



(21) 申请号 202180016180.0

A61K 31/52 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.15

A61P 35/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115298180 A

(43) 申请公布日 2022.11.04

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2020/079464 2020.03.16 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/022322 2021.03.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/188417 EN 2021.09.23

(73) 专利权人 日本理化学研究所

地址 日本

(72) 发明人 M·塞拉诺-吴 Z·叶 丁克家

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

事务所(普通合伙) 11269

专利代理师 缪策 甘玲

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1259950 A, 2000.07.12

US 2015/0210698 A1, 2015.07.30

CN 101674834 A, 2010.03.17

CN 1520298 A, 2004.08.11

US 2003/0153752 A1, 2003.08.14

CN 105481862 A, 2016.04.13

Yasuko Koda. Identification of pyrrolo
[2,3-d]pyrimidines as potent HCK and
FLT3-ITD dual inhibitors.《Bioorganic &
Medicinal Chemistry Letters》.2017,第27卷
全文.

Yoriko Saito等. A Pyrrolo-Pyrimidine
Derivative Targets Human Primary AML Stem
Cells in Vivo.《RESEARCH ARTICLE》.2013,第5
卷(第181期),全文.

Hitomi Yuki等. Activity cliff for 7-
substituted pyrrolo-pyrimidine inhibitors
of HCK explained in terms of predicted
basicity of the amine nitrogen.
《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2017,
第25卷(第16期),全文.

审查员 黄凯

权利要求书12页 说明书149页

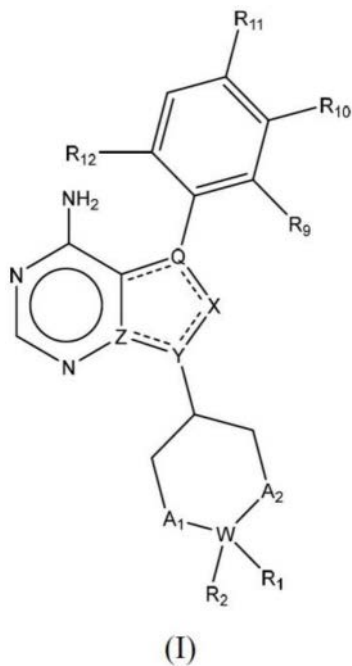
(54) 发明名称

治疗或抑制急性髓细胞白血病复发的化合
物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗急性髓细胞白血病或
抑制急性髓细胞白血病的复发,及用于抑制白血
病干细胞的生长和/或杀死白血病干细胞的化合
物。

1. 一种式 (I) 的化合物:

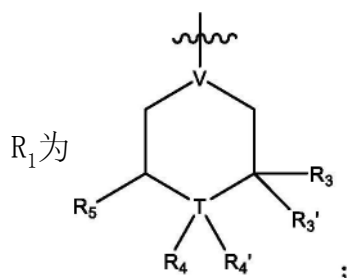


其中

每个虚线键独立地为单键或双键,以使得其形成的双环为杂芳基;X为N;

Q为C;

Y为C且Z为N,或者Y为N且Z为C;



W为C, R_2 为H, V为N, 并且T为N;

R_3 选自H和 C_1-C_6 直链或支链烷基;

R_3' 为H或 C_1-C_6 直链或支链烷基;

R_4 选自H和 C_1-C_6 直链或支链烷基;

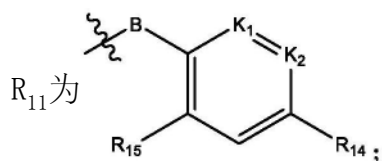
R_4' 为H或 C_1-C_6 直链或支链烷基;

R_5 为H;

A_1 及 A_2 均为 CH_2 ;

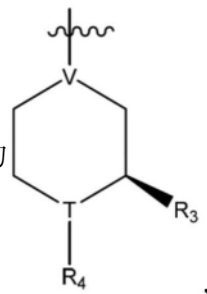
R_9 为F;

R_{10} 为H;



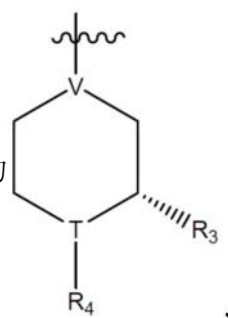
B为O;
 K_1 和 K_2 各自为CH;
 R_{14} 为H;
 R_{15} 为H;并且
 R_{12} 为H。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为



V为N;
T为N;
 R_3 为 C_1 - C_6 直链或支链烷基;并且
 R_4 为H或 C_1 - C_6 直链或支链烷基。

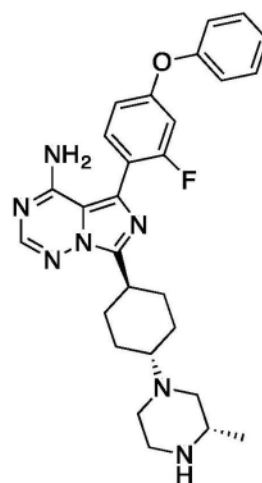
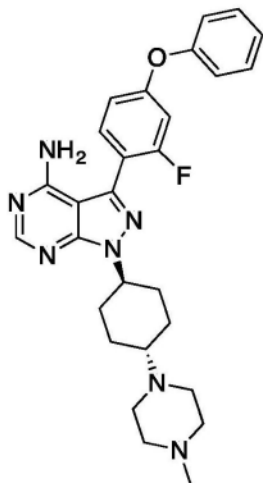
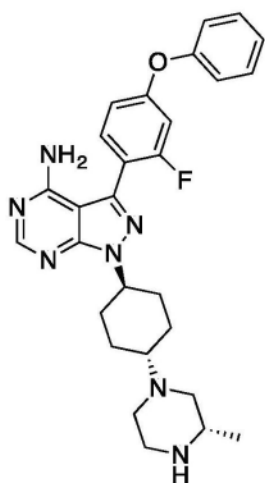
3. 如权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为



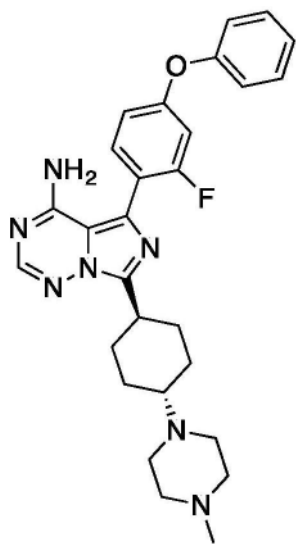
V为N;
T为N;
 R_3 为 C_1 - C_6 直链或支链烷基;并且
 R_4 为H或 C_1 - C_6 直链或支链烷基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中 R_3 为 C_1 - C_6 直链或支链烷基。

5. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



和



或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物在制造用于在受试者中与BCL-2抑制剂联合治疗急性髓细胞白血病的药物中的应用。

7. 如权利要求6所述的应用,其中所述受试者患有FLT3-ITD+急性髓细胞白血病。

8. 如权利要求6所述的应用,其中所述式(I)的化合物为HCK抑制剂。

9. 如权利要求6所述的应用,其中所述药物用于与FLT3-ITD抑制剂联合施用。

10. 如权利要求8所述的应用,其中所述HCK抑制剂为双重HCK/FLT3-ITD抑制剂。

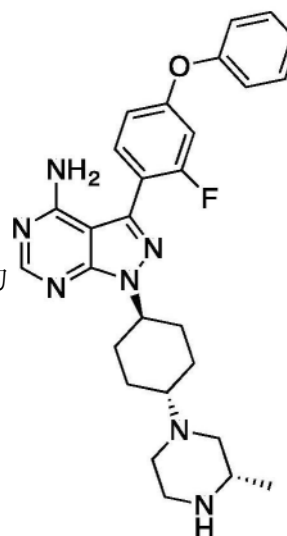
11. 如权利要求9所述的应用,其中所述FLT3-ITD抑制剂选自AC220、索拉非尼、PKC412、CEP-701、UNC2025、MLN518、KW-2449和AMG-925、舒尼替尼、SU5614、AC2206、克诺拉尼和PLX3397。

12. 如权利要求8所述的应用,其中所述BCL-2抑制剂选自AT-101、TW-37、TM-1206、棉子酚酸、棉子醇酸、阿朴棉子酚、阿朴棉子酚酮、A385358、ABT-737、ABT-263、ABT-199、WEHI-539、BXI-61、BXI-72、奥巴克拉、JY-1-106和SAHB肽。

13. 如权利要求12所述的应用,其中所述BCL-2抑制剂为ABT-199。

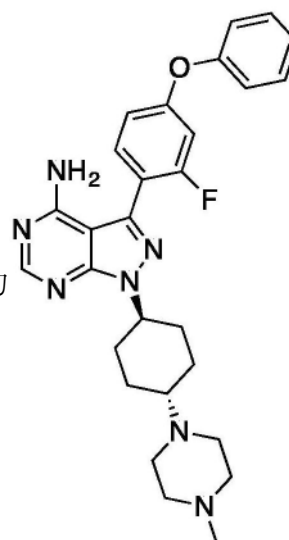
14. 如权利要求12所述的应用,其中所述HCK抑制剂为

且所述BCL-



2抑制剂为ABT-199。

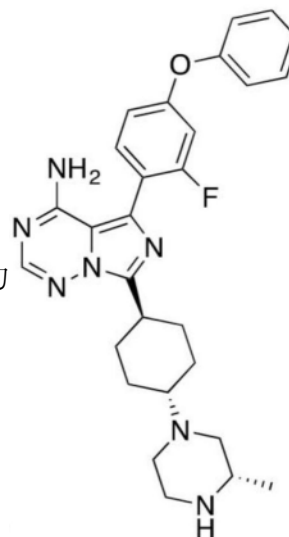
15. 如权利要求12所述的应用,其中所述HCK抑制剂为



且所述BCL-

2抑制剂为ABT-199。

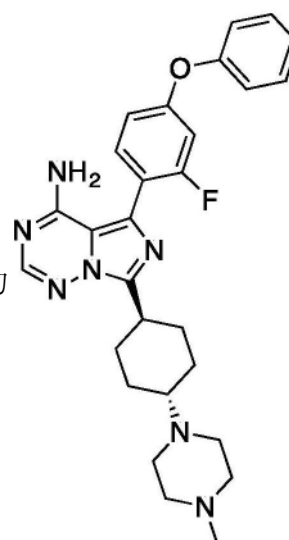
16. 如权利要求12所述的应用,其中所述HCK抑制剂为



且所述BCL-

2抑制剂为ABT-199。

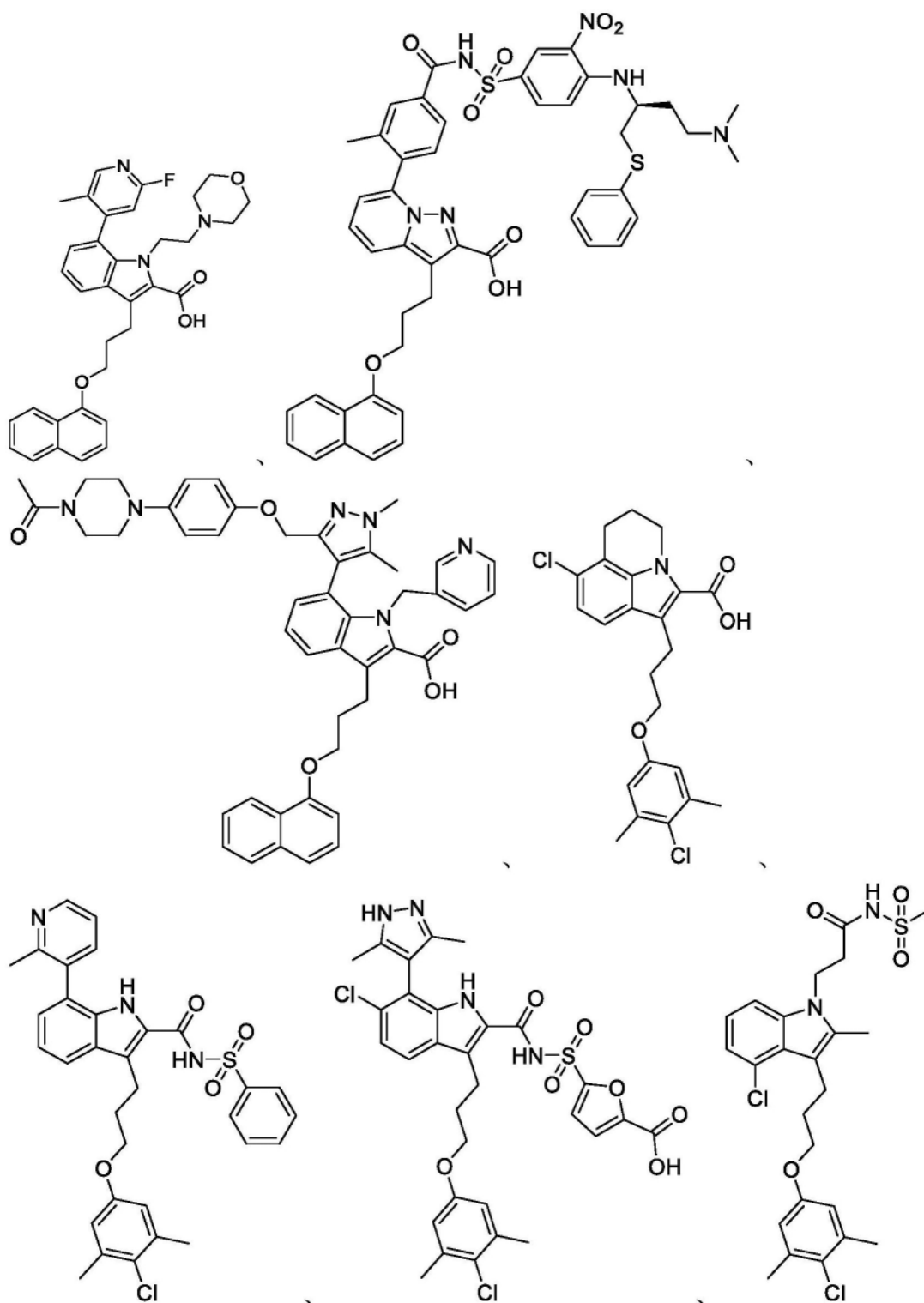
17. 如权利要求12所述的应用,其中所述HCK抑制剂为

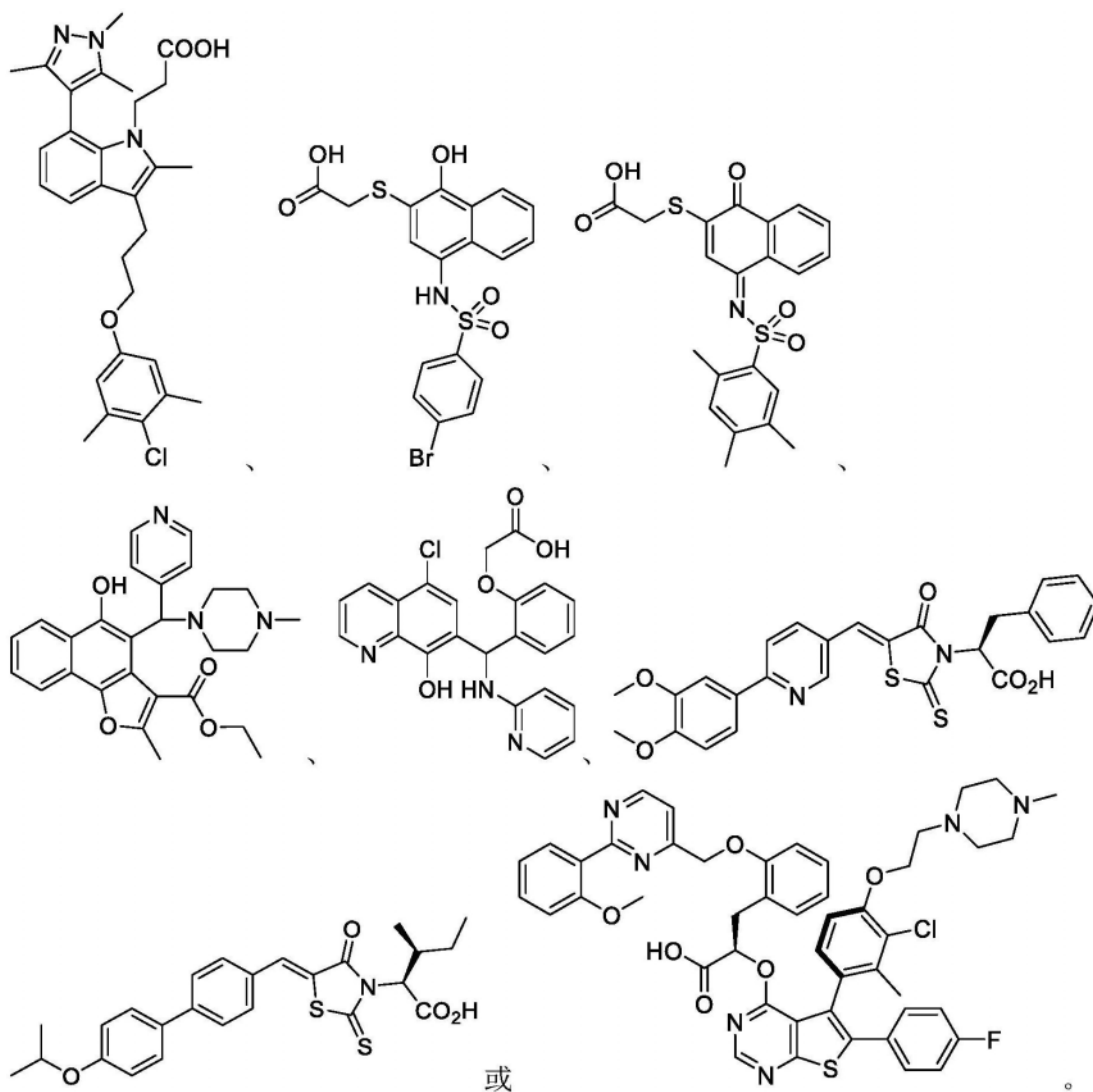


且所述BCL-

2抑制剂为ABT-199。

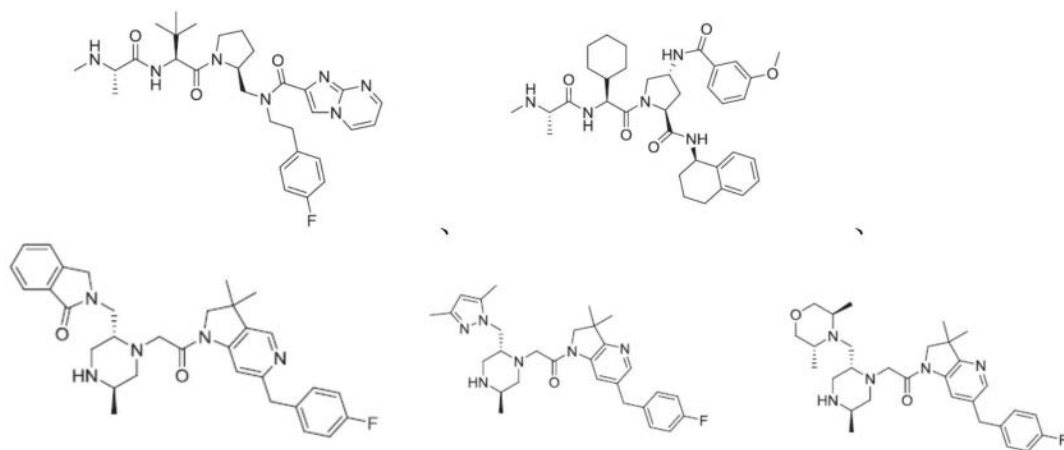
18. 如权利要求6所述的应用,其中所述药物用于与抗细胞凋亡剂联合施用。

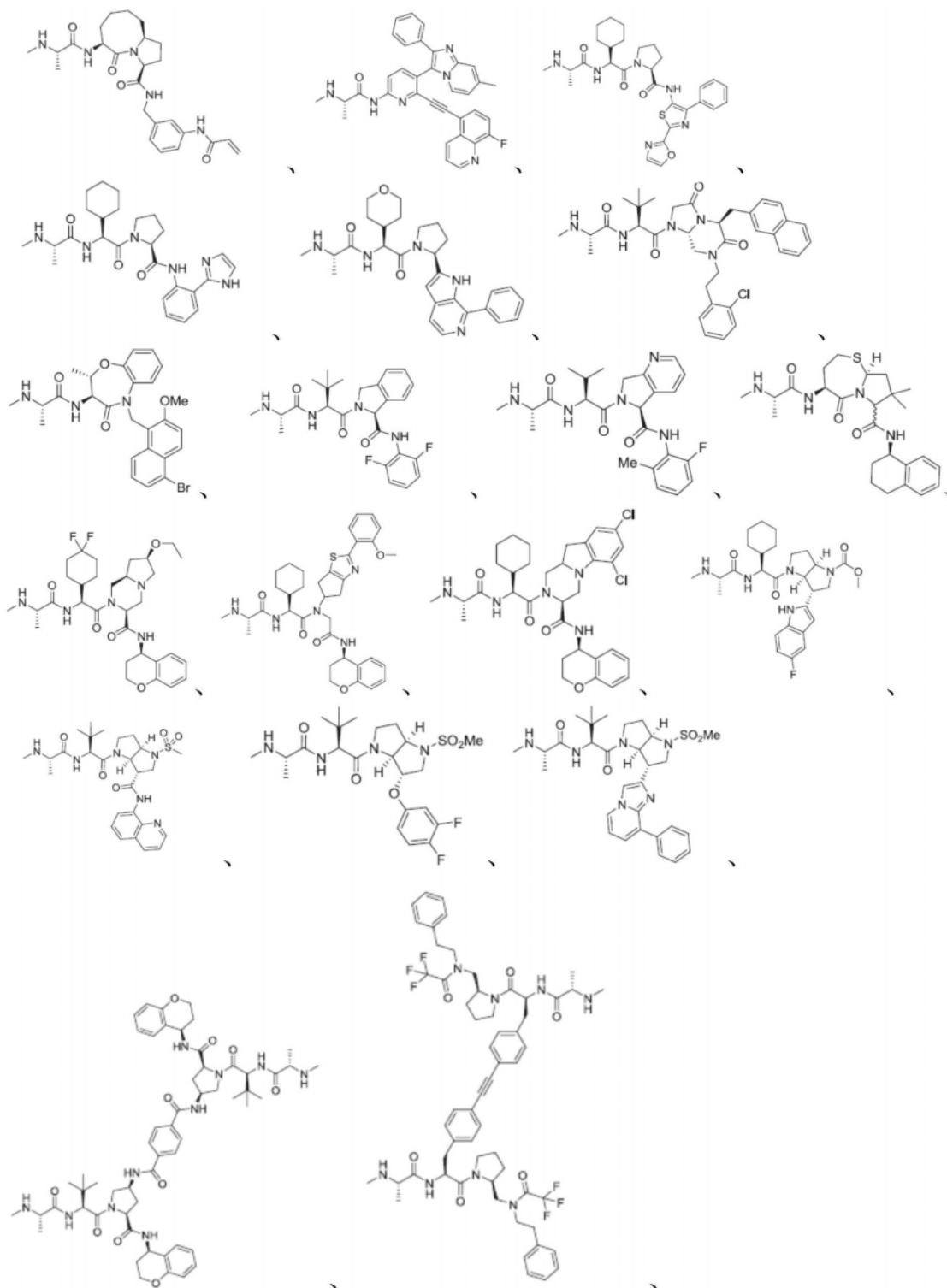


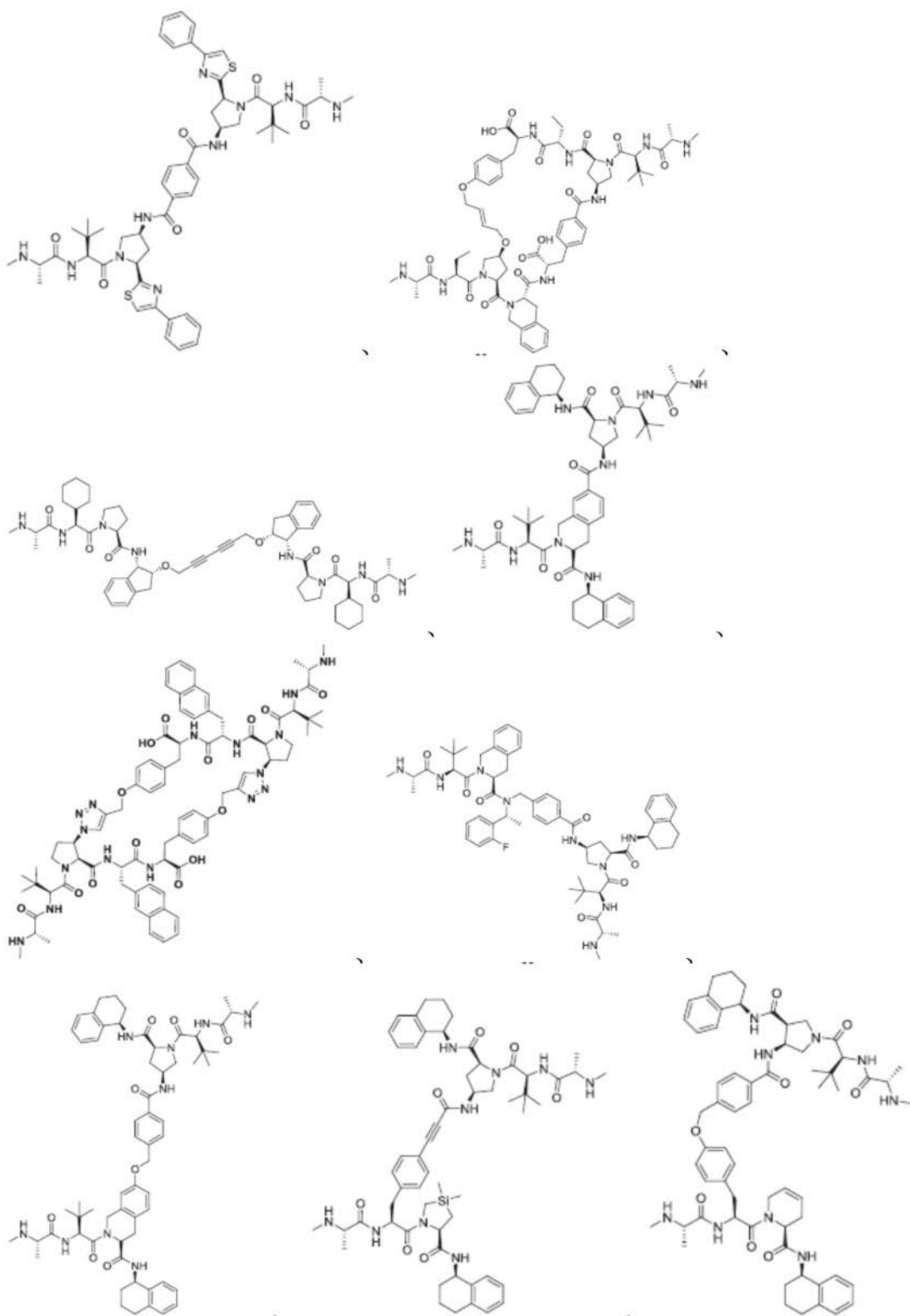


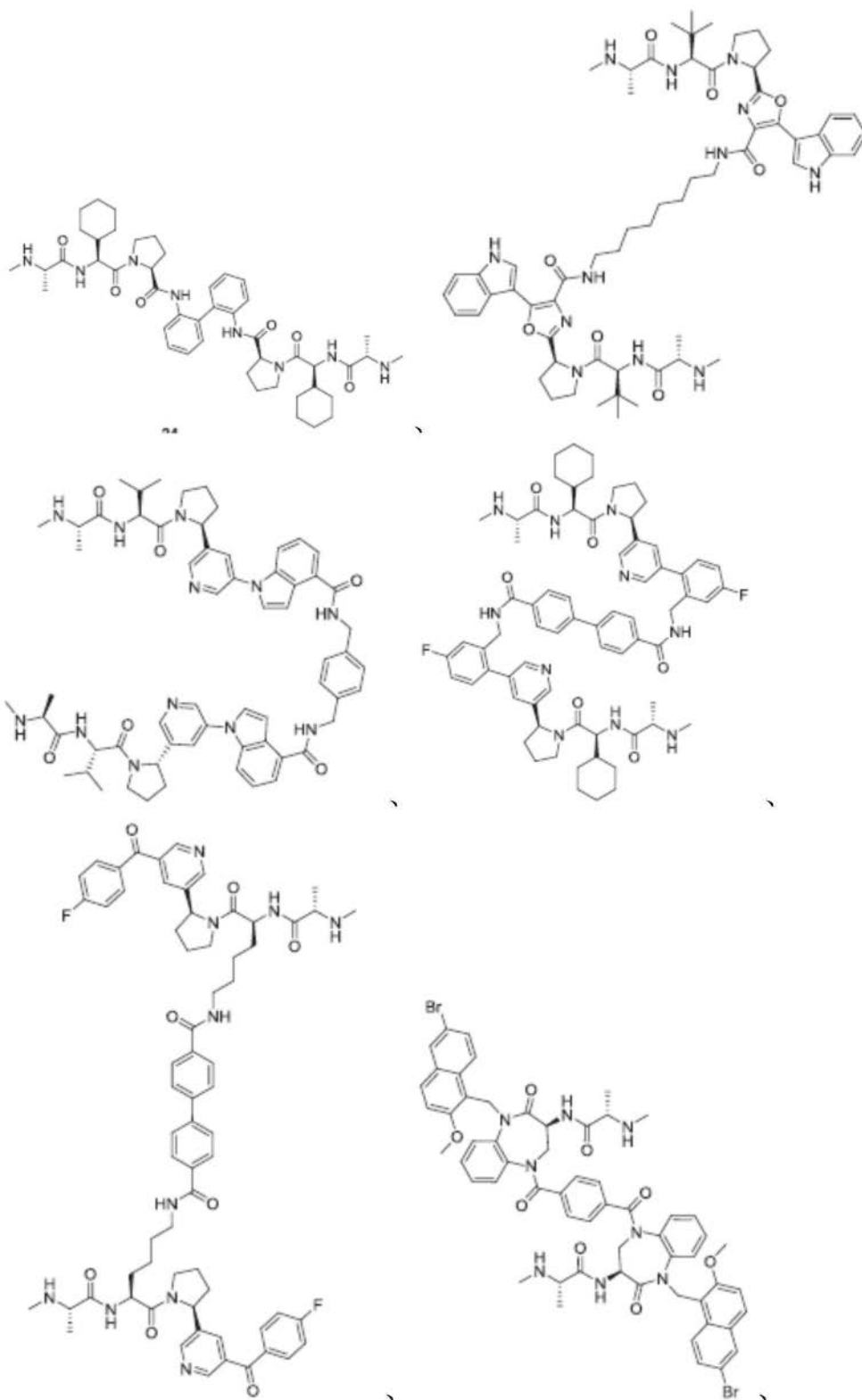
22. 如权利要求6所述的应用,其中所述药物用于与IAP拮抗剂联合施用。

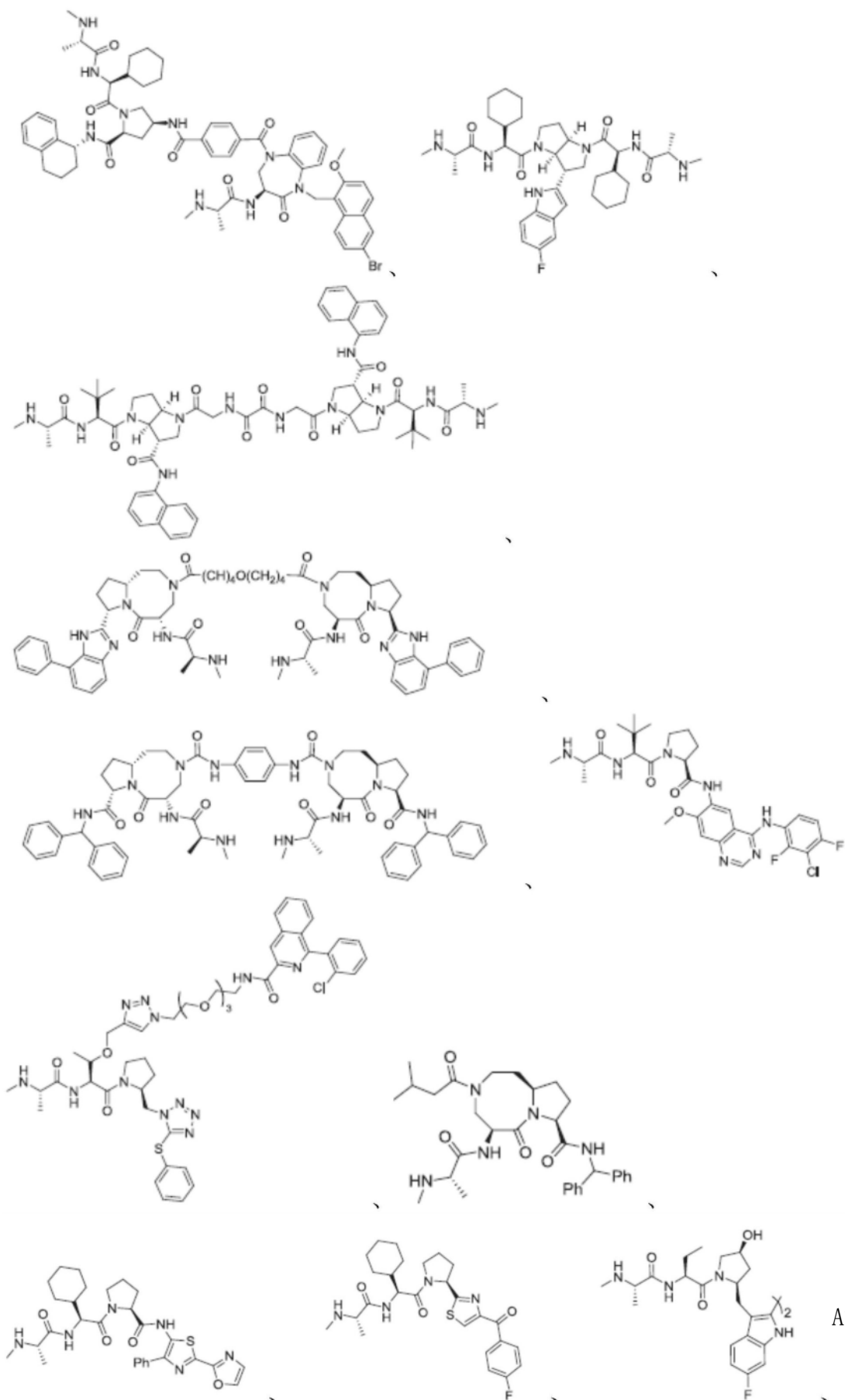
23. 如权利要求22所述的应用,其中所述IAP拮抗剂为











AT-406/

Debio 1143、GDC-0917/CUDC-427、LCL161或TL-32711。

24. 如权利要求6所述的应用,其中所述药物用于与细胞周期抑制剂联合施用。

25. 如权利要求24所述的应用,其中所述细胞周期抑制剂选自帕博西尼、瑞博西尼、玻玛西尼、夫拉平度、AT9283、阿立塞替和MK-1775。

治疗或抑制急性髓细胞白血病复发的化合物

[0001] 本申请要求于2020年03月16日递交的国际专利申请号PCT/CN20/79464(其通过引用被整体并入本文)的权益。

[0002] 背景

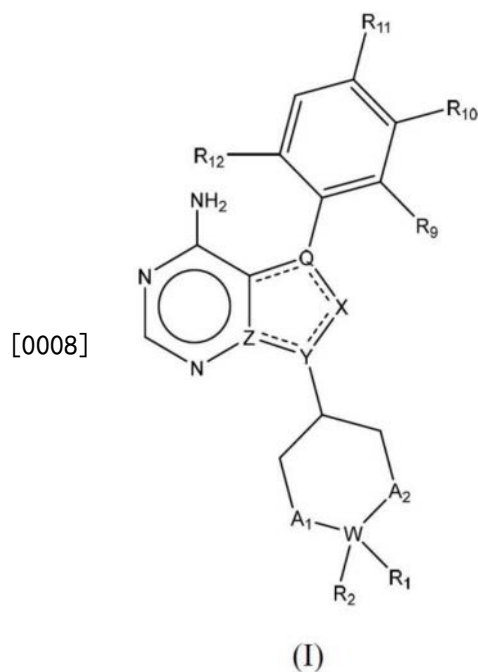
[0003] 急性髓细胞白血病(此后亦称为“AML”)为通常出现于成人中的预后不佳的恶性血液病,且预测其5年存活率为20%。在一些情况下,有可能经由AML治疗使AML细胞的数目暂时减少至低于检测极限的水平。此情形称为“完全缓解”。然而,即使达成完全缓解AML亦经常复发,且对于许多患者,复发性AML导致死亡。因此,迫切需要研发用于AML的更持久治疗。

[0004] 习知化学治疗剂将实现AML的暂时性缓解的同时,AML的复发已为关注的问题。特定言之,在复发情况下的极低存活率已为关注的严重问题。需要治疗AML及其他血液癌的新途径。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供抑制白血病干细胞生长和/或治疗急性髓细胞白血病或抑制急性髓细胞白血病的复发的化合物。

[0007] 在一些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物:



[0009] 其中

[0010] 各Q、Y及Z独立地选自N及C,且X为N或C-R^a;

[0011] 条件为Q、X、Y及Z中的至少一者为N,及

[0012] 各虚线键独立地为单键或双键,以使得其形成的双环为杂芳基;

[0013] R₁选自烷基、烯基、炔基、氨基、酰氨基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基及杂芳烷基;

[0014] 亦或

[0015] a) W为N, R₂不存在,且A₁及A₂各自为CH₂;

[0016] b) W为C, R_2 选自H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基及氨基, 且 A_1 及 A_2 各自独立地选自 CH_2 及O; 或

[0017] c) W为C, 及 R_1 与 R_2 合起来形成 $=CH_2$ -酰氨基、环烷基及杂环基, 且 A_1 及 A_2 各自独立地选自 CH_2 及O;

[0018] R^a 选自H、卤素、CN及烷基;

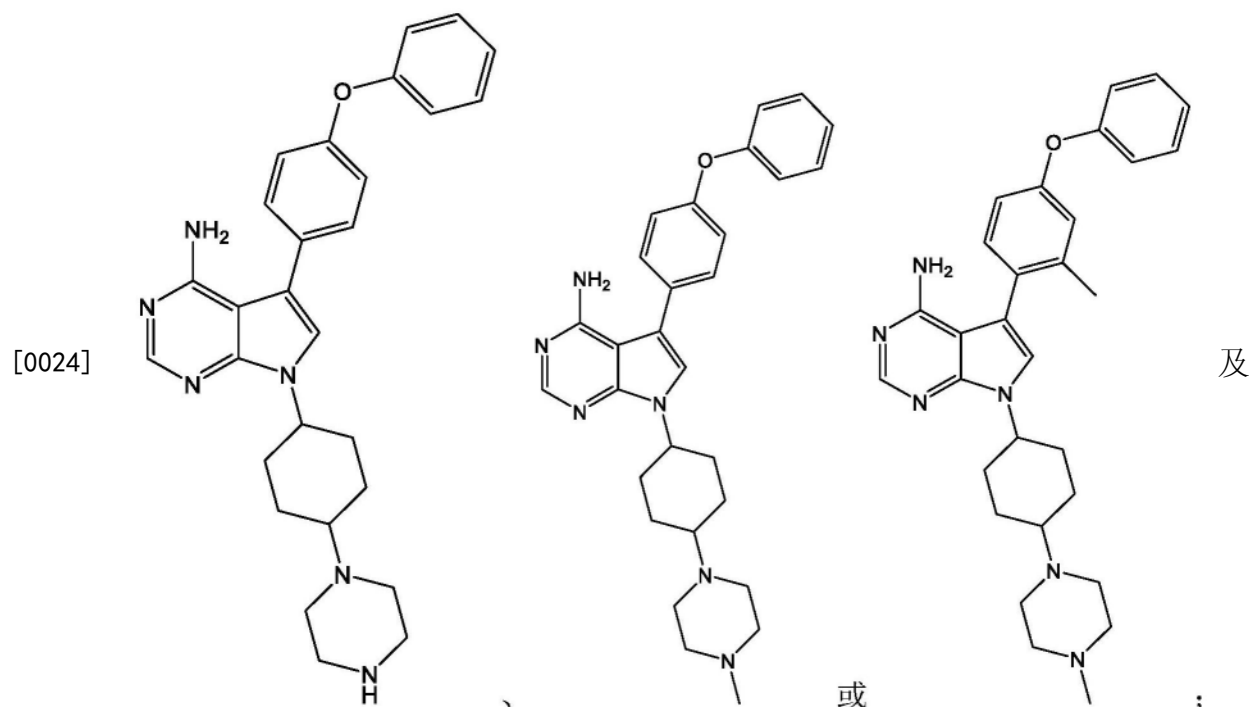
[0019] R_9 选自H、卤素、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基及氨基;

[0020] R_{10} 为H或烷氧基;

[0021] R_{11} 为芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、烷氧羰基、脲基或 $-C(O)-$ 芳基; 及

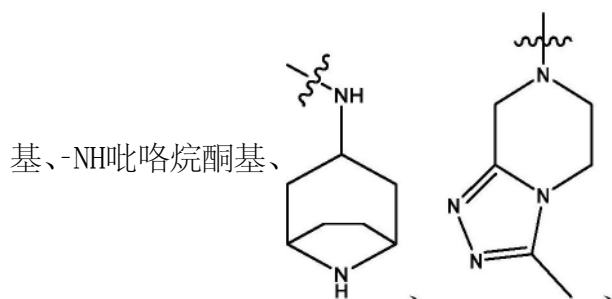
[0022] R_{12} 选自H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基及酰氧基;

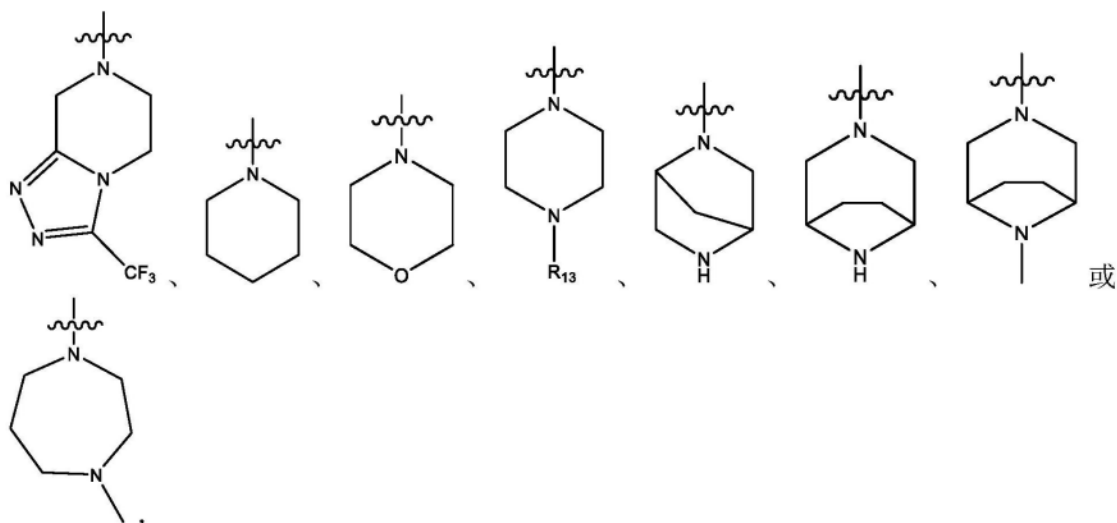
[0023] 条件为式(I)化合物不为



若W为C, R_2 、 R_9 及 R_{12} 各自为氢, 且 R_{11} 为未被取代的苯氧基, 则

[0025] R_1 不为 $-NHCH_2OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CONH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2N(Me)_2$ 、 $-NHCH_2$ -吡啶基、 $-NHCO$ -吡啶基、 $-C(O)OEt$ 、 $-NH$ -四氢吡喃、 $-NH(CH_2)_3$ 咪唑基、 $-NHCH_2$ 吡咯烷





[0026] 其中 R_{13} 选自H、乙基、异丙基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；及若W为N, R_9 及 R_{12} 各自为氢,且 R_{11} 为未被取代的苯氧基,则 R_1 不为哌啶基。

[0027] 本公开进一步涉及共同抑制细胞中的HCK及BCL-2的方法,其包含使细胞与本文所揭示化合物及BCL-2抑制剂接触。

[0028] 本公开进一步涉及杀死具有FLT3-ITD突变的细胞的方法,方法包含使细胞与本文所揭示化合物及BCL-2抑制剂接触。

[0029] 本公开进一步涉及治疗急性髓细胞白血病的方法,其包含向受试者联合施用本文所揭示化合物及BCL-2抑制剂。

[0030] 详细说明

[0031] 定义

[0032] 除非另外定义,否则本文使用的全部技术术语和科学术语具有本公开领域的技术人员通常理解的含义。下列参考文献为技术人员提供了本公开中使用的许多术语的一般定义:Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); 以及Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。除非另有说明,如本文所使用的,下列术语具有下文给出的含义。

[0033] 在本公开中,“包括(comprises)”、“包括(comprising)”、“含有”和“具有”等可以具有美国专利法中归属于它们的含义,并且可以意为“包含(includes)”、“包含(including)”等;“基本上由...组成(consisting essentially of)”或“基本上由...组成(consists essentially)”同样具有归于美国专利法中的含义,并且该术语是开放式的(从而允许多于其所叙述的含义的存在,只要其所叙述的含义的基本特性或新颖特性不会因多于其所叙述的含义的存在而改变),但排除现有技术实施方案。

[0034] 除非明确陈述或为自上下文显而易见,否则如本文所用,术语“或”应理解为包括性的。除非明确陈述或自上下文显而易见,否则如本文所用,术语“一(a)”、“一(an)”及“所述(the)”应理解为单数或复数。

[0035] 术语“酰基”是本领域公认的,并且指由通式烃基C(O)- (优选地烷基C(O)-)表示的基团。

[0036] 术语“酰胺基”是本领域公认的,并且指用酰基基团取代的氨基基团,并且可以例如,由式烃基C(O)NH-表示。

[0037] 术语“酰氧基”是本领域公认的,并且指由通式烃基C(O)O- (优选地烷基C(O)O-) 表示的基团。

[0038] 术语“烷氧基”指具有连接于其的氧的烷基基团(优选地低级烷基基团)。代表性的烷氧基基团包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0039] 术语“烷氧基烷基”指用烷氧基基团取代的烷基基团,并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0040] 如本文所使用的,术语“烯基”指含有至少一个双键的脂烃基团,并且意图包含“未被取代的烯基”和“被取代的烯基”两者,其中后者指具有代替烯基基团的一个或更多个碳上的氢的取代基的烯基部分。这样的取代基可以出现在被包含或未被包含在一个或更多个双键中的一个或更多个碳上。此外,这样的取代基包含如下文所讨论的被预期用于烷基基团的全部那些,除了当稳定性是禁止的情况。例如,预期烯基基团被一个或更多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基基团取代。

[0041] “烷基”基团或“烷烃”是完全饱和的直链的或支链的非芳族烃。典型地,除非另有限定,直链的或支链的烷基基团具有从1个至约20个碳原子,优选从1至约10个。直链的和支链的烷基基团的实例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。 C_1 - C_6 直链或支链烷基基团也被称作“低级烷基”基团。

[0042] 此外,如贯穿说明书、实施方案和权利要求所使用的,术语“烷基”(或“低级烷基”)意图包含“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”两者,其中后者指具有代替烃骨架的一个或更多个碳上的氢的取代基的烷基部分。如未另作规定,则这样的取代基可以包含,例如,卤族元素、羟基、羰基(如羧基、烷氧羰基、甲酰基、或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯、或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次磷酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基硫代、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族部分或杂芳族部分。本领域技术人员将理解的是,烃链上被取代的部分可以自身被取代(如果适当)。例如,被取代的烷基的取代基可以包含氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包含膦酸酯和次磷酸酯)、磺酰基(包含硫酸酯、亚磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸酯)和甲硅烷基基团,以及醚类、烷基硫代、羰基(包含酮类、醛类、羧化物和酯类)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等的被取代的和未被取代的形式。示例性的被取代的烷基在下文被描述。可以用烷基、烯基、烷氧基、烷基硫代、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等进一步取代环烷基。

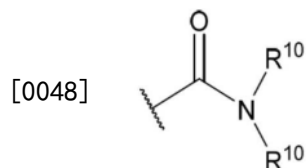
[0043] 当与化学部分,如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基、或烷氧基联合使用时,术语“ C_{x-y} ”意味着包含在链中含有从x个至y个碳的基团。例如,术语“ C_{x-y} 烷基”指被取代的或未被取代的饱和烃基团(包含链中含有从x个至y个碳的直链烷基基团和支链烷基基团,所述直链烷基基团和支链烷基基团包含卤代烷基基团,如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等)。当基团在末端位置时, C_0 烷基表示氢,如果基团在内部,则 C_0 烷基表示键。术语“ C_{2-y} 烯基”和“ C_{2-y} 炔基”指被取代的或未被取代的不饱和脂烃基团,所述被取代的或未被取代的不饱和脂烃基团在长度和可能的取代基方面类似于上文所描述的烷基,但是分别含有至少一个双键或三键。

[0044] 如本文所使用的,术语“烷基氨基”指用至少一个烷基基团取代的氨基基团。

[0045] 如本文所使用的,术语“烷基硫代”指用烷基基团取代的硫醇基团,并且可以由通式烷基S-表示。

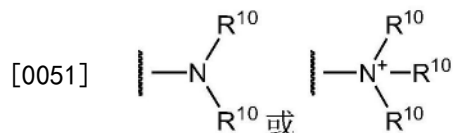
[0046] 如本文所使用的,术语“炔基”指含有至少一个三键的脂烃基团,并且意图包含“未被取代的炔基”和“被取代的炔基”两者,其中后者指具有代替炔基基团的一个或更多个碳上的氢的取代基的炔基部分。这样的取代基可以出现在被包含或未被包含在一个或更多个三键中的一个或更多个碳上。此外,这样的取代基包含如上文所描述的预期用于烷基基团的全部那些,除了当稳定性是禁止的情况。例如,预期炔基基团被一个或更多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基基团取代。

[0047] 如本文所使用的,术语“酰胺”指基团



[0049] 其中每个R¹⁰独立地表示氢或烃基基团,或两个R¹⁰与两个R¹⁰连接的N原子合起来成为在环结构中具有从4个至8个原子的杂环。

[0050] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的,并且指未被取代的和被取代的胺及其盐两者,例如,可以由下式表示的部分:

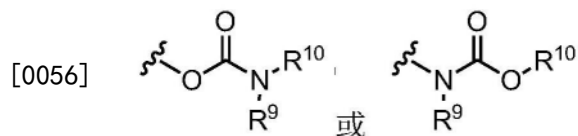


[0052] 其中每个R¹⁰独立地表示氢或烃基基团,或两个R¹⁰与两个R¹⁰连接的N原子合起来成为在环结构中具有从4个至8个原子的杂环。如本文所使用的,术语“氨基烷基”指用氨基基团取代的烷基基团。

[0053] 如本文所使用的,术语“芳烷基”指用芳基基团取代的烷基基团。

[0054] 如本文所使用的,术语“芳基”包含被取代的或未被取代的单环芳族基团,其中环的每个原子是碳。优选地,环是5-元至7-元环,更优选地,6-元环。术语“芳基”还包含具有两个或更多个环状环的多环环系,其中两个或更多个碳是两个邻接的环共有的,其中环中的至少一个是芳族,例如,其他环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、和/或杂环基。芳基基团包含苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0055] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的,并且指下列基团:



[0057] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基基团(如烷基基团),或R⁹和R¹⁰与介于中间的一个或多个原子合起来成为在环结构中具有从4个至8个原子的杂环。

[0058] 如本文所使用的,术语“碳环”和“碳环的”指饱和的或不饱和的环,其中环的每个原子是碳。术语碳环包含芳族碳环和非芳族碳环两者。非芳族碳环包含环烷烃环(其中全部碳原子是饱和的)和环烯烃环(所述环烯烃环含有至少一个双键)两者。

[0059] 术语“碳环”包含5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可以选自饱和的环、不饱和的环和芳族环。碳环包含双环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子在两个环之间被共享。术语“稠合的碳环”指双环碳环,其中环中的每个与另一个环共享两个邻接的原子。稠合的碳环中的每个环可以选自饱和的环、不饱和的环和芳族环。在示例性的实施方案中,芳族环(例如,苯基)可以被稠合至饱和的或不饱和的环(例如,环己烷、环戊烷、或环己烯)。化合价允许,饱和的双环、不饱和的双环和芳族双环的任何组合被包含在碳环的定义中。示例性的“碳环”包含环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合的碳环包含十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茛和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够承载氢原子任何一个或更多个位置被取代。

[0060] “环烷基”基团是完全饱和的环烃。“环烷基”包含单环和双环。典型地,除非另外限定,否则单环环烷基基团具有从3个至约10个碳原子,更典型地,3个至8个碳原子。双环环烷基的第二个环可以选自饱和的环、不饱和的环和芳族环。环烷基包含双环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子在两个环之间被共享。术语“稠合的环烷基”指双环环烷基,其中环中的每个与另一个环共享两个邻接的原子。稠合的双环环烷基的第二个环可以选自饱和的环、不饱和的环和芳族环。“环烯基”基团是含有一个或更多个双键的环烃。

[0061] 如本文所使用的,术语“碳环基烷基”指用碳环基团取代的烷基基团。

[0062] 术语“碳酸酯”是本领域公认的,并且指基团-OC(=O)-R¹⁰,其中R¹⁰表示烃基基团。

[0063] 如本文所使用的,术语“羧基”指由式-C(=O)H表示的基团。

[0064] 如本文所使用的,术语“酯”指基团-C(=O)OR¹⁰,其中R¹⁰表示烃基基团。

[0065] 如本文所使用的,术语“醚”指通过氧连接至另一烃基基团的烃基基团。相应地,烃基基团的醚取代基可以是烃基-0-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包含,但不限于,杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包含“烷氧基烷基”基团,其可以由通式烷基-0-烷基表示。

[0066] 如本文所使用的,术语“卤素(halo)”和“卤族元素(halogen)”意为卤族元素,并且包含氯代、氟代、溴代和碘代。

[0067] 如本文所使用的,术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”指用杂芳基基团取代的烷基基团。

[0068] 如本文所使用的,术语“杂烷基”指碳原子和至少一个杂原子的饱和的或不饱和的链,其中没有两个杂原子是邻接的。

[0069] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包含被取代的或未被取代的芳族单环结构(优选地5-至7-元环,更优选地5-至6-元环),其的环结构包含至少一个杂原子(优选地一个至四个杂原子,更优选地一个或两个杂原子)。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包含具有两个或更多个环状环的多环环系,其中两个或更多个碳是两个邻接的环共有的,其中环中的至少一个是杂芳族,例如,其他环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、和/或杂环基。杂芳基基团包含,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0070] 如本文所使用的,术语“杂原子”意为不同于碳或氢的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0071] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”指被取代的或未被取代的非芳族环结构(优选

地3-元至10-元环,更优选地3-元至7-元环),其的环结构包含至少一个杂原子,优选地一个至四个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”也包含具有两个或更多个环状环的多环环系,其中两个或更多个碳是两个邻接的环共有的,其中环中的至少一个是杂环,例如,其他环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基,和/或杂环基。杂环基基团包含,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0072] 如本文所使用的,术语“杂环基烷基”指用杂环基团取代的烷基基团。

[0073] 如本文所使用的,术语“烃基”指通过不具有=O或=S取代基的碳原子被键合,并且通常具有至少一个碳-氢键以及主要的碳骨架,但是可以可选地包含杂原子的基团。因此,基团如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基被认为是用于本申请的目的的烃基,但是取代基如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧,而非碳被连接)不是用于本申请的目的的烃基。烃基基团包含,但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0074] 如本文所使用的,术语“羟烷基”指用羟基基团取代的烷基基团。

[0075] 当与化学部分(如,酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)联合使用时,术语“低级”意为包含其中在取代基中有十个或更少的非氢原子(优选地六个或更少)的基团。例如,“低级烷基”指含有十个或更少的碳原子(优选地六个或更少)的烷基基团。在某些实施方案中,本文所定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论其单独出现或与其他取代基结合出现,如在羟烷基和芳烷基的叙述中(在芳烷基的情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,芳基基团内的原子不被计算)。

[0076] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”指两个或更多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个邻接的环共有的,例如,环是“稠合的环”。多环的环中的每个可以是被取代的或未被取代的。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有从3个至10个原子,优选地从5个至7个。

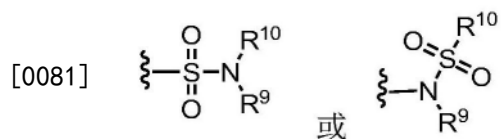
[0077] 术语“甲硅烷基”指具有连接至其的三个烃基部分的硅部分。

[0078] 术语“被取代的”指具有代替骨架的一个或更多个碳上的氢的取代基的部分。将被理解的是,“取代”或“用...取代”包含这样的取代是根据被取代的原子和取代基的允许的化合价以及取代导致稳定的化合物(例如,所述化合物不自发地经历转变,如通过重排、环化、消去等)的隐含附带条件。如本文所使用的,术语“被取代的”被预期包含有机化合物的全部允许的取代基。在更广泛的方面,允许的取代基包含有机化合物的无环的和环状的取代基,支链的和非支链的取代基,碳环的和杂环的取代基,芳族的和非芳族的取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一个或更多个,并且可以是相同或不同。为了本发明的目的,杂原子,如氮,可以具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文描述的有机化合物的任何允许的取代基。取代基可以包含本文描述的任何取代基,例如,卤族元素、羟基、羰基(如羧基、烷氧羰基、甲酰基、或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯、或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酸基、磷酸酯、膦酸酯、次磷酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基硫代、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族部分或杂芳族部分。本领域技术人员将理解的是,取代基可以自身被取代(如果合适)。除非明确声明为“未被取代的”,否则本文对化学部分的提及被理解为包含被取代的变体。例如,对“芳基”

