(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119684299 A
(43)申请公布日 2025.03.25

(21)申请号 202411881248.3

(22)申请日 2021.03.12

(30)优先权数据
62/989,104 2020.03.13 US

(62)分案原申请数据
202180020856.3 2021.03.12

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 R·伊丽莎白·雅维斯
R·维尔纳·比尔利

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 491/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

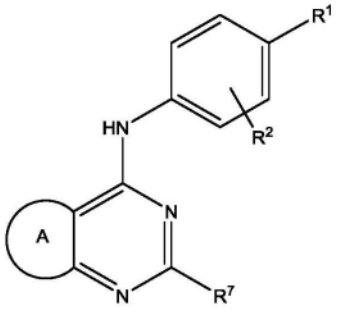
权利要求书3页 说明书98页

(54)发明名称

作为KCC2调节剂的稠合的嘧啶化合物

(57)摘要

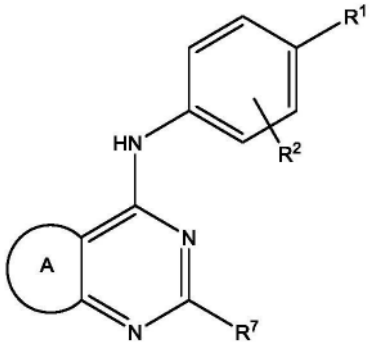
本发明涉及作为KCC2调节剂的稠合的嘧啶化合物。本发明涉及式(I)的化合物:或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^7和环A具有说明书中定义的上文的任何含义;其制备工艺;包含它们的药物组合物及其在治疗KCC2介导的疾病中的用途。



(I)

CN 119684299 A

1.一种式(I)的化合物：

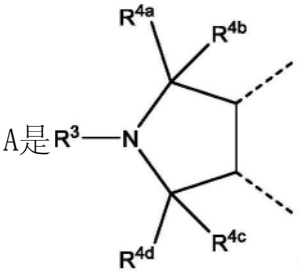


(I)

或其药学上可接受的盐,其中：

R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;

R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

A是;

R^3选自-H;-C_{1-6}烷基;-C_{2-6}烯基;-C_{2-6}炔基;-C_{3-7}环烷基;和5元或6元杂环烷基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-C_{1-3}烷基的基团取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个或2个选自-F、-CF_3、-C(O)NR^8R^9和-NR^8R^9的取代基取代;

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

R^7选自$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;并且其中当R^7是吗啉基且R^1是未被取

代的苯基时,R^2不是-H;

R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基;

R^{10}是-C_{1-6}烷基;

R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

R^{12}是5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

m是0或1;并且

n是1、2或3。

2.根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;和噻吩基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

3.根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自:-CH_2CF_3;-CF_2CF_3;丙基;丁基;戊基;丙氧基;环丁基;环已基;-O-环戊基;任选地被1个或2个选自-F、-Cl、-CH_3、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$的取代基取代的苯基;任选地被-F取代的-O-苯基;-O-CH_2-苯基和噻吩基。

4.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是-H、-F或甲基。

5.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是乙基、异丙基、丙炔基、-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$或N-甲基哌啶。

6.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}两者均是-H。

7.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基。

8.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、甲氧基、-CH_2CF_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-C(O)OH、-$(CH_2)_2NHC(O)CH_3$和-$CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的基团取代;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被

附接至的碳原子一起形成四氢吡喃基。

9.根据权利要求1-6中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是$NR^{10}R^{11}$。

10.根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8和R^9两者均是-H或两者均是甲基。

11.根据权利要求1-6和9-10中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{10}选自甲基、乙基和丙基。

12.根据权利要求1-6和9-11中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{11}选自乙基、-CH_2CHF_2、丙基、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2$和-$(CH_2)_nR^{12}$。

13.根据权利要求1-6和9-12中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12}选自异噁唑基、噁二唑基、环丙基、吡嗪基、四氢呋喃基和吡啶基。

14.根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物选自由以下组成的组:

N-(4-环已基苯基)-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

N-(4-环已基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

2-{4-[(4-环已基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基}-N,N-二甲基乙酰胺;和

N-(4-环已基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

15.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据任一前述权利要求所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

16.根据权利要求1至14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求15所述的药物组合物用于制造用于治疗的药物的用途。

17.根据权利要求1至14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求15所述的药物组合物用于制造用于治疗神经紊乱的药物的用途。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述神经紊乱选自癫痫、疼痛、孤独症谱系紊乱、认知、焦虑和肌萎缩性侧索硬化症。

19.根据权利要求1至14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求15所述的药物组合物用于制造用于治疗需要这样的治疗的温血动物的神经紊乱的药物的用途。

作为KCC2调节剂的稠合的嘧啶化合物

[0001] 本申请是申请日为2021年3月12日,申请号为202180020856.3,发明名称为“作为KCC2调节剂的稠合的嘧啶化合物”的申请的分案申请。

[0002] 领域

[0003] 本说明书总体上涉及稠合的氨基嘧啶化合物及其药学上可接受的盐。这些化合物及其药学上可接受的盐选择性地调节KCC2,并且因此本说明书还涉及这样的化合物及其盐用于治疗或预防包括神经紊乱的KCC2介导的疾病的用途。本说明书还涉及包含这样的化合物和盐的药物组合物;这样的化合物和盐的制造方法;以及使用这样的化合物和盐治疗包括神经紊乱的KCC2介导的疾病的方法。

背景

[0005] KCC2是一种电中性膜转运体,由SLC12A5基因编码,其在抑制性神经传递中发挥关键作用。KCC2耦合K^+离子和Cl^-离子流出穿过神经元的膜,导致维持低的细胞内氯化物浓度。氯化物的低的细胞内水平对$GABA_A$受体介导的信号传导是必要的,依赖于配体门控的Cl^-离子的流入以使神经元膜超极化,导致动作电位放电(action potential firing)的抑制。

[0006] $GABA_A$信号传导是成人脑中主要的抑制性神经递质机制,并且因此KCC2在正常神经发育和各种神经紊乱中具有关键作用。降低的KCC2活性已经与包括癫痫的神经紊乱(Galanopoulou等人,Epilepsia 2007;48:14-18;Huberfield等人,The Journal of Neuroscience(2007)27,9866-9873)、神经性疼痛(Price等人,Curr Top Med Chem 2005;5:547-555)、雷特综合征(Tang等人,2019,Translational Medicine,11(503))、孤独症(Tyzio等人,Science 343,675-679,Merner等人,Frontiers in cellular neuroscience 9,2015)、精神紊乱、脊髓损伤(Boulenguez等人,Nature Medicine 2010,16,302-307)和其中存在神经元超兴奋性的状况诸如ALS(Fuchs等人,Journal of Neuropathology& Experimental Neurology,第69卷,第10期,2010年10月,第1057-1070页)的发病机制有关。

[0007] 提高KCC2的表达水平或活性是治疗与神经元超兴奋性相关的疾病的一种治疗方法。KCC2优先在神经元中表达,使其成为神经紊乱的理想药物靶。

[0008] 小鼠中KCC2的基因敲除导致网络超兴奋性和自发性癫痫发作活动(Hubner等人,Neuron 2001:30:515-524;Woo等人,Hippocampus 2002;12:258-268)。

[0009] 在患有癫痫的人类患者中已经发现KCC2基因的突变(Duy等人,Front Cell Neurosci.2019;13:515),加强KCC2功能障碍与癫痫之间的联系并且支持KCC2活化的方法作为增加Cl^-挤出的一种手段,恢复GABA抑制并治疗诸如难治性癫痫和癫痫持续状态的紊乱。

[0010] 癫痫持续状态可以由神经药剂(nerve agent)(de Araujo Furtado等人,2012,NeuroToxicology,33(6),1476-1490)引起,并且KCC2的活化是潜在的治疗选择。

[0011] 最近已经表明,通过基因修饰KCC2的调控位点来加强KCC2活性足以限制小鼠的癫痫发作的发生和严重程度(Moore等人,Proc Natl Acad Sci USA.2018年10月2日;115(40):10166-10171)。

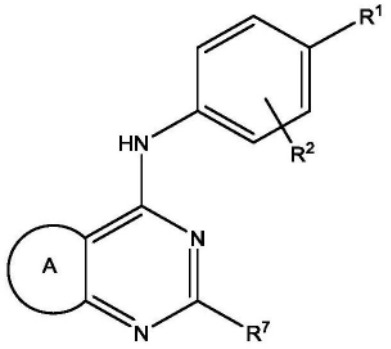
[0012] KCC2活性通过在许多调控位点的磷酸化而被调节(Cordshagen等人,Journal of Biological Chemistry 2018,293,16984-16993),所述磷酸化包括由STK39和OSR1在T1007的磷酸化。KCC2细胞表面表达受在S940处的磷酸化调控。

