



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101868464 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 13

(21) 申请号 200880112692. 1

(22) 申请日 2008. 10. 27

(30) 优先权数据

0721095. 8 2007. 10. 26 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/003621 2008. 10. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/053715 EN 2009. 04. 30

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 蒂莫西·科林·汉考克斯

尼尔·安东尼·派格

阿兰·约翰·纳迪娜

斯蒂芬·普赖斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006/046035 A1, 2006. 05. 04, 说明书第 1 页第 1 段, 第 2 页第 9 行至第 4 页第 6 行, 第 5 页第 18-23 行, 第 6 页第 23-30 行, 第 9 页第 15-27 行, 第 18 页第 6-11 行, 第 27 页第 5-6 行.

W0 2007/122410 A1, 2007. 11. 01, 说明书第 3 页第 5 行至第 13 页第 20 行.

W0 2007/127183 A1, 2007. 11. 08, 说明书第 0071-00133 段.

审查员 郑少君

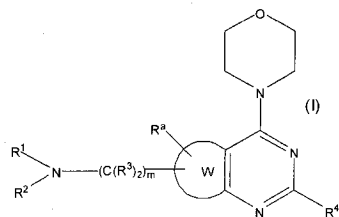
权利要求书3页 说明书107页

(54) 发明名称

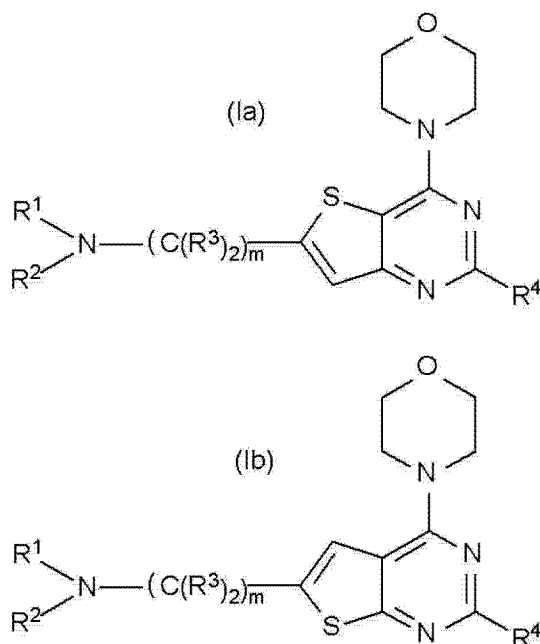
作为 PI3 抑制剂的噻吩并嘧啶衍生物

(57) 摘要

式 (I) 的噻吩并嘧啶, 其中 W 和 R<sup>1</sup>至 R<sup>4</sup>如权利要求中所定义, 及其药用盐是 PI3K 的抑制剂, 并且相对于其它 Ia 类和 Ib 类激酶, 对于 p110 $\delta$  同工型 (其为一种 Ia 类 PI3 激酶) 具有选择性。该化合物可以用于治疗由与 PI3 激酶相关的异常细胞生长、功能或行为导致的疾病和病症, 如癌症、免疫病症、心血管病、病毒感染、炎症、代谢 / 内分泌功能障碍和神经学病症。

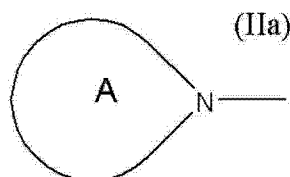


1. 一种化合物,其是式 (Ia) 或 (Ib) 的噻吩并嘧啶:



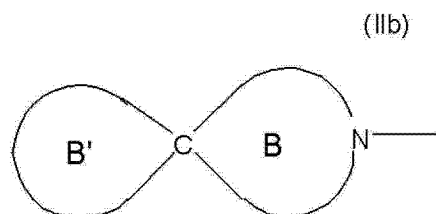
其中

$R^1$  和  $R^2$  与它们连接的 N 原子一起形成下式 (IIa) 的基团:



式 (IIa) 中, A 为:

式 (IIb) 的基团:



其中环 B 是 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环,包括 0 或 1 个选自 N, S 和 O 的另外的杂原子,并且环 B' 是 3- 至 12- 元饱和碳环,5- 至 7- 元饱和含氧杂环或包括 0 或 1 个选自 N, S 和 O 的另外的杂原子的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环, B 和 B' 中的每一个是未取代的或被选自以下的基团取代的: = O, 卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $-C(O)-N(R^{10})_2$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$  或  $-S(O)_2R^{10}$ , 其中  $R^{10}$  是 H 或未取代的  $C_1-C_6$  烷基;

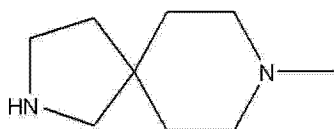
m 是 0, 1 或 2;

$R^3$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基; 并且

$R^4$  是未取代的或被选自以下的基团取代的吡啶-4-基: CN, 卤素,  $-C(O)NR_2$ , 卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2NR_2$ , 和含选自 O, N 和 S 的 1, 2, 3 或 4 个杂原子的 5- 元杂芳基, 其中 R 是 H 或  $C_1-C_6$  烷基;

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中式 (IIb) 的基团是选自下组的基团:



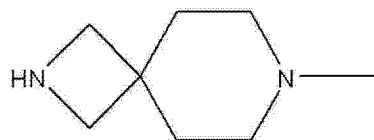
(i)



(ii')



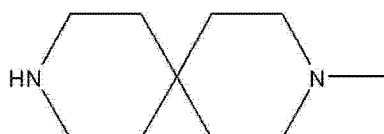
(iii')



(iv')



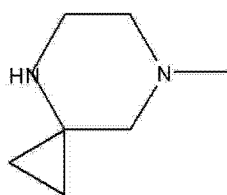
(v')



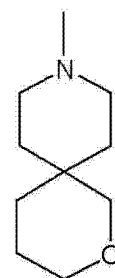
(vi')



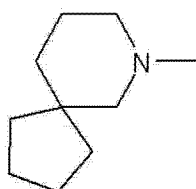
(vii')



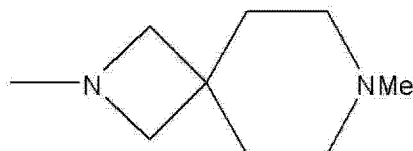
(viii')



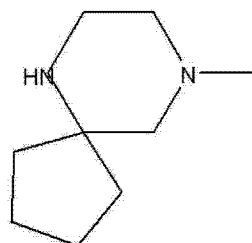
(ix')



(x')



(xi')



和 (xii')。

3. 根据权利要求1的化合物,所述化合物选自:

6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

4-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷；

9-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷；

7-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮；

6-(1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

1-{2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基}-乙酮；

2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸二甲基酰胺；

2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸甲酯；

6-(6,9-二氮杂-螺[4.5]癸-9-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸酰胺；

及其药用盐。

4. 一种药物组合物,其包含药用载体或稀释剂和作为活性成分的如权利要求1至3中任一项所定义的化合物。

5. 如权利要求1至3中任一项所定义的化合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗由与PI3激酶相关的异常细胞生长、功能或行为导致的疾病或病症,所述疾病或病症为癌症、免疫病症、心血管病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌功能障碍或神经学病症。

## 作为 PI3 抑制剂的噻吩并嘧啶衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及咪唑基噻吩并嘧啶化合物和它们作为磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 的抑制剂的应用。

### 背景技术

[0002] 磷脂酰肌醇 ( 以下缩写为 " PI " ) 是在细胞膜中发现的许多磷脂之一。近年来已经清楚的是, PI 在胞内信号转导中发挥重要作用。在 20 世纪 80 年代后期, 发现 PI3 激酶 (PI3K) 是将磷脂酰肌醇的肌醇环的 3- 位磷酸化的酶 (D. Whitman 等, 1988, Nature ( 自然 ), 332, 664)。

[0003] PI3K 最初被认为是单个酶, 但是现在已经澄清在 PI3K 中存在多个亚型。每个亚型在调节活性方面具有它自身的机制。基于它们的体外底物特异性, 已经鉴定了三种主要类别的 PI3K (B. Vanhaesebroeck 等, 1997, Trendin Biochemical Sciences ( 生化科学动向 ), 22, 267-272)。I 类 PI3K 的底物是 PI, PI 4- 磷酸 (PI4P) 和 PI 4, 5- 二磷酸 (PI (4, 5)P<sub>2</sub>)。根据它们的活化机制, I 类 PI3K 被进一步分成两组, Ia 类和 Ib 类。Ia 类 PI3K 包括 PI3K p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  亚型, 它们传递来自酪氨酸激酶 - 偶联受体的信号。Ib 类 PI3K 包括 p110 $\gamma$  亚型, 其被 G 蛋白 - 偶联受体活化。已知 PI 和 PI (4)P 是 II 类 PI3K 的底物。II 类 PI3K 包括 PI3KC2 $\alpha$ , C2 $\beta$  和 C2 $\gamma$  亚型, 它们的特征在于在 C 末端含有 C2 结构域。III 类 PI3K 的底物只有 PI。

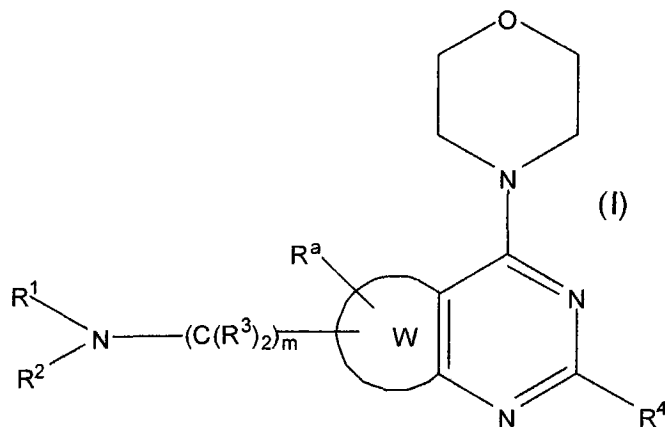
[0004] 在 PI3K 亚型中, Ia 类亚型是迄今研究最广泛的。Ia 类的三种亚型是 110kDa 的催化亚基和 85 kDa 或 55 kDa 的调节亚基的异二聚体。调节亚基含有 SH2 结构域并且与酪氨酸残基 ( 所述酪氨酸残基被具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体或癌基因产物磷酸化 ) 结合, 由此诱导 p110 催化亚基的 PI3K 活性, 磷酸化其脂质底物。因此, Ia 类亚型被认为与细胞增殖和癌发生, 免疫病症和涉及炎症的疾病相关。

[0005] W001/083456 描述了一系列稠合杂芳基衍生物, 其具有作为 PI3 K 抑制剂的活性并且抑制癌细胞生长。

### 发明内容

[0006] 现在已经发现一系列新的噻吩并嘧啶化合物具有作为 PI3K 抑制剂的活性。相对于其它 Ia 类和 Ib 类 PI3K 两者而言, 这些化合物显示对于 PI3 激酶的 p110 $\delta$  亚型的选择性。因此, 本发明提供式 (I) 的噻吩并嘧啶化合物:

[0007]

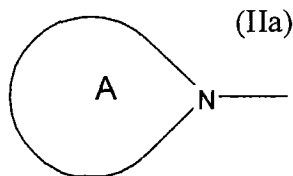


[0008] 其中

[0009] W 表示噻吩环；

[0010]  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的 N 原子一起形成下式 (IIa) 的基团：

[0011]



[0012] 式 (IIa) 中, A 选自：

[0013] (a) 选自高哌嗪 (homopiperazine), 哌嗪, 哌啶, 吡咯烷和氮杂环丁烷的基团, 所述基团被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自：未取代的或取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基；含氧环, 所述含氧环是四氢呋喃, 四氢吡喃或氧杂环丁烷, 并且是未取代的或取代的； $-NR'-(CR'_2)_r-X$ , 其中每个  $R'$  独立地为 H 或  $C_1-C_6$  烷基,  $r$  是 0 或 1, 并且  $X$  选自未取代的或取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基, 未取代的或取代的含氧环, 所述含氧环是四氢呋喃, 四氢吡喃或氧杂环丁烷, 和未取代的或取代的 4- 元饱和含 N 杂环, 并

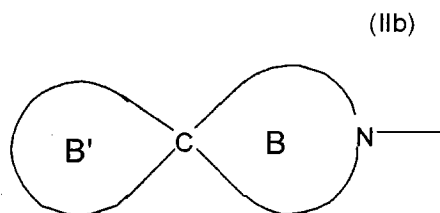
[0014] 且所述基团任选被一个或多个另外的取代基取代；

[0015] (b) 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环, 其包括 0 或 1 个选自 N, S 和 O 的另外的杂原子, 所述的环与第二个环稠合形成杂多环体系, 所述第二个环选自如上定义的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环, 5- 至 12- 元不饱和杂环, 5- 至 7- 元饱和含氧杂环, 3- 至 12- 元饱和碳环和不饱和 5- 至 12- 元碳环, 所述杂多环体系是未取代的或取代的；

[0016] (c) 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环, 其包括 0 或 1 个选自 N, S 和 O 的另外的杂原子并且还包含连接所述环的两个组成原子的桥头基团, 所述桥头基团选自  $-(CR'_2)_n-$  和  $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$ , 其中每个  $R'$  如上定义,  $n$  是 1, 2 或 3,  $r$  如上定义并且  $s$  是 0 或 1, 其余的环位置是未取代的或取代的；和

[0017] (d) 式 (IIb) 的基团：

[0018]



- [0019] 其中环 B 是 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环,包括 0 或 1 个选自 N,  
[0020] S 和 O 的另外的杂原子,并且环 B' 是 3- 至 12- 元饱和碳环,  
[0021] 5- 至 7- 元饱和含氧杂环或如上定义的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环,  
[0022] B 和 B' 中的每一个是未取代的或取代的;  
[0023] m 是 0,1 或 2;  
[0024] R<sup>3</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;  
[0025] R<sup>a</sup> 选自 R', 卤素, CN, C(O)NR', 卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR',  
[0026] NR' SO<sub>2</sub>R', NR' C(O)R', NR' C(O)OR', NR' C(O)NR', OR' 和 NR',  
[0027] 其中每个 R' 独立地如上所定义;并且  
[0028] R<sup>4</sup> 是未取代的或取代的吡啶基;  
[0029] 或其药用盐。

### 具体实施方式

[0030] 如本文所用,术语“稠合”表示两个环通过两个相邻环原子之间的共用键结合在一起。术语“螺-稠合”表示两个环通过单个共用碳原子连接。术语“桥头”表示长度为一个或多个原子的连接基团,其连接两个不相邻的环原子。在这三种情形中的每一种中,获得多环(典型地二环)结构。

[0031] 当本文定义的任何基团、环、基团、环、取代基或部分被取代时,它典型地被如下定义的 Z 或 R<sup>5</sup> 取代。

[0032] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基基团是直链或支链的。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基基团典型地是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基基团,例如甲基,乙基,正-丙基,异丙基,正丁基,仲丁基或叔丁基。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基基团是未取代或被取代的,典型地被一个或多个如下定义的 Z 或 R<sup>5</sup> 基团取代。典型地,它是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基,例如,甲基,乙基,异丙基,正丙基,叔丁基,仲丁基或正丁基。

[0033] Z 选自 H, 未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, 卤素, -OR, -SR, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>R, -CH<sub>2</sub>OR, -CF<sub>3</sub>, -(卤代)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>O-(卤代)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, -CO<sub>2</sub>R, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>COR, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>CONR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NRC(O)R, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NRC(O)OR, -S(O)<sub>p</sub>R, -S(O)<sub>p</sub>N(R)<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>S(O)<sub>p</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>p</sub>R, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NRS(O)<sub>p</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -(C(R<sup>6</sup>))<sub>q</sub>NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, -NO<sub>2</sub>, =O, 未取代的或取代的 5- 至 12- 元芳基或杂芳基和 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环, 其中每个 R 独立地选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基, 所述基团是未取代的或取代的, 或者当两个基团 R 与 N 原子连接时, 它们与 N 原子一起形成 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环;p 是 1 或 2 和 q 是 0,1 或 2。

[0034] R<sup>5</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, 硝基, CN, 卤素, -C(O)R<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> 和 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>。当在给定取代基中存在多于一个 R<sup>6</sup> 时, 每个 R<sup>6</sup> 是相同或不同的, 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基, 并且 p 是 1 或 2。

[0035] 卤素或卤代基团是 F, Cl, Br 或 I。优选其是 F, Cl 或 Br。被卤素取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基可以用术语“卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”表示, 它是指其中一个或多个氢被卤素替代的烷基基团。卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基优选含有一个、两个或三个卤代基团。这种基团的优选实例是三氟甲基。

[0036]  $C_1-C_6$  烷氧基是直链或支链的。它典型地是  $C_1-C_4$  烷氧基,例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,异-丙氧基,正-丙氧基,正-丁氧基,仲-丁氧基或叔-丁氧基。 $C_1-C_6$  烷氧基是未取代或被取代的,典型地被一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。

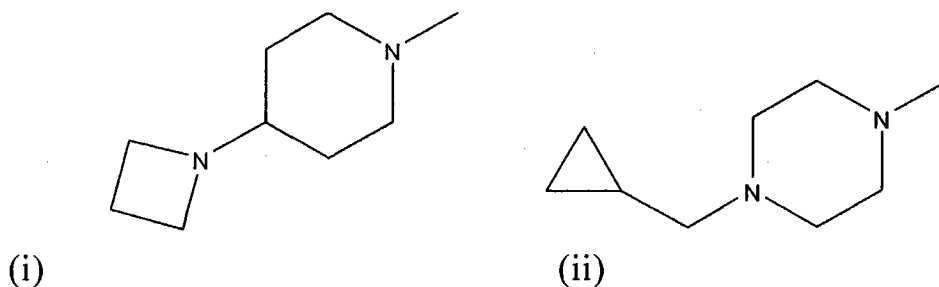
[0037]  $C_3-C_{10}$  环烷基可以是,例如, $C_3-C_6$  环烷基,如环丙基,环丁基,环戊基,环己基或环庚基。典型地,它是  $C_3-C_6$  环烷基,例如环丙基,环丁基或环戊基。在一个实施方案中,它是环丙基。 $C_3-C_{10}$  环烷基是未取代或被取代的,典型地被一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。

[0038] 饱和 4- 至 7- 元含 N 杂环典型地含有一个氮原子和或者另外的 N 原子或 O 或 S 原子、或者没有另外的杂原子。它可以是例如氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉或高哌嗪。4- 元饱和含 N 杂环典型地为氮杂环丁烷。

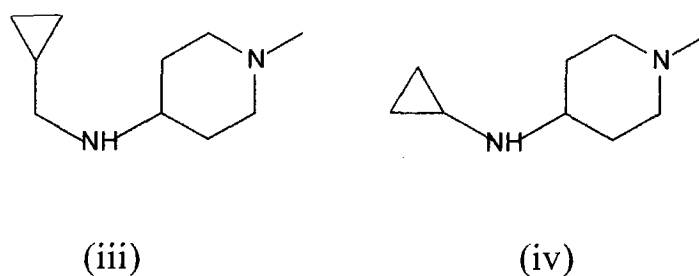
[0039] 如上定义的 4- 至 7- 元或 4- 元饱和含 N 杂环是未取代的,或在一个或多个环碳原子上和 / 或在环中存在的任何另外的 N 原子上被取代的。适当的取代基的实例包括一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$ , 和  $C_1-C_6$  烷基,所述  $C_1-C_6$  烷基是未取代的或被如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。

[0040] 当 A 是选自被上面在 (a) 中定义的  $-NR'-(CR'_2)_r-X$  取代的哌嗪,哌啶和吡咯烷的基团时,参数 r 典型地为 1。A 典型地被选自环丙基,环丁基, $-NH-CH_2-$  环丙基, $-NH-$  环丙基, $-NH-CH_2-$  四氢呋喃基, $-NH-$  四氢呋喃基, $-NH-CH_2-$  四氢吡喃基, $-NH-$  四氢吡喃基和氮杂环丁烷基的基团取代。这种基团 A 的具体实例包括以下结构:

[0041]



[0042]



[0043] 基团 A 任选被一个或多个另外的取代基取代。这种更多的取代基典型地选自如上定义的基团 Z 和  $R^5$ 。

[0044] 5- 至 7- 元饱和含氧杂环含有至少一个 O 原子和 0, 1 或 2、典型地 0 或 1 个选自 O, N 和 S 的另外的杂原子。它是,例如,四氢呋喃,四氢吡喃或吗啉。

[0045] 3- 至 12- 元饱和碳环是只含饱和键的 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12- 元碳环。它是单环或稠合二环环状系统。它例如是 3- 至 7- 元饱和碳环。实例包括环丙烷,环

丁烷,环戊烷,环己烷和环庚烷,和其中两个这样的环耦合在一起的二环环状系统。

[0046] 不饱和 5- 至 12- 元碳环基团是含有至少一个不饱和键的 5-,6-,7-,8-,9-,10-,11- 或 12- 元碳环。它是单环或耦合二环环状系统。该基团是非芳族或芳族的,例如 5- 至 12- 元芳基。实例包括苯,萘,1,2- 二氢化茚,茚和四氢化萘环,或苯基,萘基,2,3- 二氢化茚基,茚基和四氢化萘基。该基团是未取代或被取代的,典型地被一个或多个如上定义的基团 Z 或 R<sup>5</sup> 取代。

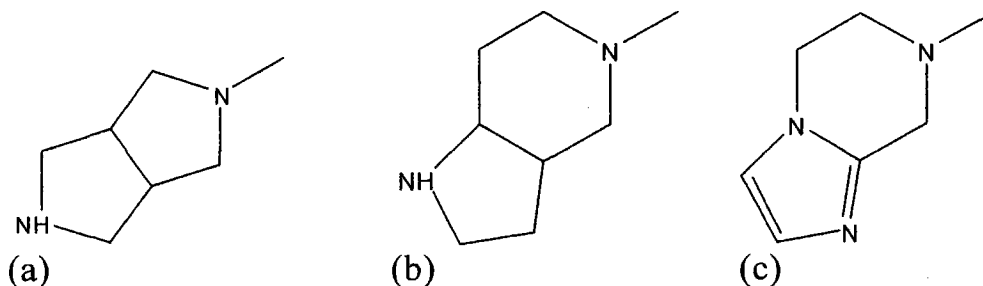
[0047] 芳基是 5- 至 12- 元芳族碳环基团。它是单环的或二环的。实例包括苯基和萘基。该基团是未取代或被取代的,例如被如上定义的基团 Z 或 R<sup>5</sup> 取代。

[0048] 不饱和 5- 至 12- 元杂环基团是 5-,6-,7-,8-,9-,10-,11- 或 12- 元杂环,其含有至少一个不饱和键和至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子。它是单环或耦合二环环状系统。该基团是非芳族或芳族的,例如杂芳基。该基团可以是例如,呋喃,噻吩,吡咯,吡咯并吡嗪,吡咯并嘧啶,吡咯并吡啶,吡咯并哒嗪,吡咯并咪唑,吡唑,吡唑并吡嗪,吡唑并嘧啶,吡唑并吡啶,吡唑并哒嗪,咪唑,咪唑并吡嗪,咪唑并嘧啶,咪唑并吡啶,咪唑并哒嗪,苯并咪唑,苯并间二氧杂环戊烯,苯并二噁烯,苯并噁唑,苯并噻吩,苯并噻唑,苯并呋喃,中氮茚基,异噁唑,噁唑,噁二唑,噻唑,异噻唑,噻二唑,二氢咪唑,二氢苯并呋喃,二氢二噁烯并吡啶,二氢吡咯并吡啶,二氢呋喃并吡啶,间二氧杂环戊烯并吡啶,吡啶,喹啉,异喹啉,噻吩并嘧啶,喹喔啉,四氢苯并呋喃,四氢喹啉,四氢异喹啉,5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,5-a] 吡嗪,5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,2-a] 吡嗪,噻吩并吡嗪,嘧啶,哒嗪,吡嗪,三嗪,三唑或四唑。该基团是未取代或被取代的,典型地被一个或多个如上定义的基团 Z 或 R<sup>5</sup> 取代。

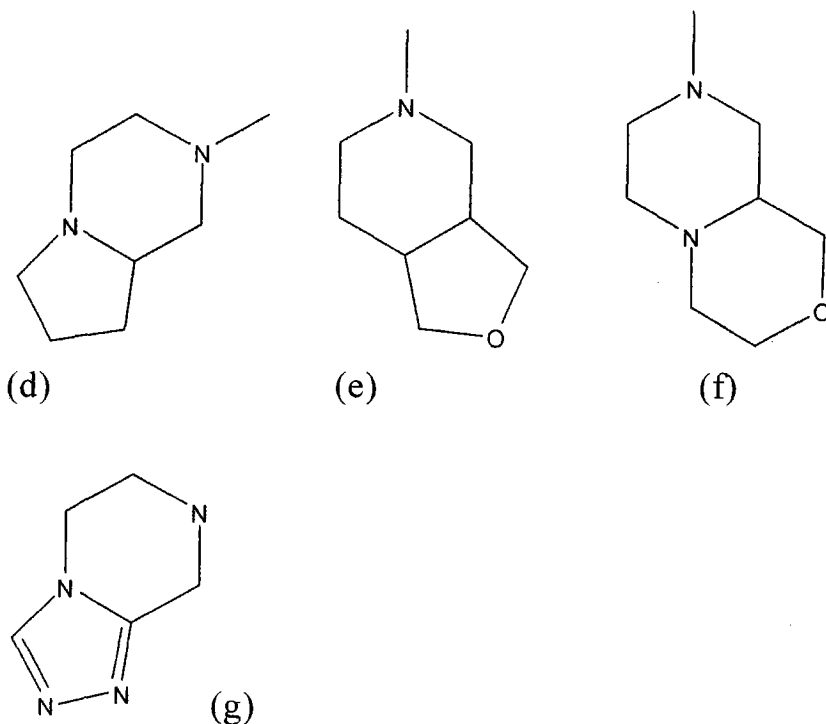
[0049] 杂芳基是含有 1,2,3 或 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5- 至 12- 元芳族杂环基团。它是单环或二环的。典型地,它含有一个 N 原子和 0,1,2 或 3 个另外的选自 O、S 和 N 的杂原子。它可以是,例如 5- 至 7- 元杂芳基基团。典型地,它选自包括在关于 5- 至 12- 元不饱和杂环基团的以上选项列表中的杂芳基。

[0050] 与如上定义的第二个环耦合以形成杂多环系统的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环的实例包括选自氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉和高哌嗪的基团,所述基团与如上定义的第二个环耦合。第二个环典型地是如上定义的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环或 5- 至 12- 元不饱和杂环基团。更典型地,第二个环是 5-,6- 或 7- 元饱和含 N 杂环或 5- 至 7- 元不饱和杂环。第二个环的典型实例包括氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉,高哌嗪,吡咯,咪唑,吡啶,哒嗪,嘧啶,吡嗪,四氢呋喃和四氢吡喃。获得的杂多环系统的实例包括八氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪和八氢 - 吡咯并 [3,4-c] 吡咯。杂多环系统的具体实例包括以下结构:

[0051]



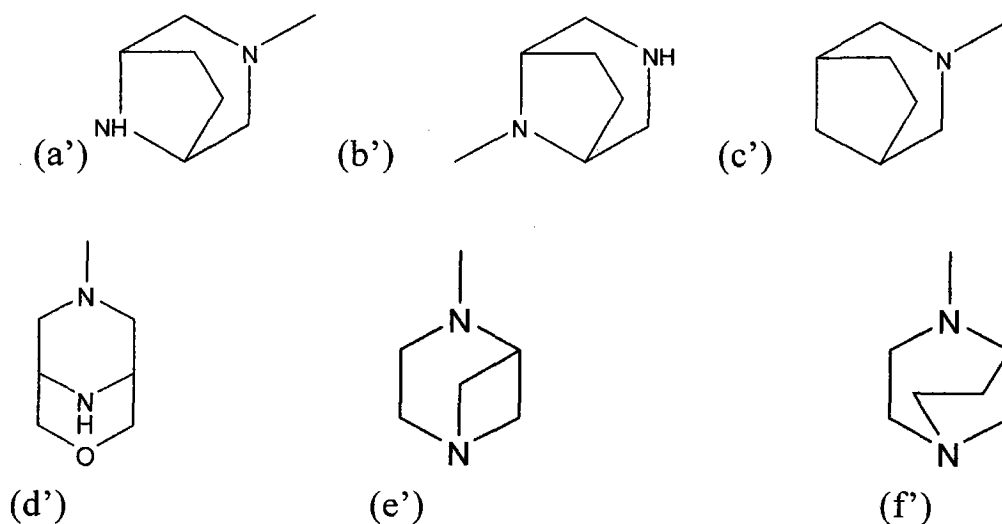
[0052]



[0053] 包括如上定义的桥头基团  $-(CR'_2)_n-$  或  $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$  的如上定义的 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环基团的实例包括 3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷, 2,5- 二氮杂 - 二环 [2.2.1] 庚烷, 8- 氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷, 2- 氮杂 - 二环 [2.2.1] 庚烷, 3,6- 二氮杂 - 二环 [3.1.1] 庚烷, 6- 氮杂 - 二环 [3.1.1] 庚烷, 3,9- 二氮杂 - 二环 [4.2.1] 壬烷和 3- 氧杂 -7,9- 二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷。

[0054] 该基团的具体实例包括以下结构：

[0055]



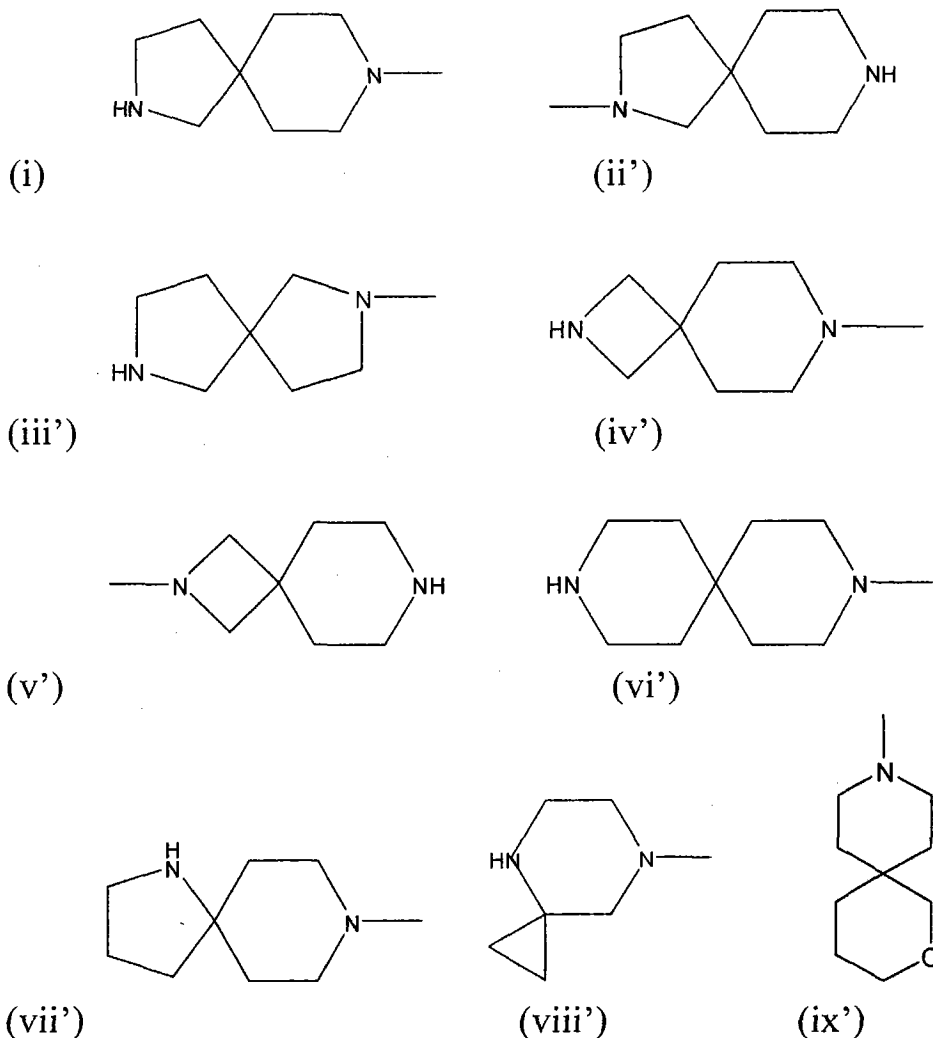
[0056] 如上定义的式 (IIb) 基团的实例包括衍生自如上定义的 4- 至 7- 元饱和和含

[0057] N 杂环基团的基团, 其在任何可用环碳原子处与 3 至 12- 元饱和碳环、典型地 3- 至 6- 元饱和碳环、或与 4- 至 7- 元饱和含 N 杂环基团螺 - 耦合。实例包括选自氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶和哌嗪的基团, 其在环碳原子处与选自以下的基团螺 - 耦合: 环丙烷, 环丁烷, 环

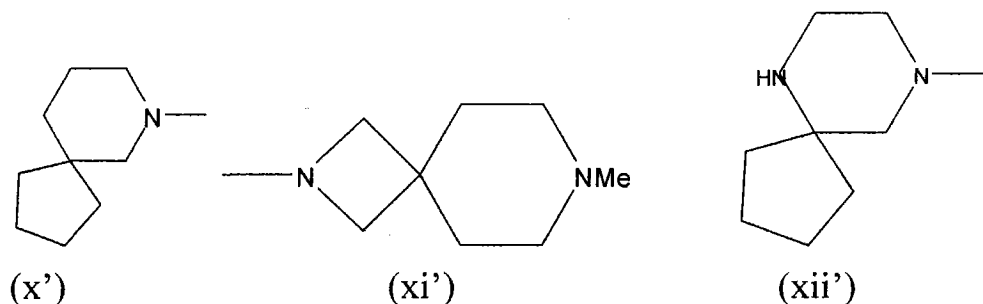
戊烷, 环己烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 哌嗪和四氢吡喃。

[0058] 式 (IIb) 的基团可以例如是衍生自 3,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷, 2,7-二氮杂螺 [3.5] 壬烷, 2,8-二氮杂螺 [4.5] 癸烷或 2,7-二氮杂螺 [4.4] 壬烷的基团。式 (IIb) 基团的具体实例包括以下结构:

[0059]



[0060]



[0061]  $R^4$  是未取代的或取代的吡啶基。该吡啶基可以通过任何可用的环位置与噻唑并嘧啶核连接。它可以例如是吡啶-4-基, 吡啶-5-基, 吡啶-6-基或吡啶-7-基。典型地, 它是吡啶-4-基或吡啶-6-基, 更典型地, 吡啶-4-基。

[0062] 当被取代时, 吡啶基可以在一个或多个可用环位置被取代。典型地, 它在吡啶基团

的苯部分具有取代基。例如, 吡啶-4-基典型地在 5-, 6- 或 7- 位, 更典型地, 在 5- 或 6- 位被取代。吡啶-5-基典型地在 4-, 6- 或 7- 位, 更典型地在 4- 或 6- 位被取代。吡啶-6-基典型地在 4-, 5- 或 7- 位, 更典型地在 4- 或 5- 位被取代。吡啶-7-基典型地在 4-, 5- 或 6- 位, 更典型地在 5- 或 6- 位被取代。