基团或部分的提及隐含地包含被取代的变体和未被取代的变体两者。

[0079] 术语“硫酸酯”是本领域公认的,并且指基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 或基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 的药学上可接受的盐。

[0080] 术语“磺酰胺”是本领域公认的,并且指由下列通式表示的基团



[0082] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基(如烷基),或 R^9 和 R^{10} 与介于中间的一个或多个原子合起来成为在环结构中具有从4个至8个原子的杂环。

[0083] 术语“亚砷”是本领域公认的,并且指基团 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0084] 术语“磺酸酯”是本领域公认的,并且指基团 SO_3H 或基团 SO_3H 的药学上可接受的盐。

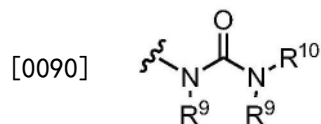
[0085] 术语“砷”是本领域公认的,并且指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0086] 如本文所使用的,术语“硫代烷基”指用硫醇基团取代的烷基基团。

[0087] 如本文所使用的,术语“硫酯”指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0088] 如本文所使用的,术语“硫醚”相当于醚,其中用硫代替氧。

[0089] 术语“脲”是本领域公认的,并且可以由下列通式表示



[0091] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基(如烷基),或任一出现的 R^9 与 R^{10} 和介于中间的一个或多个原子合起来成在环结构中具有从4个至8个原子的杂环。

[0092] 术语“保护基团”指当连接至分子中的反应性官能团时,掩蔽、降低或阻碍官能团的反应性的原子的基团。典型地,在合成过程中,根据需要,保护基团可以选择性地被移除。保护基团的实例可以在Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY和Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY中被发现。代表性的氮保护基团包含,但不限于,甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基(“CBZ”)、叔丁氧羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“TES”)、三苯甲基和被取代的三苯甲基基团、烯丙氧羰基、9-苄氧羰基(“FMOC”)、硝基苄氧羰基(“NVOC”)等。代表性的烃基保护基团包含,但不限于,其中烃基基团被酰化(酯化)或烷基化的那些,如苄基和三苯甲基醚,以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如, TMS或TIPS基团)、乙二醇醚,如亚乙基二醇衍生物、丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0093] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中,本发明的化合物可以富集一种对映异构体。例如,本发明的化合物可以具有大于约30%的ee、约40%的ee、约50%的ee、约60%的ee、约70%的ee、约80%的ee、约90%的ee、或甚至约95%或更大的ee。在某些实施方案中,本发明的化合物可以具有多于一个立构中心。在某些这样的实施方案中,本发明的化合物可以富集一种或更多种非对映异构体。例如,本发明的化合物可以具有大于约30%的de、约40%的de、约50%的de、约60%的de、约70%的de、约80%的de、约90%的de、或甚至约95%或更大的de。

[0094] 在某些实施方案中,治疗制剂可以被富集以主要提供化合物(例如,式(1)的化合物)的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可以包括,例如,至少约60mol百分比的一种对映异构体,或更优选地至少约75、约90、约95、或甚至约99mol百分比。在某些实施方案中,富集一种对映异构体的化合物大体上不含另一种对映异构体,其中大体上不含意为,例如在组合物或化合物混合物中,相比于另一种对映异构体的量,讨论中的物质占少于约10%、或少于约5%、或少于约4%、或少于约3%、或少于约2%、或少于约1%。例如,如果组合物或化合物混合物含有约98克的第一对映异构体和约2克的第二对映异构体,则称其含有约98mol百分比的第一对映异构体和仅约2%的第二对映异构体。

[0095] 在某些实施方案中,治疗制剂可以被富集以主要提供化合物(例如,式(1)的化合物)的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可以包括,例如,至少约60mol百分比的一种非对映异构体,或更优选地至少约75、约90、约95、或甚至约99mol百分比的一种非对映异构体。

[0096] 术语“受试者”(施用对“受试者”是预期的)包含(但不限于)人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他灵长类动物(例如,食蟹猕猴、恒河猴);哺乳动物(包含商业相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫、和/或狗);和/或鸟类(包含商业相关的鸟类,如鸡、鸭、鹅、鹌鹑、和/或火鸡)。优选的受试者为人。

[0097] 如本文所使用的,“预防”紊乱或病况的治疗剂是指化合物,在统计样品中,相对于未经处理的对照样品,所述化合物减少经处理的样品中的紊乱或病况的发生,或相对于未经处理的对照样品,延迟紊乱或病况的一种或更多种症状的发作或降低紊乱或病况的一种或更多种症状的严重程度。

[0098] 术语“治疗”包含预防疾病的治疗和/或治疗性的治疗。术语“预防疾病的或治疗性的”治疗是本领域公认的,并且包含向受试者施用公开的组合物中的一种或更多种。如果在有害的病况(例如,受试者的疾病或其他有害的状态)的临床表现之前施用,则治疗是预防疾病的(即,其保护受试者免于发展有害的病况),而如果其在有害病况的表现之后被施用,则治疗是治疗性的(即,其旨在减低、减轻或稳定现有的有害病况或其副作用)。

[0099] 术语“前体药物”旨在包含在生理条件下被转化成本发明的治疗活性剂的化合物(例如,式(I)的化合物)。用于制造前体药物的常用方法是包含一种或更多种选择的部分,所述选择的部分在生理条件下被水解以暴露期望的分子。在其他实施方案中,前体药物通过受试者的酶活性被转化。例如,酯或碳酸酯(例如,醇类或羧酸的酯或碳酸酯)是本发明的优选的前体药物。在某些实施方案中,上述剂型中的式I的化合物中的一些或全部可以用相应的适合的前体药物代替,例如,其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯或羧酸存在。

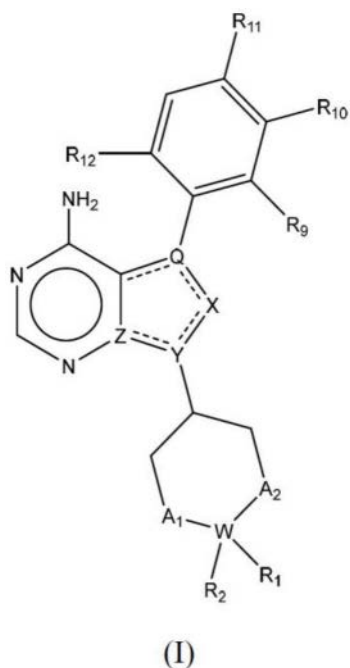
[0100] 如本文所用,术语“有效量”指足以达成所需生物作用的量。如本文所用,“治疗有效量”指足以达成所需治疗作用的量。举例而言,治疗有效量可指足以改善癌症的至少一种病征或症状的量。

[0101] 对治疗方法的“反应”可尤其包括负性症状之减少或改善、疾病或其症状的进展减慢、有益症状或临床结果增加、副作用减少、疾病稳定、疾病部分或完全治愈。

[0102] 概述

[0103] 在某些实施方案中,本文提供一种式(I)化合物:

[0104]



[0105] 其中

[0106] 各Q、Y及Z独立地选自N及C,且X为N或C-R^a;

[0107] 条件为Q、X、Y及Z中的至少一者为N,及

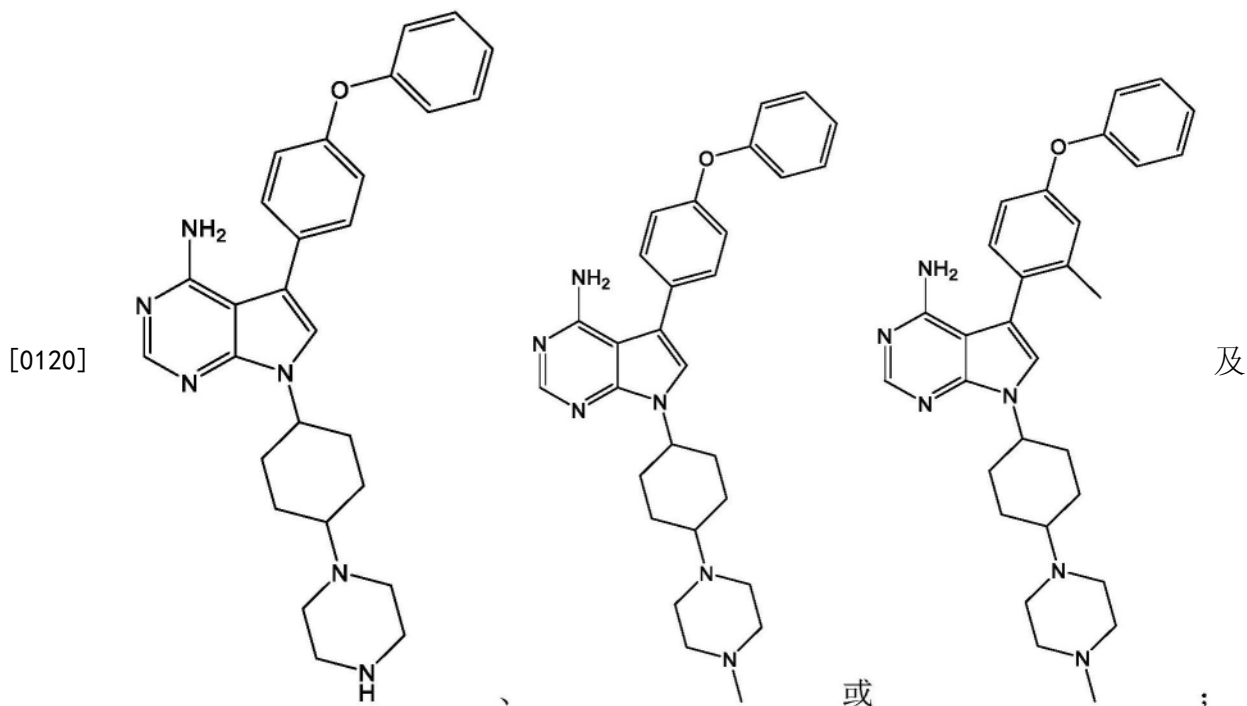
[0108] 各虚线键独立地为单键或双键,以使得其形成的双环为杂芳基;

[0109] R₁选自烷基、烯基、炔基、氨基、酰氨基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基及杂芳烷基;

[0110] 亦或

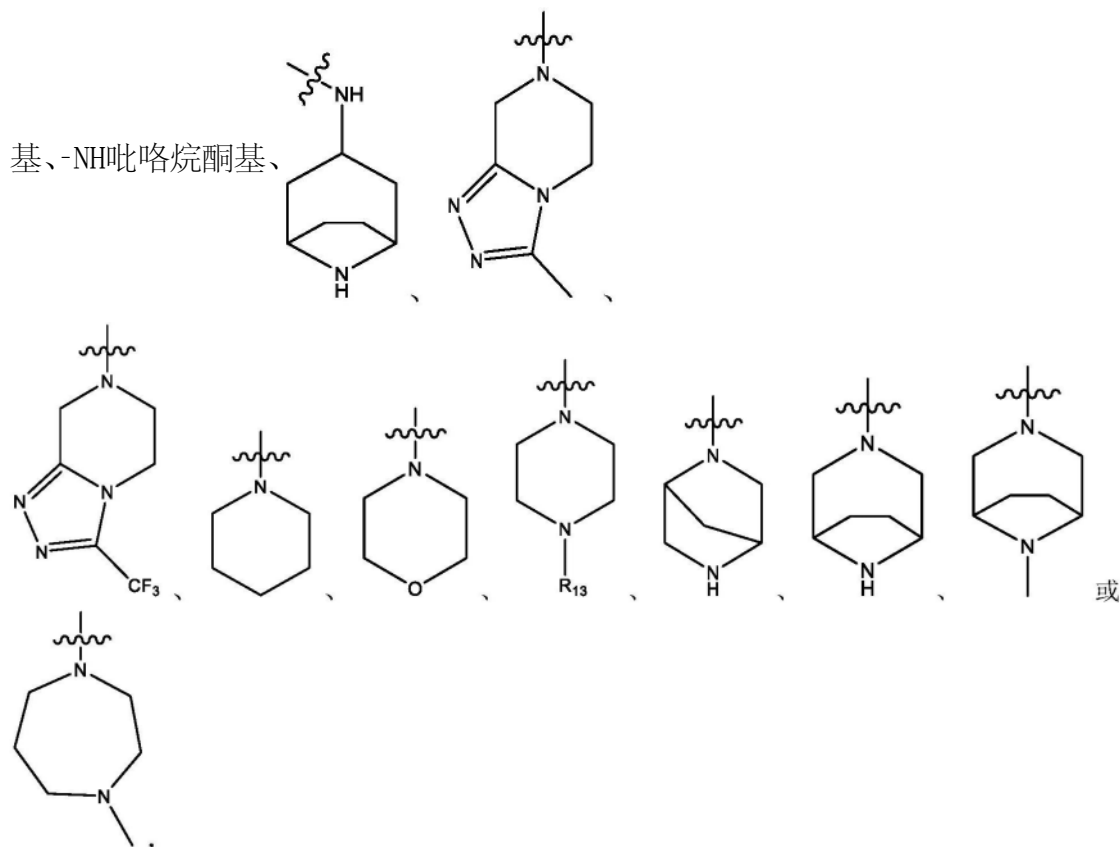
[0111] a) W为N, R₂不存在,且A₁及A₂各自为CH₂;[0112] b) W为C, R₂选自H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基及氨基,且A₁及A₂各自独立地选自CH₂及O;或[0113] c) W为C,及R₁与R₂一起形成=CH₂-酰氨基、环烷基及杂环基,且A₁及A₂各自独立地选自CH₂及O;[0114] R^a选自H、卤素、CN及烷基;[0115] R₉选自H、卤素、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基及氨基;[0116] R₁₀为H或烷氧基;[0117] R₁₁为芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、烷氧羰基、脲基或-C(O)-芳基;及[0118] R₁₂选自H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基及酰氧基;

[0119] 条件为该式(I)化合物不为



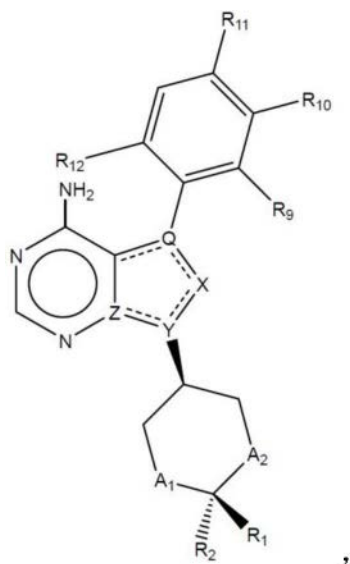
若W为C, R_2 、 R_9 及 R_{12} 各自为氢,且 R_{11} 为未被取代的苯氧基,则

[0121] R_1 不为 $-\text{NHCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{NHCH}_2$ -吡啶基、 $-\text{NHC}$ -吡啶基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{NH}$ -四氢吡喃、 $-\text{NHCH}_2$ 吡咯烷基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ 咪唑



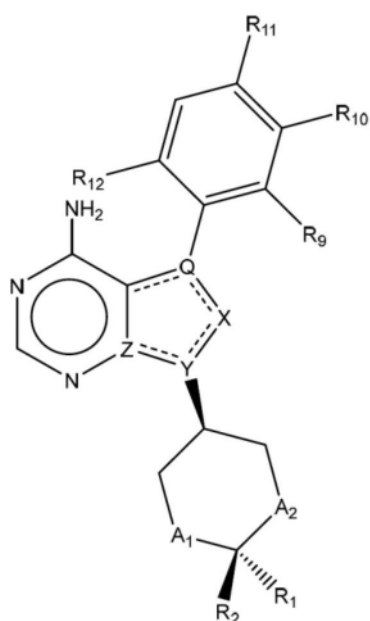
[0122] 其中 R_{13} 选自H、乙基、异丙基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;及若W为N, R_9 及 R_{12} 各自为氢,且 R_{11} 为未被取代的苯氧基,则 R_1 不为哌啶基。

[0123] 在某些实施方案中,化合物具有以下结构:



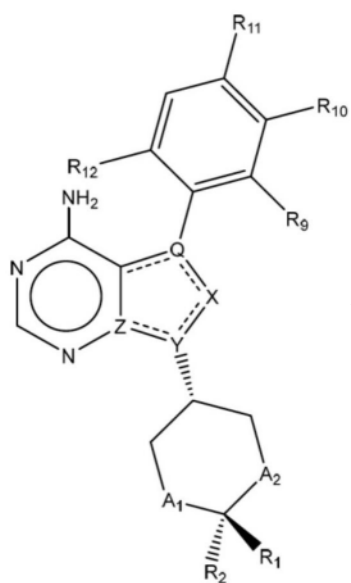
其中R₂为H。

[0124] 在其他实施方案中,化合物具有以下结构:



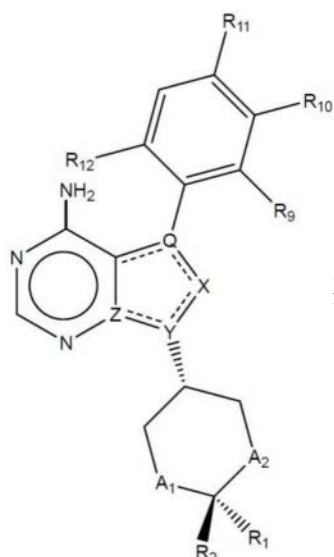
其中R₂为H。

[0125] 在其他实施方案中,化合物具有以下结构:



其中R₂为H。

[0126] 在其他实施方案中,化合物具有以下结构:



其中R₂为H。

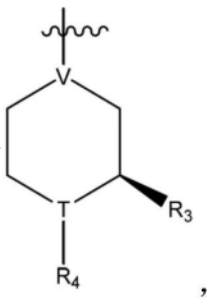
[0127] 在一些实施方案中,Q、X、Y及Z中的至少两者为N。在一些此类实施方案中,Q、X、Y或Z中的至少三者为N。在一些此类实施方案中,Q、X、Y及Z全部为N。

[0128] 在一些实施方案中,至少Q为N。

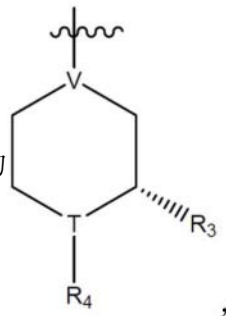
[0129] 在一些实施方案中,至少X为N。在一些此类实施方案中,至少X及Z为N。

[0130] 在一些实施方案中,至少Y为N。在一些此类实施方案中,至少X及Y为N。

[0131] 在一些实施方案中,至少Z为N。

[0132] 在一些实施方案中,R₁为  V为N或CH;T为N或CH;R₃为烷基;及R₄为H或

烷基。

[0133] 在一些实施方案中,R₁为  V为N或CH;T为N或CH;R₃为烷基;及R₄为H

或烷基。

[0134] 在一些实施方案中,Q为C,X为C-R^a,R^a为H,Y为N及Z为C;Q为C,X为C-R^a,R^a为卤素,Y为N及Z为C;Q为C,X为N,Y为C及Z为N;Q为C,X为N,Y为N及Z为C;Q为N,X为C-R^a,R^a为H,Y为C及Z为C;Q为C,X为C-R^a,R^a为H,Y为C及Z为N;或Q为C,X为C-R^a,R^a为H,Y为N及Z为C。

[0135] 在一些实施方案中,Q为C,X为N,Y为C及Z为N;Q为C,X为C-R^a,R^a为H,Y为N及Z为C;或Q为C,X为N,Y为N及Z为C。

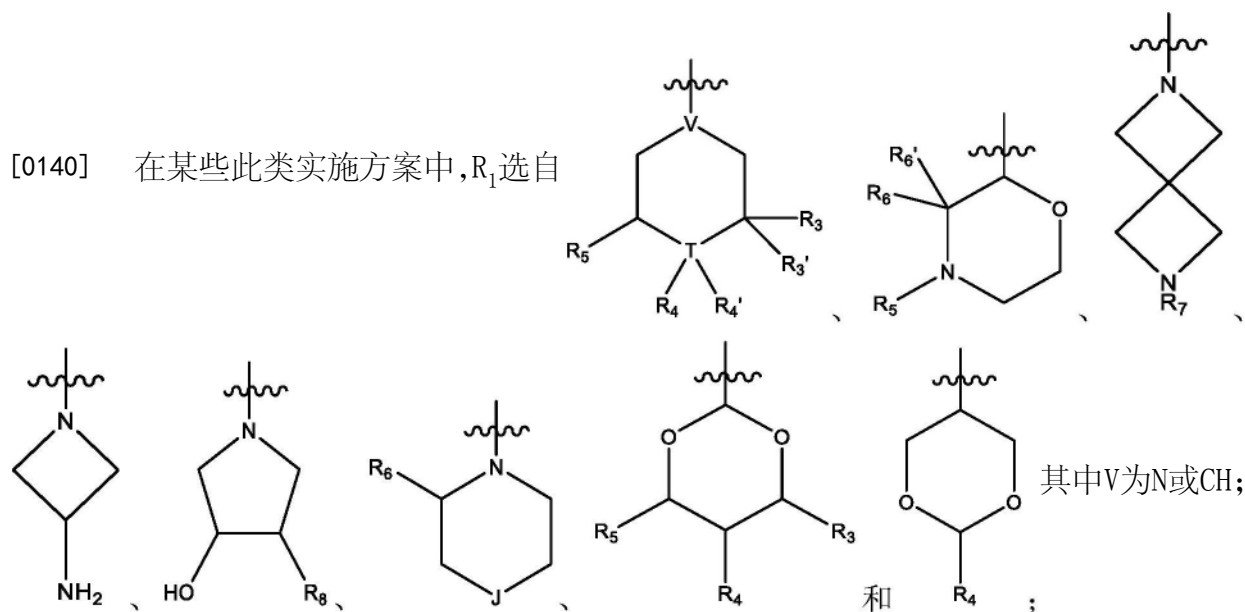
[0136] 在一些实施方案中, A^1 及 A^2 均为 CH_2 。在其他实施方案中, A^1 及 A^2 均为 O。

[0137] 在一些实施方案中, W 为 N 且 R_2 不存在。在其他实施方案中, W 为 C。

[0138] 在一些实施方案中, R_2 选自 H、羟基及氨基。

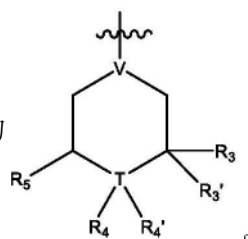
[0139] 在一些实施方案中, R_1 选自烷基、氨基、环烷基、杂环基、杂环基烷基及杂芳基。在某些较佳实施方案中, R_1 为 6 元杂环基, 较佳地包含 2 个氮环原子。在尤其较佳实施方案中, R_1 为 1,4-哌嗪基环。

[0140] 在某些此类实施方案中, R_1 选自



T 为 N 且 R_4' 存在亦或 T 为 C; J 选自磺酰基、C(H) 亚磺酰氨基及 $>P(=O)$ -烷基; R_3 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基、氨基、酰氨基、环烷基、杂环基、羧基及烷氧羰基; R_3' 为 H 或烷基, 或 R_3 及 R_3' 与其所连接之碳原子一起形成环烷基; R_4 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、酰氧基、氨基及酰氨基; R_4' 为 H 或烷基; R_5 为 H 或烷基; R_6 及 R_6' 各自为 H; R_6 及 R_6' 与其所连接之碳原子一起形成羰基 (oxo); R_7 为 H 或烷基; 及 R_8 为 H、羟基、酰氧基或氨基。

[0141] 在一些此类实施方案中, R^1 为



在一些此类实施方案中, V 为 N。在

其他此类实施方案中, V 为 CH。

[0142] 在一些此类实施方案中, T 为 N。在其他此类实施方案中, T 为 C。

[0143] 在某些实施方案中, W 为 C, R_2 为 H, V 为 CH, 及 T 为 N。在其他实施方案中, W 为 C, R_2 为 H, V 为 N 及 T 为 C。在其他实施方案中, W 为 C, R_2 为 H, V 为 N, 及 T 为 N。在又另外其他实施方案中, W 为 N, R_2 不存在, V 为 CH, 及 T 为 N。

[0144] 在一些实施方案中, R_3 选自 H、烷基、氨基、环烷基、杂环基、羧基及烷氧羰基。在某些此类实施方案中, R_3 为 H。在其他此类实施方案中, R_3 为烷基。在一些此类实施方案中, R_3 为甲基。

[0145] 在一些实施方案中, 各 R_4 独立地选自 H、烷基、氨基及酰氨基。在某些此类实施方案

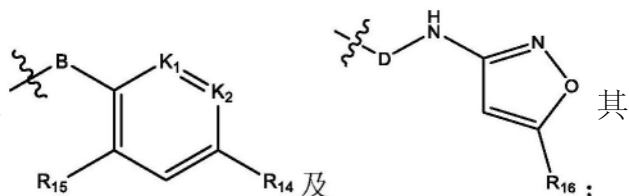
中, R_4 为 H。在其他此类实施方案中, R_4 为烷基。在一些此类实施方案中, R_4 为甲基。

[0146] 在一些实施方案中, R^5 为 H。

[0147] 在某些实施方案中, R_9 选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基及氨基, 较佳地烷基或卤素, 最佳地卤素。在某些最佳实施方案中, R_9 为 F。

[0148] 在一些实施方案中, R_{12} 为 H 或卤素。

[0149] 在一些实施方案中, R_{11} 选自酰氨基、



中 B 选自 -O-、 CH_2 、 CHOH 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 及羰基; K_1 及 K_2 独立地选自 N 及 CR_{13} ; D 选自 - CH_2 -C(O)-、-NH-C(O)-、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ -C(O) 及 - $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -; R_{13} 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基、烷氧羰基、氨基、酰氨基及烷氧羰基; R_{14} 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基、烷氧羰基、氨基、酰氨基及烷氧羰基; R_{15} 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基、烷氧羰基、氨基、酰氨基及烷氧羰基; 及 R_{16} 选自 H、卤素、CN、烷基、烷氧基、羟基、酰氧基、氨基、酰氨基及烷氧羰基。

[0150] 在一些实施方案中, B 为 -O-。

[0151] 在一些实施方案中, K_1 为 CR_{13} 。在一些此类实施方案中, R_{13} 选自 H、卤素、CN 及烷基。在某些此类实施方案中, R_{13} 为 H 或 F。

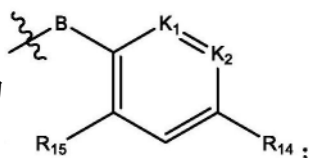
[0152] 在一些实施方案中, R_{14} 为 H 或烷基。

[0153] 在一些实施方案中, R_{15} 为 H 或卤素。

[0154] 在一些实施方案中, D 为 -NHC(O)-。

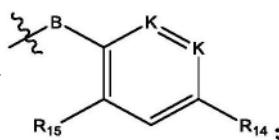
[0155] 在一些实施方案中, R_{16} 为 H 或烷基。

[0156] 在一些实施方案中, R_{11} 为



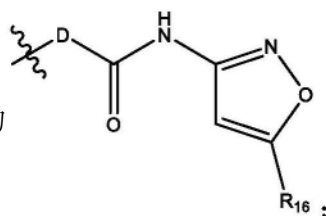
其中 B 为 O; K_1 及 K_2 各自为 CH; R_{14} 为

H; 及 R_{15} 为 H。在其他实施方案中, R_{11} 为



其中 K_1 及 K_2 各自为 N; 及 R_{14} 及 R_{15} 各

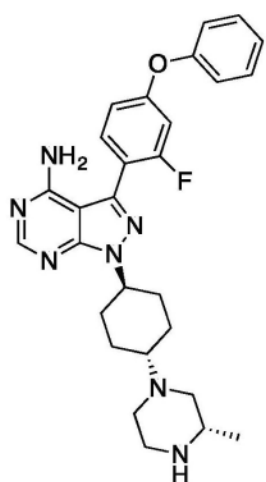
自为 H。在其他实施方案中, R_{11} 为



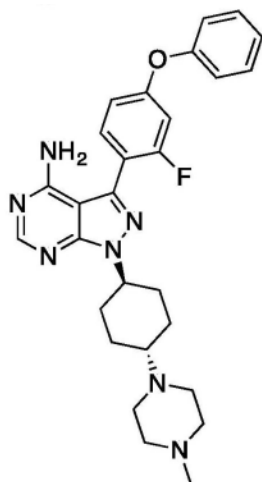
其中 D 为 NH; 及 R_{16} 为烷基。

[0157] 在某些较佳实施方案中, 式 (I) 化合物选自

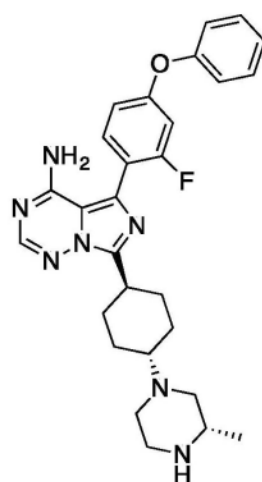
[0158]



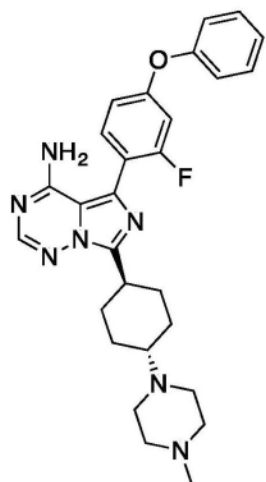
(1) 、



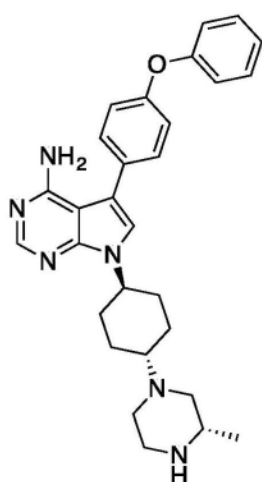
(2) 、



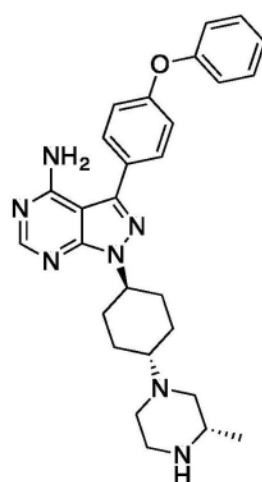
(3) 、



(4) 、

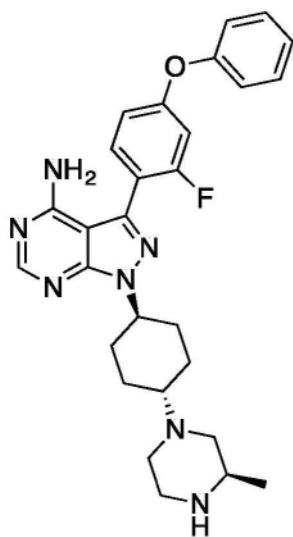


(6) 、



(7) 和

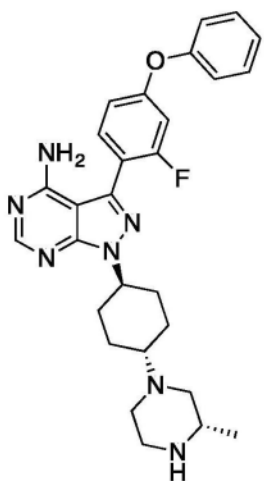
[0159]



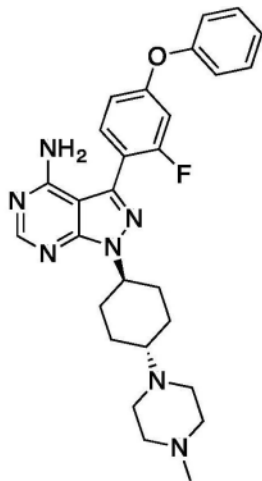
(8) 。

在一些此类较佳实施方案中,式(I)化合物选自

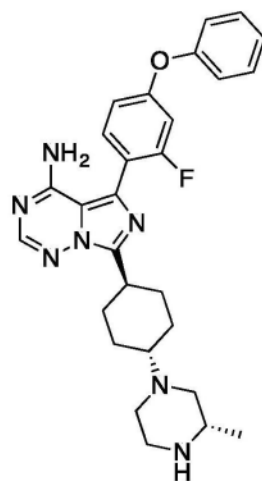
[0160]



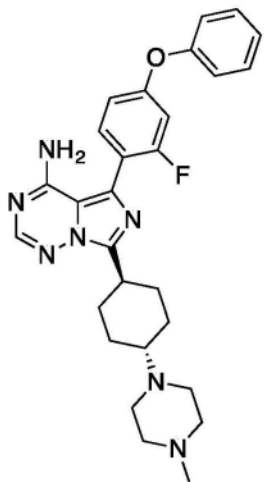
(1)、



(2)、

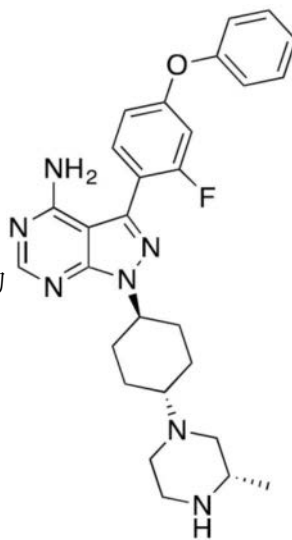


(3) 和



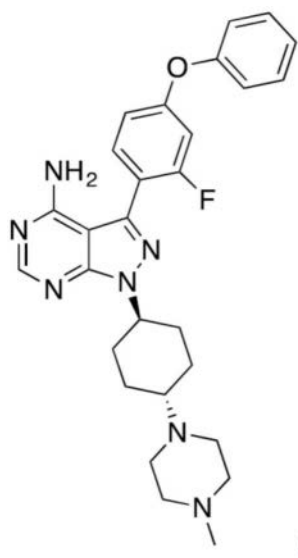
(4)。

[0161] 举例而言,式(I)化合物可为

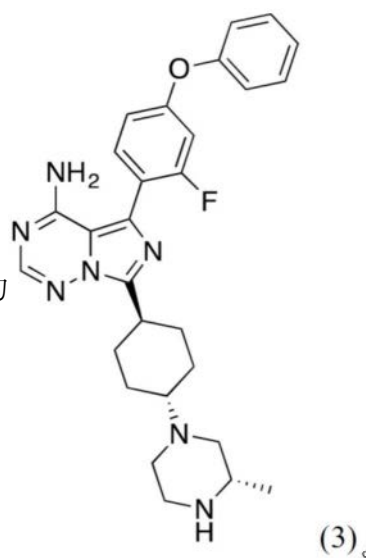


(1)。

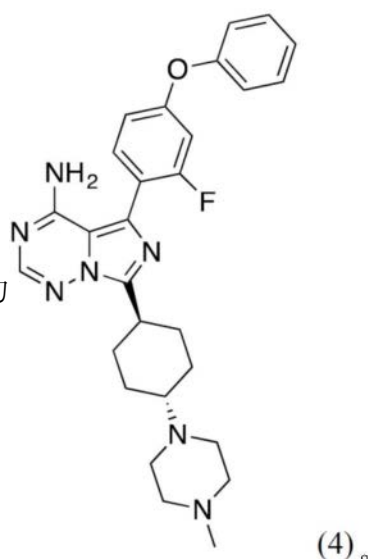
替代地,式(I)化合物可为



替代地,式(I)化合物可为



[0162] 类似地,式(I)化合物可为



[0163] 在某些实施方案中,本文提供一种共同抑制细胞中的HCK及BCL-2的方法,其包含使细胞与式(I)化合物及BCL-2抑制剂接触。在某些较佳实施方案中,化合物为HCK抑制剂。在一些此类实施方案中,HCK抑制剂为双重HCK/FLT3-ITD抑制剂。在某些实施方案中,方法进一步包含使细胞与FLT3-ITD抑制剂接触。

[0164] 在某些实施方案中,本文提供一种杀死具有FLT3-ITD突变的细胞的方法,其包含使细胞与式(I)化合物及BCL-2抑制剂接触。在某些较佳实施方案中,化合物为HCK抑制剂。在一些此类实施方案中,HCK抑制剂为双重HCK/FLT3-ITD抑制剂。在某些实施方案中,方法进一步包含使细胞与FLT3-ITD抑制剂接触。

[0165] 在某些实施方案中,本文提供一种治疗急性髓细胞白血病的方法,其包含向受试者联合施用式(I)化合物及BCL-2抑制剂。在一些此类实施方案中,受试者患有FLT3-ITD+急性髓细胞白血病。在某些此类实施方案中,受试者患有恶性血细胞生成和/或非恶性多谱系血细胞生成,其特征在于细胞在选自以下的基因中具有一或多个突变:DNMT3A、IDH2、IDH1、NPM1、TET2、CEBPA、ASXL1、EZH2、SETBP1、SMC3、KIT、NRAS及WT1。在一些此类实施方案中,式(I)化合物为HCK抑制剂。在某些此类实施方案中,方法进一步包含联合施用FLT3-ITD抑制剂。在其他此类实施方案中,HCK抑制剂为双重HCK/FLT3-ITD抑制剂。

[0166] 在某些实施方案中,HCK抑制剂、FLT3-ITD抑制剂及BCL-2抑制剂以单独的单位剂型同时或依序施用。在其他实施方案中,方法包含施用单个单位剂型,该单个单位剂型包含HCK抑制剂、BCL-2抑制剂及药学上可接受的载体、佐剂或溶媒。在一些此类实施方案中,单个单位剂型进一步包含FLT3-ITD抑制剂,或其中HCK抑制剂为双重HCK/FLT3-ITD抑制剂。

[0167] 在某些实施方案中,FLT3-ITD抑制剂选自AC220、索拉非尼(sorafenib)、PKC412、CEP-701、UNC2025、MLN518、KW-2449及AMG-925、舒尼替尼(sunitinib)、SU5614、AC2206、克诺拉尼(crenolanib)及PLX3397。在一些此类实施方案中,BCL-2抑制剂选自AT-101、TW-37、TM-1206、棉子酚酸、棉子醇酸(gossypolonic acid)、阿朴棉子酚、阿朴棉子酚酮、A385358、ABT-737、ABT-263、ABT-199、WEHI-539、BXI-61、BXI-72、奥巴克拉(obatoclax)、JY-1-106及SAHB肽。在一些此类实施方案中,BCL-2抑制剂选自棉子酚、奥巴克拉、ABT-737、ABT-199及ABT-263。在一些此类实施方案中,BCL-2抑制剂为ABT-199。在一些此类实施方案中,HCK抑制剂为(1)及BCL-2抑制剂为ABT-199。在其他此类实施方案中,HCK抑制剂为(2)及BCL-2抑制剂为ABT-199。在其他此类实施方案中,HCK抑制剂为(3)及BCL-2抑制剂为ABT-199。在其他此类实施方案中,HCK抑制剂为(4)及BCL-2抑制剂为ABT-199。在其他此类实施方案中,FLT3-ITD抑制剂为AC220及BCL-2抑制剂为ABT-199。在其他实施方案中,FLT3-ITD抑制剂为SU5614及BCL-2抑制剂为ABT-737。在一些此类实施方案中,HCK抑制剂和/或FLT3-ITD抑制剂和/或BCL-2抑制剂各自以药学上可接受的盐形式存在。在一些此类实施方案中,HCK抑制剂和/或FLT3-ITD抑制剂和/或BCL-2抑制剂各自以药学上可接受的组合物形式存在。

[0168] 组合物及盐

[0169] 在一些实施方案中,所揭示化合物可呈药学上可接受的组合物形式。本文揭示包含如本文所述的FLT3-ITD抑制剂和/或HCK抑制剂和/或BCL-2抑制剂及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0170] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或溶媒”指不破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或溶媒。可用于本发明的组合物的药学上可接受的载体、佐剂或溶媒包括(但不限于)离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂、诸如人类血清白蛋白的血清蛋白;诸如磷酸盐的缓冲物质;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,诸如鱼精蛋白硫酸盐;磷酸氢二钠;磷酸氢钾;氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯啉酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚环氧丙烷-嵌段聚合物;聚乙二醇及羊毛脂。其他药学上可接受的载体、佐剂或溶媒包括水、生理盐水及二甲亚砷以及其他疏水性或亲水性溶剂。

[0171] 可用于药物组合物中的适合水性及非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其类似物)及其适合混合物、植物油(诸如橄榄油)及可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。可例如通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、通过在分散剂的情况下维持所需粒径及通过使用界面活性剂来维持适当流动性。

[0172] 这样的组合物亦可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、润滑剂和/或抗氧化剂。可通过包括各种抗菌及抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其类似物来确保预防微生物对本文所述化合物的作用。亦可需要在组合物中包括等张剂,诸如糖、氯化钠及其类似物。

[0173] 制备这样的制剂或组合物的方法包括将本文所述化合物与载体及视情况选用之

一或多种辅助成分结合的步骤。一般而言,通过使如本文所揭示的化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且紧密地结合且必要时接着使产物成形来制备制剂。

[0174] 用于此类药物组合物的制剂为此项技术中熟知的。参见例如Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G, 编, Handbook of Clinical Drug Data, 第十版, McGraw-Hill, 2002; Pratt及Taylor, 编, Principles of Drug Action, 第三版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, 编, Basic and Clinical Pharmacology, 第九版, McGraw Hill, 2003; Goodman及Gilman, 编, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第十版, McGraw Hill, 2001; Remington' Pharmaceutical Sciences, 第20版, Lippincott Williams&Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第三十二版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999); 其均以全文引用的方式并入本文中。除非任何习知赋形剂介质与本文所提供的化合物不兼容, 诸如产生任何不合需要的生物作用或另外以不利方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用, 否则预期使用赋形剂在本发明的范围内。

[0175] 本文提供药学上可接受的盐, 其指在合理医学判断范围内适合用于与受试者的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应及类似反应且满足合理的益处/风险比之彼等盐。药学上可接受的盐为此项技术中所熟知。举例而言, Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述药学上可接受的盐。本文所提供的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合无机酸及有机酸及碱之彼等盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例为氨基与无机酸 (诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及过氯酸) 或与有机酸 (诸如乙酸、乙二酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸) 形成的盐, 或通过使用此项技术中所用的其他方法 (诸如离子交换) 形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐 (benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐及其类似盐。在一些实施方案中, 可衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、乳酸、三氟乙酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及类似酸。

[0176] 盐可在所揭示的化合物的分离及纯化期间原位制备, 或分别地诸如通过使化合物的游离碱或游离酸分别与适合碱或酸反应。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝及类似金属。在适当时, 其他药学上可接受的盐包括使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根及芳基磺酸根的相对离子形成的无毒铵、季铵及胺阳离子。可衍生出盐的有机碱包括例如一级、二级及三级胺、经取代的胺 (包括天然存在的经取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂及其类似物, 诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些实施方案中, 药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾

盐、钠盐、钙盐及镁盐。

[0177] 药学上可接受的酸加成盐亦可以(诸如)与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺及其类似物的各种溶剂合物的形式存在。亦可制备此类溶剂合物的混合物。此类溶剂合物的来源可来自结晶的溶剂,其为制备或结晶的溶剂中所固有的或外加于此类溶剂中的。

[0178] 可通过包括例如以下的多种施用途径中的任一者向受试者施用药物组合物(制剂):经口(例如如呈水溶液或非水溶液或悬浮液形式的大剂量药液、锭剂、胶囊(包括分散型胶囊及明胶胶囊)、大丸剂、散剂、颗粒、涂覆于舌部的糊剂);经由口腔黏膜(例如舌下)吸收;皮下;经皮(例如呈涂覆于皮肤的贴片形式);及局部(例如呈涂覆于皮肤的乳膏、软膏或喷雾形式)。化合物亦可经调配用于吸入。在某些实施方案中,化合物可简单地溶解或悬浮于无菌水中。适当施用途径及适用于其的组合物的细节可见于例如美国专利第6,110,973号、第5,763,493号、第5,731,000号、第5,541,231号、第5,427,798号、第5,358,970号及第4,172,896号以及其中所引用的专利中。

[0179] 制剂可适宜地以单位剂型呈现且可通过药剂学技术中熟知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单次剂型的活性成分的量将视所治疗的宿主、特定施用模式而改变。可与载体材料组合以产生单次剂型的活性成分的量一般将为产生治疗作用的化合物的量。通常,以百分比计,此量将在约1%至约99%,较佳约5%至约70%,最佳约10%至约30%的活性成分的范围內。

[0180] 制备这样的制剂或组合物的方法包括使活性化合物(诸如本发明化合物)与载体及(视情况)一或多种辅助成分结合的步骤。一般而言,通过使本发明化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且紧密地结合且必要时接着使产物成形来制备制剂。

[0181] 适合于经口施用的本发明的制剂可呈胶囊(包括分散型胶囊及明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、锭剂、口含锭(使用调味基质,通常为蔗糖及阿拉伯胶或黄蓍)、冻干物、散剂、颗粒剂形式,或呈水性或非水性液体中的溶液或悬浮液形式,或呈水包油或油包水液体乳剂形式,或呈酏剂或糖浆形式,或呈片剂(使用惰性基质,诸如明胶及甘油,或蔗糖及阿拉伯胶)形式和/或呈口腔洗液及其类似形式,各含有预定量的作为活性成分的本发明化合物。组合物或化合物亦可以大丸剂、舐剂或糊剂的形式施用。

[0182] 为了制备用于经口施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊及明胶胶囊)、锭剂、丸剂、糖衣药丸、散剂、颗粒剂及其类似形式),将活性成分与一或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙),和/或以下中任一者混合:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)黏合剂,诸如(例如)羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收加速剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,诸如(例如)鲸蜡醇及甘油单硬脂酸酯;(8)吸附剂,诸如高岭土及膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;(10)复合剂,诸如改性及未经改性的环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊及明胶胶囊)、锭剂及丸剂的情况下,药物组合物亦可包含缓冲剂。类似类型的固体组合物亦可用作使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及类似者的赋形剂的软填充及硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0183] 锭剂可通过视情况与一或多种辅助成分一起压缩或成型来制造。可使用黏合剂

(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、界面活性剂或分散剂来制备压缩锭剂。成型锭剂可通过使经惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物在适合机器中成型来制造。

[0184] 药物组合物的锭剂及其他固体剂型(诸如糖衣药丸、胶囊(包括分散型胶囊及明胶胶囊)、丸剂及颗粒剂)可视情况刻痕或使用包衣及外壳(诸如肠溶包衣及医药调配技术中熟知的其他包衣)制备。其亦可使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需释放曲线)、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体来调配以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。其可通过例如经由细菌截留过滤器过滤,或通过并入呈临用前可溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这样的组合物亦可视情况含有乳浊剂且可为视情况以延迟方式仅仅或较佳在胃肠道某一部分中释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质及蜡。活性成分亦可在适当与一或多种上述赋形剂一起呈微囊封形式。

[0185] 适用于经口施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于复原的冻干物、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除了活性成分的外,液体剂型可含有此项技术中通常使用的惰性稀释剂,诸如(例如)水或其他溶剂;环糊精及其衍生物;增溶剂及乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言的棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及其混合物。

[0186] 除惰性稀释剂之外,经口组合物亦可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂及防腐剂。

[0187] 除了活性化合物以外,悬浮液亦可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂及黄蓍胶以及其混合物。

[0188] 用于局部或经皮施用的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0189] 除了活性化合物以外,软膏、糊剂、乳膏及凝胶亦可含有赋形剂,诸如动物及植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或其混合物。

[0190] 除了活性化合物以外,粉末及喷雾剂亦可含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或这样的物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用的推进剂,诸如氯氟烃及挥发性未被取代的烃,诸如丁烷及丙烷。

[0191] 经皮贴片具有提供本发明化合物向身体的控制递送的附加优势。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分散于适当介质中来制造。亦可使用吸收强化剂来增加化合物的透皮量。此类通量的速率可通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0192] 可用于本发明的药物组合物中的适合水性及非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其类似物)及其适合混合物、植物油(诸如橄榄油)及可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。可例如通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、通过在分散剂的情

况下维持所需粒径及通过使用界面活性剂来维持适当流动性。

[0193] 这样的组合物亦可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。可通过包括各种抗菌及抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其类似物来确保预防微生物作用。亦可能需要在组合物中包括等张剂,诸如糖、氯化钠及其类似物。另外,可注射医药形式的延长吸收可通过包括延迟吸收的药剂(诸如单硬脂酸铝及明胶)来达成。

[0194] 在一些情况下,为延长药物的作用,需要减缓自皮下或肌肉内注射的药物的吸收。此可通过使用水溶性较差的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则视其溶解速率而定,而溶解速率又可视晶体尺寸及结晶形式而定。替代地,非经肠施用的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮于油性溶媒中来实现。

[0195] 可注射积存形式通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中形成本发明化合物的微囊封基质而制造。视药物与聚合物之比及所用特定聚合物的性质而定,可控制药物释放的速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。可注射积存制剂亦通过将药物包覆于与身体组织兼容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0196] 为供本发明的方法使用,活性化合物可以本身或以含有(例如)0.1%至99.5%(更佳地0.5%至90%)的活性成分以及药学上可接受的载体的药物组合物形式施用。

[0197] 亦可通过可再装填或生物可降解装置提供引入方法。近年来已研发及活体内测试用于药物(包括蛋白生物药剂)的控制递送的各种缓慢释放聚合装置。包括生物可降解及不可降解聚合物的多种生物兼容性聚合物(包括水凝胶)可用于形成在特定目标位点持续释放化合物的植入物。

[0198] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可变化,以使得获得有效达成针对特定患者、组合物及施用模式的所需治疗反应而对患者无毒性的活性成分的量。

[0199] 所选剂量水平将视多种因素而定,包括所用特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所用特定化合物的排泄速率,治疗持续时间,与所用特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、整体健康及先前病史,以及医学技术中熟知的类似因素。

[0200] 具有此项技术中的一般技术的医师或兽医可容易地确定及规定所需药物组合物的治疗有效量。举例而言,医师或兽医可以低于实现所希望的治疗作用所需的水平开始药物组合物或化合物给药,且逐渐增加剂量直至实现所希望的作用。“治疗有效量”意谓足以引起所希望的治疗作用的化合物浓度。一般理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄及病史而改变。影响有效量的其他因素可包括(但不限于)患者的病状的严重度、所治疗的病症、化合物的稳定性以及视需要与本发明化合物一起施用的另一类型的治疗剂。可通过多次施用药剂来递送较大总剂量。确定功效及剂量的方法为熟习此项技术者已知(Isselbacher等人(1996)Harrison' Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,以引用的方式并入本文中)。

[0201] 一般而言,本发明的组合物及方法中所使用的活性化合物的适合日剂量应为有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。此类有效剂量一般应视上文所述的因素而定。

[0202] 需要时,活性化合物的有效日剂量可视情况以单位剂型作为全天以适当时间间隔分开施用的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个子剂量施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可每日施用两次或三次。在较佳实施方案中,将每日一次施用活性化合

物。

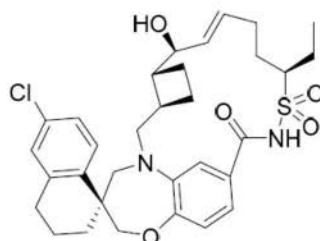
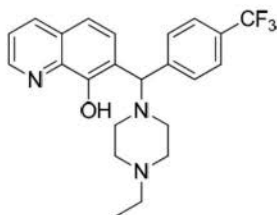
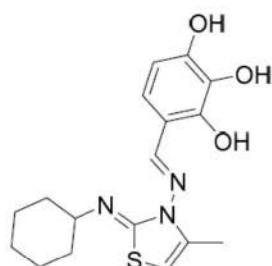
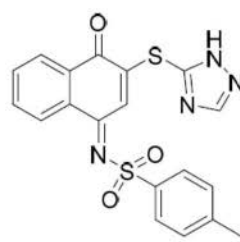
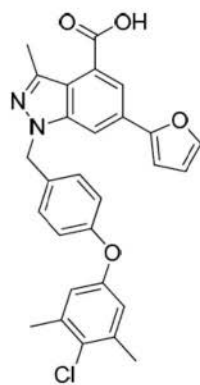
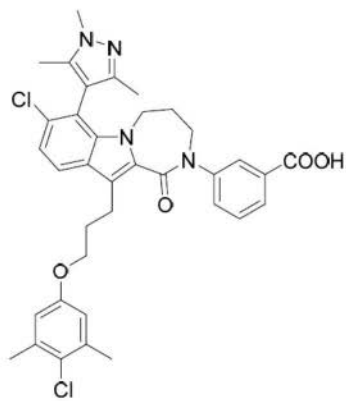
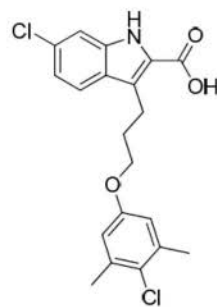
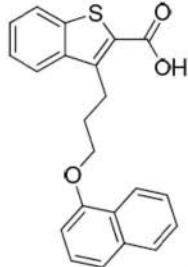
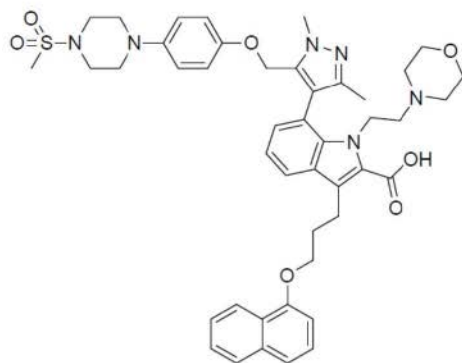
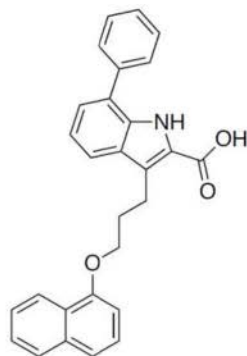
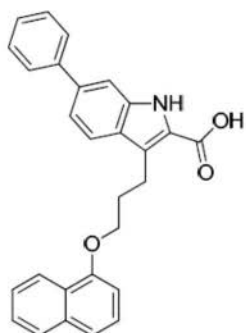
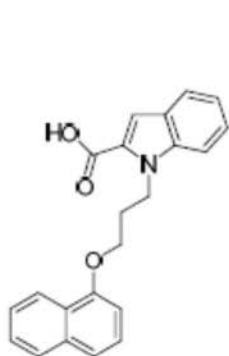
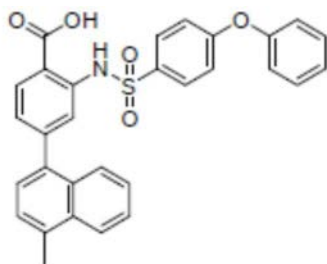
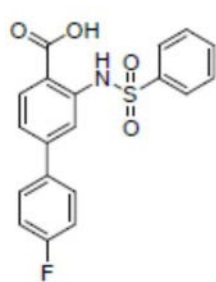
[0203] 接受此治疗的患者为任何有需要的动物,一般包括灵长类动物(特定言的人类);及其他哺乳动物,诸如马、牛、猪、绵羊、猫及狗;家禽;及宠物。

[0204] 在某些实施方案中,本发明化合物可单独使用或与另一类型的治疗剂联合施用。如本文所用,词组“联合施用”指两种或更多种不同治疗化合物的任何施用形式,该施用形式使得先前施用的治疗化合物在体内仍有效时施用第二化合物(例如两种化合物在患者中同时有效,其可包括两种化合物的协同效应)。举例而言,不同治疗化合物可在相同制剂或分开的制剂中同时或依序施用。在某些实施方案中,不同治疗化合物彼此可在一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受此类治疗的受试者可受益于不同治疗化合物的组合作用。

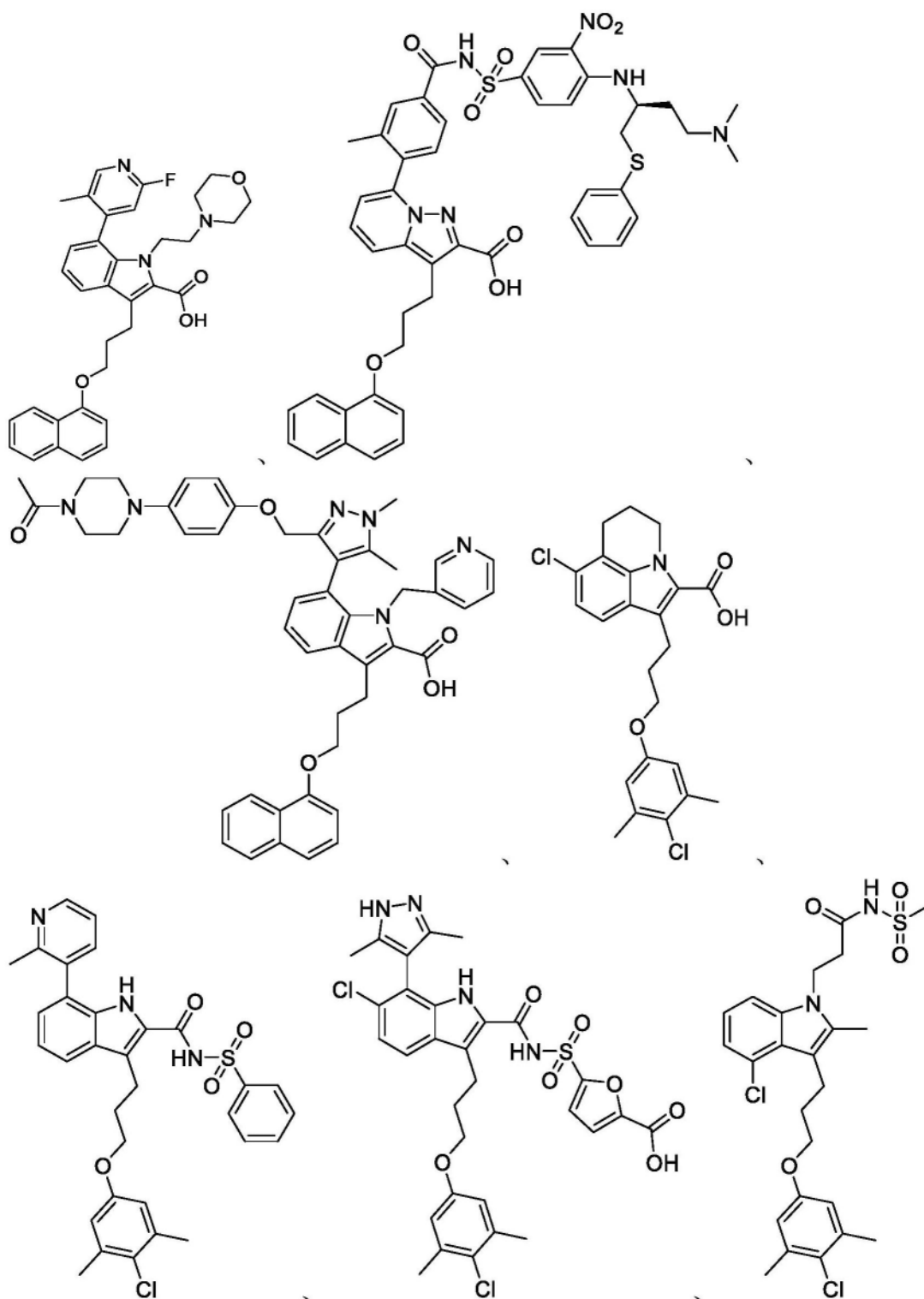
[0205] 在某些实施方案中,本发明化合物与一或多种其他治疗剂(例如一或多种其他化学治疗剂)的联合施用提供相对于本发明化合物或一或多种其他治疗剂的各自单独施用改良的功效。在某些此类实施方案中,联合施用提供累加作用,其中累加作用指单独施用本发明化合物及一或多种其他治疗剂的各作用的总和。