[0013] KCC2通过与小分子相互作用的直接调节已经被报道。Delpire等人(Proc Natl Acad Sci USA.2009年3月31日;106(13):5383-5388)描述了一种鉴定KCC2的小分子抑制剂的测定,并且Zhang等人(Journal of Biomolecular Screening 15(2):2010)描述了一种用于鉴定KCC2的阳性调节剂的测定。

[0014] 对活化KCC2且因此可用于治疗神经紊乱的新化合物存在需求。

[0015] 概述

[0016] 简言之,本说明书部分地描述了式(I)的化合物:

[0017] 

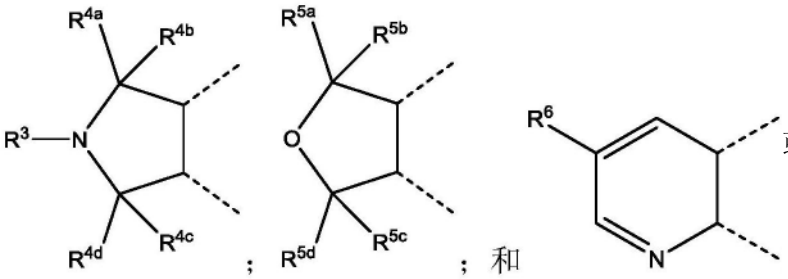
(I)

[0018] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0019] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基(diazirinyl);

[0020] R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0021] A选自

[0022] 

或其N-氧化物;

[0023] R^3选自-H;-C_{1-6}烷基;-C_{2-6}烯基;-C_{2-6}炔基;C_{3-7}环烷基;和5元或6元杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-C_{1-3}烷基的基团

取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个或2个选自-F、-CF_3、-C(O)NR^8R^9和-NR^8R^9的取代基取代;

[0024] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0025] R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;或者R^{4c}和R^{4d}与它们被附接至的碳一起代表羰基;

[0026] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0027] R^6选自-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基;

[0028] R^7选自$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;并且其中当R^7是吗啉基且R^1是未被取代的苯基时,R^2不是-H;

[0029] R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基;

[0030] R^{10}是-C_{1-6}烷基;

[0031] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

[0032] R^{12}是5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0033] m是0或1;并且

[0034] n是1、2或3。

[0035] 本说明书还部分地描述了一种药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0036] 本说明书还部分地描述了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗中使用。

[0037] 本说明书还部分地描述了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗神经紊乱中使用。

[0038] 本说明书还部分地描述了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于制造用于治疗神经紊乱的药物。

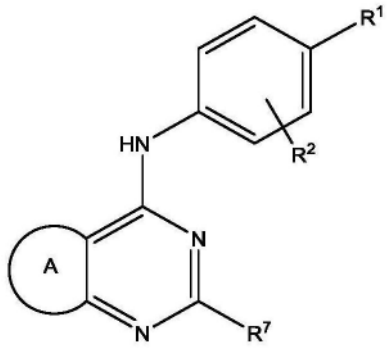
[0039] 本说明书还部分地描述了一种用于治疗需要这样的治疗的温血动物的神经紊乱的方法,该方法包括向温血动物施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0040] 通过阅读本说明书,本公开内容的另外的方面对于本领域技术人员将是明显的。

[0041] 说明性实施方案的描述

[0042] 许多实施方案在整个说明书中被详细描述,并且对于本领域熟练的读者来说将是明显的。本说明书不应被解释为限制于本文描述的任何特定实施方案。

[0043] 在实施方案中,提供了式(I)的化合物:

[0044] 

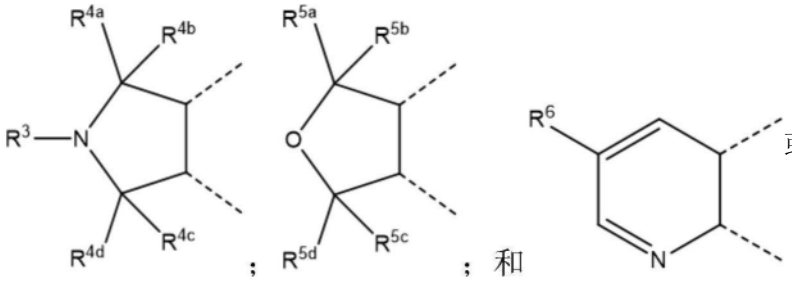
(I)

[0045] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0046] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;

[0047] R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0048] A选自:

[0049] 

或其N-氧化物;

[0050] R^3选自-H;-C_{1-6}烷基;-C_{2-6}烯基;-C_{2-6}炔基;-C_{3-7}环烷基;和5元或6元杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-C_{1-3}烷基的基团取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个或2个选自-F、-CF_3、-C(O)NR^8R^9和-NR^8R^9的取代基取代;

[0051] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0052] R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自氢和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;或者R^{4c}和R^{4d}与它们被附接至的碳一起代表羰基;

[0053] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0054] R^6选自-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基;

[0055] R^7选自$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;并且其中当R^7是吗啉基且R^1是未被取代的苯基时,R^2不是-H;

[0056] R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基;

[0057] R^{10}是-C_{1-6}烷基;

[0058] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

[0059] R^{12}是5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0060] m是0或1;并且

[0061] n是1、2或3。

[0062] 在本说明书的上下文中,除非另有说明,否则术语“烷基”包括直链烷基基团和支链烷基基团两者。在C_{p-q}烷基和其他术语中前缀C_{p-q}(其中p和q是整数)指示基团中存在的碳原子的范围,例如C_{1-3}烷基包括C_1烷基(甲基)、C_2烷基(乙基)和C_3烷基(丙基如正丙基和异丙基)。

[0063] 术语“C_{p-q}烷氧基”包括-O-C_{p-q}烷基基团和其中O原子在烷基链内的-C_{p-q}烷基基团,例如-CH_2-O-CH_3。

[0064] 术语“C_{p-q}烯基”包括含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链烷基基团和支链烷基基团两者。

[0065] 术语“C_{p-q}烯氧基”包括-O-C_{p-q}烯基基团和其中O原子在烯基链内的-C_{p-q}烯基基团。

[0066] 术语“C_{p-q}炔基”包括含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链烷基基团和支链烷基基团两者。

[0067] 术语“C_{p-q}炔氧基”包括-O-C_{p-q}炔基基团和其中O原子在炔基链内的-C_{p-q}炔基基团。

[0068] C_{p-q}环烷基是指p-q个碳原子和无杂原子的环状非芳族基团。例如,3至7元环烷基是指含有3至7个碳原子的环。合适的C_{3-7}环烷基环包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0069] 芳基是不含杂原子的6元至10元单环或双环芳族环。芳基包括苯基。

[0070] 杂环烷基是单环的饱和或部分不饱和的非芳族环,具有例如3至7个成员,诸如3至6个成员,5至7个成员,诸如5或6个成员,其中环的至少一个成员和多达4个成员,特别是1个、2个或3个成员是选自N、O和S的杂原子,并且其余的环原子是碳原子,其以本领域技术人员已知的稳定组合。杂环烷基环氮原子和硫原子任选地被氧化。合适的杂环烷基环包括吗啉基、噻唑烷基、高吗啉(homomorpholine)、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和四氢呋喃基。在一种实施方案中,当R^7是杂环烷基时,任选地在同一环碳上的两个取代基与它们被附接至的碳一起形成5元至7元杂环烷基环,从而创建螺环环体系。例如,在一种实施方案中,R^7是吗啉基并且在同一环碳上的两个取代基一起形成四氢吡喃。

[0071] 杂芳基是多不饱和的、单环的5元或6元芳族环,含有至少一个和多达3个杂原子,特别是1个或2个选自N、O和S的杂原子,并且其余的环原子是碳原子。杂芳基环氮原子和硫

原子任选地被氧化。合适的杂芳基环包括吡啶基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、噻吩基和噻唑基。

[0072] 术语“卤素”是氟、氯或溴。

[0073] 在式(I)的环A中虚线“------”的使用表示嘧啶环的稠合。

[0074] 在使用术语“任选地”的情况下,意图是随后的特征可以发生或可以不发生。因此,术语“任选地”的使用包括存在特征的实例,并且还包括不存在特征的实例。例如,“任选地被1个、2个或3个-F取代基取代”的基团包括带有和不带有-F取代基的基团。

[0075] 术语“被取代的”意指指定基团上的一个或更多个氢(例如1个或2个氢,或可选择地1个氢)被指定的取代基(例如1个、2个或3个取代基,或可选择地1个或2个取代基,或可选择地1个取代基)替代,条件是带有取代基的任何原子保持允许的化合价。取代基组合仅涵盖稳定的化合物和稳定的合成中间体。“稳定”意指相关化合物或中间体足够稳健以被分离并且作为合成中间体或作为具有潜在治疗效用的剂具有效用。如果基团没有被描述为“被取代的”或“任选地被取代的”,则该基团将被视为未被取代的(即,指定基团上的氢没有一个已经被替代)。