[0063] 当吡啶基被取代时, 它可以被如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。在典型的实施方案中, 吡啶基被选自以下的基团取代: R, -OR, -SR, -S(O)<sub>p</sub>R, CH<sub>2</sub>OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -N(R)C(O)R, -S(O)<sub>p</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -N(R)S(O)<sub>p</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, 卤素, -NO<sub>2</sub> 和含有 1, 2, 3 或 4 个选自 O, N 和 S 的杂原子的 5- 元杂芳基基团, 其中 R, p 和 q 如以上在 Z 的定义中所定义。在另一个典型实施方案中, 吡啶基被选自以下的基团取代: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, CN, 卤素, -C(O)NR<sub>2</sub>, 卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基如 CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OR, SR, NR<sub>2</sub>, C(O)R, SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, NRC(O)R, CO<sub>2</sub>R 和如上定义的 5- 元杂芳基。在另一个更典型的实施方案中, 吡啶基被选自以下的基团取代: CN, 卤素, -C(O)NR<sub>2</sub>, 卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基如 CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, 和含有 1, 2, 3 或 4 个选自 O, N 和 S 的杂原子的 5- 元杂芳基。在上述实施方案中, R 典型地是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0064] 典型地在吡啶基上的取代基是吸电子基团。当取代基是 5- 元杂芳基时, 它可以是例如, 呋喃, 噻吩, 吡咯, 咪唑, 吡唑, 三唑, 四唑, 噁唑, 异噁唑, 噁二唑, 噻唑, 异噻唑, 或噻二唑。

[0065] 在一个实施方案中, 取代的吡啶基是在 5- 或 6- 位、特别是 5- 位被 CN, 卤素, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> 或如上定义的 5- 元杂芳基取代的吡啶-4-基。典型地, 吡啶-4-基在 5- 或 6- 位被卤素、特别是 F 取代。更典型地, 吡啶-4-基在 5- 位被卤素、特别是 F 取代。

[0066] 式 (I) 中的参数 m 是 0, 1 或 2。典型地 m 是 1 或 2。更典型地 m 是 1。

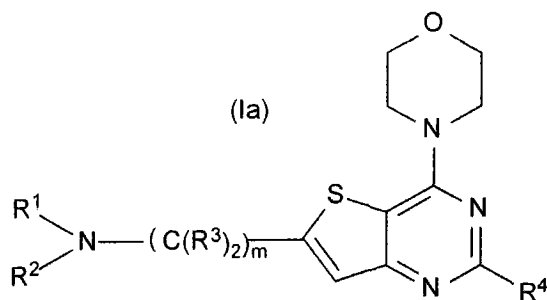
[0067] 当在 A 的上述定义 (a) 中的高哌嗪, 哌嗪, 哌啶, 吡咯烷, 吗啉或氮杂环丁烷基团任选被一个或多个取代基取代时, 它在环碳原子或环杂原子上被一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。取代基的典型实例包括卤素, 氧代 (= O), -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 和 -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>10</sup>, 其中 R<sup>10</sup> 是 H 或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。-C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 的实例包括 -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 -C(O)-NH<sub>2</sub>。-C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>10</sup> 的实例包括 -CH<sub>2</sub>-OH 和 -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>。

[0068] 当在 A 的上述定义 (b) 中的杂多环体系被取代时, 它在环碳原子或环杂原子上被一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。取代基的典型实例包括氧代 (= O), -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, 其中 R<sup>10</sup> 如上定义。取代基 -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 的实例包括 -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>) 和 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。-C(O)R<sup>10</sup> 的实例包括 -C(O)CH<sub>3</sub>。-C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>10</sup> 的实例包括 -CH<sub>2</sub>-OH 和 -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>。取代基 -C(O)OR<sup>10</sup> 的实例包括 -C(O)OH 和 -C(O)OCH<sub>3</sub>。-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> 的典型实例为 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0069] 当在 A 的上述定义 (d) 中的环 B 或 B' 被取代时, 它在环碳原子或环杂原子上被一个或多个如上定义的基团 Z 或  $R^5$  取代。取代基的典型实例包括卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, 其中 R<sup>10</sup> 如上定义。取代基 -C(O)-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 的实例包括 -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>) 和 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。-C(O)R<sup>10</sup> 的实例包括 -C(O)CH<sub>3</sub>。并且 -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>10</sup> 包括 -CH<sub>2</sub>-OH 和 -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>。取代基 -C(O)OR<sup>10</sup> 的实例包括 -C(O)OH 和 -C(O)OCH<sub>3</sub>。-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> 的典型实例为 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0070] 式 (I) 中的噻吩环 W 采取两种可得到的区域化学取向。因此, 在一个实施方案中, 噻吩并嘧啶具有下式 (Ia) :

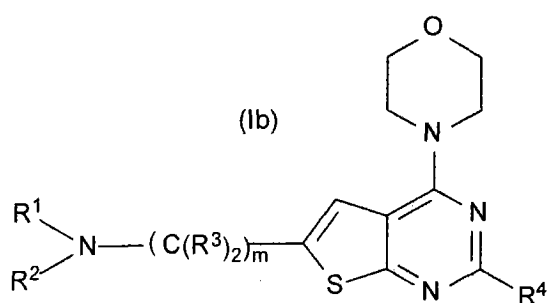
[0071]



[0072] 其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $m$  如上面对式 (I) 所定义。

[0073] 在第二实施方案中, 噻吩并嘧啶具有下式 (Ib) :

[0074]



[0075] 其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $m$  如上面对式 (I) 所定义。

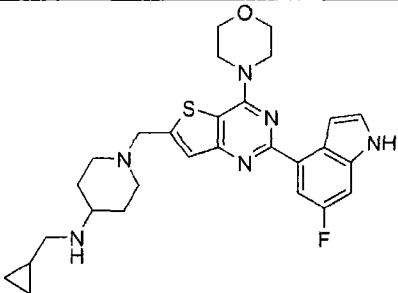
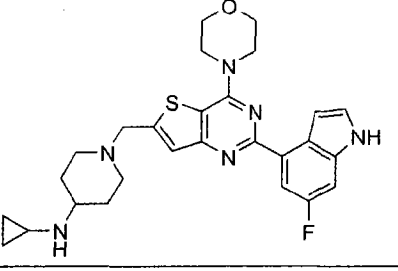
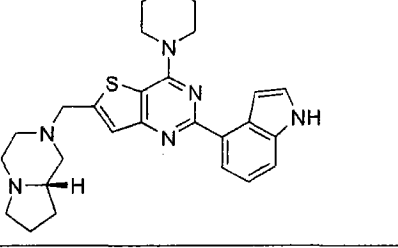
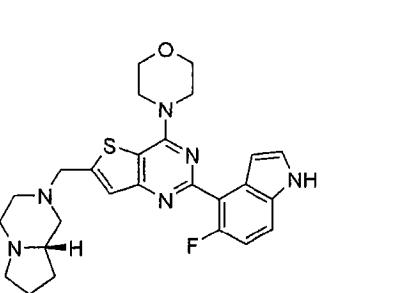
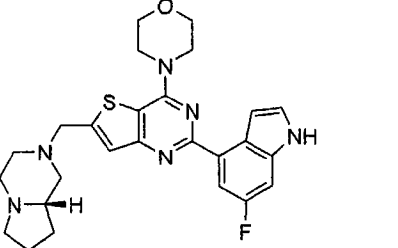
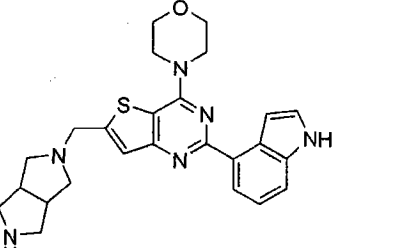
[0076] 本发明化合物的具体实例包括在下表 1 中列出的化合物 :

[0077] 表 1

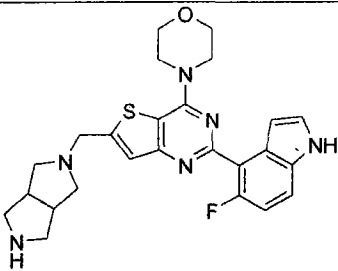
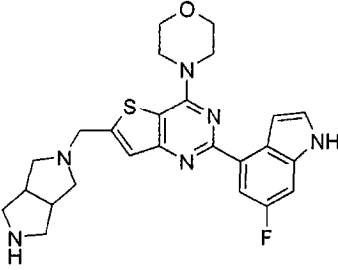
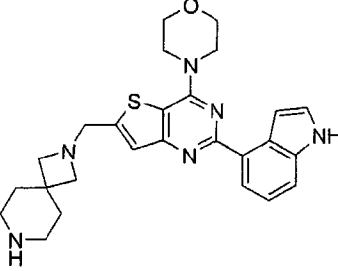
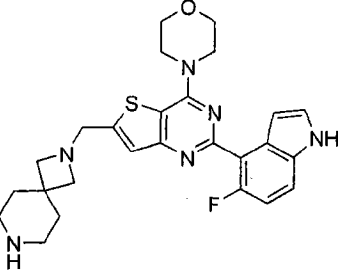
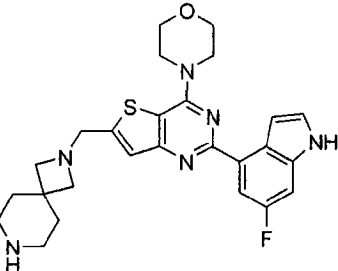
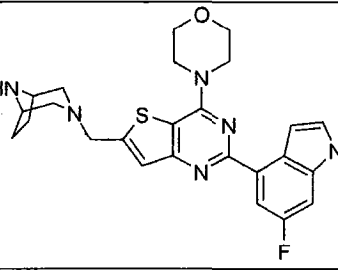
[0078]

| 化合物<br>No. | 结构 | 名称                                                                 |
|------------|----|--------------------------------------------------------------------|
| 1          |    | 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶   |
| 2          |    | 环丙基甲基-{1-[2-(5-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺 |

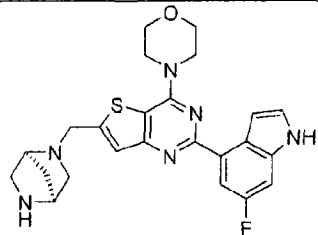
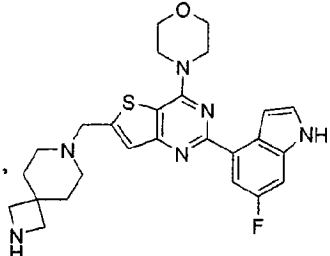
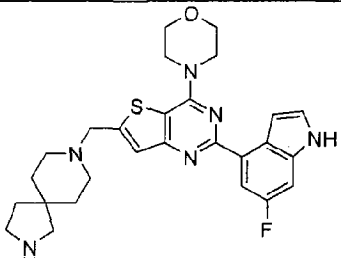
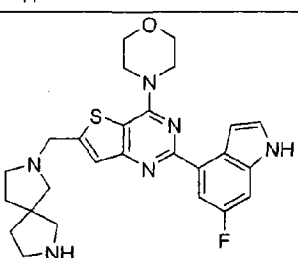
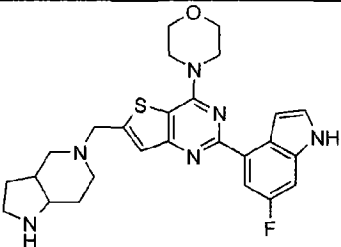
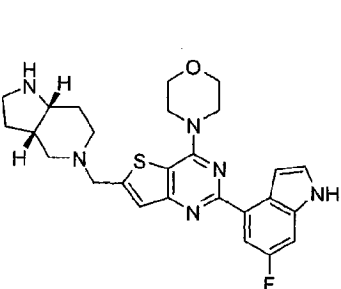
[0079]

|   |                                                                                     |                                                                                                               |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 |    | 环丙基甲基-{1-[2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺                          |
| 4 |    | 环丙基-{1-[2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺                            |
| 5 |   | 6-[( <i>S</i> )-1-(六氢-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-2-基)甲基]-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶     |
| 6 |  | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-[( <i>S</i> )-1-(六氢-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 7 |  | 2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-[( <i>S</i> )-1-(六氢-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 8 |  | 6-(六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基甲基)-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                      |

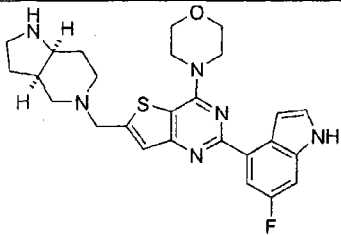
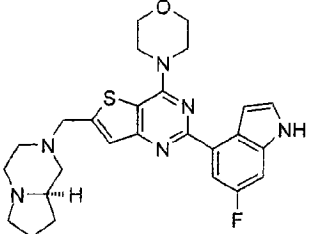
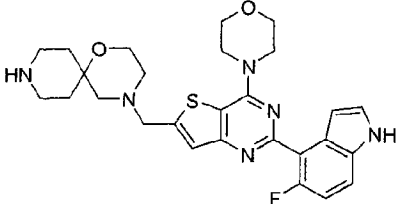
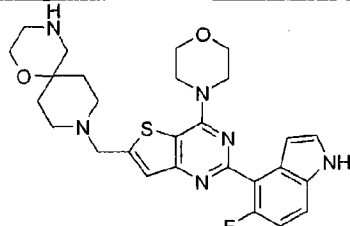
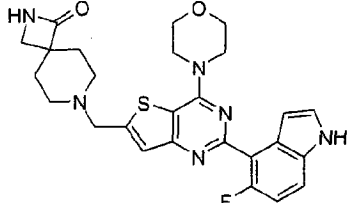
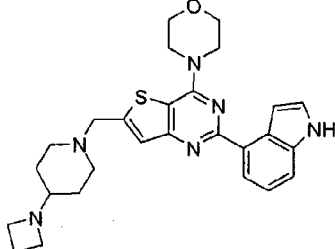
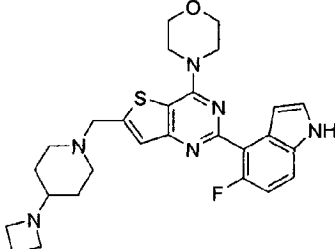
[0080]

|    |                                                                                     |                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  |    | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-(六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 10 |    | 2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-(六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 11 |   | 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶              |
| 12 |  | 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶          |
| 13 |  | 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶          |
| 14 |  | 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶       |

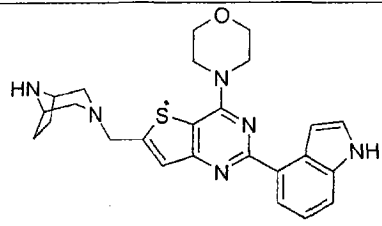
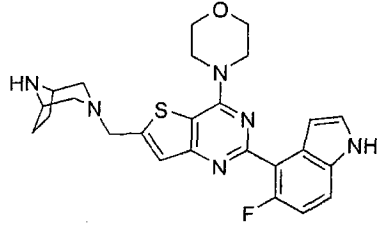
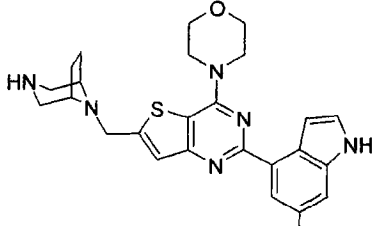
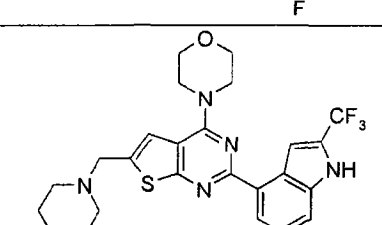
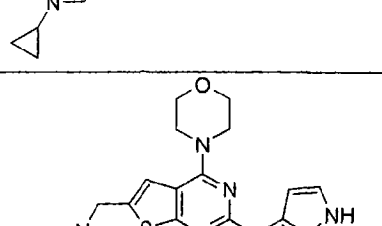
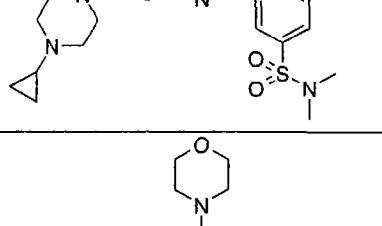
[0081]

|    |                                                                                     |                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |    | 6-[(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-1-(3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚-6-基)甲基]-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶         |
| 18 |    | 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                          |
| 19 |    | 6-(2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                          |
| 20 |   | 6-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                          |
| 21 |  | 2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-(八氢-吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-5-基甲基)-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                 |
| 22 |  | 2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(八氢-吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-5-基)甲基]-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 23 |                                                                                     | 2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-1-(八氢-吡咯并                                                 |

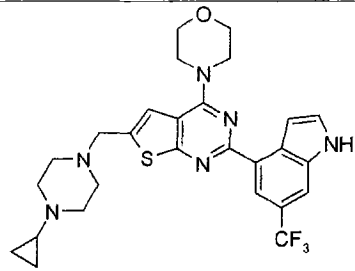
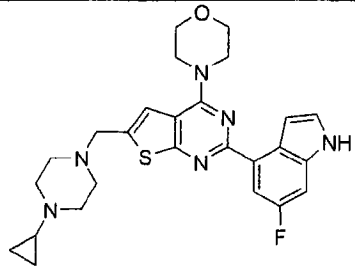
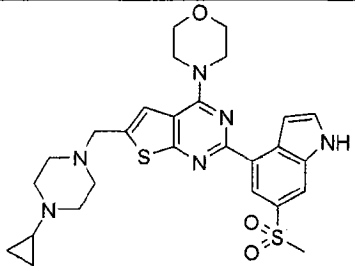
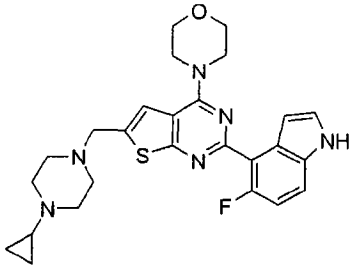
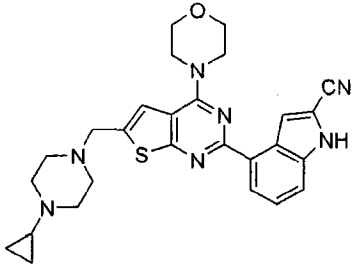
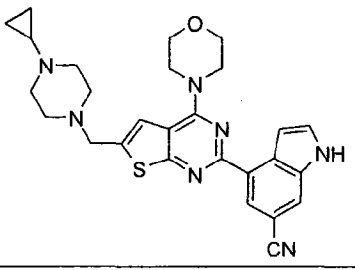
[0082]

|    |                                                                                     |                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | [3,2- <i>c</i> ]吡啶-5-基)甲基]-噻吩并<br>[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                                                           |
| 24 |    | 2-(6- 氟 -1 <i>H</i> - 吲 哚 -4-<br>基)-6-[( <i>R</i> )-1-(六氢-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]<br>吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻<br>吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 27 |    | 4-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉<br>-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲<br>基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十<br>一烷                         |
| 28 |   | 9-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉<br>-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲<br>基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十<br>一烷                         |
| 29 |  | 7-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉<br>-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲<br>基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮                                |
| 31 |  | 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基<br>甲基)-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-<br>基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                         |
| 32 |  | 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基<br>甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗<br>啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                     |

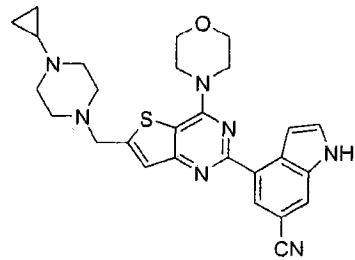
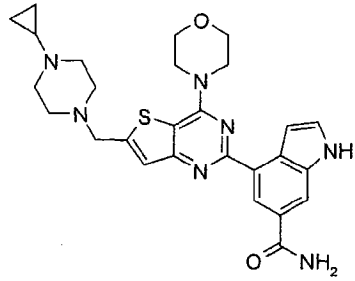
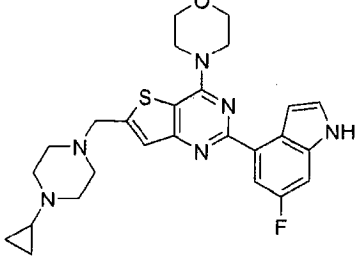
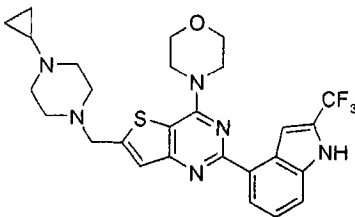
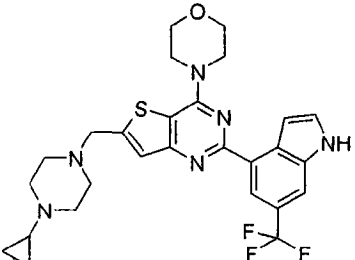
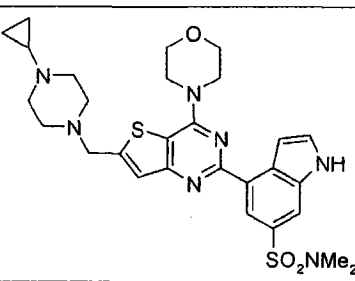
[0083]

|    |                                                                                     |                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |    | 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶     |
| 34 |    | 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 35 |    | 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 36 |   | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶        |
| 37 |  | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-6-磺酸二甲基酰胺     |
| 38 |  | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-6-羧酸酰胺        |

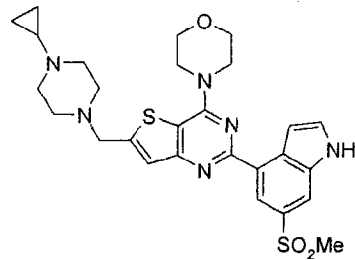
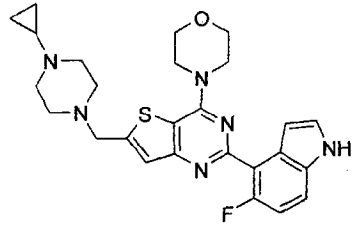
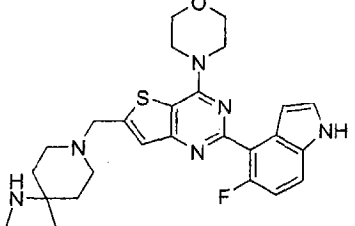
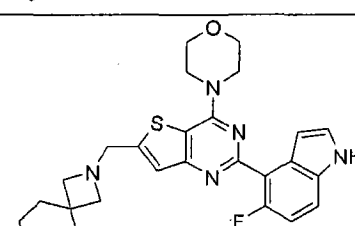
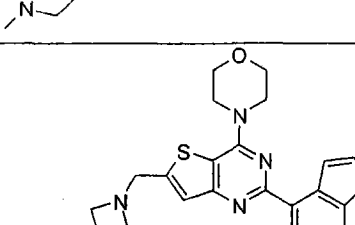
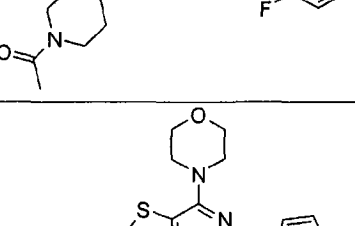
[0084]

|    |                                                                                     |                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |    | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 40 |    | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶    |
| 41 |   | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 42 |  | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶    |
| 43 |  | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-2-腈    |
| 44 |  | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-6-腈    |

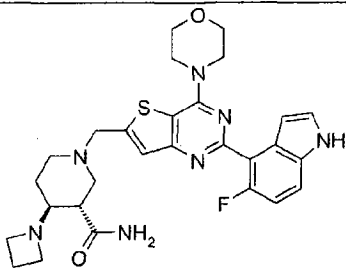
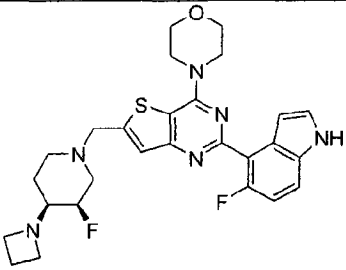
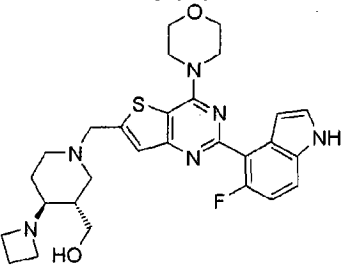
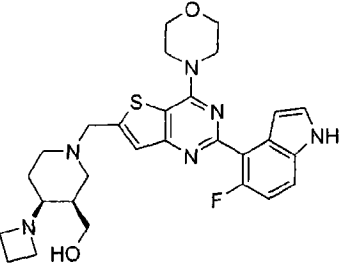
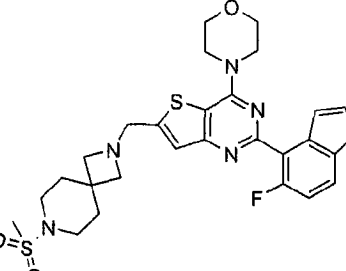
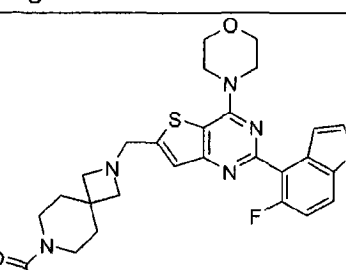
[0085]

|    |                                                                                     |                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 45 |    | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-6-腈    |
| 46 |    | 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-1 <i>H</i> -吲哚-6-羧酸酰胺 |
| 47 |   | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶    |
| 48 |  | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 49 |  | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 50 |  | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶   |

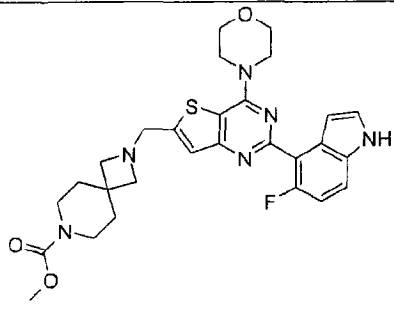
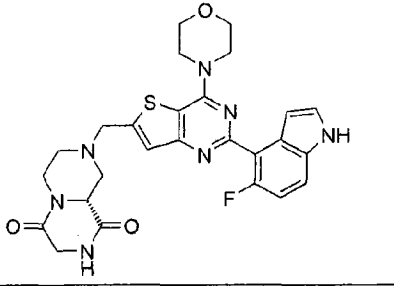
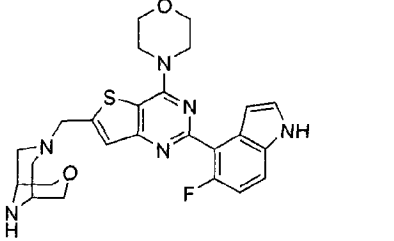
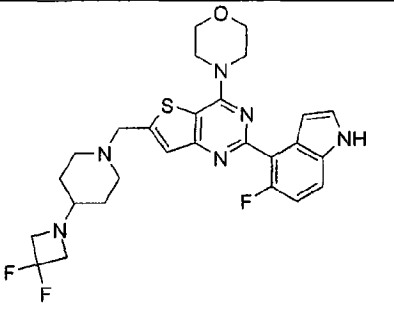
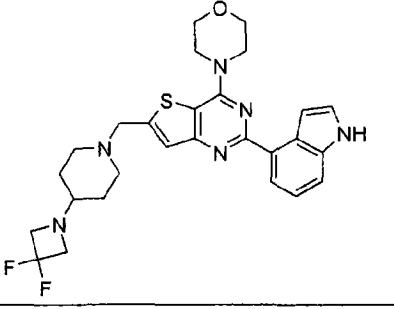
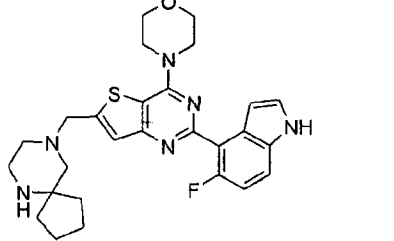
[0086]

|    |                                                                                     |                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51 |    | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                       |
| 52 |    | 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                          |
| 53 |    | 6-(1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                   |
| 54 |   | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                              |
| 55 |  | 1-{2-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基}-乙酮                        |
| 56 |  | (3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-羧酸酰胺 |

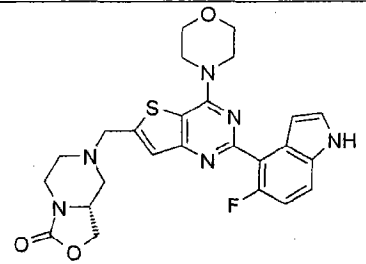
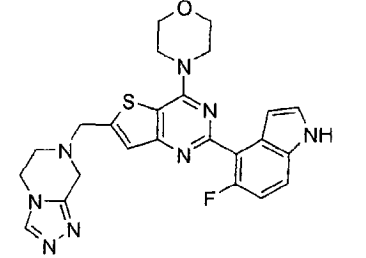
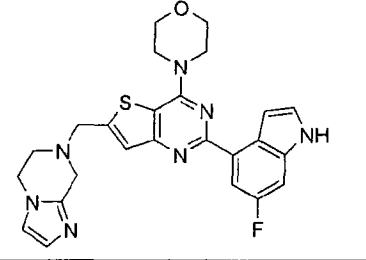
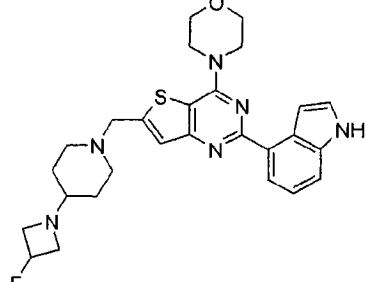
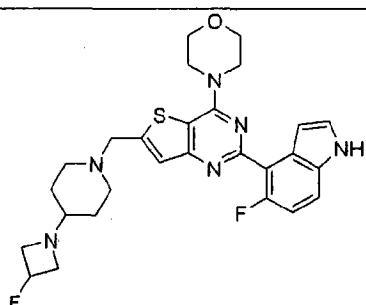
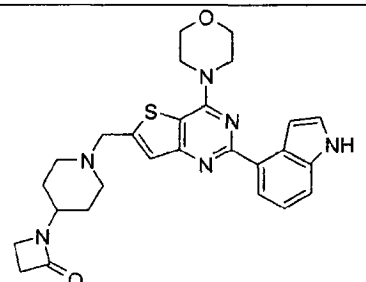
[0087]

|    |                                                                                     |                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57 |    | (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-羧酸酰胺 |
| 58 |    | (±)-6-((顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-3-氟-哌啶-1-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                       |
| 59 |   | (±)-{((反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-基}-甲醇                 |
| 60 |  | (±)-{((顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-基}-甲醇                 |
| 61 |  | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                            |
| 62 |  | 2-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸二甲基酰胺                        |

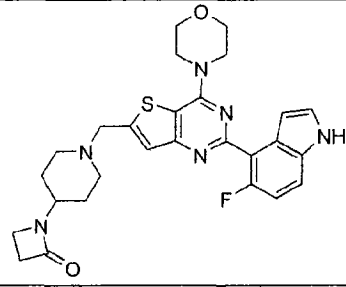
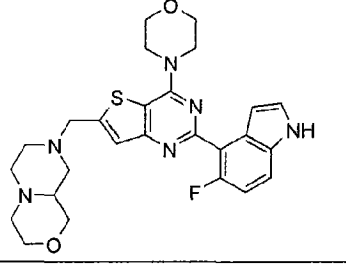
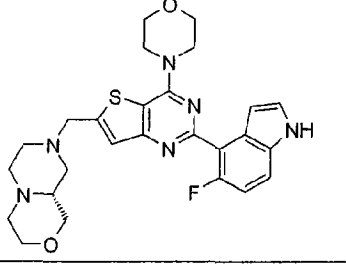
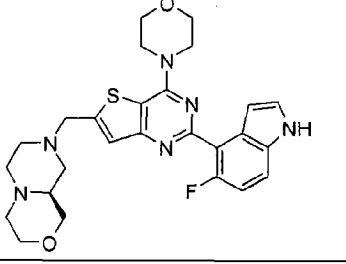
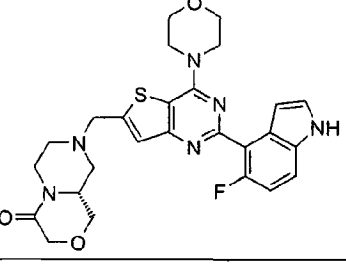
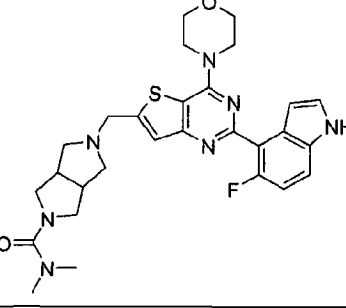
[0088]

|    |                                                                                     |                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 |    | 2-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸甲酯                      |
| 64 |    | ( <i>R</i> )-8-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡嗪并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-1,4-二酮 |
| 65 |   | 7-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-3-氧杂-7,9-二氮杂-双环[3.3.1]壬烷                     |
| 66 |  | 6-[4-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                      |
| 67 |  | 6-[4-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                          |
| 68 |  | 6-(6,9-二氮杂-螺[4.5]癸-9-基甲基)-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                              |

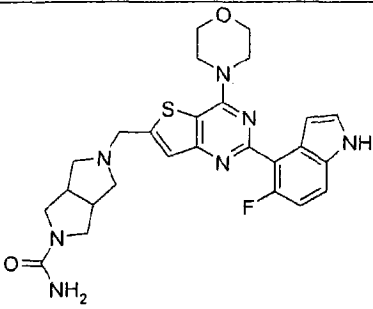
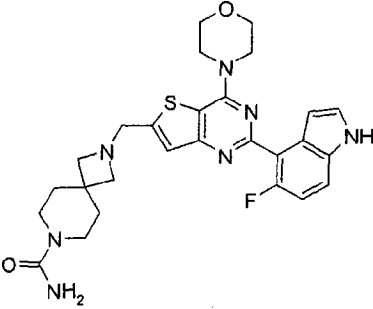
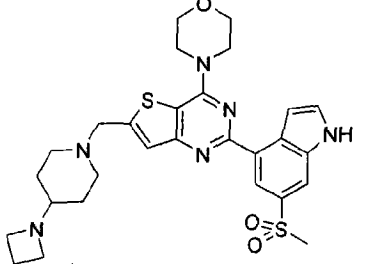
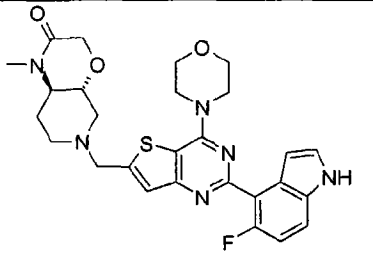
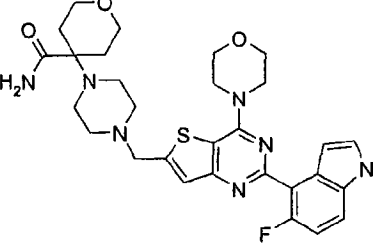
[0089]

|    |                                                                                     |                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 |    | (R)-7-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-噁唑并[3,4- <i>a</i> ]吡嗪-3-酮         |
| 70 |    | 7-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i> ]吡嗪  |
| 71 |    | 6-(5,6-二氢-8 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-7-基甲基)-2-(6-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶 |
| 72 |   | 6-[4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                         |
| 73 |  | 6-[4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                     |
| 74 |  | 1-{1-[2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-2-酮                         |