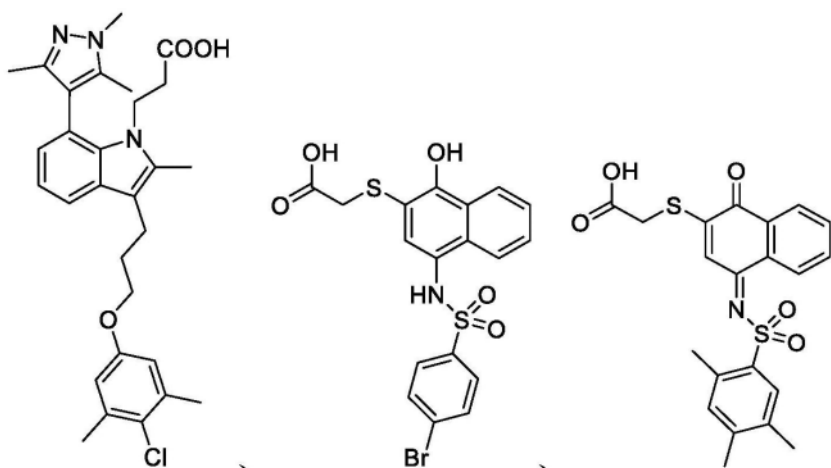
[0206] 在某些较佳实施方案中,本发明化合物与类固醇抗炎药联合施用,诸如泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟替卡松(fluticasone)或皮质醇(hydrocortisone)。在某些较佳实施方案中,本发明化合物与地塞米松联合施用。不希望受任何特定理论束缚,据信类固醇抗炎药在与本发明化合物组合使用时产生协同作用,如美国专利申请公开案第2018/0078567号中所描述,其在此以引用的方式全部并入本文中。本发明化合物的剂型及类固醇抗炎药的剂型可由熟习此项技术者适当修改。在某些较佳实施方案中,本发明化合物与细胞周期抑制剂联合施用。适合于与本发明化合物一起使用的细胞周期抑制剂包括此项技术中已知的细胞周期抑制剂,包括(但不限于)Mills等人,“Recent Advances of Cell-Cycle Inhibitor Therapies for Pediatric Cancer”,Cancer Research(2017)doi:10.158/0008-5472.CAN-17-2066中所描述的细胞周期抑制剂。适合于与本发明化合物一起使用的例示性细胞周期抑制剂包括(但不限于)帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、玻玛西尼(abemaciclib)、夫拉平度(flavopiridol)、AT9283、阿立塞替(Alisertib)及MK-1775。本发明化合物的剂型及细胞周期抑制剂的剂型可由熟习此项技术者适合地制备。

[0207] 在某些较佳实施方案中,本发明化合物与一或多种其他抗细胞凋亡剂联合施用,诸如Mcl-1抑制剂及细胞凋亡蛋白抑制剂(inhibitor of apoptosis protein,IAP)拮抗剂。适合的Mcl-1抑制剂包括(但不限于)Chen等人,“Mcl-1 Inhibitors:A Patent Review”,Expert Opinion on Therapeutic Patents(2016)doi:10.1080/13543776.2017.1249848中所描述的Mcl-1抑制剂。此类化合物包括(但不限于)

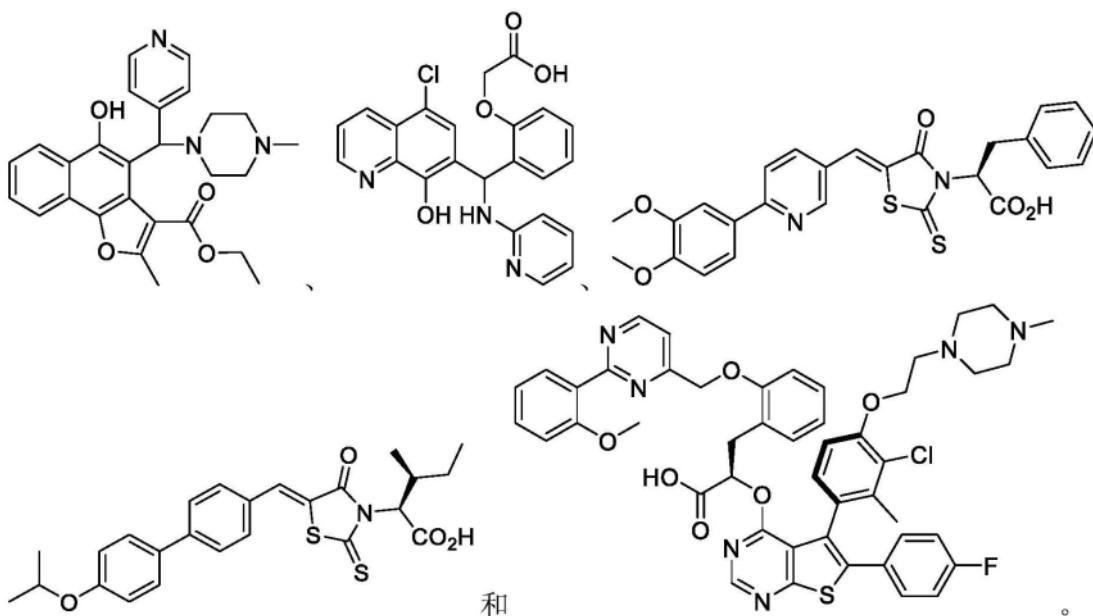


[0208]



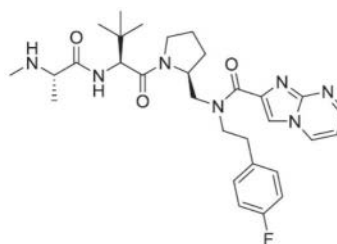


[0209]

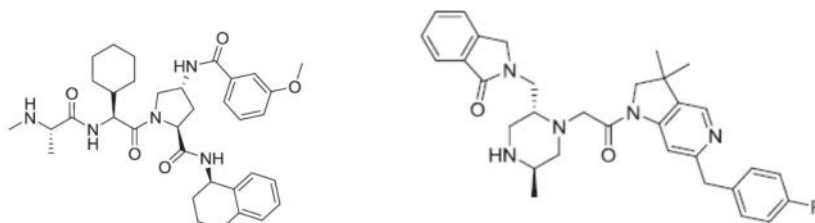


[0210] 适合的IAP拮抗剂包括(但不限于)Hird等人,“Small Molecule Inhibitor of Apoptosis Proteins Antagonists:a Patent Review”,Expert Opinion on Therapeutic Patents (2015)doi:10.1517/13543776.2015.1041922中所描述的IAP拮抗剂,其以全文引

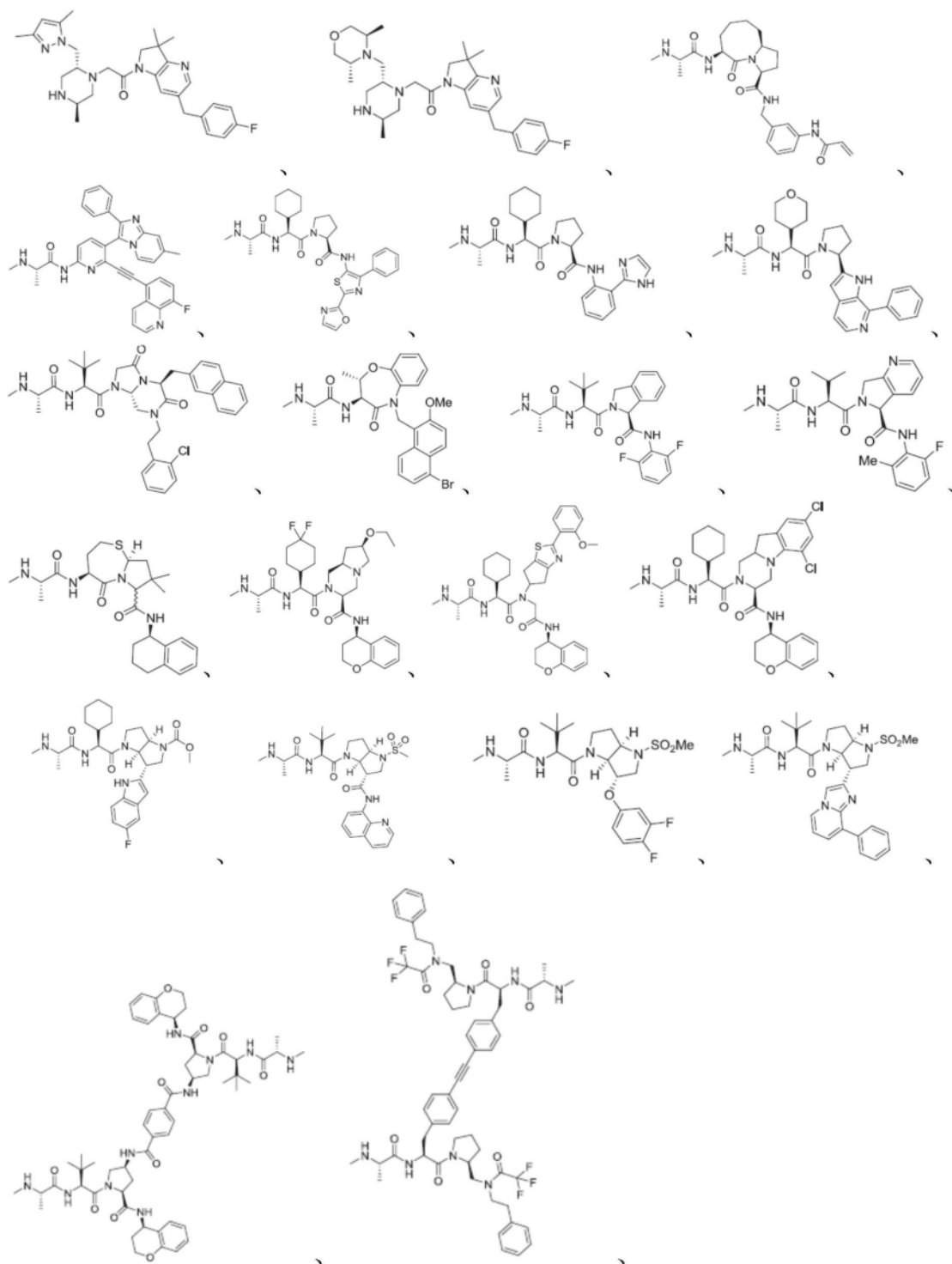
用的方式并入本文中。此类化合物包括(但不限于)

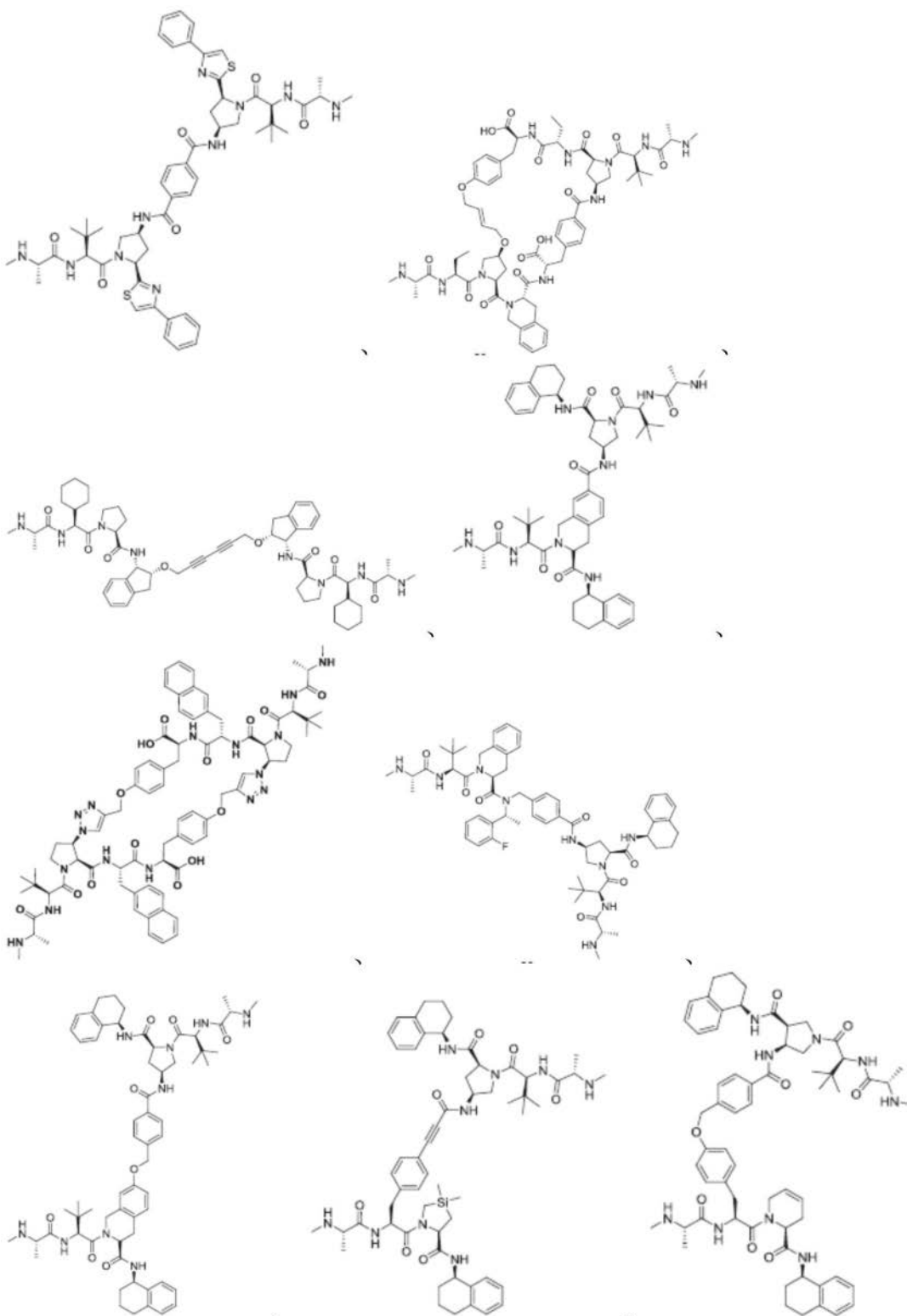


[0211]

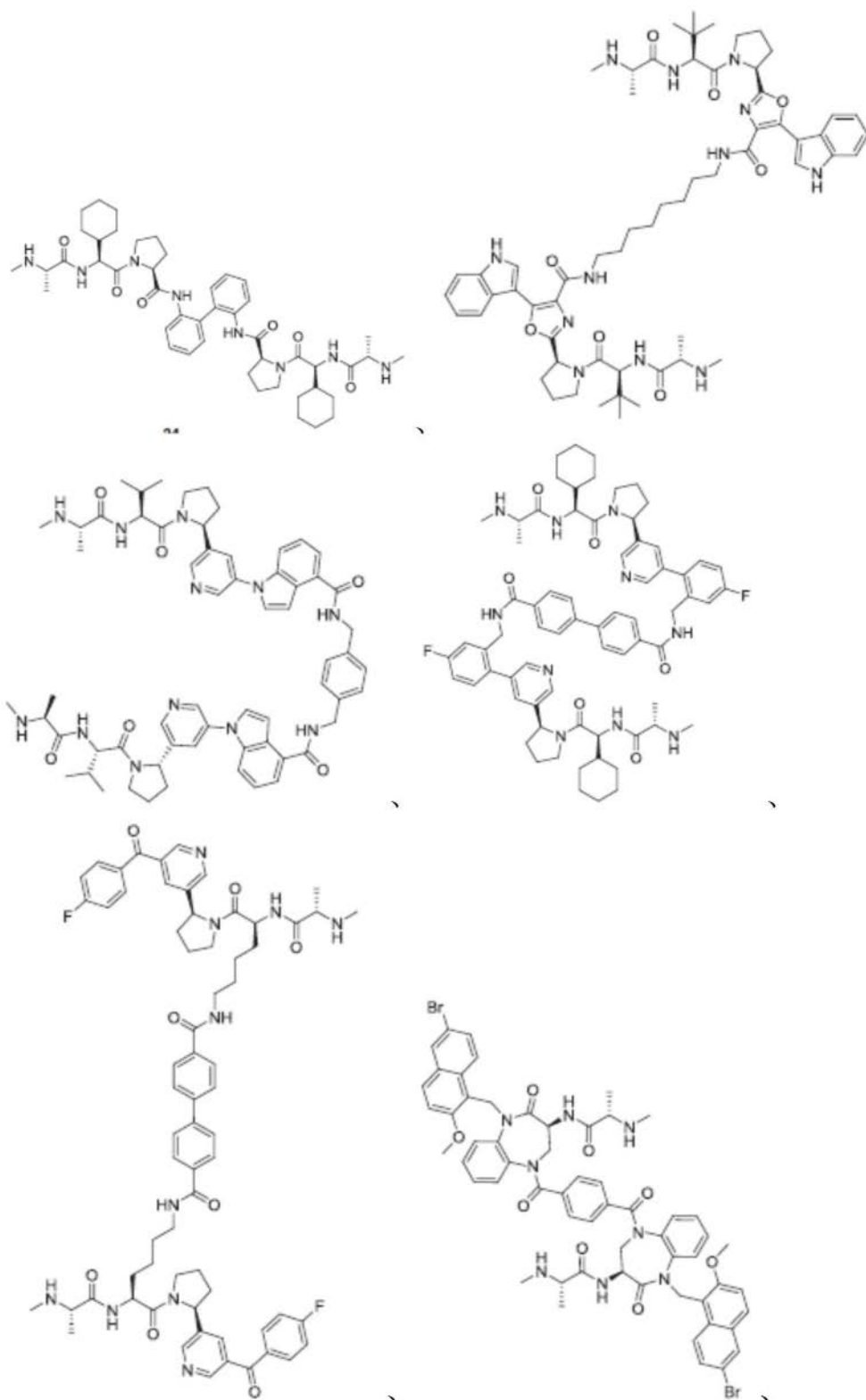


[0212]

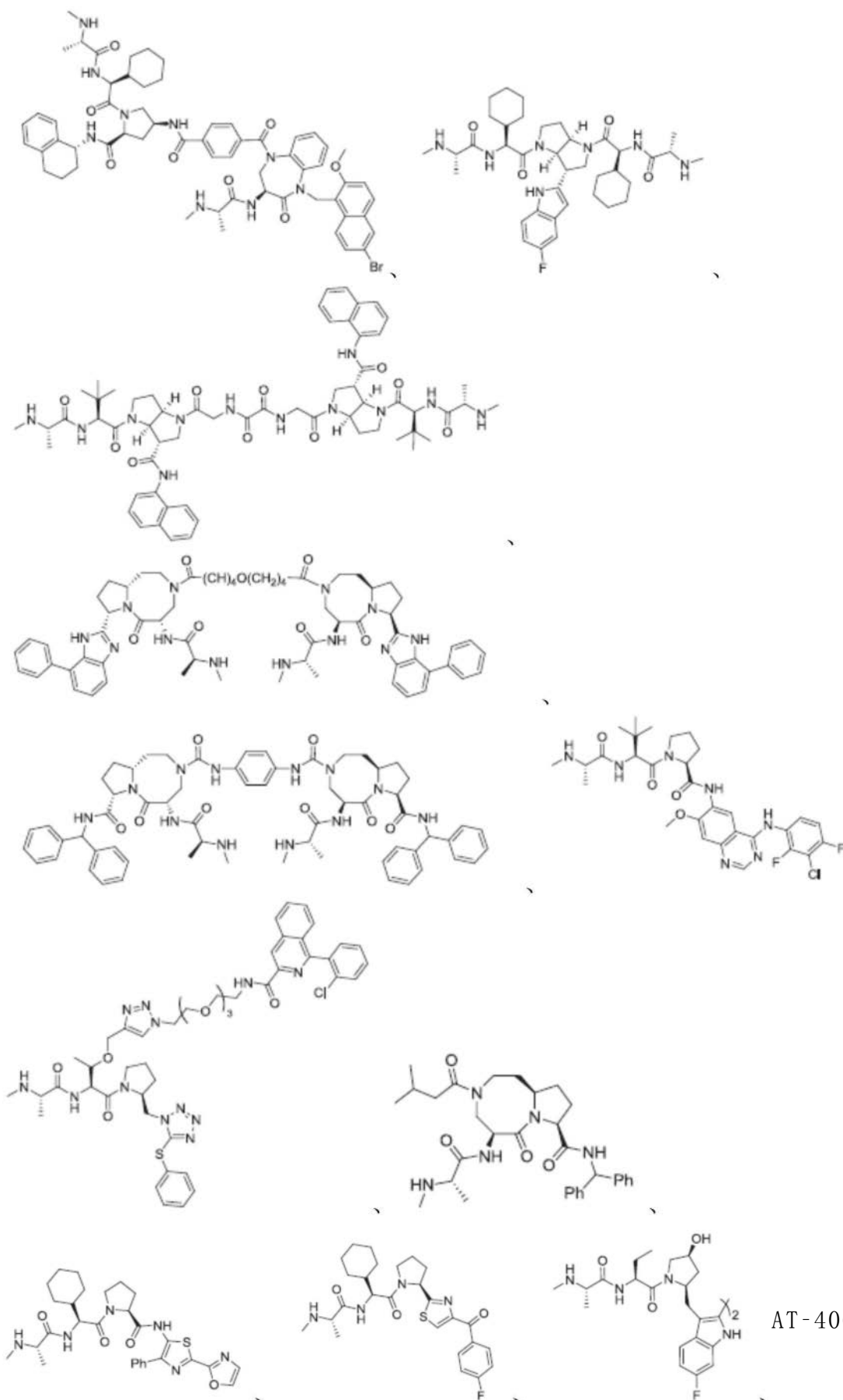




[0214]



[0215]



[0216]

AT-406/

Debio1143、GDC-0917/CUDC-427、LCL161及TL-32711。

[0217] 润湿剂、乳化剂及润滑剂(诸如月桂基硫酸钠及硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂亦可存在于组合物中。

[0218] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱胺酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠及其类似物;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基甲氧苯(butylated hydroxyanisole, BHA)、丁基化羟基甲苯(butylated hydroxytoluene, BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯(propyl gallate)、 α -生育酚(α -tocopherol)及其类似物;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其类似物。

[0219] 由式(I)表示的化合物、其盐或其前药可抑制白血病干细胞的生长或杀灭白血病干细胞。因此,此类化合物、其盐或其前药可用于供治疗急性髓细胞白血病或供抑制急性髓细胞白血病的复发用的药物组合物。

[0220] 白血病干细胞指符合以下要求中的至少一者的细胞:

[0221] 1:其为能够选择性且排他性地活体内显现白血病的细胞;

[0222] 2:其为能够生成不能自发显现白血病的白血病非干细胞部分的细胞;

[0223] 3:其为能够活体内植入的细胞;和/或

[0224] 4:其为能够自体再生的细胞。

[0225] 在某些实施方案中,白血病干细胞展示 $CD34^+CD38^-$ 细胞作为表面抗原的特征。在本说明书中,获自患有急性髓细胞白血病的患者的白血病干细胞亦称为“人类AML $CD34^+CD38^-$ 细胞”。

[0226] 当细胞能够自体再生时,此类细胞能够分裂成两个细胞;亦即一个干细胞及更多分化的前体细胞。已建立白血病干细胞的概念且为此项技术中共同认可(D. Bonnet, J. E. Dick, Nat. Med., 3, 730 (1997); T. Lapidot等人, Nature, 367, 645 (1994))。

[0227] 在本说明书中,所有类型的白血病干细胞均在“白血病干细胞”的范围内。术语“白血病干细胞”较佳指其中HCK基因表现量高的干细胞,且更佳地指急性髓细胞白血病细胞的干细胞。

[0228] 本发明中的目标白血病干细胞一般来源于哺乳动物。哺乳动物的实例包括:实验室动物,诸如小鼠、大鼠、仓鼠、天竺鼠及其他啮齿动物以及兔;家畜,诸如猪、牛、山羊、马、绵羊及水貂;伴侣动物,诸如狗及猫;及灵长类动物,诸如人类、猴、食蟹猕猴、恒河猴、狨猴、红毛猩猩及黑猩猩。本发明中的目标白血病干细胞较佳来源于灵长类动物(诸如人类)或啮齿动物(诸如小鼠)。

[0229] 根据本发明的用于杀死白血病干细胞的药物组合物及用于治疗急性髓细胞白血病或抑制急性髓细胞白血病的复发的药物组合物(下文“本发明的药物组合物”)具有杀死白血病干细胞的作用。杀死白血病干细胞的作用可根据抑制整个细胞群体中白血病干细胞的生长的作用来确认。

[0230] 因为白血病干细胞被视为导致再发性白血病,故使用本发明的药物组合物可抑制和/或预防白血病的复发。具体言之,本发明的药物组合物亦可用于遏制白血病(较佳地用作抑制白血病的复发的药剂)。白血病复发为在患者已经由治疗达成白血病症状的部分或完全缓解之后白血病细胞再次生长及白血病症状重现或恶化的情形。在罹患白血病(或经历白血病的复发)的风险下经由向哺乳动物施用本发明的药物组合物可抑制和/或预防罹

患白血病(或白血病的复发)。

[0231] 急性髓细胞白血病可通过使用已知的用于癌症的化学治疗剂完全缓解,诸如烷基化剂(例如环磷酰胺及异环磷酰胺)、抗代谢物(例如阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶及甲胺喋呤)、抗肿瘤抗生素(例如阿德里霉素(adriamycin)及丝裂霉素(mitomycin))、植物来源的抗癌剂(例如长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)及紫杉醇(Taxol))、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)或依托泊苷(etoposide)。然而,AML通常在已达到完全缓解之后复发,且对于许多患者再发性AML导致死亡。

[0232] 经由向急性髓细胞白血病缓解的患者施用本发明的药物组合物可预防急性髓细胞白血病的复发。

[0233] 由式(I)表示的化合物抑制HCK和/或FLT3,且可在具有FLT3/ITD突变的细胞中保留抑制剂活性。因此,含有本发明化合物、其盐或其前药的药物组合物可能适用于杀灭白血病干细胞。含有本发明化合物、其盐或其前药的药物组合物亦可杀死具有FLT3/ITD突变的白血病干细胞。因此,此类药物组合物可治疗急性髓细胞白血病,包括由具有一或多种FLT3/ITD突变的白血病干细胞所引起的急性髓细胞白血病。

[0234] 除了由式(I)表示的化合物、其盐或其前药以外,本发明的药物组合物亦可进一步含有发挥对FLT3的抑制性作用的药剂(例如)以加强对抗白血病干细胞(包括具有FLT3/ITD突变的白血病干细胞)的功效。

[0235] 本发明中所使用的具有对FLT3的抑制性作用的药剂的实例包括(但不限于)克诺拉尼、来他替尼(Lestaurtinib)(CEP-701/KT5555)、PKC412(CGP41251)、坦度替尼(Tandutinib)(MLN518/CT53518)、舒尼替尼(SU11248)、索拉非尼(BA43-9006)、立尼法尼(Linifanib)(ABT-869)、多韦替尼(Dovitinib)(CHIR-258/TKI-258)、KW-2449、喹扎替尼(Quizartinib)(AC220)、多韦替尼二乳酸、卡博替尼(Cabozantinib)(XL-184)、R406、TG101209、阿姆替尼(Amuvatinib)及ENMD-2076。

[0236] 根据需要可通过检测在突变位点处与正常类型的差异来检测及评估FLT3中的ITD突变,通过PCR、电泳、定序、用抗体检测(例如西方墨点法或ELISA)或其他方式。可评估出与在白血病干细胞中检测到正常FLT3的受试者相比,在白血病干细胞中检测到FLT3中的ITD突变的受试者的药理学功效增强。当药理学功效评估为增强时,向受试者施用本发明的药物组合物。因此,可达到急性髓细胞白血病的治疗、抑制和/或预防其复发。

[0237] 施用

[0238] 本发明的组合物可经口、非经肠(包括皮下、肌肉内、静脉内及皮内)、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮器施用。在一些实施方案中,所提供化合物或组合物可静脉内和/或腹膜内施用。在某些较佳实施方案中,所揭示的方法包括经口或非经肠施用FLT3-ITD抑制剂、HCK抑制剂及BCL-2抑制剂中的任两者或全部三者。

[0239] 如本文所用,术语“非经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病灶内及颅内注射或输注技术。较佳地,经口、皮下、腹膜内或静脉内施用组合物。本发明的组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这样的悬浮液可根据此项技术中已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂及悬浮剂来调配。无菌可注射制剂亦可为在无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈1,3-丁二醇中的溶液形式。在可接受的溶媒及溶剂中,可采用的为水、林格氏溶液

(Ringer's solution) 及等张氯化钠溶液。另外, 无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[0240] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何可接受的经口剂型经口施用, 包括(但不限于) 胶囊、锭剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的锭剂的情况下, 通常使用的载体包括乳糖及玉米淀粉。通常亦添加润滑剂, 诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用, 适用的稀释剂包括乳糖及无水玉米淀粉。当需要将水性悬浮液用于经口使用时, 使活性成分与乳化剂及悬浮剂组合。若需要, 亦可添加某些甜味剂、矫味剂或着色剂。在一些实施方案中, 所提供的经口制剂经调配用于立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中, 组合物适合于颊内或舌下施用, 包括锭剂、口含锭及片剂。本文所揭示化合物亦可呈微囊封形式。

[0241] 可与载体材料组合以产生呈单次剂型的组合物的本发明化合物的量将视所治疗的受试者及特定施用模式而改变。在某些实施方案中, 所提供组合物应经调配以使得可向接受这样的组合物的受试者施用约0.01至约100mg/kg体重/天的化合物之间的剂量。在其他实施方案中, 剂量为约每4至120小时约0.5至约100mg/kg体重或在约1mg与约1000mg/剂量之间, 或根据特定药物的要求。通常, 本发明的药物组合物应每日施用约1次至约6次。

[0242] 在一些实施方案中, 化合物经调配用于以大致5mg/kg至大致10mg/kg的剂量, 较佳地以大致7.5mg/kg的剂量经口施用。

[0243] 亦应理解用于任何特定受试者的具体剂量及治疗方案将视多个因素而定, 包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、整体健康、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合及治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量亦将视组合物中的特定化合物而定。

[0244] 在受试者的病状改善时, 若需要可施用维持剂量的本发明的化合物、组合物或组合。随后, 施用剂量或频率或两者可随症状而减少至在症状已缓解至所希望水平时保持病状改善的水平。然而, 受试者可在任何疾病症状复发时要求长期间歇性治疗。

[0245] 参考文献的并入

[0246] 本说明书中所提及的所有公开文本、专利及专利申请均以引用的方式并入本文中, 其引用的程度如同各个别公开案、专利或专利申请经特定且个别地指示以引用的方式并入一般。在有冲突的情况下, 以本申请案(包括本文中的任何定义) 为准。

实施例

[0247] 使用不超过常规实验, 熟习此项技术者将认识到或能够确定本文中所述的特定程序、实施方案、技术方案及实施例的许多等效物。将此类等效物视为在本发明的范围内且由随附在此的专利申请范围涵盖。举例而言, 应理解用此项技术中公认的替代方案修改反应条件及使用不超过常规实验在本申请案的范围。

[0248] 提出以下实施例以便为一般熟习此项技术者提供如何进行及使用本发明的方法的完整揭示内容及描述, 且并不意欲限制本发明人视作其发明的范围。

[0249] 除非另外提及, 否则用于本文所述的实验的起始材料获自商业来源或已知程序且在不进一步改性的情况下使用。

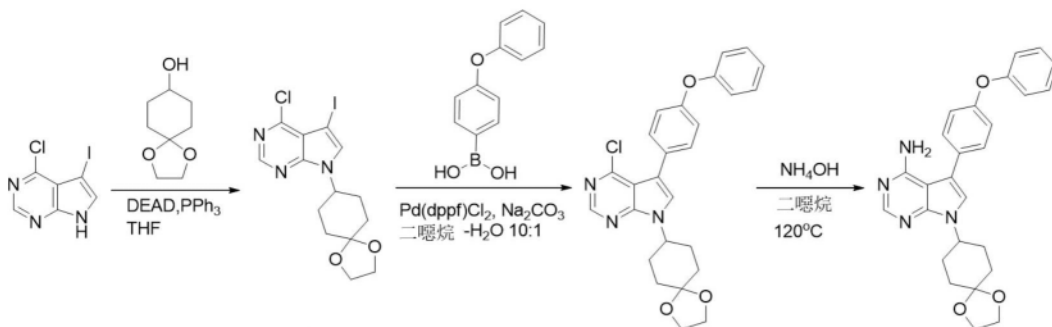
[0250] 通用方法

[0251] 化合物

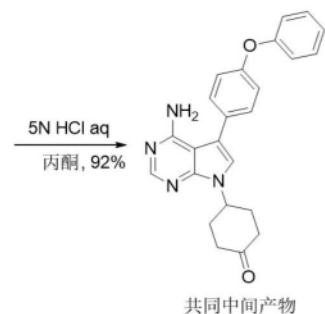
[0252] 通用方法

[0253] 除非另外指示,否则所有溶剂及试剂均获自商业来源且未经进一步纯化即使用。NMR图谱在Bruker Neo 400M光谱仪上以400MHz操作来获得。化学位移以指定溶剂中距四甲基硅烷共振的百万分率(δ)形式报告。LC质谱用Agilent 1260-6125B单四极质谱仪使用Welch Biomate柱(C18,2.7 μ m,4.6 $\times$ 50mm)用溶剂A(含0.05% FA的ACN)与B(含0.05% FA的水)的混合物洗脱使用梯度洗脱来获得。通过DAD(254nm及210nm)进行检测。通过ESI进行离子化。使用Chemstation软件分析图谱。分析型HPLC在Waters ARC统上在含酸条件下在YMC Pack Pro柱(C18 S-3 μ m,12nm,150 $\times$ 2.0mm)上用溶剂A(含0.05% FA的ACN)与B(含0.05% FA的水)的混合物洗脱;或在含碱条件下在Agilent Poroshell HPH C18柱(2.7 μ m,2.1 $\times$ 150mm)上用溶剂C(含0.1% NH_4OH 的水)与D(含0.1% NH_4OH 的ACN)的混合物洗脱使用梯度洗脱来执行。通过DAD(254nm及210nm)进行检测。制备型HPLC在与单四极质谱仪联合的Waters AutoP统上使用Welch C18柱(5 μ m,25 $\times$ 150mm)用溶剂A与B的混合物洗脱来执行。快速色谱在Biotage Isolera Prime统上使用Welch WelFlash快速柱(40-63 μ m)用如实验程序中所指定的溶剂混合物洗脱来进行。

[0254] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮



[0255]



[0256] 4-氯-5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0257] 在冰浴冷却下将DEAD(170mL,1.07mol)逐滴添加至 Ph_3P (285.1g,1.07mol)与THF(3.12L)的搅拌混合物。在反应之后使混合物升温至室温。在60分钟的时间段内逐滴添加4-二氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(100g,0.36mol)及1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(170g,1.07mol)在THF(1.2L)中的溶液。将反应物在室温下搅拌3小时。TLC(EA:PE=1:4)展示起始材料完全耗尽。在真空中蒸发溶剂。将EA(1.78L)添加至残余物且通过过滤收集固体。将固体用EA(300mL)洗涤且在减压下干燥得到呈白色固体状的标题化合物(139.8g,92.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=419.0,实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=420.0; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.64(s,1H),8.12(s,1H),4.70-4.80(m,1H),3.88-3.95(m,4H),2.08-2.17(m,2H),1.88-1.96(m,2H),1.70-1.84(m,4H)。

[0258] 4-二氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0259] 将4-二氯-5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(60g, 143mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(boronic acid)(60g, 286mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10g, 14.3mmol)及Na₂CO₃(45g, 429mmol)在(2.5L)的二噁烷-H₂O(10:1)中的反应混合物加热至80℃且搅拌3小时。TLC(PE:EA=4:1)展示起始材料完全耗尽。在真空中蒸发溶剂。将残余物用DCM(500mL×2)萃取。经合并的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(EA:PE=1:4)来纯化以得到呈褐色固体状的标题化合物(42.0g, 66%产率)。LCMS:经计算的精确质量=461.1,实验值[M+H]⁺(ESI)=462.2;¹H NMR(DMSO-d₆)δppm:8.66(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.54-7.56(m, 2H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.03-7.21(m, 5H), 4.78-4.87(m, 1H), 3.89-3.96(m, 4H), 2.12-2.26(m, 2H), 1.94-2.02(m, 2H), 1.74-1.88(m, 4H)。

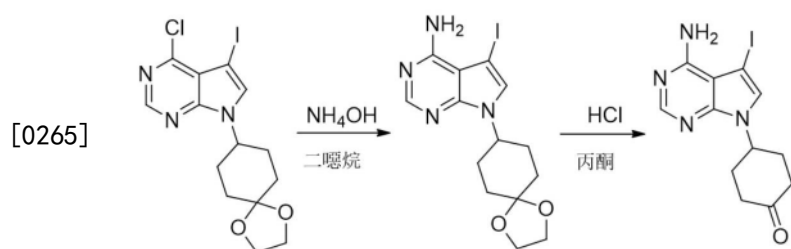
[0260] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0261] 将4-二氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(20.3g, 43.9mmol)、NH₄OH(200mL)及二噁烷(200mL)的反应混合物在120℃下在高压反应器中搅拌48小时。过滤固体并干燥以获得呈白色固体状的标题化合物(10g, 51.5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=442.2,实验值[M+H]⁺(ESI)=443.2。

[0262] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮

[0263] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10g, 22.6mmol)、HCl(6N, 160mL)、丙酮(160mL)及THF(36mL)的反应混合物在40℃下搅拌2小时。在冰浴下冷却,将NaOH(1M, 980mL)添加至混合物直至pH 8为止。通过过滤收集固体且在减压下干燥以得到呈白色固体状的标题化合物(7.6g, 84.4%产率)。LCMS:经计算的精确质量=398.2,实验值[M+H]⁺(ESI)=399.2;¹H NMR(DMSO-d₆)δppm:8.17(s, 1H), 7.40-7.47(m, 5H), 7.08-7.17(m, 5H), 6.12(br. s., 2H), 5.18(s, 1H), 2.73-2.78(m, 2H), 2.28-2.40(m, 4H), 2.15-2.25(m, 2H)。

[0264] 5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



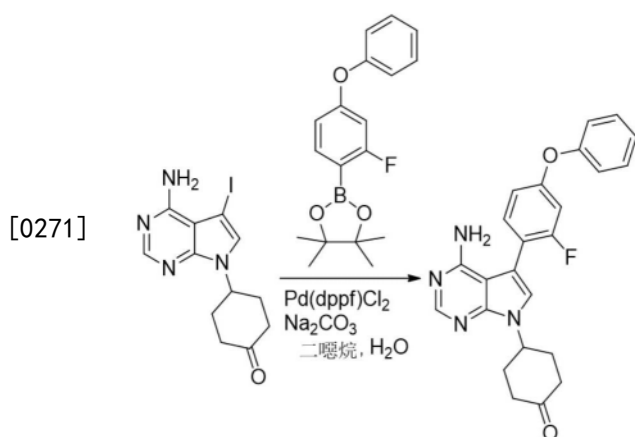
[0266] 5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0267] 将4-氯-5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(13g, 31mmol)、NH₄OH(200mL)及二噁烷(200mL)的混合物在120℃下在高压釜中搅拌48小时。TLC(MeOH:DCM=1:20)展示起始材料完全耗尽。通过过滤继而在减压下干燥来收集呈白色固体的标题化合物(11.6g, 93%产率)。LCMS:经计算的精确质量=400.0,实验值[M+H]⁺(ESI+)=401.0。

[0268] 5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0269] 将5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(11.6g, 29mmol)、6M HCl(160mL)、丙酮(160mL)及THF(38mL)的混合物在40℃下搅拌2小时。TLC(EA: PE=1:3)展示起始材料完全耗尽。将NaOH溶液(980mL, 1mol/L)添加至混合物直至pH 8.0为止(在冰冷却下)。通过过滤继而在减压下干燥来收集呈白色固体的标题化合物(7.6g, 73%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=356.0, 实验值[M+H]⁺(ESI)=357.0; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 8.12(s, 1H), 7.60(s, 1H), 6.65(br. s., 2H), 5.10(s, 1H), 2.68-2.74(m, 2H), 2.23-2.30(m, 4H), 2.09-2.14(m, 2H)。

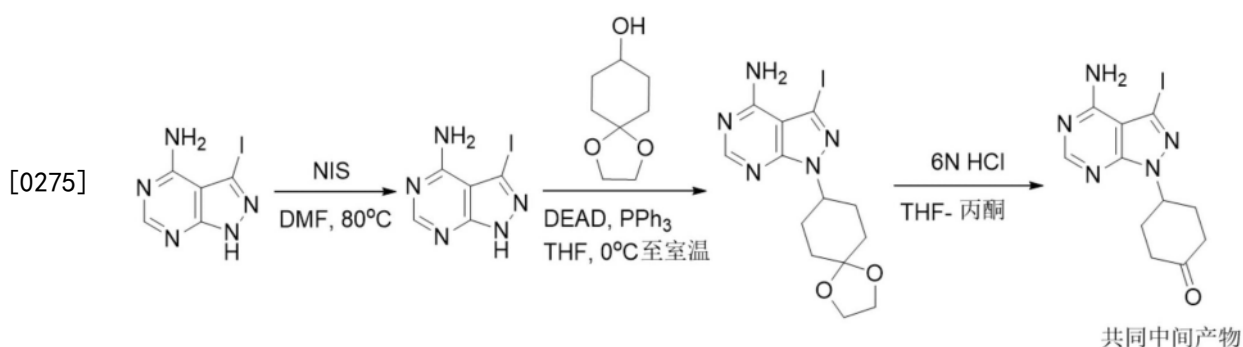
[0270] 4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮



[0272] 4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮

[0273] 4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(300mg, 0.84mmol)、2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(344.0mg, 1.10mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(123.3mg, 0.17mmol)及碳酸钠(178.6mg, 1.65mmol)在二噁烷-水(11mL, 10:1)中的溶液在90℃下在氮气下搅拌12小时。冷却至室温后,将混合物用硅藻土过滤且通过快速色谱(DCM:MeOH=20:1)浓缩纯化以获得棕色油状物(400mg, 114.6%产率, 约80%纯度)。LCMS: 经计算的精确质量=416.2; 实验值[M+H]⁺(ESI)=417.0。

[0274] 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己酮



[0276] 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0277] 将NIS(1.99kg, 8.88mol)分三份添加至3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.0kg, 7.4mol)在DMF(6L)中的混合物中。将反应物在80℃下搅拌整夜。将反应物冷却至室温且沉淀。将固体过滤且通过EtOAc(12L)洗涤。将固体过滤且在真空中干燥以得到呈白色固体状的产物(1.58kg)。LCMS: 经计算的精确质量=260.9; 实验值[M+H]⁺(ESI)=262.2; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 8.18(s, 1H)。

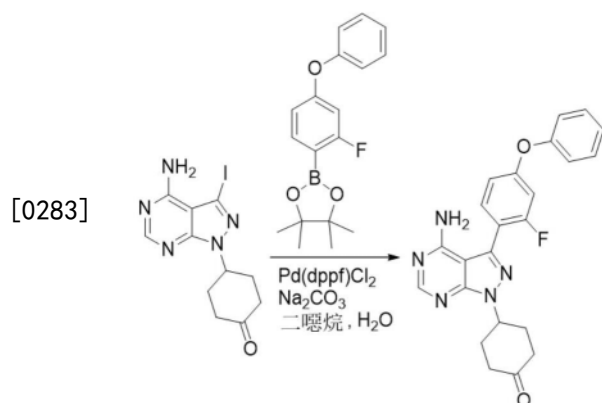
[0278] 3-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0279] 向经冰浴冷却的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(400g,1.53mol)在THF(5.5L)中的悬浮液添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(480g,3.06mol)、PPh₃(600g,2.3mol),继而在4小时的时间段内逐滴添加DEAD(400g,3mol)。将反应物在室温下搅拌1小时且通过LCMS监测直至起始材料完全转化为止。浓缩反应混合物。将粗产物通过THF(400mL)且随后通过EtOAc(4L)洗涤以得到产物(380g,62%产率)。LCMS:经计算的精确质量=401.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=401.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.19(s,1H)4.64-4.79(m,1H)3.85-3.96(m,4H)2.09-2.23(m,2H)1.66-1.90(m,6H)。

[0280] 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己酮

[0281] 向3-碘-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(660g,1.64mol)在THF(1.2L)及丙酮(6L)中的悬浮液中添加6N HCl(6L,36mol)。将反应物在60℃下加热1小时。将其用7.5N NaOH水溶液中和。过滤之后,收集固体产物(350g)且未经进一步纯化即使用。LCMS:经计算的精确质量=357.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=357.8;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.23(s,1H)5.10-5.23(m,1H)2.61-2.76(m,2H)2.25-2.40(m,5H)2.14-2.23(m,2H)。

[0282] 4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-酮



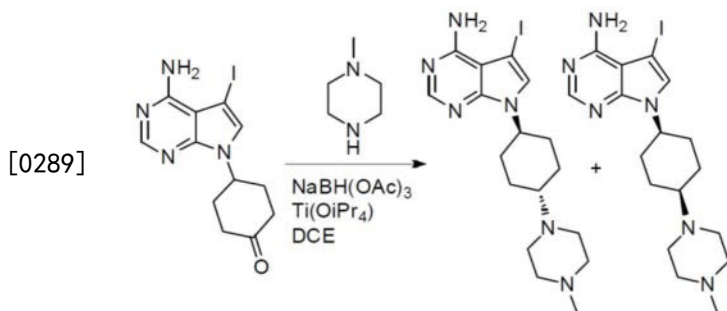
[0284] 4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己-1-酮

[0285] 向50mL圆底烧瓶添加4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己酮(3g,8.4mmol)、2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(3.16g,10.08mmol)、Pd(dppf)Cl₂(614mg,0.84mmol)、Na₂CO₃(3.6g,33.5mmol)、30mL二噁烷-水(9-1,20mL)。将反应物在85℃下在N₂氛围下搅拌整夜。将反应物冷却至室温,过滤且浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM,0%-5%)来纯化以获得呈红色固体状的产物(2.5g,71.3%产率),其未经进一步纯化即使用。LC-MS:经计算的精确质量:417.16;实验值[M+H]⁺(ESI)=418.15。

[0286] 5-碘-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0287] 及

[0288] 5-碘-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

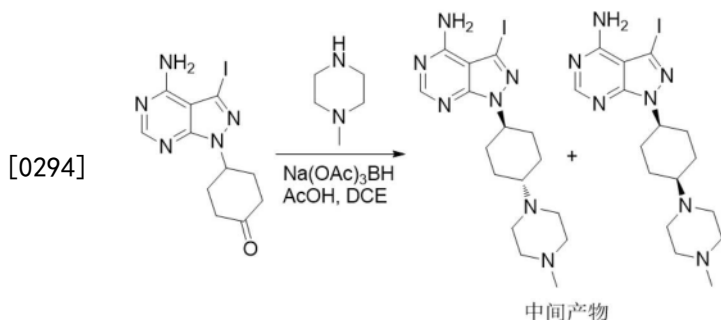


[0290] 将5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(6.3g, 17.7mmol)、1-甲基哌嗪(11.71g, 106.2mmol)、AcOH(0.63mL, 10.62mmol)溶于(50mL) DCM中的混合物在室温下搅拌16小时。将NaCNBH₃(2.21g, 35.4mmol)添加至混合物。随后将混合物在50℃下搅拌4小时。TLC(MeOH:DCM=1:15)展示起始材料完全耗尽。在真空中蒸发溶剂。将残余物通过DCM(250mL×2)萃取。将经合并的有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物以得到5-碘-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(4.3g, 55.3%产率)以及顺式异构体。反式异构体的分析资料:LCMS:经计算的精确质量=440.1,实验值[M+H]⁺(ESI)=441.1;¹H NMR(DMSO-d₆) δppm:8.08(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.58(br.s., 2H), 4.47(s, 1H), 2.35(br.s., 4H), 2.16(s, 3H), 1.81-1.90(m, 6H), 1.38-1.44(m, 2H)。

[0291] 5-碘-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0292] 及

[0293] 5-碘-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-胺



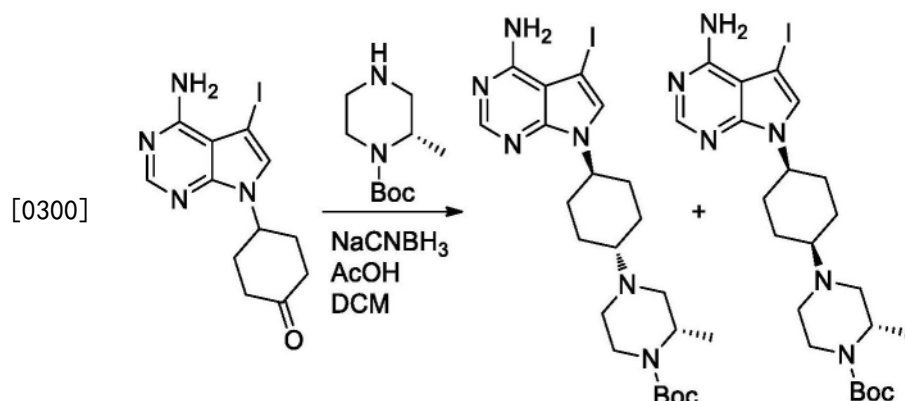
[0295] 5-碘-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0296] 将4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己酮(700mg, 1.96mmol)、1-甲基哌嗪(0.65mL, 11.76mmol)、乙酸(0.1mL, 1.96mmol)及分子筛(2.0g)在1,2-二氯乙烷(40mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。随后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g, 11.76mmol)且在室温下继续搅拌16小时。将水(150mL)及二氯甲烷(150mL)添加至反应混合物,进一步向其中添加碳酸氢钠的饱和水溶液(120mL)且分配混合物。有机层用盐水(120mL)洗涤且经硫酸钠干燥并通过快速色谱(DCM:MeOH=10:1)浓缩至纯化以获得呈白色固体状的5-碘-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(530mg, 61.6%产率)以及相应顺式异构体。反式异构体的分析资料:LCMS:经计算的精确质量=440.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=442.1。

[0297] (S)-叔丁基-4-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯

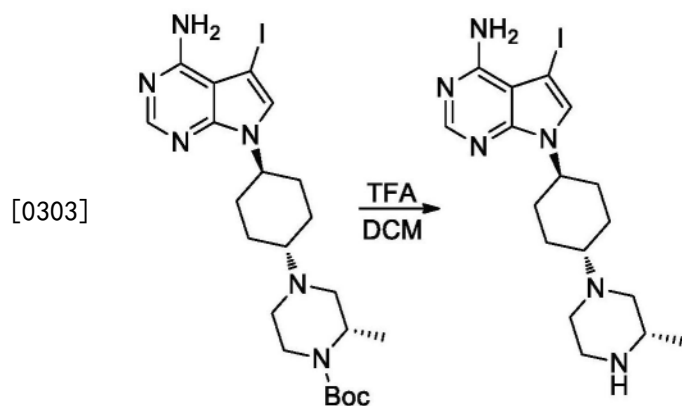
[0298] 及

[0299] (S)-叔丁基-4-((顺式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯



[0301] 在室温下在 N_2 氛围下向化合物4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(1g, 2.8mmol)、2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(3.36g, 16.8mmol)及AcOH(0.1mL)在DCM(70mL)中的溶液添加 $NaBH_3CN$ (1g, 16.8mmol)。随后将反应物在40℃下搅拌16小时。通过DCM(150mL)及水萃取反应物。将经合并的有机层用 NH_4Cl 水溶液(150mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化残余物以得到两个标题化合物的混合物(2g),其未经进一步纯化即使用。LCMS:经计算的精确质量=540.17,实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=541.1。

[0302] 5-碘-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

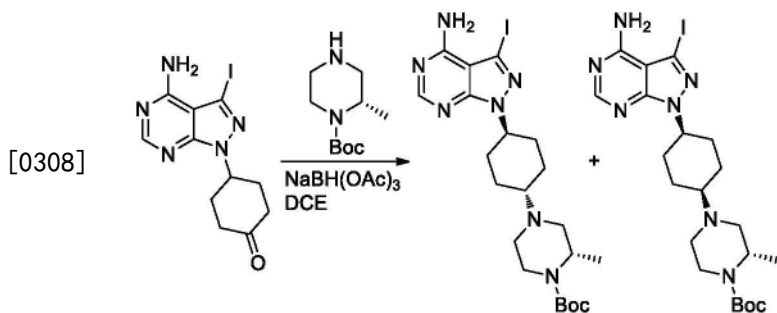


[0304] 向4-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(1.0g, 1.85mmol)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴添加TFA(10mL)。在室温下搅拌反应混合物0.5小时。蒸发混合物且用快速柱色谱(MeOH/DCM, 1%至10%梯度)纯化以得到呈苍白色固体状的标题化合物(690mg, 85%产率)。

[0305] (S)-叔丁基-4-((反式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯

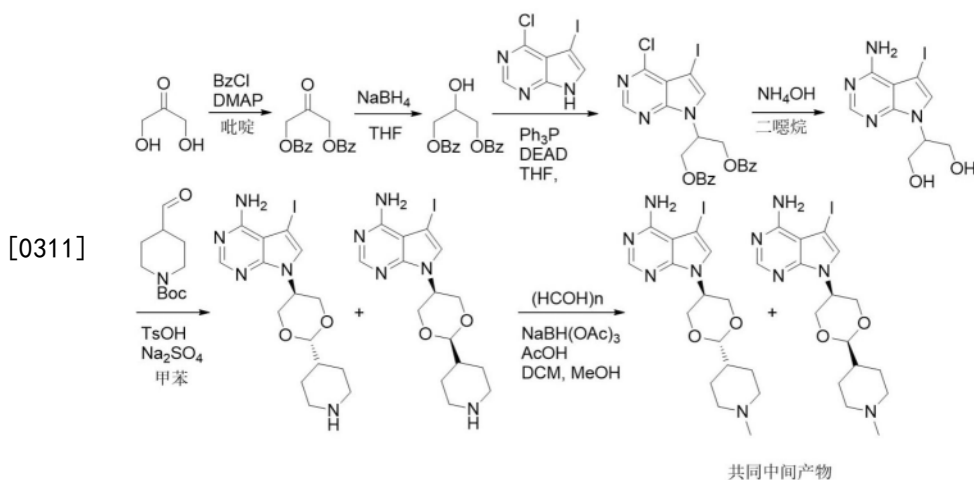
[0306] 及

[0307] (S)-叔丁基-4-((顺式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯



[0309] 将4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己酮(2.5g,7mmol)及(S)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.2g,21mmol)在DCE(50mL)中的混合物在55℃下在N₂氛围下搅拌90min。在将其冷却至室温之后,逐份添加NaBH(OAc)₃(2076mg,9.8mmol),将混合物在55℃下在N₂氛围下搅拌90min,随后冷却至室温且在室温下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱(0-30% MeOH/DCM)来纯化以获得呈黄色固体状的标题化合物(1.4g,36%产率)。LCMS:经计算的精确质量=541.17;实验值[M+H]⁺(ESI)=541.82。

[0310] 5-碘-7-((反式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺及5-碘-7-((顺式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0312] 2-氧代丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0313] 向1,3-二羟基丙-2-酮(30g,333mmol)、DMAP(2.1g,16.65mmol)在吡啶(133mL)中的经冰浴冷却的搅拌溶液逐滴添加苯甲酰氯(85mL,732mmol),随后添加吡啶(120mL)。添加之后,使混合物升温至室温且搅拌隔夜。在0℃下将混合物倒入HCl(6M,580mL)中。将混合物过滤,用水(150mL×2)洗涤。使残余物悬浮于MeOH(400mL)中、过滤以得到呈白色固体状的标题化合物(64.6g,65%产率)。

[0314] 2-羟基丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0315] 向2-氧代丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(15g,50mmol)在THF(150mL)中的经冰浴冷却的搅拌溶液逐份添加NaBH₄(2.3g,60mmol)。添加之后,将混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应物通过H₄Cl溶液淬灭且蒸发。将残余物用EA(200mL)稀释,用水(80mL)及盐水(80mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩且用快速柱色谱(EA/PE,0至20%梯度)纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(9.02g,60%产率)。

