(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

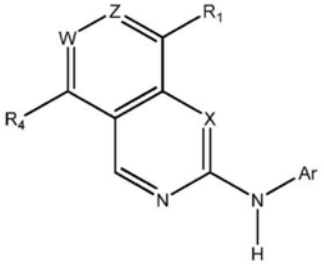
(10)授权公告号 CN 104837829 B
(45)授权公告日 2019.07.05

(21)申请号 201380057967.7
(22)申请日 2013.09.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104837829 A
(43)申请公布日 2015.08.12
(30)优先权数据
1216017.2 2012.09.07 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.05.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2013/052360 2013.09.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/037750 EN 2014.03.13
(73)专利权人 癌症研究科技有限公司
地址 英国伦敦
(72)发明人 斯文·赫尔德 J·布拉格
萨瓦德·索兰基 汉纳·伍德沃
塞巴斯蒂安·诺德
V·巴韦特西亚斯
彼得·希德瑞克 保罗·伊诺森蒂
贵-明·J·张 布特斯·阿特什
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 高瑜 郑霞
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
(56)对比文件
CN 101454294 A,2009.06.10,说明书第2页第[0007]段到第6页第[0011]段,第17-271页表1,实施例.
审查员 刘广宇
权利要求书18页 说明书211页

(54)发明名称

抑制剂化合物

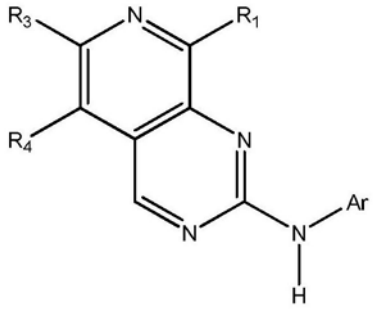
(57)摘要



(I)本发明涉及式(I)的化合物,其中R、R、Ar、W、X和Z全部如本文所定义。已知本发明的化合物经由与单纺锤体1(Mps1,也被称为TTK)激酶自身的相互作用直接地或间接地抑制Mps1激酶的纺锤体检查点功能。特别地,本发明涉及这些化合物作为用于治疗和/或预防增殖性疾病例如癌症的治疗剂的用途。本发明还涉及用于制备这些化合物的工艺,并且涉及包含这些化合物的药物组合物。

CN 104837829 B

1.一种以下示出的式Ic的化合物：



Ic

其中：

R_1选自氯；C_{1-6}烷基；C_{1-8}杂烷基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基；NR_7R_8；OR_9；C(O)R_9；C(O)OR_9；OC(O)R_9；N(R_{10})OR_9；N(R_{10})C(O)OR_9；C(O)N(R_{10})R_9；N(R_{10})C(O)R_9；S(O)$_p R_9$，其中p是0或1；N(R_{10})SO_2R_9；N(R_{10})SOR_9或SON(R_{10})R_9；

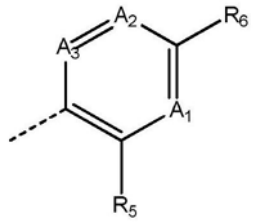
并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷氧基；S(O)$_q CH_3$，其中q是0、1或2；甲基氨基或二甲基氨基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；或C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基，

并且其中在R_1上的取代基内存在的任何C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{5-12}芳基、5至12元杂芳基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、或C_{3-8}环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；NR_aR_b；OR_a；C(O)R_a；C(O)OR_a；OC(O)R_a；N(R_b)OR_a；C(O)N(R_b)R_a；N(R_b)C(O)R_a；S(O)$_p R_a$，其中p是0、1或2；$SO_2N(R_b)R_a$；或N(R_b)SO_2R_a，其中R_a和R_b各自独立地选自H或C_{1-4}烷基；

R_3是氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、卤素、CF_3、CN或C_{1-4}烷氧基；

R_4是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、氟、氯或CF_3；

Ar具有式：



其中：

(i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH；

(ii)A_1、A_2和A_3中的一个是N并且其他是CH；或

(iii)A_1、A_2和A_3中的两个是N并且另一个是CH；

R_5选自氢、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、卤素、C_{1-3}烷酰基、C(O)

$NR_{15}R_{16}$或$S(O)_2NR_{15}R_{16}$，并且其中R_{15}和R_{16}各自独立地选自H或C_{1-3}烷基，

并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代；

R_6选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、脲基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基，

或R_6是以下的式的基团：

$-L^1-L^2-R_{17}$

其中

L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；

L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、$C(O)N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{21})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

R_{17}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基、5至12元杂芳基、5至12元杂芳基-C_{1-4}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-4}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-4}烷基，

并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-3}烷基、C_{1-5}烷酰基、C_{1-5}烷基磺酰基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基、5至12元杂芳基、5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；

并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基或5至12元杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基；氟；氯；氰基；CF_3；OCF_3；C_{1-2}烷基；C_{1-2}烷氧基；SO_2-C_{1-2}烷基；或NR_eR_f，其中R_e和R_f各自独立地选自氢、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；

或R_{17}是具有以下的式的基团：

$-L^3-L^4-R_{24}$

L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{25}和R_{26}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；

L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、$C(O)N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

R_{24}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基、5至12元杂芳基、5至12元杂芳基-C_{1-4}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-4}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-4}烷基；

R_8和R_9各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-9}环烷基、C_{3-9}环烷基-C_{1-2}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基、5至12元杂芳基、或5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、

OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

R_7和R_{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基，并且其中R_7和R_{10}任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R_1选自C_{1-6}烷基；苯基；苯基-C_{1-2}烷基；5或6元杂芳基；5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至9元杂环基；3至9元杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-6}环烷基；C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；NR_7R_8；OR_9；$C(O)R_9$；$C(O)OR_9$；$OC(O)R_9$；$N(R_{10})OR_9$；$N(R_{10})C(O)OR_9$；$C(O)N(R_{10})R_9$；$N(R_{10})C(O)R_9$；$S(O)_pR_9$，其中p是0或1；或$N(R_{10})SO_2R_9$；

并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；羟基；氨基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷氧基；$S(O)_qCH_3$；其中q是0、1或2；甲基氨基或二甲基氨基；5或6元杂芳基；5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至6元杂环基；3至6元杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-6}环烷基；或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基，

并且其中在R_1上的取代基内存在的任何C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、杂芳基、杂环基、或C_{3-6}环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；NR_aR_b；OR_a；$C(O)R_a$；$C(O)OR_a$；$OC(O)R_a$；$N(R_b)OR_a$；$C(O)N(R_b)R_a$；$N(R_b)C(O)R_a$；$S(O)_pR_a$，其中p是0、1或2；$SO_2N(R_b)R_a$；或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或C_{1-4}烷基。

3.根据权利要求2所述的化合物，其中R_1选自C_{1-6}烷基；苯基；苯基-C_{1-2}烷基；5或6元杂芳基；5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至9元杂环基；3至9元杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-6}环烷基；C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；NR_7R_8；OR_9；$C(O)R_9$；$C(O)OR_9$；$OC(O)R_9$；$N(R_{10})OR_9$；$N(R_{10})C(O)OR_9$；$C(O)N(R_{10})R_9$；$N(R_{10})C(O)R_9$；$S(O)_pR_9$，其中p是0或1；或$N(R_{10})SO_2R_9$；

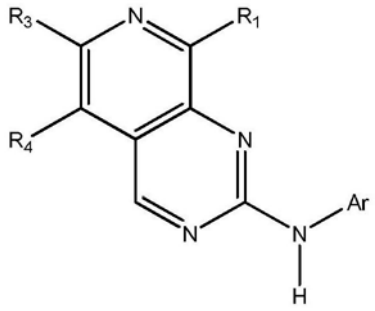
并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；羟基；氨基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷氧基；$S(O)_qCH_3$，其中q是0、1或2；甲基氨基或二甲基氨基；5或6元杂芳基；或4至6元杂环基；

并且其中在R_1上的取代基内存在的任何C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、杂芳基、或杂环基部分任选地被以下进一步取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；羟基；氨基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；NR_aR_b；OR_a；$C(O)R_a$；$C(O)OR_a$；$OC(O)R_a$；$C(O)N(R_b)R_a$；$N(R_b)C(O)R_a$；$S(O)_pR_a$，其中p是0、1或2；$SO_2N(R_b)R_a$；或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或C_{1-4}烷基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R_3是氢、C_{1-2}烷基、或C_{3-6}环烷基。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R_4是氢、C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、氟、氯或CF_3。

6.一种以下示出的式Ic的化合物：



Ic

其中：

R_1选自氯；C_{1-6}烷基；C_{1-8}杂烷基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基；NR_7R_8；OR_9；C(O)R_9；C(O)OR_9；OC(O)R_9；N(R_{10})OR_9；N(R_{10})C(O)OR_9；C(O)N(R_{10})R_9；N(R_{10})C(O)R_9；S(O)$_p R_9$，其中p是0或1；N(R_{10})SO_2R_9；N(R_{10})SOR_9或SON(R_{10})R_9；

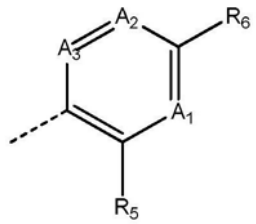
并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷氧基；S(O)$_q CH_3$，其中q是0、1或2；甲基氨基或二甲基氨基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；或C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基，

并且其中在R_1上的取代基内存在的任何C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{5-12}芳基、5至12元杂芳基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、或C_{3-8}环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；NR_aR_b；OR_a；C(O)R_a；C(O)OR_a；OC(O)R_a；N(R_b)OR_a；C(O)N(R_b)R_a；N(R_b)C(O)R_a；S(O)$_p R_a$，其中p是0、1或2；$SO_2N(R_b)R_a$；或N(R_b)SO_2R_a，其中R_a和R_b各自独立地选自H或C_{1-4}烷基；

R_3是氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、卤素、CF_3、CN或C_{1-4}烷氧基；

R_4是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、氟、氯或CF_3；

Ar具有式：



其中：

(i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH；或

(ii)A_1、A_2和A_3中的一个是N并且其他是CH；

R_5是氢、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}全氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、和卤素，并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代；并且

R_6是卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、或氨磺酰基，

或R_6是以下的式的基团：

$-L^1-L^2-R_{17}$

其中

L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或甲基；

L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

R_{17}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{3-6}环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-3}烷基、C_{1-5}烷酰基、C_{1-5}烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-C_{1-2}烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基；氟；氯；氰基；CF_3；OCF_3；C_{1-2}烷基；C_{1-2}烷氧基；SO_2-C_{1-2}烷基；或NR_eR_f，其中R_e和R_f各自独立地选自氢、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基；

或R_{17}是具有以下式的基团：

$-L^3-L^4-R_{24}$

L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{25}和R_{26}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；

L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

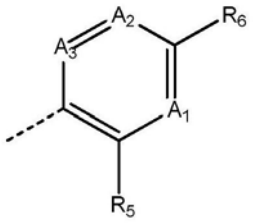
R_{24}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基、5至12元杂芳基、5至12元杂芳基-C_{1-4}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-4}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-4}烷基；

R_8和R_9各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-9}环烷基、C_{3-9}环烷基-C_{1-2}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基、5至12元杂芳基、或5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

R_7和R_{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基，并且其中R_7和R_{10}任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求6所述的化合物，其中Ar具有式：



其中：

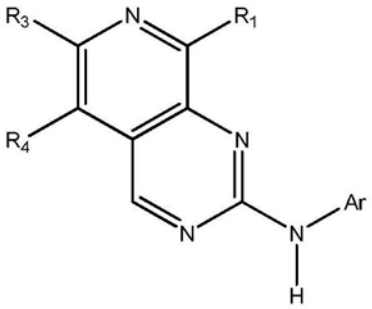
(i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH；或

(ii)A_3是CH并且A_1或A_2中的一个是N并且另一个是CH；

并且R_5和R_6各自如权利要求6所定义。

8.根据权利要求1至3和7中任一项所述的化合物，其中R_5是C_{1-2}烷基、CF_3、C_{1-2}烷氧基、$-OCF_3$、$-OCF_2H$或Cl。

9.一种以下示出的式Ic的化合物：



Ic

其中：

R_1选自氯；C_{1-6}烷基；C_{1-8}杂烷基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基；NR_7R_8；OR_9；$C(O)R_9$；$C(O)OR_9$；$OC(O)R_9$；$N(R_{10})OR_9$；$N(R_{10})C(O)OR_9$；$C(O)N(R_{10})R_9$；$N(R_{10})C(O)R_9$；$S(O)_pR_9$，其中p是0或1；$N(R_{10})SO_2R_9$；$N(R_{10})SOR_9$或$SON(R_{10})R_9$；

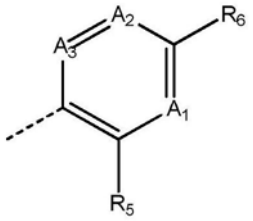
并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷氧基；$S(O)_qCH_3$，其中q是0、1或2；甲基氨基或二甲基氨基；C_{5-12}芳基；C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基；5至12元杂芳基；5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基；3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基；3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基；C_{3-8}环烷基；或C_{3-8}环烷基-C_{1-2}烷基，

并且其中在R_1上的取代基内存在的任何C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{5-12}芳基、5至12元杂芳基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、或C_{3-8}环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟；氯；三氟甲基；三氟甲氧基；氰基；硝基；羟基；氨基；羧基；氨基甲酰基；氨磺酰基；C_{1-4}烷基；NR_aR_b；OR_a；$C(O)R_a$；$C(O)OR_a$；$OC(O)R_a$；$N(R_b)OR_a$；$C(O)N(R_b)R_a$；$N(R_b)C(O)R_a$；$S(O)_pR_a$，其中p是0、1或2；$SO_2N(R_b)R_a$；或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或C_{1-4}烷基；

R_3是氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、卤素、CF_3、CN或C_{1-4}烷氧基；

R_4是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、氟、氯或CF_3；

Ar具有式：



其中：

(i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH；

(ii)A_1、A_2和A_3中的一个是N并且其他是CH；或

(iii)A_1、A_2和A_3中的两个是N并且另一个是CH；

R_5选自氢、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、卤素、C_{1-3}烷酰基、C(O)$NR_{15}R_{16}$或$S(O)_2NR_{15}R_{16}$，并且其中R_{15}和R_{16}各自独立地选自H或C_{1-3}烷基，

并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代；

R_6是具有以下的式的基团：

$-L^1-L^2-R_{17}$

其中

L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}二者都是氢；

L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

R_{17}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{3-6}环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、C_{1-5}烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-C_{1-2}烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烷基C_{1-2}烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基；氟；氯；氰基；CF_3；OCF_3；C_{1-2}烷基；C_{1-2}烷氧基；SO_2-C_{1-2}烷基；或NR_eR_f，其中R_e和R_f各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；

或R_{17}是具有以下的式的基团：

$-L^3-L^4-R_{24}$

L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{25}和R_{26}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；

L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或C_{1-2}烷基；并且

R_{24}是C_{1-6}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基、5至12元杂芳基、5至12元杂芳基-C_{1-4}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环

杂环基-C_{1-4}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-4}烷基；

R_8和R_9各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-9}环烷基、C_{3-9}环烷基-C_{1-2}烷基、C_{5-12}芳基、C_{5-12}芳基-C_{1-2}烷基、3至12元单环杂环基或7至17元双环杂环基、3至12元单环杂环基-C_{1-2}烷基或7至17元双环杂环基-C_{1-2}烷基、5至12元杂芳基、或5至12元杂芳基-C_{1-2}烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

R_7和R_{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、或C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基，并且其中R_7和R_{10}任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基；

或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1至3和7中任一项所述的化合物，其中R_8和R_9各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-9}环烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-2}烷基、苯基、3至9元杂环基、3至9元杂环基-C_{1-2}烷基、5或6元杂芳基、或5或6元杂芳基-C_{1-2}烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、C_{1-2}烷基或C_{1-2}烷氧基。

11.根据权利要求1至3和7中任一项所述的化合物，其中R_7和R_{10}独立地选自氢或C_{1-4}烷基。

12.一种化合物，所述化合物选自以下中的任何一种：

(3-甲氧基-4-((8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

8-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8,N8-二乙基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-环戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-环己基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

8-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-环戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-异戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-吗啉基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-异丁基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

8-(环己基硫代)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-环己基-N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

8-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-环己基-N2-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-环己基-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(环丙基甲基)-N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(环己基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

2-(4-(4-((8-(环己基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

8-(环丙基甲氧基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

1-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-3-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

3-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(1-环丙基乙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

2-(4-(3-甲氧基-4-((8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(R)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(S)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-醇；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(叔丁基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-甲基环己基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2,2-二氟丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

1-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇；

8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(2-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二

胺；

N2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8,N8-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(1-(3-甲氧基-4-((8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

1-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丙醇；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-氯-4-吗啉基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)乙醇；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

1-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-2-醇；

2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-1-醇；

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

4-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)硫代吗啉1,1-二氧化物；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)

吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(4-氯-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2,4-二氯苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

4-((8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯甲腈；

N-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-氯-4-(嘧啶-5-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N-(2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

6-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙烷-1,3-二醇；

3-甲氧基-2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-1-醇；

(3-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇；

(S)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(R)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(4-氯-2-氟苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

4-((8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-氯苯甲腈；

N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吗啉基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

(4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

(4-(3-甲氧基-4-((8-(((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(嘧啶-5-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-(四氢呋喃-3-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈；

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-

甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N2-(6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

(1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-基)甲醇；

(1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-3-基)甲醇；

(4-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吗啉-2-基)甲醇；

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(3-甲氧基-4-((8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

N2-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

(4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

或其药学上可接受的盐。

13.如权利要求1至12中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗癌症的药物中的用途。

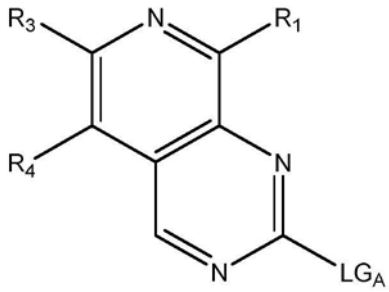
14.根据权利要求13所述的用途，其中所述癌症选自肺癌、结肠癌、乳房癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌和皮肤癌。

15.一种药物组合物，包含在与药学上可接受的稀释剂或载体的掺合物中的根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

16.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗增殖性紊乱疾病的药物中的用途。

17.一种合成如权利要求1所述的式Ic的化合物或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括：

a)使式A的化合物：



式A

其中R_1、R_3和R_4各自如权利要求1所定义，并且LG_A是合适的离去基团；

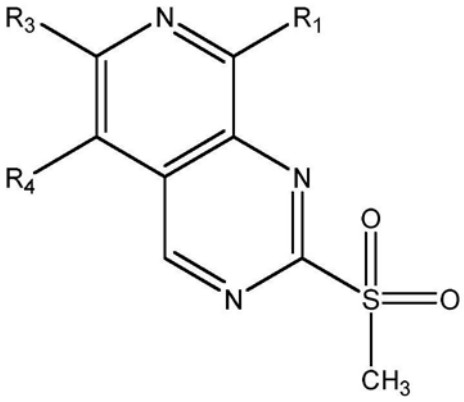
与式B的化合物反应：

H_2N-Ar

式B

其中Ar如权利要求1所定义；或

b)使式C的化合物：



式 C

其中R_1、R_3和R_4如权利要求1所定义；

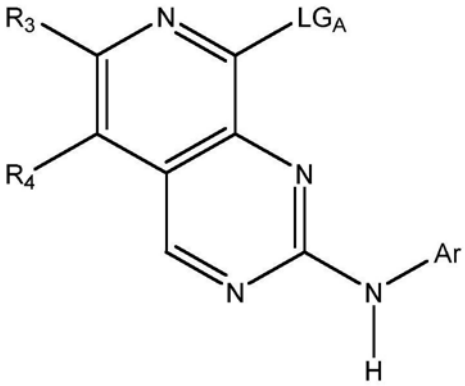
与如上的a)中所定义的式B的化合物或式D的化合物反应：

HC(O)HN-Ar

式D

其中Ar如权利要求1所定义；或

c)使式E的化合物：



式 E

其中Ar、R_3和R_4如权利要求1所定义，并且LG_A是如上所定义的合适的离去基团；

与式F的化合物反应：

H_2N-R_1

式F

其中R_1如权利要求1所定义；

以及任选地此后，并且如有必要：

i)除去存在的任何保护基；

ii)将所述式Ic的化合物转化为另一种式Ic的化合物；和/或

iii)形成其药学上可接受的盐。

抑制剂化合物

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及经由与单极纺锤体1(Mps1,也被称为TTK)激酶自身的相互作用直接地或间接地抑制Mps1激酶的纺锤体检查点功能的化合物。特别地,本发明涉及用作用于治疗和/或预防增殖性疾病例如癌症的治疗剂的化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的工艺,并且涉及包含这些化合物的药物组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 癌症由不受控制和未经调节的细胞增殖引起。精确地,最近的几十年以来,什么引起细胞变成恶性的并且以不受控制和未经调节的方式增殖一直是高强度的研究的焦点。这种研究已经导致用抗癌剂靶向监督机制(例如负责调节细胞周期的那些)。例如,公布的专利申请WO 2009/103966(CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED)涉及在治疗癌症中用双环基芳基-芳基-胺化合物抑制检查点激酶1(CHK1)的激酶功能。

[0005] 细胞周期的主要作用是使无误差的DNA复制、染色体分离和胞质分裂成为可能。监督机制即所谓的检查点途径,在若干个阶段监视通过有丝分裂的传代。被最好地表征的中的一个是防止分裂后期的开始直到实现跨越着丝点的合适的张力和附接的纺锤体组装检查点(HARDWICK KG,1998,“The spindle checkpoint”,Trends Genet 14,1-4)。在检查点中涉及的蛋白质的大部分通过涉及仅少量的激酶的蛋白结合相互作用施加它们的功能(MUSACCHIO A等人,2007,“The spindle-assembly checkpoint in space and time”,Nature Reviews,Molecular and Cell Biology,8,379-393)。含有三个检查点蛋白质(Mad2、BubR1/Mad3、Bub3)和APC/C辅助因子CDC20的有丝分裂检查点复合体(MCC)在着丝点处集中并且充当纺锤体检查点效应子。被需要以放大检查点信号的其他的芯蛋白包括Mad1和激酶Bub1、Mps1(也被称为TTK)和Aurora-B(上文参考的MUSACCHIO)。

[0006] 通过在芽殖酵母中的遗传筛选识别的纺锤体组装检查点信号的第一组分中的一个被称为用于由Mps1突变体细胞产生的单极纺锤体的复制的Mps1(单极纺锤体1)(WEISS E,1996,“The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint”,J Cell Biol 132,111-123),然而,其仍然是在高等真核细胞中最少研究的检查点组分中的一个。随后,Mps1基因被示出为编码必需的双特异性激酶(LAUZE等人,1995,“Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase”,EMBO J 14,1655-1663以及还有POCH等人,1994,“RPK1,an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis,shows homology to mammalian dual-specificity kinases”,Mol Gen Genet 243,641-653),所述双特异性激酶从酵母到人类被保存(MILLS等人,1992,“Expression of TTK,a novel human protein kinase,is associated with cell proliferation”,J Biol Chem 267,16000-16006)。Mps1活性在G2/M过渡时达到峰值并且在用诺考达唑激活纺锤体检查点后增强(STUCKE等人,2002,“Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication”,EMBO J 21,1723-1732以及还有LIU等人,2003,“Human MPS1 kinase is

required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", Mol Biol Cell 14,1638-1651)。Mps1在激活环中的Thr676处的自磷酸化已经被识别并且对于Mps1功能是必需的(MATTISON等人,2007,"Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity",J Biol Chem 282,30553-30561)。

[0007] 考虑到Mps1在纺锤体检查点激活中的重要性,开发Mps1抑制剂(不仅作为用于进一步研究其细胞周期相关的功能的工具,而且还作为抗癌治疗的形式)将是优点。第一代Mps1抑制剂已经被描述。Cincreasin在酵母细胞中引起染色体错误分离(mis-segregation)和死亡(DORER等人,2005,"A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes", Curr Biol 15,1070-1076)并且SP600125,即JNK(c-Jun氨基末端激酶)抑制剂,也经由抑制Mps1以独立于JNK的方式扰乱纺锤体检查点功能(SCHMIDT等人,2005,"Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1",EMBO Rep 6,866-872)。最近,Mps1的三个小分子抑制剂被识别(KWIATOWSKI等人,2010,"Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function",Nat Chem Biol 6,359-368;HEWITT等人,2010,"Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core complex",J Cell Biol 190,25-34;以及SANTAGUIDA等人,2010,"Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine",J Cell Biol 190,73-87)。Mps1的化学抑制诱导过早的有丝分裂退出、总的非整倍性和人类癌症细胞系的死亡(KWIATOWSKI,上文)。Mps1抑制剂AZ3146和逆转素(reversine)严重地损害Mad1、Mad2和CENP-E对着丝点的补充(HEWITT和SANTAGUIDA,上文)。

[0008] 有丝分裂检查点的调节异常被认为是恶性转变过程的特征。在肿瘤中的有丝分裂检查点功能异常提供用于开发使用小分子的治疗策略的机会。这基于以下主张:药理学扰乱已经损害的有丝分裂检查点可以选择性地敏化肿瘤。这种观察已经导致抑制Mps1可以具有治疗益处的假设。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0011] 在另一个方面中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0012] 在另一个方面中,本发明提供用于治疗的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0013] 在另一个方面中,本发明提供用于治疗增殖性状况的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0014] 在另一个方面中,本发明提供用于治疗癌症的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。在特定的实施方案中,癌症是人类癌症。

[0015] 在另一个方面中,本发明提供用于产生Mps1激酶抑制效果的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0016] 在另一个方面中，本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性状况的药物中的用途。

[0017] 在另一个方面中，本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。合适地，药物用于治疗人类癌症。

[0018] 在另一个方面中，本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于产生Mps1激酶抑制效果的药物中的用途。

[0019] 在另一个方面中，本发明提供在体外或在体内抑制Mps1激酶的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0020] 在另一个方面中，本发明提供在体外或在体内抑制细胞增殖的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0021] 在另一个方面中，本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的增殖性紊乱的方法，所述方法包括将治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物施用到所述患者。

[0022] 在另一个方面中，本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的癌症的方法，所述方法包括将治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物施用到所述患者。

[0023] 本发明还提供合成如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0024] 在另一个方面中，本发明提供通过如本文定义的合成方法可获得、或获得、或直接地获得的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0025] 在另一个方面中，本发明提供适合用于本文陈述的合成方法中的任何一个的本文定义的新颖的中间体。

[0026] 本发明的任何一个特定的方面的优选的、合适的和任选的特征也是任何其他的方面的优选的、合适的和任选的特征。

[0027] 发明详述

[0028] 定义

[0029] 除非另有说明，否则在说明书和权利要求中使用的以下的术语具有下文陈述的以下的含义。

[0030] 理解的是，提到的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防并且减轻状况的确定的症状。因此，治疗(treating)”或“治疗(treatment)”状态、紊乱或状况包括：(1)预防或延迟在可以被状态、紊乱或状况折磨或易于经受状态、紊乱或状况但尚未经历或表现状态、紊乱或状况的临床或亚临床的症状的人类中形成的状态、紊乱或状况的临床症状的出现，(2)抑制状态、紊乱或状况，即阻止、减少或延迟疾病或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床的症状的形成，或(3)缓解或减弱疾病，即引起状态、紊乱或状况或其临床或亚临床的症状中的至少一种的消退。

[0031] “治疗有效量”意指当被施用于哺乳动物用于治疗疾病时足以产生用于疾病的这样的治疗的化合物的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病和其严重度以及待被治疗的哺乳动物的年龄、重量等等变化。

[0032] 在本说明书中，术语“烷基”包括直链和支链的烷基二者。提到的单独的烷基例如

“丙基”仅特定用于直链形式并且提到的单独的支链烷基例如“异丙基”仅特定用于支链形式。例如，“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基和叔丁基。相似的惯例适用于其他的基团，例如“苯基(1-6C)烷基”包括苯基(1-4C)烷基、苄基、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0033] 单独地或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”指的是具有m至n个碳原子的任何基团。

[0034] “(3-8C)环烷基”意指含有从3至8个碳原子的烃环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷和双环[2.2.1]庚基。

[0035] 术语“(1-8C)杂烷基”指的是另外包含在烷基链内存在的一个、两个或三个选自由N、O或S组成的组的杂原子的包含1-8个碳原子的烷基链。

[0036] 术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘。

[0037] 术语“氟烷基”在本文中被用于指的是其中一个或更多个氢原子已经被氟原子替代的烷基。氟烷基的实例包括-CHF_2、-CH_2CF_3、或全氟烷基例如-CF_3或-CF_2CF_3。

[0038] 术语“氟烷氧基”在本文中被用于指的是其中一个或更多个氢原子已经被氟原子替代的烷氧基。氟烷氧基的实例包括-$OCHF_2$、-OCH_2CF_3、或全氟烷氧基例如-OCF_3或-OCF_2CF_3。

[0039] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指非芳香族的饱和的或部分地饱和的单环的、稠合的、桥接的、或螺双环的杂环环体系。单环的杂环含有从约3至12(合适地从3至7)个环原子，在环中具有从1至5(合适地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。双环的杂环在环中含有从7至17个原子，合适地7至12个原子。双环的杂环可以是稠环体系、螺环体系或桥环体系。杂环基团的实例包括环醚例如环氧乙基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氧六环基、和被取代的环醚。含有氮的杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基、和类似物。典型的含有硫的杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇(dihydro-1,3-dithiol)、四氢-2H-噻喃、和六氢硫杂䓬(hexahydrothiepine)。其他的杂环包括二氢-氧杂硫醇基(dihydro-oxathiolyl)、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氢间二氧杂环戊烯基(dioxolinyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基、和八氢苯并噻唑基。对于含有硫的杂环，含有SO或SO_2基团的被氧化的硫杂环也被包括。实例包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砜形式和砜形式，例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉1,1-二氧化物。用于含有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基的合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和的单环的3至7元杂环基，例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解，任何杂环可以经过任何合适的原子(例如经由碳或氮原子)连接到另外的基团。然而，在本文中提到的哌啶基或吗啉基指的是经由环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0040] 对于“桥环体系”意指其中两个环共享多于两个原子的环体系，见例如Advanced Organic Chemistry，Jerry March，第4版，Wiley Interscience，第131页-第133页，1992。

桥接的杂环基环体系的实例包括氮杂-双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂-双环[2.2.2]辛烷、氮杂-双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0041] 对于“螺双环环体系”我们意指两个环体系共享一个共同的螺碳原子，即杂环经过单个共同的螺碳原子连接到另外的碳环或杂环。螺环体系的实例包括6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0042] “杂环基(m-nC)烷基”意指共价地附接于(m-nC)亚烷基的杂环基，其二者都在本文中被定义。

[0043] 术语“杂芳基”或“杂芳香族”意指包含一个或更多个(例如1-4，特别是1、2或3)选自氮、氧或硫的杂原子的芳香族的单环、双环或多环。杂芳基的实例是含有从五至十二个环成员并且更通常地从五至十个环成员的单环基团和双环基团。杂芳基可以是例如5或6元单环或9或10元双环，例如由稠合的五元环和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常，杂芳基环将含有至多3个杂原子，更通常地至多2个杂原子，例如单个杂原子。在一个实施方案中，杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的(如在咪唑或吡啶的情况下)、或实质上非碱性的(如在吲哚或吡咯氮的情况下)。通常，在杂芳基(包括环的任何氨基取代基)中存在的碱性的氮原子的数目将小于五。

[0044] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋咱基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、萘啶基、咔唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]邻噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还覆盖部分地芳香族的双环或多环的环体系，其中至少一个环是芳香族环并且其他的环中的一个或更多个是非芳香族的饱和的或部分地饱和的环，条件是至少一个环含有一个或更多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分地芳香族的杂芳基的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、吲哚啉基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0045] 五元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

[0046] 六元杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0047] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团：

[0048] a)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的苯环；

[0049] b)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的吡啶环；

[0050] c)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的嘧啶环；

[0051] d)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的吡咯环；

[0052] e)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的吡唑环；

[0053] f)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的吡嗪环；

[0054] g)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的咪唑环；

[0055] h)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的噁唑环；

[0056] i)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的异噁唑环；

[0057] j)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的噻唑环；

[0058] k)稠合于含有1或2个环杂原子的5或6元环的异噻唑环；

[0059] l)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的噻吩环；

[0060] m)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的呋喃环；

[0061] n)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳香族环的环己基环;以及

[0062] o)稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳香族环的环戊基环。

[0063] 含有稠合于五元环的六元环的双环杂芳基的特定的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、吲哚啉基、异吲哚啉基、嘌呤基(例如,腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吲唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡咯并吡啶、和吡唑并吡啶基。

[0064] 含有两个稠合的六元环的双环杂芳基的特定的实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二氧六环基、喹嗪基、苯并噁嗪基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0065] “杂芳基(m-nC)烷基”意指共价地附接于(m-nC)亚烷基的杂芳基,其二者在本文中被定义。杂芳烷基的实例包括吡啶-3-基甲基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基、和类似物。

[0066] 术语“芳基”意指具有从5至12个碳原子的环状的或多环的芳香族的环。术语芳基包括单价物质和二价物质二者。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基和类似物。在特定的实施方案中,芳基是苯基。

[0067] 术语“芳基(m-nC)烷基”意指共价地附接于(m-nC)亚烷基的芳基,其二者都在本文中被定义。芳基-(m-nC)烷基的实例包括苄基、苯基乙基、和类似物。

[0068] 本说明书还利用若干复合术语以描述包括多于一种官能性的基团。这样的术语将被本领域的技术人员理解。例如杂环基(m-nC)烷基包括被杂环基取代的(m-nC)烷基。

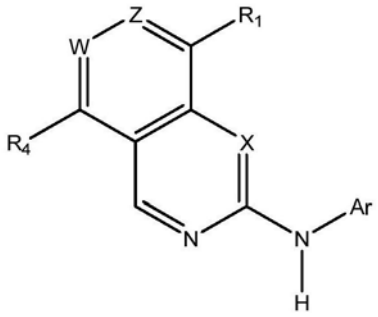
[0069] 术语“任选地被取代”指的是被取代的基团、结构或分子和不被取代的那些。

[0070] 在任选的取代基选自“一个或更多个”基团的情况下,将理解的是,此定义包括所有的取代基选自指定的基团中的一个或取代基选自指定的基团中的两个或更多个。

[0071] 措辞“本发明的化合物”意指在本文中公开(一般地以及特别地两者)的那些化合物。

[0072] 本发明的化合物

[0073] 在一个方面中,本发明提供以下示出的式I的化合物：

[0074] 

I

[0075] 其中：

[0076] W是N或C-R_3；

[0077] X是CH或N；

[0078] Z是N或C-H；

[0079] R_1选自氯、(1-6C)烷基、(1-8C)杂烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基(1-2C)烷基、NR_7R_8、OR_9、C(O)R_9、C(O)OR_9、OC(O)R_9、N(R_{10})OR_9、N(R_{10})C(O)OR_9、C(O)N(R_{10})R_9、N(R_{10})C(O)R_9、S(O)$_p R_9$(其中p是0、1或2)、SO_2N(R_{10})R_9、N(R_{10})SO_2R_9、N(R_{10})SOR_9或SON(R_{10})R_9；

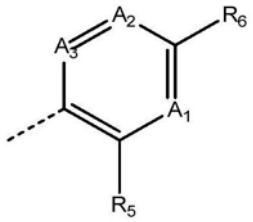
[0080] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、芳基、芳基(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、或(3-8C)环烷基(1-2C)烷基，

[0081] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、或(3-8C)环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、N(R_b)OR_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p R_a$(其中p是0、1或2)、SO_2N(R_b)R_a、或N(R_b)SO_2R_a，其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0082] R_3是氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、卤素、CF_3、CN和(1-4C)烷氧基；

[0083] R_4是氢、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、氟、氯或CF_3；

[0084] Ar具有式：

[0085] 

[0086] 其中：

[0087] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH；

[0088] (ii)A_1、A_2和A_3中的一个是N并且其他是CH；或

[0089] (iii)A_1、A_2和A_3中的两个是N并且另一个是CH；

[0090] R_5选自氢、氰基、(1-3C)烷基、(1-3C)氟烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)氟烷氧基、卤

素、(1-3C)烷酰基、C(O)$NR_{15}R_{16}$或S(O)$_2NR_{15}R_{16}$，并且其中R_{15}和R_{16}各自独立地选自H或(1-3C)烷基，

[0091] 并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代；

[0092] R_6选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、脲基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基，

[0093] 或R_6是以下的式的基团：

[0094] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0095] 其中

[0096] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0097] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、S(O)$_2N(R_{20})$、或$N(R_{21})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0098] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-4C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C)烷基、杂环基、杂环基-(1-4C)烷基，

[0099] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-3C)烷基、(1-5C)烷酰基、(1-5C)烷基磺酰基、杂环基、杂环基-(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；

[0100] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢、(1-3C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基)；

[0101] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0102] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0103] L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{25}和R_{26}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0104] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、S(O)$_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0105] R_{24}是(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-4C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C)烷基、杂环基、杂环基-(1-4C)烷基；

[0106] R_8和R_9各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-9C)环烷基、(3-9C)环烷基-(1-2C)烷基、芳基、芳基-(1-2C)烷基、杂环基、杂环基-(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-2C)烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基；

[0107] R_7和R_{10}独立地选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基，并

且其中R_7和R_{10}任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代:羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基;

[0108] 服从于以下的附带条件:

[0109] 当Z是N时X仅是N;

[0110] 当X和Z二者都是N时W仅是N;并且

[0111] 当R_1是$S(O)_2R_9$并且R_9是杂环基时R_6不是甲氧基;

[0112] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0113] 在另一个方面中,本发明提供式I的化合物

[0114] 其中:

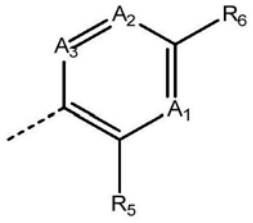
[0115] W、X、Z、R_3、R_4、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自如上文所定义;

[0116] R_1选自氯、(1-6C)烷基、(1-8C)杂烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基(1-2C)烷基、NR_7R_8、OR_9、$C(O)R_9$、$C(O)OR_9$、$OC(O)R_9$、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})C(O)OR_9$、$C(O)N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})C(O)R_9$、$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$或$N(R_{10})SO_2R_9$;

[0117] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、芳基、芳基(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、或(3-8C)环烷基(1-2C)烷基,

[0118] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、或(3-8C)环烷基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0119] Ar具有式:

[0120] 

[0121] 其中:

[0122] A_1、A_2、A_3、R_6如上文所定义;

[0123] (i)A_1、A_2和A_3的一个是N并且其他是CH;或

[0124] (ii)A_1、A_2和A_3中的两个是N并且另一个是CH;

[0125] R_5选自氢、氰基、(1-3C)烷基、(1-3C)全氟烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)氟烷氧基、卤素、(1-3C)烷酰基、$C(O)NR_{15}R_{16}$或$S(O)_2NR_{15}R_{16}$,并且其中R_{15}和R_{16}各自独立地选自H或(1-3C)烷基,

[0126] 并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代;

[0127] R_6选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨

磺酰基、脲基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基，

[0128] 或R_6是以下的式的基团：

[0129] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0130] 其中

[0131] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0132] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、$C(O)N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{21})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0133] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-4C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C)烷基、杂环基、杂环基-(1-4C)烷基，

[0134] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-3C)烷基、(1-5C)烷酰基、(1-5C)烷基磺酰基、杂环基、杂环基-(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；

[0135] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢、(1-3C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基)；

[0136] 服从于以下的附带条件：

[0137] 当Z是N时X仅是N；

[0138] 当X和Z二者都是N时W仅是N；并且

[0139] 当R_1是$S(O)_2R_9$并且R_9是杂环基时R_6不是甲氧基；

[0140] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0141] 合适地，当R_1是$S(O)_2R_9$时R_6不是甲氧基。

[0142] 合适地，当R_1是$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)时R_6不是甲氧基。

[0143] 在实施方案中，R_1不是$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)。

[0144] 特定的本发明的化合物包括例如式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，除非另有说明，否则X、W、Z、R_1、R_3、R_4、Ar、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_a、R_b、R_e和R_f中的每个具有在上文或在下文的段落(1)至(63)中的任何一个中定义的含义中的任何：-

[0145] (1)X是CH；

[0146] (2)X和Z二者都是N；

[0147] (3)Z是N；

[0148] (4)Z是C-H；

[0149] (5)R_1选自(1-6C)烷基、(1-8C)杂烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基、NR_7R_8、OR_9、$C(O)R_9$、$C(O)OR_9$、$OC(O)R_9$、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})C(O)OR_9$、$C(O)N(R_{10})$

R_9、$N(R_{10})C(O)R_9$、$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})SO_2R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或$SON(R_{10})R_9$;

[0150] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至6元杂环基、3至6元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基,

[0151] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、苯基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0152] (6)R_1选自(1-6C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基、NR_7R_8、OR_9、$C(O)R_9$、$C(O)OR_9$、$OC(O)R_9$、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})C(O)OR_9$、$C(O)N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})C(O)R_9$、$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或$N(R_{10})SO_2R_9$;

[0153] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至6元杂环基、3至6元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基,

[0154] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0155] (7)R_1选自(1-6C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基、NR_7R_8、OR_9、$C(O)R_9$、$C(O)OR_9$、$OC(O)R_9$、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})C(O)OR_9$、$C(O)N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})C(O)R_9$、$S(O)_pR_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或$N(R_{10})SO_2R_9$;

[0156] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、5或6元杂芳基、或3至6元杂环基,

[0157] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、杂芳基、或杂环基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0158] (8)R_1选自(1-6C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷

基、NR_7R_8、OR_9、C(O)R_9、C(O)OR_9、OC(O)R_9、N(R_{10})OR_9、N(R_{10})C(O)OR_9、C(O)N(R_{10})R_9、N(R_{10})C(O)R_9、S(O)$_p R_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、N(R_{10})SOR_9或N(R_{10})SO_2R_9;

[0159] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基,

[0160] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、杂芳基、或杂环基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p R_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或N(R_b)SO_2R_a,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0161] (9)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、NR_7R_8、OR_9、C(O)R_9、C(O)OR_9、OC(O)R_9、N(R_{10})OR_9、C(O)N(R_{10})R_9、N(R_{10})C(O)R_9、S(O)$_p R_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、N(R_{10})SOR_9或N(R_{10})SO_2R_9;

[0162] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、或4至6元杂环基,

[0163] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基或杂环基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p R_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或N(R_b)SO_2R_a,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0164] (10)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、NR_7R_8、OR_9、N(R_{10})OR_9、C(O)N(R_{10})R_9、N(R_{10})C(O)R_9、S(O)$_p R_9$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_{10})R_9$、N(R_{10})SOR_9或N(R_{10})SO_2R_9;

[0165] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、或4至6元杂环基,

[0166] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、杂芳基、或杂环基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p R_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或N(R_b)SO_2R_a,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0167] (11)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、NR_7R_8、OR_9、N(R_{10})OR_9、N(R_{10})SO_2R_9、N(R_{10})SOR_9或S(O)$_p R_9$(其中p是0、1或2);

[0168] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、或4至6元杂环基,

[0169] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、杂芳基、或杂环基部分任选地被以下进一步取代:氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p R_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或N(R_b)SO_2R_a,其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0170] (12)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、NR_7R_8、OR_9、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})SO_2R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或$S(O)_pR_9$(其中p是0)；

[0171] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、苯基、苯基(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基(1-2C)烷基、3至6元杂环基、3至6元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基，

[0172] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基部分任选地被以下进一步取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0173] (13)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、NR_7R_8、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})SO_2R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或OR_9；

[0174] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、苯基、5或6元杂芳基、3至6元杂环基、或(3-6C)环烷基，

[0175] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、苯基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基任选地被以下进一步取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0176] (14)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、(4-6C)环烷基、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})SO_2R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或NR_7R_8；

[0177] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、苯基、5或6元杂芳基、3至6元杂环基、或(3-6C)环烷基，

[0178] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、苯基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基任选地被以下进一步取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、$C(O)R_a$、$C(O)OR_a$、$OC(O)R_a$、$N(R_b)OR_a$、$C(O)N(R_b)R_a$、$N(R_b)C(O)R_a$、$S(O)_pR_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或$N(R_b)SO_2R_a$，其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0179] (15)R_1选自苯基、5或6元杂芳基、3至9元杂环基、3至9元杂环基(1-2C)烷基、$N(R_{10})OR_9$、$N(R_{10})SO_2R_9$、$N(R_{10})SOR_9$或NR_7R_8；

[0180] 并且其中R_1任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、$S(O)_qCH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基、苯基、5或6元杂芳基、3至6元杂环基、或

(3-6C)环烷基，

[0181] 并且其中在R_1上的取代基内存在的任何(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、苯基、杂芳基、杂环基、或(3-6C)环烷基任选地被以下进一步取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、N(R_b)OR_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)$_p$$R_a$(其中p是0、1或2)、$SO_2N(R_b)R_a$、或N($R_b$)$SO_2R_a$，其中$R_a$和$R_b$各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0182] (16)R_1是3至9元氮连接的杂环基或NR_7R_8；

[0183] 并且其中3至9元氮连接的杂环基任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q$$CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基、二甲基氨基、苯基、5或6元杂芳基、3至6元杂环基、或(3-6C)环烷基；

[0184] R_7是氢；并且

[0185] R_8是(1-6C)烷基或3至9元杂环基，其中的每个任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基；

[0186] (17)R_1是3至9元氮连接的单环、双环或螺双环的杂环基或NR_7R_8；

[0187] 并且其中3至9元氮连接的杂环基任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、S(O)$_q$$CH_3$(其中q是0、1或2)、甲基氨基或二甲基氨基；

[0188] R_7是氢；并且

[0189] R_8是(1-6C)烷基或3至9元杂环基，其中的每个任选地被选自以下的一个或更多个取代基取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基；

[0190] (18)R_3是氢、(1-2C)烷基、或(3-6C)环烷基；

[0191] (19)R_3是氢或(1-2C)烷基；

[0192] (20)R_3是氢或甲基；

[0193] (21)R_3是氢；

[0194] (22)R_3是甲基；

[0195] (23)R_3是(3-6C)环烷基；

[0196] (24)R_4是氢、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氟、氯或CF_3；

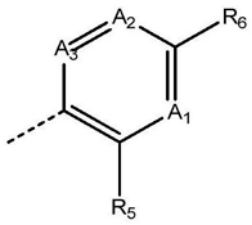
[0197] (25)R_4是氯、甲氧基和乙基；

[0198] (26)R_4是氢或甲基；

[0199] (27)R_4是氢；

[0200] (28)R_4是甲基；

[0201] (29)Ar具有式：

[0202] 

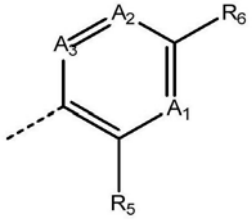
[0203] 其中：

[0204] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

[0205] (ii)A_1、A_2和A_3中的一个是N并且其他是CH;

[0206] 并且R_5和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个;

[0207] (30)Ar具有式:

[0208] 

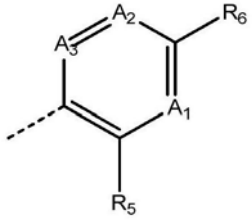
[0209] 其中:

[0210] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

[0211] (ii)A_3是CH并且A_1或A_2选自N或CH;

[0212] 并且R_5和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个;

[0213] (31)Ar具有式:

[0214] 

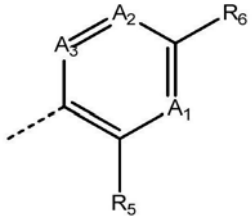
[0215] 其中:

[0216] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

[0217] (ii)A_3是CH并且A_1或A_2中的一个是N并且另一个是CH;

[0218] 并且R_5和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个;

[0219] (32)Ar具有式:

[0220] 

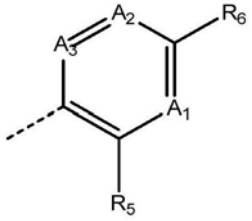
[0221] 其中:

[0222] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

[0223] (ii)A_2和A_3二者都是CH并且A_1是N;

[0224] 并且R_5和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个;

[0225] (33)Ar具有式:

[0226] 

[0227] 其中：

[0228] A_1、A_2和A_3中的全部是CH；或

[0229] 并且R_5和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个；

[0230] (34)R_5是氢、氰基、(1-3C)烷基、(1-3C)全氟烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)氟烷氧基、和卤素，并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被羟基或甲氧基进一步取代；

[0231] (35)R_5是氢、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)氟烷氧基和卤素，并且其中在R_5取代基内存在的任何烷基或烷氧基部分任选地被甲氧基进一步取代；

[0232] (36)R_5是(1-2C)烷基、CF_3、(1-2C)烷氧基、$-OCF_2H$、$-OCF_3$或Cl；

[0233] (37)R_5是(1-2C)烷氧基或Cl；

[0234] (38)R_5是OCH_3；

[0235] (39)R_5是Cl；

[0236] (40)R_6是卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基，

[0237] 或R_6是以下的式的基团：

[0238] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0239] 其中

[0240] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或甲基；

[0241] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0242] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0243] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-3C)烷基、(1-5C)烷酰基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0244] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢、(1-3C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基)；

[0245] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0246] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0247] L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1、2、3或4的整数，并且R_{25}和R_{26}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0248] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选

自氢或(1-2C)烷基;并且

[0249] R_{24}是(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-4C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C)烷基、杂环基、杂环基-(1-4C)烷基;

[0250] (41)R_6是卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基,

[0251] 或R_6是以下的式的基团:

[0252] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0253] 其中

[0254] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基,其中n是选自1或2的整数,并且R_{18}和R_{19}二者都是氢;

[0255] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$,其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0256] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基,

[0257] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代:氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$;其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;或R_{22}和R_{23}能够被连接,使得它们与它们被附接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0258] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时,那么所述部分任选地被以下进一步取代:羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基);

[0259] 或R_{17}是具有以下的式的基团:

[0260] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0261] L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基,其中n是选自1或2的整数,并且R_{25}和R_{26}各自是氢;

[0262] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$,其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0263] R_{24}是(1-2C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、3至8元杂环基;

[0264] (42)R_6是以下的式的基团:

[0265] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0266] 其中

[0267] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基,其中n是选自1或2的整数,并且R_{18}和R_{19}二者都是氢;

[0268] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$,其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0269] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0270] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0271] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基)；

[0272] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0273] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0274] L^3是不存在的或是式$-[CR_{25}R_{26}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{25}和R_{26}各自是氢；

[0275] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{27})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{27})$、C(O)$N(R_{27})$、$N(R_{27})C(O)$、$N(R_{27})C(O)N(R_{28})$、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0276] R_{24}是(1-2C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、3至8元杂环基；

[0277] (43)R_6是以下的式的基团：

[0278] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0279] 其中

[0280] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}二者都是氢；

[0281] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0282] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0283] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0284] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基)；

[0285] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0286] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0287] L^3是不存在的；

[0288] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{27})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{27})、C(O)N(R_{27})、N(R_{27})C(O)、N(R_{27})C(O)N(R_{28})、S(O)$_2$N(R_{27})、或N(R_{28})SO_2，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0289] R_{24}是(1-2C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、3至8元杂环基；

[0290] (44)R_6是以下的式的基团：

[0291] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0292] 其中

[0293] L^1是不存在的；

[0294] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{20})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{20})、C(O)N(R_{20})、N(R_{20})C(O)、S(O)$_2$N(R_{20})、或N(R_{20})SO_2，其中R_{20}选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0295] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0296] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0297] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基)；

[0298] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0299] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0300] L^3是不存在的；

[0301] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{27})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{27})、C(O)N(R_{27})、N(R_{27})C(O)、N(R_{27})C(O)N(R_{28})、S(O)$_2$N(R_{27})、或N(R_{28})SO_2，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0302] R_{24}是芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、3至8元杂环基；

[0303] (45)R_6是以下的式的基团：

[0304] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0305] 其中

[0306] L^1是不存在的；

[0307] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{20})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{20})、C(O)N(R_{20})、N(R_{20})C(O)、S(O)$_2$N(R_{20})、或N(R_{20})SO_2，其中R_{20}选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0308] R_{17}是(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至6元杂环基，

[0309] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0310] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或甲基)；

[0311] 或R_{17}是具有以下的式的基团：

[0312] $-L^3-L^4-R_{24}$

[0313] L^3是不存在的；

[0314] L^4是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R27)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR27)、C(O)N(R27)、N(R27)C(O)、N(R27)C(O)N(R28)、$S(O)_2N(R_{27})$、或$N(R_{28})SO_2$，其中R_{27}和R_{28}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0315] R_{24}是3至8元杂环基；

[0316] (46)R_6是卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基，

[0317] 或R_6是以下的式的基团：

[0318] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0319] 其中

[0320] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}各自独立地选自氢或甲基；

[0321] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、$C(O)N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0322] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0323] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-3C)烷基、(1-5C)烷酰基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0324] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢、(1-3C)烷基、(3-6C)环烷基、或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基)；

[0325] (47)R_6是卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基，

[0326] 或R_6是以下的式的基团：

[0327] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0328] 其中

[0329] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基，其中n是选自1或2的整数，并且R_{18}和R_{19}二者都是氢；

[0330] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、$C(O)N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$，其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0331] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0332] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代:氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$;其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;或R_{22}和R_{23}能够被连接,使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0333] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时,那么所述部分任选地被以下进一步取代:羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基);

[0334] (48)R_6是以下的式的基团:

[0335] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0336] 其中

[0337] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基,其中n是选自1或2的整数,并且R_{18}和R_{19}二者都是氢;

[0338] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$,其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0339] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基,

[0340] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代:氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$;其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;或R_{22}和R_{23}能够被连接,使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0341] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时,那么所述部分任选地被以下进一步取代:羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基);

[0342] (49)R_6是以下的式的基团:

[0343] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0344] 其中

[0345] L^1是不存在的或是式$-[CR_{18}R_{19}]_n-$的连接基,其中n是选自1或2的整数,并且R_{18}和R_{19}二者都是氢;

[0346] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{20})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$CH(OR_{20})$、C(O)$N(R_{20})$、$N(R_{20})C(O)$、$N(R_{20})C(O)N(R_{21})$、$S(O)_2N(R_{20})$、或$N(R_{20})SO_2$,其中R_{20}和R_{21}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0347] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基,

[0348] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代:氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和

$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；或R_{22}和R_{23}能够被连接，使得它们与它们被附接到的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0349] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基)；

[0350] (50)R_6是以下的式的基团：

[0351] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0352] 其中

[0353] L^1是不存在的；

[0354] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{20})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{20})、C(O)N(R_{20})、N(R_{20})C(O)、S(O)$_2$N(R_{20})、或N(R_{20})SO_2，其中R_{20}选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0355] R_{17}是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至8元杂环基，

[0356] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0357] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或(1-2C)烷基)；

[0358] (51)R_6是以下的式的基团：

[0359] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0360] 其中

[0361] L^1是不存在的；

[0362] L^2是不存在的或选自O、S、SO、SO_2、N(R_{20})、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR_{20})、C(O)N(R_{20})、N(R_{20})C(O)、S(O)$_2$N(R_{20})、或N(R_{20})SO_2，其中R_{20}选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0363] R_{17}是(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或3至6元杂环基，

[0364] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：氧代、卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0365] 并且其中当所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基或杂芳基部分时，那么所述部分任选地被以下进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、SO_2(1-2C)烷基或NR_eR_f(其中R_e和R_f各自独立地选自氢或甲基)；

[0366] (52)R_6是以下的式的基团：

[0367] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0368] 其中

[0369] L^1是不存在的；

[0370] L^2是不存在的；并且

[0371] R_{17}是包含1、2或3个氮原子的5或6元杂芳基，

[0372] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0373] (53)R_6是以下的式的基团：

[0374] $-L^1-L^2-R_{17}$

[0375] 其中

[0376] L^1是不存在的；

[0377] L^2是不存在的；并且

[0378] R_{17}是包含1、2或3个氮原子的5元杂芳基；

[0379] 并且其中R_{17}任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：卤素、氰基、羟基、$NR_{22}R_{23}$、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、(1-5C)烷基磺酰基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基、$CONR_{22}R_{23}$、和$SO_2NR_{22}R_{23}$；其中R_{22}和R_{23}各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0380] (54)R_8和R_9各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(3-9C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基、苯基、3至9元杂环基、3至9元杂环基-(1-2C)烷基、5或6元杂芳基、5或6元杂芳基-(1-2C)烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基；

[0381] (55)R_8和R_9各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基、3至6元杂环基、3至6元杂环基-(1-2C)烷基，并且其中R_8和R_9任选地被选自以下的一个或更多个取代基进一步取代：羟基、氟、氯、氰基、CF_3、OCF_3、甲基或甲氧基；

[0382] (56)R_7和R_{10}独立地选自氢、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基；

[0383] (57)R_7和R_{10}独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0384] (58)R_7和R_{10}独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0385] (59)R_7和R_{10}独立地选自氢或甲基；

