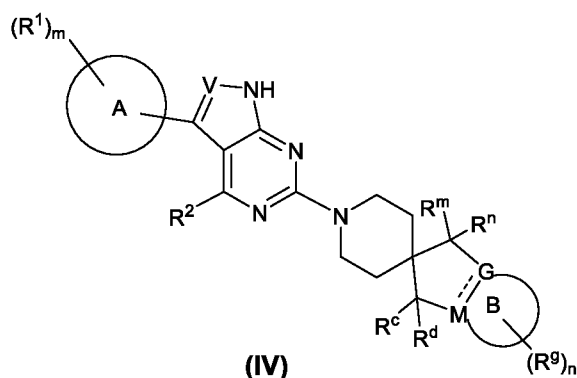
R^m 选自氨基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^n 选自氢原子、甲基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^p 和 R^q 各自独立地选自氢原子、卤素、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、羟基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、氨基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $-\text{OR}^5$;

---、环 A、V、G、M、m、n、 $R^1\sim R^2$ 、 R^5 、 R^k 和 R^g 的定义如权利要求 2 中所述。

11. 根据权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为式(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中:

环 B 选自苯基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基;

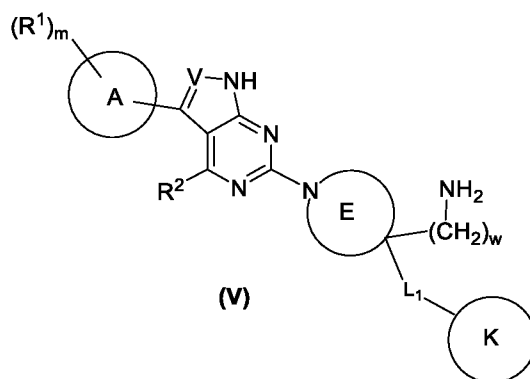
R^c 和 R^d 与相连接的原子一起形成 3~8 元环烷基;

R^m 选自氨基、-CH₂NH₂ 或 -NHC(=NH)NH₂;

Rⁿ 选自氢原子、甲基或 -CH₂OH;

---、环 A、V、G、M、m、n、R¹~R² 和 R⁹ 的定义如权利要求 2 中所述。

12. 根据权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其为式(V)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐:



其中:

L₁ 选自不存在、-(C=O)-、-(CR^wR^v)_u-, 其中任意的一个-(CR^wR^v)-任选进一步被 -N(R^z)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-所替代;

每个 R^w 和 R^v 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、烷基或烷氧基;

每个 R^z 相同或不同, 各自独立选自氢原子或烷基;

环 E 选自 4~11 元含 N 的单环杂环基、4~11 元含 N 的稠杂环基或 4~11 元含 N 的桥杂环基, 其中所述的单环杂环基、稠杂环基、桥杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、-OR⁵ 或 =O 的取代基所取代;

环 K 选自不存在, 环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤

代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

其中 $-\text{L}_1$ -环 K 和 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2$ 连接于环 E 的同一个碳原子上；

w 为 0, 1 或 2；

u 为 0, 1, 2 或 3；

环 A、V、m、 $\text{R}^1\sim\text{R}^2$ 、 R^5 、 $\text{R}^8\sim\text{R}^{10}$ 的定义如权利要求 2 中所述。