[0316] 2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0317] 向PPh₃ (15.5g, 59.04mmol) 在THF (100mL) 中的经冰浴冷却溶液添加DEAD (10.3g, 59.04mmol)。将混合物在室温下搅拌。向混合物添加2-羟基丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯 (7.7g, 25.6mmol)、4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5.5g, 19.68mmol) 在THF (60mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌2小时。蒸发混合物。将残余物用EA (30mL) 稀释, 过滤并将滤液在真空中浓缩且用快速柱色谱 (EA/PE, 0至40%梯度) 纯化以得到呈白色固体状的所需产物 (7.1g, 64%产率)。LC-MS: 经计算的精确质量: 561.0 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 561.9; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 8.61 (s, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 4H), 5.66 (m, 1H), 4.77-4.99 (m, 4H)。

[0318] 2-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二醇

[0319] 将2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯 (4.0g, 7.12mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液及浓缩氨水溶液 (50mL) 在压力容器中在120℃下加热18小时。将混合物冷却至室温且在真空中蒸馏出溶剂以得到黄色固体。使黄色固体悬浮于水 (15mL) 中, 过滤且用水 (5mL) 洗涤以得到白色固体。使白色固体悬浮于MeOH (15mL) 中, 过滤且用MeOH (5mL) 洗涤以得到白色固体 (2.0g, 80%产率)。LC-MS: 经计算的精确质量: 334.0 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 334.5。

[0320] 5-碘-7-((反式)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0321] 及

[0322] 5-碘-7-((顺式)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0323] 将2-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二醇 (1.9g, 5.69mmol)、4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (15.8g, 73.93mmol)、TsOH·H₂O (14.1g, 73.93mmol) 及Na₂SO₄ (40.4g, 284.34mmol) 在甲苯 (250mL) 中的溶液在110℃下搅拌18小时。冷却至室温后, 添加Na₂CO₃ 溶液且搅拌15分钟。将混合物浓缩。使固体悬浮于DCM/MeOH (v/v = 1:10, 400mL) 中, 过滤, 蒸发及通过快速柱色谱 (MeOH/DCM, 0至10%梯度) 来纯化以得到黄色固体 (880mg, 36%产率)。LC-MS: 经计算的精确质量: 429.1 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 429.6。

[0324] 5-碘-7-((反式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0325] 及

[0326] 5-碘-7-((顺式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0327] 将5-碘-7-((2r,5r)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (880mg, 2.05mmol)、甲醛 (369mg, 12.3mmol) 及乙酸 (0.5mL) 在DCM/MeOH (v/v = 1:2, 45mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。将NaBH(OAc)₃ (3.9g, 18.45mmol) 添加至混合物。在室温下搅拌16小时之后, 将水 (100mL) 及DCM (400mL) 添加至混合物继而添加NaHCO₃ 饱和溶液 (200mL)。将有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 蒸发且用快速柱色谱 (MeOH/DCM, 0至10%梯度) 纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物的混合物 (460mg, 51%产率)。LC-MS: 经计算的精确质量: 443.1 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 443.6; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 8.22

(s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.70 (br. s., 2H), 4.72-4.81 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 4H), 3.11 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.55-1.81 (m, 2H)。

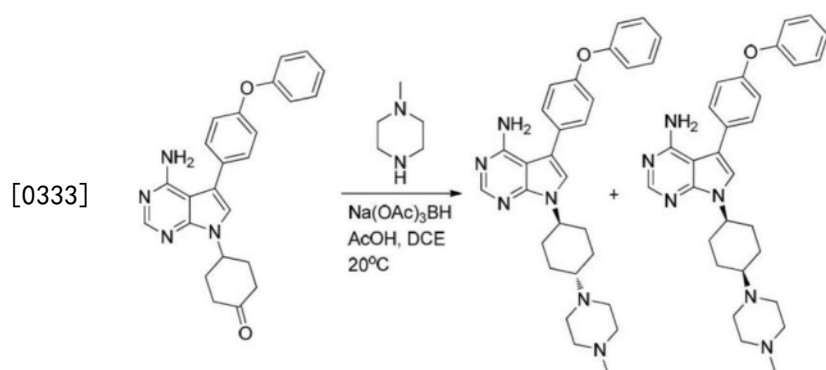
[0328] 实施例1

[0329] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0330] 及

[0331] 实施例2

[0332] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

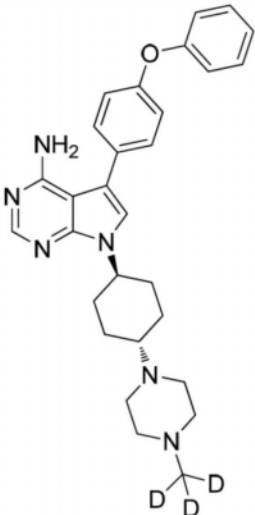
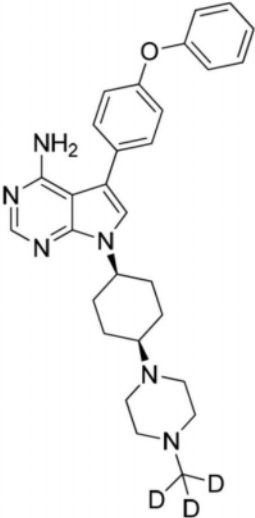


[0334] 将4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(500mg, 1.25mmol)、1-甲基哌嗪(0.4mL, 3.76mmol)、乙酸(0.2mL, 1.88mmol)及分子筛(1.0g)在1,2-二氯乙烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。随后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(398mg, 1.88mmol)且在室温下继续搅拌16小时。将水(100mL)及二氯甲烷(100mL)添加至反应混合物,进一步向其中添加碳酸氢钠的饱和水溶液(100mL)且分配混合物。将有机层用盐水(60mL)洗涤且经硫酸钠干燥,且通过快速色谱(DCM:MeOH=10:1)浓缩至纯化以获得呈黄色固体状的7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg, 16.5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=483.3;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm:8.34(s, 1H), 7.36-7.48(m, 4H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.07-7.13(m, 4H), 7.02(s, 1H), 5.18(br. s., 2H), 4.70(tt, J=12.1, 3.8Hz, 1H), 2.76(br. s., 4H), 2.63(br. s., 2H), 2.49-2.60(m, 2H), 2.36-2.45(m, 3H), 2.21-2.33(m, 2H), 2.13(d, J=12.6Hz, 2H), 1.76-1.92(m, 2H), 1.57-1.69(m, 2H)。

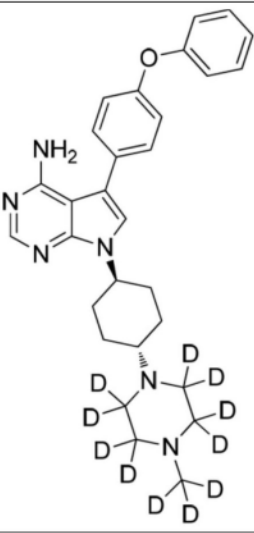
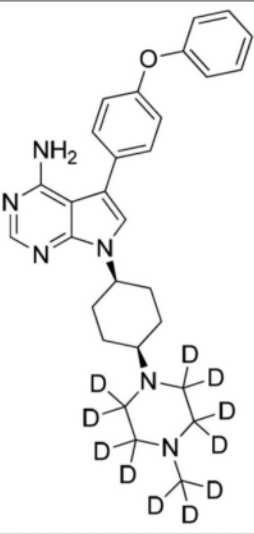
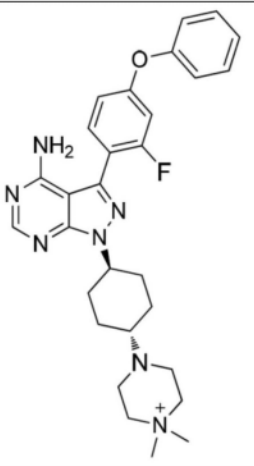
[0335] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(80mg, 13.2%)的资料LCMS:经计算的精确质量=482.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=483.3;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm:8.29-8.40(m, 1H), 7.45-7.54(m, 2H), 7.36-7.45(m, 2H), 7.17(t, J=7.4Hz, 1H), 7.07-7.15(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.80-4.90(m, 1H), 2.58-2.73(m, 7H), 2.30-2.41(m, 4H), 2.16-2.28(m, 5H), 1.86(dd, J=8.6, 3.8Hz, 2H), 1.68(t, J=13.7Hz, 2H)。

[0336] 使用类似程序,可获得以下化合物:

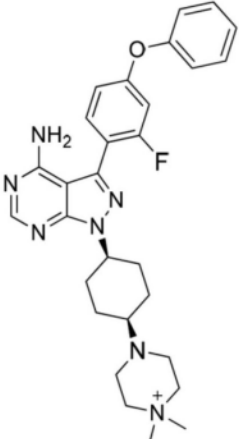
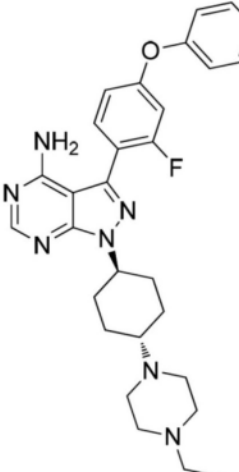
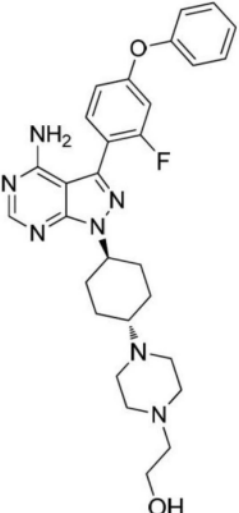
[0337]

结构	名称	LCMS 及 NMR
	实施例 3 7-((反式)-4-(4-(三氟化甲基)吡咯-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 485.3；实验值 [M+H] ⁺ (ESI) = 486.3； ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm: 8.32 (s, 1H), 7.34 - 7.50 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 4H), 6.98 (s, 1H), 5.13 (br. s., 2H), 4.68 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.91 (br. s., 7H), 2.62 (br. s., 1H), 2.19 - 2.29 (m, 2H), 2.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 2H), 1.63 (q, J = 11.3 Hz, 2H)。
	实施例 4 7-((顺式)-4-(4-(三氟化甲基)吡咯-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 485.3；实验值 [M+H] ⁺ (ESI) = 486.3； ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm: 10.88 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 4H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 4H), 5.85 (br. s., 1H), 4.96 (br. s., 1H), 3.52-4.05 (m, 8H), 3.33 (br. s., 1H), 2.28 - 2.52 (m, 4H), 1.94 - 2.16 (m, 4H)。

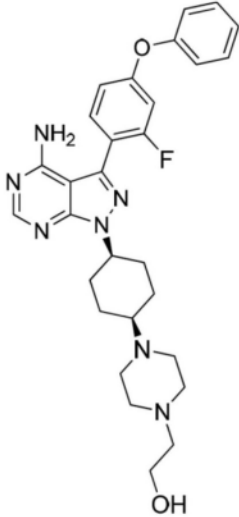
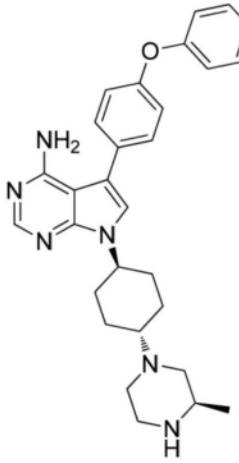
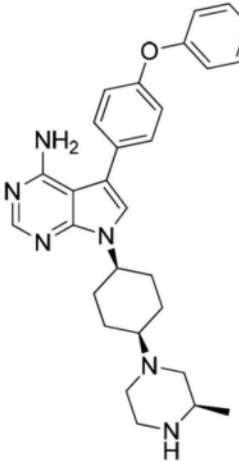
[0338]

	实施例 5 7-((反式)-4-(4-d3-甲基-d8-哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=493.4；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =494.4；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.30 - 7.54 (m, 5H), 6.97 - 7.24 (m, 5H), 5.98 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 1.89 - 2.17 (m, 6H), 1.57 (br. s., 2H)。
	实施例 6 7-((顺式)-4-(4-d3-甲基-d8-哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=493.4；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =494.4；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 - 7.22 (m, 5H), 5.93 (br. s., 2H), 4.71 (br. s., 1H), 2.03-2.20 (m, 4H), 1.59-1.75 (m, 4H)。
	实施例 7 4-((反式)-4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1,1-二甲基哌嗪-1-鎓	LCMS：经计算的精确质量=516.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 517.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.32 (s, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.24 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 2 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 6.95 (d, J=8.88 Hz, 1 H) 4.73 (br. s., 1H) 3.49 - 3.61 (m, 3 H) 3.17 (s, 6 H) 2.06 (br. s., 6 H) 1.60 (br. s., 2 H)。

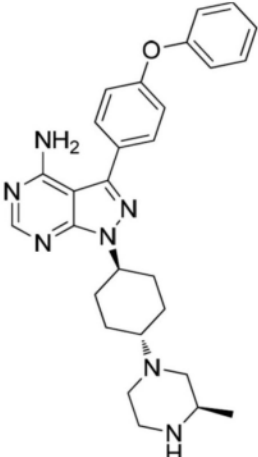
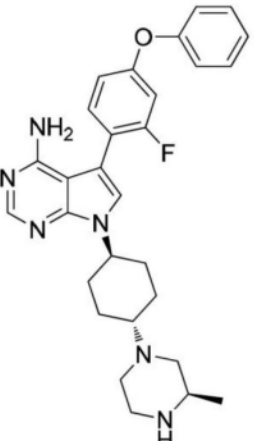
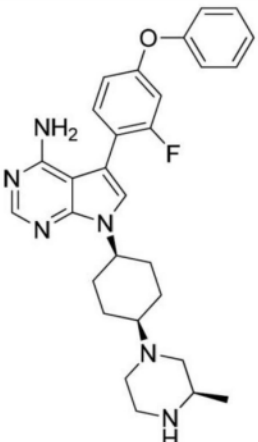
[0339]

	实施例 8 4-((顺式)-4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1,1-二甲基哌嗪-1-鎓	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (br. s., 1H), 7.40 - 7.61 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 3.50 (br. s., 5H), 3.14 (br. s., 6H), 2.33 (br. s., 1H), 2.25 (br. s., 2H), 2.05 (br. s., 2H), 1.80 (br. s., 4H)。
	实施例 9 1-((反式)-4-(4-乙基哌嗪-1-基)环己基)-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 515.28；实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 516.29；^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 3H), 7.24 (t, 7.41 Hz, 1H), 7.18 (d, 7.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 3.14(m, 6H), 2.09 (m, 7H), 1.59 - 1.72 (m, 5H), 0.97 (t, 7.5 Hz, 3H)。
	实施例 10 2-(4-((反式)-4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)哌嗪-1-基)乙醇	LCMS：经计算的精确质量 = 531.3；实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 532.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.31 (s, 1 H) 7.56 (t, J=8.51 Hz, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 2 H) 7.04 (dd, J=11.26, 2.38 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.51, 2.25 Hz, 1 H) 4.92 (br. s., 1 H) 3.72 (t, J=5.13 Hz, 2 H) 3.57 (br. s., 2 H) 3.17 (br. s., 3 H) 2.33 (br. s., 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 2 H) 1.88 (br. s., 4 H)。

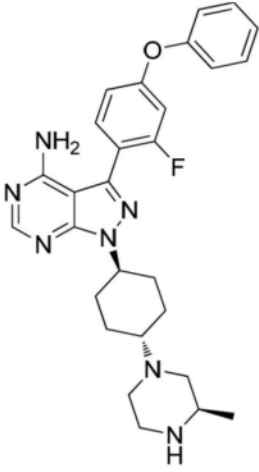
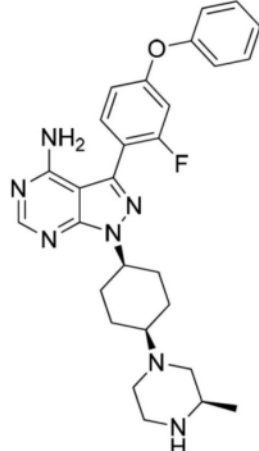
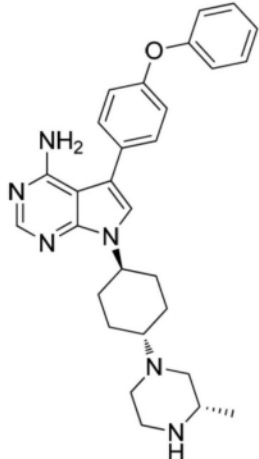
[0340]

	实施例 11 2-(4-((顺式)-4-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)哌嗪-1-基)乙醇	LCMS：经计算的精确质量 = 531.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 532.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.25 - 8.31 (m, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.19 (dd, $J=8.57, 1.06$ Hz, 2 H) 7.03 (dd, $J=11.19, 2.44$ Hz, 1 H) 6.95 (dd, $J=8.50, 2.25$ Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 3.72 (t, $J=4.88$ Hz, 2 H) 3.58 (br. s., 2 H) 3.51 (br. s., 1 H) 3.15 (br. s., 4 H) 2.10 (d, $J=7.00$ Hz, 6H) 1.69 (br. s., 2 H)。
	实施例 12 7-((反式)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 482.28，实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.2；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.44 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 4H), 7.08 - 7.19 (m, 5H), 4.82 (s, 1H), 3.30 - 3.60 (m, 2H), 2.05 - 2.25 (m, 4H), 1.70 (br.s., 3H), 1.24 (s, 4H)。
	实施例 13 7-((顺式)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 482.28，实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.2；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 4H), 7.10 - 7.20 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 4H), 2.01 - 2.18 (m, 5H), 1.80 (br.s., 3H), 1.28 (s, 3H)。

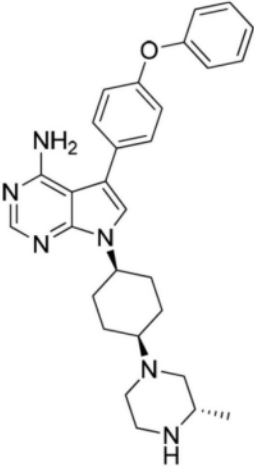
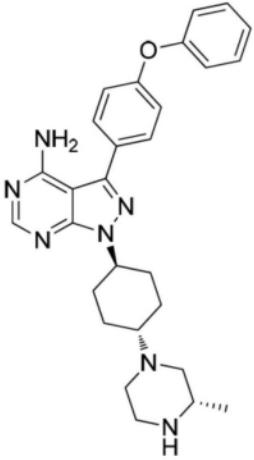
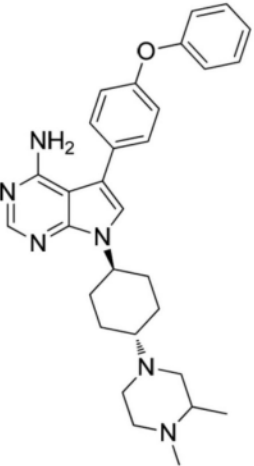
[0341]

	实施例 14 1-((反式)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LC-MS：经计算的精确质量：477；实验值[M+H]⁺(ESI) = 478；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (d, J = 107.8 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 9.4, 7.6, 1.3 Hz, 4H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.42 - 2.91 (m, 8H), 2.27 - 2.03 (m, 6H), 1.79 (s, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
	实施例 15 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 500.3；实验值[M+H]⁺(ESI) = 501.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.38 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 4 H) 7.23 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.75 Hz, 2 H) 7.03 (dd, J=11.26, 2.38 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.44, 2.19 Hz, 1 H) 4.61 - 4.68 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.42 - 3.49 (m, 3 H) 3.10 - 3.16 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 1.90 - 2.07 (m, 2 H) 1.68 (br. s., 2 H) 1.24 (d, J=6.13 Hz, 4 H)。
	实施例 16 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 500.3；实验值[M+H]⁺(ESI) = 501.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (br. s., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 2H), 2.04 - 2.17 (m, 7H), 1.76 (br. s., 4H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

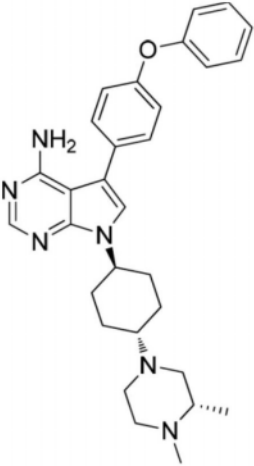
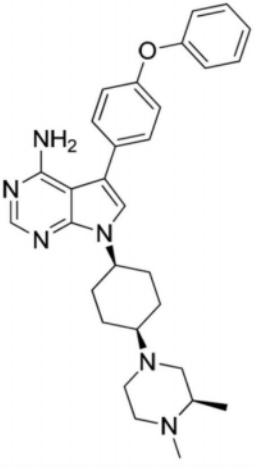
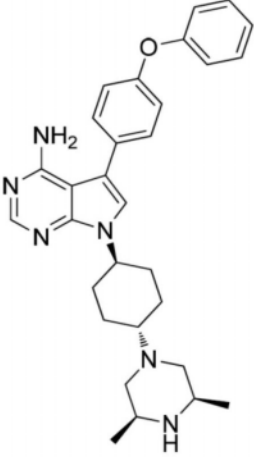
[0342]

	实施例 17 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((反式)-4-((R)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LC-MS：经计算的精确质量：501.61；实验值[M+H]⁺ (ESI) = 501.91；¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm: 9.23 (br. s., 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.43 - 7.58 (m, 3 H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 2 H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 5 H), 3.24 (br. s., 2 H), 3.01 (br. s., 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 5 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。
	实施例 18 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((顺式)-4-((R)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.15 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 33.4 Hz, 4H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
	实施例 19 7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 482.28，实验值[M+H]⁺ (ESI) = 483.2；¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 4H), 7.10 - 7.20 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 4H), 3.14 - 3.25 (m, 3H), 1.98 - 2.16 (m, 3H), 1.79 (br. s., 2H), 1.23 - 1.28 (m, 5H)。

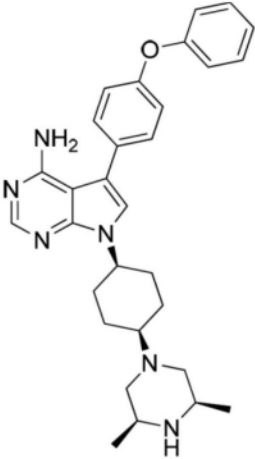
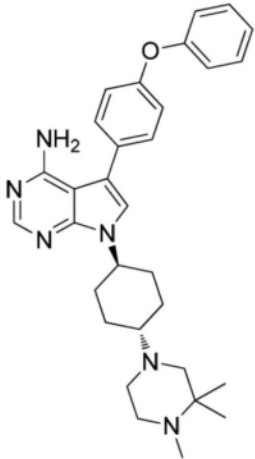
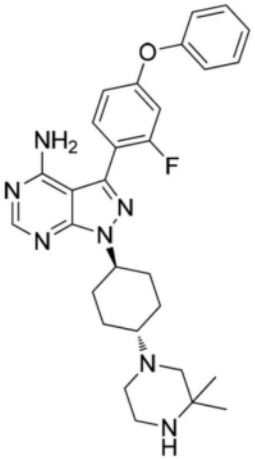
[0343]

	实施例 20 7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 482.28；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 482.79；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 4H), 6.12 (br. s., 1H), 4.62 - 4.73 (m, 1H), 2.80 - 2.92 (m, 3H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 2.02 - 2.14 (m, 5H), 1.65 - 1.79 (m, 3H), 1.54 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
	实施例 21 1-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LC-MS：经计算的精确质量：483.27；实验值：$[M+H]^+$ (ESI) = 484.3 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 8.24 (s, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.11 - 7.23 (m, 5 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 2.87 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 2.64 - 2.77 (m, 4 H), 2.38 (br. s., 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 1.96 - 2.07 (m, 4 H), 1.85 - 1.96 (m, 3 H), 1.49 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 2 H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3 H)
	实施例 22 7-((反式)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 496.3，实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 497.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 6H), 7.07 - 7.17 (m, 6H), 7.10 - 7.20 (m, 5H), 6.14 (br.s., 1H), 4.57 (br.s., 1H), 2.810 - 2.99 (br.s., 4H), 2.60 - 2.80 (m, 5H), 1.91 - 2.03 (m, 8H), 1.47 - 1.60 (m, 2H)。

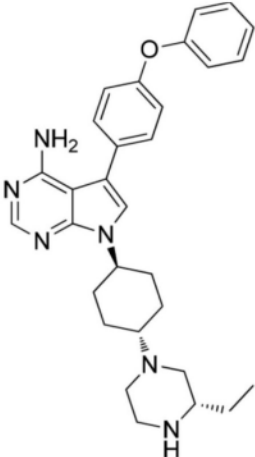
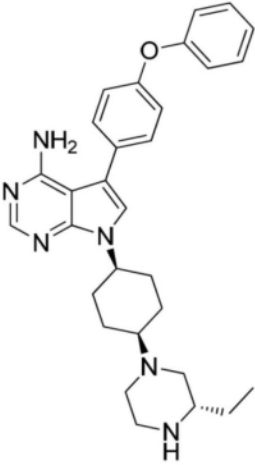
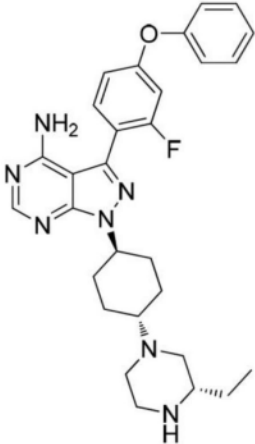
[0344]

	实施例 23 7-((反式)-4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =496.3 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =496.83 ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 5H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 4H), 6.11 (br. s., 1H), 4.55 (s, 2H), 2.73 (br. s., 3H), 2.33 (br. s., 2H), 2.16 (br. s., 4H), 1.85 - 2.03 (m, 8H), 1.45 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 3H)。
	实施例 24 7-((顺式)-4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =496.65 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =496.8 ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 5H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 4H), 6.11 (br. s., 2H), 4.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.79 (br. s., 3H), 2.40 (br. s., 2H), 2.25 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 1H), 1.85 - 2.02 (m, 7H), 1.47 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.02 (br. s., 3H)。
	实施例 25 7-((反式)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 496.3 , 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 496.8 ; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ ppm: 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 7.07 - 7.21 (m, 5H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 2.23 - 2.36 (m, 5H), 1.81 - 1.98 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 3H)。

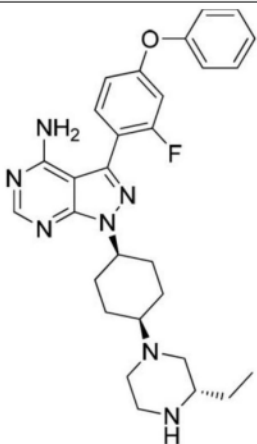
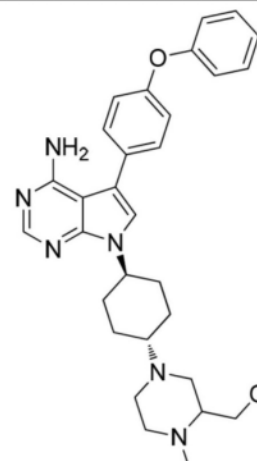
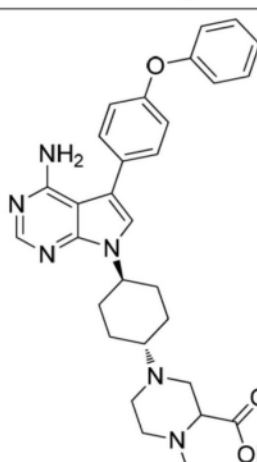
[0345]

	实施例 26 7-((顺式)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 496.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 496.8; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 - 7.10 (m, 5H), 3.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.90 (br. s., 1H), 2.57 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 1.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.24 - 1.29 (m, 6H)。
	实施例 27 5-(4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 510.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 511.1; ^1H NMR (氯仿-d) δ: 8.21 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.33 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 2.04 (m, 5H), 1.59 - 1.64 (m, 6H), 1.26 (br. s., 3H), 1.25 (br. s., 3H)。
	实施例 28 1-((反式)-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)环己基)-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 515.28; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 516.25; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.87 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 3H), 7.16 - 7.30 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.24 (br. s., 2H), 2.89 (br. s., 3H), 2.67 (br. s., 2H), 1.90 - 2.20 (m, 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.36 (br. s., 6H)。

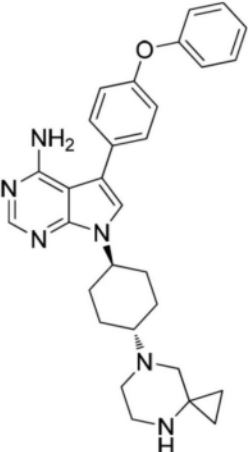
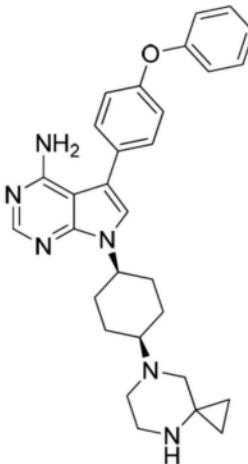
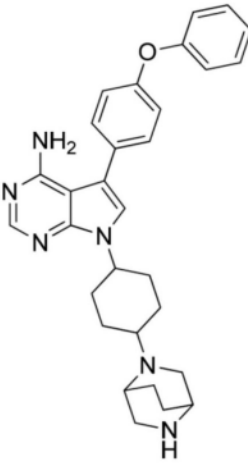
[0346]

	实施例 29 7-((反式)-4-((S)-3-乙基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS：经计算的精确质量：496.3；实验值 $[M+H]^+$(ESI) = 497.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 4H), 4.72 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.22 - 1.94 (m, 7H), 1.82 (s, 3H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
	实施例 30 7-((顺式)-4-((S)-3-乙基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS：经计算的精确质量：496.3；实验值 $[M+H]^+$(ESI) = 497.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 3.40 (d, J = 54.1 Hz, 7H), 2.28 - 1.96 (m, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.63 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
	实施例 31 1-((反式)-4-((S)-3-乙基哌嗪-1-基)环己基)-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 515.28；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 516.27；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.29 (s, 1H), 7.56 (t, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.25 (t, 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.17(m, 6H), 2.09 (m, 7H), 2.33 (m, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.56 - 1.65 (m, 2H), 0.94 (t, 7.5 Hz, 3H)

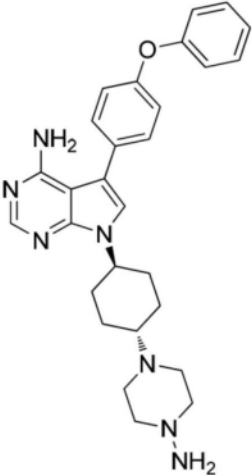
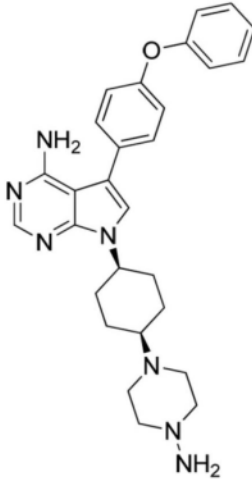
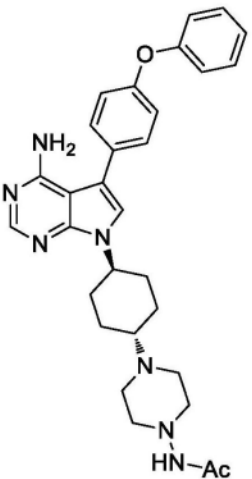
[0347]

	实施例 32 1-((顺式)-4-((S)-3-乙基哌嗪-1-基)环己基)-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 515.28；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 516.26； ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.27 (s, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 3H), 7.24 (t, 7.41 Hz, 1H), 7.18 (d, 7.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 3.14(m, 6H), 2.09 (m, 7H), 1.59 - 1.72 (m, 5H), 0.97 (t, 7.5 Hz, 3H)
	实施例 33 (4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇	LCMS：经计算的精确质量 = 512.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 513.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 5H), 7.03 - 7.21 (m, 5H), 6.11 (br. s., 2H), 4.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.65 (m, 1H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.10 - 3.21 (m, 1H), 2.82 - 2.97 (m, 3H), 2.15 - 2.44 (m, 5H), 2.09 - 2.13 (m, 2H), 1.85 - 2.03 (m, 6H), 1.32 - 1.61 (m, 2H)。
	实施例 34 4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸	LCMS：经计算的精确质量 = 526.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 527.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 5H), 7.09 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 5H), 4.72 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 1.93-2.01 (m, 4H), 1.45 - 1.63 (m, 14H)。

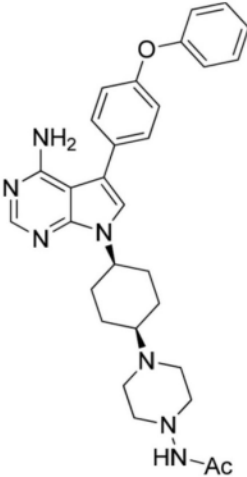
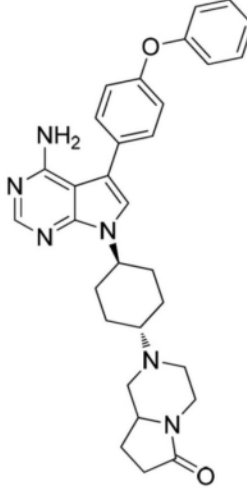
[0348]

	实施例 35 7-((反式)-4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=494.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=495.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.46 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 4H), 7.02 - 7.25 (m, 5H), 4.63 - 4.78 (m, 1H), 3.27 - 3.75 (m, 8H), 2.16 - 2.29 (m, 2H), 1.95 - 2.15 (m, 4H), 1.75 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.99 (s, 2H)。
	实施例 36 7-((顺式)-4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=494.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=495.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.79 (s, 4H), 0.97 (d, J = 45.7 Hz, 4H)
	实施例 37 7-(4-(2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=494.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 494.9；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.52 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.18 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=9.31 Hz, 4 H) 4.89 - 4.93 (m, 1 H) 4.00 - 4.05 (m, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 3.61 - 3.66 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 2 H) 2.20 - 2.26 (m., 3 H) 2.01 - 2.06 (m, 8 H)

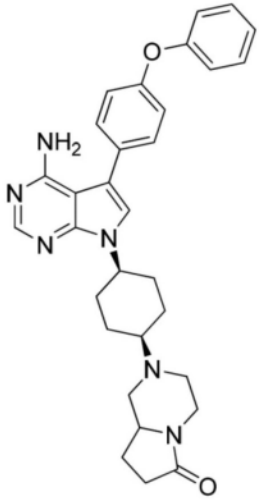
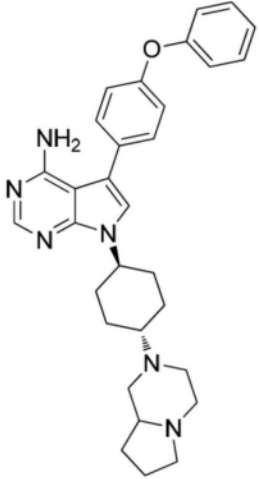
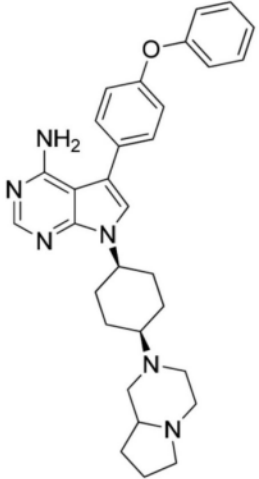
[0349]

	实施例 38 7-((反式)-4-(4-氨基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 483.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 484.3；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.31 (s, 1 H) 9.76 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.44 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 7.18 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 4 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 3.64 (d, J=10.68 Hz, 2 H) 3.39 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 3.19 - 3.35 (m, 3 H) 3.01 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 2.23 (d, J=10.38 Hz, 2 H) 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 1.66 - 1.84 (m, 2 H)
	实施例 39 7-((顺式)-4-(4-氨基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 483.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 484.3；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.71 (s, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 4H), 4.88 (s, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 8H), 3.29 - 3.34 (m, 4H), 3.19 - 3.21 (m, 3H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 2.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 23.6 Hz, 6H)。
	实施例 40 N-(4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-1-基)乙酰胺	LCMS：经计算的精确质量 = 525.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 526.2；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (br. s., 1 H) 9.27 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.44 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 7.18 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=9.00 Hz, 4 H) 4.63 - 4.76 (m, 1 H) 3.52 (d, J=10.68 Hz, 3 H) 3.30 (d, J=12.82 Hz, 2 H) 3.22 (br. s., 1 H) 3.04 - 3.19 (m, 4 H) 2.24 (d, J=11.29 Hz, 2 H) 2.01 - 2.17 (m, 4 H) 1.98 (s, 1 H) 1.75 (s, 3 H)。

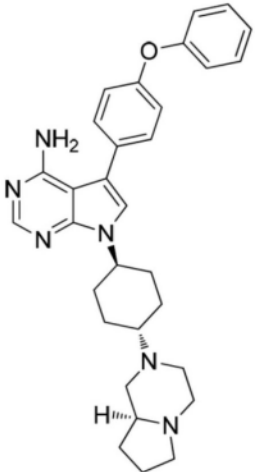
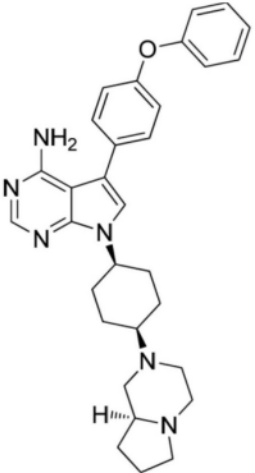
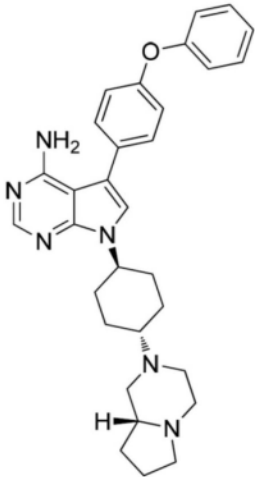
[0350]

	实施例 41 N-(4-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-1-基)乙酰胺	LCMS：经计算的精确质量=525.3；实验值[M+H]⁺ (ESI) = 526.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.46 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 3 H) 7.07 - 7.23 (m, 6 H) 6.99 (dd, J=13.28, 8.09 Hz, 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 3.65 (br. s., 5 H) 3.43 (br. s., 3 H) 3.17 (br. s., 4 H) 3.01 - 3.15 (m, 4 H) 2.39 (s, 1 H) 2.29 (br. s., 2 H) 2.03 (s, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 1.87 - 2.00 (m, 4 H) 1.75 (s, 3 H)。
	实施例 42 2-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	LCMS：经计算的精确质量=522.27；实验值[M+H]⁺ (ESI) =523.07；¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 5H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 4H), 4.56 (br. s., 1H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (dd, J =12.5, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.89 (m, 2H), 2.60 - 2.79 (m, 2H), 2.22 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.91 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.49 - 1.56 (m, 2H)。

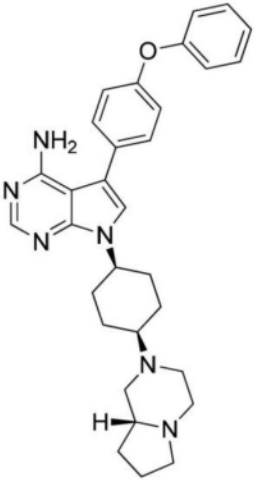
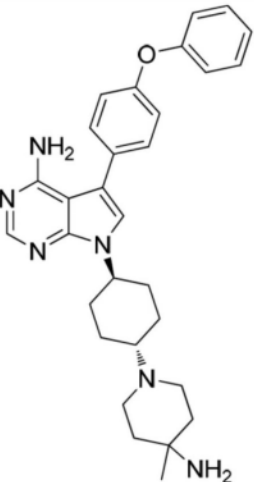
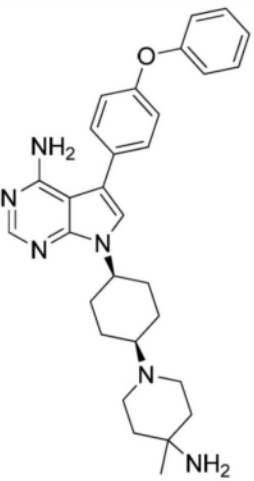
[0351]

	实施例 43 2-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-6(2H)-酮	LCMS: 经计算的精确质量 = 522.64; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 523.07; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.81 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.08 - 7.22 (m, 5H), 4.90 (br. s., 1H), 4.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.80 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.41 (br. s., 1H), 3.13 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.94 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 2.18 - 2.25 (m, 1H), 1.92 - 2.13 (m, 6H), 1.57 - 1.69 (m, 1H)。
	实施例 44 7-((反式)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 508.3, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 509.3; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 - 7.57 (m, 5H), 7.05 - 7.26 (m, 6H), 4.66 - 4.77 (m, 1H), 3.72 (br. s., 3H), 3.57 (br. s., 4H), 2.94 - 3.24 (m, 2H), 2.19 (br. s., 3H), 1.93 - 2.16 (m, 7H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 3H)。
	实施例 45 7-((顺式)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 508.3, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 509.3; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 - 7.56 (m, 4H), 7.04 - 7.22 (m, 5H), 4.84 (br. s., 1H), 4.16 (br. s., 5H), 3.47 (br. s., 4H), 2.23 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.12 (br. s., 3H), 2.01 (br. s., 3H), 1.81 (br. s., 5H)。

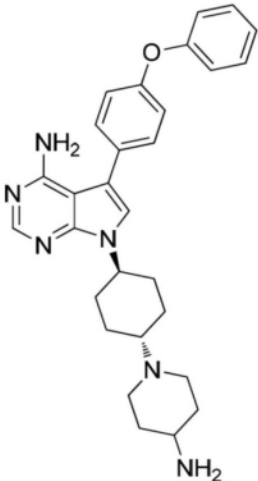
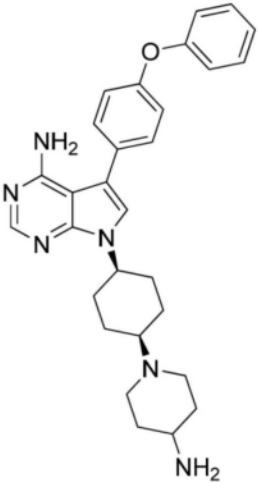
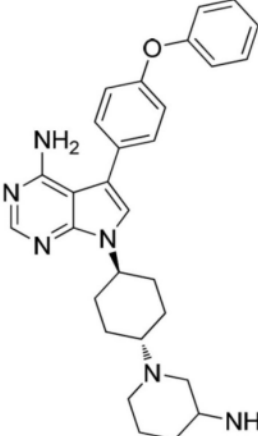
[0352]

	实施例 46 7-((反式)-4-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 508.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 509.3；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.41 (br. s., 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 6 H) 7.16 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 5 H) 6.10 - 6.14 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m., 1 H) 3.17 (m, 2 H) 1.78 - 2.08 (m, 11 H) 1.54 (m, 3 H)。
	实施例 47 7-((顺式)-4-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 4H), 7.07 - 7.22 (m, 5H), 4.87 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 2H), 2.18 - 2.27 (m, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 2.02 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 3H)。
	实施例 48 7-((反式)-4-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 508.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 509.3；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.46 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.44 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H) 7.18 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.85$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 4.66 - 4.69 (m, 1 H) 3.58 - 3.62 (m, 2 H) 3.45 - 3.49 (m, 3 H) 3.10 - 3.14 (m, 4 H) 1.92 - 2.21 (m, 10 H) 1.71 - 1.74 (m, 3 H)。

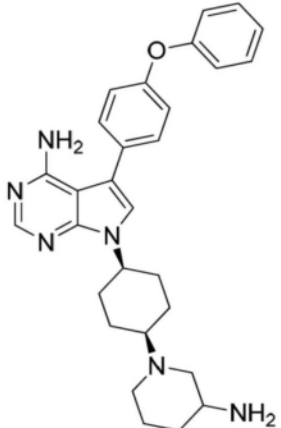
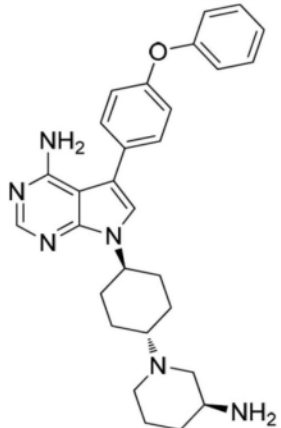
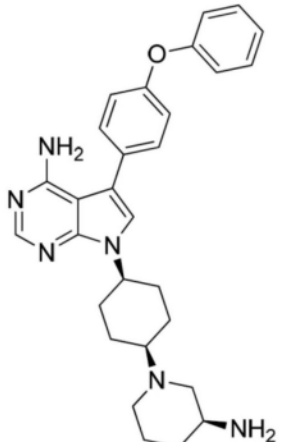
[0353]

	实施例 49 7-((顺式)-4-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 508.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 509.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.15 (s, 1 H) 7.47 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.42 (t, $J=7.93$ Hz, 2 H) 7.16 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 4 H) 4.65 - 4.71(m, 1 H) 3.70 - 3.75 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.22 - 3.26 (m, 2 H) 3.17 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.08 (m, 2 H) 2.70 - 2.73 (m, 1 H) 2.65 (d, $J=16.78$ Hz, 1 H) 2.03 - 2.07 (m, 6 H) 1.95 - 1.99 (m, 2 H) 1.89 - 1.91 (m, 1 H) 1.68 - 1.70 (m, 2 H) 1.60 - 1.62 (m, 2 H)。
	实施例 50 7-((反式)-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 496.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 497.08; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 8.24 (br. s., 2H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.54 (m, 3H), 7.07 - 7.21 (m, 4H), 3.30 (br. s., 4H), 3.16 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.90 - 2.05 (m, 7H), 1.29 - 1.42 (m, 3H), 1.23 (br. s., 2H)。
	实施例 51 7-((顺式)-4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 496.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 497.08; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 9.78 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 2H), 8.29 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.38 - 7.52 (m, 3H), 7.06 - 7.22 (m, 4H), 3.52 (br. s., 1H), 3.45 (br. s., 1H), 3.34 (br. s., 2H), 3.17 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.14 - 2.31 (m, 2H), 1.87 - 2.14 (m, 7H), 1.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.41 (s, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 1.23 (br. s., 2H)。

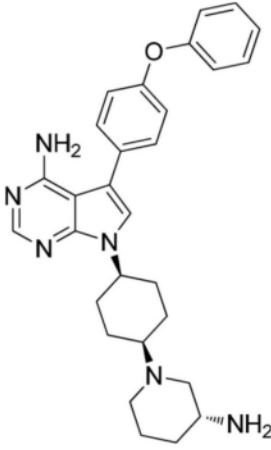
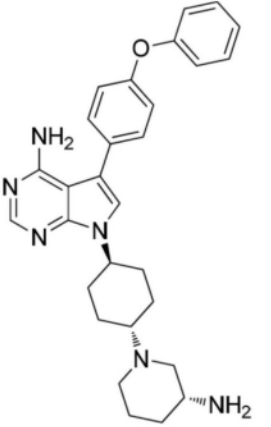
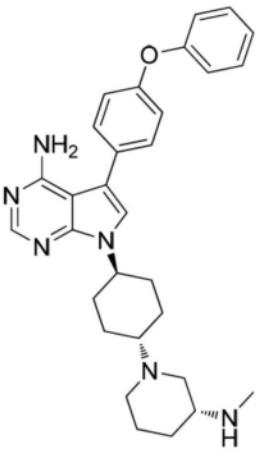
[0354]

	实施例 52 7-((反式)-4-(4-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =482.3 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =483.3 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 5H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 4H), 6.09 (br. s., 1H), 4.54 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.81(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.93 - 2.05 (m, 3H), 1.88 (t, J = 10.5 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 1.26 - 1.34 (m, 2H)。
	实施例 53 7-((顺式)-4-(4-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =482.3 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =483.3 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.48 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 4H), 4.88 (br. s., 1H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.07 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.33 (br.s., 2H), 2.12 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.99 (br. s., 5H), 1.74 - 1.90 (m, 2H)。
	实施例 54 7-((反式)-4-(3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =482.3 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.3 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 8.36 (br. s., 2H), 7.72 (s, 1H), 7.38 - 7.53 (m, 4H), 7.06 - 7.24 (m, 4H), 4.74 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 2H), 3.40 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 1H), 1.93 - 2.23 (m, 7H), 1.81 (br. s., 3H), 1.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H)。

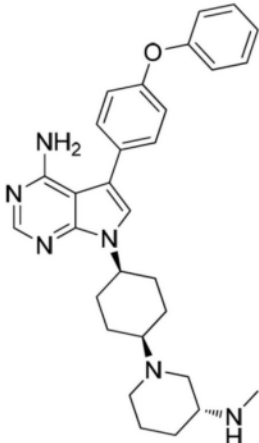
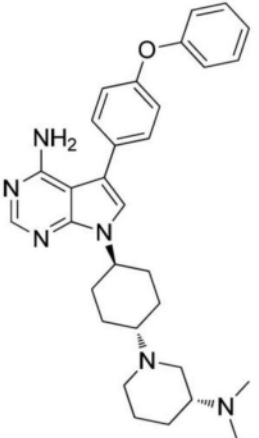
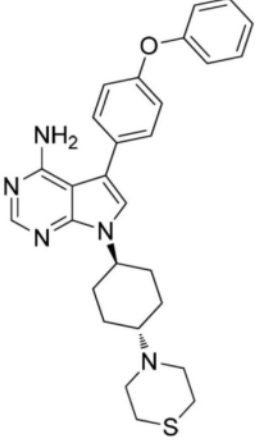
[0355]

	实施例 55 7-((顺式)-4-(3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=482.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.43 (s, 1H), 8.31 (br. s., 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 4.89 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 9H), 2.87 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.90 - 2.13 (m, 7H), 1.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H)。
	实施例 56 7-((反式)-4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=482.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (br. s., 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 4H), 4.73 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.34 - 3.55 (m, 3H), 2.97 (br. s., 1H), 2.00 - 2.25 (m, 7H), 1.78 - 1.93 (m, 2H), 1.75 (br. s., 1H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。
	实施例 57 7-((顺式)-4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=482.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 4H), 6.10 (br. s., 1H), 4.62 - 4.73 (m, 1H), 2.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.09 - 2.20 (m, 3H), 2.05 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.97 (br. s., 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.65 - 1.73 (m, 4H), 1.46 - 1.60 (m, 3H), 0.99 - 1.09 (m, 1H)。

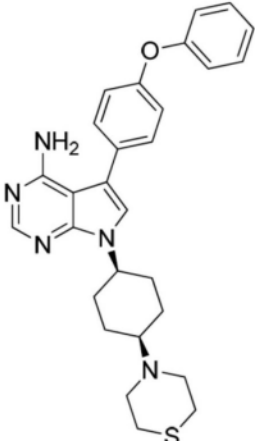
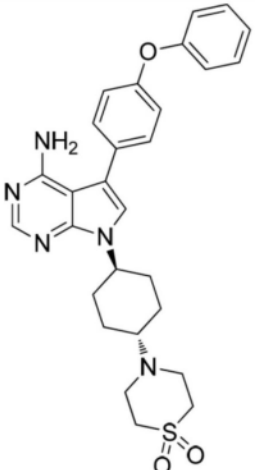
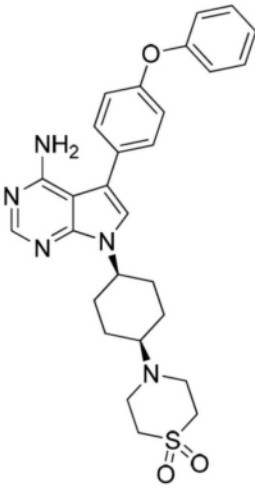
[0356]

	实施例 58 7-((顺式)-4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=482.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=483.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 4H), 6.11 (br. s., 2H), 4.69 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.69 (br. s., 1H), 2.25 (br. s., 2H), 2.18 (br. s., 1H), 2.09 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.76 (m, 4H), 1.51 - 1.61 (m, 3H), 1.35 (br. s., 1H)。
	实施例 59 7-((反式)-4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=482.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=483.3；^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 5H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 4H), 6.11 (br. s., 2H), 4.55 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 2.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.92 - 2.01 (m, 3H), 1.84 - 1.92 (m, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.43 - 1.54 (m, 3H), 1.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。
	实施例 60 7-((反式)-4-((R)-3-(甲基氨基)哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=496.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 497.16；^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 5H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 4H), 6.11 (br. s., 2H), 4.51 - 4.60 (m, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 2.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.70 (m, 1H), 2.41 - 2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 4H), 1.89 (t, J = 13.3 Hz, 3H), 1.76 - 1.81 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.37 - 1.48 (m, 2H)。

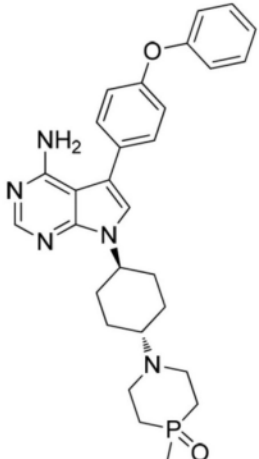
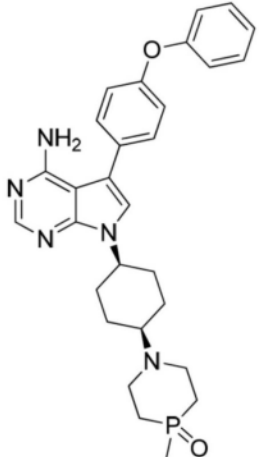
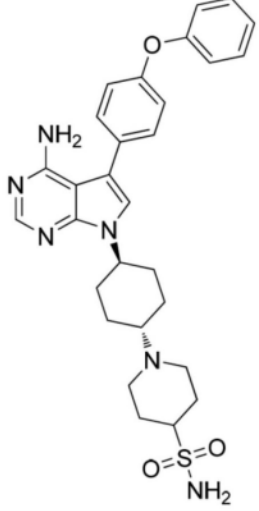
[0357]

	实施例 61 7-((顺式)-4-((R)-3-(甲氨基)哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =496.3 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =497.09; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 6.10 (br.s., 1H), 4.69 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.63 (br. s., 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (br. s., 1H), 1.97 - 2.17 (m, 6H), 1.65 - 1.78 (m, 4H), 1.45 - 1.61 (m, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H)。
	实施例 62 7-((反式)-4-((R)-3-(二甲氨基)哌啶-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =510.31 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =511.3 ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 5H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 4H), 6.10 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.44 (br. s., 6H), 2.33 (br. s., 2H), 1.98 (br. s., 3H), 1.92 (d, J = 9.2 Hz, 5H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.57 (br. s., 2H), 1.46 (br. s., 1H), 1.32(d, J = 10.4 Hz, 1H)。
	实施例 63 5-(4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-硫代吗啉基环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS : 经计算的精确质量 =485.2 ; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 486.7 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.63 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 4 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 4.69 (t, J=11.82 Hz, 1 H) 3.75 (d, J=11.28 Hz, 2 H) 3.22 - 3.40 (m, 2H) 3.10 (t, J=13.03 Hz, 3 H) 2.91 (d, J=13.43 Hz, 2 H) 2.18 (d, J=10.75 Hz, 2 H) 1.97 - 2.13 (m, 4 H) 1.79 - 1.91 (m, 2 H)。

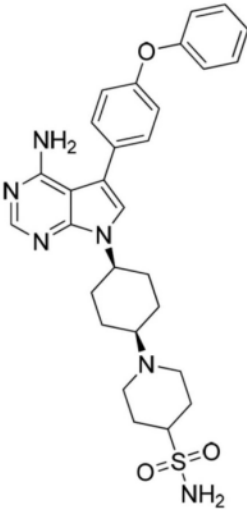
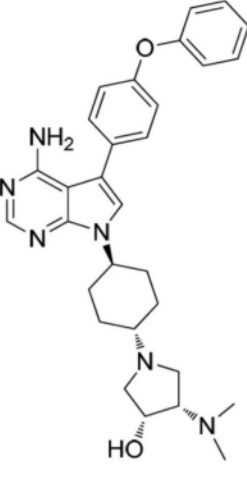
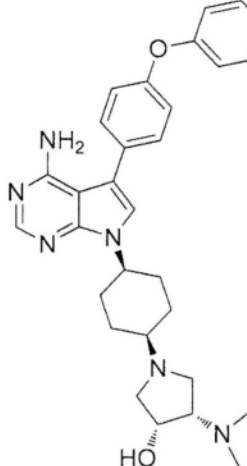
[0358]

	实施例 64 5-(4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-硫代吗啉基环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量=485.2；实验值[M+H]⁺ (ESI) = 486.7；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.54 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 4.90 (br. s., 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 3 H) 3.54 (br. s., 2 H) 3.27 (s, 2 H) 3.00 - 3.11 (m, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 2.33 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 1.89 - 2.08 (m, 6 H)。
	实施例 65 1,1-二氧化 4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)硫代吗啉	LCMS：经计算的精确质量=517.2；实验值[M+H]⁺ (ESI) = 518.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.34 - 8.44 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 5H), 7.06 - 7.22 (m, 5H), 4.74 (br. s., 1H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 3.91 (br. s., 1H), 3.84 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 3H), 3.19 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.26 (m, 2H), 1.96 - 2.13 (m, 8H)。
	实施例 66 1,1-二氧化 4-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)硫代吗啉	LCMS：经计算的精确质量=517.2；实验值[M+H]⁺ (ESI) = 518.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.40 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.54 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.72 Hz, 2 H) 7.18 (t, J=7.52 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 4.21 (t, J=12.89 Hz, 3 H) 4.01 - 4.03 (m, 2 H) 3.83 (d, J=13.16 Hz, 4 H) 3.42 (t, J=13.50 Hz, 3 H) 3.16 (d, J=14.24 Hz, 2 H) 2.21 - 2.29 (m., 2 H) 2.00 - 2.14 (m, 6 H)。

