



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116635371 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 22

(21) 申请号 202280007414.X

乔刚

(22) 申请日 2022.01.24

(74) 专利代理机构 北京孚睿湾知识产权代理事务
所(普通合伙) 11474

(66) 本国优先权数据

202110178538.1 2021.02.09 CN

专利代理师 梁冰 葛凡

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.12

(51) Int.Cl.

C07D 237/26 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/073466 2022.01.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/170952 ZH 2022.08.18

(71) 申请人 苏州阿尔脉生物科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区裕新路108号A栋3楼301室

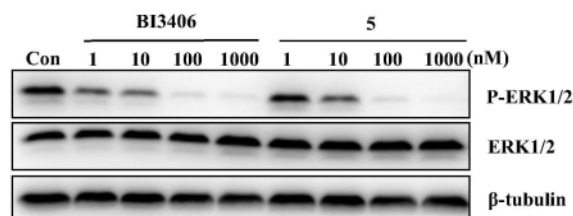
(72) 发明人 郑苏欣 谢成英 陆晓杰 郑明月

(54) 发明名称

一种作为SOS1抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用

(57) 摘要

提供作为SOS1抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用。所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式(I)所示,其具有显著的抑制RAS信号通路和治疗癌症的作用,所述癌症为胰腺癌、结直肠癌、肺癌、肝癌、肾癌、胃癌和胆管癌等。



(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8月18日 (18.08.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/170952 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/073466

(22) 国际申请日: 2022年1月24日 (24.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110178538.1 2021年2月9日 (09.02.2021) CN

(71) 申请人: 苏州阿尔脉生物科技有限公司 (SUZHOU ALPHAMA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区裕新路108号A栋3楼301室, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 郑苏欣 (ZHENG, Suxin); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。 谢成英 (XIE, Chengying); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 陆晓杰 (LU, Xiaojie); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。 郑明月 (ZHENG, Mingyue); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。

(CN)。 乔刚 (QIAO, Gang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京精金石知识产权代理有限公司 (JJS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市海淀区知春路1号学院国际大厦1510, Beijing 100191 (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, 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)。

(54) Title: POLYCYCLIC PYRIDAZINONE DERIVATIVE SERVING AS SOS1 INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种作为SOS1抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用

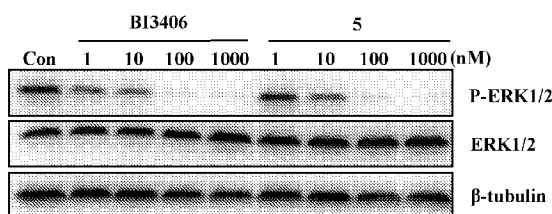


图1

(57) Abstract: Provided are a polycyclic pyridazinone derivative serving as an SOS1 inhibitor, a preparation method therefor and use thereof. The structure of the polycyclic pyridazinone derivative is as shown in formula (I), and has a remarkable effect of inhibiting an RAS signal pathway and treating cancers, such as the pancreatic cancer, colorectal cancer, lung cancer, hepatocellular carcinoma, renal cancer, gastric cancer, and bile duct cancer.

(57) 摘要: 提供作为SOS1抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用。所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式(I)所示, 其具有显著的抑制RAS信号通路和治疗癌症的作用, 所述癌症为胰腺癌、结直肠癌、肺癌、肝癌、肾癌、胃癌和胆管癌等。

[见续页]



WO 2022/170952 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种作为 SOS1 抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用

技术领域

本发明属于多环吡嗪酮类衍生物技术领域，具体涉及一种作为 SOS1 抑制剂的多环吡嗪酮类衍生物、其制备方法及应用。

背景技术

RAS 家族蛋白属于一种小 GTP 酶，包含了 KRAS、NRAS 和 HRAS 三种亚家族。突变的 RAS 基因是一种重要的致癌基因，RAS 基因突变的发现存在于 20-30% 的人类肿瘤中，特别是胰腺癌、结直肠癌和肺癌。各种亚型的 RAS 蛋白都存在着 GTP 结合的激活态和 GDP 结合的失活态的平衡，GTP 酶活化蛋白（GTPase-activating proteins, GAPs）可以促使 GTP 转为 GDP，从而使 RAS 蛋白向失活态转变，而鸟嘌呤核苷酸交换因子（guanine nucleotide exchange factor, GEFs）能够促使 GDP 的释放和 GTP 的结合，从而使 RAS 蛋白转向激活态。RAS 蛋白的激活会通过 RAS-RAF-MEK-ERK 和 RAS-PI3K-PDK1-AKT 的信号通路促进细胞的增殖，凋亡逃避和代谢重组等从而促进肿瘤的发生和发展。

SOS1 (son of sevenless 1) 是一种关键的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 能够与 RAS 蛋白结合，促进 RAS 蛋白与 GTP 的结合，使 RAS 蛋白转向激活态。最近的研究发现 SOS1 的抑制剂不单能够抑制 RAS 突变细胞的生长，还可以和 MEK 抑制剂产生协同效应，对 KRAS 驱动的肿瘤产生显著的抑制作用¹⁻²。SOS1 抑制剂的开发成为了研究的热点，多篇专利中报道了不同结构类型的 SOS1 抑制剂，比如 WO2018172250，WO2019201848，WO2018115380，WO2019122129，WO2020173935，WO2020180768 和 WO2020180770 等。

但这些现有技术中公开的化合物以及试验药物在有效性、安全性或选择性等方面依然存在不确定性，因此有必要研究和开发新的选择性的 SOS1 抑制剂。

参考文献：

- 1、Hillig et al. Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction. PNAS. 116, 2251-2560 (2019).
- 2、Hofmann et al. BI-3406, a potent and selective SOS1::KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. Cancer Discov. CD-20-0142 (2020).

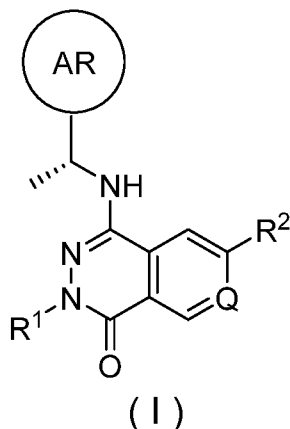
发明内容

为了解决现有技术的上述问题，本发明的目的在于提供一种多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，以筛选出在有效性、安全性和选择性等性能方面均具有优异性能的使用 SOS1 抑制剂的化合物。

本发明的另一个目的是提供所述衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法。

为达到此发明目的，本发明采用以下技术方案：

第一方面，本发明提供一种多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (I) 所示：



其中： R^1 选自氢或甲基；

R^2 选自 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^{21}$ 、卤素、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、6-10 元的稠环烷基、7-10 元的桥环烷基、7-10 元的螺环烷基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环烯基、6-10 元的稠杂环基、7-10 元的桥杂环基、7-10 元的螺杂环基，其中 3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、6-10 元的稠环烷基、7-10 元的桥环烷基、7-10 元的螺环烷基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环烯基、6-10 元的稠杂环基、7-10 元的桥杂环基、7-10 元的螺杂环基任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代；

R^{21} 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、3-7 元环烷基、4-7 元杂环基，其中 C_1 - C_3 烷基、3-7 元环烷基、4-7 元杂环基任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代；

R^{22} 选自 C_1 - C_3 烷基、羟基、卤素、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、苯基、5-6 元杂芳基和 $=O$ ，其中的烷基、烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基任选地进一步被 1-3 个卤素、 C_1 - C_3 烷基、羟基、氰基、氨基和 C_1 - C_3 烷氧基所取代；

R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1 - C_3 的烷基、取代或未取代的 3-6 元的环烷基或取代或未取代的 4-7 元杂环基；此处“取代”是指任选地被 1-3 个选自 C_1 - C_3 的烷基、羟基、卤素、氰基、氨基或烷氧基的取代基取代；

Q 选自 N 或 $-CR^3$ ；

R^3 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、卤素、氰基或 $-OR^{21}$ ；

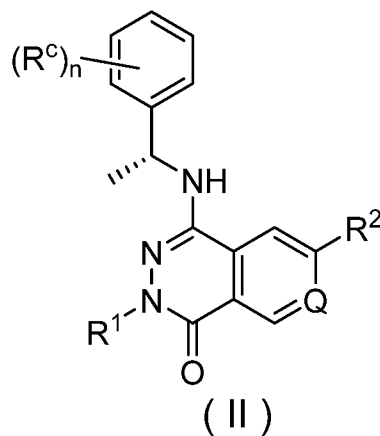
AR 选自 6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基，其中的芳基或杂芳基任选被 1-4 个 R^c 所取代；

R^c 选自 H、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 卤代烷基、3-6 元环烷基、4-7 元杂环基、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 NR^aR^b - C_1 - C_4 烷基、 NR^aR^b - C_1 - C_4 卤代烷基、6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基，其中的 6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基任选被 1-4 个 R^d 所取代；

R^d 选自 H、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 卤代烷基、3-6 元环烷基、4-7 元杂环基、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 NR^aR^b - C_1 - C_4 烷基、 NR^aR^b - C_1 - C_4 卤代烷基；

所述式 (I) 中的杂环基、杂芳基、杂环烯基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基中的杂原子为 1-7 个并选自氧、氮、硫和 $S(O)_m$ 中的一种或多种，m 为 1 或 2。

优选地，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (II) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、Q 和 R^c 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

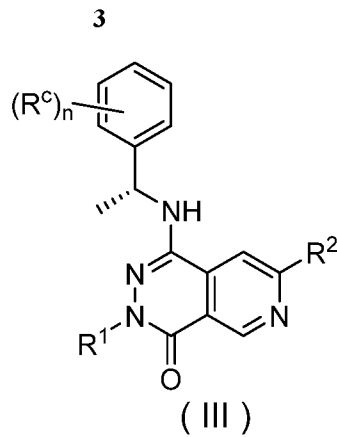
优选地，对于式 (II) 化合物，所述的苯基任选被 1-3 个 R^c 所取代，当所述 R^c 的个数为 2-3 个时，所述的 R^c 可相同或不同；

和/或，当所述 R^c 为 C_1 - C_4 卤代烷基时，其中的卤原子为氟；

和/或，当所述 R^c 为卤素时，其中的卤原子为氟；

和/或，当所述 R^c 为 $-NR^aR^b$ 时，所述的 R^a 和 R^b 可相同或不同。

优选地，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (III) 所示：



其中， R^1 、 R^2 和 R^c 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

优选地，对于式 (III) 化合物，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；

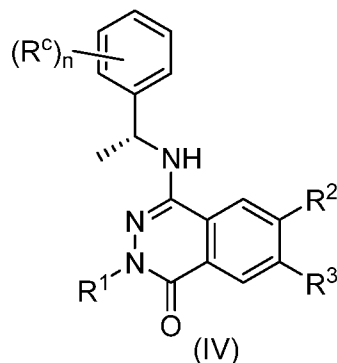
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ 。

优选地，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (IV) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^c 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

优选地，对于式 (IV) 化合物，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

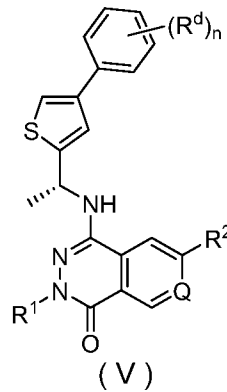
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ ；

和/或，所述 R^3 为 $-OR^{21}$ 时， R^{21} 选自未取代的 C_1-C_3 烷基或未取代的 3-7 元环烷基。

优选地，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (V) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、 Q 和 R^d 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

优选地，所述 R^d 为 1 个 $-NR^aR^b$ 时，所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1-C_3 的烷基；
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ ；

和/或，所述 R^2 为 $-OR^{21}$ 时， R^{21} 为 4-7 元杂环基；

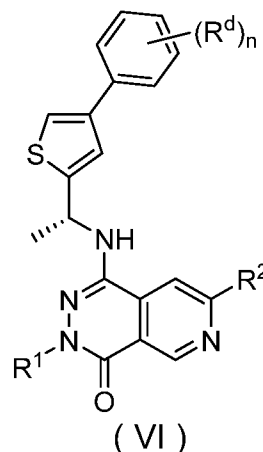
和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述 4-7 元杂环基为 5-6 元杂环基；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同。

优选地，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (VI) 所示：



其中， R^1 、 R^2 和 R^d 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

优选地，当所述 R^2 为 $-OR^{21}$ ，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基；

和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述 4-7 元杂环基为 5-7 元杂环基；

和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有两个杂原子；

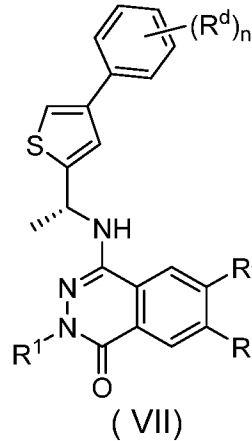
和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^d 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^{21}$ 、 $NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基；

和/或，所述 R^d 为 1 个 $-NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基时，所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1-C_3 的

烷基。

优选地，所述多环哒嗪酮类衍生物的结构如式 (VII) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^d 具有与上述相同的限定范围； $n=1-4$ （例如 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$ ）。

优选地，当所述 R^2 为 $-OR^{21}$ ，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基；

和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述 4-7 元杂环基为 5-7 元杂环基；

和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧；

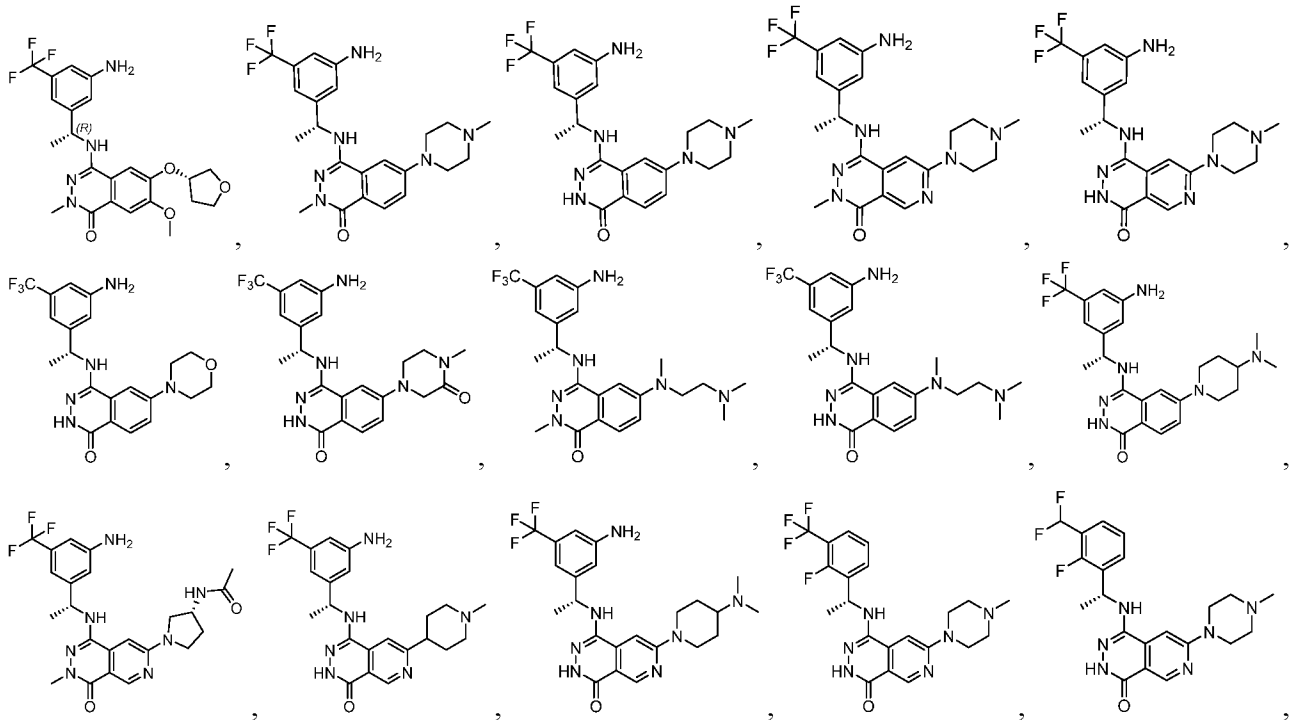
和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有两个杂原子；

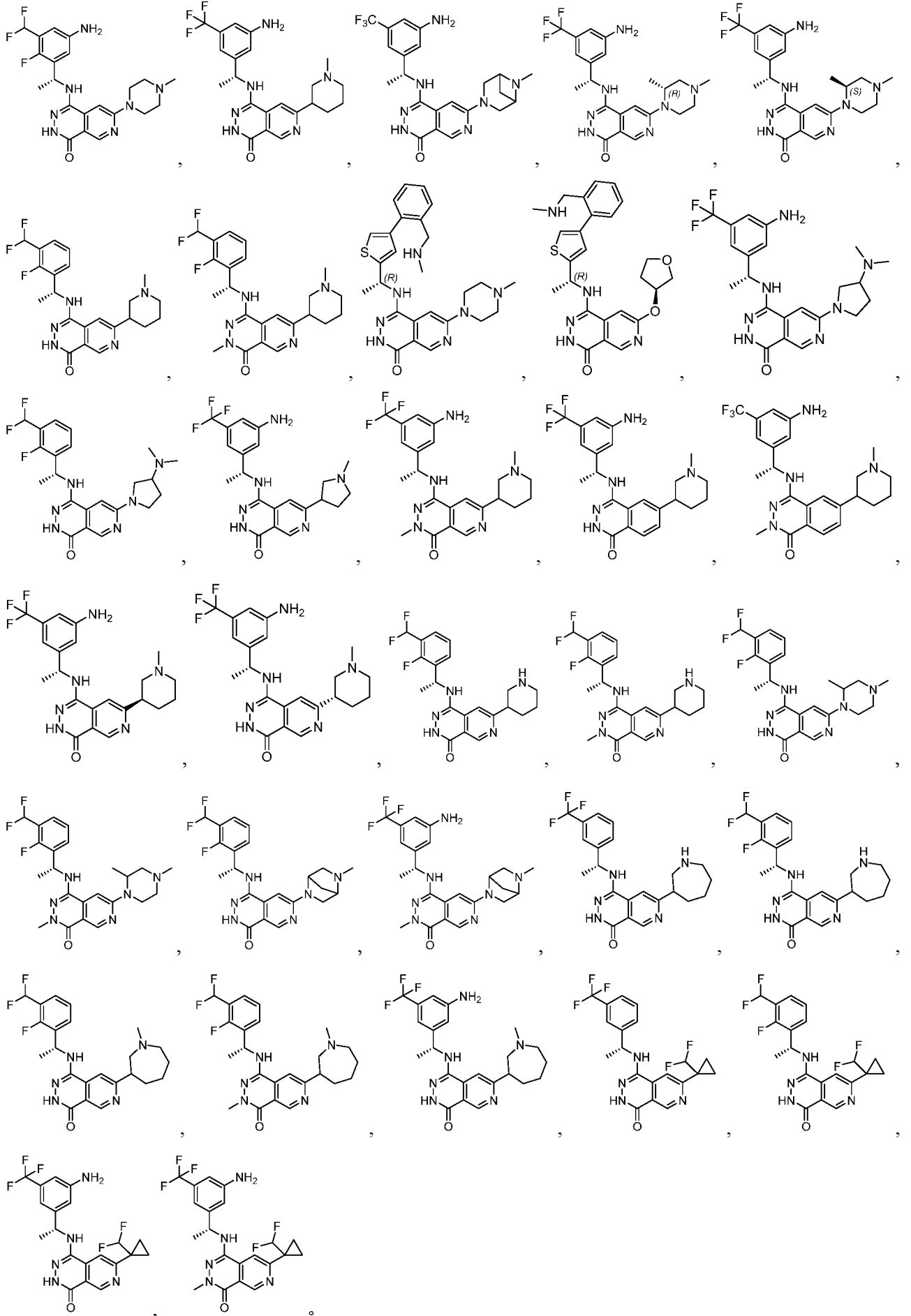
和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^d 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^{21}$ 、 $NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基；

和/或，所述 R^d 为 1 个 $NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基时，所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1-C_3 的烷基。

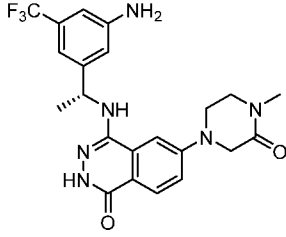
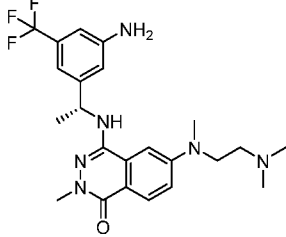
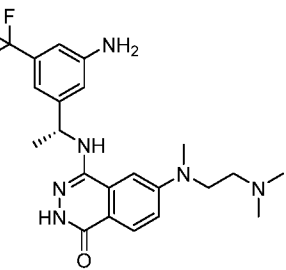
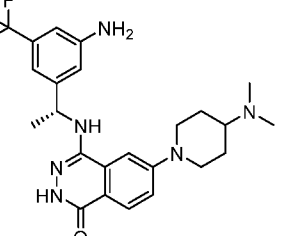
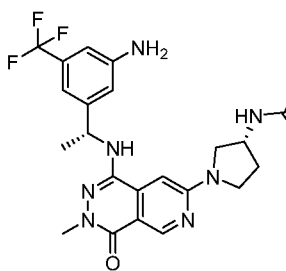
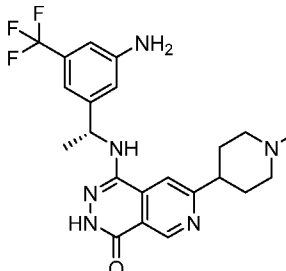
进一步优选地，所述多环哒嗪酮类衍生物选自如下结构的任意一种：

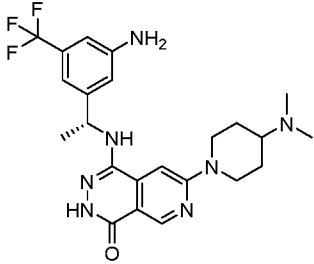
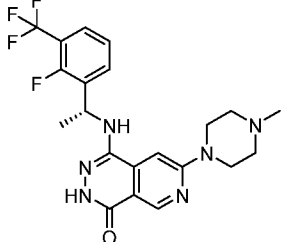
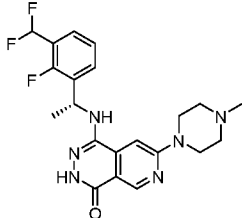
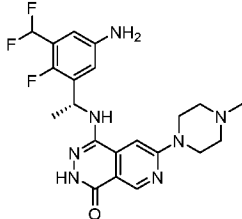
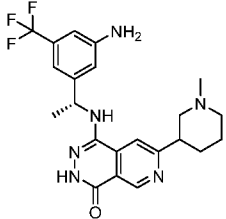
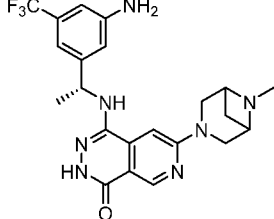
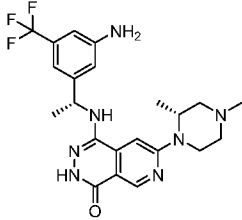


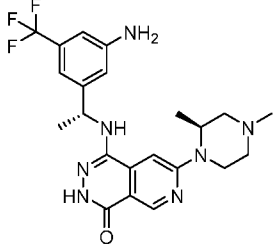
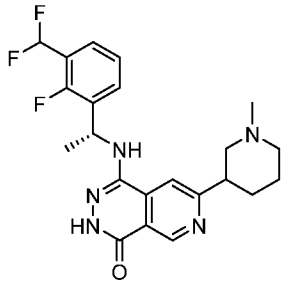
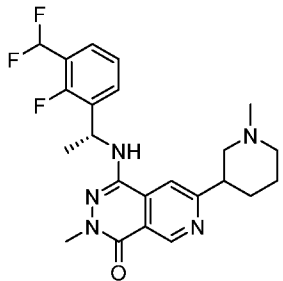
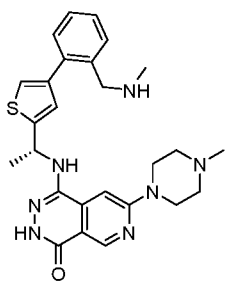
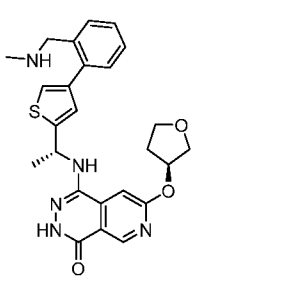
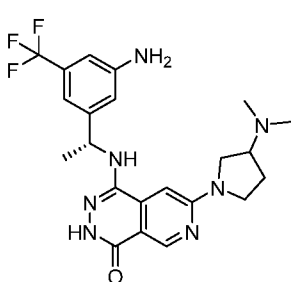


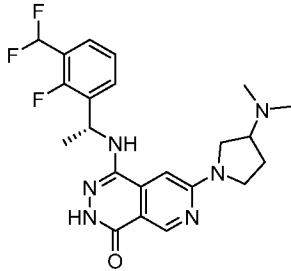
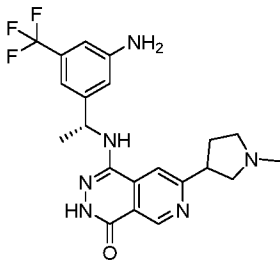
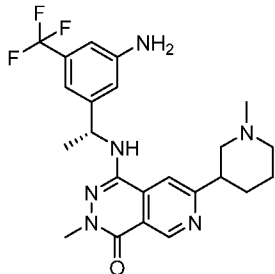
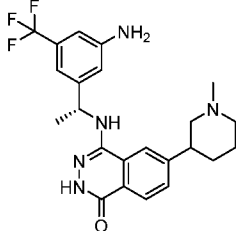
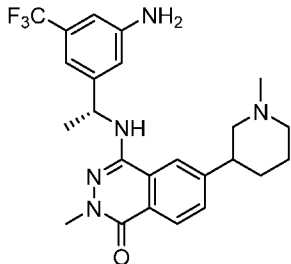
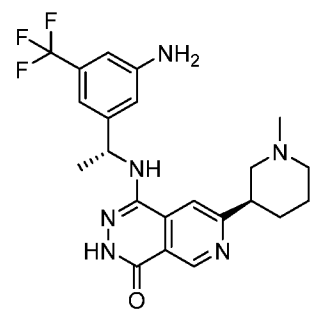
本发明的典型化合物包括但不限于如下表格中的化合物：

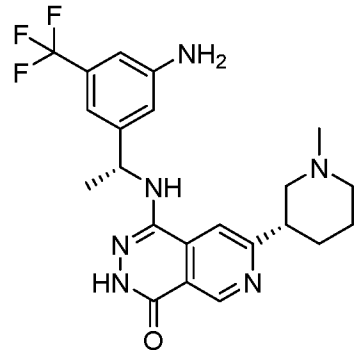
化合物编号	结构	命名
1		4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-2-甲基-6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮
2		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2H)-酮
3		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2H)-酮
4		(R)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]呋嗪-4(3H)-酮
5		(R)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]呋嗪-4(3H)-酮
6		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-吗啉代酞嗪-1(2H)-酮

7		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)酞嗪-1(2H)-酮
8		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮
9		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮
10		(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)酞嗪-1(2H)-酮
11		N-((R)-1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]吡嗪-7-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺
12		(R)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]吡嗪-4(3H)-酮

13		(R)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
14		(R)-1-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
15		(R)-1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-(3 <i>H</i>)-酮
16		(R)-1-((1-(5-氨基-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-(3 <i>H</i>)-酮
17		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
18		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
19		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((<i>R</i>)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮

20		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((<i>S</i>)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮
21		1-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮
22		1-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮
23		<i>R</i> -1-(((1-(4-(2-(((甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮
24		1-(((<i>R</i>)-1-(4-(2-((甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-((<i>S</i>)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮
25		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(<i>3H</i>)-酮

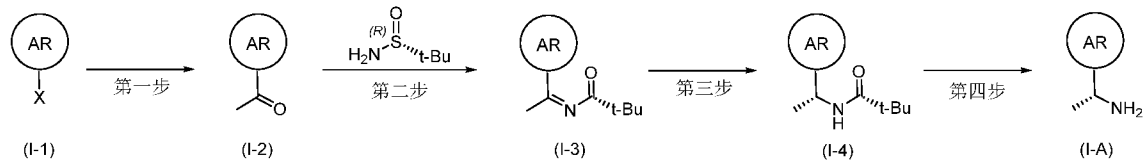
26		1-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
27		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
28		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮
29		4-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2 <i>H</i>)-酮
30		4-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2 <i>H</i>)-酮
31-1		1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((<i>R</i>)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4(3 <i>H</i>)-酮

31-2		<p>1-(((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((<i>S</i>)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]咪唑-4(3<i>H</i>)-酮</p>
------	---	---

第二方面，本发明提供一种如第一方面所述的多环咪唑酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法，其选自如下两种方案中的一种：

方案一

本发明通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其药用盐的制备方法，包括以下步骤：
关键中间体(I-A)的制备：