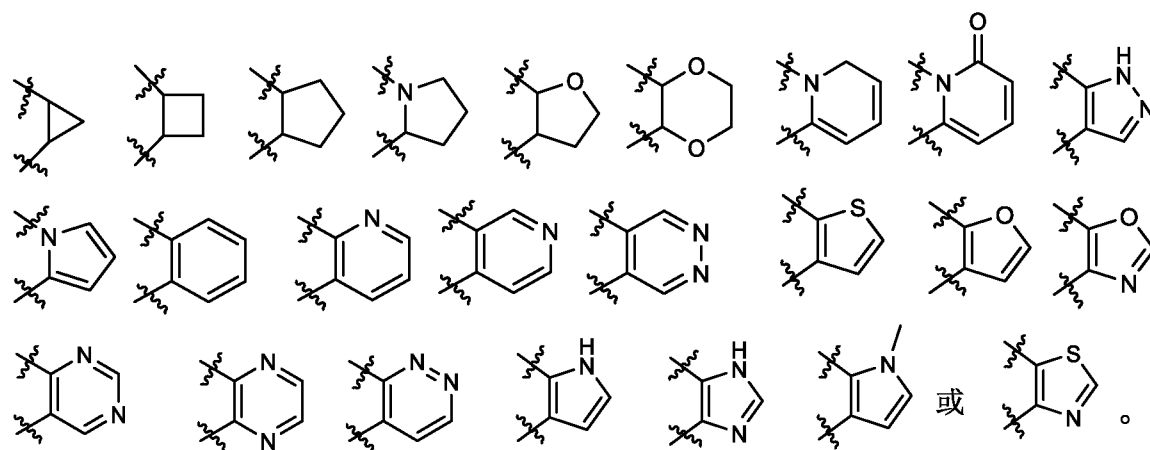
13. 根据权利要求 1~3、9~12 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^1 选自氢原子、F、Cl、Br、氨基、羟基、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、二氟甲基、环丙基、 d_3 -甲基、乙炔基、乙烯基、 $-\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

14. 根据权利要求 9~12 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^2 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或氰基。

15. 根据权利要求 1~12 任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^5 选自氢原子或烷基。

16. 根据权利要求 1~3、9~12 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 A 选自萘基、苯并吡啶基或苯并噻唑基。

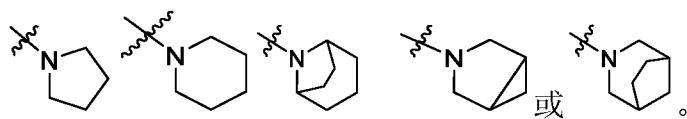
17. 根据权利要求 9~11 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 B 选自：



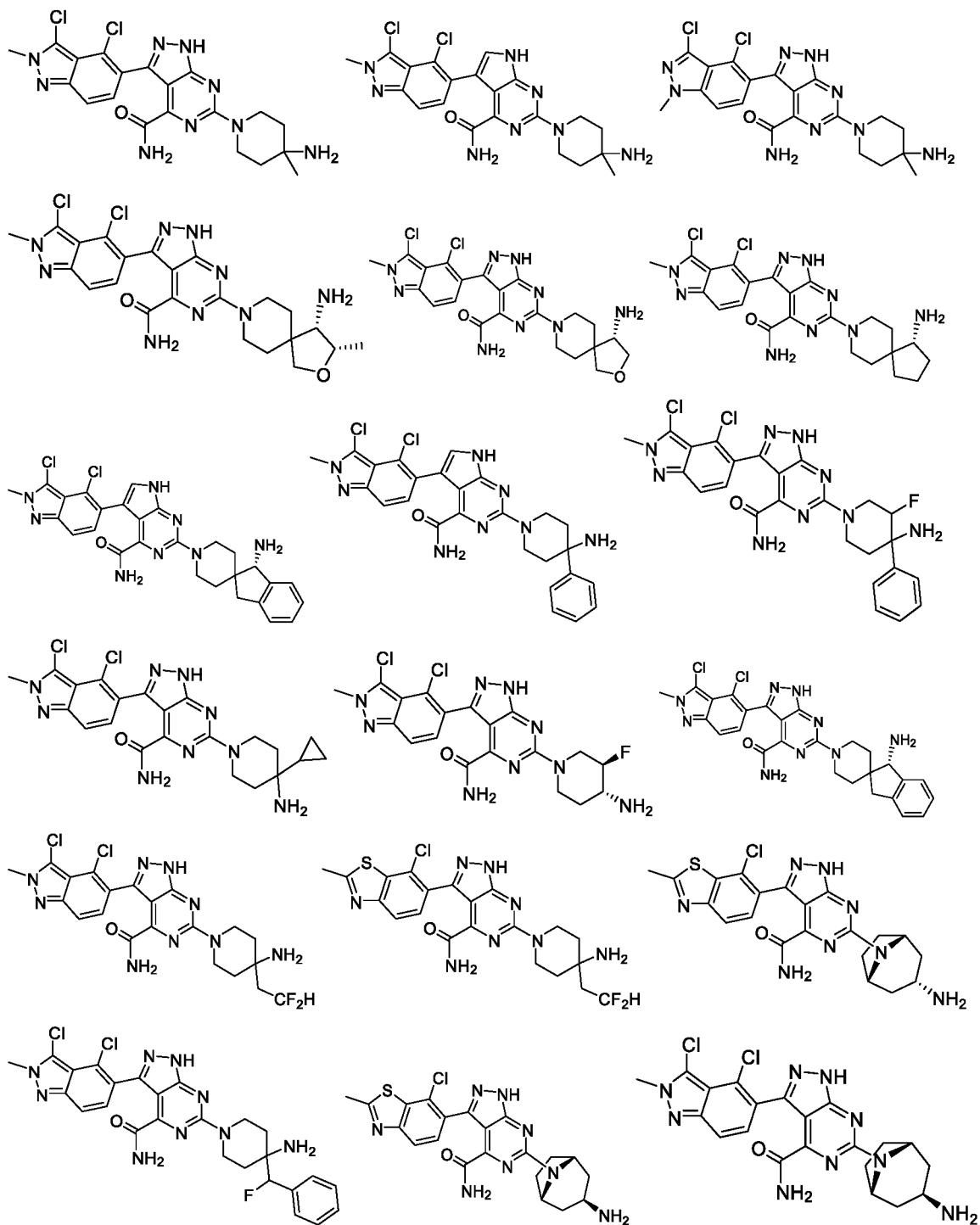
18. 根据权利要求 9~11 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 R^g 相同或不同，各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、氨基、羟基、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、乙炔基、乙烯基、 $-\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