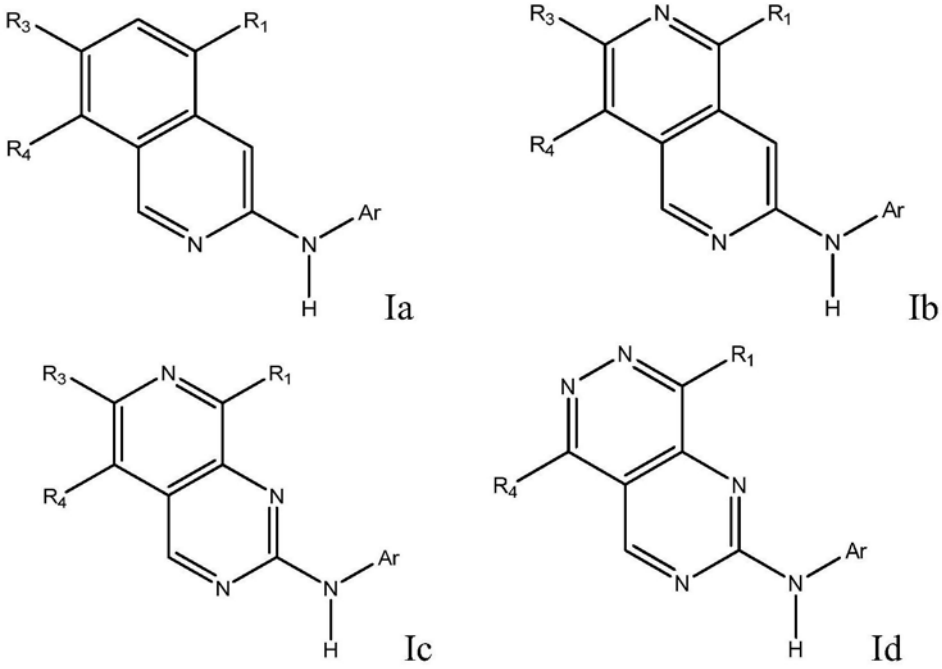
[0386] (60)R_7和R_{10}是氢；

[0387] (61)W是N；

[0388] (62)W是$C-R_3$；

[0389] (63)W是$C-CH_3$。

[0390] 如上文所说明，当Z是N时X仅可以是N并且当X和Z二者都是N时W仅可以是N。因此，式I的化合物可以具有以下示出的结构Ia、Ib、Ic或Id中的一个：

[0391] 

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0393] 合适地，式I的化合物具有上文的结构Ib、Ic或Id中的一个或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0394] 在实施方案中，本发明的化合物是上文的式Ia的化合物(其中R_1、R_3、R_4和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0395] 在实施方案中，本发明的化合物是式Ib的化合物(其中R_1、R_3、R_4和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0396] 在实施方案中，本发明的化合物是式Ic的化合物(其中R_1、R_3、R_4和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0397] 在实施方案中，本发明的化合物是式Id的化合物(其中R_1、R_4和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0398] 合适地，式I的化合物具有结构式Ia或Ic、特别地结构式Ic、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0399] 合适地，R_1如在上文的段落(5)至(17)中的任何一个中所定义。

[0400] 合适地，R_3如在上文的段落(18)至(23)中的任何一个中所定义。

[0401] 合适地，R_4如在上文的段落(24)至(28)中的任何一个中所定义。

[0402] 合适地，Ar如在上文的段落(29)至(33)中的任何一个中所定义。

[0403] 合适地，R_5如在上文的段落(34)至(39)中的任何一个中所定义。

[0404] 合适地，R_6如在上文的段落(40)至(53)中的任何一个中所定义。

[0405] 合适地，R_8和R_9如在上文的段落(54)至(55)中的任何一个中所定义。

[0406] 合适地，R_7和R_{10}如在上文的段落(56)至(60)中的任何一个中所定义。

[0407] 合适地，W如在上文的段落(61)至(63)中的任何一个中所定义。

[0408] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ia、Ib或Ic的化合物(其中R_3是H并且R_1、R_4、和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0409] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ia、Ib、Ic或Id的化合物(其中R_4是H并且R_1、R_3、和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0410] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ia、Ib或Ic的化合物(其中R_3和R_4是H，并且R_1和Ar各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0411] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式Ia、Ib、Ic或Id的化合物(其中A_3是CH并且R_1、R_3、R_4、R_5、R_6、A_1和A_2各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0412] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式Ia、Ib、Ic或Id的化合物(其中A_3是CH；R_3和R_4二者都是H；并且R_1、R_5、R_6、A_1和A_2各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0413] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式Ia、Ib、Ic或Id的化合物，其中

[0414] A_3是CH；

[0415] R_3和R_4二者都是H；

[0416] R_1如在上文的段落(5)至(15)中的任何一个中所定义；

[0417] R_5如在上文的段落(30)至(35)中的任何一个中所定义；

[0418] R_6如在上文的段落(36)至(44)中的任何一个中所定义；

[0419] A_1和A_2二者都是CH或A_1和A_2中的一个是CH并且另一个是N；

[0420] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0421] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式Ia、Ib、Ic或Id的化合物，其中

[0422] A_3是CH；

[0423] R_3和R_4二者都是H；

[0424] R_2如在上文的段落(10)至(16)中的任何一个中所定义；

[0425] R_5如在上文的段落(32)至(35)中的任何一个中所定义；

[0426] R_6如在上文的段落(36)至(44)中的任何一个中所定义；

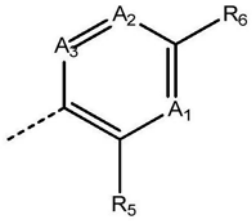
[0427] A_1和A_2二者都是CH或A_1和A_2中的一个是CH并且另一个是N；

[0428] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0429] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ia、Ib、Ic或Id的化合物(其中Ar如在上文的段落(28)或(29)中所定义，并且R_1、R_3和R_4各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0430] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ib、Ic或Id的化合物(其中Ar如在上文的段落(28)或(29)中所定义，并且R_1、R_3和R_4各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0431] 在实施方案中，化合物是如本文定义的式I、Ia、Ib、Ic或Id的化合物，其中Ar具有式：

[0432] 

[0433] 其中：

[0434] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

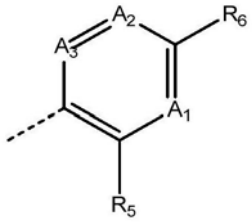
[0435] (ii)A_2和A_3二者都是CH并且A_1是N;

[0436] R_5是甲氧基或氯;并且

[0437] R_1、R_3、R_4和R_6各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个;

[0438] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0439] 在实施方案中,化合物是如上文定义的式I、Ia、Ib、Ic或Id(特别地式Ic)的化合物,其中Ar具有式:

[0440] 

[0441] 其中：

[0442] (i)A_1、A_2和A_3中的全部是CH;或

[0443] (ii)A_3是CH并且A_1或A_2中的一个是N;

[0444] R_5是(1-2C)烷氧基、OCF_3、或$OCHF_2$;

[0445] R_3是氢或甲基;

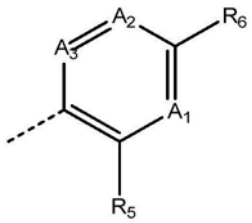
[0446] R_4是氢;

[0447] R_1如在上文的段落(16)或(17)中的任何一个中所定义;并且

[0448] R_6如在上文的段落(52)或(53)中的任何一个中所定义;

[0449] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0450] 在实施方案中,化合物是如上文定义的式I、Ia、Ib、Ic或Id(特别地式Ic)的化合物,其中Ar具有式:

[0451] 

[0452] 其中：

[0453] A_1、A_2和A_3中的全部是CH;

[0454] R_5是(1-2C)烷氧基或$OCHF_2$;

[0455] R_3是氢或甲基;

[0456] R_4是氢;

[0457] R_1如在上文的段落(16)或(17)中所定义;并且

[0458] R_6如在上文的段落(52)或(53)中的任何一个中所定义;

[0459] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0460] 特定的本发明的化合物包括在本申请中例示的化合物中的任何一种或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别地包括以下中的任何一种:

[0461] 5-(呋喃-2-基)-N-(4-甲氧基苯基)异喹啉-3-胺;

[0462] N-(4-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0463] N-(2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0464] N-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0465] 3-氯-N,N-二甲基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯甲酰胺;

[0466] 3-甲氧基-N,N-二甲基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯甲酰胺;

[0467] (3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0468] N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0469] (3-氯-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0470] (3-甲氧基-4-((5-(吡啶-3-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0471] N-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0472] (3-甲氧基-4-((8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0473] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0474] N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0475] N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0476] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0477] (3-甲氧基-4-((5-(嘧啶-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0478] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺;

[0479] (4-((5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

[0480] (3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0481] N-(2-氯-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺；

[0482] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺；

[0483] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0484] 8-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0485] N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0486] (3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0487] (4-((5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0488] (4-((5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0489] 4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

[0490] (4-((5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0491] (3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0492] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0493] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0494] 4-(4-(3-((2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；

[0495] (3-甲氧基-4-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0496] (3-甲氧基-4-((5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0497] (3-甲氧基-4-((5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0498] N8,N8-二乙基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0499] N8-环戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-

2,8-二胺；

[0500] (4-((5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0501] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-胺；

[0502] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0503] N8-环己基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0504] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0505] 8-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0506] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-胺；

[0507] N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0508] 8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0509] N8-环戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0510] N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0511] N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0512] N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0513] N8-异戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0514] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-吗啉基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0515] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0516] 8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0517] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0518] N8-异丁基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0519] 8-(环己基硫代)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0520] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0521] N8-环己基-N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0522] 8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0523] 8-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0524] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0525] N1-(环丙基甲基)-N7-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-萘啶-1,7-二胺；

[0526] N1-环己基-N7-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-萘啶-1,7-二胺；

[0527] N8-环己基-N2-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0528] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0529] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0530] N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0531] N8-环己基-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0532] N8-(环丙基甲基)-N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0533] N8-(环己基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0534] 2-(4-(4-((8-(环己基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

[0535] 8-(环丙基甲氧基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0536] 1-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇；

[0537] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-3-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0538] N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶

并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0539] 3-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇；

[0540] N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0541] N2-(2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0542] N2-(2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0543] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0544] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0545] N8-(1-环丙基乙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0546] 2-(4-(3-甲氧基-4-((8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

[0547] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0548] (R)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0549] (S)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0550] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0551] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0552] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-醇；

[0553] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0554] N8-(叔丁基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0555] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-甲基环己基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0556] 8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0557] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0558] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-

d]嘧啶-2,8-二胺；

[0559] N2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0560] N8-(2,2-二氟丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0561] N8-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0562] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0563] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0564] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0565] 1-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇；

[0566] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0567] N2-(2-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0568] N2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0569] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0570] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8,N8-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0571] N-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺；

[0572] N2-(2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0573] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0574] N2-(2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0575] N-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺；

[0576] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0577] (1-(3-甲氧基-4-((8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮；

[0578] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0579] 1-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-

8-基)氨基)甲基)环丙醇；

[0580] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0581] 2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇；

[0582] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0583] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0584] N2-(2-氯-4-吗啉基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0585] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0586] N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0587] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0588] N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0589] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0590] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0591] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0592] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0593] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0594] N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0595] 2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)乙醇；

[0596] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0597] 1-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-2-醇；

[0598] 2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-1-醇；

[0599] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-

基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0600] 4-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)硫代吗啉1,1-二氧化物；

[0601] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0602] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0603] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0604] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈；

[0605] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0606] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0607] N8-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0608] N-(4-氯-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0609] N-(2,4-二氯苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0610] 4-((8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯甲腈；

[0611] N-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0612] N-(2-氯-4-(嘧啶-5-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0613] N-(2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0614] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0615] 6-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0616] 2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙烷-1,3-二醇；

[0617] 3-甲氧基-2-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)丙-1-醇；

[0618] (3-(((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇；

[0619] (S)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0620] (R)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0621] N-(4-氯-2-氟苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0622] 4-((8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-氯苯甲腈；

[0623] N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0624] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0625] N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0626] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0627] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0628] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0629] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吗啉基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0630] (4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

[0631] (4-(3-甲氧基-4-((8-(((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

[0632] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0633] N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0634] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0635] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0636] 8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0637] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0638] N2-(6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲

基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0639] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0640] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(嘧啶-5-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0641] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-(四氢呋喃-3-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0642] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0643] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0644] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0645] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈；

[0646] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0647] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0648] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0649] N2-(6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0650] N2-(6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0651] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0652] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0653] (3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0654] 3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0655] (3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

[0656] (1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-基)甲醇；

[0657] (1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-3-基)甲醇；

[0658] (4-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吗啉-2-基)甲醇；

[0659] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0660] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0661] N2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0662] (3-甲氧基-4-((8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

[0663] N2-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0664] N2-(4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0665] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0666] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0667] N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

[0668] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0669] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

[0670] (4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；

[0671] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0672] 组成本发明的化合物的各种官能团和取代基通常被选择，使得化合物的分子量不超过1000。更通常地，化合物的分子量将小于750，例如小于700、或小于650、或小于600、或小于550。更优选地，分子量小于525并且例如是500或更小的。

[0673] 任何本发明的化合物的合适的或优选的特征还可以是任何其他的方面的合适的特征。

[0674] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够地碱性的本发明的化合物的酸加成盐，例如，与例如无机酸或有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸)的酸加成盐。此外，足够地酸性的本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、铵盐或与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺的盐)。

[0675] 具有相同的分子式但在其原子的性质或结合顺序或其原子在空间中的排列上不

同的化合物被称为“异构体”。在其原子在空间中的排列上不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此的镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”并且是彼此的不可重叠的镜像的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心例如其被结合到四个不同的基团时，一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型表征并且通过Cahn和Prelog的R和S顺序规则或通过其中分子使偏振光的平面旋转并且被指定为右旋的或左旋的(即分别为(+)或(-)异构体)的方式描述。手性化合物可以作为单独的对映异构体或作为其混合物存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

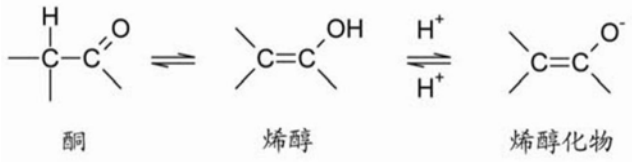
[0676] 本发明的化合物可以拥有一个或更多个不对称中心；因此，这样的化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物被产生。除非另有指示，否则在本说明书和权利要求中的特定的化合物的描述或命名被意图包括单独的对映异构体和其混合物(外消旋的或以其他方式的)二者。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法在本领域中是熟知的(见在“Advanced Organic Chemistry”，第4版，J.March，John Wiley and Sons，New York，2001的第4章中的讨论)，例如通过从光学活性的起始物料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的化合物中的某些可以具有几何异构体中心(E和Z异构体)。理解的是，本发明包括拥有Mps1激酶抑制活性的所有的光学异构体、非对映异构体和几何异构体和其混合物。

[0677] 本发明还包括包含一个或更多个同位素取代的如本文定义的本发明的化合物。例如，H可以呈任何同位素的形式，包括^{1}H、^{2}H(D)、和^{3}H(T)；C可以呈任何同位素的形式，包括^{12}C、^{13}C、和^{14}C；并且O可以呈任何同位素的形式，包括^{16}O和^{18}O；和类似的。

[0678] 还理解的是，某些本发明的化合物可以以被溶剂化的以及未被溶剂化的形式比如例如被水合的形式存在。理解的是，本发明包括拥有Mps1激酶抑制活性的所有的这样的被溶剂化的形式。

[0679] 还理解的是，某些本发明的化合物可以呈现多晶型，并且本发明包括拥有Mps1激酶抑制活性的所有的这样的形式。

[0680] 本发明的化合物可以以大量不同的互变异构形式存在并且提到的本发明的化合物包括所有的这样的形式。为避免疑义，在化合物可以以若干互变异构形式中的一个存在并且仅一个被特别地描述或示出的情况下，然而所有的其他的被本发明的化合物包括。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式，如在例如以下的互变异构对中：酮/烯醇(在下文中图示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基化合物/肟、硫酮/烯硫醇、和硝基/酸硝基。

[0681] 

[0682] 含有胺官能的本发明的化合物还可以形成N-氧化物。在本文中提到的含有胺官能的式I的化合物还包括N-氧化物。在化合物含有若干胺官能的情况下，一个或多于一个氮原子可以被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定的实例是叔胺或含有氮的杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成，见例如Advanced Organic Chemistry，Jerry March，第4版，Wiley Interscience，页。更特别地，N-氧化物可以通过L.W.Deady的程序(Syn.Comm.1977，7，509-514)制成，其中

胺化合物与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应(例如,在惰性溶剂例如二氯甲烷中)。

[0683] 本发明的化合物可以以在人类或动物身体中分解以释放本发明的化合物的前体药物的形式施用。前体药物可以被用于改变本发明的化合物的物理性质和/或药物代谢动力学性质。前体药物可以在本发明的化合物含有修改性质的基团可以被附接到的合适的基团或取代基时形成。前体药物的实例包括可以在本发明的化合物中的羧基或羟基处形成的体内可裂解的酯衍生物和可以在本发明的化合物中的羧基或氨基处形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0684] 因此,本发明包括当被制成通过有机合成是可用的时以及当被制成在人类或动物身体内通过裂解其前体药物的方式是可用的时的如上文定义的那些式I的化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段产生的那些式I的化合物以及还有在人类或动物身体中通过前体化合物的新陈代谢的方式产生的这样的化合物,即式I的化合物可以是合成地产生的化合物或新陈代谢地产生的化合物。

[0685] 式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是基于合理的医学判断、如适合用于向人类或动物身体施用而没有不合意的药理学活性并且没有过度的毒性的前体药物。

[0686] 前体药物的多种形式已经被描述,例如在以下的文献中:-

[0687] a)Methods in Enzymology,第42卷,第309页-第396页,由K.Widder等人编辑(Academic Press,1985);

[0688] b)Design of Pro-drugs,由H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);

[0689] c)A Textbook of Drug Design and Development,由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章“Design and Application of Pro-drugs”,H.Bundgaard,第113页-第191页(1991);

[0690] d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);

[0691] e)H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);

[0692] f)N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);

[0693] g)T.Higuchi和V.Stella,“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series,第14卷;以及

[0694] h)E.Roche(编辑),“Bioreversible Carriers in Drug Design”,Pergamon Press,1987。

[0695] 拥有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式I的化合物的体内可裂解的酯是例如在人类或动物身体中被裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。用于羧基的合适的药学上可接受的酯包括C_{1-6}烷基酯(例如甲基、乙基和叔丁基)、C_{1-6}烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、C_{1-6}烷酰氧基甲基酯(例如新戊酰氧基甲基酯、3-酞基酯)、C_{3-8}环烷基羰基氧基-C_{1-6}烷基酯(例如环戊基羰基氧基甲基酯和1-环己基羰基氧基乙基酯)、2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯基甲基酯(例如5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基酯)、和C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基酯(例如甲氧基羰基氧基甲基酯和1-甲氧基羰基氧基乙基酯)。

[0696] 拥有羟基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式I的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人类或动物身体中被裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。对于羟基的合适的药学上可接受的

酯形成基团包括无机酯例如磷酸酯(包括氨基磷酸环状酯(phosphoramidic cyclic ester))。对于羟基的另外的合适的药学上可接受的酯形成基团包括C_{1-10}烷酰基(例如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基)、C_{1-10}烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、N,N-$(C_{1-6})_2$氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉基甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_{1-4}烷基)哌嗪-1-基甲基。对于羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括α-酰氧基烷基例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0697] 拥有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酰胺,例如与以下形成的酰胺:胺例如氨;C_{1-4}烷基胺例如甲胺;(C_{1-4}烷基)$_2$胺例如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺;C_{1-4}烷氧基-C_{2-4}烷基胺例如2-甲氧基乙胺;苯基-C_{1-4}烷基胺例如苄胺;和氨基酸例如甘氨酸或其酯。

[0698] 拥有氨基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与以下形成的酰胺:C_{1-10}烷酰基例如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉基甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_{1-4}烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0699] 式I的化合物的体内效果可以通过在施用式I的化合物之后在人类或动物身体内形成的一种或更多种代谢物部分地施加。如上文所说明,式I的化合物的体内效果还可以通过前体化合物(前体药物)的新陈代谢的方式被施加。

[0700] 还应当理解的是,式I的化合物还可以共价地连接(在任何合适的位置处)到其他的基团,例如增溶的部分(例如PEG聚合物)、使其能够被结合到固体支撑体的部分(比如例如含有生物素的部分)、和靶向配体(例如抗体或抗体片段)。

[0701] 合成

[0702] 在下文描述的合成方法的描述中以及在被用于制备起始物料的参考的合成方法中,理解的是,所有的提出的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序)可以被本领域的技术人员选择。

[0703] 有机合成的领域的技术人员理解的是,在分子的各个部分上存在的官能性必须与被利用的试剂和反应条件是相容的。

[0704] 必需的起始物料可以通过有机化学的标准程序获得。这样的起始物料的制备结合以下的代表性的工艺变体并且在伴随的实施例内描述。可选择地,必需的起始物料通过在有机化学家的普通技术内的与被图示的那些类似的程序是可获得的。

[0705] 将理解的是,在下文定义的工艺中合成本发明的化合物期间、或在合成某些起始物料期间,保护某些取代基以防止其非期望的反应可以是合意的。有技术的化学家将理解,何时需要这样的保护,以及这样的保护基可以如何放置在适当的位置并且之后除去。

[0706] 对于保护基的实例,见关于该主题的多种一般的文本中的一种,例如,'Protective Groups in Organic Synthesis',Theodora Green(出版商:John Wiley& Sons)。保护基可以通过在文献中描述的或对于有技术的化学家已知的如适合用于除去讨论中的保护基的任何方便的方法被除去,这样的方法被选择以便产生在最小干扰分子中的别处的基团下除去保护基。

[0707] 因此，如果反应物包含例如诸如氨基、羧基或羟基的基团，在本文提到的反应中的某些中保护该基团可以是合意的。

[0708] 通过实例的方式，用于氨基或烷基氨基的合适的保护基是例如酰基：例如烷酰基，例如乙酰基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，例如苄氧基羰基；或芳酰基，例如苯甲酰基。用于上文的保护基的脱保护条件必要地随着保护基的选择变化。因此，例如，酰基例如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可以通过例如用合适的碱例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠水解被除去。可选择地，酰基例如叔丁氧基羰基可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理被除去并且芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基可以例如通过在催化剂(例如碳载钯)上氢化或通过用路易斯酸例如$BF_3 \cdot OEt_2$处理被除去。用于伯氨基的合适的可选择的保护基是例如邻苯二甲酰基(其可以通过用烷基胺例如二甲基氨基丙胺或用肼处理被除去)。

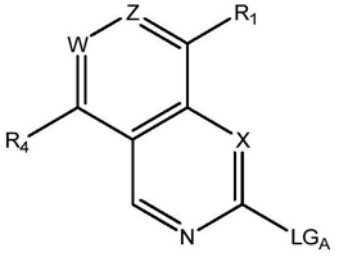
[0709] 用于羟基的合适的保护基是例如：酰基，例如，烷酰基例如乙酰基，芳酰基例如苯甲酰基；或芳基甲基，例如苄基。用于上文的保护基的脱保护条件将必要地随着保护基的选择变化。因此，例如，酰基例如烷酰基或芳酰基可以例如通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氨水解被除去。可选择地，芳基甲基例如苄基可以例如通过在催化剂(例如碳载钯)上氢化被除去。

[0710] 用于羧基的合适的保护基是，例如，酯化基团，例如甲基或乙基(其可以例如通过用碱例如氢氧化钠水解被除去)，或例如叔丁基(其可以例如通过用酸例如有机酸例如三氟乙酸处理被除去)，或例如苄基(其可以例如通过在催化剂(例如碳载钯)上氢化被除去)。

[0711] 树脂也可以被用作保护基。

[0712] 在特定的方面中，本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法，方法包括：

[0713] a)使式A的化合物：

[0714] 

式A

[0715] 其中W、X、Z、R_1和R_4各自具有如上文定义的含义中的任何一个，并且LG_A是合适的离去基团；

[0716] 与式B的化合物反应：

[0717] H_2N-Ar

[0718] 式B

[0719] 其中Ar如本文所定义；以及

[0720] b)任选地此后，并且如有必要：

[0721] i)除去存在的任何保护基；

[0722] ii)将式I的化合物转化为另一种式I的化合物；和/或

[0723] iii)形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0724] LG_A可以是任何合适的离去基团。合适地，LG_A是卤素或任何其他的合适的离去基团(例如三氟甲基磺酸酯等等)。合适地，LG_A可以是氯、溴或三氟甲基磺酸酯。

[0725] 合适地，化合物A和化合物B之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域的技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括DMA、1,4-二氧六环、甲苯、DMF、tBuOH、THF和H_2O。

[0726] 本领域的技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以利于此反应。合适地，反应在无水条件中并且在惰性气氛例如氩气或氮气的存在下进行。反应还可以在比如例如在80℃至160℃或更合适地100℃至160℃(取决于被利用的溶剂)的范围内的升高的温度下进行持续例如2小时至7日或更合适地2小时至10小时的合适的时间段(热地或在微波辐照下)。

[0727] 合适地，化合物A和化合物B之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂(例如Pd或$Pd_2(dba)_3$)的存在下、或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0728] 合适地，化合物A和化合物B之间的偶联反应在有机磷化合物合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物，例如Xantphos(4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽)。

[0729] 合适地，化合物A和化合物B之间的偶联反应在碱(例如，金属碳酸盐，例如碳酸铯；或金属氢化物，例如氢化钠)的存在下发生。

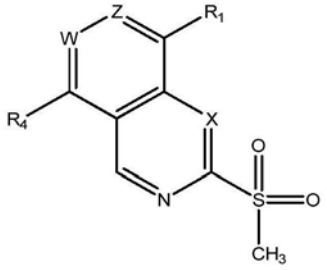
[0730] 式A的化合物可以通过本领域中已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0731] 式B的化合物可以通过本领域中已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0732] 式I的外消旋化合物可以使用合适的手性分离色谱法分离以提供期望的对映异构体。

[0733] 在另一个方面中，本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法，方法包括：

[0734] a)使式C的化合物：

[0735] 

式C

[0736] 其中W、X、Z、R_1和R_4各自具有如上文定义的含义中的任何一个；

[0737] 与如上文定义的式B的化合物、或式D的化合物反应：

[0738] HC(O)HN-Ar

[0739] 式D

[0740] 其中Ar如本文所定义;以及

[0741] b)任选地此后,并且如有必要:

[0742] i)除去存在的任何保护基;

[0743] ii)将式I的化合物转化为另一种式I的化合物;和/或

[0744] iii)形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0745] 合适地,化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域的技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括THF、TFE(1,2,3-三氟乙醇)或DMF。

[0746] 本领域的技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以利于此反应。合适地,反应在无水条件中并且在惰性气氛例如氩气或氮气的存在下进行。反应还可以在比如例如在30℃至170℃或更合适地用于式D的化合物的30℃至50℃以及用于式B的化合物的120℃至17050℃(取决于被利用的溶剂)的范围内的升高的温度下进行持续例如2小时至7日或更合适地2小时至10小时的合适的时间段(热地或在微波辐照下)。

[0747] 合适地,化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂(例如Pd或$Pd_2(dba)_3$)的存在下、或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0748] 合适地,化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在有机磷化合物合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物,例如Xantphos。

[0749] 合适地,化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在碱(例如,金属碳酸盐,例如碳酸铯;或金属氢化物,例如氢化钠)的存在下发生。

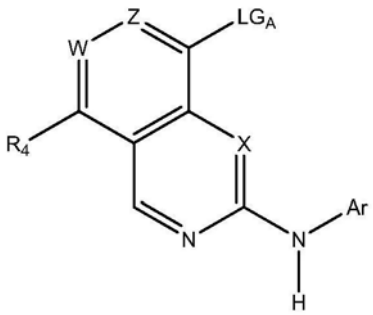
[0750] 式C的化合物可以通过本领域中已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0751] 式D的化合物可以通过本领域中已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0752] 在另一个方面中,本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,方法包括:

[0753] a)使式E的化合物:

[0754]



式E

[0755] 其中W、X、Z、Ar和R_4各自具有如上文定义的含义中的任何一个,并且LG_A是如上文定义的合适的离去基团;

[0756] 与式F的化合物：

[0757] H_2N-R_1

[0758] 式F

[0759] 或R_1BX_2，其中R_1如本文所定义，并且BX_2代表硼酸类(例如$B(OH)_2$)、四氟硼酸盐类(例如$R_1BF_3^-$)、或频哪醇酯类；

[0760] 或R_1SH反应，其中R_1如本文所定义，以及

[0761] b)任选地此后，并且如有必要：

[0762] i)除去存在的任何保护基；

[0763] ii)将式I的化合物转化为另一种式I的化合物；和/或

[0764] iii)形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0765] 如上文所描述，LG_A可以是任何合适的离去基团。合适地，LG_A是卤素或任何其他的合适的离去基团(例如三氟甲基磺酸酯等等)。合适地，LG_A可以是氯或溴。

[0766] 合适地，化合物E和化合物F之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域的技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括二氧六环、DMA、NMP、THF、或TFE。

[0767] 本领域的技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以利于此反应。合适地，反应在无水条件中并且在惰性气氛例如氩气或氮气的存在下进行。反应还可以在比如例如在100℃至140℃(取决于被利用的溶剂)的范围内的升高的温度下进行持续例如2小时至7日或更合适地2小时至10小时的合适的时间段(热地或在微波辐照下)。

[0768] 合适地，化合物E和化合物F之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂(例如Pd或$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$或$Pd(dppf)Cl_2$)的存在下或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0769] 合适地，化合物E和化合物F之间的偶联反应在有机磷化合物合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物，例如Xantphos或DavePhos。

[0770] 合适地，化合物E和化合物F之间的偶联反应在碱(例如，金属碳酸盐，例如碳酸铯；或金属氢化物，例如氢化钠)的存在下发生。

[0771] 式E的化合物可以通过本领域中已知的工艺和/或通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0772] 式F的化合物可以通过本领域中已知的工艺和/或通过在本文中参照实施例描述的工艺制备。

[0773] 产生的式I的化合物可以使用本领域中熟知的技术分离并且纯化。

[0774] 本文定义的工艺可以还包括使式I的化合物经受盐交换(特别地在其中式I的化合物作为不同的盐形式的混合物被形成的情形下)的步骤。盐交换合适地包括使式I的化合物固定在合适的固体支撑体或树脂上、以及用合适的酸洗脱该化合物以获得式I的化合物的单一的盐。

[0775] 在本发明的另外的方面中，提供了通过本文定义的工艺中的任何一种可获得的式I的化合物。

[0776] 在本发明的另外的方面中，提供了通过本文定义的工艺中的任何一种获得的式I

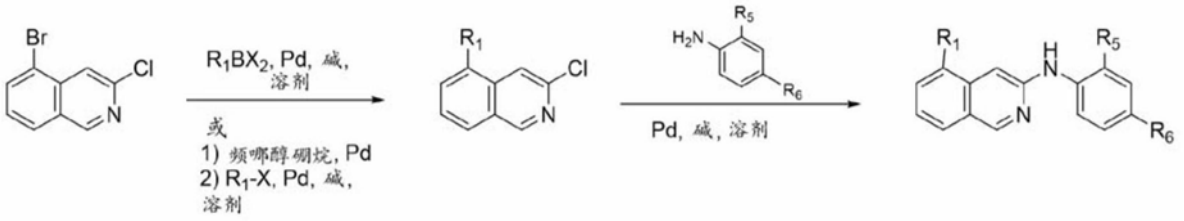
的化合物。

[0777] 在本发明的另外的方面中，提供了通过本文定义的工艺中的任何一种直接地获得的式I的化合物。

[0778] 通过实例的方式，特定的合成方案(通过其可以制备本发明的化合物)在下文中以方案1至12被示出：

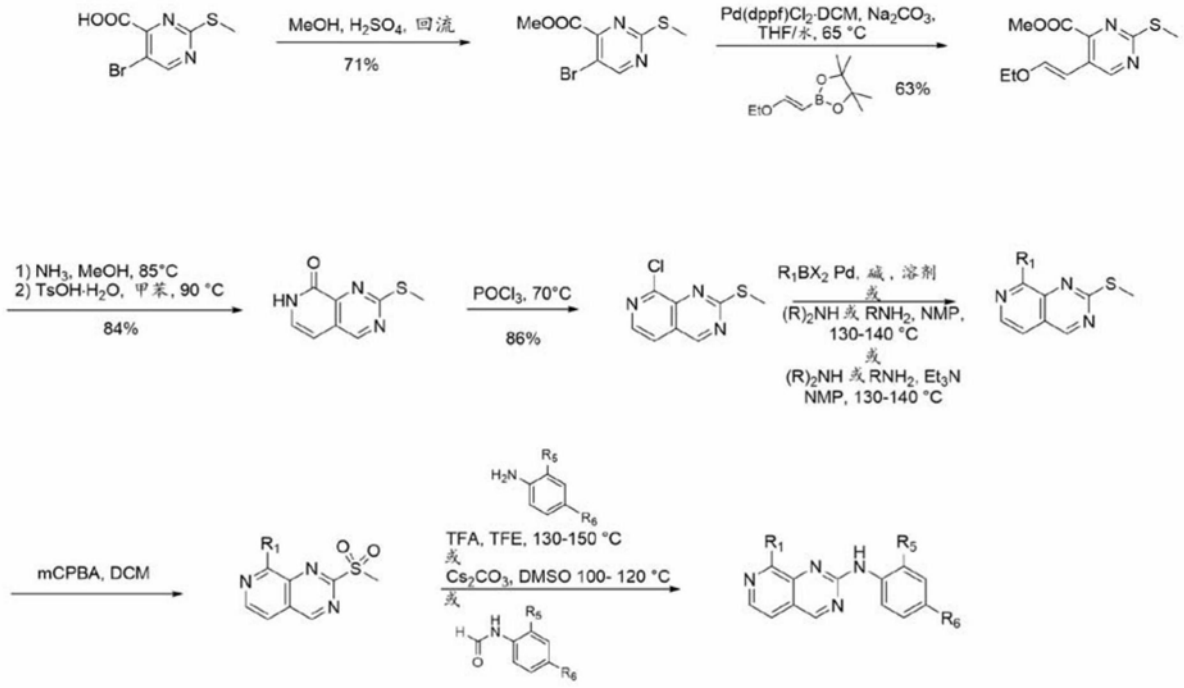
[0779] 方案1：

[0780]



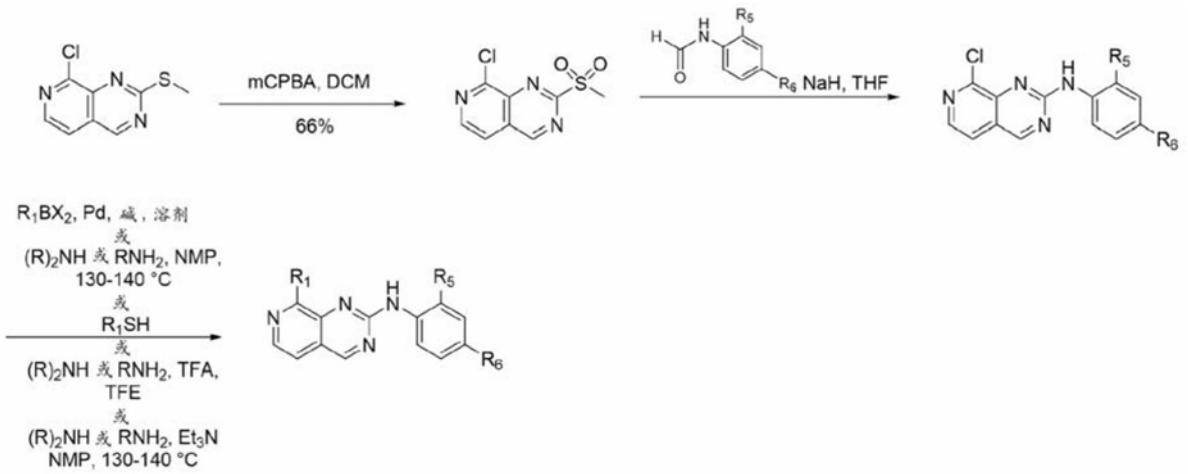
[0781] 方案2：

[0782]



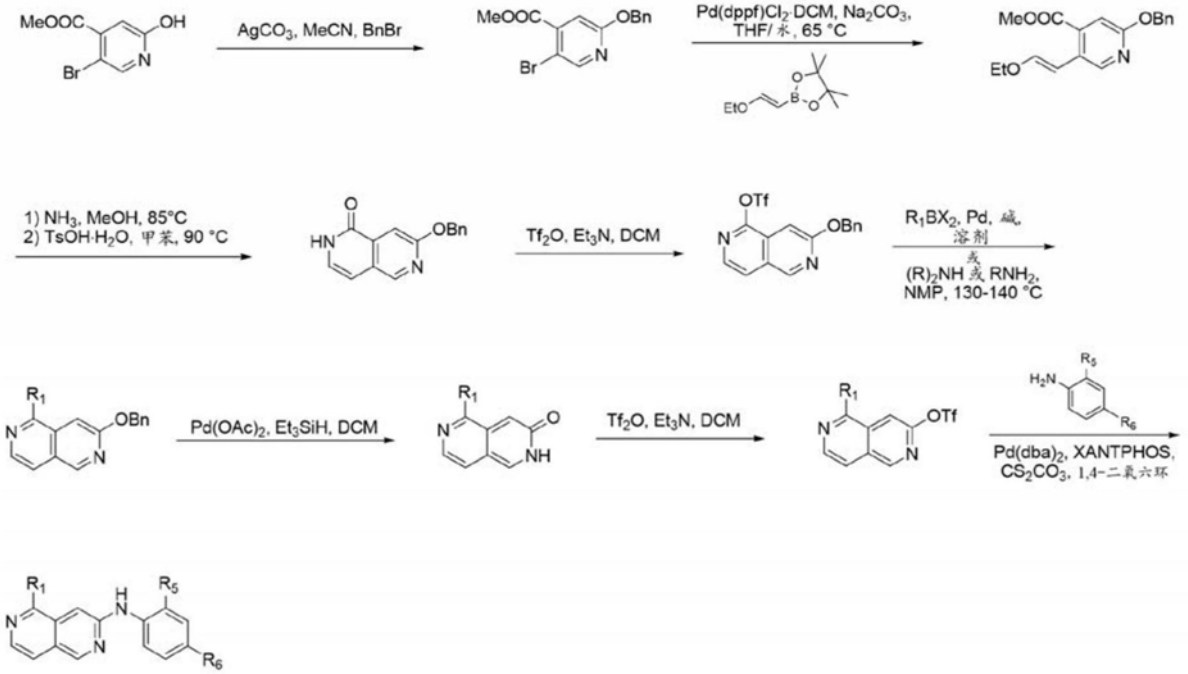
[0783] 方案3：

[0784]



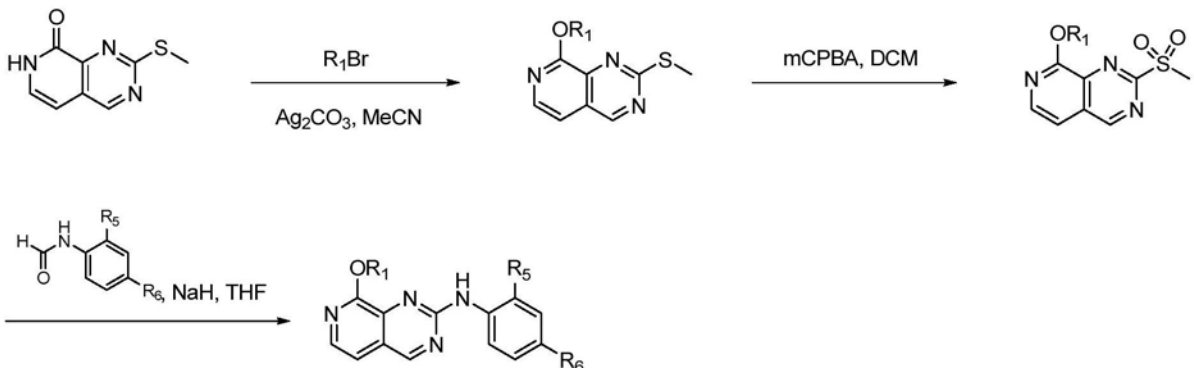
[0785] 方案4：

[0786]



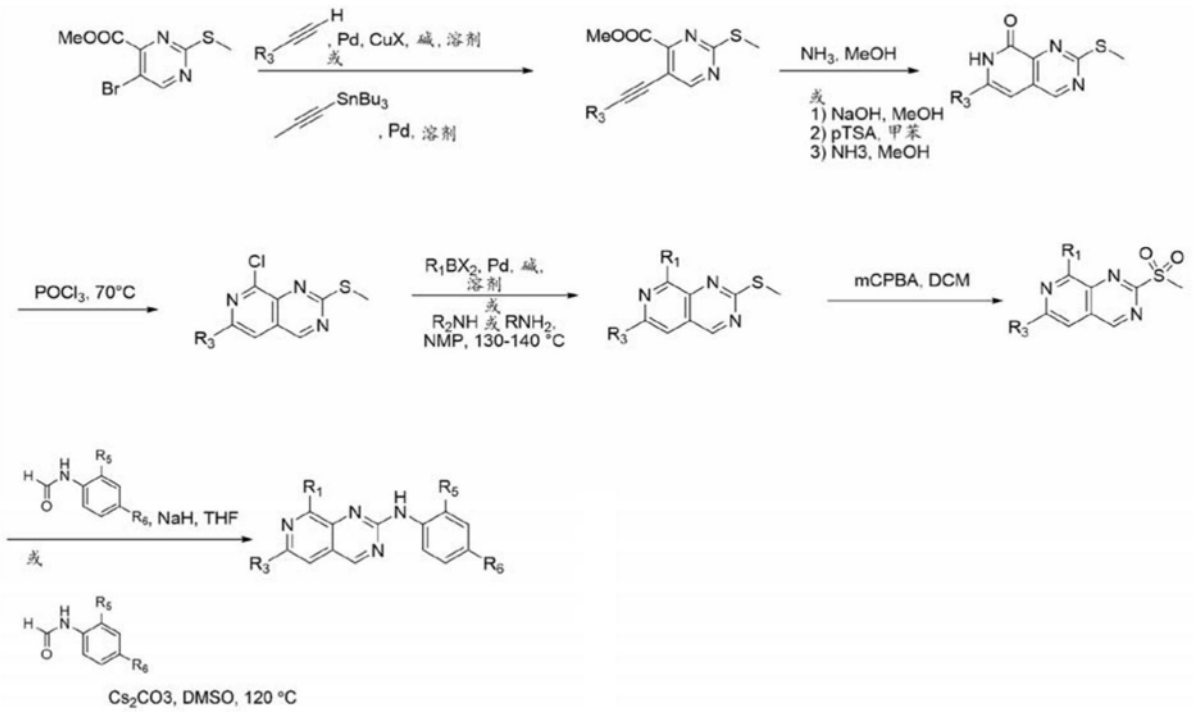
[0787] 方案5：

[0788]



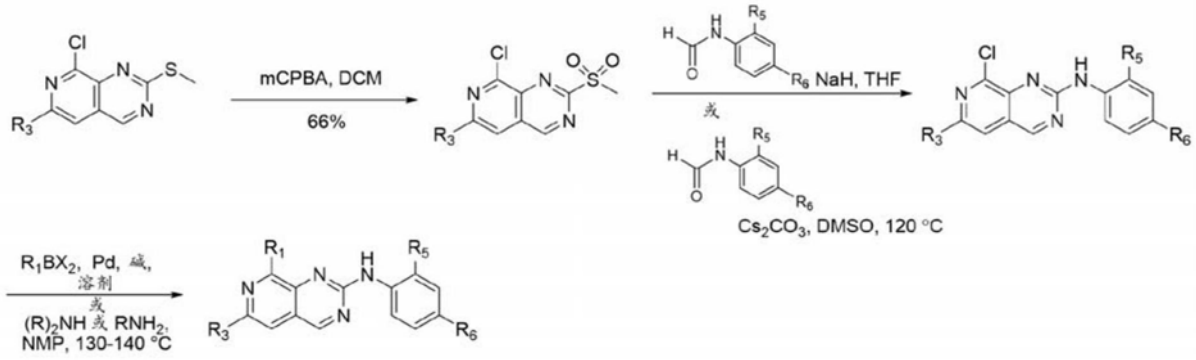
[0789] 方案6：

[0790]



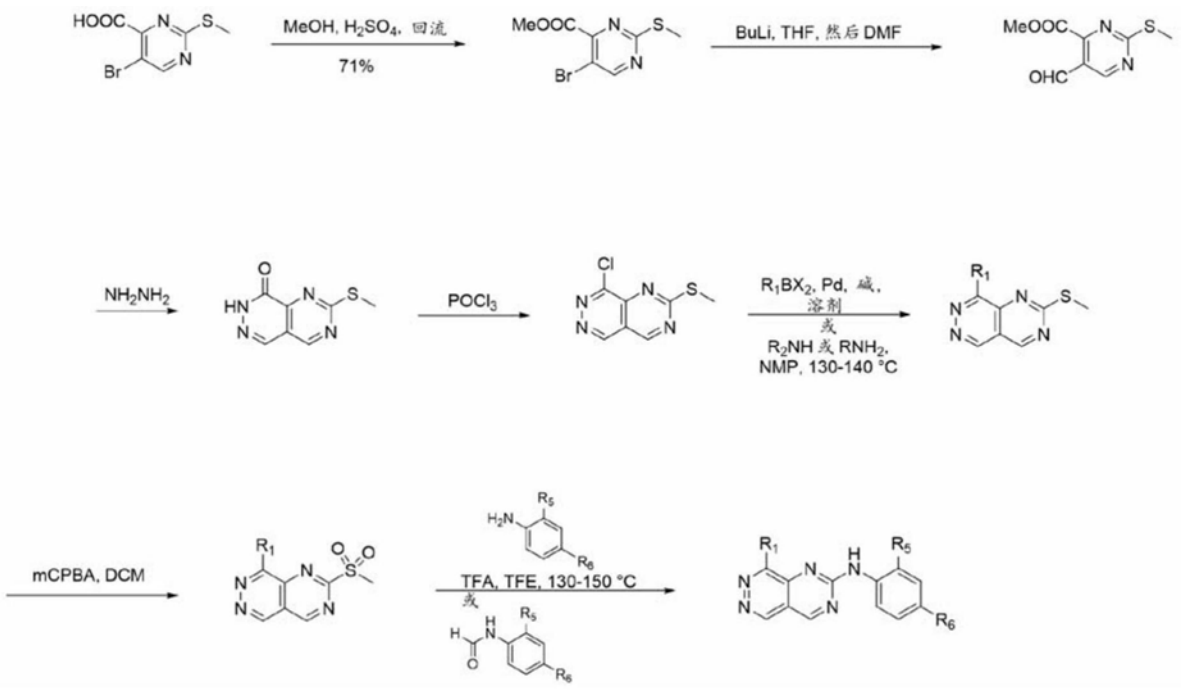
[0791] 方案7：

[0792]



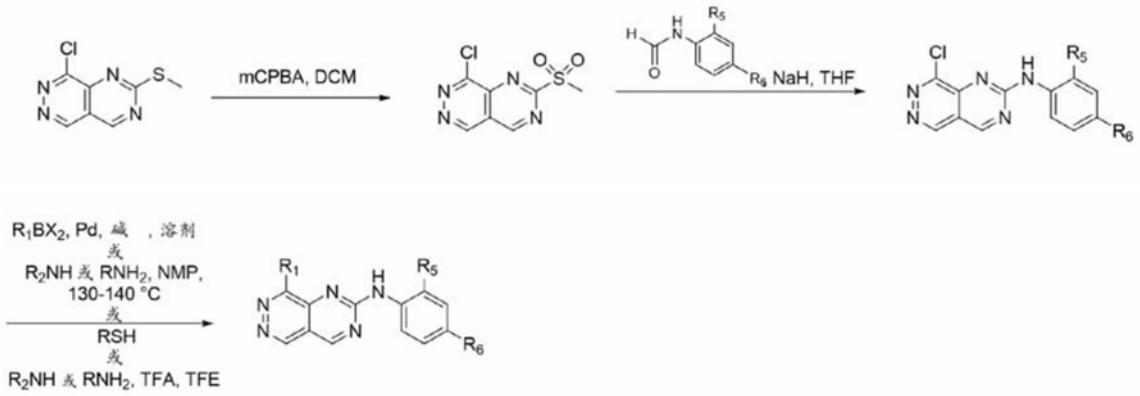
[0793] 方案8：

[0794]



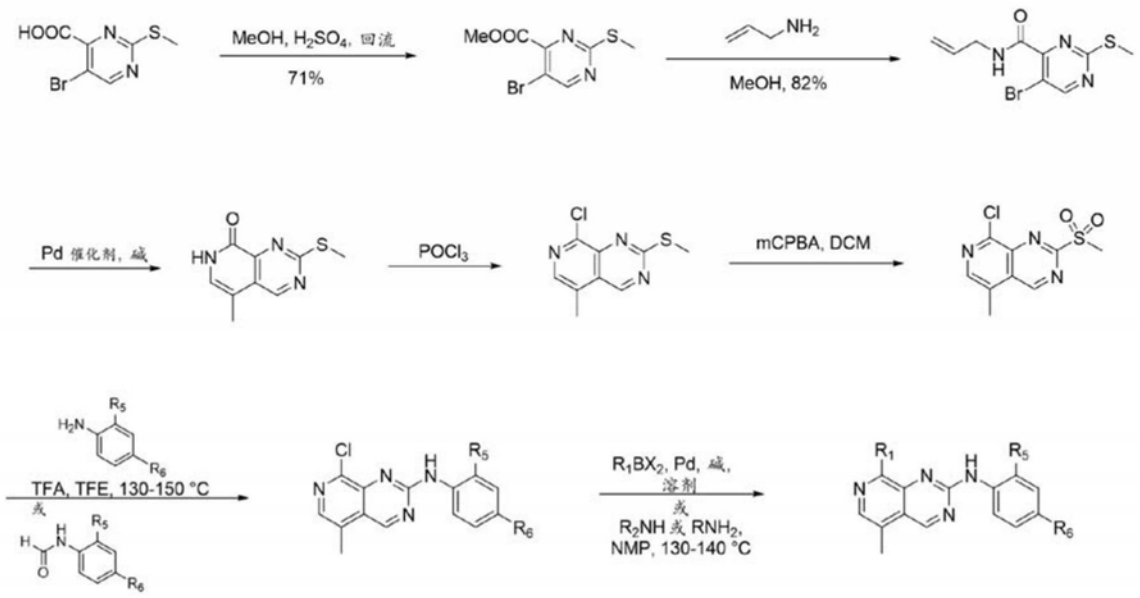
[0795] 方案9：

[0796]



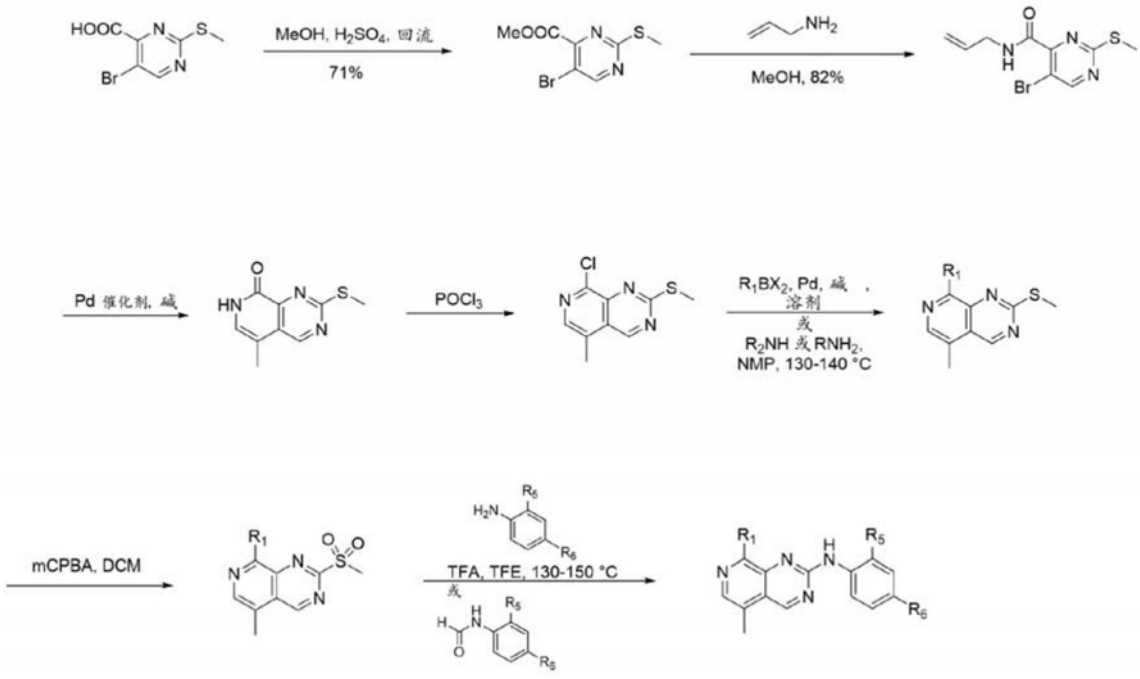
[0797] 方案10：

[0798]



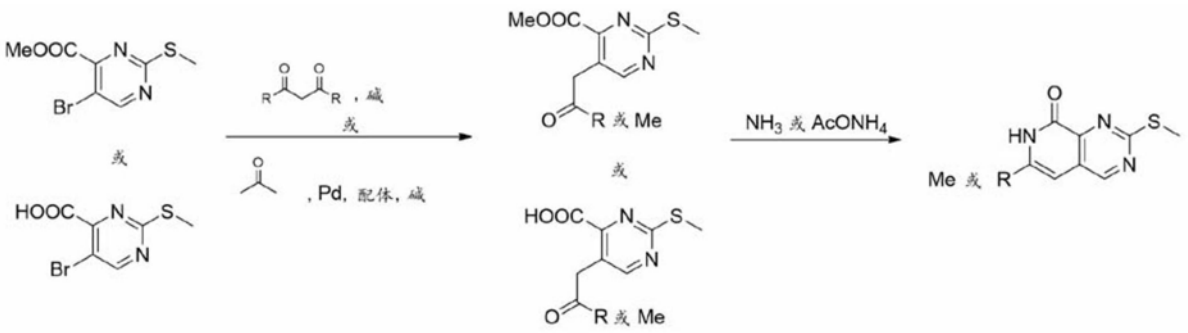
[0799] 方案11：

[0800]



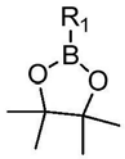
[0801] 方案12：

[0802]



[0803] 然后，使用先前的方案11的最后两个步骤使方案12的产物反应以形成式I的化合物。

[0804] 在方案1至9中，R_1合适地是芳基或杂芳基，但还可以是烷基或烯基。BX_2代表硼酸类($B(OH)_2$)、四氟硼酸盐类($R_1BF_3^-$)、或频哪醇酯类，例如

[0805] 

[0806] 生物学活性

[0807] 以下的生物学测定可以被用于测量本发明的化合物的药理学效果。

[0808] MPS1激酶的抑制的测量

[0809] 酶反应(总体积10μL)在黑色384孔的低体积板中进行，所述低体积板含有全长度的MPS1(12.5nM或3nM)、荧光标记的肽[被称为H236，其具有序列：5FAM-DHTGFLTEYVATR-$CONH_2$](5μM)、ATP(10μM)、DMSO(1％v/v)或测试化合物(在1％DMSO中的0.25nM-100μM的范围中)以及测定缓冲剂(50mM HEPES(pH 7.0)、0.02％NaN_3、0.01％BSA、0.1mM Orthovandate、10μM $MgCl_2$、1μM DTT、Roche蛋白酶抑制剂)。反应在室温下进行60min并且通过添加含有在0.1M HEPES缓冲的盐水(Free acid，Sigma，UK)中的20mM EDTA、0.05％(v/v)Brij-35的缓冲剂(10μL)被停止。板在Caliper EZ读取器II(Caliper Life Sciences)上读取。

[0810] 读取器提供通过测量产物和底物两者的峰将峰高度转化为％转化率并且还允许选择分别地代表0％和100％抑制的对照孔的软件包('Reviewer')。化合物的％抑制相对于选择的对照孔的平均值计算。通过测试在从0.25nM-100μM的浓度的范围下的化合物测定IC_{50}。然后，将在每个浓度下的％抑制拟合至4参数逻辑拟合：

[0811] y＝(a+((b-a)/(1+((c/x^d))))

[0812] 其中a＝不对称的最小值，b＝不对称的最大值，c＝IC_{50}并且d＝峰系数。

[0813] 通常，由式I的化合物拥有的活性可以在抑制测定中通过小于15μM的IC_{50}值证实。合适地，化合物具有小于10μM、合适地小于1μM、合适地小于0.1μM、并且合适地小于0.01μM(即小于10nM)的IC_{50}值。