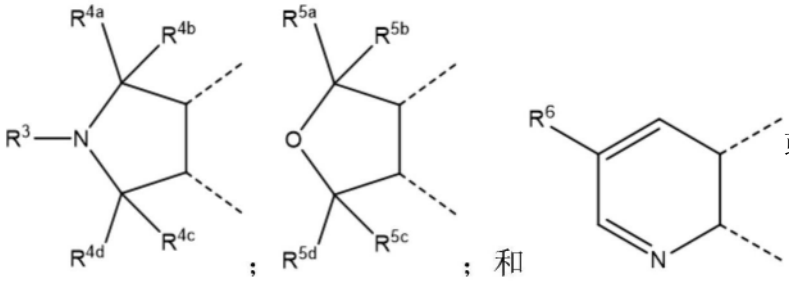
[0076] 术语“药学上可接受的”用于具体说明:对象(例如盐、剂型或赋形剂)适合用于患者。药学上可接受的盐的示例性列表可以在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,Selection and Use,P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA,2002中找到。

[0077] 式(I)的化合物的合适的药学上可接受的盐是,例如,在将式(I)的化合物施用至人类或动物体内后,在所述人类或动物体内形成的盐。

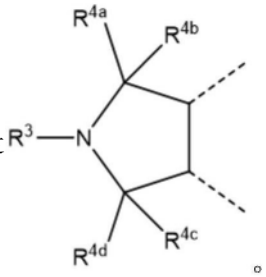
[0078] 另外的实施方案提供了本文定义的实施方案中的任何一个(例如,上文描述的实施方案),条件是选自由以下实施例组成的组的一个或更多个具体实施例(例如,一个、两个或三个具体实施例)被单独排除:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113和114。

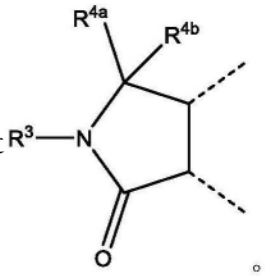
[0079] 部分A的以下实施方案可以应用于本文提供的式(I)的化合物的描述:

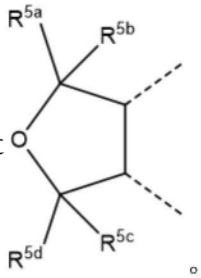
[0080] A选自:

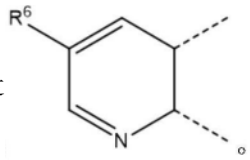
[0081] 

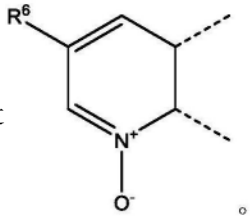
; ; 和 或其N-氧化物。

[0082] 在一种实施方案中,A是。

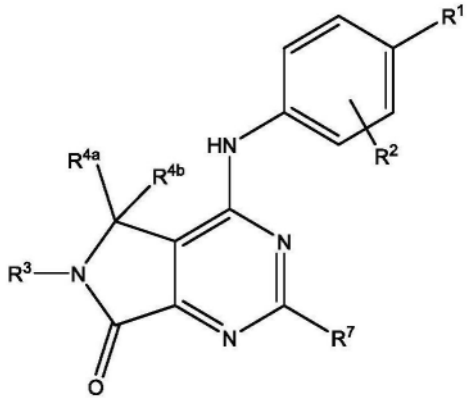
[0083] 在一种实施方案中,A是。

[0084] 在一种实施方案中,A是。

[0085] 在一种实施方案中,A是。

[0086] 在一种实施方案中,A是。

[0087] 在实施方案中,提供了式(II)的化合物:

[0088] 

(II)

[0089] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}和R^7如对于式(I)所定义的。

[0090] 在一种实施方案中,提供了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}和R^7如对于式(I)所定义的,并且当R^7是吗啉基时,以下任一种:

[0091] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代;杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二叶丙因基;并且芳基被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二叶丙因基;并且R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;或者

[0092] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二叶丙因基;并且R^2选自-卤素和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基。

[0093] 在实施方案中,提供了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0094] R^1选自:-C_{2-6}烷基;-C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代的苯基,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二叶丙因基;任选地被1个或2个-卤素取代基取代的-O-苯基;-O-CH_2-苯基;和噻吩基;其中-C_{2-6}烷基和-C_{2-6}烷氧基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代;

[0095] R^2选自-H、-F和-CH_3;

[0096] R^3选自-C_{2-4}炔基和任选地被-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;

[0097] R^{4a}和R^{4b}两者均是-H;

[0098] R^7选自-$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个或2个选自以下的取代基取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-3}烷基;-C_{1-3}烷氧基;环丙基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成6元单环杂环烷基;

[0099] R^8和R^9各自独立地选自-C_{1-6}烷基;

[0100] R^{10}选自-C_{1-3}烷基;

[0101] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-3}烷基;和-$(CH_2)_n$$R^{12}$;

[0102] R^{12}选自5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0103] n是1或2。

[0104] 在一种实施方案中,提供了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0105] R^1选自:-C_{2-6}烷基;-C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代的苯基,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;任选地被1个或2个-卤素取代基取代的-O-苯基;-O-CH_2-苯基;和噻吩基;其中-C_{2-6}烷基和-C_{2-6}烷氧基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代;并且R^2选自-H、-F和-CH_3;或者

[0106] R^1选自-C_{2-6}烷基;-C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;未被取代的苯基;任选地被1个或2个-卤素取代基取代的-O-苯基;-O-CH_2-苯基;和噻吩基;其中-C_{2-6}烷基和-C_{2-6}烷氧基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代;并且R^2选自-F和-CH_3;

[0107] R^3选自-C_{2-4}炔基和任选地被-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;

[0108] R^{4a}和R^{4b}两者均是-H;

[0109] R^7选自-$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个或2个选自以下的取代基取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-3}烷基;-C_{1-3}烷氧基;环丙基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成6元单环杂环烷基;

[0110] R^8和R^9各自独立地选自-C_{1-6}烷基;

[0111] R^{10}选自-C_{1-3}烷基;

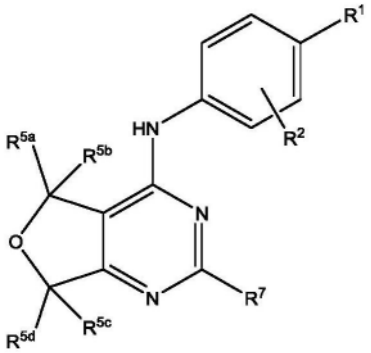
[0112] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-3}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

[0113] R^{12}选自5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;并且

[0114] n是1或2。

[0115] 在一种实施方案中,提供了式(III)的化合物:

[0116]



(III)

[0117] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}和R^7如对于式(I)所定义的。

[0118] 在一种实施方案中,提供了式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0119] R^1选自C_{3-7}环烷基和C_{6-10}芳基,其中芳基任选地被-C_{2-8}烷氧基取代基取代,其中烷氧基任选地被1个或2个-CF_3取代基取代;

[0120] R^2是-H;

[0121] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自是-H;

[0122] R^7选自-$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;并且其中当R^7是吗啉基且R^1是未被取代的苯基时,R^2不是-H。

[0123] 在一种实施方案中,提供了式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

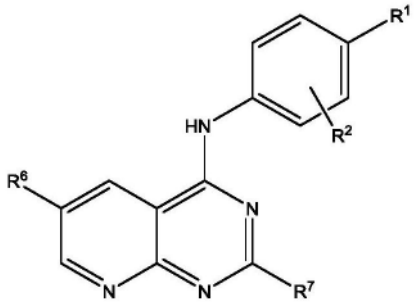
[0124] R^1选自C_{3-7}环烷基和C_{6-10}芳基,其中芳基任选地被-C_{2-8}烷氧基取代基取代,其中烷氧基任选地被1个或2个-CF_3取代基取代;

[0125] R^2是-H;

[0126] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自是-H;

[0127] R^7选自5元至7元单环杂环烷基和5元或6元单环杂芳基,其中杂环烷基和杂芳基任选地被选自-C_{1-3}烷基和环丙基的取代基取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-OH的取代基取代。

[0128] 在一种实施方案中,提供了式(IV)的化合物:

[0129] 

(IV)

[0130] 或其N-氧化物或药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^6和R^7如对于式(I)所定义的。

[0131] 在一种实施方案中,提供了式(IV)的化合物或其N-氧化物或药学上可接受的盐,其中:

[0132] R^1选自任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{3-7}环烷基;

[0133] R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0134] R^6选自:-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基;

[0135] R^7选自-$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环

烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;

[0136] R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基;

[0137] R^{10}是-C_{1-6}烷基;

[0138] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

[0139] R^{12}是5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0140] n是1、2或3。

[0141] 在一种实施方案中,提供了式(IV)的化合物或其N-氧化物或药学上可接受的盐,其中:

[0142] R^1选自任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{3-7}环烷基;