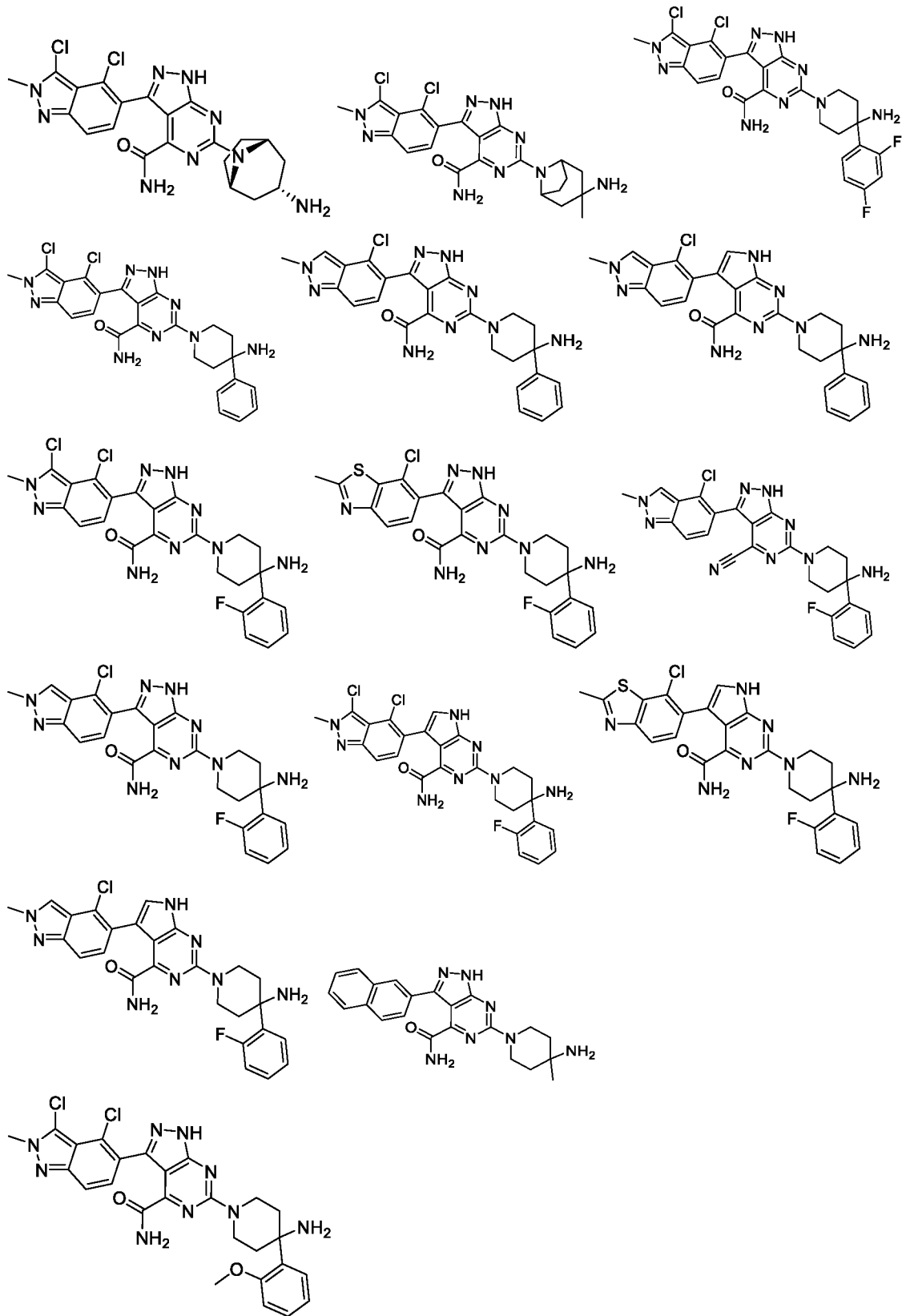
或者，两个 R^g 与相连接的同一个碳原子可以一起形成 $\text{C}=\text{O}$ 。