[0814] 本发明的化合物在上文的测定中的活性在伴随的实施例部分中示出。

[0815] 药物组合物

[0816] 根据本发明的另外的方面，提供了药物组合物，所述药物组合物包含与药学上可

接受的稀释剂或载体联合的如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0817] 本发明的组合物可以呈适合用于口服用途的形式(例如作为片剂、锭剂、硬的或软的胶囊、水性的或油性的悬浮液、乳剂、可分散的粉剂或粒剂、糖浆或酏剂)、适合用于局部用途的形式(例如作为乳霜、软膏、凝胶或水性的或油性的溶液或悬浮液)、适合用于通过吸入施用的形式(例如作为细分散的粉剂或液体气溶胶)、适合用于通过吹入法施用的形式(例如作为细分散的粉剂)或适合用于肠胃外施用的形式(例如作为用于静脉内的、皮下的、肌内的、腹膜内的或肌内的给药的无菌的水性的或油性的溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0818] 本发明的组合物可以使用本领域中熟知的常规的药物赋形剂通过常规的程序获得。因此,被意图用于口服用途的组合物可以含有例如一种或更多种着色剂、增甜剂、调味剂和/或防腐剂。

[0819] 用于治疗增殖性疾病的本发明的化合物的有效的量是足以在温血动物特别地人类中在症状上缓解感染的症状以使感染的进展放慢、或以在具有感染的症状的患者中减少恶化的风险的量。

[0820] 与一种或更多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将必要地取决于被治疗的宿主和特定的施用途径变化。例如,被意图用于口服施用到人类的制剂将通常含有例如与合适的并且方便的量的赋形剂(其可以从总的组合物的约5重量百分数至约98重量百分数变化)混合的从0.5mg至0.5g的活性剂(更合适地从0.5mg至100mg,例如从1mg至30mg)。

[0821] 根据熟知的医学原则,式I的化合物的用于治疗目的或预防目的的剂量的大小将根据状况的性质和严重度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径自然地变化。

[0822] 在使用本发明的化合物用于治疗目的或预防目的中,其将通常被施用,使得在例如0.1mg/kg体重至75mg/kg体重的范围内的日剂量被接收(考虑到如果需要分开的剂量)。通常,当肠胃外途径被利用时,较低的剂量将被施用。因此,例如,对于静脉内的或腹膜内的施用,在例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重的范围内的剂量将通常被使用。相似地,对于通过吸入的施用,在例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重的范围内的剂量将被使用。口服的施用也可以是合适的,特别是以片剂形式。通常,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明的化合物。

[0823] 治疗用途和应用

[0824] 在一个方面中,本发明提供用于治疗的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0825] 本发明的化合物能够抑制Mps1激酶活性。因此,在另一个方面中,本发明提供抑制细胞中的Mps1激酶活性的方法,方法包括将如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用到所述细胞。

[0826] 在另外的方面中,本发明提供抑制体外或体内的Mps1激酶的方法,所述方法包括使细胞与有效的量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0827] 在另一个方面中,本发明提供抑制在需要这样的抑制的人类或动物受试者中的Mps1激酶活性的方法,方法包括将有效的量的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接

受的盐或溶剂化物施用到所述受试者。

[0828] 在另一个方面中，本发明提供用于治疗与Mps1激酶活性相关的疾病或状况的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0829] 在另一个方面中，本发明提供如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗与Mps1激酶活性相关的疾病或状况的药物中的用途。

[0830] 在又另一个方面中，本发明提供治疗人类或动物受试者中的增殖性紊乱的方法，方法包括将治疗上可接受的量的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用到所述受试者。

[0831] 在又另一个方面中，本发明提供用于治疗增殖性紊乱的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0832] 在又另一个方面中，本发明提供如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性紊乱的药物中的用途。

[0833] 术语“增殖性紊乱”在本文中被可互换地使用并且涉及非期望的过多的或异常的细胞的不需要的或不受控制的细胞增殖，例如赘生的或增生的生长(无论体外或体内)。增殖性状况的实例包括但不限于恶性前的细胞增殖和恶性的细胞增殖，包括但不限于恶性的赘生物和肿瘤、癌症、白血病、牛皮癣、骨骼疾病、纤维增殖性紊乱(例如结缔组织的纤维增殖性紊乱)、和动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞，包括但不限于肺、结肠、乳房、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑和皮肤。

[0834] 本发明的化合物的抗增殖效果在借助于其Mps1激酶抑制性质治疗人类癌症中具有特定的应用。

[0835] 抗癌效果可以通过一种或更多种机制产生，包括但不限于调节细胞增殖、抑制血管新生(新的血管的形成)、抑制转移(肿瘤从其原点的扩散)、抑制侵入(肿瘤细胞扩散到相邻的正常结构中)、或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。

[0836] 因此，在另一个方面中，本发明提供用于治疗癌症的如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物。

[0837] 在又另一个方面中，本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0838] 在又另一个方面中，本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的癌症的方法，所述方法包括将治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物施用到所述患者。

[0839] 本发明还提供治疗人类或动物身体的方法，方法包括将治疗有效量的活性化合物(优选地以药物组合物的形式)施用到需要治疗的受试者。

[0840] 施用途径

[0841] 本发明的化合物或包含活性化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径被施用到受试者，无论全身性地/周边地或局部地(即在期望的作用的位点处)。

[0842] 施用途径包括但不限于：口服的(例如，通过摄食)；含服的；舌下的；透皮的(包括例如通过贴剂、膏药等等)；经黏膜的(包括例如通过贴剂、膏药等等)；鼻内的(例如，通过鼻喷雾)；眼用的(例如，通过滴眼液)；肺的(例如，通过使用例如经由气溶胶、例如通过口或鼻的吸入或吹入治疗)；直肠的(例如，通过栓剂或灌肠剂)；阴道的(例如，通过子宫托)；肠胃

外的，例如，通过注射，包括皮下的、真皮内的、肌内的、静脉内的、动脉内的、心内的、鞘内的、脊柱内的、囊内的、囊下的、眼眶内的、腹膜内的、气管内的、表皮下的、关节内的、蛛网膜下的和胸骨内的；通过植入储库(depot)或储液器，例如，皮下地或肌内地。

[0843] 组合治疗

[0844] 上文定义的抗增殖治疗可以作为单独的治疗被应用或可以包括除了本发明的化合物之外的常规的手术或放射治疗或化学治疗。这样的化学治疗可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或更多种：-

[0845] (i)如在内科肿瘤学中使用的其他的抗增殖药/抗肿瘤药和其组合，例如，烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲)；抗代谢物(例如，吉西他滨和叶酸拮抗物例如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、氨甲蝶呤、阿糖胞苷、和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例如，蒽环霉素类如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光辉霉素)；抗有丝分裂剂(例如，长春花生物碱类如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨，以及紫杉烷类例如紫杉醇和多西他赛和polokinase抑制剂)；以及拓扑异构酶抑制剂(例如，表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、拓扑替康和喜树碱)；

[0846] (ii)细胞生长抑制剂例如雌激素拮抗物(例如三苯氧胺、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素类(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)以及5α-还原酶的抑制剂例如非那雄胺；

[0847] (iii)抗侵入剂[例如，c-Src激酶家族抑制剂如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530；国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼，BMS-354825；J.Med.Chem.，2004，47，6658-6661)和博舒替尼(SKI-606)，以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他(marimastat)、尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能的抑制剂或乙酰肝素酶的抗体]；

[0848] (iv)生长因子功能的抑制剂：例如，这样的抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如，抗erbB2抗体曲妥珠单抗[Herceptin™]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbitux，C225]以及通过Stern等人.Critical reviews in oncology/haematology，2005，第54卷，第11页-第29页公开的任何生长因子或生长因子受体抗体)；这样的抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如，EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼，ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼，OSI-774)和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)，erbB2酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼)；肝细胞生长因子家族的抑制剂；胰岛素生长因子家族的抑制剂；血小板衍生的生长因子家族的抑制剂例如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107)；丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂，例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激

酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素类生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期素依赖性激酶抑制剂例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0849] (v)抗血管形成剂,例如,抑制血管内皮生长因子的作用的那些,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(阿瓦斯丁™)和例如,VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂例如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)和4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;在WO 00/47212内的实施例240),诸如在国际专利申请WO97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些的化合物以及通过其他的机制起作用的化合物(例如利诺胺(linomide)、整合素αvβ3功能的抑制剂和血管抑素)];

[0850] (vi)血管损伤剂,例如康普立停A4(Combretastatin A4)和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0851] (vii)内皮素受体拮抗剂,例如zibotentan(ZD4054)或阿曲生坦;

[0852] (viii)反义治疗,例如被导向至上文列出的靶点的那些,例如ISIS 2503(抗ras反义物);

[0853] (ix)基因治疗方法,包括例如用于替代异常基因例如异常的p53或异常的BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT(基因导向的酶前体药物治疗)方法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些以及增加患者对化学治疗或放射治疗的耐受性的方法例如多重抗药性基因治疗;以及

[0854] (x)免疫治疗方法,包括例如:增加患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法,例如用细胞因子例如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的转染;减小T细胞无反应力的方法;使用被转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树突状细胞的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法;以及使用抗个体基因型抗体的方法。

[0855] 这样的联合治疗可以通过治疗的单独的组分的同时、相继或分开的给药的方式实现。这样的组合产品利用在上文描述的剂量范围内的本发明的化合物和在其被认可的剂量范围内的其他的药物活性剂。

[0856] 根据本发明的此方面,提供了适合用于治疗癌症(例如包括实体瘤的癌症)的组合,所述组合包含如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和另外的抗肿瘤剂。

[0857] 根据本发明的此方面,提供了适合用于治疗癌症(例如包括实体瘤的癌症)的组合,所述组合包含如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和在上文的(i)-(ix)下列出的抗肿瘤剂中的任何一种。

[0858] 在本发明的另外的方面中,提供了与选自在本文以上的(i)-(ix)下列出的一种的抗肿瘤剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0859] 在本文中,在术语“组合”被使用的情况下,理解的是,这指的是同时、分开或相继的施用。在本发明的一个方面中,“组合”指的是同时施用。在本发明的另一个方面中,“组合”是指分开施用。在本发明的另外的方面中,“组合”指的是相继施用。在施用是相继的或分开的情况下,在施用第二组分中的延迟不应当使得损失组合的有益效果。

[0860] 根据本发明的另外的方面，提供了药物组合物，所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的与选自在本文以上的(i)-(ix)下列出的一种的抗肿瘤剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

实施例

[0861] 可商购的起始物料、试剂和干燥的溶剂如供应的被使用。快速柱色谱法使用Merck硅胶60(0.025-0.04mm)进行。柱色谱法也在使用isolute快速二氧化硅柱的FlashMaster个人单元或使用Merck或Biotage快速二氧化硅盒的Biotage SP1纯化系统上进行。制备性TLC在Analtech或Merck板上进行。离子交换色谱法使用酸性的Isolute Flash SCX-II柱、Isolute Si-碳酸盐柱或碱性的isolute Flash NH_2柱进行。

[0862] 在制备性HPLC方法被使用的情况下，以下的条件适用：

[0863] Grad15mins20mlsLipo：

[0864] 试剂：

[0865] 除非另有说明，否则HPLC级溶剂、甲酸或可选择的洗脱剂改性剂购自Sigma Aldrich(Poole,UK)。

[0866] 使用仪器：

[0867] 以在MeOH中的10mg/mL浓度的样品的450μL标准注射剂(使针清洗)被安排到Phenomenex Gemini柱(10μM,250×21.2mm,C18,Phenomenex,Torrance,USA)上

[0868] 使用与Gilson 322HPLC泵(Gilson,Middleton,USA)组合的Gilson GX-281 Liquid Handler系统，经过以20mL/min的流速的从40:60至100:0甲醇:水(二者都被0.1％甲酸改性)的15分钟梯度洗脱，在室温下进行色谱法分离。

[0869] 紫外-可见光谱在254nm下在Gilson 156紫外-可见光检测器(Gilson,Middleton,USA)上获取。

[0870] 采集被UV信号触发，并且使用Gilson GX-281 Liquid Handler系统(Gilson,Middleton,USA)采集。

[0871] 原始数据使用Gilson Trilution Software处理。

[0872] 在LCMS方法被使用的情况下，以下的条件适用：

[0873] LCT方法:LC/MS分析也在被耦合到具有ESI源的Waters/Micromass LCt飞行时间质谱仪的Waters Alliance 2795 Separations Module和Waters 2487双波长吸光度检测器上进行。分析分离在30℃下在Merck Chromolith SpeedROD柱(RP-18e,50×4.6mm)上使用2mL/min的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)、或在Merck Purospher STAR柱(RP-18e,30×4mm)上使用1.5mL/min的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)(二者都含有以0.1％的甲酸)的混合物。梯度洗脱如下：在2.25min内1:9(A/B)至9:1(A/B)，9:1(A/B)持续0.75min，并且然后在0.3min内逆转返回至1:9(A/B)，最终地1:9(A/B)持续0.2min。

[0874] 在LCMS/HRMS方法被使用的情况下，以下的条件适用：

[0875] Agilent ToF方法:LC/MS和HRMS分析在被耦合到具有双重多模式APCI/ESI源的6210飞行时间质谱仪的Agilent 1200系列HPLC和二极管阵列检测器上进行。

[0876] 分析分离在30℃下在Merck Purospher STAR柱(RP-18e,30×4mm)上使用1.5mL/

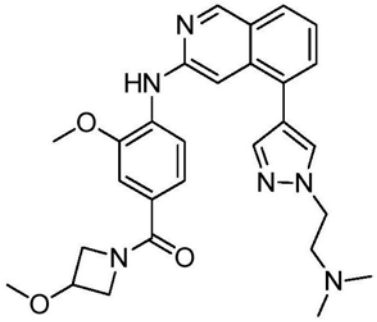
min的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和含有以0.1%的甲酸的水(溶剂B)的混合物。梯度洗脱如下:在2.5min内1:9(A/B)至9:1(A/B),9:1(A/B)持续1min,并且然后在0.3min内逆转返回至1:9(A/B),最终地1:9(A/B)持续0.2min。

[0877] 用于HRMS分析的对照是:咖啡因[M+H]$^+$195.087652;六(2,2-二氟乙氧基)磷腈[M+H]$^+$622.02896;和六(1H,1H,3H-四氟戊氧基)磷腈[M+H]$^+$922.009798。

[0878] 例行的LCMS使用LCT方法进行,然而HRMS数据使用Agilent ToF方法记录。

[0879] 实施例1

[0880] (4-((5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0881] 

[0882] 方法1

[0883] 使2-(4-(3-氯异喹啉-5-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺(制剂1,10mg,0.033mmol)、(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(制剂28,15.7mg,0.066mmol)、xantphos(11.5mg,0.02mmol)、$Pd_2(dba)_3$(3mg,0.003mmol)和Cs_2CO_3(87mg,0.27mmol)在甲苯/DMF(3/1mL)中的悬浮液在160℃下在微波辐照下搅拌2小时。将反应混合物过滤,用NaCl溶液稀释并且用EtOAc萃取。有机层通过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱纯化并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-4%MeOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法、随后制备性HPLC纯化以提供标题化合物(5mg,30%)。

[0884] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.07(d,J=0.8Hz,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.90(s,1H),7.84(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.61-7.55(m,2H),7.52(d,J=1.1Hz,1H),7.38(dd,J=8.2,7.0Hz,1H),7.34(d,J=1.9Hz,1H),7.27-7.20(m,1H),4.68(t,J=6.4Hz,2H),4.55-4.35(m,2H),4.31-4.25(m,2H),4.15-4.05(m,1H),3.98(s,3H),3.42(t,J=6.4Hz,,2H),3.35(s,3H),2.60(s,6H)。

[0885] LCMS(ESI)Rt=1.92分钟MS m/z 501[M+H]$^+$。

[0886] MPS1 IC50(μM):0.061。

[0887] 以下的实施例根据上文的方法1(实施例1)使用如描述的合适的氯异喹啉和合适的苯胺制备。粗制的反应残留物如上文纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

[0888] 方法A:用在0-6%之间的MeOH/EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[0889] 方法B:用EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[0890] 方法C:用0-12%MeOH/EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

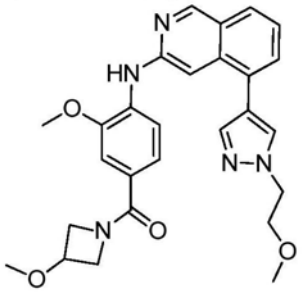
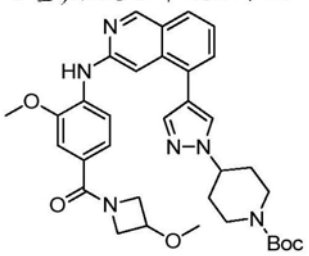
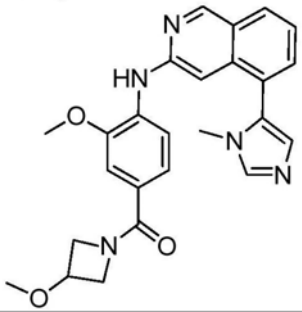
[0891] 方法D:用60%EtOAc/环己烷洗脱的Biotage硅胶柱色谱法,随后是制备性HPLC。

[0892] 方法E:用0-30%MeOH/EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法,随后是制备性HPLC。

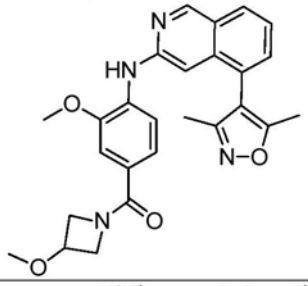
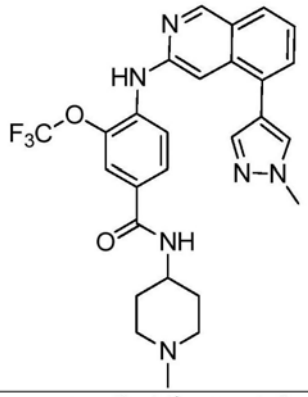
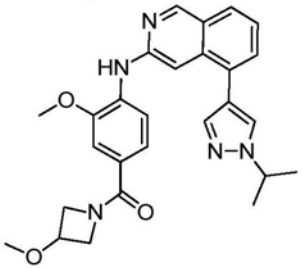
[0893] 方法F:用60-100%EtOAc/环己烷洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[0894] 方法G:用40%EtOAc/环己烷洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

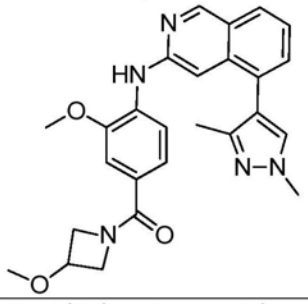
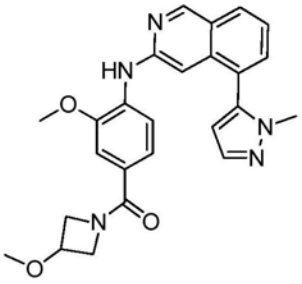
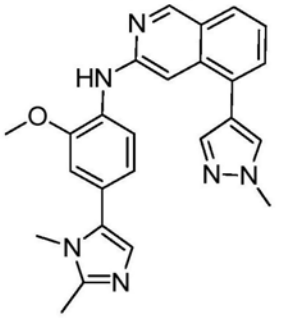
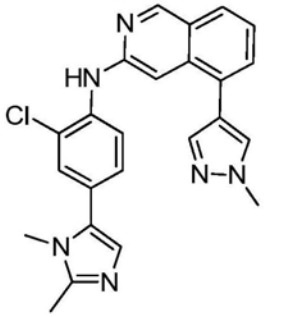
[0895]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
2	(3-甲氧基-4-((5-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.57分钟 MS m/z 488 $[M+H]^+$。 使用3-氯-5-(1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂2**)和纯化方法A。	0.014
3	4-(4-(3-((2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.20 (m, 7H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。 LCMS (ESI) Rt=3.00 分钟 MS m/z 613 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 4-(4-(3-氯异喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**制剂 5**)和纯化方法 B。	0.125
4	(3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.73 分钟 MS m/z 444 $[M+H]^+$。 使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)异喹啉(**制剂 4**)和纯化方法 C。	0.112

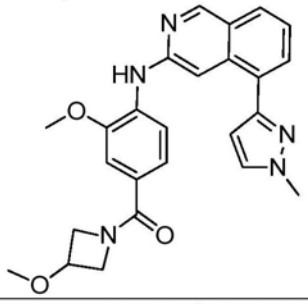
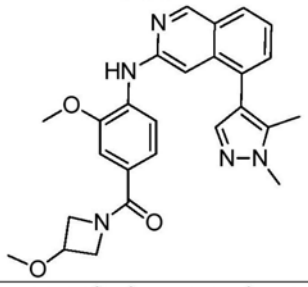
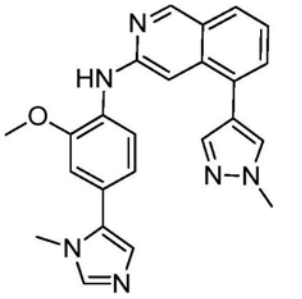
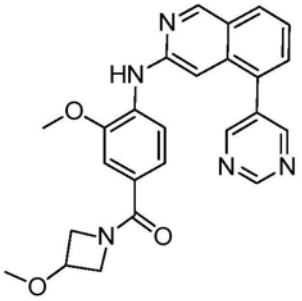
[0896]

5	(4-((5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 6.9, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.65 分钟 MS m/z 459 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 4-(3-氯异喹啉-5-基)-3,5-二甲基异噁唑(**制剂 6**)和纯化方法 D。	0.261
6	4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.80 -7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.74 – 3.53 (m, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.08 分钟 MS m/z 525 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 7**)和 4-氨基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(**制剂 26**)和纯化方法 E。	0.293
7	(4-((5-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=2.73 分钟 MS m/z 472 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 3-氯-5-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 8**)和纯化方法 A。	0.011

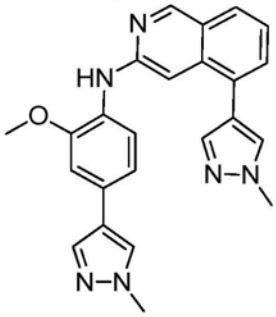
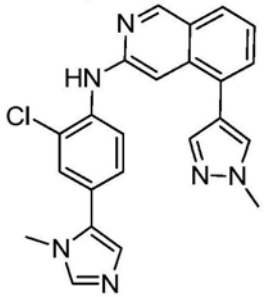
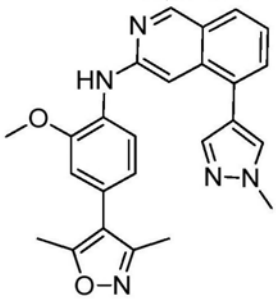
[0897]

8	(4-((5-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.97 (s,3H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.62分钟 MS m/z 458 $[M+H]^+$。 在140℃下使用3-氯-5-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂9**)和纯化方法A。	0.027
9	(3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.60分钟 MS m/z 444 $[M+H]^+$。 在140℃下使用3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)异喹啉(**制剂10**)和纯化方法A。	0.022
10	*N*-(4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.00 分钟 MS m/z 425 $[M+H]^+$。 使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 7**)和 4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺(**制剂 18**)和纯化方法 A。	0.006
11	*N*-(2-氯-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.95 分钟 MS m/z 429 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 7**)和 2-氯-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯胺(**制剂 23**)。	0.006

[0898]

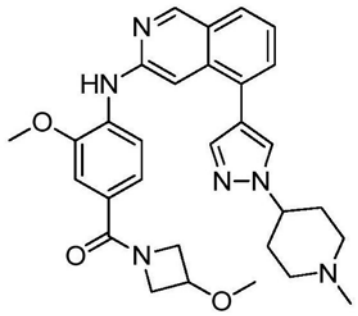
12	(3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.58分钟 MS m/z 444 $[M+H]^+$。 在140℃下使用3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)异喹啉(**制剂11**)和纯化方法A。	0.026
13	(4-((5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.60 分钟 MS m/z 458 $[M+H]^+$。 在 140℃下使用 3-氯-5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 12**)和纯化方法 A。	0.012
14	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.92分钟 MS m/z 411 $[M+H]^+$。 在140℃下使用3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂7**)和2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯胺(**制剂17**)和纯化方法A。	0.007
15	(3-甲氧基-4-((5-(嘧啶-5-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.33 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.47分钟 MS m/z 442 $[M+H]^+$。 在140℃下使用3-氯-5-(嘧啶-5-基)异喹啉(**制剂13**)和纯化方法A。	0.098

[0899]

16	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。LCMS (ESI) Rt=2.57 分钟 MS m/z 411 $[M+H]^+$。在 140℃下使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 7**)和 2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺(**制剂 19**)和纯化方法 F。	0.071
17	*N*-(2-氯-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.29 7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。LCMS (ESI) Rt=1.94 分钟 MS m/z 415 $[M+H]^+$。在 140℃下使用 3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂 7**)和 2-氯-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯胺(**制剂 20**)和纯化方法 A。	0.051
18	*N*-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。LCMS (ESI) Rt=2.78分钟 MS m/z 426 $[M+H]^+$。在140℃下使用3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉(**制剂7**)和4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(**制剂22**)和纯化方法G。	0.095

[0900] 实施例19：

[0901] (3-甲氧基-4-((5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0902] 

[0903] 向(3-甲氧基-4-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(实施例20,18mg,0.035mmol)在DCM/MeOH(4/2mL)中的溶液添加乙酸(2.5μL,0.044mmol)和含水甲醛溶液(38%w/w,6.0μL,0.073mmol)、随后三乙酰氧基硼氢化钠(11.2mg,0.053mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。除去溶剂并且残留物通过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱纯化以提供作为黄色的油的标题化合物(17mg,92%)。

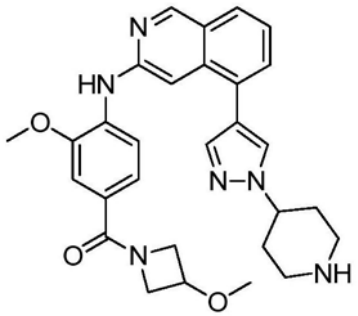
[0904] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.05(d,J=0.9Hz,1H),8.01(d,J=8.3Hz,1H),7.82(dt,J=8.3,1.1Hz,1H),7.78(d,J=0.8Hz,1H),7.69(d,J=0.8Hz,1H),7.54(dd,J=7.1,1.2Hz,1H),7.49(t,J=1.0Hz,1H),7.40-7.32(m,3H),7.20(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),4.47-4.35(m,2H),4.30-4.20(m,2H),4.17-4.03(m,1H),3.97(s,3H),3.33(s,3H),3.07-3.00(m,2H),2.37(s,3H),2.34-2.09(m,7H)。

[0905] LCMS(ESI)Rt=1.97分钟MS m/z 527$[M+H]^+$。

[0906] MPS1 IC50(μM):0.031。

[0907] 实施例20:

[0908] (3-甲氧基-4-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0909] 

[0910] 在0℃下向4-(4-(3-((2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)-氨基)异喹啉-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例3,23mg,0.038mmol)在DCM(8mL)中的溶液添加TFA(0.5mL)。反应在室温下搅拌16小时。溶剂在真空中除去并且残留物通过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱纯化以提供作为黄色的油的标题化合物(19mg,98%)。

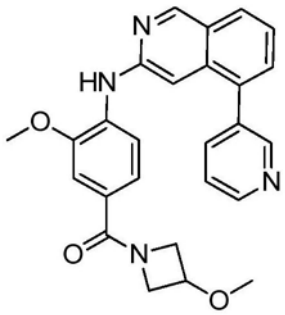
[0911] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.05(d,J=0.9Hz,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.81(d,J=8.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.69(s,1H),7.54(dd,J=7.1,1.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.40-7.30(m,3H),7.20(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),4.55-4.35(m,2H),4.35-4.30(m,1H),4.29-4.20(m,2H),4.15-4.05(m,1H),3.96(s,3H),3.33(s,3H),3.32-3.27(m,2H),2.87-2.78(m,2H),2.30-2.22(m,2H),2.04-1.92(m,2H)。

[0912] LCMS(ESI)Rt＝1.97分钟MS m/z 513[M+H]$^+$。

[0913] MPS1 IC50(μM):0.020。

[0914] 实施例21：

[0915] (3-甲氧基-4-((5-(吡啶-3-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0916] 

[0917] 方法2

[0918] 使3-氯-5-(吡啶-3-基)异喹啉(制剂14,33mg,0.14mmol)、(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(制剂28,32.5mg,0.14mmol)、xantphos(55.5mg,0.10mmol)、$Pd(OAc)_2$(18.5mg,0.08mmol)和Cs_2CO_3(366mg,1.12mmol)在甲苯/DMF(3/1mL)中的悬浮液在120℃下在微波辐照下搅拌2小时。将反应混合物过滤,用NaCl溶液稀释并且用EtOAc萃取。有机层通过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱纯化并且在真空中浓缩。残留物通过用0-4％MeOH/EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色的油的标题化合物(13mg,22％)。

[0919] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.12(d,J＝0.9Hz,1H),8.79(dd,J＝2.4,0.9Hz,1H),8.73(dd,J＝4.9,1.6Hz,1H),8.02(d,J＝8.3Hz,1H),7.95(dt,J＝8.2,1.1Hz,1H),7.84(ddd,J＝7.7,2.2,1.6Hz,1H),7.55(dd,J＝7.1,1.2Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.33(d,J＝2.2Hz,2H),7.20-7.14(m,2H),4.53-4.35(m,2H),4.31-4.24(m,2H),4.16-4.02(m,1H),3.96(s,3H),3.35(s,3H)。

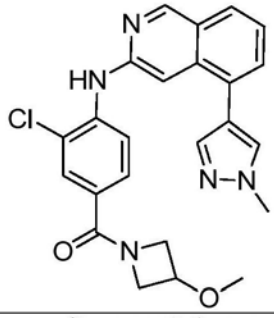
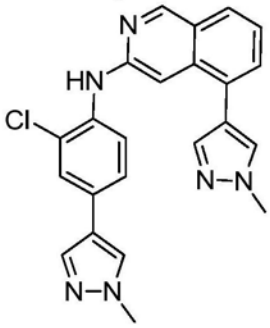
[0920] LCMS(ESI)Rt＝2.49分钟MS m/z 441[M+H]$^+$。

[0921] MPS1 IC50(μM):0.030。

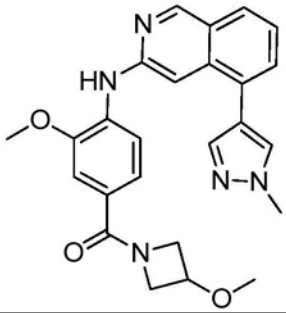
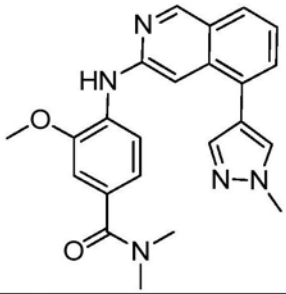
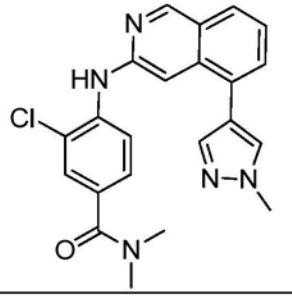
[0922] 根据上文的方法2(实施例21)使用如描述的3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂7)和合适的苯胺制备以下的实施例持续1-2小时。粗制的反应残留物如上文纯化或根据以下的方法中的一种纯化：

[0923] 方法A:用60％EtOAc/环己烷洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[0924]

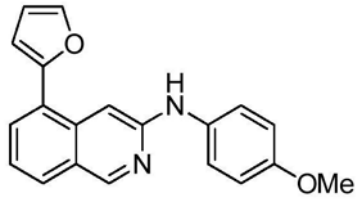
实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
22	(3-氯-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.60分钟 448 $[M+H]^+$。 使用(4-氨基-3-氯苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(**制剂27**)。	0.100
23	*N*-(2-氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.73分钟 MS m/z 415 $[M+H]^+$。 使用2-氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺(**制剂21**)。	0.225

[0925]

24	(3-甲氧基-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.340 - 4.22 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H + 3H), 3.94 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.57 分钟 MS m/z 444 $[M+H]^+$。 使用(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(**制剂 28**)。	0.020
25	3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.13 (s, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=2.57分钟 MS m/z 402 $[M+H]^+$。 使用4-氨基-3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺(**制剂24**)和纯化方法A。	0.028
26	3-氯-*N*,*N*-二甲基-4-((5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉-3-基)氨基)苯甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.94 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.12 (s, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=2.58 分钟 MS m/z 406 $[M+H]^+$。 使用 4-氨基-3-氯-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺(**制剂25**)和纯化方法 A。	0.078

[0926] 实施例27：

[0927] 5-(呋喃-2-基)-N-(4-甲氧基苯基)异喹啉-3-胺

[0928] 

[0929] 方法3

[0930] 将3-氯-5-(呋喃-2-基)异喹啉(制剂15,41mg,0.18mmol)、4-甲氧基苯胺(29mg,0.23mmol)、碳酸铯(204mg,0.63mmol)、2-二叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯(30mg,

0.071mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(16mg,0.018mmol)和^{t}BuOH(3%H_2O)(1mL)混合并且使混合物在80℃下在微波辐照下加热3小时。反应混合物在真空中浓缩至硅胶上并且通过用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(10mg,18%)。

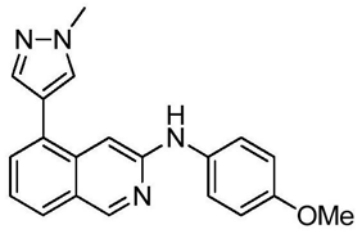
[0931] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.95(s,1H),7.84-7.75(m,2H),7.61(s,1H),7.57(s,1H),7.58-7.25(m,3H),7.17-6.90(m,2H),6.77-6.60(m,2H),6.54(dd,J=3.3,1.8Hz,1H),3.85(s,3H)。

[0932] LCMS m/z 317[M+H]$^{+}$HRMS(ESI)m/z对$C_{20}H_{17}N_2O_2$[M+H]$^{+}$计算317.1285,发现317.1282。

[0933] MPS1 IC50(μM):3.657。

[0934] 实施例28:

[0935] N-(4-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺

[0936] 

[0937] 标题化合物根据方法3(实施例27)使用4-甲氧基苯胺和3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂7)制备。

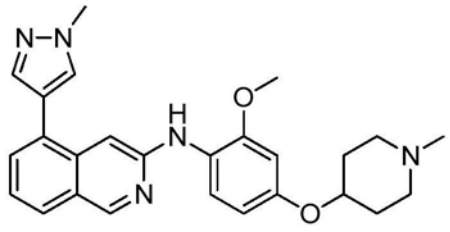
[0938] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.95(s,1H),7.75(d,J=8.2Hz,1H),7.68(s,1H),7.52(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.31-7.21(m,3H),7.03-6.89(m,2H),6.48(s,1H),3.98(s,3H),3.83(s,3H)。

[0939] LCMS m/z 331[M+H]$^{+}$HRMS(ESI)m/z对$C_{20}H_{19}N_4O$[M+H]$^{+}$计算331.1553,发现331.1546。

[0940] MPS1 IC50(μM):0.666。

[0941] 实施例29:

[0942] N-(2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺

[0943] 

[0944] 根据方法3(实施例27)使用3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂7)和2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基氧基)苯胺在100℃下制备标题化合物持续3小时。反应混合物在真空中浓缩至硅胶上并且通过用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱、随后用在CH_2Cl_2中的0-10%MeOH洗脱并且最终用在DCM中的10%1M NH_3/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(5mg,5%)。

[0945] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ8.86(s,1H),7.77(m,2H),7.65(s,1H),7.49(dt,J=7.6,

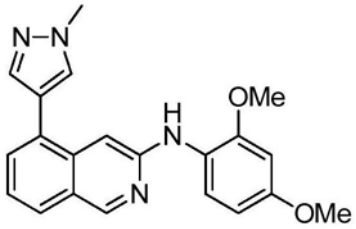
3.8Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),7.26(dd,J=8.1,7.1Hz,1H),7.17(s,1H),6.66(d,J=2.6Hz,1H),6.56(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),4.40(br s,1H),3.95(s,3H),3.82(s,3H),2.77(br s,2H),2.43(br s,2H),2.35(s,3H),2.04(br s,2H),1.83(br s,2H)。

[0946] LCMS m/z 444[M+H]$^+$HRMS(ESI)m/z对$C_{26}H_{30}N_5O_2$[M+H]$^+$计算444.2394,发现444.2388。

[0947] MPS1 IC50(μM):0.017。

[0948] 实施例30:

[0949] N-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-3-胺

[0950] 

[0951] 根据方法3(实施例27)使用3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂7)和2,4-二甲氧基苯胺在80℃下制备标题化合物持续1.5小时,随后是100℃持续1.5小时。反应混合物在真空中浓缩至硅胶上并且通过用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(22mg,27%)。

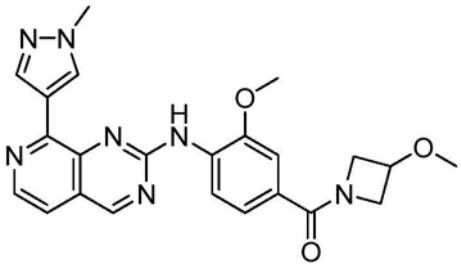
[0952] ^{1}H NMR(50MHz,$CDCl_3$):δ8.96(s,1H),7.78-7.69(m,2H),7.61(d,J=8.6Hz,1H),7.54(s,1H),7.47(dd,J=7.0,1.0Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),6.73(s,1H),6.58-6.49(m,2H),3.99(s,3H),3.85(s,3H),3.83(s,3H)。

[0953] LCMS m/z 61[M+H]$^+$HRMS(ESI)m/z对$C_{21}H_{21}N_4O_2$[M+H]$^+$计算361.1659,发现361.1661。

[0954] MPS1 IC5(μM):0.074。

[0955] 实施例31:

[0956] (3-甲氧基-4-((8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0957] 

[0958] 将(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(制剂28,56mg,0.237mmol)、TFA(46μL,0.601mmol)和8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂35,35mg,0.121mmol)在2,2,2-三氟乙醇(0.6mL)中的溶液加热至回流持续5小时并且然后加热至80℃持续18小时。反应用EtOAc稀释、用含水的饱和$NaHCO_3$猝灭并且水层用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且通过用在环己烷中的0至100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在EtOAc中的0至10%MeOH洗脱的第二色谱法纯化以提供标题化合物(11mg,20%)。^{1}H ^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.43(s,1H),

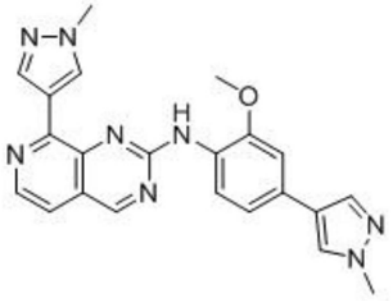
9.17(s,1H),8.64(s,1H),8.40(d,J＝5.2Hz,1H),8.28(s,1H),8.05(d,J＝8.1Hz,1H),7.62(d,J＝5.2Hz,1H),7.42-7.28(m,2H),4.56(s,1H),4.33-4.20(m,3H),3.89-3.87(m,7H),3.25(s,3H)。

[0959] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{24}N_7O_3[M+H]^+$计算446.1935,发现446.1925。

[0960] MPS1 IC50(μM):-无数据。

[0961] 实施例32:

[0962] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[0963] 

[0964] 方法4

[0965] 将2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂19,42mg,0.207mmol)、TFA(45μL,0.588mmol)和8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂35,31mg,0.107mmol)在2,2,2-三氟乙醇(0.6mL)中的溶液在微波辐照下加热至130℃持续1小时30分钟。反应用EtOAc稀释并且用含水的饱和$NaHCO_3$猝灭。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且通过用在EtOAc中的0至10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(21mg,48%)。

[0966] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.35(s,1H),9.08(s,1H),8.53(s,1H),8.33(d,J＝5.3Hz,1H),8.25-8.19(m,2H),7.96(d,J＝0.9Hz,1H),7.72(d,J＝8.1Hz,1H),7.56(d,J＝5.3Hz,1H),7.36(d,J＝1.9Hz,1H),7.28(dd,J＝8.0,1.9Hz,1H),3.89(s,3H),3.85(s,3H),3.74(s,3H)。

[0967] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{22}N_8O[M+H]^+$计算413.1833,发现413.1823。

[0968] MPS1 IC50(μM):0.008。

[0969] 根据上文的方法4(实施例32)使用如描述的合适的吡啶并嘧啶和合适的苯胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如上文纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

[0970] 方法A:用在DCM中的0-40%EtOAc洗脱、随后用在环己烷中的0-60%EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

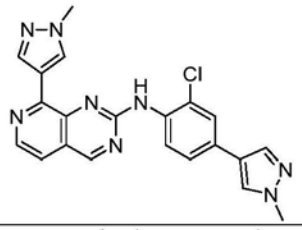
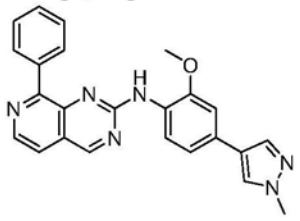
[0971] 方法B:用在环己烷中的0-60%或0-70%EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[0972] 方法C:用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

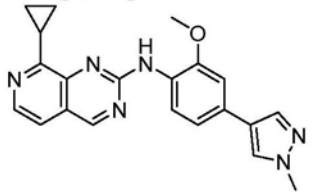
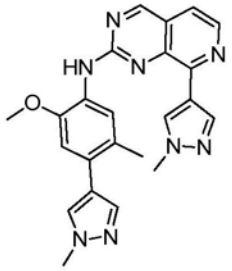
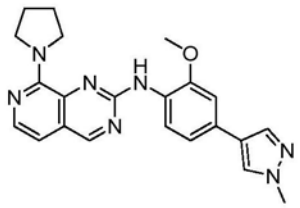
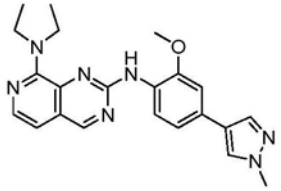
[0973] 方法D:用在环己烷中的0-70%EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法,随后是用在DCM中的0-2%MeOH洗脱的第二色谱法,随后是用在H_2O(0.1%甲酸)中的10%至90%MeOH洗脱的制备性HPLC。

[0974] 方法E:用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

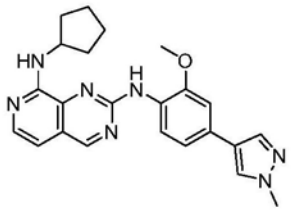
[0975]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
33	N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.69 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{21}H_{18}ClN_8[M+H]^+$计算417.1337, 发现417.1327。 使用2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(**制剂 21**)持续2小时。	-
34	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{21}N_6O[M+H]^+$计算 409.1771, 发现 409.1763。 使用 2-(甲基磺酰基)-8-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 36**)和方法 A。	0.014

[0976]

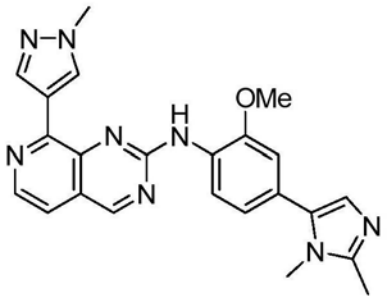
35	8-环丙基-*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 1.16 – 1.08 (m, 4H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{21}H_{21}N_6O[M+H]^+$计算 373.1771，发现 373.1773。使用 8-环丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 38**)和纯化方法 B。	0.096
36	*N*-(2-甲氧基-5-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{22}N_8O[M+H]^+$计算 427.1989，发现 427.1980; LCMS (ESI) Rt=2.65 分钟 427 $[M+H]^+$。在 130℃下使用 2-甲氧基-5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(**制剂 40**)持续 4.5 小时和纯化方法 E。	0.100
37	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 – 3.76 (m, 4H), 1.91 – 1.81 (m, 4H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 C22H24N7O$[M+H]^+$计算 402.2037，发现 402.2040。在 180℃下使用 2-(甲基磺酰基)-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 41**)与额外的小份的 TFA(50μL)持续另外的 2 小时和纯化方法 C。	0.008
38	N^8,N^8-二乙基-*N*2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 C22H26N7O$[M+H]^+$计算 404.2193，发现 404.2191。在 170℃下使用 *N*,*N*-二乙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂 42**)持续 4 小时，随后是方法 D。	0.069

[0977]

39	*N*8-环戊基-*N*2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 4H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O[M+H]^+$计算 416.2193, 发现 416.2182。 在 170℃下使用 *N*-环戊基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂 43**)持续 4 小时，随后是方法 B。	0.007

[0978] 实施例40：

[0979] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[0980] 

[0981] 在0℃下用氢化钠(10mg,0.250mmol)处理N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂55,37mg,0.151mmol)在THF(1mL)中的溶液。在室温下搅拌20分钟之后,混合物冷却至0℃并且添加8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂35,50mg,0.173mmol)。允许反应达到室温并且搅拌18小时。添加含水的NaOH(2M,0.5mL)和MeOH(0.5mL)并且使产生的混合物在室温下搅拌1小时。将挥发物在减压下除去并且使残留物在EtOAc和水之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥并且蒸发。残留物通过用在EtOAc中的0至10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(9mg,14％)。

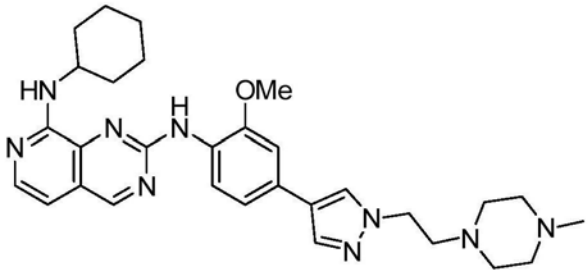
[0982] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.39(s,1H),9.12(s,1H),8.63(s,1H),8.36(d,J＝5.3Hz,1H),8.25(s,1H),7.94(d,J＝8.1Hz,1H),7.59(d,J＝5.2Hz,1H),7.17(s,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),6.97(s,1H),3.86(s,3H),3.82(s,3H),3.62(s,3H),2.38(s,3H)。

[0983] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{23}N_8O[M+H]^+$计算427.1989,发现427.1991。

[0984] MPS1 IC50(μM):0.004。

[0985] 实施例41：

[0986] N^8-环己基-N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[0987] 

[0988] 标题化合物根据上文的实施例40使用N-(2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂61)和N-环己基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂44)制备。残留物通过用在DCM中的0至15％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(51mg,48％)。

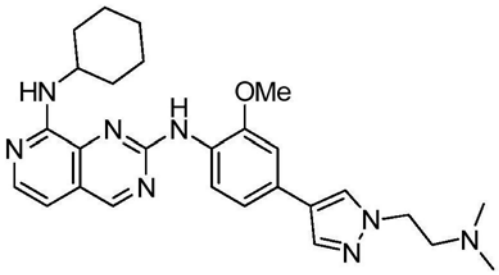
[0989] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.16(s,1H),8.50(s,1H),8.19(s,1H),8.11(d,J＝8.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.77(d,J＝5.7Hz,1H),7.27(d,J＝2.0Hz,1H),7.19(dd,J＝8.3,1.9Hz,1H),6.85(d,J＝5.6Hz,1H),6.51(d,J＝8.0Hz,1H),4.22(t,J＝6.7Hz,2H),3.99(br s,1H),3.93(s,3H),2.74(t,J＝6.7Hz,2H),2.45(br s,4H),2.34(br s,4H),2.16(s,3H),1.99(br s,2H),1.72(br s,2H),1.60(s,1H),1.45-1.34(d,4H),1.29(br s,1H)。

[0990] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{30}H_{40}N_9O$[M+H]$^+$计算542.3350,发现542.3320。

[0991] MPS1 IC50(μM):0.003。

[0992] 实施例42:

[0993] N8-环己基-N2-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[0994] 

[0995] 标题化合物根据实施例40使用N-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂64)和N-环己基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂44)制备。残留物通过用在DCM中的0至10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(26mg,25％)。

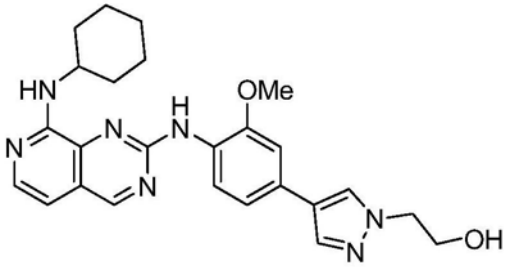
[0996] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.17(s,1H),8.51(s,1H),8.21(d,J＝0.9Hz,1H),8.12(d,J＝8.2Hz,1H),7.91(d,J＝0.8Hz,1H),7.78(d,J＝5.7Hz,1H),7.28(d,J＝1.9Hz,1H),7.21(dd,J＝8.2,1.9Hz,1H),6.86(d,J＝5.7Hz,1H),6.52(d,J＝8.1Hz,1H),4.22(t,J＝6.6Hz,2H),4.05-3.96(m,1H),3.94(s,3H),2.70(t,J＝6.5Hz,2H),2.20(s,6H),2.07-1.96(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.62(br d,J＝12.3Hz,1H),1.48-1.34(m,4H),1.34-1.23(m,1H)。

[0997] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{27}H_{35}N_8O$[M+H]$^+$计算487.2928,发现487.2921。

[0998] MPS1 IC50(μM):0.003。

[0999] 实施例43:

[1000] 2-(4-(4-((8-(环己基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[1001] 

[1002] 在0℃下用氢化钠(14mg,0.350mmol)处理N-(4-(1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂67,124mg,0.248mmol)在THF(1.5mL)中的溶液。在室温下搅拌25分钟之后,混合物冷却至0℃并且添加N-环己基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂44,79mg,0.258mmol)。允许反应达到室温并且搅拌18小时。添加含水的NaOH(2M,1mL)和MeOH(1mL)并且使产生的混合物搅拌1小时。将挥发物在减压下除去并且使残留物在EtOAc和水之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥并且蒸发。残留物通过用在环己烷中的0至30%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出甲硅烷基醚(53mg,31%)。

[1003] 甲硅烷基醚(30mg,0.043mmol)在THF(0.4mL)中的溶液用TBAF(在THF中的1M,100μL,0.100mmol)在室温下处理2小时。将挥发物在减压下除去并且使残留物吸附在二氧化硅上。残留物通过用在环己烷中的0至100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(12mg,60%)。

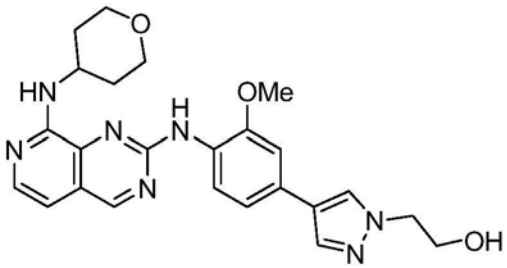
[1004] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.17(s,1H),8.50(s,1H),8.18(s,1H),8.12(d,J=8.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.78(d,J=5.6Hz,1H),7.29(d,J=1.9Hz,1H),7.22(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),6.86(d,J=5.7Hz,1H),6.52(d,J=8.2Hz,1H),4.95(t,J=5.2Hz,1H),4.17(t,J=5.7Hz,2H),4.07-3.96(m,1H),3.83-3.76(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.79-1.69(m,2H),1.62(br d,J=12.6Hz,1H),1.45-1.33(m,4H),1.30-1.22(m,1H)。

[1005] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{25}H_{30}N_7O_2[M+H]^+$计算460.2455,发现460.2454。

[1006] MPS1 IC50(μM):0.014。

[1007] 实施例44:

[1008] 2-(4-(3-甲氧基-4-((8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[1009] 

[1010] 标题化合物根据实施例43使用N-(4-(1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂67)和2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂45)制备。中间体甲硅烷基醚使用以在环己烷中的0至

55％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化并且标题化合物使用以在EtOAc中的0至5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化(6mg,85％)。

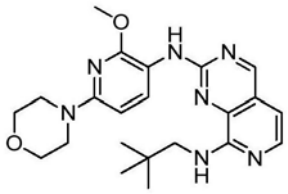
[1011] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.00(s,1H),8.51(d,J＝8.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.89(d,J＝5.7Hz,1H),7.84(s,1H),7.74(s,1H),7.19(dd,J＝8.3,1.8Hz,1H),7.06(d,J＝1.9Hz,1H),6.79(d,J＝5.7Hz,1H),6.40(br s,1H),4.42-4.30(m,3H),4.12-4.04(m,4H),4.02(s,3H),3.73-3.62(m,2H),3.05(br s,1H),2.20(br d,J＝12.6Hz,2H),1.80-1.66(m,2H)。

[1012] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O_3[M+H]^+$计算462.2248,发现462.2239。

[1013] MPS1 IC50(μM):0.003。

[1014] 实施例45:

[1015] N^2-(2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1016] 

[1017] 标题化合物根据实施例40使用N-(2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)甲酰胺(制剂71)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用0-5％MeOH EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱的第二色谱法纯化。残留物溶解在EtOAc中并且用HCl(0.5M,10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒另外纯化,以提供标题化合物(10mg,14％)。

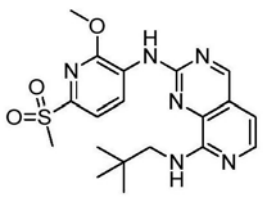
[1018] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.93(s,1H),8.52(d,J＝8.5Hz,1H),7.85(d,J＝6.0Hz,1H),7.48(br s,1H),6.72(d,J＝6.0Hz,1H),6.53(br s,1H),6.22(d,J＝8.5Hz,1H),4.01(s,3H),3.88(app t,J＝5.0Hz,4H),3.46(t,J＝5.0Hz,4H),3.44(d,J＝6.0Hz,2H),1.10(s,9H)。

[1019] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{29}N_7O_2[M+H]^+$计算424.2455,发现424.2446;LCMS(ESI)Rt＝2.18分钟MS m/z 424.07$[M+H]^+$。

[1020] MPS1 IC50(μM):0.013。

[1021] 实施例46:

[1022] N2-(2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1023] 

[1024] 标题化合物根据实施例40使用N-(2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲酰胺(制剂73)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。将残留物溶解在EtOAc中并且

用HCl(0.5M,10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物用DCM磨碎并且在真空下干燥以给出标题化合物(3mg,6%)。

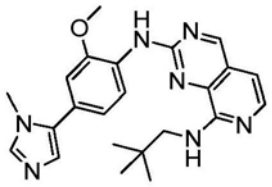
[1025] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.09(s,1H),9.01(d,J=8.0Hz,1H),8.14(br s,1H),7.99(d,J=5.5Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),6.81(d,J=5.5Hz,1H),6.48(br t,J=6.5Hz,1H),4.20(s,3H),3.49(d,J=6.5Hz,2H),3.23(s,3H),1.12(s,9H)。

[1026] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{19}H_{24}N_6O_3S[M+H]^+$计算417.1703,发现417.1699;LCMS(ESI)Rt=2.02分钟MS m/z 416.99$[M+H]^+$。

[1027] MPS1 IC50(μM):0.017。

[1028] 实施例47:

[1029] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1030] 

[1031] 标题化合物根据实施例40使用N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺(制剂74)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在EtOAc中的0-20%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的第二色谱法纯化以给出标题化合物(7.5mg,38%)。

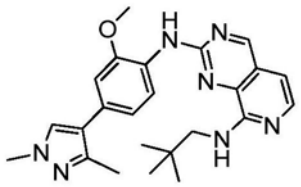
[1032] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.01(s,1H),8.68(d,J=8Hz,1H),8.06(s,1H),7.91(d,J=6.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.15(s,1H),7.03(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.76(d,J=6.0Hz,1H),6.63(br t,J=6.5Hz,1H),4.00(s,3H),3.72(s,3H),3.49(d,J=6.5Hz,2H),1.12(s,9H)。

[1033] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{27}N_7O[M+H]^+$计算418.2360,发现418.2341;LCMS(ESI)Rt=1.45分钟MS m/z 418.12$[M+H]^+$。

[1034] MPS1 IC50(μM):0.002。

[1035] 实施例48:

[1036] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1037] 

[1038] 标题化合物根据实施例40使用N-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂76)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在环己烷中的50-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(4mg,21%)。

[1039] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.98(s,1H),8.60(d,J=8.5Hz,1H),7.97(br s,1H),

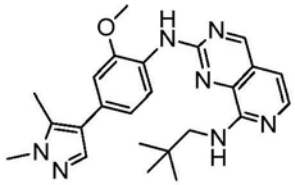
7.89(d,J＝6.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.03(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),6.97(d,J＝2.0Hz,1H),6.74(d,J＝6.0Hz,1H),6.63(br t,J＝6.5Hz,1H),3.99(s,3H),3.91(s,3H),3.47(d,J＝6.5Hz,2H),2.43(s,3H),1.12(s,9H)。

[1040] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{29}N_7O$[M+H]$^+$计算432.2506,发现432.2502;LCMS(ESI)Rt＝2.37分钟MS m/z 432.09[M+H]$^+$。

[1041] MPS1 IC50(μM):0.005。

[1042] 实施例49:

[1043] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1044] 

[1045] 标题化合物根据实施例40使用N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂77)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在环己烷中的50-90％EtOAc洗脱的第二色谱法纯化。残留物经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒以给出标题化合物(5mg,8％)。