第一步，通式(I-1)的芳香族化合物经金属催化交叉偶联得到通式(I-2)的化合物；

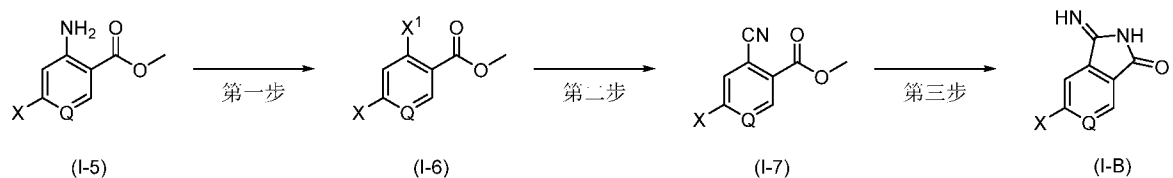
第二步，通式(I-2)的化合物在催化剂条件下反应得到通式(I-3)的手性磺酰亚胺化合物；

第三步，通式(I-3)的化合物经金属还原剂还原得到通式(I-4)的手性化合物；

第四步，通式(I-4)的化合物在酸性条件下磺酰胺裂解得到通式(I-A)的手性苯胺化合物；

其中，X 卤素，优选为溴。

关键中间体(I-B)的制备，方法一：



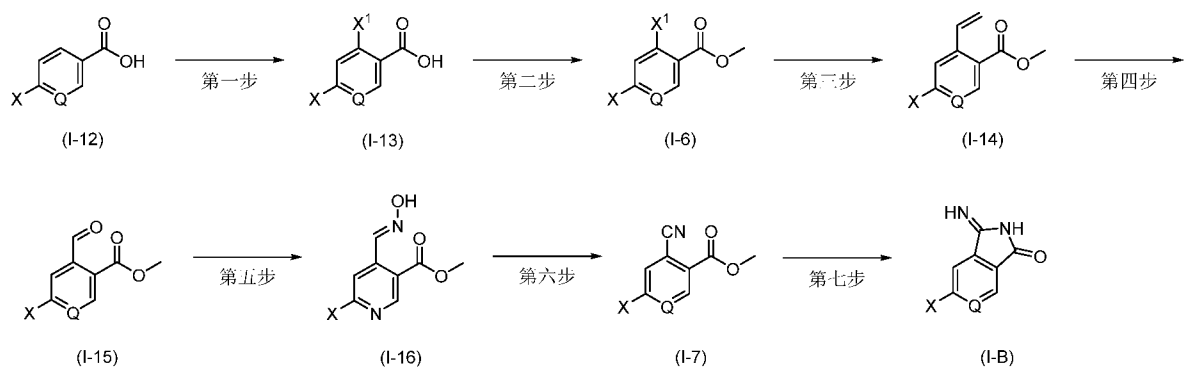
第一步，通式(I-5)的化合物经重氮化反应得到通式(I-6)的化合物；

第二步，通式(I-6)的化合物和氰化亚铜经取代反应得到通式(I-7)的化合物；

第三步，通式(I-7)的化合物中氰基成脒，再和酯基经酯交换反应得到通式(I-B)的化合物；

其中，X、X¹ 为卤素，X 优选为溴，X¹ 优选为碘；

关键中间体(I-B)的制备，方法二：



第一步，通式(I-12)的化合物经卤化反应得到通式(I-13)的化合物；

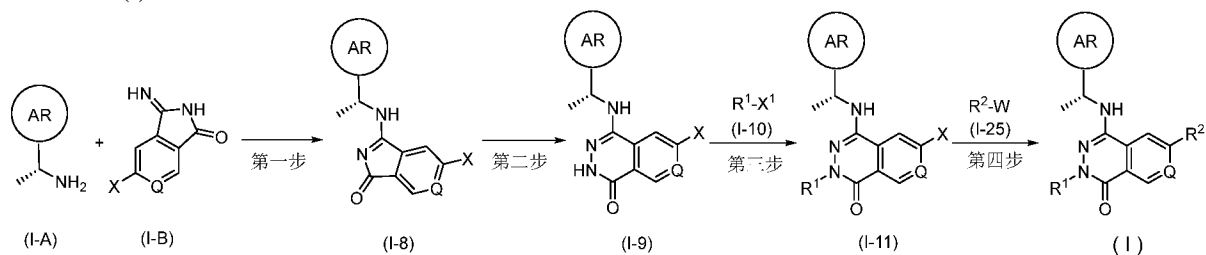
第二步，通式(I-13)的化合物经酯化反应得到通式(I-6)的化合物；

第三步，通式(I-6)的化合物经取代反应得到通式(I-14)的化合物；

第四步，通式(I-14)的化合物经氧化反应得到通式(I-15)的化合物；

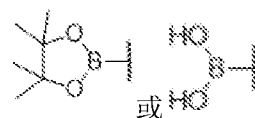
第五步，通式(I-15)的化合物和羟胺反应得到通式(I-16)的化合物；

第六步，通式(I-16)的化合物经 **Abnormal Beckmann** 重排反应得到通式(I-7)的化合物；
第七步，通式(I-7)的化合物中氰基成脞，再和酯基经酯交换反应得到通式(I-B)的化合物；
其中，X、X¹为卤素，X 优选为氯，X¹ 优选为碘；
通式(I)的制备：



第一步，通式(I-A)的化合物和通式(I-B)的化合物经亚胺加成反应得到通式(I-8)的化合物；
第二步，通式(I-8)的化合物和水合肼经亚胺加成再扩环反应得到通式(I-9)的化合物；
第三步，通式(I-9)的化合物和通式(I-10)的化合物经取代反应得到通式(I-11)的化合物（如 R¹=H 则该步省略）；

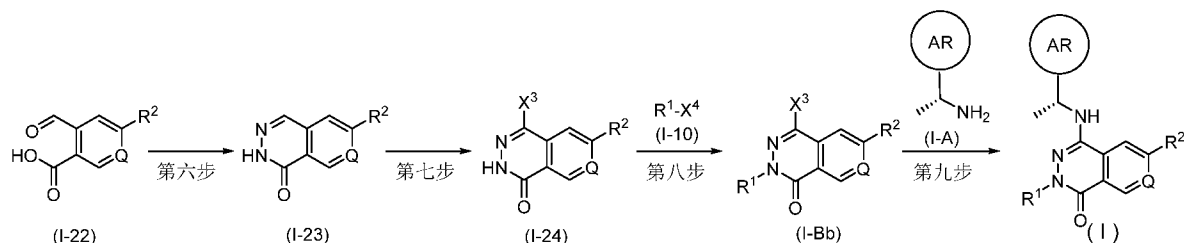
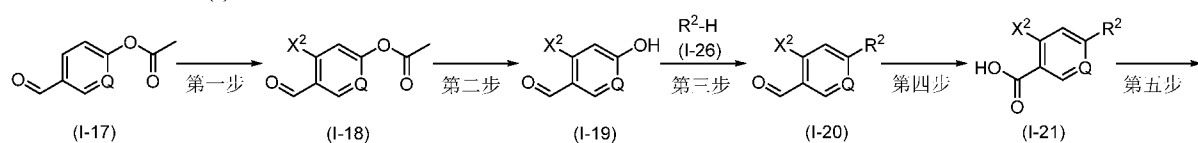
第四步，通式(I-11)的化合物和通式(I-25)的化合物在碱性条件下，在金属催化剂和配体的存在下经 **Buchwald/Suzuki** 反应得到通式(I)的化合物；



其中，X、X¹为卤素，X 优选为溴和氯，X¹ 优选为碘；W 为 H、
和 R² 具有与上述相同的限定范围。

方案二

本发明通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其药用盐的制备方法，包括以下步骤：



第一步，通式(I-17)的化合物经取代反应得到通式(I-18)的化合物；
第二步，通式(I-18)的化合物在酸性条件下脱去保护基得到通式(I-19)的化合物；
第三步，通式(I-19)的化合物和通式(I-26)的化合物在碱性条件下得到通式(I-20)的化合物；
第四步，通式(I-20)的化合物经氧化反应得到通式(I-21)的化合物；
第五步，通式(I-21)的化合物经 **Bouveault** 醛缩合反应得到通式(I-22)的化合物；
第六步，通式(I-22)的化合物和水合肼经加成环合反应得到通式(I-23)的化合物；
第七步，通式(I-23)的化合物经取代反应得到通式(I-24)的化合物；
第八步，通式(I-24)的化合物和通式(I-10)的化合物经取代反应得到通式(I-Bb)的化合物（如 R¹=H 则该步省略）；

第九步，通式(I-Bb)的化合物和通式(I-A)的化合物在碱性条件下，在金属催化剂和配体的存在下经 **Buchwald** 反应得到通式(I)的化合物；

其中，X²、X³、X⁴为卤素，X²、X³ 优选为溴，X⁴ 优选为碘；Q 选自 N 或 CR³；R³ 选自 H、C₁-C₃ 烷基、卤素、氰基或-OR²¹；R¹ 选自氢或甲基；AR 和 R² 具有与上述相同的限定范围。

对于上述制备方法中，提供碱性条件的试剂选自有机碱或无机碱，所述的有机碱类为三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、叔丁醇钠、甲醇钠和叔丁醇钾中的一种或多种，所述的无机碱类为氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠和氢氧化锂中的一种或多种；

提供酸性条件的试剂为氯化氢、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、氯化氢的甲醇溶液、三氟乙酸、甲酸、

乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、硝酸和磷酸中的一种或多种；

金属催化剂为钯/碳、雷尼镍、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(Pd(dppf)Cl₂)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物、双三苯基膦二氯化钯(Pd(PPh₃)Cl₂)和三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃)中的一种或多种；

配体为 2-二环己基膦-2,6'-二甲氧基联苯(SPhos)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧基杂蒽(XantPhos)、2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯(XPhos)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯(DavePhos)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(Dppf)和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯基膦(BINAP)中的一种或多种，优选为 1,1'-联萘-2,2'-双二苯基膦(BINAP)；

还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、四氢铝锂中的一种或多种；

氧化剂为高锰酸钾、二氧化锰、重铬酸钾、重铬酸钠和钨酸钾中的一种或多种；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、甲苯、石油醚、乙酸乙酯、正己烷和丙酮中的一种或多种。

第三方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包括如第一方面所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体；

优选地，所述药物组合物还包括可药用载体和/或赋形剂。

第四方面，本发明提供一种如第一方面所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如第三方面所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物或在制备 SOS1 抑制剂中的用途；

优选地，所述癌症为胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肝癌、肾癌、胃癌或胆管癌。

第五方面，本发明提供一种用于预防和/或治疗癌症的方法，其包括向人类给予治疗有效量的如第一方面所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如第三方面所述的药物组合物。

术语解释

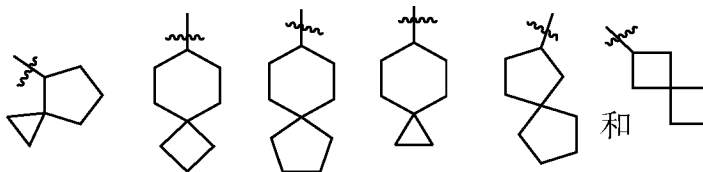
除非有相反陈述，否则本发明在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下：

“烷基”指饱和脂肪族烃基团，包括 1-20 个碳原子，或 1-10 个碳原子，或 1-6 个碳原子，或 1-4 个碳原子，或 1-3 个碳原子，或 1-2 个碳原子饱和直链或支链的单价烃基，其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述地取代基所取代。烷基基团更进一步地实例包括，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。烷基可以是任选取代或未取代的。

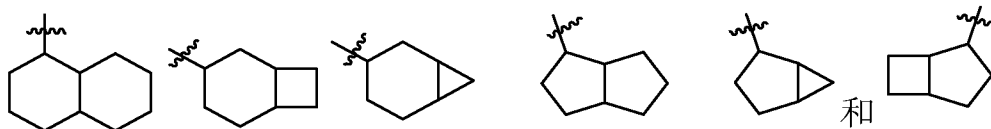
“烯基”指 2-12 个碳原子，或 2-8 个碳原子，或 2-6 个碳原子，或 2-4 个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个 C-C 为 sp² 双键，其中烯基的基团可以独立任选地被 1 个或多个本发明所描述的取代基所取代，其中具体的实例包括，但并不限于乙烯基、烯丙基和烯丁基等等。烯基可以是任选取代或未取代的。

“环烷基”是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包括，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；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

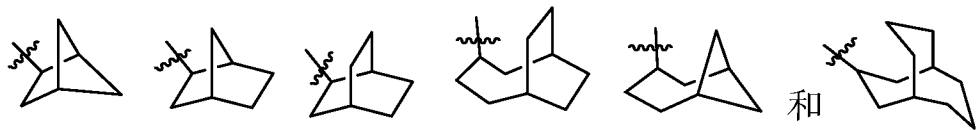
“螺环烷基”指 5 至 18 元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，环内含有 1 个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺、双螺或多螺环烷基，优选为单螺和双螺环烷基，优选为 4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：



“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：



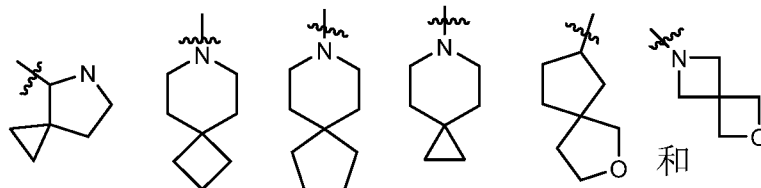
“桥环烷基”指 5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，优选为 6 至 12 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

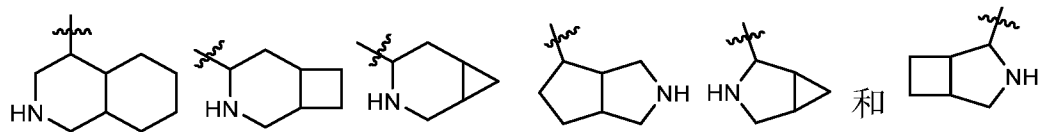
“杂环基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用，本申请中可交换使用，都是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环的非芳香性杂环基，其中至少一个环原子原子是杂原子，如氧、氮、硫原子等。优选具有 5 至 7 元单环或 7 至 10 元双-或三环，其可以包含 1, 2 或 3 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基，氧杂环丁烷基，硫代吗啉基，四氢吡喃基，1, 1-二氧化代-硫代吗啉基，哌啶基，2-氧代-哌啶基，吡咯烷基，2-氧代-吡咯烷基，哌嗪-2-酮，8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和哌嗪基。所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。杂环基可以是任选取代的或未取代的。

“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、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子，其余环原子为碳， $m=1$ 或 2。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杂环基分为单螺杂环基、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 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：

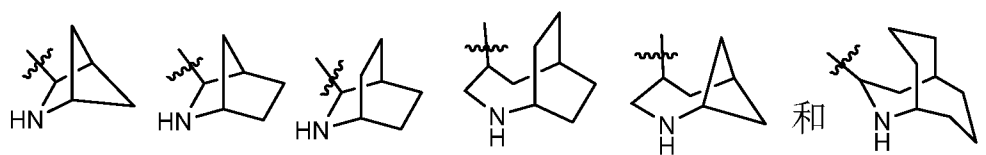


“稠杂环基”指含有两个或两个以上环状结构彼此公用一对原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子，其余环原子为碳， $m=1$ 或 2。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环

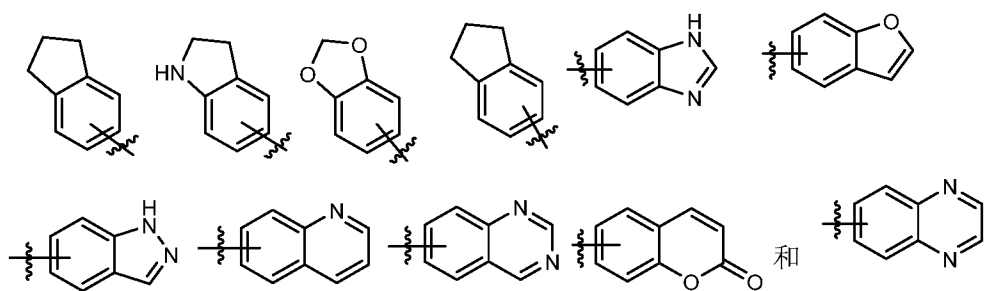
的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：



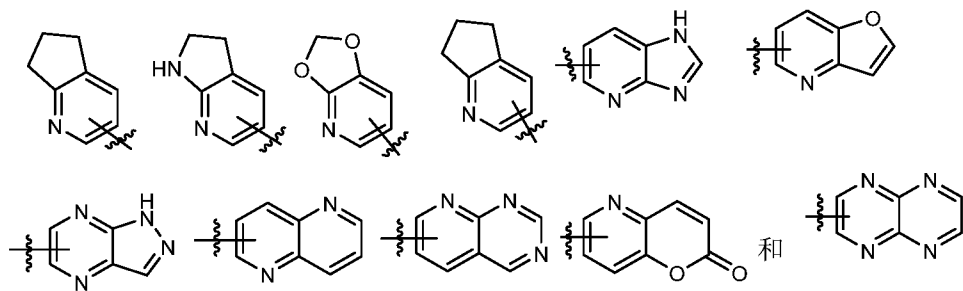
“桥杂环基”指 5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接的原子或多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子，其余环原子为碳， $m=1$ 或 2。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。“桥杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：



“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”包括比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为 C_6 - C_{10} 芳基，更优选芳基为苯基和萘基，最优选为苯基。芳基可以是取代或未取代的。所述“芳基”可与杂芳基、杂环基或环烷基稠合，其中与母体结构连接在一起的为芳基环，非限制性实施例包括但不限于：



“杂芳基”是指芳香族 5 至 6 元单环或 9 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咪唑基，吡啶基，2-氧代-1, 2-二氢吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，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，苯并咪唑基，吡啶基，异吡啶基，1, 3-二氧代-异吡啶基，喹啉基，吡唑基，苯并异噻唑基，苯并噻唑基和苯并异噻唑基。杂芳基可以是任选取代或未取代的。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性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。 C_1 - C_6 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。

“卤代烷基”指具有一个或者多个卤素取代基的烷基，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。卤代烷基的实例包括，但并不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、全氟乙基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯丙基等。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”指-CH₂-苯基。

“羧基”指-C(O)OH。

“乙酰基”指-C(O)CH₃ 或 Ac。

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

“任选”意味着其所描述的事件可以但不必发生。例如，“AR 任选被 1 到多个 R^c 取代”该说明包含着 AR 基团可以被 1 到多个 R^c 取代或者不被 R^c 取代的情形。

“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、-C(O)R^b、-OC(O)R^b、-NR^bR^b、-C(O)NR^bR^b、-NR^bC(O)R^b、-S(O)NR^bR^b 或-S(O)₂NR^bR^b，其中，R^b 的定义如通式(I)中所述。

如此处所用，“主体”、“个体”或“病人”一词交替使用，指任何动物，包括老鼠、老鼠、其他啮齿动物、兔子、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中，病人是人类。在一些实施例中，被试已经经历和/或显示了要治疗和/或预防的疾病或疾病的至少一个症状。在一些实施例中，该研究对象已被确定或诊断为具有 KRAS G12 或 G13 突变的癌症(例如，由经 FDA 批准的监管机构确定，如 FDA 批准的、化验或试剂盒)。在一些实施例，所述对象具有对 KRAS G12C 突变、KRAS G12D 突变、KRAS G12S 突变、KRAS G12V 突变、KRAS G12A 突变、KRAS G13D 突变或 KRAS G13C 突变呈阳性的肿瘤(例如，由监管机构-批准的检测或试剂盒确定)，该研究对象可以是具有 KRAS G12C 突变、KRAS G12D 突变、KRAS G12V 突变、KRAS G12S 突变、KRAS G12A 突变、KRAS G13D 突变或 KRAS G13C 突变(例如，经批准的监管机构-如 FDA 批准的、分析或试剂盒)阳性的肿瘤患者。该对象可以是其肿瘤具有 KRAS G12C 突变、KRAS G12D 突变、KRAS G12V 突变、KRAS G12S 突变、KRAS G12A 突变、KRAS G13D 突变或 KRAS G13C 突变的对象(例如，该肿瘤是通过经 FDA 批准的监管机构、试剂盒或化验确定的)。在一些实施例中，被试被怀疑患有 KRAS G12 或 G13 基因相关的癌症。在一些实施例中，被试具有临床记录，表明被试具有具有 KRAS G12C 突变的肿瘤(以及可选的临床记录表明应使用本文提供的任何组合物治疗该对象)。

此处使用的“儿科病人”一词是指在诊断或治疗时未满 16 岁的病人。“儿童”一词还可分为以下几个亚类：新生儿(从出生到出生第一个月)；婴儿(1 个月至两岁)；儿童(2 岁至 12 岁)；青少年(12 岁至 21 岁(直到但不包括 22 岁生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson we. 尼尔森儿科学教科书，第 15 版。费城：W.B.Saunders 公司，1996 年；Rudolph AM, 等人。鲁道夫的儿科，第 21 版。纽约：McGrow-Hill, 2002 年；和 Avery MD, 第一 LR. 儿科医学，第二版。巴尔的摩：Williams&Wilkins; 1994。

如本文所用，化合物的“有效量”是指足以负调节或抑制 SOS 1 酶活性的量。

如本文所用，化合物的“治疗有效剂量”是指足以改善或以某种方式减少症状、停止或逆转病情进展、或负调节或抑制 SOS 1 活性的量。这种剂量可以作为单一剂量使用，也可以按照一种方案服用，从而有效。

如此处所用，“治疗”是指以任何方式改善或以其他方式改变患者的病情、紊乱或疾病的症状或病理。

如本文所述，“通过使用某一特定化合物或药物组合物来改善某一特定疾病的症状”是指可归因于或与该组合物的使用有关的任何减少，不论是永久性的还是暂时性的、持久的或暂时性的。

本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献：

S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-HillBook Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,"Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。非对映异构体可以以其物理化学差异为基础,通过层析、结晶、蒸馏或升华等方法被分离为个别非对映异构体。对映异构体可以通过分离,使手性异构混合物转化为非对映异构混合物,其方式是与适当光学活性化合物(例如手性辅助剂,譬如手性醇或 Mosher 氏酰氯)的反应,分离非对映异构体,且使个别非对映异构体转化为相应的纯对映异构体。本发明的中间体与化合物也可以不同互变异构形式存在,且所有此种形式被包含在本发明的范围内。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-) 或 l 是指化合物是左旋的,前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的原子或原子团互连接次序相同,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50: 50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组键电子的互变。除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构):例如含有不对称中心的 R、S 构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体的混合物都属于本发明的范围。

“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐,这类盐用于人或动物体内时具有安全性和有效性。化合物的盐可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶解中用足量的碱或酸获得相应的加成盐。可药用的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐等,可药用的酸加成盐包括无机酸盐和有机酸盐,所述的无机酸和有机酸包括盐酸、氢溴酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸一氢根、乙酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、饭丁烯二酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸和甲磺酸等(参见 Berge et al.,“Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。

本发明提供了一种新结构的 SOS1 抑制剂,试验结果表明,该多环吡嗪酮类衍生物表现出优异的正 SOS1 抑制活性,同时表现出优异的安全性和选择性,可用于制备治疗癌症,尤其是胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肝癌、肾癌、胃癌和胆管癌等疾病的药物。

附图说明

图 1 是本发明所涉及化合物对 K-562 细胞 KRAS/ERK1/2 信号转导通路的影响结果图。

图 2 是本发明所涉及化合物对 K-562 细胞 KRAS/ERK1/2 信号转导通路的影响结果图。

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明的方法进行说明,以使本发明技术方案更易于理解、掌握,但本发明并不局限于此。下述实施例中 ^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准(0.00ppm)。 ^1H NMR 的表示方法:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰,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,离子化方式为 ESI。

高效液相色谱仪型号:安捷伦 1260、赛默飞 U3000;色谱柱型号:Waters xbrige C18 (4.6*150 mm, 3.5 μm);流动相:A:ACN, B:Water(0.1% H_3PO_4);流速:1.0mL/min;梯度:5%A for 1 min, increase to 20%A within 4 min, increase to 80%A within 8 min, 80%A for 2min, back to 5%A within 0.1 min;波长:220nm;柱温箱:35°C。

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0.2mm-0.3 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国药集团，百灵威科技有限公司，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司，上海毕得医药科技有限公司和上海迈瑞尔化学科技有限公司等。

CD₃OD: 氘代甲醇

CDCl₃: 氘代氯仿

DMSO-*d*₆: 氘代二甲基亚砜

Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

XantPhos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

XPhos: 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯

HATU: 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯

TLC: 薄层色谱法

HPLC: 高效液相色谱法

purity: 纯度

&: 和

氢气氛围是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

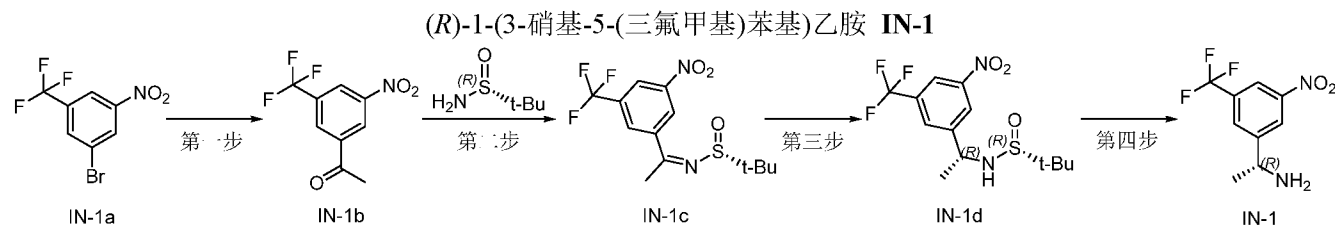
实施例中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为20°C-30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系或薄层色谱法的展开剂体系包括：A：石油醚和乙酸乙酯体系；B：二氯甲烷和甲醇体系；C：正己烷：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。

中间体的制备

中间体 1



第一步 1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 **IN-1b**

3-溴-5-硝基三氟甲苯 **IN-1a**(2.0 g, 7.41 mmol)，三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(3.5 g, 9.69 mmol)和双三苯基磷二氯化钯(520 mg, 0.74 mmol)依次加入到甲苯(25 mL)中，氮气保护下，加热至 100°C 反应过夜，TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温，加入盐酸(15 mL, 3N)，搅拌 30 分钟，垫硅藻土过滤，滤液分液，水相乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状标题化合物 **IN-1b**(1.25g, 收率 72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

第二步 (*R,Z*)-2-甲基-*N*-(1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 **IN-1c**

化合物 **IN-1b**(1.25 g, 5.36 mmol)、(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(974 mg, 8.04 mmol)和钛酸四乙酯(10 mL, 47.70 mmol)的混合物加热至 80°C 反应 3 小时，TLC 显示有少量原料剩余。反应液冷却至室温，倒入冰水(60 mL)中，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析得到黄色油状标题化合物 **IN-1c**(1.01 g, 收率 56%)。

第三步 (R)-2-甲基-N-((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 **IN-1d**

化合物 **IN-1c**(260 mg, 0.77 mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL)和水(0.05 mL)中, 降温至-60°C, 分批加入硼氢化钠(74 mg, 1.95 mmol), 加毕, 保持-60°C继续搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液中滴加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析得到白色固体标题化合物 **IN-1d**(150 mg, 收率 58%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43- 8.42 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)。

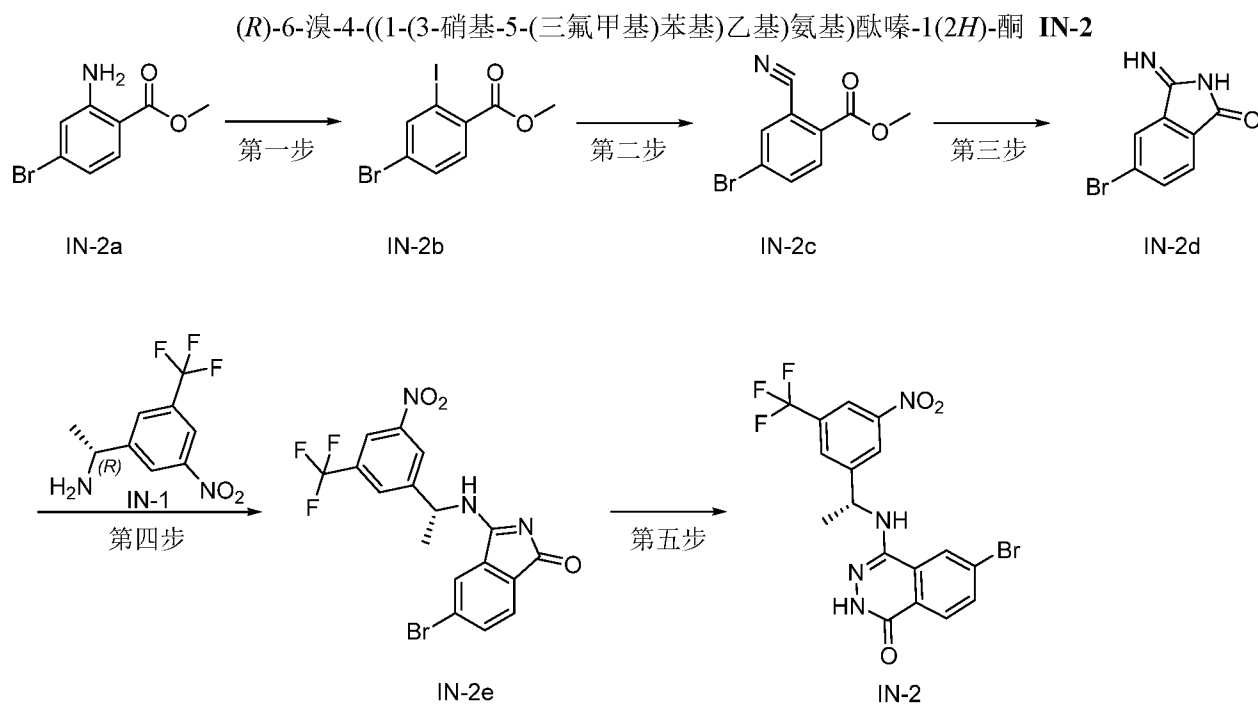
第四步 (R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙胺 **IN-1**