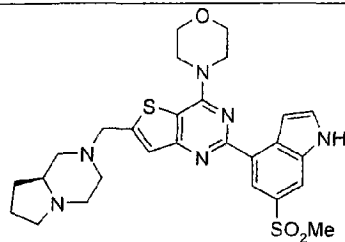
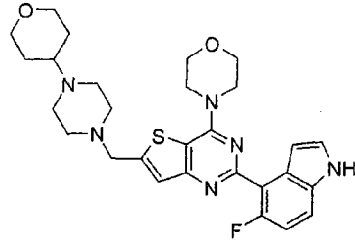
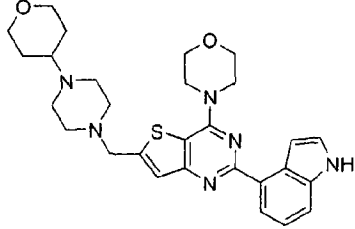
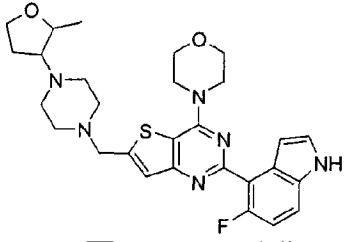
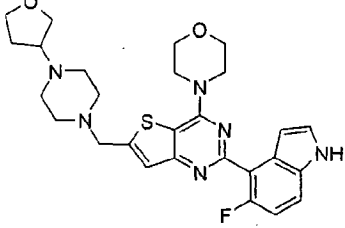
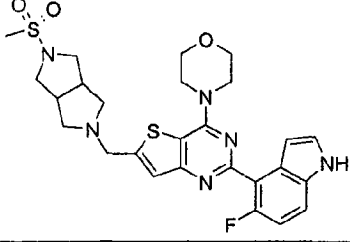
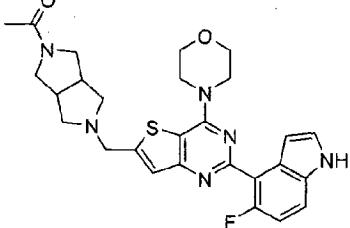
[0090]

|    |                                                                                     |                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75 |    | 1-{1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-2-酮                           |
| 76 |    | (±)-8-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1- <i>c</i> ][1,4]噁嗪              |
| 77 |    | ( <i>R</i> )-8-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1- <i>c</i> ][1,4]噁嗪     |
| 78 |  | ( <i>S</i> )-8-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1- <i>c</i> ][1,4]噁嗪     |
| 79 |  | ( <i>R</i> )-8-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡嗪并[2,1- <i>c</i> ][1,4]噁嗪-4-酮 |
| 80 |  | 5-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-羧酸二甲基酰胺             |
| 81 |                                                                                     | 5-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉                                                                                 |

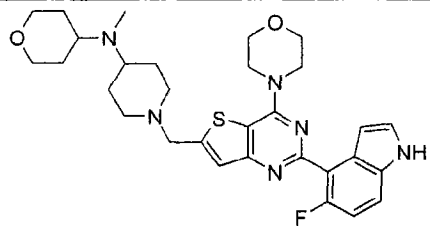
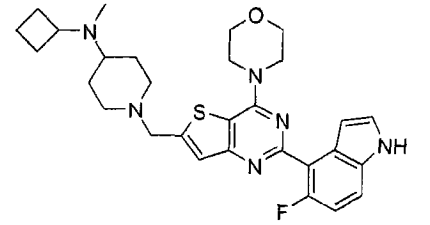
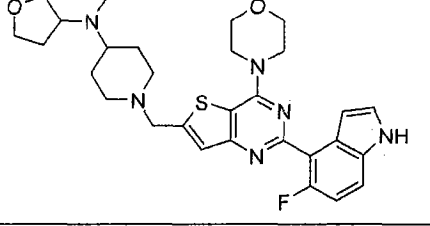
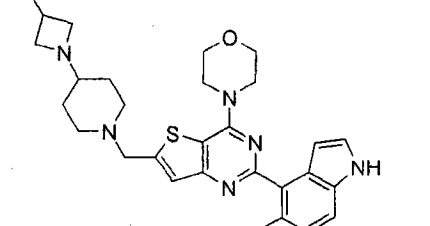
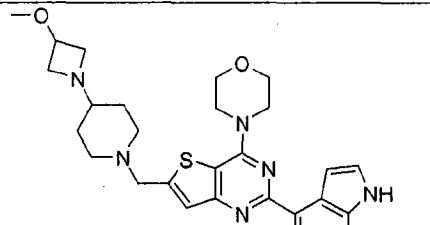
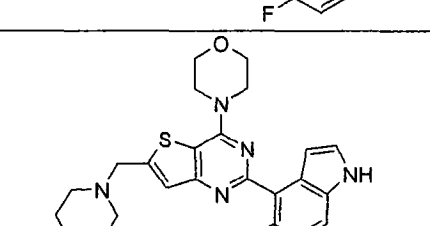
[0091]

|    |                                                                                     |                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | -4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-羧酸酰胺                                                                        |
| 82 |    | 2-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸酰胺                                              |
| 83 |   | 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                                                    |
| 84 |  | (4 <i>aR</i> *,8 <i>aR</i> *)-6-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-1-甲基-六氢-吡啶并[3,4- <i>b</i> ][1,4]噁嗪-2-酮 |
| 85 |  | 4-{4-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌嗪-1-基}-四氢-吡喃-4-羧酸酰胺                                              |
| 86 |                                                                                     | 6-[( <i>S</i> )-1-(六氢-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡嗪-2-基)甲基]-2-(6-甲磺酰基-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                         |

[0092]

|    |                                                                                     |                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |                                                                                                         |
| 87 |    | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                    |
| 88 |    | 2-(1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                        |
| 89 |   | (±)2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-[4-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶            |
| 90 |  | (±)2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶                 |
| 91 |  | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶     |
| 92 |  | 1-{5-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基}-乙酮 |

[0093]

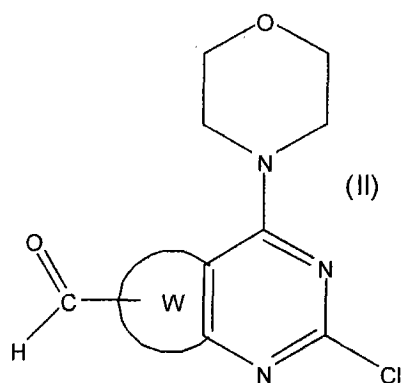
|    |                                                                                     |                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 93 |    | {1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-(四氢-吡喃-4-基)-胺     |
| 94 |    | 环丁基-{1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-胺             |
| 95 |    | (±)-{1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-(四氢-呋喃-3-基)-胺 |
| 96 |   | 1-{1-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-3-醇          |
| 97 |  | 2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-6-[4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶        |
| 98 |  | 4-[2-(5-氟-1 <i>H</i> -吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-6-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-2-酮          |

[0094] 及其药用盐。

[0095] 经由适当前体化合物制备式 (I) 噻吩并嘧啶的合成策略, 以及这些前体的合成描述于实施例部分中的合成方案 1 至 13 中。

[0096] 一个制备式 (I) 噻吩并嘧啶的适当合成策略采用式 (II) 的前体甲醛:

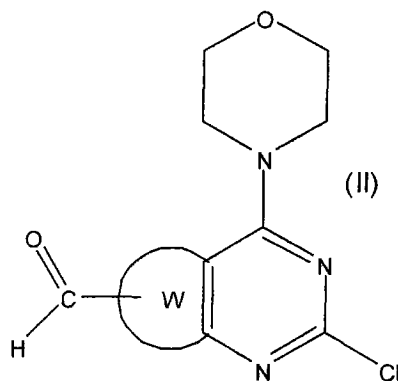
[0097]



[0098] 其中 W 如上定义。从该前体开始,该合成包括进行任意顺序的还原性胺化和钯-介导的 (Suzuki 类型) 交叉偶合反应。

[0099] 本发明化合物因此可以通过以下方法制备,所述方法包括:在适当的还原剂存在下,将式 (II) 化合物:

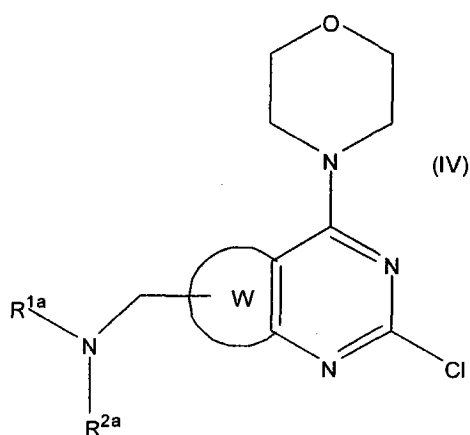
[0100]



[0101] 其中 W 如上定义,用式  $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$  的胺处理,其中  $\text{R}^{1a}$  和  $\text{R}^{2a}$  如以上关于  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  所定义,或  $\text{R}^{1a}$  和  $\text{R}^{2a}$  如以上关于  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  所定义,其中 N 原子存在并且被胺保护基保护;

[0102] 在 Pd 催化剂存在下,将得到的式 (IV) 化合物:

[0103]

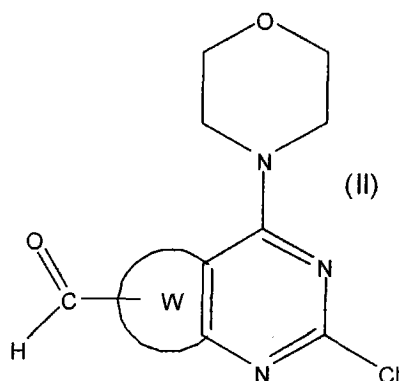


[0104] 其中 W,  $\text{R}^{1a}$  和  $\text{R}^{2a}$  如上定义,用式  $\text{R}^{4'}\text{B}(\text{OR}^{15})_2$  的硼酸或其酯处理,其中  $\text{R}^{4'}$  选自如上定义的基团  $\text{R}^4$  和其中吡啶 N 原子被保护的如上定义的基团  $\text{R}^4$ ,并且每个  $\text{R}^{15}$  是 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基或两个基团  $\text{OR}^{15}$  与它们连接的硼原子一起形成频哪醇基 (pinacolato) 硼酸酯基团;并且,如果  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{1a}$  和 / 或  $\text{R}^{2a}$  包括胺保护基,则除去该保护基。任何适当的胺保护基可以用在  $\text{R}^{1a}$  和 / 或  $\text{R}^{2a}$  中,例如叔-丁氧羰基 (BOC) 基团。任何适当的基团可以用于保护吡啶 N 原

子,例如叔-丁基二甲基甲硅烷基。

[0105] 式 (I) 化合物还可以通过以下方法制备,所述方法包括:在 Pd 催化剂存在下,将式 (II) 化合物:

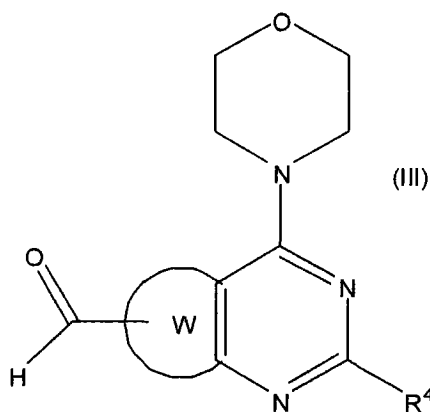
[0106]



[0107] 其中 W 如上定义,用式  $R^4B(OR^{15})_2$  的硼酸或其酯处理,其中  $R^4$  如上定义每个  $R^{15}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基或两个基团  $OR^{15}$  与它们连接的硼原子一起形成频哪醇基硼酸酯基团;

[0108] 在适当的还原剂的存在下,将得到的式 (III) 化合物:

[0109]

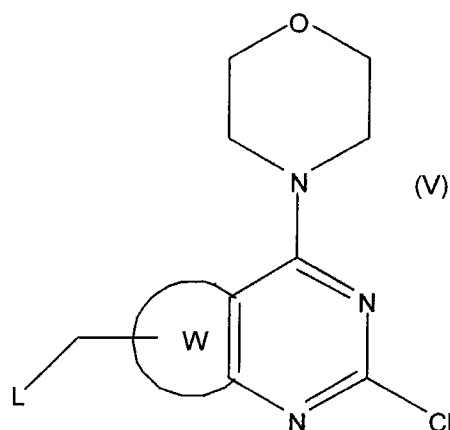


[0110] 其中 W 和  $R^4$  如上定义,用式  $NHR^{1a}R^{2a}$  的胺处理,其中  $R^{1a}$  和  $R^{2a}$  如上定义;并且,如果  $R^{1a}$  和 / 或  $R^{2a}$  包括胺保护基,则除去该保护基。在该方法的这个实施方案中,如果需要,在式 (III) 化合物与式  $NHR^{1a}R^{2a}$  的胺反应之前,可以将吡啶基团  $R^4$  的 N 原子保护。在该情形中,采用常规方法在随后的步骤中除去吡啶保护基。

[0111] 还原性胺化步骤和 Pd-介导的交叉偶合步骤两者都在常规条件下进行。钯催化剂可以是典型地用于 Suzuki-类型的交叉偶合的任何钯催化剂,如  $PdCl_2(PPh_3)_2$ 。在胺化步骤中的还原剂典型地是氢硼化物,例如  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_4$  或  $NaCNBH_3$ ,特别是  $NaBH(OAc)_3$ 。

[0112] 备选地,式 (I) 化合物还可以通过以下方法制备,该方法包括:用还原剂处理如上定义的式 (II) 化合物,以将  $-CHO$  官能团还原成  $-CH_2OH$ ,然后将得到的化合物用将 OH 部分转化成离去基团的试剂处理,由此得到式 (V) 化合物:

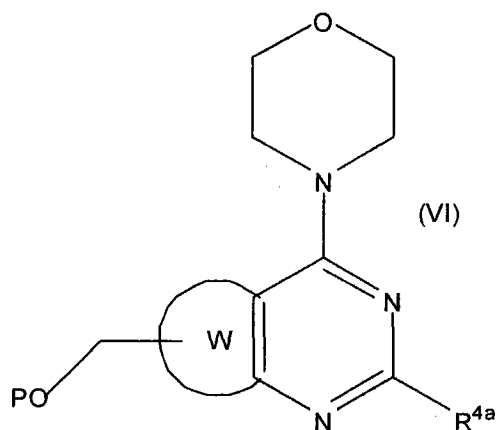
[0113]



[0114] 其中 L 是离去基团。离去基团的合适实例包括氯, 溴, 甲苯磺酸酯和甲磺酸酯基团。然后在如碳酸钾或碳酸铯的碱的存在下, 在如 DMF 的溶剂中, 将式 (V) 化合物用式  $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$  的胺处理, 其中  $\text{R}^{1a}$  和  $\text{R}^{2a}$  如上定义, 得到式 (I) 化合物。该策略描述于下面的方案 6 中。

[0115] 制备式 (I) 的噻吩并嘧啶的合成策略的一种变体需要通过 Suzuki 偶合将基团  $\text{R}^4$  连接至噻吩并嘧啶核, 然后保护基团  $\text{R}^4$  的吡啶 N 原子。该方法包括: 在适当条件下, 用如上定义的化合物  $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$  处理式 (VI) 化合物:

[0116]



[0117] 其中 W 如上定义, P 是甲苯磺酰基并且  $\text{R}^{4a}$  是如上定义的基团  $\text{R}^4$ , 其中吡啶 N 原子用甲苯磺酰基保护。吡啶 N 原子用任何适当保护基保护, 例如甲苯磺酰基。所有保护基随后使用常规方法除去。该策略描述于下面的方案 8 中。

[0118] 通过常规方法, 式 (I) 的噻吩并嘧啶可以转化为药用盐, 并且盐可以转化为游离化合物。药用盐包括无机酸的盐和有机酸的盐, 所述无机酸如盐酸, 氢溴酸和硫酸, 所述有机酸如乙酸, 草酸, 苹果酸, 甲磺酸, 三氟乙酸, 苯甲酸, 柠檬酸和酒石酸。在本发明的化合物具有游离羧基取代基的情况下, 该盐包括上述酸加成盐和钠、钾、钙和铵盐。后者通过用相应的金属碱或氨处理游离的式 (I) 的噻吩并嘧啶或其酸加成盐来制备。

[0119] 在生物学测试中已经发现本发明化合物是 PI3 激酶的抑制剂。这些化合物相对于其它 Ia 类 PI3 激酶对于 p110  $\delta$  同工型 (其为 Ia 类 PI3 激酶) 具有选择性。它们因此相对于 p110  $\alpha$  同工型和 p110  $\beta$  同工型两者具有对于 p110  $\delta$  同工型的选择性。特别地, 相对于 p110  $\beta$ , 它们对于 p110  $\delta$  具有选择性。这些化合物还相对于 p110  $\gamma$  (其为 Ib 类激酶) 对于 p110  $\delta$  同工型具有选择性。相对于其它 PI3 激酶同工型, 本发明化合物对于 p110  $\delta$  显

示的选择性是至少 2 倍。典型地,所述选择性是 5 倍,或 10 倍,或 20 倍,或 50 倍,在许多情形中升高至 100 倍或更高。因此,这些化合物相对于 p110 $\beta$  对于 p110 $\delta$  可以具有 2- 倍, 5- 倍, 10- 倍, 20- 倍, 50- 倍或 100- 倍的选择性。它们也可以是相对于 p110 $\alpha$  或相对于 p110 $\gamma$  具有 2- 倍, 5- 倍, 10- 倍, 20- 倍, 50- 倍或 100- 倍对 p110 $\delta$  的选择性。

[0120] 本发明的化合物可以用作 PI3 激酶、特别是 Ia 类 PI3 激酶的抑制剂。因此,本发明的化合物可以用于治疗由与 PI3 激酶(特别是 PI3 激酶的 p110 $\delta$  同工型)相关的异常细胞生长、功能或行为导致的疾病或病症。该疾病和病症的实例由 Drees 等在 Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732 中讨论。这些包括增殖性疾病如癌症、免疫病症、心血管病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌功能障碍和神经学病症。代谢/内分泌障碍的实例包括糖尿病和肥胖症。本发明化合物可以用于治疗的癌症的实例包括白血病、脑肿瘤、肾癌、胃癌和皮肤癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

[0121] 本发明的化合物可以用作 PI3 激酶的抑制剂。因此可以治疗患有以下疾病或病症的人或动物患者,所述疾病或病症由与 PI3 激酶(特别是 PI3 激酶的 p110 $\delta$  同工型)相关的异常细胞生长、功能或行为导致,如免疫病症、心血管病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌障碍或神经学病症,治疗方法包括向其施用如上定义的本发明的化合物。患有癌症的人或动物患者也可以通过以下方法治疗,所述方法包括向其施用如上定义的本发明的化合物。患者的病症由此可以被改善或变好。

[0122] 本发明的化合物可以以各种各样的剂型施用,例如以片剂、胶囊、糖-或薄膜-包衣片剂、液体溶液或混悬剂的形式口服,或肠胃外施用,例如肌内、静脉内或皮下施用。该化合物可以因此通过注射或输注给予。

[0123] 剂量取决于各种各样的因素,包括患者的年龄、重量和状况和给药途径。日剂量可以在宽范围内变化并且将在每个具体病例中被调节至个体需要。然而,典型地,当单独施用化合物至成人时每种给药途径所采用的剂量是 0.0001 至 50mg/kg 体重,最常见地在 0.001 至 10mg/kg 体重范围内,例如 0.01 至 1mg/kg。该剂量可以例如每天 1 至 5 次给予。对于静脉注射,适当的日剂量是 0.0001 至 1mg/kg 体重,优选地 0.0001 至 0.1mg/kg 体重。日剂量可以作为单一剂量或按照分剂量方案施用。

[0124] 将本发明的化合物配制用作药物或兽医用组合物,其还包含药学上或兽医学上可接受的载体或稀释剂。该组合物典型地根据常规方法制备,并且以药学上或兽医学上适当的形式施用。该化合物可以以任何常用形式,例如如下施用:

[0125] A) 口服,例如作为片剂、包衣片剂、糖锭剂、药片、锭剂、水性或油性混悬剂、液体溶液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂。意欲用于口服使用的组合物可以按照本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法制备,并且该组合物可以含有一种或多种选自以下的试剂:甜味剂,增香剂,着色剂和防腐剂,以便提供药学上精致的和可口的制剂。

[0126] 片剂含有与非毒性药用赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂适合用于制备片剂。这些赋形剂可以是例如,惰性稀释剂,如碳酸钙,碳酸钠,乳糖,右旋糖,蔗糖,纤维素,玉米淀粉,马铃薯淀粉,磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉,海藻酸,海藻酸盐或羟乙酸淀粉钠;粘合剂,例如淀粉,明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硅石,硬脂酸镁或硬脂酸钙,硬脂酸或滑石;泡腾混合物;染料,甜味剂,润湿剂如卵磷脂,聚山梨醇酯或硫酸月桂

酯。该片剂可以是没有包衣的或者它们可以通过已知技术包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,和由此提供长时间内的持续作用。例如,可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。该制剂可以以已知方式制备,例如通过混合、制粒、压片、糖包衣或薄膜包衣工艺。

[0127] 用于口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,所述稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土;或作为软明胶胶囊提供,其中所述活性成分原样提供,或者与水或油性介质混合,所述油性介质如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0128] 水性混悬剂含有与适合于制备水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。该赋形剂是混悬剂,例如,羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂类,例如卵磷脂,或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七烷烯氧鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。

[0129] 所述水性混悬剂可以还含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,如蔗糖或糖精。

[0130] 油性混悬剂可以通过将活性成分混悬在植物油或矿物油中来配制,所述植物油例如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油,所述矿物油如液体石蜡。油性混悬剂可以含有增稠剂,例如蜂蜡,硬石蜡或鲸蜡醇。

[0131] 可以加入如以上阐述的那些甜味剂和增香剂,以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过该加入的抗氧化剂如抗坏血酸而保存。适合通过加入水制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、混悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适当的分散剂或润湿剂和混悬剂通过以上已经提及的那些来例举。另外的赋形剂,如甜味剂,增香剂和着色剂也可以存在。

[0132] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡,或这些的混合物。适当的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂类,例如大豆卵磷脂,和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。该乳剂可以还含有甜味剂和增香剂。糖浆和酞剂可以用甜味剂(例如甘油、山梨糖醇或蔗糖)配制。特别是,用于糖尿病患者的糖浆可以仅含有例如山梨糖醇的产品作为载体,其不代谢成葡萄糖或其仅非常少量地代谢成葡萄糖。

[0133] 该制剂可以还含有缓和剂、防腐剂和增香剂和着色剂。

[0134] B) 肠胃外给药,或者皮下、或静脉内、或肌内、或胸骨内(intrasternally)、或通过输注技术,以无菌可注射水性或油性混悬剂的形式。该混悬剂可以根据已知技术使用适当分散以上已经提到的润湿剂和混悬剂的那些来配制。无菌可注射制剂也可以是在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。

[0135] 在可以使用的可接受的载体和溶剂中有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌固定油被常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的

单-或二甘油酯。另外,脂肪酸如油酸在制备注射剂中有用。

[0136] C) 通过吸入给药,以气溶胶或用于喷雾器的溶液形式。

[0137] D) 直肠给药,以栓剂形式,该栓剂是通过将药物与适当的非刺激性赋形剂混合来制备的,所述赋形剂在常温下是固体但是在直肠温度下是液体,并且因此将在直肠中融化以释放所述药物。该材料是可可脂和聚乙二醇。

[0138] E) 局部给药,以乳膏、软膏、凝胶剂、眼药水、溶液或混悬剂形式。

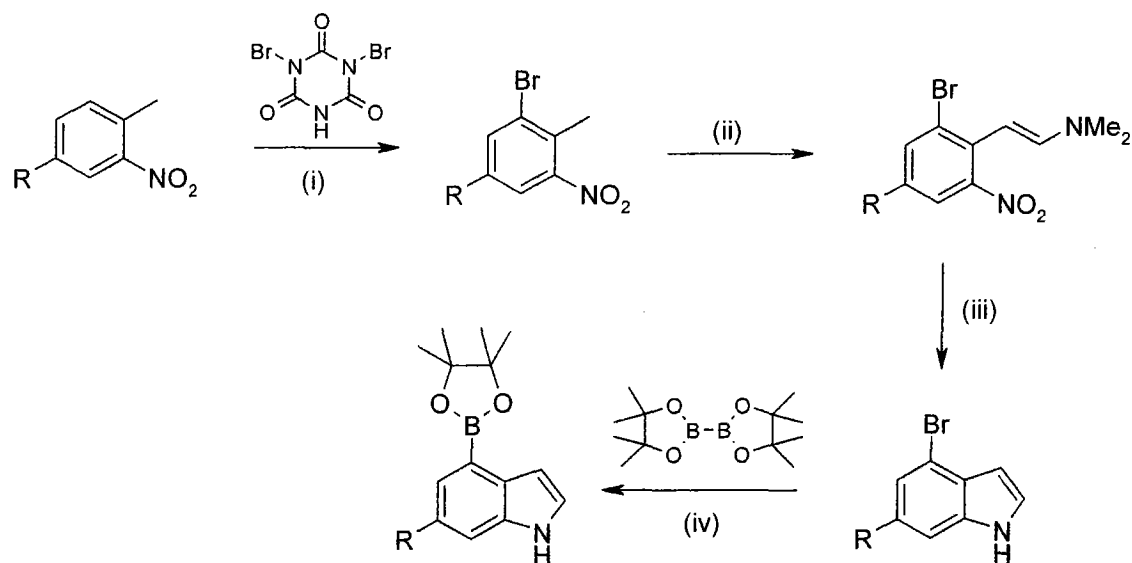
[0139] 本发明将在以下的实施例中进一步描述:

[0140] 实施例

[0141] 一般合成程序

[0142] 方案 1

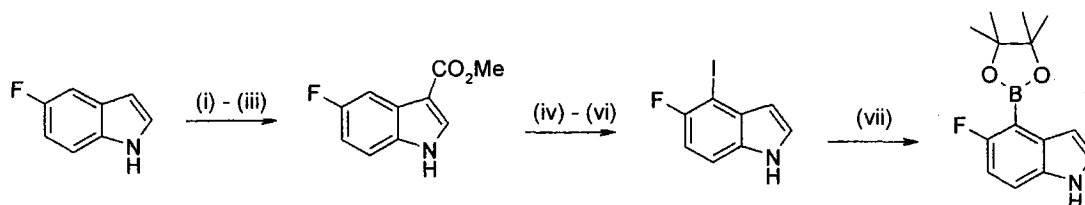
[0143]



[0144] 条件:(i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 21h. (ii) 二噁烷, DMF-DMA,  $80^\circ\text{C}$  24h,  $90^\circ\text{C}$  16h. (iii) MeOH-THF Raney  $\text{Ni}$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , RT, 40min. (iv) DMSO, KOAc,  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ,  $80^\circ\text{C}$ .

[0145] 方案 2

[0146]



[0147] 条件:(i) DMF, TFAA,  $0^\circ\text{C}$ . (ii) 10% NaOH 水溶液,  $100^\circ\text{C}$ , 1h. (iii) MeOH,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 18h. (iv)  $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$ , TFA, RT, 2h. (v)  $\text{H}_2\text{O}$ , KI, RT. (vi) MeOH, 40% NaOH 水溶液,  $65^\circ\text{C}$ , 2h. (vii) 频哪醇硼烷,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 二噁烷,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 双(环己基)膦基-2-联苯,  $80^\circ\text{C}$ , 30min.

[0148] 方案 3

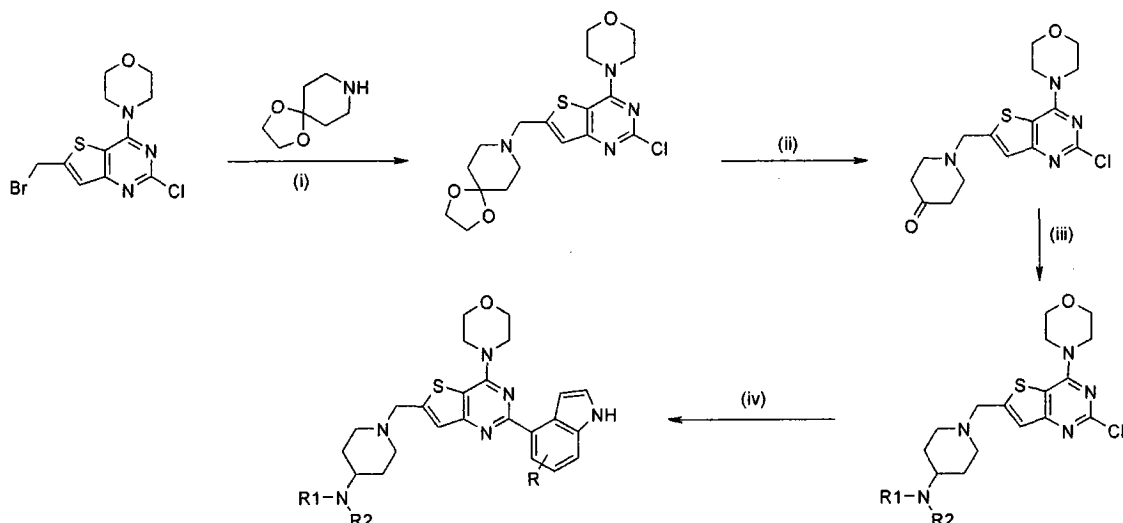
[0149]



$\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , RT, 5h. (vii)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  或  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT (viii)  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , 1,2-二氯乙烷,  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ ,  $\text{HOAc}$ , RT。

[0160] 方案 7

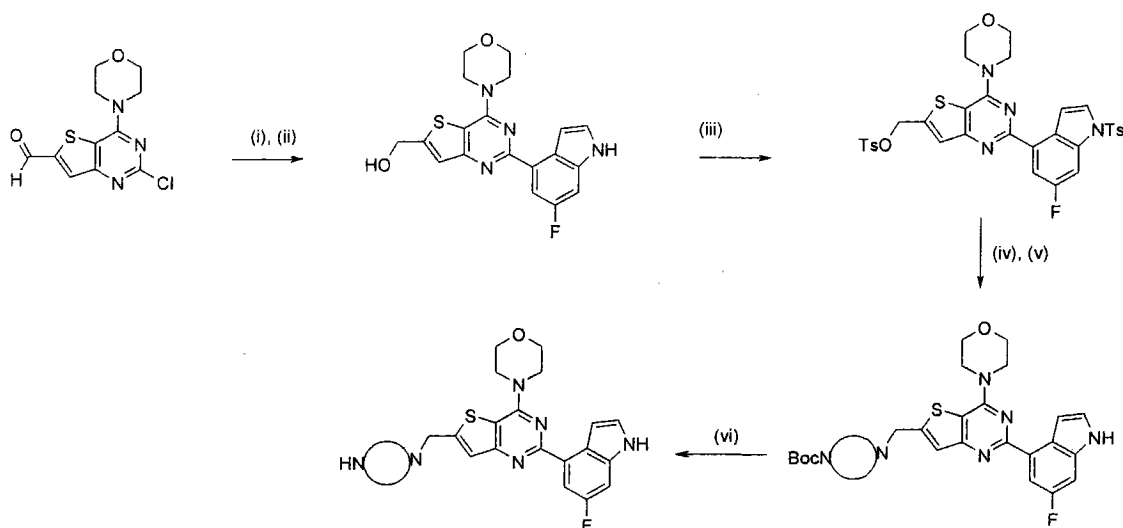
[0161]



[0162] 条件: (i) DMF,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , RT. (ii) 二噁烷-HCl, RT. (iii)  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , 1,2-二氯乙烷,  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ . (iv) Suzuki 偶合。

[0163] 方案 8

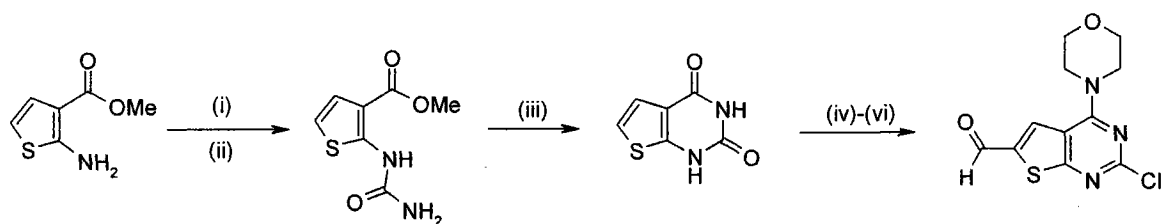
[0164]



[0165] 条件: (i)  $\text{NaBH}_4$ , THF-IMS, RT, 2h. (ii) 4-吡啶硼酸酯,  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $140^\circ\text{C}$  微波 (iii) THF-DCM, NaH, RT, 10min 然后  $\text{TsCl}$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 3h. (iv) 环胺, DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2h, RT. (v) 二噁烷-IMS, NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 3h. (vi) TFA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT。

[0166] 方案 9

[0167]

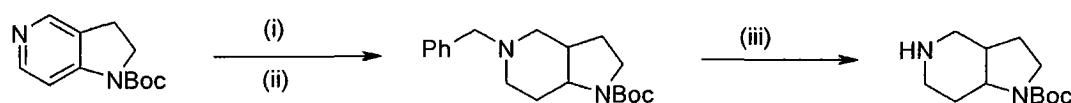


[0168] 条件：

[0169] (i)  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ . (ii)  $6\text{N HCl}$ ,  $100^\circ\text{C}$ . (iii)  $\text{iPrOH-H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 3.5h. (iv)  $\text{POCl}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 24h; (v) 吗啉,  $\text{RT}$ , 1h; (vi)  $\text{n-BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{TMEDA}$ ,  $\text{THF}$  1h 然后  $\text{DMF}$ - $78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$

[0170] 方案 10

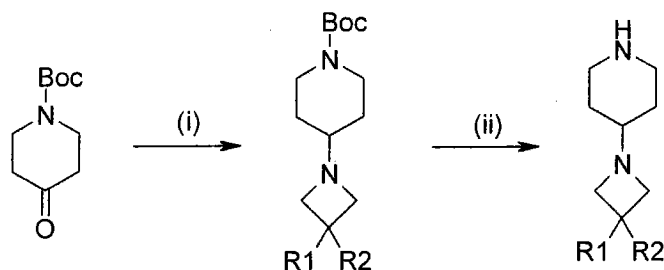
[0171]



[0172] 条件：(i)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ ,  $\Delta$ , 2.5h. (ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\Delta$ , 2.5h. (iii)  $\text{IMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{RT}$ , 10h.

[0173] 方案 11

[0174]

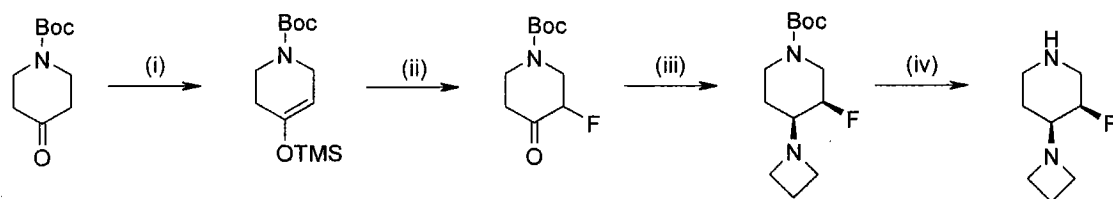


[0175] 条件：

[0176] (i)  $\text{DCE}$ , 氮杂环丁烷或取代的氮杂环丁烷,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , 18h. (ii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-TFA}$ ,  $\text{RT}$ .