[0143] R^2是-H;

[0144] R^6选自:-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基;

[0145] R^7选自任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代的5元至7元单环杂环烷基:任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基,和C_{3-5}环烷基;

[0146] R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基。

[0147] 部分R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、m和n的以下实施方案可以单独或组合应用于本文提供的式(I)的化合物的描述。部分R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、m和n的以下实施方案可以单独或组合应用于本文提供的式(II)的化合物的描述。部分R^1、R^2、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、m和n的以下实施方案可以单独或组合应用于本文提供的式(III)的化合物的描述。部分R^1、R^2、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、m和n的以下实施方案可以单独或组合应用于本文提供的式(IV)的化合物的描述。

[0148] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

[0149] 在一种实施方案中,R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;并且C_{6-10}芳基被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧

基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

[0150] 在一种实施方案中,R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;和噻吩基,其中烷基、烷氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

[0151] 在一种实施方案中,R^1选自:任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{2-6}烷基;C_{2-4}烷氧基;C_{4-6}环烷基;-O-C_{4-6}环烷基;苯基;-O-$(CH_2)_m$-苯基;和噻吩基;其中苯基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

[0152] 在一种实施方案中,R^1选自:任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{2-6}烷基;C_{2-4}烷氧基;C_{4-6}环烷基;-O-C_{4-6}环烷基;苯基;-O-$(CH_2)_m$-苯基;和噻吩基;其中-O-$(CH_2)_m$-苯基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;并且苯基被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基。

[0153] 在一种实施方案中,R^1选自:-CF_2CF_3;丙基;丁基;戊基;丙氧基;环丁基;环己基;-O-环戊基;噻吩基;苯基;-O-苯基;-O-CH_2-苯基;其中苯基任选地被1个或2个选自-F、-Cl、-CH_3、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_7$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$的取代基取代。

[0154] 在一种实施方案中,R^1选自:-CF_2CF_3;丙基;丁基;戊基;丙氧基;环丁基;环己基;-O-环戊基;噻吩基;被1个或2个选自-F、-Cl、-CH_3、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_7$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$的取代基取代的苯基;-O-苯基;-O-$CH_2$-苯基;其中-O-苯基和-O-$CH_2$-苯基任选地被1个或2个选自-F、-Cl、-$CH_3$、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_7$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$的取代基取代。

[0155] 在一种实施方案中,R^1是环己基。在另一种实施方案中,R^1是被-F、-Cl、-CH_3、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_7$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$取代的苯基。在另一种实施方案中,$R^1$是苯基。

[0156] R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^2是-H。在另一种实施方案中,R^2是-卤素。在一种实施方案中,R^2是-F。在另一种实施方案中,R^2是-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^2是甲基。

[0157] R^3选自-H;-C_{1-6}烷基;-C_{2-6}烯基;-C_{2-6}炔基;-C_{3-7}环烷基;和5元或6元杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自-C_{1-3}烷基的基团,例如1

个或2个选自-C_{1-3}烷基的基团取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-C(O)NR^8R^9和-NR^8R^9的取代基取代。

[0158] 在一种实施方案中,R^3选自-H;-C_{2-4}炔基;任选地被-C(O)NR^8R^9或-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;和任选地被C_{1-3}烷基取代的5元或6元杂环烷基。

[0159] 在一种实施方案中,R^3选自-H;-C_{2-4}炔基;任选地被-C(O)NR^8R^9或-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;和任选地被C_{1-3}烷基取代的5元或6元含氮杂环烷基。

[0160] 在一种实施方案中,R^3选自-H;-C_{2-4}炔基;任选地被-C(O)NR^8R^9或-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;和任选地被C_{1-3}烷基取代的哌啶基。

[0161] 在一种实施方案中,R^3选自甲基、乙基、异丙基、-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$、-$CH_2C{\equiv}CH$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$和N-甲基哌啶。在一种实施方案中,R^3选自乙基、异丙基、-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$、-$CH_2C{\equiv}CH$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$和N-甲基哌啶。

[0162] 在一种实施方案中,R^3选自-C_{2-4}炔基和任选地被-NR^8R^9取代的-C_{1-3}烷基;

[0163] 在一种实施方案中,R^3选自乙基、异丙基、-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$和-$CH_2C{\equiv}CH$。

[0164] 在一种实施方案中,R^3是异丙基。

[0165] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^{4a}是甲基并且R^{4b}是-H。在一种实施方案中,R^{4a}和R^{4b}两者均是-H。

[0166] R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{1-3}烷基;或者R^{4c}和R^{4d}与它们被附接至的碳一起代表羰基。在一种实施方案中,R^{4c}和R^{4d}与它们被附接至的碳一起代表羰基。在另一种实施方案中,R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的C_{1-3}烷基。在另一种实施方案中,R^{4c}和R^{4d}两者均是-H或者与它们被附接至的碳一起代表羰基。在又一种实施方案中,R^{4c}和R^{4d}两者均是-H。

[0167] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^{5a}是甲基并且R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自是-H。在一种实施方案中,R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自是-H并且R^{5d}是甲基。在一种实施方案中,R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自代表-H。

[0168] R^6选自-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^6选自-H;-Br;-NH_2;-CN;甲氧基;乙基;-C(O)OCH_3;-C(O)NH_2;-C(O)OH;和-NHC(O)CH_3。

[0169] R^7选自-$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个(例如,1个或2个)选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个

取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基。

[0170] 在一种实施方案中,R^7选自:$NR^{10}R^{11}$;选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个(例如,1个或2个)选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、$-CF_3$和-OH的取代基取代的$-C_{1-6}$烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和$-CF_3$的取代基取代的$-C_{1-3}$烷氧基;-C(O)OH;$-C_{1-3}$亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;$-C_{1-3}$亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基。

[0171] 在一种实施方案中,R^7选自:$NR^{10}R^{11}$;选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个(例如,1个或2个)选自-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、甲氧基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、-C(O)OH、$-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$和$-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的基团取代;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成6元单环杂环烷基。

[0172] 在一种实施方案中,R^7选自:$NR^{10}R^{11}$,其中R^{10}选自甲基、乙基或丙基并且R^{11}选自乙基、丙基、CH_2CHF_2、$CH_2CH_2OCH_2CH_3$和$-(CH_2)_pR^{12}$;选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中杂环烷基和杂芳基任选地被1个或2个选自-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、甲氧基、$-CH_2CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、-C(O)OH、$-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$和$-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的基团取代;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成四氢吡喃基。

[0173] 在一种实施方案中,R^7选自$NR^{10}R^{11}$,其中R^{10}选自甲基、乙基或丙基并且R^{11}选自乙基、丙基、CH_2CHF_2、$CH_2CH_2OCH_2CH_3$和$-(CH_2)_nR^{12}$。

[0174] 在一种实施方案中,R^7选自$NR^{10}R^{11}$,其中R^{10}选自甲基、乙基或丙基;R^{11}选自乙基、丙基、CH_2CHF_2、$CH_2CH_2OCH_2CH_3$和$-(CH_2)_nR^{12}$;n是1或2;并且R^{12}选自异噁唑基、噁二唑基、环丙基、吡嗪基、四氢呋喃基和吡啶基。

[0175] 在一种实施方案中,R^7选自任选地被1个、2个或3个(例如,1个或2个)选自以下的基团取代的5元至7元单环杂环烷基:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、$-CF_3$和-OH的取代基取代的$-C_{1-6}$烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和$-CF_3$的取代基取代的$-C_{1-3}$烷氧基;-C(O)OH;$-C_{1-3}$亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;$-C_{1-3}$亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基。

[0176] 在一种实施方案中,R^7选自:选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;其中杂环烷基任选地被1个或2个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、$-CF_3$和-OH的取代基取代的$-C_{1-6}$烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和$-CF_3$的取代基取代的$-C_{1-3}$烷氧基;-C(O)OH;$-CH_2NHC(O)CH_3$;$-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$;和C_{3-5}环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基

取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成6元单环杂环烷基。

[0177] 在一种实施方案中,R^7是任选地被1个或2个选自甲基、乙基、丙基、环丙基、-CH_2CH_2OH、-CH_2OH、-C(O)OH、-CH_2CF_3和-$CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的取代基取代的5元至7元单环杂环烷基;或者杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成四氢吡喃。

[0178] 在一种实施方案中,R^7是任选地被1个或2个选自甲基、乙基、丙基、环丙基、-CH_2CH_2OH、-CH_2OH、-C(O)OH、-CH_2CF_3和-$CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的取代基取代的吗啉基;或者任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成四氢吡喃(即,R^7变成螺环基团)。

[0179] 在一种实施方案中,R^7是2-甲基吗啉-4-基。

[0180] R^8选自-H和-C_{1-6}烷基。在一种实施方案中,R^8选自-H和-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^8是-H。在一种实施方案中,R^8是-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^8是甲基。