化合物 **IN-1d**(164 mg, 0.48 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 滴加浓盐酸(0.5 mL), 滴毕, 室温反应 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液滴加饱和碳酸钠水溶液调节 pH=8, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状标题化合物 **IN-1**(105 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: *m/z*=235.1[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (br, 2H), 1.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H)。

中间体 2



第一步 4-溴-2-碘苯甲酸甲酯 **IN-2b**

2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯 **IN-2a**(2.0 g, 8.70 mmol)分散在盐酸(20 mL, 120 mmol, 6M)中, 冷却至 0°C 左右, 滴加亚硝酸钠(360 mg, 5.22 mmol)的水(1 mL)溶液, 加毕, 继续反应 1 小时, 滴加碘化钾(1.4 g, 8.43 mmol), 加毕, 室温继续反应 2 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色油标题化合物 **IN-2b**(2.1 g, 收率 70%)。

第二步 4-溴-2-氰基苯甲酸甲酯 **IN-2c**

化合物 **IN-2b**(2.1 g, 6.16 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 室温下加入氰化亚铜(834 mg, 9.31 mmol), 升温至 60°C 反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼洗涤, 滤液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体标题化合物 **IN-2c**(1.2 g, 收率 80%)。

第三步 5-溴-3-氨基异咪唑-1-酮 **IN-2d**

化合物 **IN-2c**(1.2 g, 5.00 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 氮气保护下, 冷却至 0°C, 通入氨气至饱和后, 反应液缓慢恢复至室温反应 48 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液浓缩得到黄色固体标题化合物

IN-2d(1.05 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=225.0[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (br, 1H), 9.69 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

第四步 (*R*)-5-溴-3-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1*H*-异吲哚-1-酮 **IN-2c**

化合物 **IN-2d**(1.05 g, 粗品)和中间体 **IN-1**(1.6 g, 6.83 mmol)溶于异丙醇(50 mL)中, 加热至 90°C 反应 48 小时, TLC 检测部分原料剩余。反应液浓缩得到淡黄色固体标题化合物 **IN-2c**(2.3 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z = 442.0[M+H]^+$

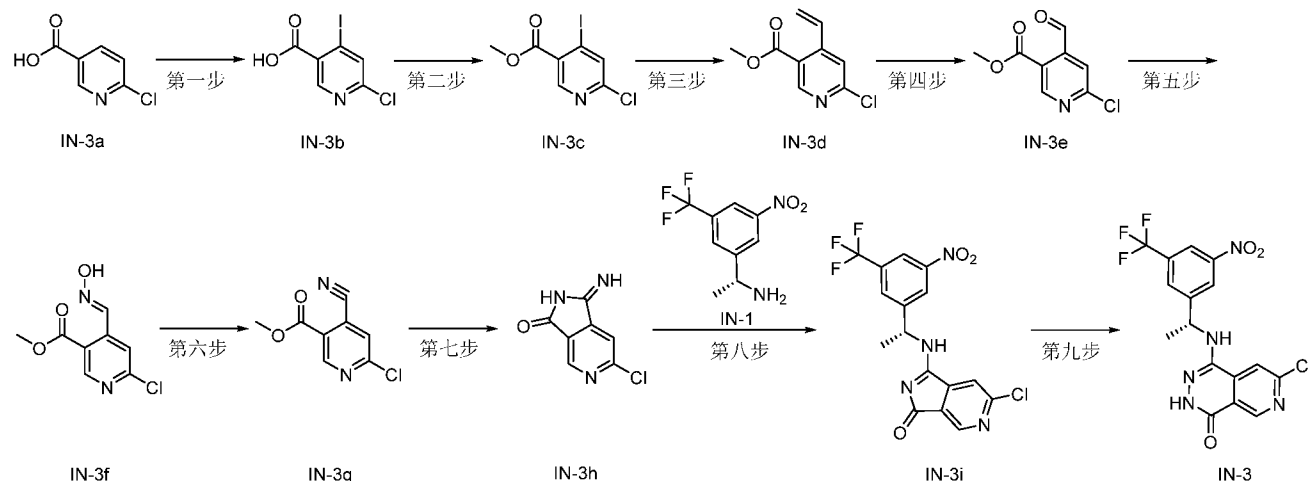
第五步 (*R*)-6-溴-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶-2(1*H*)-酮 **IN-2**

化合物 **IN-2c**(2.25 g, 粗品)溶于乙醇(40 mL)中, 室温下加入水合肼(636 mg, 10.16 mmol, 80%), 加热至 40°C 反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **IN-2**(1.1 g, 三步收率 48%)。

LCMS: $m/z = 457.0[M+H]^+$

中间体 3

(*R*)-7-氯-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4-(3*H*)-酮 **IN-3**



第一步 6-氯-4-碘烟酸 **IN-3b**

2,2,6,6-四甲基哌啶(11.2 g, 79.29 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 氮气保护下, 冷却至-60°C左右, 滴加正丁基锂(31.7 mL, 79.25 mmol, 2.5M), 加毕, 缓慢恢复至 0°C 反应半小时, 再冷却至-60°C左右, 分批加入 6-氯烟酸 **IN-3a**(5.0 g, 31.74 mmol), 加毕-60°C继续搅拌 1 小时, 滴加碘(9.7 g, 38.22 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 加毕, 缓慢恢复至室温反应过夜, TLC 显示大部分原料反应完。反应液加 1N 盐酸淬灭, 过滤, 滤饼洗涤干燥得到棕黄色固体标题化合物 **IN-3b**(4.7 g, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 6-氯-4-碘烟酸甲酯 **IN-3c**

化合物 **IN-3b**(4.7 g, 粗品)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入碳酸钾(6.9 g, 49.92 mmol), 室温搅 10 分钟后, 加入碘甲烷(4.7 g, 33.11 mmol), 室温反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到淡黄色固体标题化合物 **IN-3c**(2.0 g, 两步收率 21%)。

第三步 6-氯-4-乙烯基烟酸甲酯 **IN-3d**

化合物 **IN-3c**(3.0 g, 10.08 mmol)和乙烯基三氟乙酸钾(1.35g, 10.08 mmol)溶于 1,4-二氧六环(36 mL)和水(12 mL)中, 室温下加入三乙胺(3.06 g, 30.24 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物(200 mg, 0.24 mmol), 氮气置换 3 次, 加热至 80°C 反应 5 小时, LCMS 监测反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到淡黄色固体标题化合物

IN-3d(1.9 g, 收率 95%)。

LC-MS: $m/z=198.1[M+H]^+$

第四步 6-氯-4-甲酰基烟酸甲酯 **IN-3c**

化合物 **IN-3d**(1.8 g, 9.11 mmol)溶于乙醇(20 mL), 四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 室温下加入高碘酸钠(19.2 g, 89.76 mmol), 搅拌下滴加入钨酸钾(催化量)的水(少量)溶液, 加毕, 室温继续反应 0.5 小时, TLC 检测反应完全。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经柱层析纯化得到淡黄色油(放置固化)标题化合物 **IN-3e**(1.3 g, 收率 72%)。

第五步 (*E*)-6-氯-4-((羟基亚氨基)甲基)烟酸甲酯 **IN-3f**

化合物 **IN-3e**(1.0 g, 5.01 mmol)和羟胺磺酸(1.70 g, 15.04 mmol)溶于水(15 mL)中, 室温反应过夜, TLC 检测反应完全。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到类白色固体标题化合物 **IN-3f**(1.05 g, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS: $m/z=215.1[M+H]^+$

第六步 6-氯-4-氰基烟酸甲酯 **IN-3g**

化合物 **IN-3f**(1.05 g, 粗品)溶于三氯氧磷(10 mL)中, 加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 剩余物倒入冰水中, 用碳酸氢钠水溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体标题化合物 **IN-3g**(800 mg, 两步收率 81%)。

LCMS: $m/z=197.1[M+H]^+$

第七步 6-氯-1-亚氨基-1,2-二氢-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-酮 **IN-3h**

化合物 **IN-3g**(800 mg, 4.07 mmol)溶于甲醇(60 mL)中, 冷却至 0°C 左右, 通入氨气至饱和, 反应液缓慢升至室温反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液浓缩得淡黄色固体标题化合物 **IN-3h**(766 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS: $m/z=182.1[M+H]^+$

第八步 (*R*)-6-氯-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-酮 **IN-3i**

化合物 **IN-3h**(766 mg, 粗品)溶于异丙醇(30 mL)中, 室温下加入中间体 **IN-1**(988 mg, 4.22 mmol), 加热至 85°C 反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩得到黄色固体标题化合物 **IN-3i**(1.75 g, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS: $m/z=399.1[M+H]^+$

第九步 (*R*)-7-氯-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **IN-3**

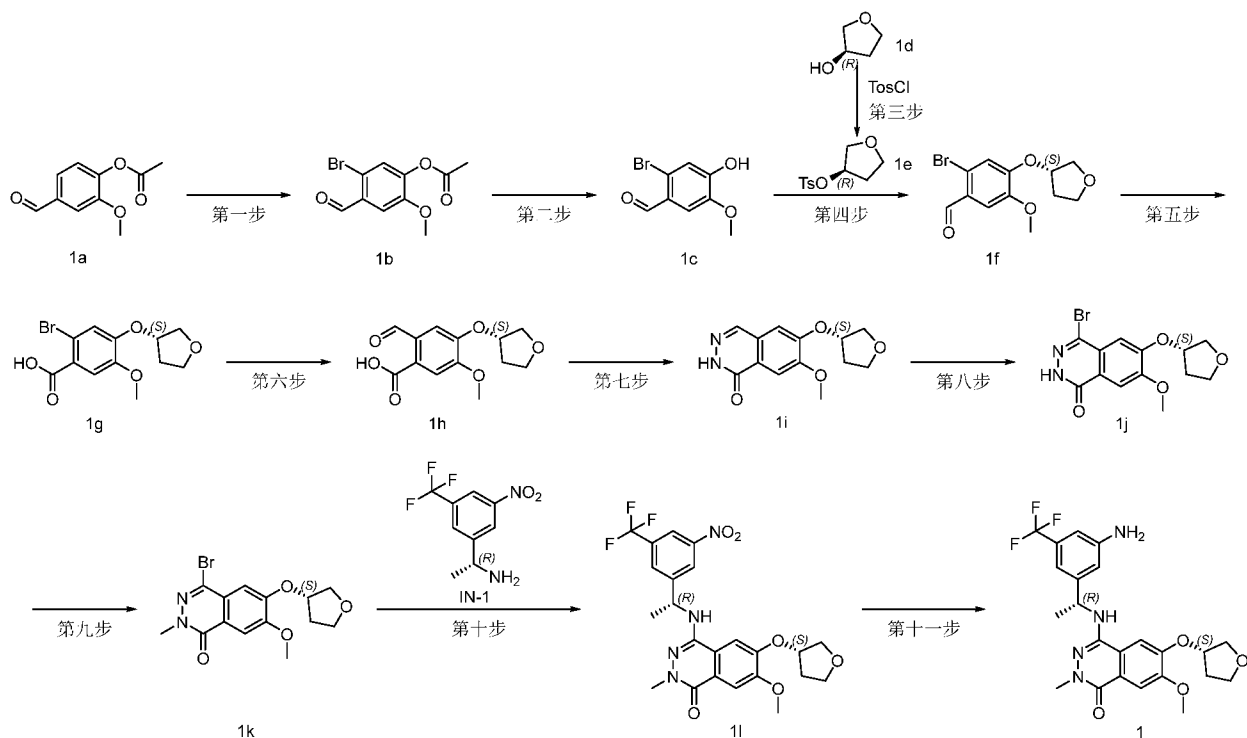
化合物 **IN-3i**(1.75 g, 粗品)溶于乙醇(15 mL)中, 室温下加入水合肼(579 mg, 9.25 mmol, 80%), 升温至 40°C 反应 1 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **IN-3**(1.0 g, 三步收率 59%)。

LCMS: $m/z=414.4[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 1.57 (d, $J=2.8$ Hz, 3H).

实施例 1

4-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-2-甲基-6-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(*2H*)-酮 **1**



第一步 5-溴-4-甲酰基-2-甲氧基苯基乙酸酯 **1b**

乙酰香兰素 **1a**(20.0 g, 103.0 mmol)和溴化钾(39.96 g, 335.8 mmol)溶于水(100 mL)中,冷却至 0°C,滴加液溴(18.27 g, 114.3 mmol)。加完升至室温搅拌 15 小时, TLC 显示原料少量剩余。反应液过滤,滤饼水洗干燥得标题化合物 **1b**(含水粗品),直接用于下一步。

第二步 2-溴-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛 **1c**

化合物 **1b**(粗品)溶于浓盐酸(400 mL, 6N)中,升温至 90°C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温,过滤,滤饼洗涤干燥得标题化合物 **1c**(16.8 g, 粗品),直接用于下一步。

第三步 (R)-3-羟基四氢呋喃对甲苯磺酸酯 **1e**

(R)-3-羟基四氢呋喃 **1d**(1.0 g, 11.35 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中,降温至 0°C,加入吡啶(2.5 g, 31.61 mmol),分批加入对甲苯磺酰氯(3.03 g, 15.89 mmol),升至室温反应过夜。反应液浓缩,加水稀释,水相用盐酸(3N)调节 pH=1,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析得到无色油状标题化合物 **1e**(2.57 g, 三步收率 93%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H)。

第四步 (S)-2-溴-5-甲氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲醛 **1f**

化合物 **1c**(3.7 g, 粗品), 化合物 **1e**(4.3 g, 17.75 mmol)和碳酸铯(7.8 g, 24.0 mmol)分散至 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中,升温至 100°C 反应过夜, LCMS 检测原料反应完全(TLC 显示原料和产品一个点)。反应液冷却至室温,乙酸乙酯稀释,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得标题化合物 **1f**(4.7 g, 粗品),直接用于下一步。

第五步 (S)-2-溴-5-甲氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸 **1g**

高锰酸钾(1.94 g, 12.29 mmol)和化合物 **1f**(3.7 g, 粗品)分散至水(120 mL)中,升温至 75°C 搅拌 5 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温,加水稀释,过滤,滤饼用水和乙酸乙酯洗涤,滤液分液,丢弃有机相,水相用乙酸乙酯萃取 1 次。合并水相,加入稀盐酸(1N)调至酸性,有大量白色固体析出,过滤,滤饼洗涤干燥得标题化合物 **1g**(2.0 g, 粗品),直接用于下一步。

LC-MS: *m/z*=317.02[M+H]⁺

第六步 (S)-2-甲酰基-5-甲氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸 **1h**

化合物 **1g**(2.4 g, 粗品)溶于四氢呋喃(50 mL)中,氮气保护下,冷却至 -78°C,滴加正丁基锂(6.8 mL, 17.0 mmol, 2.5M 正己烷溶液),加完 -78°C 搅拌半小时,滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺(719 mg, 9.84 mmol),加完缓慢升至室温, TLC 检测反应完全。反应液加稀盐酸(1N)调至弱酸性,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐

水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品硅胶柱层析纯化得标题化合物 **1h**(1.4 g, 三步收率 21%)。

第七步 (S)-7-甲氧基-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮 **1i**

化合物 **1h**(1.0 g, 3.76 mmol)和水合肼水溶液(1.96 g, 31.36 mmol, 80%)溶于异丙醇(10 mL)中，升温至 80°C 搅拌 3 小时，TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温，加水稀释，浓缩去除异丙醇，有固体析出，过滤，滤饼洗涤干燥得标题化合物 **1i**(800 mg, 粗品)，直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=263.1[M+H]^+$

第八步 (S)-4-溴-7-甲氧基-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮 **1j**

化合物 **1i**(500 mg, 粗品)，苄基三甲基三溴化铵(1.49 g, 3.82 mmol)和碳酸钾(528 mg, 3.82 mmol)分散至 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，升温至 40°C 搅拌 5 小时，TLC 检测原料基本反应完全。反应液加入乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗，水洗，浓缩，粗品 Prep-TLC 纯化得标题化合物 **1j**(538 mg, 两步收率 67%)。

第九步 (S)-4-溴-7-甲氧基-2-甲基-6-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮 **1k**

化合物 **1j**(492 mg, 1.44 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，加入氯化钠(699 mg, 1.73 mmol, 60%)，室温搅拌 30 分钟，加入碘甲烷(409 mg, 2.88 mmol)，室温搅拌 2 小时，TLC 检测原料基本反应完全。反应液加水，有白色固体析出，过滤，滤饼洗涤干燥得标题化合物 **1k**(461 mg, 粗品)，直接用于下一步。

第十步 7-甲氧基-2-甲基-4-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮 **1l**

化合物 **1k**(161 mg, 粗品)，中间体 **IN-1**(130 mg, 0.56 mmol)，叔丁醇钾(101 mg, 0.90 mmol)，BINAP(13 mg, 0.02 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0.02 mmol)分散至 1,4-二氧六环(5 mL)中，氮气保护下，升温至 100°C 搅拌过夜。TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温，垫硅藻土助滤，滤饼乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩，粗品 Prep-TLC 纯化得标题化合物 **1l**(50 mg, 两步收率 20%)。

LC-MS: $m/z=509.2[M+H]^+$

第十一步 4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-2-甲基-6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1(2H)-酮 **1**

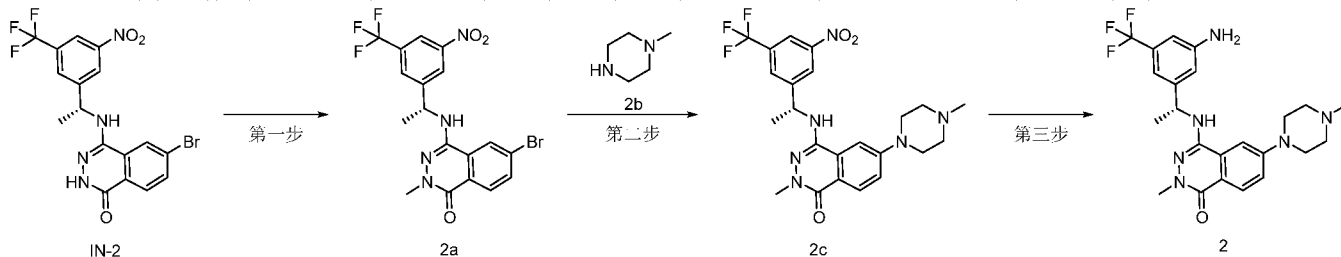
化合物 **1l**(52 mg, 0.10 mmol)和钯/碳(5 mg, 10%)分散至甲醇(5 mL)中，氢气氛围下室温反应 3 小时，TLC 检测原料基本反应完全。反应液硅藻土助滤，滤饼甲醇洗，滤液浓缩，粗品 Prep-TLC 纯化得标题化合物 **1**(22 mg, 收率 46%)。

LC-MS: $m/z=479.2[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.99 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.25% purity by HPLC)

实施例 2

(R)-4-(((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2H)-酮 **2**



第一步 (R)-6-溴-2-甲基-4-(((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 **2a**

中间体 **IN-2**(300 mg, 0.66 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，加入碳酸钾(182 mg, 1.32 mmol)，室温搅拌 5 分钟后，加入碘甲烷(280 mg, 1.97 mmol)，室温反应过夜，TLC 检测原料反应完全。反应液加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到黄色固体标题化合物 **2a**(280 mg, 粗品)，直接用于下一步

第二步 (R)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 **2c**

化合物 **2a**(280 mg, 粗品)和 *N*-甲基哌嗪 **2b**(298 mg, 2.97 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)中，室温下加

入碳酸铯(384 mg, 1.18 mmol), BINAP(60 mg, 0.10 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 mg, 0.06 mmol), 氮气置换 3 次后, 加热至 100°C 反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到棕黄色固体标题化合物 **2c**(240 mg, 两步收率 74%)。

LCMS: $m/z = 491.2[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步 (*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **2**

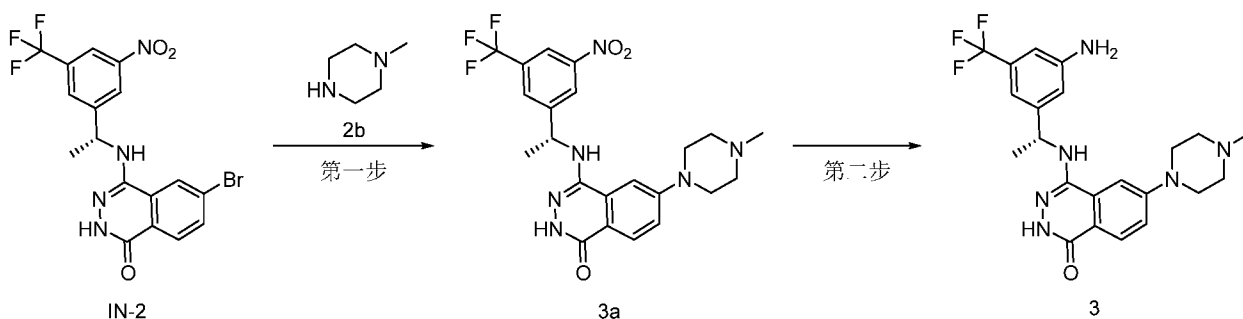
化合物 **2c**(240 mg, 0.49 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)和甲醇(3 mL)中, 加入钯/碳(50 mg, 10%), 滴加浓盐酸(3 滴), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用氨甲醇溶液中和, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到淡黄色固体标题化合物 **2**(126 mg, 收率 56%)。

LCMS: $m/z = 461.3[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.58 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (99.72% purity by HPLC)

实施例 3

(*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **3**



第一步 (*R*)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **3a**

中间体 **IN-2**(200 mg, 0.44 mmol)和 *N*-甲基哌嗪 **2b**(219 mg, 2.19 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 室温下加入碳酸铯(430 mg, 1.32 mmol)、BINAP(40 mg, 0.06 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0.04 mmol), 氮气置换 3 次后, 加热至 100°C 反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得到棕黄色固体标题化合物 **3a**(48 mg, 收率 23%)。

第二步 (*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **3**

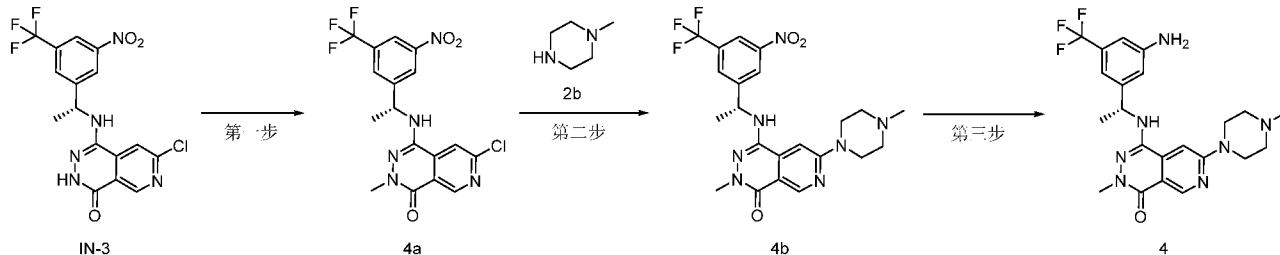
化合物 **3a**(48 mg, 0.10 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)和甲醇(3 mL)中, 加入钯/碳(50 mg, 10%), 滴加浓盐酸(2 滴), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用氨甲醇溶液中和, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到淡黄色固体标题化合物 **3**(20 mg, 收率 44%)。

LCMS: $m/z = 447.3[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.95-4.83 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (97.85% purity by HPLC)

实施例 4

(*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **4**



第一步 (*R*)-7-氯-3-甲基-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **4a**

中间体 **IN-3**(460 mg, 1.11 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入碳酸钾(268 mg, 1.94 mmol), 室

温搅拌 5 分钟后, 加入碘甲烷(275 mg, 1.94 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, TLC 检测反应基本完全。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体标题化合物 **4a**(430 mg, 收率 90%)。

LCMS: $m/z=428.2[M+H]^+$

第二步 (*R*)-3-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **4b**

化合物 **4a**(150 mg, 0.35 mmol)溶于二氧六环(10 mL)中, 室温下加入碳酸铯(352 mg, 1.08 mmol), *N*-甲基哌嗪(180 mg, 1.80 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0.05 mmol)和 BINAP(50 mg, 0.08 mmol), 氮气置换 3 次后, 加热至 100°C 反应 5 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **4b**(105 mg, 收率 61%)。

LCMS: $m/z=492.2[M+H]^+$

第三步 (*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **4**

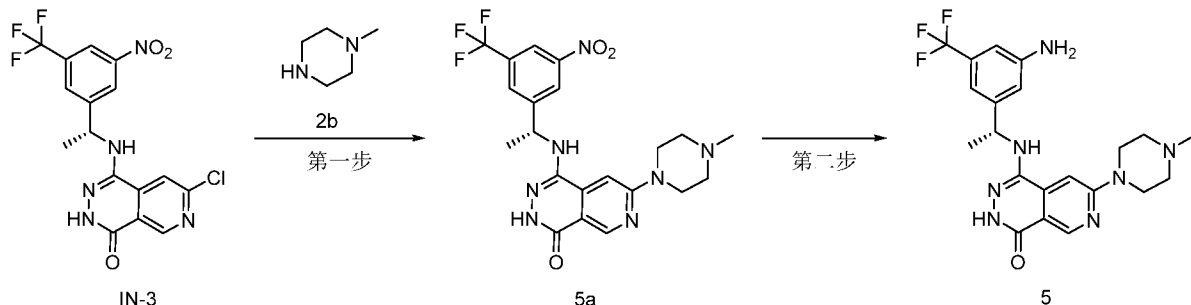
化合物 **4b**(105 mg, 0.21 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)和甲醇(2 mL)中, 加入浓盐酸(3 滴)和 10%钯/碳(催化量), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用氨甲醇溶液中和, 垫硅藻土过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **4**(70 mg, 收率 70%)。

LCMS: $m/z=462.3[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.96% purity by HPLC)

实施例 5

(*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **5**



第一步 (*R*)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **5a**

中间体 **IN-3**(150 mg, 0.36 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 室温下加入碳酸铯(352 mg, 1.08 mmol), *N*-甲基哌嗪 **2b**(180 mg, 1.80 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0.05 mmol)和 BINAP(50 mg, 0.08 mmol), 氮气置换 3 次后, 加热至 100°C 反应过夜, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **5a**(40 mg, 粗品)(TLC 纯度约 60%), 直接用于下一步。

第二步 (*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **5**

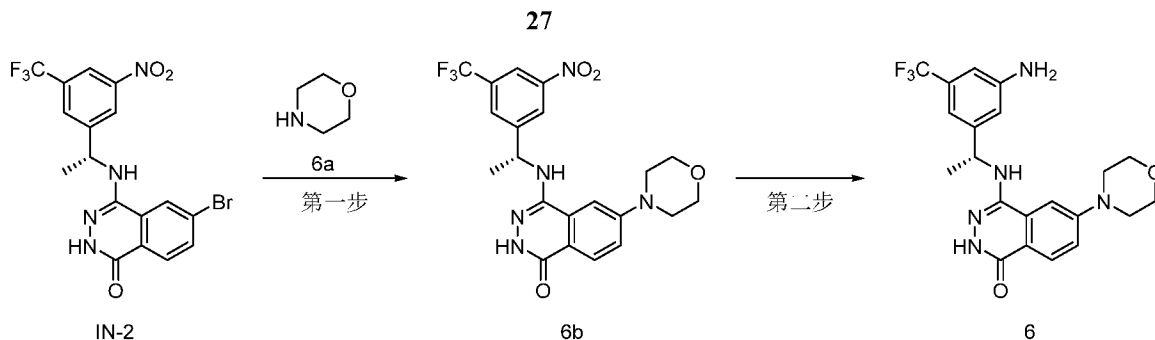
化合物 **5a**(40 mg, 粗品)溶于乙酸乙酯(5 mL)和甲醇(1 mL)中, 加入浓盐酸(2 滴)和 10%钯/碳(催化量), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用氨甲醇中和后, 垫硅藻土过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **5**(12 mg, 两步收率 7%)。

LCMS: $m/z=448.3[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (97.91% purity by HPLC)

实施例 6

(*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-吗啉代哒嗪-1(2*H*)-酮 **6**



第一步 (R)-6-吗啉代-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 **6b**

氮气保护下,将中间体 **IN-2**(200 mg, 0.44 mmol)和吗啉 **6a**(381 mg, 4.37 mmol)溶于1,4-二氧六环(20 mL)中,室温下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82 mg, 0.09 mmol), BINAP(82 mg, 0.13 mmol)和碳酸铯(428 mg, 1.31 mmol),升温至 100°C 反应过夜,TLC 检测原料反应完全。反应液浓缩,粗品硅胶柱层析纯化得到标题化合物 **6b**(55 mg, 收率 27%)。

LC-MS: $m/z=464.2[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步 (R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-吗啉代酞嗪-1(2H)-酮 **6**