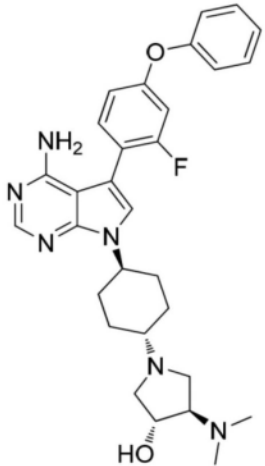
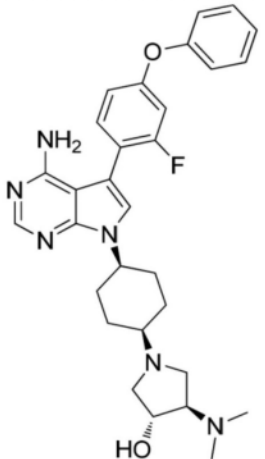
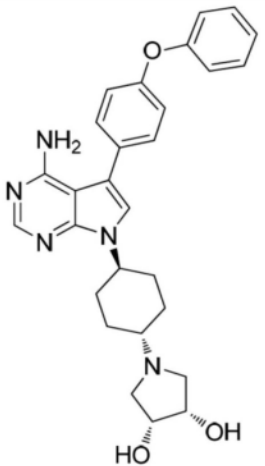
[0359]

	实施例 67 4-氧化 1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基-1,4-氮杂磷烷	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.47 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 - 7.59 (m, 4H), 7.07 - 7.26 (m, 5H), 4.66 - 4.82 (m, 1H), 3.32 - 3.82 (m, 5H), 2.00 - 2.37 (m, 10H), 1.72 - 1.93 (m, 2H), 1.56 - 1.70 (m, 3H)。
	实施例 68 4-氧化 1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基-1,4-氮杂磷烷	LCMS: 经计算的精确质量 = 515.2; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 515.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.46 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.03 - 7.27 (m, 5H), 4.93 (br. s., 1H), 3.49 - 3.68 (m, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 6H), 1.81 - 2.23 (m, 6H), 1.52 - 1.54 (m, 3H)。
	实施例 69 1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌啶-4-磺酰胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 546.2; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 547.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.18 (br. s., 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.02 - 7.23 (m, 5 H), 4.84 (br. s., 1 H), 3.76 (d, $J = 11.82$ Hz, 2 H), 3.06 (br. s., 3 H), 2.89 (d, $J = 4.57$ Hz, 2 H), 2.34 (br. s., 1 H), 2.24 (d, $J = 12.09$ Hz, 2 H), 2.12 (br. s., 2 H), 1.86 - 2.07 (m, 6 H)。

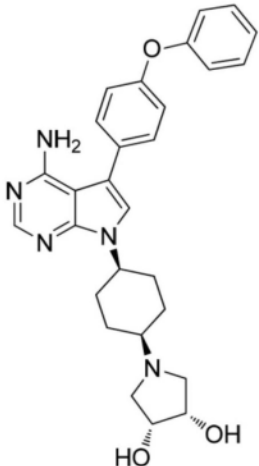
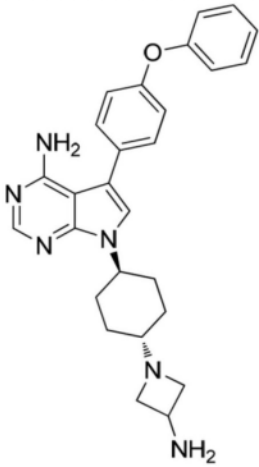
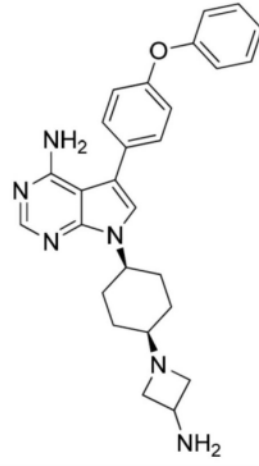
[0360]

	实施例 70 1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌啶-4-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 - 9.08 (m, 1H), 8.87 - 8.70 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 24.0, 16.9, 7.0 Hz, 5H), 4.85 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.89 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 88.5, 47.8 Hz, 12H)。
	实施例 71 (3R,4S)-1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-(二甲氨基)吡咯啉-3-醇	LCMS：经计算的精确质量 = 512.3；实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 513.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.38 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.48 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.79 Hz, 3 H) 7.18 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 4.61 - 4.63 (m, 1 H) 3.92 - 3.96 (m, 3 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 2.21 - 2.24(m, 2 H) 2.06 - 2.09 (m, 2 H) 2.01 - 2.03 (m, 2 H) 1.61 - 1.83 (m, 2 H)。
	实施例 72 (3R,4S)-1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-(二甲氨基)吡咯啉-3-醇	LCMS：经计算的精确质量 = 512.3；实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 513.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.38 (s, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H) 7.48 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.72 Hz, 3 H) 7.18 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.19 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 4.56 - 4.59 (m, 1 H) 2.86 (s, 6H) 2.21 - 2.23 (m, 2 H) 2.00 - 2.06 (m, 3 H) 1.85-1.89 (m, 3 H)。

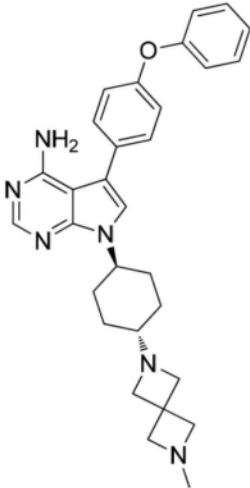
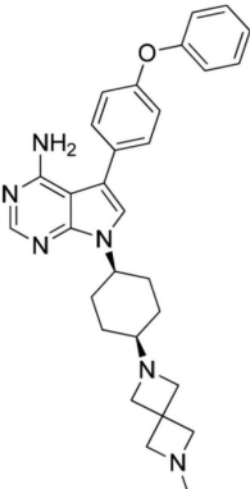
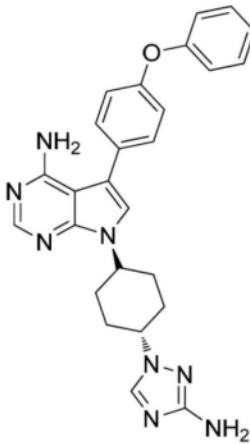
[0361]

	实施例 73 (3R,4R)-1-((反式)-4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-(二甲氨基)吡咯啉-3-醇	LCMS：经计算的精确质量=530.3；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =531.2；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.44 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.36 - 7.53 (m, 3H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.12 - 3.96 (m, 5H), 2.89 (s, 6H), 2.18 - 2.32 (m, 2H), 1.93 - 2.14 (m, 5H), 1.69 (br. s., 2H)。
	实施例 74 (3R,4R)-1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-(二甲氨基)吡咯啉-3-醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36 - 9.49 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.43 - 3.15 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.04 (dd, J = 75.7, 52.3 Hz, 8H)。
	实施例 75 (3R,4S)-1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)吡咯啉-3,4-二醇	LCMS：经计算的精确质量=485.2；实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 486.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.16 (s., 1 H) 8.37 (s., 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.40 - 7.52 (m, 4 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 4 H) 5.59 (br. s., 2 H) 4.56 - 4.76 (m, 1 H) 4.25 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 1 H) 3.57 (d, J=5.37 Hz, 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.13 - 3.29 (m, 3 H) 2.28 (br. s., 1 H) 2.21 (d, J=10.48 Hz, 2 H) 1.90 - 2.12 (m, 4 H) 1.59 - 1.78 (m, 2 H)。

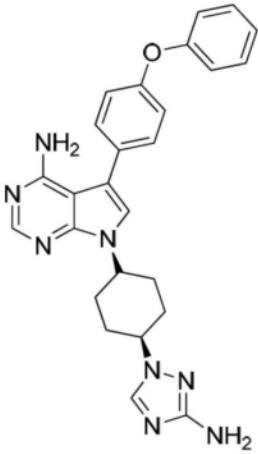
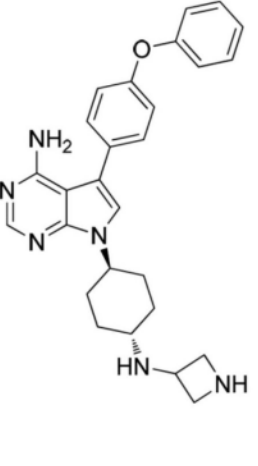
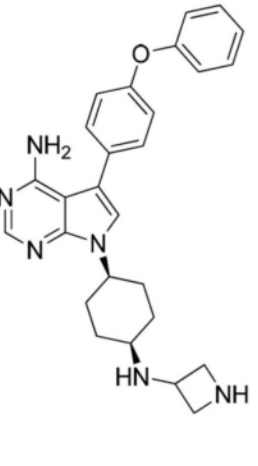
[0362]

	实施例 76 (3R,4S)-1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)吡咯啉-3,4-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.40 - 7.57 (m, 4H), 7.09 - 7.20 (m, 4H), 5.59 (br. s., 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 2H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.08 - 3.26 (m, 2H), 2.10 - 2.23 (m, 2H), 1.99 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。
	实施例 77 7-((反式)-4-(3-氨基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 454.3，实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 454.8；^1HNMR (400MHz,DMSO-d_6) δ ppm: 8.51 (br. s., 2H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 4.29 - 4.46 (m, 2H), 4.11 - 4.28 (m, 3H), 3.19 - 3.36 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 2.12 (m, 4H), 1.37 - 1.51 (m, 2H)。
	实施例 78 7-((顺式)-4-(3-氨基氮杂环丁-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS：经计算的精确质量 = 454.3，实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 454.8；^1HNMR (400MHz,DMSO-d_6) δ ppm: 8.50 (br. s., 2H), 8.46 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.38 - 7.47 (m, 4H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 4.78 - 4.91 (m, 1H), 4.41 - 4.55 (m, 2H), 4.06 - 4.36 (m, 3H), 3.51 - 3.74 (m, 1H), 1.87 - 2.14 (m, 6H), 1.73 - 1.86 (m, 2H)。

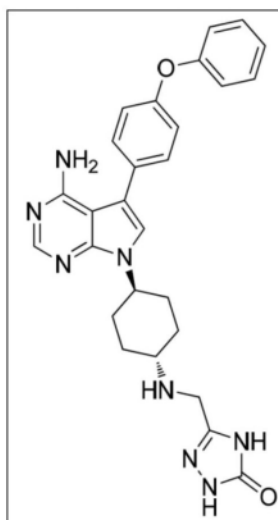
[0363]

	实施例 79 7-((反式)-4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 494.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 494.8; ^1HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.87 (br. s., 1H), 10.04 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 4.26 - 4.49 (m, 6H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 1H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 4H), 1.87 - 2.03 (m, 2H), 1.33 - 1.48 (m, 2H)。
	实施例 80 7-((顺式)-4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 494.3, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 494.8; ^1HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.95 (br. s., 1H), 9.87 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 4H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 4H), 4.74 - 4.86 (m, 1H), 4.26 - 4.53 (m, 6H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 3.50 - 3.63 (m, 1H), 2.80 (br. s., 3H), 1.95 - 2.10 (m, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.86 (m, 2H)。
	实施例 81 7-((反式)-4-(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 466.2, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 466.8; ^1H NMR (氯仿-d) δ ppm: 10.47 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 4H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.40 (m, 7H), 2.11 (br. s., 1H)。

[0364]

	实施例 82 7-((顺式)-4-(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量 = 466.2, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 466.8; ^1H NMR (氯仿-d) δ ppm: 10.72 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.53 (br. s., 2H), 2.15 - 2.28 (m, 6H), 2.12 (br. s., 2H)。
	实施例 83 7-((反式)-4-(氮杂环丁-3-基氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 454.3, 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 454.9; ^1HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.76 (br. s., 1H), 9.37 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.61 - 4.71 (m, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 1H), 4.22 (br. s., 4H), 3.13 - 3.25 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 5H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 1.53 - 1.70 (m, 2H)。
	实施例 84 7-((顺式)-4-(氮杂环丁-3-基氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量 = 454.3, 实验值: $[M+H]^+$ (ESI) = 454.9; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.82 (br. s., 1H), 9.34 (br. s., 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.77 - 4.93 (m, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 1H), 4.25 - 4.36 (m, 2H), 4.14 - 4.25 (m, 2H), 3.46 (br. s., 1H), 2.11 - 2.36 (m, 2H), 1.77 - 2.07 (m, 6H)。

[0365]



实施例 85

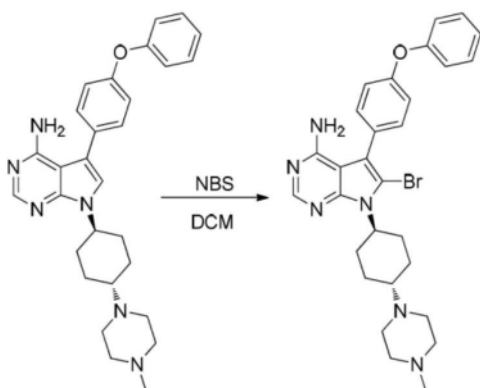
3-((((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮

LCMS: 经计算的精确质量 = 496.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 497.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.78 (s, 1H), 11.73 (br. s., 1H), 9.40 (br. s., 1H), 8.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.34 - 7.52 (m, 4H), 7.04 - 7.26 (m, 5H), 4.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 3.25 (br. s., 1H), 2.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.89 - 2.15 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

[0366] 实施例86

[0367] 6-溴-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0368]



[0369] 在室温下向7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(500mg, 10.4mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液逐份添加NBS(368.8mg, 2.07mmol)。随后,继续搅拌混合物16小时。将混合物通过快速色谱(DCM:MeOH=15:1)浓缩至纯化以获得黄色固体(280mg, 48.3%产率)。LCMS:经计算的精确质量=560.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=561.8; ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ ppm: 8.23 (br. s., 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 4H), 5.48 (br. s., 2H), 4.61 (br. s., 1H), 3.12-3.35 (m, 6H), 2.81-3.08 (m, 2H), 2.75 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (br. s., 3H), 2.24 (br. s., 2H), 2.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.69 - 1.77 (m, 2H)。

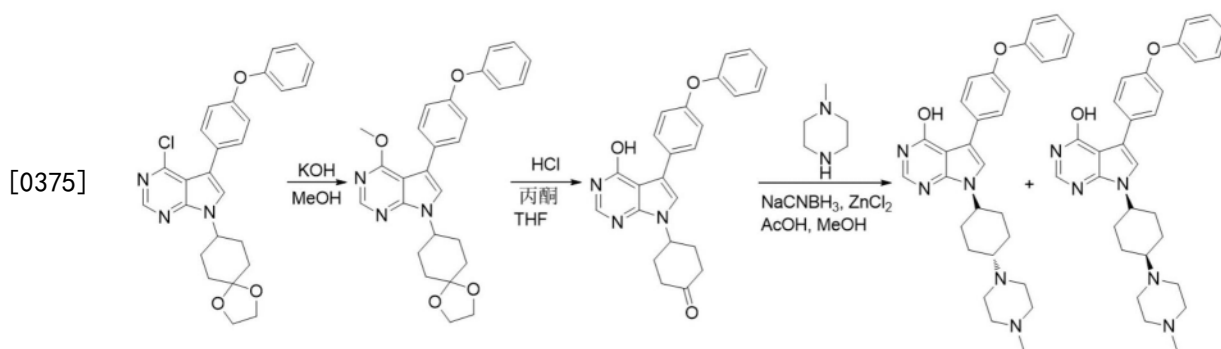
[0370] 实施例87

[0371] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

[0372] 及

[0373] 实施例88

[0374] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇



[0376] 在 N_2 氛围下添加室温下的4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(885mg, 1.92mmol)在MeOH(20mL)中的溶液、KOH(215mg, 3.83mmol)且在80℃下搅拌4小时。TLC(PE:EA=4:1)展示起始材料完全耗尽。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰水(50mL)中且用EA(50mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在真空中浓缩以得到呈黄色固体状的粗产物(623mg, 71%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0377] LCMS: 经计算的精确质量=457.20, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=458.2

[0378] 4-(4-羟基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮

[0379] 将4-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(623mg, 1.36mmol)在THF(3mL)、丙酮(15mL)及6M HCl(11mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。TLC(EA:PE=1:2)展示起始材料完全耗尽。在冰浴中冷却混合物。添加1M NaOH(80mL, 水溶液)直至pH 8为止。通过过滤来收集浅棕色固体产物(465mg, 85.5%产率)且未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: 经计算的精确质量=399.16, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=400.1。

[0380] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

[0381] 及

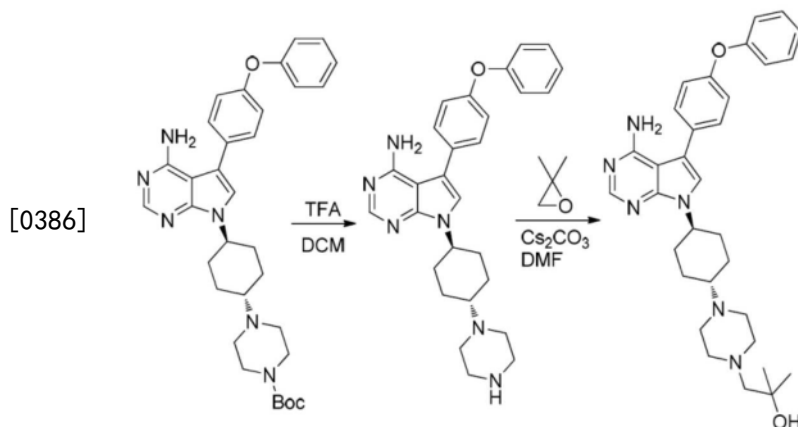
[0382] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

[0383] 在室温下向化合物4-(4-羟基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(100mg, 0.25mmol)、1-甲基哌嗪(200mg, 2.00mmol)及 $ZnCl_2$ (102mg, 0.75mmol)在MeOH(20mL)中的溶液添加 $NaBH_3CN$ (47mg, 0.75mmol)及在 N_2 氛围下添加AcOH(0.1mL)。随后将反应物在40℃下搅拌16小时。在浓缩之后, 将残余物通过DCM(150mL×2)及水萃取。将经合并的有机层用 NH_4Cl 的水溶液(200mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥且在真空中浓缩。通过Prep-TLC且随后通过Prep-HPLC纯化残余物以得到呈白色固体状的7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(10mg, 8.3%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=483.26, 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=484.2; ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.99(s, 1H), 10.40(s, 1H), 7.94(dd, $J=17.1, 5.5$ Hz, 3H), 7.41(dd, $J=14.4, 5.9$ Hz, 3H), 7.14(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J=7.9, 6.6$ Hz, 4H), 4.64(s, 1H), 3.05(s, 2H), 2.65(s, 3H), 2.27(d, $J=17.6$ Hz, 2H), 2.03(dd, $J=23.5, 9.1$ Hz, 4H), 1.71(s, 2H), 1.59(s, 2H), 1.30-1.19(m, 5H)。7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

醇的资料： ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 7H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 7H), 6.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 4H), 4.83 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (d, $J=23.4\text{Hz}$, 7H), 1.69 (s, 2H), 1.23 (s, 5H)。

[0384] 实施例89

[0385] 1-(4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0387] 5-(4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0388] 向4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(170mg, 0.3mmol)在DCM(4mL)中的溶液中逐滴添加TFA(2mL)。在室温下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物以得到产物(50mg, 35%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=568.3; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 569.2。

[0389] 1-(4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0390] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg, 0.21mmol)、2,2-二甲基环氧乙烷(30mg, 0.43mmol)及 Cs_2CO_3 (208mg, 0.64mmol)在DMF(8mL)中的反应混合物在室温下搅拌2小时。添加 NaBH_3CN (47mg, 0.75mol)。将其在100℃下搅拌整夜。冷却至室温后,添加DCM(20mL),将混合物用水(20mL×2)洗涤。收集有机层并浓缩。将残余物通过Prep-TLC (DCM:MeOH=10:1)纯化以得到所希望的产物(6mg, 5%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=540.2; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 540.3; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.46 (br. s., 1H) 8.14 (s, 1H) 7.38-7.50 (m, 6H) 7.16 (t, $J=7.38\text{Hz}$, 2H) 7.10 (dd, $J=8.07, 6.07\text{Hz}$, 6H) 6.15 (s, 1H) 4.58-4.61 (m, 1H) 4.21-4.26 (m, 1H) 3.01-3.09 (m, 4H) 2.57-2.71 (m, 2H) 2.20-2.36 (m, 4H) 1.88-2.08 (m, 4H) 1.75-1.82 (m, 2H) 1.10 (s, 6H)。

[0391] 实施例90

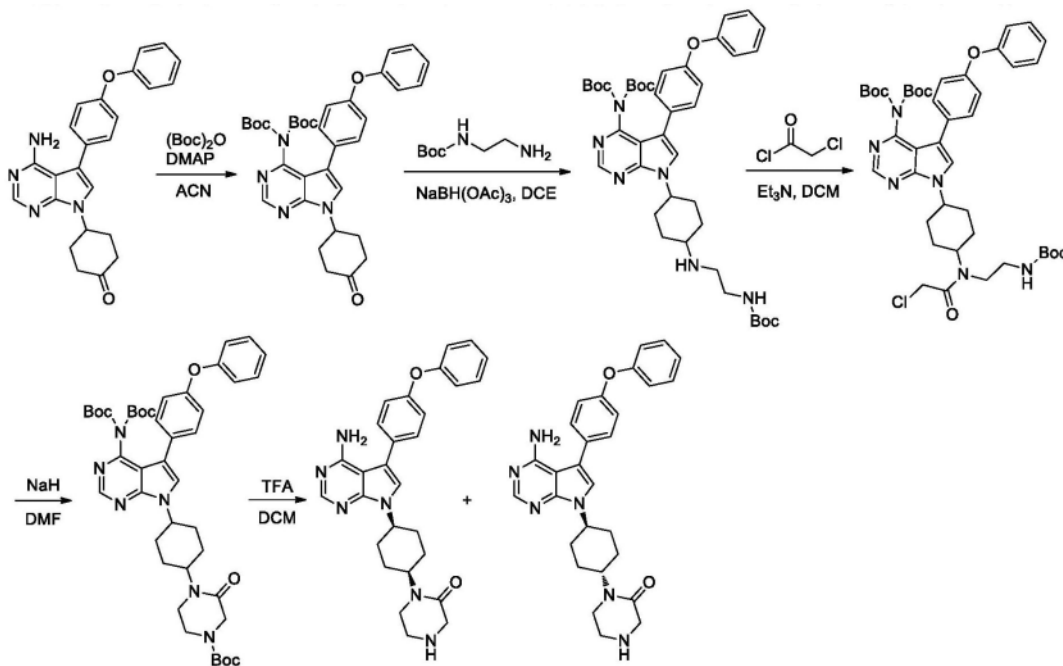
[0392] 1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-2-酮

[0393] 及

[0394] 实施例91

[0395] 1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)

基)哌嗪-2-酮



[0396] 叔丁基(叔丁氧基羰基)(7-(4-氧代环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯

[0397] 向4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己-1-酮(2g, 5.01mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加Et₃N(1.5g, 15.06mmol)及(Boc)₂O(2.2g, 10mmol)。将混合物在室温下搅拌整夜。添加DMAP(122mg, 1mmol)、Et₃N(1.5g, 15.06mmol)及(Boc)₂O(2.2g, 10mmol),将混合物回流3小时。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其浓缩且用饱和NaHCO₃洗涤,且用DCM萃取,浓缩有机层获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱(0-0.5% MeOH/DCM)来纯化以获得呈黄色固体状的产物(1.5g, 50%产率)。LCMS:经计算的精确质量=598.69;实验值[M+H]⁺(ESI)=599.11。

[0398] 叔丁基(叔丁氧基羰基)(7-(4-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯

[0399] 向(叔丁氧基羰基)(7-(4-氧代环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1250mg, 2.088mmol)及(2-胺乙基)氨基甲酸叔丁酯(2007mg, 12.52mmol)在DCE(15mL)中的溶液在50℃下在N₂氛围下搅拌2小时。在将其冷却至室温之后,逐份添加NaBH(OAc)₃(2655mg, 12.527mmol),将混合物在室温下在N₂氛围下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤且浓缩,将粗产物通过快速柱色谱(2-3% MeOH/DCM)来纯化获得呈白色固体状的产物(1g, 64.5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=742.41;实验值[M+H]⁺(ESI)=742.92。

[0400] 叔丁基(叔丁氧基羰基)(7-(4-(N-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-氯乙酰氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸酯

[0401] 在0℃下向(叔丁氧基羰基)(7-(4-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 0.67mmol)在DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加于DCM(0.5mL)中的Et₃N(430mg, 2.05mmol)及2-氯乙酰氯(98.82mg, 0.875mmol)。将混合物升温至室温持续2小时。经由LCMS监测反应直至起始材料

完全耗尽为止。将反应物用冰/水淬灭,用DCM(20mL×2)萃取。随后将其浓缩以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱(1-1.5% MeOH/DCM)来纯化以获得呈无色固体状的产物(175mg, 31.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=818.38;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=818.9。

[0402] 叔丁基(叔丁基)4-(4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸酯

[0403] 在0℃下向(叔丁氧基羰基)(7-(4-(N-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-氯乙酰氨基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(175mg, 0.214mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加(33mg,在油中60%,0.854mmol),随后升温至室温持续2小时。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。将反应物用冰/水淬灭,用DCM(50mL×5)萃取,浓缩有机层以获得呈黄色固体状的产物(150mg,89.5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=782.4;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=682.62。

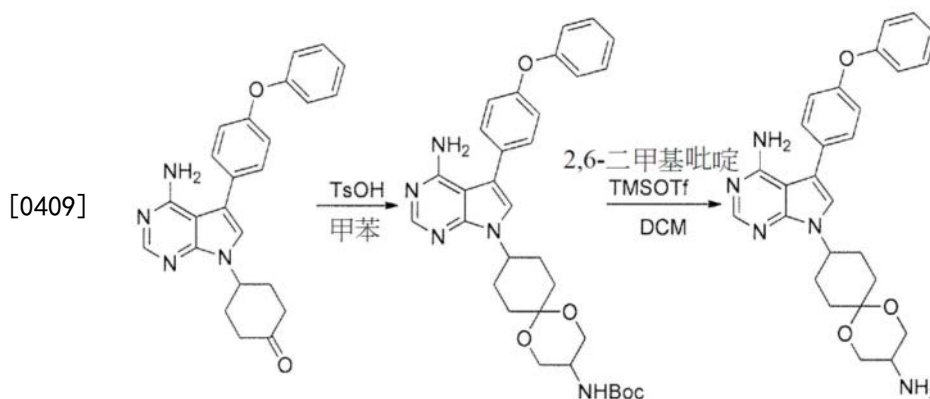
[0404] 1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-2-酮及1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-2-酮

[0405] 向(叔丁基)4-(4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.19mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌3小时。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。浓缩且添加20mL 7.0N NH_3 /MeOH,将混合物在室温下搅拌15min。浓缩且prep-TLC以获得呈黄色固体状的1-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-2-酮(45mg,48.6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.24;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=482.8; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm:8.14(s,1H),7.38-7.52(m,5H),7.16(t,J=7.3Hz,1H),7.06-7.12(m,4H),6.03-6.24(m,1H),4.62(t,J=11.7Hz,1H),4.41-4.51(m,1H),3.25(s,2H),3.21(t,J=5.0Hz,2H),2.88(t,J=5.2Hz,2H),2.05(d,J=9.5Hz,2H),1.99(br.s.,2H),1.72-1.86(m,2H),1.66(d,J=10.7Hz,2H)。

[0406] 1-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)哌嗪-2-酮(300mg,48.6%产率)的资料。LCMS:经计算的精确质量=482.24;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=482.79; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm:8.14(s,1H),7.48-7.56(m,3H),7.38-7.46(m,2H),7.06-7.20(m,5H),6.12(br.s.,1H),4.80(d,J=3.7Hz,1H),4.30-4.40(m,1H),3.23-3.28(m,4H),2.89(t,J=5.2Hz,2H),2.37(d,J=11.0Hz,2H),1.95-2.04(m,2H),1.80-1.91(m,2H),1.57(d,J=9.2Hz,2H)。

[0407] 实施例92

[0408] 7-(3-氨基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0410] (9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

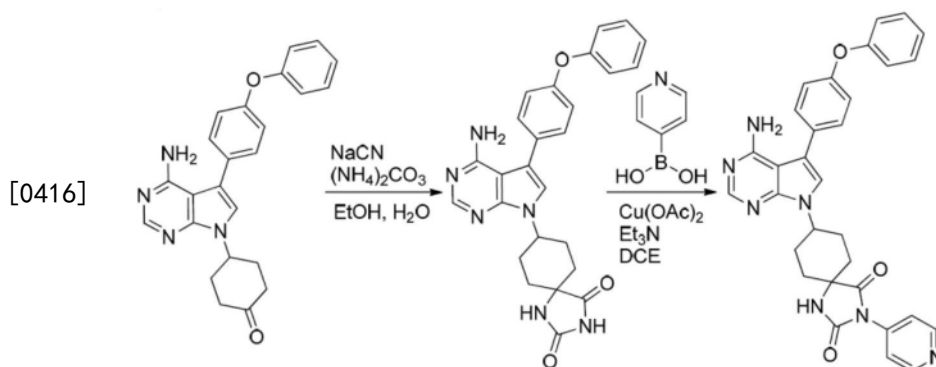
[0411] 向4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(400mg, 1mmol)在10mL甲苯中的溶液中添加(1,3-二羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(191mg, 1mmol)、TsOH(12mg, 0.06mmol)及分子筛。将反应混合物加热至150℃且在微波照射下反应2小时。在减压下移除溶剂。将粗产物通过快速柱色谱(EA100%)来纯化以得到呈白色固体状的产物(160mg, 28%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=571.3,实验值[M+H]⁺(ESI)=572.12。

[0412] 7-(3-氨基-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0413] 在-78℃下向(9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(260mg, 0.45mmol)在20mL DCM中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(72mg, 0.675mmol)及TMSOTf(130mg, 0.585mmol)。将干冰/丙酮浴由冰水浴替换,搅拌反应混合物2小时,随后添加NaHCO₃(20mL水溶液)且用EA(20mL×3)萃取。合并有机层且经Na₂SO₄干燥。在浓缩之后,将粗产物通过Prep-TLC(DCM:CH₃OH=10:1)纯化以得到呈白色固体状的产物(19mg, 8.6%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=471.2,实验值[M+H]⁺(ESI)=472.11; ¹H NMR(DMSO-d₆) δppm:8.14(s, 1H), 7.48(d, J=8.7Hz, 2H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.16(t, J=7.3Hz, 1H), 7.06-7.11(m, 4H), 4.60-4.73(m, 1H), 3.97(dd, J=11.7, 3.4Hz, 2H), 3.59-3.68(m, 2H), 2.96(br. s., 1H), 2.45(d, J=13.5Hz, 1H), 2.37(d, J=13.5Hz, 1H), 1.92-2.03(m, 3H), 1.86(d, J=9.8Hz, 2H), 1.54(ddt, J=17.3, 13.6, 3.7Hz, 2H)。

[0414] 实施例93

[0415] 8-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-(吡啶-4-基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0417] 8-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0418] 向4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己-1-酮(5g, 12.6mmol)在EtOH(50mL)及水(50mL)中的溶液中添加NaCN(926mg, 18.9mmol)及 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3.63g, 37.8mmol)。将混合物在80℃下搅拌整夜。随后冷却至室温且浓缩以移除EtOH, 过滤且用水(10mL)洗涤, 将固体干燥并得到产物(4.5g, 76%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=468.2; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=469.2。

[0419] 8-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-(吡啶-4-基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0420] 向8-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(230mg, 0.5mmol)及吡啶-4-基硼酸(95mg, 0.75mmol)在15mL DCE中的溶液中添加 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (97mg, 0.5mmol)及 Et_3N (0.15mL, 1mmol)。将反应物在 O_2 氛围下在室温下搅拌整夜。将反应物经由硅藻土过滤且将固体用10mL MeOH洗涤。浓缩滤液且通过Prep-TLC(DCM: CH_3OH =10:1)纯化以得到70mg粗产物, 粗产物通过Prep-HPLC进一步纯化以得到呈白色固体状的产物(11mg 4%产率)。LC-MS: 经计算的精确质量=545.2, 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=545.8; ^1H NMR(甲醇- d_4) δ ppm: 8.78(br.s., 2H), 8.48(d, J =5.8Hz, 2H), 8.27(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(d, J =8.5Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 6.96-7.12(m, 6H), 1.97-2.25(m, 9H), 1.93(d, J =6.1Hz, 1H)。

[0421] 实施例94

[0422] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酰胺

[0423] 及

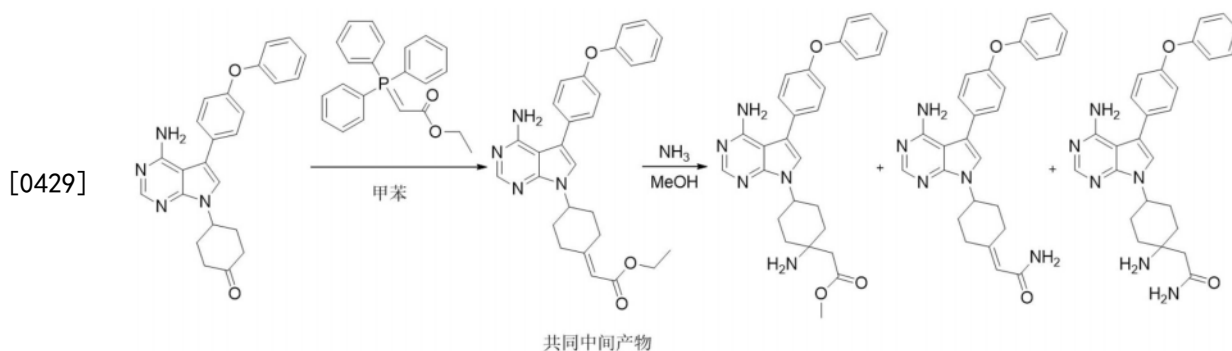
[0424] 实施例95

[0425] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)乙酸甲酯

[0426] 及

[0427] 实施例96

[0428] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)乙酰胺



[0430] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酸乙酯

[0431] 将4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(1.5g, 3.76mmol)及2-(三苯基亚磷基)乙酸乙酯(1.3g, 3.76mmol)在甲苯(100mL)中反应混合物在110℃下搅拌整夜。将反应混合物冷却且浓缩。将残余物通过快速柱色谱(DCM:EtOAc=1:1)来纯化以得到产物(900mg, 51%产率)。

[0432] LCMS:经计算的精确质量=468.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=468.6。

[0433] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酰胺

[0434] 及

[0435] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)乙酸甲酯

[0436] 及

[0437] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)乙酰胺

[0438] 使2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酸乙酯(350mg, 0.75mmol)在NH₃-MeOH(14mL)中的溶液在微波反应器中在100℃下反应48小时。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到三种产物:2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酰胺(2mg, 0.6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=439.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=439.6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.13(s, 1H) 7.47(d, J=8.55Hz, 2H) 7.38-7.45(m, 3H) 7.32(br.s., 1H) 7.16(t, J=7.48Hz, 1H) 7.05-7.13(m, 4H) 6.85(br.s., 1H) 5.50-5.60(m, 1H) 4.83(br.s., 1H) 2.80(s, 2H) 2.45(br.s., 1H) 2.33(br.s., 1H) 2.24(br.s., 1H) 2.15(d, J=14.65Hz, 2H) 1.89-2.06(m, 2H) 1.81(br.s., 1H)。

[0439] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)乙酸酯(2mg, 0.6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=471.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=471.6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.13(s, 1H) 7.67(s, 1H) 7.48(d, J=8.54Hz, 2H) 7.42(t, J=7.93Hz, 2H) 7.16(t, J=7.48Hz, 1H) 7.08(d, J=7.93Hz, 2H) 7.11(d, J=8.54Hz, 2H) 6.14(br.s., 1H) 4.61(br.s., 1H) 3.68(s, 3H) 3.01(s, 2H) 1.95-2.14(m, 4H) 1.72-1.92(m, 4H)。

[0440] 2-(1-氨基-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)

基)乙酰胺(2mg,6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=456.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=456.8;
 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:8.13(s,1H)7.95(s,2H)7.99(s,1H)7.56-7.63(m,1H)7.48
(d,J=8.24Hz,3H)7.42(t,J=7.78Hz,2H)7.17(d,J=7.32Hz,1H)7.03-7.15(m,4H)6.16
(br.s.,1H)4.62(br.s.,1H)2.89(s,1H)2.70-2.80(m,2H)1.75-2.05(m,7H)。

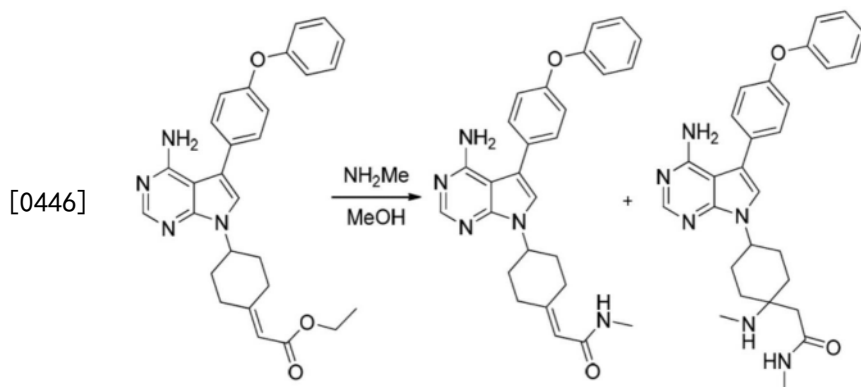
[0441] 实施例97

[0442] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)-N-甲基乙酰胺

[0443] 及

[0444] 实施例98

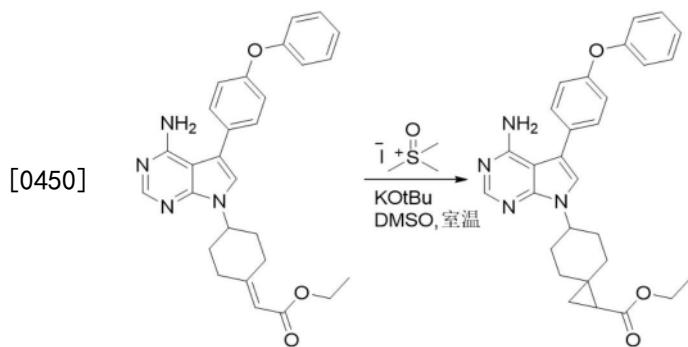
[0445] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-(甲氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺



[0447] 使2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酸乙酯(40mg,0.085mmol)及甲胺(40%在水中,0.5mL)在MeOH(2mL)中的溶液在微波反应器中在100℃下反应2小时。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到两种产物:2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)-N-甲基乙酰胺(3mg,7.8%产率)。LCMS:经计算的精确质量=453.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=453.8; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:8.13(s,1H)7.79(d,J=4.27Hz,1H)7.44-7.50(m,3H)7.37-7.44(m,3H)7.16(t,J=7.17Hz,2H)7.09(dd,J=8.09,4.43Hz,5H)7.01(br.s.,1H)5.55(br.s.,1H)4.81(br.s.,1H)2.81(s,2H)2.56-2.61(m,3H)2.44(br.s.,2H)2.22(br.s.,1H)2.04-2.18(m,2H)1.89-2.04(m,3H);及2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-(甲氨基)环己基)-N-甲基乙酰胺(3mg,7.2%产率)。LCMS:经计算的精确质量=484.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=484.8; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:8.50(s,1H)8.14(s,1H)7.55(s,1H)7.49(d,J=8.54Hz,2H)7.42(t,J=7.63Hz,2H)7.03-7.21(m,5H)4.63(br.s.,1H)2.85(br.s.,2H)2.68(d,J=4.27Hz,3H)2.60(s,3H)1.90(s,2H)1.94(s,3H)1.81(br.s.,2H)1.75(s,1H)。

[0448] 实施例99

[0449] 6-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)螺[2.5]辛烷-1-甲酸乙酯

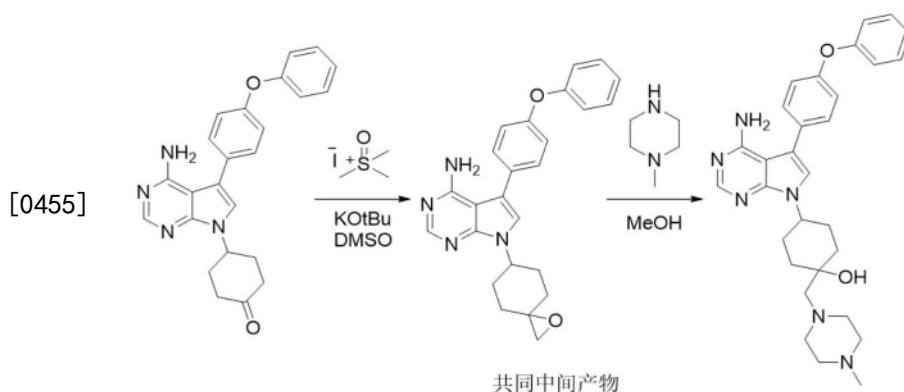


[0451] 6-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)螺[2.5]辛烷-1-甲酸乙酯

[0452] 当添加2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酸乙酯(100mg, 0.21mmol)时将三甲基碘化亚砷(92mg, 0.42mmol)及t-BuOK(47mg, 0.42mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物搅拌整夜。随后将其用EtOAc稀释,用水及盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化以得到产物(10mg, 4.9%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=483.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₆) δppm:8.30(s, 1H) 7.40-7.46(m, 4H) 2.15-2.19(m, 3H) 1.95-1.99(m, 3H) 1.57-1.60(m, 2H) 1.33(s, 3H) 1.10-1.31(m, 3H)。

[0453] 实施例100

[0454] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环己醇



[0456] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(1-氧杂螺[2.5]辛-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0457] 当添加2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)亚环己基)乙酸乙酯(200mg, 0.50mmol)时将三甲基碘化亚砷(220mg, 1.00mmol)及t-BuOK(110mg, 1.00mmol)在DMSO(10mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物搅拌整夜。将反应物用冰水淬灭,用DCM萃取,干燥并浓缩以得到粗产物(250mg),其未经进一步纯化即使用。LCMS:经计算的精确质量=412.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=412.8。

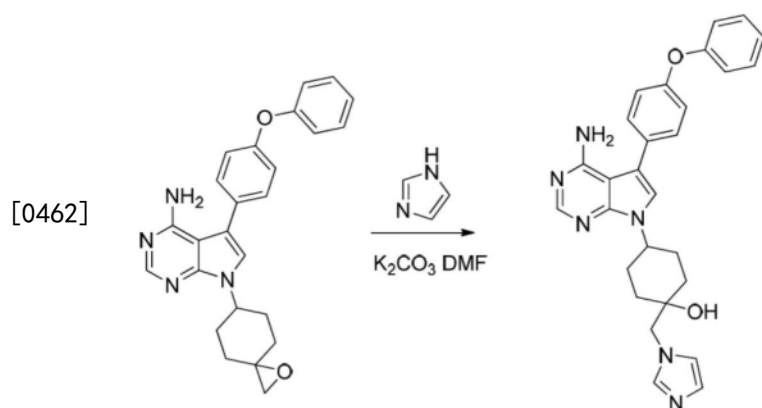
[0458] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环己醇

[0459] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(1-氧杂螺[2.5]辛-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(50mg, 0.12mmol)及1-甲基哌嗪(50mg, 0.50mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在70℃下加热5小时。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物以

得到产物 (20mg, 历经两个步骤39%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=512.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 512.8; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3-d_6$) δ ppm: 8.13 (s, 1H) 7.48 (d, $J=8.55$ Hz, 2H) 7.39-7.45 (m, 2H) 7.37 (s, 1H) 7.13-7.19 (m, 1H) 7.09 (d, $J=8.55$ Hz, 4H) 6.12 (br. s., 1H) 4.53 (t, $J=12.21$ Hz, 1H) 4.11 (s, 1H) 2.54 (br. s., 3H) 2.35 (br. s., 4H) 2.26 (s, 3H) 2.08-2.20 (m, 5H) 1.63-1.79 (m, 4H) 1.49-1.63 (m, 2H)。

[0460] 实施例101

[0461] 1-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己醇

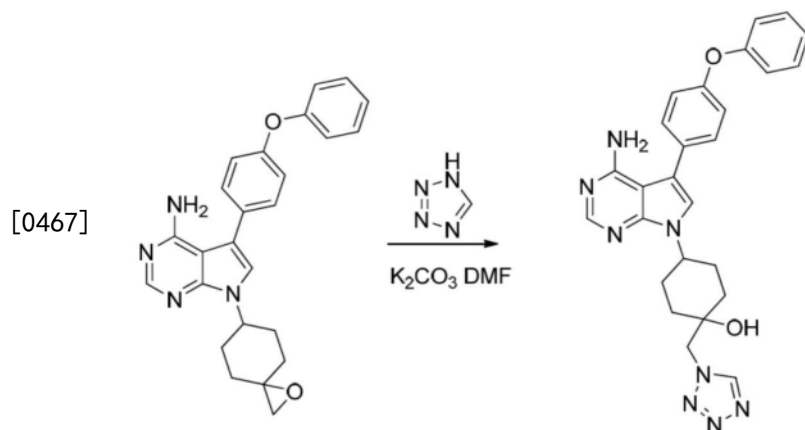


[0463] 1-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己醇

[0464] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(1-氧杂螺[2.5]辛-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (40mg, 0.10mmol)、1H-咪唑 (27mg, 0.40mmol) 及 K_2CO_3 (50mg, 0.40mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液在100℃下加热18小时。在冷却至室温之后, 浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM中, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩且通过Prep-TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化以得到产物 (10mg, 20.8% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=480.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 480.8; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3-d_6$) δ ppm: 8.05 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.33-7.43 (m, 4H) 7.32 (s, 1H) 7.08-7.16 (m, 2H) 7.01 (d, $J=7.63$ Hz, 2H) 7.04 (d, $J=8.54$ Hz, 3H) 6.89 (s, 1H) 4.5 (s, 3H) 3.94 (s, 2H) 1.87-2.07 (m, 3H) 1.73 (d, $J=11.29$ Hz, 2H) 1.60 (t, $J=12.05$ Hz, 2H) 1.50 (d, $J=12.51$ Hz, 3H)。

[0465] 实施例102

[0466] 1-((1H-四唑-1-基)甲基)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己醇

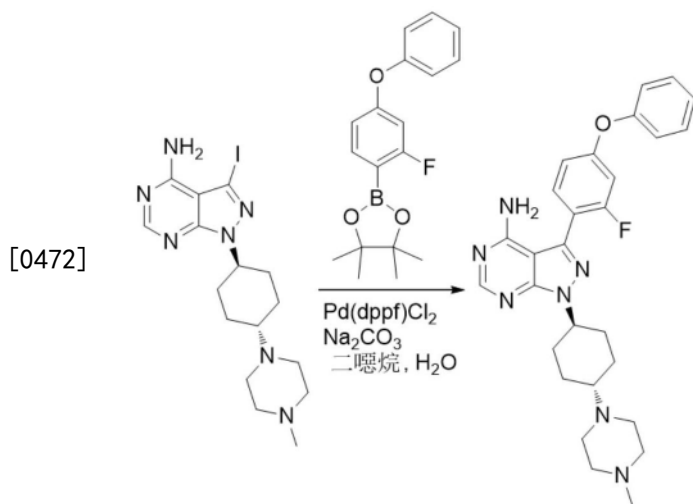


[0468] 1-((1H-四唑-1-基)甲基)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己醇

[0469] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(1-氧杂螺[2.5]辛-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(50mg, 0.12mmol)、1H-四唑(34mg, 0.48mmol)及 K_2CO_3 (66mg, 0.48mmol)在DMF(5mL)中的溶液在100℃下加热4小时。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM中,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到产物(3mg, 5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=482.8; ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm:9.07(s, 1H) 8.05(s, 1H) 7.37(d, $J=8.85$ Hz, 2H) 7.28(t, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.17(s, 1H) 7.04(t, $J=7.48$ Hz, 1H) 6.96(d, $J=7.93$ Hz, 2H) 6.99(d, $J=8.85$ Hz, 2H) 4.58(t, $J=12.66$ Hz, 1H) 4.45(s, 2H) 1.99-2.14(m, 3H) 1.92(s, 1H) 1.84(s, 2H) 1.67-1.83(m, 4H) 1.58(d, $J=13.12$ Hz, 3H)。

[0470] 实施例103

[0471] 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

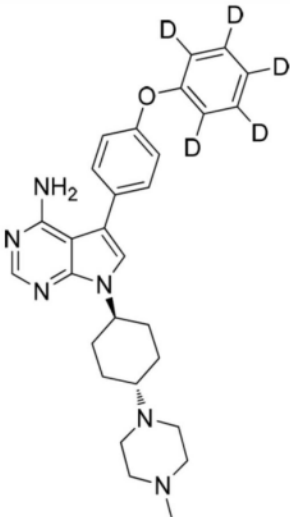
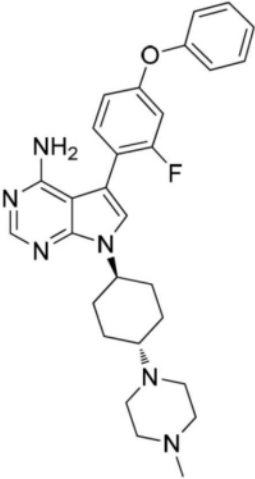


[0473] 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

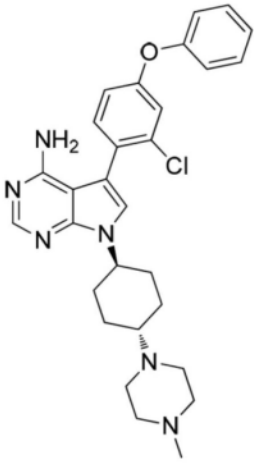
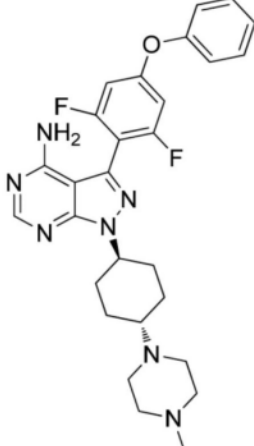
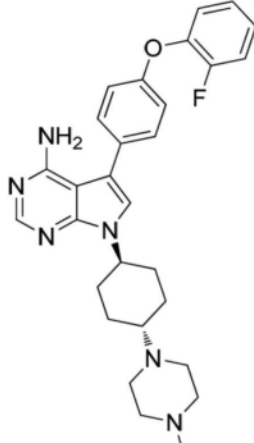
[0474] 向500mL圆底烧瓶添加3-碘-1-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25g, 56.6mmol)、2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(21.35g, 67.9mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (4.14g, 5.6mmol)、 Na_2CO_3 (24g, 226.5mmol)二噁烷-水(9-1, 300mL)。将反应物在85℃下搅拌整夜。将其冷却至室温,过滤及浓缩,将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 0至15%梯度)来纯化以获得呈白色固体状的产物(15g),产物通过Prep-HPLC(乙腈-水梯度, 含0.1% TFA)进一步纯化。在冷冻干燥之后,获得呈白色粉末状的产物(10.3g, 41.2%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:501.27;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=502.32; ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm:8.32(s, 1H), 7.54(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.22-7.29(m, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.03(dd, $J=11.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.96(dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.75(dd, $J=9.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.51(br.s., 4H), 3.18(br.s., 5H), 2.82(s, 3H), 1.98-2.24(m, 6H), 1.69(d, $J=6.6$ Hz, 2H)。

[0475] 使用类似程序,可制备以下化合物:

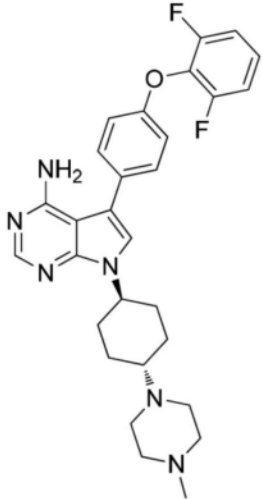
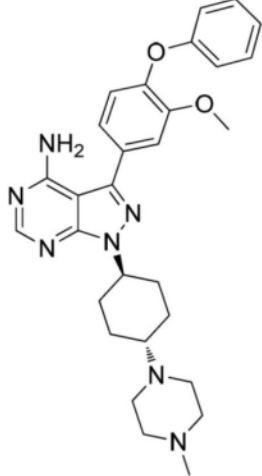
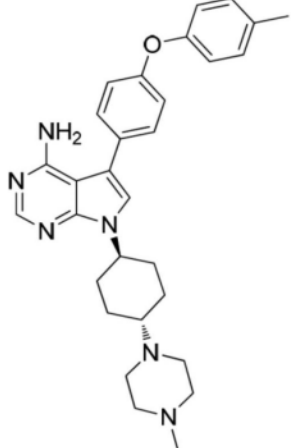
[0476]

结构	名称	LCMS/NMR
	实施例 104 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-五氘化苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 487.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 488.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.44 - 7.52 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.05 - 7.15 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 6.09 (br. s., 2H), 4.55 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.68 (m, 4H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.80 - 2.04 (m, 6H), 1.37 - 1.58 (m, 2H)。
	实施例 105 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 500.27; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 500.90; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.27 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 2.55 - 3.18 (m, 9H), 1.84 - 2.34 (m, 8H), 1.25 (s, 3H)。

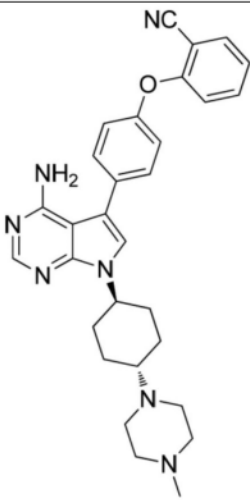
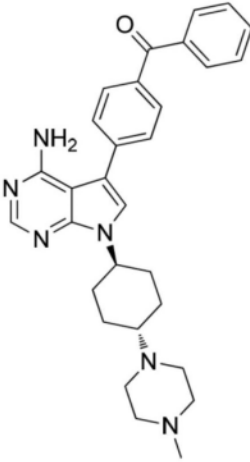
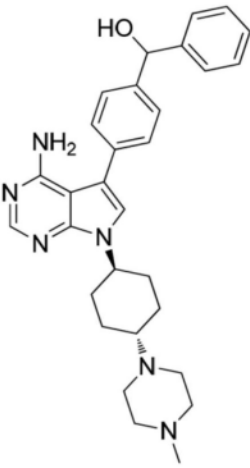
[0477]

	实施例 106 5-(2-氯-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=516.2; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 517.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.40 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 4 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 7.05 (dd, J=8.53, 2.48 Hz, 1 H) 4.62 - 4.67 (m, 1 H) 3.70 - 3.75 (m, 1 H) 3.40 - 3.45 (m, 2 H) 3.27 - 3.29 (m, 1 H) 2.97 (s, 1 H) 2.77 (br. s., 3 H) 2.06 (d, J=7.39 Hz, 4 H) 1.98 (d, J=12.63 Hz, 2H) 1.59 - 1.64 (m, 2 H)。
	实施例 107 3-(2,6-二氟-4-苯氧基苯基)-1-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量: 519.3 实验值: [M+H]⁺(ESI)=520.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.14 (dd, J = 20.5, 9.7 Hz, 4H), 1.26 (s, 1H)。
	实施例 108 5-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量: 500.1 实验值: [M+H]⁺(ESI)=501.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.14 (dd, J = 20.5, 9.7 Hz, 4H), 1.26 (s, 1H)。

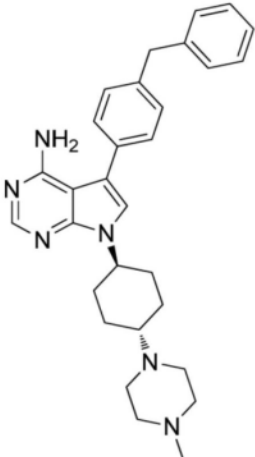
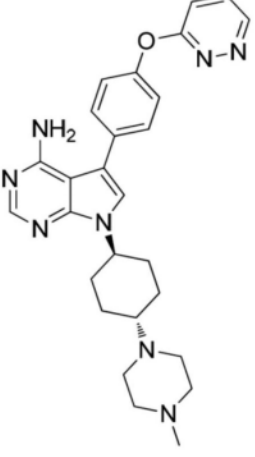
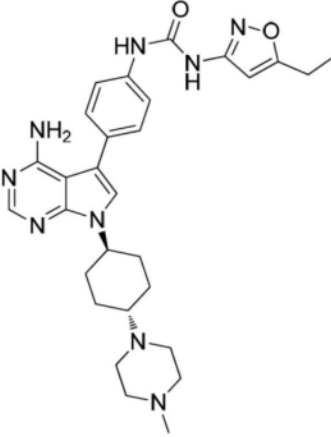
[0478]

	实施例 109 5-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量: 518.3 实验值: $[M+H]^+$(ESI)= 519.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.07-7.14(m, 3H), 6.27 (m, 2H), 4.60-4.54(m, 1H), 2.90-2.70 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 6H), 1.57 - 1.43 (m, 2H)。
	实施例 110 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-2-(1-甲基哌嗪-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 513.29; 实验值$[M+H]^+$ (ESI) = 514.13; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.24 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, 7.3 Hz 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (m, 10H), 2.03 (m, 6H), 1.52 (s, 2H)。
	实施例 111 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-(对甲苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 496.3; 实验值$[M+H]^+$ (ESI) = 497.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 - 7.30 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 - 7.16 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 3.39 - 3.68 (m, 7H), 2.95 - 3.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93 - 2.22 (m, 6H), 1.67 (d, J = 9.4 Hz, 2H)。