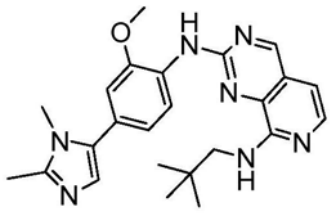
[1046] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.02(s,1H),8.51(br s,1H),8.05(m,1H),7.84(m,1H),7.58(s,1H),6.99(dd,J＝8.0,1.5Hz,1H),6.96(d,J＝1.5Hz,1H),6.80(br s,1H),3.99(s,3H),3.88(s,3H),3.64(br s,2H),2.42(s,3H),1.14(s,9H)。

[1047] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{29}N_7O$[M+H]$^+$计算432.2506,发现432.2504;LCMS(ESI)Rt＝2.33分钟MS m/z 432.10[M+H]$^+$。

[1048] MPS1 IC50(μM):0.005。

[1049] 实施例50:

[1050] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1051] 

[1052] 标题化合物根据实施例40使用N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂55)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在EtOAc中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。残留物通过经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒纯化。残留物用DCM(30mL)稀释并且用0.1M HCl(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒、随后用在EtOAc中的0-7％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法另外纯化以给出标题化合物(5.5mg,21％)。

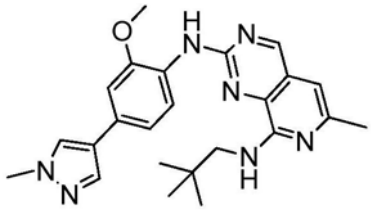
[1053] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.04(s,1H),8.76(d,J=8.0Hz,1H),8.12(s,1H),7.94(d,J=6.0Hz,1H),7.21(s,1H),6.99(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.91(d,J=2.0Hz,1H),6.79(d,J=6.0Hz,1H),6.58(br s,1H),4.02(s,3H),3.67(s,3H),3.50(d,J=6.0Hz,2H),2.82(s,3H),1.12(s,9H)。

[1054] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{29}N_7O$[M+H]$^+$计算432.2506,发现432.2504;LCMS(ESI)Rt=1.49分钟MS m/z 432.37[M+H]$^+$。

[1055] MPS1 IC50(μM):0.007。

[1056] 实施例51:

[1057] N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1058] 

[1059] 向N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂56,8.5mg,0.037mmol)在THF(1mL)中的冷却的(0℃)悬浮液添加NaH(在油中的60%分散体,2.4mg,0.059mmol)。反应混合物在室温下搅拌10分钟。反应混合物冷却至0℃并且添加在THF(1mL)中的6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂54,12.5mg,0.040mmol)。反应混合物搅拌5小时,同时缓慢地加温至室温。反应混合物在真空中浓缩。残留物在EtOAc(30mL)和水(30mL)之间分配。水层用EtOAc和DCM(25mL)再萃取。合并的有机层用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。残留物通过经过用100%MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒纯化以给出标题化合物(5.0mg,32%)。

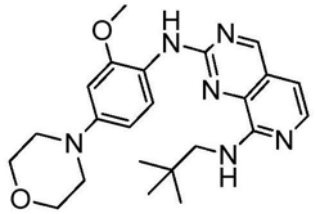
[1060] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ8.98(s,1H),8.42(d,J=8.5Hz,1H),7.97(s,1H),7.83(s,1H),7.23(d,J=2.0Hz,1H),7.15(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),6.68(s,1H),4.02(s,3H),3.95(s,3H),3.44(s,2H),2.43(s,3H),1.10(s,9H)。

[1061] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{29}N_7O$[M+H]$^+$计算432.2506,发现432.2505;LCMS(ESI)Rt=2.32分钟MS m/z 432.36[M+H]$^+$。

[1062] MPS1 IC50(μM):0.029。

[1063] 实施例52:

[1064] N2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1065] 

[1066] 标题化合物根据实施例40使用N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)甲酰胺(制剂80)和2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂47)制备。残留物通过用在己烷中

的50-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(55.5mg,77％)。

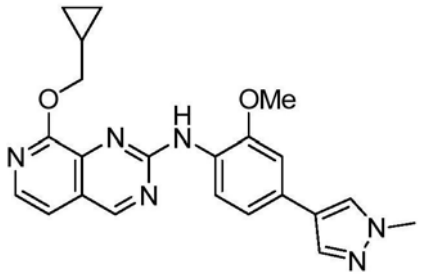
[1067] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ9.01(s,1H),8.11(d,J＝9.0Hz,1H),7.66(d,J＝6.0Hz,1H),6.81(d,J＝6.0Hz,1H),6.73(d,J＝2.5Hz,1H),6.58(dd,J＝9.0,2.5Hz,1H),3.93(s,3H),3.88-3.86(m,4H),3.37(s,2H),3.17-3.15(m,4H),1.06(s,9H)。

[1068] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{30}N_6O_2$[M+H]$^+$计算423.2503,发现423.2498;LCMS(ESI)Rt＝2.07分钟MS m/z 423.36[M+H]$^+$。

[1069] MPS1 IC50(μM):0.008。

[1070] 实施例53:

[1071] 8-(环丙基甲氧基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1072] 

[1073] 标题化合物根据实施例40使用N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂56)和8-(环丙基甲氧基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂69)制备。残留物通过用在环己烷中的0至75％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(27mg,52％)。

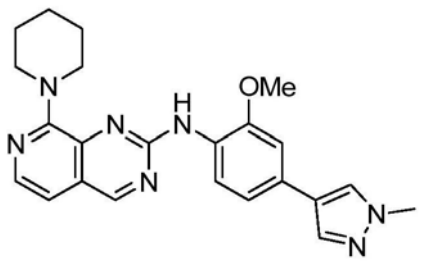
[1074] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO):δ9.31(s,1H),8.61(s,1H),8.39(s,1H),8.17(d,J＝0.8Hz,1H),7.94-7.84(m,2H),7.35(d,J＝5.6Hz,1H),7.28(d,J＝1.8Hz,1H),7.19(dd,J＝8.3,1.8Hz,1H),4.33(d,J＝6.9Hz,2H),3.94(s,3H),3.88(s,3H),1.45-1.33(m,1H),0.68-0.59(m,2H),0.49-0.39(m,2H)。

[1075] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{23}N_6O_2$[M+H]$^+$计算403.1877,发现403.1871。

[1076] MPS1 IC50(μM):0.098。

[1077] 实施例54:

[1078] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1079] 

[1080] 方法5

[1081] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,27mg,0.074mmol)和哌啶(100μL,1.010mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(0.7mL)中的混合物在120℃下在封闭盖的小瓶中搅拌2小时。反应用饱和的含水$NaHCO_3$猝灭并且用

EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤，干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至80％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(24mg，77％)。

[1082] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)：δ9.25(s，1H)，8.44(s，1H)，8.25(d，J＝8.2Hz，1H)，8.18(d，J＝0.9Hz，1H)，7.97(d，J＝5.3Hz，1H)，7.91(d，J＝0.8Hz，1H)，7.28(d，J＝1.8Hz，1H)，7.20(dd，J＝8.2，1.8Hz，1H)，7.16(d，J＝5.3Hz，1H)，3.93(s，3H)，3.88(s，3H)，3.77-3.69(m，4H)，1.76-1.57(m，6H)。

[1083] HRMS(ESI)MS/z对$C_{23}H_{26}N_7O[M+H]^+$计算416.2193，发现416.2190。

[1084] MPS1 IC50(μM)：-无数据。

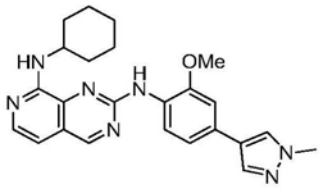
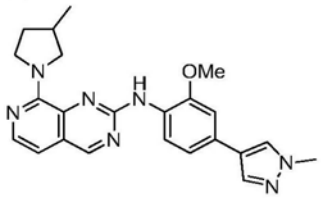
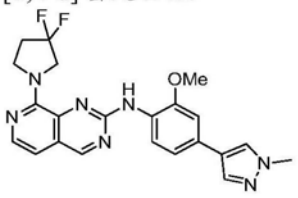
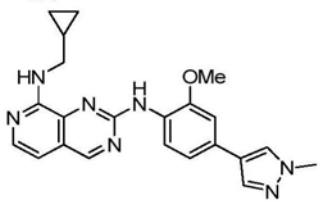
[1085] 根据上文的方法5(实施例54)使用8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3，4-d]嘧啶-2-胺(实施例94)和如描述的合适的胺制备以下的实施例。在胺盐酸盐被使用的情况下，三乙胺(190μL，0.373mmol)也被添加到反应中。粗制的反应残留物如上文纯化或根据以下的方法中的一种纯化：

[1086] 方法A：用在DCM中的0-5％或0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

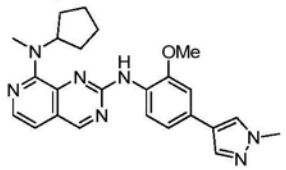
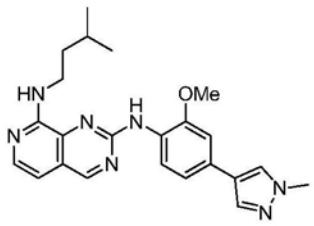
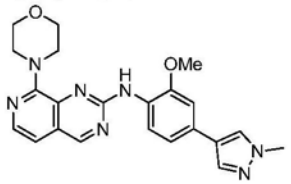
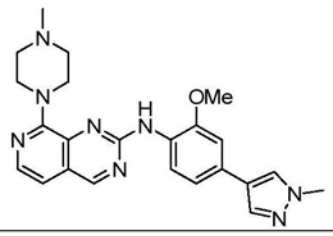
[1087] 方法B：用在EtOAc中的0-5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1088] 方法C：用在环己烷中的0-70％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法，随后是用在水(0.1％甲酸)中的10-90％MeOH洗脱的反相制备性HPLC。

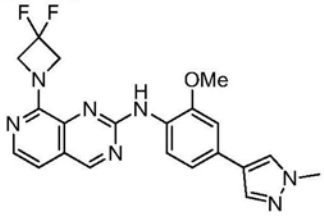
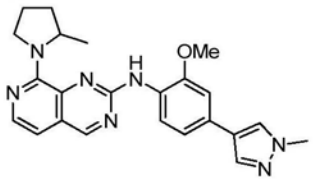
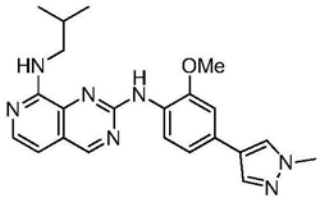
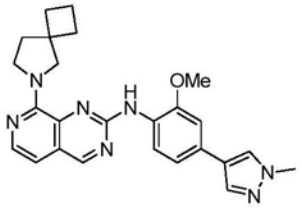
[1089]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
55	*N*8-环己基-*N*2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O[M+H]^+$计算430.2350，发现430.2347。 在130℃下使用环己胺持续6小时。	0.009
56	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 – 3.83 (m, 4H), 3.71 (q, *J* = 10.9, 9.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O[M+H]^+$ 计算 416.2193，发现 416.2201。 使用 3-甲基吡咯烷盐酸盐。	0.010
57	8-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (tt, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6): δ -100.17 (s)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{22}F_2N_7O[M+H]^+$ 计算 438.1848，发现 438.1839。 使用 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐持续 5 小时。	0.012
58	N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 1.26 – 1.14 (m, 1H), 0.54 – 0.43 (m, 2H), 0.35 – 0.26 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O[M+H]^+$ 计算 402.2037，发现 402.2030。 在 130℃下使用环丙基甲胺持续 7 小时。	0.006

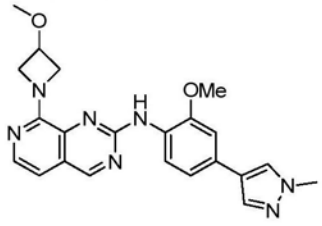
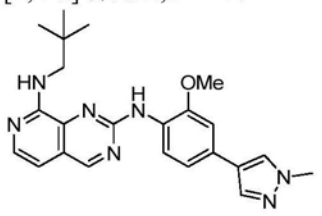
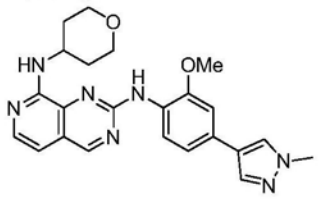
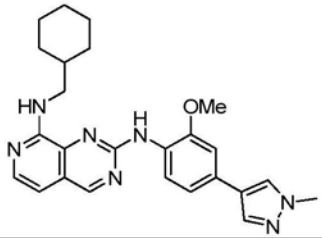
[1090]

59	N8-环戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.47 – 5.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 4H), 1.46 – 1.37 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{28}N_7O[M+H]^+$ 计算 430.2350，发现 430.2360。 在 130℃下使用 N-甲基环戊胺持续 12 小时。	0.045
60	N8-异戊基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 5.9 Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{28}N_7O[M+H]^+$ 计算 418.2350，发现 418.2355。 使用 3-甲基丁-1-胺持续 3 小时。	0.021
61	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-吗啉基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 8H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 418.1986，发现 418.1983。 使用吗啉持续 3 小时。	0.003
62	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{27}N_8O[M+H]^+$ 计算 431.2302，发现 431.2295。 在 130℃下使用 1-甲基哌嗪持续 6 小时并且使用方法 A 纯化。	0.009

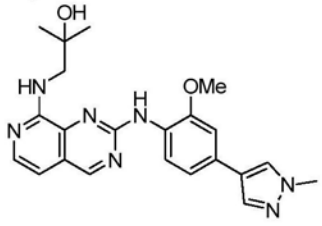
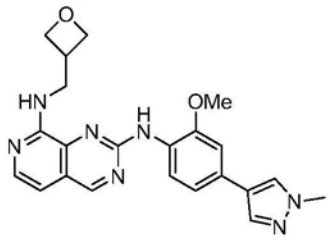
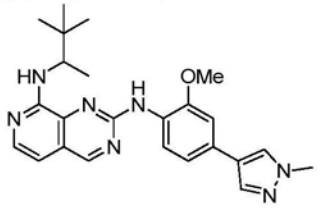
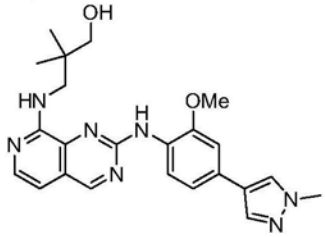
[1091]

63	8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6): δ -99.23 (s)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{21}H_{20}F_2N_7O[M+H]^+$ 计算 424.1692，发现 424.1681。 在 130℃下使用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐持续 4 小时。	0.025
64	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O[M+H]^+$ 计算 416.2193，发现 416.2180。 在 130℃下使用 2-甲基吡咯烷持续 5 小时。	0.006
65	N8-异丁基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.39 – 3.28 (m, 2H), 1.99 (dp, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{26}N_7O[M+H]^+$ 计算 404.2193，发现 404.2177。 在 130℃下使用 2-甲基丙-1-胺持续 5 小时。	0.008
66	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 8H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{25}H_{28}N_7O[M+H]^+$ 计算 442.2350，发现 442.2326。 在 130℃下使用 6-氮杂螺[3,4]辛烷持续 4 小时。	0.008

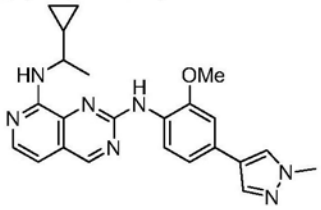
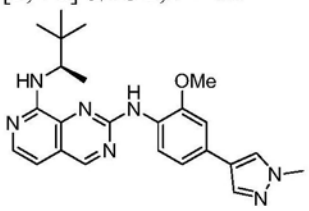
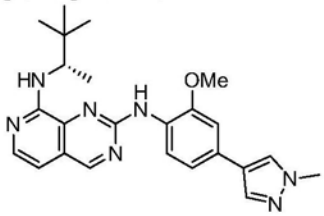
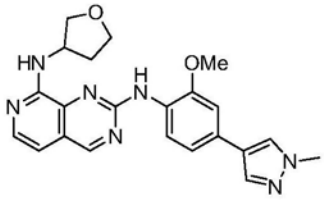
[1092]

67	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 2H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 418.1986，发现 418.1966。 在 130℃下使用 3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐持续 5 小时和纯化方法 B。	0.010
68	N8-环己基-N2-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 – 8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{28}N_7O[M+H]^+$ 计算 418.2350，发现 418.2352。 在 130℃下使用 2,2-二甲基丙-1-胺持续 5 小时。	0.008
69	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 – 8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 8H), 3.49 (td, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 1.98 (br d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 432.2142，发现 432.2135。 在 135℃下使用四氢-2H-吡喃-4-胺持续 6 小时和纯化方法 B。	0.003
70	N8-(环己基甲基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 7H), 1.29 – 1.12 (m, 2H), 1.08 – 0.96 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{25}H_{30}N_7O[M+H]^+$ 计算 444.2506，发现 444.2497。 在 130℃下使用环己基甲胺持续 8 小时。	0.061

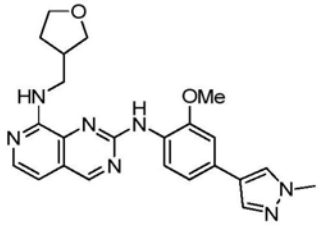
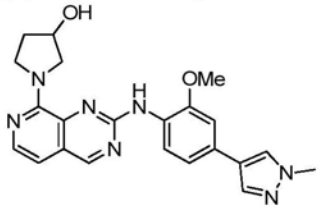
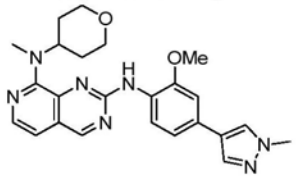
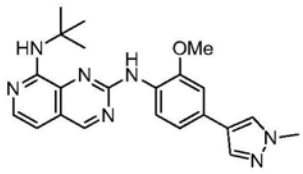
[1093]

71	1-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{26}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 420.2142，发现 420.2138。 在 130℃下使用 1-氨基-2-甲基丙-2-醇持续 8 小时和纯化方法 B。	0.006
72	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-3-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H)。 HRMS (ESI MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 418.1986，发现 418.1986。 在 130℃下使用氧杂环丁烷-3-基-甲胺持续 8 小时和纯化方法 B。	0.005
73	N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{30}N_7O$ $[M+H]^+$ 计算 432.2506，发现 432.2503。 在 140℃下使用 3,3-二甲基丁-2-胺持续 18 小时。	0.012
74	3-((2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{28}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 434.2299，发现 434.2296。 在 130℃下使用 3-氨基-2,2-二甲基丙-1-醇持续 4 小时。	0.004

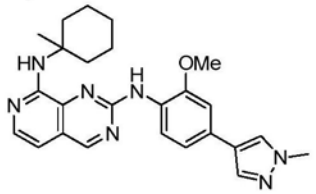
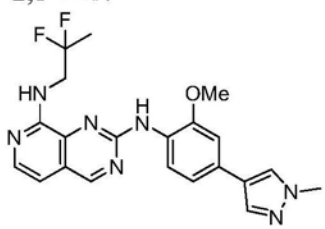
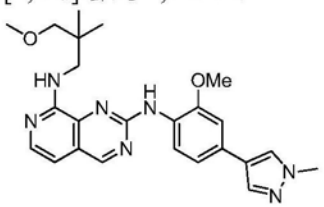
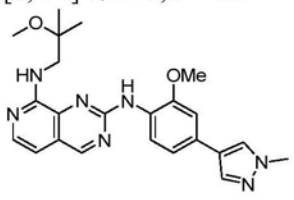
[1094]

75	N8-(1-环丙基乙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.50 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.67 – 0.54 (m, 2H), 0.53 – 0.45 (m, 1H), 0.43 – 0.36 (m, 1H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O[M+H]^+$ 计算 416.2193, 发现 416.2189。在 130℃下使用 1-环丙基乙胺持续 8 小时和纯化方法 C。	0.004
76	(R)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{30}N_7O[M+H]^+$ 计算 432.2506, 发现 432.2504。在 140℃下使用(R)-3,3-二甲基丁-2-胺持续 18 小时。	0.009
77	(S)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{30}N_7O[M+H]^+$ 计算 432.2506, 发现 432.2503。在 140℃下使用(S)-3,3-二甲基丁-2-胺持续 18 小时。	0.005
78	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 8H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H)。HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 418.1986, 发现 418.1983。在 140℃下使用四氢呋喃-3-胺持续 24 小时和纯化方法 B。	0.008

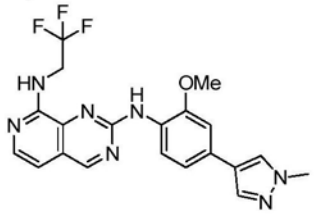
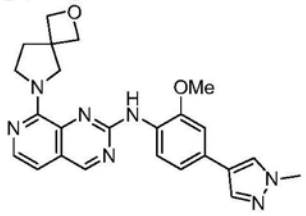
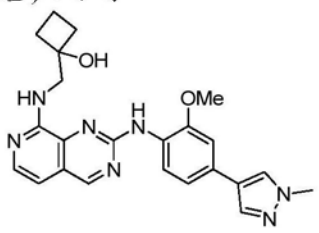
[1095]

79	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 – 9.15 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 7.1, 5.9, 1.6 Hz, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.68 (dddd, J = 12.2, 7.9, 6.8, 5.6 Hz, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 432.2142, 发现 432.2137。 在 135℃下使用(四氢呋喃-3-基)甲胺持续 18 小时和纯化方法 B。	0.005
80	1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 9H), 3.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{24}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 418.1986, 发现 418.1982。 在 135℃下使用吡咯烷-3-醇持续 7 小时和纯化方法 A。	0.006
81	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 3H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.95 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.81 (qd, J = 12.1, 4.5 Hz, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{28}N_7O_2[M+H]+$ 计算 446.2299, 发现 446.2295。 在 135℃下使用 N-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺持续 17 小时和纯化方法 A。	0.033
82	N8-叔丁基-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{22}H_{26}N_7O[M+H]^+$ 计算 404.2193, 发现 404.2191。 在 140℃下使用 2-甲基丙-2-胺持续 7 日。	0.025

[1096]

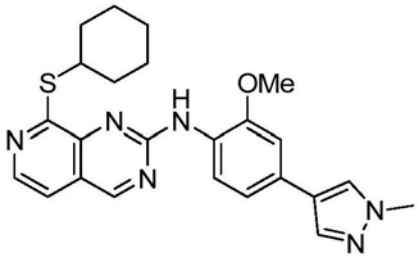
83	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(1-甲基环己基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.62 – 1.37 (m, 9H), 1.32 – 1.19 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{25}H_{30}N_7O[M+H]^+$ 计算 444.2506, 发现 444.2521。 在 130℃下使用 1-甲基环己胺盐酸盐持续 7 日和纯化方法 C。	0.019
84	N8-(2,2-二氟丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 14.2, 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.66 (t, J = 19.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6): δ -94.22 (s)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{21}H_{22}F_2N_7O$ $[M+H]^+$计算 426.1848, 发现 426.1842。 在 140℃下使用 2,2-二氟丙-1-胺盐酸盐持续 24 小时。	0.014
85	N8-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 0.95 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{30}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 448.2455, 发现 448.2451。 使用 3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-胺盐酸盐持续 2 小时。	0.024
86	N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{28}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 434.2299, 发现 434.2296。 使用 2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺持续 24 小时。	0.005

[1097]

87	N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2,2,2-三氟乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6): δ -70.33 (s)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{20}H_{19}F_3N_7O[M+H]^+$ 计算 430.1598, 发现 430.1593。 在 130℃下使用 2,2,2-三氟乙胺、三氟乙酸和 2,2,2-三氟乙醇代替 N-甲基-2-吡咯烷酮持续 6 小时。	0.075
88	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{24}H_{26}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 444.2142, 发现 444.2137。 在 130℃下使用(2-氧杂-6-氮杂螺[3,4]辛-6-胺持续 4 小时和纯化方法 B。	0.003
89	1-((2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基氨基)甲基)环丁醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 – 8.06 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{23}H_{26}N_7O_2[M+H]^+$ 计算 432.2142, 发现 432.2161。 在 130℃下使用 1-(氨基甲基)环丁醇持续 4 小时和纯化方法 B。	0.007

[1098] 实施例90：

[1099] 8-(环己基硫代)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1100] 

[1101] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,26mg,0.071mmol)和碳酸钾(15mg,0.109mmol)在DMF(0.35mL)中的混合物用环

己硫醇(12μL,0.098mmol)处理并且在室温下搅拌4日。添加另外的批次的碳酸钾(10mg,0.07mmol)和硫醇(12μL,0.098mmol)并且使混合物在50℃下搅拌18小时。反应用盐水猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(30mg,94%)。

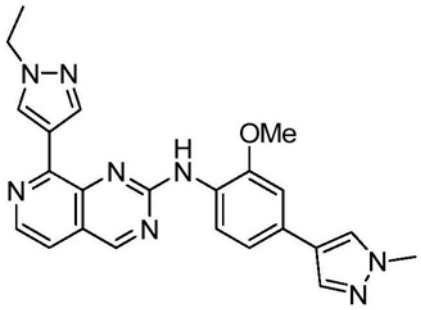
[1102] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.35(s,1H),8.55(br s,1H),8.29(d,J=5.4Hz,1H),8.20(d,J=0.9Hz,1H),7.93(d,J=0.8Hz,1H),7.48(d,J=5.4Hz,1H),7.29(d,J=1.9Hz,1H),7.26(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),3.96(br s,4H),3.87(s,3H),2.17-2.05(m,2H),1.82-1.72(m,2H),1.69-1.59(m,1H),1.59-1.40(m,4H),1.39-1.28(m,1H)。

[1103] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{27}N_6OS[M+H]^+$计算447.1962,发现447.1948。

[1104] MPS1 IC50(μM):0.234。

[1105] 实施例91:

[1106] 8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1107] 

[1108] 将8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,35mg,0.095mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(32mg,0.144mmol)和Pd(dppf)Cl_2·DCM(8mg,9.79μmol)的溶液溶解在THF(0.6mL)和在水(0.2mL)中的2M碳酸钠中并且加热至65℃持续18小时。混合物用DCM稀释并且用饱和的含水$NaHCO_3$猝灭。水层用DCM萃取三次。合并的有机层被干燥并且浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0至5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(28mg,68%)。

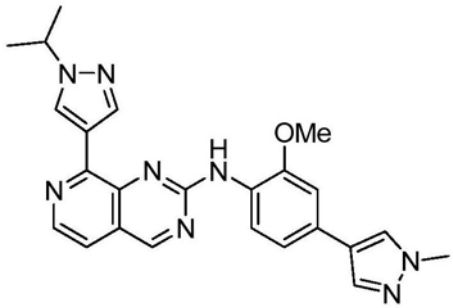
[1109] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.35(s,1H),9.10(s,1H),8.50(s,1H),8.33(d,J=5.2Hz,1H),8.23(s,1H),8.21(s,1H),7.96(d,J=0.9Hz,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.56(d,J=5.3Hz,1H),7.37(d,J=1.9Hz,1H),7.28(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.84(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1110] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{23}N_8O[M+H]^+$计算427.1989,发现427.1967。

[1111] MPS1 IC50(μM):0.010。

[1112] 实施例92:

[1113] 8-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1114] 

[1115] 标题化合物根据用于实施例91的描述的方法使用1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑制备。在加热至65℃持续18小时之后,添加另外的批次的催化剂(8mg,9.79μmol)和硼酸酯(17mg,0.07),并且将混合物加热至65℃持续3小时。

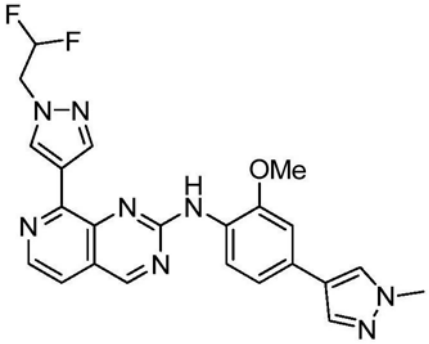
[1116] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.36(s,1H),9.10(s,1H),8.50(br s,1H),8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.23(s,2H),7.96(d,J=0.9Hz,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.57(d,J=5.3Hz,1H),7.38(d,J=1.9Hz,1H),7.27(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),4.37-4.25(m,1H),3.91(s,3H),3.84(s,3H),1.29(d,J=6.7Hz,6H)。

[1117] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{25}N_8O[M+H]^+$计算441.2146,发现441.2122。

[1118] MPS1 IC50(μM):0.014。

[1119] 实施例93:

[1120] 8-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1121] 

[1122] 标题化合物根据用于实施例91的描述的方法使用1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(制剂112)制备。残留物通过用在环己烷中的0至80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(18mg,41%)。

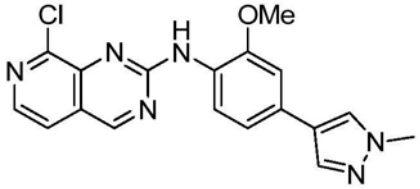
[1123] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.39(s,1H),9.10(s,1H),8.63(s,1H),8.44-8.32(m,2H),8.21(d,J=0.9Hz,1H),7.94(d,J=0.8Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.62(d,J=5.2Hz,1H),7.36(d,J=1.8Hz,1H),7.27(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),6.50-6.18(m,1H),4.50(t,J=14.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.86(s,3H)。^{19}F NMR(471MHz,DMSO)δ-122.71(d,J=54.8Hz)。

[1124] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{21}F_2N_8O[M+H]^+$计算463.1801,发现463.1808。

[1125] MPS1 IC50(μM):0.010。

[1126] 实施例94:

[1127] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1128] 

[1129] 在0℃下用氢化钠(7mg,0.175mmol)处理N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂56,24mg,0.104mmol)在THF(1mL)中的溶液。在室温下搅拌20分钟之后,将混合物冷却至0℃并且添加8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂97,33mg,0.135mmol)。允许反应达到室温并且搅拌18小时。添加含水的NaOH(2M,0.5mL)和MeOH(0.5mL)并且将产生的混合物搅拌1小时。将挥发物在减压下除去并且使残留物在EtOAc和水之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(30mg,79%)。

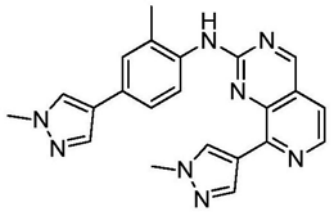
[1130] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO):δ9.47(s,1H),8.84(s,1H),8.51(br s,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.92(s,1H),7.86(d,J=5.2Hz,1H),7.30(d,J=1.9Hz,1H),7.26(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),3.95(s,3H),3.87(s,3H)。

[1131] LCMS(ESI)Rt=2.81分钟MS m/z 367[M+H]$^+$。

[1132] MPS1 IC50(μM):0.164。

[1133] 实施例95:

[1134] 8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1135] 

[1136] 向8-氯-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂113,12mg,0.034mmol)在1,4-二氧六环(2mL)和水(1mL)中的溶液添加1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(14mg,0.068mmol)、碳酸铯(17mg,0.051mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(2mg,1.71μmol)。反应混合物在微波辐照下加热至100℃持续30分钟。反应混合物用EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释。有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO$_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(7mg,52%)。

[1137] ^{1}H NMR(500MHz,CDCl$_3$):δ9.16(s,1H),8.43(d,J=5.5Hz,1H),8.40(d,J=5.5Hz,2H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.82(s,1H),7.67(s,1H),7.50-7.45(m,2H),7.36(d,J=5.5Hz,1H),7.05(br s,1H),4.00(s,3H),3.77(s,3H),2.39(s,3H)。

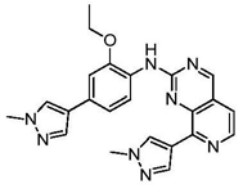
[1138] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{20}N_8$[M+H]$^+$计算397.1884,发现397.1878;

[1139] LCMS(ESI)Rt=2.37分钟MS m/z 397.05[M+H]$^+$。

[1140] MPS1 IC50(μM):0.021。

[1141] 实施例96:

[1142] N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1143] 

[1144] 标题化合物根据用于实施例95的描述的方法使用8-氯-N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂114)和1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备。

[1145] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.16(s,1H),8.72(s,1H),8.60(d,J=8.0Hz,1H),8.54(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),7.90(br s,1H),7.77(d,J=0.5Hz,1H),7.63(s,1H),7.38(d,J=5.5Hz,1H),7.17(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.07(m,1H),4.23(q,J=7.0Hz,2H),3.99(s,3H),3.98(s,3H),1.54(t,J=7.0Hz,3H)。

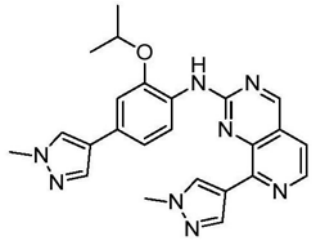
[1146] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{22}N_8O[M+H]^+$计算427.1989,发现427.1984。

[1147] LCMS(ESI)Rt=2.66分钟MS m/z 427.03$[M+H]^+$。

[1148] MPS1 IC50(μM):0.008。

[1149] 实施例97:

[1150] N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1151] 

[1152] 标题化合物根据用于实施例95的描述的方法使用8-氯-N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂115)和1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备。

[1153] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.16(s,1H),8.73(s,1H),8.63(d,J=9.0Hz,1H),8.54(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),7.92(br s,1H),7.76(d,J=0.5Hz,1H),7.63(s,1H),7.38(d,J=5.5Hz,1H),7.16(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.09(d,J=2.0Hz,1H),4.74(五重峰,J=6.0Hz,1H),4.00(s,3H),3.99(s,3H),1.47(s,3H),1.46(s,3H)。

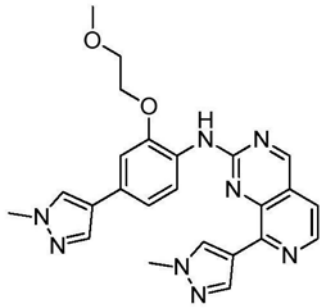
[1154] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{24}N_8O[M+H]^+$计算441.2146,发现441.2139。

[1155] LCMS(ESI)Rt=2.75分钟MS m/z 441.05$[M+H]^+$。

[1156] MPS1 IC50(μM):0.049。

[1157] 实施例98:

[1158] N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1159] 

[1160] 标题化合物根据用于实施例95的描述的方法使用8-氯-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂116)和1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备。

[1161] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.16(s,1H),8.71(s,1H),8.59(d,J=8.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.10(br s,1H),7.77(d,J=0.5Hz,1H),7.63(s,1H),7.38(d,J=5.5Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.14(d,J=2.0Hz,1H),4.32-4.30(m,2H),3.99(s,6H),3.84-3.82(m,2H),3.51(s,3H)。

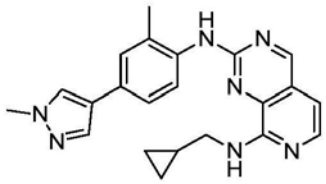
[1162] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{24}N_8O_2$[M+H]$^+$计算457.2095,发现457.2089。

[1163] LCMS(ESI)Rt=2.45分钟MS m/z 457.02[M+H]$^+$。

[1164] MPS1 IC50(μM):0.146。

[1165] 实施例99:

[1166] N8-(环丙基甲基)-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1167] 

[1168] 向8-氯-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂113,40mg,0.114mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加环丙烷甲基胺(0.1ml,1.140mmol)。将反应混合物加热至120℃持续18小时。反应混合物用含水的饱和$NaHCO_3$(20mL)和EtOAc(2×20mL)稀释。合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(4.2mg,10%)。

[1169] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.96(s,1H),8.11(d,J=9.0Hz,1H),7.88(d,J=5.5Hz,1H),7.62(s,1H),7.41-7.38(m,2H),7.06(br s,1H),6.74(d,J=5.5Hz,1H),6.51(br t,J=5.5Hz,2H),3.98(s,3H),3.45(dd,J=7.0,5.5Hz,2H),2.40(s,3H),1.21(m,1H),0.60(ddd,J=8.0,5.5,5.0Hz,2H),0.37-0.34(m,2H)。

[1170] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{23}N_7$[M+H]$^+$计算386.2088,发现386.2083。

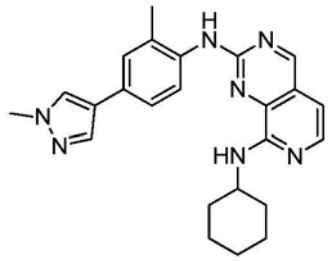
[1171] LCMS(ESI)Rt=1.81分钟MS m/z 386.10[M+H]$^+$。

[1172] MPS1 IC50(μM):0.008。

[1173] 实施例100:

[1174] N8-环己基-N2-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,

8-二胺

[1175] 

[1176] 标题化合物根据用于实施例99的描述的方法使用环已胺制备。

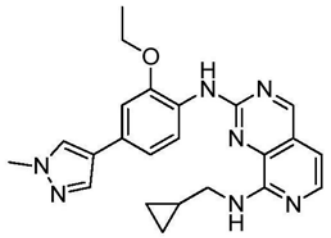
[1177] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.95(s,1H),8.12(d,J＝8.5Hz,1H),7.88(d,J＝6.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.63(s,1H),7.40-7.38(m,2H),7.04(br s,1H),6.72(d,J＝5.0Hz,1H),6.40(br d,J＝8.5Hz,1H),3.98(s,3H),2.41(s,3H),2.23(m,1H),2.14-2.09(m,2H),1.81-1.77(m,2H),1.71-1.62(m,2H),1.46-1.28(m,4H)。

[1178] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{27}N_7$[M+H]$^+$计算414.2401,发现414.2398。

[1179] LCMS(ESI)Rt＝2.03分钟MS m/z 414.08[M+H]$^+$。

[1180] MPS1 IC50(μM):无数据。

[1181] 实施例101:N8-(环丙基甲基)-N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1182] 

[1183] 根据用于实施例99的描述的方法使用8-氯-N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂114)和环丙烷甲基胺制备标题化合物持续5小时。残留物通过经过用100％MeOH-在MeOH中的0.5M NH_3洗脱的SCX-2盒另外纯化以给出标题化合物(2.6mg,5％)。

[1184] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.99(s,1H),8.57(d,J＝8.5Hz,1H),7.99(br s,1H),7.90(d,J＝6.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.62(s,1H),7.15(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.04(d,J＝2.0Hz,1H),6.77(d,J＝6.0Hz,1H),6.58(br s,1H),4.23(q,J＝7.0Hz,2H),3.98(s,3H),3.50(t,J＝6.0Hz,2H),1.56(t,J＝7.0Hz,3H),1.27(m,1H),0.65(ddd,J＝8.0,5.0,4.0Hz,2H),0.40(app q,J＝5.0Hz,2H)。

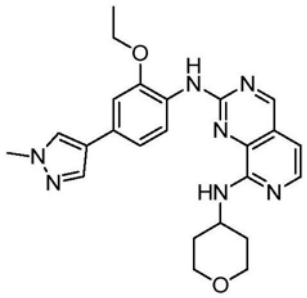
[1185] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{25}N_7O$[M+H]$^+$计算416.2193,发现416.2185。

[1186] LCMS(ESI)Rt＝2.13分钟MS m/z 416.08[M+H]$^+$。

[1187] MPS1 IC50(μM):0.049。

[1188] 实施例102:

[1189] N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1190] 

[1191] 标题化合物根据用于实施例99的描述的方法使用8-氯-N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂114)和4-氨基四氢吡喃制备。残留物通过经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒另外纯化以给出标题化合物(3mg,9％)。

[1192] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.99(s,1H),8.51(d,J＝8.0Hz,1H),7.98(br s,1H),7.89(d,J＝5.5Hz,1H),7.77(d,J＝0.5Hz,1H),7.64(s,1H),7.16(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.05(d,J＝2.0Hz,1H),6.78(d,J＝5.5Hz,1H),6.40(br d,J＝8.0Hz,1H),4.37(br s,1H),4.24(q,J＝7.0Hz,2H),4.08(dt,J＝11.0,3.0Hz,2H),3.99(s,3H),3.68(td,J＝11.0,2.0Hz,2H),2.21-2.17(m,2H),1.76-1.67(m,3H),1.56(t,J＝7.0Hz,3H)。

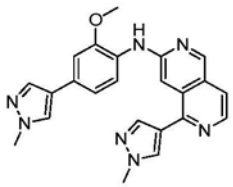
[1193] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{27}N_7O_2[M+H]^+$计算446.2299,发现446.2299。

[1194] LCMS(ESI)Rt＝2.16分钟MS m/z 446.01$[M+H]^+$。

[1195] MPS1 IC50(μM):0.010。

[1196] 实施例103:

[1197] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-胺

[1198] 

[1199] 方法6

[1200] 向三氟甲磺酸5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-基酯(制剂90,7mg,0.020mmol)在1,4-二氧六环(1.5ml)中的溶液添加2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂19,5mg,0.023mmol)、碳酸铯(9mg,0.028mmol)、xantphos(0.51mg,0.879μmol)和Pd$(dba)_2$(1mg,1.1739μmol)。将反应混合物加热至100℃持续1小时。将反应混合物经过Celite®过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱、随后用在EtOAc中的10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。残留物经过用100％MeOH洗脱、随后用在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒,以给出标题化合物(2.2mg,27％)。

[1201] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.05(d,J＝5.5Hz,1H),8.40(d,J＝5.5Hz,1H),8.03(s,1H),7.96(s,1H),7.82(d,J＝8.0Hz,1H),7.76(d,J＝1.0Hz,1H),7.63-7.62(m,2H),7.51(dd,J＝5.5,1.0Hz,1H),7.17(br s,1H),7.15(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.05(d,J＝2.0Hz,1H),4.03(s,3H),3.98(d,J＝1.0Hz,6H)。

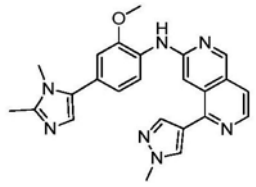
[1202] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{21}N_7O[M+H]^+$计算412.1880,发现412.1876;LCMS(ESI)Rt＝

2.30分钟MS m/z 412.07[M+H]$^+$。

[1203] MPS1 IC50(μM):0.012。

[1204] 实施例104：

[1205] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-胺

[1206] 

[1207] 根据方法6(实施例103)使用4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺(制剂18)制备标题化合物持续18小时。残留物使用以在EtOAc中的0-20％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

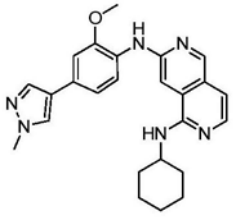
[1208] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.09(s,1H),8.43(d,J＝5.5Hz,1H),8.04(s,1H),8.00(d,J＝8.0Hz,1H),7.97(s,1H),7.66(s,1H),7.54(dd,J＝5.5,1.0Hz,1H),7.01(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),6.97(s,1H),6.94(d,J＝2.0Hz,1H),4.04(s,3H),3.97(s,3H),3.58(s,3H),2.48(s,3H)。

[1209] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{23}N_7O$[M+H]$^+$计算426.2037,发现426.2029;LCMS(ESI)Rt＝1.62分钟MS m/z 426.05[M+H]$^+$。

[1210] MPS1 IC50(μM):0.007。

[1211] 实施例105：

[1212] N1-环己基-N7-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-萘啶-1,7-二胺

[1213] 

[1214] 根据方法6(实施例103)使用三氟甲磺酸5-(环己基氨基)-2,6-萘啶-3-基酯(制剂93)和2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂19)制备标题化合物持续18小时。残留物使用以在DCM中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

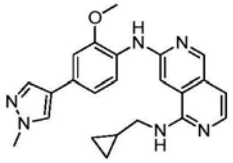
[1215] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.83(s,1H),7.91(d,J＝8.5Hz,1H),7.87(d,J＝6.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.62(s,1H),7.14(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.06-7.04(m,2H),6.98(s,1H),6.88(d,J＝6.0Hz,1H),4.86(m,1H),3.97(s,6H),2.19-2.14(m,4H),1.82-1.77(m,3H),1.74-1.67(m,3H)。

[1216] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{25}H_{28}N_6O$[M+H]$^+$计算429.2397,发现429.2394;LCMS(ESI)Rt＝2.02分钟MS m/z 429.07[M+H]$^+$。

[1217] MPS1 IC50(μM):0.056。

[1218] 实施例106：

[1219] N1-(环丙基甲基)-N7-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-萘啶-1,7-二胺

[1220] 

[1221] 根据方法6(实施例103)使用三氟甲磺酸5-((环丙基甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-基酯(制剂96)和2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂19)制备标题化合物持续3小时。残留物使用以在DCM中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

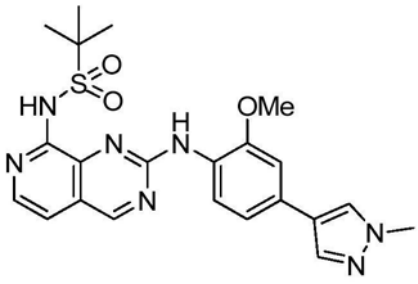
[1222] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.85(s,1H),7.93(d,J＝8.0Hz,1H),7.87(d,J＝5.5Hz,1H),7.62(s,1H),7.14(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.08(br s,1H),7.06(dd,J＝5.5,2.0Hz,1H),6.93(t,J＝5.5Hz,1H),5.13(m,1H),3.98(s,6H),3.46-3.42(m,2H),1.24-1.18(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

[1223] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{23}H_{24}N_6O$[M+H]$^+$计算401.2084,发现401.2077;LCMS(ESI)Rt＝1.89分钟MS m/z 401.06[M+H]$^+$。

[1224] MPS1 IC50(μM):0.082。

[1225] 实施例107:

[1226] N-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺

[1227] 

[1228] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,27mg,0.074mmol)、叔丁基磺酰胺(13mg,0.095mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(2mg,2.183μmol)、碳酸铯(34mg,0.104mmol)和DavePhos(3mg,7.61μmol)在1,4-二氧六环(0.7mL)(脱气的)中的混合物在100℃下搅拌18小时。反应用水猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至90％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(29mg,85％)。

[1229] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.97(s,1H),9.17(s,1H),8.84(br.s,1H),8.50(s,1H),8.16(s,1H),7.88(s,1H),7.36(d,J＝7.0Hz,1H),7.27(d,J＝1.9Hz,1H),7.06(dd,J＝8.4,1.8Hz,1H),6.89(d,J＝6.9Hz,1H),3.96(s,3H),3.88(s,3H),1.48(s,9H)。

[1230] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{26}N_7O_3S$[M+H]$^+$计算468.1812,发现468.1808。

[1231] MPS1 IC50(μM):0.039。

[1232] 根据上文的方法5(实施例54)使用8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94)和如描述的合适的胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如上文纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

[1233] 方法A:用在DCM中的0-5％或0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1234] 方法B:用在EtOAc中的0-5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1235] 方法C:用在环己烷中的0-70％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用在水(0.1％甲酸)中的10-90％MeOH洗脱的反相制备性HPLC。

[1236] 方法D:用在环己烷中的0-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用在DCM或EtOAc中的0-5％或0-20％MeOH洗脱的第二色谱法。

[1237] 方法E:用在DCM中的在0-20％之间的MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1238] 方法F:经过SCX-2柱洗脱,随后是用在EtOAc中的0-5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1239] 方法G:经过SCX-2柱洗脱,随后是用在DCM中的1-10％MeOH/含水的NH_3(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法。

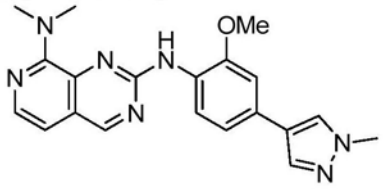
[1240] 方法I:使用1M、随后7M的甲醇氨经过SCX-2柱洗脱,随后用MeOH研碎。

[1241] 方法J:经过SCX-2柱洗脱,随后是用在DCM中的0-10％EtOH洗脱的硅胶柱色谱法。

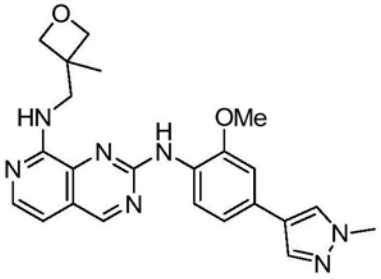
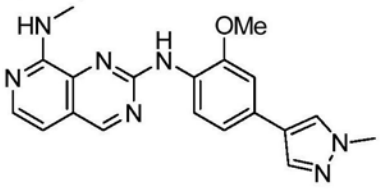
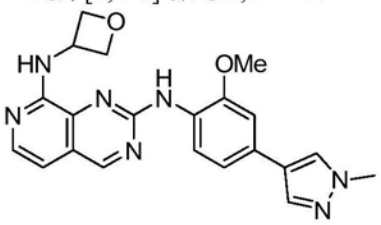
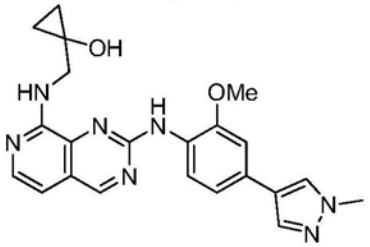
[1242] 方法K:用醚研碎。

[1243] 方法L:使用在氯仿中的50％MeOH、随后在7N NH_3/MeOH中的50％氯仿经过SCX柱洗脱。

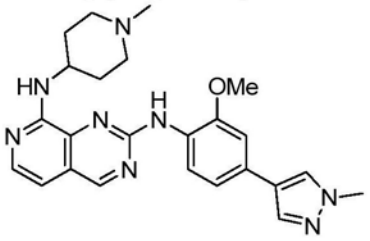
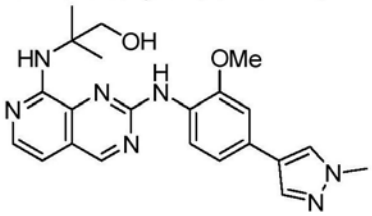
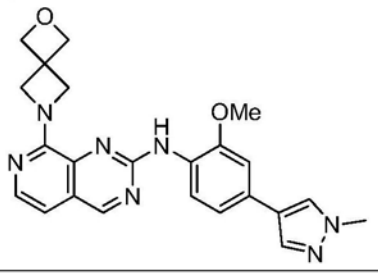
[1244]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
108	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8,N^8-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{20}H_{22}N_7O$ $[M+H]^+$计算376.1880, 发现376.1876。 在100℃下使用在THF中的2M二甲胺持续5小时。	0.016

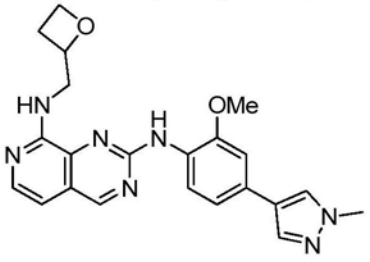
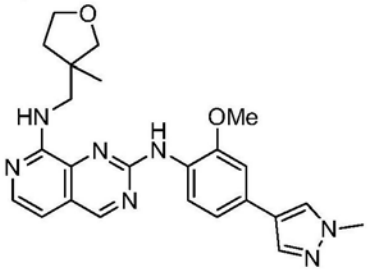
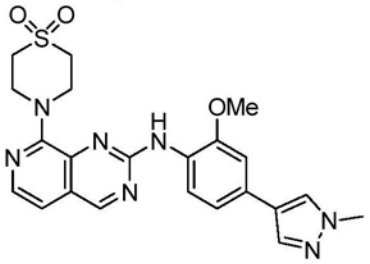
[1245]

109	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (br. s, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 8H), 3.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{26}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算432.2142, 发现432.2137。 在130℃下使用(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺持续8小时和纯化方法B。	0.002
110	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{19}H_{20}N_7O$ $[M+H]^+$计算362.1724, 发现362.1746。 在100℃下使用在THF中的2M甲胺持续10小时。	0.017
111	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.11 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H)。 HRMS (ESI) m/z对$C_{21}H_{22}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算404.1829, 发现404.1827。 在130℃下使用氧杂环丁烷-3-胺持续3小时和纯化方法D。	>1
112	1-((2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基氨基)甲基)环丙醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 – 8.09 (m, 2H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H), 0.62 – 0.58 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算418.1986, 发现418.1995。 在130℃下使用1-(氨基甲基)环丙醇持续6小时。	0.005

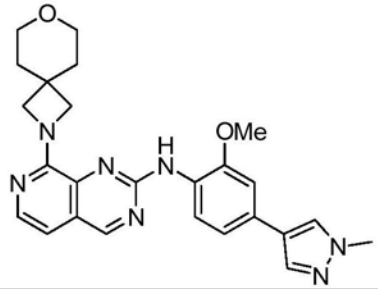
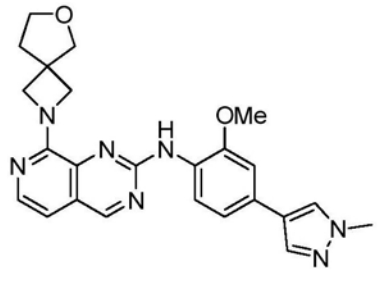
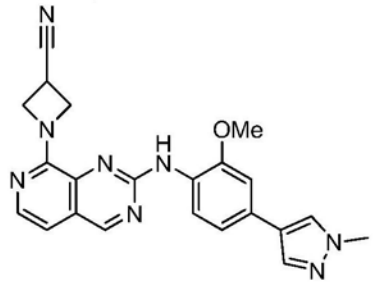
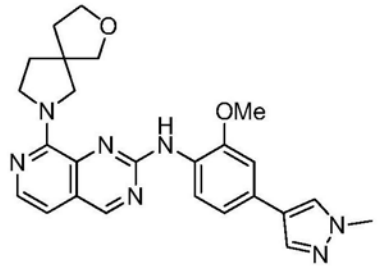
[1246]

113	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.60 (br. d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (br. s, 2H), 2.30 (br. s, 5H), 2.08 – 1.95 (br. m, 2H), 1.76 – 1.57 (br. m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{29}N_8O$ $[M+H]^+$计算445.2459, 发现445.2458。 在130℃下使用1-甲基哌啶-4-胺持续10小时和纯化方法E。	0.009
114	2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基氨基)-2-甲基丙-1-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{26}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算420.2142, 发现420.2146。 在130℃下使用纯的2-氨基-2-甲基丙-1-醇持续36小时。	0.017
115	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算430.1986, 发现430.1990。 在130℃下使用2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷草酸盐和三乙胺持续6小时和纯化方法B。	0.003

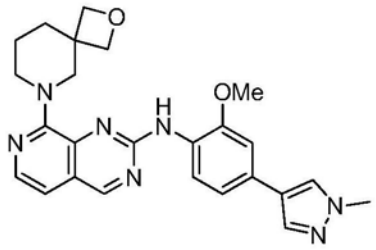
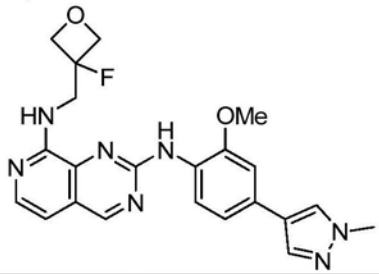
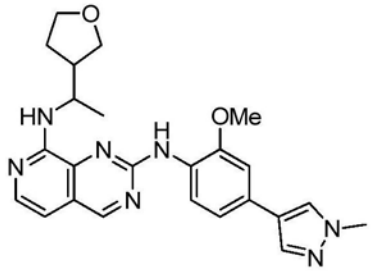
[1247]

116	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 12.2, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (ddd, J = 8.5, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算418.1986, 发现418.1990。 在130℃下使用氧杂环丁烷-2-基甲胺持续11小时和纯化方法B。	0.008
117	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.6, 0.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.78 (td, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.92 (ddd, J = 12.5, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 12.2, 8.1, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算446.2299, 发现446.2321。 在135℃下使用(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺持续16小时。	0.003
118	4-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)硫代吗啉1,1-二氧化物 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.17 (s, 4H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{24}N_7O_3S$ $[M+H]^+$计算466.1656, 发现466.1647。 在135℃下使用硫代吗啉1,1-二氧化物持续18小时。	0.011

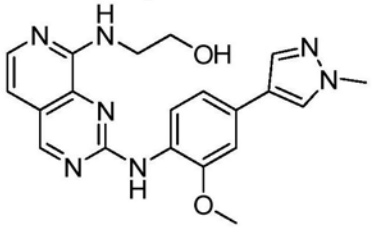
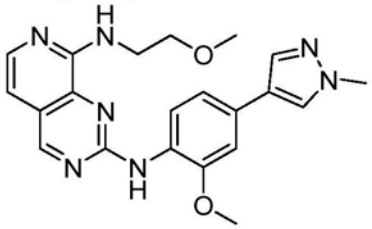
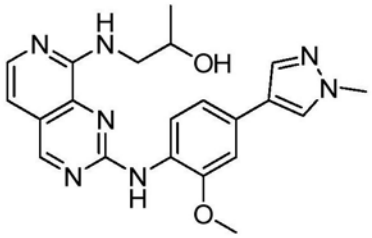
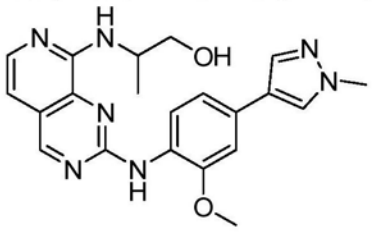
[1248]

119	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 3.50 (s, 4H), 1.72 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算458.2299, 发现458.2289。 在135℃下使用*N*-甲基-2-吡咯烷酮持续3小时和纯化方法D。	0.003
120	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{26}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算444.2142, 发现444.2127。 在135℃下使用6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷草酸盐和三乙胺持续2小时和纯化方法D。	0.003
121	1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.84 (m, 4H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{21}N_8O$ $[M+H]^+$计算413.1833, 发现413.1817。 在135℃下使用氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐和三乙胺持续8小时。	0.008
122	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 – 3.66 (m, 6H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 4H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算458.2299, 发现458.2292。 在135℃下使用2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷持续2小时。	0.003