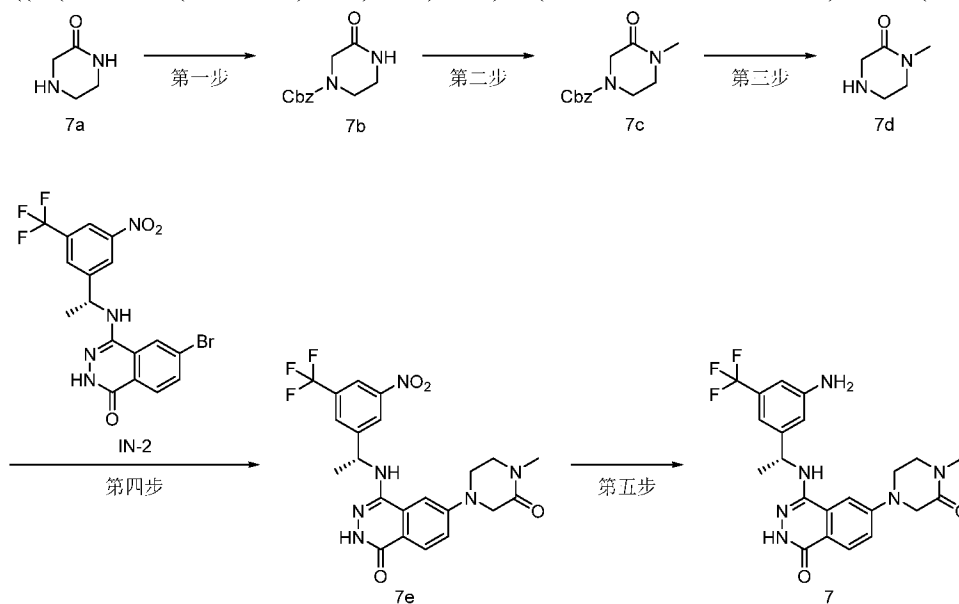
化合物 **6b**(55 mg, 0.12 mmol)溶于甲醇(10 mL)中,加入钯/碳(20 mg, 10%),氢气氛围下室温反应 2 小时,TLC 检测反应完全。反应液过滤,滤液浓缩,粗品经 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **6**(16 mg, 收率 31%)。

LC-MS: $m/z=434.2[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (96.33% purity by HPLC)

实施例 7

(R)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)酞嗪-1(2H)-酮 **7**



第一步 3-氧代哌嗪-1-甲酸苄酯 **7b**

2-哌嗪酮 **7a**(1.0 g, 9.99 mmol)溶于乙酸乙酯(20 mL)中,加入水(20 mL)和碳酸钠(3.2 g, 30.19 mmol),室温搅拌 10 分钟,冷却至 0°C ,缓慢滴加氯甲酸苄酯(2.1 g, 12.31 mmol),加毕室温搅拌过液,TLC 检测反应完全。反应液乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **7b**(2.3 g, 收率 98%)。

LC-MS: $m/z=235.1[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步 4-甲基-3-氧代哌嗪-1-甲酸苄酯 **7c**

化合物 **7b**(2.3 g, 9.82 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中,冷却至 0°C ,分批加入氢化钠(780 mg, 19.50 mmol, 60%),加毕继续搅拌 20 分钟,加入碘甲烷(2.8 g, 19.73 mmol),升至室温搅拌 2 小时。反应液

加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **7c**(2.0 g, 收率 82%)。

LC-MS: $m/z=249.1$ $[M+H]^+$

第三步 1-甲基哌嗪-2-酮 **7d**

化合物 **7c**(2.0 g, 8.06 mmol)溶于乙酸乙酯(30 mL)中, 加入钯/碳(1.0 g, 10%), 氢气氛围下室温反应过夜, TLC 检测反应完全。反应液过滤, 滤饼乙酸乙酯淋洗 3 次, 滤液浓缩得到标题化合物 **7d**(950 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=115.2$ $[M+H]^+$

第四步 (*R*)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)胺)酞嗪-1(2*H*)-酮 **7e**

化合物 **7d**(200 mg, 0.44 mmol)和中间体 **IN-2**(75 mg, 0.66 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 室温下加入 $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0.09 mmol)、BINAP(82 mg, 0.13 mmol)和碳酸铯(328 mg, 1.01 mmol), 加热至 100°C 反应 4 小时。反应液浓缩, 粗品硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **7e**(38 mg, 两步收率 18%)。

LC-MS: $m/z=491.2$ $[M+H]^+$

第五步 (*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **7**

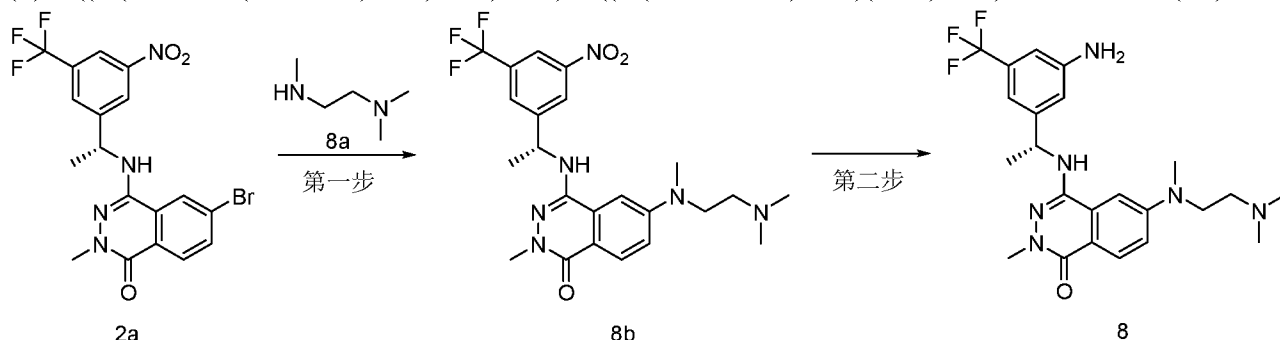
化合物 **7e**(38 mg, 0.08 mmol)溶于乙酸乙酯(15 mL)中, 加入钯/碳(50 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **7**(18 mg, 收率 51%)。

LC-MS: $m/z=461.2$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56-7.35 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.10-4.78 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.33% purity by HPLC)

实施例 8

(*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2*H*)-酮 **8**



第一步 (*R*)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **8b**

化合物 **2a**(100 mg, 0.21 mmol)和 N,N,N',N' -三甲基乙二胺 **8a**(109 mg, 1.07 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 室温下加入 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.04 mmol)、BINAP(40 mg, 0.06 mmol)和碳酸铯(140 mg, 0.43 mmol), 加热至 100°C 反应 4 小时。反应液浓缩, 粗品硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **8b**(50 mg, 收率 48%)。

LC-MS: $m/z=493.3$ $[M+H]^+$

第二步 (*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2*H*)-酮 **8**

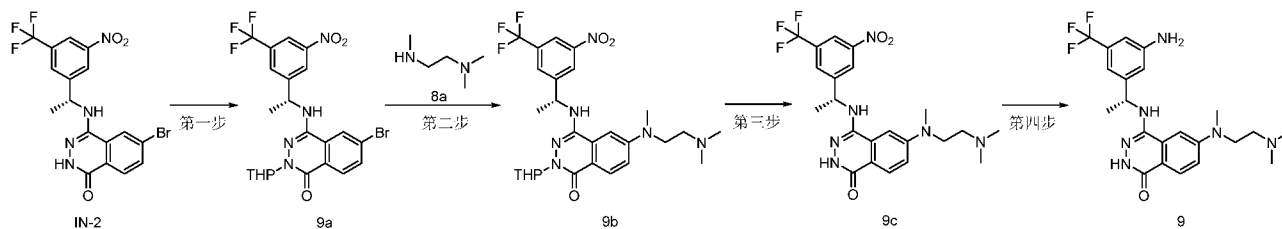
化合物 **8b**(50 mg, 0.10 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)中, 加入钯/碳(30 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **8**(28 mg, 收率 60%)。

LC-MS: $m/z=463.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 6.93-6.84 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.01-4.86 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.53% purity by HPLC)

实施例 9

(*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **9**



第一步 6-溴-4-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)酞嗪-1(2H)-酮 **9a**

中间体 **IN-2**(500 mg, 1.09 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中,加入 3,4-二氢-2H-吡喃(276 mg, 3.28 mmol)和对甲苯磺酸吡啶盐(55 mg, 0.22 mmol),加热回流反应 3 小时,TLC 检测还剩大部分原料。补加 3,4-二氢-2H-吡喃(276 mg, 3.28 mmol),加热回流反应过夜,TLC 检测还剩一大半原料没有反应。补加 3,4-二氢-2H-吡喃(460 mg, 5.47 mmol),加热回流反应过夜,TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温,浓缩,粗品经硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **9a**(620 mg, 收率 105%)。

LC-MS: $m/z=541.0$ $[M+H]^+$

第二步 6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)酞嗪-1(2H)-酮 **9b**

化合物 **9a**(150 mg, 0.28 mmol)和 *N,N,N'*-三甲基乙二胺 **8a**(142 mg, 1.39 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中,室温下加入 $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0.06 mmol)、BINAP(52 mg, 0.08 mmol)和碳酸铯(183 mg, 0.56 mmol),加热至 100°C 反应 3 小时。反应液浓缩,粗品硅胶柱层析提纯得到标题化合物 **9b**(90 mg, 收率 58%)。

LC-MS: $m/z=563.3$ $[M+H]^+$

第三步 (*R*)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 **9c**

化合物 **9b**(90 mg, 0.16 mmol)溶于盐酸/甲醇(5 mL, 20.0 mmol, 4M)中,室温搅拌 1 小时,TLC 检测反应完全。反应液氨甲醇中和后浓缩,粗品经 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **9c**(70 mg, 收率 82%)。

LC-MS: $m/z=479.2$ $[M+H]^+$

第四步 (*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 **9**

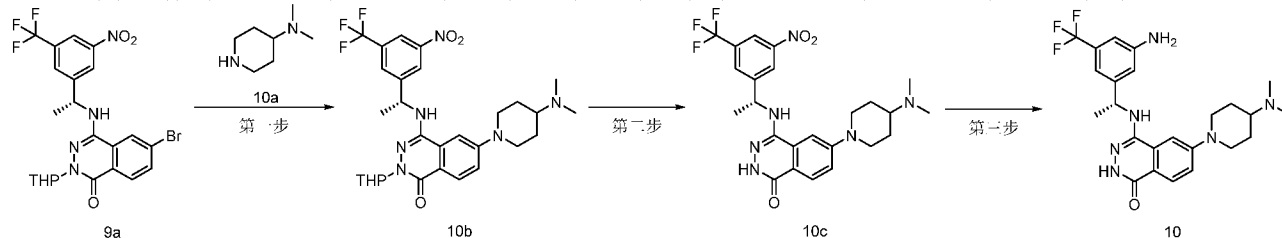
化合物 **9c**(70 mg, 0.15 mmol)溶于乙酸乙酯(5 mL)和甲醇(3 mL)中,氢气氛围室温反应 2 小时。反应液过滤,滤液浓缩,粗品 Prep-TLC 提纯得到标题化合物 **9**(18 mg, 收率 28%)。

LC-MS: $m/z=449.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.53% purity by HPLC)

实施例 10

(*R*)-4-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)酞嗪-1(2H)-酮 **10**



第一步 6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)酞嗪-1(2H)-酮 **10b**

化合物 **9a**(150 mg, 0.28 mmol)和 4-二甲氨基哌啶 **10a**(178 mg, 1.39 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中,室温下加入 $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0.06 mmol)、BINAP(52 mg, 0.08 mmol)和碳酸铯(183 mg, 0.56 mmol),加热至 100°C 反应过夜。反应液浓缩,粗品 Prep-TLC 提纯得到标题化合物 **10b**(90 mg, 收率 55%)。

LC-MS: $m/z=589.3$ $[M+H]^+$

第二步 (*R*)-6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮

10c

化合物 **10b**(90 mg, 0.15 mmol)溶于盐酸/甲醇(5 mL, 20.0 mmol, 4M)中, 室温搅拌 2 小时。反应液浓缩得到标题化合物 **10c**(70 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=505.3$ $[M+H]^+$

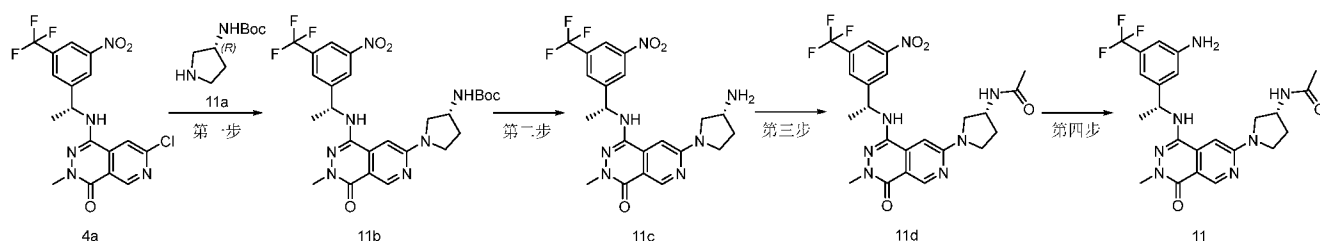
第三步 (*R*)-4-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **10**
化合物 **10c**(70 mg, 粗品)溶于乙酸乙酯(5 mL)和甲醇(3 mL)中, 氢气氛围下室温反应 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品 Prep-TLC 提纯得到标题化合物 **10**(36 mg, 两步收率 54%)。

LC-MS: $m/z=475.3$ $[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.97 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (97.80% purity by HPLC)

实施例 11

N-((*R*)-1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺 **11**



第一步 ((*R*)-1-(3-甲基-1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **11b**

化合物 **4a**(130 mg, 0.30 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)中, 室温下加入(*R*)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷 **11a**(169 mg, 0.91 mmol), Pd₂(dba)₃(40 mg, 0.04 mmol), BINAP(40 mg, 0.06 mmol)和碳酸铯(198 mg, 0.61 mmol), 氮气置换 3 次, 加热至 100°C 反应过夜, TLC 显示原料反应完。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析得到黄色固体标题化合物 **11b**(190 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=578.3$ $[M+H]^+$

第二步 7-((*R*)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **11c**

化合物 **11b**(190 mg, 粗品)溶于盐酸乙醇溶液(3 mL, 12 mmol, 4M)中, 室温反应 1 小时, TLC 显示原料反应完。反应液滴加碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得到黄色油标题化合物 **11c**(90 mg, 两步收率 63%)。

LC-MS: $m/z=478.2$ $[M+H]^+$

第三步 *N*-((*R*)-1-(3-甲基-1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺 **11d**

化合物 **11c**(50 mg, 0.10 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三乙胺(44 mg, 0.43 mmol)和醋酸酐(23 mg, 0.22 mmol), 室温反应 1 小时, TLC 显示原料反应完。反应液加水, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **11d**(57 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=520.2$ $[M+H]^+$

第四步 *N*-((*R*)-1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺 **11**

化合物 **11d**(57 mg, 粗品)溶于乙醇(10 mL)和水(3 mL)中, 室温下加入还原铁粉(30 mg, 0.54 mmol)和氯

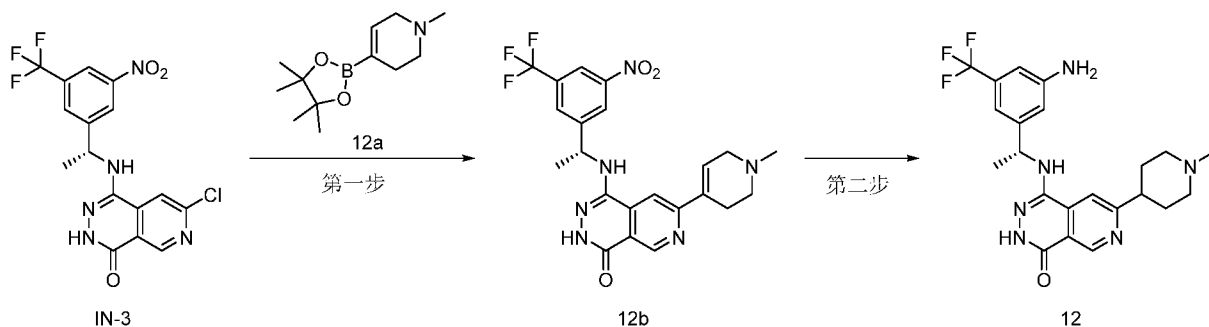
化铵(27 mg, 0.50 mmol), 加热至 90°C 反应 2 小时, TLC 显示原料反应完。反应液降至室温, 过滤, 滤液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得到淡黄色固体标题化合物 **11**(25 mg, 两步收率 47%)。

LC-MS: $m/z=490.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). (97.19% purity by HPLC)

实施例 12

(*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-4(3*H*)-酮 **12**



第一步 (*R*)-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-4-(3*H*)-酮 **12b**

中间体 **IN-3**(130 mg, 0.31 mmol)和 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 **12a**(105 mg, 0.47 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 室温下依次加入碳酸钠(67 mg, 0.63 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(26 mg, 0.03 mmol), 氮气置换多次, 升温至 100°C 搅拌 3 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体标题化合物 **12b**(130 mg, 收率 87%)。

LC-MS: $m/z=475.2$ $[M+H]^+$

第二步 (*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-4(3*H*)-酮 **12**

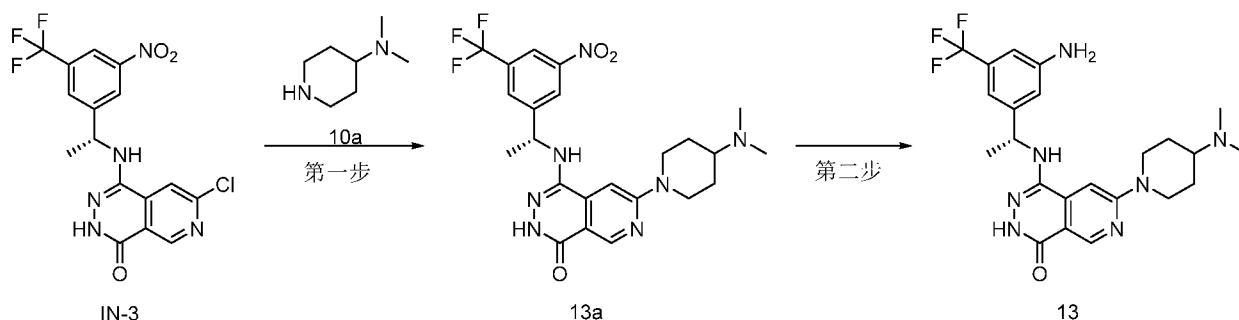
化合物 **12b**(120 mg, 0.25 mmol)溶于乙酸乙酯(4 mL)和甲醇(1 mL)中, 加入浓盐酸(2 滴)和钯/碳(催化量, 10%), 氢气氛围下室温搅拌 5 小时, LCMS 显示主要为产物。反应液加氨甲醇溶液调节 pH 为碱性, 垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得白色固体标题化合物 **12**(31 mg, 收率 27%)。

LC-MS: $m/z=447.2$ $[M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.15 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.50 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). (95.98% purity by HPLC)

实施例 13

(*R*)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-4(3*H*)-酮 **13**



第一步 (*R*)-7-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉

-4(3H)-酮 13a

中间体 IN-3(100 mg, 0.24 mmol)溶于4-二甲氨基哌啶 10a(310 mg, 2.42 mmol)中, 室温下滴加二甲基亚砜(3滴), 升温至 80°C 搅拌 3 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 13a(140 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=506.3[M+H]^+$

第二步 (R)-1-((1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 13

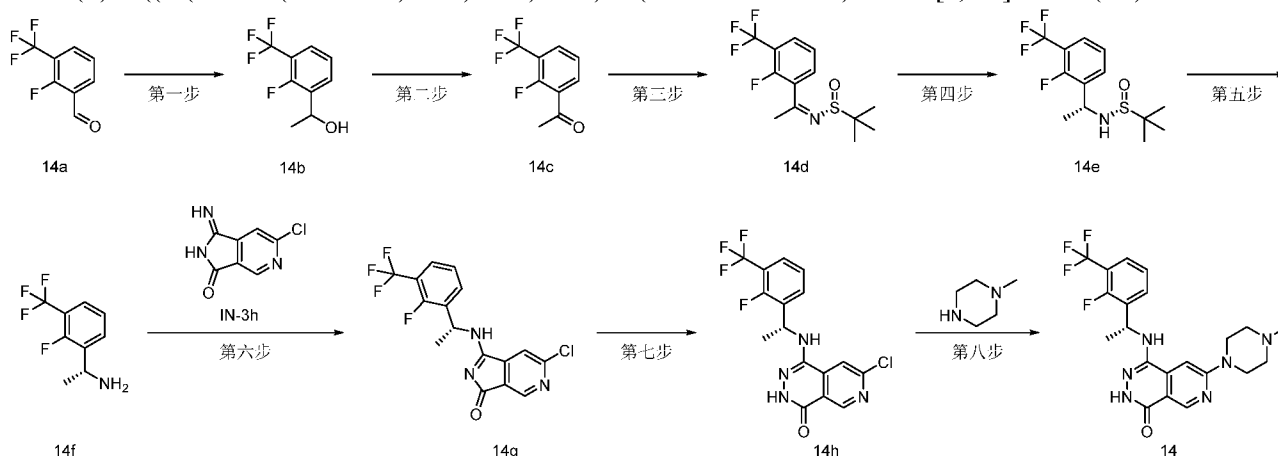
化合物 13a(130 mg, 粗品)溶于乙醇(4 mL)和水(2 mL)中, 室温下加入铁粉(72 mg, 1.29 mmol)和氯化铵(70 mg, 1.31 mmol), 升温至 80°C 搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全。反应液趁热过滤, 滤饼乙醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得白色固体标题化合物 13(7.7 mg, 两步收率 6%)。

LC-MS: $m/z=476.3[M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.17 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (97.49% purity by HPLC)

实施例 14

(R)-1-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 14



第一步 1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙醇 14b

2-氟-3-三氟甲基苯甲醛 14a(10.0 g, 52.05 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)中, 冷却至 0°C, 慢慢滴加甲基溴化镁(9.3 g, 78.00 mmol), 滴毕, 缓慢升至室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液倒入饱和氯化铵水溶液中淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 14b(11.1 g, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 2-氟-3-(三氟甲基)苯乙酮 14c

化合物 14b(11.1 g, 粗品)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冷却至 0°C, 氮气置换多次, 加入戴斯马丁试剂(26.9 g, 63.42 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液也倒入饱和碳酸钠水溶液中淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色液体标题化合物 14c(7.3 g, 两步收率 68%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.06 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

第三步 (R,Z)-N-(1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 14d

化合物 14c(7.3 g, 35.41 mmol)溶于钛酸四乙酯(80 mL)中, 室温下加入(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(12.9 g, 106.4 mmol), 加毕, 缓慢升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液倒入剧烈搅拌的冰水中, 持续搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼反复用乙酸乙酯洗涤, 滤液乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 14d(11.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=310.1[M+H]^+$

第四步 (R)-N-((R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 14e

化合物 **14d**(11.0 g, 粗品)溶于四氢呋喃(120 mL)和水(2 mL)中, 降温至 -60°C 左右, 然后分批加入硼氢化钠(4.0 g, 105.7 mmol)。加毕继续反应 2 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液倒入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相水洗多次, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状标题化合物 **14e**(3.4 g, 两步收率 28%)。

LC-MS: $m/z=312.1[M+H]^+$

第五步 (*R*)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙胺 **14f**

化合物 **14e**(3.4 g, 10.92 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入浓盐酸(800 mg, 21.8 mmol), 升温至 80°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 有机相饱和盐水洗, 硫酸钠干燥, 浓缩得黄色液体标题化合物 **14f**(2.0 g, 收率 87%)。

LC-MS: $m/z=208.1[M+H]^+$

第六步 (*R*)-6-氯-1-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-酮 **14g**

化合物 **IN-3h**(400 mg, 2.20 mmol)和化合物 **14f**(411 mg, 1.98 mmol)溶于异丙醇(15 mL)中, 加热至 90°C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩得到黄色固体标题化合物 **14g**(800 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步 (*R*)-7-氯-1-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **14h**

化合物 **14g**(800 mg, 粗品)溶于乙醇(10 mL)中, 室温下加入水合肼(300 mg, 4.79 mmol, 80%), 加热至 40°C 反应 1 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **14h**(340 mg, 两步收率 44%)。

第八步 (*R*)-1-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **14**

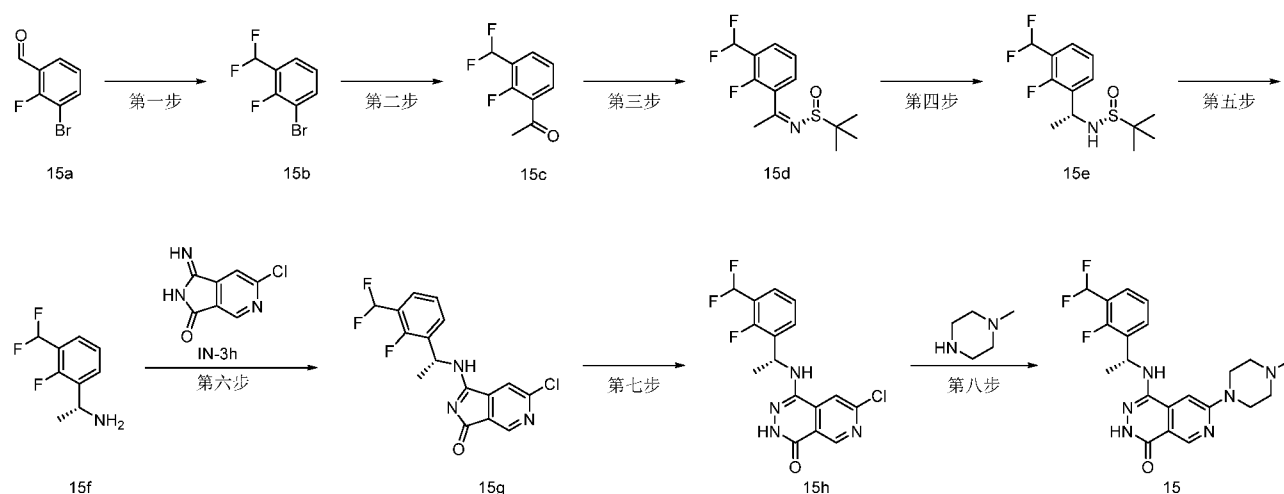
化合物 **14h**(80 mg, 0.21 mmol)和 *N*-甲基哌嗪(105 mg, 1.05 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 室温下依次加入 BINAP(30 mg, 0.048 mmol), 醋酸钯(30 mg, 0.13 mmol)和叔丁醇钠(81 mg, 0.84 mmol), 氮气置换 3 次, 加热至 100°C 反应 5 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到类白色固体标题化合物 **14**(20 mg, 收率 21%)。

LC-MS: $m/z=451.2[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 2.60 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (99.25% purity by HPLC)

实施例 15

(*R*)-1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **15**



第一步 1-溴-3-二氟甲基-2-氟苯 **15b**

2-氟-3-溴苯甲醛 **15a**(10.0 g, 49.26 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冷却至 0°C , 慢慢滴加二乙胺基三氟化硫(15.9 g, 98.64 mmol), 滴毕, 缓慢升至室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶

柱层析纯化得黄色液体标题化合物 **15b**(8.1 g, 收率 73%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H).