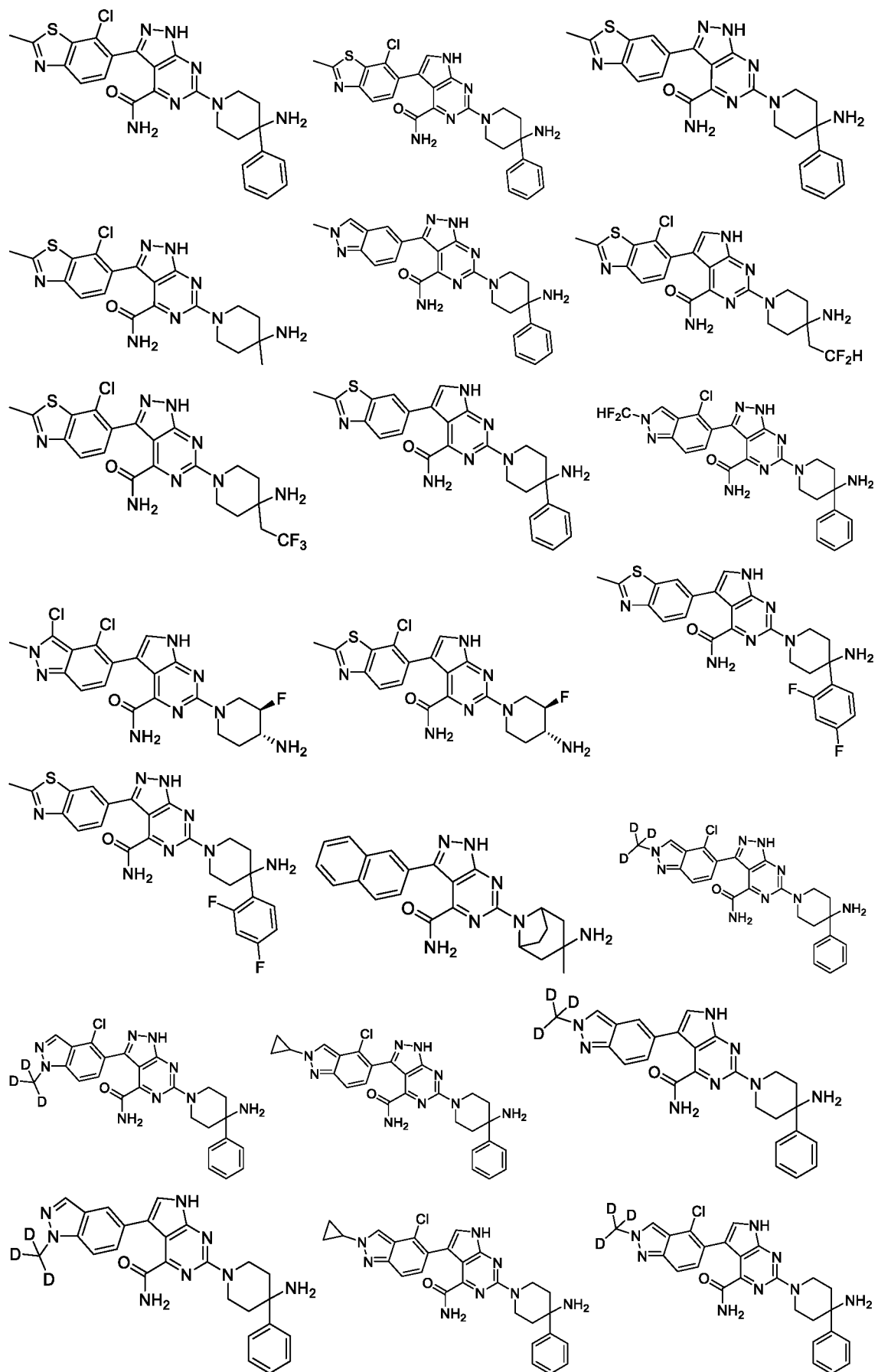
19. 根据权利要求 12 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 E 选自