[0177] 方案 12

[0178]

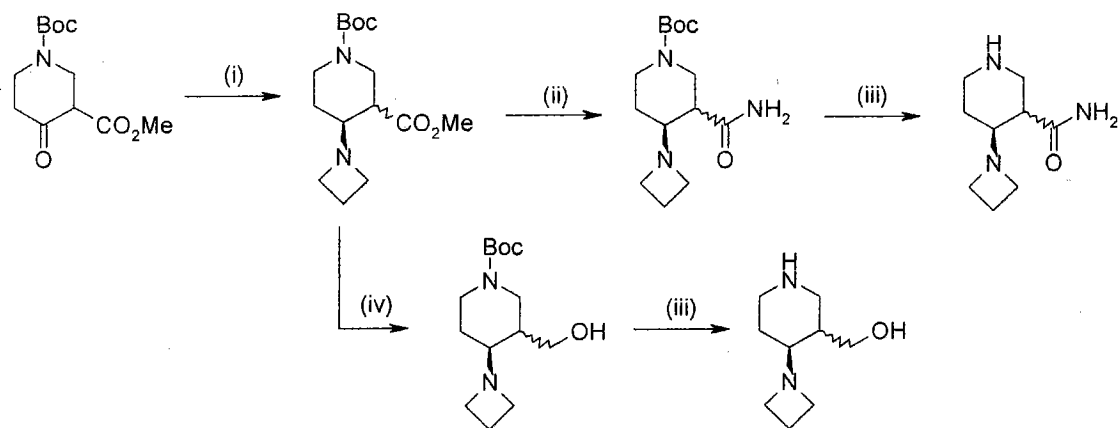


[0179] 条件：

[0180] (i)  $\text{DMF}$ ,  $\text{TMSCl}$ , 17h,  $80^\circ\text{C}$ . (ii)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{SelectFluor}^{\text{TM}}$ , 2h,  $\text{RT}$ . (iii)  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{DCE}$ , 氮杂环丁烷. (iv)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{TFA}$ ,  $\text{RT}$ .

[0181] 方案 13

[0182]

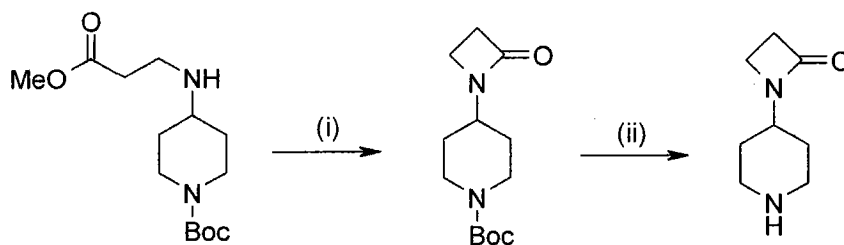


[0183] 条件：

[0184] (i) DCE, 氮杂环丁烷,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , 2h, RT. (ii) DMF,  $\text{NH}_2\text{CHO}$ , NaOMe,  $100^\circ\text{C}$ . (iii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TFA, RT, 1h. (iv)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DIBAL,  $-70^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1.5h.

[0185] 方案 14

[0186]

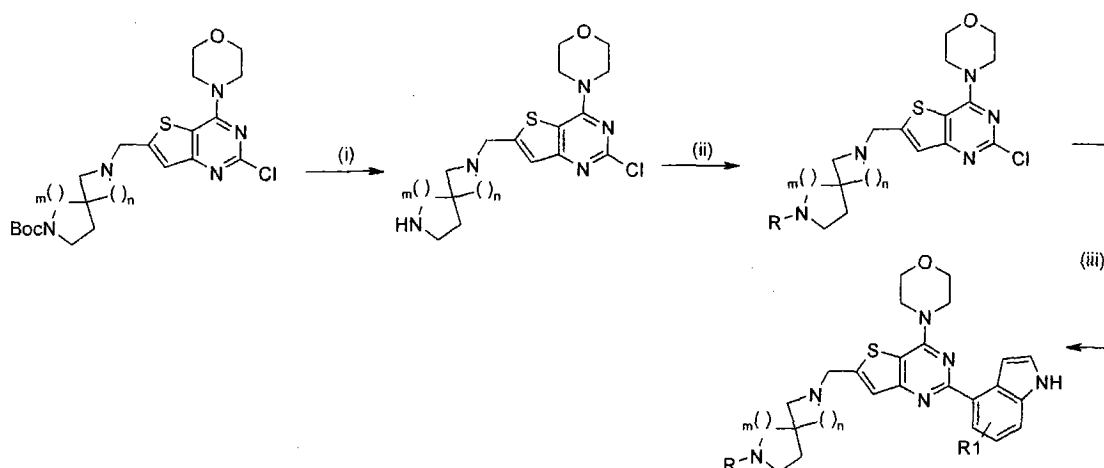


[0187] 条件：

[0188] (i) THF, MeMgBr,  $0^\circ\text{C}$ , 3h, 然后 RT, 72h. (ii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -TFA.

[0189] 方案 15

[0190]



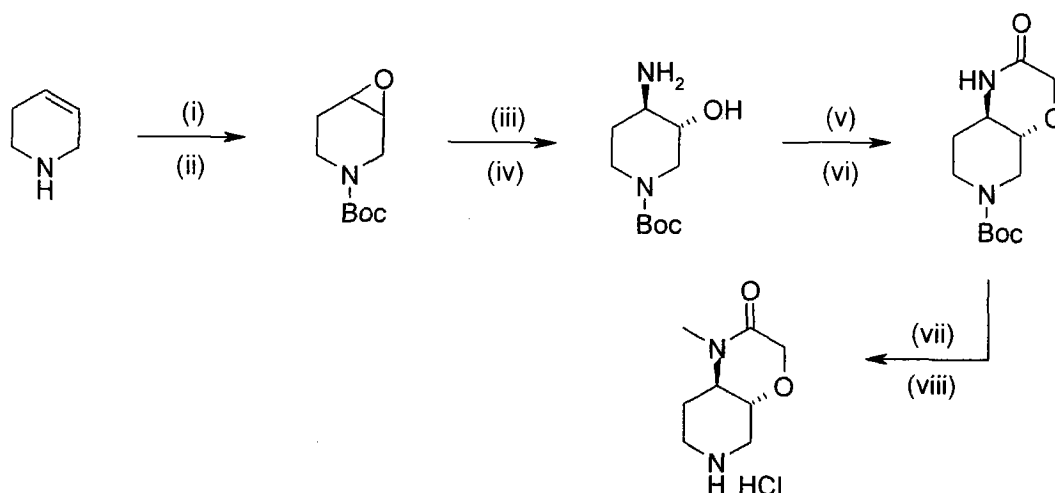
[0191]  $n = 1, m = 2$  或  $n = 2, m = 1$

[0192] 条件：

[0193] (i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -TFA. (ii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 18h, RT,  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  或  $\text{Me}_2\text{NC}(\text{O})\text{Cl}$  或  $\text{MeOC}(\text{O})\text{Cl}$  或 TMS-CN. (iii) Suzuki 偶合条件.

[0194] 方案 16

[0195]



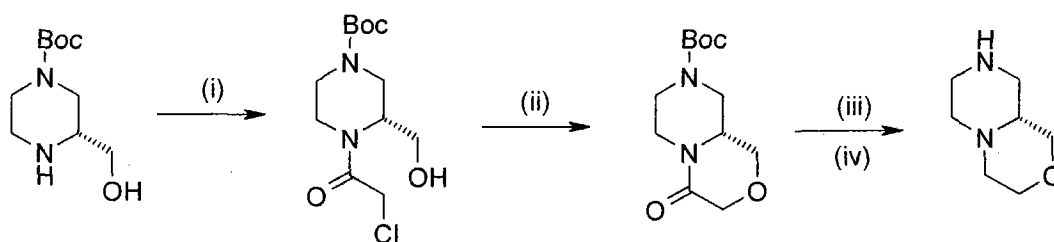
[0196] 条件：

[0197] (i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT. (ii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mCPBA,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 4h.

[0198] (iii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $78^\circ\text{C}$ , 10h. (iv)  $\text{EtOH}$ , Pd-C,  $\text{H}_2$ . (v)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $0^\circ\text{C}$  然后  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 10h. (vi)  $\text{THF}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 6h. (vii)  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  然后  $\text{MeI}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 10h. (viii) 2.0M  $\text{HCl}$ -二乙醚,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

[0199] 方案 17

[0200]

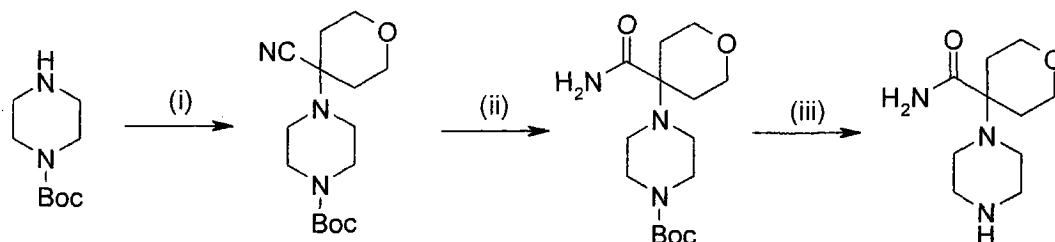


[0201] 条件：

[0202] (i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ . (ii)  $\text{THF}$ ,  $t\text{BuOK}$ ,  $0^\circ\text{C}$ . (iii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -TFA, RT, 2h. (iv) 二噁烷,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 2.5h.

[0203] 方案 18

[0204]



[0205] 条件：

[0206] (i)  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ,  $\text{KCN}$ , 四氢吡喃酮, RT. (ii)  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , RT. (iii) 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中的 2.0M  $\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

[0207] 一般实验细节：

[0208] NMR 光谱

[0209] 在 Varian Unity Inova 400 光谱计上获得 NMR 谱, 使用 5mm 逆检测三重共振探

针 (inverse detection triple resonance probe), 在 400MHz 操作 ;或在 Bruker Avance DRX 400 光谱计上, 使用 5mm 逆检测三重共振 TXI 探针, 在 400MHz 操作, 获得 NMR 谱 ;或在 Bruker Avance DPX 300 光谱计上, 使用标准的 5mm 双频探针, 在 300MHz 操作, 获得 NMR 谱。位移是相对于四甲基硅烷以 ppm 给出的。

[0210] 通过柱色谱法纯化 :

[0211] 通过柱色谱法纯化的化合物是使用硅胶或 Isolute ® 柱体或 Rediseptm 柱体纯化的, 用从 100-0 至 0-100% 的环己烷 /EtOAc、或从 100-0 至 0-100% 戊烷 /EtOAc 或从 100-0 至 70-30% DCM/MeOH (加或不加 NH<sub>3</sub> 0.1%) 的梯度洗脱。‘硅胶’是指用于色谱法的硅胶, 0.035 至 0.070mm (220 至 440 目) (例如 Fluka 硅胶 60), 和施加至多 10p. s. i 的氮压力加速柱洗脱。当已经使用薄层色谱法 (TLC) 时, 它是指使用平板的硅胶 TLC, 典型地在铝箔板上的 3×6cm 硅胶, 采用荧光指示器 (254nm), (例如 Fluka 60778)。通过制备型 HPLC 纯化 :

[0212] 通过制备 HPLC 纯化的化合物是如下纯化的 :使用 C18- 反相柱 (100×22.5mm i. d Genesis 柱, 具有 7 μm 粒度, UV 检测在 230 或 254nm, 流速 5-15mL/min), 或苯基 - 己基柱 (250x21.2mm i. d. Gemini 柱, 具有 5 μm 粒度, UV 检测在 230 或 254nm, 流速 5-20mL/min), 用从 100-0% 至 0-100% 水 / 乙腈或水 / 含有 0.1% TFA 的 MeOH 或水 / 含有 0.1% 甲酸的乙腈的梯度洗脱。通过在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠溶液之间分配来释放游离碱。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机层并真空浓缩。备选地, 通过经过 Isolute ® SCX-2 柱体, 用甲醇中的 NH<sub>3</sub> 洗脱, 释放游离碱。

[0213] 微波反应 :

[0214] 使用斯密斯合成器 (Smith Synthesiser) 或 Biotage Initiator™ 来进行微波实验, 其使用单模共振器和动态场调谐, 两者都提供再现性和控制。可以实现 40-250℃ 的温度, 并且可以获得最多可达 20 巴的压力。

[0215] 所有溶剂和商购试剂是如收到时的使用。非商购试剂 / 反应剂是按照文献中描述的方法制备。

[0216] 用于实验部分的缩略词 :

[0217] aq. = 水性的

[0218] BOC = 叔 - 丁氧羰基

[0219] bs = 宽单峰 (NMR)

[0220] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸铯

[0221] d = 双峰 (NMR)

[0222] DCE = 1,2- 二氯乙烷

[0223] DCM = 二氯甲烷

[0224] DIPEA = 二异丙基乙胺

[0225] DMA = 二甲基乙酰胺

[0226] DMAP = 二甲基氨基吡啶

[0227] DMF = 二甲基甲酰胺

[0228] DMSO = 二甲亚砜

[0229] eq. = 当量

[0230] EtOAc = 乙酸乙酯

- [0231] EtOH = 乙醇
- [0232] h = 小时
- [0233] HATU = O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
- [0234] HCl = 盐酸
- [0235] H<sub>2</sub>O = 水
- [0236] HPLC = 高压液相色谱法
- [0237] IPA = 异丙醇
- [0238] IMS = 工业甲基化酒精
- [0239] iPrOH = 异丙醇
- [0240] LCMS = 液相色谱法质谱法
- [0241] M = 摩尔
- [0242] m = 多重峰 (NMR)
- [0243] MeOH = 甲醇
- [0244] mg = 毫克
- [0245] MgSO<sub>4</sub> = 硫酸镁
- [0246] min = 分钟
- [0247] mL = 毫升
- [0248] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸钠
- [0249] NaHCO<sub>3</sub> = 碳酸氢钠
- [0250] NaOH = 氢氧化钠
- [0251] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸钠
- [0252] NH<sub>4</sub>OH = 氢氧化铵溶液
- [0253] NMR = 核磁共振
- [0254] q = 四重峰 (NMR)
- [0255] Rt = 保留时间
- [0256] RT = 室温
- [0257] t = 三重峰 (NMR)
- [0258] TBAF = 氟化四丁铵
- [0259] TBDMS = 叔-丁基二甲基甲硅烷基
- [0260] TFA = 三氟乙酸
- [0261] THF = 四氢呋喃
- [0262] TLC = 薄层色谱法
- [0263] 一般合成策略
- [0264] 参考实施例 1 硼酸酯的形成

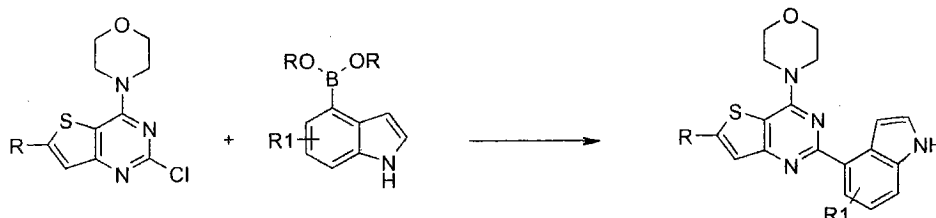
[0265] 方案 1 中形成的硼酸酯如下制备。向卤化物 (1eq.) 和双 (频哪醇基) 二硼 (1.3eq.) 在 DMSO 中的溶液加入 KOAc (3eq.) 和 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯钯 (0.05eq.)。将混合物在 90℃ 加热直至反应完成。将反应混合物在 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 之间分配。连续用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤有机层, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并蒸发至干燥。然后通过柱色谱法纯化得到的残余物。

## [0266] 参考实施例 2 Suzuki 偶合

[0267] 在下面方案 19 和 20 中一般性描述的 Suzuki 偶合反应是使用下面所述的方法之一进行的。当这些方法中的 R1 = H 时,使用吡啶硼酸作为试剂。

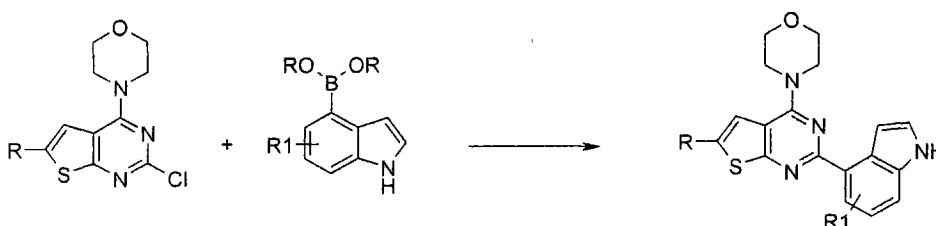
## [0268] 方案 19

[0269]



## [0270] 方案 20

[0271]



## [0272] 方法 A

[0273] 将适当的 2-氯-噻吩并嘧啶 (1eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.5-2eq.), 吡啶硼酸酯 (1.2-1.5eq.) 或吡啶硼酸 (1.2eq.) 和四-(三苯膦)钯 (0.05-0.1eq.) 在二噁烷/水 (3 : 1 或 2 : 1) 中的混合物在微波反应器 (Smith synthesiser 或 CEMDiscover) 中于 125°C -140°C 加热 10 到 50min。将得到的混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并且浓缩, 然后通过制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。备选地, 将反应混合物置于 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M  $\text{NH}_3$  洗脱。然后将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。

## [0274] 方法 B

[0275] 将适当的 2-氯-噻吩并嘧啶 (1eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2eq.), 吡啶硼酸酯或吡啶硼酸 (1.5eq.) 和氯化双(三苯膦)钯 (II) (0.1eq.) 在乙腈/水 (2 : 1) 中的混合物在微波反应器 (Smith synthesiser 或 CEM Discover) 中于 140°C 加热 20-50min。将得到的混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并且浓缩然后用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。备选地, 将反应混合物置于 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M  $\text{NH}_3$  洗脱。然后将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。

## [0276] 方法 C

[0277] 将适当的 2-氯-噻吩并嘧啶 (1eq.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.5eq.), 吡啶硼酸酯或吡啶硼酸 (1.2eq.) 和四(三苯膦)钯 (0.1eq.) 在乙腈/水 (2 : 1) 中的混合物在微波反应器中于 140°C 加热 10-30min。将得到的混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并且真空浓缩, 然后用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。备选地, 将反应混合物置于 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M

NH<sub>3</sub> 洗脱。然后将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化,得到所需的产物。

[0278] 方法 D

[0279] 将适当的 2-氯-噻吩并嘧啶 (0.1-0.2mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.5mL 的 1.27M 水溶液), 二氯双(三环己基膦)钯 (II) (0.05eq.) 和吡啶硼酸酯 (1.3-1.5eq.) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物在微波反应器 (Smith synthesiser 或 CEMDiscover) 中于 125°C 加热 20-50min。将得到的混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且浓缩然后用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。备选地, 将反应混合物置于 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱。然后将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。

[0280] 参考实施例 3 BOC- 去保护的一般方法

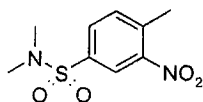
[0281] 向相关的 BOC- 保护的氨基-噻吩并嘧啶在 DCM 中的溶液中加入 TFA, 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 30-180min。将得到的混合物用水稀释然后用 DCM 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub> 或 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩, 然后用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。备选地, 将反应混合物置于 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱。然后将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。

[0282] 参考实施例 4 TBDMS- 去保护的一般方法

[0283] 向相关的 TBDMS- 保护的 5-氟-1H-吡啶-4-基-噻吩并嘧啶在 THF 中的溶液中加入 TBAF, 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 30min, 然后真空浓缩。将得到的残余物用制备型 HPLC 或柱色谱法纯化, 得到所需的产物。中间体的制备

[0284] 参考实施例 5

[0285]



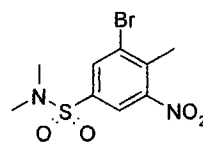
[0286] 4-N, N- 三甲基 -3- 硝基 - 苯磺酰胺

[0287] 向二甲胺在 H<sub>2</sub>O (40% w/w, 15.0mL, 120mmol) 中的 0°C 溶液中加入 4-甲基-3-硝基-苯磺酰氯 (9.42g, 40mmol) 在 DCM (60mL) 中的溶液, 历时 30min。将得到的混合物在 0°C 搅拌 30min, 之后使其温热到 RT 并且搅拌过夜。将反应混合物用 H<sub>2</sub>O (100mL) 和 DCM (40mL) 稀释, 并且分离各层。将有机层用水, HCl (水溶液, 0.1M) 和盐水依次洗涤, 之后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发至干燥, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (9.13g, 94%)。

[0288] [M+H]<sup>+</sup>244.9

[0289] 参考实施例 6

[0290]



[0291] 3-溴-4, N, N- 三甲基 -5- 硝基 - 苯磺酰胺

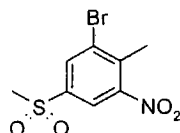
[0292] 向 4-N, N- 三甲基 -3- 硝基 - 苯磺酰胺 (8.57g, 34.7mmol) 在浓硫酸 (80mL) 中的溶液中加入 1,3-二溴-[1,3,5]三嗪烷-2,4,6-三酮 (5.97g, 20.8mmol), 并且将橙色反应

混合物在 RT 搅拌 16h。加入另外的 2g 的 1,3-二溴-[1,3,5]三嗪烷-2,4,6-三酮并且继续搅拌 5h。然后将反应混合物倒在冰和水上并且搅拌 15min。将得到的奶白色固体过滤和用 H<sub>2</sub>O 洗涤,之后溶解在 EtOAc 中。将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发至干燥,得到标题化合物,为白色固体 (10.41g, 93%)。

[0293] [M+H]<sup>+</sup> 323.1 (<sup>79</sup>Br) 325.0 (<sup>81</sup>Br)

[0294] 参考实施例 7

[0295]



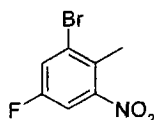
[0296] 1-溴-5-甲磺酰基-2-甲基-3-硝基-苯

[0297] 根据用于制备 3-溴-4-N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺的方法制备,使用 4-甲磺酰基-1-甲基-2-硝基-苯代替 4-N,N-三甲基-3-硝基-苯磺酰胺。获得标题化合物,为白色固体 (17.0g, 85%)。

[0298] [M+H]<sup>+</sup> 294.1 (<sup>79</sup>Br) 296.0 (<sup>81</sup>Br)

[0299] 参考实施例 8

[0300]



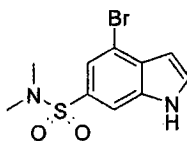
[0301] 1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-苯

[0302] 根据用于制备 3-溴-4-N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺的方法制备,使用 4-氟-1-甲基-2-硝基-苯代替 4-N,N-三甲基-3-硝基-苯磺酰胺。获得标题化合物,为黄色固体 (68.0g, 79%)。

[0303] NMR  $\delta_H$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.59 (s, 3H), 7.50 (dd, J = 2.8, 7.6, 1H) 和 7.58 (dd, J = 2.9, 7.4, 1H)。

[0304] 参考实施例 9

[0305]



[0306] 4-溴-1H-吲哚-6-磺酸二甲基酰胺

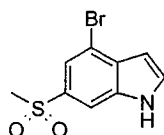
[0307] 向 3-溴-4-N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺 (9.15g, 28.3mmol) 在二噁烷 (60mL) 中的溶液中加入 DMF-DMA (11.3mL, 84.9mmol)。将深红色反应混合物在 80℃ 加热 24h 接着在 90℃ 加热 16h。将混合物冷却到 RT 并且浓缩到 50% 的体积,倒入 H<sub>2</sub>O 中并且萃取到 EtOAc 中。将有机层分离,用 H<sub>2</sub>O,然后用盐水洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,并且蒸发至干燥,得到 3-溴-4-(2-二甲基氨基-乙烯基)-N,N-二甲基-5-硝基-苯磺酰胺,为红色固体 (10.4g, 91%)。在 0℃ 向该酰胺 (10.4g, 25.7mmol) 和 Raney ® -Nickel (在 H<sub>2</sub>O 中的悬浮液, 20mL) 在 MeOH : THF (1 : 1, 200mL) 中的悬浮液中加入一水合肼 (1.9mL, 38.6mmol) 并且将混合物在 RT 搅拌 40min。

[0308] 然后将反应混合物通过硅藻土过滤并且将滤饼用 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 洗涤。将水层分离然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用 H<sub>2</sub>O, 接着用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥然后蒸发至干燥。将得到粉红色固体用柱色谱法纯化, 随后从 iPrOH 和 EtOH 中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (3.5g, 41%)。

[0309] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.72 (s, 6H), 6.70 (m, 1H), 7.49 (表观 t, J = 2.7, 1H), 7.68 (d, J = 1.1, 1H), 7.94 (m, 1H) 和 9.04 (bs, 1H)。

[0310] 参考实施例 10

[0311]



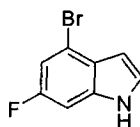
[0312] 4-溴-6-甲磺酰基-1H-吲哚

[0313] 根据用于制备 4-溴-1H-吲哚-6-磺酸二甲基酰胺的方法制备, 使用 1-溴-5-甲磺酰基-2-甲基-3-硝基-苯代替 3-溴-4-N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺。获得标题化合物, 为白色固体 (1.8g, 76%)。

[0314] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.11 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 2.5, 3.0, 1H), 7.81 (d, J = 1.5, 1H), 8.10 (dd, J = 1.0, 1.5, 1H) 和 9.34 (bs, 1H)。

[0315] 参考实施例 11

[0316]



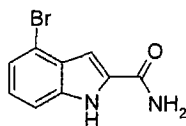
[0317] 4-溴-6-氟-1H-吲哚

[0318] 根据用于制备 4-溴-1H-吲哚-6-磺酸二甲基酰胺的方法制备, 使用 1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-苯代替 3-溴-4-N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺。获得标题化合物, 为白色固体 (6.06g, 33%)。

[0319] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.57 (表观 t, J = 2.7, 1H), 7.04 (dd, J = 2.1, 9.1, 1H), 7.12 (dd, J = 2.1, 9.1, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H) 和 8.25 (s, 1H)。

[0320] 参考实施例 12

[0321]



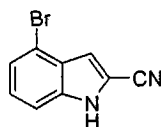
[0322] 4-溴-1H-吲哚-2-羧酸酰胺

[0323] 将草酰氯 (0.9mL, 10mmol) 加入到 4-溴-1H-吲哚-2-羧酸 (2.1g, 8.8mmol) 在 DCM 中的悬浮液中, 并且将混合物搅拌 2h。将形成的溶液滴加到氨水 (37%, 50mL) 和冰 (50mL) 的搅拌着的混合物中。将得到的混合物静置 3 天。将混合物过滤并且将滤液用 EtOAc 萃取。将来自过滤的固体溶解在 EtOAc 中, 并且合并有机溶液, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 然后蒸发, 得到标题化合物, 为棕色固体 (2.1g, 100%)。

[0324]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.11 (dd,  $J = 7.5, 8.3, 1\text{H}$ ), 7.16 (d,  $J = 0.9, 1\text{H}$ ), 7.25 (dd,  $J = 0.78, 7.54, 1\text{H}$ ) 和 7.43 (d,  $J = 8.3, 1\text{H}$ )。

[0325] 参考实施例 13

[0326]



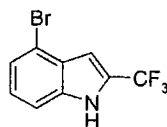
[0327] 4-溴-1H-吲哚-2-腈

[0328] 将磷酰氯 (1.9mL, 20mmol) 加入到 4-溴-1H-吲哚-2-羧酸酰胺 (1.32g, 5.5mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液中, 并且将混合物在回流搅拌 45min。冷却后, 将混合物倒入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (饱和, 50mL) 中, 并且将混合物搅拌直至发泡平息。分离各层, 水相用 EtOAc 萃取, 并且将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并且蒸发至干燥。将粗制物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为固体 (1.00g, 82%)。

[0329]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.22-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H) 和 8.79 (s, 1H)。

[0330] 参考实施例 14

[0331]



[0332] 4-溴-2-三氟甲基-1H-吲哚

[0333] 将 2-甲基-3-溴-苯胺 (6.05g, 37mmol) 在吡啶 (8mL) 和 DCM (150mL) 中的溶液冷却到 0°C 并且滴加三氟乙酸酐 (11.5mL, 81.4mmol) 处理。将反应混合物在 RT 搅拌 2h, 然后用氯化铵水溶液猝灭。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并且蒸发至干燥, 得到 N-(3-溴-2-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺, 为灰白色固体, 将其不经进一步纯化地使用 (10g)。

[0334]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.38 (s, 3H), 7.14 (表观 t,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ), 7.53 (d,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ), 7.66 (d,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ) 和 7.75 (bs, 1H)。

[0335] 将 N-(3-溴-2-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺 (2.1g, 7.4mmol) 和过氧化苯甲酰 (100mg) 在四氯化碳 (50mL) 中的溶液在辐照 (150W 钨丝灯) 下加热至回流。然后将溴 (0.55mL, 10.4mmol) 在四氯化碳 (3mL) 中的溶液滴加到该回流的溶液中, 继续加热 16h。将反应混合物冷却到 RT 并且用 DCM 稀释。将有机层用硫代硫酸钠洗涤, 并且蒸发至干燥, 得到 N-(3-溴-2-溴甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺, 为棕色残余物, 将其不经进一步纯化地使用 (2.9g)。

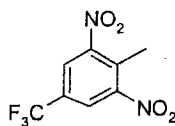
[0336]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.71 (s, 2H), 7.30 (表观 t,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ), 7.55 (d,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ), 7.82 (d,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ) 和 8.79 (bs, 1H)。

[0337] 将 N-(3-溴-2-溴甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺 (2.9g) 在甲苯 (40mL) 中的溶液用三苯膦 (2.3g, 8.7mmol) 处理。将溶液在 60°C 搅拌 2h, 然后冷却到 0°C。通过过滤收集沉淀的米色固体, 用二乙醚洗涤, 然后溶解在 DMF (60mL) 中, 并且在氮气下加热至回流 16h。将反应混合物蒸发至干燥, 然后在 EtOAc 和饱和碳酸钠溶液之间分配。将有机层分离, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并且用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (1.55g, 84%)。

[0338] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.00 (s, 1H), 7.19 (表观 t,  $J = 7.9$ , 1H), 7.36–7.41 (m, 2H) 和 8.53 (bs, 1H)。

[0339] 参考实施例 15

[0340]



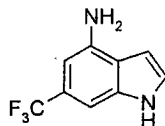
[0341] 2-甲基-1,3-二硝基-5-三氟甲基-苯

[0342] 向 4-甲基苯 (benzo)-三氟化物 (9.51g, 59.4mmol) 在浓硫酸 (120mL) 中的溶液中加入硝酸钾 (15.0g, 0.149mol), 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 16h。将反应混合物倒在冰和水上, 然后萃取到 EtOAc 中。将有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水依次洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并且蒸发至干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体 (13.84g, 93%)

[0343] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.67 (s, 3H) 和 8.27 (s, 2H)。

[0344] 参考实施例 16

[0345]

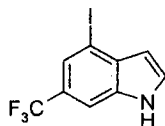


[0346] 6-三氟甲基-1H-吲哚-4-基胺

[0347] 根据用于制备 4-溴-1H-吲哚-6-磺酸二甲基酰胺的方法制备, 使用 2-甲基-1,3-二硝基-5-三氟甲基-苯代替 3-溴-4,N,N-三甲基-5-硝基-苯磺酰胺。获得标题化合物, 为白色固体 (10.7g, 99%)。[M+H]<sup>+</sup>201.1

[0348] 参考实施例 17

[0349]



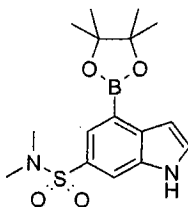
[0350] 4-碘-6-三氟甲基-1H-吲哚

[0351] 于 0℃, 向 6-三氟甲基-1H-吲哚-4-基胺 (10.7g, 53.4mmol) 在 HCl (水溶液, 15%, 240mL) 中的悬浮液中缓慢加入亚硝酸钠 (5.52g, 80.1mmol) 在  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 中的溶液。将反应混合物在 RT 搅拌 1h, 之后加入四氟硼酸钠 (23.5g, 0.214mol) 在  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 中的溶液。在搅拌 15min 后, 得到的沉淀物通过过滤收集并且用四氟硼酸钠溶液 (水溶液, 饱和) 洗涤, 之后溶解在乙腈 (100mL) 中。将该溶液缓慢加入到碘化钠 (24.0g, 0.160mol) 在乙腈 (100mL) 中的悬浮液, 并且将混合物在 RT 搅拌 16h。将反应混合物浓缩至 30% 的体积并且在 EtOAc 和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配。将有机层分离然后用硫代硫酸钠,  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水依次洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并且蒸发至干燥。将得到的棕色油状物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (9.77g, 59%)。

[0352] [M-H]<sup>-</sup>310.1

[0353] 参考实施例 18

[0354]



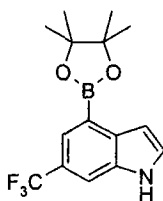
[0355] 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-6-磺酸二甲基酰胺

[0356] 通过使用一般方法(方案1)制备。获得标题化合物,为白色固体(1.85g,46%)。

[0357]  $[M+H]^+$  350.2 ( $^{10}B$ ) 351.2 ( $^{11}B$ )

[0358] 参考实施例 19

[0359]



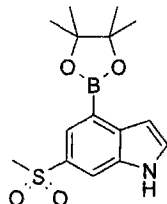
[0360] 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-三氟甲基-1H-吲哚

[0361] 通过使用一般方法(方案1)制备。获得标题化合物,为浅黄色固体(1.37g,92%)。

[0362]  $[M+H]^+$  311.2 ( $^{10}B$ ) 312.2 ( $^{11}B$ )

[0363] 参考实施例 20

[0364]



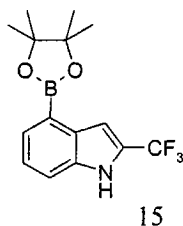
[0365] 6-甲磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚

[0366] 通过使用一般方法(方案1)制备。获得标题化合物,为浅黄色固体(2.4g,51%)。

[0367] NMR  $\delta_H$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.36(s,12H), 3.18(s,3H), 6.87(m,1H), 7.73(表观 t,  $J$  = 2.5, 1H), 7.85(d,  $J$  = 1.5, 1H), 8.07(dd,  $J$  = 1.0, 1.5, 1H) 和 11.73(bs, 1H)。

[0368] 参考实施例 21

[0369]



[0370] 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-三氟甲基-1H-吲哚

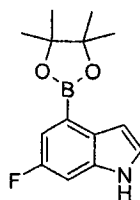
[0371] 通过使用一般方法(方案1)制备。获得标题化合物,为白色固体(1.5g,55%)。

[0372] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.40(s,12H), 7.33(dd,  $J$  = 7.0, 8.3, 1H), 7.42(s, 1H),