第二步 1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙酮 **15c**

化合物 **15b**(8.1 g, 36.00 mmol)溶于1,4-二氧六环(80 mL)中, 室温下依次加入三乙胺(9.1 g, 89.93 mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(15.6 g, 43.20 mmol), 氮气鼓泡 15 分钟, 加入双三苯基膦二氯化钯(250 mg, 0.36 mmol), 氮气置换多次, 升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 加入稀盐酸(14.4 mL, 72.0 mmol, 5M), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色液体标题化合物 **15c**(5.6 g, 收率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

第三步 (*R,Z*)-*N*-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **15d**

化合物 **15c**(5.6 g, 29.76 mmol)溶于钛酸四乙酯(50 mL)中, 室温下加入(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(10.8 g, 89.11 mmol), 缓慢升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 倒入剧烈搅拌的冰水中, 持续搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼反复用乙酸乙酯洗涤, 滤液乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状标题化合物 **15d**(9.5 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: *m/z* = 292.1[M+H]⁺

第四步 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **15e**

化合物 **15d**(9.5 g, 粗品)溶于四氢呋喃(100 mL)和水(2 mL)中, 降温至 -60°C 左右, 分批加入硼氢化钠(3.7 mg, 97.80 mmol), 加毕, 缓慢升温至室温继续反应 2 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液倒入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状标题化合物 **15e**(2.9 g, 两步收率 33%)。

LC-MS: *m/z* = 294.1[M+H]⁺

第五步 (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺 **15f**

化合物 **15e**(2.9 g, 9.88 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 室温下加入浓盐酸(720 mg, 19.8 mmol), 升温至 80°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液冷却至室温, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得棕色液体标题化合物 **15f**(2.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: *m/z* = 190.1[M+H]⁺

第六步 (*R*)-6-氯-1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-酮 **15g**

化合物 **IN-3h**(400 mg, 2.20 mmol)和化合物 **15f**(375 mg, 1.98 mmol)溶于异丙醇(15 mL)中, 加热至 90°C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩得到黄色固体标题化合物 **15g**(826 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步 (*R*)-7-氯-1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **15h**

化合物 **15g**(800 mg, 粗品)溶于乙醇(10 mL)中, 加入水合肼(300 mg, 4.79 mmol, 80%), 反应液加热至 40°C 反应 1 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **15h**(360 mg, 三步收率 46%)。

第八步 (*R*)-1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **15**

化合物 **15h**(80 mg, 0.22 mmol)和 *N*-甲基哌嗪(220 mg, 2.20 mmol)溶于二甲基亚砜(0.5 mL)中, 加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 析出固体, 过滤, 滤饼洗涤得到粗品, 经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **15**(43 mg, 收率 46%)。

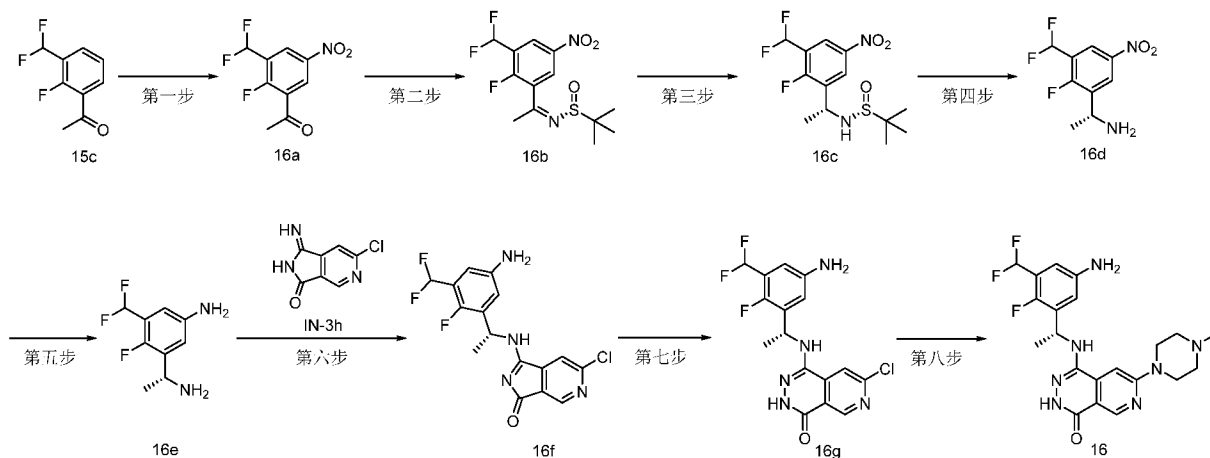
LC-MS: *m/z* = 433.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H),

3.77 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (97.61% purity by HPLC)

实施例 16

(*R*)-1-((1-(5-氨基-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮
16



第一步 1-(3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯基)乙-1-酮 **16a**

硝酸钾(45.6 g, 0.45 mmol)溶于浓硫酸(100 mL)中, 室温搅拌 30 分钟, 冷却至 0°C 左右, 缓慢滴加化合物 **15c**(8.5 g, 45.18 mmol), 0°C 搅拌 5 分钟, TLC 显示反应完全。反应液慢慢加入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和碳酸氢钠水溶液洗, 饱和盐水洗, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得淡黄色液体标题化合物 **16a**(9.0 g, 收率 86%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88-8.86 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 7.12-6.85 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).

第二步 (*R,Z*)-*N*-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **16b**

化合物 **16a**(9.0 g, 38.60 mmol)分散在钛酸四乙酯(90 mL)中, 室温下加入(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(7.0 g, 57.76 mmol), 缓慢升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 倒入剧烈搅拌的冰水中, 持续搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼反复用乙酸乙酯洗涤, 滤液乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状标题化合物 **16b**(9.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z = 337.1$ [M+H]⁺

第三步 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **16c**

化合物 **16b**(9.0 g, 粗品)溶于四氢呋喃(150 mL)和水(2 mL)中, 降温至 -60°C 左右, 分批加入硼氢化钠(3.1 g, 81.95 mmol), 加毕, 缓慢升温至室温继续反应 2 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液倒入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得棕色油状标题化合物 **16c**(2.8 g, 两步收率 21%)。

LC-MS: $m/z = 339.1$ [M+H]⁺

第四步 (*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟-5-硝基苯基)乙-1-胺 **16d**

化合物 **16c**(2.8 g, 8.28 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入浓盐酸(1.4 mL, 16.52 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液冷却至室温, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得棕色液体, 放置固化成棕色固体标题化合物 **16d**(1.8 g, 收率 95%)。

LC-MS: $m/z = 235.1$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76-8.74 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

第五步 (*R*)-3-(1-氨基乙基)-5-(二氟甲基)-4-氟苯胺 **16e**

化合物 **16d**(300 mg, 1.28 mmol)溶于乙醇和水(6 mL/2 mL)中, 室温下加入还原铁粉(358 mg, 6.41 mmol)和氯化铵(346 mg, 6.69 mmol), 加热至 90°C 反应 2 小时, TLC 检测显示反应完全。反应液冷却至室温, 垫

硅藻土过滤，滤液浓缩得到标题化合物 **16c**(600 mg, 粗品)，直接用于下一步。

第六步 (*R*)-1-((1-(5-氨基-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-氯-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-酮 **16f**

化合物 **16c**(200 mg, 粗品)和化合物 **IN-3h**(89 mg, 0.45 mmol)分散于异丙醇(5 mL)中，加热至 90°C 反应 12 小时，TLC 检测显示反应完全。反应液冷却至室温，浓缩得到黄色固体标题化合物 **16f**(180 mg, 粗品)，直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=369.1[M+H]^+$

第七步 (*R*)-1-((1-(5-氨基-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-氯-吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **16g**

化合物 **16f**(180 mg, 粗品)溶于甲醇(10 mL)中，室温下滴加水合肼(100 mg, 1.60 mmol, 80%)，滴毕加热至 45°C 反应 1.5 小时，TLC 检测显示反应完全。反应液冷却至室温，过滤，滤液浓缩，粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **16g**(44 mg, 三步收率 27%)。

LC-MS: $m/z=382.1[M-H]^-$

第八步 (*R*)-1-((1-(5-氨基-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **16**

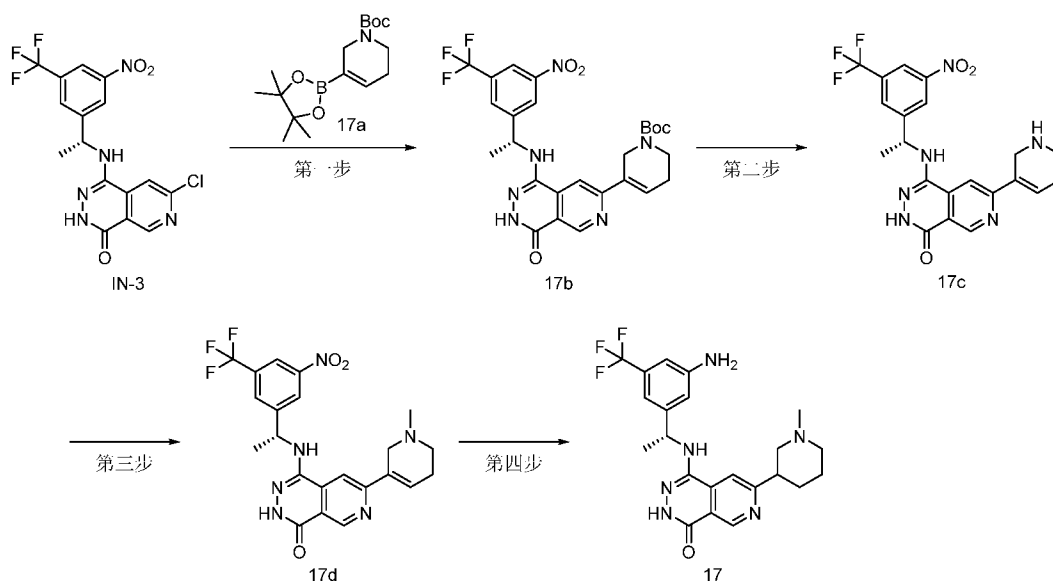
化合物 **16g**(20 mg, 0.05 mmol)溶于 DMSO(0.5 mL)中，室温下加入 *N*-甲基哌嗪(52 mg, 0.52 mmol)，加热至 85°C 反应 12 小时，TLC 检测显示反应完全。反应液冷却至室温，加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **16**(7 mg, 收率 30%)。

LC-MS: $m/z=448.3[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.95-6.82 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (97.85% purity by HPLC)

实施例 17

1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌嗪-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **17**



第一步 (*R*)-5-(1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **17b**

中间体 **IN-3**(110 mg, 0.27 mmol)和 1-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2*H*-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 **17a**(123 mg, 0.40 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中，室温下依次加入碳酸钠(56 mg, 0.53 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0.023 mmol)，加毕，氮气置换多次，升温至 100°C 搅拌 3 小时，TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温，加水稀释，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经由硅胶柱纯化得黄色固体标题化合物 **17b**(120 mg, 收率 81%)。

LC-MS: $m/z=561.3[M+H]^+$

第二步 (*R*)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **17c**

化合物 **17b**(120 mg, 0.21 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料被耗尽。反应液浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状标题化合物 **17c**(110 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=461.2[M+H]^+$

第三步 (*R*)-7-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4(3*H*)-酮 **17d**

化合物 **17c**(100 mg, 粗品)溶于乙腈(2 mL)中, 加入碳酸钾(60 mg, 0.43 mmol)和对甲苯磺酸甲酯(32 mg, 0.17 mmol), 室温搅拌过夜。反应液加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得黄色固体标题化合物 **17d**(25 mg, 两步收率 25%)。

LC-MS: $m/z=475.2[M+H]^+$

第四步 1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4(3*H*)-酮 **17**

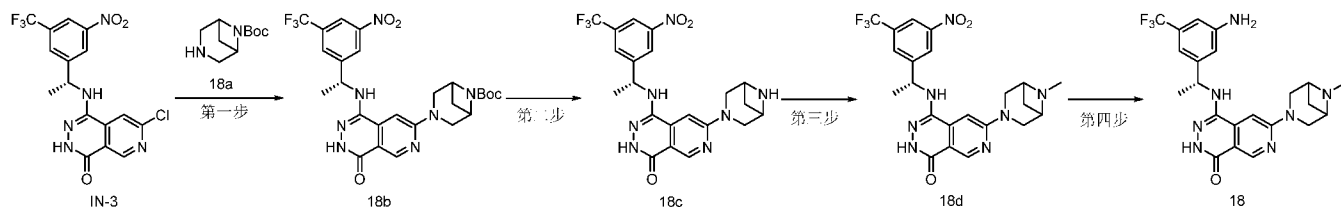
化合物 **17d**(25 mg, 0.053 mmol)溶于乙酸乙酯(1 mL)和四氢呋喃(1 mL)的混合溶剂中, 室温下加入钨/碳(20 mg, 10%), 氢气氛围下升温至 50°C 搅拌过夜。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得黄色固体标题化合物 **17**(10 mg, 收率 42%)。

LC-MS: $m/z=447.3[M+H]^+$

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (94.55% purity by HPLC)

实施例 18

1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4(3*H*)-酮 **18**



第一步 3-(1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]咪唑-7-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯 **18b**

中间体 **IN-3**(300 mg, 0.73 mmol)和 6-(叔丁氧羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷 **18a**(575 mg, 2.90 mmol)溶于二甲苯亚砜(6 mL)中, 升温至 100°C 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 有固体析出, 过滤, 滤饼洗涤干燥得到黄色固体标题化合物 **18b**(400 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=576.3[M+H]^+$

第二步 7-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4(3*H*)-酮 **18c**

化合物 **18b**(200 mg, 粗品)溶于甲醇(2 mL)中, 加入盐酸甲醇溶液(4 mL, 4M), 室温搅拌 3 小时, TLC 检测反应完全。反应液用氨甲醇中和, 过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **18c**(170 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第三步 7-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-1-(((*R*)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]咪唑-4(3*H*)-酮 **18d**

化合物 **18c**(170 mg, 粗品)和对甲苯磺酸甲酯(65 mg, 0.35 mmol)溶于乙腈(15 mL)中, 加入碳酸钾(72 mg, 0.52 mmol), 室温搅拌过夜, TLC 检测原料大量剩余。反应液升温至 80°C 搅拌 8 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥,

浓缩，粗品经 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **18d**(37 mg, 三步收率 21%)。

LC-MS: $m/z=490.2$ [M+H]⁺

第四步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **18**

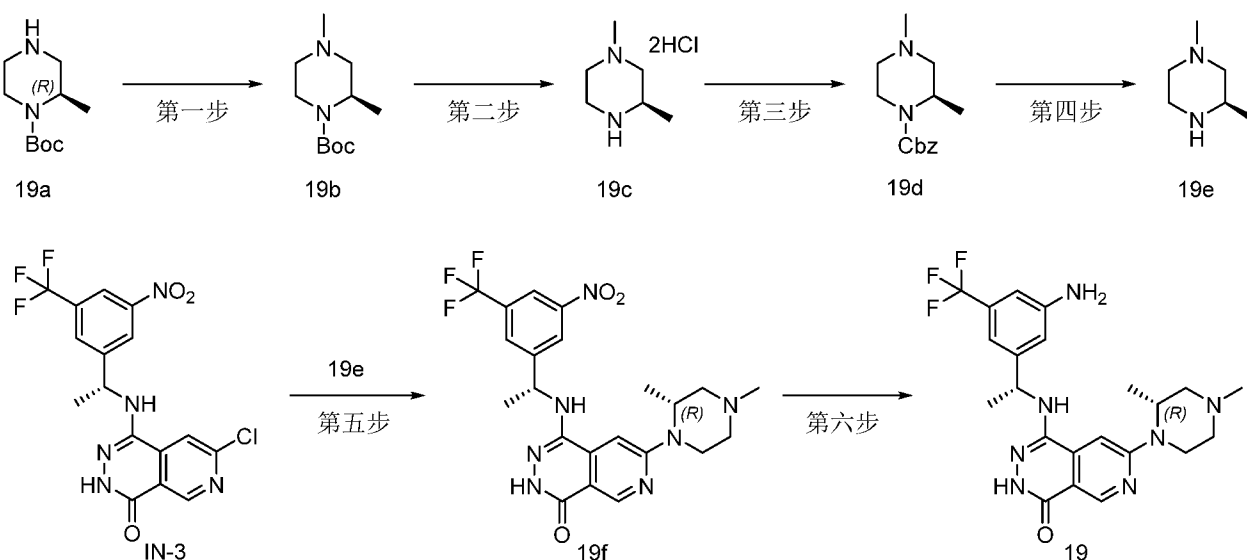
化合物 **18d**(37 mg, 0.076 mmol)溶于乙醇(10 mL)和水(2 mL)中，室温下加入铁粉(21 mg, 0.38 mmol)和氯化铵(20 mg, 0.37 mmol)，升温至 90°C 搅拌 2 小时，TLC 检测反应完全。反应液趁热过滤，滤液浓缩，粗品经 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **18**(20 mg, 收率 57%)。

LC-MS: $m/z=460.2$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ 9.03 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97-6.73 (m, 3H), 4.88 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.03-3.61 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (98.46% purity by HPLC)

实施例 19

1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **19**



第一步 (R)-2,4-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **19b**

将(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **19a**(12.0 g, 59.92 mmol)溶于甲醇(50 mL)中，加入甲醛水溶液(9.7 g, 119.51 mmol, 37%)和钯/碳(500 mg, 10%)，氢气氛围下室温搅拌 2.5 小时，TLC 检测反应完全。反应液垫硅藻土过滤，滤液浓缩得到透明油状标题化合物 **19b**(12.2 g, 粗品)，直接用于下一步。

第二步 (R)-1,3-二甲基哌嗪二盐酸盐 **19c**

化合物 **19b**(12.2 g, 粗品)溶于盐酸甲醇溶液(20 mL, 4M)中，室温搅拌 30 分钟，TLC 检测反应完全。反应液浓缩得到微黄色油状标题化合物 **19c**(12.0 g, 粗品)，直接用于下一步。

第三步 (R)-2,4-二甲基哌嗪-1-羧酸苄酯 **19d**

化合物 **19c**(13.2 g, 粗品)溶于四氢呋喃(130 mL)中，室温下加入水(50 mL)和碳酸钠(37.4 g, 352.86 mmol)，降温至 0°C，滴加氯甲酸苄酯(20.9 g, 122.52 mmol)，滴毕，升至室温搅拌 1 小时，TLC 检测原料反应完全。反应液加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色油状标题化合物 **19d**(8.9 g, 三步收率 54%)。

第四步 (R)-1,3-二甲基哌嗪 **19e**

化合物 **19d**(8.9 g, 35.84 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)中，加入钯/碳(2.0 g, 10%)，氢气氛围下室温搅拌 1.5 小时，TLC 检测反应完全。反应液垫硅藻土过滤，滤液浓缩得到黄色油状标题化合物 **19e**(1.8 g, 粗品)，直接用于下一步。

第五步 7-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪

-4(3H)-酮 19f

化合物 **19e**(311 mg, 粗品)溶于二甲基亚砜(1.5 mL)中, 室温下加入中间体 **IN-3**(120 mg, 0.29 mmol), 升温至 120°C 反应过夜, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 加水(3 mL), 析出固体, 过滤, 滤饼洗涤干燥得到黄色固体标题化合物 **19f**(45 mg, 粗品), 直接用于下一步。

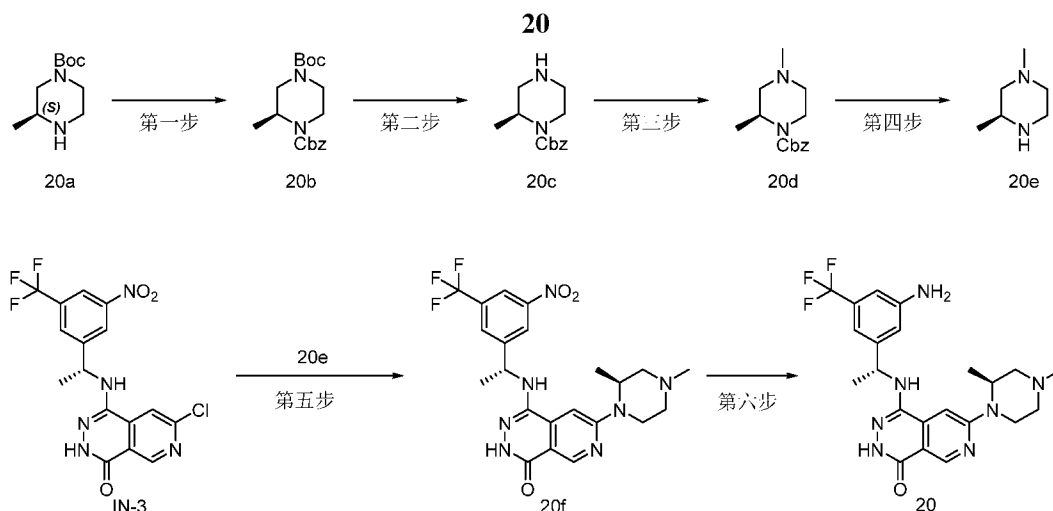
LC-MS: $m/z=492.3[M+H]^+$

第六步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 19

化合物 **19f**(45 mg, 粗品)分散在乙醇和水(3 mL/1 mL)中, 室温下加入还原铁粉(25 mg, 0.45 mmol)和氯化铵(24 mg, 0.45 mmol), 加热至 90°C 反应 3 小时, TLC 检测反应完全。反应液垫硅藻土趁热过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **19**(28 mg, 三步收率 21%)。

LC-MS: $m/z=462.3[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (96.26% purity by HPLC)

实施例 20**1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮****第一步 1-苄基 4-(叔丁基)(S)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸酯 20b**

(S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪 **20a**(3.0 g, 14.98 mmol)溶于乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL)中, 室温下加入碳酸氢钠(4.0 g, 47.61 mmol), 冷却至 0°C 左右, 滴加氯甲酸苄酯(3.8 g, 22.28 mmol), 滴毕, 0°C 反应 1 小时。反应液乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得黄色油状标题化合物 **20b**(5.0 g, 收率 99.8%)。

第二步 (S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸苄酯 20c

化合物 **20b**(5.0 g, 14.95 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入三氟乙酸(10 mL), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 加饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状标题化合物 **20c**(3.7 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=235.2[M+H]^+$

第三步 (S)-2,4-二甲基哌嗪-1-羧酸苄酯 20d

化合物 **20c**(3.7 g, 粗品)溶于甲酸(3.1 g, 67.35 mmol)中, 室温下加入甲醛水溶液(2.4 g, 29.57 mmol, 37%), 升温至 80°C 搅拌过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 反应液浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得无色液体标题化合物 **20d**(3.1 g, 两步收率 84%)。

LC-MS: $m/z=249.2[M+H]^+$

第四步 (S)-1,3-二甲基哌嗪 20c

化合物 20d(3.0 g, 12.08 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入钯/碳(300 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜, TLC 显示原料反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩得黄色油状标题化合物 20c(500 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第五步 7-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 20f

中间体 IN-3(80 mg, 0.19 mmol)溶于二甲基亚砜(0.5 mL)中, 室温下加入化合物 20c(230 mg, 粗品), 升温至 120°C 搅拌过夜, TLC 显示原料被耗尽。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得棕色固体标题化合物 20f(90 mg, 收率 95%)。

LC-MS: $m/z=492.3[M+1]^+$

第六步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 20

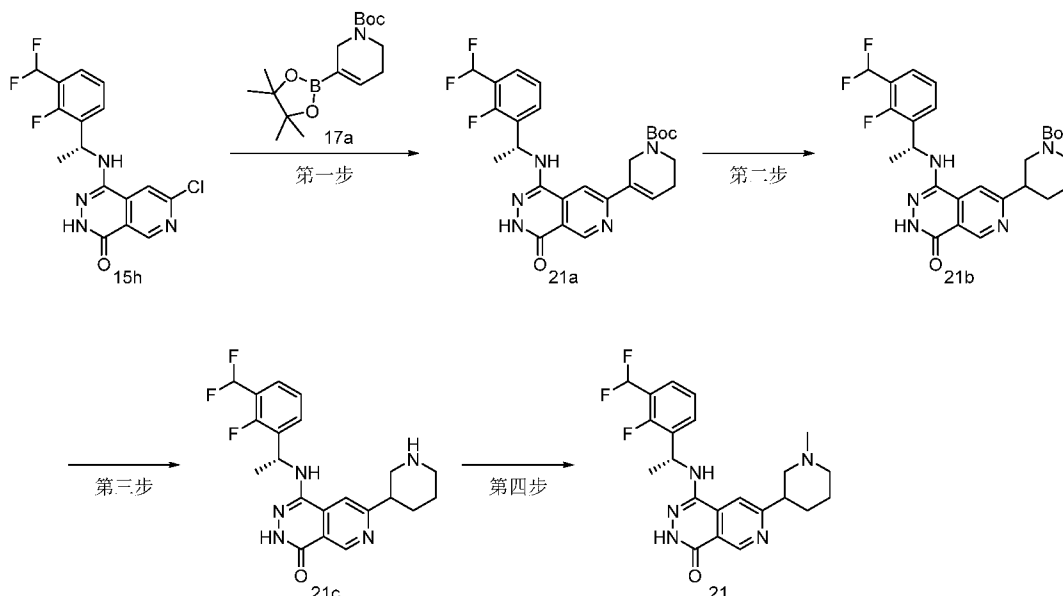
化合物 20f(90 mg, 0.18 mmol)溶解在乙醇(4 mL)和水(2 mL)中, 室温下加入铁粉(57 mg, 1.02 mmol)和氯化铵(55 mg, 1.03 mmol), 加毕, 升温至 80°C 搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液趁热过滤, 滤饼乙醇洗涤, 滤液浓缩, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得黄色固体标题化合物 20(22 mg, 收率 26%)。

LC-MS: $m/z=462.3[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.54-2.31 (m, 5H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (96.68% purity by HPLC)

实施例 21

1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-(3H)-酮 21



第一步 (R)-5-(1-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 21a

化合物 15h(110 mg, 0.30 mmol)和 1-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 17a(113 mg, 0.37 mmol)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中, 室温下依次加入碳酸钠(52 mg, 0.49 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.027 mmol), 氮气置换多次, 升温至 100°C 搅拌 3 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得黄色固体标题化合物 21a(120 mg, 收率 78%)。

LC-MS: $m/z=516.3[M+H]^+$

第二步 3-(1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **21b**

化合物 **21a**(120 mg, 0.23 mmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)中, 室温下加入钨/碳(40 mg, 10%), 氢气氛围下升温至 50 °C 搅拌过夜。反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤, 滤液浓缩得白色固体标题化合物 **21b**(110 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=518.3[M+H]^+$

第三步 1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **21c**

化合物 **21b**(50 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 加氨甲醇溶液 (7*M*) 调节 pH 为碱性, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得白色固体标题化合物 **21c**(30 mg, 两步收率 69%)。

LC-MS: $m/z=418.2[M+H]^+$

第四步 1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **21**

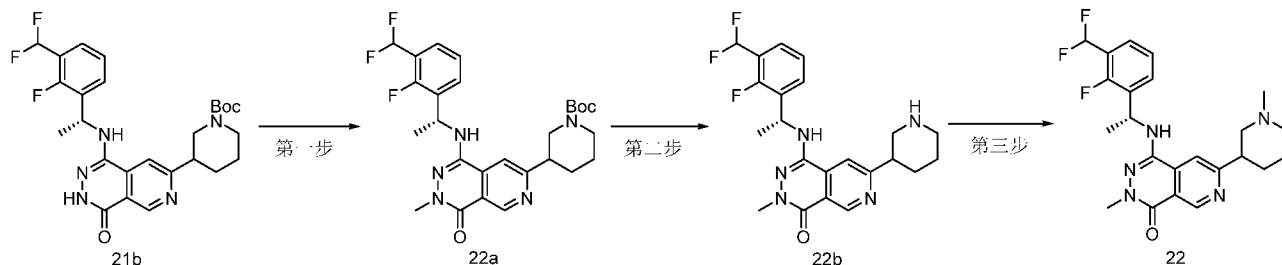
化合物 **21c**(30 mg, 0.072 mmol)分散在甲醇(2 mL)中, 加入甲醛水溶液(58 mg, 0.71 mmol, 37%)和钨/碳(20 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得白色固体标题化合物 **21**(8 mg, 收率 26%)。

LC-MS: $m/z=432.3[M+H]^+$

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (96.73% purity by HPLC)

实施例 22

1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **22**



第一步 3-(1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **22a**

化合物 **21b**(80 mg, 0.15 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 依次加入碳酸钾(43 mg, 0.31 mmol)和碘甲烷(33 mg, 0.23 mmol), 室温搅拌 4 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得白色固体标题化合物 **22a**(100 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **22b**

化合物 **22a**(100 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 加氨甲醇溶液 (7*M*) 调节 pH 为碱性, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得白色固体标题化合物 **22b**(50 mg, 两步收率 75%)。

LC-MS: $m/z=432.2[M+H]^+$

第三步 1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **22**

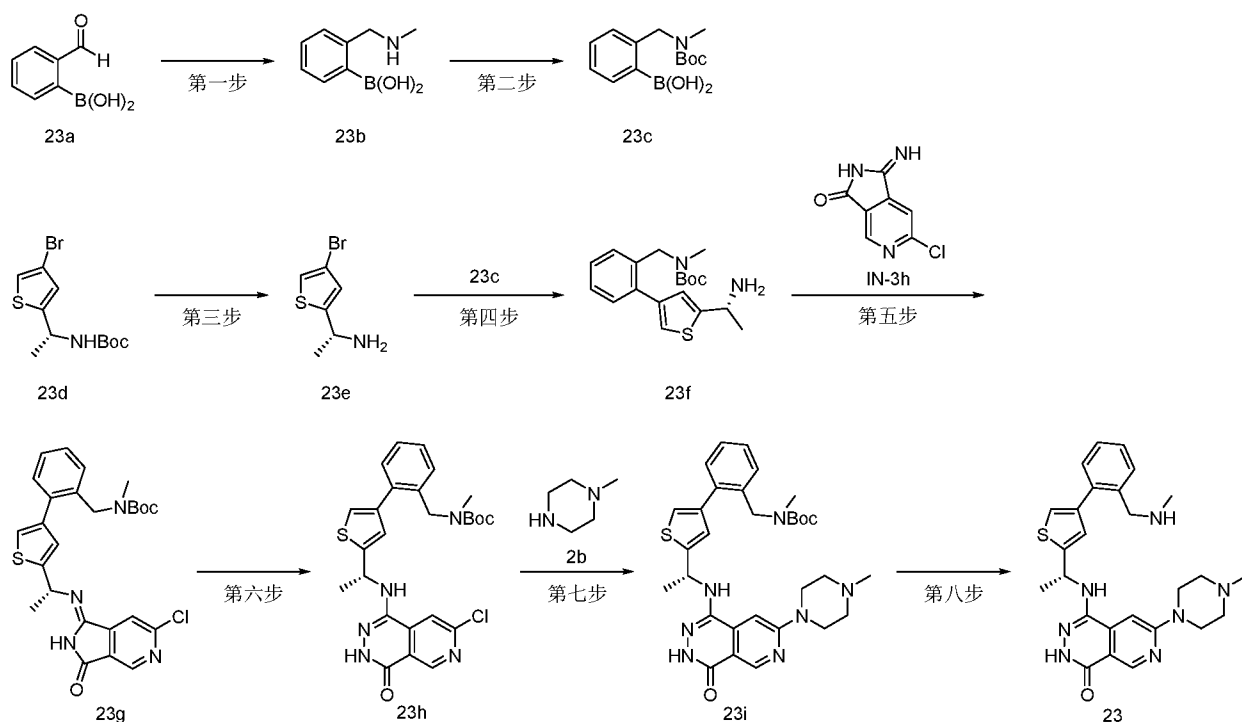
化合物 **22b**(50 mg, 0.12 mmol)分散在甲醇(2 mL)中, 加入甲醛水溶液(94 mg, 1.16 mmol, 37%)和钨/碳(30 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得淡黄色固体标题化合物 **22**(13 mg, 收率 25%)。