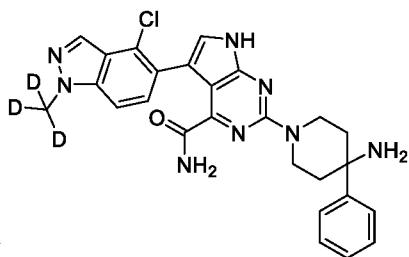


20. 根据权利要求 1~19 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中所述的化合物选自：



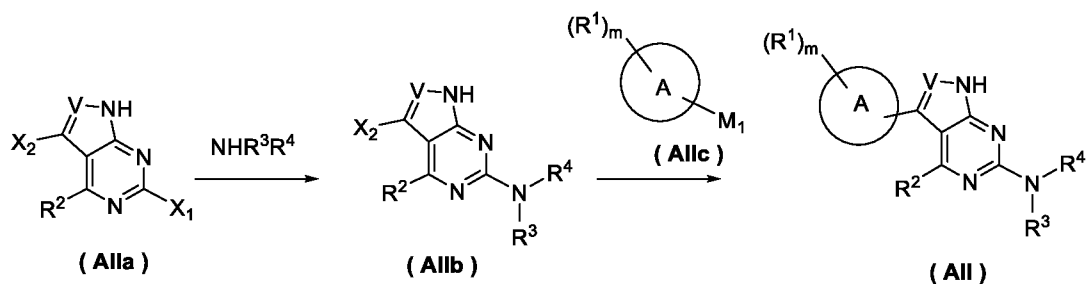






或

21. 一种制备根据权利要求 2 所述的式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体的方法，该方法包括：



式(AIIa)化合物与 NHR^3R^4 在碱性条件下进行亲核取代反应，得到式(AIIb)化合物；式(AIIb)化合物与式(AIIc)化合物，在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应，得到的化合物任选进一步脱去保护基，得到式(AII)化合物；其中：