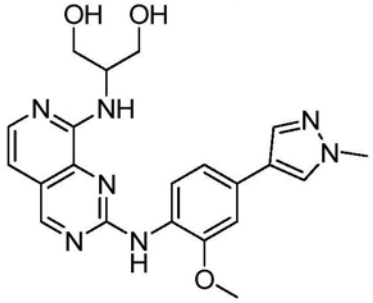
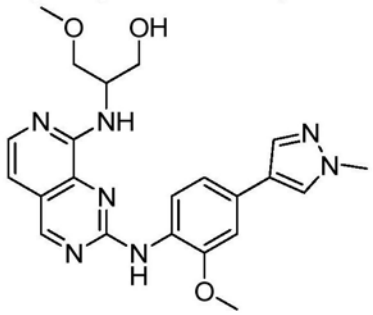
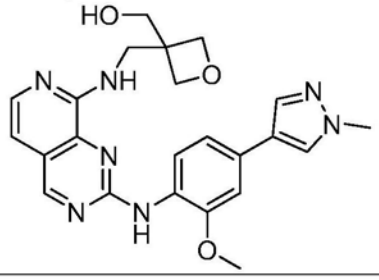
[1249]

123	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 5H), 3.99 – 3.91 (m, 5H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算458.2299, 发现458.2299。 在135℃下使用2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷持续24小时。	0.011
124	N^8-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.22 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.44 – 3.20 (m, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{23}FN_7O_2$ $[M+H]^+$计算436.1892, 发现436.1887。 在130℃下使用在2,2,2-三氟乙醇中的(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲胺和TFA持续7小时和纯化方法E。	>1
125	外消旋的N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-(1-(四氢呋喃-3-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 33.1, 8.3 Hz, 1Ha), 8.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1Hb), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 23.9, 8.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3Ha), 3.93 (s, 3Hb), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 19.6, 12.2, 7.6 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3Ha), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3Hb)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算446.2299, 发现446.2288。 在135℃下使用外消旋的1-(四氢呋喃-3-基)乙胺持续24小时。	0.003

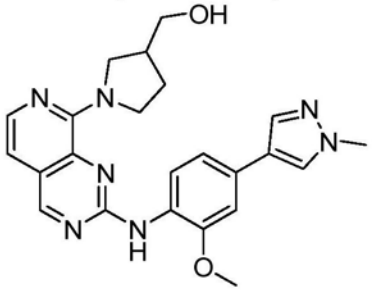
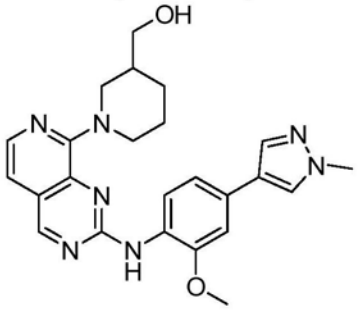
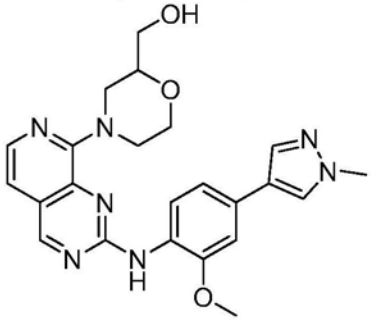
[1250]

126	2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)乙醇 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 5.8, 4.9Hz, 2H), 3.67 (dd, *J* = 5.8, 4.9Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{20}H_{22}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算392.1819, 发现: 392.1819。 在130℃下使用乙醇胺持续5小时和纯化方法F。	0.011
127	N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-N^8-(2-甲氧基乙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (d, *J* = 1.7Hz, 1H)。 8.33 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.49 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{21}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算406.1986, 发现: 406.1979。 在130℃下使用2-甲氧基乙胺持续5小时和纯化方法F。	0.008
128	外消旋的1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)丙-2-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.04–4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 13.5, 3.6Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.5, 7.6Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.2Hz, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{21}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算406.1986, 发现406.1978。 在130℃下使用外消旋的1-氨基丙-2-醇持续5小时和纯化方法F。	0.008
129	外消旋的2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)丙-1-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 4.22 (qt, *J* = 6.6, 4.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 4.5Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 4.5Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.6Hz, 3H), HRMS (ESI) MS m/z对$C_{21}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算406.1986, 发现406.1976。 在130℃下使用DL-丙氨醇和三乙胺持续1.5小时。	0.007

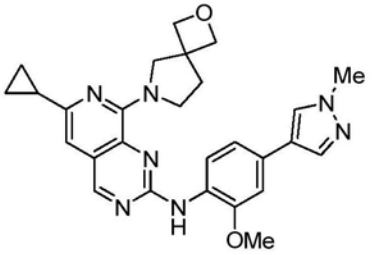
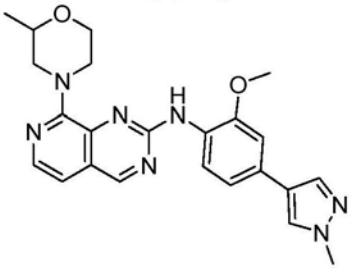
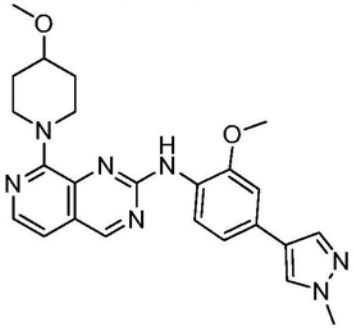
[1251]

130	2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)丙烷-1,3-二醇 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 4.20 (五重峰, *J* = 5.2Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 11.0, 5.2Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 5.2Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{21}H_{24}N_7O_3$ $[M+H]^+$计算422.1935, 发现422.1929。 在130℃下使用在DMA中的2-氨基丙烷-1,3-二醇和三乙胺持续4小时和纯化方法G。	0.004
131	3-甲氧基-2-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)丙-1-醇 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.17–7.20 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 4.31 (tt, *J* = 5.6, 4.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 10.9, 4.4Hz, 1H), 3.75–3.81 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 9.4, 5.6Hz, 1H), 3.48 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{22}H_{26}N_7O_3$ $[M+H]^+$计算436.2092, 发现436.2085。 在130℃下使用2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇和三乙胺持续5小时,随后是纯化方法F。	0.004
132	(3-((2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基) 吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基氨基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 2.0Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.34 (s, 4H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{26}N_7O_3$ $[M+H]^+$计算448.2092, 发现448.2086。 在130℃下使用(3-(氨基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇持续3小时和纯化方法I。	>1

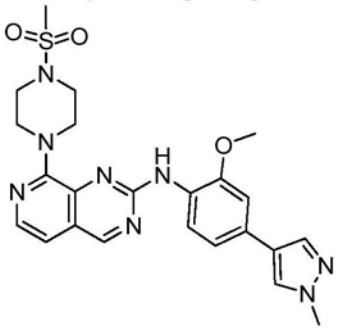
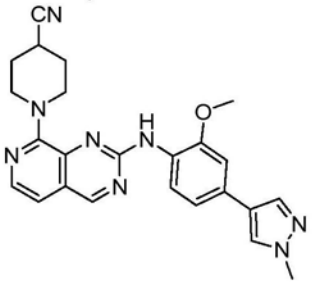
[1252]

133	(1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.7, 7.4Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 11.9, 7.9, 4.2Hz, 1H), 3.98–4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 7.4Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 6.7Hz, 2H), 2.52–2.63 (m, 1H), 2.16 (dtd, *J* = 11.8, 7.0, 4.2Hz, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.82 (dq, *J* = 11.8, 7.9Hz, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{26}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算432.2142，发现432.2150。 在130℃下使用吡咯烷-3-基甲醇和三乙胺持续4.5小时和纯化方法J。	0.003
134	(1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基)哌啶-3-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 4.12–4.21 (m, 1H), 3.97–4.09 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.00 (ddt, *J* = 12.4, 8.2, 4.4Hz, 1H), 1.65–1.88 (m, 2H), 1.43–1.52 (m, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算446.2299，发现446.2303。 在130℃下使用哌啶-3-基甲醇和三乙胺持续4.5小时和纯化方法J。	0.004
135	(4-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基)吗啉-2-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.2, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 4.56–4.65 (m, 2H), 4.17 (ddd, *J* = 11.4, 3.4, 1.7Hz, 1H), 4.06–4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67–3.81 (m, 2H), 3.22 (ddd, *J* = 12.8, 11.4, 3.4Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 12.5, 10.4Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 6.5Hz, 1H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{26}N_7O_3$ $[M+H]^+$计算448.2092. 发现448.2098。 在130℃下使用吗啉-2-基甲醇和三乙胺持续4.5小时和纯化方法J。	0.004

[1253]

136	6-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.29 (br d, J = 7.25Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 1,89, 8.20Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (br, 2H), 2.26 (t, J = 6.62Hz, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.07 (br s, 2H), 0.89 (br s, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{27}H_{30}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算484.2456, 发现484.2453。 在130℃下使用8-氯-6-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂125**)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷持续3小时和纯化方法K。	0.093
137	外消旋的N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-甲基吗啉基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.6 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.16 – 4.1 (m, 3H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.81 – 2.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{25}N_7NaO_2$ $[M+H]^+$计算454.1962, 发现454.1956。 在135℃下使用外消旋的2-甲基吗啉盐酸盐与三乙胺持续18小时和纯化方法B。	0.007
138	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ 9.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44- 4.42 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.52 – 3.5 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 – 3.41 (m, 2H), 2.2 – 2.18 (m, 2H), 1.92 – 1.9 (m, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算446.2299, 发现446.229。 在135℃下使用4-甲氧基哌啶盐酸盐与三乙胺持续18小时和纯化方法L。	0.008

[1254]

139	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.08 (br, s, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.39 – 2.37 (m, 1H), 2.06 – 2.04 (m, 1H), 1.61 (br s, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{27}N_8O_3S$ $[M+H]^+$计算495.1921, 发现495.1914。 在135℃下使用1-(甲基磺酰基)哌嗪持续18小时和纯化方法L。	0.006
140	1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27- 4.24 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (br, s, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 4H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{25}N_8O$$[M+H]^+$计算441.2146, 发现441.2138。 在135℃下使用4-氰基哌啶持续18小时和纯化方法L。	0.004

[1255] 实施例141和142

[1256] (S)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺和(R)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1257] 标题化合物通过制备性HPLC(chiralpak IA 90/10 MeCN/IPA(0.1%二乙胺))从外消旋的N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺(实施例117)分离。

[1258] 实施例141:(S)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1259] LCMS(ESI)Rt=2.35分钟MS m/z 446$[M+H]^+$,99%ee。

[1260] MPS1 IC50(μM):0.003。

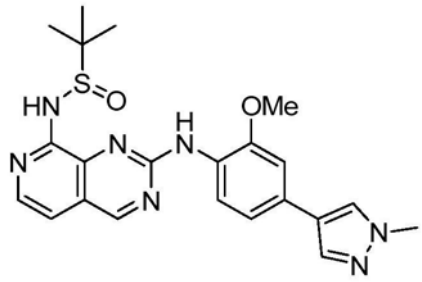
[1261] 实施例142:(R)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1262] LCMS(ESI)Rt=2.36分钟MS m/z 446$[M+H]^+$,97%ee。

[1263] MPS1 IC50(μM):0.003。

[1264] 实施例143:

[1265] (±)-N-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1266] 

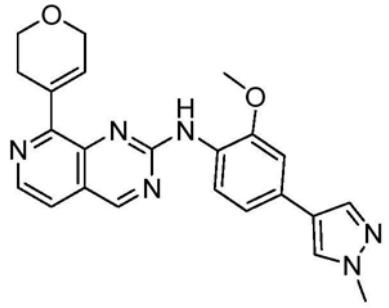
[1267] 8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,27mg,0.074mmol)、(±)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(12mg,0.099mmol)、乙酸钯(II)(1mg,4.44μmol)、碳酸铯(48mg,0.147mmol)和Xantphos(5mg,8.64μmol)在1,4-二氧六环(0.7mL)(脱气的)中的混合物在100℃下搅拌18小时。反应用水猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至90%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(14mg,42%)。

[1268] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.35(s,1H),9.01(s,1H),8.19(d,J=1.0Hz,1H),8.08(s,1H),7.98(d,J=5.6Hz,1H),7.95-7.91(m,2H),7.36(d,J=5.6Hz,1H),7.30(d,J=1.9Hz,1H),7.17(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),3.90(s,3H),3.89(s,3H),1.27(s,9H)。

[1269] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{22}H_{26}N_7O_2S$[M+H]$^+$计算452.1863,发现452.1856。

[1270] MPS1 IC50(μM):0.005。

[1271] 实施例144:8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1272] 

[1273] 标题化合物根据用于实施例91的描述的方法使用8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备。

[1274] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.14(s,1H),8.8(d,J=8.3Hz,1H),8.46(d,J=5.3Hz,1H),8.07(s,1H),7.77(s,1H),7.64(s,1H),7.42(d,J=5.3,1H),7.17-7.13(m,2H),7.03(d,J=1.8Hz,1H),4.53(q,J=2.7Hz,2H),4.07(t,J=5.4Hz,2H),4(s,3H),3.98(s,3H),2.9-2.88(m,2H)。

[1275] HRMS(ESI)对$C_{23}H_{23}N_6O_2$[M+H]$^+$计算415.1877,发现415.1875。

[1276] MPS1 IC50(μM):0.005。

[1277] 根据上文的方法5(实施例54)使用8-氯-N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制剂117)和如描述的合适的胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

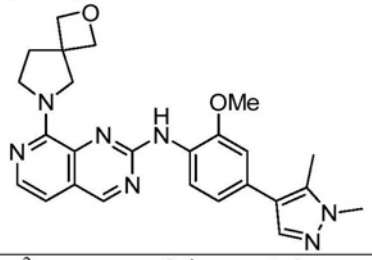
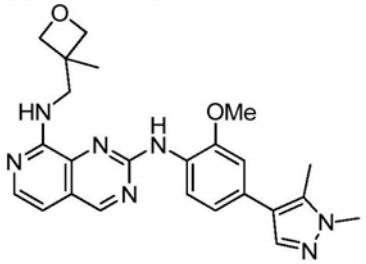
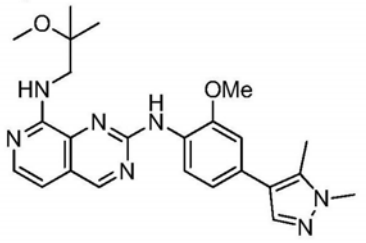
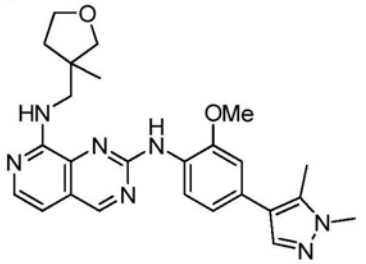
[1278] 方法A:用在DCM或EtOAc中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1279] 方法B:用在环己烷中的0-90％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

[1280]

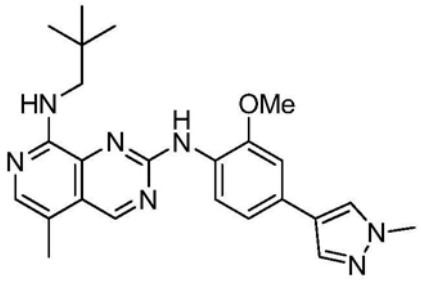
实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)

[1281]

145	*N*-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算458.2299，发现458.229。 在130℃下使用2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷持续7小时和纯化方法A。	0.002
146	N^2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N^8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.35 (br s, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.15 (br. s, 2H), 3.88 (br. s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算446.2299，发现446.2284。 在130℃下使用(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺持续8小时和纯化方法A。	0.004
147	N^2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{30}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算448.2455，发现448.2447。 在130℃下使用2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺和纯化方法B。	0.002
148	N^2-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (td, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (td, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (qd, *J* = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 12.2, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{30}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算460.2455，发现460.2445。 在135℃下使用(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺持续24小时和纯化方法B。	0.003

[1282] 实施例149：

[1283] N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-甲基-N^8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1284] 

[1285] 在0℃下用氢化钠(60%w/w,8mg,0.200mmol)处理N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂56,35mg,0.151mmol)在THF(1mL)中的溶液。在室温下搅拌20分钟之后,将混合物冷却至0℃并且添加在THF(2mL)中的8-氯-5-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂184,42mg,0.163mmol)。允许反应达到室温并且搅拌18小时。添加含水的2M NaOH(1mL)和MeOH(1mL)的溶液并且使产生的混合物在室温下搅拌1小时,之后在真空中浓缩。使残留物在DCM和水之间分配。水层用DCM萃取并且将合并的有机层干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至75%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供中间体,将所述中间体与在N-甲基-2-吡咯烷酮(0.7mL)中的2,2-二甲基丙-1-胺(110μL,0.934mmol)合并并且在130℃下搅拌13小时。添加另外的批次的2,2-二甲基丙-1-胺(55μL,0.47mmol)并且将混合物加热至130℃持续18小时。反应用饱和的含水$NaHCO_3$猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过制备性HPLC(在H_2O(0.1%甲酸)中的40%至100%MeOH)纯化以给出标题化合物(20mg,50%)。

[1286] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.26(s,1H),8.56(s,1H),8.19-8.10(m,2H),7.88(d,J=0.9Hz,1H),7.55(d,J=1.3Hz,1H),7.28(d,J=1.9Hz,1H),7.14(dd,J=8.3,1.8Hz,1H),6.52(t,J=6.2Hz,1H),3.93(s,3H),3.88(s,3H),3.35(s,2H),2.38(d,J=1.2Hz,3H),0.98(s,9H)。

[1287] HRMS(ESI)MS m/z对$C_{24}H_{30}N_7O[M+H]^+$计算432.2506,发现432.2497。

[1288] MPS1 IC50(μM):0.034。

[1289] 根据上文的方法5(实施例54)使用如描述的合适的氯吡啶并[3,4-d]嘧啶和合适的胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

[1290] 方法A:用在DCM或EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1291] 方法B:用在环己烷中的0-90%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

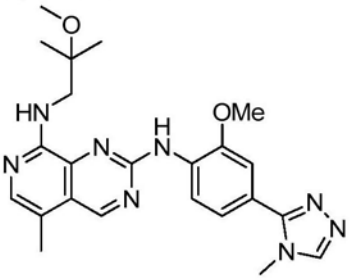
[1292] 方法C:用在环己烷中的0-40%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

[1293] 方法D:用在EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后使用在MeOH中的1M NH_3经过SCX-2盒洗脱。

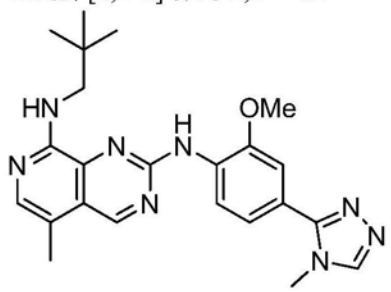
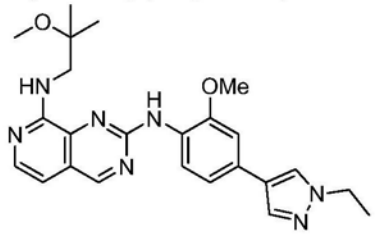
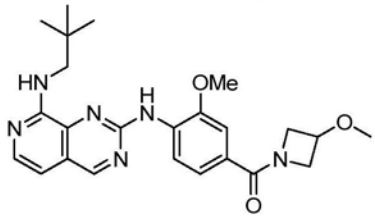
[1294] 方法E:使用在MeOH中的1M NH_3经过SCX-2柱洗脱。

[1295] 方法F:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后使用在MeOH中的1M NH_3经过SCX-2盒洗脱,随后是用在EtOAc中的0-20%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

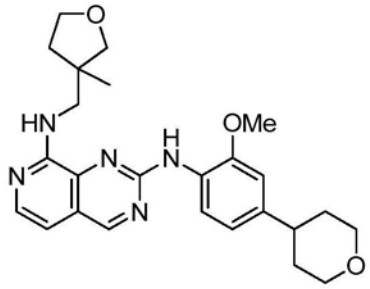
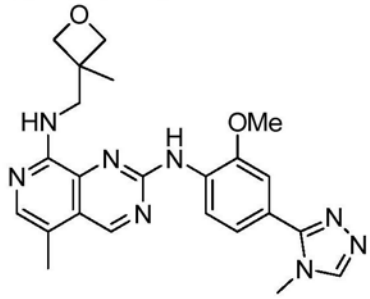
[1296]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
150	N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N^2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{29}N_8O_2$ $[M+H]^+$计算449.2408, 发现449.2408。 在135℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂118**)和2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺持续18小时和纯化方法A。	0.003

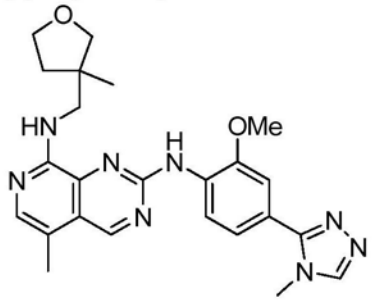
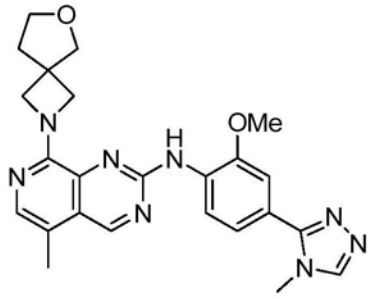
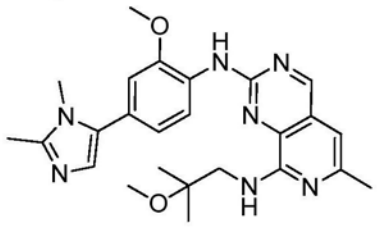
[1297]

151	N^2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N^8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{29}N_8O$ $[M+H]^+$计算433.2459, 发现433.2446。 在135℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂118**)和2,2-二甲基丙-1-胺持续18小时和纯化方法A。	0.002
152	N^2-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{30}N_7O_2$ $[M+H]^+$计算448.2455, 发现448.2461。 在130℃下使用8-氯-*N*-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂119**)和2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺持续18小时和纯化方法B。	0.007
153	(3-甲氧基-4-(8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (br. s, 1H), 4.33 – 4.21 (br. m, 2H), 4.18 (br. s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (br. s, 1H), 3.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{31}N_6O_3$ $[M+H]^+$计算451.2452, 发现451.2458。 在130℃下使用(4-(8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(**制剂120**)和2,2-二甲基丙-1-胺持续18小时和纯化方法B。	0.004

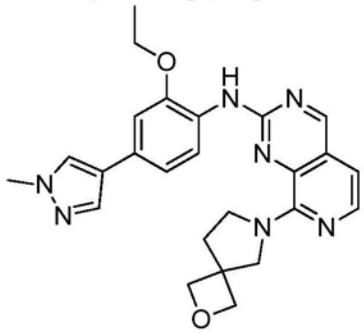
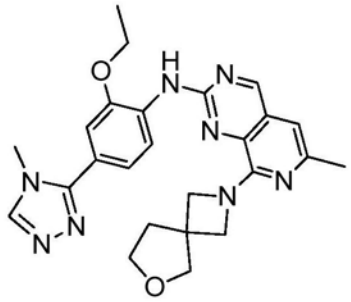
[1298]

154	N^2-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (td, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (td, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 12.3, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 4H), 1.65 (ddd, J = 12.2, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{25}H_{31}N_5NaO_3$ $[M+Na]^+$计算472.2319，发现472.2315。在130℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂123**)和(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺持续18小时和纯化方法C。	0.007
155	N^2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N^8-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (br. d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (br. d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (br. s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{23}H_{27}N_8O_2$ $[M+H]^+$计算447.2251，发现447.2250。在130℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂118**)和(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺持续36小时和纯化方法A。	0.004

[1299]

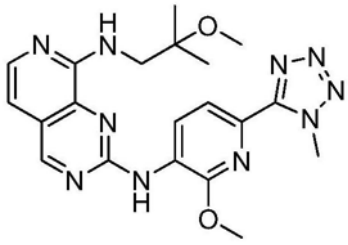
156	N^2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-N^8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (td, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 13.1, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (ddd, J = 12.3, 8.3, 6.9 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 12.3, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{29}N_8O_2$ $[M+H]^+$计算461.2408，发现461.2411。 在130℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂118**)和(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺持续36小时和纯化方法A。	0.005
157	*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.70 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z对$C_{24}H_{27}N_8O_2$ $[M+H]^+$计算459.2251，发现459.2247。 在130℃下使用8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂118**)和6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷草酸盐和三乙胺持续36小时和纯化方法A。	0.006
158	*N*2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5和2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{32}N_7O_2$$[M+H]^+$计算462.2612，发现462.2605。 在135℃下使用8-氯-*N*-(4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂121**)和2-甲氧基-2-甲基丙胺持续24小时和纯化方法D。	0.003

[1300]

159	*N*-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.84 (app s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.29 (br s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{28}N_7O_2$[M+H]$^+$计算458.2299, 发现458.2294。 使用8-氯-*N*-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂122**)和2-氧杂-6-氮杂螺[3,4]辛烷与三乙胺和纯化方法E。	0.005
160	*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 Mhz, 丙酮-d6): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (br s, 4H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{29}N_8O_2$[M+H]$^+$计算473.2408, 发现473.2409。 使用8-氯-*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(**制剂124**)和6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷与三乙胺和纯化方法F。	0.003

[1301] 实施例161：

[1302] N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N^2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1303] 

[1304] 方法7

[1305] 在0℃下将氢化钠(3.4mg,0.086mmol)添加到N-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)甲酰胺(制剂126,20mg,0.086mmol)在DMF(815μL)中的悬浮液中。在室温下搅拌20分钟之后,将溶液冷却至0℃并且添加N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂173,29.2mg,0.094mmol)。然后,使反应在室温下搅拌18小时。添加2M含水的NaOH(0.25mL)和MeOH(0.25mL)并且使反应混合物在室温下搅拌1小时。然后,将反应混合物在真空中浓缩并且使残留物在DCM和水之间分配。水层用DCM萃取并且合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中浓缩。残留物使用以DCM/EtOAc(80/

20至67/33)洗脱的Biotage硅胶柱色谱法、随后使用DCM和在MeOH中的1M氨的混合物经过SCX-2柱洗脱纯化以提供作为黄色固体的标题产物(22mg,59%)。

[1306] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.05(s,1H),9.04(d,J=8.2Hz,1H),8.09-8.12(m,2H),7.95(d,J=5.7Hz,1H),6.78-6.82(m,2H),4.55(s,3H),4.18(s,3H),3.66(d,J=5.2Hz,2H),3.39(s,3H),1.34(s,6H)。

[1307] HRMS(ESI)对$C_{20}H_{25}N_{10}O_2[M+H]^+$计算,437.2156,发现:437.2154。

[1308] MPS1 IC50(μM):0.031。

[1309] 根据上文的方法7(实施例161)使用在DMF或THF中的如描述的合适的吡啶并[3,4-d]嘧啶和甲酰胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

[1310] 方法A:用在DCM中的1-10%EtOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用水/MeOH(90/10至0/100,含有0.1%甲酸)洗脱的制备性HPLC。

[1311] 方法B:用水/MeOH(60/40至0/100,含有0.1%甲酸)洗脱的制备性HPLC,随后是用1:1DCM:EtOAc洗脱、随后用在DCM中的3-5%EtOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[1312] 方法C:用水/MeOH(60/40至0/100,含有0.1%甲酸)洗脱的制备性HPLC。

[1313] 方法D:用在环己烷中的50-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后使用在MeOH中的1M NH_3经过SCX柱洗脱,随后是用在DCM中的0-10%MeOH或在环己烷中的0-40%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

[1314] 方法E:用在EtOAc中的0-15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后使用在MeOH中的0.7M NH_3经过SCX柱洗脱。

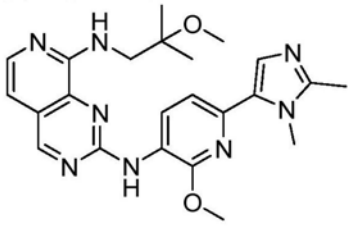
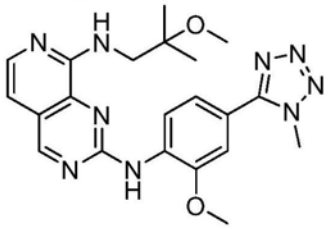
[1315] 方法F:用在环己烷中的0-80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后使用在MeOH中的0.7M NH_3经过SCX柱洗脱。

[1316] 方法G:用在水中的0-50%MeCN洗脱的反相色谱法,随后是用在环己烷中的0-20%EtOAc或在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

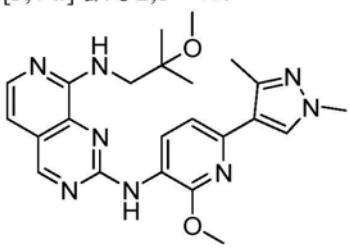
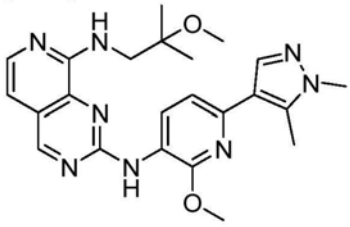
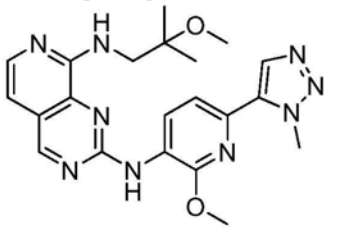
[1317] 方法H:用在环己烷中的20-60%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用在水中的0-75%MeCN洗脱的反相色谱法。

[1318] 方法I:用在环己烷中的20-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法

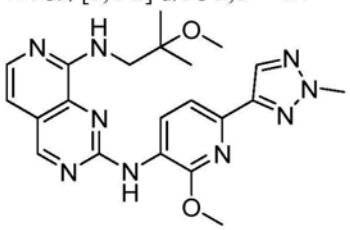
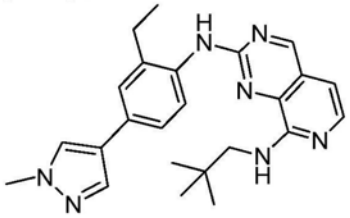
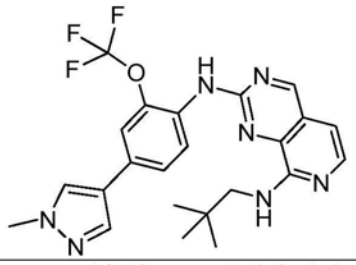
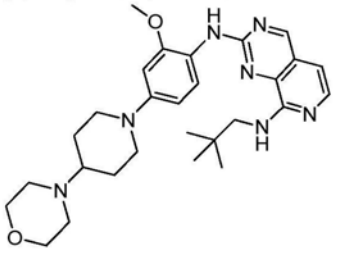
[1319]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
162	N^2-(6-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 5.3Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 5.3Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2[M+H]^+$计算449.2408，发现449.2399。 使用*N*-(6-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺(**制剂130**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和纯化方法A。	0.003
163	N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N^2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.9Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 5.1Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.1Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{21}H_{26}N_9O_2[M+H]^+$计算436.2204，发现436.2195。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基)甲酰胺(**制剂131**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)。	0.002

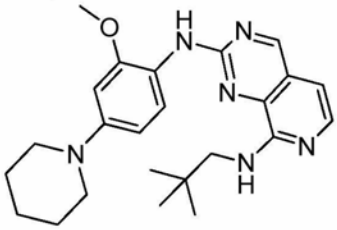
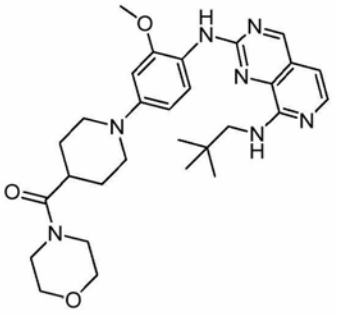
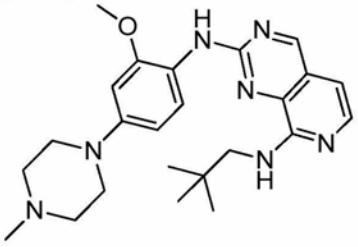
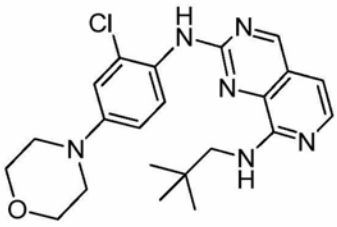
[1320]

164	N^2-(6-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 5.2Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2[M+H]^+$计算449.2408，发现449.2408。 使用*N*-(6-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺(**制剂132**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和纯化方法B。	0.003
165	N^2-(6-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 5.2Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2[M+H]^+$计算449.2408，发现449.2404。 使用*N*-(6-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺(**制剂133**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和纯化方法C。	0.003
166	N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N^2-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{21}H_{26}N_9O_2[M+H]^+$计算436.2204，发现436.2210。 使用*N*-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)甲酰胺(**制剂134**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和纯化方法C。	0.003

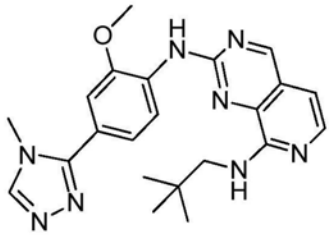
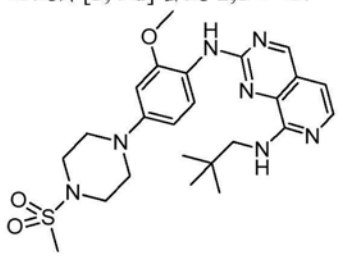
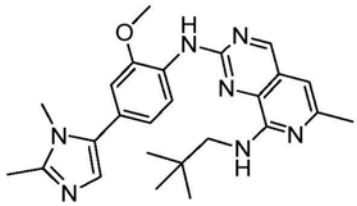
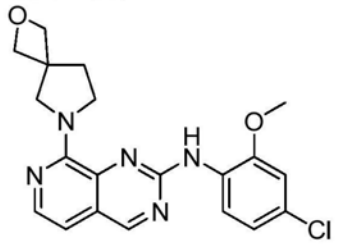
[1321]

167	N^8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N^2-(2-甲氧基-6-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 5.2Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.7Hz, 1H),4.28 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{21}H_{26}N_9O_2[M+H]^+$计算436.2204，发现436.2209。 使用*N*-(2-甲氧基-6-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)甲酰胺(**制剂135**)和*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和纯化方法C。	0.023
168	*N*2-(2-乙基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (3H, s), 3.29 (2H, s), 2.75 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (9H, s)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{30}N_7$ $[M+H]^+$计算416.2557，发现416.2540。 使用*N*-(2-乙基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(**制剂136**)和-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法D。	0.027
169	*N*2-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.20 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (app s, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.04 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{25}F_3N_7O[M+H]^+$计算472.2067，发现472.2054。 使用*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)甲酰胺(**制剂137**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法D。	0.048
170	*N*2-(2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 6H), 3.38 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.77 (dt, *J* = 12.0, 1.5 Hz, 3H), 2.14 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{28}H_{40}N_7O_2[M+H]^+$计算506.3238，发现506.3232。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂138**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法E。	0.004

[1322]

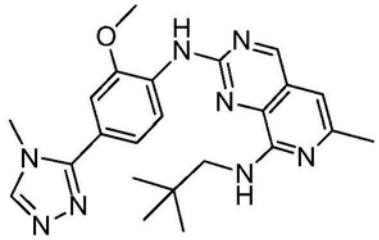
171	*N*2-(2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.77 (app五重峰, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{33}N_6O$[M+H]$^+$计算421.271, 发现421.2722。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂139**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法F。	0.065
172	(1-(3-甲氧基-4-((8-(新戊基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 8H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{29}H_{40}N_7O_3$[M+H]$^+$计算534.3187, 发现534.3182。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂140**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法E。	0.012
173	*N*2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (br s, 2H), 3.22 (app t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.67 (app t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{34}N_7O$ [M+H]$^+$计算436.2819, 发现436.2815。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂141**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法G。	0.004
174	*N*2-(2-氯-4-吗啉基苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{22}H_{28}ClN_6O$[M+H]$^+$计算427.2008, 发现427.2001。 使用*N*-(2-氯-4-吗啉基苯基)甲酰胺(**制剂142**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法H。	0.010

[1323]

175	*N*2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.10 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{22}H_{27}N_8O[M+H]^+$计算419.2302，发现419.2288。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂221**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法G。	0.002
176	*N*2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): 9.02 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{34}N_7O_3S[M+H]^+$计算500.2438，发现500.2423。 使用*N*-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂143**)和2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂47**)和纯化方法I。	0.003
177	*N*2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.5和2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{32}N_7O[M+H]^+$计算446.2663，发现446.2648。 使用*N*-(4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂55**)和6-甲基-2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂54**)和纯化方法E。	0.005
178	N-(4-氯-2-甲氧基苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.3 (s, 2H), 4 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{20}H_{21}ClN_5O_2[M+H]^+$计算398.1378，发现398.1375。 使用N-(4-氯-2-甲氧基苯基)甲酰胺和6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(**制剂220**)和纯化方法F。	0.024

[1324] 实施例179：

[1325] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[1326] 

[1327] 方法8

[1328] 向6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂54,40mg,0.130mmol)在DMSO(7mL)中的溶液添加N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制剂221,36mg,0.156mmol)和Cs_2CO_3(85mg,0.259mmol)。将反应混合物加热至100℃持续18小时。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(40mL)和水(40mL)稀释。水层用DCM(40mL)再萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过使用在MeOH中的1M NH_3经过SCX-2柱洗脱纯化以提供标题化合物(6.7mg,48%)。

[1329] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ9.05(s,1H),8.75(d,J=8.5Hz,1H),8.56(s,1H),7.42(d,J=2.0Hz,1H),7.34(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),6.71(d,J=1.0Hz,1H),4.07(s,3H),3.87(s,3H),3.48(s,2H),2.44(app s,3H),1.10(s,9H)。

[1330] HRMS(ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O[M+H]^+$计算433.2459,发现433.2447。

[1331] MPS1 IC50(μM):0.002。

[1332] 根据上文的方法8(实施例179)使用如描述的合适的吡啶并[3,4-d]嘧啶和甲酰胺或苯胺制备以下的实施例。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化,并且必要时残留物使用在MeOH中的1M或7M NH_3经过SCX-2柱洗脱。

[1333] 方法A:用在EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

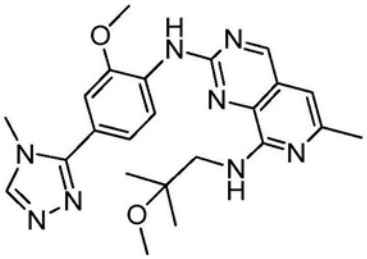
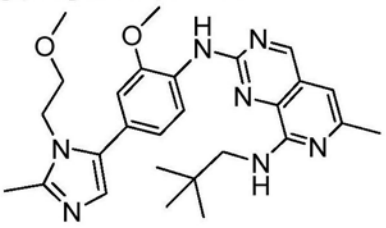
[1334] 方法B:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1335] 方法C:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用MeOH/水洗脱的反相色谱法。

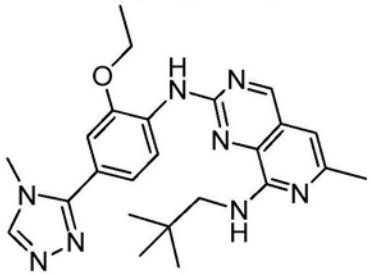
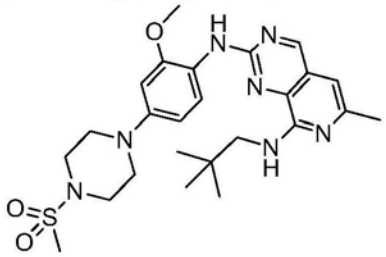
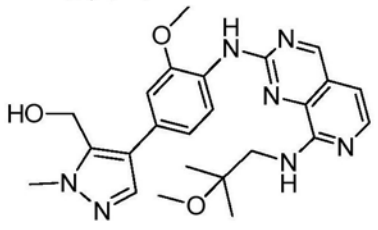
[1336] 方法D:用在EtOAc/DCM 1/1中的3%MeOH或在EtOAc中的6%MeOH洗脱的制备性TLC。

[1337] 方法E:使用在氯仿中的50%MeOH、随后在7N NH_3/MeOH中的50%氯仿经过SCX-2柱洗脱。

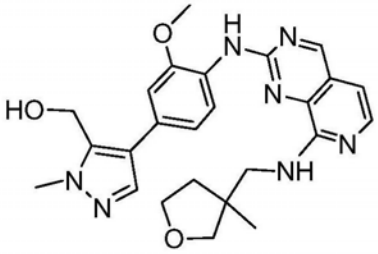
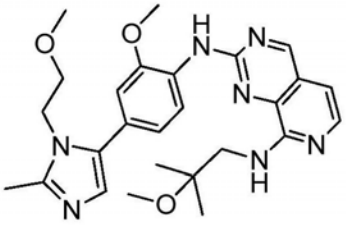
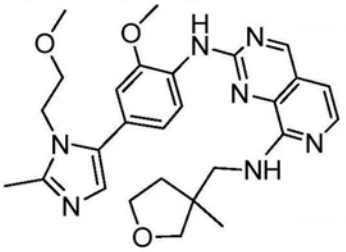
[1338]

实施例编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50(μM)
180	*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-*N*2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, 丙酮-d6): δ 9.11 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.75 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2$[M+H]$^+$计算449.2408, 发现449.2404。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂172**)和*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂221**)持续18小时。	0.003
181	*N*2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-6-甲基-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{27}H_{36}N_7O_2$[M+H]$^+$计算490.2925, 发现490.2921。 在120℃下使用6-甲基-2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂54**)和*N*-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺(**制剂144**)持续18小时和纯化方法A。	0.0194

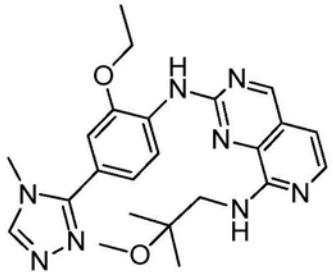
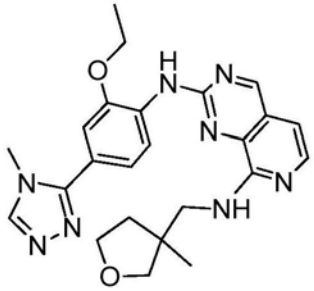
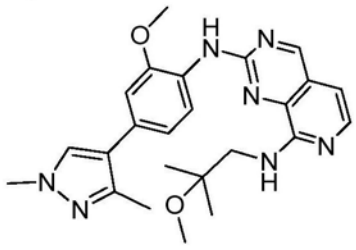
[1339]

182	*N*2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, 丙酮-d6): δ 9.11 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{31}N_8O[M+H]^+$计算447.2615, 发现447.2629。 在120℃下使用6-甲基-2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂54**)和*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂150**)持续18小时和纯化方法B。	0.003
183	*N*2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-*N*8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41-3.40 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{36}N_7O_3S[M+H]^+$计算514.2595, 发现514.2613。 在120℃下使用6-甲基-2-(甲基磺酰基)-*N*-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂54**)和*N*-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺(**制剂143**)持续18小时和纯化方法B。	0.016
184	(4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{30}N_7O_3[M+H]^+$计算465.2433, 发现465.2426。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和甲酸(4-(4-甲酰氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯(**制剂145**)持续18小时和纯化方法B。	0.002

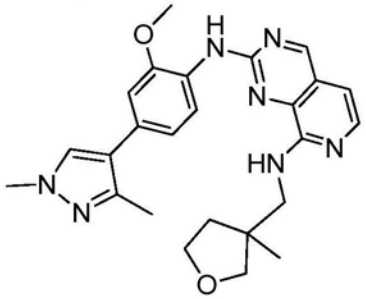
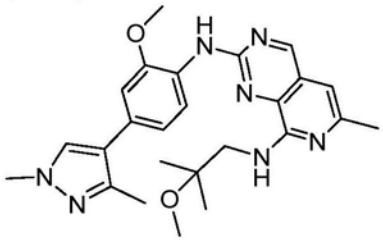
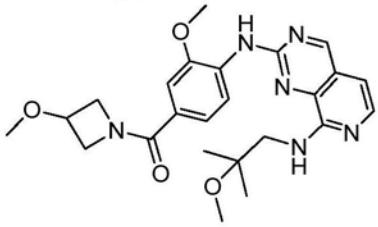
[1340]

185	(4-(3-甲氧基-4-((8-(((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。HRMS (ESI)对$C_{25}H_{30}N_7O_3[M+H]^+$计算476.2405，发现476.2398。使用2-(甲基磺酰基)-*N*-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂174**)和甲酸(4-(4-甲酰氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯(**制剂145**)和在120℃下持续18小时和纯化方法B。	0.001
186	*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-*N*2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。HRMS (ESI)对$C_{26}H_{34}N_7O_3[M+H]^+$计算492.2718，发现492.2714。在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和*N*-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺(**制剂144**)持续18小时和纯化方法B。	0.004
187	*N*2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)-*N*8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.05 (td, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。HRMS (ESI)对$C_{27}H_{34}N_7O_3[M+H]^+$计算504.2718，发现504.2717。在120℃下使用2-(甲基磺酰基)-*N*-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂174**)和*N*-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺(**制剂144**)持续18小时和纯化方法A。	0.002

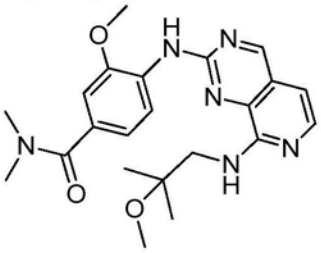
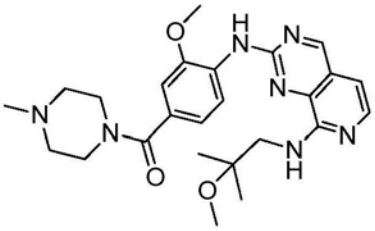
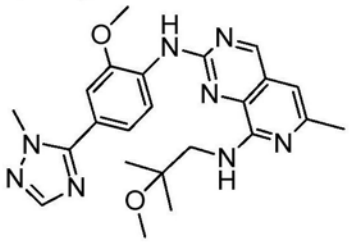
[1341]

188	*N*2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2[M+H]^+$计算449.2408，发现449.2392。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂150**)持续18小时和纯化方法B。	0.002
189	*N*2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-*N*8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (td, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{29}N_8O_2[M+H]^+$计算461.2408，发现461.2404。 在120℃下使用2-(甲基磺酰基)-*N*-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂174**)和*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂150**)持续18小时和纯化方法B。	0.001
190	*N*2-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{30}N_7O_2[M+H]^+$计算448.2455，发现448.2459。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和*N*-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂76**)持续18小时和纯化方法B。	0.003

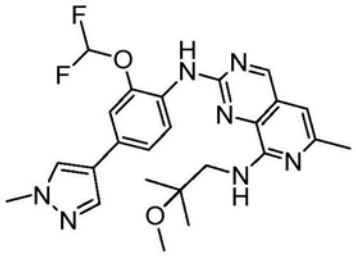
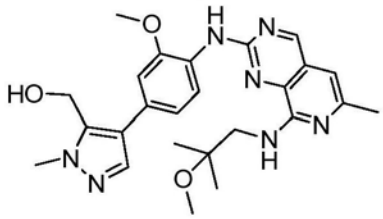
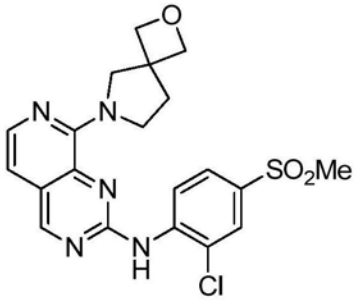
[1342]

191	*N*2-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-*N*8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 8.0, 5.5, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (td, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.60 (q, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.28 (s, 3H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{30}N_7O_2[M+H]^+$计算460.2455，发现460.2450。 在120℃下使用2-(甲基磺酰基)-*N*-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂174**)和*N*-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂76**)持续18小时和纯化方法B。	0.002
192	*N*2-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{32}N_7O_2[M+H]^+$计算462.2612，发现462.2613。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂172**)和*N*-(4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂76**)持续18小时和纯化方法B。	0.005
193	(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.62 (br m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{31}N_6O_4[M+H]^+$计算467.2401，发现467.2397。 在120℃下使用N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和*N*-(2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)甲酰胺(**制剂129**)持续18小时和纯化方法B。	0.004

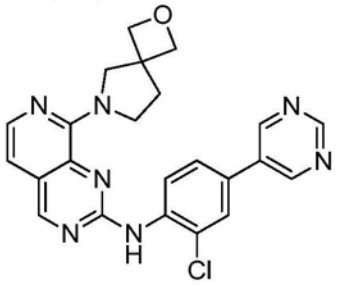
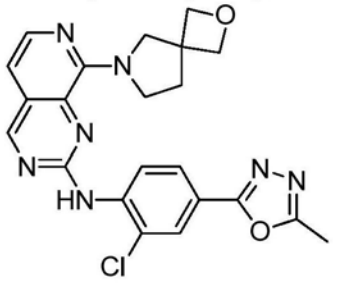
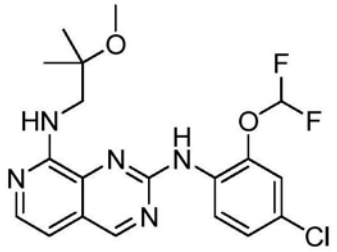
[1343]

194	3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 1.32 (s, 6H)。HRMS (ESI)对$C_{22}H_{29}N_6O_3$[M+H]$^+$计算425.2296, 发现425.2289。在120℃下使用N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和4-甲酰氨基-3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺(**制剂146**)持续18小时和纯化方法B。	0.011
195	(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 	1H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。HRMS (ESI)对$C_{25}H_{34}N_7O_3$[M+H]$^+$计算480.2718, 发现480.2711。在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)甲酰胺(**制剂147**)持续18小时和纯化方法B。	0.008
196	*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-*N*2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H)。HRMS (ESI)对$C_{23}H_{29}N_8O_2$[M+H]$^+$计算449.2408, 发现449.2391。在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂172**)和*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)甲酰胺(**制剂127**)持续18小时。	0.020

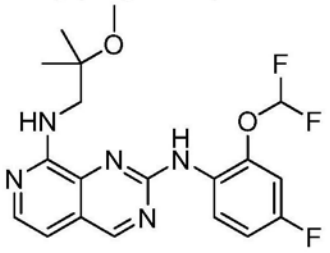
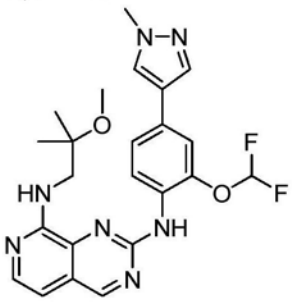
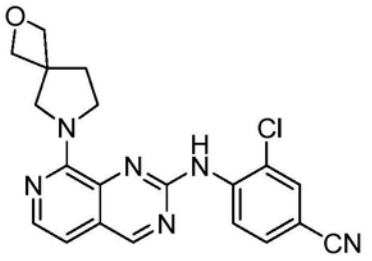
[1344]

197	*N*2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-*N*8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{24}H_{28}F_2N_7O_2[M+H]^+$计算484.2267, 发现484.2246。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂172**)和*N*-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(**制剂149**)持续18小时和纯化方法B。	0.034
198	(4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{25}H_{32}N_7O_3[M+H]^+$计算478.2561, 发现478.2546。 在120℃下使用*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂172**)和甲酸(4-(4-甲酰氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯(**制剂145**)持续18小时和纯化方法B。	0.009
199	*N*-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)): δ 9.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.2. 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{20}H_{21}ClN_5O_3S[M+H]^+$计算446.1048, 发现446.1053。 在120℃下使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(**制剂220**)和2-氯-4-(甲基磺酰基)苯胺和纯化方法D。	0.025

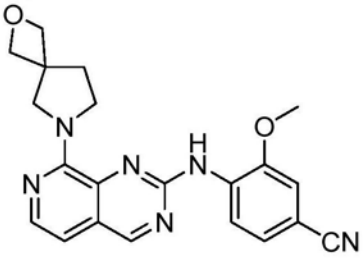
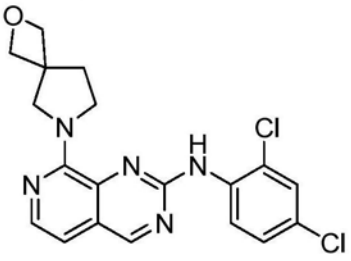
[1345]

200	*N*-(2-氯-4-(嘧啶-5-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.21 (br s, 3H), 9.20 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{21}ClN_7O[M+H]^+$计算446.1491, 发现446.1498。 使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(**制剂220**)和2-氯-4-(嘧啶-5-基)苯胺(**WO2012123745 A1**)和纯化方法D。	0.006
201	*N*-(2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz), 8.05 -7.99 (m, 2H), 7.89 (d, J = 5.6 Hz), 6.94 (d, J = 5.5 Hz), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{22}H_{21}ClN_7O_2[M+H]^+$计算450.1440, 发现450.1431。 使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(**制剂220**)和2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺(**制剂157**)和纯化方法D。	0.040
202	N2-(4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.16 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{19}H_{21}ClF_2N_5O_2$ $[M+H]^+$计算424.1346, 发现424.1356。 在120℃下使用N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和N-(4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)甲酰胺(**制剂151**)持续1小时和纯化方法E。	0.070

[1346]

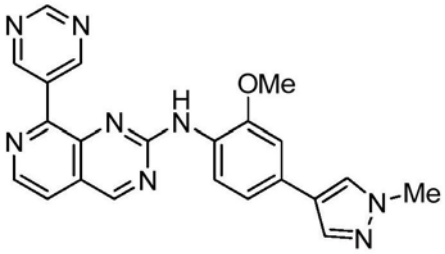
203	N2-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 9.5, 6 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s 1H), 7.02 – 7 (m, 2H), (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 2H), 1H), 6.62 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{19}H_{21}F_3N_5O_2[M+H]^+$计算408.1642, 发现408.1659。 在120℃下使用N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和N-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)甲酰胺(**制剂152**)持续1小时和纯化方法E。	0.046
204	N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.62 (s 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。 HRMS (ESI)对$C_{23}H_{26}F_2N_7O_2[M+H]^+$计算470.2111, 发现470.2118。 在120℃下使用N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(**制剂173**)和N-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(**制剂149**)持续1小时和纯化方法A。	0.002
205	4-(8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-3-氯苯甲腈 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.6 (dd, J = 8.7,1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{20}H_{18}ClN_6O[M+H]^+$计算393.1225, 发现393.1219。 在120℃下使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3,4]辛烷(**制剂220**)和4-氰基-2-氯苯胺持续1小时和纯化方法A。	0.087

[1347]

206	4-(8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基氨基)-3-甲氧基苯甲腈 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05(s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI)对$C_{21}H_{21}N_6O_2[M+H]^+$计算389.1721, 发现389.1715。 在120℃下使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3,4]辛烷(**制剂220**)和N-(4-氰基-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂148**)持续1小时和纯化方法A。	0.017
207	N-(2,4-二氯苯基)-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.3 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。 HRMS (ESI) MS m/z $C_{19}H_{18}Cl_2N_5O$ $[M+H]^+$ 398.1378, 发现398.1375。 在120℃下使用6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3,4]辛烷(**制剂220**)和N-(2,4-二氯苯基甲酰胺(**制剂153**)持续1小时和纯化方法A。	0.094

[1348] 实施例208：

[1349] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(嘧啶-5-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1350] 

[1351] 将8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94,36mg,0.1毫摩尔)和嘧啶-5-硼酸(18mg,0.14毫摩尔)与碳酸钾(50mg,0.36毫摩尔)和四(三苯基膦)钯(0)(6mg,0.0005毫摩尔)溶解在DMF(0.8mL)中并且放置在氩气下并且混合物在微波辐照下在150℃下加热30分钟。反应用乙酸乙酯(20mL)稀释并且用水(7mL)洗涤。水层用乙酸乙酯(10mL)反洗。合并的有机层用水(2×10mL)洗涤并且用盐水洗涤,然后干燥并且在真空中浓缩。残留物使用以2:1乙酸乙酯:乙醇洗脱的制备性TLC、随后从EtOAc的重结晶纯化以提供标题化合物(12mg,33%)。

[1352] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.65(s,2H),9.38(s,1H),9.24(s,1H),8.65(d,J=

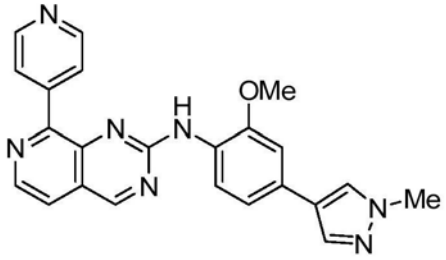
5.04Hz,1H),8.52(d,J＝8.51Hz,1H),8.19(br s,1H),7.78(d,J＝0.95Hz,1H),7.64(s,1H),7.62(d,J＝5.04Hz,1H),7.12(dd,J＝1.89,8.51Hz,1H),7.03(d,J＝1.89Hz,1H),4.00(s,3H),3.98(s,3H)。