[0181] R^9选自-H和-C_{1-6}烷基。在一种实施方案中,R^9选自-H和-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^9是-H。在一种实施方案中,R^9是-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^9是甲基。

[0182] R^{10}是-C_{1-6}烷基。在一种实施方案中,R^{10}是-C_{1-3}烷基。在一种实施方案中,R^{10}是甲基。在另一种实施方案中,R^{10}是乙基。在另一种实施方案中,R^{10}是丙基。

[0183] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;或-$(CH_2)_nR^{12}$。在一种实施方案中,R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和乙氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基。在一种实施方案中,R^{11}选自乙基、丙基、CH_2CHF_2、$CH_2CH_2OCH_2CH_3$和-$(CH_2)_nR^{12}$。在一种实施方案中,R^{11}选自-$(CH_2)_nR^{12}$。

[0184] R^{12}选自5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基。在一种实施方案中,R^{12}选自异噁唑基、噁二唑基、环丙基、吡嗪基、四氢呋喃基和吡啶基。

[0185] m是0或1。在一种实施方案中,m是0。在另一种实施方案中,m是1。

[0186] n是1、2或3。在一种实施方案中,n是1或2。在另一种实施方案中,n是1。在另一种实施方案中,n是2。在另一种实施方案中,n是3。

[0187] 在实施方案中,式(I)的化合物选自:

[0188] 2-(二乙基氨基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0189] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0190] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0191] 2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0192] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(硫代吗啉-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0193] 2-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0194] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二

氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0195] 2-[(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0196] 2-(3-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0197] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0198] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0199] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0200] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0201] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-((2R)-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0202] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-((2S)-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0203] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0204] {[(2R)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯;

[0205] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0206] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0207] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2-乙氧基乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0208] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-乙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0209] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(1,2-噁唑-3-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0210] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0211] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0212] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0213] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0214] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(2-羟乙基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0215] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二丙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0216] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0217] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0218] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[3-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0219] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(吡嗪-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0220] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二乙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0221] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(氧杂环戊-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0222] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0223] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0224] (3S)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-3-甲酸;

[0225] N-[2-(4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]乙酰胺;

[0226] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0227] 4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-2-甲腈;

[0228] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0229] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0230] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0231] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0232] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0233] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-

7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0234] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0235] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑-5-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0236] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0237] 4-{[4-(4-氟苯氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0238] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-({4'-[(庚-6-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0239] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0240] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因(diaziren)-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(2-环丙基-吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0241] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-[(4-戊基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0242] 4-{[4-(丁烷-2-基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0243] 4-{[4-(苄氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0244] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0245] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0246] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0247] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0248] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0249] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0250] 4-{[4-(环戊基氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0251] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0252] {2-[(4'-{[2-(2-环丙基吗啉-4-基)-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并

[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基}[1,1'-联苯]-4-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[0253] 6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0254] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0255] {2-[(4'-{[2-(吗啉-4-基)-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基}[1,1'-联苯]-4-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[0256] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0257] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4'-[(丙-2-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0258] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0259] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0260] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0261] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0262] 2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-6-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0263] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(氧杂环己烷-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0264] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0265] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[(2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0266] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0267] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0268] 2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0269] 4-[(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0270] 4-[(3',4'-二氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0271] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯

并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0272] 4-[(4-叔丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0273] 4-[(2-甲基[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0274] 4-[(4'-氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0275] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0276] N-(4-环丁基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0277] N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0278] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-N-[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0279] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-N-{4′-[(6,6,6-三氟己基)氧基][1,1′-联苯]-4-基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0280] N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0281] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0282] 6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0283] N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0284] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-8-氧代-8λ^5-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0285] N-(4-环己基苯基)-6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0286] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0287] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯;

[0288] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸;

[0289] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

[0290] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吗啉-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

[0291] N-(4-环己基苯基)-6-甲氧基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0292] N-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}乙酰胺;

[0293] N4-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,6-二胺;

[0294] N-(4-环己基苯基)-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0295] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0296] 2-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基}-N,N-二甲基乙酰胺;

[0297] N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0298] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0299] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-3-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0300] 以及其药学上可接受的盐。

[0301] 在使用术语“任选地”的情况下,意图是随后的特征可以发生或可以不发生。因此,术语“任选地”的使用包括存在特征的实例,并且还包括不存在特征的实例。例如,“任选地被一个甲氧基基团取代”的基团包括具有和不具有甲氧基取代基的基团。

[0302] 术语“被取代的”意指指定基团上的一个或更多个氢(例如1个或2个氢,或可选择地1个氢)被指定的取代基(例如1个或2个取代基,或可选择地1个取代基)替代,条件是带有取代基的任何原子保持允许的化合价。取代基组合仅涵盖稳定的化合物和稳定的合成中间体。“稳定”意指相关化合物或中间体足够稳健以被分离并且作为合成中间体或作为具有潜在治疗效用的剂具有效用。如果基团没有被描述为“被取代的”或“任选地被取代的”,则该基团将被视为未被取代的(即,指定基团上的氢没有一个被替代)。

[0303] 术语“药学上可接受的”用于具体说明:对象(例如盐、剂型、稀释剂或载体)适合用于患者。药学上可接受的盐的示例性列表可以在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,Selection and Use,P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA,2002中找到。

[0304] 式(I)的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如酸加成盐。式(I)的化合物的酸加成盐可以通过在技术人员已知的条件下使化合物与合适的无机酸或有机酸接触而形成。

[0305] 本说明书中描述的化合物可以形成碱加成盐。式(I)的化合物的碱加成盐可以通过在技术人员已知的条件下使化合物与合适的无机碱或有机碱接触而形成。

[0306] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0307] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物。

[0308] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0309] 本说明书中描述的化合物和盐可以以溶剂化形式和非溶剂化形式存在。例如,溶剂化形式可以是水合形式,诸如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其可选择量。本发明涵盖式(I)的化合物的所有这样的溶剂化形式和非溶剂化形式,特别是在这样的形式具有KCC2调节活性的程度上,如例如使用本文描述的测试测量的。

[0310] 本说明书中描述的化合物和盐的原子可以作为它们的同位素存在。其中原子被一

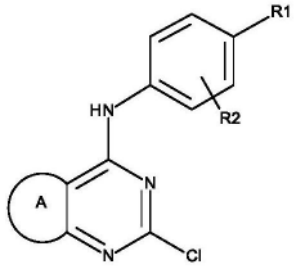
个或更多个其同位素替代的所有式(I)的化合物(例如,其中一个或更多个碳原子是^{11}C或^{13}C碳同位素,或者其中一个或更多个氢原子是^{2}H或^{3}H同位素,或者其中一个或更多个氮原子是^{15}N同位素或者其中一个或更多个氧原子是^{17}O或^{18}O同位素的式(I)的化合物)被本文涵盖。

[0311] 本申请的化合物可以以一种或更多种几何形式、光学形式、对映异构体形式和非对映异构体形式,包括但不限于顺式形式和反式形式、E-形式和Z-形式以及R-形式、S-形式和内消旋形式存在。除非另有说明,否则对特定化合物的提及包括所有这样的异构体形式,包括外消旋混合物以及其其他混合物。在适当的情况下,这样的异构体可以通过应用或调整已知方法(例如色谱技术和重结晶技术)从其混合物中分离出。在适当的情况下,这样的异构体可以通过应用或调整已知的方法来制备。在一些实施方案中,单个立体异构体通过使用例如手性色谱分离将它从异构体(例如,外消旋体)的混合物中分离来获得。在其他实施方案中,通过从例如手性起始材料直接合成获得单个立体异构体。

[0312] 在实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其是以≥95%、≥98%或≥99%的对映异构体过量(%e.e.)的单个光学异构体。在一种实施方案中,单个光学异构体以≥99%的对映异构体过量(%e.e.)存在。

[0313] 在一种实施方案中,提供了如本文定义的式(I)的化合物的N-氧化物,或其药学上可接受的盐。

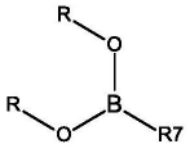
[0314] 式(I)的化合物,其中R^7是$-NR^{10}R^{11}$(即,R^7由脂族N原子连接),可以例如通过式(V)的化合物或其盐与胺的反应制备:

[0315] 

[0316] (V)

[0317] 其中R^1、R^2和A如本文任何实施方案中定义的。该反应在合适的溶剂中和在合适的温度方便地进行,例如,在二甲亚砜中的二异丙基乙胺在20℃-100℃的温度,或者在丁醇中的TsOH在80℃。

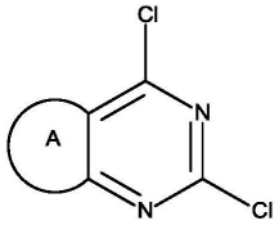
[0318] 当R^7经由碳原子附接时,式(I)的化合物可以通过式(V)的化合物与式(VI)的硼酸或酯的反应来制备,其中R^7如本文任何实施方案中定义的,并且每个R相同或不同并表示-H、脂族链,或者其中两个R基团与硼和两个氧原子一起形成环。该反应在合适的温度,在钯催化剂和溶剂的存在下,用合适的碱方便地进行。例如,碳酸铯或碳酸钠和钯催化剂诸如$Pd(PPh_3)_4$在含水二噁烷中在80℃-100℃的范围内的温度。