7.53(d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.70(d,  $J = 7.0$ , 1H) 和 8.37(bs, 1H)。

[0373] 参考实施例 22

[0374]



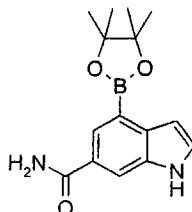
[0375] 6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚

[0376] 通过使用一般方法(方案1)制备。获得标题化合物,为白色固体(4.6g, 61%)。

[0377] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.39(s, 12H), 7.02(m, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 7.20-7.26(m, 1H), 7.38(dd,  $J = 2.4, 9.9$ , 1H) 和 8.16(s, 1H)。

[0378] 参考实施例 23

[0379]



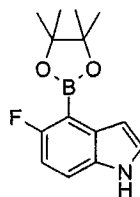
[0380] 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-6-羧酸酰胺

[0381] 将 4-溴-1H-吲哚-6-腈(1g, 4.50mmol) 在甲醇(10mL) 中的溶液用 30%过氧化氢水溶液(2.7mL, 4.95mmol) 和 1M 氢氧化钠水溶液(5mL) 处理,然后在 40℃加热 1h。将反应混合物冷却,用水处理并且在冰浴中冷却。将得到的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤和真空干燥,得到 4-溴-1H-吲哚-6-羧酸酰胺(1.05g, 97%),将其通过一般方法(方案1) 转变成标题硼酸酯(0.80g, 67%)。

[0382] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.35(s, 12H), 6.78(m, 1H), 7.10(s, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 8.06(s, 1H) 和 11.40(bs, 1H)。

[0383] 参考实施例 24

[0384]



[0385] 5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚

[0386] 将 5-氟吲哚(5g, 37.0mmol) 在 DMF(40mL) 中的溶液在 0℃用三氟乙酸酐(6.1mL, 42.6mmol) 处理。30min 后,将反应物倒入水中,并且将得到的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,然后真空干燥。然后将固体溶解在 10% NaOH 水溶液(200mL) 中并且在回流加热 1h。然后将反应混合物冷却,用二氯甲烷洗涤并且用 HCl 水溶液酸化。将得到的白色沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,置于二氯甲烷中,用水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空蒸发。将所得物(5g, 75%) 溶解在甲醇(80mL) 中并且用浓硫酸(2mL) 处理,然后在回流加热过夜。将反应冷却

并且收集得到的沉淀物,用水洗涤和真空蒸发,得到 5- 氟 -1H- 吡啶 -3- 羧酸甲酯,为桃色固体 (4.5g,83%)。

[0387] 在室温,将三 (三氟乙酸) 铈 (8.45g,15.6mmol) 在 TFA (35mL) 中的溶液加入到 5- 氟 -1H- 吡啶 -3- 羧酸甲酯 (2g,10.4mmol) 在 TFA (10mL) 中的溶液中并且搅拌 2h。将反应混合物真空蒸发,将得到的残余物悬浮在水 (25mL) 中,之后用碘化钾 (5.2g,31.3mmol) 在水 (50mL) 中的溶液处理。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 和甲醇 (5mL) 处理,通过硅藻土过滤除去得到的沉淀物。

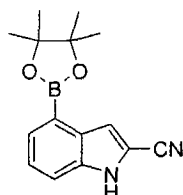
[0388] 分离有机层,用硫代硫酸钠溶液和盐水依次洗涤,然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空蒸发。将所得物溶解在甲醇 (60mL) 中,并且用 40% NaOH 水溶液 (60mL) 处理然后回流 2h。将反应混合物冷却和用 DCM/MeOH (比例 95 : 5) 萃取,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤和真空蒸发,得到粗制固体。通过柱色谱法纯化,得到 5- 氟 -4- 碘 -1H- 吡啶,为浅棕色固体 (1.05g,39%)。

[0389]  $\text{NMR } \delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.49-6.52 (m, 1H), 6.95 (表观 dt,  $J = 0.4, 8.6$ , 1H), 7.26-7.33 (m, 2H) 和 8.35 (s, 1H)。

[0390] 将 5- 氟 -4- 碘 -1H- 吡啶 (261mg,1.0mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的溶液用三乙胺 (0.2mL,1.4mmol), 乙酸钯 (4.5mg,0.02mmol) 和双 (环己基) 膦基 -2- 联苯 (28mg,0.08mmol) 处理,然后加热到 80°C。将频哪醇硼烷溶液 (1M, 在 THF 中, 2.66mL, 2.66mmol) 经由注射器加入。30min 后,将反应混合物冷却,然后用水 (10mL) 和 DCM (10mL) 稀释。将得到的混合物通过相分离柱体,并且将二氯甲烷层真空蒸发,得到标题化合物,将其不经进一步纯化地使用。

[0391] 参考实施例 25

[0392]



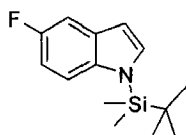
[0393] 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-2-腈

[0394] 将 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (2.1mL,14.5mmol) 滴加到 80°C 的 4-溴-1H-吡啶-2-腈 (1.27g,5.8mmol), 乙酸钯 (33mg,0.145mmol), 三乙胺 (1.21mL,8.7mmol) 和 2-(二环己基膦基)联苯 (203mg,0.58mmol) 在二噁烷中的混合物中。将反应混合物在 80°C 搅拌 5h 然后在 RT 静置过夜。将反应混合物用 DCM 稀释和用水洗涤,然后将有机层分离,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 然后真空浓缩。将得到的粗制物用柱色谱法纯化,得到标题化合物,为棕色固体 (1.02g,66%)。

[0395]  $\text{NMR } \delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.40 (s, 12H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.51 (表观 dt,  $J = 1.0, 8.3$ , 1H), 7.67-7.74 (m, 2H) 和 8.51 (s, 1H)。

[0396] 参考实施例 26

[0397]



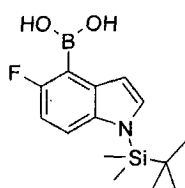
[0398] 1-(叔-丁基-二甲基-硅烷基)-5-氟-1H-吡啶

[0399] 向 5-氟-1H-吡啶 (30.0g, 0.222mol) 在无水 THF (250mL) 中的溶液中滴加氢化钠 (60% 在矿物油中的悬浮体, 10.22g, 0.255mol) 并且将溶液保持在 0℃。将反应混合物在 0℃ 搅拌 20min, 然后加入叔-丁基-氯-二甲基-硅烷 (40.15g, 0.266mol) 在无水 THF (20mL) 中的溶液并且将溶液在 RT 搅拌 25h。将反应混合物倒入 H<sub>2</sub>O 中并且分离各层。将水层用 EtOAc 萃取, 并且将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化 (硅胶, 环己烷: DCM 100% 至 50 : 50), 获得标题化合物, 为无色油状物 (41.2g, 74%)。

[0400] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.60 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 6.58 (dd, J = 3.2, 1.0Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H) 和 7.41 (m, 1H)。

[0401] 参考实施例 27

[0402]



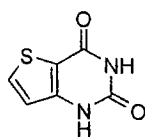
[0403] [1-(叔-丁基-二甲基-硅烷基)-5-氟-1H-吡啶-4-基] 硼酸

[0404] 在 -78℃, 向 1-(叔-丁基-二甲基-硅烷基)-5-氟-1H-吡啶 (30.0g, 0.12mol) 在无水 THF (1000mL) 中的溶液中加入 N, N, N', N'-四亚甲基二胺 (36.6mL, 0.241mol) 和仲-丁基锂溶液 (1.4M, 在环己烷中, 172mL, 0.241mmol)。将得到的混合物在 -78℃ 搅拌 2h, 然后滴加硼酸三异丙酯 (37.5mL, 162.7mmol)。将得到的溶液在 -78℃ 搅拌 40min, 然后温热到 -20℃。加入 HCl 水溶液 (2.4M, 250mL) 并且将得到的混合物倒入 H<sub>2</sub>O 中。分离各层, 水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 和真空浓缩。然后将得到的黄色固体从 DCM 和环己烷结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (25.0g, 71%)。

[0405] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.62 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 6.51 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H) 和 7.54 (dd, J = 9.0, 4.6Hz, 1H)。

[0406] 参考实施例 28

[0407]



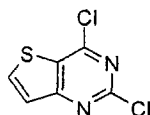
[0408] 1H-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2,4-二酮

[0409] 将 3-氨基-2-噻吩甲酸甲酯 (13.48g, 85.85mmol) 和尿素 (29.75g, 5 当量) 的混合物在 190℃ 加热 2 小时。然后将热的反应混合物倒在氢氧化钠溶液 (2N, 300mL) 上并且通过过滤除去任何不溶物。然后将混合物通过在冷却下加入浓 HCl 而酸化到 pH 6。将得到的白色沉淀物通过过滤收集和空气干燥 (9.49g, 66%)。

[0410] δ H (400MHz, d-6DMSO) 11.60-11.10 (2H, br, s), 8.10 (1H, d, J 5.2), 6.90 (1H, d, J 5.2)。

[0411] 参考实施例 29

[0412]



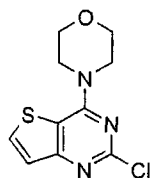
[0413] 2,4-二氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0414] 向 1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮 (10.0g, 59.52mmol) 在乙腈 (50mL) 中的悬浮液中加入磷酸氯 (300mmol, 5 当量, 28mL), 并且在装配机械搅拌器的烧瓶中将混合物在回流加热 24 小时。然后将反应混合物冷却, 并且在保持温度低于 20°C 的情况下小心倒在冰-水 (250mL) 上。将混合物过滤, 得到 2,4-二氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶, 为灰白色固体 (9.15g, 75%)。

[0415]  $\delta$  H (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.13 (1H, d, J 5.5), 7.56 (1H, d, J 5.5)。

[0416] 参考实施例 30

[0417]

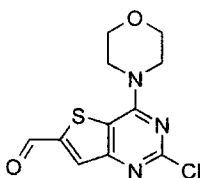


[0418] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0419] 将 2,4-二氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (8.68g, 42.34mmol), 吗啉 (8.11mL, 2.2 当量) 和甲醇 (150mL) 的混合物在室温搅拌 1 小时。然后将反应混合物过滤, 用水洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体 (11.04g, 100%)。  $\delta$  H (400MHz,  $d$ -6DMSO) 8.30 (1H, d, J5.6), 7.40 (1H, d, J5.6), 3.90 (4H, t, J4.9), 3.74 (4H, t, J4.9)。

[0420] 参考实施例 31

[0421]



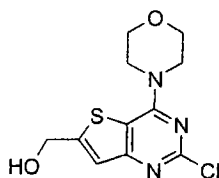
[0422] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

[0423] 向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (1.0g, 3.91mmol) 在无水 THF (50mL) 中的溶液中加入 N, N, N', N'-四甲基乙二胺 (0.68mL, 4.53mmol), 并且将得到的混合物冷却到 -78°C。滴加正-丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 1.9mL, 4.75mmol), 并且将得到的悬浮液温热到 -30°C, 历时 1h。将反应混合物冷却到 -78°C 并且用 DMF (0.7mL, 9.04mmol) 处理, 然后在 RT 搅拌 30min。将反应混合物冷却到 0°C, 之后加入 HCl 水溶液 (0.5M), 并且将混合物再搅拌 30min。将形成的沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤两次然后在 70°C 真空干燥 3h。获得标题化合物, 为浅黄色固体 (1.0g, 90%)。

[0424] NMR  $\delta$  H (300MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.77 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 8.29 (s, 1H) 和 10.21 (s, 1H)。

[0425] 参考实施例 32

[0426]



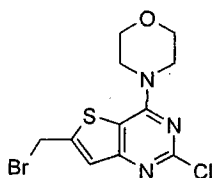
[0427] (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)-甲醇

[0428] 向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (3.2g, 11.31mmol) 在无水 THF (100mL) 和 IMS (70mL) 中的悬浮液中加入硼氢化钠 (0.47g, 12.42mmol), 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 2h。将反应混合物在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间分配。将有机层分离, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用水研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.9g, 91%)。

[0429]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.75 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 4.81 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H), 5.96 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H) 和 7.22 (s, 1H)。

[0430] 参考实施例 33

[0431]



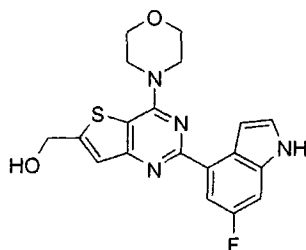
[0432] 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0433] 向 0°C 的 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)-甲醇 (1.46g, 5.11mmol) 在无水 DCM (30mL) 中的溶液中加入三苯膦 (1.74g, 6.64mmol) 和四溴化碳 (2.03g, 6.13mmol)。将得到的棕色溶液在 RT 搅拌 5h, 之后加入另外量的三苯膦和四溴化碳 (分别为 0.4g 和 0.34g) 并且在 RT 继续搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩并且加入 DCM 和 EtOAc。将得到的白色沉淀物通过过滤收集和空气干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.82g, 46%)。

[0434]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.1 ( $^{79}\text{Br}$ ) 350.1 ( $^{81}\text{Br}$ )

[0435] 参考实施例 34

[0436]



[0437] [2-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-甲醇

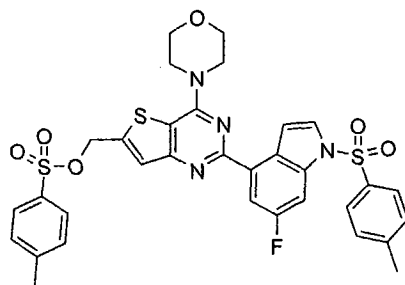
[0438] 通过使用参考实施例 2 的一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (1.2g, 40%)。

[0439]  $^1\text{H NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.83 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 4.85 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 5.92 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J = 2.7, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H),

7.90 (dd,  $J = 2.7, 11.5\text{Hz}$ , 1H) 和 11.30 (bs, 1H)。

[0440] 参考实施例 35

[0441]



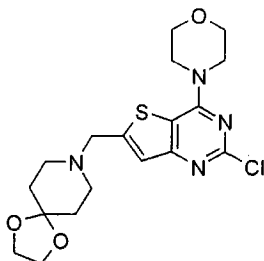
[0442] 甲苯-4-磺酸 2-[6-氟-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-咪唑-4-基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲酯

[0443] 向 [2-(6-氟-1H-咪唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-甲醇 (0.54g, 1.41mmol) 在无水 THF (20mL) 和 DMF (5mL) 中的悬浮液中加入氢化钠 (60% 在矿物油中的悬浮体, 0.34g, 8.5mmol)。将得到的混合物在 RT 搅拌 10min, 然后加入对-甲苯磺酰氯 (1.08g, 5.66mmol) 并且将反应混合物在 40°C 加热 3h。将得到的溶液在 EtOAc 和饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层分离, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.60g, 62%)。

[0444] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (m, 3H), 7.63 (d,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.81-7.86 (m, 3H) 和 7.98 (dd,  $J = 10.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H)。

[0445] 参考实施例 36

[0446]

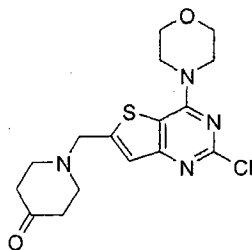


[0447] 8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷

[0448] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (1.00g, 2.87mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液加入 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷 (1.06mL, 8.62mmol) 和碳酸铯 (1.8g, 5.75mmol)。将得到的混合物在 RT 搅拌 90min。将反应混合物用水稀释然后用 EtOAc 萃取。将有机萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到标题化合物, 为橙色固体 (0.97g, 82%)。[M+H]<sup>+</sup> 411.2

[0449] 参考实施例 37

[0450]



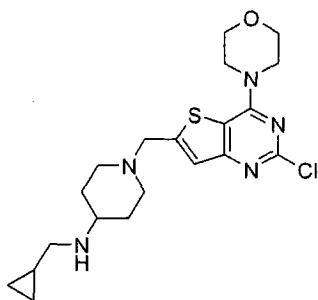
[0451] 1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-酮

[0452] 向 8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷 (0.97g, 2.36mmol) 在 1,4-二噁烷 (16mL) 中的溶液缓慢加入浓 HCl (24mL) 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 2h。将反应混合物冷却到 0℃, 通过小心加入 NaOH 水溶液 (50% w/v) 将 pH 调节到 12。加入 EtOAc, 分离各层并且将水层进一步用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.9g, 100%)。

[0453] [M+H]<sup>+</sup>367.3

[0454] 参考实施例 38

[0455]



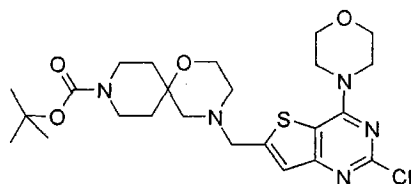
[0456] [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-环丙基甲基-胺

[0457] 向 1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-酮 (0.2g, 0.545mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (3mL) 中的溶液加入环丙烷甲胺 (71 μL, 0.812mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.15g, 0.71mmol)。将得到的悬浮液在 RT 搅拌 17h, 然后用水和 DCM 稀释。将水层分离和用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后真空浓缩, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (0.10g, 44%)。

[0458] [M]<sup>+</sup>422.3

[0459] 参考实施例 39

[0460]



[0461] 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔-丁酯

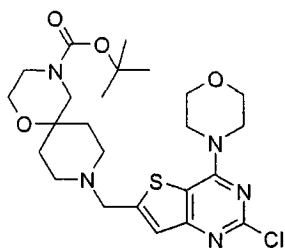
[0462] 向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (100mg, 0.352mmol) 在二

氯乙烷 (10mL) 中的悬浮液中加入 1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔-丁酯 (110mg, 0.376mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (113mg, 0.533mmol), 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 3h。将反应用水猝灭并且装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱。然后将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (98mg, 53%)

[0463] [M+H]<sup>+</sup>524.3

[0464] 参考实施例 40

[0465]



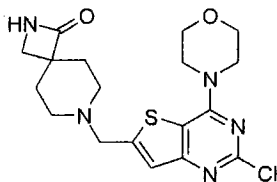
[0466] 9-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-4-羧酸叔-丁酯

[0467] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔-丁酯的方法制备, 使用 1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-4-羧酸叔-丁酯代替 4-乙氧基-4-甲基氨基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物, 为白色固体 (110mg, 60%)。

[0468] [M+H]<sup>+</sup>524.3

[0469] 参考实施例 41

[0470]

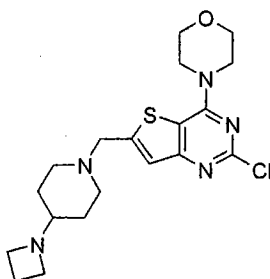


[0471] 7-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮

[0472] 向 1-氧代-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯 (150mg, 0.624mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液中加入 TFA (3mL), 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 1h。将粗制反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱, 得到 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮, 为无色油状物。向 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮 (0.624mmol) 在二氯乙烷 (13mL) 中的悬浮液中加入 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (130mg, 0.458mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (146mg, 0.689mmol), 并且将得到的悬浮液在 RT 搅拌 18h。将反应用水猝灭并且装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱。然后将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (93mg, 50%) [M+H]<sup>+</sup>408.2

[0473] 参考实施例 42

[0474]



[0475] 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3, 2-d]嘧啶方法A:

[0476] 根据用于制备 [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-环丙基甲基-胺的方法制备,使用氮杂环丁烷盐酸盐代替环丙烷甲胺。获得标题化合物,为橙色固体(102mg, 57%)。

[0477]  $[M+H]^+ 408.2$

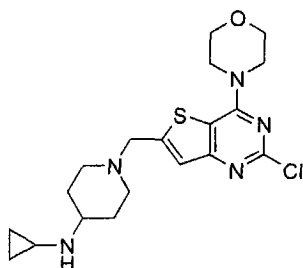
[0478] 方法 B:

[0479] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶代替 4-乙氧基-4-甲基氨基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为灰白色固体(219mg,48%)。

[0480]  $[M+H]^+ 408.2$

[0481] 参考实施例 43

[0482]



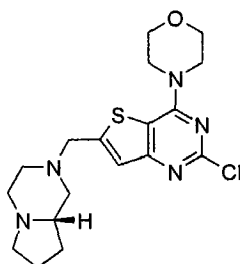
[0483] [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-环丙基-胺

[0484] 根据用于制备 [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-环丙基甲基-胺的方法制备,使用环丙基胺代替环丙烷甲胺。获得标题化合物,为浅黄色固体(38mg, 17%)。

[0485]  $[M+H]^+$  408.2

[0486] 参考实施例 44

[0487]



[0488] 2-氯-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

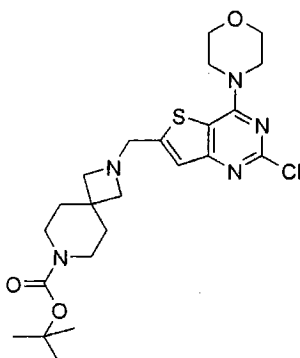
[0489] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (150mg, 0.43mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液中加入 (S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪 (81mg, 0.642mmol) 和碳酸钾 (117mg, 0.847mmol)。将得到的混合物在

[0490] RT 搅拌 17h, 然后真空浓缩。将得到的残余物用水研磨, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (130mg, 77%)。

[0491]  $[M+H]^+ 394.3$

[0492] 参考实施例 45

[0493]



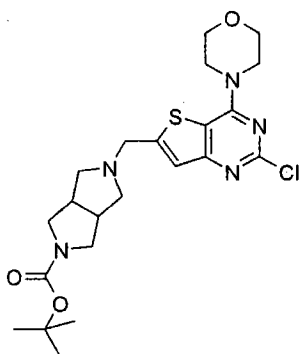
[0494] 2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯

[0495] 根据用于制备 2-氯-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯盐酸盐代替(S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪。获得标题化合物,为棕褐色固体(209mg,84%)。

[0496]  $[M+H]^+$  494.3

[0497] 参考实施例 46

[0498]



[0499] 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯

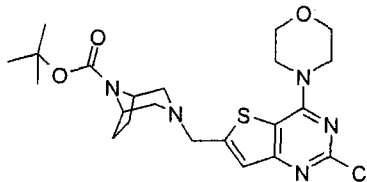
[0500] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (175mg, 0.50mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯 (160mg, 0.754mmol) 和碳酸钾 (136mg, 0.984mmol)。将得到的混合物在 RT 搅拌 2h, 然后用水和

EtOAc 稀释。将有机层分离,然后用盐水洗涤,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化,得到标题化合物,为灰白色固体 (218mg, 90%)。

[0501]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 480.3$

[0502] 参考实施例 47

[0503]



[0504] 3-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔-丁酯

[0505] 方法 A:

[0506] 根据用于制备 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔-丁酯代替六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为棕褐色固体 (103mg, 74%)。

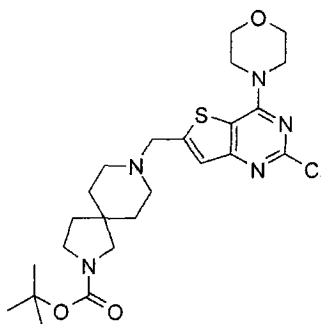
[0507]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 480.3$

[0508] 方法 B:

[0509] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔-丁酯代替 4-乙氧基-4-甲基氨基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为奶油状固体 (245mg, 58%)。  $[\text{M}+\text{H}]^+ 480.3$

[0510] 参考实施例 48

[0511]



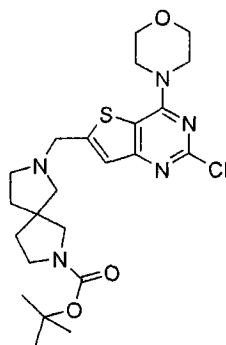
[0512] 8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔-丁酯

[0513] 根据用于制备 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔-丁酯盐酸盐代替六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为棕褐色固体 (104mg, 71%)。

[0514]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 508.3$

[0515] 参考实施例 49

[0516]



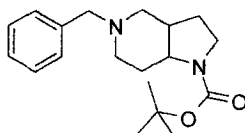
[0517] 7-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔-丁酯

[0518] 根据用于制备 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔-丁酯盐酸盐代替六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为浅黄色油状物(96mg,67%)。

[0519]  $[M+H]^+$  494.3

[0520] 参考实施例 50

[0521]



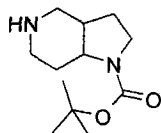
[0522] 5-苄基-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0523] 向 2,3-二氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯(1.0g,4.2mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入苄基溴,并且将混合物在回流加热 2.5h。将反应混合物真空浓缩,将得到的黑色油状物溶解在 MeOH(50mL)中。向该溶液中缓慢加入硼氢化钠(1.2g,32.0mmol),历时 10min,然后将混合物在回流加热 2.5h。在冷却到 RT 后,将反应混合物真空浓缩,之后加入 EtOAc 和饱和氯化铵水溶液。将反应混合物在 RT 搅拌 1h。将有机层分离,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩,得到标题化合物,为奶油状固体(0.78g,59%)。

[0524]  $[M+H]^+$  317.2

[0525] 参考实施例 51

[0526]



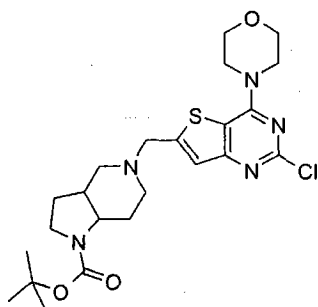
[0527] 八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0528] 向(5-苄基-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯(777mg,2.46mmol)在 IMS(20mL)中的溶液中加入炭载氢氧化钡(5%,50mg),并且将混合物在氢气气氛下于 RT 搅拌 10h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且将滤液真空浓缩,得到标题化合物,为稻草色油状物(550mg,99%)。

[0529]  $[M+H]^+$  227.3

[0530] 参考实施例 52

[0531]



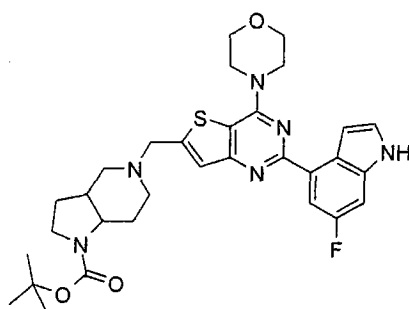
[0532] 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0533] 根据用于制备 8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷的方法制备,使用八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯代替 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷。获得标题化合物,为白色固体(153mg, 90%)。

[0534]  $[M+H]^+ 494.1$

[0535] 参考实施例 53

[0536]



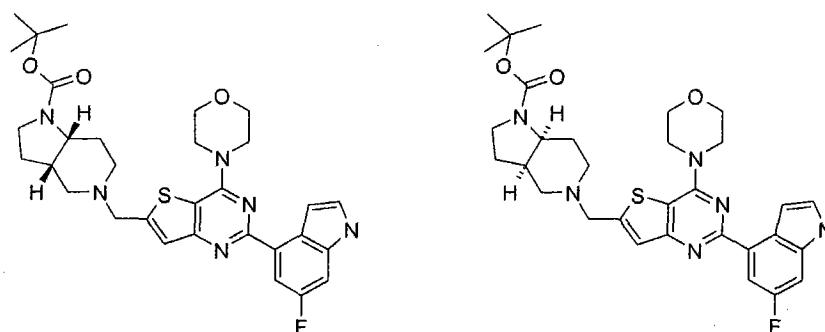
[0537] 5-[2-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0538] 通过使用上述参考实施例 2 的一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为黄色油状物(105mg, 51%)。

[0539] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.46 (s, 9H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.96-2.19 (m, 3H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.71-2.92 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.80 (d,  $J = 9.80$ Hz, 2H), 3.92 (t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.08 (t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H) 和 8.32 (bs, 1H)。

[0540] 参考实施例 54

[0541]



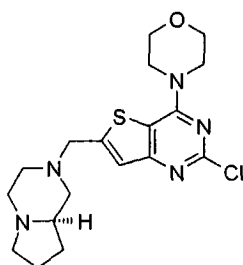
[0542] (3aS,7aR)-5-[2-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯和

[0543] (3aR,7aS)-5-[2-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0544] 在 Suzuki 偶合后,通过手性 HPLC 分离两个对映体,使用 Chiralpak® IA 柱 (250×20mm, i.d 柱,具有 5 μm 粒度,在 254nm 处 UV 检测,流速 9mL/min),用含 0.1% 二乙胺的 100% EtOH 洗脱。100mg 溶解在 4mL 的洗脱溶剂中 (注入体积 1500 μL,灵敏度 0.04),得到标题化合物,为两个明显的对映体。两个对映体都具有与外消旋混合物获得的那些相同的分析数据。

[0545] 参考实施例 55

[0546]



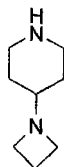
[0547] 2-氯-6-[(R)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0548] 根据用于制备 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯的方法制备,使用 (R)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪代替六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯。获得标题化合物,为白色固体 (90mg, 61%)。

[0549] [M+H]<sup>+</sup>394.0

[0550] 参考实施例 56

[0551]



[0552] 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶

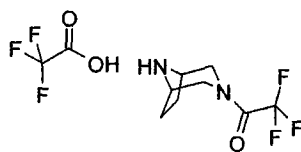
[0553] 向 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (1.75g, 8.88mmol) 在二氯乙烷 (80mL) 中的溶液中加入氮杂环丁烷 (0.6g, 10.53mmol), 并且将混合物在 RT 搅拌 30min。加入三乙酰氧基

硼氢化钠 (3.9g, 18.44mmol), 并且将得到的溶液在 RT 搅拌 18h。将反应混合物在水和 DCM 之间分配并且分离各层。将有机层用 DCM 进一步萃取, 并且将合并的水层真空浓缩。将得到的白色半固体悬浮在 DCM 中并且加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。将各层充分混合, 分离有机层, 水层进一步用 DCM 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯, 为白色固体 (2.0g, 95%)。使用 TFA : DCM (1 : 4) 将 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (400mg, 1.67mmol) 进行 BOC-去保护, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (185mg, 79%)

[0554]  $^1\text{H NMR}$  ( $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.04-1.16 (m, 2H), 1.68 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H), 1.98-2.08 (m, 3H), 2.55 (td,  $J = 12.1, 2.6\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (dt,  $J = 12.8, 3.6\text{Hz}$ , 2H) 和 3.15 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 4H)。

[0555] 参考实施例 57

[0556]

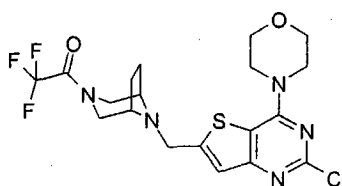


[0557] 1-(3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛-3-基)-2,2,2-三氟-乙酰三氟乙酸盐

[0558] 于  $0^\circ\text{C}$ , 向 3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸叔-丁酯 (212mg, 1.0mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中加入三乙胺 (208  $\mu\text{L}$ , 1.5mmol) 和三氟乙酸酐 (169  $\mu\text{L}$ , 1.2mmol), 并且将混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 2h。将反应混合物真空浓缩, 并且将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到 3-(2,2,2-三氟-乙酰基)-3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸叔-丁酯, 为无色油状物。向 3-(2,2,2-三氟-乙酰基)-3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸叔-丁酯在 DCM (4mL) 中的溶液中加入 TFA (1mL) 并且将溶液在 RT 搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色油状物 (212mg, 66%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.92-2.04 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 3.40 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (m, 2H), 4.47 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H); 8.68 (bs, 1H) 和 8.90 (bs, 1H)。

[0559] 参考实施例 58

[0560]



[0561] 1-[8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛-3-基]-2,2,2-三氟-乙酰

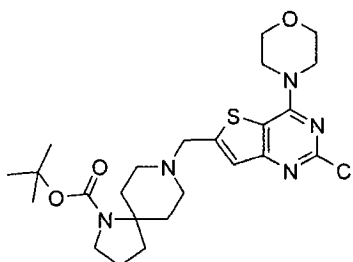
[0562] 向 1-(3,8-二氮杂-双环 [3.2.1] 辛-3-基)-2,2,2-三氟-乙酰三氟乙酸盐 (106mg, 0.33mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (161  $\mu\text{L}$ , 1.16mmol) 和 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (100mg, 0.29mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 17h, 然后真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (98mg, 71%)。

[0563]  $^1\text{H NMR}$  ( $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.67-1.73 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 3.11 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ ,

1H), 3.28 (bs, 1H), 3.34 (bs, 1H), 3.48 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 2H), 3.80–3.85 (m, 4H), 3.95–4.00 (m, 4H), 4.16 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 1H) 和 7.13 (s, 1H)。

[0564] 参考实施例 59

[0565]



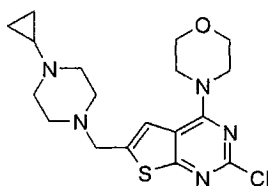
[0566] 8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔-丁酯

[0567] 根据用于制备 [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-环丙基甲基-胺的方法制备, 使用 1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔-丁酯代替环丙烷甲胺。获得标题化合物, 为白色固体 (184mg, 45%)。

[0568] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22–1.31 (m, 2H), 1.51 (m, 9H), 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.98 (m, 4H) 和 7.11 (s, 1H)。

[0569] 参考实施例 60

[0570]



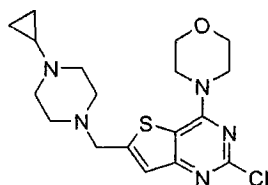
[0571] 2-氯-6-(4-环丙基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

[0572] 将 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛 (254mg), 1-环丙基-哌啶二-HCl (264mg), 三乙酰氧基硼氢化钠 (619mg) 和原甲酸三甲酯 (968  $\mu\text{L}$ ) 的混合物在无水 1,2-二氯乙烷 (25mL) 中于室温搅拌 12 小时, 然后用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 并且用 50% 碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并且在真空除去溶剂, 将得到的残余物用快速硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物 (217mg), 为浅黄色固体。

[0573]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.37 (m, 4H); 1.51 (m, 1H); 2.59 (m, 8H); 3.63 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 3.85 (m, 4H); 7.02 (s, 1H)。

[0574] 参考实施例 61

[0575]



[0576] 2-氯-6-(4-环丙基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

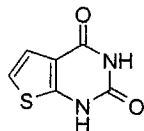
[0577] 将 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (254mg) 和 1-环丙基哌啶

二-HCl (352mg) 的混合物在为 2-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶所述的还原性胺化条件下反应, 得到标题化合物 (279mg), 为白色固体。

[0578]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.40 (m, 4H) ; 1.65 (m, 4H) ; 2.63 (m, 8H) ; 3.81 (s, 2H) ; 3.86 (m, 4H) ; 4.01 (m, 4H) ; 7.18 (s, 1H)。

[0579] 参考实施例 62

[0580]



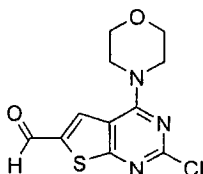
[0581] 1H-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2,4-二酮

[0582] 向冷却到  $-78^{\circ}\text{C}$  的搅拌着的甲基-2-氨基噻吩-3-甲酸酯 (10.0g, 63.7mmol) 在无水二氯甲烷 (270mL) 中的溶液中滴加氯磺酰基异氰酸酯 (7.6mL, 87.2mmol), 历时 25 分钟。将温度升高至室温并且搅拌 40 分钟。将反应混合物蒸发。得到的粗制固体用 6M 盐酸 (250mL) 处理并且在  $100^{\circ}\text{C}$  加热 35 分钟。将冷却的反应混合物用固体碳酸钠中和至 pH3。将沉淀物过滤, 用水洗涤和干燥, 得到 3-脲基-噻吩-2-羧酸甲酯 (13.5g)。