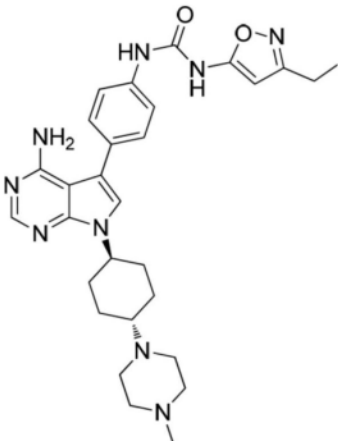
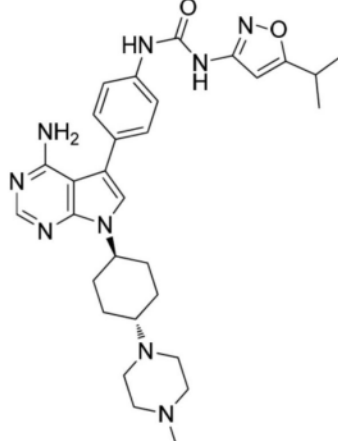
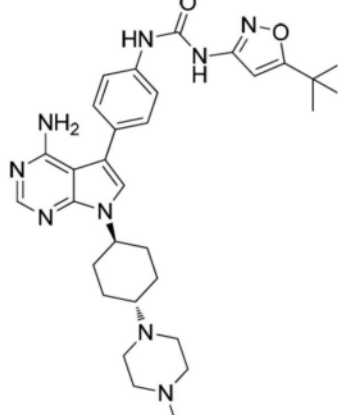
[0479]

	实施例 112 2-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)苯甲腈	LCMS: 经计算的精确质量=507.27; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=508.1; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.58 - 3.62 (m, 7H), 3.04 (br. s., 2H), 2.80 (s, 3H), 2.05 - 2.14 (m, 4H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 10.8 Hz, 2H)。
	实施例 113 (4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)(苯基)甲酮	LC-MS: 经计算的精确质量=494.3, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 494.8; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 - 7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 3H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 3.59 (br. s., 8H), 2.98 (s, 3H), 2.25 - 2.39 (m, 4H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.87 (d, J = 10.7 Hz, 2H)。
	实施例 114 (4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)(苯基)甲醇	LCMS: 经计算的精确质量=496.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=496.8; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ ppm: 8.05 (s, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 4 H) 7.19 - 7.27 (m, 3 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 4.53 (t, J=11.90 Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 2.65 (br. s., 6 H) 2.60 (br. s., 1 H) 2.04 (br. s., 4 H) 1.81 - 1.97 (m, 3 H) 1.57 (d, J=10.38 Hz, 3 H)。

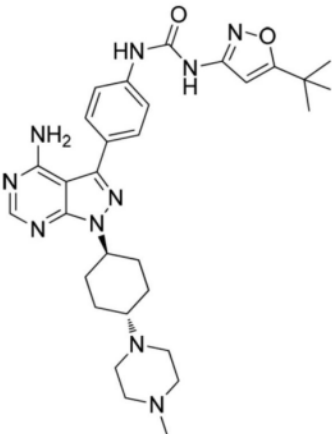
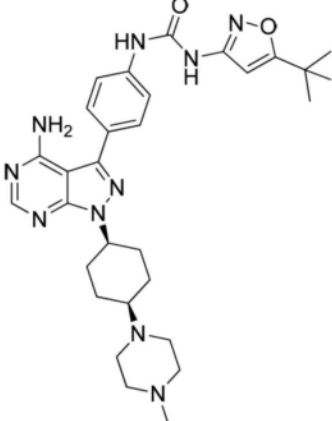
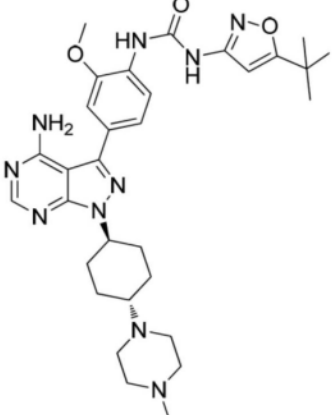
[0480]

	实施例 115 5-(4-苯甲基苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=480.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) =481.0; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.48 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 4H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 3H), 7.22 (td, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 3.57 (s, 1H), 3.27 - 3.54 (m, 4H), 3.21 (br. s., 2H), 2.86 (br. s., 3H), 2.06 - 2.20 (m, 4H), 2.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。
	实施例 116 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-(吡嗪-3-基氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量=484.3, 实验值[M+H]⁺ (ESI) =484.8; ¹H NMR (甲醇-d₄) δ 8.96 - 9.03 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.14 - 2.28 (m, 5H), 2.11 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H)。
	实施例 117 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-乙基异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=543.1; 实验值[M+H]⁺ (ESI) =544.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.52 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.45 (m, 3 H) 6.56 (s, 1 H) 6.04 (br. s., 2 H) 4.55 (br. s., 1 H) 2.65 - 2.81 (m, 4 H) 2.24 - 2.42 (m, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 1.86 - 2.04 (m, 7 H) 1.40 - 1.53 (m, 3 H) 1.14 - 1.28 (m, 3 H)。

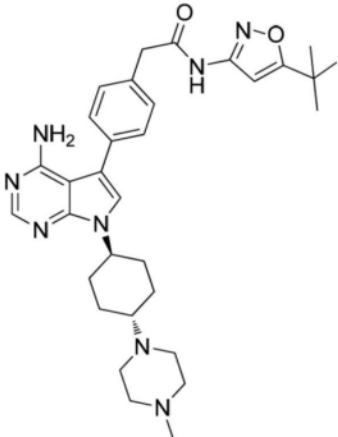
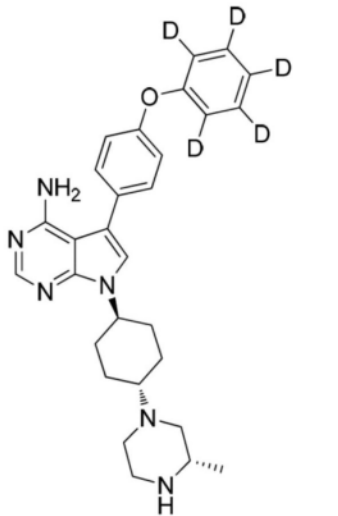
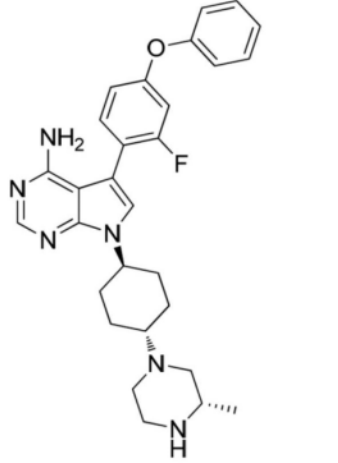
[0481]

	实施例 118 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(3-乙基异噁唑-5-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=543.31; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 544.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 6.01 (s, 1 H) 4.65 (br. s., 1 H) 1.93 - 2.09 (m, 7 H) 1.60 (br. s., 2 H) 1.24 (br. s., 3 H) 1.12 - 1.20 (m, 3 H)。
	实施例 119 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-异丙基异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=557.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 557.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.67 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.01 - 3.24 (m, 8H), 2.67 - 2.98 (m., 3H), 1.99 - 2.21 (m., 7H), 1.52 - 1.69 (m., 2H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。
	实施例 120 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 571.7; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.50 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.64 (m, J=8.54 Hz, 2 H) 7.44 (m, J=8.85 Hz, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 3.84 (s, 4 H) 3.45 (d, J=11.60 Hz, 4 H) 2.95 (s, 3 H) 2.25 (d, J=9.46 Hz, 2 H) 2.01 - 2.20 (m, 4 H) 1.82 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 1.31 (s, 9 H)。

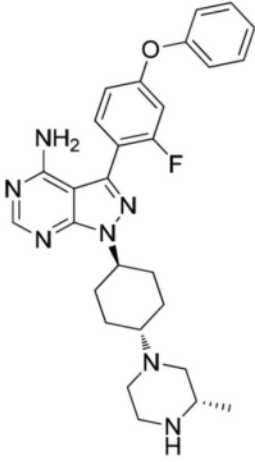
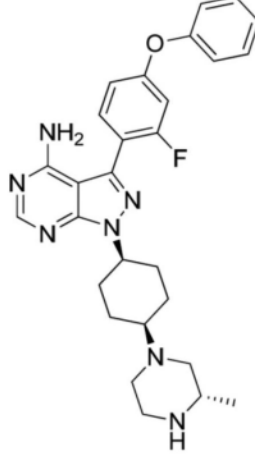
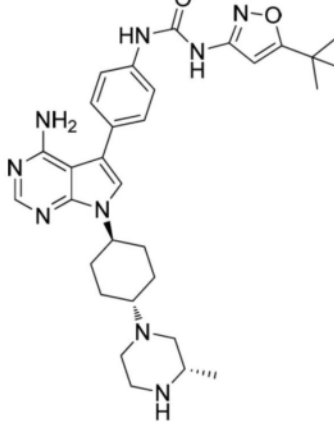
[0482]

	实施例 121 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =572.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.61 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 2.50 - 3.17 (m, 11H), 1.82 - 2.17 (m, 7H), 1.46 - 1.68 (m, 7H), 1.30 (s, 9H)。
	实施例 122 1-(4-(4-氨基-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) =572.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 - 7.70 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 4.71 - 4.86 (m, 1H), 3.17 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.28 - 2.50 (m, 5H), 2.16 - 2.25 (m, 7H), 2.06 - 2.14 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。
	实施例 123 1-(4-(4-氨基-1-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-甲氧苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=602.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 603.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.14 (s, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 8.22 - 8.36 (m, 2 H) 7.17 - 7.32 (m, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 4.71 - 4.76 (m, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 3 H) 3.01 - 3.07 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 1.98 - 2.22 (m, 6 H) 1.69 (s, 2 H) 1.30 (s, 9 H)。

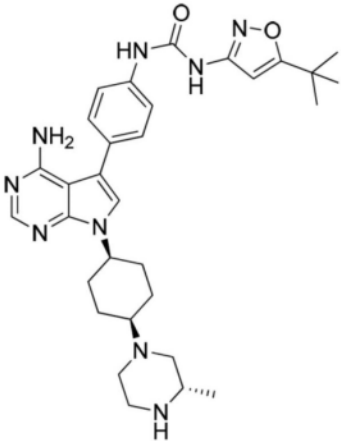
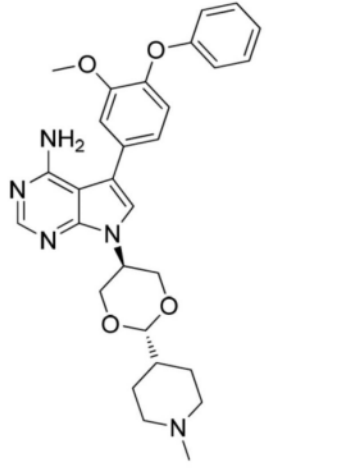
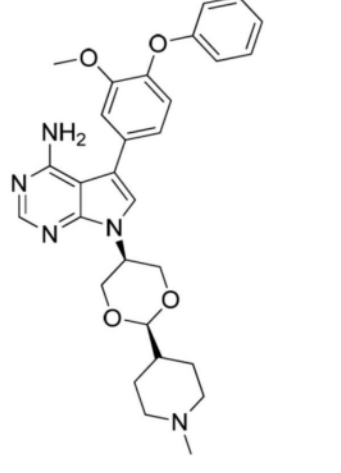
[0483]

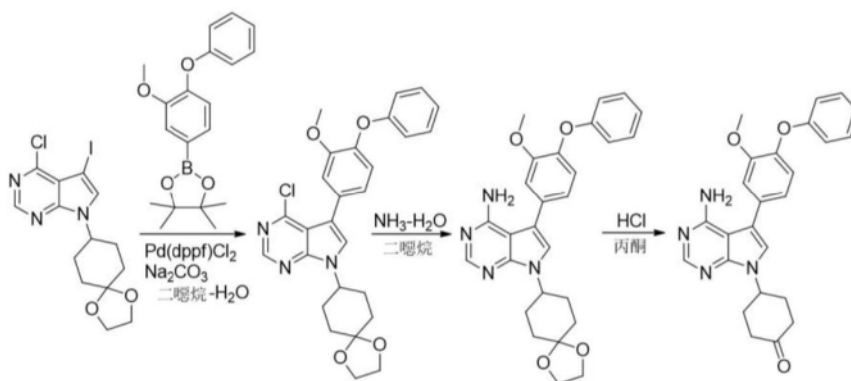
	实施例 124 2-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-N-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺	LC-MS: 经计算的精确质量= 570.3 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 571.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.2 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.40 - 2.82 (m, 4H), 2.80(s, 3H), 2.20-2.03 (m, 6H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.29 (m, 9H)。
	实施例 125 7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-五氟化苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 487.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 488.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.93 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 2H), 4.60 (br. s., 1H), 2.71 - 3.29 (m, 7H), 1.82 - 2.12 (m, 6H), 1.42 - 1.69 (m, 2H), 1.15 - 1.37 (m, 4H)。
	实施例 126 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 500.27; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 500.90; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.83 - 3.24 (m, 8H), 1.94 - 2.14(m, 6H), 1.67 (s, 2H), 1.25 (d, J = 5Hz, 3H)。

[0484]

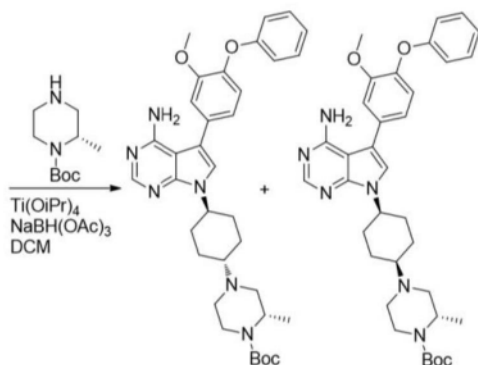
	实施例 127 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((反式)-4-((S)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=501.60; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=502.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.29 - 9.53 (m, 1H), 8.96 - 9.16 (m, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 3H), 3.52 (br. s., 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.05 - 2.22 (m, 5H), 1.76 (br. s., 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
	实施例 128 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=501.60; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=502.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.39 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.57 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 3.48 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.09 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.95 (br. s., 4H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
	实施例 129 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌啶-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.34, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 572.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.41 - 7.69 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 - 3.60 (m, 4H), 2.07 (br.s., 5H), 1.60 - 1.70 (br.s., 3H), 1.31 (s, 11H)。

[0485]

	实施例 130 1-(4-(4-氨基-7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量= 571.34, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 572.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.77 (m, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.42 - 7.63 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.12 - 3.42 (m, 5H), 2.11 (br.s., 4H), 1.76 (br.s., 3H), 1.31 (s, 10H)。
	实施例 131 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 515.25; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 515.82; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 5H), 3.81 (s, 4H), 2.91 (m, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.91 (t, J = 17.6 Hz, 4H), 1.49 - 1.61 (m, 2H)。
	实施例 133 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量= 515.25; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 515.82; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.60 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.23 - 4.25 (m, 4H), 3.45 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.90 (m, 3H), 1.56 (d, J = 10.7 Hz, 2H)。



[0486]



[0487] 4-氯-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0488] 将4-氯-5-碘-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(800mg, 1.9mmol)、2-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1.3g, 3.98mmol)、Pd(dppf)Cl₂(140mg, 0.19mmol)及Na₂CO₃(600mg, 5.7mmol)在二噁烷-H₂O(50mL-5mL)中的混合物在80℃下在惰性氛围下加热3小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且通过快速柱色谱(EA/PE, 0至33%梯度)来纯化以得到呈棕色固体状的产物(350mg, 37%产率)。

[0489] 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0490] 将4-氯-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(150mg, 0.30mmol)及NH₃-H₂O(5mL)在二噁烷(5mL)中的混合物在微波下在120℃下加热16小时。在冷却至室温之后,将混合物浓缩,得到标题化合物(170mg, 100%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:472.5;实验值[M+H]⁺(ESI)=473.1。

[0491] 4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮

[0492] 向5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(340mg, 0.6mmol)在丙酮(20mL)及THF(6mL)中的悬浮液中添加6N HCl(3mL, 18mmol)。将反应物在40℃下加热3小时。用1N NaOH溶液中和。用DCM萃取,经硫酸钠干燥,蒸发且用柱色谱(EA)纯化以获得呈浅黄色固体状的所需产物(200mg, 78%产率)。

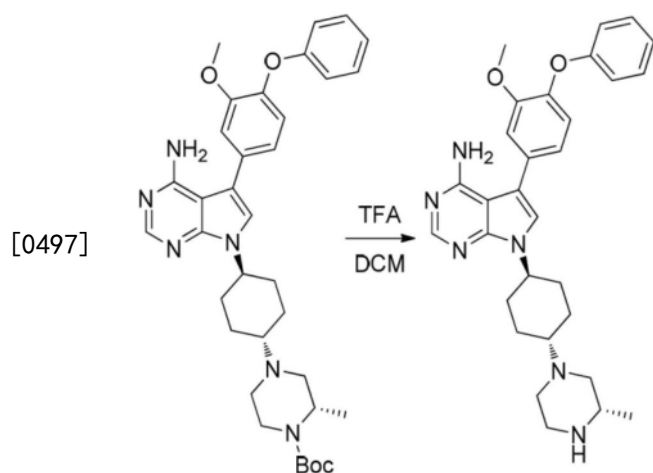
[0493] 4-((反式)-4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯

[0494] 将4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己

酮(40mg, 0.09mol)、2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(37mg, 0.18mol)及Ti(OiPr)₄(6滴)在DCM(10mL)中的反应混合物在室温下搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃(76mg, 0.36mol)。将反应物在室温下搅拌整夜,随后将其用MeOH淬灭。随后添加NaHCO₃水溶液及DCM。过滤之后,将滤液用DCM萃取。收集有机层并浓缩。将残余物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化以得到产物(30mg, 54%产率)。LCMS:经计算的精确质量=612.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=613.2。

[0495] 实施例134

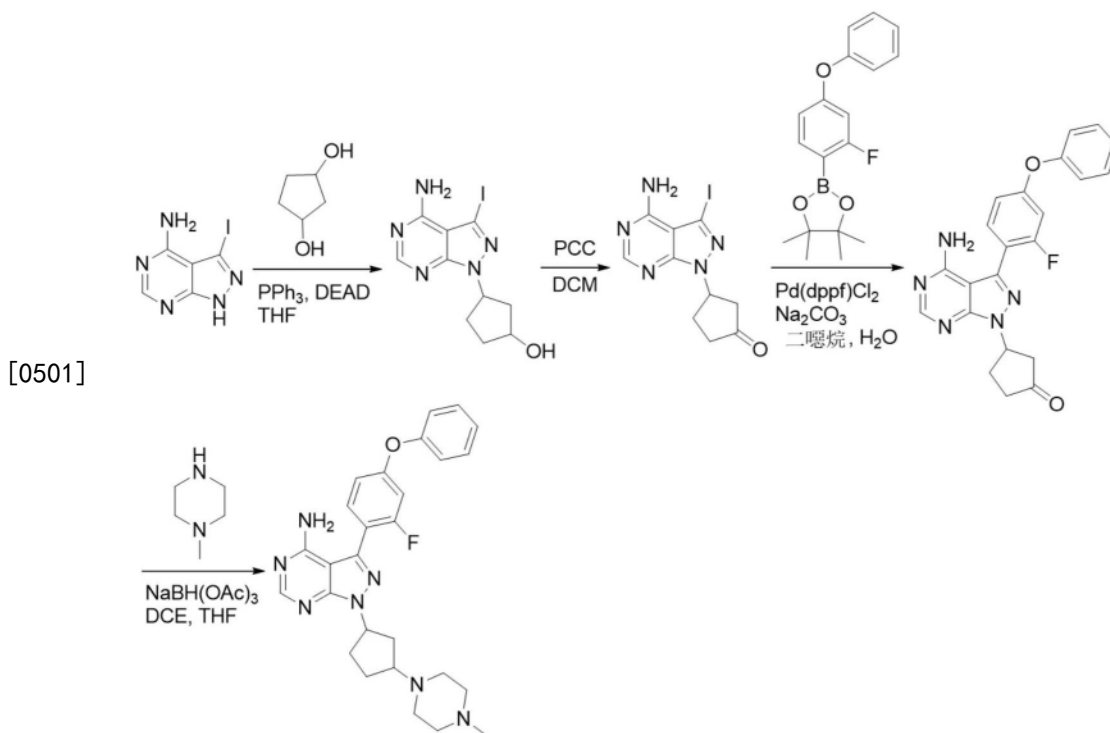
[0496] 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0498] 向(S)-叔丁基-4-((反式)-4-(4-氨基-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯(30mg, 0.05mmol)在DCM(10mL)中的溶液逐滴添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,随后将其浓缩,残余物通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的产物(18mg, 70%产率)。LCMS:经计算的精确质量=512.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=513.2; ¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δppm 8.14(s, 1H) 7.46-7.52(m, 1H) 7.33(t, J=7.78Hz, 2H) 7.19-7.23(m, 1H) 7.10(d, J=8.24Hz, 1H) 7.01-7.08(m, 2H) 6.92(d, J=8.47Hz, 2H) 6.22(br. s., 1H) 4.58(t, J=11.79Hz, 1H) 3.80(s, 3H) 3.20(d, J=11.22Hz, 1H) 3.12(br. s., 1H) 2.85-3.00(m, 3H) 2.39(br. s., 1H) 2.25(t, J=10.99Hz, 1H) 1.98-2.05(m, 2H) 1.87-1.98(m, 4H) 1.44-1.58(m, 2H) 1.13-1.21(m, 3H)。

[0499] 实施例135

[0500] (2S)-叔丁基-4-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯



[0502] 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊醇

[0503] 向250mL圆底烧瓶中添加3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(2g, 7.64mmol)、环戊烷-1,3-二醇(3.9g, 38.2mmol)、三苯膦(6.0g, 22.9mmol)、THF(50mL)。搅拌混合物,在冰浴下向混合物逐滴添加DEAD(3.98g, 22.9mmol)。将所得溶液在室温下搅拌整夜。过滤混合物,将滤液在真空下浓缩。将残余物加载至硅胶柱上且用DCM-MeOH(100:1-10:1)洗脱以得到呈棕色固体状的产物(400mg, 24%产率)。

[0504] 3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮

[0505] 向100mL圆底烧瓶中添加3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊醇(316mg, 0.92mmol)、PCC(236mg, 1.1mmol)、DCM(10mL)。将混合物搅拌整夜。过滤混合物,将滤液在真空下浓缩。将残余物加载至硅胶柱上且用DCM-MeOH(100:1-20:1)洗脱以得到呈白色固体状的产物(100mg, 31.8%产率)。

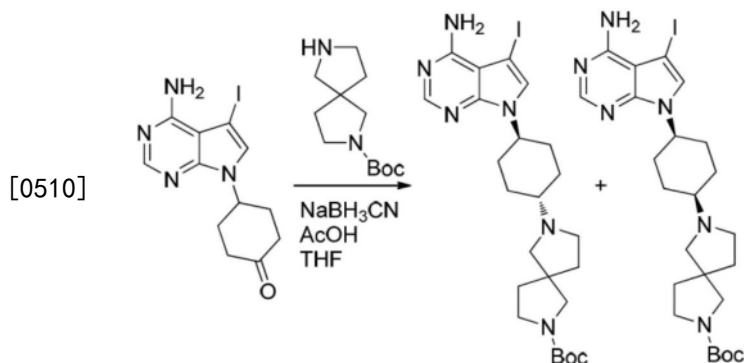
[0506] 3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮

[0507] 向100mL圆底烧瓶中添加3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮(100mg, 0.291mmol)、3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮(137mg, 0.437mmol)、碳酸钠(92.5mg, 0.87mmol)、Pd(dppf)Cl₂(42.6mg, 0.058mmol, 0.2当量)及二噁烷-H₂O(10mL-1mL)。将所得混合物在85℃下搅拌整夜。过滤混合物,将滤液浓缩。将残余物加载至硅胶柱上且用DCM/MeOH(50:1-20:1)洗脱以得到产物(52mg, 44%产率)。

[0508] (2S)-叔丁基-4-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯

[0509] 向20mL圆底烧瓶中添加3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊酮(52mg, 0.129mmol)、1-甲基哌嗪(25.8mg, 0.258mmol)及DCE(3mL)。将混合物在室温下搅拌整夜。向混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(41mg, 0.193mmol),随后将混合物在RT下搅拌3小时。随后将混合物用硅藻土过滤且浓缩。将残余物加载至硅胶柱上且用

DCM-MeOH(50:1-10:1)洗脱,随后通过prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的产物(3.0mg, 4.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=487.25;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=488.20; ^1H NMR($CDCl_3$) δ ppm:8.32(s,1H),7.56(t,J=8.5Hz,1H),7.44(t,J=8.0Hz,2H),7.23(s,1H),7.12(d,J=7.7Hz,2H),6.96(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),6.86(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),5.29-5.43(m,1H),3.13-3.39(m,8H),2.75(s,3H),2.08-2.56(m,7H)。



[0511] 7-((顺式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

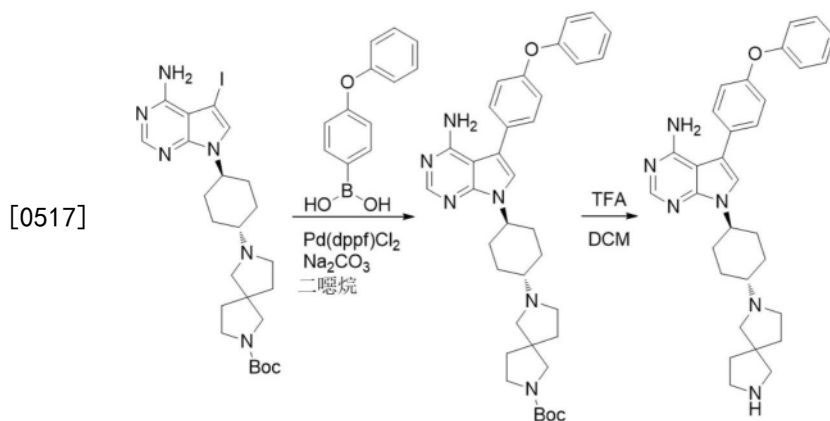
[0512] 及

[0513] 7-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0514] 将4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己酮(1.0g,2.81mmol)、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.9g,8.43mmol)及乙酸(101mg,1.68mmol)在THF(50mL)中的反应混合物在室温下搅拌2小时。添加 $NaBH_3CN$ (529mg,8.43mmol)。当将其用MeOH(10mL)淬灭时将其在室温下搅拌3小时。随后添加 $NaHCO_3$ 水溶液及DCM,且将其过滤。将滤液用DCM萃取。收集有机层并浓缩。将残余物通过柱色谱在二氧化硅(DCM:MeOH=10:1)上纯化以得到7-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,18%产率)。LCMS:经计算的精确质量=566.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=567.0及7-((顺式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(330mg,21%产率)。LCMS:经计算的精确质量=566.2;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=567.0。

[0515] 实施例136

[0516] 7-((反式)-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0518] 7-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

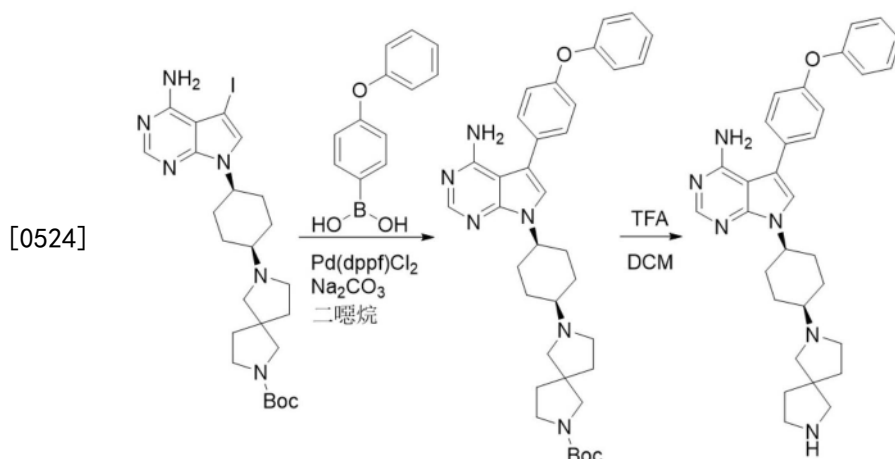
[0519] 将7-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(40mg, 0.071mmol)、(4-苯氧基苯基)酸(18mg, 0.085mmol)、Pd(dppf)Cl₂(15mg, 0.013mol)及Na₂CO₃(15mg, 0.14mmol)在二噁烷(6mL)及H₂O(0.6mL)中的混合物在85℃下在氩气氛围下加热2小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且用DCM(500mL×4)萃取。将有机层浓缩且通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到呈浅黄色固体状的产物(10mg, 23%产率)。LCMS:经计算的精确质量=608.4;实验值[M+H]⁺(ESI)=609.1。

[0520] 7-((反式)-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0521] 向7-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(20.0mg, 0.03mmol)在DCM(2mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩且通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的产物(3mg, 17%产率)。LCMS:经计算的精确质量=508.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=509.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:9.06(br.s., 2H) 8.25(br.s., 1H) 7.52(br.s., 1H) 7.39-7.49(m, 5H) 7.23(s, 2H) 7.14-7.21(m, 2H) 7.07-7.14(m, 6H) 6.98(s, 1H) 5.33(t, J=4.63Hz, 1H) 4.58-4.63(m, 1H) 3.57-3.62(m, 6H) 2.77(d, J=4.84Hz, 1H) 2.63-2.69(m, 1H) 2.31-2.37(m, 1H) 2.26(br.s., 1H) 2.18(br.s., 2H) 1.89-2.15(m, 13H) 1.77(br.s., 3H) 1.41-1.51(m, 2H)。

[0522] 实施例137

[0523] 7-((顺式)-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

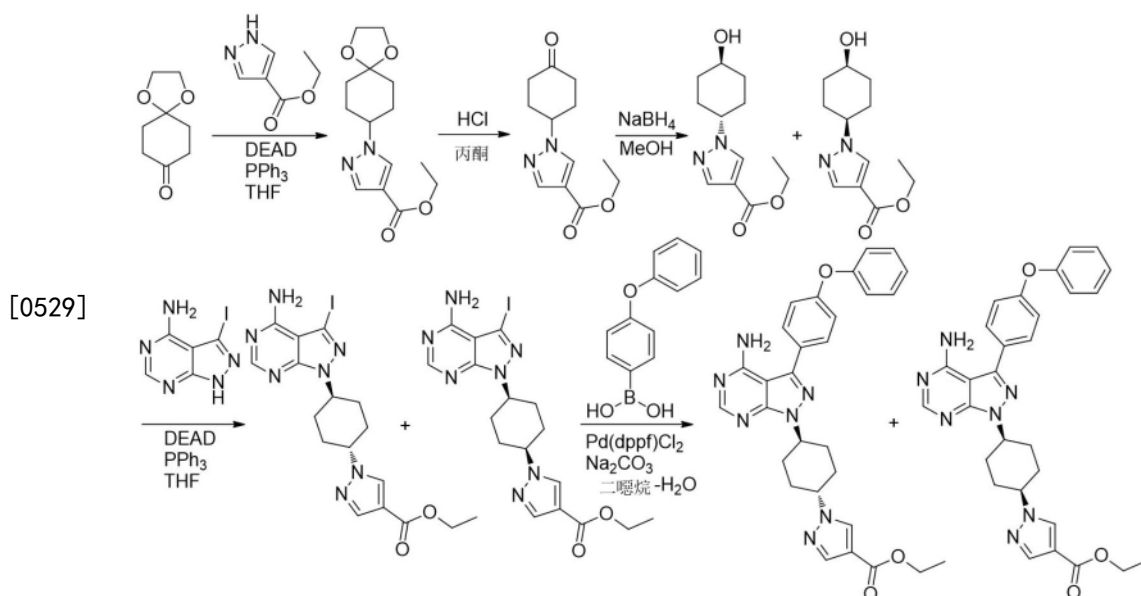


[0525] 7-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0526] 将7-((顺式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(450mg, 0.80mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(204mg, 0.95mmol)、Pd(dppf)Cl₂(116mg, 0.16mmol)及Na₂CO₃(169mg, 0.59mmol)在二噁烷(30mL)及H₂O(3mL)中的混合物在85℃下在氩气氛围下加热2.5小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且通过柱色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化以得到产物(20mg, 4%产率)。LCMS:经计算的精确质量=608.4;实验值[M+H]⁺(ESI)=609.1。

[0527] 7-((顺式)-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0528] 向7-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(20mg, 0.033mmol)在DCM(2mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩且通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的产物(2mg, 12%产率)。LCMS:经计算的精确质量=508.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=509.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.06(br.s., 2H), 8.92(br.s., 2H), 8.31(br.s., 1H), 7.52(br.s., 1H), 7.39-7.50(m, 3H), 7.18(t, J=7.3Hz, 1H), 7.04-7.16(m, 3H), 4.84(br.s., 1H), 3.79(br.s., 2H), 3.29(br.s., 5H), 2.34(br.s., 2H), 2.25(br.s., 2H), 2.05(d, J=8.1Hz, 4H), 1.94(br.s., 3H)。



[0530] 1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0531] 向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1g, 7.14mmol)在THF(10mL)中的经冰浴冷却悬浮液添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(2.26g, 14.3mmol)、PPh₃(3.75g, 14.3mmol),继而在20分钟的时间段内逐滴添加DEAD(2.49g, 14.3mmol)。将反应物在室温下搅拌整夜。过滤混合物。在真空中浓缩滤液。将残余物用柱色谱(EA/PE, 0至20%梯度)纯化以获得呈无色油状物的所需产物(1.0g, 50%产率)。

[0532] 1-(4-氧代环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0533] 向1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1g, 3.57mmol)在丙酮(15mL)中的悬浮液中添加6N HCl(15mL, 9mmol)。将反应物在50℃下加热1小时。用1N NaOH水溶液中和。用EA(100mL×2)萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,蒸发且用柱色谱(EA/PE, 0至30%梯度)纯化以获得呈无色油状物的所需产物(470mg, 56%产率)。

[0534] 1-((反式)-4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0535] 及

[0536] 1-((顺式)-4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0537] 向1-(4-氧代环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(470mg, 1.99mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌混合物添加NaBH₄(91mg, 2.39mmol)。在搅拌1小时之后,将混合物真空浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL)萃取。将有机层在真空中浓缩以得到呈无色油状物的1-((反式)-4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯与1-((顺式)-4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的混合物(400mg, 84%产率)。

[0538] 1-((反式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0539] 及

[0540] 1-((顺式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0541] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(240mg, 0.924mmol)在THF(5mL)中的经冰浴冷却悬浮液添加1-((反式)-4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯与1-((顺式)-4-羟基环

己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的混合物(220mg, 0.924mmol)、PPh₃(363mg, 1.38mmol), 继而在5分钟的时间段内逐滴添加DEAD(241mg, 1.38mmol)。将反应物在室温下搅拌整夜。过滤混合物。在真空中浓缩滤液。将残余物用柱色谱(MeOH/DCM, 0至10%梯度)纯化以获得粗产物(540mg)。将粗产物用Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的1-((反式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯与1-((顺式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的混合物(160mg, 36%产率)。

[0542] 1-((反式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

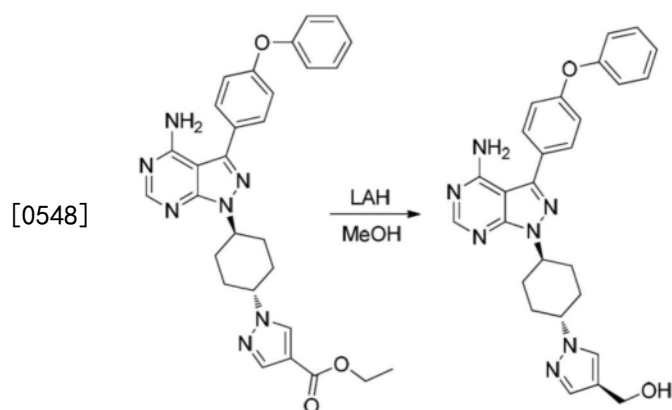
[0543] 及

[0544] 1-((顺式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0545] 将呈白色固体状的1-((反式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯与1-((顺式)-4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(50mg, 0.104mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(37mg, 0.125mmol), Pd(dppf)Cl₂(15mg, 0.0208mmol)及Na₂CO₃(33mg, 0.312mmol)在二噁烷-H₂O(3mL-0.3mL)中的混合物在85℃下在惰性氛围下加热整夜。在冷却至室温之后, 将反应混合物过滤且在真空中浓缩滤液并通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的1-((反式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(20mg, 37%产率)LC-MS: 经计算的精确质量: 523.2 实验值: [M+H]⁺(ESI) = 524.1 及呈白色固体状的1-((顺式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(6mg, 11%产率)LC-MS: 经计算的精确质量: 523.2 实验值: [M+H]⁺(ESI) = 524.1。

[0546] 实施例138

[0547] (1-((反式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

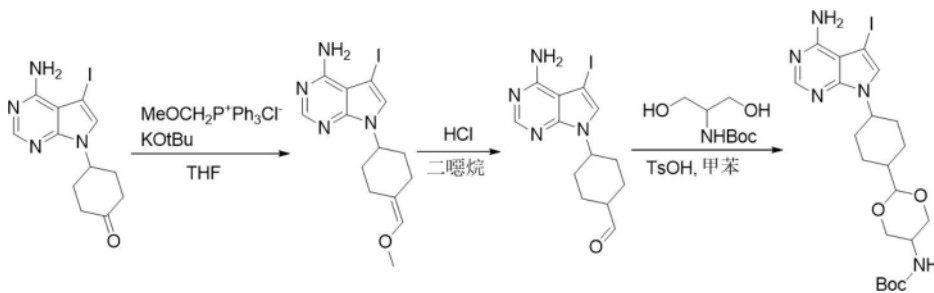


[0549] 向1-((反式)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(15mg, 0.0287mmol)在THF(2mL)中的经冰浴冷却的搅拌混合物添加LAH(2mg, 0.0574mmol)。用N₂吹扫混合物。在搅拌2小时之后, 将LAH(10mg, 0.263mmol)添加至混合物。通过TLC监测, 在起始材料完全消失之后, 将混合物通过H₂O(2mL)淬灭, 通过

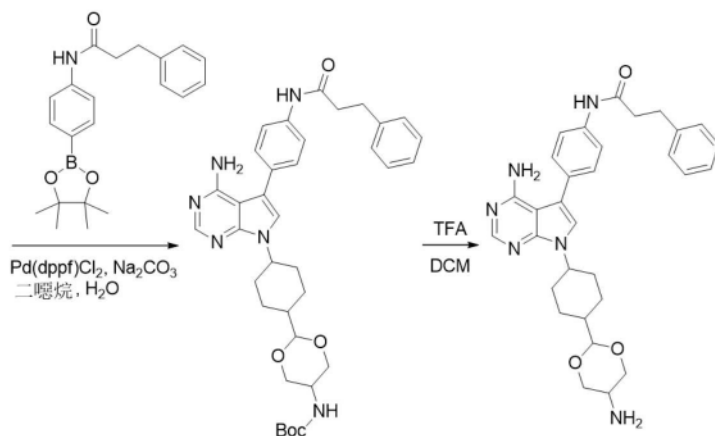
DCM(5mL)萃取。将有机层在真空中浓缩且用Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(3mg, 21.7%产率)LC-MS:经计算的精确质量:481.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=482.1;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, J=10.9Hz, 3H), 7.42 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.14 (dd, J=20.5, 9.7Hz, 4H), 1.26 (s, 1H)。

[0550] 实施例139

[0551] N-(4-(4-氨基-7-(4-(5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-苯基丙酰胺



[0552]



[0553] 5-碘-7-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0554] 在0℃下持续30min向氯化(甲氧基甲基)三苯基膦(3451mg, 11.231mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加于THF(10mL)中的叔丁醇钾(1.26g, 11.2mmol)。将4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己-1-酮(2.0g, 5.61mmol)添加至混合物中且随后在室温下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤。浓缩滤液以获得粗产物。通过快速柱色谱(0-3% MeOH/DCM纯化粗产物)以获得呈黄色固体状的产物(1.9g, 88%产率)。LCMS:经计算的精确质量=384.04;实验值[M+H]⁺(ESI)=385.61;¹H NMR (DMSO-d₆) δppm:8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.59 (br. s., 1H), 5.95 (s, 1H), 4.56-4.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.78 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.89 (t, J=12.1Hz, 2H), 1.68-1.79 (m, 3H)。

[0555] 4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲醛

[0556] 在室温下向5-碘-7-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1900mg, 4.945mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加6N HCl(20mL, 120mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。随后将其过滤,将滤液调节至pH=10,随后用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层

用盐水洗涤及用无水 Na_2SO_4 干燥。随后将其浓缩以得到呈黄色固体状的粗产物(1.15g, 62.8%产率)。LCMS:经计算的精确质量=307.03;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=307.6; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:9.62(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.94(s, 1H), 4.57(br.s., 1H), 2.37(br.s., 1H), 2.08(d, J=12.5Hz, 2H), 1.89-2.01(m, 4H), 1.41(dd, J=12.7, 4.1Hz, 2H)。(2-(4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1,3-二噁烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0557] 将4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲醛(1.1g, 2.97mmol)、(1,3-二羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.68g, 29.7mmol)、对甲苯磺酸单水合物(5.65g, 29.7mmol)、 Na_2CO_3 (8.43mg, 59.4mmol)在氯仿(50mL)中的溶液回流整夜。随后将其冷却至室温且过滤,将固体用DCM(10mL $\times$ 3)洗涤,浓缩滤液,通过快速柱色谱(0.5-2.5% MeOH/DCM)纯化粗产物以获得呈白色固体状的产物(350mg, 21.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=543.13;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=543.7。

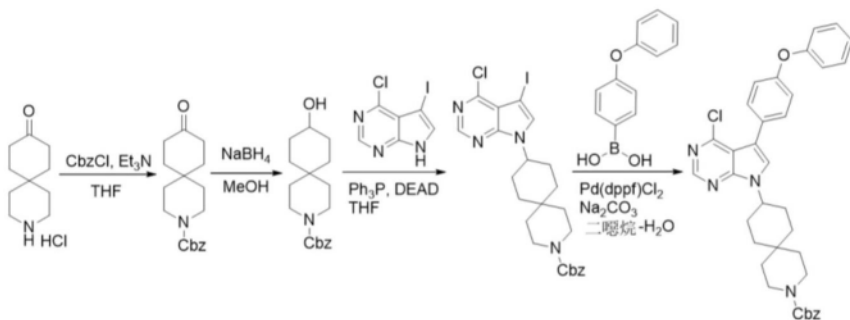
[0558] (2-(4-(4-氨基-5-(4-(3-苯基丙酰氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1,3-二噁烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0559] 向50mL圆底烧瓶添加(2-((反式)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1,3-二噁烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.27mmol)、3-苯基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰胺(193mg, 0.55mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (101mg, 0.13mmol)、 Na_2CO_3 (143mg, 0.82mmol)、含10%水的1,4-二噁烷(5mL)。将混合物在80℃下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。将混合物冷却至室温,过滤且浓缩滤液。将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 5-25%)来纯化以获得呈黄色固体状的粗产物(150mg, 80%产率)。LCMS:经计算的精确质量=640.34;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=640.81。

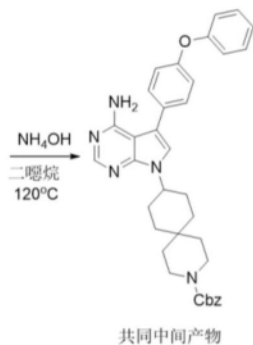
[0560] N-(4-(4-氨基-7-(4-(5-氨基-1,3-二噁烷-2-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-苯基丙酰胺

[0561] 向(2-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-(3-苯基丙酰氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-1,3-二噁烷-5-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.22mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL),将混合物在室温下搅拌40min。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其浓缩,将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 1至5%)及Prep-HPLC(乙腈/水, 0.1% TFA)来纯化,冷冻干燥获得呈白色固体状的标题化合物(55mg, 43%产率)。LCMS:经计算的精确质量=540.28;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=540.79; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:10.10(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.19(br.s., 3H), 7.70-7.77(m, 3H), 7.37-7.45(m, 2H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.20(d, J=6.7Hz, 1H), 4.53-4.67(m, 1H), 4.46(d, J=5.8Hz, 1H), 3.94-4.05(m, 3H), 3.29(br.s., 1H), 2.93(t, J=7.5Hz, 2H), 2.67(t, J=7.6Hz, 2H), 1.97(d, J=7.6Hz, 4H), 1.80-1.93(m, 2H), 1.67(br.s., 1H), 1.30(d, J=11.0Hz, 2H)。

[0562] 9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯



[0563]



[0564] 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯

[0565] 将3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-酮盐酸盐(260mg, 1.28mmol)及三乙胺(0.4mL, 3.19mmol)在THF(40mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟。随后,将混合物冷却至0℃,逐滴添加氯甲酸苯甲酯(0.4mL, 2.55mmol)。在添加之后,将混合物在室温下搅拌12小时。将反应物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥且浓缩。将粗产物通过快速色谱(PE:EA=3:1)纯化以获得呈黄色固体状的产物(350mg, 91.1%产率)。LCMS:经计算的精确质量=301.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=302.1。

[0566] 9-羟基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯

[0567] 将维持在0℃下的9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(350mg, 1.16mmol)在甲醇(15mL)中的经搅拌溶液用硼氢化钠(66.3mg, 1.74mmol)处理。在10分钟之后,使反应混合物升温至室温且在此温度下再搅拌1.5小时。随后在减压下移除溶剂且将所得残余物分配于水(50mL)与二氯甲烷(50mL)之间。将所分离水相用二氯甲烷(50mL)萃取且随后将经合并的有机组份用硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到呈无色油状物的产物(400mg, 定量)。LCMS:经计算的精确质量=303.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=304.1;¹HNMR(400MHz, 氯仿-d)δppm:7.30-7.45(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.43-3.50(m, 4H), 1.74-1.83(m, 2H), 1.65-1.73(m, 2H), 1.40-1.60(m, 4H), 1.35-1.40(m, 2H), 1.17-1.31(m, 2H)。

[0568] 9-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯

[0569] 在冰冷却下偶氮二甲酸二乙酯(0.5mL, 3.45mmol)逐滴添加至三苯膦(904.9mg, 3.45mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液。随后,使混合物达到室温,且逐滴添加4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(338.5mg, 1.21mmol)及9-羟基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(350mg, 1.21mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。在完成添加之后,将混合物在室温下搅拌2小时。且在蒸发器中蒸发溶剂。通过快速色谱(PE:EA=3:1)纯化残余物以获得呈黄色固体状的产物(260mg, 39.9%产率)。LCMS:经计算的精确质量=564.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=

564.9。

[0570] 9-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯

[0571] 将9-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(240mg, 0.43mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(182.8mg, 0.85mmol)、Pd(dppf)Cl₂(30.3mg, 0.04mmol)及碳酸钠(135.8mg, 1.28mmol)在二噁烷-水(27.5mL, 10:1)中的溶液在80℃下在氮气氛围下搅拌4小时。在冷却至室温之后,将反应物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(200mL)及盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,且浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(PE:EA=3:1)来纯化以获得呈黄色固体状的产物(220mg, 85.3%产率)。LCMS:经计算的精确质量=606.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=607.2。

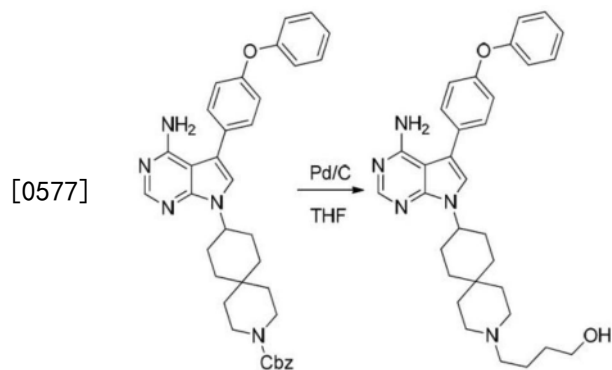
[0572] 9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯

[0573] 使9-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(100mg, 0.16mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)及浓缩氨水溶液(1.5mL)的混合物在微波反应器中在120℃下反应9小时。将混合物冷却至室温,且在减压下蒸馏出溶剂并通过Prep-TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物以获得呈黄色固体状的标题化合物(70mg, 72.8%产率)。

[0574] LCMS:经计算的精确质量=587.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=588.2。

[0575] 实施例140

[0576] 4-(9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丁-1-醇

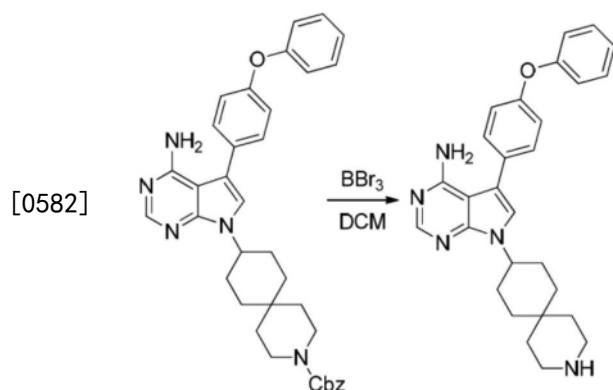


[0578] 4-(9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丁-1-醇

[0579] 将9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(70mg, 0.12mmol)及Pd/C(70mg, 1.0当量w/w)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温下在氢气氛围下搅拌12小时。随后,将溶液过滤且浓缩以通过Prep-TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化以获得呈黄色固体状的产物(23mg, 36.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=525.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=526.2;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm:8.30(s, 1H), 7.33-7.53(m, 4H), 6.94-7.24(m, 6H), 5.25(br. s., 2H), 4.66(t, J=11.6Hz, 1H), 3.64(t, J=5.2Hz, 2H), 2.78(br. s., 4H), 2.69(t, J=6.0Hz, 2H), 1.77-2.05(m, 10H), 1.61-1.76(m, 4H), 1.44(t, J=12.1Hz, 2H)。

[0580] 实施例141

[0581] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

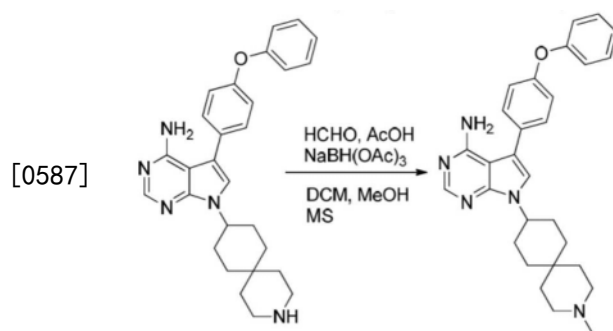


[0583] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0584] 将9-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苯甲酯(50mg,0.09mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。随后,逐滴添加三溴硼烷(1.0mL,1.0M在二氯甲烷中)。添加之后,将混合物继续在0℃下搅拌0.5小时。将反应物用甲醇(2mL)淬灭且浓缩以通过Prep-TLC(DCM:MeOH:15:1)以得到呈黄色固体状的产物(36mg,93.2%产率)。LCMS:经计算的精确质量=453.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=454.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.47(br.s.,2H),8.14(s,1H),7.56(s,1H),7.37-7.51(m,4H),7.05-7.22(m,5H),6.14(br.s.,2H),4.51-4.66(m,1H),3.08(br.s.,4H),1.96-2.14(m,2H),1.82-1.93(m,4H),1.75(d,J=9.9Hz,2H),1.54(br.s.,2H),1.32-1.46(m,2H)。

[0585] 实施例142

[0586] 7-(3-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0588] 7-(3-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0589] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(20mg,0.04mmol)、甲醛(7.9mg,0.26mmol)、乙酸(2.4mg,0.04mmol)及分子筛(300mg)在二氯乙烷/甲醇(5mL/2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。随后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(55.1mg,0.26mmol)且在室温下继续搅拌16小时。将水(50mL)及二氯甲烷(50mL)添加至反

应混合物,进一步向其中添加碳酸氢钠的饱和水溶液(25mL)且分配混合物。将有机层用盐水(25mL)洗涤且经硫酸钠干燥并浓缩以通过Prep-TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化而获得呈白色固体状的标题化合物(9mg,43.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=467.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=468.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.13(s,1H),7.56-7.61(m,1H),7.37-7.52(m,4H),7.04-7.22(m,5H),6.13(br.s.,1H),4.59(t,J=12.1Hz,1H),2.95-3.20(m,4H),2.71(s,3H),2.01(d,J=12.2Hz,2H),1.75(d,J=11.0Hz,2H)。

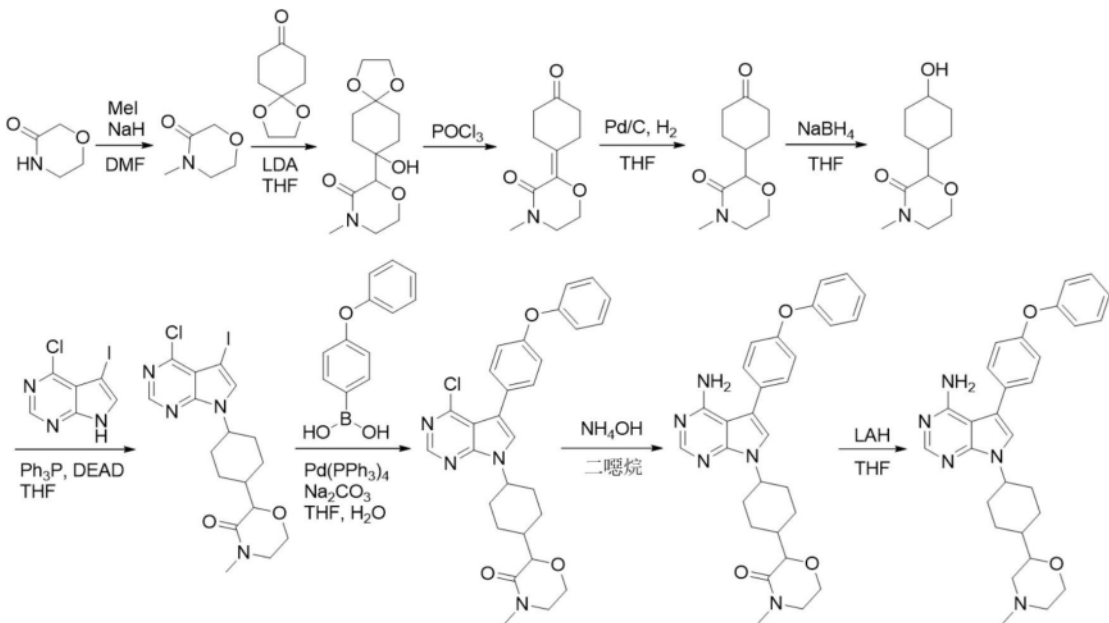
[0590] 实施例143

[0591] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮

[0592] 及

[0593] 实施例144

[0594] 7-(4-(4-甲基吗啉-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0596] 2-(8-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-甲基吗啉-3-酮

[0597] 在-78℃下在N₂氛围下向4-甲基吗啉-3-酮(1.88g,16.3mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加LDA(2mmol/L,19.6mmol,9.8M)。随后将反应物在-78℃下搅拌60分钟。此后在-78℃下逐滴添加于THF(10mL)中的1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(92.5g,16.3mmol)。使反应物缓慢升温至室温且在20℃下搅拌2小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。将其用饱和NH₄Cl溶液(20mL)淬灭且用EA(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。通过快速柱色谱用DCM-MeOH(200/1-50/1)洗脱纯化粗产物以得到呈黄色固体状的所需产物(2.8g,64%,产率)。LC-MS:经计算的精确质量=271.14;实验值[M+H]⁺(ESI)=272.1;¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm:4.06(dd,J=4.16,11.69Hz,1H),3.95-4.01(m,4H),3.93(s,1H),3.75-3.84(m,1H),3.65(dt,J=4.43,11.75Hz,1H),3.13(dd,J=2.82,11.95Hz,1H),1.97-2.20(m,3H),1.88(dt,J=4.03,13.43Hz,1H),1.54-1.65(m,3H),1.42-1.50(m,1H)。

[0598] 4-甲基-2-(4-氧代亚环己基)吗啉-3-酮

[0599] 在0℃下在N₂氛围下向2-(8-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-甲基吗啉-3-酮(2.3g, 8.5mmol)及TEA (17.2g, 170mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加POCl₃(13.0g, 85mmol)。随后将反应物在20℃下搅拌6小时。通过LC-MS及TLC监测反应直至起始材料耗尽为止。将反应物用冰水(20mL)淬灭且用DCM(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱用PE-EA(5/1-1/1)洗脱来纯化以得到呈无色油状物的产物(1.0g, 57%, 产率)。LC-MS:经计算的精确质量=209.11;实验值[M+H]⁺(ESI)=210.1; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm: 4.08(t, J=5.04Hz, 2H), 3.50(t, J=5.04Hz, 2H), 3.32(t, J=6.87Hz, 2H), 3.00-3.09(m, 3H), 2.72(t, J=6.87Hz, 2H), 2.37-2.49(m, 4H)。

[0600] 4-甲基-2-(4-氧代环己基)吗啉-3-酮

[0601] 向4-甲基-2-(4-氧代亚环己基)吗啉-3-酮(84mg, 0.3mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg, 10%)。随后将反应物在20℃下在30psi下氢化4小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。过滤且在真空中浓缩以得到呈浅黄色油状的所需产物(1.0g, 98%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=211.12;实验值[M+H]⁺(ESI)=212.1; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm: 4.11(d, J=1.88Hz, 1H), 4.02(dd, J=3.76, 11.82Hz, 1H), 3.78(dt, J=3.09, 11.62Hz, 1H), 3.58-3.71(m, 1H), 3.13(dd, J=2.55, 11.95Hz, 1H), 2.99-3.05(m, 3H), 2.57-2.70(m, 1H), 2.31-2.48(m, 4H), 1.73-2.05(m, 4H)。