[0319] 

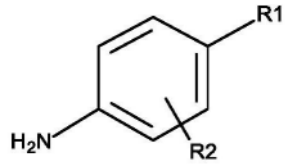
(VI)

[0320] 当R^7经由芳族N原子连接时,式(I)的化合物可以通过式(V)的化合物与R^7的阴离子的反应来制备。例如,通过在合适的溶剂(例如二甲基甲酰胺)中用合适的碱(例如氢化钠)处理生成的咪唑阴离子与式(V)的化合物反应。

[0321] 式(V)的化合物可以由式(VII)的化合物或其盐和式(VIII)的化合物或其盐在合适的溶剂中在碱的存在下(例如,在叔丁醇或二甲亚砜中的二异丙基乙胺)并且在合适的温度(例如20℃-100℃)制备,在式(VII)的化合物或其盐中,A如本文任何实施方案中定义的,在式(VIII)的化合物或其盐中,R^1和R^2如本文任何实施方案中定义的。

[0322] 

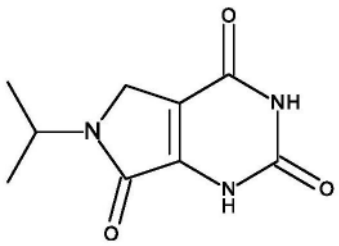
(VII)



[0323] (VIII)

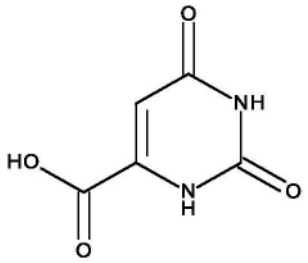
[0324] 式(I)的化合物也可以由式(VII)的化合物与式(VIII)的化合物和胺R^7的分步加成反应在一锅中制备。该反应在碱(例如,二异丙基乙胺)的存在下在合适的溶剂(二甲亚砜)中在合适的温度(例如,20℃-100℃的温度)方便地进行。

[0325] 式(VII)的化合物可以例如由式(IX)的化合物制备。这种转变的合适条件是在$POCl_3$中在约80℃的温度在胺碱诸如二乙基苯胺的存在下加热。

[0326] 

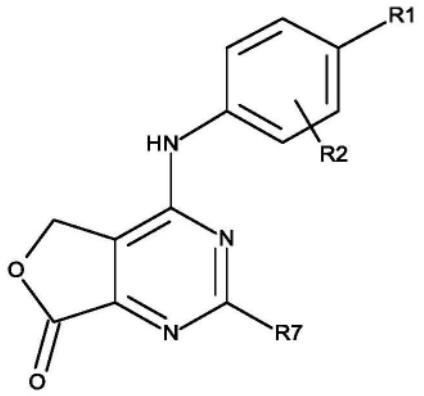
(IX)

[0327] 式(IX)的化合物可以例如由式(X)的化合物通过在合适的溶剂(例如乙醇)中在合适的温度(例如0℃-80℃的温度)与丙-2-胺和甲醛反应来制备。

[0328] 

(X)

[0329] 式(I)的化合物,当R^{5a}和R^{5b}两者均是H时,也可以由式(XI)的化合物或其盐与合适的胺例如N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺的反应来制备,在式(XI)的化合物或其盐中,R^1、R^2和R^7如本文任何实施方案中定义的。该反应的合适条件是在乙醇中的HCl、在约190℃的温度在密封管中。

[0330] 

(XI)

[0331] 将理解,本发明的化合物中的各种环取代基中的某些可以在上文提及的方法之前或之后紧接着通过标准芳族取代反应引入或通过常规官能团修饰生成,并且因此被包括在本发明的方法方面中。例如,式(I)的化合物可以通过常规官能团修饰转化为另外的式(I)的化合物。这样的反应和修饰包括例如借助于芳族取代反应、C-H活化反应、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化引入取代基。用于这样的程序的试剂和反应条件在化学领域是众所周知的。芳族取代反应的特定实例包括引入卤素基团。

[0332] 还将理解,在本文提及的一些反应中,保护化合物中的任何敏感基团可能是必要的/合意的。保护是必要的或合意的情况以及用于保护的合适方法是本领域技术人员已知的。可以根据标准实践使用常规保护基团(图示参见T.W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley和Sons,1991)。因此,如果反应物包含诸如氨基、羧基或羟基的基团,则在本文提及的一些反应中保护该基团可以是合意的。

[0333] 式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)的化合物以及用于制备这些化合物的任何中间体,可以通过与实施例部分中所示的方法类似的方法来制备。

[0334] 还可以基于另外的生物性质或物理性质来选择化合物,所述生物性质或物理性质可以通过本领域已知的技术来测量并且可以用于评估或选择用于治疗应用或预防应用的化合物。

[0335] 由于式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的KCC2活化活性,它们预期在治疗中是有用的,例如治疗至少部分由KCC2介导的疾病或医学状况,包括神经紊乱,诸如癫痫、疼痛、孤独症谱系紊乱、认知、焦虑和肌萎缩性侧索硬化症。

[0336] 本文描述的某些化合物针对包括P2X3的其他靶可能是选择性的。

[0337] 术语“治疗(therapy)”意图具有处理疾病以便完全地或部分地减轻疾病的症状中的一种、一些或全部,或纠正或补偿潜在的病理的普通含义。术语“治疗”还包括“预防”,除非有具体的相反指示。术语“治疗性的(therapeutic)”和“治疗性地(therapeutically)”应以对应的方式解释。

[0338] 术语“预防”意图具有其普通含义,并且包括:一级预防以防止疾病的发展;和二级预防,由此疾病已经发展并且患者暂时地或永久地被保护免于疾病的加重或恶化或与疾病相关的新症状的发展。

[0339] 术语“治疗(treatment)”与“治疗(therapy)”同义地使用。类似地,术语“治疗”可以被视为“应用治疗”,其中“治疗”如本文所定义的。

[0340] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗中使用。

[0341] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造药物的用途。

[0342] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗由KCC2介导的疾病中使用。在一种实施方案中,由KCC2介导的疾病是神经紊乱。

[0343] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗癫痫中使用。在一种实施方案中,癫痫选自由以下组成的组:治疗难治性癫痫、癫痫持续状态、耐苯二氮杂类(例如劳拉西泮或地西泮)的癫痫持续状态、由神经药剂或有机磷化合物(例如梭曼(soman))引起的癫痫持续状态、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、Doose综合征、Jeavons综合征和肌阵挛失神性癫痫。

[0344] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗疼痛中使用。在一种实施方案中,所述疼痛选自由以下组成的组:广泛疼痛、局部疼痛、伤害性疼痛、中枢疼痛、中枢和外周神经性疼痛、糖尿病神经性疼痛、中枢和外周神经源性疼痛、中枢和外周神经痛、下背痛、术后疼痛、内脏疼痛、盆腔疼痛、触摸痛、痛性感觉缺失、灼痛、触物感痛、纤维肌痛、痛觉过敏、感觉过敏、痛觉过度、缺血性疼痛、坐骨神经疼痛、烧伤引起的疼痛、与多发性硬化相关的疼痛、与关节炎相关的疼痛、与胰腺炎相关的疼痛、与银屑病相关的疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、与IBS相关的疼痛和与癌症相关的疼痛。

[0345] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗孤独症谱系紊乱中使用。在一种实施方案中,孤独症谱系紊乱选自孤独症、阿斯伯格综合征(Asperger syndrome)、儿童崩解紊乱和雷特综合征。

[0346] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗认知紊乱中使用。在一种实施方案中,认知紊乱选自由健忘症、痴呆症和谵妄组成的组。

[0347] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗焦虑中使用。

[0348] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗运

动神经元疾病中使用。在一种实施方案中,运动神经元疾病是肌萎缩性侧索硬化症。

[0349] 在一种实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗由KCC2介导的疾病或紊乱的药物的用途。在一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是癫痫。在另一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是疼痛。在另一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是孤独症谱系紊乱。在另一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是认知紊乱。在另一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是焦虑。在另一种实施方案中,所述由KCC2介导的疾病或紊乱是肌萎缩性侧索硬化症。