[1353] HRMS(ESI)对$C_{22}H_{19}N_8O[M+H]^+$计算411.1676,发现411.1688。

[1354] MPS1 IC50(μM):0.200。

[1355] 实施例209:

[1356] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-(吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺吡啶-4-基硼酸盐

[1357] 

[1358] 根据用于实施例208的描述的方法使用8-氯-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(实施例94)和吡啶-4-硼酸在100℃、110℃、120℃和130℃中的每个下制备标题化合物持续30分钟。

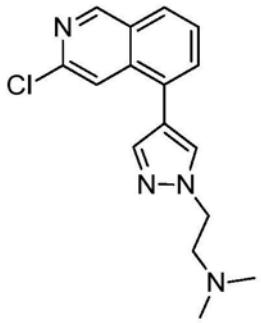
[1359] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.22(s,1H),8.84(d,J＝5.99Hz,2H),8.63(d,J＝5.36Hz,1H),8.19(d,J＝6.31Hz,2H),7.76(d,J＝0.63Hz,1H),7.64(s,1H),7.61(d,J＝5.36Hz,1H),7.03(dd,1.89,6.31Hz,1H),7.02(s,1H),4.00(s,3H),3.98(s,3H)。

[1360] HRMS(ESI)对$C_{23}H_{20}N_7O[M+H]^+$计算410.1724,发现410.1722。

[1361] MPS1 IC50(μM):0.007。

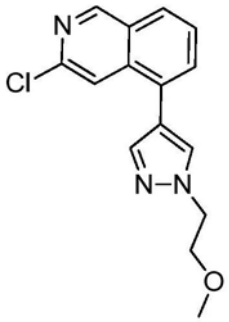
[1362] 制备方法

[1363] 制剂1:2-(4-(3-氯异喹啉-5-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺

[1364] 

[1365] 3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂3,28mg,0.122mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐(35.1mg,0.244mmol)和K_2CO_3(50.5mg,0.366mmol)在DMF(4mL)中的混合物在190℃下在微波辐照下搅拌90分钟。反应混合物用EtOAc稀释,通过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱纯化并且在真空中浓缩以提供在没有另外纯化的情况下在下一个步骤中使用的作为黄色的油的标题化合物。

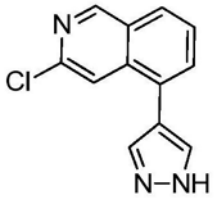
[1366] 制剂2:3-氯-5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)异喹啉

[1367] 

[1368] 向3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)异喹啉(制剂3,10mg,0.42mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加NaH(60％,28mg,0.122mmol)。在室温下搅拌15分钟之后,添加1-溴-2-甲氧基乙烷(25.4mg,0.183mmol)并且使反应混合物在80℃下搅拌60分钟。反应用盐水稀释并且用EtOAc萃取,有机层用Na_2SO_4干燥并且在真空中浓缩以提供在没有另外纯化的情况下在下一个步骤中使用的标题化合物(15mg)。

[1369] LCMS(ESI)Rt＝2.37分钟MS m/z 288$[M+H]^+$。

[1370] 制剂3:3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)异喹啉

[1371] 

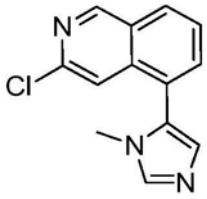
[1372] 方法9

[1373] 5-溴-3-氯异喹啉(522mg,2.15mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(697mg,2.37mmol)、Pd(dppf)Cl_2•DCM(182mg,0.22mmol)和Na_2CO_3(2M,2.2mL,4.30mmol)在DME(10mL)中的悬浮液在130℃下在微波辐照下搅拌120分钟。将反应混合物过滤并且在真空中浓缩。残留物使用以在环己烷中的在20-30％之间EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(182mg,37％)。

[1374] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ9.15(d,J＝0.9Hz,1H),8.09(dt,J＝8.4,1.1Hz,1H),8.04(s,宽峰,1H),8.01(t,J＝0.9Hz,1H),7.87(s,宽峰,1H),7.84(dd,J＝7.1,1.2Hz,1H),7.72(dd,J＝8.3,7.2Hz,1H)。

[1375] LCMS(ESI)Rt＝2.17分钟MS m/z 230$[M+H]^+$。

[1376] 制剂4:3-氯-5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)异喹啉

[1377] 

[1378] 方法10

[1379] 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉(制剂16,40mg,0.14mmol)、5-碘-1-甲基-1H-咪唑(43mg,0.21mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(16mg,0.014mmol)、CsF(63mg,0.41mmol)在DME/MeOH(3/1mL)中的悬浮液在150℃下在微波辐照下搅拌60分钟。将

反应混合物过滤并且在真空中浓缩。残留物使用以在EtOAc中的0-4％MeOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(12mg,36％)。

[1380] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.17(d,J＝0.9Hz,1H),8.17-8.03(m,1H),7.80-7.67(m,3H),7.61(t,J＝0.9Hz,1H),7.22(d,J＝1.2Hz,1H),3.49(s,3H)。

[1381] LCMS(ESI)Rt＝0.90分钟MS m/z 244$[M+H]^+$。

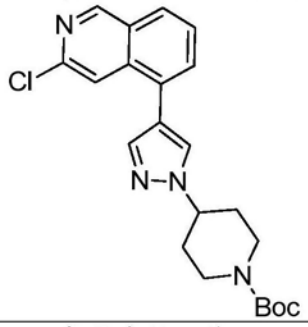
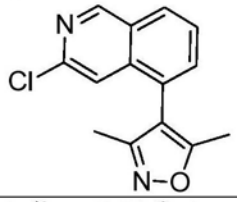
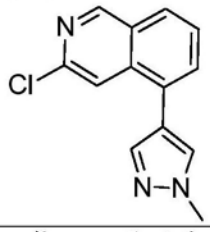
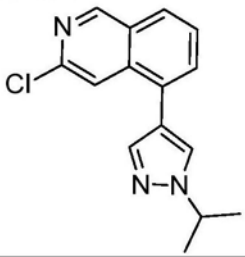
[1382] 根据上文的方法9或10(制剂3或4)使用如描述的合适的氯异喹啉和合适的交叉偶联配对物(cross-coupling partner)制备以下的制剂。

[1383] 根据描述的方法或如下文描述的方法纯化制剂：

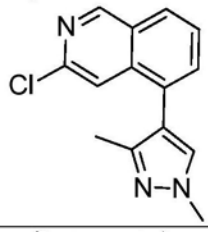
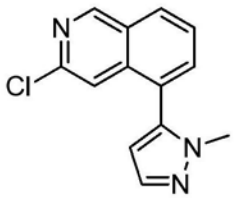
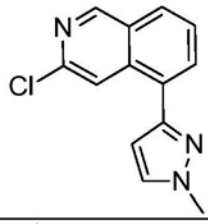
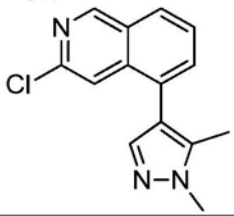
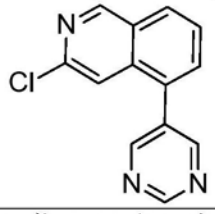
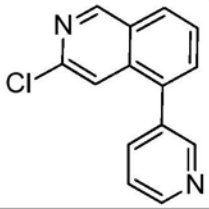
[1384] 方法A:用在环己烷中的30-35％EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[1385] 方法B:用在环己烷中的50％EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

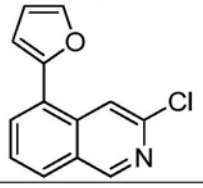
[1386]

制剂编号	名称/结构	数据
5	4-(4-(3-氯异喹啉-5-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 3H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。 LCMS (ESI) Rt=2.83 分钟 MS m/z 413 $[M+H]^+$。 在方法 9 中使用 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。
6	4-(3-氯异喹啉-5-基)-3,5-二甲基异噁唑 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.42 分钟 MS m/z 259 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 110℃下使用 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑持续 90 分钟。
7	3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 4.07 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.30 分钟 MS m/z 244 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 110℃下使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑持续 120 分钟。
8	3-氯-5-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=2.56 分钟 MS m/z 272 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 110℃下使用 1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑持续 60 分钟。

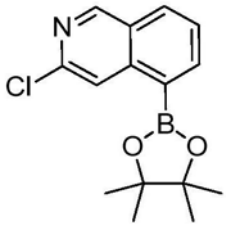
[1387]

9	3-氯-5-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.39 分钟 MS m/z 258 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 130℃下使用 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑持续 60 分钟。
10	3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.34分钟 MS m/z 244 $[M+H]^+$。 在方法9中使用5-溴-3-氯异喹啉和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑和纯化方法A。
11	3-氯-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.38 分钟 MS m/z 244 $[M+H]^+$。 在方法 10 中使用 3-碘-1-甲基-1*H*-吡唑和纯化方法 A。
12	3-氯-5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.38分钟 MS m/z 258 $[M+H]^+$。 在方法9中使用5-溴-3-氯异喹啉和1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑和纯化方法A。
13	3-氯-5-(嘧啶-5-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.14 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.03分钟 MS m/z 242 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 110℃下使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶持续 60 分钟。
14	3-氯-5-(吡啶-3-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.81 – 8.68 (m, 2H), 8.10 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 7.7, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 3H), 7.49 (ddd, *J* = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.04 分钟 MS m/z 241 $[M+H]^+$。 在方法 9 中在 110℃下使用吡啶-3-基硼酸持续 60 分钟。

[1388]

15	3-氯-5-(呋喃-2-基)异喹啉 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 3.4, 0.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H)。 LCMS (ESI) MS m/z 230 $[M+H]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 对 $C_{13}H_9ClNO[M+H]^+$计算 230.0367, 发现 230.0343。 在方法 9 中在 105℃下使用呋喃-2-基硼酸持续 1 小时。

[1389] 制剂16:3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉

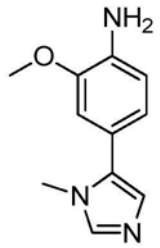
[1390] 

[1391] 5-溴-3-氯异喹啉(63mg,0.41mmol)、KOAc(63mg,0.41mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM(22mg,0.03mmol)和双戊酰二硼(63mg,0.41mmol)在DMF(8mL)中的混合物在100℃下在微波辐照下搅拌60分钟。将反应混合物过滤,用NaCl溶液稀释并且用EtOAc萃取。粗品通过用20%EtOAc/环己烷洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色的油的标题化合物(170mg,41%)。

[1392] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.06(d,J=0.9Hz,1H),8.66-8.64(m,1H),8.31(dd,J=6.9,1.4Hz,1H),8.15-7.96(m,1H),7.60(dd,J=8.2,6.9Hz,1H),1.44(s,12H)。

[1393] LCMS(ESI)Rt=3.02分钟MS m/z 290$[M+H]^+$。

[1394] 制剂17:2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯胺

[1395] 

[1396] 方法11

[1397] 5-溴-1-甲基-1H-咪唑(228mg,1.42mmol)、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(423mg,1.70mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(164mg,0.142mmol)和CsF(645mg,4.25mmol)在DME/MeOH(9/3mL)中的悬浮液在150℃下在微波辐照下搅拌60分钟。将反应混合物过滤并且在真空中浓缩。残留物使用以在EtOAc中的在0-4%之间的MeOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(137mg,48%)。

[1398] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.56(s,1H),7.02(s,1H),6.81-6.76(m,3H),3.95(s,宽峰,2H),3.88(s,3H),3.64(s,3H)。

[1399] LCMS(ESI)Rt=0.43分钟MS m/z 204$[M+H]^+$。

[1400] 根据上文的方法11(制剂17)使用如描述的合适的苯胺和杂环交叉偶联配对物制备以下的制剂。

[1401] 根据描述的方法或如下文描述的方法纯化制剂:

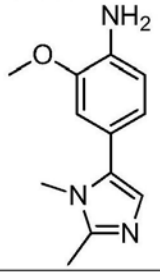
[1402] 方法A:用在环己烷中的40％EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[1403] 方法B:反应混合物用EtOAc稀释并且过滤。有机层用2M HCl萃取。合并的水层用EtOAc洗涤并且用固体$NaHCO_3$碱化。产生的水溶液用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥并且在真空中浓缩以提供标题化合物,且没有另外的纯化。

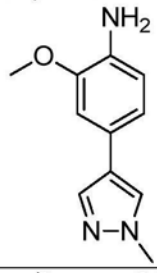
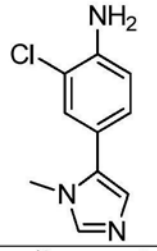
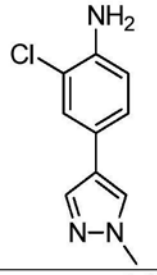
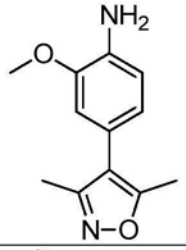
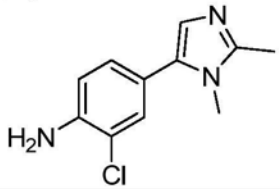
[1404] 方法C:方法B,随后是用在环己烷中的在25-40％之间的EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

[1405] 方法D:用在DCM中的1-5％MeOH洗脱的Biotage硅胶柱色谱法。

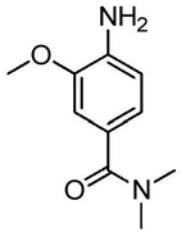
[1406]

制剂编号	名称/结构	数据
18	4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.77 (s, 1H), 6.65 - 6.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=0.49 分钟 MS m/z 218 $[M+H]^+$。 使用 5-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑。

[1407]

19	2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 宽峰, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=0.95分钟 MS m/z 204 $[M+H]^+$。 使用 4-溴-2-甲氧基苯胺和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和纯化方法 A。
20	2-氯-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 宽峰, 2H), 3.61 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=0.79 分钟 MS m/z 208 $[M+H]^+$。 在 140℃下在 DME 中使用 5-碘-1-甲基-1H-咪唑。
21	2-氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.91 分钟 MS m/z 208 $[M+H]$+。 在 100℃下在 THF 中使用 4-溴-2-氯苯胺和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和纯化方法 B。
22	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (s, 宽峰, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.48 分钟 MS m/z 219 $[M+H]^+$。 在 120℃下使用 4-溴-2-甲氧基苯胺和 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑持续 60 分钟和纯化方法 C。
23	2-氯-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=0.96 分钟 MS m/z 222 $[M+H]^+$。 在 150℃下使用 5-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑持续 10 分钟和纯化方法 D。

[1408] 制剂24:4-氨基-3-甲氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺

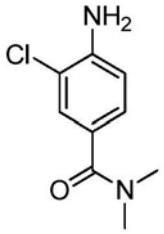
[1409] 

[1410] 将HATU(0.296g,0.778mmol)添加到4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(0.1g,0.598mmol)、DIPEA(0.156mL,0.897mmol)和二甲胺(在THF中的2M,0.598mL,1.196mmol)在THF(1.617ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌18小时。反应在EtOAc和水之间分配,有机层用水洗涤,经过Na_2SO_4干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用DCM/EtOAc 60/40至40/60洗脱的Biotage硅胶柱色谱法、随后经过用2M NH_3/MeOH洗脱的SCX-2柱过滤纯化以提供作为无色的油的标题化合物(69mg,59%)。

[1411] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.95(d,J=1.8Hz,1H),6.89(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),6.74(d,J=8.0Hz,1H),3.88(s,3H),3.08(s,6H)。

[1412] LCMS(ESI)Rt=0.96分钟MS m/z 195[M+H]$^+$。

[1413] 制剂25:4-氨基-3-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺

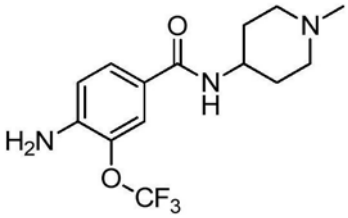
[1414] 

[1415] 标题化合物根据用于制剂24的描述的方法使用4-氨基-3-氯苯甲酸制备。添加含水的NaCl溶液并且将沉淀物过滤。滤液用乙酸乙酯萃取并且合并的有机相用盐水洗涤,经过无水Na_2SO_4干燥、过滤并且蒸发以提供标题化合物(265mg,99%)。

[1416] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),6.83(d,J=8.3Hz,1H),3.07(s,6H)。

[1417] LCMS(ESI)Rt=1.55分钟MS m/z 199[M+H]$^+$。

[1418] 制剂26:4-氨基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

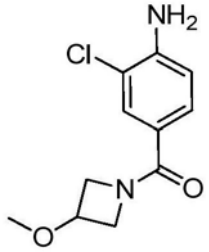
[1419] 

[1420] 标题化合物根据用于制剂25的描述的方法使用4-氨基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸和4-氨基-1-甲基哌啶制备。

[1421] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.66(s,宽峰,1H),7.63(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),3.85-3.74(m,1H),3.00-2.92(m,2H),2.69(s,3H),2.32-2.23(m,2H),1.86-1.74(m,2H),1.69-1.55(m,2H)。

[1422] LCMS(ESI)Rt=0.95分钟MS m/z 318[M+H]$^+$。

[1423] 制剂27:(4-氨基-3-氯苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

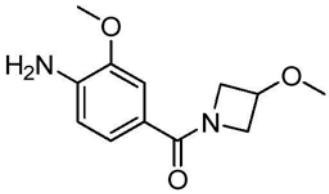
[1424] 

[1425] 标题化合物根据用于制剂25的描述的方法使用4-氨基-3-氯苯甲酸和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐制备。

[1426] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.39(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),6.74(d,J=8.3Hz,1H),4.45-4.35(m,4H),4.28-4.00(m,3H),3.32(s,3H)。

[1427] LCMS(ESI)Rt=1.68分钟MS m/z 241$[M+H]^+$。

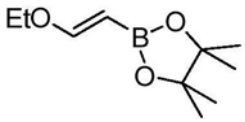
[1428] 制剂28:(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[1429] 

[1430] 在室温下将HATU(2.70g,7.10mmol)添加到4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(880mg,5.26mmol)、3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(0.971g,7.86mmol)和DIPEA(2.85mL,16.32mmol)在THF(15mL)中的溶液中。将THF在减压下除去,并且使残留物在EtOAc和饱和的含水$NaHCO_3$之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在DCM中的0至4%MeOH洗脱的第二色谱法纯化以提供标题化合物(728mg,59%)。

[1431] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.24(d,J=1.7Hz,1H),7.06(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),6.66(d,J=8.0Hz,1H),4.42(br s,2H),4.31-3.99(m,5H),3.91(s,3H),3.34(s,3H)。

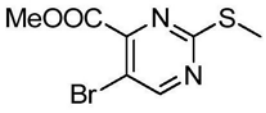
[1432] 制剂29:(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1433] 

[1434] 使乙氧基乙炔(在己烷中的60%w/w,30mL,154mmol)在DCM(230mL)中的溶液在0℃下冷却并且添加频哪醇硼烷(27mL,186mmol),随后添加$Cp_2Zr(H)Cl$(1.96g,7.60mmol)。允许混合物达到室温并且搅拌18小时。反应经过用在环己烷中的10%EtOAc洗脱的中性氧化铝的衬垫过滤以提供标题化合物(27.66g,91%)。

[1435] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.05(d,J=14.4Hz,1H),4.45(d,J=14.4Hz,1H),3.86(q,J=7.1Hz,2H),1.30(t,J=7.1Hz,3H),1.27(s,12H)。

[1436] 制剂30:5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯

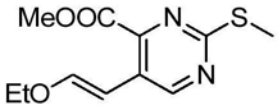
[1437] 

[1438] 5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸(7.64g,30.7mmol)在MeOH(60mL)中的溶液用硫酸(2mL)处理并且沸腾24小时。将混合物倾倒至冰水上并且用DCM萃取。DCM相用饱和的含水碳酸氢钠溶液洗涤、干燥并且蒸发以提供标题化合物(6.42g,80%)。

[1439] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.72(s,1H),4.01(s,3H),2.58(s,3H)。

[1440] LCMS(ESI)Rt=2.35分钟263$[M+H]^+$。

[1441] 制剂31:(E)-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯

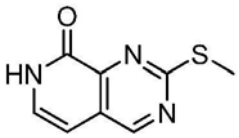
[1442] 

[1443] 将(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(制剂29,4.34g,21.91mmol)、5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂30,3.81g,14.48mmol)和Pd(dppf)Cl_2•DCM(505mg,0.618mmol)的溶液溶解在THF(45mL)和在水(15mL)中的2M碳酸钠中并且加热至65℃持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至10%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(2.30g,63%)。

[1444] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.67(s,1H),6.96(d,J=13.1Hz,1H),6.26(d,J=13.1Hz,1H),4.13-3.81(m,5H),2.60(s,3H),1.37(t,J=7.0Hz,3H)。

[1445] LCMS(ESI)Rt=2.49分钟MS m/z 255$[M+H]^+$。

[1446] 制剂32:2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

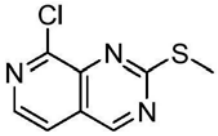
[1447] 

[1448] (E)-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂31,2.30g,9.04mmol)用在甲醇中的氨7M(45mL)处理并且在加盖的小瓶中加热至85℃持续18小时。将溶剂在减压下除去,并且产生的固体用TsOH一水化物(175mg,0.92mmol)处理,在甲苯(50mL)中悬浮并且加热至90℃持续2小时。将混合物浓缩并且残留物通过用在DCM中的0至5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(1.47g,84%)。

[1449] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO):δ9.21(s,1H),7.28(d,J=7.0Hz,1H),6.58(d,J=7.0Hz,1H),2.60(s,3H)。

[1450] LCMS(ESI)Rt=1.38分钟MS m/z 194$[M+H]^+$。

[1451] 制剂33:8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

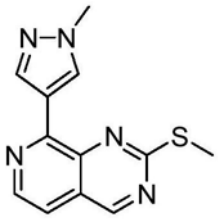
[1452] 

[1453] 将2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制剂32,1.47g,7.61mmol)在$POCl_3$(70mL)中的溶液加热至70℃持续18小时。将反应在减压下浓缩并且在EtOAc和饱和的含水$NaHCO_3$溶液之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(1.39g,86%)。

[1454] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.24(s,1H),8.43(d,J＝5.4Hz,1H),7.62(d,J＝5.4Hz,1H),2.77(s,3H)。

[1455] LCMS(ESI)Rt＝2.36分钟MS m/z 212$[M+H]^+$。

[1456] 制剂34:8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

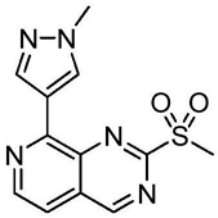
[1457] 

[1458] 将8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,480mg,2.268mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(940mg,4.52mmol)和Pd(dppf)Cl_2•DCM(100mg,0.122mmol)的溶液溶解在THF(15mL)和在水(5mL)中的2M碳酸钠中并且加热至65℃持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至4%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(658mg,定量)。

[1459] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.22(s,1H),8.67(s,1H),8.63-8.56(m,2H),7.47(d,J＝5.3Hz,1H),4.05(s,3H),2.78(s,3H)。

[1460] LCMS(ESI)Rt＝2.24分钟MS m/z 258$[M+H]^+$。

[1461] 制剂35:8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

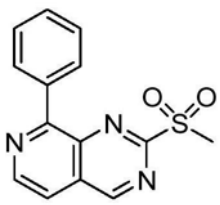
[1462] 

[1463] 8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂34,0.584g,2.27mmol)在DCM(22mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w,1.12g,4.98mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(408mg,62%)。

[1464] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.00(s,1H),8.91(d,J＝5.4Hz,1H),8.81(s,1H),8.53(s,1H),7.99(d,J＝5.4Hz,1H),3.99(s,3H),3.59(s,3H)。

[1465] LCMS(ESI)Rt＝1.60分钟MS m/z 290$[M+H]^+$。

[1466] 制剂36:2-(甲基磺酰基)-8-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶

[1467] 

[1468] 将8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,131mg,0.619mmol)、苯基硼酸

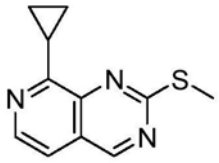
(150mg,1.230mmol)和Pd(dppf)Cl_2·DCM(25mg,0.031mmol)的溶液溶解在THF(3mL)和在水(1mL)中的2M碳酸钠中并且加热至60℃持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出粗制的硫化物(大约134mg)。

[1469] 粗制的硫化物(134mg,大约0.53mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w,260mg,1.157mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至60%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(78mg,经过两个步骤的44%)。

[1470] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.10(s,1H),9.09(d,J=5.4Hz,1H),8.27-8.16(m,3H),7.65-7.51(m,3H),3.50(s,3H)。

[1471] LCMS(ESI)Rt=1.89分钟MS m/z 286$[M+H]^+$。

[1472] 制剂37:8-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

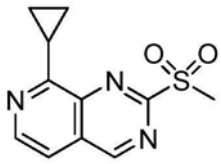
[1473] 

[1474] 将8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,20mg,0.094mmol)、环丙基硼酸(11mg,0.128mmol)、PCy_3(3mg,10.70μmol)、和$Pd(OAc)_2$(1mg,4.45μmol)的溶液溶解在甲苯/水6:1(1mL)中并且加热至95℃持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(13mg,62%)。

[1475] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.18(s,1H),8.46(d,J=5.4Hz,1H),7.37(d,J=5.5Hz,1H),3.46(tt,J=8.2,4.8Hz,1H),2.74(s,3H),1.34-1.27(m,2H),1.25-1.17(m,2H)。

[1476] LCMS(ESI)Rt=2.65分钟MS m/z 218$[M+H]^+$。

[1477] 制剂38:8-环丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

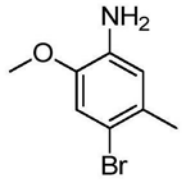
[1478] 

[1479] 8-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂37,127mg,0.584mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w,290mg,1.291mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用水洗涤,干燥并且在硅胶上浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至70%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(128mg,88%)。

[1480] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.99(s,1H),8.79(d,J=5.5Hz,1H),7.94(d,J=5.5Hz,1H),3.56(s,3H),3.49-3.39(m,1H),1.30-1.25(m,2H),1.24-1.20(m,2H)。

[1481] LCMS(ESI)Rt=1.49分钟MS m/z 250$[M+H]^+$。

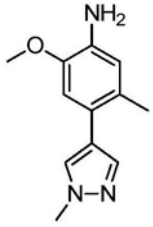
[1482] 制剂39:4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯胺

[1483] 

[1484] 在10分钟内向2-甲氧基-5-甲基苯胺(500mg,3.64mmol)在DMF(5mL)中的冷却的(0℃)溶液缓慢地添加N-溴代琥珀酰亚胺(662mg,3.72mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌18小时,同时缓慢地加温至室温。反应混合物用盐水(25mL)稀释并且用EtOAc(25mL)萃取。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(679mg,86%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ6.93(s,1H),6.62(d,J=0.5Hz,1H),3.83(s,3H),3.73(br s,2H),2.26(s,3H)。

[1485] LCMS(ESI)Rt=1.95分钟MS m/z 216.297$[M+H]^+$。

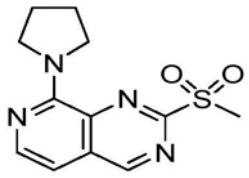
[1486] 制剂40:2-甲氧基-5-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

[1487] 

[1488] 向4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯胺(制剂39,350mg,1.620mmol)在EtOH(2.5mL)、甲苯(2.5mL)和水(2.5mL)中的溶液添加1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(404mg,1.944mmol)、碳酸钠(343mg,3.24mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(225mg,0.194mmol)。反应混合物在氮气下加热至80℃持续2.5小时。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(30mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(140mg,36%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.56(d,J=0.5Hz,1H),7.39(s,1H),6.75(s,1H),6.63(s,1H),3.96(s,3H),3.86(s,3H),3.76(br s,2H),2.27(s,3H)。

[1489] LCMS(ESI)Rt=1.13分钟MS m/z 218.30$[M+H]^+$。

[1490] 制剂41:2-(甲基磺酰基)-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

[1491] 

[1492] 方法12

[1493] 使8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,105mg,0.496mmol)和吡咯烷(425μL,5.08mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2.5mL)中的混合物在135℃下搅拌3小时。反应用饱和的含水$NaHCO_3$猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤、干燥并且浓缩以给出粗制的硫化物。

[1494] 粗制的硫化物(大约0.49mmol)在DCM(4mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(250mg,1.113mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。在室温下添加另外部分的mCPBA(77%w/w,60mg,0.27mmol)并且将混合物搅拌2小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有

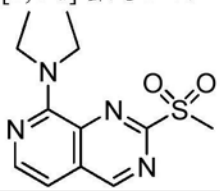
机层用饱和的含水$NaHCO_3$、盐水洗涤，干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至70％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(62mg，经过两个步骤的45％)。

[1495] ^1H NMR(500MHz，DMSO-d_6)：δ9.62(s，1H)，8.30(d，J＝5.4Hz，1H)，7.11(d，J＝5.5Hz，1H)，3.97(br s，4H)，3.45(s，3H)，1.98(s，4H)。

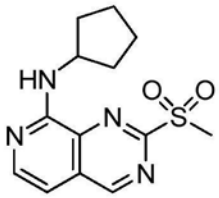
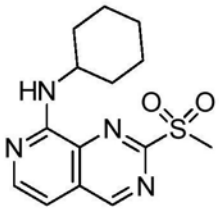
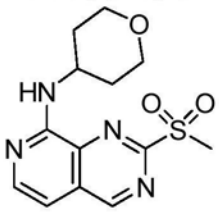
[1496] LCMS(ESI)Rt＝0.90分钟MS m/z 279$[M+H]^+$。

[1497] 根据方法12使用8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3，4-d]嘧啶(制剂33)和合适的胺制备以下的制剂。

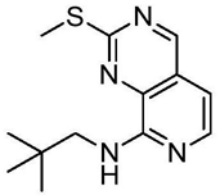
[1498]

制剂编号	名称/结构	数据
42	N,N-二乙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=1.48 分钟 MS m/z 281 $[M+H]^+$ 使用二乙胺。

[1499]

43	N-环戊基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 4H)。 LCMS (ESI) Rt 1.50 分钟 MS m/z 293 $[M+H]^+$。 使用环戊胺。
44	N-环己基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.20 分钟 MS m/z 307 $[M+H]^+$。 使用环己胺。
45	2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=1.36 分钟 MS m/z 309 $[M+H]^+$。 使用氨基四氢吡喃。

[1500] 制剂46:2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

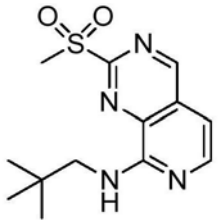
[1501] 

[1502] 向8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,1g,4.72mmol)在NMP(15mL)中的溶液添加新戊胺(5.5mL,4.72mmol)。将反应混合物加热至80℃持续20小时。反应混合物用饱和的含水$NaHCO_3$(50mL)和EtOAc(2×50mL)稀释。合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(915mg,74%)。

[1503] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.01(s,1H),8.01(d,J=6.0Hz,1H),6.76(d,J=6.0Hz,1H),6.72(br s,1H),3.46(d,J=6.0Hz,2H),2.67(s,3H),1.06(s,9H)。

[1504] LCMS(ESI)Rt=2.12分钟MS m/z 263.07$[M+H]^+$。

[1505] 制剂47:2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

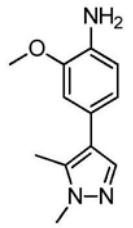
[1506] 

[1507] 向2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂46,1.0g,4.72mmol)在DCM(40mL)中的冷却的(0℃)溶液分批添加mCPBA(2.54g,11.34mmol)。将反应混合物搅拌18小时,同时缓慢地加温至室温。反应混合物用水(40mL)猝灭并且用DCM(40mL)稀释。有机层用含水的饱和$NaHCO_3$(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(700mg,68%)。

[1508] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.35(s,1H),8.28(d,J=5.5Hz,1H),6.95(br t,J=6.5Hz,1H),6.92(d,J=5.5Hz,1H),3.53(d,J=6.5Hz,2H),3.44(s,3H),1.06(s,9H)。

[1509] LCMS(ESI)Rt=2.00分钟MS m/z 295.05$[M+H]^+$。

[1510] 制剂48:4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺

[1511] 

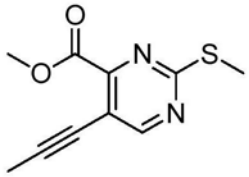
[1512] 向2-甲氧基-4-溴苯胺(100mg,0.495mmol)在二氧六环(2mL)和水(1mL)中的溶液添加硼酸酯(143mg,0.643mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(57mg,0.049mmol)和碳酸钠(91mg,1.089mmol)。反应在微波辐照下加热至120℃持续30分钟。反应混合物用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释。水层用EtOAc(30mL)再萃取。合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出

标题化合物(35mg,33%)。

[1513] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.63(s,1H),6.91(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.85(app s,1H),3.97(s,6H),2.41(s,3H)。

[1514] LCMS(ESI,)Rt=1.12分钟MS m/z 218.20$[M+H]^+$。

[1515] 制剂49:2-(甲基硫代)-5-丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

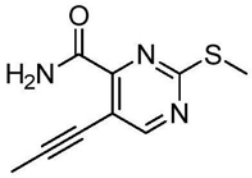
[1516] 

[1517] 向5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂30,1.0g,3.80mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加三丁基丙炔基锡(1.4mL,4.56mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(132mg,0.114mmol)。反应混合物在微波条件下加热至110℃持续30分钟。反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用含水的饱和$NaHCO_3$(30mL)和水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100%DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(414mg,49%)。

[1518] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.67(s,1H),4.00(s,3H),2.61(s,3H),2.14(s,3H)。

[1519] LCMS(ESI)Rt=2.42分钟MS m/z 223.23$[M+H]^+$。

[1520] 制剂50:2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

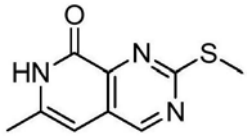
[1521] 

[1522] 将2-(甲基硫代)-5-丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂49,410mg,1.845mmol)在MeOH中的NH_3(7M,12mL)中的溶液加热至120℃持续18小时。将反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(280mg,73%)。

[1523] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.74(s,1H),7.52(br s,1H),5.61(br s,1H),2.61(s,3H),2.19(s,3H)。

[1524] LCMS(ESI)Rt=1.87分钟MS m/z 208.27$[M+H]^+$。

[1525] 制剂51:6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[1526] 

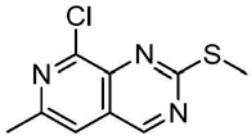
[1527] 向2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酰胺(制剂50,270mg,1.303mmol)在甲苯(30mL)中的溶液添加pTSA(50mg,0.261mmol)。将反应混合物加热至90℃持续18小时。反应混合物在真空中浓缩。将残留物溶解在MeOH中的NH_3(7M,10mL)中并且加热至80℃持续18小时。反应混合物在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的柱色谱法纯化以给出标题化合物(150mg,56%)。

[1528] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ10.52(br s,1H),8.91(s,1H),6.28(s,1H),2.72(s,3H),

2.45(s,3H)。

[1529] LCMS(ESI)Rt＝1.66分钟MS m/z 208.24[M+H]$^+$。

[1530] 制剂52:8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

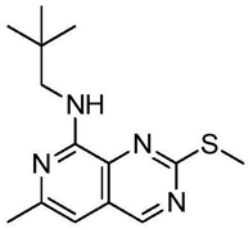
[1531] 

[1532] 将6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制剂51,100mg,0.483mmol)在$POCl_3$(5mL)中的溶液加热至70℃持续1小时。反应混合物在真空中浓缩。使残留物在EtOAc(30mL)之间分配并且用水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-20％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(28.4mg,52％)。

[1533] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.16(s,1H),7.43(s,1H),2.75(s,3H),2.71(s,3H)。

[1534] LCMS(ESI)Rt＝2.57分钟MS m/z 226.20[M+H]$^+$。

[1535] 制剂53:6-甲基-2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

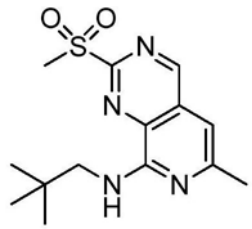
[1536] 

[1537] 向8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂52,128mg,0.567mmol)在NMP(6mL)中的溶液添加新戊胺(0.66mL,5.67mmol)。将反应混合物加热至80℃持续3小时。反应混合物用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释,将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-50％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(38mg,24％)。

[1538] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.93(s,1H),6.70(br s,1H),6.59(s,1H),3.48(br s,2H),2.66(s,3H),2.50(s,3H),1.07(s,9H)。

[1539] LCMS(ESI)Rt＝2.37分钟MS m/z 277.31[M+H]$^+$。

[1540] 制剂54:6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

[1541] 

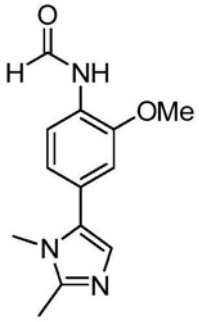
[1542] 向6-甲基-2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂53,38mg,0.137mmol)在DCM(2mL)中的冷却的(0℃)溶液分批添加mCPBA(37mg,0.165mmol)。将反应混合物搅拌6小时,同时缓慢地加温至室温。反应混合物用水(40mL)猝灭并且用DCM(40mL)稀释。有机层用含水的饱和$NaHCO_3$(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物

(12.5mg,30%)。

[1543] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.23(s,1H),6.90(br s,1H),6.75(s,1H),3.55(d,J=6.0Hz,1H),3.42(s,3H),2.57(s,3H),1.05(s,9H)。

[1544] LCMS(ESI)Rt=2.44分钟MS m/z 309.33$[M+H]^+$。

[1545] 制剂55:N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺

[1546] 

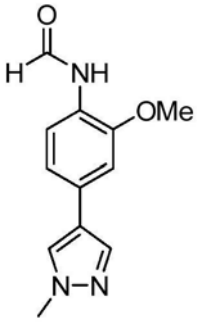
[1547] 方法13

[1548] 将4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺(制剂18,127mg,0.585mmol)在甲酸(3mL)中的溶液加热至回流持续1小时30分钟。将溶液在减压下浓缩。将残留物在饱和的含水$NaHCO_3$和EtOAc之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(60mg,42%)。

[1549] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO):δ9.73(s,1H),8.32(s,1H),8.22(d,J=8.3Hz,1H),7.05(s,1H),6.96(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),6.86(s,1H),3.89(s,3H),3.53(s,3H),2.34(s,3H)。

[1550] LCMS(ESI)Rt=0.83分钟MS m/z 246$[M+H]^+$。

[1551] 制剂56:N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

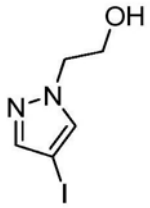
[1552] 

[1553] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂19)制备。残留物通过用在环己烷中的0至80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(81mg,65%)。

[1554] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.61(s,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H),8.15-8.05(m,2H),7.85(s,1H),7.22(d,J=1.8Hz,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.85(s,3H)。

[1555] LCMS(ESI)Rt=1.75分钟MS m/z 232$[M+H]^+$。

[1556] 制剂57:2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙醇

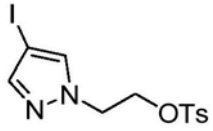
[1557] 

[1558] 4-碘-1H-吡唑(4.50g,23.20mmol)在DMF(45mL)中的溶液在0℃下用氢化钠(60％w/w,1.42g,35.5mmol)处理并且在室温下搅拌。在1小时之后,产生的混合物用2-溴乙醇(2.5mL,35.2mmol)在0℃下处理。将产生的混合物加热至65℃持续3日。反应用盐水/EtOAc猝灭并且水层用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至50％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(3.55g,64％)。

[1559] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.55(s,1H),7.52(s,1H),4.32-4.22(m,2H),4.04-3.95(m,2H),2.79-2.68(br m,1H)。

[1560] LCMS(ESI)Rt＝1.50分钟MS m/z 238$[M+H]^+$。

[1561] 制剂58:4-甲基苯磺酸2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙酯

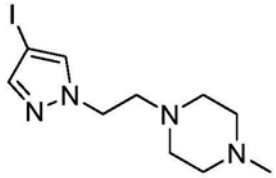
[1562] 

[1563] 在0℃下用三乙胺(1.55mL,11.14mmol)处理在DCM(11mL)中的2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙醇(制剂57,535mg,2.248mmol)。在0℃下添加对甲苯磺酰氯(857mg,4.50mmol)并且允许混合物加温至室温持续18小时。有机层用水、HCl 1M和水(两次)洗涤。将有机层干燥,浓缩并且通过用在环己烷中的0至30％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(817mg,93％)。

[1564] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.64(d,J＝8.4Hz,2H),7.40(s,1H),7.39(s,1H),7.32(d,J＝8.4Hz,2H),4.38-4.34(m,4H),2.47(s,3H)。

[1565] LCMS(ESI)Rt＝2.26分钟MS m/z 393$[M+H]^+$。

[1566] 制剂59:1-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基哌嗪

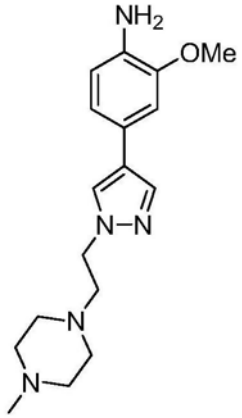
[1567] 

[1568] 用1-甲基哌嗪(1.1mL,9.88mmol)处理4-甲基苯磺酸2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙酯(制剂58,377mg,0.961mmol)在乙腈(6mL)中的溶液。将产生的混合物在室温下搅拌3日。将溶剂的大部分在减压下除去并且使残留物在饱和的含水$NaHCO_3$和EtOAc之间分配。水层用EtOAc萃取两次并且合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至15％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(208mg,68％)。

[1569] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.54(d,J＝0.7Hz,1H),7.50(d,J＝0.7Hz,1H),4.25(t,J＝6.6Hz,2H),2.80(t,J＝6.6Hz,2H),2.54-2.46(br m,8H),2.32(s,3H)。

[1570] LCMS(ESI)Rt＝0.97分钟MS m/z 321$[M+H]^+$。

[1571] 制剂60:2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯胺

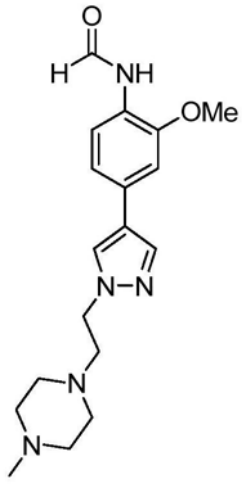
[1572] 

[1573] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(210mg,0.843mmol)、1-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基哌嗪(制剂59,206mg,0.643mmol)和Pd(dppf)Cl_2·DCM(52mg,0.064mmol)的溶液溶解在THF(4.5mL)和在水(1.5mL)中的2M碳酸钠中并且加热至60℃持续18小时。将混合物在减压下浓缩。使残留物在水和DCM之间分配。水层用DCM萃取三次并且将合并的有机层干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(72mg,35%)。

[1574] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.69(d,J=0.9Hz,1H),7.61(d,J=0.8Hz,1H),6.93(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),6.90(d,J=1.8Hz,1H),6.73(d,J=7.9Hz,1H),4.27(t,J=6.8Hz,2H),3.91(s,3H),3.80(br s,2H),2.88(t,J=6.8Hz,2H),2.68-2.40(m,8H),2.32(s,3H)。

[1575] LCMS(ESI)Rt=0.30分钟MS m/z 316$[M+H]^+$。

[1576] 制剂61:N-(2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

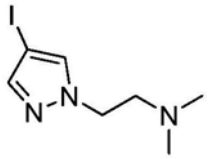
[1577] 

[1578] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用2-甲氧基-4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂60)制备。残留物通过用在DCM中的0至17%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(71mg,69%)。

[1579] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO):δ9.63(d,J=2.1Hz,1H),8.28(d,J=1.9Hz,1H),8.17(s,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.22(d,J=1.8Hz,1H),7.11(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),4.21(t,J=6.7Hz,2H),3.91(s,3H),2.74(t,J=6.7Hz,2H),2.48-2.29(br m,8H),2.17(s,3H)。

[1580] LCMS(ESI)Rt＝1.16分钟MS m/z 344[M+H]$^+$。

[1581] 制剂62:2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺

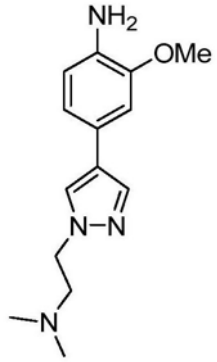
[1582] 

[1583] 4-甲基苯磺酸2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙酯(制剂58)(1.03g,2.63mmol)用在THF中的二甲胺(2M,10mL,20.00mmol)处理并且在室温下搅拌3日。将溶剂在减压下除去并且使残留物在DCM和饱和的含水$NaHCO_3$之间分配。水相用DCM萃取并且将合并的有机层干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(616mg,89％)。

[1584] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.55(d,J＝0.7Hz,1H),7.52(d,J＝0.8Hz,1H),4.24(t,J＝6.5Hz,2H),2.74(t,J＝6.5Hz,2H),2.29(s,6H)。

[1585] LCMS(ESI)Rt＝0.59分钟MS m/z 266[M+H]$^+$。

[1586] 制剂63:4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺

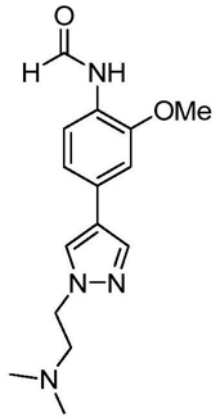
[1587] 

[1588] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(313mg,1.256mmol)、2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺(制剂62,270mg,1.019mmol)和Pd(dppf)Cl_2•DCM(80mg,0.098mmol)的溶液溶解在THF(4.5mL)和在水(1.5mL)中的2M碳酸钠中并且加热至60℃持续18小时。将混合物在减压下浓缩。使残留物在水和DCM之间分配并且水层用DCM萃取三次。将合并的有机层干燥并且浓缩。残留物通过用在DCM中的0至10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(74mg,28％)。

[1589] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.70(s,1H),7.62(s,1H),6.93(dd,J＝7.9,1.8Hz,1H),6.90(d,J＝1.8Hz,1H),6.72(d,J＝7.9Hz,1H),4.27(t,J＝6.8Hz,2H),3.91(s,3H),3.79(br s,2H),2.83(t,J＝6.8Hz,2H),2.32(s,6H)。

[1590] LCMS(ESI)Rt＝0.29分钟MS m/z 261[M+H]$^+$。

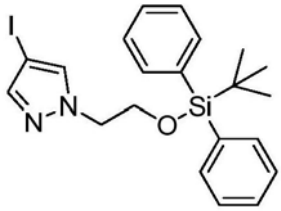
[1591] 制剂64:N-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺

[1592] 

[1593] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(制剂63)制备。残留物通过用在DCM中的0至15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[1594] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.61(s,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),8.17(s,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.86(d,J=0.9Hz,1H),7.22(d,J=1.8Hz,1H),7.10(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),4.20(t,J=6.5Hz,2H),3.90(s,3H),2.75-2.63(m,2H),2.20(s,6H)。

[1595] 制剂65:1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-4-碘-1H-吡唑

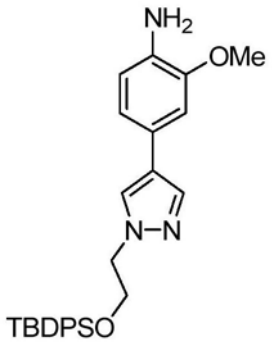
[1596] 

[1597] 用咪唑(410mg,6.03mmol)、随后叔丁基氯二苯基甲硅烷(1.321mL,5.09mmol)处理2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙醇(制剂57)(1.01g,4.24mmol)在DMF(21mL)中的溶液并且将混合物搅拌至室温持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至10%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(2.25g,定量)。

[1598] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.56(s,1H),7.54-7.50(m,5H),7.47-7.35(m,6H),4.26(t,J=5.2Hz,2H),3.96-3.91(m,2H),1.03(s,9H)。

[1599] LCMS(ESI)Rt=1.98分钟MS m/z 498[M+Na]$^+$。

[1600] 制剂66:4-(1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺

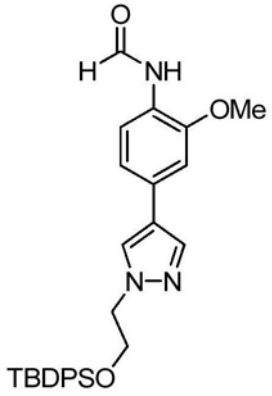
[1601] 

[1602] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(383mg,1.537mmol)、1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-4-碘-1H-吡唑(制剂65,554mg,1.163mmol)和Pd(dppf)Cl_2·DCM(90mg,0.110mmol)的溶液溶解在THF(6mL)和在水(2mL)中的2M碳酸钠中并且加热至60℃持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(141mg,26%)。

[1603] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.73(d,J=0.8Hz,1H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.61-7.52(m,4H),7.46-7.40(m,2H),7.39-7.34(m,4H),6.94(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),6.91(d,J=1.8Hz,1H),6.74(d,J=7.9Hz,1H),4.30(t,J=5.2Hz,2H),4.01(t,J=5.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.81(br s,2H),1.06(s,9H)。

[1604] LCMS(ESI)Rt=2.83分钟MS m/z 472$[M+H]^+$。

[1605] 制剂67:N-(4-(1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺

[1606] 

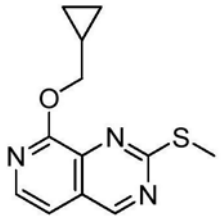
[1607] 将4-(1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(制剂66,130mg,0.276mmol)在甲酸(2mL)中的溶液加热至回流持续3小时。将溶液在减压下浓缩并且与甲苯共沸两次。将残留物溶解在MeOH(1mL)中并且用Et_3N(50μL)在室温下处理1小时。将混合物在减压下浓缩,与DCM共蒸发两次以提供粗制的甲酰化的苯胺。

[1608] 用咪唑(30mg,0.441mmol)、随后叔丁基氯二苯基甲硅烷(100μL,0.386mmol)处理粗制的甲酰化的苯胺(大约0.27mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液并且将混合物搅拌至室温持续18小时。混合物用EtOAc稀释并且用盐水猝灭。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至40%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(126mg,经过两个步骤的91%)。

[1609] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.48(d,J=1.8Hz,1H),8.36(d,J=8.3Hz,1H),7.81-7.74(m,3H),7.59-7.52(m,5H),7.45-7.40(m,2H),7.38-7.32(m,5H),4.33-4.27(m,2H),4.06-3.99(m,2H),3.93(s,3H),1.04(s,9H)。

[1610] LCMS(ESI)Rt=3.08分钟MS m/z 500$[M+H]^+$。

[1611] 制剂68:8-(环丙基甲氧基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

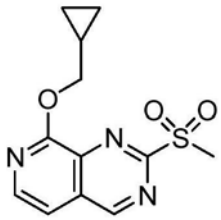
[1612] 

[1613] 2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制剂32,502mg,2.60mmol)和碳酸银(988mg,3.58mmol)在$CHCl_3$(25mL)中的悬浮液用溴甲基环丙烷(310μL,3.19mmol)处理并且在室温下搅拌18小时。将混合物在回流下搅拌4小时并且添加另外的溴甲基环丙烷(310μL,3.19mmol)。将反应在6℃下搅拌18小时。添加另外的溴甲基环丙烷(310μL,3.19mmol)并且继续加热2小时。添加Et_3N(6mL),将混合物经过celite过滤,用DCM洗涤并且将溶剂在减压下除去。残留物通过用在环己烷中的0至80%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(112mg,17%)。

[1614] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.14(s,1H),8.07(d,J=5.6Hz,1H),7.18(d,J=5.6Hz,1H),4.43(d,J=7.0Hz,2H),2.74(s,3H),1.54-1.43(m,1H),0.73-0.61(m,2H),0.54-0.43(m,2H)。

[1615] LCMS(ESI)Rt=2.69分钟MS m/z 248$[M+H]^+$。

[1616] 制剂69:8-(环丙基甲氧基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

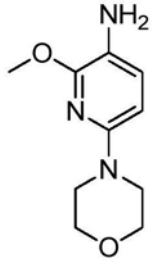
[1617] 

[1618] 8-(环丙基甲氧基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂68,110mg,0.445mmol)在DCM(4mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w,325mg,1.353mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用饱和的含水$NaHCO_3$洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至55%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(95mg,77%)。

[1619] ^1H NMR(500MHz,DMSO):δ9.92(s,1H),8.44(d,J=5.7Hz,1H),7.72(d,J=5.7Hz,1H),4.43(d,J=7.2Hz,2H),3.50(s,3H),1.51-1.32(m,1H),0.69-0.57(m,2H),0.49-0.40(m,2H)。

[1620] LCMS(ESI)Rt=1.95分钟MS m/z 302$[M+Na]^+$。

[1621] 制剂70:2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-胺

[1622] 

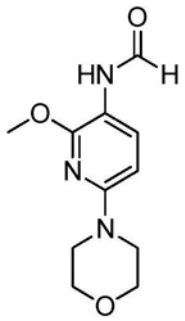
[1623] 向4-(6-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)吗啉(制剂81,280mg,1.170mmol)在EtOAc/

EtOH(1:1,10ml)中的溶液添加在木炭上的钯(10%,100mg)。烧瓶被装载有氢气并且反应混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物经过Celite®过滤并且在真空中浓缩以给出标题化合物(245mg,99%)。

[1624] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ6.98(d,J=8.0Hz,1H),6.09(d,J=8.0Hz,1H),4.05(br s,2H),3.94(s,3H),3.85(t,J=4.5Hz,4H),3.34(t,J=4.5Hz,4H)。

[1625] LCMS(ESI)Rt=1.05分钟MS m/z 210.12$[M+H]^+$。

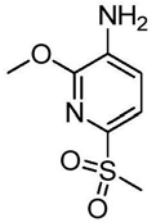
[1626] 制剂71:N-(2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)甲酰胺

[1627] 

[1628] 将2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-胺(制剂70,40mg,0.191mmol)在甲酸(3mL)中的溶液加热至回流持续3小时。将反应混合物在真空中浓缩。使残留物在含水的饱和$NaHCO_3$(40mL)和EtOAc(40mL)之间分配。水层用EtOAc(40mL)再萃取。合并的有机层用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩,以给出标题化合物(40mg,88%)。

[1629] LCMS(ESI)Rt=1.84分钟MS m/z 238.12$[M+H]^+$。

[1630] 制剂72:2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-胺

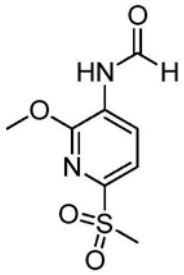
[1631] 

[1632] 向2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)-3-硝基吡啶(制剂83,290mg,1.249mmol)在EtOAc/EtOH(1:1,10mL)中的溶液添加在木炭上的钯(10%,100mg)。烧瓶被装载有氢气并且反应混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物经过Celite®过滤并且在真空中浓缩以给出标题化合物(245mg,97%)。

[1633] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.51(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),4.75(br s,2H),4.03(s,3H),3.13(s,3H)。

[1634] LCMS(ESI)Rt=1.52分钟MS m/z 203.05$[M+H]^+$。

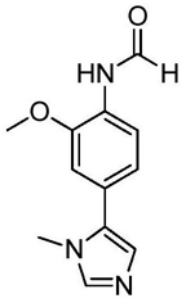
[1635] 制剂73:N-(2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲酰胺

[1636] 

[1637] 根据方法13(制剂55)使用2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-胺(制剂72)制备标题化合物持续3小时。粗制的残留物在下一个反应中直接地使用。

[1638] LCMS(ESI)Rt＝1.26分钟MS m/z 231.06$[M+H]^+$。

[1639] 制剂74:N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺

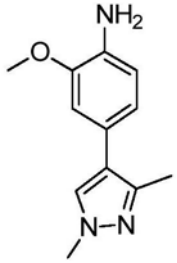
[1640] 

[1641] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯胺(制剂17)制备。粗制的残留物在下一个反应中直接地使用。

[1642] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ8.36(s,1H),8.33(d,J＝8.0Hz,1H),7.69(s,1H),7.10(d,J＝2.0Hz,1H),7.04(dd,J＝8.0,2.0Hz,2H),3.96(s,3H),3.74(s,3H)。

[1643] LCMS(ESI)Rt＝0.69分钟MS m/z 232.11$[M+H]^+$。

[1644] 制剂75:4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺

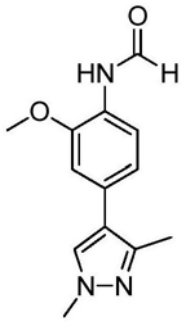
[1645] 

[1646] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(50mg,0.201mmol)、4-溴-1,3-甲基吡唑(35mg,0.201mmol)、CsF(91mg,0.602mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(12mg,10.04μmol)在DME/MeOH(2:1,1.5mL)中的悬浮液在微波辐照下加热至150℃持续10分钟。反应混合物用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释。有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-20％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(10mg,23％)。

[1647] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.38(s,1H),6.92(d,J＝8.0Hz,1H),6.85-6.83(m,2H),3.90(s,3H),3.89(s,3H),2.39(s,3H)。