LC-MS: $m/z=446.3[M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 5.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (99.14% purity by HPLC)

实施例 23

(*R*)-1-(((1-(4-(2-(((甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **23**



第一步 2-((甲基氨基)甲基)苯基硼酸 **23b**

邻甲酰基硼酸 **23a**(5.0 g, 33.35 mmol)溶于甲胺乙醇溶液(30 mL, 7M)中, 加入钨/碳(200 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 5 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩得到淡黄色拉泡固体标题化合物 **23b**(5.3 g, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 2-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)苯基硼酸 **23c**

化合物 **23b**(5.3 g, 粗品)溶于四氢呋喃(100 mL)和水(20 mL)中, 室温下加入碳酸钠(10.3 g, 97.18 mmol), 冷却至 0°C, 滴加二碳酸二叔丁酯(8.5 g, 38.95 mmol), 滴毕, 恢复至室温反应过夜, TLC 检测反应完全。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品石油醚和乙酸乙酯打浆, 过滤, 滤饼洗涤干燥得到白色固体标题化合物 **23c**(7.4 g, 两步收率 84%)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.14 (s, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

第三步 (*R*)-1-(4-溴噻吩-2-基)乙-1-胺 **23e**

化合物 **23d**(1.1 g, 3.59 mmol)溶于盐酸甲醇溶液(10 mL, 4mol/L)中, 室温反应 1 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液中中和, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状标题化合物 **23e**(1.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

第四步 (*R*)-(2-(5-(1-氨基乙基)噻吩-3-基)苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **23f**

化合物 **23c**(1.0 g, 粗品)和化合物 **23c**(1.9 g, 7.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中,室温下加入碳酸钠(1.5 g, 14.15 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物(200 mg, 0.24 mmol),氮气置换 3 次,加热至 100°C 反应 4 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液冷却至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经柱层析纯化得到红色油状标题化合物 **23f**(800 mg, 两步收率 64%)。

LC-MS: $m/z=347.2[M+H]^+$

第五步 (*R*)-(2-(5-(1-((6-氯-3-氧代-3*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1-基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **23g**

化合物 **23f**(800 mg, 2.31 mmol)和化合物 **IN-3h**(400 mg, 2.20 mmol)溶于异丙醇(20 mL)中,加热至 90°C 搅拌过夜, TLC 检测反应基本完全。反应液冷却至室温,浓缩得到棕色拉泡固体标题化合物 **23g**(1.1 g, 粗品),直接用于下一步。

第六步 (*R*)-(2-(5-(1-((7-氯-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 **23h**

化合物 **23g**(1.1 g, 粗品)溶于甲醇(15 mL)中,室温下加入水合肼(269 mg, 4.30 mmol, 80%),加热至 40°C 反应 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温,过滤,滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化得到黄棕色油状标题化合物 **23h**(910 mg, 两步收率 79%)。

第七步 (*R*)-甲基(2-(5-(1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯 **23i**

化合物 **23h**(100 mg, 0.17 mmol)和 *N*-甲基哌嗪 **2b**(95 mg, 0.95 mmol)溶于二甲基亚砜(1 mL)中,加热至 80°C 反应 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色固体标题化合物 **23i**(75 mg, 粗品),直接用于下一步。

第八步 (*R*)-1-(((1-(4-(2-(((甲基氨基)甲基)苄基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **23**

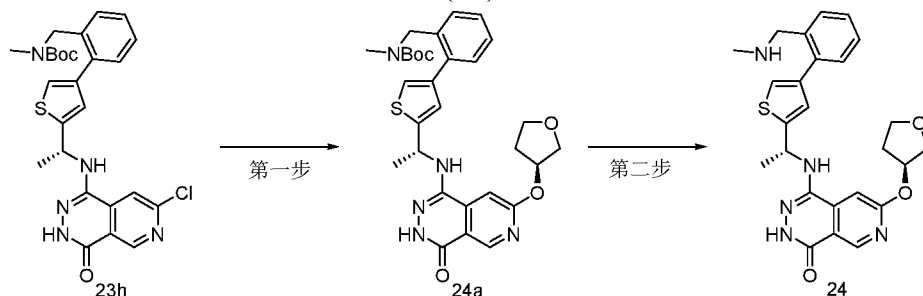
化合物 **23i**(75 mg, 粗品)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(3 mL, 4M)中,室温反应 1 小时, TLC 检测反应完全。反应液用饱和碳酸钠水溶液中和,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **23**(17 mg, 两步收率 20%)。

LC-MS: $m/z=490.3[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.41-5.25 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (99.72% purity by HPLC)

实施例 24

1-(((*R*)-1-(4-(2-((甲基氨基)甲基)苄基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **24**



第一步 甲基(2-(5-((*R*)-1-((4-氧代-7-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)氨基)乙基)噻吩-3-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯 **24a**

(*S*)-(+)-3-羟基四氢呋喃(1 mL)冷却至 0°C, 加入钠氢(76 mg, 1.90 mmol, 60%), 室温搅拌 1 小时, 反应液由乳浊液变成橙色透明, 加入化合物 **23h**(100 mg, 0.19 mmol), 升温至 80°C 搅拌过夜。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得白色固体

标题化合物 **24a**(100 mg, 收率 91%)

LC-MS: $m/z=578.3[M+H]^+$

第二步 1-(((R)-1-(4-(2-((甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-基)乙基)氨基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **24**

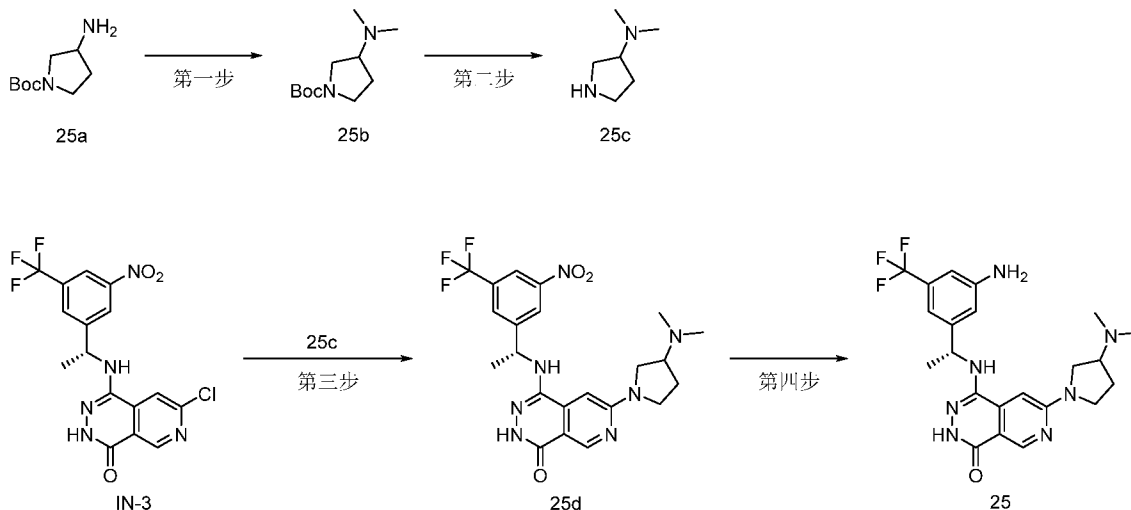
化合物 **24a**(100 mg, 0.17 mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4 M)中, 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料消失。反应液加饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得黄色固体标题化合物 **24**(7 mg, 收率 8%)。

LC-MS: $m/z=478.2[M+H]^+$

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.07-3.80 (m, 6H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (88.28% purity by HPLC)

实施例 25

1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **25**



第一步 3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **25b**

3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **25a**(800 mg, 4.30 mmol)分散在甲醇(10 mL)中, 加入甲醛水溶液(3.5 g, 43.12 mmol, 37%) and 钡/碳(200 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得黄色液体标题化合物 **25b**(900 mg, 收率 98%)。

LC-MS: $m/z=215.2[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.52-3.44 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 6H).

第二步 *N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺 **25c**

化合物 **25b**(900 mg, 4.20 mmol)溶解在盐酸/1,4-二氧六环溶液中(10 mL, 4M), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液浓缩得棕色液体标题化合物 **25c**(700 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=115.2[M+H]^+$

第三步 7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4(3*H*)-酮 **25d**

中间体 **IN-3**(70 mg, 0.17 mmol)溶于二甲基亚砜(0.5 mL)中, 室温下加入化合物 **25c**(58 mg, 粗品)和 *N,N*-二异丙基乙胺(87 mg, 0.68 mmol), 升温至 80°C 搅拌过夜, TLC 监控消失原料消失。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得棕色固体标题化合物 **25d**(50 mg, 收率 60%)。

LC-MS: $m/z=492.2[M+H]^+$

第四步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒

噻-4(3H)-酮 25

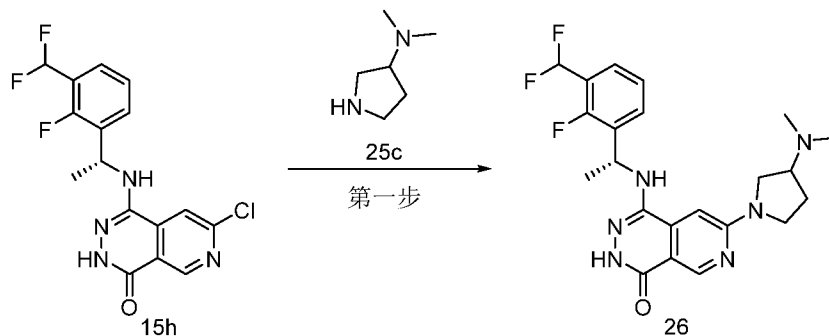
化合物 **25d**(50 mg, 0.10 mmol)溶于乙醇(2 mL)和水(1 mL)中, 室温下加入铁粉(28 mg, 0.50 mmol)和氯化铵(27 mg, 0.50 mmol), 升温至 80°C搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液趁热过滤, 滤饼乙醇洗涤, 滤液浓缩, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化得黄色固体标题化合物 **25**(30 mg, 收率 64%)。

LC-MS: $m/z=462.3[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (99.28% purity by HPLC)

实施例 26

1-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4(3H)-酮 **26**



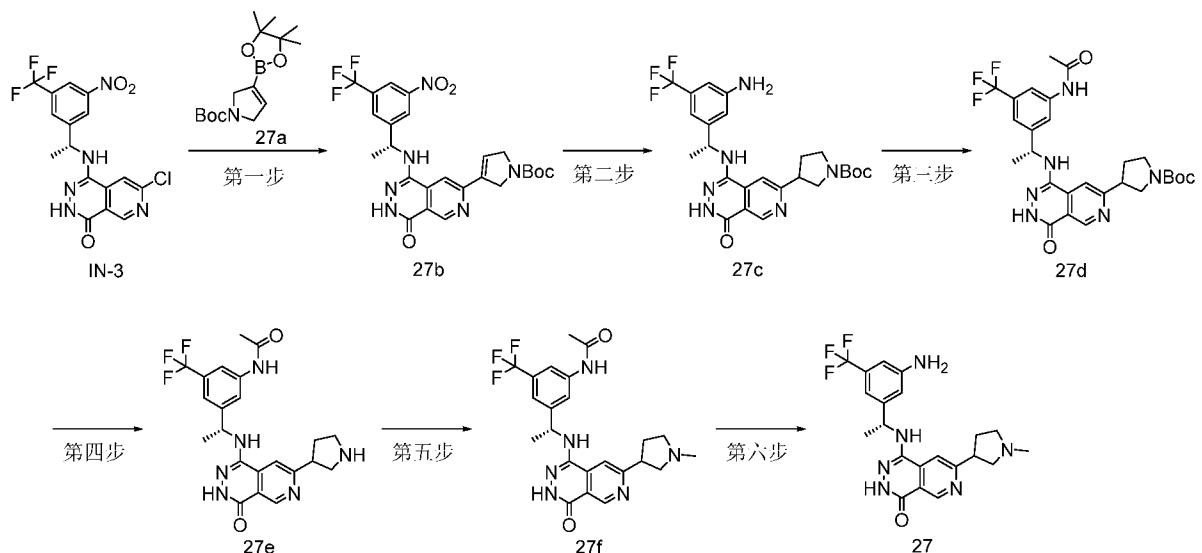
化合物 **15h**(60 mg, 0.16 mmol)溶于二甲基亚砜(0.5 mL)中, 室温下加入化合物 **25c**(56 mg, 0.49 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(84 mg, 0.65 mmol), 升温至 80°C搅拌过夜, TLC 显示原料消失。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得灰色固体标题化合物 **26**(25 mg, 收率 34%)。

LC-MS: $m/z=447.2[M+H]^+$

1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11-6.84 (m, 2H), 5.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.62 (s, 6H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (99.44% purity by HPLC)

实施例 27

1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[3,4-d]噻嗪-4(3H)-酮 **27**



第一步 (R)-3-(1-(((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]噻嗪-7-基)-2,5-

二氢-1*H*-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **27b**

中间体 **IN-3**(100 mg, 0.24 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)中, 室温下加入 1-叔丁氧羰基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-3-硼酸频哪醇酯 **27a**(85 mg, 0.29 mmol), 碳酸钠(76 mg, 0.72 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物(20 mg, 0.024 mmol), 氮气置换 3 次后, 加热至 100°C 反应 3 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **27b**(115 mg, 收率 87%)。

LC-MS: $m/z=547.3[M+H]^+$

第二步 3-(1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **27c**

化合物 **27b**(115 mg, 0.21 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)中, 室温下加入钯/碳(20 mg, 10%), 氢气氛围下 50°C 反应 8 小时, LCMS 检测原料反应完全。反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩得到黄色固体标题化合物 **27c**(100 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=519.3[M+H]^+$

第三步 3-(1-(((*R*)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **27d**

化合物 **27c**(100 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(65 mg, 0.50 mmol)和醋酸酐(38 mg, 0.37 mmol), 加热至 30°C 反应 4 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到黄色固体标题化合物 **27d**(50 mg, 两步收率 42%)。

第四步 *N*-(3-(((*R*)-1-((4-氧代-7-(吡咯烷-3-基)-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **27e**

化合物 **27d**(50 mg, 0.096 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温反应 2 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体标题化合物 **27e**(38 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第五步 *N*-(3-(((*R*)-1-((7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **27f**

化合物 **27e**(38 mg, 粗品)溶于甲醇(3 mL)中, 加入甲醛水溶液(3d)和钯/碳(15 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测原料基本反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **27f**(54 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第六步 1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮 **27**

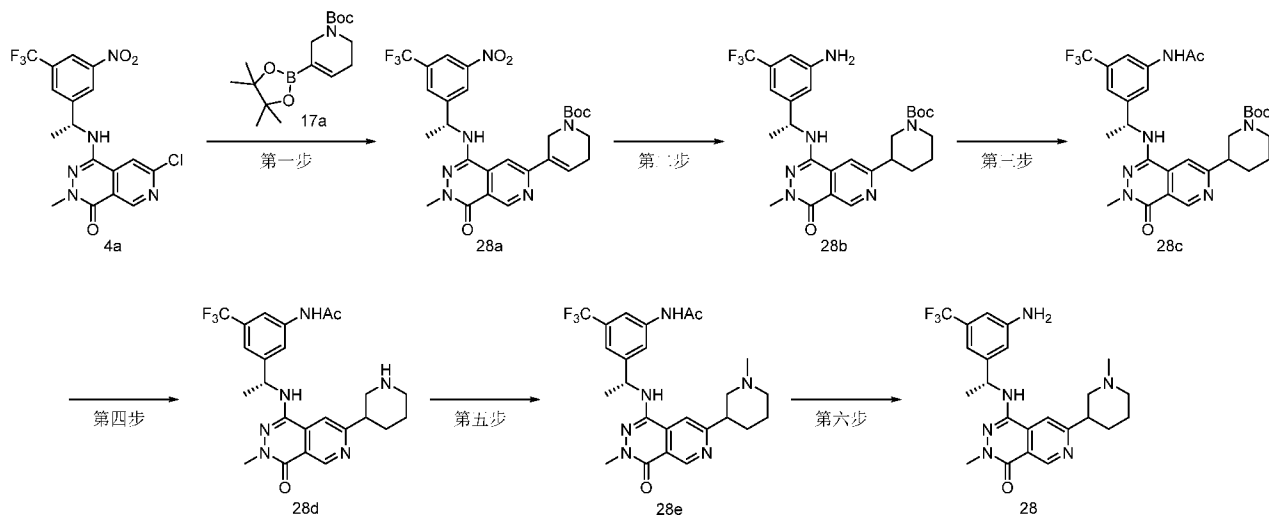
化合物 **27f**(54 mg, 粗品)溶于乙醇(3 mL)中, 室温下加入氢氧化钠水溶液(3 mL, 12 mmol, 4M), 加热至 80°C 反应过夜, TLC 检测基本反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到淡黄色固体标题化合物 **27**(8 mg, 三步收率 19%)。

LC-MS: $m/z=433.2[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.59-2.42 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (97.64% purity by HPLC)

实施例 28

1-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-(3*H*)-酮



第一步 (R)-5-(3-甲基-1-((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 **28a**

化合物 **4a**(200 mg, 0.47 mmol)和 1-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 **17a**(217 mg, 0.70 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)和水(3 mL)中,室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物(18 mg, 0.022 mmol)和碳酸钠(148 mg, 1.40 mmol),升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化得到黄色固体标题化合物 **28a**(282 mg, 粗品),直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=575.3$ [M+H]⁺

第二步 3-(1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **28b**

化合物 **28a**(282 mg, 粗品)溶于乙酸乙酯(10 mL)中,加入钯/碳(100 mg, 10%),氢气氛围下 50°C 反应过夜, LCMS 检测原料反应完。反应液冷却至室温,垫硅藻土过滤,滤饼甲醇洗涤,滤液浓缩得到黄色固体标题化合物 **28b**(290 mg, 粗品),直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=547.3$ [M+H]⁺

第三步 3-(1-(((R)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **28c**

化合物 **28b**(290 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(3 mL)中,室温下加入乙酸酐(81 mg, 0.79 mmol)和三乙胺(107 mg, 1.06 mmol),升温至 30°C 反应 4 小时, TLC 显示原料反应完。反应液浓缩,粗品经 Prep-TLC 得到淡黄色固体标题化合物 **28c**(152 mg, 三步收率 55%)。

LC-MS: $m/z=589.3$ [M+H]⁺

第四步 N-(3-(((1R)-1-((3-甲基-4-氧代-7-(哌啶-3-基)-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **28d**

化合物 **28c**(152 mg, 0.26 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,加入三氟乙酸(2 mL),室温反应 2 小时, TLC 显示原料反应完。反应液加饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色固体标题化合物 **28d**(143 mg, 粗品),直接用于下一步。

第五步 N-(3-(((1R)-1-((3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **28e**

化合物 **28d**(143 mg, 粗品)溶于甲醇(5 mL)中,加入甲醛水溶液(71 mg, 0.87 mmol, 37%)和钯/碳(70 mg, 10%),氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 显示原料反应完。反应液垫硅藻土过滤,滤饼甲醇洗涤,滤液浓缩得到黄色油状标题化合物 **28e**(190 mg, 粗品),直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=503.3$ [M+H]⁺

第六步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪

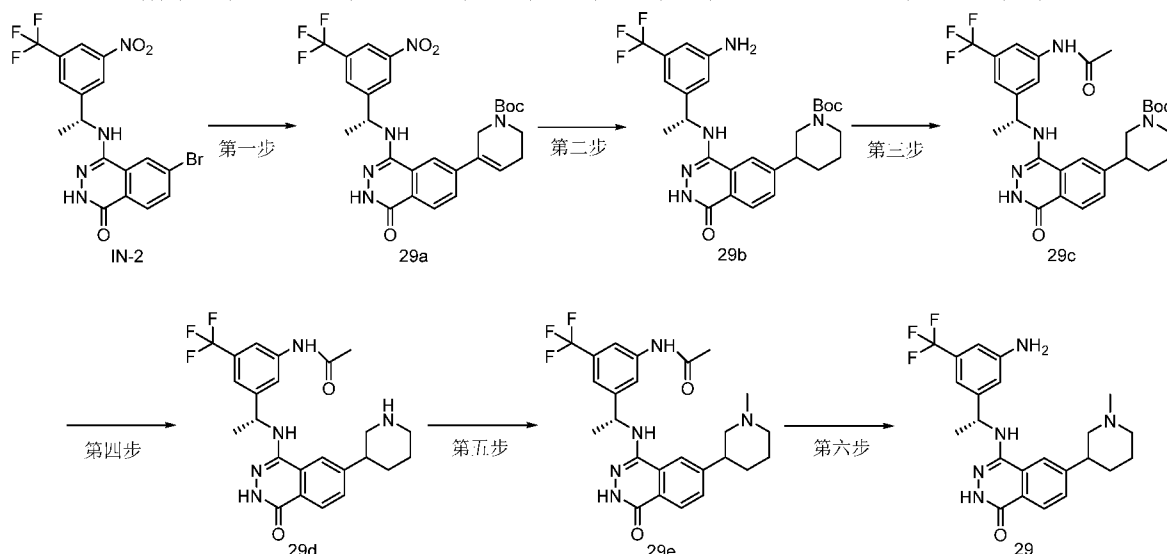
-4(3H)-酮 **28**

化合物 **28e**(190 mg, 粗品)溶于甲醇(4 mL)中, 室温下加入氢氧化钠水溶液(1.89 ml, 7.56 mmol, 4N), 加热至 80°C反应过夜, TLC 显示原料反应完。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到白色固体标题化合物 **28**(47 mg, 三步收率 39%)。

LC-MS: $m/z=461.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (99.78% purity by HPLC)

实施例 29

4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2H)-酮 **29**

第一步 (R)-5-(4-(((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 **29a**

中间体 **IN-2**(300 mg, 0.66 mmol)和 1-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 **17a**(325 mg, 1.05 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 mL)和水(2 mL)中, 室温下依次加入碳酸钠(150 mg, 1.42 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg, 0.08 mmol), 氮气置换多次, 升温至 100°C搅拌 1 小时, TLC 显示原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得黄色固体标题化合物 **29a**(260 mg, 收率 70%)。

LC-MS: $m/z=560.3$ $[M+H]^+$

第二步 3-(4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **29b**

化合物 **29a**(250 mg, 0.45 mmol)溶于乙酸乙酯(8 mL)中, 加入钯/碳(60 mg, 10%), 氢气氛围下升温至 50°C搅拌过夜。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤多次, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得白色固体标题化合物 **29b**(210 mg, 收率 88%)。

LC-MS: $m/z=532.3$ $[M+H]^+$

第三步 3-(4-(((R)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **29c**

化合物 **29b**(210 mg, 0.40 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 室温下依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(102 mg, 0.79 mmol)和乙酸酐(61 mg, 0.60 mmol), 升温至 30°C搅拌 5 小时, TLC 显示反应基本完全。反应液加水稀释, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得白色固体标题化合物 **29c**(250 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=574.3[M+H]^+$

第四步 *N*-(3-((1*R*)-1-((4-氧代-7-(哌啶-3-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **29d**

化合物 **29c**(250 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为弱碱性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得白色固体标题化合物 **29d**(200 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=474.3[M+H]^+$

第五步 *N*-(3-((1*R*)-1-((7-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **29e**

化合物 **29d**(200 mg, 粗品)溶于甲醇(4 mL)中, 依次加入甲醛水溶液(127 mg, 1.56 mmol, 37%) and 钯/碳(50 mg, 10%), 氢气氛围下室温搅拌过夜, TLC 显示反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼甲醇洗涤, 滤液浓缩得白色固体标题化合物 **29e**(200 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=488.3[M+H]^+$

第六步 4-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **29**

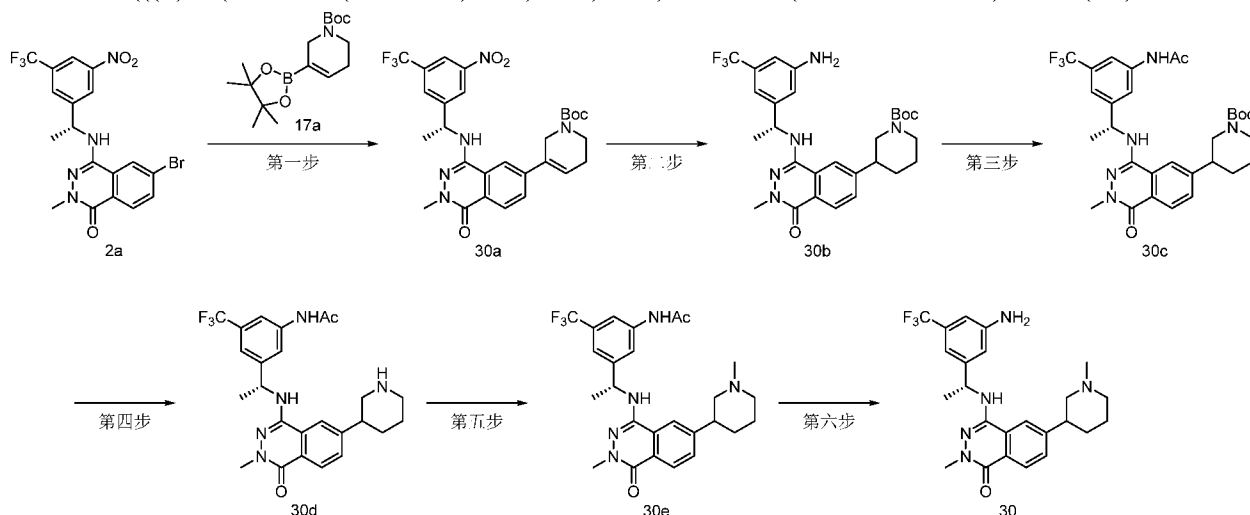
化合物 **29e**(200 mg, 粗品)溶于乙醇(6 mL)中, 室温下加入氢氧化钠水溶液(3 mL, 15 mmol, 5M), 加热回流过夜。将反应液浓缩, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得黄色固体标题化合物 **29**(37 mg, 四步收率 21%)。

LC-MS: $m/z=446.3[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13-1.84 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). (98.90% purity by HPLC)

实施例 30

4-(((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **30**



第一步 (*R*)-5-(2-甲基-4-(((1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **30a**

化合物 **2a**(200 mg, 0.42 mmol)和 1-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2*H*-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 **17a**(197 mg, 0.64 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)和水(3 mL)中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物(18 mg, 0.022 mmol)和碳酸钠(90 mg, 0.85 mmol), 氮气保护下升温至 100°C 搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得到标题化合物 **30a**(240 mg, 收率 99%)。

LC-MS: $m/z=574.3[M+H]^+$

第二步 3-(4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **30b**

化合物 **30a**(240 mg, 0.42 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和乙酸乙酯(6 mL)中, 室温下加入钨/碳(催化量), 氢气氛围下升温至 50°C反应过夜, TLC 检测反应完全。反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **30b**(240 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=546.3$ [M+H]⁺

第三步 3-(4-(((R)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **30c**

化合物 **30b**(240 mg, 粗品)和 *N,N*-二异丙基乙胺(108 mg, 0.84 mmol)溶于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 加入乙酸酐(64 mg, 0.63 mmol), 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完全。反应液加水, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 **30c**(270 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第四步 *N*-(3-(((1R)-1-(3-甲基-4-氧代-7-(哌啶-3-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **30d**

化合物 **30c**(270 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液浓缩, 残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 **30d**(220 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=488.3$ [M+H]⁺

第五步 *N*-(3-(((1R)-1-(3-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **30e**

化合物 **30d**(125 mg, 粗品)和甲醛水溶液(62 mg, 0.76 mmol, 37%)溶于甲醇(15 mL)中, 加入钨/碳(催化量), 氢气氛围下室温反应 2 小时, TLC 检测反应完全。反应液过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **30e**(130 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=502.3$ [M+H]⁺

第六步 4-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-(1-甲基哌啶-3-基)酞嗪-1(2*H*)-酮 **30**

化合物 **30e**(130 mg, 粗品)溶于乙醇(6 mL)中, 室温下加入氢氧化钠(103 mg, 2.58 mmol), 升温至 90°C 反应过夜, TLC 检测原料基本反应完全。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经 Prep-TLC 纯化得到标题化合物 **30**(40 mg, 五步收率 36%)。