[0350] 术语“治疗有效量”是指如本文任何实施方案中描述的式(I)的化合物有效地在受试者中提供“治疗”或“治疗”受试者中的疾病或紊乱的量。在神经紊乱的情况下,治疗有效量可以引起如上文在“治疗(therapy)”、“治疗(treatment)”和“预防”的定义中描述的在受试者中可观察到或可测量的任何变化。如本领域技术人员所认识到的,有效量可以根据施用途径、赋形剂的使用以及与其他剂的共使用而变化。例如,在使用组合治疗的情况下,本说明书中描述的式(I)的化合物或药学上可接受的盐的量和其他药学活性剂的量在组合时共同有效地治疗动物患者的靶向紊乱。在这种情况下,如果组合的量在组合时足以减少如上文描述的响应于KCC2活化的疾病或紊乱的症状,则组合的量为“治疗有效量”。通常,这样的量可以由本领域技术人员例如,从本说明书中关于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐描述的剂量范围和其他药学活性化合物的经批准或以其他方式公布的剂量范围开始来确定。

[0351] “受试者”包括例如人类。

[0352] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗选自癫痫、疼痛、孤独症谱系紊乱、认知、焦虑和肌萎缩性侧索硬化症的神经疾病或紊乱的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0353] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗癫痫的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗疼痛的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0354] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗孤独症谱系紊乱的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0355] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗认知紊乱的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0356] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗焦虑的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0357] 在一种实施方案中,提供了一种在需要这样的治疗的受试者中治疗肌萎缩性侧索硬化症的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 在一般意义上提及癫痫的任何实施方案中,所述癫痫可以选自由以下组成的组:治疗难治性癫痫、癫痫持续状态、耐苯二氮杂类(例如劳拉西泮或地西泮)的癫痫持续状态、由神经药剂或有机磷化合物(例如梭曼)引起的癫痫持续状态、Dravet综合征、Lennox-

Gastaut综合征、Doose综合征、Jeavons综合征和肌阵挛失神性癫痫。

[0359] 在一般意义上提及癫痫的任何实施方案中,可以应用以下实施方案:

[0360] 在一种实施方案中,癫痫是治疗难治性癫痫。

[0361] 在一种实施方案中,癫痫是癫痫持续状态。

[0362] 在一种实施方案中,癫痫是耐苯二氮杂类(例如劳拉西泮或地西泮)的癫痫持续状态。

[0363] 在一种实施方案中,癫痫是由神经药剂或有机磷化合物(例如梭曼)引起的癫痫持续状态。

[0364] 在一种实施方案中,癫痫是Dravet综合征。

[0365] 在一种实施方案中,癫痫是Lennox-Gastaut综合征。

[0366] 在一种实施方案中,癫痫是Doose综合征。

[0367] 在一种实施方案中,癫痫是Jeavons综合征。

[0368] 在一种实施方案中,癫痫是肌阵挛失神性癫痫。

[0369] 在一般意义上提及疼痛的任何实施方案中,所述疼痛可以选自由以下组成的组:广泛疼痛、局部疼痛、伤害性疼痛、中枢疼痛、中枢和外周神经性疼痛、糖尿病神经性疼痛、中枢和外周神经源性疼痛、中枢和外周神经痛、下背痛、术后疼痛、内脏疼痛、盆腔疼痛、触摸痛、痛性感觉缺失、灼痛、触物感痛、纤维肌痛、痛觉过敏、感觉过敏、痛觉过度、缺血性疼痛、坐骨神经疼痛、烧伤引起的疼痛、与多发性硬化相关的疼痛、与关节炎相关的疼痛、与胰腺炎相关的疼痛、与银屑病相关的疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、与IBS相关的疼痛和与癌症相关的疼痛。

[0370] 在一般意义上提及疼痛的任何实施方案中,可以应用以下实施方案:

[0371] 在一种实施方案中,疼痛是广泛疼痛。

[0372] 在一种实施方案中,疼痛是局部疼痛。

[0373] 在一种实施方案中,疼痛是伤害性疼痛。

[0374] 在一种实施方案中,疼痛是中枢疼痛。

[0375] 在一种实施方案中,疼痛是中枢和外周神经性疼痛。

[0376] 在一种实施方案中,疼痛是糖尿病神经性疼痛。

[0377] 在一种实施方案中,疼痛是中枢和外周神经源性疼痛。

[0378] 在一种实施方案中,疼痛是中枢和外周神经痛。

[0379] 在一种实施方案中,疼痛是下背痛。

[0380] 在一种实施方案中,疼痛是术后疼痛。

[0381] 在一种实施方案中,疼痛是内脏疼痛。

[0382] 在一种实施方案中,疼痛是盆腔疼痛。

[0383] 在一种实施方案中,疼痛是触摸痛。

[0384] 在一种实施方案中,疼痛是痛性感觉缺失。

[0385] 在一种实施方案中,疼痛是灼痛。

[0386] 在一种实施方案中,疼痛是触物感痛。

[0387] 在一种实施方案中,疼痛是纤维肌痛。

[0388] 在一种实施方案中,疼痛是痛觉过敏。

[0389] 在一种实施方案中,疼痛是感觉过敏。

[0390] 在一种实施方案中,疼痛是痛觉过度。

[0391] 在一种实施方案中,疼痛是缺血性疼痛。

[0392] 在一种实施方案中,疼痛是坐骨神经疼痛。

[0393] 在一种实施方案中,疼痛是烧伤引起的疼痛。

[0394] 在一种实施方案中,疼痛是与多发性硬化相关的疼痛。

[0395] 在一种实施方案中,疼痛是与关节炎相关的疼痛。

[0396] 在一种实施方案中,疼痛是与胰腺炎相关的疼痛。

[0397] 在一种实施方案中,疼痛是与银屑病相关的疼痛。

[0398] 在一种实施方案中,疼痛是与纤维肌痛相关的疼痛。

[0399] 在一种实施方案中,疼痛是与IBS相关的疼痛。

[0400] 在一种实施方案中,疼痛是与癌症相关的疼痛。

[0401] 在一般意义上提及孤独症谱系紊乱的任何实施方案中,所述孤独症谱系紊乱可以选自由孤独症、阿斯伯格综合征、儿童崩解紊乱和雷特综合征组成的组。

[0402] 在一般意义上提及孤独症谱系紊乱的任何实施方案中,可以应用以下实施方案:

[0403] 在一种实施方案中,孤独症谱系紊乱是孤独症。

[0404] 在一种实施方案中,孤独症谱系紊乱是阿斯伯格综合征。

[0405] 在一种实施方案中,孤独症谱系紊乱是儿童崩解紊乱。

[0406] 在一种实施方案中,孤独症谱系紊乱是雷特综合征。

[0407] 在一般意义上提及认知紊乱的任何实施方案中,所述认知紊乱可以选自由健忘症、痴呆症和谵妄组成的组。

[0408] 在一般意义上提及焦虑的任何实施方案中,所述焦虑可以选自由广泛性焦虑性紊乱、惊恐紊乱、强迫症和创伤后应激障碍组成的组。

[0409] 在一般意义上提及运动神经元疾病的任何实施方案中,所述运动神经元疾病可以是肌萎缩性侧索硬化症。

[0410] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以作为药物组合物被施用,该药物组合物包含一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0411] 因此,在一种实施方案中,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0412] 被选择用于包含在特定组合物中的赋形剂将取决于诸如施用模式和所提供组合物的形式的因素。合适的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员众所周知的,并且例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版,Pharmaceutical Press,由Rowe,Ray C;Sheskey,Paul J;Quinn,Marian编辑中被描述。药学上可接受的赋形剂可以用作例如佐剂、稀释剂、载体、稳定剂、调味剂、着色剂、填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、增稠剂和包衣剂。如本领域技术人员将理解的,某些药学上可接受的赋形剂可以起多于一种作用,并且可以起替代作用,这取决于赋形剂以多少存在于组合物中和在组合物中存在什么其他赋形剂。

[0413] 药物组合物可以呈适合于以下的形式:用于口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉末或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、用于局部

使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶或者水性或油性的溶液或悬浮液)、用于通过吸入施用(例如作为细分的粉末或液体气溶胶)、用于通过吹入施用(例如作为细分的粉末)或用于肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下或肌内给药的无菌水性或油性溶液或悬浮液)或作为用于直肠给药的栓剂。组合物可以使用本领域众所周知的常规药物赋形剂通过常规程序获得。因此,意图用于口服使用的组合物可以包含例如一种或更多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0414] 式(I)的化合物将通常以在2.5-5000mg/m^2动物身体面积或约0.05-100mg/kg范围内的单位剂量被施用至温血动物,并且这通常提供了治疗有效的剂量。单位剂量形式,诸如片剂或胶囊,通常将含有,例如0.1-250mg的活性成分。每日剂量将必须根据所治疗的宿主、特定的施用途径、共施用的任何治疗以及被治疗的疾病的严重程度而变化。