[1648] LCMS(ESI)Rt＝1.15分钟MS m/z 218.14$[M+H]^+$。

[1649] 制剂76:N-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺

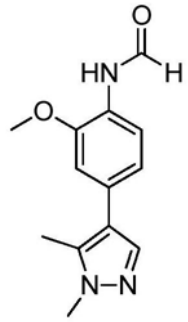
[1650] 

[1651] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(制剂75)制备。粗制的残留物在下一个反应中直接地使用。

[1652] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ8.33(s,1H),8.20(d,J＝8.5Hz,1H),7.72(s,1H),7.05(d,J＝2.0Hz,1H),6.99(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),3.95(s,3H),3.86(s,3H),2.37(s,3H)。

[1653] LCMS(ESI)Rt＝1.92分钟MS m/z 246.11[M+H]$^+$。

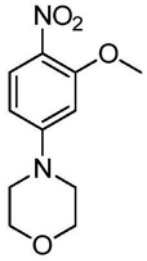
[1654] 制剂77;N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺

[1655] 

[1656] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(制剂48)制备。粗制的残留物在下一个反应中直接地使用。

[1657] LCMS(ESI)Rt＝1.90分钟MS m/z 246.10[M+H]$^+$。

[1658] 制剂78:4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啉

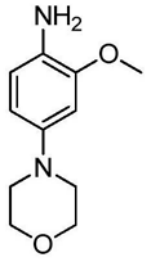
[1659] 

[1660] 向4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(750mg,4.38mmol)在MeCN(10mL)中的溶液添加吗啉(3.83mL,43.8mmol)和碳酸钾(606mg,4.38mmol)。反应混合物在70℃下加热18小时。反应混合物在真空中浓缩。将残留物溶解在DCM(30mL)中并且用水(2×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩,以给出标题化合物(1.0g,96%)。

[1661] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.03(d,J＝9.0Hz,1H),6.48(dd,J＝9.0,2.5Hz,1H),6.44(d,J＝2.5Hz,1H),3.98(s,3H),3.90(app,t,J＝5.0Hz,4H),3.38(app t,J＝5.0Hz,4H)。

[1662] LCMS(ESI)Rt＝1.95分钟MS m/z 239.28[M+H]$^+$。

[1663] 制剂79:2-甲氧基-4-吗啉基苯胺

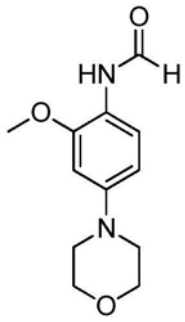
[1664] 

[1665] 向4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啉(制剂78,1.00g,4.20mmol)在EtOH(42mL)中的溶液添加氯化亚锡(II)(2.79g,14.69mmol)。将反应混合物加热至70℃持续18小时。反应混合物用冰水(10mL)稀释并且在真空中浓缩。添加含水的Na_2CO_3(2M,20mL)并且反应混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过经过用100%MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒纯化以给出标题化合物(418mg,48%)。

[1666] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ6.71-6.64(m,2H),6.49(m,1H),3.93(t,J=5.5Hz,4H),3.87(s,3H),3.14-3.08(m,4H)。

[1667] LCMS(ESI)Rt=0.60分钟MS m/z 209.34$[M+H]^+$。

[1668] 制剂80:N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)甲酰胺

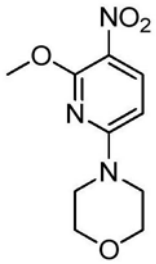
[1669] 

[1670] 标题化合物根据方法13(制剂55)使用2-甲氧基-4-吗啉基苯胺(制剂79)制备。粗制的残留物在下一个反应中直接地使用。

[1671] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ8.24(s,1H),7.98(d,J=8.5Hz,1H),6.65(d,J=2.5Hz,1H),6.52(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.85-3.83(m,4H),3.15-3.13(m,4H)。

[1672] LCMS(ESI)Rt=1.49分钟MS m/z 237.32$[M+H]^+$。

[1673] 制剂81:4-(6-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)吗啉

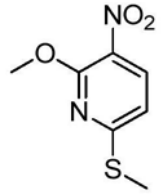
[1674] 

[1675] 向6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶(283mg,1.5mmol)在乙腈/DMF(2:1,3mL)中的溶液添加吗啉(0.13mL,1.5mmol)和三乙胺(0.21mL,1.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物在真空中浓缩并且使残留物在水(30mL)和EtOAc(30mL)之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的20%环己烷洗脱的硅胶柱色

谱法纯化以给出标题化合物(280mg,78%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.28(d,J=9.0Hz,1H),6.16(d,J=9.0Hz,1H),4.04(s,3H),3.82(t,J=4.5Hz,4H),3.71(t,J=4.5Hz,4H)。

[1676] LCMS(ESI)Rt=1.96分钟MS m/z 240.11$[M+H]^+$。

[1677] 制剂82:2-甲氧基-6-(甲基硫代)-3-硝基吡啶

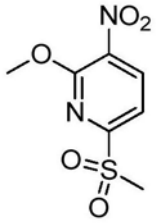
[1678] 

[1679] 向6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶(300mg,1.591mmol)在乙腈/DMF(2:1,3mL)中的溶液添加甲硫醇钠(133mg,1.91mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时并且然后在真空中浓缩。使残留物在水(30mL)和EtOAc(30mL)之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩以给出标题化合物(290mg,91%)。

[1680] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.17(d,J=8.5Hz,1H),6.85(d,J=8.5Hz,1H),4.12(s,3H),2.62(s,3H)。

[1681] LCMS(ESI)Rt=2.42分钟MS m/z 201.07$[M+H]^+$。

[1682] 制剂83:2-甲氧基-6-(甲基磺酰基)-3-硝基吡啶

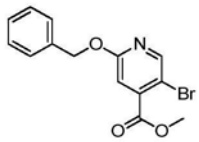
[1683] 

[1684] 向2-甲氧基-6-(甲基硫代)-3-硝基吡啶(制剂82,290mg,1.45mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加mCPBA(650mg,3.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应混合物用DCM(30mL)稀释并且用含水的饱和$NaHCO_3$(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩以给出标题化合物(290mg,86%)。

[1685] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.44(d,J=8.0Hz),7.8(d,J=8.0Hz,1H),4.19(s,3H),3.25(s,3H)。

[1686] LCMS(ESI)Rt=1.48分钟MS m/z 233.03$[M+H]^+$。

[1687] 制剂84:2-(苄氧基)-5-溴异烟酸甲酯

[1688] 

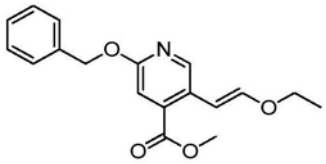
[1689] 向5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯(2.5g,10.77mmol)在MeCN(35mL)中的悬浮液添加碳酸银(4.46g,16.16mmol)和苄基溴(1.54mL,12.93mmol)。将反应混合物加热至65℃并且搅拌18小时。将反应混合物经过Celite®的塞子过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100%DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(3.31g,95%)。

[1690] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.38(s,1H),7.45(dd,J=8.0,2.0Hz,2H),7.41-7.38(m,

2H),7.34(m,1H),7.17(m,1H),5.39(s,2H),3.96(s,3H)。

[1691] LCMS(ESI)Rt=3.04分钟MS m/z 321.97[M+H]$^+$。

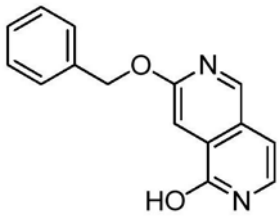
[1692] 制剂85:(E)-2-(苄氧基)-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酸甲酯

[1693] 

[1694] 向2-(苄氧基)-5-溴异烟酸甲酯(制剂84,1.5g,4.66mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(制剂29,1.844g,9.31mmol)和Na_2CO_3(0.99g,9.31mmol)在甲苯(5mL)、EtOH(5mL)和水(5mL)中的悬浮液添加$Pd(PPh_3)_4$(377mg,0.326mmol)。将反应混合物在氮气下加热至70℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc(75mL)和水(75mL)稀释。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-10%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(1.2g,82%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.23(s,1H),7.47(d,J=7.5,1.5Hz,2H),7.39(td,J=8.5,2.5Hz,2H),7.33(m,1H),7.24(s,1H),6.80(d,J=13.0Hz,1H),6.39(d,J=13.0Hz,1H),5.40(s,2H),3.95(q,J=7.5Hz,2H),3.92(s,3H),1.37(t,J=7.5Hz,3H)。

[1695] LCMS(ESI)Rt=3.09分钟MS m/z 314.27[M+H]$^+$。

[1696] 制剂86:7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1-醇

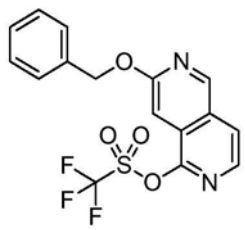
[1697] 

[1698] 将(E)-2-(苄氧基)-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酸甲酯(制剂85,1.2g,3.83mmol)在3个微波管中溶解在甲醇氨(7M,28mL)中。将反应混合物密封并且加热至80℃持续3日。将反应混合物在真空中浓缩。将残留物溶解在甲苯(30mL)中并且添加$pTsOH\cdot H_2O$(150mg,0.789mmol)。将反应混合物在90℃下加热2小时。将反应混合物过滤并且在真空下干燥,以给出标题化合物(937mg,97%)。

[1699] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ10.20(br s,1H),8.68(s,1H),7.70(s,1H),7.50(d,J=7.5Hz,2H),7.40(t,J=7.5Hz,2H),7.34(m,1H),7.03(m,1H),6.61(d,J=7.0Hz,1H),5.50(s,2H)。

[1700] LCMS(ESI)Rt=2.47分钟MS m/z 253.33[M+H]$^+$。

[1701] 制剂87:三氟甲磺酸7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1-基酯

[1702] 

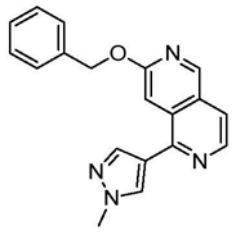
[1703] 向7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1-醇(制剂86,450mg,1.784mmol)在DCM(20mL)中的悬浮

液添加Et_3N(0.50mL,3.57mmol)和三氟甲磺酸酐(0.36mL,2.141mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物在真空中浓缩。残留物通过用50-80%DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(415mg,58%)。

[1704] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.13(s,1H),8.14(d,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=6.0,1.0Hz,1H),7.52(d,J=7.5Hz,2H),7.43-7.39(m,2H),7.37(m,1H),7.31(s,1H),5.56(s,2H)。

[1705] LCMS(ESI)Rt=3.15分钟MS m/z 385.28$[M+H]^+$。

[1706] 制剂88:7-(苄氧基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶

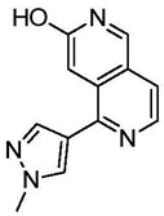
[1707] 

[1708] 向三氟甲磺酸7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1-基酯(制剂87,350mg,0.911mmol)在1,4-二氧六环(6mL)和水(3mL)中的悬浮液添加1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(379mg,1.821mmol)、碳酸铯(460mg,1.412mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(220mg,0.190mmol)。将反应混合物在微波条件下加热至100℃持续30分钟。反应混合物用EtOAc(25mL)和水(25mL)稀释。将有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法、随后用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的第二色谱法纯化以给出标题化合物(249mg,86%)。

[1709] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.04(d,J=1.0Hz,1H),8.47(d,J=6.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.93(s,1H),7.58-7.54(m,2H),7.53-7.51(m,2H),7.44-7.40(m,2H),7.36(m,1H),5.53(s,2H),4.04(s,3H)。

[1710] LCMS(ESI)Rt=2.60分钟MS m/z 317.28$[M+H]^+$。

[1711] 制剂89:5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-醇

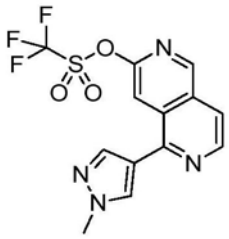
[1712] 

[1713] 将$Pd(OAc)_2$(4mg,0.019mmol)、Et_3N(7.5μL,0.053mmol)、三乙基甲硅烷(0.085mL,0.531mmol)在DCM(8mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟。添加7-(苄氧基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶(制剂88,120mg,0.379mmol)在DCM(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应混合物用含水的饱和氯化铵(20mL)猝灭并且用醚(2×30mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(13mg,15%)。

[1714] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.91(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.57-7.55(m,2H),4.06(s,3H)。

[1715] LCMS(ESI)Rt=1.10分钟MS m/z 227.12$[M+H]^+$。

[1716] 制剂90:三氟甲磺酸5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-基酯

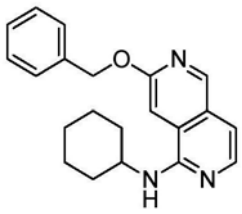
[1717] 

[1718] 向5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-萘啶-3-醇(制剂89,15mg,0.066mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液添加Tf_2O(0.013mL,0.080mmol)和三乙胺(9.3μL,0.066mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩。残留物经过用100%MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒以给出标题化合物(14mg,59%)。

[1719] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.18(s,1H),8.78(d,J=5.5Hz,1H),8.06(s,1H),7.75(dd,J=5.5,1.0Hz,1H),7.48(s,1H),7.07(s,1H),4.09(s,3H)。

[1720] LCMS(ESI)Rt=2.52分钟MS m/z 358.96$[M+H]^+$。

[1721] 制剂91:7-(苄氧基)-N-环己基-2,6-萘啶-1-胺

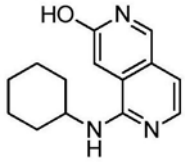
[1722] 

[1723] 向三氟甲磺酸7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1-基酯(制剂87,130mg,0.338mmol)在NMP(6mL)中的溶液添加环己胺(0.39mL,3.38mmol)。将反应混合物加热至120℃持续30分钟。反应用含水的饱和$NaHCO_3$(30mL)猝灭并且用EtOAc(2×30mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(70mg,62%)。

[1724] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.78(s,1H),7.90(d,J=6.0Hz,1H),7.51-7.48(m,2H),7.41-7.38(m,2H),7.34(m,1H),6.97(s,1H),6.91(d,J=6.0Hz,1H),5.51(s,2H),4.99(br d,J=7.0Hz,1H),4.16(m,1H),2.16-2.14(m,2H),1.81-1.76(m,2H),1.54-1.47(m,2H),1.32-1.25(m,4H)。

[1725] LCMS(ESI)Rt=2.11分钟MS m/z 334.11$[M+H]^+$。

[1726] 制剂92:5-(环己基氨基)-2,6-萘啶-3-醇

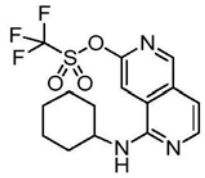
[1727] 

[1728] 标题化合物根据用于制剂89的描述的方法使用7-(苄氧基)-N-环己基-2,6-萘啶-1-胺(制剂91)制备。

[1729] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.46(s,1H),7.79(d,J=6.0Hz,1H),6.87(s,1H),6.79(d,J=6.0Hz,1H),5.03(d,J=7.5Hz,1H),4.16(m,1H),2.18-2.14(m,2H),1.83-1.78(m,2H),1.70(m,2H),1.64-1.48(m,2H),1.35-1.28(m,2H)。

[1730] LCMS(ESI)Rt=1.18分钟MS m/z 244.14$[M+H]^+$。

[1731] 制剂93:三氟甲磺酸5-(环己基氨基)-2,6-萘啶-3-基酯

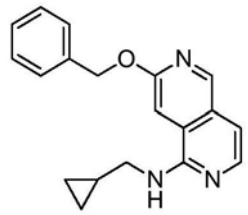
[1732] 

[1733] 标题化合物根据用于制剂90的描述的方法使用5-(环己基氨基)-2,6-萘啶-3-醇(制剂92)制备。

[1734] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.88(d,J=0.5Hz,1H),8.18(d,J=5.5Hz,1H),7.40(s,1H),7.03(dd,J=5.5,1.0Hz,1H),5.11(br d,J=7.5Hz,1H),4.19(m,1H),2.20-2.16(m,2H),1.84(dt,J=13.0,3.5Hz,2H),1.73(dt,J=13.0,3.5Hz,2H),1.51(m,2H),1.37-1.30(m,2H)。

[1735] LCMS(ESI)Rt=2.50分钟MS m/z 375.99$[M+H]^+$。

[1736] 制剂94:7-(苄氧基)-N-(环丙基甲基)-2,6-萘啶-1-胺

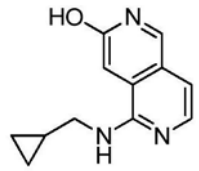
[1737] 

[1738] 标题化合物根据用于制剂91的描述的方法使用环丙烷甲基胺制备。

[1739] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.80(d,J=0.5Hz,1H),7.90(d,J=6.0Hz,1H),7.52-7.50(m,2H),7.42-7.39(m,2H),7.35(m,1H),7.05(s,1H),6.94(dd,J=6.0,0.5Hz,1H),5.52(s,2H),5.23(br s,1H),3.43(dd,J=7.0,5.0Hz,2H),1.19(m,1H),0.63-0.59(m,2H),0.35-0.31(m,2H)。

[1740] LCMS(ESI)Rt=1.96分钟MS m/z 306.11$[M+H]^+$。

[1741] 制剂95:5-((环丙基甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-醇

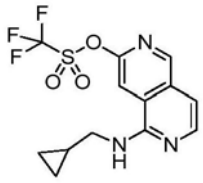
[1742] 

[1743] 标题化合物根据用于制剂89的描述的方法使用7-(苄氧基)-N-(环丙基甲基)-2,6-萘啶-1-胺(制剂94)制备。

[1744] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.46(s,1H),7.81(d,J=7.5Hz,1H),6.96(s,1H),6.83(d,J=6.5Hz,1H),5.29(br s,1H),3.44(dd,J=7.0,5.0Hz,2H),1.22(m,1H),0.63(q,J=5.5Hz,2H),0.35(q,J=5.5Hz,2H)。

[1745] LCMS(ESI)Rt=0.84分钟MS m/z 216.14$[M+H]^+$。

[1746] 制剂96:三氟甲磺酸5-((环丙基甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-基酯

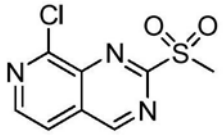
[1747] 

[1748] 标题化合物根据用于制剂90的描述的方法使用5-((环丙基甲基)氨基)-2,6-萘啶-3-醇(制剂95)制备。

[1749] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.91(d,J＝0.5Hz,1H),8.18(d,J＝6.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.06(dd,J＝6.0,0.5Hz,1H),5.46(br t,J＝5.0Hz,1H),3.47(dd,J＝7.0,5.0Hz,2H),1.22(m,1H),0.67-0.63(m,2H),0.38-0.34(m,2H)。

[1750] LCMS(ESI)Rt＝2.22分钟MS m/z 347.99$[M+H]^+$。

[1751] 制剂97:8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

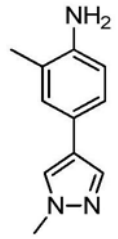
[1752] 

[1753] 8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33,71mg,0.335mmol)在DCM(3mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77％w/w,180mg,0.801mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用水洗涤,干燥并且浓缩。残留物通过用在环己烷中的0至80％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(55mg,67％)。

[1754] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.76(s,1H),8.77(d,J＝5.5Hz,1H),7.89(d,J＝5.5Hz,1H),3.59(s,3H)。

[1755] LCMS(ESI)Rt＝1.31分钟MS m/z 266$[M+Na]^+$。

[1756] 制剂98:2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

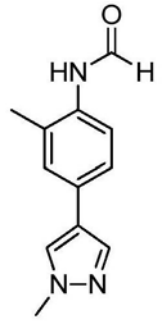
[1757] 

[1758] 向4-溴-2-甲基苯胺(500mg,2.69mmol)在EtOH(10mL)、甲苯(10mL)和水(10mL)中的溶液添加1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(671mg,3.22mmol)、碳酸钠(570mg,5.37mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(373mg,0.322mmol)。将反应混合物加热至80℃持续2.5小时。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(30mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒纯化。残留物通过用在DCM中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(106mg,21％)。

[1759] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)7.68(s,1H),7.51(s,1H),7.19(m,1H),7.16(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),6.69(d,J＝8.0Hz,1H),3.93(s,3H),3.62(br s,2H),2.22(s,3H)。

[1760] LCMS(ESI)Rt＝0.98分钟MS m/z 188.17$[M+H]^+$。

[1761] 制剂99:N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

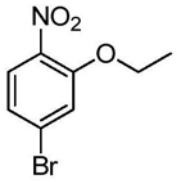
[1762] 

[1763] 将2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂98,100mg,0.534mmol)在甲酸(3mL)中的溶液加热至回流持续3小时。将反应混合物在真空中浓缩。使残留物在含水的饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)和EtOAc(30mL)之间分配。水层用EtOAc(30mL)再萃取。合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(160mg,34%)。

[1764] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ8.31(s,1H),7.93(s,1H),7.80(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.44(d,J=2.0Hz,1H),7.38(dd,J=8.0,2.0,Hz,1H),3.92(s,3H),2.31(s,3H)。

[1765] LCMS(ESI)Rt=1.72分钟MS m/z 216.13$[M+H]^+$。

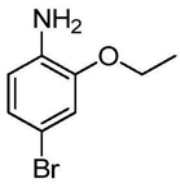
[1766] 制剂100:4-溴-2-乙氧基-1-硝基苯

[1767] 

[1768] 向EtOH(0.07mL,1.193mmol)在THF(5mL)中的冷却的(0℃)溶液添加NaH(在矿物油中的60%悬浮液,68mg,1.705mmol)。将反应混合物在氮气下在0℃下搅拌15分钟。添加2-氟-4-溴-硝基苯(250mg,1.136mmol)并且将反应混合物搅拌另外的18小时,同时缓慢地加温至室温。将反应混合物在真空中浓缩。添加醚(20mL)和HCl(0.5M,20mL)。水层用含水的饱和$NaHCO_3$溶液碱化并且用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩,以给出标题化合物(270mg,97%)。

[1769] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.24(d,J=2.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),4.19(q,J=7.0Hz,2H),1.50(t,J=7.0Hz,3H)。

[1770] 制剂101:14-溴-2-乙氧基苯胺

[1771] 

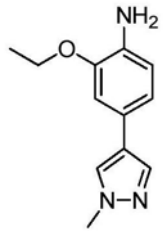
[1772] 向4-溴-2-乙氧基-1-硝基苯(制剂100,250mg,1.016mmol)在EtOH(15mL)中的溶液添加氯化亚锡(II)(963mg,5.08mmol)。将反应混合物加热至70℃持续2小时。反应混合物用冰水(10mL)稀释并且在真空中浓缩。添加含水的Na_2CO_3(2M,20mL)并且反应混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物

通过经过用100％MeOH-在MeOH中的1M NH_3洗脱的SCX-2盒纯化以给出标题化合物(179mg，82％)。

[1773] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ6.91-6.88(m,2H),6.60(dd,J＝8.0,0.5Hz,1H),4.05(q,J＝7.0Hz,2H),1.45(t,J＝7.0Hz,3H)。

[1774] LCMS(ESI)Rt＝1.96分钟MS m/z 216.01$[M+H]^+$。

[1775] 制剂102:2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

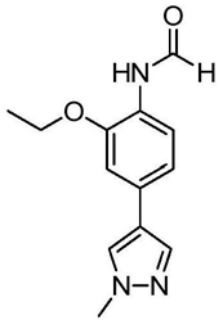
[1776] 

[1777] 标题化合物根据制剂98使用4-溴-2-乙氧基苯胺(制剂101)制备。

[1778] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.67(d,J＝0.5Hz,1H),7.51(s,1H),6.92(d,J＝2.0Hz,1H),6.90(dd,J＝7.5,2.0Hz,1H),6.73(d,J＝7.5Hz,1H),4.12(q,J＝7.0Hz,2H),3.94(s,3H),3.81(br s,2H),1.47(t,J＝7.0Hz,3H)。

[1779] LCMS(ESI)Rt＝1.18分钟MS m/z 218.16$[M+H]^+$。

[1780] 制剂103:N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

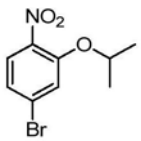
[1781] 

[1782] 标题化合物根据制剂99使用2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂102)制备。

[1783] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.49(d,J＝2.0Hz,1H),8.37(d,J＝8.5Hz,1H),7.81(br s,1H),7.72(s,1H),7.59(s,1H),7.07(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),6.97(d,J＝2.0Hz,1H),4.18(q,J＝7.0Hz,2H),3.96(s,3H),1.51(t,J＝7.0Hz,3H)。

[1784] LCMS(ESI)Rt＝1.96分钟MS m/z 246.12$[M+H]^+$。

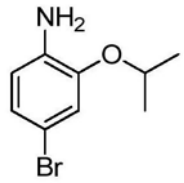
[1785] 制剂104:4-溴-2-异丙氧基-1-硝基苯

[1786] 

[1787] 标题化合物根据制剂100使用2-丙醇制备。

[1788] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.69(d,J＝8.5Hz,1H),7.23(d,J＝2.0Hz,1H),7.14(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),4.67(五重峰,J＝6Hz,1H),1.43(s,3H),1.42(s,3H)。

[1789] 制剂105:4-溴-2-异丙氧基苯胺

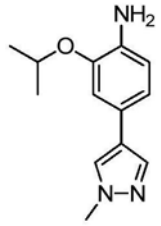
[1790] 

[1791] 标题化合物根据制剂101使用4-溴-2-异丙氧基-1-硝基苯(制剂104)制备。

[1792] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.03(d,J＝2.0Hz,1H),6.91(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),6.77(d,J＝8.5Hz,1H),4.60(五重峰,J＝6.0Hz,1H),1.36(s,3H),1.35(s,3H)。

[1793] LCMS(ESI)Rt＝2.22分钟MS m/z 230.03[M+H]$^+$。

[1794] 制剂106:2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

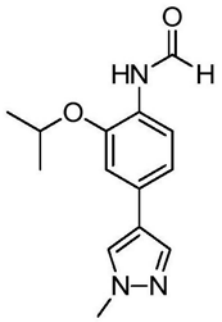
[1795] 

[1796] 标题化合物根据制剂98使用4-溴-2-异丙氧基苯胺(制剂105)制备。

[1797] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.66(d,J＝0.5Hz,1H),7.50(s,1H),6.92(s,1H),6.91(dd,J＝7.5,2.0Hz,1H),6.73(d,J＝7.5Hz,1H),4.59(五重峰,J＝6.0Hz,1H),3.94(s,3H),3.80(br s,2H),1.40(s,3H),1.39(s,3H)。

[1798] LCMS(ESI)Rt＝1.36分钟MS m/z 232.18[M+H]$^+$。

[1799] 制剂107:N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

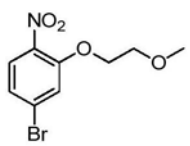
[1800] 

[1801] 标题化合物根据制剂99使用2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂106)制备。

[1802] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.48(d,J＝2.0Hz,1H),8.38(d,J＝8.5Hz,1H),7.81(br s,1H),7.71(s,1H),7.59(s,1H),7.05(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),4.69(五重峰,J＝6.0Hz,1H),3.96(s,3H),1.42(d,J＝6.0Hz,3H),1.40(d,J＝6.0Hz,3H)。

[1803] LCMS(ESI)Rt＝2.03分钟MS m/z 260.14[M+H]$^+$。

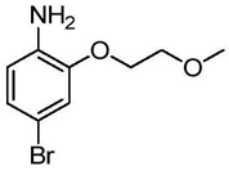
[1804] 制剂108:4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-1-硝基苯

[1805] 

[1806] 标题化合物根据制剂100使用2-甲氧基乙醇制备。

[1807] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.76(d,J＝8.5Hz,1H),7.30(d,J＝2.0Hz,1H),7.20(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),4.26(dd,J＝5.0,4.0Hz,2H),3.82(dd,J＝5.0,4.0Hz,2H),3.47(s,3H)。

[1808] 制剂109:4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)苯胺

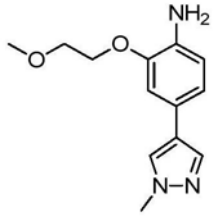
[1809] 

[1810] 标题化合物根据制剂101使用4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-1-硝基苯(制剂108)制备。

[1811] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.99(d,J＝2.0Hz,1H),6.89(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),6.68(d,J＝8.5Hz,1H),4.14-4.12(m,2H),3.78-3.76(m,2H),3.45(s,3H)。

[1812] LCMS(ESI)Rt＝1.73分钟MS m/z 246.02$[M+H]^+$。

[1813] 制剂110:2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

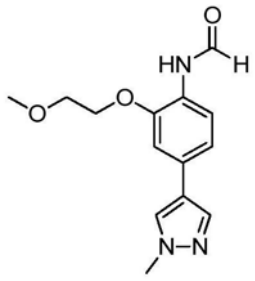
[1814] 

[1815] 标题化合物根据制剂98使用4-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(制剂109)制备。

[1816] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.67(d,J＝0.5Hz,1H),7.50(s,1H),6.95(dd,J＝7.5,2.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.73(dd,J＝7.5,1.5Hz,1H),4.21-4.19(m,2H),3.94(s,3H),3.87(br s,2H),3.80-3.78(m,2H),3.47(s,3H)。

[1817] LCMS(ESI)Rt＝1.15分钟MS m/z 248.16$[M+H]^+$。

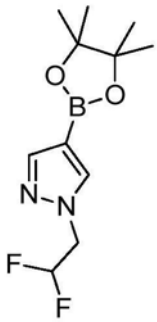
[1818] 制剂111:N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺

[1819] 

[1820] 标题化合物根据制剂99使用2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(制剂110)制备。

[1821] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.47(d,J＝2.0Hz,1H),8.38(d,J＝8.5Hz,1H),8.08(br s,1H),7.72(s,1H),7.59(s,1H),7.12(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.05(m,1H),4.26-4.23(m,2H),3.96(s,3H),3.79-3.77(m,2H),3.48(s,3H)。

[1822] 制剂112:1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

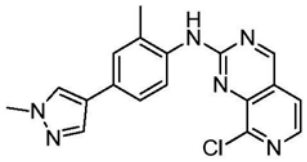
[1823] 

[1824] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(313mg,1.61mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加NaH(60％,128mg)。在搅拌15分钟之后,添加在DMF(1mL)中的1,1-二氟-2-碘乙烷(372mg,1.94mmol)。产生的溶液在80℃下在微波辐照下搅拌60分钟。反应混合物用盐水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并且在真空中浓缩以提供在下一个步骤中直接地使用的作为黄色的油的标题化合物(210mg,50％)。

[1825] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.84(d,J＝0.7Hz,1H),7.77(d,J＝0.7Hz,1H),6.25-5.93(m,1H),4.57-4.39(m,2H),1.33(s,12H)。

[1826] LCMS(ESI)Rt＝2.64分钟MS m/z 259$[M+H]^+$。

[1827] 制剂113:8-氯-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

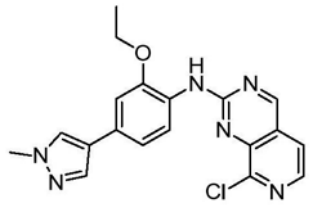
[1828] 

[1829] 向N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂99,40mg,0.186mmol)在THF(4mL)中的冷却的(0℃)悬浮液添加NaH(在油中的60％分散体,12mg,0.297mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将反应混合物冷却至0℃并且添加8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂97,59mg,0.242mmol)。将反应混合物搅拌18小时,同时缓慢地加温至室温。将反应混合物在真空中浓缩。使残留物在EtOAc(30mL)和水(30mL)之间分配。水层用EtOAc(30mL)和DCM(30mL)萃取。合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(79mg,97％)。

[1830] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.17(s,1H),8.26(d,J＝5.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.63(s,1H),7.52(d,J＝5.0Hz,1H),7.47(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.42(m,1H),7.39(d,J＝2.0Hz,1H),3.98(s,3H),2.44(s,3H)。

[1831] LCMS(ESI)Rt＝2.56分钟MS m/z 351.02$[M+H]^+$。

[1832] 制剂114:8-氯-N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

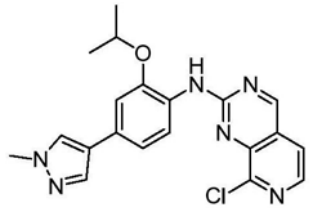
[1833] 

[1834] 标题化合物根据用于制剂113的描述的方法使用N-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂103)制备。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(27mg,44％)。

[1835] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.17(s,1H),9.07(br s,1H),8.33(br s,1H),8.26(d,J＝5.0Hz,1H),7.78(d,J＝0.5Hz,1H),7.63(s,1H),7.52(d,J＝5.0Hz,1H),7.25(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.05(d,J＝2.0Hz,1H),4.25(q,J＝7.0Hz,2H),3.98(s,3H),1.56(t,J＝7.0Hz,3H)。

[1836] LCMS(ESI)Rt＝2.88分钟MS m/z 381.01$[M+H]^+$。

[1837] 制剂115:8-氯-N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

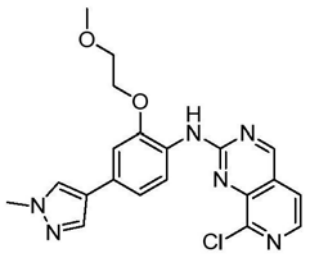
[1838] 

[1839] 标题化合物根据用于制剂113的描述的方法使用N-(2-异丙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂107)制备。残留物通过用在环己烷中的50-80％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(37.7mg,62％)。

[1840] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.16(s,1H),9.07(br s,1H),8.34(br s,1H),8.26(d,J＝5.5Hz,1H),7.77(s,1H),7.62(s,1H),7.52(d,J＝5.5Hz,1H),7.52(m,1H),7.24(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.07(d,J＝2.0Hz,1H),4.76(五重峰,J＝6.0Hz,1H),3.98(s,3H),1.48(s,3H),1.47(s,3H)。

[1841] LCMS(ESI)Rt＝2.93分钟MS m/z 395.02$[M+H]^+$。

[1842] 制剂116:8-氯-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1843] 

[1844] 标题化合物根据用于制剂113的描述的方法使用N-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂111)制备。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc-在EtOAc中的5％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(18mg,30％)。

[1845] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.17(s,1H),9.08(br s,1H),8.56(s,1H),8.26(d,1H),

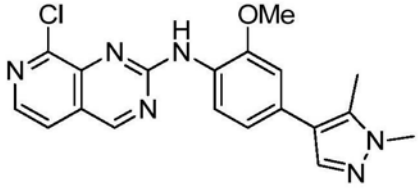
7.78(s,1H),7.63(s,1H),7.52(d,J＝5.5Hz,1H),7.29(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.12(d,J＝2.0Hz,1H),4.33-4.31(m,2H),3.98(s,3H),3.86-3.84(m,2H),3.53(s,3H)。

[1846] LCMS(ESI,)Rt＝2.68分钟MS m/z 410.97[M+H]$^+$。

[1847] MPS1 IC50(μM)：

[1848] 制剂117

[1849] 8-氯-N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

[1850] 

[1851] 方法14

[1852] 在0℃下用氢化钠(60％w/w,65mg,1.625mmol)处理N-(4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制剂77,240mg,0.978mmol)在THF(8mL)中的溶液。在室温下搅拌20分钟之后,将混合物冷却至0℃并且添加8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂97,325mg,1.334mmol)。允许反应达到室温并且搅拌18小时。添加含水的2MNaOH(4mL)和MeOH(4mL)的溶液并且将产生的混合物在室温下搅拌1小时,之后在真空中浓缩。使残留物在DCM和水之间分配。水层用DCM萃取并且将合并的有机层干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(362mg,97％)。

[1853] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.47(s,1H),8.85(br.s,1H),8.54(br.s,1H),8.25(d,J＝5.2Hz,1H),7.86(d,J＝5.2Hz,1H),7.63(s,1H),7.09(d,J＝1.8Hz,1H),7.06(dd,J＝8.2,1.9Hz,1H),3.93(s,3H),3.79(s,3H),2.42(s,3H)。

[1854] LCMS(ESI)Rt＝3.10分钟MS m/z 381[M+H]$^+$。

[1855] 根据方法14使用如下文描述的合适的甲酰胺和吡啶并[3,4-d]嘧啶制备以下的制剂。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化：

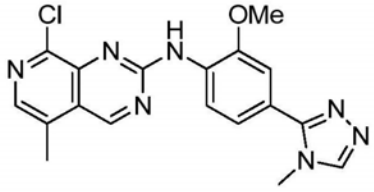
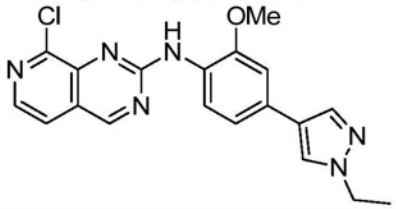
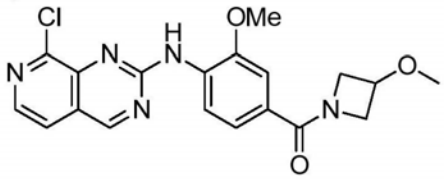
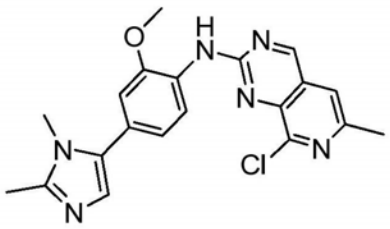
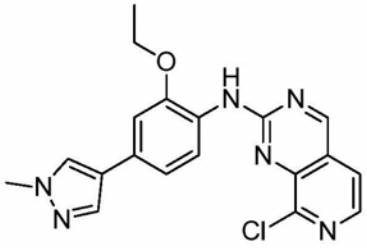
[1856] 方法A:用在DCM或EtOAc中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1857] 方法B:用在环己烷中的0至40％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用在H_2O(0.1％甲酸)中的40％至100％MeOH洗脱的制备性HPLC。

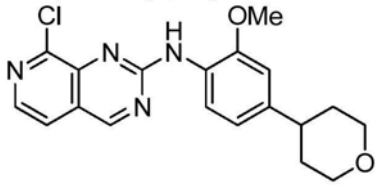
[1858]

制剂编号	名称/结构	数据

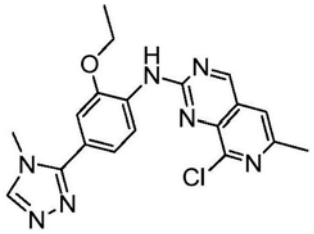
[1859]

118	8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br. d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.57 分钟 MS m/z 382 $[M+H]^+$。 使用 *N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(**制剂 221**)和 8-氯-5-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 184**)和纯化方法 A。
119	8-氯-*N*-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 – 8.20 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=3.07 分钟 MS m/z 381 $[M+H]^+$。 使用 *N*-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂 128**)和 8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 97**)。
120	(4-((8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (br. d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.26 (br. s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (br. s, 1H), 3.25 (s, 3H)。 LCMS(ESI)Rt=2.71 分钟 MS m/z 400 $[M+H]^+$。 使用 *N*-(2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)甲酰胺(**制剂 129**)和 8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 97**)。
121	8-氯-*N*-(4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。 LCMS(ESI)Rt=2.20 分钟 MS m/z 395 $[M+H]^+$。 使用 *N*-(4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(**制剂 55**)和 8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 178**)和纯化方法 A。
122	8-氯-*N*-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.36 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H)。 LCMS (ESI)Rt=2.93 分钟 MS m/z 381$[M+H]^+$。 使用 *N*-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(**制剂 103**)和 8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 97**)和纯化方法 A。

[1860]

123	8-氯-*N*-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.46 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.40 (br. s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 1.89 – 1.63 (m, 4H)。LCMS(ESI)Rt=3.17 分钟 MS m/z 371[M+H]$^+$。使用 *N*-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)甲酰胺(**制剂 154**)和 8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(**制剂 97**)和纯化方法 A。

[1861] 制剂124:8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

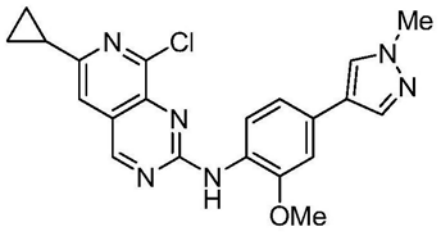
[1862] 

[1863] 向8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂178,31mg,0.120mmol)在DMSO(5mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制剂150,35.5mg,0.144mmol)和Cs_2CO_3(78mg,0.241mmol)。将反应混合物加热至120℃持续18小时。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释。将有机层用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法、随后使用MeOH-在MeOH中的1M NH_3经过SCX-2柱洗脱纯化以提供标题化合物(12.9mg,27%)。

[1864] ^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d6):δ9.41(s,1H),9.25(d,J=8.0Hz,1H),8.50(br s,1H),8.38(s,1H),7.71(d,J=1.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.49(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),4.38(q,J=7.0HZ,2H),3.93(s,3H),2.62(d,J=1.0Hz,3H),1.57(t,J=7.0Hz,3H)。

[1865] LCMS(ESI)Rt=2.91分钟MS m/z 396[M+H]$^+$。

[1866] 制剂125:8-氯-6-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

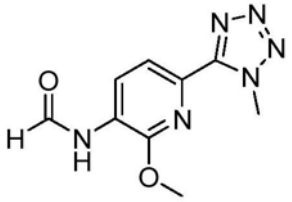
[1867] 

[1868] 将N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺(制剂56,50mg,0.21毫摩尔)在THF(1mL)中搅拌。添加六甲基二硅氮烷钠(0.25mL的在THF中的1M溶液)并且将反应在室温下搅拌20分钟。添加作为在THF(1.5mL)中的悬浮液的8-氯-6-环丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂179,80mg,0.28毫摩尔)并且将反应在室温下搅拌80分钟。将甲醇(1mL)和1M氢氧化钠溶液(1mL)添加到反应并且搅拌55分钟。然后,将溶剂在真空中浓缩。使

残留物在氯仿(10mL)和水(10mL)之间分配。将层分离并且水相再次用氯仿萃取。将合并的有机层干燥并且在真空中浓缩。残留物使用以1:1丙酮:环己烷洗脱的制备性TLC纯化以提供标题化合物(41mg,44%)。

[1869] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.08(s,1H),9.03(br d,J=8.20Hz,1H),8.24(br s,1H),7.79(s,1H),7.65(s,1H),7.32(s,1H),7.24(dd,J=1.89,8.51Hz,1H),7.03(d,J=1.58Hz,1H),4.01(s,3H),3.99(s,3H),2.14(m,1H),1.04-1.13(m,4H)。

[1870] 制剂126:N-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)甲酰胺

[1871] 

[1872] 方法15

[1873] 在搅拌并且在0℃下冷却的同时将甲酸(59.3μL,1.571mmol)添加到乙酸酐(99μL,1.048mmol)中。搅拌在室温下继续1小时。反应被冷却至0℃并且在0℃下被添加到2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-胺(制剂158,18mg,0.087mmol)在THF(100μL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30小时。将残留物溶解在DCM中并且溶液用饱和的含水$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(20mg,98%)。

[1874] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.80(d,J=8.1Hz,1H),8.46(s,1H),7.91(d,J=8.1Hz,1H),4.53(s,4H),4.17(s,3H)。

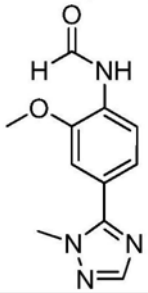
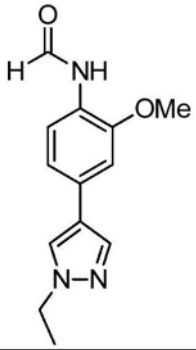
[1875] LCMS(ESI)Rt=2.02分钟MS m/z 235$[M+H]^+$。

[1876] 根据方法13(制剂55)或方法15(制剂126)使用如下文描述的合适的苯胺制备以下的制剂。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

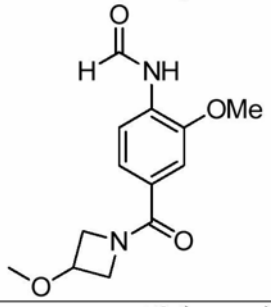
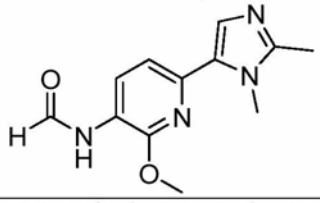
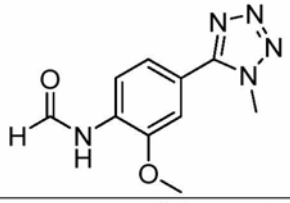
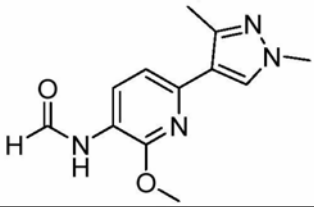
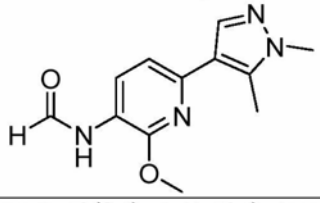
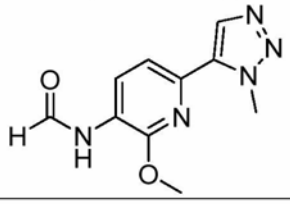
[1877] 方法A:用在EtOAc中的0-15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1878] 方法B:用在环己烷中的0-60%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

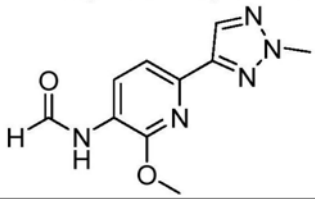
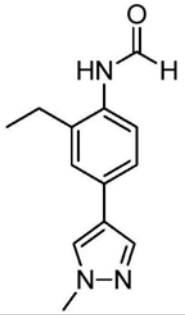
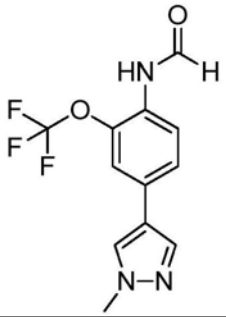
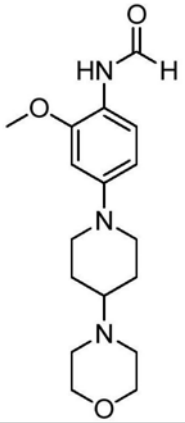
[1879]

制剂编号	名称/结构	数据
127	N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.61 分钟 MS m/z 233 [M+H]+。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯胺(**制剂 166**)。 方法 13。
128	*N*-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.99 分钟 MS m/z 246 $[M+H]^+$。 使用 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺(**制剂 155**)和纯化方法 B。 方法 13。

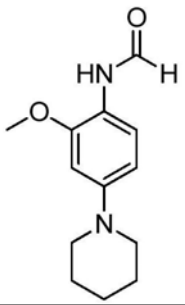
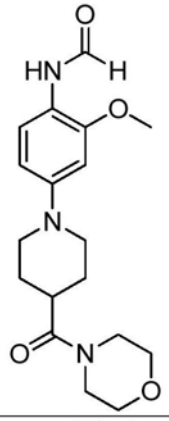
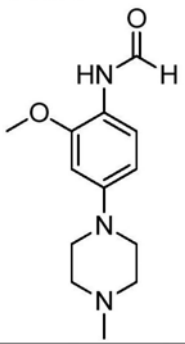
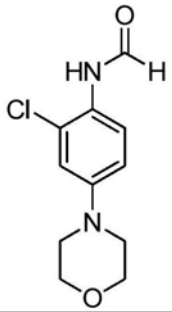
[1880]

129	*N*-(2-甲氧基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6): δ 9.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br. s, 1H), 3.22 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.66 分钟 MS m/z 265 [M+H]$^+$。 使用(4-氨基-3-甲氧基苯基)(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(**制剂 28**)和纯化方法 A。 方法 13。
130	*N*-(6-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。 LCMS Rt=1.32 分钟 MS m/z 247 [M+H]$^+$。 使用 6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(**制剂 191**)。 方法 15。
131	*N*-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 1.9Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.02 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.72 分钟 MS m/z 234 [M+H]$^+$。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯胺(**制剂 192**)。 方法 15。
132	*N*-(6-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 7.70–7.73 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.36 分钟 [M+H]$^+$。 使用 6-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(**制剂 163**)。 方法 15。
133	*N*-(6-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.36 分钟 MS m/z 247 [M+H]$^+$。 使用 6-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(**制剂 167**)。 方法 15。
134	*N*-(2-甲氧基-6-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.10 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.80 分钟 MS m/z 234 [M+H]$^+$。 使用 2-甲氧基-6-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-胺(**制剂 193**)。 方法 15。

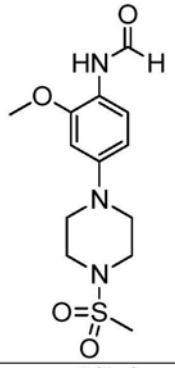
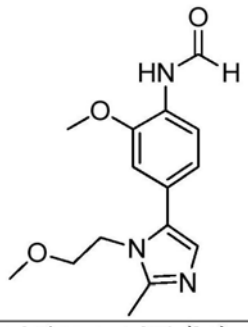
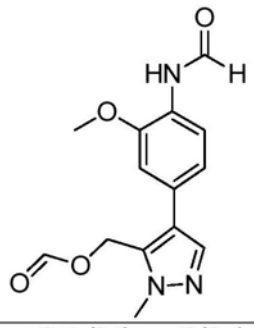
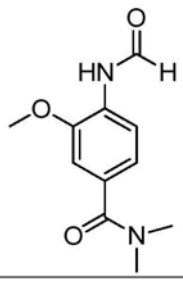
[1881]

135	*N*-(2-甲氧基-6-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.11 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.06 分钟 MS m/z 234 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-6-(2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-胺(**制剂 194**)。 方法 15。
136	*N*-(2-乙基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.68 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.87 分钟 MS m/z 230 $[M+H]^+$。 使用 2-乙基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺(**制剂 168**)持续 3 小时。 方法 13。
137	*N*-(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=2.09 分钟 MS m/z 286 $[M+H]^+$。 使用 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺(**制剂 169**)持续 1 小时。 方法 13。
138	*N*-(2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 6H), 2.71 (dt, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 2.63 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.04 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.63 (qd, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=0.64 分钟 MS m/z 320 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯胺(**制剂 170**)持续 3 小时。 方法 13。

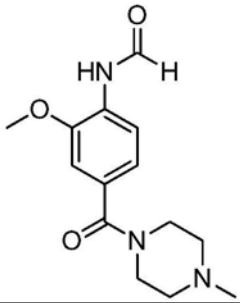
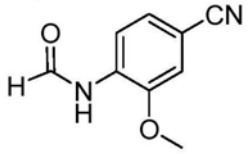
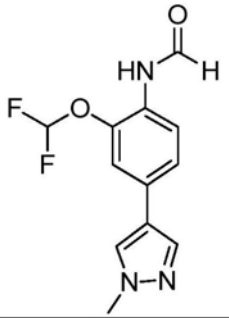
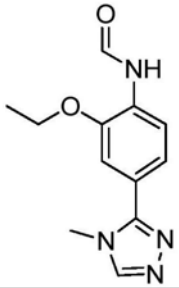
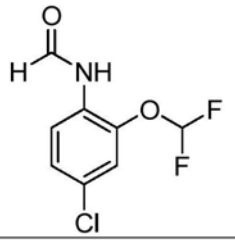
[1882]

139	*N*-(2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.73 (五重峰, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=0.86 分钟 MS m/z 235 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯胺(**制剂 171**)持续 3 小时。 方法 13。
140	*N*-(2-甲氧基-4-(4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8. 23 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=1.09 分钟 MS m/z 348 $[M+H]^+$。 使用(1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮(**制剂 159**)持续 2 小时。 方法 13。
141	*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.68 (app t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=0.50 分钟 MS m/z 250 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(**制剂 160**)持续 2 小时。 方法 13。
142	*N*-(2-氯-4-吗啉基苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H)。 LCMS (ESI) Rt=1.74 分钟 MS m/z 241 $[M+H]^+$。 使用 2-氯-4-吗啉基苯胺(**制剂 161**)。 方法 13。

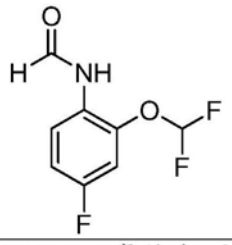
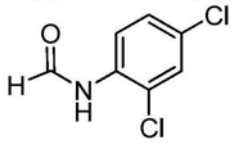
[1883]

143	*N*-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.57 分钟 MS m/z 314 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺(**制剂 162**)。 方法 13。
144	*N*-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.16 分钟 MS m/z 290 $[M+H]^+$。 使用 2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯胺(**制剂 164**)持续 1 小时。 方法 13。
145	甲酸(4-(4-甲酰氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.95 分钟 MS m/z 290 $[M+H]^+$。 使用(4-(4-氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇(**制剂 165**)。 方法 13。
146	4-甲酰氨基-3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (s, 6H)。 LCMS (ESI) Rt=1.50 分钟 MS m/z 223 $[M+H]^+$。 使用 4-氨基-3-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲酰胺(**制剂 24**)持续 3 小时。 方法 13。

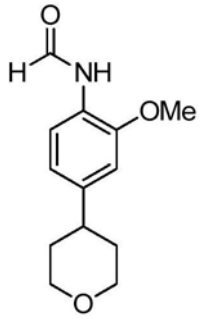
[1884]

147	*N*-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=0.51 分钟 MS m/z 278 $[M+H]^+$。 使用(4-氨基-3-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(**制剂 211**)持续 3 小时。 方法 13。
148	N-(4-氰基-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.76 分钟 MS m/z 177 $[M+H]^+$。 使用 4-氨基-3-甲氧基苯甲腈。 方法 15。
149	*N*-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.99 分钟 MS m/z 268 $[M+H]^+$。 使用 2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯胺(**制剂 213**)。 方法 13。
150	*N*-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, 丙酮-d6): δ 9.22 (br s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.29 分钟 MS m/z 247 $[M+H]^+$。 使用 2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺(**制剂 216**)持续 30 分钟。 方法 13。
151	N-(4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ 10.01(s, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 73 Hz, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.12 分钟 MS m/z 222 $[M+H]^+$。 使用 4-氯-2-(二氟甲氧基)苯胺。 方法 13。

[1885]

152	N-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ 9.91(s, 1H), 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 70 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=2.04 分钟 MS m/z 206 $[M+H]^+$。 使用 2-(二氟甲氧基)-4-氟苯胺。 方法 13。
153	N-(2,4-二氯苯基)甲酰胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H)。 LCMS (ESI) Rt=1.84 分钟 MS m/z 190 $[M+H]^+$。 使用 2,4-二氯苯胺。 方法 13。

[1886] 制剂154:N-(2-甲氧基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)甲酰胺

[1887] 

[1888] 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲氧基苯胺(制剂156,206mg,1.004mmol)在EtOH(10mL)中的溶液用Pd/C(10%w/w,50mg,0.047mmol)处理并且在氢气的气氛中搅拌36小时。将悬浮液经过celite过滤并且在真空中浓缩。将残留物溶解在甲酸(6mL)中并且加热至回流持续2小时。将溶液在真空中浓缩并且与甲苯共沸两次。残留物通过用在环己烷中的0至30%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(165mg,70%)。

[1889] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.56(s,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),6.94(d,J=1.8Hz,1H),6.79(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),3.95(dt,J=11.1,3.1Hz,2H),3.86(s,3H),3.42(ddd,J=11.3,8.6,5.5Hz,2H),2.80-2.67(m,1H),1.78-1.57(m,4H)。

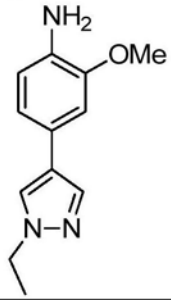
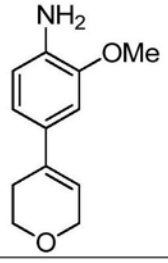
[1890] LCMS(ESI)Rt=2.09分钟MS m/z 236$[M+H]^+$。

[1891] 根据制剂66使用如下文描述的合适的卤代苯胺和硼酸或酯制备以下的制剂。粗制的反应残留物如描述的纯化或根据以下的方法中的一种纯化:

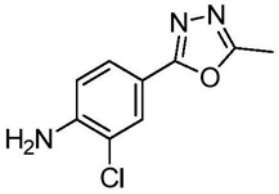
[1892] 方法A:用洗脱的硅胶柱色谱法。

[1893] 方法B:用洗脱的硅胶柱色谱法。

[1894]

制剂编号	名称/结构	数据
155	4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (br. s, 2H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 LCMS (ESI) Rt=1.28 分钟 MS m/z 218 $[M+H]^+$。 使用 4-溴-2-甲氧基苯胺和 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。
156	4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲氧基苯胺 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 2.42 – 2.33 (m, 2H)。 LCMS (ESI) Rt=1.28 分钟 MS m/z 206 $[M+H]^+$。 使用 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和 4-溴-2-甲氧基苯胺。

[1895] 制剂157:2-氯-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺

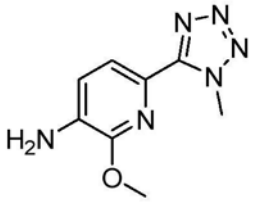
[1896] 