M_1 选自 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 或 ；

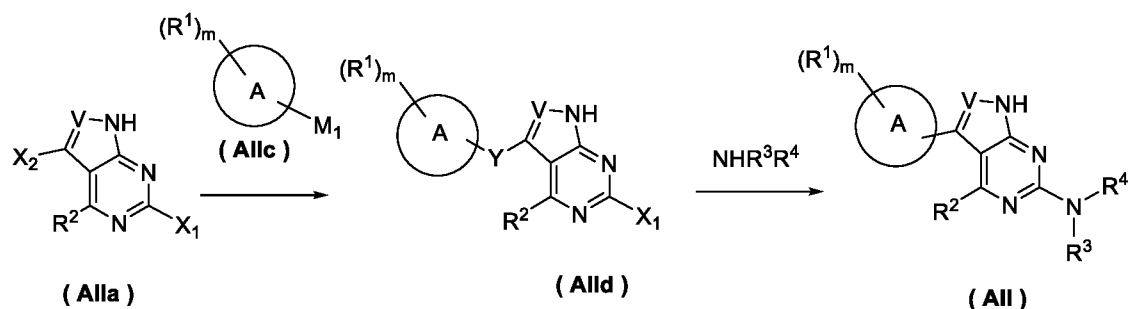
X_1 选自离去基团，所述的离去基团选自卤素或 $-\text{SO}_2\text{R}^t$ ；

X_2 选自卤素；

R^t 选自烷基；

环 A，V，m 和 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 的定义如权利要求 2 中所述。

22. 一种制备根据权利要求 2 所述的式(AII)化合物或其立体异构体、互变异构体的方法，该方法包括：



式(AIIa)化合物与式(AIIc)化合物，在钯催化剂和碱性条件下进行 Suzuki 反应，得到式(AIIc)化合物；式(AIIc)化合物与 NHR^3R^4 在碱性条件下进行亲核取代反应，得到的化合物任选进一步脱去保护基，得到式(AII)化合物；其中：

M_1 选自 $-B(OH)_2$ 或 ;

X_1 选自离去基团，所述的离去基团选自卤素或 $-SO_2R^1$;

X_2 选自卤素;

R^1 选自烷基;

环 A, V, m 和 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 2 中所述。

23. 一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的根据权利要求 1~20 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

24. 根据权利要求 1~20 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或根据权利要求 23 所述的药物组合物在制备 SHP2 变构抑制剂中的用途。

25. 根据权利要求 1~20 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或根据权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗由 SHP2 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 SHP2 介导的疾病优选为癌症、癌转移、心血管疾病、免疫紊乱、纤维化或视觉紊乱。

26. 根据权利要求 25 所述的用途，其中所述的由 SHP2 介导的疾病选自努南综合征、豹斑综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/141085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, DWPL, ENTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, Marpat: 浙江海正, 上海昂睿, 黄贤贵, 别平彦, 郭阳辉, 晏青燕, 曹琪, 刑庆娜, 王鑫, 孟力陈, 吴诺毅, 李文朋, 仇宗兴, 叶成, 胡泰山, 陈磊, 蛋白酪氨酸磷酸酯, 同源域, 磷酸酯, 癌, 肿瘤, SHP2, Src, protein tyrosine phosphatase, Src homology, PTPN11, cancer, tumor, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021143680 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 22 July 2021 (2021-07-22) claims 1-29	1-26
PX	WO 2021249449 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 December 2021 (2021-12-16) claims 1 and 74-85, and description, page 126, embodiment 268	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26
X	CN 111138412 A (SHANGHAI YITUO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 12 May 2020 (2020-05-12) claims 1 and 6-12	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26
X	CN 112166110 A (RELAY THERAPEUTICS INC. et al.) 01 January 2021 (2021-01-01) claims 1 and 6-12, and description, paragraphs 409-405	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26
X	WO 2020063760 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 02 April 2020 (2020-04-02) claims 1 and 339-358, and embodiments 45 and 50	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 February 2022		Date of mailing of the international search report 04 March 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/141085