[0602] 2-(4-羟基环己基)-4-甲基吗啉-3-酮

[0603] 在0℃下在N₂氛围下向化合物4-甲基-2-(4-氧代环己基)吗啉-3-酮(0.5g, 2.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaBH₄(380mg, 10mmol)。随后将反应物在20℃下搅拌2小时。通过LC-MS及TLC监测反应直至起始材料耗尽为止。将其用饱和NH₄Cl溶液(20mL)淬灭且用DCM(30mL×5)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过快速柱色谱用PE-EA(10/1-1/5)洗脱来纯化粗产物以得到呈无色油状物的产物(126mg, 24%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=213.14;实验值[M+H]⁺(ESI)=214.1; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm: 3.97-4.02(m, 2H), 3.76(dt, J=2.55, 11.48Hz, 1H), 3.45-3.67(m, 2H), 3.10(d, J=11.28Hz, 1H), 3.00(s, 3H), 1.93-2.18(m, 3H), 1.69-1.76(m, 1H), 1.22-1.57(m, 5H)。

[0604] 2-(4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮

[0605] 在0℃下在N₂氛围下向2-(4-羟基环己基)-4-甲基吗啉-3-酮(84mg, 0.3mmol)、4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(63mg, 0.3mmol)及PPh₃(236mg, 0.9mmol)在THF(12mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(182mg, 0.9mmol)。随后将反应物在20℃下搅拌16小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料接近耗尽。将反应物浓缩且通过Prep-TLC用PE-EA(3:1)洗脱纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(120mg, 80%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=474.03;实验值[M+H]⁺(ESI)=475.0。

[0606] 2-(4-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮

[0607] 将化合物2-(4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮(150mg, 0.3mmol)及(4-苯氧基苯基)硼酸(67mg, 0.3mmol)、Na₂CO₃(102mg, 0.9mmol)及Pd(dppf)Cl₂(22mg, 0.03mmol)在THF及水(15mL-3mL)中的悬浮液在65℃下在N₂氛围下搅拌4

小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料接近耗尽。将反应物浓缩且通过快速柱色谱用DCM-MeOH(100/1-20/1)洗脱来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(130mg,84%产率)。

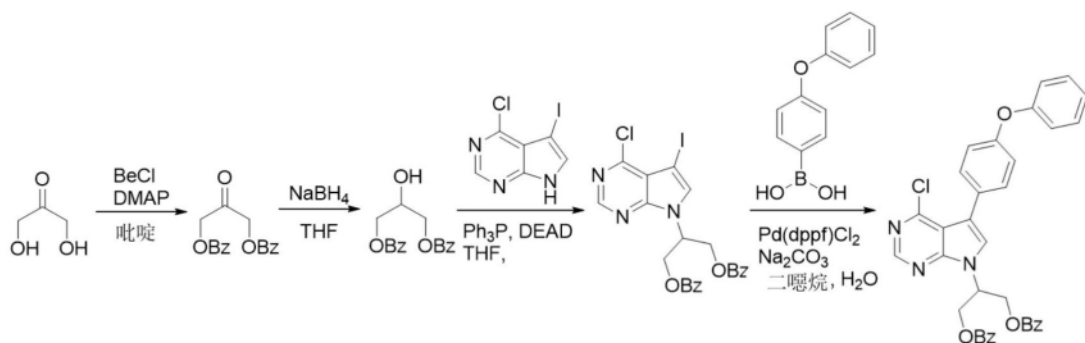
[0608] LC-MS:经计算的精确质量=516.19;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=517.2; ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm:8.63(s,1H),7.63-7.71(m,3H),7.52-7.59(m,2H),7.43-7.51(m,6H),7.33-7.41(m,3H),6.95-7.18(m,6H),4.94-5.04(m,1H),4.17(d,J=4.03Hz,1H),4.04(td,J=2.08,9.81Hz,1H),3.77(dt,J=3.22,11.15Hz,1H),3.61(dt,J=4.30,11.28Hz,1H),3.16(d,J=11.82Hz,1H),3.00(s,3H),2.45(d,J=4.57Hz,1H),2.18-2.35(m,2H),1.91-2.09(m,3H),1.77-1.90(m,2H)。

[0609] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮

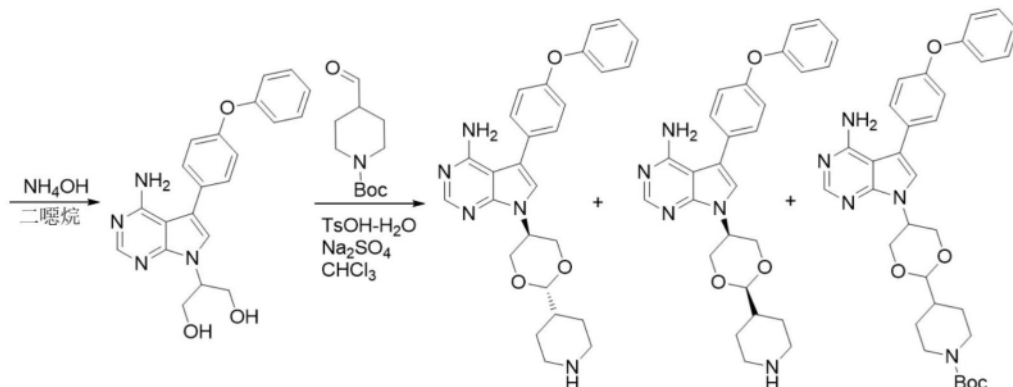
[0610] 在密封管中向化合物2-(4-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮(130mg,0.25mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加 $NH_3 \cdot H_2O$ (8mL)。随后将反应物在120℃下搅拌48小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料接近耗尽。用EA(30mL×3)萃取,用盐水(40mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩且通过pre-TLC用DCM/MeOH(20/1)洗脱来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(100mg,80%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=497.24;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=498.2; ^1H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm:8.29(s,1H),7.57(s,1H),7.47(d,J=8.60Hz,2H),7.32-7.40(m,2H),7.02-7.16(m,5H),4.21(d,J=4.57Hz,1H),3.98-4.10(m,1H),3.70-3.84(m,1H),3.52-3.66(m,1H),3.29-3.31(m,1H),3.22(d,J=12.09Hz,1H),2.95(s,3H),2.21-2.43(m,3H),1.74-2.08(m,5H),1.49-1.65(m,1H)。

[0611] 7-(4-(4-甲基吗啉-2-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0612] 在0℃下在 N_2 氛围下向2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己基)-4-甲基吗啉-3-酮(50mg,0.1mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加LAH(2mL)。随后将反应物在20℃下搅拌2小时。通过LC-MS及TLC监测,起始材料耗尽。将反应物依次用饱和水(0.076mL)、NaOH(0.076mL,15%)及水(0.228mL)淬灭。随后添加 Na_2SO_4 且将混合物搅拌30分钟。将混合物经由硅藻土过滤且用MeOH(20mL)洗涤。浓缩滤液且通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的所需产物(10mg,10%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=483.26;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=484.3; ^1H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ ppm:8.30(s,1H),7.59(s,1H),7.49(d,J=8.59Hz,2H),7.39(t,J=8.01Hz,2H),7.16(t,J=7.43Hz,1H),7.12(d,J=8.59Hz,2H),7.07(d,J=7.76Hz,2H),4.15(d,J=11.06Hz,1H),4.02-4.10(m,1H),3.87(t,J=12.39Hz,1H),3.70(d,J=12.06Hz,1H),3.45(d,J=12.22Hz,1H),3.32-3.33(m,1H),3.09(t,J=10.82Hz,1H),2.94(s,3H),2.87(t,J=11.48Hz,1H),2.08-2.25(m,3H),1.93(dt,J=4.38,8.30Hz,2H),1.80-1.87(m,3H),1.65-1.76(m,1H)。



[0613]



[0614] 2-羟基丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0615] 在0℃下向2-氧代丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(2.5g,8.4mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加NaBH₄(352mg,9.6mmol)且在0℃下搅拌10分钟。通过TLC监测反应直至起始材料耗尽为止。将其用NH₄Cl溶液淬灭且用EA萃取。有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过快速柱色谱(PE:EA=10:1-3:1)来纯化以获得呈无色油状物的所需产物(1.8g,75.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:8.00(d,J=7.25Hz,4H),7.61-7.73(m,2H),7.45-7.56(m,4H),5.57(d,J=5.64Hz,1H),4.32-4.44(m,4H),4.15-4.25(m,1H)。

[0616] 2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0617] 在0℃下在N₂氛围下向2-羟基丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(1.4g,5mmol)、4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.8g,6mmol)及PPh₃(3.93g,15mmol)在THF(40mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(2.61g,15mmol)。随后将反应物在20℃下搅拌18小时。将反应物浓缩且通过Prep-TLC用PE/EA(100/1-3/1)洗脱来纯化粗产物以得到呈白色固体状的所需产物(2g,71%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=561.00;实验值[M+H]⁺(ESI)=562.0。2-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

[0618] 将2-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(2.2g,3.9mmol)及(4-苯氧基苯基)硼酸(1.0g,4.7mmol)、Na₂CO₃(2.48g,23.4mmol)及Pd(dppf)Cl₂(571mg,0.78mmol)在THF及水(30mL-6mL)中的悬浮液在65℃下在N₂氛围下搅拌3小时。将反应物浓缩且粗产物通过快速柱色谱(PE:EA=20:1-3:1)来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(2.0g,85%产率)。LC-MS:经计算的精确质量=603.16;实验值[M+H]⁺(ESI)=604.2。

[0619] 2-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二醇

[0620] 在密封管中向2-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(2g,3.3mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加NH₃·H₂O(30mL)。随

后将反应物在120℃下搅拌60小时。将反应混合物用EA (30mL×3) 萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过Prep-TLC (DCM:MeOH=100:1-10:1) 纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(750mg,60%产率)。

[0621] LC-MS:经计算的精确质量=376.15;实验值[M+H]⁺(ESI)=377.2;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.13(s,1H),7.47(d,J=8.53Hz,2H),7.41(t,J=7.91Hz,2H),7.32(s,1H),7.16(t,J=7.40Hz,1H),7.07-7.13(m,4H),5.93(br.s.,2H),4.69-4.90(m,3H),3.84(br.s.,4H)。

[0622] 5-(4-苯氧基苯基)-7-((2r,5r)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺及5-(4-苯氧基苯基)-7-((2s,5s)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0623] 将2-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丙烷-1,3-二醇(50mg,0.13mmol)及4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg,1.69mmol)、TSOH·H₂O(321mg,1.69mmol)及Na₂SO₄(1.85g,13mmol)在CHCl₃(15mL)中的悬浮液在回流下在N₂氛围下搅拌48小时。将反应物用Na₂CO₃溶液(40mL)淬灭,且用EA(40mL×3)萃取。有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。将粗产物通过Prep-TLC(PE:EA=10:1)及Prep-HPLC纯化以得到5-(4-苯氧基苯基)-7-((2r,5r)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10mg,16%产率),LC-MS:经计算的精确质量=471.23;实验值[M+H]⁺(ESI)=472.1;¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δppm 8.26(s,1H),7.84(s,1H),7.50(d,J=8.47Hz,2H),7.40(t,J=7.90Hz,2H),7.17(t,J=7.44Hz,1H),7.13(d,J=8.47Hz,2H),7.08(d,J=8.01Hz,2H),4.83-4.84(m,1H),4.74(d,J=4.58Hz,1H),4.38-4.46(m,2H),4.31(d,J=12.59Hz,2H),3.41(d,J=12.36Hz,2H),2.98(t,J=12.02Hz,2H),2.01-2.08(m,3H),1.57-1.72(m,2H);及5-(4-苯氧基苯基)-7-((2s,5s)-2-(哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(5mg,8%产率),LC-MS:经计算的精确质量=603.16;实验值[M+H]⁺(ESI)=472.1;¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δppm 8.34(s,1H),7.55(s,1H),7.48(d,J=8.47Hz,2H),7.39(t,J=7.90Hz,2H),7.16(t,J=7.32Hz,1H),7.12(d,J=8.47Hz,2H),7.07(d,J=8.01Hz,2H),5.08(td,J=5.52,10.70Hz,1H),4.65(d,J=4.35Hz,1H),4.30-4.35(m,2H),4.22-4.29(m,2H),3.43(d,J=12.59Hz,2H),2.96-3.06(m,2H),1.95-2.12(m,3H),1.62-1.74(m,2H);及4-(5-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-二噁烷-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

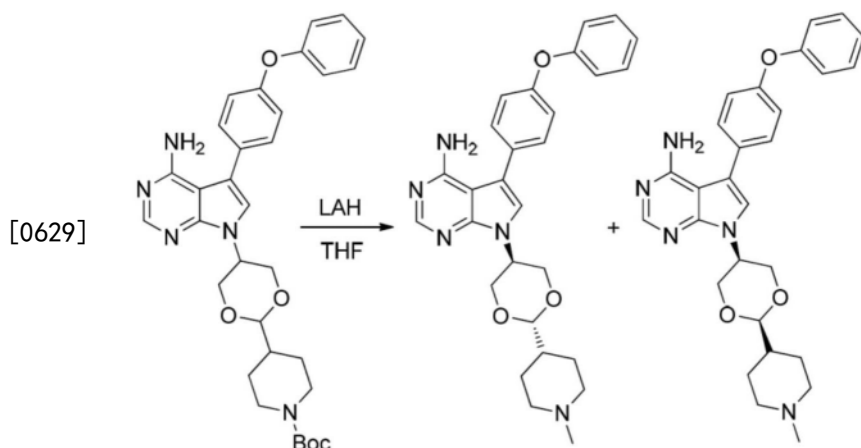
[0624] 实施例145

[0625] 7-((2r,5r)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0626] 及

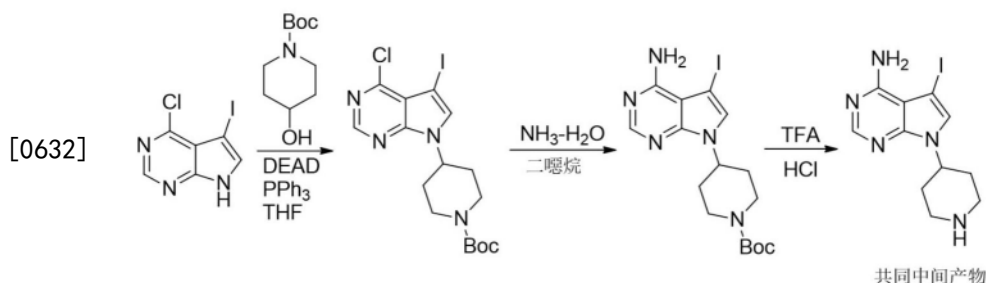
[0627] 实施例146

[0628] 7-((2s,5s)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0630] 在0℃下在N₂氛围下向4-(5-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-二噁烷-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.28mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加LAH(2mL,2mmol)。随后将反应物在20℃下搅拌16小时。将反应物通过依次添加饱和水(0.076mL)、NaOH(0.076mL,15%)及水(0.228mL)来淬灭。随后添加Na₂SO₄且将混合物搅拌30min。将其经由硅藻土过滤且用MeOH洗涤。浓缩滤液。将粗产物通过Prep-HPLC纯化以得到7-((2r,5r)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(15mg,11%产率),LC-MS:经计算的精确质量=471.23;实验值[M+H]⁺(ESI)=486.2;¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)ppm:8.33(s,1H),7.92(s,1H),7.50(d,J=8.47Hz,2H),7.40(t,J=7.90Hz,2H),7.17(t,J=7.44Hz,1H),7.14(d,J=8.47Hz,2H),7.09(d,J=8.24Hz,2H),4.92(br.s.,1H),4.75(d,J=4.58Hz,1H),4.42(d,J=12.36Hz,2H),4.31(d,J=12.36Hz,2H),3.53(d,J=12.36Hz,2H),2.97(t,J=12.13Hz,2H),2.83(s,3H),2.08(d,J=13.96Hz,2H),1.98(ddd,J=3.89,8.35,16.14Hz,1H),1.65-1.75(m,2H);及7-((2s,5s)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10mg,7%),LC-MS:经计算的精确质量=471.23;实验值[M+H]⁺(ESI)=486.2;¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)ppm:8.34(s,1H),7.56(s,1H),7.48(d,J=8.47Hz,2H),7.39(t,J=7.78Hz,2H),7.17(t,J=7.44Hz,1H),7.12(d,J=8.47Hz,2H),7.07(d,J=8.24Hz,2H),5.05-5.14(m,1H),4.66(d,J=4.35Hz,1H),4.30-4.35(m,2H),4.23-4.29(m,2H),3.55(d,J=12.36Hz,2H),3.00(t,J=12.13Hz,2H),2.86(s,3H),2.09(d,J=14.42Hz,2H),1.97(tdd,J=3.98,8.13,12.07Hz,1H),1.66-1.77(m,2H)。

[0631] 5-碘-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0633] 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0634] 向4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(50g,179mmol)在THF(900mL)中的经冰浴冷却悬浮液添加4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(54.1g,269mmol)、PPh₃(78g,448mmol),继而在60

分钟的时间段内逐滴添加DEAD(117.4g,448mmol)。将反应物在室温下搅拌整夜。蒸发混合物。将残余物用EA(900mL)稀释。将由此获得的固体通过过滤来收集。在减压下干燥,得到标题化合物(35g,42%产率)。

[0635] 4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

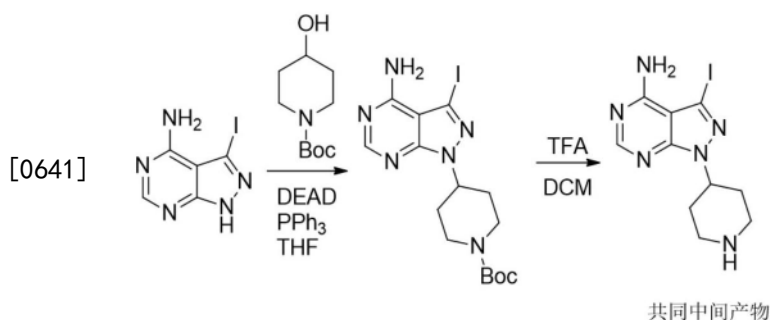
[0636] 使4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(25g,54.1mmol)在二噁烷(200mL) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200mL)中的混合物在密封容器中在120℃下反应8小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩以得到呈浅黄色固体状的产物(20g,84%产率)。LCMS:经计算的精确质量=443.1;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=443.6。

[0637] 5-碘-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0638] 向4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15g,33.9mmol)在DCM(80mL)中的溶液中逐滴添加TFA(50mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,添加1M氢氧化钠以调节至pH 8为止。过滤所形成的固体以得到呈白色固体状的产物(12g,100%产率)。LCMS:经计算的精确质量=343.0;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=343.6。

[0639] 3-碘-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0640] 方法-1



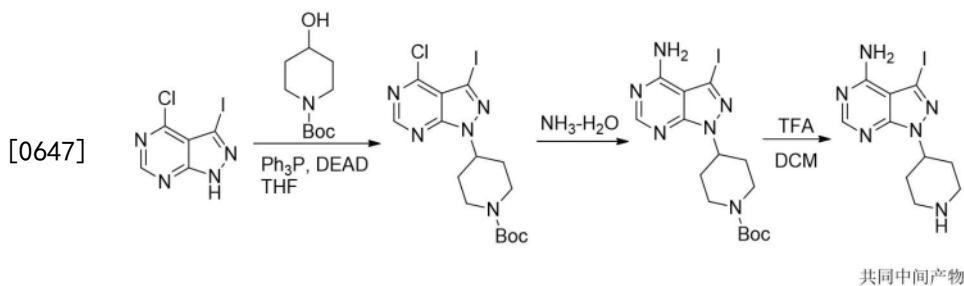
[0642] 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0643] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(20.0g,76.6mmol)在THF(600mL)中的经冰浴冷却悬浮液添加4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(38.5g,191.6mmol)、 PPh_3 (50.2mg,191.6mmol),继而在1小时的时间段内逐滴添加DEAD(33.4g,191.6mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时且通过LCMS监测直至起始材料完全转化为止。浓缩反应混合物。将粗产物通过THF(100mL),且随后通过EtOAc(250mL)洗涤并过滤以得到产物(11.1g,32%产率)。LCMS:经计算的精确质量=444.1;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=445.0。

[0644] 3-碘-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0645] 向4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.1g,25.0mmol)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加TFA(25mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩且通过柱色谱在二氧化硅上(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到产物(7.5g,87%产率)。LCMS:经计算的精确质量=344.0;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=344.9。

[0646] 方法-2



[0648] 4-(4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0649] 在冰冷却下将偶氮二甲酸二乙酯 (16.8mL, 106.97mmol) 逐滴添加至三苯膦 (28.1g, 106.97mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液。随后, 使混合物达到室温, 且向其逐滴添加 4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (10g, 35.66mmol) 及 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.3g, 46.35mmol) 的四氢呋喃/二甲亚砜 (150mL/50mL) 溶液。在完成逐滴添加之后, 将混合物在室温下继续搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 用水 (350mL) 及盐水 (300mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥且浓缩以通过快速色谱 (PE:EA=3:1) 纯化来获得呈粉色固体状的 4-(4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.4g, 14% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=463.0; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 463.6。

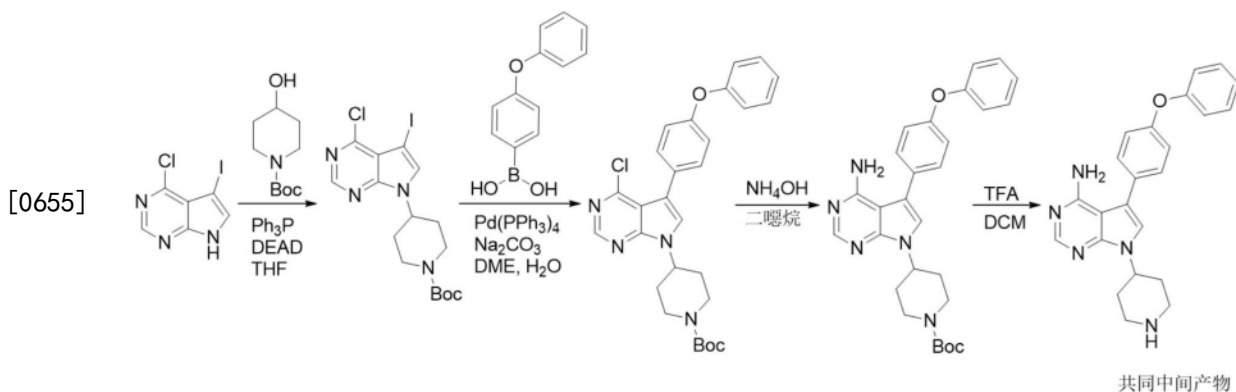
[0650] 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0651] 将 4-(4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.4g, 5.18mmol)、1,4-二噁烷 (35mL) 与经浓缩氨水溶液 (35mL) 的混合物在压力容器中在 120℃ 下加热 16 小时。在冷却至室温之后, 通过真空浓缩混合物。使残余物悬浮于水 (20mL) 中, 过滤且用水 (10mL) 洗涤以得到白色固体 (2.0g, 87% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=444.1; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 444.6。

[0652] 3-碘-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0653] 将 4-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.0g, 4.50mmol) 在 TFA-DCM (4mL-4mL) 中的溶液在室温下搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩以得到粗产物, 粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: 经计算的精确质量=344.0; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 344.6。

[0654] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0656] 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0657] 向 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (10.0g, 35.8mmol) 在 THF (250mL) 中的经冰浴冷却悬浮液添加 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11g, 53.7mmol)、PPh₃ (21mg, 82.3mmol), 继

而在1小时的时间段内逐滴添加DEAD(14.3g, 82.3mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时且通过LCMS监测直至起始材料完全转化为止。浓缩反应混合物。将粗产物通过THF(100mL)且随后通过EtOAc(250mL)洗涤以得到产物(9.3g, 37%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=462.0; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=463.1。

[0658] 4-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0659] 将4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.9g, 19.26mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(8.2g, 38.52mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.4g, 1.93mmol)及Na₂CO₃(4.1g, 38.52mmol)在二噁烷(150mL)H₂O(15mL)中的混合物在85℃下在氩气氛围下加热3小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且用DCM(500mL×4)萃取。将有机层浓缩且通过快速柱色谱(PE:EA=6:1)来纯化以得到呈浅黄色固体状的产物(6.2g, 65%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=504.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=505.0。

[0660] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

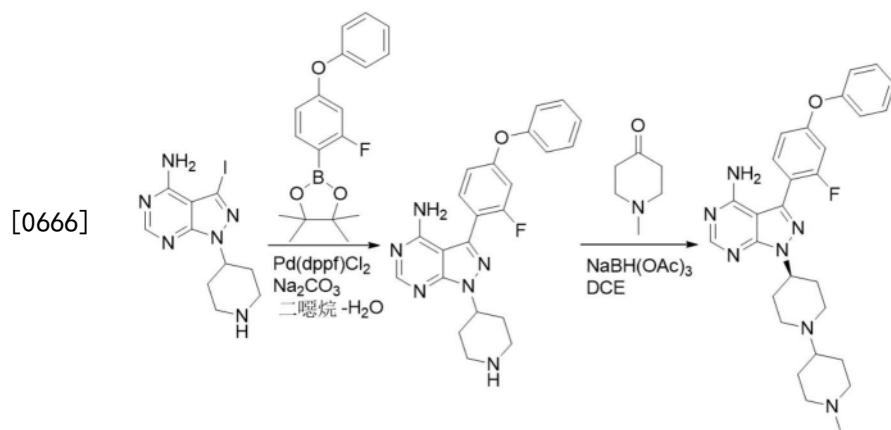
[0661] 将4-(4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 0.99mmol)在二噁烷(2.5mL)及NH₄OH(2.5mL)中的混合物在微波反应器中在120℃下反应8小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩以得到呈浅黄色固体状的产物(450mg, 93%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=485.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=486.0。

[0662] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0663] 向4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(960mg, 1.98mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴添加TFA(8mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,此处添加2M氢氧化钠以调节直至pH 8并将混合物用DCM(15mL×2)萃取。将有机层浓缩以得到呈白色固体状的产物(890mg)。LCMS: 经计算的精确质量=385.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=386.3; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.95(d, J=10.7Hz, 1H), 8.68(d, J=9.8Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51(d, J=8.5Hz, 2H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.07-7.22(m, 5H), 4.92-5.06(m, 2H), 3.48(d, J=12.5Hz, 2H), 2.23-2.36(m, 2H), 2.11-2.23(m, 2H), 2.02-2.11(m, 3H)。

[0664] 实施例147

[0665] 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[0667] 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

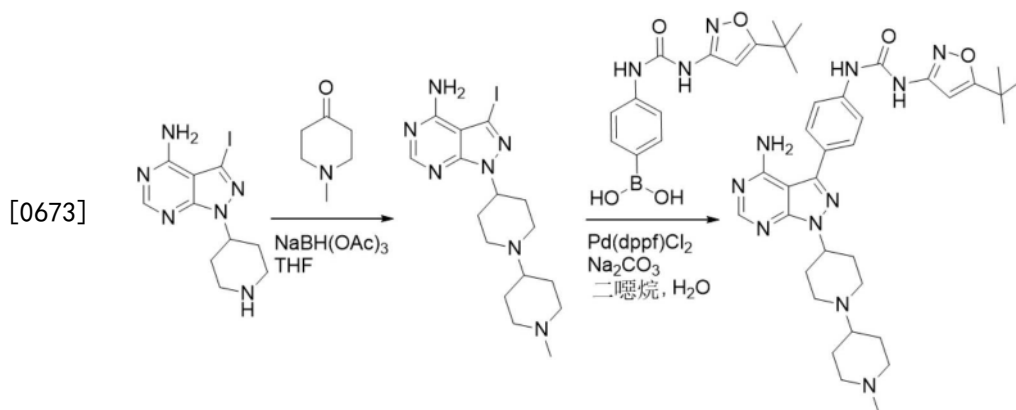
[0668] 将3-碘-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(500mg, 1.453mmol)、2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(639mg, 2.034mmol)、Pd(dppf)Cl₂(212mg, 0.291mmol)及Na₂CO₃(461mg, 4.358mmol)在二噁烷-H₂O(8mL-1mL)中的混合物在85℃下在惰性氛围下加热整夜。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 0至10%梯度)来纯化以得到呈半固体状的产物(300mg, 51%产率)。

[0669] 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0670] 向3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(150mg, 0.37mol)及1-甲基哌啶-4-酮(126mg, 1.11mmol)在DCE(6mL)中的混合物添加5g的4 Å分子筛及10mL AcOH。将混合物在50℃下在N₂氛围下搅拌50min。在将其冷却至室温之后,逐份添加NaBH(OAc)₃(157mg, 0.74mmol),在室温下搅拌混合物整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤且浓缩,Prep-TLC(15% MeOH/DCM)及Prep-HPLC(乙腈/水, 0.1% TFA)获得所得产物(10mg, 5.4%产率)。LCMS:经计算的精确质量=501.27;实验值[M+H]⁺(ESI)=502.41;¹H NMR(DMSO-d₆) δppm:10.01(br.s., 1H), 8.29-8.35(m, 1H), 7.44-7.58(m, 3H), 7.25(t, J=7.4Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 2H), 7.04(dd, J=11.3, 2.1Hz, 1H), 6.96(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 5.13(br.s., 1H), 4.39(br.s., 3H), 3.59-3.67(m, 4H), 3.34(br.s., 2H), 3.02(br.s., 2H), 2.79(br.s., 3H), 2.17-2.39(m, 4H), 1.94(d, J=10.0Hz, 2H)。

[0671] 实施例148

[0672] 1-(4-(4-氨基-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脒



[0674] 3-碘-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

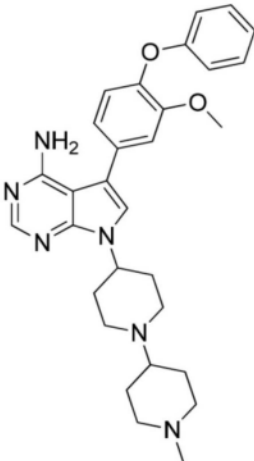
[0675] 将3-碘-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(500mg, 1.45mmol)及1-甲基哌啶-4-酮(493.2mg, 4.36mmol)在四氢呋喃(60mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(923.8mg, 4.36mmol)且继续搅拌16小时。将混合物浓缩且用DCM-MeOH(250mL, 10:1)稀释。将溶液过滤且浓缩以通过快速色谱(DCM-MeOH-NH₃ (7.0N在甲醇中):100:10:1)纯化以获得呈褐色固体状的产物(400mg, 62%产率)。LCMS:经计算的精确质量=441.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=441.7。

[0676] 1-(4-(4-氨基-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脒

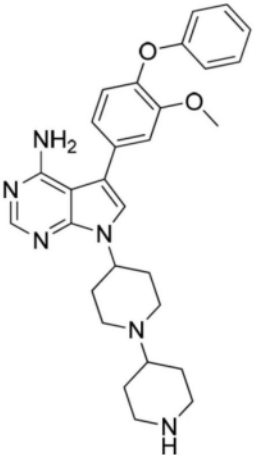
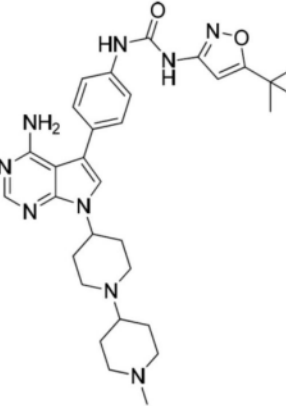
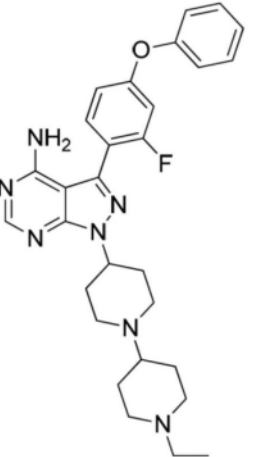
[0677] 使3-碘-1-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(200mg, 0.45mmol)、4-(3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲基)苯基)硼酸(206mg, 0.68mmol)、Pd(dppf)Cl₂(66mg, 0.09mmol)及碳酸钠(96mg, 0.91mmol)在1,4-二噁烷(8mL)及水(0.8mL)中的溶液在微波反应器中在80℃下在氮气氛围下反应1小时。在冷却至室温之后,将混合物浓缩且通过快速色谱(DCM:MeOH:NH₃(7.0N在甲醇中)=100:10:1)纯化以获得黄色固体(250mg, 80%纯度),该黄色固体通过Prep-HPLC进一步纯化得到呈白色固体状的标题化合物(105mg, 40%产率)。LCMS:经计算的精确质量=572.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=572.8;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.71(s, 2H), 9.17(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.66(d, J=8.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.5Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 5.11-5.25(m, 1H), 3.35-3.72(m, 9H), 3.02(d, J=8.9Hz, 2H), 2.80(s, 3H), 2.22-2.33(m, 4H), 1.88-2.15(m, 2H), 1.30(s, 9H)。

[0678] 使用类似程序,制备以下化合物:

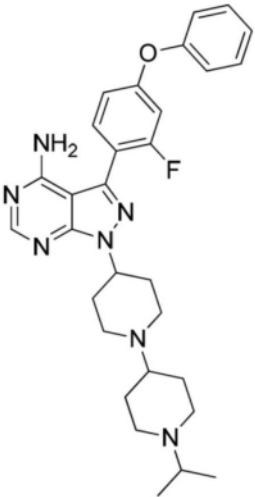
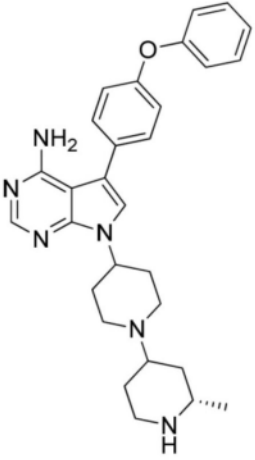
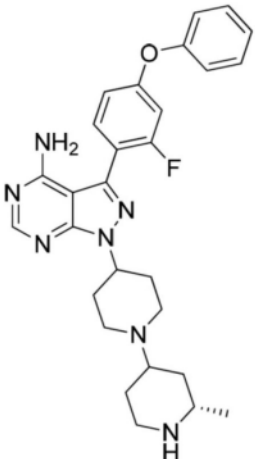
[0679]

结构	名称	LCMS/NMR
	实施例 149 5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=512.3; 实验值[M+H] ⁺ (ESI)=513.0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.33 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 7.04 (d, J=5.19 Hz, 2 H) 6.92 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 4.46 - 4.63 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.02 (d, J=10.38 Hz, 2 H) 2.82 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 2.20 - 2.37 (m, 4 H) 2.15 (br. s., 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 3 H) 1.91 (d, J=10.07 Hz, 4 H) 1.73 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 1.47 (d, J=11.90 Hz, 2 H)。

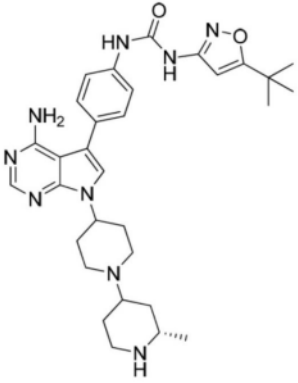
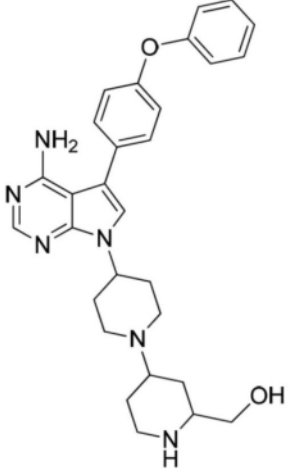
[0680]

	实施例 150 7-([1,4'-二哌啶]-4-基)-5-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=498.2; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 498.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.33 (t, J=7.93 Hz, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.04 (d, J=4.58 Hz, 2 H) 6.92 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 4.57 (br. s., 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.15 (d, J=12.51 Hz, 3 H) 3.00 (d, J=12.51 Hz, 3 H) 2.59 - 2.72 (m, 3 H) 2.29 - 2.40 (m, 3 H) 1.97 - 2.05 (m, 3 H) 1.93 (br. s., 2 H) 1.81 (d, J=10.99 Hz, 2 H)。
	实施例 151 1-(4-(4-氨基-7-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 571.7; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.07 (s, 1 H) 9.69 (br. s., 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.61 (m, J=8.24 Hz, 2 H) 7.39 (m, J=8.24 Hz, 2 H) 6.41 - 6.64 (m, 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 3.43 (br. s., 4 H) 2.96 (br. s., 3 H) 2.75 (br. s., 2 H) 2.38 (br. s., 2 H) 2.14 (br. s., 4 H) 1.91 (br. s., 2 H) 1.30 (s, 9H)。
	实施例 152 1-(1'-乙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=515.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) =516.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.91 (br. s., 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.44 - 7.59 (m, 4 H) 7.25 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.03 (dd, J=11.19, 2.19 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.50, 2.13 Hz, 1 H) 5.12 (t, J=11.94 Hz, 1 H) 3.68 (br. s., 2 H) 3.50 (d, J=8.63 Hz, 3 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.12 (d, J=6.00 Hz, 2 H) 2.97 (d, J=8.88 Hz, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 5 H) 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 1.18 - 1.30 (m, 3 H)。

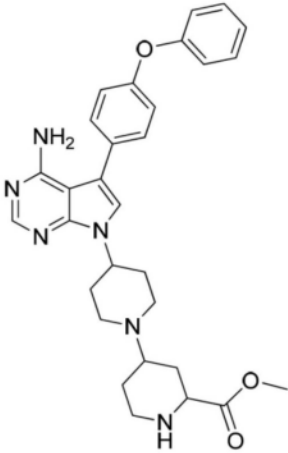
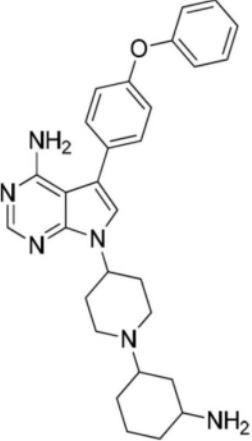
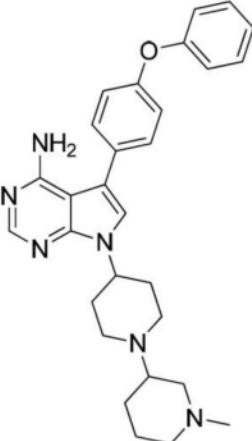
[0681]

	实施例 153 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-(1'-异丙基-[1,4'-二吡啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=529.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=530.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.83 (br. s., 1 H) 9.47 (br. s., 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.40 - 7.59 (m, 3 H) 7.25 (t, J=7.38 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.75 Hz, 2 H) 7.03 (dd, J=11.19, 2.31 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.44, 2.19 Hz, 1 H) 5.14 (t, J=11.69 Hz, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 3 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.04 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 2.20 - 2.35 (m, 4 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 1.25 (d, J=6.63 Hz, 6H)。
	实施例 154 7-((2'S)-2'-甲基-[1,4'-二吡啶]-4-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=482.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=482.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.19 (br. s., 1 H) 8.94 (br. s., 1 H) 8.66 (br. s., 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.36 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 5 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=8.33 Hz, 4 H) 4.99 (br. s., 1 H) 3.62 (br. s., 2 H) 3.52 (d, J=11.01 Hz, 2 H) 3.33 (br. s., 3 H) 2.99 (d, J=11.28 Hz, 1 H) 2.44 (br. s., 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 3 H) 1.83 (br. s., 1 H) 1.69 (br. s., 1 H) 1.29 (d, J=6.18 Hz, 3 H)。
	实施例 155 3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-((2'S)-2'-甲基-[1,4'-二吡啶]-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=501.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI)=502.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.76 (br. s., 1 H) 8.90 (br. s., 1 H) 8.55 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 7.41 - 7.60 (m, 3 H) 7.20 - 7.30 (m, 1 H) 7.14 - 7.20 (m, 2 H) 7.03 (dd, J=11.26, 2.25 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.44, 2.31 Hz, 1 H) 5.01 - 5.25 (m, 1 H) 3.56 - 3.74 (m, 2 H) 3.50 (d, J=13.76 Hz, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 2 H) 3.26 (br. s., 1 H) 2.90 - 3.07 (m, 1 H) 2.17 - 2.37 (m, 4 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 1.58 - 1.72 (m, 1 H) 1.19 - 1.34 (m, 3 H)。

[0682]

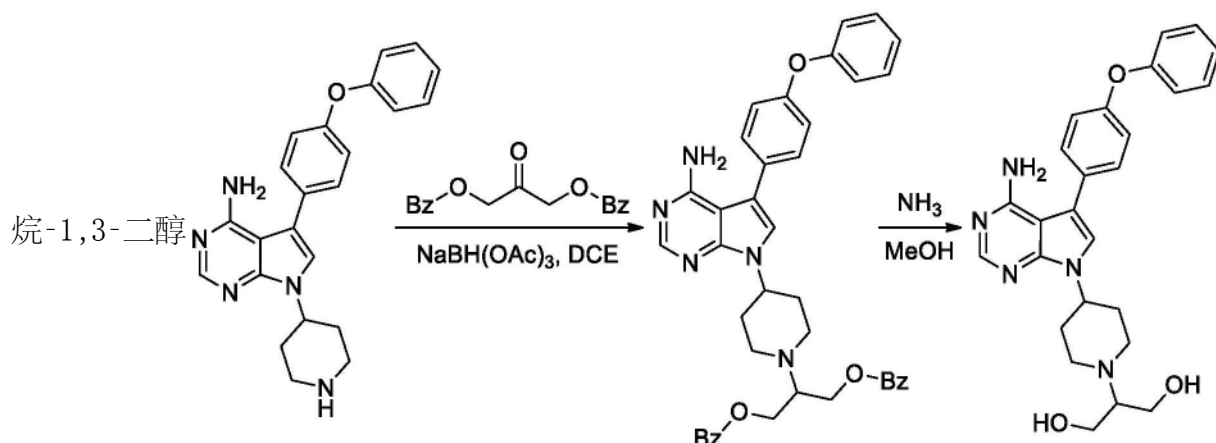
	实施例 156 1-(4-(4-氨基-7-((2'S)-2'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲	LCMS: 经计算的精确质量=571.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 571.9.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.39 (br. s., 1 H) 9.78 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 9.03 (d, J=9.13 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=8.86 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 7.63 (m, J=8.33 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.43 (m, J=8.33 Hz, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 3.64 (d, J=10.21 Hz, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 3.33 (br. s., 3 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 3 H) 2.00 (dd, J=14.91, 7.39 Hz, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.61 - 1.77 (m, 1 H) 1.27 - 1.32 (m, 12 H)。
	实施例 157 (4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-[1,4'-二哌啶]-2'-基)甲醇	LCMS: 经计算的精确质量=498.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 499.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.47 (br. s., 1 H) 9.05 (d, J=9.40 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=9.40 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=8.06 Hz, 4 H) 4.94 - 5.13 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 4 H) 3.54 (dd, J=11.55, 5.64 Hz, 1 H) 3.47 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 3.03 (d, J=11.01 Hz, 1 H) 2.39 - 2.49 (m, 1 H) 2.29 (d, J=11.01 Hz, 3 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 1.68 - 1.84 (m, 1 H)。

[0683]

	实施例 158 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-[1,4'-二哌啶]-2'-甲酸甲酯	LCMS: 经计算的精确质量=526.4; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 527.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.70 (br. s., 1 H) 9.66 (br. s., 1 H) 9.45 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.50 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.19 (t, J=7.39 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 4 H) 5.06 (br. s., 1 H) 4.31 (d, J=11.01 Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 3.51 - 3.68 (m, 3 H) 3.39 (br. s., 2 H) 3.02 (t, J=12.49 Hz, 1 H) 2.64 (d, J=11.55 Hz, 1 H) 2.46 (br. s., 2 H) 2.28 (d, J=11.01 Hz, 3 H) 1.83 - 2.04 (m, 2 H)。
	实施例 159 7-(1-(3-氨基环己基)哌啶-4-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS: 经计算的精确质量=482.3; 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 483.4; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 10.32 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br. s., 2H), 7.40 - 7.49 (m, 5H), 7.31 (br. s., 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 5H), 5.00 (br. s., 1H), 3.70 (br. s., 2H), 3.50 - 3.58 (m, 4H), 2.54 (br. s., 2H), 2.41 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.21 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 1H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 1.77 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 4H)。
	实施例 160 7-(1'-甲基-[1,3'-二哌啶]-4-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LC-MS: 经计算的精确质量=482.3, 实验值[M+H]⁺ (ESI) = 483.3; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.39 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 - 7.20 (m, 6H), 3.07 (br. s., 3H), 2.98 (br. s., 3H), 2.18 (br. s., 5H), 1.92 - 2.07 (m, 9H), 1.88 (br. s., 1H)。

[0684] 实施例161

[0685] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)丙



[0686] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯

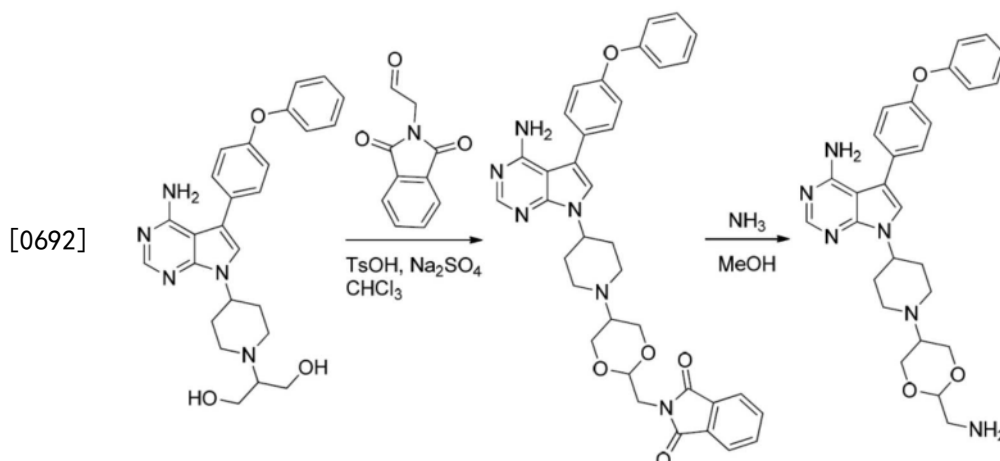
[0687] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(800mg, 2.07mmol)及2-氧代丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(1.23g, 4.15mmol)在DCE(8mL)中的溶液在50℃下在N₂氛围下搅拌2小时。在将其冷却至室温之后,逐份添加NaBH(OAc)₃(1.3g, 6.22mmol),在室温下在N₂氛围下搅拌混合物整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤,向滤液添加饱和NaHCO₃,用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥。浓缩以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱(2-5%MeOH/DCM)来纯化获得呈白色固体状的产物(150mg, 10.8%)。LCMS:经计算的精确质量=667.28;实验值[M+H]⁺(ESI)=667.71。

[0688] 2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)丙烷-1,3-二醇

[0689] 将2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)丙烷-1,3-二基二苯甲酸酯(150mg, 0.22mmol)溶解于7.0N NH₃/MeOH(10mL)中的溶液在30℃下搅拌3天。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其浓缩且通过快速柱色谱(5-10% MeOH/DCM)来纯化以获得呈白色固体状的产物(75mg, 72.5%产率)。LCMS:经计算的精确质量=459.23;实验值[M+H]⁺(ESI)=459.8; ¹H NMR(DMSO-d₆) δppm: 8.13(s, 1H), 7.38-7.49(m, 5H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.06-7.12(m, 4H), 6.12(br.s., 1H), 4.55(t, J=12.1Hz, 1H), 4.29(br.s., 2H), 3.43-3.57(m, 4H), 2.97(d, J=10.7Hz, 2H), 2.67(t, J=11.4Hz, 2H), 2.55-2.62(m, 1H), 1.98-2.06(m, 2H), 1.87(d, J=10.7Hz, 2H)。

[0690] 实施例162

[0691] 7-(1-(2-(氨基甲基)-1,3-二噁烷-5-基)哌啶-4-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



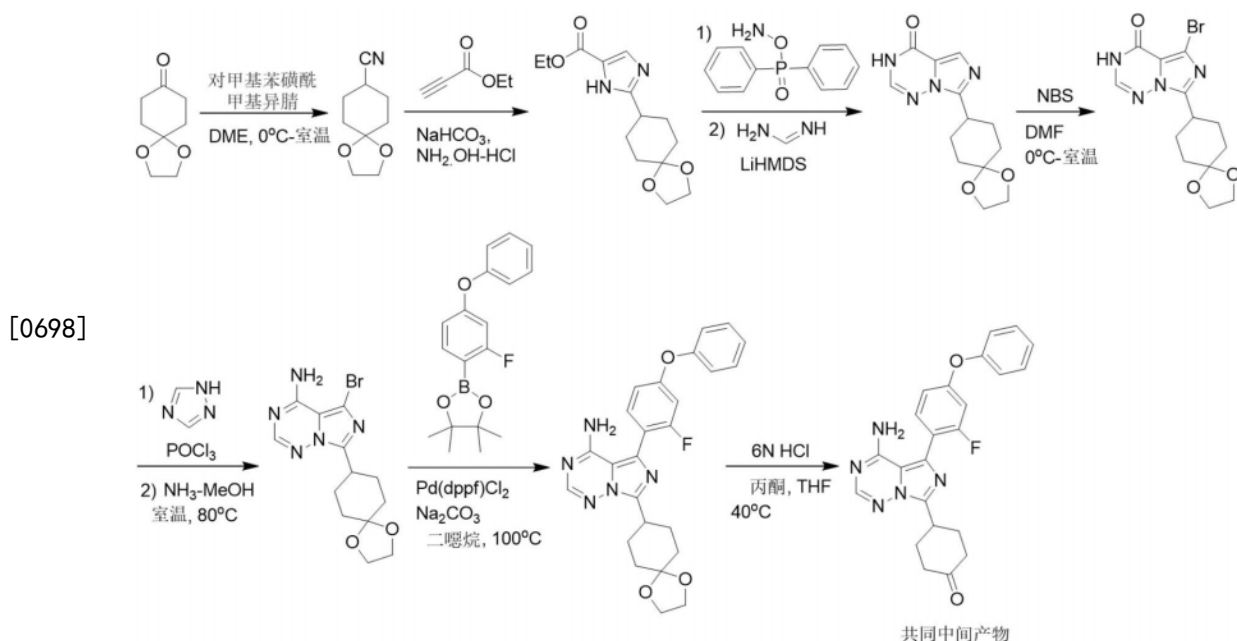
[0693] 2-((5-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-1,3-二噁烷-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0694] 向2-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)丙烷-1,3-二醇(100mg, 0.218mmol)及2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙醛(411mg, 2.17mmol)在氯仿(5mL)中的溶液中添加无水 Na_2SO_4 (927mg, 6.53mmol)及对甲苯磺酸单水合物(414mg, 2.17mmol)。使混合物回流整夜。随后将其冷却至室温并添加饱和 NaHCO_3 , 用DCM(25mL×3)萃取。将有机层浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱(3-7% MeOH/DCM)来纯化以获得呈白色固体状的产物30mg, 21.8%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=510.31; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=511.3。

[0695] 7-(1-(2-(氨基甲基)-1,3-二噁烷-5-基)哌啶-4-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0696] 将2-((5-(4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-1,3-二噁烷-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(30mg, 0.048mmol)在7.0N NH_3/MeOH (20mL)中的溶液在30℃下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其浓缩并prep-TLC(MeOH:DCM=40:3)以获得呈白色固体状的产物(7mg, 29%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=500.25; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=500.81; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.14(s, 1H), 7.40-7.52(m, 5H), 7.16(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10(t, $J=6.9\text{Hz}$, 4H), 6.14(br.s., 1H), 4.76(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.59(br.s., 1H), 4.13(br.s., 1H), 3.70-3.81(m, 1H), 3.58(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.49(d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.17(s, 3H), 3.04(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.98(m, 2H), 2.57-2.73(m, 1H), 1.88-2.10(m, 4H), 1.75(s, 1H)。

[0697] 4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮



[0699] 2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯

[0700] 向 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (447g, 6.42mol) 在水 (700mL) 中的溶液中逐份添加 NaHCO_3 (787g, 9.41mol)。继而添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈 (716g, 4.28mol) 及EtOH (7L)。将混合物在室温下搅拌1小时,随后将其加热至80℃持续22小时。随后将其冷却至室温且添加丙炔酸乙酯 (660g, 6.73mol)。将反应物加热至80℃持续7.5小时。在将其冷却至室温之后,将反应物过滤且浓缩滤液并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤且浓缩以得到橙色固体 (1.4kg)。添加二苯醚 (7kg) 且将反应物加热至200℃持续2小时。将混合物冷却至室温且添加PE (21L)。在将其过滤之后获得黑色粗产物 (2kg), 将该黑色粗产物通过快速柱色谱 (EtOAc 100%) 来纯化以得到呈黄色固体状的产物 (850g, 62% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.63 (s, 1H), 4.34 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.90-4.02 (m, 5H), 2.89 (br. s., 1H), 2.09 (dd, $J=13.2, 3.2\text{Hz}$, 2H), 1.86 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0701] 7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

[0702] 向2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (312g, 1.11mol) 在DMF (5L) 中的经冰浴冷却溶液逐滴添加LiHMDS (1.0M, 1.11L, 1.11mol)。将混合物搅拌2小时,随后添加氨基磷酸二苯酯 (260g, 1.11mol)。将反应混合物在室温下搅拌整夜。添加DCM且将混合物过滤。将滤液部分浓缩以得到DMF溶液。乙酸甲脒 (1.16kg, 11.1mol) 且添加乙醇 (5L)。在 N_2 氛围下将反应物加热至85℃2天。将反应物加热至100℃持续3.5小时。将混合物浓缩以获得1kg粗产物,该粗产物通过快速柱色谱 (MeOH/DCM, 0至10%梯度) 来纯化以获得呈浅黄色蜡状物的粗产物 (255g), 其未经进一步纯化即使用。LC-MS: 经计算的精确质量: 276.12; 实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI) = 277.1。

[0703] 5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

[0704] 向7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (100g, 0.362mol) 在DMF (1.25L) 中的经冰浴冷却溶液逐份添加NBS (77.3g, 0.434mol)。将反应混合物在室温下搅拌整夜。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。通过添加1L水

来淬灭反应物。将固体过滤且用水(200mL×3)洗涤。将白色固体在减压下干燥以得到白色粉末产物(98g,76.2%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:354.03;实验值[M+H]⁺(ESI)=355.13;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:11.85(br.s.,1H),7.90(s,1H),3.83-3.92(m,4H),3.17(ddd,J=10.8,6.6,4.3Hz,1H),1.81-1.90(m,3H),1.73-1.81(m,3H),1.56-1.65(m,2H)。

[0705] 5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0706] 向1H-1,2,4-三唑(97g,1.4mol)在ACN(1.5L)中的经冰浴冷却悬浮液逐滴添加POCl₃(64g,0.42mol),随后在室温下添加Et₃N(170g,1.68mol)及5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(50g,0.14mol)。将反应物在室温下搅拌6小时。在减压下移除溶剂。添加于MeOH中的NH₃(7.0N,1L)且将反应物加热至80℃持续1小时,且随后在室温下整夜。将其过滤且使残余物悬浮于水及NaOH水溶液中。过滤之后,获得浅黄色固体产物(141g,82%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:353.05;实验值[M+H]⁺(ESI)=354.2。

[0707] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0708] 将5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(40g,0.11mol)、2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(48g,0.127mol)、Pd(dppf)Cl₂(8g,0.011mmol)、Na₂CO₃(35g,0.33mol)、700mL的1,4-二噁烷(含有10%水)的混合物加热至100℃整夜。将混合物冷却至室温,过滤且浓缩,将残余物用DCM及H₂O(1L)萃取,干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM,0至2%梯度)来纯化以获得黄色固体产物(42g,81%产率)。

[0709] LC-MS:经计算的精确质量:461.19;实验值[M+H]⁺(ESI)=462.1。

[0710] 4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮

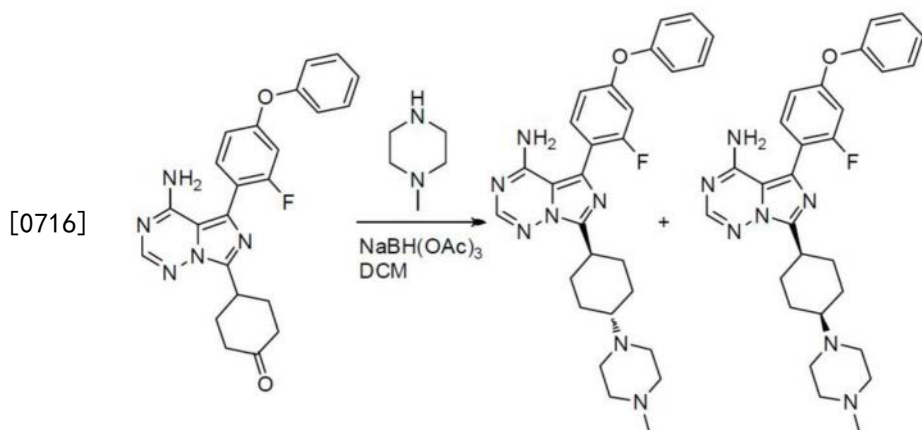
[0711] 向5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(42g,0.091mol)在丙酮(400mL)及THF(800mL)中的溶液中添加6N HCl(400mL)。将反应物在40℃下搅拌5小时。将混合物冷却至室温且用NaOH水溶液中和。在浓缩之后,将残余物用DCM(300mL×3)萃取。将有机层用水洗涤,干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱来纯化以获得黄色固体产物(14g,36.8%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:417.16;实验值[M+H]⁺(ESI)=418.31。