[0583] 向搅拌着的 3-脲基-噻吩-2-羧酸甲酯 (13.5g, 67.5mmol) 在 2-丙醇 (100mL) 中的悬浮液中加入在水 (40mL) 中的氢氧化钠 (5.5g, 137.5mmol)。将混合物在  $80^{\circ}\text{C}$  搅拌 3.5 小时。将冷却的反应混合物倾倒在 2M 氢氧化钠溶液 (100mL) 上并且小心加入浓盐酸酸化至 pH3。将沉淀物在真空下过滤, 用水洗涤和干燥, 得到 1H-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2,4-二酮 (8.83g)。

[0584] 参考实施例 63

[0585]

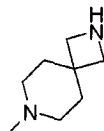


[0586] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲醛

[0587] 使用与为 1H-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2,4-二酮所述的相同的程序, 由 1H-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2,4-二酮制备。

[0588] 参考实施例 64

[0589]



[0590] 7-甲基-2,7-二氮杂-螺 [3.5] 壬烷

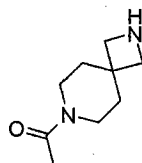
[0591] 向 2,7-二氮杂-螺 [3.5] 壬烷-2-羧酸叔-丁酯盐酸盐 (100mg, 0.381mmol) 在 DCE (10mL) 中的溶液中加入甲醛水溶液 (37% w/w, 40  $\mu\text{L}$ , 0.537mmol)。将混合物在 RT 搅拌 10min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (121mg, 0.571mmol), 并且继续搅拌 1h。将水加入反应混合物, 之后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M  $\text{NH}_3$  洗脱, 得到 7-甲基-2,7-二氮杂-螺 [3.5] 壬烷-2-羧酸叔-丁酯。向 7-甲基-2,

7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯在 DCM(5mL) 中的溶液加入 TFA(1mL) 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 1h。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上,用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到标题化合物,为无色油状物(45mg,84%)。

[0592] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.81(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.28(m, 2H), 3.22(bs, 4H) 和 3.38(bs, 2H)。

[0593] 参考实施例 65

[0594]



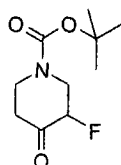
[0595] 1-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基)-乙酮

[0596] 向 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯(70mg,0.309mmol) 在 DCM(3mL) 中的溶液中加入乙酰氯(32 μL,0.450mmol) 和三乙胺(54 μL,0.526mmol)。将得到的混合物在 RT 搅拌 2h。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上,并且用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到 7-乙酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯。向 7-乙酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯在 DCM(3mL) 中的溶液加入 TFA(1mL) 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 1h。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上,用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到标题化合物,为无色油状物(41mg,79%)。

[0597] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69-1.79(m, 2H), 1.78-1.83(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.32-3.37(m, 2H), 3.39-3.45(m, 2H) 和 3.37-3.57(m, 4H)。

[0598] 参考实施例 66

[0599]



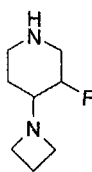
[0600] 3-氟-4-氧代-吡啶-1-羧酸叔-丁酯

[0601] 向 4-氧代-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(2.5g,12.55mmol) 在无水 DMF(5mL) 中的溶液加入氯三甲基硅烷(1.95mL,15.37mmol) 和三乙胺(4.18mL,30.0mmol)。将得到的乳状混合物在 80℃加热 17h,然后冷却到 RT。将反应混合物用水稀释并且用 EtOAc 萃取。将有机层分离,干燥(MgSO<sub>4</sub>) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化,得到 4-三甲基硅烷氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯,为浅黄色油状物(1.86g,55%)。向 4-三甲基硅烷氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(1.86g,6.852mmol) 在乙腈(80mL) 中的溶液加入 Selectfluor™(2.7g,7.622mmol),并且将混合物在 RT 搅拌 2h。将得到的溶液用水稀释和用 EtOAc 萃取。将有机层分离,干燥(MgSO<sub>4</sub>) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化,得到标题化合物,为无色油状物(1.13g,76%)。

[0602] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46-1.54(s, 9H), 2.42-2.65(m, 3H), 3.19-3.33(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.45(m, 1H) 和 4.83(dt, J = 47.8, 7.8Hz, 1H)。

[0603] 参考实施例 67

[0604]



[0605] (±)-(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-3-氟-哌啶

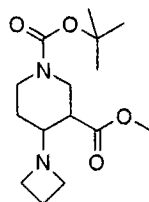
[0606] 根据用于制备 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷的方法制备,使用 3-氟-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁酯代替甲醛并且用氮杂环丁烷代替 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯盐酸盐。获得标题化合物,为无色油状物(205mg,56%)。

[0607] 向在 DCM(3mL) 中的产物中加入 TFA(1mL) 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 1h。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上,用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到标题化合物,为无色油状物(205mg,56%)。

[0608] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.57(m, 2H), 2.01-2.24(m, 3H), 2.48-2.72(m, 2H), 3.06-3.12(m, 1H), 3.18-3.34(m, 5H) 和 4.48(d, J = 50.0Hz, 1H)。

[0609] 参考实施例 68

[0610]



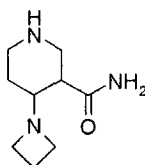
[0611] (±)-4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1,3-二甲酸 1-叔-丁酯 3-甲酯

[0612] 向 4-氧代-哌啶-1,3-二甲酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(100mg,0.389mmol) 在 DCE(11mL) 中的溶液中加入氮杂环丁烷(33mg,0.578mmol)。将混合物在 RT 搅拌 10min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(132mg,0.623mmol),并且继续搅拌 2h。向反应混合物中加入水,之后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到标题化合物,为无色油状物(102mg,88%)。

[0613] [M+H]<sup>+</sup>299.2

[0614] 参考实施例 69

[0615]



[0616] (±)-(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-羧酸酰胺和

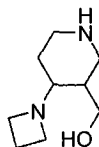
[0617] (±)-(反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-羧酸酰胺

[0618] 向 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1,3-二甲酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(0.66g, 2.21mmol) 在无水 DMF(13mL) 中的溶液中加入甲酰胺(370 μL, 9.32mmol)。将混合物加热至 100℃,加入甲醇钠的 MeOH 溶液(25% w/w, 330 μL, 1.44mmol) 并且继续加热 2h。将反应混合物冷却到 RT,然后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用

在 MeOH 中的 2MNH<sub>3</sub> 洗脱,得到 4-氮杂环丁烷-1-基-3-氨基甲酰基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯。向 4-氮杂环丁烷-1-基-3-氨基甲酰基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯在 DCM(40mL) 中的溶液中加入 TFA(5mL) 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 1h。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上,用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱,得到标题化合物的 1 : 1 顺式 : 反式混合物,为无色油状物 (280mg, 69%)。[M+H]<sup>+</sup>184.3

[0619] 参考实施例 70

[0620]



[0621] (±)-(顺式)-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-基)-甲醇和

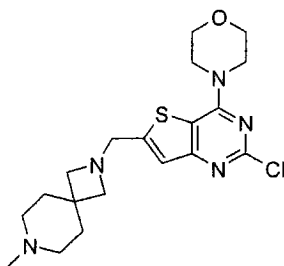
[0622] (±)-(反式)-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-基)-甲醇

[0623] 于 -70℃ 向 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1,3-二甲酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (373mg, 1.25mmol) 在无水 DCM(10mL) 中的溶液中缓慢加入二异丁基氢化铝的己烷溶液 (1M, 3.8mL, 3.8mmol)。将反应混合物温热到 -10℃, 历时 90min, 然后在 RT 搅拌 15min。向反应混合物中加入水, 之后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2MNH<sub>3</sub> 洗脱, 得到 4-氮杂环丁烷-1-基-3-羟基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯。向 4-氮杂环丁烷-1-基-3-羟基甲基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯在 DCM(10mL) 中的溶液加入 TFA(1mL), 并且将得到的混合物在 RT 搅拌 30min。将反应混合物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱, 得到标题化合物的 1 : 1 顺式 : 反式混合物, 为无色油状物 (188mg, 88%)。

[0624] [M+H]<sup>+</sup>171.1

[0625] 参考实施例 71

[0626]



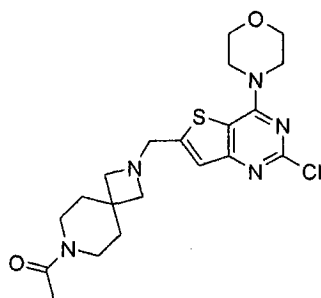
[0627] 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0628] 向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (72mg, 0.254mmol) 在 DCE(7mL) 中的溶液中加入 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷 (45mg, 0.321mmol)。将混合物在 RT 搅拌 10min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (81mg, 0.382mmol), 并且继续搅拌 3h。向反应混合物中加入水并且将得到的溶液装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤, 用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱所需的产物, 并且真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (31mg, 30%)。

[0629] [M+H]<sup>+</sup>408.2

[0630] 参考实施例 72

[0631]



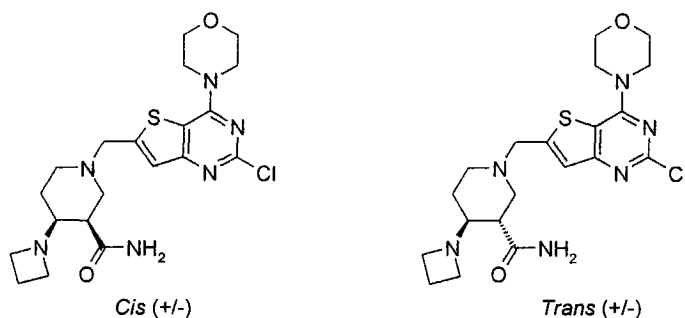
[0632] 1-[2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基]乙酮

[0633] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 1-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基)-乙酮代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为无色固体(47mg,61%)。

[0634]  $[M+H]^+$  436.5

[0635] 参考实施例 73

[0636]



[0637] (±)-(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺和

[0638] (±)-(反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺

[0639] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-羧酸酰胺代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。用柱色谱法分离标题化合物。

[0640] (±)-(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺:棕褐色固体(62mg,10%)。

[0641]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.51-1.73(m, 2H), 2.00-2.12(m, 3H), 2.15(dd,  $J$  = 11.4, 3.1Hz, 1H), 2.22-2.30(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.93(bd,  $J$  = 11.4Hz, 1H), 3.16-3.28(m, 4H), 3.56(dt,  $J$  = 11.3, 2.3Hz, 1H), 3.76-3.88(m, 6H), .93-3.98(m, 4H), 5.46-5.51(m, 1H), 7.13(s, 1H) 和 9.07(bs, 1H)。

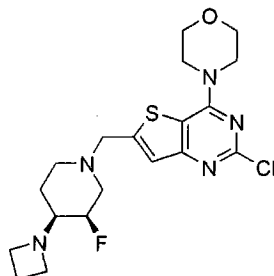
[0642] (±)-(反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-羧酸酰胺:白色固体(153mg,25%)。

[0643]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.48-1.54(m, 1H), 1.78-1.83(m, 1H), 1.98-2.06(m,

2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J = 11.6$ , 3.5Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 4H), 3.79 (d,  $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.94-3.99 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H) 和 7.75 (bs, 1H)。

[0644] 参考实施例 74

[0645]



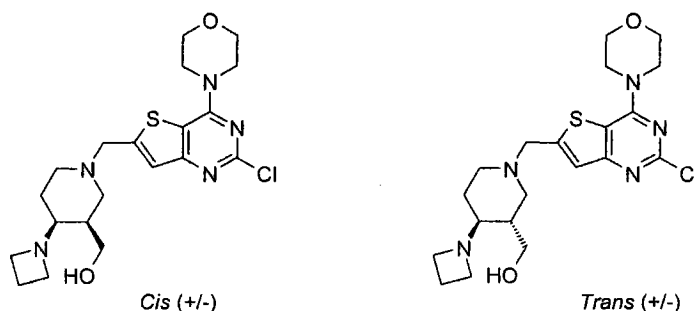
[0646] 6-((顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-3-氟-哌啶-1-基甲基)-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0647] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-3-氟-哌啶代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为棕褐色固体(284mg, 57%)。

[0648]  $[M+H]^+ 426.5$

[0649] 参考实施例 75

[0650]



[0651] (±)-[(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-基]-甲醇和

[0652] (±)-[(反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-基]-甲醇

[0653] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-3-基)-甲醇代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。用柱色谱法分离标题化合物。

[0654] [(顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-基]-甲醇:棕褐色固体(83mg, 19%)。

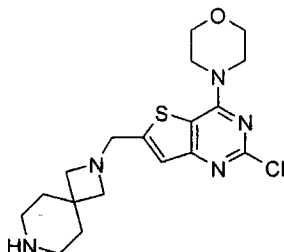
[0655]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.59-3.74 (m, 3H), 3.85 (t,  $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.40 (t,  $J = 10.6$ Hz, 1H) 和 7.11 (s, 1H)。

[0656] [(反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-3-基]-甲醇:棕褐色固体(42mg,9%)。

[0657]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61(m, 2H), 1.81(m, 1H), 2.04-2.12(m, 3H), 2.12-2.19(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.79(d,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 1H), 2.86(m, 1H), 3.18-3.37(m, 4H), 3.59-3.74(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.85(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.98(m, 4H) 和 7.11(s, 1H)。

[0658] 参考实施例 76

[0659]



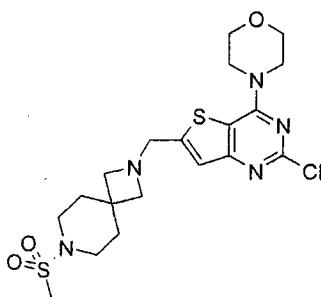
[0660] 2-氯-6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0661] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备 2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯,使用 2,7-二氮杂-螺[3.5]-壬烷-7-羧酸叔-丁酯代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。随后将 2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯进行 BOC-去保护,得到标题化合物,为浅黄色油状物(287mg,58%)。

[0662]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 394.3$

[0663] 参考实施例 77

[0664]



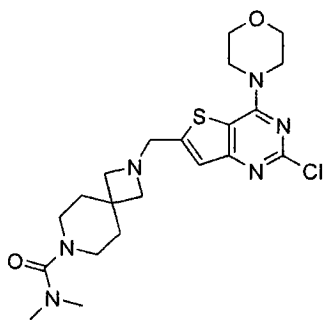
[0665] 2-氯-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0666] 向 2-氯-6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(71mg, 0.18mmol) 在无水 DCM(3mL) 中的溶液中加入三乙胺(160  $\mu\text{L}$ , 1.46mmol) 和甲磺酰氯(17  $\mu\text{L}$ , 0.22mmol) 在无水 DCM(0.5mL) 中的溶液。将得到的混合物在 RT 搅拌 18h, 然后用 DCM 和盐水稀释。将有机层分离, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物(55mg, 65%)。

[0667]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 472.3$

[0668] 参考实施例 78

[0669]



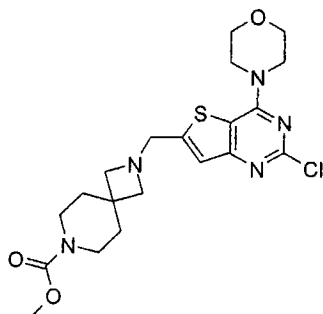
[0670] 2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸二甲基酰胺

[0671] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用二甲基氨基甲酰氯代替甲磺酰氯。获得标题化合物,为黄色油状物(39mg,42%)。

[0672]  $[M+H]^+$ 465.4

[0673] 参考实施例 79

[0674]



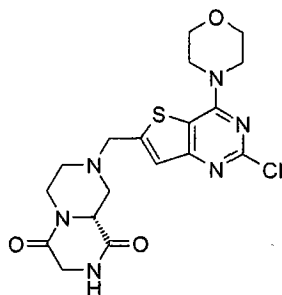
[0675] 2-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸甲酯

[0676] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用氯甲酸甲酯代替甲磺酰氯。获得标题化合物,为无色油状物(20mg,28%)。

[0677]  $[M+H]^+$ 452.4

[0678] 参考实施例 80

[0679]



[0680] (R)-8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮

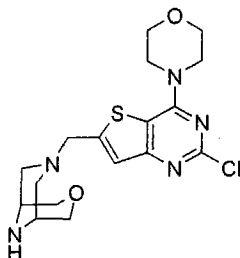
[0681] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3,

3-二甲基-哌嗪-2-酮的方法制备,使用(R)-六氢-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮代替3,3-二甲基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为奶油状固体(23mg,29%)。

[0682]  $[M+H]^+437.2$

[0683] 参考实施例 81

[0684]



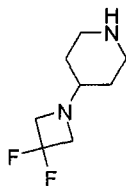
[0685] 7-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3-氧杂-7,9-二氮杂-双环[3.3.1]壬烷

[0686] 根据用于制备4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3,3-二甲基-哌嗪-2-酮的方法制备,使用3-氧杂-7,9-二氮杂-双环[3.3.1]壬烷代替3,3-二甲基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为白色固体(28mg,52%)。

[0687]  $[M+H]^+396.3$

[0688] 参考实施例 82

[0689]

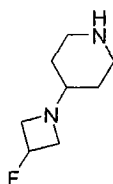


[0690] 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶

[0691] 向4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁酯(1.0g,5.0mmol)在DCE(50mL)中的溶液中加入3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(712mg,5.5mmol)。将混合物在RT搅拌15min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.59g,7.5mmol)并且继续搅拌17h。将反应混合物用盐水稀释并且用DCM萃取。将有机层分离,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化,得到4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁酯,为浅黄色固体(1.2g,88%)。向4-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁酯(552mg,2.0mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(2mL),并且将得到的混合物在RT搅拌45min。将反应混合物装载在Isolute® SCX-2柱体上。将柱体用MeOH洗涤然后用在MeOH中的2M  $\text{NH}_3$ 洗脱,得到标题化合物,为浅黄色固体(271mg,77%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.16-1.27(m,2H), 1.63-1.72(m,2H), 2.14-2.23(m,1H), 2.54-2.62(m,2H), 3.09(dt,  $J = 12.7, 3.9\text{Hz}$ , 2H) 和 3.46-3.57(m,4H)。

[0692] 参考实施例 83

[0693]



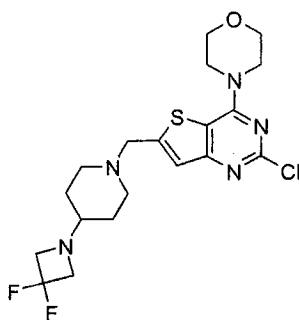
[0694] 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶

[0695] 根据用于制备 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶的方法制备,使用 3-氟氮杂环丁烷代替 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐。获得标题化合物,为无色油状物(180mg,39%)。

[0696]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.13-1.24(m, 2H), 1.64(dd,  $J = 12.6, 4.3\text{Hz}$ , 2H), 2.16-2.23(m, 1H), 2.82-2.91(m, 2H), 3.01-3.14(m, 2H), 3.59-3.67(m, 2H), 3.78-3.95(m, 2H), 5.10(dm,  $J = 55.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0697] 参考实施例 84

[0698]



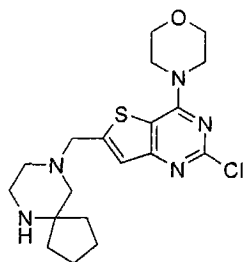
[0699] 2-氯-6-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0700] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-哌啶代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为白色固体(115mg,74%)。

[0701]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 444.4$

[0702] 参考实施例 85

[0703]



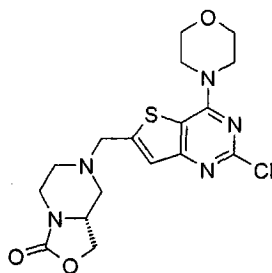
[0704] 2-氯-6-(6,9-二氮杂-螺[4.5]癸-9-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0705] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 6,9-二氮杂-螺[4.5]癸烷二盐酸盐代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为白色固体(76mg,53%)。

[0706]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 408.5$

[0707] 参考实施例 86

[0708]



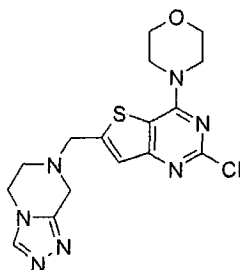
[0709] (R)-7-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮

[0710] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用(R)-六氢-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为白色固体(71mg,50%)。

[0711]  $[M+H]^+$ 410.5

[0712] 参考实施例 87

[0713]



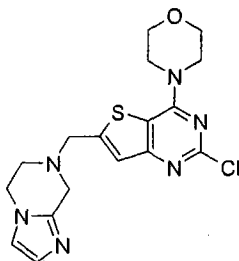
[0714] 7-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

[0715] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3,3-二甲基-哌嗪-2-酮的方法制备,使用 5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪代替 3,3-二甲基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为白色固体(115mg,84%)。

[0716]  $[M+H]^+$ 392.3

[0717] 参考实施例 88

[0718]



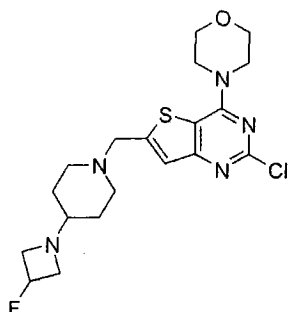
[0719] 2-氯-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0720] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3,3-二甲基-哌嗪-2-酮的方法制备,使用 5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪代替 3,3-二甲基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为浅棕色固体(50mg,52%)。

[0721]  $[M+H]^+ 391.3$

[0722] 参考实施例 89

[0723]



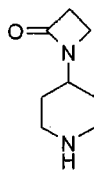
[0724] 2-氯-6-[4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0725] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为白色固体 (201mg, 47%)。

[0726]  $[M+H]^+ 426.1$

[0727] 参考实施例 90

[0728]



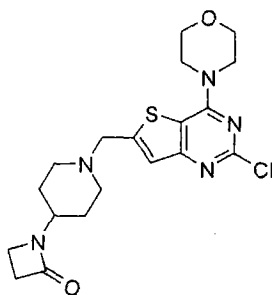
[0729] 1-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-2-酮

[0730] 于 0℃ 向 4-(2-甲氧基羰基-乙基氨基)-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (3.4g, 12.0mmol) 在无水 THF (75mL) 中的溶液中缓慢加入甲基溴化镁的二乙醚溶液 (3M, 6mL, 18mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 3h, 然后温热到 RT 并且继续搅拌 72h。将反应混合物真空浓缩, 并且将得到的残余物在 EtOAc 和氯化铵水溶液之间分配。将有机层分离和用盐水洗涤, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到 4-(2-氧代-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁酯, 为浅黄色油状物 (598mg, 20%)。向 4-(2-氧代-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (595mg, 2.34mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液中加入 TFA (2mL)。将得到的混合物在 RT 搅拌 1.5h, 然后真空浓缩。将得到的残余物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (325mg, 90%)。

[0731] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.48-1.61 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 12.6, 3.7Hz, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.86 (t, J = 4.0Hz, 2H), 3.10 (dt, J = 12.6, 3.5Hz, 2H), 3.22 (t, J = 4.0Hz, 2H) 和 3.66 (m, 1H)。

[0732] 参考实施例 91

[0733]



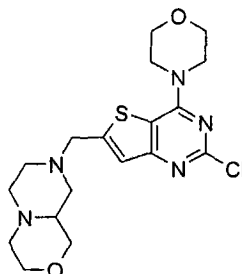
[0734] 1-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-氮杂环丁烷-2-酮

[0735] 根据用于制备 2-氯-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 1-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-2-酮代替 7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷。获得标题化合物,为浅黄色固体(205mg,81%)。

[0736]  $[M+H]^+ 422.3$

[0737] 参考实施例 92

[0738]



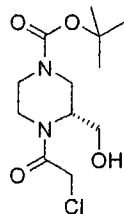
[0739] (±)-8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0740] 根据用于制备 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-2-酮的方法制备,使用八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪代替哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为白色固体(79mg,64%)。

[0741]  $[M+H]^+ 410.2$

[0742] 参考实施例 93

[0743]



[0744] (R)-4-(2-氯-乙酰基)-3-羟基甲基-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

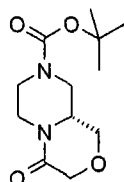
[0745] 向 (R)-3-羟基甲基-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(795mg,3.68mmol) 在 DCM(20mL) 中的溶液中加入三乙胺(1.53mL,11.04mmol)。将得到的混合物冷却到 0℃,之后滴加氯乙酰氯(325 μL,4.05mmol)。将混合物升温至 RT 并且搅拌 5h。将反应混合物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 DCM 之间分配。将有机层分离,水层用 DCM 萃取。将合并的有机部分干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化,得到无色油状的标题化合物,其为旋转异构

体的混合物 (710mg, 66%)。

[0746]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1/2H), 3.60-3.74 (m,  $2\frac{1}{2}\text{H}$ ), 3.96-4.16 (m,  $3\frac{1}{2}\text{H}$ ), 4.22-4.30 (m, 1/2H), 4.32-4.40 (m, 1/2H) 和 4.63 (bs, 1/2H)。

[0747] 参考实施例 94

[0748]



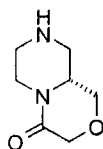
[0749] (R)-4-氧代-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羧酸叔-丁酯

[0750] 向 0°C 的 (R)-4-(2-氯-乙酰基)-3-羟基甲基-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (710mg, 2.45mmol) 在 THF (16mL) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (326mg, 2.91mmol)。将得到的混合物搅拌 75min, 之后加入 AcOH (0.6mL)。将得到的混合物在水和 DCM 之间分配, 水层进一步用 DCM 萃取。将合并的有机部分干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (570mg, 91%)。

[0751]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.69 (td,  $J = 12.9, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 3H), 4.14 (d,  $J = 16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (d,  $J = 16.8\text{Hz}$ , 1H) 和 4.57 (m, 1H)。

[0752] 参考实施例 95

[0753]



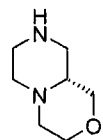
[0754] (R)-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-酮

[0755] 向 (R)-4-氧代-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羧酸叔-丁酯在 DCM (5mL) 中的溶液中加入 TFA (1mL)。将得到的混合物在 RT 搅拌 2h 然后真空浓缩。将得到的残余物与甲苯共沸, 然后用 SCX 柱纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (60mg, 76%)。

[0756]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD) :  $\delta$  2.46-2.55 (m, 1H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.10 (s, 2H) 和 4.42-4.48 (m, 1H)。

[0757] 参考实施例 96

[0758]



[0759] (R)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

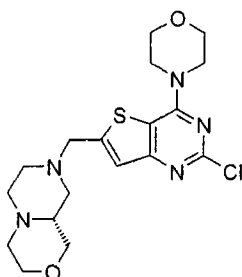
[0760] 向 (R)-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-酮 (60mg, 0.39mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液中加入  $\text{LiAlH}_4$  (1.5mL, 1M 在 THF 的溶液)。将得到的混合物在 80°C 加热 2.5h, 之

后加入  ${}^1\text{PrOH}$  (0.5mL), 接着加入饱和  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  水溶液 (3mL)。加入更多的  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 并且将得到的混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤。将得到的残余物用  $\text{NH}_2$  柱纯化, 得到标题化合物, 为油状物 (40mg, 73%)。

[0761]  ${}^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.17-2.30 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.61 (d,  $J = 11.9\text{Hz}$ , 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.23 (t,  $J = 10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.61-3.75 (m, 2H) 和 3.79-3.87 (m, 1H)。

[0762] 参考实施例 97

[0763]



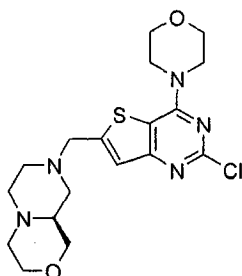
[0764] (R)-8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0765] 根据用于制备 (S)-4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3-异丙基-哌嗪-2-酮的方法制备, 使用 (R)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪代替 (S)-3-异丙基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物, 为浅黄色固体 (57mg, 62%)。

[0766]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.3$

[0767] 参考实施例 98

[0768]



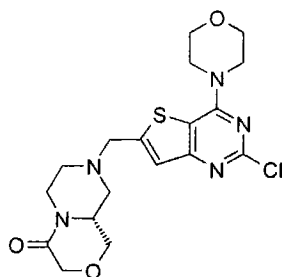
[0769] (S)-8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0770] 根据用于制备 (S)-4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3-异丙基-哌嗪-2-酮的方法制备, 使用 (S)-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪代替 (S)-3-异丙基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物, 为浅黄色固体 (210mg, 90%)。

[0771]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.3$

[0772] 参考实施例 99

[0773]



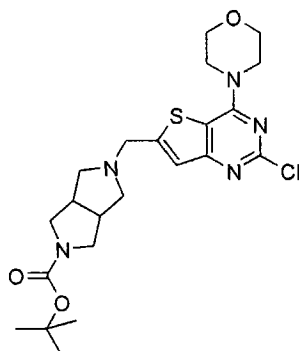
[0774] (R)-8-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-酮

[0775] 根据用于制备(S)-4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-3-异丙基-哌嗪-2-酮的方法制备,使用(R)-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-酮代替(S)-3-异丙基-哌嗪-2-酮。获得标题化合物,为棕褐色固体(79mg,69%)。

[0776]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96-2.03(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.78-2.85(m, 2H), 2.94(m, 1H), 3.48(dd,  $J = 11.9, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.63-3.68(m, 1H), 3.78-3.83(m, 6H), 3.92(m, 1H), 3.93-3.99(m, 4H), 4.05-4.18(m, 2H), 4.57(m, 1H) 和 7.16(s, 1H)。

[0777] 参考实施例 100

[0778]



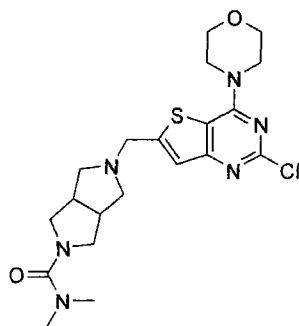
[0779] 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯

[0780] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(175mg, 0.50mmol) 在 DMF(5mL) 中的溶液中加入六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯(160mg, 0.754mmol) 和碳酸钾(136mg, 0.984mmol)。将得到的混合物在 RT 搅拌 2h, 然后用水和 EtOAc 稀释。将有机层分离, 然后用盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体(218mg, 90%)。

[0781]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 480.3$

[0782] 参考实施例 101

[0783]



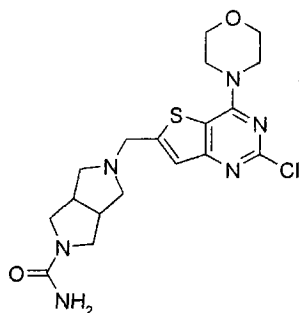
[0784] 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸二甲基酰胺

[0785] 向 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯 (250mg, 0.52mmol) 在 DCM (4.5mL) 中的溶液中加入 TFA (0.5mL)。反应混合物在 RT 搅拌 1h, 然后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱, 并且真空浓缩。将得到的残余物溶解在 DCM (6mL) 中并且加入三乙胺 (0.48mL, 3.28mmol)。将反应混合物冷却到 0°C, 然后加入二甲基氨基甲酰氯 (57 μL, 0.615mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 RT 搅拌 1h, 然后在水和 DCM 之间分配。将有机层分离和用盐水洗涤, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (55mg, 24%)。

[0786] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.51 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 4H) 和 7.12 (s, 1H)。

[0787] 参考实施例 102

[0788]



[0789] 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸酰胺

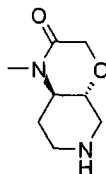
[0790] 向 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯 (250mg, 0.52mmol) 在 DCM (4.5mL) 中的溶液中加入 TFA (0.5mL)。将反应混合物在 RT 搅拌 1h, 然后装载在 Isolute® SCX-2 柱体上。将柱体用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M NH<sub>3</sub> 洗脱, 并且真空浓缩。将得到的残余物溶解在 DCM (5mL) 中并且加入异氰酸三甲基甲硅烷酯 (139 μL, 1.0mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 1h, 然后在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间分配。将有机层分离和用盐水洗涤, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色油状物 (185mg, 84%)。

[0791] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.63 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.29 (m,

2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.95-4.00 (m, 4H), 4.32 (bs, 2H) 和 7.13 (s, 1H)。

[0792] 参考实施例 103

[0793]



[0794] (4R\*, 4aR\*)-1-甲基-六氢-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-酮

[0795] 向搅拌着的 1,2,3,6-四氢吡啶 (2.96g, 35.6mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中滴加二碳酸二叔丁酯 (8.54g, 39.1mmol), 接着加入三乙胺 (5.46mL, 39.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜并且在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 分离和干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 得到 3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯, 为黄色液体 (6.27g)。

[0796] 向冷却到 0 °C 的搅拌着的 3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (6.27g, 34.2mmol) 在二氯甲烷 (35mL) 中的溶液中滴加间-氯过苯甲酸 (8.65g, 1.1eq) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 4 小时。将混合物在二氯甲烷和 5% 碳酸钾溶液之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 分离和干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。将粗产物用柱色谱法纯化, 得到 a(±)7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔-丁酯 (4.43g), 为浅黄色液体。

[0797] 向搅拌着的 (±)7-氧杂-3-氮杂-双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔-丁酯 (2.4g, 12.06mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中加入叠氮化钠 (1.00g, 15.62mmol) 和氯化铵 (840mg, 15.79mmol)。将得到的混合物加热至回流过夜, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 分离和干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。将粗产物用柱色谱法纯化, 得到 (3R\*, 4R\*)-4-叠氮基-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (1.95g) 和 (3S\*, 4S\*)-3-叠氮基-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (312mg)。

[0798] 这些区域异构体的结构由 COSY-4/HSQC/NOESY/DEPT-Q 实验证实。

[0799] 将 (3R\*, 4R\*)-4-叠氮基-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (2.96g, 12.23mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液用氮气吹洗。加入钯 (10wt%, 在活性炭上) (~300mg), 并且用氢气吹洗混合物, 然后在氢气球下于室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并且蒸发滤液, 得到 (3R\*, 4R\*)-4-氨基-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (2.73g)。

[0800] 向搅拌着的 (3R\*, 4R\*)-4-氨基-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (2.64g, 12.22mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入三乙胺 (1.87mL, 13.41mmol) 并且冷却到 0 °C。滴加氯乙酰氯 (0.97mL, 12.18mmol)。将混合物温热至室温并且搅拌过夜。将混合物在二氯甲烷和盐水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 分离和干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。将粗产物用柱色谱法纯化, 得到 (3R\*, 4R\*)-4-(2-氯-乙酰基氨基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (2.70g)。

[0801] 向冷却到 0 °C 的搅拌着的 (3R\*, 4R\*)-4-(2-氯-乙酰基氨基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (2.70g, 9.23mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 中的溶液中滴加氢化钠, 60% 在矿物油中的分散体 (830mg, 1.1eq)。将混合物温热至室温并且搅拌 6 小时。将混合物在二氯甲烷

和盐水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤,分离和干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。将粗产物用柱色谱法纯化,得到 (4aR\*,8aR\*)-2-氧代-八氢-吡啶并 [3,4-b] [1,4] 噁嗪-6-羧酸叔-丁酯 (1.31g)。