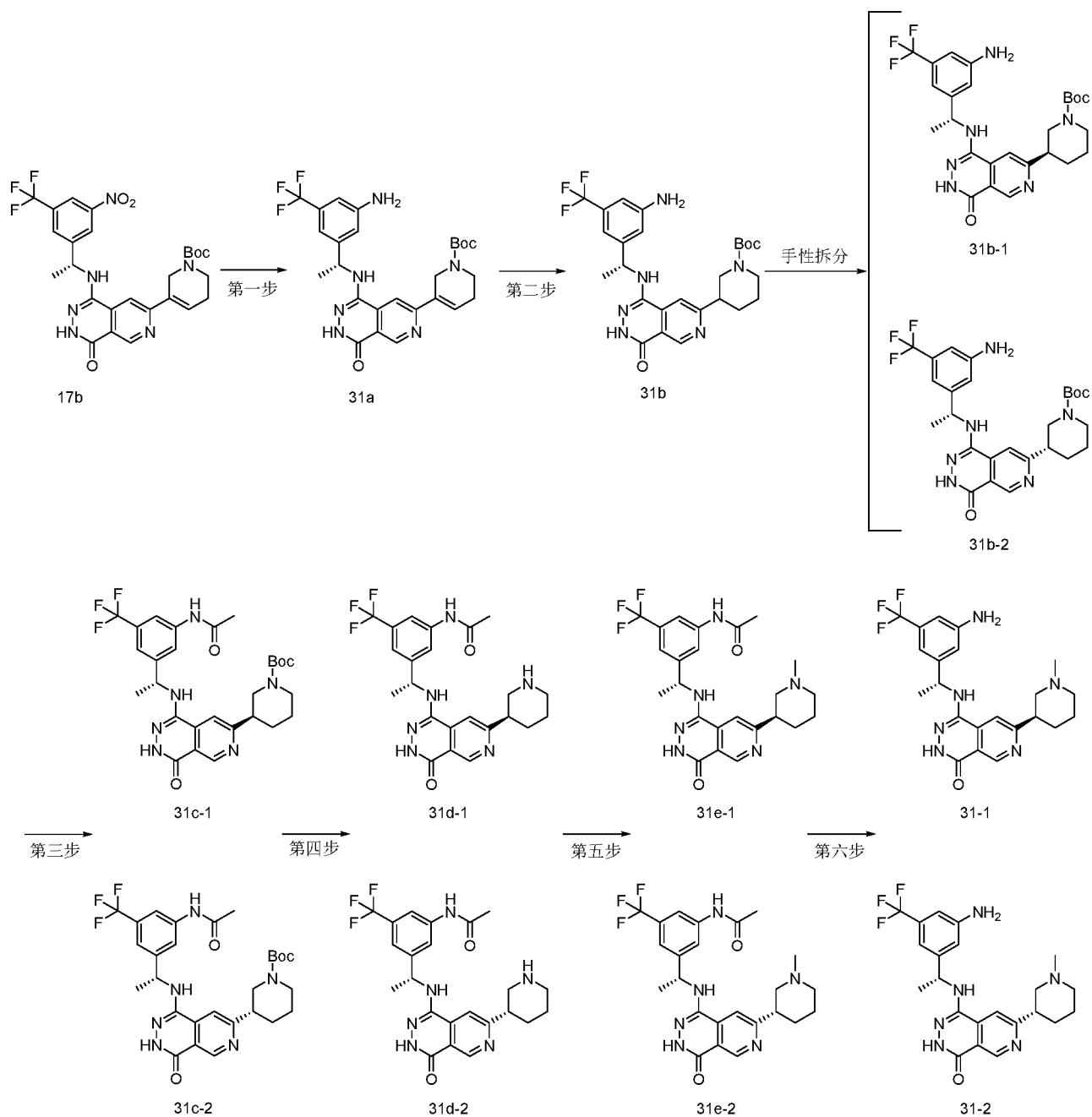
LC-MS: $m/z=460.3$ [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.14-3.03 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (98.98% purity by HPLC)

实施例 31

1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((R)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]呋嗪-4(3*H*)-酮 **31-1**

1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((S)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]呋嗪-4(3*H*)-酮 **31-2**



第一步 *(R)*-5-(1-((*(R)*-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 **31a**

化合物 **17b** (260 mg, 0.46 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 室温下加入还原铁粉 (129 mg, 2.31 mmol) 和氯化铵 (125 mg, 2.31 mmol), 加热至 90°C 反应 3 小时, TLC 显示原料反应完。反应液垫硅藻土热过滤, 滤液加水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体标题化合物 **31a** (296 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 *(R)*-3-(1-(((*(R)*-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **31b-1** & *(S)*-3-(1-(((*(R)*-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **31b-2**

化合物 **31a** (290 mg, 粗品) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入钯/碳 (50 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 5 小时, TLC 显示原料反应完。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得黄色固体标题化合物 **31b** (120 mg, 两步收率 46%), 化合物 **31b** 经手性拆分 (大赛璐 AD-H, 30*250mm, 5 μ m, 20mL/min, EtOH:Hexane=1:9) 得到淡黄色固体标题化合物 **31b-1** (1 号峰, RT 15.577 min) (40 mg, 收率 33%) 和淡黄色固体标题化合物 **31b-2** (2 号峰, RT 19.628

min) (41 mg, 收率 34%)。

化合物构型及性质需进一步检测, 暂定 31b-1、31b-2 为以上构型。

第三步 (R)-3-(1-(((R)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **31c-1** & (S)-3-(1-(((R)-1-(3-乙酰氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **31c-2**

化合物 **31b-1**(40 mg, 0.075 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中, 室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(58 mg, 0.45 mmol)和醋酸酐(30 mg, 0.30 mmol), 加热至 35°C 反应 16 小时, TLC 显示原料反应完。反应液加水稀释(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体标题化合物 **31c-1**(75 mg, 粗品), 直接用于下一步。

化合物 **31b-2**(41 mg, 0.076 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中, 室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(59 mg, 0.46 mmol)和醋酸酐(31 mg, 0.31 mmol), 加热至 35°C 反应 16 小时, TLC 显示原料反应完。反应液加水稀释(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体标题化合物 **31c-2**(75 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=575.3[M+H]^+$

化合物构型及性质需进一步检测, 暂定 31c-1、31c-2 为以上构型。

第四步 *N*-(3-((R)-1-((4-氧代-7-((R)-哌啶-3-基)-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **31d-1** & *N*-(3-((R)-1-((4-氧代-7-((S)-哌啶-3-基)-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **31d-2**

化合物 **31c-1**(75 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温反应 2 小时, TLC 显示原料反应完。反应液滴加饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)调节至 PH=8~9, 乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体标题化合物 **31d-1**(67 mg, 粗品), 直接用于下一步。

化合物 **31c-2**(75 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温反应 2 小时, TLC 显示原料反应完。反应液滴加饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)调节至 PH=8~9, 乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体标题化合物 **31d-2**(50 mg, 粗品), 直接用于下一步。

化合物构型及性质需进一步检测, 暂定 31d-1、31d-2 为以上构型。

第五步 *N*-(3-((R)-1-((7-((R)-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **31e-1** & *N*-(3-((R)-1-((7-((S)-1-甲基哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基)乙基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 **31e-2**

化合物 **31d-1**(67 mg, 粗品)溶于乙醇(3 mL)中, 加入甲醛水溶液(35 mg, 0.43 mmol, 30%)、钯/碳(20 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 4 小时, TLC 显示原料反应完。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得黄色固体标题化合物 **31e-1**(70 mg, 粗品), 直接用于下一步。

化合物 **31d-2**(50 mg, 粗品)溶于乙醇(3 mL)中, 加入甲醛水溶液(35 mg, 0.43 mmol, 30%)、钯/碳(20 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 4 小时, TLC 显示原料反应完。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得黄色固体标题化合物 **31e-2**(60 mg, 粗品), 直接用于下一步。

化合物构型及性质需进一步检测, 暂定 31e-1、31e-2 为以上构型。

第六步 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((R)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 **31-1** & 1-(((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-7-((S)-1-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮 **31-2**

化合物 **31e-1**(70 mg, 粗品)溶于甲醇(3 mL)中, 室温下加入氢氧化钠水溶液(2 mL, 8 mmol, 4N), 加热至 70°C 反应 16 小时, TLC 显示原料反应完。反应液冷却至室温, 加水稀释(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化(二氯甲烷/氨的甲醇溶液=10/1)得淡黄色固体标题化合物 **31-1**(15 mg, 四步收率 45%)。

LC-MS: $m/z=447.2[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.96 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 1H),

2.03-1.82 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (96.67% purity by HPLC)

化合物 **31e-2** (60 mg, 粗品) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温下加入氢氧化钠水溶液 (2 mL, 8 mmol, 4N), 加热至 70°C 反应 16 小时, TLC 显示原料反应完。反应液冷却至室温, 加水稀释 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品 Prep-TLC 纯化 (二氯甲烷/氨的甲醇溶液 = 10/1) 得淡黄色固体标题化合物 **31-2** (13 mg, 四步收率 37%)。

LC-MS: $m/z = 447.2 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 4.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.97-1.71 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). (99.69% purity by HPLC)

化合物构型及性质需进一步检测, 暂定 31-1、31-2 为以上构型。

测试例 1 化合物对 K-562 细胞增殖抑制的 IC_{50} 测定

本发明中使用的人慢性髓原性白血病细胞 K-562 (CCL-243) 购自 American Type Culture Collection (ATCC)。细胞在 10% 胎牛血清 (FBS) 及 1% 双抗的 RPMI 1640 培养基, 在 37°C, 5% CO_2 的环境中生长。

化合物对体外培养的 K-562 细胞增殖抑制作用通过以下方法进行测定:

- 1) 细胞接种: 取对数生长期状态良好的 K-562 细胞以 20000 个/孔、90 μL 接种到 96 孔板中, 在 37°C、5% CO_2 条件下培养 24 小时。
- 2) 加药: 将需要测试的化合物以完全培养基进行梯度稀释, 取 10 μL 稀释的化合物加入到 90 μL 的细胞中, 使化合物终浓度为 10000、3000、1000、300、100、30、10、3、1 nM, 同时设相应的溶媒对照。置于 37°C、5% CO_2 细胞培养箱中培养 96 小时。
- 3) 检测: 每孔加 10 μL 5 mg/mL MTT 工作液 (ABCONE, M9609), 37°C 作用 4 小时后, 加入三联液 (10% SDS, 0.5% 异丙醇, 0.1 mol/L HCL), 至细胞裂解物完全溶解, 使用 TECAN SPARK 酶标仪读取 OD570 和 OD690 数值。

4) 计算: 以下列公式计算细胞生长抑制率:

$$\text{抑制率} = (\text{对照孔 OD}_{570\text{nm}} - \text{OD}_{690\text{nm}} - \text{给药孔 OD}_{570\text{nm}} - \text{OD}_{690\text{nm}}) / \text{对照孔 OD}_{570\text{nm}} - \text{OD}_{690\text{nm}} \times 100\%$$

用 Graphpad prism 5.0 软件根据化合物浓度与对应的抑制率计算 IC_{50} 值。试验结果见表 1。

表 1 本发明中化合物对 K-562 细胞的增殖抑制的 IC_{50} (nM)

化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)
BI3406	35.2	11	1619	22	107.7
1	735.7	12	134	23	142.8
2	822.7	13	104	24	231.9
3	111.1	14	362.3	25	125.9
4	150.8	15	279.25	26	137.6
5	44.7	16	43.8	27	91.3
6	2489	17	33.1	28	66.65
7	5917	18	60.0	29	51.0
8	1599	19	63.4	30	143.9
9	988	20	39.3	31-1	43.4
10	121.4	21	97.7	31-2	13.1

结论: 如表 1 所示, 本发明实施例化合物对 K-562 细胞具有增殖抑制作用, 且多个化合物的活性与 BI-3402 相当。

测试例 2 化合物对 K-562 细胞中 KRAS 下游信号分子 ERK1/2 磷酸化水平的影响

本发明的化合物对 K-562 细胞中 ERK1/2 磷酸化水平的影响通过以下方法检测:

1) 细胞接种: 取对数生长期状态良好的 K-562 细胞以 1×10^6 个/孔接种到六孔板中, 在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 条件下培养过夜。

2) 加药: 将需要测试的化合物以完全培养基进行梯度稀释后, 加入细胞中, 使化合物的终浓度为 1000、100、10、1 nM。置于 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 细胞培养箱中培养 24 小时。

3) 蛋白样品制备: 收集细胞悬液, 500 g 离心 5 分钟, 弃上清, PBS 洗涤 3 次, 以 $1 \times \text{SDS}$ 凝胶上样缓冲液(50 mM Tris-HCl ($\text{pH } 6.8$), 100 mM DTT , $2\% \text{ SDS}$, $10\% \text{ 甘油}$, $0.1\% \text{ 溴酚蓝}$) $100 \mu\text{L}$ 裂解细胞。细胞裂解物在 100°C 中加热 10 分钟变性。

4) Western blot: 将蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 电泳结束后, 用湿转系统将蛋白转移至 PVDF 膜, 将 PVDF 膜置于封闭液($5\% \text{ 脱脂奶粉}$ 稀释于 TBS/T) 中室温封闭 1 小时, 然后 I, II 抗反应; 洗膜后, 用 Immobilon Western HRP Substrate luminal reagent 试剂发色, Western Blot 成像仪(Tanon, 4600)拍照。以下是所用抗体信息: p-ERK1/2(CST: 4370); ERK1/2(CST: 9102); β -tubulin(CST:2146); GAPDH(CST:5174)。化合物对 K-562 细胞中 ERK1/2 磷酸化水平影响的结果见图 1 和图 2。

结论: 本发明实施例中化合物 5, 20, 31-1, 31-2 对 K-562 细胞 ERK1/2 的磷酸化具有明显抑制作用; 抑制活性呈浓度梯度依赖; 总体上, 活性与 BI-3406 大致相当。

测试例 3 化合物对 SOS1 的抑制活性

实验步骤:

1. 化合物的处理: 配制 400 倍终浓度的化合物, 如检测终浓度为 $5 \mu\text{M}$, 配制成 400 倍浓度, 即 2 mM 。用自动微孔移液器将化合物梯度稀释成设置的浓度点个数。

2. 转移化合物到 384 孔板反应板: 用超声波纳升液体处理系统将上述稀释好的化合物从 Echo 384 孔板中转移 50 nL 到 384 孔反应板中, 阴性对照和阳性对照均转移 50 nL 的 $100\% \text{ DMSO}$ 。

3. 配制并转移 4 倍 Tag1-SOS1 溶液: 用试剂盒(KRAS-G12C/SOS1 BINGDING ASSAY KIT (Cisbio, Cat. No. 63ADK000CB16PEG)) 中提供的 Diluent 配制 4 倍 Tag1-SOS1 溶液, 转移 $5 \mu\text{l}$ 至 384 孔反应板中, 对于阴性对照孔, 转移 $5 \mu\text{l}$ Diluent 替代酶溶液, 1000 rpm 离心 1 分钟。

4. 配制 4 倍 Tag2-KRAS G12C 溶液: 用试剂盒中提供的 Diluent 配制 4 倍 Tag2-KRAS G12C 溶液, 转移 $5 \mu\text{l}$ 至 384 孔反应板中, 1000 rpm 离心 1 分钟。

5. 转移 2 倍检测溶液溶液: 用试剂盒中提供的 Detection Buffer 配制 2 倍 Anti-Tag1-Tb3+ 和 Anti-Tag2-XL665 溶液, 转移 $10 \mu\text{l}$ 至 384 孔反应板中, 1000 rpm 离心 1 分钟, 室温下孵育 60 分钟。

6. 读数: 用酶标仪 Envision 读取数据荧光信号数值 (Ex665/Em615)。

7. 抑制率计算与 IC50 拟合

从读板仪器上复制数值, 其中最大值是指阳性对照的读值, 最小值是指阴性对照的读值。抑制率($\%$) = $(\text{最大值} - \text{样本值}) / (\text{最大值} - \text{最小值}) \times 100\%$ 。

将数据导入 MS Excel 并用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 IC50 值;

表 2 化合物对 SOS1 的抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
3	15	4	13	5	7.6
10	16	12	9.7	13	7.8
14	18	15	14	16	8.0
17	7.7	18	12	19	6.8
20	6.0	21	20	22	29
23	5.4	24	18	25	11
26	30	28	12	29	14
30	23				

测试例 4 化合物对小鼠和人的肝微粒体稳定性实验

实验步骤:

- (1).从-80°C冰箱中取出肝微粒体(20 mg 蛋白/mL), 置于 37°C水浴恒温振荡器上预温孵 3 min, 融化待用。
- (2).按照上面“实验温孵体系的构成”比例, 制备温孵体系混合溶液(不含 β -NADPH)。
- (3).制备 100 μ M 的测试化合物工作溶液, 备用。
- (4).对照组(不含 β -NADPH): 分别取 25 μ L PB 溶液到 75 μ L (2)所述温孵体系混合液中, 涡旋 30 s, 混匀, 反应总体积 100 μ L, 复样。放入到 37°C水浴恒温振荡器中进行孵育, 并开始计时, 取样时间点为 0min 和 60min。
- (5).样品组: 分别取 25 μ L β -NADPH 溶液 (4 mM) 加入 75 μ L (2)所述反应体系中, 涡旋 30 s, 混匀, 反应总体积 100 μ L, 复样。放入到 37°C水浴恒温振荡器中进行孵育, 并开始计时, 取样时间点为 0min, 5min, 15min, 30min, 60min。
- (6).于各个时间点将样品管中取出, 加入 300 μ L 冷的终止剂 (含内标), 终止反应。
- (7).涡旋并离心。
- (8).取上清液 150 μ L 加入 150 μ L 水, 涡旋混匀, LC-MS/MS 进样分析。

数据分析: 用下列一级动力学公式计算半衰期 ($t_{1/2}$) 和清除率 (CL)

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$C_t = (1/2) * C_0$$

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k$$

$$CL = V_d * k$$

$$V_d = 1/ \text{肝微粒体中蛋白含量}$$

$$CL_{\text{int (liver)}} = CL_{\text{int (mic)}} \times \text{肝重体重比} \times \text{每克肝脏中的肝微粒体蛋白浓度}$$

公式中的参数见表 3:

表 3 小鼠, 大鼠, 人的肝和血的常见参数

种属	肝重体重比	肝血流量(Q _h)	肝微粒体蛋白浓度
	(g/kg Body Weight)	(mL/min/kg)	(mg/g liver)
小鼠	54	100	45
人	21	20	45

实验结果见表 4:

表 4 化合物在不同种属中的肝微粒体稳定性

化合物	人肝微粒体		小鼠肝微粒体	
	T _{1/2} (min)	CL _{int (liver)} (mL/min/kg)	T _{1/2} (min)	CL _{int (liver)} (mL/min/kg)
BI-3406	32.8	39.9	26.1	129
5	30.1	43.5	49.9	67.6
16	28.6	45.7	44.4	75.8
17	38.1	42.0	34.4	80.2

在人肝微粒体稳定性实验中, 可见多个化合物的人微粒体稳定性和 BI-3406 相当, 小鼠肝微粒稳定性较 BI-3406 优越, 这更有利于开展药物研究。

测试例 5 化合物的小鼠药代动力学性质

将实施例 20 的化合物 (10 mg/kg) 给禁食过夜的 ICR 小鼠 (雌性, n=3) 口服。分别在给药前以及给药后 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时和 8 小时采集血样, 在 4°C 离心 (4500 rpm) 10 min, 获得血清。将 100 μ L MeOH/ACN (1:1, v/v) 添加到 10 μ L 血清中将混合物沉淀, 之后涡旋 1 min, 再离心 (11000 rpm) 5 min 获得上清液。将 20 μ L 上清液溶解于 20 μ L ACN/H₂O (1:1, v/v) 并用超高效液相

色谱仪对其进行分析。结果见表 5:

表 5 化合物 20 的小鼠药物代谢动力学特征

	Animal No	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{INF_obs}	MRT _{INF_obs}
		(h)	(h)	ng/mL	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(h)
PO-10mg/kg	1	1.77	0.50	368.85	645.74	829.82	2.54
	2	1.16	0.25	617.01	1139.93	1247.46	1.74
	3	2.69	0.25	365.36	638.85	1150.86	4.38
	Mean	1.88	0.33	450.40	808.17	1076.05	2.88
	SD	0.77	0.14	144.29	287.33	218.64	1.36

由表 5 可知, 化合物 20 在小鼠体内较好的血浆暴露量。

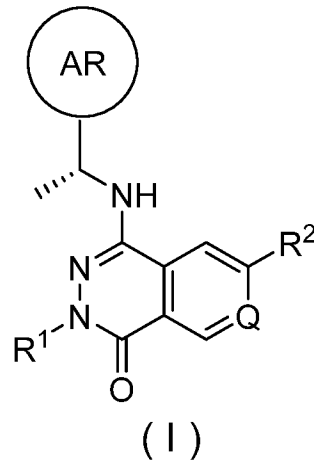
申请人声明, 本发明通过上述实施例来说明本发明的一种作为 SOS1 抑制剂的多环哒嗪酮类衍生物及其制备方法和应用, 但本发明并不局限于上述实施例, 即不意味着本发明必须依赖上述实施例才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。

以上详细描述了本发明的优选实施方式, 但是, 本发明并不限于上述实施方式中的具体细节, 在本发明的技术构思范围内, 可以对本发明的技术方案进行多种简单变型, 这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是, 在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征, 在不矛盾的情况下, 可以通过任何合适的方式进行组合, 为了避免不必要的重复, 本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

权利要求书

1、一种多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (I) 所示：



其中： R^1 选自氢或甲基；

R^2 选自 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^{21}$ 、卤素、3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、6-10 元的稠环烷基、7-10 元的桥环烷基、7-10 元的螺环烷基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环烯基、6-10 元的稠杂环基、7-10 元的桥杂环基、7-10 元的螺杂环基，其中 3-7 元环烷基、5-7 元环烯基、6-10 元的稠环烷基、7-10 元的桥环烷基、7-10 元的螺环烷基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环烯基、6-10 元的稠杂环基、7-10 元的桥杂环基、7-10 元的螺杂环基任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代；

R^{21} 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、3-7 元环烷基、4-7 元杂环基，其中 C_1 - C_3 烷基、3-7 元环烷基、4-7 元杂环基任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代；

R^{22} 选自 C_1 - C_3 烷基、羟基、卤素、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、苯基、5-6 元杂芳基和 $=O$ ，其中的烷基、烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基任选地进一步被 1-3 个卤素、 C_1 - C_3 烷基、羟基、氰基、氨基和 C_1 - C_3 烷氧基所取代；

R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1 - C_3 的烷基、取代或未取代的 3-6 元的环烷基或取代或未取代的 4-7 元杂环基；此处“取代”是指任选地被 1-3 个选自 C_1 - C_3 的烷基、羟基、卤素、氰基、氨基或烷氧基的取代基取代；

Q 选自 N 或 $-CR^3$ ；

R^3 选自 H、 C_1 - C_3 烷基、卤素、氰基或 $-OR^{21}$ ；

AR 选自 6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基，其中的芳基或杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代；

R^c 选自 H、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、羟基- C_1 - C_4 烷基、羟基- C_1 - C_4 卤代烷基、

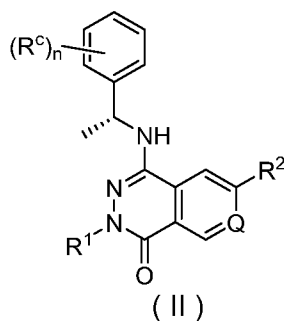
3-6 元环烷基、4-7 元杂环基、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 NR^aR^b -C₁-C₄ 烷基、 NR^aR^b -C₁-C₄ 卤代烷基、6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基，其中的 6-10 元的芳基或 5-10 元的杂芳基任选地被 1-4 个 R^d 所取代；

R^d 选自 H、卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、羟基-C₁-C₄ 烷基、羟基-C₁-C₄ 卤代烷基、3-6 元环烷基、4-7 元杂环基、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 NR^aR^b -C₁-C₄ 烷基、 NR^aR^b -C₁-C₄ 卤代烷基；

所述式 (I) 中的杂环基、杂芳基、杂环烯基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基中的杂原子为 1-7 个并选自氧、氮、硫和 S(O)_m 中的一种或多种，m 为 1 或 2。

2、如权利要求 1 所述的多环哒嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，

所述多环哒嗪酮类衍生物的结构如式 (II) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、Q 和 R^c 具有与权利要求 1 相同的限定范围； $n=1-4$ ；

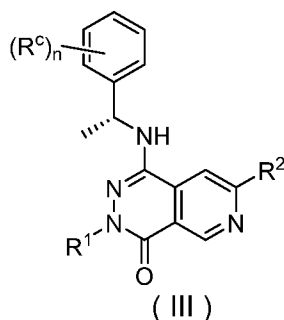
优选地，对于式 (II) 化合物，所述的苯基任选被 1-3 个 R^c 所取代，当所述 R^c 的个数为 2-3 个时，所述的 R^c 可相同或不同；

和/或，当所述 R^c 为 C₁-C₄ 卤代烷基时，其中的卤原子为氟；

和/或，当所述 R^c 为卤素时，其中的卤原子为氟；

和/或，当所述 R^c 为 $-NR^aR^b$ 时，所述的 R^a 和 R^b 可相同或不同。

3、如权利要求 1 或 2 所述的多环哒嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环哒嗪酮类衍生物的结构如式 (III) 所示：



其中， R^1 、 R^2 和 R^c 具有与权利要求 1 相同的限定范围； $n=1-4$ ；

优选地，对于式 (III) 化合物，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；

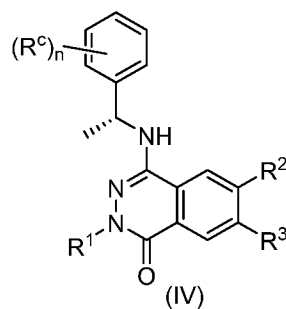
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ 。

4、如权利要求 1 或 2 所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (IV) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^c 具有与权利要求 1 相同的限定范围； $n=1-4$ ；

优选地，对于式 (IV) 化合物，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

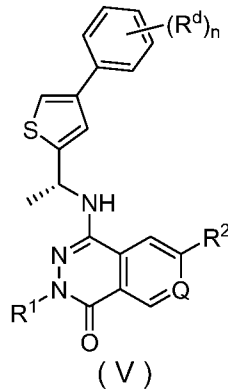
和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ ；

和/或，所述 R^3 为 $-OR^{21}$ 时， R^{21} 选自未取代的 C_1-C_3 烷基或未取代的 3-7 元环烷基。

5、如权利要求 1 所述的多环哒嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环哒嗪酮类衍生物的结构如式 (V) 所示：



其中， R^1 、 R^2 、 Q 和 R^d 具有与权利要求 1 相同的限定范围； $n=1-4$ ；

优选地，对于式 (V) 化合物，所述 R^d 为 1 个 $-NR^aR^b$ 时，所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1-C_3 的烷基；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 为 2-3 个时， R^{22} 相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^2 为任选地被 1-3 个 R^{22} 所取代的 4-7 元杂环基时，所述 R^{22} 选自 C_1-C_3 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $=O$ ；

和/或，所述 R^2 为 $-OR^{21}$ 时， R^{21} 为 4-7 元杂环基；

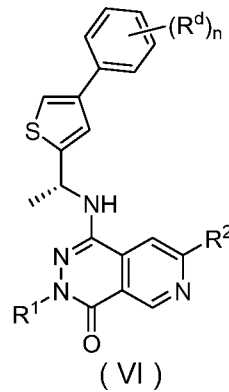
和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述 4-7 元杂环基为 5-6 元杂环基；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同。

6、如权利要求 1 或 5 所述的多环哒嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环哒嗪酮类衍生物的结构如式 (VI) 所示：



其中, R^1 、 R^2 和 R^d 具有与权利要求 1 相同的限定范围; $n=1-4$;

优选地, 当所述 R^2 为 $-OR^{21}$, 所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基;

和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述 4-7 元杂环基为 5-7 元杂环基;

和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧;

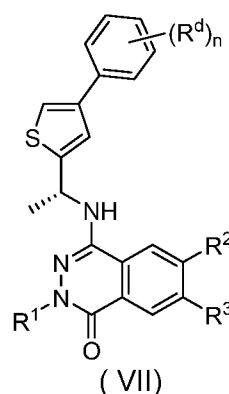
和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述杂环基含有两个杂原子;

和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述两个杂原子相同或不同;

和/或, 所述 R^d 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基;

和/或, 所述 R^d 为 1 个 $-NR^aR^b-C_1-C_4$ 烷基时, 所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1-C_3 的烷基。

7、如权利要求 1 或 5 所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 其特征在于, 所述多环吡嗪酮类衍生物的结构如式 (VII) 所示:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^d 具有与权利要求 1 相同的限定范围; $n=1-4$;

优选地, 当所述 R^2 为 $-OR^{21}$, 所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基;

和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述 4-7 元杂环基为 5-7 元杂环基;

和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述的杂环基的杂原子为氮和/或氧;