[0712] 实施例163

[0713] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺及

[0714] 实施例164

[0715] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[0717] 向圆底烧瓶添加4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮(150mg,0.36mmol)、1-甲基哌嗪(180mg,1.8mmol)、DCM(30mL)及4 Å分子筛。在室温下搅拌混合物15min,逐份添加NaBH(OAc)₃(156mg,0.72mol)。将反应物在室温下搅拌3小时。再逐份添加NaBH(AcO)₃(156mg,0.72mol)。将反应物在室温下搅拌3.5小时。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。随后将其过滤且用DCM萃取。将有机层浓缩且将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM,0至10%)来纯化以获得呈浅黄色固体状的5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(10mg,5.5%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:501.27;实验值[M+H]⁺(ESI)=502.2;¹H NMR(DMSO-d₆) δppm:7.89(s,1H),7.41-7.53(m,3H),7.15-7.25(m,3H),6.97(dd,J=11.1,2.4Hz,1H),6.91(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),3.12-3.20(m,1H),2.63-2.78(m,2H),2.60(br.s.,2H),2.53-2.57(m,1H),2.21-2.44(m,5H),1.94-2.16(m,4H),1.91(br.s.,2H),1.59-1.74(m,2H),1.42(br.s.,2H),1.34(d,J=7.3Hz,1H);及5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(40mg,22%产率);¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.79(s,1H),8.16(s,1H),7.89(s,1H),7.54-7.43(m,3H),7.23(t,J=7.4Hz,1H),7.20-7.15(m,2H),6.96(ddd,J=10.8,9.8,2.3Hz,2H),3.42(s,1H),2.99(s,4H),2.67(s,3H),2.27(d,J=47.5Hz,4H),2.13-1.93(m,4H),1.72(s,2H),1.59(s,2H)。

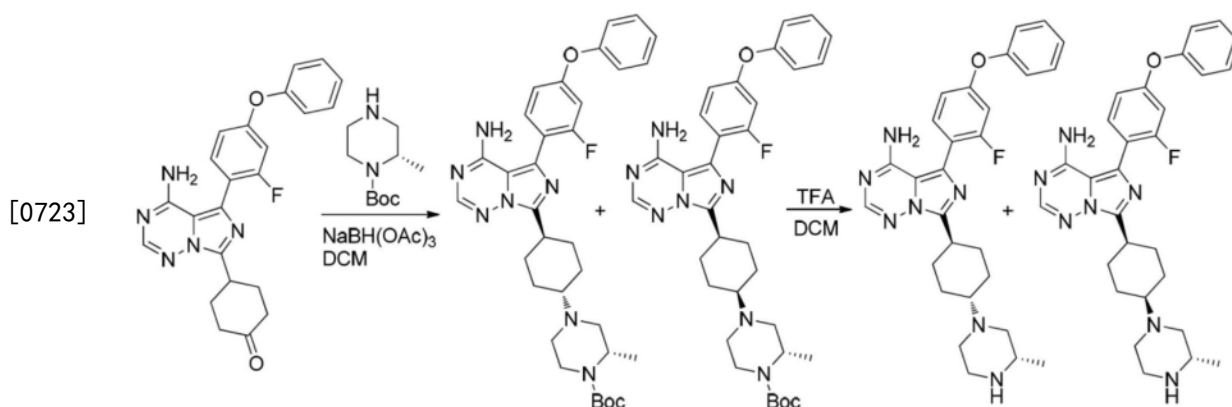
[0718] 实施例165

[0719] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0720] 及

[0721] 实施例166

[0722] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[0724] 4-((反式)-4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯

[0725] 及

[0726] 4-((顺式)-4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯

[0727] 向4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮(250mg, 0.60mmol)与(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg, 1.2mmol)在DCM(30mL)中的混合物添加4A分子筛。在室温下搅拌混合物2小时,随后逐份添加NaBH(OAc)₃(31.67g, 0.50mol)。将反应物在室温下搅拌整夜。将反应物通过饱和NaHCO₃水溶液淬灭。随后将其过滤且用DCM萃取。收集并浓缩有机层。将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 0至5%梯度)来纯化以获得两种呈白色固体状的产物的混合物(300mg, 83%产率)。

[0728] LC-MS:经计算的精确质量:601.32;实验值[M+H]⁺(ESI)=602.1。

[0729] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

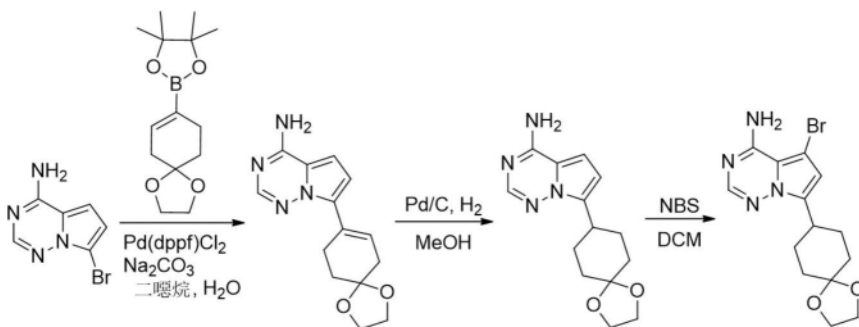
[0730] 及

[0731] 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

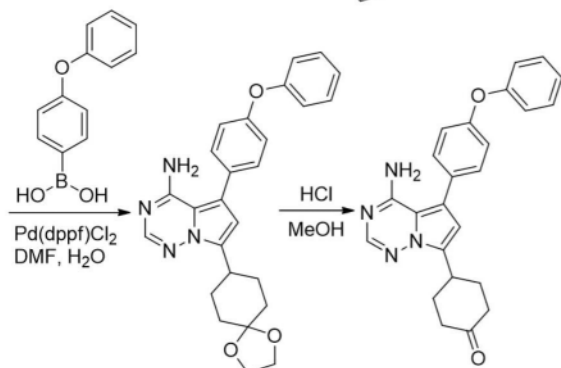
[0732] 向4-(4-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(300mg, 0.50mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌混合物3小时,其后将其浓缩。添加饱和NaHCO₃水溶液及DCM并萃取。收集有机层且干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(MeOH/DCM, 0至10%梯度)来纯化以获得5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(25mg, 10%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:501.27;实验值[M+H]⁺(ESI)=502.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.31(br.s., 1H), 7.89(s, 1H), 7.42-7.52(m, 3H), 7.15-7.26(m, 3H), 6.98(dd, J=11.1, 2.4Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 3.18(d, J=12.5Hz, 3H), 2.95(br.s., 3H), 2.20-2.35(m, 2H), 2.08(d, J=12.9Hz, 2H), 1.89(d, J=9.6Hz, 2H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.43(d, J=12.0Hz, 2H), 1.19(d, J=6.5Hz, 3H);及5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 60%产率):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.74(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.23(t, J=7.4Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 6.96(ddd, J=10.9, 9.8,

2.4Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0733] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己-1-酮



[0734]



[0735] 7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0736] 将7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.6g, 2.82mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(0.9g, 3.38mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.2g, 0.28mmol)及Na₂CO₃(0.9g, 8.46mmol)在含10%水的1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在100℃下搅拌整夜。将混合物冷却至室温,过滤且浓缩滤液。将粗产物通过快速柱色谱(PE: EtOAc=1:1)来纯化以获得呈黄色固体状的产物(400mg, 52%产率)。LCMS:经计算的精确质量=272.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=273.0。

[0737] 7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0738] 向7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(400mg, 1.47mmol)在MeOH/EtOAc(100mL)中的混合物添加Pd(80mg, 10%在活性碳中)。在室温下在H₂氛围下搅拌混合物整夜。随后过滤,浓缩滤液以获得呈黄色固体状的产物(290mg, 72%产率)。LCMS:经计算的精确质量=274.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=275.2。

[0739] 5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0740] 向7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(290mg, 1.06mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加NBS(226mg, 1.27mmol)。在室温下搅拌混合物2.5小时。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,用DCM萃取,干燥并浓缩。通过快速柱色谱(PE: EtOAc=2:1)纯化残余物以获得呈浅黄色固体状的产物(250mg, 67%)。LCMS:经计算的精确质量=352.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=353.1。

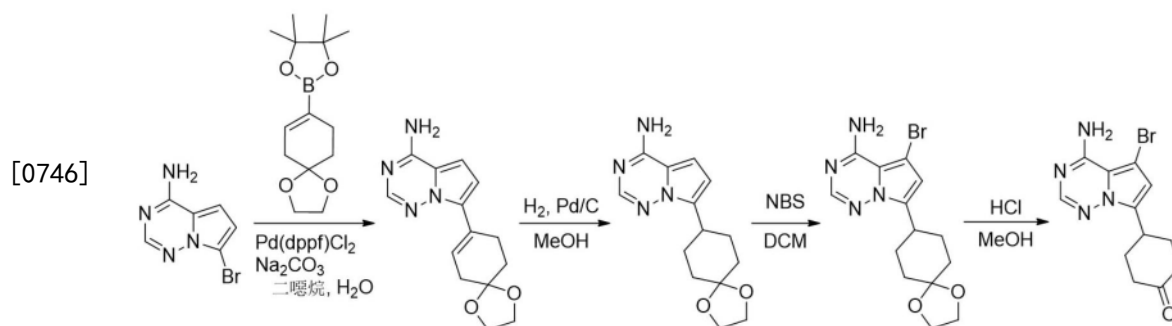
[0741] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0742] 将5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(230mg, 0.65mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(418mg, 1.95mmol)、Pd(dppf)Cl₂(95mg, 0.13mmol)及Na₂CO₃(276mg, 2.6mmol)在含10%水的1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下搅拌整夜。将混合物冷却至室温,过滤且浓缩滤液。将粗产物通过快速柱色谱(PE:EtOAc=1:1)来纯化以获得呈黄色固体状的产物(125mg, 42%产率)。LCMS:经计算的精确质量=442.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=443.1。

[0743] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己-1-酮

[0744] 将5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(120mg, 0.27mmol)在THF(2mL)、丙酮(5mL)及6.0N HCl(1mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。随后用NaOH水溶液淬灭且用DCM萃取、干燥、浓缩以获得呈淡黄色固体状的粗产物(95mg, 88%产率)。LCMS:经计算的精确质量=398.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=399.1。

[0745] 4-(4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮



[0747] 7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0748] 将7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(1.6g, 7.5mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(2.4g, 9.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(550mg, 0.75mmol)及Na₂CO₃(2.4g, 22.5mmol)在二噁烷-H₂O(50mL-5mL)中的混合物在100℃下在Ar氛围下加热整夜。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且用DCM(200mL×4)萃取。浓缩有机层。将粗产物通过快速柱色谱(PE:EA=1:1)来纯化以得到产物(900mg, 36.7%产率)。LCMS:经计算的精确质量=272.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=272.8。

[0749] 7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0750] 将7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(900mg, 3.3mmol)及Pd/C(180mg)在MeOH-EtOAc(200mL)中的混合物在气囊下氢化整夜。将反应混合物经由硅藻土过滤,用(DCM/MeOH=10/1)洗涤。浓缩滤液以得到呈淡黄色固体状的产物(900mg, 99%产率)。LCMS:经计算的精确质量=274.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=274.8。

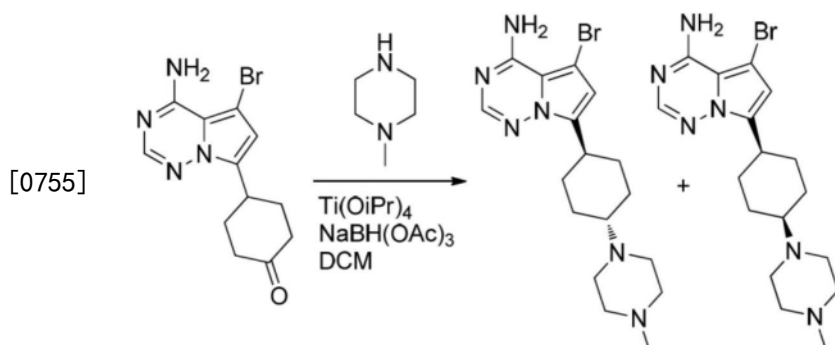
[0751] 5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0752] 向7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(900mg, 3.3mmol)在DCM(200mL)中的混合物添加NBS(700mg, 3.9mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。将反应混合物用NaHCO₃淬灭,用DCM萃取,干燥并浓缩以得到粗产物(1.15g),其未经进一步纯化即使用。LCMS:经计算的精确质量=452.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=452.8。

[0753] 4-(4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮

[0754] 向5-溴-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(1.1g, 3.1mmol)在THF(25mL)及丙酮(25mL)中的悬浮液中添加6N HCl(10mL)。将反应物在50

℃下加热2小时。将其用NaHCO₃水溶液中和,用DCM萃取,干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱(PE:EA=1:1)来纯化以得到产物(600mg,62.6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=308.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=308.8。



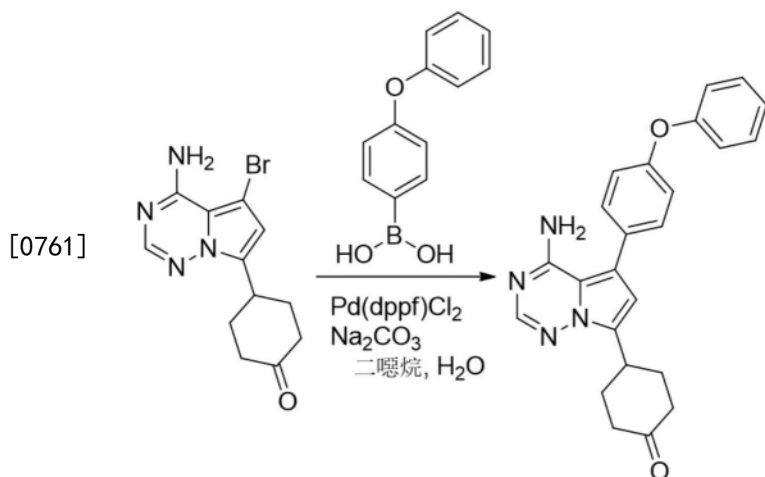
[0756] 5-溴-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0757] 及

[0758] 5-溴-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0759] 将4-(4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮(200mg,0.67mmol)、1-甲基哌嗪(134mg,1.34mmol)、四异丙醇钛(758mg,2.67mmol)在DCM(30mL)中的混合物在室温下搅拌。在2小时搅拌之后,添加参(乙酰氧基)硼氢化钠(560mg,2.67mmol)。将其在室温下搅拌16小时,随后将其用DCM稀释。随后添加NaHCO₃溶液。过滤混合物。将有机层干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物以得到呈白色固体状的5-溴-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(80mg,30%产率)及呈浅黄色固体状的5-溴-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(60mg,22%产率)。

[0760] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮



[0762] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮

[0763] 将4-(4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮(60mg,0.19mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸(82g,0.38mmol)、Pd(dppf)Cl₂(14mg,0.019mmol)及Na₂CO₃(41mg,0.38mmol)在二噁烷-H₂O(10mL-1mL)中的混合物在85℃下在Ar氛围下加热2小时。在冷却至

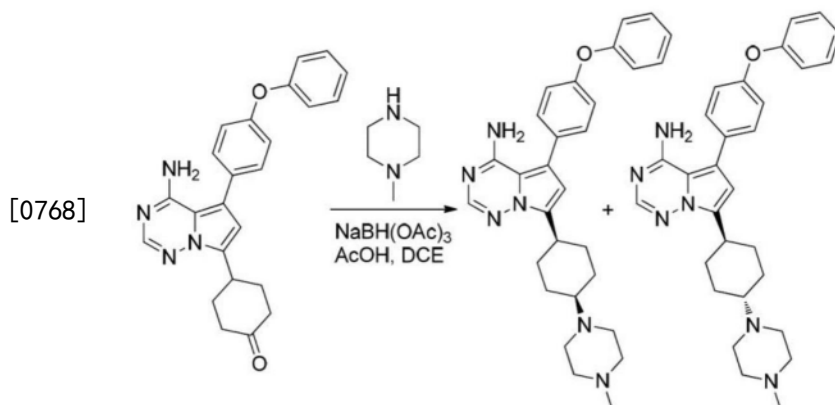
室温之后,将反应混合物浓缩且用DCM (50mL×4) 萃取。将有机层浓缩且通过快速柱色谱 (PE:EA=6:1) 来纯化以得到呈浅黄色固体状的产物 (60mg, 79% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=398.1; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 398.9。

[0764] 实施例167

[0765] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺及

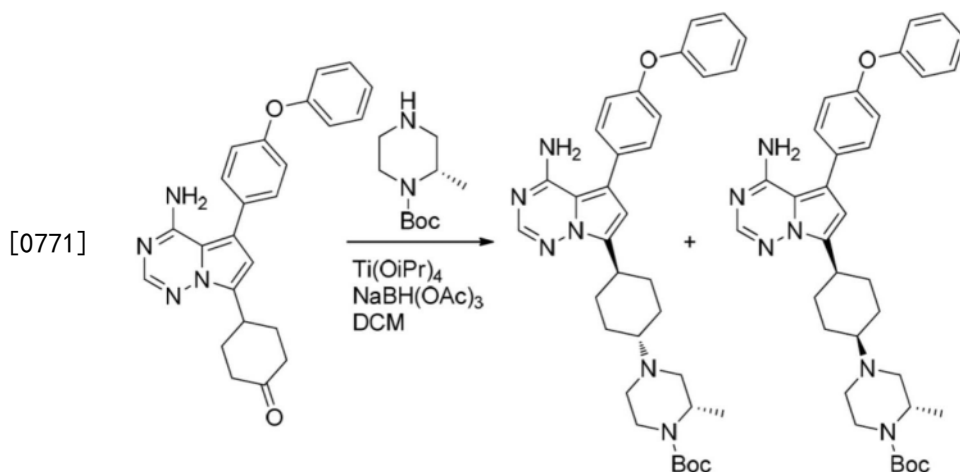
[0766] 实施例168

[0767] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[0769] 将4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己-1-酮 (90mg, 0.22mmol)、1-甲基哌嗪 (110mg, 1.1mmol) 在含AcOH (2滴) 的1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的混合物在室温下在N₂氛围下搅拌1小时。随后逐份添加NaBH(OAc)₃ (370mg, 1.76mmol)。在室温下在N₂氛围下搅拌混合物3小时。经由TLC及LCMS监测反应直至起始材料完全耗尽为止。随后将其过滤并浓缩,将粗产物经由快速 (1-10% MeOH/DCM) 纯化以获得呈无色固体状的7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (28mg, 26% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=442.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 443.1; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.38-7.51 (m, 4H), 7.17 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.9, 3.7Hz, 4H), 6.54 (br.s., 1H), 2.67 (br.s., 3H), 2.32 (br.s., 5H), 1.88 (br.s., 5H), 1.75 (br.s., 3H), 1.58 (br.s., 2H); 及呈无色固体状的7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (25mg, 23% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量=442.2; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 443.1; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.17 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.4Hz, 4H), 6.50 (s, 1H), 3.04 (d, J=7.9Hz, 1H), 2.58 (br.s., 3H), 2.33 (br.s., 4H), 2.18-2.28 (m, 4H), 2.13 (d, J=11.6Hz, 3H), 1.92 (br.s., 2H), 1.37-1.56 (m, 4H)。

[0770] 7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

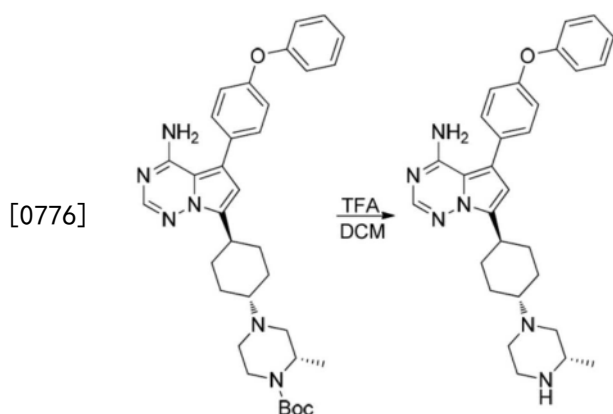


[0772] 4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯

[0773] 将4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己酮(50mg, 0.12mol)、(S)-叔丁基-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯(50mg, 0.24mol)及 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (142mg, 0.48mmol)在DCM(10mL)中的反应混合物在室温下搅拌2小时。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100mg, 0.48mol)。将其在室温下搅拌整夜。用MeOH淬灭。随后添加 NaHCO_3 水溶液及DCM,且将其过滤。将滤液用DCM萃取。收集有机层并浓缩。将残余物通过快速柱色谱(DCM:MeOH=10:1)来纯化以得到4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(25mg, 36%产率)。LCMS:经计算的精确质量=582.3;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=583.1;及呈白色固体状的4-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(21mg, 30%产率)。LCMS:经计算的精确质量=582.3;实验值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)=583.1。

[0774] 实施例169

[0775] 7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



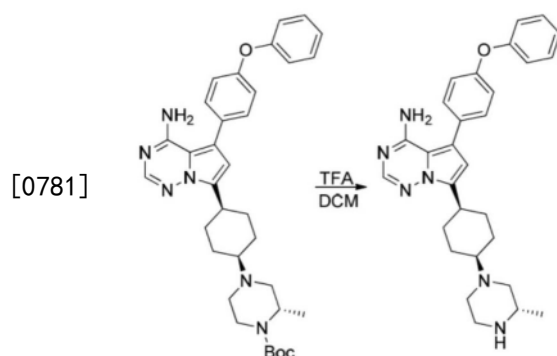
[0777] 7-((反式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0778] 向4-((反式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(25mg, 0.04mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(0.5mL)。将反应物在室温下搅拌3小时,随后将其浓缩,通过Prep-HPLC纯化残余物以

得到呈白色固体状的产物 (18mg, 93% 产率)。LCMS: 经计算的精确质量 = 482.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.1; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H) 7.41 (d, $J=8.54$ Hz, 2H) 7.31 (t, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.08 (t, $J=7.32$ Hz, 1H) 7.00 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.04 (d, $J=8.55$ Hz, 2H) 6.68 (s, 1H) 3.55-3.68 (m, 4H) 3.29-3.41 (m, 1H) 2.99 (t, $J=12.05$ Hz, 1H) 2.12-2.29 (m, 4H) 1.58-1.76 (m, 4H) 1.30-1.36 (m, 3H)。

[0779] 实施例170

[0780] 7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[0782] 7-((顺式)-4-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0783] 向4-((顺式)-4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁酯(21mg, 0.04mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将混合物蒸发且用DCM溶解,用 $NaHCO_3$ 溶液及水洗涤。将有机层干燥并在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(16mg, 82% 产率)。LC-MS: 经计算的精确质量: 482.3; 实验值 $[M+H]^+$ (ESI) = 483.7; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=15.3, 8.1$ Hz, 4H), 6.86 (s, 1H), 3.52 (d, $J=14.0$ Hz, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.95 (d, $J=19.6$ Hz, 7H), 1.37 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

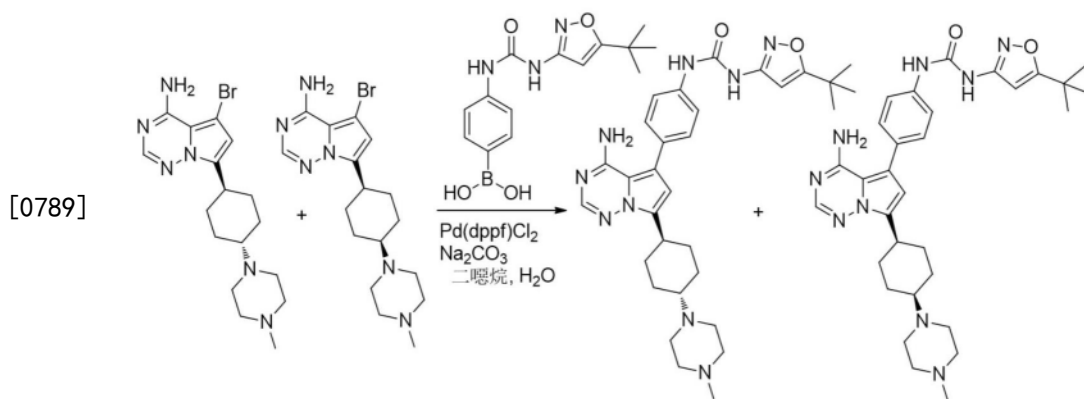
[0784] 实施例171

[0785] 1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)呋喃-3-基)脲

[0786] 及

[0787] 实施例172

[0788] 1-(4-(4-氨基-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)呋喃-3-基)脲

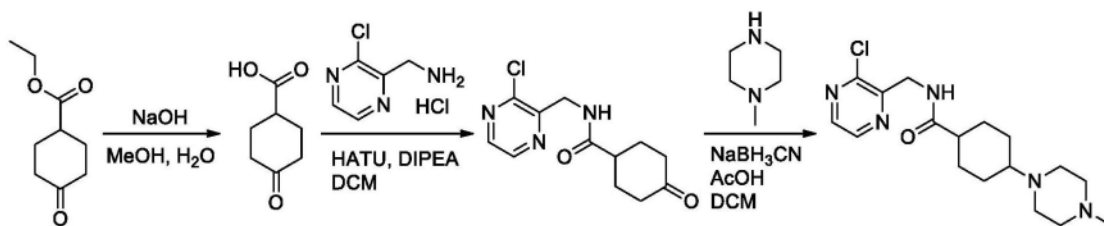


[0790] 将5-溴-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺与5-溴-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的混合物(80mg, 0.2mmol)、(4-(3-(5-(叔丁基)呋喃-3-基)脲基)苯基)硼酸(74mg, 0.24mmol)、碳酸钠(64mg, 0.6mmol)及Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.04mmol)在二噁烷-H₂O(10mL-1mL)的混合物在100℃下在惰性氛围下加热3小时。将反应物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM中,用水洗涤、干燥、蒸发且通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到呈白色固体状的1-(4-(4-氨基-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)呋喃-3-基)脲(5mg, 4%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:571.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=572.3;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.82(s, 1H), 7.61(d, J=8.5Hz, 2H), 7.45(d, J=8.5Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.20(s, 2H), 2.78(d, J=65.6Hz, 10H), 2.42(s, 3H), 2.28(d, J=10.8Hz, 3H), 2.14(d, J=10.2Hz, 2H), 1.68-1.50(m, 5H), 1.38(s, 10H);及呈白色固体状的1-(4-(4-氨基-7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)呋喃-3-基)脲(21mg, 18%产率)。LC-MS:经计算的精确质量:571.3;实验值[M+H]⁺(ESI)=572.3;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.70(s, 1H), 7.50(d, J=8.5Hz, 2H), 7.34(d, J=8.5Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.37(s, 1H), 2.72(s, 8H), 2.40(s, 4H), 2.07(s, 2H), 1.82-1.67(m, 6H), 1.26(s, 9H)。

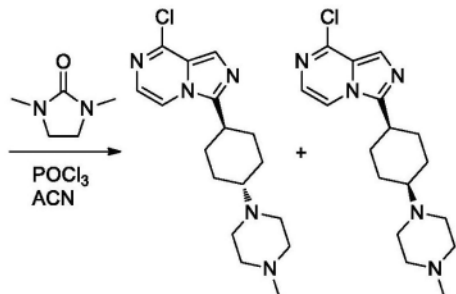
[0791] 8-氯-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

[0792] 及

[0793] 8-氯-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪



[0794]



[0795] N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-氧代环己基甲酰胺

[0796] 向在4-氧代环己烷甲酸(0.7g, 3.9mmol)及TEA(1.1mL, 7.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(1.77g, 4.67mL)及(3-氯吡啶-2-基)甲胺(1.77g, 4.67mmol)。在将反应物在室温下搅拌18小时,随后将其用水(20mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。收集有机层且用盐水(20mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。在浓缩之后将粗产物通过快速柱色谱(EA 100%)来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(680mg, 65%产率)。LCMS:经计算的精确质量=267.08;实验值[M+H]⁺(ESI)=268.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.63(d, J=2.42Hz, 1H), 8.50(t, J=5.24Hz, 1H), 8.44(d, J=2.42Hz, 1H), 4.53(d, J=5.37Hz, 2H), 2.72(tt, J=3.59, 10.64Hz, 1H), 2.34-2.45(m, 2H), 2.23-2.33(m, 2H), 2.05(dd, J=3.76, 13.16Hz, 2H), 1.73-1.88(m, 2H)。

[0797] N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己甲酰胺

[0798] 在0℃下在N₂氛围下向N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-氧代环己基甲酰胺(2.2g, 8.1mmol)、1-甲基哌嗪(1.2g, 10.6mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加NaBH₃CN(1023mg, 16.2mmol)及AcOH(292mg, 4.87mmol)。将反应物在20℃下搅拌3小时。将反应物通过NaHCO₃溶液(20mL)淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤且经Na₂SO₄干燥。在将其浓缩之后将粗产物通过快速柱色谱(DCM:MeOH=100:1至5:1)来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(1.4g, 60%产率)。LCMS:经计算的精确质量=351.18;实验值[M+H]⁺(ESI)=352.0。

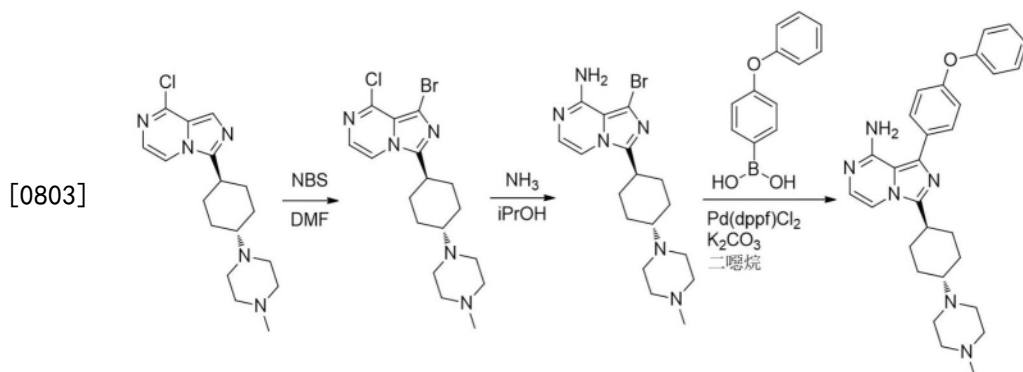
[0799] 8-氯-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

[0800] 在0℃下在N₂氛围下向N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己甲酰胺(1.4g, 4mmol)在ACN(30mL)中的溶液中逐滴添加DMI(1.37g, 12mmol)及POCl₃(2.5g, 16mmol)。将反应物在回流下搅拌3小时。将其用NH₃·H₂O(20mL)及冰小心地淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤且经Na₂SO₄干燥。在将其浓缩之后,将粗产物通过快速柱色谱(DCM:MeOH=100:1-10:1)来纯化以得到8-氯-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(240mg, 18%产率)。LCMS:经计算的精确质量=333.17;实验值[M+H]⁺(ESI)=334.1及8-氯-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(340mg, 25%产率)。LCMS:经计算的精确质量=333.17;实验值[M+H]⁺(ESI)=

334.1。

[0801] 实施例173

[0802] 3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0804] 1-溴-8-氯-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

[0805] 在20℃下在N₂氛围下向8-氯-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(240mg, 0.72mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加NBS(192mg, 1.08mmol)。随后将反应物在回流下搅拌3小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。将反应物通过NaHCO₃(20mL)淬灭且用DCM(20mL×3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩以得到呈黄色固体状的所需产物(300mg, 98%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:经计算的精确质量=411.08;实验值[M+H]⁺(ESI)=412.1。

[0806] 1-溴-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0807] 在密封管中向1-溴-8-氯-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(300mg, 0.70mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加NH₃·H₂O(10mL)。随后将反应物在120℃下搅拌48小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料接近耗尽。将其用EA(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩且通过硅胶色谱(DCM:MeOH=100:1-10:1)来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(100mg, 34%产率)。

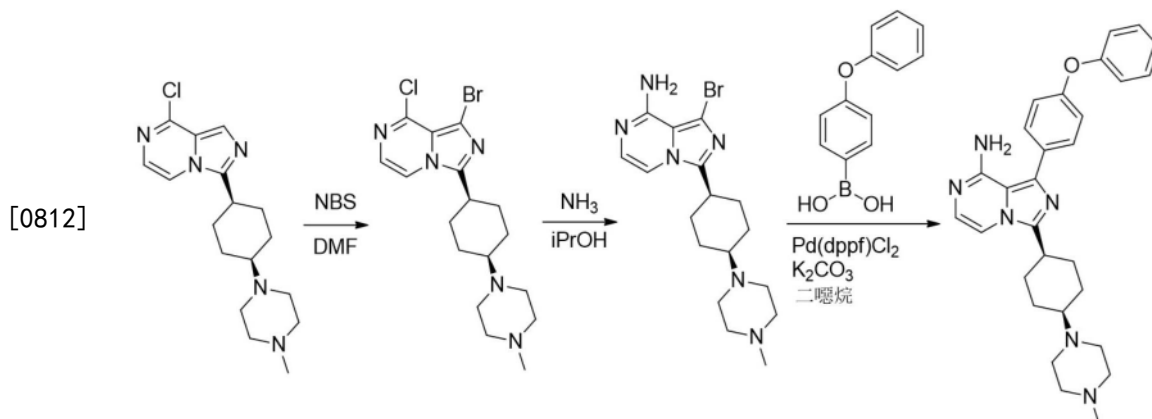
[0808] 3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0809] 将1-溴-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(100mg, 0.25mmol)及4-苯氧基苯基硼酸(65mg, 0.30mmol)、Na₂CO₃(81mg, 0.76mmol)及Pd(dppf)Cl₂(37mg, 0.05mmol)在THF(15mL)及水(3mL)中的悬浮液在80℃下在N₂氛围下搅拌3小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。将反应物在真空中浓缩且通过快速柱色谱(PE:EA=10:1-3:1)及Prep-HPLC来纯化以得到呈白色固体状的所需产物(26mg, 22%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.28;实验值[M+H]⁺(ESI)=483.3; ¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 7.74(d, J=5.72Hz, 1H), 7.62(d, J=8.47Hz, 2H), 7.41(t, J=7.78Hz, 2H), 7.19(t, J=7.32Hz, 1H), 7.15(d, J=8.47Hz, 2H), 7.10(d, J=8.24Hz, 2H), 6.99(d, J=5.49Hz, 1H), 3.35(s, 1H), 3.32(br.s., 4H), 3.18(t, J=11.79Hz, 1H), 2.71(br.s., 3H), 2.15(d, J=9.84Hz, 4H), 1.85(q, J=12.05Hz, 2H), 1.58-1.70(m, 2H), 1.26-1.37(m, 2H)。

[0810] 实施例174

[0811] 3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡

嗪-8-胺



[0813] 1-溴-8-氯-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

[0814] 在20℃下在N₂氛围下向8-氯-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(200mg,0.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加NBS(128mg,0.72mmol)。随后将反应物在回流下搅拌3小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。将反应物通过NaHCO₃溶液(20mL)淬灭,用DCM(20mL×3)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩以得到呈黄色固体状的所需产物(240mg,98%,产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:经计算的精确质量=411.08;实验值[M+H]⁺(ESI)=412.1。

[0815] 1-溴-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

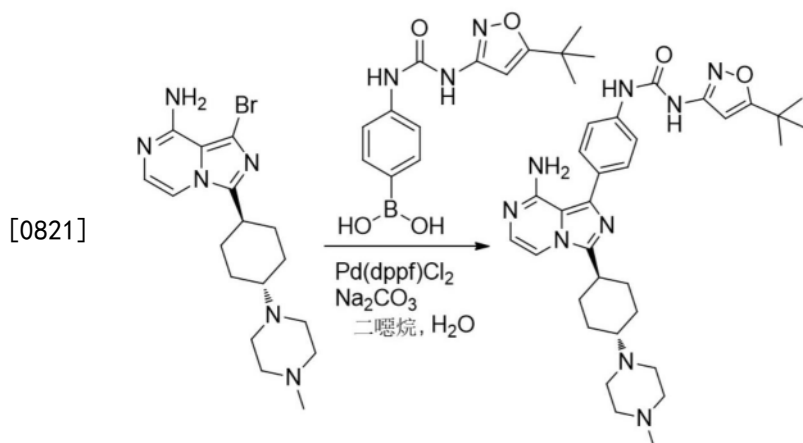
[0816] 在密封管中向1-溴-8-氯-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(190mg,0.46mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加NH₃·H₂O(10mL)。随后将反应物在120℃下搅拌48小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料接近耗尽。将其用EA(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(DCM:MeOH=100:1-10:1)来纯化以得到呈黄色固体状的所需产物(160mg,80%产率)。

[0817] 3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-1-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0818] 将1-溴-3-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(160mg,0.4mmol)及4-苯氧基苯基硼酸(100mg,0.48mmol)、Na₂CO₃(128mg,1.2mmol)及Pd(dppf)Cl₂(60mg,0.08mmol)在THF(15mL)及水(3mL)中的悬浮液在80℃下在N₂氛围下搅拌3小时。通过LC-MS及TLC检测,起始材料耗尽。将反应物在真空中浓缩且通过快速柱色谱用(PE:EA=10:1-3:1)洗脱及Prep-HPLC来纯化以得到呈白色固体状的所需产物(40mg,40%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.28;实验值[M+H]⁺(ESI)=483.3;¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δppm:7.76(d,J=5.95Hz,1H),7.69(d,J=8.47Hz,2H),7.42(t,J=7.90Hz,2H),7.20(t,J=7.32Hz,1H),7.15(d,J=8.47Hz,2H),7.11(d,J=8.01Hz,2H),6.97(d,J=5.95Hz,1H),3.31-3.60(m,9H),3.21(br.s.,1H),2.90(s,3H),2.17-2.29(m,4H),1.88-2.06(m,4H)。

[0819] 实施例175

[0820] 1-(4-(8-氨基-3-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)脲



[0822] 将5-溴-7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(60mg, 0.153mmol)、(4-(3-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)苯基)硼酸(70mg, 0.23mmol)、Pd(dppf)Cl₂(11mg, 0.015mmol)及Na₂CO₃(49mg, 0.459mmol)在二噁烷-H₂O(10:1, 22mL)中的混合物加热至80℃。搅拌反应混合物2小时。TLC(MeOH:DCM=1:10)展示起始材料完全耗尽。在真空中蒸发溶剂。将残余物用DCM(100mL)萃取。将经合并的有机层用1M NaOH(200mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC纯化以得到呈白色固体状的产物(16mg, 18%产率)。LCMS: 经计算的精确质量=574.3, 实验值[M+H]⁺(ESI)=575.3; ¹H NMR(DMSO-d₆) δppm: 9.82(s, 1H), 9.36(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.56-7.67(m, 4H), 7.10-7.12(m, 1H), 6.52(s, 1H), 3.05-3.25(m, 5H), 1.50-2.25(m, 8H), 1.30(s, 12H)。

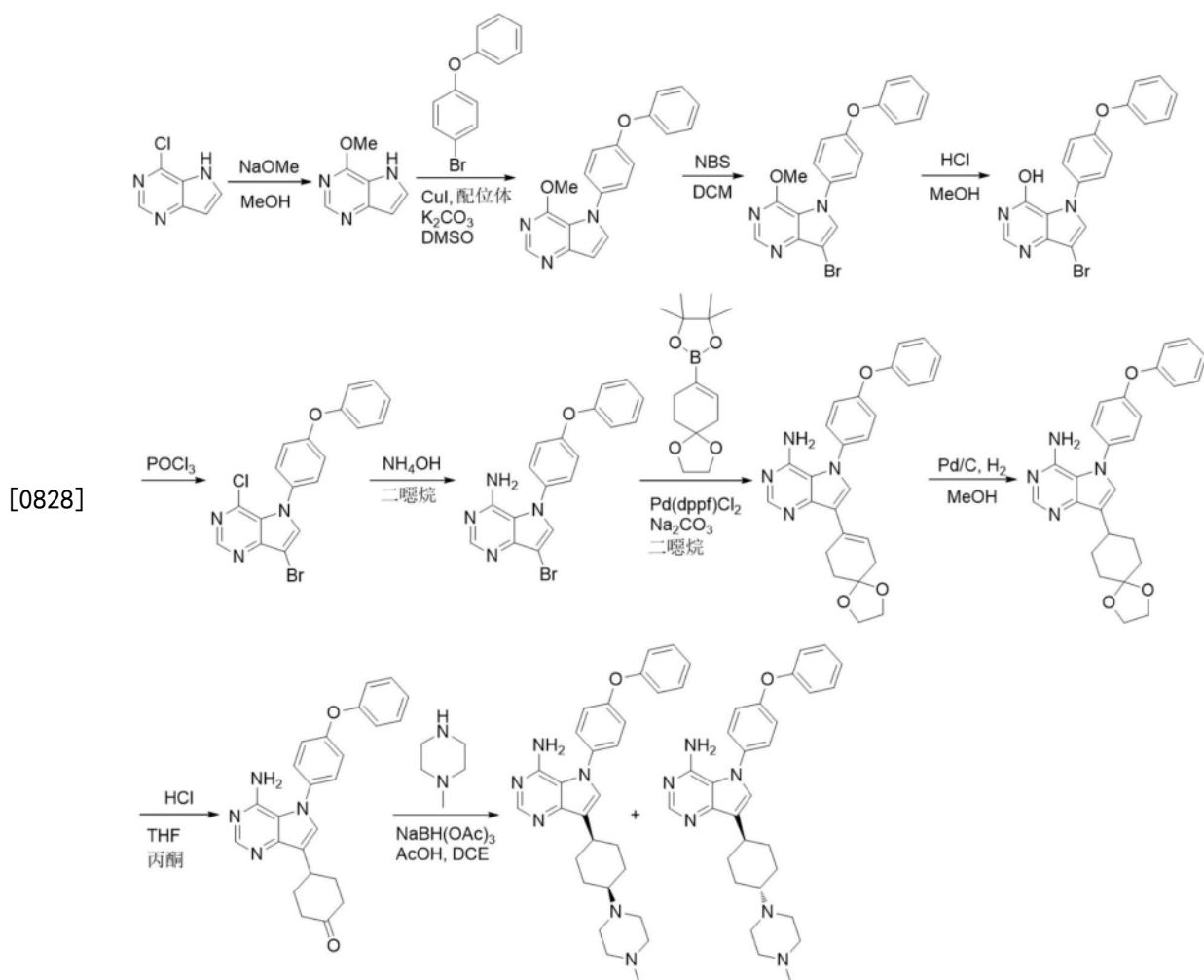
[0823] 实施例176

[0824] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0825] 及

[0826] 实施例177

[0827] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺



[0829] 4-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

[0830] 将4-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(650mg, 4.36mmol)、1-溴-4-苯氧基苯(1.3g, 5.22mmol)、CuI(1.66g, 8.72mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(1.24g, 8.72mmol)、K₂CO₃(1.8g, 13.08mmol)在DMSO(50mL)中的混合物在140℃下在Ar氛围下加热3小时。冷却至室温且过滤,将滤液用水淬灭并用EtOAc萃取,干燥并浓缩。将残余物经由柱色谱(PE:EA=3:1)来纯化以获得产物(750mg, 53%产率)。LCMS:经计算的精确质量=317.1;实验值[M+H]⁺(ESI)=318.0。

[0831] 7-溴-4-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

[0832] 向4-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1g, 3.2mmol)在DCM(50mL)中的混合物添加NBS(670mg, 3.8mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。用饱和NaHCO₃淬灭、用DCM萃取、干燥并浓缩,将残余物经由柱色谱(PE:EA=2:1)来纯化以获得呈黄色固体状的产物(1g, 79%产率)。LCMS:经计算的精确质量=395.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=395.9。

[0833] 7-溴-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-醇

[0834] 将7-溴-4-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1g, 2.5mmol)在MeOH(20mL)及6N HCl(20mL)中的混合物回流整夜。随后冷却至室温并浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃中和并过滤。将经过滤的滤饼干燥以获得呈浅黄色固体状的所得产物(850mg, 88%产率)。LCMS:经计算的精确质量=381.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=382.2。

[0835] 7-溴-4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

[0836] 将7-溴-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-醇(850mg, 2.2mmol)在POCl₃中的悬浮液在100℃下搅拌1.5小时。随后冷却至室温并浓缩,将残余物用饱和NaHCO₃淬灭,用DCM萃取,干燥并浓缩以获得呈浅黄色固体状的产物(900mg, 100%产率)。LCMS:经计算的精确质量=399.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=399.9。

[0837] 7-溴-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0838] 向7-溴-4-氯-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(900mg, 2.24mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的悬浮液中添加NH₃·H₂O(20mL),将混合物在130℃下在密封管中搅拌整夜。随后冷却至室温并浓缩。将悬浮液过滤以获得产物(900mg, 100%产率)。LCMS:经计算的精确质量=380.0;实验值[M+H]⁺(ESI)=380.8。

[0839] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0840] 将7-溴-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(750mg, 1.97mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(2.6g, 9.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂(288mg, 0.39mmol)及Na₂CO₃(1.04g, 9.84mmol)在二噁烷-H₂O(40mL-4mL)中的混合物在100℃下在Ar氛围下加热4小时。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩且用DCM萃取。将有机层浓缩且通过快速柱色谱(EtOAc, 100%)来纯化以得到产物(50mg, 6%产率)。LCMS:经计算的精确质量=440.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=440.9。

[0841] 5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0842] 向5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40mg, 0.092mmol)在EtOAc/MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg, 10%在活性炭中)。在室温下在H₂氛围下搅拌混合物整夜。随后过滤且浓缩滤液以获得产物(40mg, 100%产率)。LCMS:经计算的精确质量=442.2;实验值[M+H]⁺(ESI)=442.8。

[0843] 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)环己-1-酮

[0844] 向5-(4-苯氧基苯基)-7-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50mg, 0.11mmol)在丙酮(5mL)中的混合物添加于THF(2mL)中的6N HCl。将混合物在40℃下搅拌3小时。随后冷却至室温,将混合物用NaOH水溶液中和,用DCM萃取,干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱(EtOAc, 100%)纯化以得到产物(15mg, 30%产率)。LCMS:经计算的精确质量=398.17;实验值[M+H]⁺(ESI)=398.9。

[0845] 7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0846] 及

[0847] 7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0848] 向4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)环己-1-酮(15mg, 0.038mmol)、1-甲基哌嗪(19mg, 0.19mmol)在DCE(5mL)中的混合物添加AcOH(1滴)。将反应物在室温下搅拌2小时。逐份添加NaBH(OAc)₃(64mg, 0.304mmol)。将反应物在室温下搅拌整夜。将反应物用饱和NaHCO₃淬灭,用DCM萃取,干燥并浓缩。将残余物经由Prep-TLC

(DCM:MeOH=10:1)纯化以获得产物7-((反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(3mg,16%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.3;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=483.3; ^1H NMR(氯仿-d) δ 8.40(s,1H),7.41-7.44(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,2H),7.19-7.25(m,1H),7.11(dd,J=7.9,6.1Hz,5H),4.90(br.s.,2H),3.03(br.s.,9H),2.53(br.s.,3H),2.30(d,J=16.2Hz,4H),1.60-1.71(m,6H);及7-((顺式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)-5-(4-苯氧基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(2mg,11%产率)。LCMS:经计算的精确质量=482.3;实验值 $[M+H]^+$ (ESI)=483.3; ^1H NMR(氯仿-d) δ 8.40(s,1H),7.35-7.52(m,5H),7.17-7.23(m,1H),7.11(t,J=9.3Hz,4H),4.82-5.01(m,2H),3.00(br.s.,6H),2.54(br.s.,3H),2.03(br.s.,2H),1.87(br.s.,2H),1.77(d,J=10.7Hz,2H),1.63(d,J=7.6Hz,2H)。

[0849] HCK激酶分析:将自昆虫表现纯化的含有4nM经N端GST标记的HCK(75-526)的HCK激酶反应物(10 μ L),5 μ M对照AMC基板,2 μ M Src家族激酶R110基板及在激酶反应物缓冲液(40mM Tris-HCl pH 7.5、20mM MgCl₂、0.1mg/mL BSA、1mM MnCl₂、0.1mM钒酸钠)中的50 μ M ATP及以1 μ M开始1:3连续稀释的测试化合物在室温(22-25℃)下在384孔板中(Corning,目录号4514)培育60分钟。随后跟随ProFluor Src家族激酶分析(Promega,目录号V1271)的程序。向反应物添加5 μ L蛋白酶溶液且将混合物在室温(22-25℃)下培育60分钟,继之为5 μ L稳定剂溶液。在Envision多标记读板器(Perkin Elmer)上读取荧光信号。随后在485nm的激发波长及530nm的发射波长处读取R110。在355nm的激发波长及460nm的发射波长处读取AMC信号。

[0850] HCK抑制活性的描述

	HCK 抑制活性	描述符
[0851]	IC ₅₀ < 50 nM	+++
	IC ₅₀ 在 50 与 250 nM 之间	++
	IC ₅₀ 在 250 与 10,000 nM 之间	+
[0852]	未测定	N.D.

[0853] HCK抑制活性表

[0854]

实施例#	HCK 活性
1	+++
2	++
3	+++
4	+
5	+
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	++
12	+
13	+++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	++
29	++
30	++
31	+++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++

[0855]

45	+
46	+++
47	++
48	+++
49	+++
50	++
51	+++
52	+++
53	++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+
64	N.D.
65	++
66	++
67	++
68	+++
69	++
70	++
71	+++
72	+++
73	+++
74	++
75	++
76	++
77	+++
78	+
79	++
80	+
81	+++
82	+++
83	++
84	++
85	+++
86	++
87	+++
88	N.D.
89	+++
90	+++
91	++
92	++
93	++

[0856]

94	+++
95	+
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	++
101	++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	++
118	++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	++
125	+++
126	+++
127	+++
128	++
129	+++
130	++
131	++
133	+++
134	+++
135	++
136	++
137	++
138	+++
139	++
140	++
141	+++
142	+++
143	++

[0857]

144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	++
159	+++
160	++
161	+++
162	+++
163	+++
164	++
165	+++
166	+
167	+
168	+++
169	+++
170	++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+
175	+++
176	+
177	+++

[0858] 评估活体外代谢稳定性

[0859] 狗肝微粒体 (0.5mg/mL) 购自Corning。以10mM在DMSO中制备储备溶液用于测试化合物。用乙腈将储备溶液的等分试样稀释至0.5mM,且随后在添加肝微粒体/缓冲液后进一步稀释至1.5 μ M。将30 μ L的1.5 μ M溶液的等分试样与15 μ L的6mM NADPH混合且NADPH的最终浓度为2mM,已使其预温热至37 $^{\circ}$ C。测试化合物及酮色林 (Ketanserin) 最终浓度为1 μ M。在实验持续时间使板保持在37 $^{\circ}$ C水浴中。在各时间点 (0、5、15、30、45分钟),向相应孔中添加135 μ L乙腈。在最终时间点之后通过乙腈淬灭,摇晃分析板 (IKA,MTS2/4) 10min (600rpm/min) 且随后以5,594g离心15min (Thermo Multifuge $\times$ 3R)。获取上清液的等分试样,1:1稀释至蒸馏

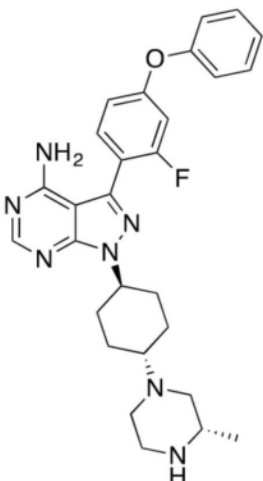
水中,且通过LC-MS/MS分析。将5、15、30、45分钟时化合物与内部标准物的峰面积响应比 (peak area response ratio, PARR) 与时间0时的PARR相比以测定各时间点剩余的测试化合物的百分比。使用Excel软件计算半衰期,单相指数衰减方程式拟合。

[0860] 评估活体内药物动力学

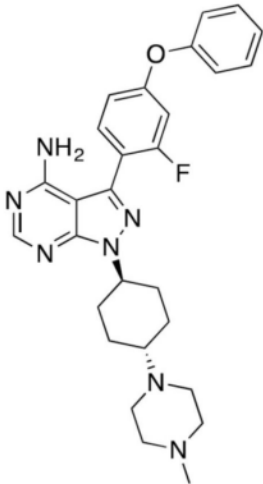
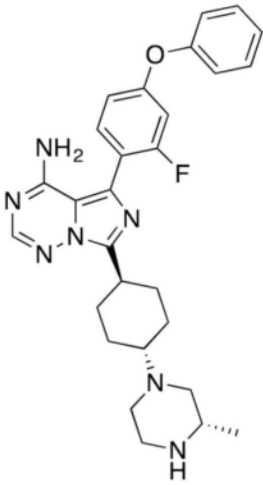
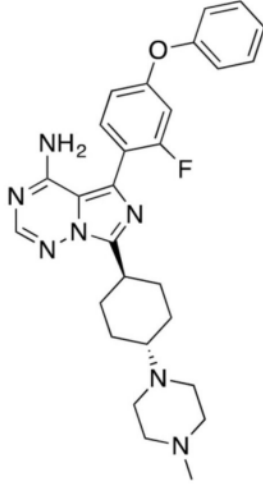
[0861] 通过静脉内注射 (intravenous injection, iv) 或经口管饲 (po) 以1mg/kg或3mg/kg对总共6只大致称重8.00-10.00kg的雄性非幼年(Non-naïve)米格鲁犬 (Beagledog) (Beijing Marshall Biotechnology有限公司) 给药。IV及PO的溶媒分别为100%生理盐水及100% (0.5% MC在水中)。经由头部静脉注射执行IV给药,经由管饲施用执行PO给药。人工约束动物,且自头部静脉收集大致0.5mL血液/时间点至预先冷却的K₂EDTA管子中。将血液样品放置在湿冰上且在4℃下离心 (2000g, 5min) 以在样品收集15分钟内获得血浆。通过UPLC/MS-MS分析血浆样品。通过非分室模型使用WinNonlin6.4估计PK参数。

[0862] 评估以下化合物对HCK的抑制活性及其在狗LM中的循环半衰期 ($t_{1/2}$)。如上文所述合成化合物。

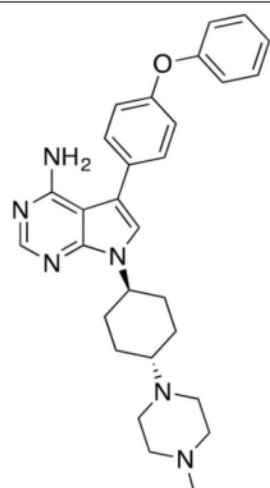
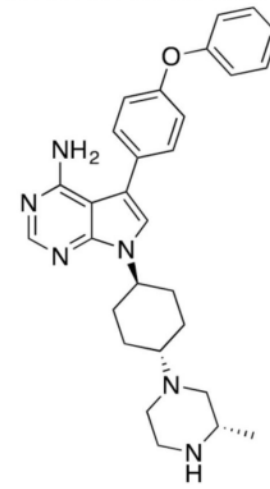
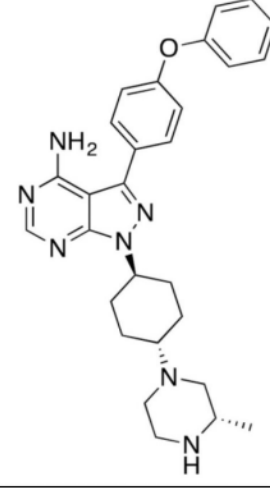
[0863]

结构	实施例编号	HCK IC ₅₀ (nM)	狗 LM $t_{1/2}$ (min)	狗 BAV (%F)
	127	5.1	118	57

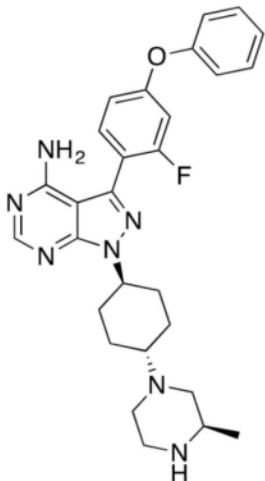
[0864]

	103	4.1	58	24
	165	5.0	167	N.D.
	163	1.1	108	51

[0865]

	1	3.3	11	0
	19	17	84	N.D.
	21	43	128	N.D.

[0866]

	17	16.5	N.D.	N.D.
---	----	------	------	------

[0867] 如上文数据表中所展示,实施例127、103、165、163、19及21的化合物的 $t_{1/2}$ 比实施例1的化合物更高。尽管实施例1的化合物的半衰期为11min,但在实施例19的化合物中来哌嗪基-甲基移动一个位置出人意料地使 $t_{1/2}$ 增加至84min。在实施例21的化合物中用吡唑环置换实施例19的吡咯环进一步使 $t_{1/2}$ 增加至128min。替代地,在实施例103的化合物中用吡唑环置换实施例1的化合物的吡咯环并添加邻氟取代基使 $t_{1/2}$ 增加至58min。在实施例127的化合物中将实施例103的化合物的哌嗪基-甲基移动一个位置进一步使 $t_{1/2}$ 增加至118min。在实施例165的化合物中用咪唑置换实施例127的化合物的吡唑环产生所观测到的最高 $t_{1/2}$,167min。在实施例163的化合物中将实施例165的化合物的哌嗪基-甲基移回末端哌嗪基氮使 $t_{1/2}$ 稍微减少至108min。实施例103、127及163的更长 $t_{1/2}$ 通过更低血浆清除率及更高活体内生物可用性来证实。

[0868] 另外,所研究的化合物亦展示取代基对效能的出人意料的影响。举例而言,实施例127及21的化合物仅在氟基团方面不同,但实施例127的化合物出人意料地展示接近高一个数量级的效能。作为另一实施例,实施例127及17的化合物仅在甲基的立体化学方面不同,但实施例127的化合物展示接近三倍大的效能。