[1897] 向4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺(0.220g,1.26mmol)和无水DMF(1.9mL)的混合物添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.168g,1.26mmol)。将反应混合物在40℃下在氩气下加热1.5小时,之后冷却至室温并且在EtOAc(90mL)和饱和的含水$NaHCO_3$(15mL)之间分配。有机层用饱和的含水$NaHCO_3$(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中浓缩。将残留物吸收在硅胶(1.4g)上并且使用以在DCM中的0-30%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(0.130g,49%)。

[1898] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.72(d,J=2.0Hz,1H),7.61(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),6.14(s,2H),2.53(s,3H)。

[1899] LCMS(ESI)Rt=2.06分钟MS m/z 210$[M^{35}Cl+H]^+$。

[1900] 制剂158:2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-胺

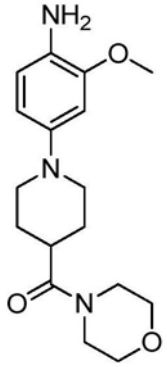
[1901] 

[1902] 将在碳上的10％Pd(10mg,0.411mmol)添加到2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-硝基吡啶(制剂189,97mg,0.411mmol)在EtOH/DCM 2/1(2.7mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。将反应过滤并且将滤液在减压下浓缩以提供作为白色固体的标题产物(84mg,99％)。

[1903] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ7.67(d,J＝8.0Hz,1H);7.03(d,J＝8.0Hz,1H),4.48(s,3H),4.07(s,3H)。

[1904] LCMS(ESI)Rt＝2.08分钟MS m/z 207$[M+H]^+$。

[1905] 制剂159:(1-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮

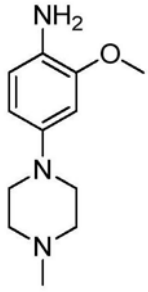
[1906] 

[1907] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮(制剂204)在30℃下制备。

[1908] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):6.71(d,J＝9.0Hz,1H),6.63(d,J＝2.5Hz,1H),6.48(dd,J＝9.0,2.5Hz,1H),3.85(s,3H),3.71-3.59(m,8H),3.50(br d,J＝12.5Hz,2H),2.76(m,1H),2.70(dt,J＝12.5,2.5Hz,2H),1.92(dq,J＝12.5,2.5Hz,2H),1.82(br d,J＝12.5Hz,2H)。

[1909] LCMS(ESI)Rt＝0.81分钟MS m/z 320$[M+H]^+$。

[1910] 制剂160:2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1911] 

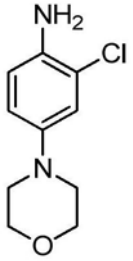
[1912] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(制剂206)制备。

[1913] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.72(d,J＝8.5Hz,1H),6.61(d,J＝2.5Hz,1H),6.46(dd,

J＝8.5,2.5Hz,1H),3.85(s,3H),3.08(br t,J＝5.0Hz,4H),2.63(br t,J＝5.0Hz,4H),2.36(s,3H)。

[1914] LCMS(ESI)Rt＝0.24分钟MS m/z 222[M+H]$^+$。

[1915] 制剂161:2-氯-4-吗啉基苯胺

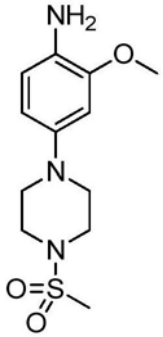
[1916] 

[1917] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用4-(3-氯-4-硝基苯基)吗啉(制剂207)制备。残留物使用以在水中的0-20％MeCN洗脱的反相色谱法纯化。

[1918] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.90(dd,J＝2.5,0.5Hz,1H),6.83-6.79(m,2H),3.82-3.80(m,4H),3.00-2.98(m,4H)。

[1919] LCMS(ESI)Rt＝1.13分钟MS m/z 213[M+H]$^+$。

[1920] 制剂162:2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺

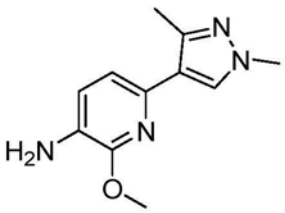
[1921] 

[1922] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪(制剂208)制备。

[1923] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.72(d,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝2.0Hz,1H),6.47(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),3.86(s,3H),3.37-3.35(m,4H),3.14-3.12(m,4H),2.89(s,3H)。

[1924] LCMS(ESI)Rt＝0.67分钟MS m/z 286.31[M+H]$^+$。

[1925] 制剂163:6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺

[1926] 

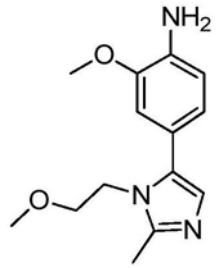
[1927] 将四(三苯基膦)钯(0.085g,0.074mmol)添加到6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(0.15g,0.739mmol)、1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.180g,0.813mmol)和氟化铯(0.337g,2.216mmol)在DME/MeOH 2/1(4.6mL)中的溶液中。将反应混合物在微波辐照下在150℃下加热10分钟。将反应在真空中浓缩。残留物经由用DCM/EtOH(99/1至90/10,12g柱)洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化并且然后经过SCX-2柱洗

脱以提供作为黄色固体的标题产物(120mg,74%)。

[1928] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ7.79(s,1H),6.97(d,J=7.7Hz,1H),6.90(d,J=7.7Hz,1H),4.00(s,3H),3.82(s,3H),1.50(s,3H)。

[1929] LCMS(ESI)Rt=2.19分钟MS m/z 219$[M+H]^+$。

[1930] 制剂164:2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯胺

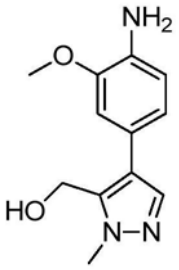
[1931] 

[1932] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺和5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑(制剂209)制备。

[1933] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.90(d,J=1.5Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),6.78(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),6.75(s,1H),4.13(t,J=5.5Hz,2H),3.88(s,3H),3.45(t,J=5.5Hz,2H),3.22(s,3H),2.44(s,3H)。

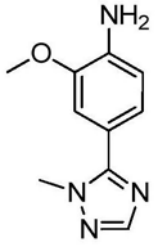
[1934] LCMS(ESI)Rt=1.02分钟MS m/z 262.27$[M+H]^+$。

[1935] 制剂165:(4-(4-氨基-3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇

[1936] 

[1937] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(制剂222)和2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备。残留物使用以EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法、随后经过SCX-2盒洗脱纯化。

[1938] 制剂166:2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯胺

[1939] 

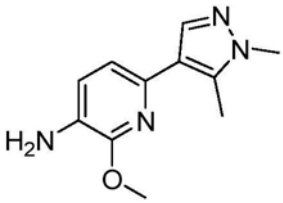
[1940] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用5-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑和2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备。残留物使用以EtOAc洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化。

[1941] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.88(s,1H),7.18(d,J=1.86Hz,1H),7.04(dd,J=1.86,

8.02Hz,1H),6.76(d,J＝8.02Hz,1H),3.98(s,3H),3.90(s,3H)。

[1942] LCMS(ESI)Rt＝1.25分钟MS m/z 205[M+H]$^+$。

[1943] 制剂167:6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺

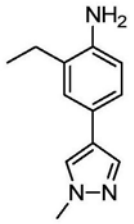
[1944] 

[1945] 标题化合物根据用于制剂158的描述的方法使用6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺和1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑制备。粗制的残留物使用以在DCM中的1-10％MeOH/氨水(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[1946] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ7.69(s,1H),7.00(d,J＝7.7Hz,1H),6.95(d,J＝7.7Hz,1H),4.01(s,3H),3.81(s,3H),2.64(s,3H)。

[1947] LCMS(ESI)Rt＝2.24分钟MS m/z 219[M+H]$^+$。

[1948] 制剂168:2-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

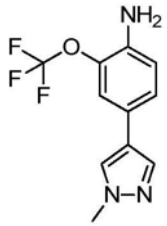
[1949] 

[1950] 标题化合物根据用于制剂98的描述的方法使用4-溴-2-乙基苯胺和1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备。

[1951] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.76(s,1H),7.66(s,1H),7.20(d,J＝2.0Hz,1H),7.15(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),6.73(d,J＝8.0Hz,1H),3.89(s,3H),2.57(q,J＝7.5Hz,2H),1.25(t,J＝7.5Hz,3H)。

[1952] LCMS(ESI)Rt＝1.24分钟MS m/z 202[M+H]$^+$。

[1953] 制剂169:4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺

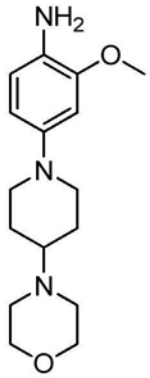
[1954] 

[1955] 标题化合物根据用于制剂98的描述的方法使用2-三氟甲氧基-4-溴苯胺和1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯制备。

[1956] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.82(s,1H),7.69(s,1H),7.28-7.26(m,2H),6.87(d,J＝9.0Hz,1H),3.90(s,3H)。

[1957] LCMS(ESI)Rt＝2.16分钟MS m/z 258[M+H]$^+$。

[1958] 制剂170:2-甲氧基-4-(4-吗啉基哌啶-1-基)苯胺

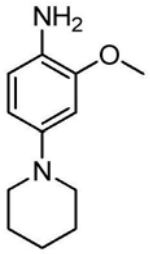
[1959] 

[1960] 标题化合物根据用于制剂79的描述的方法使用4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉(制剂202)制备。残留物使用以100％水洗脱的反相色谱法纯化。

[1961] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.71(d,J＝8.5Hz,1H),6.63(d,J＝2.5Hz,1H),6.48(dd,J＝8.5,2.5Hz,1H),3.85(3H,s),3.73(t,J＝5.0Hz,4H),3.53(brd,J＝12.5Hz,2H),2.67-2.62(m,6H),2.31(m,1H),2.03(br d,J＝12.5Hz,2H),1.67(qd,J＝12.5,4.0Hz,2H)。

[1962] LCMS(ESI)Rt＝0.25分钟MS m/z未观察到。

[1963] 制剂171:2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯胺

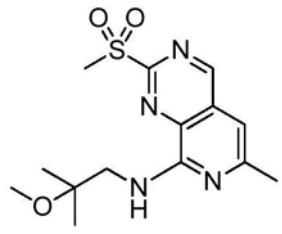
[1964] 

[1965] 标题化合物根据用于制剂79的描述的方法使用1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶(制剂203)制备。残留物使用以100％水洗脱的反相色谱法纯化。

[1966] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.71(d,J＝8.5Hz,1H),6.63(s,1H),6.49(d,J＝8.5Hz,1H),3.85(s,3H),2.99(app br s,4H),1.75(五重峰,J＝5.5Hz,4H),1.60-1.54(m,2H)。

[1967] LCMS(ESI)Rt＝0.55分钟MS m/z 207$[M+H]^+$。

[1968] 制剂172:N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

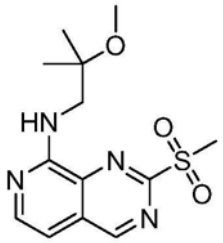
[1969] 

[1970] 向N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂175,63mg,0.215mmol)在DCM(10mL)中的冷却的(0℃)溶液添加mCPBA(116mg,0.517mmol)。将反应混合物搅拌18小时,同时缓慢地加温至室温。添加另外的mCPBA(50mg,0.223mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌另外的2小时。反应混合物用DCM(30mL)稀释,用饱和的含水$NaHCO_3$(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的50-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(29mg,41％)。

[1971] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ9.41(s,1H),6.94(d,J＝0.5Hz,1H),3.76(s,2H),3.46(s,3H),3.33(s,3H),2.53(d,J＝0.5Hz,3H),1.29(s,6H)。

[1972] LCMS(ESI)Rt＝1.94分钟MS m/z 325[M+H]$^+$。

[1973] 制剂173:N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

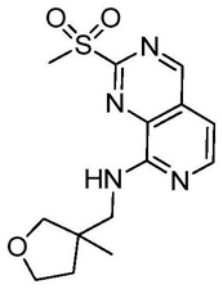
[1974] 

[1975] 将N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂176,220mg,0.79mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中。向被搅拌的溶液分批添加3-氯过氧苯甲酸(75%,370mg,1.58mmol)。在1小时之后,添加乙酸乙酯(50mL)并且有机溶液用饱和碳酸氢钠(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥并且在真空中浓缩。粗品通过用在乙酸乙酯中的20%己烷洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色粉末的标题化合物(180mg,73%)。

[1976] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.37(s,1H),8.25(d,J＝5.8Hz,1H),7.15(br s,1H),6.93(d,J＝5.8Hz,1H),3.71(d,J＝5.7Hz,2H),3.44(s,3H),3.29(s,3H),1.28(s,6H)。

[1977] LCMS(ESI)Rt＝1.68分钟MS m/z 311[M+H]$^+$。

[1978] 制剂174:2-(甲基磺酰基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

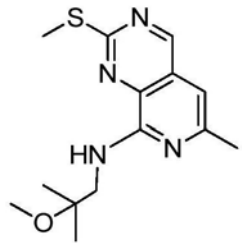
[1979] 

[1980] 标题化合物根据用于制剂172的描述的方法使用N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制剂177)制备。残留物使用以在EtOAc中的0-3%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[1981] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ9.54(s,1H),8.23(d,J＝5.5Hz,1H),7.09(d,J＝5.5Hz,1H),3.99(td,J＝8.5,6.5Hz,1H),3.90(td,J＝8.5,6.5Hz,1H),3.84(d,J＝8.5Hz,1H),3.77(d,J＝13.5Hz,1H),3.71(d,J＝13.5Hz,1H),3.49(s,3H),3.47(d,J＝8.5Hz,1H),2.06(m,1H),1.75(m,1H),1.24(s,3H)。

[1982] LCMS(ESI)Rt＝1.75分钟MS m/z 323[M+H]$^+$。

[1983] 制剂175:N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

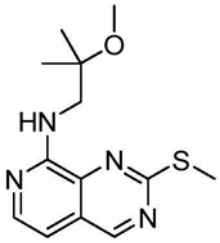
[1984] 

[1985] 向8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂52,80mg,0.354mmol)在NMP(7mL)中的溶液添加2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺(0.086ml,0.709mmol)和三乙胺(0.249mL,1.772mmol)。将反应混合物加热至120℃持续18小时。反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的0-50%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(63mg,61%)。

[1986] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ9.03(s,1H),6.75(d,J=0.5Hz,1H),3.66(s,2H),3.32(s,3H),2.65(s,3H),2.45(d,J=0.5Hz,3H),1.29(s,6H)。

[1987] LCMS(ESI)Rt=2.10分钟MS m/z 293$[M+H]^+$。

[1988] 制剂176:N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

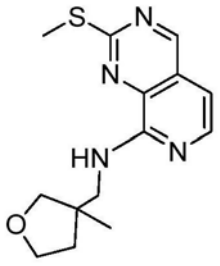
[1989] 

[1990] 标题化合物根据用于制剂175的描述的方法使用2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺和8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33)制备。残留物通过使用在氯仿中的50%甲醇、随后在7N NH_3/MeOH中的50%氯仿经过SCX-2柱洗脱、随后用EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[1991] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.99(s,1H),7.97(d,J=5.8Hz,1H),6.95(br s,1H),6.75(d,J=5.8Hz,1H),3.63(d,J=5.5Hz,1H),3.29(s,3H),2.64(s,3H),1.28(s,6H)。

[1992] LCMS(ESI)Rt=2.01分钟MS m/z 279$[M+H]^+$。

[1993] 制剂177:N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

[1994] 

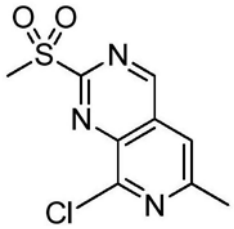
[1995] 标题化合物根据用于制剂175的描述的方法使用8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33)和(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺在130℃下制备。

[1996] ^1H NMR(500MHz,MeOD):δ9.13(s,1H),7.92(d,J=6.0Hz,1H),6.93(d,J=6.0Hz,1H),4.01(dt,J=8.5,5.5Hz,1H),3.89(dt,J=8.5,7.0Hz,1H),3.84(d,J=8.5Hz,1H),

3.65(q,J＝13.0Hz,2H),3.48(d,J＝8.5Hz,1H),2.68(s,3H),2.04(m,1H),1.78(m,1H),1.25(s,3H)。

[1997] LCMS(ESI)Rt＝1.89分钟MS m/z 291[M+H]$^+$。

[1998] 制剂178:8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

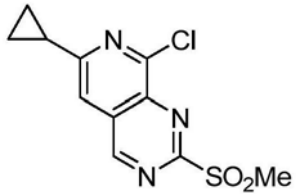
[1999] 

[2000] 标题化合物根据用于制剂172的描述的方法使用8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂52)制备。残留物使用以在环己烷中的0-100％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2001] ^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d6):δ9.91(s,1H),8.07(d,J＝1.0Hz,1H),3.52(s,3H),2.77(d,J＝1.0Hz,3H)。

[2002] LCMS(ESI)Rt＝1.52分钟MS m/z 258[M+H]$^+$。

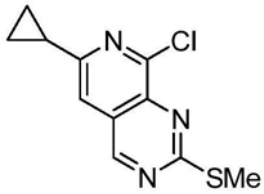
[2003] 制剂179:8-氯-6-环丙基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

[2004] 

[2005] 标题化合物根据用于制剂172的描述的方法使用8-氯-6-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂180)制备。残留物使用以2:3EtOAc:DCM洗脱的制备性TLC纯化。

[2006] ^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d6):δ8.10(s,1H),3.50(s,3H),2.42(m,1H),1.13-1.22(m,4H)。

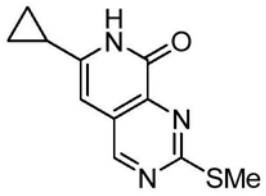
[2007] 制剂180:8-氯-6-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

[2008] 

[2009] 6-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制剂181,180mg0.77毫摩尔)与三氯氧磷(6mL)一起搅拌并且将反应在70℃下加热2小时,之后在真空中浓缩。将乙酸乙酯(20mL)添加到残留物中并且将溶液在冰中冷却。添加很少的冰并且然后添加碳酸氢钠溶液(10mL)。将混合物彻底地摇动并且分离水层。有机层用碳酸氢钠溶液(10mL)、盐水(5mL)洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物使用以1:3乙酸乙酯:环己烷洗脱的制备性TLC纯化以提供标题化合物(171mg,88％)。

[2010] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.13(s,1H),7.40(s,1H),2.73(s,3H),2.17(m,1H),1.14(m,2H),1.09(m,2H)。

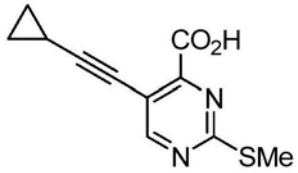
[2011] 制剂181:6-环丙基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[2012] 

[2013] 将5-(环丙基乙炔基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸(制剂182,215mg 0.92毫摩尔)溶解在氘代氯仿(4.3mL)中并且添加樟脑-10-磺酸(22mg 0.092毫摩尔)。将反应在60℃下加热18小时。将溶液在真空中浓缩并且将残留物溶解在甲醇(4.5mL)中的7M氨中。将反应在微波辐照下加热至80℃持续7.5小时。将反应冷却并且在真空中浓缩。残留物被摄取在氯仿(20mL)中并且溶液用10%碳酸钠溶液(5mL)洗涤并且用水(5mL)洗涤。将溶液过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用EtOAc洗脱的制备性TLC纯化以提供标题化合物(95mg,44%)。

[2014] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.78(s,1H),6.27(s,1H),2.68(s,3H),1.82-1.89(m,1H),0.96-1.05(m,4H)。

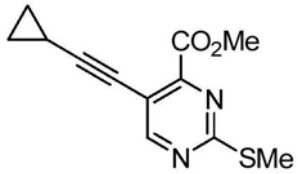
[2015] 制剂182:5-(环丙基乙炔基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸

[2016] 

[2017] 将5-(环丙基乙炔基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂183,520mg2.1毫摩尔)溶解在甲醇(8mL)中并且添加2M氢氧化钠(1.6mL,3.2毫摩尔)。将反应在室温下搅拌3小时。将反应在冰中冷却并且添加2M盐酸(1.6mL)。将沉积的固体过滤,用水洗涤并且干燥以提供标题化合物(387mg,78%)。

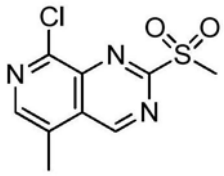
[2018] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.75(s,1H),2.63(s,3H),1.55-1.61(m,1H),0.95-1.02(m,4H)。

[2019] 制剂183:5-(环丙基乙炔基)-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯

[2020] 

[2021] 将5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(639mg,2.43毫摩尔)溶解在DMF(6mL)中并且添加三乙胺(1.37mL)。向该溶液添加乙炔基环丙烷(287μL,3.40毫摩尔)、随后碘化亚铜(I)(22.4mg,0.115毫摩尔)和双(三苯基膦)二氯化钯(85.4mg,0.115毫摩尔)。将反应放置在氮气下并且在80℃下加热3.25小时。反应用乙酸乙酯(75mL)稀释并且溶液用水(25mL)洗涤。有机层再次用水(2×25mL)、盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的5-10%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(520mg,86%)。被采取直接地至下一个步骤。

[2022] 制剂184:8-氯-5-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶

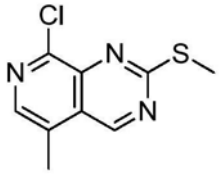
[2023] 

[2024] 8-氯-5-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂185,53mg,0.235mmol)在DCM(2.5mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w,150mg,0.668mmol)处理并且然后允许达到室温持续18小时。混合物用水猝灭并且用DCM萃取。合并的有机层用水和饱和的含水$NaHCO_3$洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在环己烷中的60%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(44mg,72%)。

[2025] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.19(s,1H),8.63(d,J=1.0Hz,1H),3.56(s,3H),2.78(d,J=1.1Hz,3H)。

[2026] LCMS(ESI)Rt=1.60分钟MS m/z 258$[M+H]^+$。

[2027] 制剂185:8-氯-5-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶

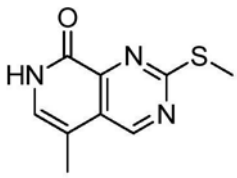
[2028] 

[2029] 将5-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制剂186,48mg,0.232mmol)在$POCl_3$(1.5mL)中的溶液加热至70℃持续2小时。将反应在真空中浓缩并且在EtOAc和饱和的含水$NaHCO_3$之间分配。水层用EtOAc萃取并且合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并且吸附在二氧化硅上。残留物通过用在环己烷中的0至15%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(27mg,52%)。

[2030] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.38(s,1H),8.23(d,J=1.1Hz,1H),2.77(s,3H),2.68(d,J=1.0Hz,3H)。

[2031] LCMS(ESI)Rt=2.70分钟MS m/z 226$[M+H]^+$。

[2032] 制剂186:5-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

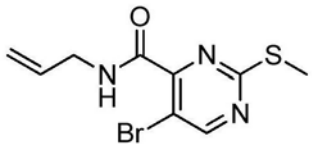
[2033] 

[2034] 将N-烯丙基-5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酰胺(制剂187,24mg,0.083mmol)、二异丙基乙胺(60μL,0.344mmol)和$PdCl_2$dppf·DCM(7mg,8.57μmol)的溶液溶解在DMA(0.8mL)中并且加热至120℃持续18小时。添加另外的批次的碱(60μL)和催化剂(7mg)并且将混合物在150℃下搅拌8小时。混合物用DCM稀释并且用盐水猝灭。水层用DCM萃取并且合并的有机层用水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的0至5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(8mg,47%)。

[2035] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.68(br.s,1H),9.21(s,1H),7.07(dd,J=5.7,1.2Hz,1H),2.61(s,3H),2.25(d,J=1.2Hz,3H)。

[2036] LCMS(ESI)Rt=1.74分钟MS m/z 208$[M+H]^+$。

[2037] 制剂187:N-烯丙基-5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酰胺

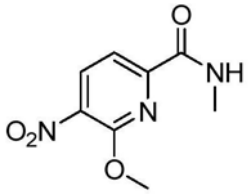
[2038] 

[2039] 将5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-羧酸甲酯(制剂30,1.00g,3.80mmol)的溶液溶解在甲醇(16mL)中,用烯丙胺(3.00mL,40.0mmol)处理并且加热至90℃持续18小时。将混合物在真空中浓缩并且残留物通过用在环己烷中的0至5%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以给出标题化合物(981mg,90%)。

[2040] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.79(s,1H),7.73(br.s,1H),5.94(ddt,J=17.2,10.2,5.6Hz,1H),5.31(dq,J=17.1,1.6Hz,1H),5.23(dq,J=10.3,1.4Hz,1H),4.09(tt,J=5.9,1.6Hz,2H),2.60(s,3H)。

[2041] LCMS(ESI)Rt=2.18分钟MS m/z 289$[M+H]^+$。

[2042] 制剂188:6-甲氧基-N-甲基-5-硝基吡啶酰胺

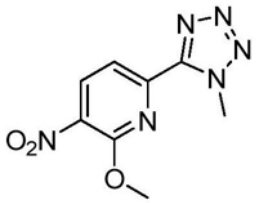
[2043] 

[2044] 将HATU(0.606g,1.594mmol)添加到6-甲氧基-5-硝基吡啶甲酸(制剂190,0.243g,1.226mmol)、DIPEA(0.320mL,1.840mmol)和在THF中的2M甲胺溶液(1.2mL,2.453mmol)在THF(3.3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时。添加另外的甲胺(0.6mL)并且将混合物搅拌18小时。反应用水猝灭并且在真空中浓缩。水相用EtOAc(×2)萃取并且合并的有机层用水洗涤两次,干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用DCM/EtOAc 99/1至90/10洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色固体的标题化合物(182mg,70%)。

[2045] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.40(d,J=8.0Hz,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.64(br s,1H),4.18(s,3H),3.09(d,J=5.1Hz,3H)。

[2046] LCMS(ESI)Rt=2.06分钟MS m/z 212$[M+H]^+$。

[2047] 制剂189:2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-硝基吡啶

[2048] 

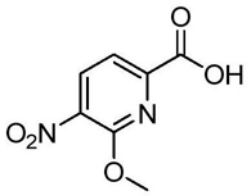
[2049] 在-10℃下将三氟甲磺酸酐(0.29mL,1.724mmol)逐滴地添加到6-甲氧基-N-甲基-5-硝基吡啶酰胺(制剂188,0.182g,0.862mmol)和叠氮化钠(0.224g,3.45mmol)在MeCN(4.3mL)中的溶液中。将反应混合物在3小时内加温至室温。反应混合物用饱和的含水$NaHCO_3$中和。混合物用EtOAc萃取并且有机层用饱和的含水$NaHCO_3$洗涤并且然后用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用环己烷/EtOAc 70/30至50/50洗脱

的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色固体的标题化合物(99mg,49%)。

[2050] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.48(d,J=8.2Hz,1H),8.15(d,J=8.2Hz,1H),4.56(s,3H),4.22(s,3H)。

[2051] LCMS(ESI)Rt=2.15分钟MS m/z 237$[M+H]^+$。

[2052] 制剂190:6-甲氧基-5-硝基吡啶甲酸

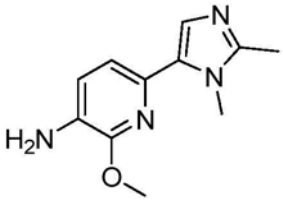
[2053] 

[2054] 将三氧化铬(519mg,5.19mmol)添加到2-甲氧基-6-甲基-3-硝基吡啶(300mg,1.731mmol)在硫酸(1.7mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌20小时。将混合物倾倒至冰/水(15mL)上。固体被收集并且用冷水洗涤。然后水层用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩。获得的固体被合并并且通过用在DCM/EtOAc(90/10至70/30)中的1%甲酸洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色固体的标题产物(254mg,74%)。

[2055] ^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d6):δ8.56(d,J=8.0Hz,1H),7.95(d,J=8.0Hz,1H),4.19(s,3H)。

[2056] LCMS(ESI)Rt=1.96分钟MS m/z 199$[M+H]^+$。

[2057] 制剂191:6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-胺

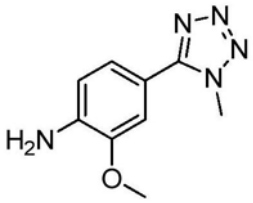
[2058] 

[2059] 将乙酸钯(5.5mg,0.025mmol)添加到6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(25mg,0.123mmol)、1,2-二甲基-1H-咪唑(35.5mg,0.369mmol)、特戊酸(3.8mg,0.037mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(18.1mg,0.049mmol)和碳酸钾(25.5mg,0.185mmol)在DMA(410μL)中的溶液中。将反应混合物在微波辐照下在120℃下加热1小时。反应用EtOAc稀释并且用水猝灭。将层分离并且水层用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩。粗制的混合物通过用在DCM中的1%至5%MeOH/含水的NH_3(10/1)洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色固体的标题化合物(9mg,35%)。

[2060] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.12(s,1H),6.99(d,J=7.7Hz,1H),6.92(d,J=7.7Hz,1H),4.02(s,3H),3.86(s,3H),3.82(br s,2H),2.44(s,3H)。

[2061] LCMS(ESI)Rt=1.09分钟MS m/z 219$[M+H]^+$。

[2062] 制剂192:2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯胺

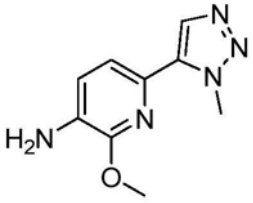
[2063] 

[2064] 将在碳上的10％Pd(7mg,0.268mmol)添加到5-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-四唑(制剂195,63mg,0.268mmol)在EtOAc(1.2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下在氢气气氛下搅拌1小时。添加EtOH(0.5mL)并且将反应混合物搅拌1.5小时。将反应过滤并且将滤液在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题产物(52mg,95％)。

[2065] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ7.25-7.26(m,1H),7.20-7.22(m,1H),6.86-6.88(m,1H),4.19(s,3H),3.93(s,3H)。

[2066] LCMS(ESI)Rt＝1.54分钟MS m/z 206$[M+H]^+$。

[2067] 制剂193:2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-胺

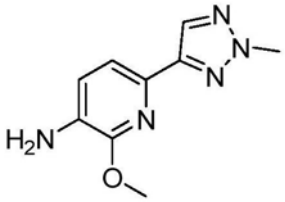
[2068] 

[2069] 根据用于制剂192的描述的方法使用2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-硝基吡啶(制剂197)在35℃下制备标题化合物持续18小时。残留物使用以在DCM中的1-10％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2070] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.84(s,1H),7.11(d,J＝7.8Hz,1H),6.96(d,J＝7.8Hz,1H),4.40(s,3H),4.05(s,5H)。

[2071] LCMS(ESI)Rt＝1.98分钟MS m/z 206$[M+H]^+$。

[2072] 制剂194:2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-胺

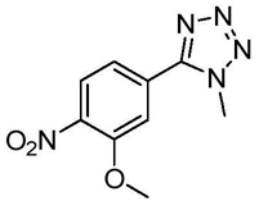
[2073] 

[2074] 根据用于制剂192的描述的方法使用2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-硝基吡啶(制剂198)制备标题化合物持续36小时。

[2075] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.97(s,1H),7.34(d,J＝7.7Hz,1H),6.93(d,J＝7.7Hz,1H),4.23(s,3H),4.07(s,3H),3.89(br s,3H)。

[2076] LCMS(ESI)Rt＝2.11分钟MS m/z 206$[M+H]^+$。

[2077] 制剂195:5-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-四唑

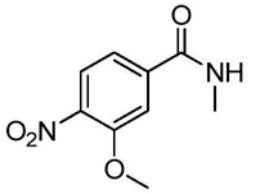
[2078] 

[2079] 在-10℃下将三氟甲磺酸酐(0.27mL,1.580mmol)逐滴地添加到3-甲氧基-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺(制剂196,0.166g,0.790mmol)和叠氮化钠(0.205g,3.16mmol)在MeCN(4.0mL)中的溶液中。将反应混合物在3小时内加温至室温。反应用饱和的含水$NaHCO_3$中和。混合物用EtOAc萃取并且有机层用饱和的含水$NaHCO_3$、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并且在真空中浓缩。残留物通过用环己烷/EtOAc 70/30至50/50洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色固体的标题化合物(129mg,69%)。

[2080] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.04(d,J=8.3Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.35(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),4.27(s,3H),4.08(s,3H)。

[2081] LCMS(ESI)Rt=1.98分钟MS m/z 236$[M+H]^+$。

[2082] 制剂196:3-甲氧基-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺

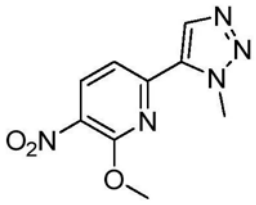
[2083] 

[2084] 将HATU(0.501g,1.319mmol)添加到3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(0.2g,1.014mmol)、DIPEA(0.265mL,1.522mmol)和在THF中的2M甲胺溶液(1.0mL,2.029mmol)在THF(2.7mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应在真空中浓缩并且通过用DCM/EtOAc 80/20至60/40洗脱的Biotage硅胶柱色谱法、随后用环己烷/EtOAc 50/50至40/60洗脱的第二色谱法纯化以提供作为白色固体的标题化合物(166mg,78%)。

[2085] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.28(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),6.27(s,1H),4.04(s,3H),3.07(d,J=4.9Hz,3H)。

[2086] LCMS(ESI)Rt=2.04分钟MS m/z 211$[M+H]^+$。

[2087] 制剂197:2-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-硝基吡啶

[2088] 

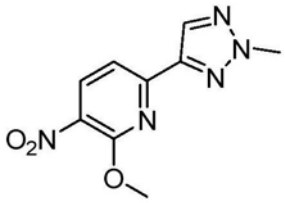
[2089] 将1-甲基-1H-1,2,3-三唑(0.044g,0.530mmol)溶解在THF(5.3mL)中并且冷却至-78℃。逐滴地添加在己烷中的正丁基锂溶液(0.25mL,0.636mmol)并且将溶液搅拌另外的5分钟,之后添加氯化锌(3.18mL,1.591mmol)。在在-78℃下30分钟之后,反应混合物用DMF(2.1mL)稀释,添加四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)以及6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶(0.1g,0.530mmol)在DMF(0.53mL)中的溶液。将溶液在80℃下搅拌4小时。在混合物被冷却至室温之后,添加H_2O和EtOAc并且将相分离。有机相用H_2O、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤

并且将溶剂在真空中除去。残留物经由用环己烷/EtOAc(99/1至50/50)洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为淡黄色固体的标题化合物(51mg,41%)。

[2090] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.44(d,J=8.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.43(d,J=8.2Hz,1H),4.50(s,3H),4.21(s,3H)。

[2091] LCMS Rt=2.26分钟MS m/z 236$[M+H]^+$。

[2092] 制剂198:2-甲氧基-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-硝基吡啶

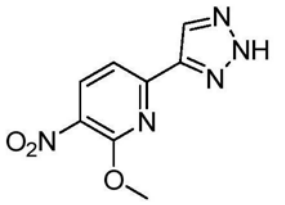
[2093] 

[2094] 将碘甲烷(330μL,5.31mmol)添加到2-甲氧基-3-硝基-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(制剂199,235mg,1.063mmol)和碳酸钾(294mg,2.125mmol)在THF(5.1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌72小时。将固体过滤并且将滤液在真空中浓缩。残留物使用以环己烷/EtOAc 80/20至40/60洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为米黄色固体的标题化合物(48mg,19%)。

[2095] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.40(d,J=8.2Hz,1H),8.17(s,1H),7.66(d,J=8.2Hz,1H),4.31(s,3H),4.22(s,3H)。

[2096] LCMS(ESI)Rt=2.97分钟MS m/z 236$[M+H]^+$。

[2097] 制剂199:2-甲氧基-3-硝基-6-(2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

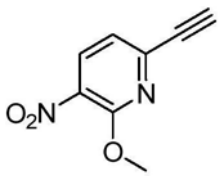
[2098] 

[2099] 将三甲基甲硅烷基叠氮化物(1.2mL,9.21mmol)添加到6-乙炔基-2-甲氧基-3-硝基吡啶(制剂200,0.082g,0.460mmol)在甲苯(10.2mL)中的溶液中。将反应混合物在130℃下搅拌48小时。反应用水稀释并且在真空中浓缩。残留物使用以环己烷/EtOAc 70/30至50/50洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为米黄色固体的标题化合物(235mg,77%)。

[2100] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD):δ8.44-8.46(m,2H),7.77(d,J=8.2Hz,1H),4.19(s,3H)。

[2101] LCMS(ESI)Rt=2.47分钟MS m/z 222$[M+H]^+$。

[2102] 制剂200:6-乙炔基-2-甲氧基-3-硝基吡啶

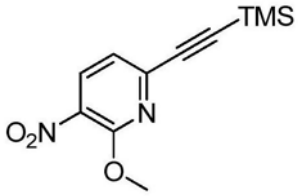
[2103] 

[2104] 将碳酸钾(0.020g,0.148mmol)添加到2-甲氧基-3-硝基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(制剂201,0.37g,1.478mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩并且用EtOAc稀释。溶液用水洗涤并且将有机层干燥(Na_2SO_4)并且在真空中浓缩以提供作为褐色固体的标题化合物(248mg,94%)。

[2105] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.24(d,J＝8.1Hz,1H),7.20(d,J＝8.1Hz,1H),4.12(s,3H),3.37(s,1H)。

[2106] LCMS(ESI)Rt＝2.56分钟MS m/z 179$[M+H]^+$。

[2107] 制剂201:2-甲氧基-3-硝基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶

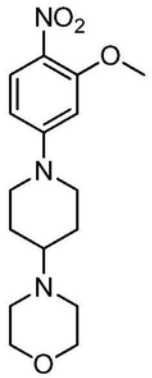
[2108] 

[2109] 将双(三苯基膦)二氯化钯(0.082g,0.118mmol)添加到6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶(0.554g,2.94mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔(0.623mL,4.41mmol)、三乙胺(1.843mL,13.22mmol)和碘化亚铜(0.022g,0.118mmol)在DMF(10.1mL)中的溶液中。将反应混合物在80℃下加热1小时。反应混合物用水稀释并且水层用EtOAc萃取。合并的有机层经过Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗制的残留物通过用环己烷/EtOAc(99/1)洗脱的Biotage硅胶柱色谱法纯化以提供作为黄色的油的标题化合物(370mg,50%)。

[2110] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.24(d,J＝8.1Hz,1H),7.17(d,J＝8.1Hz,1H),4.15(s,3H),0.31(s,9H)。

[2111] LCMS(ESI)Rt＝3.25分钟MS m/z 251$[M+H]^+$。

[2112] 制剂202:4-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉

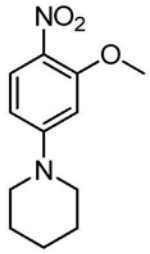
[2113] 

[2114] 标题化合物根据用于制剂78的描述的方法使用4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和4-(哌啶-4-基)吗啉制备。残留物使用以在环己烷中的80-100%DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2115] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.95(d,J＝9.5Hz,1H),6.57(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H),6.52(d,J＝2.5Hz,1H),4.10(br d,J＝13.0Hz,2H),3.95(s,3H),3.72(t,J＝5.0Hz,4H),2.99(td,J＝13.0,2.5Hz,2H),2.62(t,J＝5.0Hz,4H),2.49(m,1H),2.04(d,J＝13.0Hz,2H),1.58(dd,J＝13.0,5.0Hz,1H),1.53(dd,J＝13.0,5.0Hz,1H)。

[2116] LCMS(ESI)Rt＝1.03分钟MS m/z 322$[M+H]^+$。

[2117] 制剂203:1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶

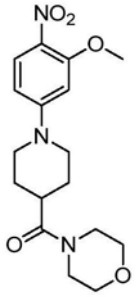
[2118] 

[2119] 标题化合物根据用于制剂78的描述的方法使用4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和哌啶制备。残留物使用以在环己烷中的50-80％DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2120] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):8.02(d,J＝9.5Hz,1H),6.46(dd,J＝9.5,3.0Hz,1H),6.41(m,1H),3.97(s,3H),3.45-3.42(m,4H),1.76-1.70(m,6H)。

[2121] LCMS(ESI)Rt＝2.46分钟MS m/z 237$[M+H]^+$。

[2122] 制剂204:(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮

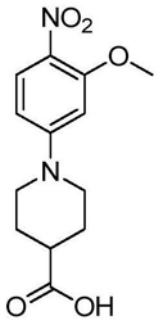
[2123] 

[2124] 向1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羧酸(制剂205,150mg,0.535mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加吗啉(0.07mL,0.803mmol)、DIPEA(0.19mL,1.070mmol)和HATU(244mg,0.642mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应混合物用水(30mL)和EtOAc(30ml)稀释,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩。残留物通过用在EtOAc中的0-10％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(166mg,89％)。

[2125] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.96(d,J＝9.5Hz,1H),6.58(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H),6.52(d,J＝2.5Hz,1H),4.11-4.06(m,2H),3.95(s,3H),3.72-3.69(m,2H),3.68-3.65(m,4H),3.61-3.58(m,2H),3.11-3.05(m,2H),3.01(m,1H),1.85-1.78(m,4H)。

[2126] LCMS(ESI)Rt＝1.90分钟MS m/z 350$[M+H]^+$。

[2127] 制剂205:1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羧酸

[2128] 

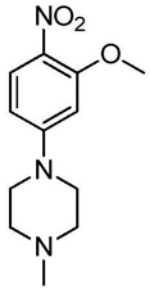
[2129] 标题化合物根据用于制剂78的描述的方法使用4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和哌啶-4-羧酸制备。

[2130] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.95(d,J＝9.5Hz,1H),6.57(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H),

6.52(d,J＝2.5Hz,1H),3.98(dt,J＝13.5,3.5Hz,2H),3.95(s,3H),3.11(ddd,J＝13.5,12.0,3.5Hz,2H),2.62(m,1H),2.06-2.01(m,2H),1.81-1.73(m,2H)。

[2131] LCMS(ESI)Rt＝2.04分钟MS m/z 281[M+H]$^+$。

[2132] 制剂206:1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪

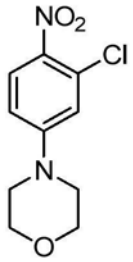
[2133] 

[2134] 标题化合物根据用于制剂78和79的描述的方法使用4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和1-甲基哌嗪制备。残留物通过用在EtOAc中的0-20％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2135] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ7.95(d,J＝9.5Hz,1H),6.58(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H),6.55(d,J＝2.5Hz,1H),3.95(s,3H),3.49-3.47(m,4H),2.61-2.59(m,4H),2.37(s,3H)。

[2136] LCMS(ESI)Rt＝0.82分钟MS m/z 252[M+H]$^+$。

[2137] 制剂207:4-(3-氯-4-硝基苯基)吗啉

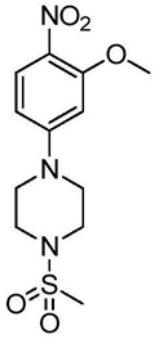
[2138] 

[2139] 标题化合物根据用于制剂78的描述的方法使用2-氯-4-氟-1-硝基苯制备。残留物通过用在环己烷中的0-50％EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2140] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.05(d,J＝9.5Hz,1H),6.89(d,J＝2.5Hz,1H),6.77(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H),3.88-3.87(m,4H),3.37-3.35(m,4H)。

[2141] LCMS(ESI)Rt＝2.31分钟MS m/z 243[M+H]$^+$。

[2142] 制剂208:1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪

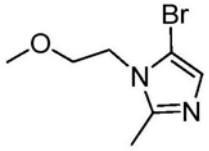
[2143] 

[2144] 根据用于制剂78的描述的方法使用4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和1-(甲基磺酰基)哌嗪制备标题化合物持续96小时。残留物通过用在环己烷中的50-100％DCM洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2145] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.02(d,J＝9.0Hz,1H),6.54-6.50(m,2H),3.99(s,3H),3.55-3.53(m,4H),3.47-3.45(m,4H),2.87(s,3H)。

[2146] LCMS(ESI)Rt＝1.82分钟MS m/z 316$[M+H]^+$。

[2147] 制剂209:5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑

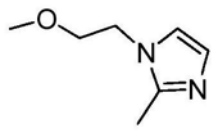
[2148] 

[2149] 向1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑(制剂210,0.5g,3.57mmol)在THF(6.5ml)中的溶液添加碳酸钾(0.1g,0.713mmol)和NBS(0.6g,3.39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应混合物用EtOAc(30mL)和水(30mL)稀释。水层用EtOAc(30mL)再萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩以提供标题化合物(500mg,64%)。

[2150] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD)6.86(s,1H),4.16(t,J＝5.0Hz,2H),3.63(t,J＝5.0Hz,2H),3.31(s,3H),2.42(s,3H)。

[2151] LCMS(ESI)Rt＝0.67分钟,MS m/z 219.13[M+H]+;

[2152] 制剂210:1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑

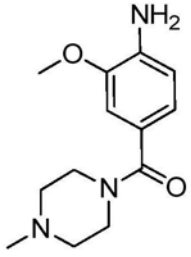
[2153] 

[2154] 向2-甲基-1H-咪唑(1.0g,12.2mmol)和1-氯-2-甲氧基乙烷(1.34ml,14.62mmol)在DMF(15ml)中的溶液添加氢化钠(0.49g,12.2mmol)。将反应混合物加热至80℃持续18小时。将反应混合物转移至微波小瓶并且在微波条件下加热至80℃持续1小时。反应混合物用DCM(40ml)和含水的2M Na_2CO_3(30ml)和水(40ml)稀释。水层用DCM再萃取若干次。残留物通过反相色谱法(C18,100%水)纯化以提供标题化合物(1.13g,66%)。

[2155] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD)7.02(d,J＝1.5Hz,1H),6.80(d,J＝1.5Hz,1H),4.09(t,J＝5.0Hz,2H),3.64(t,J＝5.0Hz,2H),3.31(s,3H),2.36(s,3H)。

[2156] LCMS(ESI)Rt＝0.47分钟,MS m/z 141.26$[M+H]^+$。

[2157] 制剂211:(4-氨基-3-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

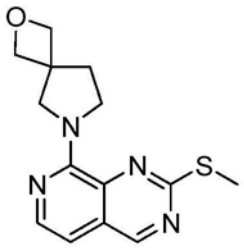
[2158] 

[2159] 将HATU(1179mg,3.10mmol)添加到4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(461mg,2.76mmol)、DIPEA(1.24mL,7.12mmol)和1-甲基哌嗪(230mg,2.30mmol)在DMF(12mL)中的溶液中并且将反应混合物搅拌18小时。使反应在EtOAc和水之间分配。有机相用饱和的含水$NaHCO_3$溶液、水洗涤,经过Na_2SO_4干燥并且在真空中浓缩。残留物通过经过SCX-2柱洗脱纯化以提供作为褐色的油的标题化合物(179mg,31%)。

[2160] ^{1}H NMR(500MHz,MeOD):δ6.94(dd,J＝1.78,8.62Hz,1H),6.88(ddd,J＝1.78,8.00,8.62Hz,1H),6.73(dd,J＝0.87,8.00Hz,1H),3.87(s,3H),3.72-3.60(m,4H),3.08(s,3H),2.50-2.42(m,4H)。

[2161] LCMS(ESI)Rt＝0.43分钟MS m/z 250[M+H]$^+$。

[2162] 制剂212:6-(2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷

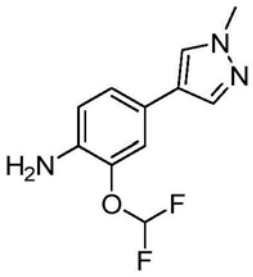
[2163] 

[2164] 标题化合物根据用于制剂175的描述的方法使用8-氯-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制剂33)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷半草酸盐制备。残留物使用以在EtOAc中的0-2％MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2165] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ8.98(s,1H),8.05(d,J＝5.5Hz,1H),6.78(d,J＝5.5Hz,1H),4.75(d,J＝6.1Hz,2H),4.68(d,J＝6.1Hz,2H),4.29(br,s,2H),4.1(br s,2H),2.66(s,3H),2.32(t,J＝6.9Hz,2H)。

[2166] LCMS(ESI)Rt＝1.32分钟MS m/z 289[M+H]$^+$。

[2167] 制剂213:2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺

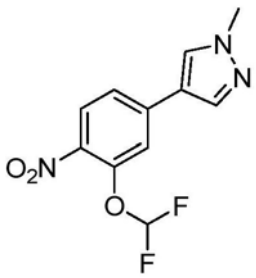
[2168] 

[2169] 根据用于制剂158的描述的方法使用4-(3-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(制剂214)在EtOH中制备标题化合物持续40分钟。残留物通过使用在氯仿中的50％甲醇、随后在7N NH_3/MeOH中的50％氯仿经过SCX-2柱洗脱纯化。

[2170] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.66(s,1H),7.5(s,1H),7.15-7.13(m,2H),6.77(d,J＝8,Hz,1H),6.5(t,J＝74.3Hz,1H),3.92(s,3H),3.88(br s,2H)。

[2171] LCMS(ESI)Rt＝2.07分钟MS m/z 240[M+H]$^+$。

[2172] 制剂214:4-(3-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑

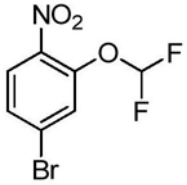
[2173] 

[2174] 将4-溴-2-(二氟甲氧基)-1-硝基苯(制剂215,174mg,0.65mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(150mg,0.72mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM(55mg,0.068mmol)、Na_2CO_3(2M,0.65mL,1.3mmol)在THF(4mL)中的悬浮液在65℃下搅拌18小时。反应混合物用EtOAc稀释并且用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。粗产物通过用在乙酸乙酯中的2%甲醇洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色粉末的标题化合物(140mg,80%)。

[2175] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.98(d,J=8.5Hz,1H),7.82(s,1H),7.76(s,1H),7.44(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),7.41(s,1H),6.67(t,J=73.3Hz,1H),3.98(s,3H)。

[2176] LCMS(ESI)Rt=2.38分钟MS m/z 270$[M+H]^+$。

[2177] 制剂215:2-(二氟甲氧基)-4-溴-1-硝基苯

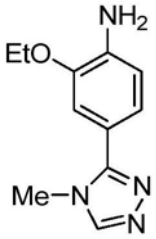
[2178] 

[2179] 将5-溴-2-硝基苯酚(1g,4.59mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(991mg,6.9mmol)溶解在干燥的DMF(3mL)中。添加碳酸钾(1.27g,9.18mmol)并且将反应在120℃下搅拌1小时。将反应冷却至室温并且用乙酸乙酯(20mL)稀释。有机溶液用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在己烷中的20%二氯甲烷洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供作为暗褐色的油的标题化合物(375mg,30%)。

[2180] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.59-7.55(m,1H),7.54(dd,J=8.7,2Hz,1H),6.65(t,J=72.5Hz,1H)。

[2181] LCMS(ESI)Rt=2.58分钟。

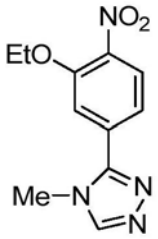
[2182] 制剂216:2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺

[2183] 

[2184] 根据用于制剂158的描述的方法使用3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑(制剂217)在EtOAc和EtOH(1:8v:v)中制备标题化合物。

[2185] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.44(s,1H),7.11(d,J=1.89Hz,1H),7.04(dd,J=1.89,7.88Hz,1H),6.73d,J=7.88Hz,1H),5.12(s,2H),4.06(q,J=6.94Hz,2H),3.69(s,3H),1.36(t,J=6.94Hz,3H)。

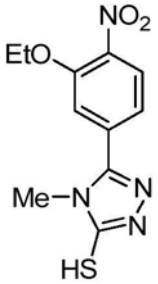
[2186] 制剂217:3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑

[2187] 

[2188] 将5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(制剂218,1.16g,4.14毫摩尔)与二氯甲烷(11.8mL)一起搅拌并且将悬浮液在冰中冷却。逐滴地添加35%过氧化氢(0.91mL,12.2毫摩尔)在乙酸(6mL)中的溶液并且将反应在室温下搅拌70分钟。添加二氯甲烷(50mL),随后添加2M含水的氢氧化钠(48mL)至pH=7。将层分离,水相用更多的二氯甲烷萃取,将有机层合并,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。残留物通过用在DCM中的5-10%EtOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(607mg,60%)。

[2189] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.66(s,1H),8.03(d,J=8.51Hz,1H),7.65(d,J=1.58Hz,1H),7.47(dd,J=1.58,8.51Hz,1H),4.31(q,J=7.25Hz,2H),3.81(s,3H),1.36(t,J=6.94Hz,3H)。

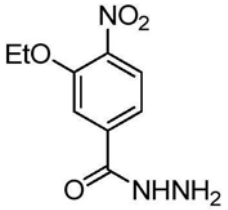
[2190] 制剂218:5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[2191] 

[2192] 将3-乙氧基-4-硝基苯甲酰肼(制剂219,1287mg,5.72毫摩尔)在THF(26mL)中搅拌并且添加异硫氰酸甲酯(422mg,5.78毫摩尔)在THF(5mL)中的溶液。添加三乙胺(102μL,0.71毫摩尔)并且将反应在20℃下搅拌22小时。将溶剂蒸发并且用1M氢氧化钠溶液(85mL)替代并且将反应在45℃下搅拌2.5小时。将反应经过Celite过滤并且滤液用醚(2×45mL)萃取。水相使用浓盐酸酸化并且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的乙酸乙酯萃取物用水洗涤并且用盐水洗涤,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩以提供标题化合物(1.16g,72%)。

[2193] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ14.11(br s,1H),8.03(d,J=8.51Hz,1H),7.66(d,J=1.58Hz,1H),7.44(dd,J=1.89,8.51Hz,1H),4.29(q,J=6.94Hz,2H),3.56(s,3H),1.35(t,J=6.94Hz,3H)。

[2194] 制剂219:3-乙氧基-4-硝基苯甲酰肼

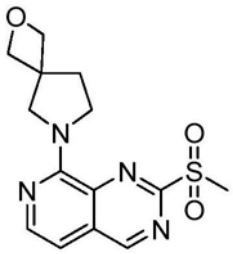
[2195] 

[2196] 将3-乙氧基-4-硝基苯甲酸(PCT国际申请2008003958,1.06g,5.02毫摩尔)与干燥的THF(10mL)和三乙胺(0.86mL,6.1mmol)一起搅拌并且将溶液在冰浴中冷却。逐滴地添加

氯甲酸乙酯(0.56mL,5.85mmol)并且将反应在冰浴中搅拌15分钟。一次性添加水合肼(1.27mL,26mmol)并且将反应在冰浴中搅拌5分钟并且然后在20℃下搅拌1小时。将反应在真空中浓缩,在EtOAc(100mL)和饱和的含水碳酸氢钠(15mL)之间分配。有机层被收集,用盐水洗涤,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩以提供标题化合物(1.07g,95%)。

[2197] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.05(br s,1H,NH),7.92(d,J=8.20Hz,1H),7.69(d,J=1.89Hz,1H),7.51(dd,J=1.58,8.51Hz,1H),4.70(br s,2H,NH_2),4.27(q,J=6.94Hz,2H),1.35(t,J=6.94Hz,3H)。

[2198] 制剂220:6-(2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷

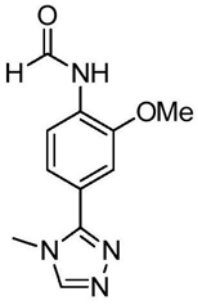
[2199] 

[2200] 标题化合物根据用于制剂172的描述的方法使用6-(2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(制剂212)制备。残留物使用以在EtOAc中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化。

[2201] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ9.34(s,1H),8.34(d,J=5.4Hz,1H),6.96(d,J=5.4Hz,1H),4.78(d,J=6.2Hz,2H),4.69(d,J=6.2Hz,2H),4.25(br s,4H),3.4(s,3H),2.39(t,J=6.8Hz,2H)

[2202] LCMS(ESI)Rt=1.25分钟MS m/z 321$[M+H]^+$。

[2203] 制剂221:N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺

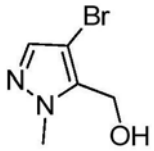
[2204] 

[2205] 标题化合物根据用于制剂150、216、217、218和219的描述的方法使用3-甲氧基-4-硝基苯甲酸制备。

[2206] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.89(br.s,1H),8.56(s,1H),8.37(d,J=1.9Hz,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H),7.39(d,J=1.9Hz,1H),7.30(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),3.94(s,3H),3.76(s,3H)。

[2207] LCMS(ESI)Rt=1.27分钟MS m/z 233$[M+H]^+$。

[2208] 制剂222:(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇

[2209] 

[2210] 在0℃下向4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(677mg,3.58mmol)在MeOH(8mL)中的溶液添加$NaBH_4$(136mg,0.86mmol)。将溶液在室温下搅拌2小时。将反应在真空中浓缩并且用水稀释。溶液用EtOAc萃取,有机层被收集,经过硫酸钠干燥并且在真空中浓缩以提供作为白色固体的标题化合物(614mg,90%)。

[2211] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.43(s,1H),4.72(s,2H),3.97(s,3H),2.09(s,1H)。

[2212] LCMS(ESI)Rt=1.29分钟MS m/z 191[$M^{79}Br+H$]$^+$。