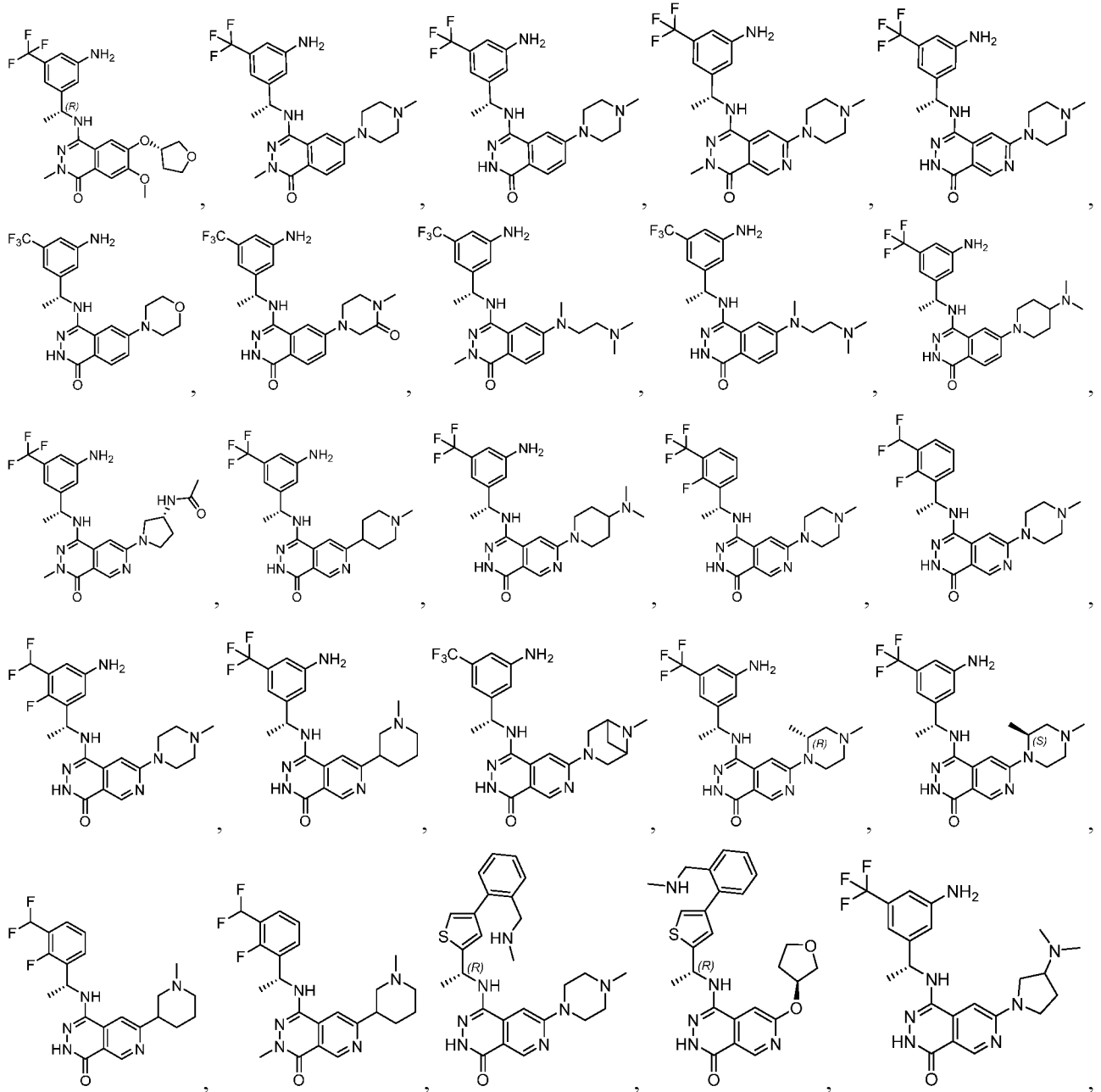
和/或, 当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时, 所述杂环基含有两个杂原子;

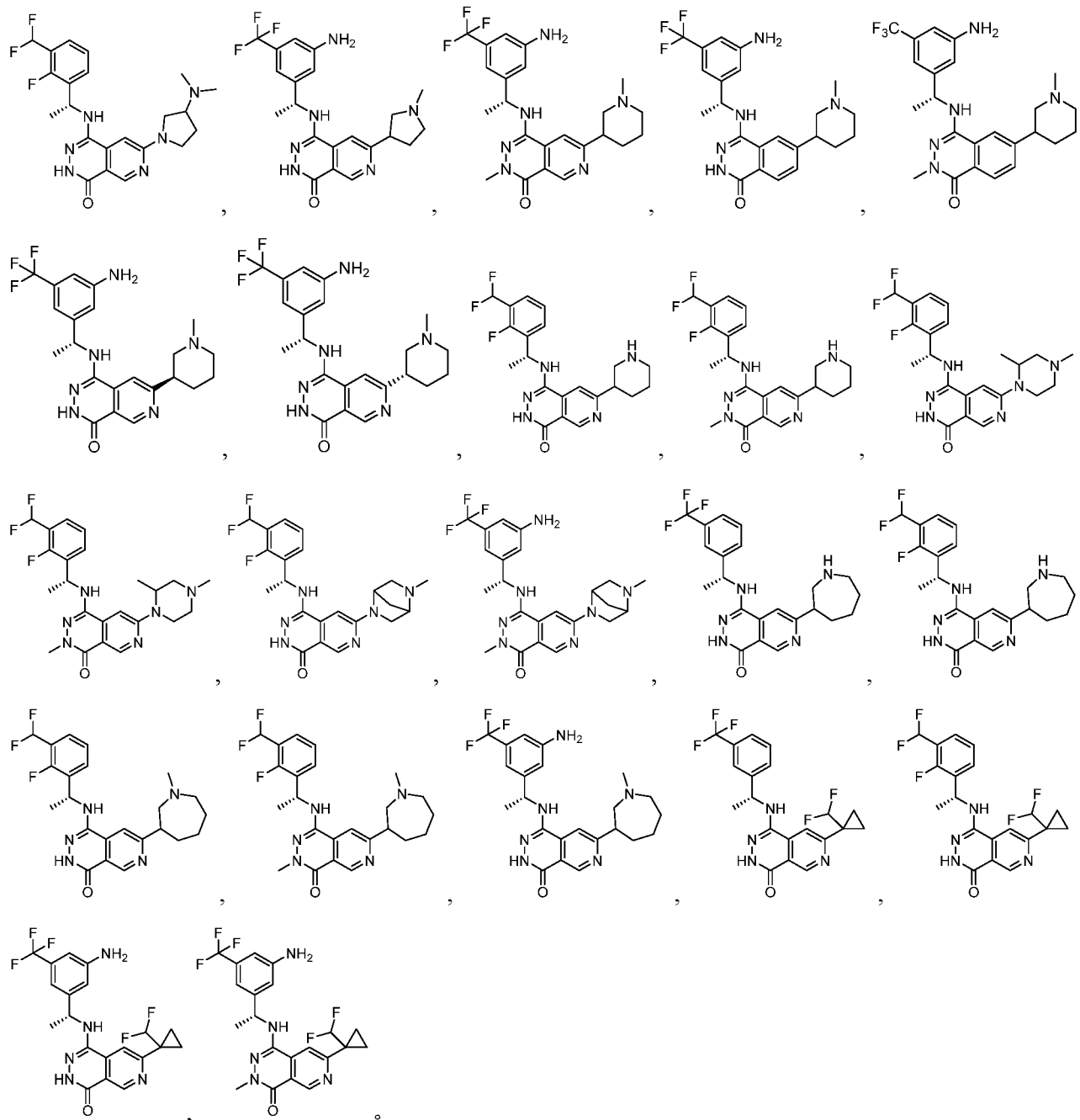
和/或，当所述 R^{21} 为 4-7 元杂环基时，所述两个杂原子相同或不同；

和/或，所述 R^d 选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^{21}$ 、 NR^aR^b - C_1 - C_4 烷基；

和/或，所述 R^d 为 1 个 NR^aR^b - C_1 - C_4 烷基时，所述的 R^a 和 R^b 独立地选自 H、取代或未取代的 C_1 - C_3 的烷基。

8、如权利要求 1 所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述多环吡嗪酮类衍生物选自如下结构的任意一种：





9、一种如权利要求 1-8 中任一项所述的多环咪嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法，其选自如下两种方法中的一种：

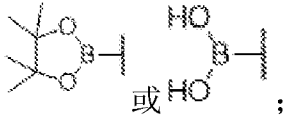
方法一、

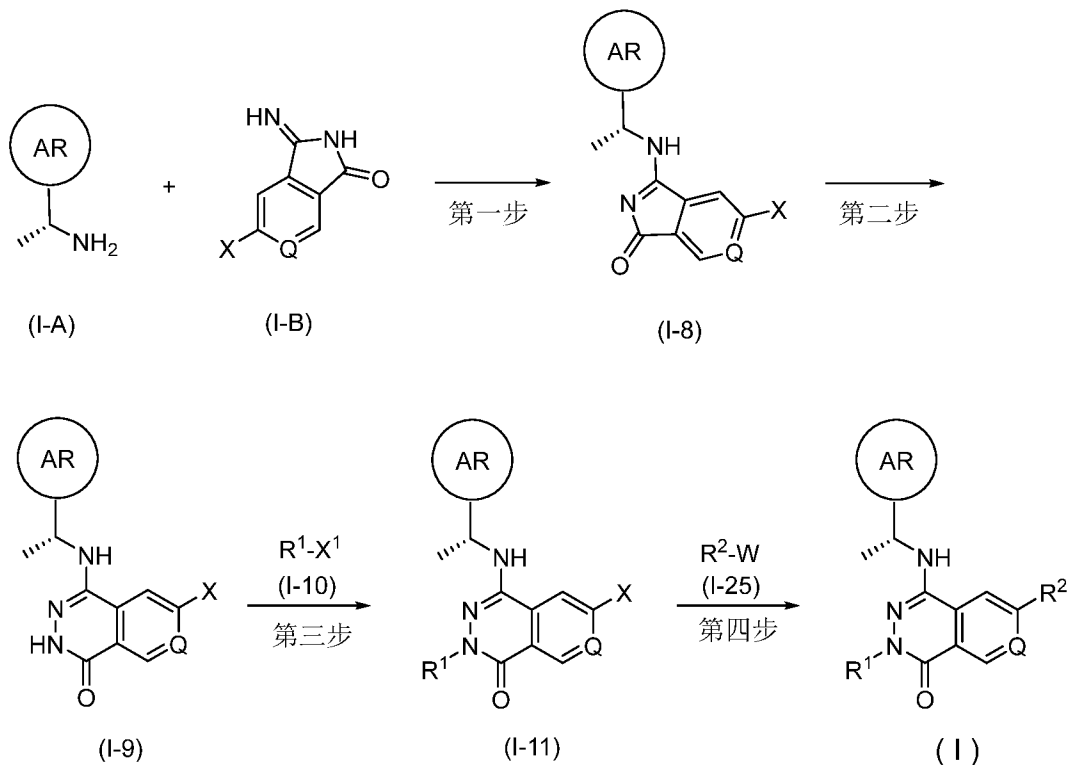
第一步，通式(I-A)的化合物和通式(I-B)的化合物经亚胺加成反应得到通式(I-8)的化合物；

第二步，通式(I-8)的化合物和水合肼经亚胺加成再扩环反应得到通式(I-9)的化合物；

第三步，通式(I-9)的化合物和通式(I-10)的化合物经取代反应得到通式(I-11)的化合物；

第四步，通式(I-11)的化合物和通式(I-25)的化合物在碱性条件下，在金属催化剂和配体的存在下经 Buchwald/Suzuki 反应得到通式(I)的化合物；

其中, X、X¹ 为卤素, X 优选为溴和氯, X¹ 优选为碘; W 为 H、; Q、AR、R¹ 和 R² 具有与权利要求 1 相同的限定范围; 当 R¹ 为 H 时省略第三步。



方法二、

第一步, 通式(I-17)的化合物经取代反应得到通式(I-18)的化合物;

第二步, 通式(I-18)的化合物在酸性条件下脱去保护基得到通式(I-19)的化合物;

第三步, 通式(I-19)的化合物和通式(I-26)的化合物在碱性条件下得到通式(I-20)的化合物;

第四步, 通式(I-20)的化合物经氧化反应得到通式(I-21)的化合物;

第五步, 通式(I-21)的化合物经 Bouveault 醛合成反应得到通式(I-22)的化合物;

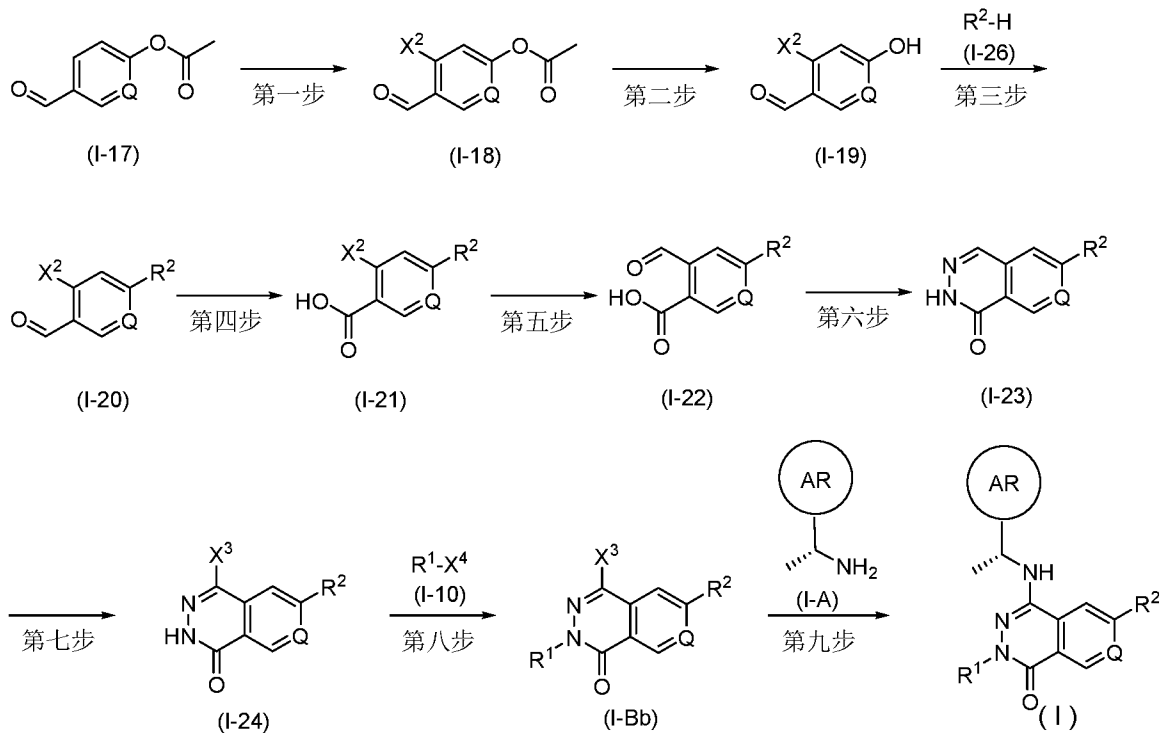
第六步, 通式(I-22)的化合物和水合肼经加成环合反应得到通式(I-23)的化合物;

第七步, 通式(I-23)的化合物经取代反应得到通式(I-24)的化合物;

第八步, 通式(I-24)的化合物和通式(I-10)的化合物经取代反应得到通式(I-Bb)的化合物;

第九步, 通式(I-Bb)的化合物和通式(I-A)的化合物在碱性条件下, 在金属催化剂和配体的存在下经 Buchwald 反应得到通式(I)的化合物;

其中, X²、X³、X⁴ 为卤素, X²、X³ 优选为溴, X⁴ 优选为碘; Q 选自 N 或 CR³; R³ 选自 H、C1-C3 烷基、卤素、氰基或-OR²¹; R¹ 选自氢或甲基; AR 和 R² 具有与权利要求 1 相同的限定范围; 当 R¹ 为 H 时省略第八步。



10、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如权利要求 1-8 中任一项所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体；优选地，所述药物组合物还包括可药用载体和/或赋形剂。

11、如权利要求 1-8 中任一项所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，或如权利要求 10 所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物或在制备 SOS1 抑制剂中的用途；

优选地，所述癌症为胰腺癌、结直肠癌、肺癌、肝细胞癌、肾癌、胃癌或胆管癌。

12、一种用于预防和/或治疗癌症的方法，其包括向人类给予治疗有效量的如权利要求 1-8 中任一项所述的多环吡嗪酮类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如权利要求 10 所述的药物组合物。

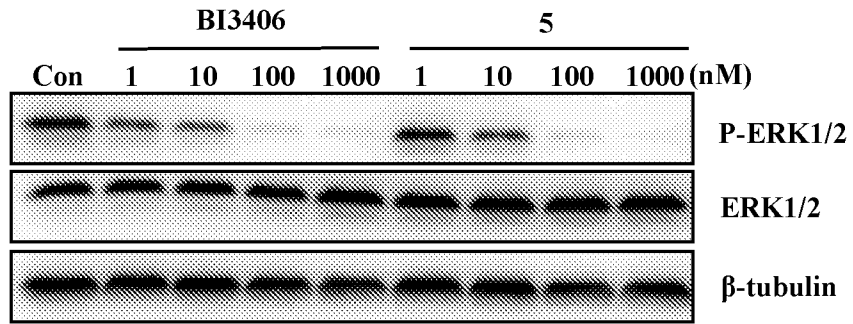


图 1

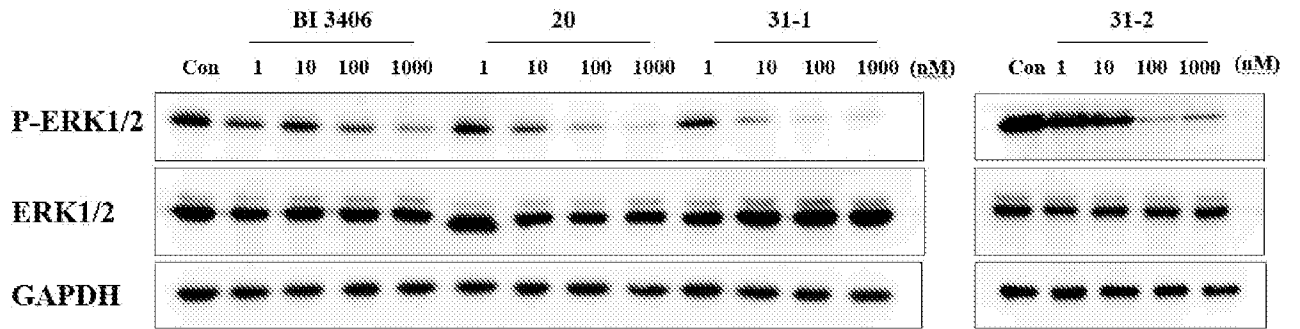


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/073466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 237/26(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 35/00(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) CNTXT, WPI, CJFD, EPODOC, STN, CNKI: 苏州阿尔脉生物科技有限公司, 郑苏欣, 郑明月, 谢成英, 陆晓杰, 乔刚, 咕嗒酮, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, pyridazinone, cancer, tumor, SOS1, inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1980674 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 13 June 2007 (2007-06-13) see claims 1-12, and description, page 37	1-12
X	CN 1473154 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED et al.) 04 February 2004 (2004-02-04) claims 1-22	1-12
X	CN 1568187 A (ICOS CORPORATION) 19 January 2005 (2005-01-19) embodiments 1-71, and claims 1-75	1-12
X	US 2005080096 A1 (ISHIDA, J. et al.) 14 April 2005 (2005-04-14) embodiments 1-27, and claims 1-11	1-12
A	CN 109280032 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 29 January 2019 (2019-01-29) entire document	1-12
A	CN 107417687 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 01 December 2017 (2017-12-01) entire document	1-12
<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 08 April 2022		Date of mailing of the international search report 19 April 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/CN2022/073466

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107074824 A (GENENTECH, INC. et al.) 18 August 2017 (2017-08-18) entire document	1-12
E	WO 2022026465 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 03 February 2022 (2022-02-03) claims 55-57	1, 2, 4, 5, 7, 10-12

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 12 relates to a method for treating diseases (PCT Rule 39.1(iv)), and the following search is conducted on the basis of a pharmaceutical use of the compound or pharmaceutical composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/073466

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1980674	A	13 June 2007	WO	2006003147	A1	12 January 2006
				US	2011065684	A1	17 March 2011
				CA	2569824	A1	12 January 2006
				TW	200610531	A	01 April 2006
				US	2015072972	A1	12 March 2015
				NZ	551799	A	27 November 2009
				MY	150781	A	28 February 2014
				EA	200700192	A1	29 June 2007
				AR	049951	A1	20 September 2006
				ZA	200610774	B	25 June 2008
				SG	154433	A1	28 August 2009
				ES	2563954	T3	16 March 2016
				BR	PI0512902	A	15 April 2008
				MX	PA06014542	A	23 March 2007
				US	2008139568	A1	12 June 2008
				NO	20070557	L	30 January 2007
				KR	20070029246	A	13 March 2007
				UA	93351	C2	10 February 2011
JP	2008504348	A	14 February 2008				
EP	1771175	A1	11 April 2007				
IL	180410	D0	03 June 2007				
AU	2005259189	A1	12 January 2006				
CN	1473154	A	04 February 2004	AU	9578901	A	15 May 2002
				CA	2423279	A1	10 May 2002
				NO	20031498	L	02 April 2003
				PL	360909	A1	20 September 2004
				IL	155645	A	13 April 2008
				WO	0236576	A1	10 May 2002
				IL	155645	D0	23 November 2003
				NZ	525138	A	26 March 2004
				EP	1330442	A1	30 July 2003
				BR	0115062	A	17 February 2004
				HU	0301269	A2	29 December 2003
				GB	0309190	D0	28 May 2003
				AU	2001295789	C1	15 May 2002
				KR	20030059811	A	10 July 2003
				MX	PA03003218	A	03 December 2004
CY	1111380	T1	05 August 2015				
JP	2009149643	A	09 July 2009				
EA	200300531	A1	30 October 2003				
CN	1568187	A	19 January 2005	US	2004087588	A1	06 May 2004
				WO	03015785	A1	27 February 2003
				AU	2002331621	B2	05 June 2008
				MX	PA04001353	A	27 October 2004
				CA	2456985	A1	27 February 2003
				KR	20040032924	A	17 April 2004
				EP	1423120	A1	02 June 2004
				NZ	531245	A	30 September 2005
				KR	20090113919	A	02 November 2009
				JP	2005501848	A	20 January 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/073466

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2005080096	A1	14 April 2005	EP	1469854	A1	27 October 2004
				WO	03063874	A1	07 August 2003
				JP	2005516053	A	02 June 2005
				CA	2474434	A1	07 August 2003
				AU	PS019702	A0	21 February 2002

CN	109280032	A	29 January 2019	None			

CN	107417687	A	01 December 2017	JP	2019519534	A	11 July 2019
				CN	109641908	A	16 April 2019
				US	2019135818	A1	09 May 2019
				AU	2017269462	A1	24 January 2019
				EP	3470415	A1	17 April 2019

CN	107074824	A	18 August 2017	WO	2016036954	A1	10 March 2016
				US	2017275289	A1	28 September 2017
				JP	2017526696	A	14 September 2017
				EP	3189049	A1	12 July 2017

WO	2022026465	A1	03 February 2022	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/073466

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 237/26(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 35/00(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>CNXTX, WPI, CJFD, EPODOC, STN, CNKI; 苏州阿尔脉生物科技有限公司, 郑苏欣, 郑明月, 谢成英, 陆晓杰, 乔刚, 哒嗪酮, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, pyridazinone, cancer, tumor, S0S1, inhibitor</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>X</td> <td>CN 1980674 A (詹森药业有限公司) 2007年6月13日 (2007 - 06 - 13) 参见权利要求1-12, 说明书第37页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1473154 A (库多斯药物有限公司 等) 2004年2月4日 (2004 - 02 - 04) 权利要求1-22</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1568187 A (ICOS股份有限公司) 2005年1月19日 (2005 - 01 - 19) 实施例1-71, 权利要求1-75</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2005080096 A1 (ISHIDA, Junya 等) 2005年4月14日 (2005 - 04 - 14) 实施例1-27, 权利要求1-11</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109280032 A (中国科学院上海药物研究所) 2019年1月29日 (2019 - 01 - 29) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107417687 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107074824 A (基因泰克公司 等) 2017年8月18日 (2017 - 08 - 18) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 2022026465 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2022年2月3日 (2022 - 02 - 03) 权利要求55-57</td> <td>1-2、4-5、7、10-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <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>			类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1980674 A (詹森药业有限公司) 2007年6月13日 (2007 - 06 - 13) 参见权利要求1-12, 说明书第37页	1-12	X	CN 1473154 A (库多斯药物有限公司 等) 2004年2月4日 (2004 - 02 - 04) 权利要求1-22	1-12	X	CN 1568187 A (ICOS股份有限公司) 2005年1月19日 (2005 - 01 - 19) 实施例1-71, 权利要求1-75	1-12	X	US 2005080096 A1 (ISHIDA, Junya 等) 2005年4月14日 (2005 - 04 - 14) 实施例1-27, 权利要求1-11	1-12	A	CN 109280032 A (中国科学院上海药物研究所) 2019年1月29日 (2019 - 01 - 29) 全文	1-12	A	CN 107417687 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 全文	1-12	A	CN 107074824 A (基因泰克公司 等) 2017年8月18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-12	E	WO 2022026465 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2022年2月3日 (2022 - 02 - 03) 权利要求55-57	1-2、4-5、7、10-12
类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求																											
X	CN 1980674 A (詹森药业有限公司) 2007年6月13日 (2007 - 06 - 13) 参见权利要求1-12, 说明书第37页	1-12																											
X	CN 1473154 A (库多斯药物有限公司 等) 2004年2月4日 (2004 - 02 - 04) 权利要求1-22	1-12																											
X	CN 1568187 A (ICOS股份有限公司) 2005年1月19日 (2005 - 01 - 19) 实施例1-71, 权利要求1-75	1-12																											
X	US 2005080096 A1 (ISHIDA, Junya 等) 2005年4月14日 (2005 - 04 - 14) 实施例1-27, 权利要求1-11	1-12																											
A	CN 109280032 A (中国科学院上海药物研究所) 2019年1月29日 (2019 - 01 - 29) 全文	1-12																											
A	CN 107417687 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 全文	1-12																											
A	CN 107074824 A (基因泰克公司 等) 2017年8月18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-12																											
E	WO 2022026465 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2022年2月3日 (2022 - 02 - 03) 权利要求55-57	1-2、4-5、7、10-12																											
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																												
2022年4月8日	2022年4月19日																												
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																												
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	杨杰																												
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962314																												

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求12涉及疾病治疗方法(PCT细则39.1(iv))，以下检索基于所述化合物或药物组合物的制药用途进行。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/073466

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)
CN	1980674	A	2007年6月13日	WO	2006003147	A1	2006年1月12日
				US	2011065684	A1	2011年3月17日
				CA	2569824	A1	2006年1月12日
				TW	200610531	A	2006年4月1日
				US	2015072972	A1	2015年3月12日
				NZ	551799	A	2009年11月27日
				MY	150781	A	2014年2月28日
				EA	200700192	A1	2007年6月29日
				AR	049951	A1	2006年9月20日
				ZA	200610774	B	2008年6月25日
				SG	154433	A1	2009年8月28日
				ES	2563954	T3	2016年3月16日
				BR	PI0512902	A	2008年4月15日
				MX	PA06014542	A	2007年3月23日
				US	2008139568	A1	2008年6月12日
				NO	20070557	L	2007年1月30日
				KR	20070029246	A	2007年3月13日
				UA	93351	C2	2011年2月10日
JP	2008504348	A	2008年2月14日				
EP	1771175	A1	2007年4月11日				
IL	180410	D0	2007年6月3日				
AU	2005259189	A1	2006年1月12日				
CN	1473154	A	2004年2月4日	AU	9578901	A	2002年5月15日
				CA	2423279	A1	2002年5月10日
				NO	20031498	L	2003年4月2日
				PL	360909	A1	2004年9月20日
				IL	155645	A	2008年4月13日
				WO	0236576	A1	2002年5月10日
				IL	155645	D0	2003年11月23日
				NZ	525138	A	2004年3月26日
				EP	1330442	A1	2003年7月30日
				BR	0115062	A	2004年2月17日
				HU	0301269	A2	2003年12月29日
				GB	0309190	D0	2003年5月28日
				AU	2001295789	C1	2002年5月15日
				KR	20030059811	A	2003年7月10日
				MX	PA03003218	A	2004年12月3日
CY	1111380	T1	2015年8月5日				
JP	2009149643	A	2009年7月9日				
EA	200300531	A1	2003年10月30日				
CN	1568187	A	2005年1月19日	US	2004087588	A1	2004年5月6日
				WO	03015785	A1	2003年2月27日
				AU	2002331621	B2	2008年6月5日
				MX	PA04001353	A	2004年10月27日
				CA	2456985	A1	2003年2月27日
				KR	20040032924	A	2004年4月17日
				EP	1423120	A1	2004年6月2日
				NZ	531245	A	2005年9月30日
				KR	20090113919	A	2009年11月2日
				JP	2005501848	A	2005年1月20日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/073466

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)
US	2005080096	A1	2005年4月14日	EP	1469854	A1	2004年10月27日
				WO	03063874	A1	2003年8月7日
				JP	2005516053	A	2005年6月2日
				CA	2474434	A1	2003年8月7日
				AU	PS019702	A0	2002年2月21日

CN	109280032	A	2019年1月29日	无			

CN	107417687	A	2017年12月1日	JP	2019519534	A	2019年7月11日
				CN	109641908	A	2019年4月16日
				US	2019135818	A1	2019年5月9日
				AU	2017269462	A1	2019年1月24日
				EP	3470415	A1	2019年4月17日

CN	107074824	A	2017年8月18日	WO	2016036954	A1	2016年3月10日
				US	2017275289	A1	2017年9月28日
				JP	2017526696	A	2017年9月14日
				EP	3189049	A1	2017年7月12日

WO	2022026465	A1	2022年2月3日	无			