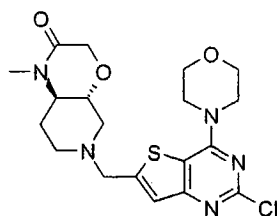
[0802] 向搅拌着的 0°C 的 (4aR\*,8aR\*)-2-氧代-八氢-吡啶并 [3,4-b] [1,4] 噁嗪-6-羧酸叔-丁酯 (700mg, 2.73mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入氢化钠,60% 在矿物油中的分散体 (180mg, 1.1eq)。将混合物在 0°C 搅拌 30 分钟然后加入碘甲烷 (0.19mL, 3.05mmol)。将混合物温热至室温并且搅拌过夜。

[0803] 将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤,分离和干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),得到 (4aR\*,8aR\*)-1-甲基-2-氧代-八氢-吡啶并 [3,4-b] [1,4] 噁嗪-6-羧酸叔-丁酯 (513mg)。

[0804] 使用 2.0M HCl 的二乙醚溶液在二氯甲烷中除去 Boc- 保护基,得到标题化合物的盐酸盐,为灰白色泡沫 (290mg)。

[0805] 参考实施例 104

[0806]



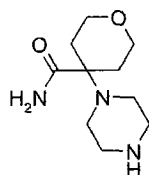
[0807] (4aR\*,8aR\*)-6-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-1-甲基-六氢-吡啶并 [3,4-b] [1,4] 噁嗪-2-酮

[0808] 在三乙胺存在下使用 (4R\*,4aR\*)-1-甲基-六氢-吡啶并 [3,4-b] [1,4] 噁嗪-2-酮盐酸盐,在标准还原-胺化条件下制备标题化合物,得到灰白色泡沫 (48mg)。

[0809]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.52 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.77 (t,  $J = 4.8$ , 4H), 8.81 (s, 2H), 3.91 (t,  $J = 4.8$ , 4H), 4.21 (m, 2H), 6.93 (s, 1H)。

[0810] 参考实施例 105

[0811]



[0812] 4-哌嗪-1-基-四氢-吡喃-4-羧酸酰胺

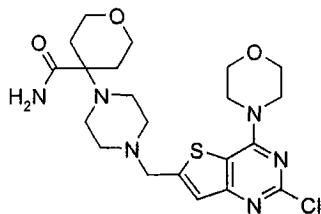
[0813] 向 0 °C 的四氢-4H-吡喃-4-酮 (500mg, 5.00mmol) 和 1-Boc-哌嗪 (930mg, 5.00mmol) 在甲醇 (10mL) 中的混合物中滴加氰化钾 (325mg, 5.00mmol) 在水 (1mL) 中的溶液。将混合物温热至室温并且搅拌过夜。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤,分离和干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),得到 4-(4-氰基-四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯和未反应的原料的 1 : 1 混合物 (1.15g)。将粗制混合物溶解在甲醇 (10mL) 中,并且加入 1M 氢氧化钠溶液 (5mL, 5.00mmol),接着滴加过氧化氢 (30wt% 水溶液; 2.5mL)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物真空蒸发并且将粗产物用柱色谱法纯化,得到 4-(4-氨

基甲酰基-四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (307mg)。

[0814] 使用 2.0M HCl 的二乙醚溶液在二氯甲烷除去 Boc- 保护基, 得到标题化合物的二盐酸盐, 为淡色固体 (260mg)。

[0815] 参考实施例 106

[0816]



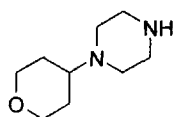
[0817] 4-[4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-1-基]-四氢-吡喃-4-羧酸酰胺

[0818] 在三乙胺存在下使用 4-哌嗪-1-基-四氢-吡喃-4-羧酸酰胺二盐酸盐, 在标准还原-胺化条件下制备标题化合物, 得到灰白色泡沫 (46mg)。

[0819]  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.69 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 3.65-3.85 (m, 10H), 3.91 (t, J = 4.8, 4H), 5.11 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H)。

[0820] 参考实施例 107

[0821]

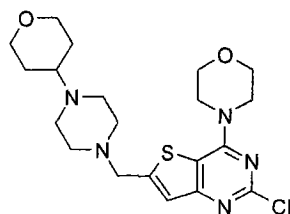


[0822] 1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪

[0823] 向搅拌着的哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (1.5g, 8.05mmol) 在无水 THF (20mL) 和水 (0.2mL) 中的溶液中加入冰醋酸 (1.45mL, 24.2mmol), 接着加入氰基硼氢化钠 (758mg, 12.1mmol)。将反应混合物在 60 °C 搅拌 12h, 用 10 %  $NaHCO_3$  水溶液 (50mL) 猝灭, 用 EtOAc 萃取和干燥 ( $MgSO_4$ ), 得到无色油状物, 将其用硅胶色谱法纯化, 得到 4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (0.54g, 25%), 为白色固体。如在参考实施例 3 进行 BOC- 去保护, 得到标题化合物 (0.30g, 88%)。

[0824] 参考实施例 108

[0825]



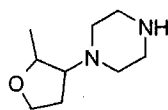
[0826] 2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0827] 从 1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪和 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛在参考实施例 39 中描述的还原性胺化条件下制备, 在硅胶色谱法纯化后, 得到标题化合物, 为白色固体 (190mg, 61%)

[0828]  $[M+H]^+ 439.4$

[0829] 参考实施例 109

[0830]



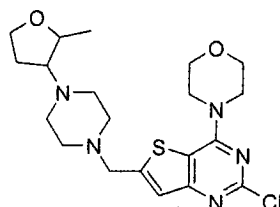
[0831] (±)-1-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪

[0832] 以与 4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯类似的方式制备 4-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (1.01g, 53%)。将其如在参考实施例 3 中那样 BOC-去保护, 得到标题化合物, 为白色固体 (370mg, 98%)。

[0833] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ): 1.16 (d, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 2.97 (m, 1H); 3.22 (m, 4H); 3.79 (m, 1H); 3.99 (m, 2H); 8.25 (bs, 1H)。

[0834] 参考实施例 110

[0835]



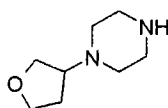
[0836] (±)-2-氯-6-[4-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0837] 将 1-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪与 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛在参考实施例 39 中描述的还原性胺化条件下反应, 在硅胶色谱法纯化后, 得到标题化合物, 为白色固体 (110mg, 43%)。

[0838]  $[M+H]^+ 439.2$

[0839] 参考实施例 111

[0840]



[0841] (±)-1-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪

[0842] 于 0℃, 向在含三乙胺 (2.37mL, 17.03mmol) 的无水二氯甲烷 (15mL) 中的四氢-呋喃-3-醇 (1.0g, 11.4mmol) 中加入甲磺酰氯 (12.5mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 3.5 小时, 用二氯甲烷 (50mL) 稀释和用水洗涤。将有机相干燥 ( $MgSO_4$ ) 和真空蒸发, 得到甲磺酸四氢-呋喃-3-基酯, 为淡橙色油状物 (1.68g, 89%)。

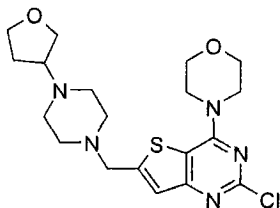
[0843] 将哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (1.0g, 5.38mmol), 甲磺酸四氢呋喃-3-基酯 (1.07g, 6.45mmol) 和  $K_2CO_3$  (2.96g, 21.5mmol) 的混合物在无水乙腈 (50mL) 中于回流条件下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却和倾倒在冰上, 并且用二氯甲烷萃取, 在硅胶色谱法后, 得到 4-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯, 为无色油状物 (0.57g, 41%)。

[0844] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ): 1.54 (s, 9H); 1.85-2.10 (m, 2H); 2.37-2.48 (m, 4H); 3.06 (m, 1H); 3.46 (m, 4H); 3.67-3.97 (m, 4H)。

[0845] 如在参考实施例 3 中那样将 4-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (0.57g, 2.21mmol) BOC-去保护, 得到标题化合物, 为胶状残余物 (264mg, 76%)。

[0846] 参考实施例 112

[0847]



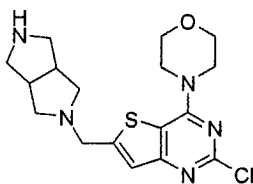
[0848] (±)-2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0849] 从 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和 1-(四氢-呋喃-3-基-哌嗪在参考实施例 39 中描述的还原性胺化条件下制备,在硅胶色谱法后,得到标题化合物,为白色固体 (217mg, 60%)。

[0850] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87 (m, 1H) ; 2.06 (m, 1H) ; 2.49-2.61 (bs, 8H) ; 3.01 (m, 1H) ; 3.64-4.02 (m, 14H) ; 7.19 (s, 1H) .

[0851] 参考实施例 113

[0852]



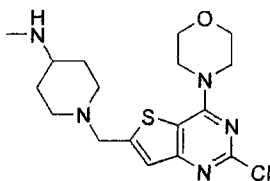
[0853] 2-氯-6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0854] 向搅拌的 5-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯(390mg;0.81mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中的溶液中加入TFA(6mL)。将反应混合物在RT搅拌4h,之后在真空中除去挥发物。通过SCX-2纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(273mg;89%)。

[0855]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.72 (br s, 1H), 2.49–3.01 (m, 10H), 3.85–3.90 (m, 6H), 3.99–4.01 (m, 4H), 7.15 (s, 1H)。

[0856] 参考实施例 114

[0857]



[0858] [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基-胺

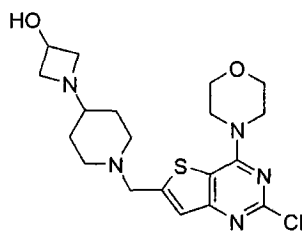
[0859] 向搅拌的 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (1.0g; 3.5mmol), 4-N-Boc-4-N-甲基氨基哌啶 (1.0g; 4.7mmol) 和 AcOH (0.2mL) 在 1,2-二氯乙烷 (25mL)

中的悬浮液中加入  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (1.0g ; 4.7mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 5h, 之后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30mL) 猝灭, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) 稀释并且用  $\text{EtOAc}$  萃取 (200mL)。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且浓缩至黄色泡沫 (1.84g)。将该泡沫溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中并且用 TFA (10mL) 于 RT 处理过夜 (17h)。在真空中除去挥发物, 将残余物置于 2M  $\text{HCl}$  (30mL) 中并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40mL) 洗涤。将水层用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液碱化, 萃取到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 分离有机层 (疏水玻璃料) 并且蒸发溶剂, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (1.18g ; 88%)。

[0860]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.18-1.42 (m, 3H), 1.7-1.75 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.66-3.69 (m, 4H), 3.81-3.84 (m, 4H), 6.98 (s, 1H)。

[0861] 参考实施例 115

[0862]



[0863] 1-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-氮杂环丁烷-3-醇

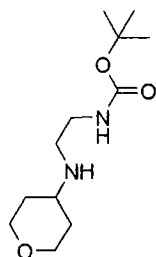
[0864] 向搅拌的 1-Boc-4-哌啶酮 (1.2g ; 6.0mmol), 3-羟基氮杂环丁烷 (0.43g ; 5.9mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (30mL) 中的溶液中加入  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (3.81g ; 18.0mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌过夜 (16h), 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (20mL) 猝灭, 分离各层 (疏水玻璃料) 并且蒸发溶剂。将得到的残余物 (926mg ; 3.6mmol) 进行 Boc-去保护 (TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 并且在蒸发挥发物后, 得到 1-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐, 为稠的油状物。

[0865] 向搅拌的 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (1.13g ; 4.0mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中的悬浮液中加入 1-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-3-醇三氟乙酸盐 (3.6mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液, 接着加入  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (2.12g ; 10.0mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌过夜 (16h) 并且通过酸/碱萃取分离产物。通过 ISCO 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.50g ; 30%)。

[0866]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.30-1.47 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 2.04-2.21 (m, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.98-4.01 (m, 4H), 4.47 (quintet,  $J = 5.6$ , 1H), 7.15 (s, 1H)。

[0867] 参考实施例 116

[0868]



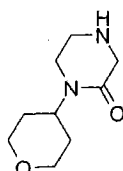
[0869] [2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯

[0870] 向 (2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔-丁酯 (5g, 31.2mmol) 在 DCE (150mL) 中的溶液中加入四氢-吡喃-4-酮 (2.7mg, 27.1mmol)。将混合物在 RT 搅拌 1h, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.63g, 40.7mmol) 并且继续搅拌 18h。将反应混合物用 10% 的  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液稀释并且用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色油状物 (6.60g, 99%)。

[0871]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 245.1$

[0872] 参考实施例 117

[0873]



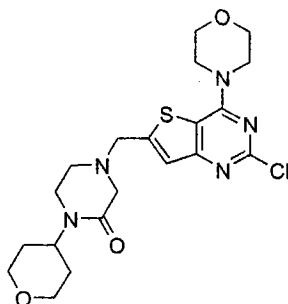
[0874] 1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-2-酮

[0875] 向 [2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯 (6.60g, 27.0mmol) 在 DCM (100mL) 中的溶液中滴加三乙胺 (11.3mL, 81.1mmol), 接着滴加氯乙酰氯 (3.64g, 32.4mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 24h, 然后在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间分配。将有机层分离, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩。向得到的残余物在 THF (50mL) 中的溶液中加入氢化钠 (60%, 在矿物油中) (1.62g, 40.6mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 20h, 然后在 DCM 和水之间分配。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到橙色残余物。将残余物 (7.66g, 27.0mmol) 溶解在二氯甲烷 (15mL) 中并且加入 TFA (15mL)。将得到的溶液在 RT 搅拌 4h, 之后真空浓缩。将得到的残余物装载在 Isolute® SCX-2 柱体上, 用 MeOH 洗涤然后用在 MeOH 中的 2M  $\text{NH}_3$  洗脱, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (4.26g, 86%)。

[0876]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 184.9$

[0877] 参考实施例 118

[0878]



[0879] 4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-2-酮

[0880] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (200mg, 0.57mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液中加入 1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-2-酮 (116mg, 0.63mmol) 和碳酸钾 (238mg, 1.72mmol)。将混合物在 RT 搅拌 4h, 然后将反应混合物用水稀释和用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (212mg, 82%)。

[0881]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 452.2$

[0882] 式 (I) 化合物的制备

[0883] **实施例 1** 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0884] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为橙色胶状物(12.1mg, 24%)。

[0885]  $[M+H]^+ 507.2$

[0886] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.42-1.78(m, 6H), 2.16(m, 4H), 2.95(m, 2H), 3.33(m, 3H), 3.84(s, 2H), 3.91(m, 4H), 4.08(m, 4H), 7.17(dd,  $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.30(dd,  $J = 3.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.53(m, 1H), 7.96(dd,  $J = 10.9, 2.1$ Hz, 1H) 和 8.27(bs, 1H)。

[0887] **实施例 2** 环丙基甲基-{1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺

[0888] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为奶油状固体(55mg, 67%)。

[0889]  $[M+H]^+ 521.3$

[0890] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CD_3OD$ ) 0.16(m, 2H), 0.51(m, 2H), 0.94(m, 1H), 1.46(m, 2H), 1.90(d,  $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.14(dt,  $J = 12.1, 2.2$ Hz, 2H), 2.48(d,  $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.56(m, 1H), 2.98(d,  $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.82(m, 6H), 4.03(m, 4H), 6.63(dd,  $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.98(dd,  $J = 10.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.32(d,  $J = 3.1$ Hz, 1H) 和 7.44(ddd,  $J = 8.8, 4.0, 0.8$ Hz, 1H)。

[0891] **实施例 3** 环丙基甲基-{1-[2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺

[0892] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为奶油状固体(21mg, 17%)。

[0893]  $[M+H]^+ 521.3$

[0894] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 0.12(m, 2H), 0.49(m, 2H), 0.96(m, 1H), 1.43-1.54(m, 2H), 1.89(m, 2H), 2.18(m, 2H), 2.48-2.58(m, 3H), 2.97(d,  $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.83(m, 2H), 3.91(m, 4H), 4.07(m, 4H), 7.17(ddd,  $J = 8.8, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.30(d,  $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.53(m, 1H), 7.96(dd,  $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H) 和 8.27(bs, 1H)。

[0895] **实施例 4** 环丙基-{1-[2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-胺

[0896] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体(40mg, 63%)。

[0897]  $[M+H]^+ 507.3$

[0898] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 0.38(bs, 2H), 0.47(m, 2H), 1.43-1.57(m, 2H), 1.96(d,  $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.11-2.22(m, 3H), 2.60-2.69(m, 1H), 2.95(d,  $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.82(d,  $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.87-3.92(m, 4H), 4.03-4.08(m, 4H), 7.15(ddd,  $J = 8.8, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.28(dd,  $J = 3.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.51(m, 1H), 7.95(dd,  $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H) 和 8.26(bs, 1H)。

[0899] **实施例 5** 6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0900] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为棕褐色固体 (71mg, 91%)。

[0901]  $[M+H]^+475.3$

[0902] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.60 (bs, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.23 (bs, 2H), 2.45 (bs, 2H), 2.95 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 3.09 (m, 3H), 3.87–3.95 (m, 6H), 4.08 (m, 4H), 7.29–7.34 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50–7.56 (m, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 和 8.29 (bs, 1H)。

[0903] 实施例 6 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0904] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为棕褐色固体 (55mg, 68%)。

[0905]  $[M+H]^+493.3$

[0906] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 1.34–1.45 (m, 1H), 1.73–1.86 (m, 3H), 2.04 (t,  $J = 10.3\text{Hz}$ , 1H), 2.14–2.24 (m, 2H), 2.33–2.42 (m, 2H), 2.89–2.94 (m, 1H), 2.97–3.08 (m, 3H), 3.78–3.83 (m, 4H), 3.93 (d,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (d,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (m, 4H), 6.58 (dd,  $J = 3.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H) 和 7.41 (ddd,  $J = 8.8, 4.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H)。

[0907] 实施例 7 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0908] 向甲苯-4-磺酸 2-[6-氟-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-4-基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲酯 (100mg, 0.144mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (100mg, 0.724mmol) 和 (S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪 (36mg, 0.289mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 2h, 之后加入水和 DCM。

[0909] 使用疏水玻璃料分离各相, 并且将有机相真空浓缩。

[0910] 将得到的残余物溶解在二噁烷 (1mL) 和 IMS (1mL) 中, 并且加入 NaOH 水溶液 (12M, 1mL, 12mmol)。将混合物在 RT 搅拌 3h, 之后加入饱和氯化铵水溶液和 DCM。使用疏水玻璃料分离各相, 并且将有机相真空浓缩。将得到的残余物用柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (35mg, 49%)。

[0911]  $[M+H]^+493.3$

[0912] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 1.21–1.31 (m, 1H), 1.59–1.75 (m, 3H), 1.87–1.96 (m, 1H), 1.97–2.11 (m, 2H), 2.14–2.31 (m, 2H), 2.84 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.89–3.01 (m, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.90 (d,  $J = 14.8\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (d,  $J = 14.8\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (m, 4H), 7.30 (dd,  $J = 9.3, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42–7.45 (m, 3H), 7.89 (dd,  $J = 11.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H) 和 11.28 (bs, 1H)。

[0913] 实施例 8 6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0914] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备, 接着使用 TFA : DCM (1 : 2) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物, 为棕褐色固体 (27mg, 28%)。

[0915]  $[M+H]^+461.3$

[0916] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 2.60–2.66 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.99–3.06 (m, 2H), 3.86 (t,

J = 4.7Hz, 4H), 3.92(s, 2H), 4.08(t, J = 4.7Hz, 4H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.32(m, 2H), 7.50(d, J = 8.0Hz, 1H) 和 7.89(d, J = 7.4Hz, 1H)。

[0917] 实施例 9 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0918] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM(1 : 5) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体(36mg, 36%)。

[0919] [M+H]<sup>+</sup>479.3

[0920] NMR  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.37(d, J = 8.8Hz, 2H), 2.50-2.59(m, 4H), 2.67(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.77-2.83(m, 2H), 3.17(d, J = 3.6Hz, 1H), 3.77(t, J = 4.7Hz, 4H), 3.89(s, 2H), 3.90-3.95(m, 4H), 6.67(t, J = 2.4Hz, 1H), 7.00(dd, J = 11.1, 8.8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.41-7.47(m, 2H) 和 11.23(bs, 1H)。

[0921] 实施例 10 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0922] 根据用于制备 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸叔-丁酯代替(S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为白色固体(34mg, 47%)。

[0923] [M+H]<sup>+</sup>479.3

[0924] NMR  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38(dd, J = 8.4, 2.5Hz, 2H), 2.53-2.61(m, 4H), 2.64-2.70(m, 2H), 2.78-2.85(m, 2H), 3.82(m, 4H), 3.90(s, 2H), 3.99(m, 4H), 7.30(dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 7.89(dd, J = 11.4, 2.6Hz, 1H) 和 11.29(bs, 1H)。

[0925] 实施例 11 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0926] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM(1 : 3) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体(57mg, 59%)。

[0927] [M+H]<sup>+</sup>475.3

[0928] NMR  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.74(t, J = 5.2Hz, 4H), 2.73(t, J = 5.2Hz, 4H), 3.18(s, 4H), 3.85(t, J = 4.7Hz, 4H), 3.97(s, 2H), 4.06(t, J = 4.7Hz, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.48(dt, J = 8.1, 1.0Hz, 1H) 和 7.88(dd, J = 7.5, 1.0Hz, 1H)。

[0929] 实施例 12 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0930] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM (1 : 5) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体(18mg, 18%)。

[0931] [M+H]<sup>+</sup>493.3

[0932] NMR  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.67(t, J = 5.1Hz, 4H), 2.65-2.72(m, 4H), 2.99-3.11(m, 5H), 3.77(m, 4H), 3.84-3.95(m, 6H), 6.66(m, 1H), 6.99(dd, J = 11.1, 8.8Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.41-7.47(m, 2H) 和 11.24(bs, 1H)。

[0933] 实施例 13 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0934] 根据用于制备 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔-丁酯盐酸盐代替(S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为白色固体(29mg,49%)。

[0935]  $[M+H]^+493.1$

[0936] NMR  $\delta_H$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.63(t, J = 5.1Hz, 4H), 2.64(t, J = 5.1Hz, 4H), 3.05(s, 4H), 3.81(t, J = 4.6Hz, 4H), 3.94(s, 2H), 3.97(t, J = 4.6Hz, 4H), 7.29(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.82-7.91(m, 1H) 和 11.27(bs, 1H)。

[0937] 实施例 14 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶

[0938] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM (1 : 3) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为灰白色固体(68mg,68%)。

[0939]  $[M+H]^+479.2$

[0940] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.70-1.76(m, 2H), 1.94-2.05(m, 2H), 2.32(d, J = 10.6Hz, 2H), 2.78(dd, J = 10.6, 2.6Hz, 2H), 3.44(bs, 2H), 3.77(s, 2H), 3.88-3.93(m, 4H), 4.07(m, 4H), 7.15(m, 1H), 7.28(t, J = 2.5Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.94(dd, J = 11.2, 2.5Hz, 1H) 和 8.32(bs, 1H)。

[0941] 实施例 16 6-[(1S,5S)-1-(3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚-6-基)甲基]-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶

[0942] 根据用于制备 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用((1S,5S)-3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔-丁酯代替(S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为白色固体(27mg,38%)。

[0943]  $[M+H]^+465.3$

[0944] NMR  $\delta_H$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.50(d, J = 9.5Hz, 1H), 1.78(d, J = 9.5Hz, 1H), 2.53(d, J = 9.6Hz, 1H), 2.77(dd, J = 10.0, 2.1Hz, 1H), 2.85(dd, J = 9.6, 2.4Hz, 1H), 3.08(d, J = 10.0Hz, 1H), 3.47(s, 1H), 3.56(s, 1H), 3.82(m, 4H), 3.97-4.13(m, 6H), 7.30(ddd, J = 9.3, 2.4, 0.8Hz, 1H), 7.39-7.46(m, 3H), 7.89(dd, J = 11.5, 2.4Hz, 1H) 和 11.28(bs, 1H)。

[0945] 实施例 18 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶

[0946] 根据用于制备 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并-[3,2-d]嘧啶的方法制备,使用 2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔-丁酯盐酸盐代替(S)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为白色固体(27mg,44%)。

[0947]  $[M+H]^+493.3$

[0948] NMR  $\delta_H$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.74(bs, 4H), 2.39(bs, 4H), 3.42(bs, 4H), 3.81(m, 6H), 3.97(m, 4H), 7.29(dd, J = 9.3, 2.5Hz, 1H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.88(dd, J = 11.5, 2.5Hz, 1H) 和 11.29(bs, 1H)。

[0949] 实施例 19 6-(2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡

噪-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0950] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体 (50mg, 49%)。

[0951]  $[M+H]^+ 507.3$

[0952] NMR  $\delta_H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.59 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 6H), 2.48 (s, 4H), 2.74 (m, 3H), 2.98 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 2H), 3.87 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.04 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 7.12 (ddd,  $J = 8.9, 2.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.92 (dd,  $J = 11.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 和 8.38 (bs, 1H)。

[0953] 实施例 20 6-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0954] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM(1 : 1) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体 (21mg, 23%)。

[0955]  $[M+H]^+ 493.3$

[0956] NMR  $\delta_H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.73-1.92 (m, 4H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 3H), 3.83-3.94 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.04-4.09 (m, 4H), 7.15 (ddd,  $J = 10.1, 2.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J = 10.1, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 和 8.41 (bs, 1H)。

[0957] 实施例 21 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-(八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0958] 通过使用 TFA : DCM(1 : 6) 的 5-[2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯的 BOC- 去保护制备。获得标题化合物,为白色固体 (8.3mg, 7%)。

[0959]  $[M+H]^+ 493.2$

[0960] NMR  $\delta_H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.74-1.98 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.96 (td,  $J = 10.3, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.05-4.10 (m, 4H), 7.17 (ddd,  $J = 8.9, 2.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dd,  $J = 3.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 11.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 和 8.26 (bs, 1H)。

[0961] 实施例 22 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[(3aS,7aR)-1-(八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0962] 通过使用 TFA : DCM(1 : 6) 的 (3aS,7aR)-5-[2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯的 BOC- 去保护制备。获得标题化合物,为米色固体。分析数据与外消旋混合物获得的那些相同。

[0963] 实施例 23 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[(3aR,7aS)-1-(八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0964] 通过使用 TFA : DCM(1 : 6) 的 (3aR,7aS)-5-[2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔-丁酯的 BOC- 去保护制备。获得标题化合物为米色固体。

[0965] 分析数据与外消旋混合物获得的那些相同。

[0966] 实施例 24 2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[(R)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0967] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体(98mg, 92%)。

[0968]  $[M+H]^+ 493.2$

[0969] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.42(m, 1H), 1.70-1.90(m, 3H), 1.98-2.07(m, 1H), 2.14-2.23(m, 2H), 2.35-2.47(m, 2H), 2.92-2.97(m, 1H), 3.01-3.14(m, 3H), 3.88-3.96(m, 6H), 4.05-4.10(m, 4H), 7.17(ddd,  $J = 8.9, 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.29(dd,  $J = 3.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.93-7.98(m, 1H) 和 8.30(bs, 1H)。

[0970] 实施例 27 4-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷

[0971] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS-去保护,和使用 TFA : DCM(1 : 2) 进行 BOC-去保护。获得标题化合物,为白色固体(37mg, 38%)。

[0972]  $[M+H]^+ 523.2$

[0973] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 1.51-1.61(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.38(s, 2H), 2.56(t,  $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.72(dt,  $J = 12.7, 4.6$ Hz, 2H), 2.83-2.92(m, 2H), 3.77(t,  $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.83(m, 6H), 4.05(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.59(dd,  $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.97(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.31(m, 2H) 和 7.43(ddd,  $J = 8.8, 4.0, 0.9$ Hz, 1H)。

[0974] 实施例 28 9-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷

[0975] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS-去保护,和使用 TFA : DCM(1 : 2) 进行 BOC-去保护。获得标题化合物,为棕褐色固体(51mg, 46%)。

[0976]  $[M+H]^+ 523.2$

[0977] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 1.54-1.64(m, 2H), 1.97(d,  $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.50(t,  $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.67(m, 4H), 2.74(t,  $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.63(t,  $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.84(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.89(s, 2H), 4.05(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.60(dd,  $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.98(dd,  $J = 10.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.31(m, 2H) 和 7.43(ddd,  $J = 8.8, 4.0, 0.9$ Hz, 1H)。

[0978] 实施例 29 7-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-1-酮

[0979] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为棕褐色固体(47mg, 41%)。

[0980]  $[M+H]^+ 507.2$

[0981] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 1.84(d,  $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.01(ddd,  $J = 13.3, 9.8, 3.8$ Hz, 2H), 2.38(t,  $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.89-2.96(m, 2H), 3.17(s, 2H), 3.85(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.90(s, 2H), 4.06(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.61(dd,  $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.98(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.32(m, 2H) 和 7.44(ddd,  $J = 8.8, 4.0, 0.9$ Hz, 1H)。

[0982] 实施例 31 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗

啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0983] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为棕褐色固体(99mg, 84%)。

[0984]  $[M+H]^+489.2$

[0985] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.35-1.46(m, 2H), 1.71(d,  $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.01-2.12(m, 3H), 2.13-2.23(m, 2H), 2.93(d,  $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.21(t,  $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.83(s, 2H), 3.91(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.08(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.49(d,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53(t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.16(m, 1H) 和 8.34(bs, 1H)。

[0986] 实施例 32 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0987] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS- 去保护。获得标题化合物,为奶油状油状物(74mg, 50%)。

[0988]  $[M+H]^+507.2$

[0989] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.31-1.43(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.99-2.09(m, 3H), 2.15(m, 2H), 2.90(d,  $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.17(m, 4H), 3.80(s, 2H), 3.84(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.02(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.87(t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96-7.05(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.33(dd,  $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H) 和 8.36(bs, 1H)。

[0990] 实施例 33 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0991] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS- 去保护,和使用 TFA : DCM(1 : 2) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为奶油状固体(25mg, 45%)。

[0992]  $[M+H]^+461.2$

[0993] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 1.57-1.62(m, 2H), 1.80-1.86(m, 2H), 2.25(d,  $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.64-2.70(m, 2H), 3.33(m, 2H), 3.79(s, 2H), 3.82(t,  $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.98(t,  $J = 4.6$ Hz, 4H), 7.18(表观 t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.50(d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10(dd,  $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H) 和 11.20(bs, 1H)。

[0994] 实施例 34 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0995] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着使用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS- 去保护,和使用 TFA : DCM(1 : 2) 进行 BOC- 去保护。获得标题化合物,为奶油状固体(91.8mg, 77%)。

[0996]  $[M+H]^+479.1$

[0997] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 1.74(m, 2H), 1.91(d,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41(d,  $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.73(d,  $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.60(bs, 2H), 3.77(d,  $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.85(s, 2H), 3.92(d,  $J = 5.0$ Hz, 4H), 6.66(d,  $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.99(dd,  $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.40-7.46(m, 2H) 和 11.23(bs, 1H)。

[0998] 实施例 35 6-(3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0999] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体 (35mg, 37%)。

[1000]  $[M+H]^+ 479.2$

[1001] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.85-1.97 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J = 12.1, 2.5$ Hz, 3H), 3.16 (d,  $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.82 (d,  $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.89-4.00 (m, 4H), 4.07-4.12 (m, 4H), 7.17 (ddd,  $J = 10.0, 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H) 和 8.33 (bs, 1H)。

[1002] 实施例 36 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶

[1003] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为浅黄色固体 (80mg, 74%)。

[1004]  $[M+H]^+ 543.1$

[1005] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 0.28 (m, 2H), 0.37-0.43 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 7.43 (表观 t,  $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H) 和 12.44 (bs, 1H)。

[1006] 实施例 37 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-6-磺酸二甲基酰胺

[1007] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物,为白色固体 (68mg, 53%)。

[1008]  $[M+H]^+ 582.3$

[1009] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 0.36-0.48 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.73 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.96 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.60 (d,  $J = 1.6$ Hz, 1H) 和 8.82 (bs, 1H)。

[1010] 实施例 38 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-6-羧酸酰胺

[1011] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物,为白色固体 (37mg, 28%)。

[1012]  $[M+H]^+ 518.3$

[1013] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.27 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (t,  $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.94 (t,  $J = 4.5$ Hz, 4H), 7.18 (bs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.60 (m, 1H) 和 11.53 (bs, 1H)。

[1014] 实施例 39 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶

[1015] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物,为白色固体 (75mg, 63%)。

[1016]  $[M+H]^+ 543.4$

[1017] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 0.38 (m, 2H), 0.40-0.47 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 1H), 2.54 (m,

4H), 2.67 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.88-3.93 (m, 4H), 3.94-3.99 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.44 (t,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (t,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H) 和 8.62 (bs, 1H)。

[1018] **实施例 40** 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

[1019] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (65mg, 65%)。

[1020]  $[M+H]^+ 493.3$

[1021] NMR  $\delta_H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.24-0.33 (m, 2H), 0.37-0.42 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.81 (t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 4H), 3.92 (t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 4H), 7.31 (dd,  $J = 10.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (表观 t,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 10.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H) 和 11.31 (bs, 1H)。

[1022] **实施例 41** 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

[1023] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (54mg, 44%)。

[1024]  $[M+H]^+ 553.3$

[1025] NMR  $\delta_H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.27 (m, 2H), 0.37-0.43 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.48-2.64 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.87-3.98 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J = 2.5, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J = 1.3\text{Hz}$ , 1H) 和 11.85 (bs, 1H)。

[1026] **实施例 42** 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

[1027] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (39mg, 35%)。

[1028]  $[M+H]^+ 493.3$

[1029] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CD_3OD$ ) 0.37-0.42 (m, 2H), 0.43-0.50 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 3.79-3.84 (m, 6H), 3.95-4.00 (m, 4H), 6.66 (dd,  $J = 3.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J = 11.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H) 和 7.43 (m, 2H)。

[1030] **实施例 43** 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-腈

[1031] 通过使用一般 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (36mg, 24%)。

[1032]  $[M+H]^+ 500.1$

[1033] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 0.39-0.49 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.89-3.94 (m, 4H), 3.94-3.99 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.30-8.34 (m, 2H) 和 8.73 (s, 1H)。

[1034] **实施例 44** 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡啶-6-腈

[1035] 将 2-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧

啉-6-甲醛 (217mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-6-腈 (256mg), 氯化双(三苯膦)钯 (19mg) 和碳酸钠 (175mg) 在水 (1.7mL) 和乙腈 (6mL) 中的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 1 小时。将反应混合物冷却, 用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并且在真空除去溶剂, 在使用快速色谱法纯化后, 得到标题化合物 (59mg), 为白色固体。

[1036]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.43 (m, 4H); 1.56 (m, 1H); 2.58 (m, 4H); 2.71 (m, 4H); 3.80 (s, 2H); 3.95 (m, 4H); 4.02 (m, 4H); 7.28 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.53 (br s, 1H)。[M+H]<sup>+</sup>500.3

[1037] 实施例 45 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-6-腈

[1038] 使用 Suzuki 偶合方法 B, 使 2-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (200mg) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-6-腈 (273mg) 的混合物反应, 得到标题化合物 (55mg), 为白色固体。