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111902415 A (OTSUKA PHARMA CO., LTD.) 06 November 2020 (2020-11-06) entire document	1-26
A	WO 2018057884 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC. et al.) 29 March 2018 (2018-03-29) entire document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/141085

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021143680	A1	22 July 2021	None	
WO	2021249449	A1	16 December 2021	None	
CN	111138412	A	12 May 2020	US	2020317695 A1 08 October 2020
				US	10844079 B2 24 November 2020
				AU	2019374194 A1 27 May 2021
				CA	3118925 A1 14 May 2020
				KR	20210088639 A 14 July 2021
				CN	111566104 A 21 August 2020
				US	2021238196 A1 05 August 2021
				EP	3712151 A1 23 September 2020
				EP	3712151 A4 30 December 2020
				WO	2020094018 A1 14 May 2020
				CN	111592525 A 28 August 2020
				SG	11202104752 R A 29 June 2021
				BR	112021008714 A2 10 August 2021
CN	112166110	A	01 January 2021	SG	11202009245 T A 29 October 2020
				KR	20210015758 A 10 February 2021
				TW	202003471 A 16 January 2020
				US	10934302 B1 02 March 2021
				BR	112020019385 A2 30 March 2021
				CL	2020002419 A1 10 September 2021
				AU	2019240299 A1 15 October 2020
				CA	3094690 A1 26 September 2019
				WO	2019183367 A1 26 September 2019
				JP	2021518441 A 02 August 2021
				EP	3768668 A1 27 January 2021
				IL	277434 D0 30 November 2020
WO	2020063760	A1	02 April 2020	US	2021393623 A1 23 December 2021
				CN	112839935 A 25 May 2021
CN	111902415	A	06 November 2020	IL	276232 D0 30 September 2020
				KR	20200127005 A 09 November 2020
				PH	12020551305 A1 25 October 2021
				WO	2019167000 A1 06 September 2019
				AU	2019226480 A1 27 August 2020
				MA	52421 A 06 January 2021
				BR	112020017283 A2 15 December 2020
				CA	3092011 A1 06 September 2019
				SG	11202006778 T A 28 August 2020
				JP	2021514962 A 17 June 2021
				US	2021107908 A1 15 April 2021
				EP	3759111 A1 06 January 2021
				TW	202000667 A 01 January 2020
WO	2018057884	A1	29 March 2018	EP	3515916 A1 31 July 2019
				US	2019307745 A1 10 October 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/141085

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, DWPI, ENTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, Marpat, 浙江海正, 上海昂睿, 黄贤贵, 别平彦, 郭阳辉, 晏青燕, 曹琪, 刑庆娜, 王鑫, 孟力陈, 吴诺毅, 李文朋, 仇宗兴, 叶成, 胡泰山, 陈磊, 蛋白酪氨酸磷酸酯, 同源域, 磷酸酯, 癌, 肿瘤, SHP2, Src, protein tyrosine phosphatase, Src homology, PTPN11, cancer, tumor, 结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021143680 A1 (浙江海正药业股份有限公司等) 2021年7月22日 (2021 - 07 - 22) 权利要求1-29</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021249449 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO LTD) 2021年12月16日 (2021 - 12 - 16) 权利要求1, 74-85, 说明书第126页实施例268</td> <td>1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111138412 A (上海奕拓医药科技有限责任公司) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 6-12</td> <td>1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 112166110 A (传达治疗有限公司等) 2021年1月1日 (2021 - 01 - 01) 权利要求1, 6-12, 说明书第409-405段</td> <td>1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020063760 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2020年4月2日 (2020 - 04 - 02) 权利要求1, 339-358, 实施例45和50</td> <td>1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111902415 A (大冢制药株式会社等) 2020年11月6日 (2020 - 11 - 06) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2021143680 A1 (浙江海正药业股份有限公司等) 2021年7月22日 (2021 - 07 - 22) 权利要求1-29	1-26	PX	WO 2021249449 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO LTD) 2021年12月16日 (2021 - 12 - 16) 权利要求1, 74-85, 说明书第126页实施例268	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26	X	CN 111138412 A (上海奕拓医药科技有限责任公司) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 6-12	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26	X	CN 112166110 A (传达治疗有限公司等) 2021年1月1日 (2021 - 01 - 01) 权利要求1, 6-12, 说明书第409-405段	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26	X	WO 2020063760 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2020年4月2日 (2020 - 04 - 02) 权利要求1, 339-358, 实施例45和50	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26	A	CN 111902415 A (大冢制药株式会社等) 2020年11月6日 (2020 - 11 - 06) 全文	1-26
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	WO 2021143680 A1 (浙江海正药业股份有限公司等) 2021年7月22日 (2021 - 07 - 22) 权利要求1-29	1-26																					
PX	WO 2021249449 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO LTD) 2021年12月16日 (2021 - 12 - 16) 权利要求1, 74-85, 说明书第126页实施例268	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26																					
X	CN 111138412 A (上海奕拓医药科技有限责任公司) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 6-12	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26																					
X	CN 112166110 A (传达治疗有限公司等) 2021年1月1日 (2021 - 01 - 01) 权利要求1, 6-12, 说明书第409-405段	1-3, 5, 9-11, 13-18, 20-26																					
X	WO 2020063760 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD) 2020年4月2日 (2020 - 04 - 02) 权利要求1, 339-358, 实施例45和50	1-3, 5-6, 9-11, 13-18, 20-26																					
A	CN 111902415 A (大冢制药株式会社等) 2020年11月6日 (2020 - 11 - 06) 全文	1-26																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年2月22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年3月4日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>唐建刚</p> <p>电话号码 86-(20)-28958221</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018057884 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC等) 2018年3月29日 (2018 - 03 - 29) 全文	1-26

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/141085

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021143680	A1	2021年7月22日	无			
WO	2021249449	A1	2021年12月16日	无			
CN	111138412	A	2020年5月12日	US	2020317695	A1	2020年10月8日
				US	10844079	B2	2020年11月24日
				AU	2019374194	A1	2021年5月27日
				CA	3118925	A1	2020年5月14日
				KR	20210088639	A	2021年7月14日
				CN	111566104	A	2020年8月21日
				US	2021238196	A1	2021年8月5日
				EP	3712151	A1	2020年9月23日
				EP	3712151	A4	2020年12月30日
				WO	2020094018	A1	2020年5月14日
				CN	111592525	A	2020年8月28日
				SG	11202104752R	A	2021年6月29日
				BR	112021008714	A2	2021年8月10日
CN	112166110	A	2021年1月1日	SG	11202009245T	A	2020年10月29日
				KR	20210015758	A	2021年2月10日
				TW	202003471	A	2020年1月16日
				US	10934302	B1	2021年3月2日
				BR	112020019385	A2	2021年3月30日
				CL	2020002419	A1	2021年9月10日
				AU	2019240299	A1	2020年10月15日
				CA	3094690	A1	2019年9月26日
				WO	2019183367	A1	2019年9月26日
				JP	2021518441	A	2021年8月2日
				EP	3768668	A1	2021年1月27日
				IL	277434	D0	2020年11月30日
WO	2020063760	A1	2020年4月2日	US	2021393623	A1	2021年12月23日
				CN	112839935	A	2021年5月25日
CN	111902415	A	2020年11月6日	IL	276232	D0	2020年9月30日
				KR	20200127005	A	2020年11月9日
				PH	12020551305	A1	2021年10月25日
				WO	2019167000	A1	2019年9月6日
				AU	2019226480	A1	2020年8月27日
				MA	52421	A	2021年1月6日
				BR	112020017283	A2	2020年12月15日
				CA	3092011	A1	2019年9月6日
				SG	11202006778T	A	2020年8月28日
				JP	2021514962	A	2021年6月17日
				US	2021107908	A1	2021年4月15日
				EP	3759111	A1	2021年1月6日
				TW	202000667	A	2020年1月1日
WO	2018057884	A1	2018年3月29日	EP	3515916	A1	2019年7月31日
				US	2019307745	A1	2019年10月10日