[1039]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.36 (m, 4H); 1.57 (m, 1H); 2.51 (br s, 4H); 2.63 (br s, 4H); 3.77 (s, 2H); 3.85 (m, 4H); 4.02 (m, 4H); 7.29 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.46 (br s, 1H)。[M+H]<sup>+</sup>500.3。

[1040] 实施例 46 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-6-羧酸酰胺

[1041] Suzuki 偶合方法 B 制备, 得到标题化合物 (59mg), 为白色固体。

[1042]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.38 (m, 4H); 1.58 (m, 1H); 2.51-2.63 (m, 8H); 3.76 (s, 2H); 3.85 (m, 4H); 4.06 (m, 4H); 7.29 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.46 (br s, 1H)。

[1043] [M+H]<sup>+</sup>518.4

[1044] 实施例 47 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[1045] Suzuki 偶合方法 B 制备, 得到灰白色泡沫 (46mg)。

[1046]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.45 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.59 (br m, 4H), 2.72 (br m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.8, 4H), 4.10 (t, J = 4.8, 4H), 7.19 (dd, J = 1.8, 7.1, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.3, 8.9, 1H), 8.22 (br s, 1H)。

[1047] [M+H]<sup>+</sup>493。

[1048] 实施例 48 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[1049] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备, 得到黄色固体 (53mg)。

[1050]  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.40-0.50 (m, 4H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.60 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J = 4.8, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.0, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0, 1H), 8.49 (br s, 1H)。

[1051] [M+H]<sup>+</sup>543

[1052] 实施例 49 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-(6-三氟甲

基-1H-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1053] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备,得到白色泡沫(14mg)。

[1054]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.46(m, 4H), 1.67(m, 1H), 2.60(br m, 4H), 2.72(br m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.94(t, J = 4.8, 4H), 4.11(t, J = 4.8, 4H), 7.40(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.78(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.49(br s, 1H)。

[1055]  $[\text{M}+\text{H}]^+543$ 。

[1056] 实施例 50 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1057] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备,得到白色固体(80mg)。

[1058]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.44(m, 2H), 0.47(m, 2H), 1.67(m, 1H), 2.60(br s, 4H), 2.72(br s, 4H), 2.76(s, 6H), 3.87(s, 2H), 3.93(t, J = 4.8, 4H), 4.10(t, J = 4.8, 4H), 7.39(s, 1H), 7.56(t, J = 2.8, 1H), 7.68(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.59(d, J = 1.5, 1H), 8.70(br s, 1H)。

[1059]  $[\text{M}+\text{H}]^+582.31$

[1060] 实施例 51 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1061] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备,得到灰白色固体(72mg)。

[1062]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $d_6$ -DMSO) 0.28-0.31(m, 2H), 0.40-0.44(m, 2H), 1.60-1.65(m, 1H), 2.42-2.60(m, 8H), 3.23(s, 3H), 3.83-3.87(m, 6H), 4.00-4.03(m, 4H), 7.49(s, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.81(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.57(s, 1H), 11.88(br s, 1H)。

[1063]  $[\text{M}+\text{H}]^+553$ 。

[1064] 实施例 52 6-(4-环丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1065] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备,得到灰白色固体(63mg)。

[1066]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.31-0.41(m, 4H), 1.54-1.60(m, 1H), 2.50(br s, 4H), 2.63(br s, 4H), 3.76(s, 2H), 3.80(t, J = 4.8, 4H), 4.06(t, J = 4.8, 4H), 6.82-6.84(m, 1H), 6.98(dd, J = 10.8 和 8.8, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 8.13(br s, 1H)。

[1067]  $[\text{M}+\text{H}]^+493$ 。

[1068] 实施例 53 6-(1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1069] 通过使用一般偶合方法 A 制备,接着使用 TFA : DCM(1 : 2) 进行 BOC-去保护和使

用 TBAF : THF(1 : 10) 进行 TBDMS-去保护。获得标题化合物,为米色固体(37mg, 32%)。

[1070]  $[\text{M}+\text{H}]^+507.2$

[1071] NMR  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.53-1.70(m, 4H), 1.67-1.84(m, 4H), 2.49(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.96(t, J = 6.8Hz, 2H), 3.84(m, 6H), 4.03(t, J = 4.7Hz, 4H), 6.88(t, J = 2.3Hz, 1H), 6.96-7.05(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.34(m, 2H) 和 8.35(bs, 1H)。

[1072] 实施例 54 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(7-甲基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1073] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备,接着 TBDMS-去保护。获得标题化合物,为白色固体(12mg, 33%)。

[1074]  $[M+H]^+507.2$

[1075]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.84(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.35(m, 4H), 3.09(s, 4H), 3.80-3.90(m, 4H), 3.89(s, 2H), 3.98-4.03(m, 4H), 6.86(m, 1H), 7.02(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.25(d,  $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.33(ddd,  $J = 8.8, 3.9, 0.9$ Hz, 1H) 和 8.25(bs, 1H)。

[1076] 实施例 55 1-{2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基}-乙酮

[1077] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体(13mg, 23%)。

[1078]  $[M+H]^+535.1$

[1079]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.76(t,  $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.83(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.37(t,  $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.52(t,  $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.00(s, 2H), 4.05(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.88(d,  $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.04(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.28(t,  $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.34-7.39(m, 2H) 和 8.33(bs, 1H)。

[1080] 实施例 56 (3R\*, 4S\*)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-羧酸酰胺

[1081] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为棕褐色固体(55mg, 75%)。

[1082]  $[M+H]^+550.2$

[1083]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.67(m, 2H), 2.00-2.12(m, 3H), 2.19(dd,  $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.98(d,  $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.18-3.28(m, 4H), 3.52(d,  $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77-3.91(m, 6H), 4.01(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H); 5.44(d,  $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 7.02(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.34(m, 2H), 8.26(bs, 1H) 和 8.91(bs, 1H)。

[1084] 通过手性 HPLC 分离两个对映体,使用 Chiralpak® IA 柱(250×20mm.i.d 柱,具有 5  $\mu$ m 粒度,在 254nm 处 UV 检测,流速 18mL/min)。用在含 0.1%二乙胺的叔-丁基甲基醚中的 20% EtOH 洗脱。32mg 溶解在 3mL 的洗脱溶剂中(注入体积 500  $\mu$ L, 灵敏度 0.04),得到标题化合物,为两个明显的对映体:

[1085] 对映体 A:第一洗脱的对映体,白色固体;11.4mg。

[1086] 对映体 B:第二洗脱的对映体;白色固体;13.2mg。

[1087] 两个对映体都具有与外消旋混合物获得的那些相同的分析数据。

[1088] 实施例 57 (3R\*, 4R\*)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-羧酸酰胺

[1089] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体(84mg, 45%)。

[1090]  $[M+H]^+550.2$

[1091]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.50-1.58(m, 1H), 1.78-1.88(m, 1H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.39(m, 1H), 2.49(m, 1H), 2.56-2.74(m, 3H), 2.90(d,  $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.22-3.29(m, 4H), 3.83(s, 2H), 3.86(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.03(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 5.45(s, 1H), 6.89(t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.04(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.36(m, 2H), 7.86(bs, 1H) 和 8.27(bs, 1H)。

[1092] 通过手性 HPLC 分离两个对映体,使用 Chiralpak® IA 柱(250×20mm.i.d 柱,具有

5  $\mu\text{m}$  粒度, 在 254nm 处 UV 检测, 流速 18mL/min) 用在含 0.1% 二乙胺的叔-丁基甲基醚中的 20% EtOH 洗脱。59mg 溶解在 3mL 的洗脱溶剂中 (注入体积 500  $\mu\text{L}$ , 灵敏度 0.04), 得到标题化合物, 为两个明显的对映体;

[1093] 对映体 A; 第一洗脱的对映体; 白色固体; 22.6mg。

[1094] 对映体 B; 第二洗脱的对映体; 白色固体; 26.9mg。

[1095] 两个对映体都具有与外消旋混合物获得的那些相同的分析数据。

[1096] 实施例 58 (±)-6-((顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-3-氟-哌啶-1-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[1097] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为白色固体 (56mg, 45%)。

[1098]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 525.1$

[1099]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.62 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.51 (dd,  $J = 29.3, 12.3\text{Hz}$ , 1H), 2.90 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.84-3.89 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.03-4.08 (m, 4H), 4.65 (d,  $J = 48.5\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H) 和 8.28 (bs, 1H)。

[1100] 实施例 59 (±)-{((反式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-基}-甲醇

[1101] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为奶油状固体 (19mg, 38%)。

[1102]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 537.2$

[1103]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.65 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.95-2.09 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.81 (dd,  $J = 11.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.86 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.04 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.89 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.8, 3.8, 0.9\text{Hz}$ , 1H) 和 8.23 (bs, 1H)。

[1104] 实施例 60 (±)-{((顺式)-4-氮杂环丁烷-1-基-1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基]-哌啶-3-基}-甲醇

[1105] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为奶油状固体 (69mg, 71%)。

[1106]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 537.1$

[1107]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.62 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 1H), 1.98-2.18 (m, 5H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 1H), 3.04 (d,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.76 (dd,  $J = 14.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.03 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.40 (dd,  $J = 11.2, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.9, 4.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H) 和 8.23 (bs, 1H)。

[1108] 实施例 61 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺 [3.5] 壬-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[1109] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为奶油状固体 (33mg, 47%)。

[1110]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 571.1$

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.90 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 8H), 3.85 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.94 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 8.8, 3.9, 0.8\text{Hz}$ , 1H) 和 8.24 (bs,

1H)。

[1112] 实施例 62 2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸二甲基酰胺

[1113] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为无色油状物(13mg,27%)。

[1114]  $[M+H]^+564.2$

[1115]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.75-1.80(m, 4H), 2.80(s, 6H), 3.13(m, 8H), 3.82-3.87(m, 4H), 3.95(s, 2H), 4.04(m, 4H), 6.88(m, 1H), 7.04(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.36(dd,  $J = 8.8, 3.9$ Hz, 1H) 和 8.22(bs, 1H)。

[1116] 实施例 63 2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸甲酯

[1117] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为奶油状固体(8mg,35%)。

[1118]  $[M+H]^+551.3$

[1119]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.74(t,  $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.19(s, 4H), 3.37(t,  $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.67(s, 3H), 3.85(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.97(s, 2H), 4.04(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.86(t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.03(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.27(t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.35(m, 2H) 和 8.29(bs, 1H)。

[1120] 实施例 64 (R)-8-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮

[1121] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为奶油状固体(13mg,47%)。

[1122]  $[M+H]^+536.1$

[1123]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.06-2.15(m, 2H), 2.73(td,  $J = 12.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.97(d,  $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.77(t,  $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.83(d,  $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.88-3.96(m, 4H), 3.98(s, 2H), 4.03(dd,  $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.30(d,  $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.67(m, 1H), 6.99(dd,  $J = 11.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 8.17(bs, 1H) 和 11.22(bs, 1H)。

[1124] 实施例 65 7-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-3-氧杂-7,9-二氮杂-双环[3.3.1]壬烷

[1125] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体(25mg,50%)。

[1126]  $[M+H]^+495.1$

[1127]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.73(d,  $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.07(m, 4H), 3.82-3.88(m, 6H), 3.91(d,  $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.98-4.07(m, 6H), 6.89(m, 1H), 7.04(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.26(t,  $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.35(m, 2H) 和 8.23(bs, 1H)。

[1128] 实施例 66 6-[4-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1129] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为白色固体(108mg,80%)。

[1130]  $[M+H]^+543.2$

[1131]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.49(m, 2H), 1.70(m, 2H), 2.20(m, 3H), 2.91(m, 2H), 3.54(表观 t,  $J = 11.9$ Hz, 4H), 3.82-3.87(m, 6H), 4.03(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.88(m, 1H), 7.03(dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.30-7.37(m, 2H) 和 8.29(bs, 1H)。

[1132] 实施例 67 6-[4-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1133] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为奶油状固体(96mg,61%)。

[1134]  $[M+H]^+525.1$

[1135]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.41-1.52(m, 2H), 1.70(m, 2H), 2.21(m, 3H), 2.90(m, 2H), 3.54(表观 t,  $J = 11.9$ Hz, 4H), 3.82(s, 2H), 3.90(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.07(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.25-7.34(m, 3H), 7.47(d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52(m, 1H), 8.16(dd,  $J = 7.5$ , 1.0Hz, 1H) 和 8.31(bs, 1H)。

[1136] 实施例 68 6-(6,9-二氮杂-螺[4.5]癸-9-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1137] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为白色固体(35mg,36%)。

[1138]  $[M+H]^+507.2$

[1139]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.50-1.84(m, 8H), 2.32(m, 2H), 2.52(m, 2H), 2.95(t,  $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.83-3.88(m, 4H), 4.04(t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 6.88(m, 1H), 6.97-7.06(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.34(m, 2H) 和 8.38(bs, 1H)。

[1140] 实施例 69 (R)-7-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-噻唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮

[1141] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为白色固体(58mg,67%)。

[1142]  $[M+H]^+509.2$

[1143]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.94-2.03(m, 1H), 2.10(td,  $J = 11.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.90(d,  $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.99-3.11(m, 2H), 3.60(dd,  $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.77(t,  $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.80-4.01(m, 8H), 4.32(t,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66(m, 1H), 7.00(dd,  $J = 11.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.40-7.47(m, 3H) 和 11.23(bs, 1H)。

[1144] 实施例 70 7-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

[1145] 通过使用 Suzuki 偶合方法 B 制备。获得标题化合物,为白色固体(115mg,84%)。

[1146]  $[M+H]^+491.1$

[1147]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  2.99(t,  $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.75(t,  $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.89-3.94(m, 6H), 4.09(t,  $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 6.68(t,  $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00(dd,  $J = 11.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.45(m, 3H), 8.46(bs, 1H) 和 11.24(bs, 1H)。

[1148] 实施例 71 6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基甲基)-2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1149] 通过使用 Suzuki 偶合方法 B(方案 1) 制备。获得标题化合物,为白色固体(5mg, 10%)。

[1150]  $[M+H]^+490.2$

[1151] NMR  $\delta_H$ (400MHz,  $CDCl_3$ ) 2.99(t,  $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.86-3.91(m, 4H), 3.94(s, 2H), 3.99-4.08(m, 8H), 6.85(d,  $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.04(d,  $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 7.29(dd,  $J = 3.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.51(m, 1H), 7.96(dd,  $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H) 和 8.29(bs, 1H)。

[1152] 实施例 72 6-[4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1153] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为白色固体(87mg,75%)。

[1154]  $[M+H]^+$ 507.1

[1155]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35-1.46(m, 2H), 1.72(m, 2H), 2.06-2.23(m, 3H), 2.90(m, 2H), 3.04-3.15(m, 2H), 3.60-3.69(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.90(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.08(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 5.12(dp,  $J = 57.4, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.48(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53(m, 1H), 8.17(dd,  $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 和 8.31(bs, 1H)。

[1156] 实施例 73 6-[4-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1157] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为白色固体(94mg,79%)。

[1158]  $[M+H]^+$ 525.1

[1159]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34-1.45(m, 2H), 1.71(m, 2H), 2.07-2.23(m, 3H), 2.89(m, 2H), 3.03-3.14(m, 2H), 3.59-3.68(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.82-3.87(m, 4H), 4.03(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 5.00-5.21(m, 1H), 6.88(m, 1H), 6.97-7.06(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.33(m, 2H) 和 8.32(bs, 1H)。

[1160] 实施例 74 1-{1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-2-酮

[1161] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为浅黄色固体(74mg,61%)。

[1162]  $[M+H]^+$ 503.3

[1163]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.74-1.88(m, 4H), 2.17(td,  $J = 11.5, 2.7\text{Hz}$ , 2H), 2.86(t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 2.98(bd,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H), 3.23(t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.53-3.62(m, 1H), 3.81(s, 2H), 3.90(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.07(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.47(dt,  $J = 8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51(m, 1H), 8.16(dd,  $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 和 8.29(bs, 1H)。

[1164] 实施例 75 1-{1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-2-酮

[1165] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备。获得标题化合物,为浅灰色固体(44mg,35%)。

[1166]  $[M+H]^+$ 521.3

[1167]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.70-1.87(m, 4H), 2.17(td,  $J = 11.5, 2.7\text{Hz}$ , 2H), 2.86(t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 2.98(d,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 2H), 3.23(t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.53-3.62(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.85(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.04(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88(m, 1H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.31-7.37(m, 2H) 和 8.31(bs, 1H)。

[1168] 实施例 76(±)-8-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1169] 通过使用 Suzuki 偶合方法 C 制备,接着 TBDMS-去保护。获得标题化合物,为无色针状物(4mg,4%)。

[1170]  $[M+H]^+$ 509.1

[1171]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.91(s, 1H), 2.43(m, 4H), 2.63-2.79(m, 3H),

2.90-2.99(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.60-3.73(m, 2H), 3.80-3.88(m, 7H), 4.04(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88(m, 1H), 7.03(dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.26(m, 1H), 7.33-7.37(m, 2H) 和 8.27(bs, 1H)。

[1172] 实施例 77 (R)-8-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1173] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为奶油状固体 (16mg, 23%)。

[1174]  $[M+H]^+ 509.2$

[1175]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.91(m, 1H), 2.36-2.47(m, 4H), 2.63-2.78(m, 3H), 2.95(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.25(m, 1H), 3.62-3.74(m, 2H), 3.81-3.89(m, 7H), 4.05(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88-6.90(m, 1H), 7.05(dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28(m, 1H), 7.34-7.39(m, 2H) 和 8.22(bs, 1H)。

[1176] 实施例 78 (S)-8-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-八氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1177] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为奶油状固体 (73mg, 60%)。

[1178]  $[M+H]^+ 509.2$

[1179]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.91(t,  $J = 10.0\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.50(m, 4H), 2.63-2.78(m, 3H), 2.94-2.99(m, 1H), 3.25(t,  $J = 10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.61-3.73(m, 2H), 3.81-3.89(m, 7H), 4.05(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88-6.90(m, 1H), 7.05(dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28(m, 1H), 7.33-7.38(m, 2H) 和 8.28(bs, 1H)。

[1180] 实施例 79 (R)-8-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-酮

[1181] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物, 为棕褐色固体 (70mg, 72%)。

[1182]  $[M+H]^+ 523.2$

[1183]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03(t,  $J = 10.9\text{Hz}$ , 1H), 2.26(td,  $J = 11.7, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 2.85-2.94(m, 2H), 3.00-3.07(m, 1H), 3.52(dd,  $J = 11.9, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 3.86-3.92(m, 6H), 3.93-4.00(m, 1H), 4.06(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 4.13(d,  $J = 16.3\text{Hz}$ , 1H), 4.21(d,  $J = 16.3\text{Hz}$ , 1H), 4.62(ddd,  $J = 13.2, 3.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.91(m, 1H), 7.06(dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29(m, 1H), 7.36-7.40(m, 2H) 和 8.27(bs, 1H)。

[1184] 实施例 80 5-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸二甲基酰胺

[1185] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备, 接着 TBDMS- 去保护。获得标题化合物, 为白色固体 (40mg, 66%)。

[1186]  $[M+H]^+ 550.2$

[1187]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.54(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 2.73-2.84(m, 4H), 2.86(s, 6H), 3.24(dd,  $J = 11.0, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.51-3.59(m, 2H), 3.86(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.92(s, 2H), 4.04(t,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 6.88(m, 1H), 6.98-7.07(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.33-7.38(m, 2H) 和 8.36(bs, 1H)。

[1188] 实施例 81 5-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸酰胺

[1189] 通过使用 Suzuki 偶合方法 A 制备。获得标题化合物,为白色固体 (40mg, 17%)。

[1190]  $[M+H]^+ 522.2$

[1191]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  2.65 (dd,  $J = 9.4, 2.7$ Hz, 2H), 2.74 (dd,  $J = 9.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.30 (dd,  $J = 10.2, 3.4$ Hz, 2H), 3.63 (dd,  $J = 10.2, 7.6$ Hz, 2H), 3.83–3.88 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.04 (m, 4H), 4.54 (bs, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 2H) 和 8.22 (bs, 1H)。

[1192] 实施例 82 2-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-羧酸酰胺

[1193] 向 6-(2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (125mg, 0.254mmol) 在无水 DCM (10mL) 中的溶液中加入异氰酸三甲基甲硅烷酯 (35  $\mu$ L, 0.254mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 1h, 然后在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间分配。将有机层分离和用盐水洗涤, 然后干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 和真空浓缩。将得到的残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (41mg, 30%)。

[1194]  $[M+H]^+ 536.2$

[1195]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.76–1.81 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.82–3.87 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.46 (bs, 2H), 6.88 (t,  $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 10.9, 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H) 和 8.20 (bs, 1H)。

[1196] 实施例 83 6-(4-氮杂环丁烷-1-基-哌啶-1-基甲基)-2-(6-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1197] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备标题化合物, 得到白色固体 (35mg)。

[1198] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.42 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t,  $J = 4.7, 4$ Hz), 4.10 (t,  $J = 4.7, 4$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.58 (t,  $J = 2.7, 1$ Hz), 7.70 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H)。

[1199]  $[M+H]^+ 567.25$

[1200] 实施例 84 (4aR\*, 8aR\*)-6-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-甲基-六氢-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-酮

[1201] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备标题化合物, 得到灰白色泡沫 (50mg)。

[1202] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.48–1.60 (m, 1H), 2.03–2.17 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.95–3.18 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.81 (t,  $J = 4.8, 4$ Hz), 3.85 (s, 2H), 3.97 (t,  $J = 4.8, 4$ Hz), 4.21 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H)。

[1203]  $[M+H]^+ 537.15$

[1204] 实施例 85 4-{4-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌嗪-1-基}-四氢-吡喃-4-羧酸酰胺

[1205] 用 Suzuki 偶合方法 A 制备标题化合物, 得到灰白色固体 (17mg)。

[1206] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.80 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.78–3.94 (m, 10H), 4.07 (t,  $J = 4.8, 4$ Hz), 5.21 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.25 (br s, 1H)。

[1207]  $[M+H]^+ 580.13$

[1208] 实施例 86 6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-(6-甲磺酰基-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1209] 使用 Suzuki 偶合方法 A, 从 2-氯-6-[(S)-1-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶制备, 得到白色粉末 (59mg)。

[1210] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 (1H, m), 1.35-1.75 (m, 3H), 1.94 (t,  $J = 10.1$ , 1H), 2.09 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.87 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 2.99 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 6H), 4.01 (t,  $J = 4.8$ , 4H), 7.30 (s, 1H), 7.5 (t,  $J = 2.8$ , 1H), 7.6 (t,  $J = 2.1$ , 1H), 8.1 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 1.6$ , 1H), 8.6 (d,  $J = 1.6$ , 1H), 9.00 (br s, 1H)。

[1211]  $[\text{M} + \text{H}]^+ 553$ 。

[1212] 实施例 87

[1213] 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1214] 该化合物使用 Suzuki 偶合方法 B 制备, 在如参考实施例 4 那样进行 TBDMS- 去保护后, 得到标题化合物, 为白色固体 (67mg, 61%)。

[1215]  $[\text{M} + \text{H}]^+ 537.4$ 。

[1216] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.47 (m, 1H); 2.66 (bs, 8H); 3.40 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.04 (s, 2H); 4.07 (m, 4H); 6.93 (s, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 8.24 (bs, 1H)。

[1217] 实施例 88 2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[1218] 使用 Suzuki 偶合方法 B, 使 2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (100mg, 0.23mmol) 和吡啶-4-硼酸的混合物反应, 在硅胶色谱法后, 得到标题化合物, 为白色固体 (76mg, 64%)。

[1219]  $[\text{M} + \text{H}]^+ 519.3$

[1220] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.51 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.56 (bs, 8H); 3.31 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.84 (m, 4H); 3.95 (m, 2H); 4.01 (m, 4H); 7.24 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.20 (bs, 1H)。

[1221] 实施例 89 (±) 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[4-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1222] 使用 Suzuki 偶合方法 B 制备, 在如参考实施例 4 那样进行 TBDMS- 去保护后, 得到标题化合物, 为白色固体 (60mg, 44%)。

[1223]  $[\text{M} + \text{H}]^+ 537.3$

[1224] NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.15 (d, 3H); 1.94 (m, 2H); 2.56 (m, 8H); 2.85 (m, 1H); 3.86 (m, 7H); 4.00 (m, 6H); 6.93 (s, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.39 (m, 2H); 8.23 (bs, 1H)。

[1225] 实施例 90 (±) 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(四氢-呋喃-3-基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1226] 使用 Suzuki 偶合方法 B 制备, 在如参考实施例 4 那样进行 TBDMS- 去保护, 得到标题化合物, 为白色固体 (48mg, 26%)

[1227]  $[M+H]^+ 523.3$

[1228] NMR  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) : 1.88 (m, 1H) ; 2.07 (m, 1H) ; 2.63 (m, 8H) ; 3.03 (m, 1H) ; 3.67 (m, 1H) ; 3.86 (m, 9H) ; 4.07 (m, 4H) ; 6.93 (s, 1H) ; 7.07 (m, 1H) ; 7.33 (m, 1H) ; 7.54 (m, 2H) ; 8.26 (bs, 1H)。

[1229] 实施例 91 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1230] 向 0℃ 的搅拌的 2-氯-6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (60mg ; 0.16mmol) 和  $NEt_3$  (36  $\mu$ L ; 0.26mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (2mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (20  $\mu$ L ; 0.26mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 2h 然后在 RT 搅拌过夜 (18h), 之后用饱和  $NaHCO_3$  溶液 (4mL) 猝灭。使用疏水玻璃料将有机层分离, 并且蒸发溶剂, 得到黄色固体 (70mg)。使用 Suzuki 偶合方法 D 使该固体反应, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (26mg ; 30%)。

[1231]  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 2.62-2.66 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.19 (dd,  $J = 10$  和 4, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.06-4.08 (m, 4H), 6.93 (br s, 1H), 7.08 (dd,  $J = 10.8$  和 8.8, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.24 (br s, 1H)。

[1232]  $[M+H]^+ 557$

[1233] 实施例 92 1-{5-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-乙酮

[1234] 于 RT, 向搅拌的 2-氯-6-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (60mg ; 0.16mmol) 和  $NEt_3$  (36  $\mu$ L ; 0.26mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (2mL) 中的溶液中加入乙酰氯 (18.5  $\mu$ L ; 0.26mmol), 并且将得到的溶液在 RT 搅拌过夜 (17h), 之后用饱和  $NaHCO_3$  溶液 (4mL) 猝灭。使用疏水玻璃料将有机层分离, 并且蒸发溶剂, 得到黄色固体 (62mg)。使用 Suzuki 偶合方法 D 使该固体反应, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (53mg ; 70%)。

[1235]  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 2.10 (s, 3H), 2.61-3.07 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.95-4.00 (m, 4H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 10.8$  和 8.8, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H)。

[1236]  $[M+H]^+ 521$

[1237] 实施例 93 {1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1238] 向搅拌着的 [1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基-胺 (229mg ; 0.6mmol) 和  $NaB(OAc)_3H$  (276mg ; 1.3mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的悬浮液中加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.12mL ; 1.3mmol), 并且将反应混合物在 RT 搅拌过夜 (16h)。通过酸-碱萃取分离 2-氯-嘧啶中间体并且使用 Suzuki 偶合方法 D 反应, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (58mg)。

[1239]  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.50-1.65 (m, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.42-2.69 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.72 (s, 2H),

3.76-3.78(m, 4H), 3.90-3.97(m, 6H), 6.80-6.81(m, 1H), 6.95(dd, J = 10.8 和 8.8, 1H), 7.16-7.18(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.26(dd, J = 8.8 和 3.6, 1H), 8.14(br s, 1H)。

[1240] [M+H]<sup>+</sup>565

[1241] 实施例 94 环丁基-{1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-胺

[1242] 向搅拌着的[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基-胺(229mg; 0.6mmol)和NaB(OAc)<sub>3</sub>H(0.85g; 4.0mmol)在1,2-二氯乙烷(5mL)中的悬浮液中加入环丁酮(0.3mL; 4.0mmol),并且将反应混合物在RT搅拌过夜(16h)。通过酸-碱萃取分离2-氯-嘧啶中间体,并且使用Suzuki偶合方法D反应,得到标题化合物,为灰白色固体(18mg)。

[1243]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.50-1.59(m, 5H), 1.68-2.04(m, 9H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.94-3.05(m, 3H), 3.60-3.64(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.75-3.78(m, 4H), 3.94-3.97(m, 4H), 6.80-6.81(m, 1H), 6.95(dd, J = 10.8 和 8.8, 1H), 7.16-7.18(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.26(dd, J = 8.8 和 4.0, 1H), 8.14(br s, 1H)。

[1244] [M+H]<sup>+</sup>535

[1245] 实施例 95(±)-{1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲基-(四氢-呋喃-3-基)-胺

[1246] 向搅拌着的[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-甲基-胺(229mg; 0.6mmol)和NaB(OAc)<sub>3</sub>H(0.85g; 4.0mmol)在1,2-二氯乙烷(5mL)中的悬浮液中加入二氢呋喃-3-酮(0.3mL; 3.7mmol),并且将反应混合物在RT搅拌过夜(16h)。通过酸-碱萃取分离2-氯-嘧啶中间体,并且使用Suzuki偶合方法D反应(0.2mmol),得到标题化合物,为灰白色固体(26mg)。

[1247]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.54-1.63(m, 4H), 1.68-2.04(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.32-2.38(m, 1H), 2.95-2.98(m, 2H), 3.19-3.50(m, 2H), 3.53-3.84(m, 9H), 3.94-3.97(m, 4H), 6.81(br s, 1H), 6.93-6.97(m, 1H), 7.17-7.28(m, 3H), 8.14(br s, 1H)。

[1248] [M+H]<sup>+</sup>551

[1249] 实施例 96 1-{1-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-氮杂环丁烷-3-醇

[1250] 使用Suzuki偶合方法D使1-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-氮杂环丁烷-3-醇(0.2mmol)反应,得到标题化合物,为灰白色固体(56mg; 54%)。

[1251]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30-2.21(m, 7H), 2.79-2.95(m, 4H), 3.61-3.65(m, 2H), 3.81-4.04(m, 10H), 4.43(quintet, J = 5.6, 1H), 6.88(s, 1H), 7.03(dd, J = 10.8 和 8.8, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.34(dd, J = 8.8 和 3.6, 1H), 8.22(br s, 1H)。

[1252] [M+H]<sup>+</sup>523

[1253] 实施例 97 2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-[4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-哌啶-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[1254] 于0℃,向搅拌着的1-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基]-氮杂环丁烷-3-醇(100mg; 0.24mmol)在无水DMF中的溶液中加入

NaH(60wt%;20mg;0.5mmol)。在0℃继续搅拌40min。之后加入碘甲烷(16μL;0.26mmol),并且将反应混合物温热到RT同时搅拌,历时4h。通过酸-碱萃取纯化反应物,得到粗制残余物,使用Suzuki偶合方法D使该粗制残余物反应,得到标题化合物,为灰白色固体(33mg;26%)。

[1255]  $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36-1.71(m, 5H), 2.10-2.26(m, 3H), 2.81-2.98(m, 4H), 3.29(s, 3H), 3.64(br s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.87-3.90(m, 4H), 4.05-4.08(m, 4H), 6.92-6.93(m, 1H), 7.07(dd,  $J = 10.8$  和  $8.8$ , 1H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.38(dd,  $J = 8.8$  和  $4.0$ , 1H), 8.26(br s, 1H)。

[1256]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 537$

[1257] 实施例984-[2-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌嗪-2-酮

[1258] 通过使用Suzuki偶合方法A制备。获得标题化合物,为白色固体(78mg,30%)。

[1259]  $[\text{M}+\text{H}]^+ 551.1$

[1260]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.63(d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 2H), 1.79(qd,  $J = 12.3, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 2.78(t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.30(t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.36(s, 2H), 3.51(td,  $J = 11.8, 1.9\text{Hz}$ , 2H), 3.86(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.90(s, 2H), 4.00-4.07(m, 6H), 4.69-4.78(m, 1H), 6.90(m, 1H), 7.05(dd,  $J = 10.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27(m, 1H), 7.37(m, 2H) 和 8.27(bs, 1H)。

[1261] 生物学评价和药物制剂

[1262] 实施例99 生物学测试

[1263] 将如前面实施例所述制备的本发明的化合物进行下列生物学测定:

[1264] PI3K 生物化学筛选

[1265] 使用纯化的重组酶和浓度为1μM的ATP,在辐射测量测定中确定PI3K的化合物抑制。所有化合物系列稀释在100% DMSO中。激酶反应物在室温温育1小时,通过加入PBS终止反应。随后使用S形剂量-响应曲线拟合(可变斜率)来测定 $\text{IC}_{50}$ 值。所有测试的化合物具有针对PI3K的50μM或更小的 $\text{IC}_{50}$ 。典型地,针对PI3K的p110 $\delta$ 同工型的 $\text{IC}_{50}$ 小于500nM。

[1266] 实施例100 片剂组成

[1267] 如下制备片剂,其每个重0.15g和含有25mg的本发明化合物:

[1268] 10,000片剂的组成

[1269] 本发明化合物(250g)

[1270] 乳糖(800g)

[1271] 玉米淀粉(415g)

[1272] 滑石粉(30g)

[1273] 硬脂酸镁(5g)

[1274] 混合本发明的化合物、乳糖和一半玉米淀粉。然后将混合物强制通过0.5mm筛目尺寸的筛。将玉米淀粉(10g)混悬在温水(90ml)中。将获得的糊状物用于将粉末制粒。将颗粒干燥和在1.4mm筛目尺寸的筛上破碎成小片段。将剩余量的淀粉、滑石和镁加入,小心混合并加工成片剂。

[1275] 实施例101 注射液制剂

[1276] 本发明化合物 200mg

[1277] 盐酸溶液 0.1M 或

[1278] 氢氧化钠溶液 0.1M 适量至 pH 4.0 至 7.0

[1279] 无菌水适量至 10ml

[1280] 将本发明化合物溶解在大部分水 (35° -40℃) 中, 根据需要用盐酸或氢氧化钠将 pH 调节至在 4.0 和 7.0 之间。然后将该批次 (batch) 用水补足体积, 通过无菌微孔滤器过滤至无菌 10ml 琥珀玻璃小瓶 (1 型) 中并用无菌盖子和包封物 (overseal) 密封。

[1281] 实施例 102 肌肉注射液

[1282] 本发明化合物 200mg

[1283] 苺醇 0.10g

[1284] Glycofurol 75 1.45g

[1285] 注射用水适量至 3.00ml

[1286] 将本发明化合物溶解在 glycofurol 中。然后加入苺醇并且溶解, 加入水至 3ml。然后将混合物过滤通过无菌微孔滤器, 并密封在无菌 3ml 玻璃管 (1 型) 中。

[1287] 实施例 103 糖浆制剂

[1288] 本发明化合物 250mg

[1289] 山梨糖醇溶液 1.50g

[1290] 甘油 2.00

[1291] 苯甲酸钠 0.005g

[1292] 香料 0.0125ml

[1293] 纯化水适量至 5.00ml

[1294] 将本发明化合物溶解在甘油和大部分纯化水的混合物中。然后向该溶液中加入苯甲酸钠水溶液, 接着加入山梨糖醇 (sorbital) 溶液并且最后加入香料。用纯化水补足体积并充分混合。