[0415] 本文描述的药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并且因此预期在治疗中有用。

[0416] 因此,在一种实施方案中,提供了用于在治疗中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0417] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的疾病或状况中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0418] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗癫痫中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0419] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的癫痫中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0420] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗治疗难治性癫痫、癫痫持续状态、耐苯二氮杂类(例如劳拉西泮或地西泮)的癫痫持续状态、由神经药剂或有机磷化合物(例如梭曼)引起的癫痫持续状态、Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、Doose综合征、Jeavons综合征和肌阵挛失神性癫痫中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0421] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗疼痛中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0422] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的疼痛中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0423] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗广泛疼痛、局部疼痛、伤害性疼痛、中枢疼痛、中枢和外周神经性疼痛、糖尿病神经性疼痛、中枢和外周神经源性疼痛、中枢和外周神经痛、下背痛、术后疼痛、内脏疼痛、盆腔疼痛、触摸痛、痛性感觉缺失、灼痛、触物感痛、纤维肌痛、痛觉过敏、感觉过敏、痛觉过度、缺血性疼痛、坐骨神经疼痛、烧伤引起的疼痛、与多发性硬化相关的疼痛、与关节炎相关的疼痛、与胰腺炎相关的疼痛、与银屑病相关的疼痛、与IBS相关的疼痛和与癌症相关的疼痛中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0424] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗孤独症谱系紊乱中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0425] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的孤独症谱系紊乱中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0426] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗孤独症、阿斯伯格综合征、儿童崩解紊乱或雷特综合征中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0427] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗认知紊乱中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0428] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的认知紊乱中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0429] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗健忘症、痴呆症或谵妄中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0430] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗焦虑中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0431] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的焦虑中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0432] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗广泛性焦虑性紊乱、惊恐紊乱、强迫症或创伤后应激障碍中使用的药物组合物。

[0433] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗肌萎缩性侧索硬化症中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0434] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗其中KCC2活化是有益的肌萎缩性侧索硬化症中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0435] 在一种实施方案中,提供了用于在治疗肌萎缩性侧索硬化症中使用的药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

实施例

[0436] 本说明书的各种实施方案通过以下实施例来说明。本说明书不应被解释为限制于实施例。

[0437] 一般实验细节

[0438] 除非另有说明:

[0439] (i)除非另有说明,否则所有合成均在环境温度,即在17℃至25℃范围内并且在惰性气体诸如氮气的气氛下进行;

[0440] (ii)通过旋转蒸发或使用Genevac设备或Biotage v10蒸发器在真空中进行蒸发,并且在通过过滤去除残余固体之后进行后处理程序;

[0441] (iii)快速柱色谱法在Merck Kieselgel二氧化硅(Art.9385)上或在反相二氧化硅(Fluka硅胶90C18)上或在Silicycle柱(40-63μm二氧化硅,4g至330g重量)上或在Grace resolv柱(4g-120g)上或在RediSep Rf 1.5快速柱上或在RediSep Rf高效Gold快速柱(150g-415g重量)上或在RediSep Rf Gold C18反向柱(20-40μm二氧化硅)上手动地或使用Isco CombiFlash Companion系统或类似系统自动进行;

[0442] (iv)制备型HPLC条件A:Xselect CSH OBD柱30x 150mm,5μm;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度洗脱;在254/220nm处检测。

[0443] 制备型HPLC条件B:XBridge制备型OBD C18柱30x 150mm,5μm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度洗脱;在254/220nm处检测。

[0444] 制备型HPLC条件C:XBridge制备型OBD C18柱30×150mm,5μm;流动相A:水(0.05% $NH_3.H_2O$),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度洗脱;在254/220nm处检测。

[0445] 制备型HPLC条件D:XBridge制备型OBD C18柱30×150mm,5μm;流动相A:水(10mL NH_4HCO_3),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度洗脱;在254/220nm处检测。

[0446] (v)收率(在存在的情况下)不一定是可达到的最大值;

[0447] (vi)除非另有说明,否则^1H NMR光谱使用Bruker 300MHz、400MHz或500MHz光谱仪在25℃获得;化学位移以百万分率(ppm,δ单位)表示并且参考溶剂的残留的单1H同位素($CHCl_3$:7.24ppm;$CHDCl_2$:5.32ppm;$CD_3S(=O)CD_2H$:2.49ppm)。耦合常数以赫兹(Hz)为单位给出。分裂模式描述表观多重性,并且被指定为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和brs(宽单峰)。

[0448] (vii)通常,式(I)的最终产物也通过液相色谱法(LCMS或UPLC)后的质谱进行表征;通常使用反相C18二氧化硅,其中流量为1mL/min,并且通过电喷雾质谱法和UV吸光度记录波长范围220nm~320nm来检测。使用具有尺寸2.1×50mm和粒度1.7微米的Waters XSelect CSH C18柱在CSH C18反相二氧化硅上进行分析型UPLC。采用梯度分析,使用降低极性的混合物作为洗脱剂,例如水(含有0.1%甲酸或0.1%氨)作为溶剂A和乙腈作为溶剂B的降低极性的混合物。典型的2分钟的分析型UPLC方法将采用在1.3分钟内的溶剂梯度,以约1mL每分钟,从溶剂A和溶剂B分别97:3的混合物到溶剂A和溶剂B 3:97的混合物。除非另有说明,否则报道的分子离子对应于$[M+H]^+$;对于具有多种同位素模式(Br、Cl等)的分子,除非另有说明,否则报道的值为针对最低同位素质量所获得的值;

[0449] (viii)在反应涉及使用微波的情况下,使用以下微波反应器中的一种:Biotage Initiator、Personal Chemistry Emrys Optimizer、Personal Chemistry Smithcreator或CEM Explorer;

[0450] (ix)通过薄层色谱法、质谱法、LCMS、UPLC/MS、HPLC和/或NMR分析对中间体纯度进行评估;

[0451] (x)在化合物作为单个立体异构体呈现的情况下,将理解,绝对立体化学尚未确定,并且对每个单独立体异构体的提及同样涵盖对交替(alternate)立体异构体和外消旋

形式的提及；

[0452] (xi)已经使用以下缩写：

[0453] 缩写：

[0454]

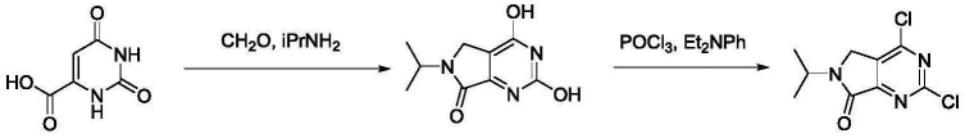
AcOH	乙酸
aq	含水
$(BPin)_2$	双(频哪醇合)二硼
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMEM	Dulbecco 改良 Eagle 培养基
DMF	N,N-二甲基甲酰胺；

[0455]

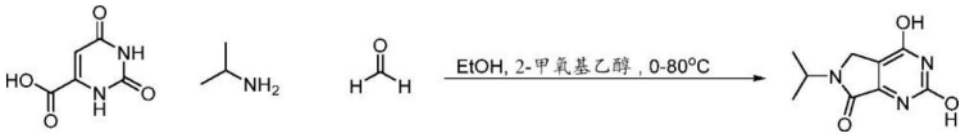
DMSO	二甲亚砜；
ee	对映异构体过量
Et_2O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.或 equiv.	当量
h	小时
HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱质谱法
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
MeOH	甲醇
min	分钟
Ms	甲磺酸盐
MS	质谱法
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)
rt 或 RT	23℃
SFC	超临界流体色谱法
STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
THF	四氢呋喃
t_R	保留时间
TsOH	4-甲基苯磺酸
第 3 代 Brettphos 预催化剂	BrettPhos Pd G3，CAS 号 1470372-59-8。

[0456] 中间体的合成

[0457] 中间体1:2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

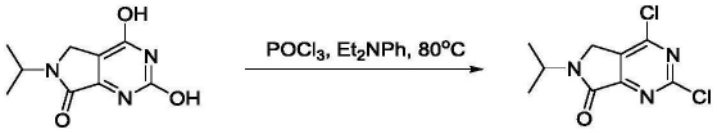
[0458] 

[0459] 中间体1,步骤1:2,4-二羟基-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0460] 

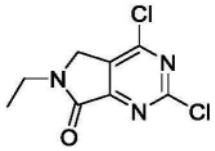
[0461] 在0℃,将丙-2-胺(136mL,1601.57mmol)逐滴添加到在乙醇(800mL)中的2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-甲酸(50g,320.31mmol)和甲醛溶液(120mL,1601.57mmol)。将所得到的溶液在80℃搅拌持续16h。将反应混合物在冰浴中冷却,白色固体通过过滤收集并且用乙醇洗涤,以给出作为固体的粗制的中间体(45g)。向以上粗制的中间体(45g)添加2-甲氧基乙醇(250mL)和12N HCl(25mL,822.86mmol)。将反应混合物回流持续16h,在冰浴中冷却,并且通过过滤收集固体并用乙醇洗涤,以给出作为固体的2,4-二羟基-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(35.0g,52.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.81(s,1H),11.26(s,1H),4.27(p,J=6.7Hz,1H),4.14(s,2H),1.20(d,J=6.7Hz,6H)。

[0462] 中间体1,步骤2:2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0463] 

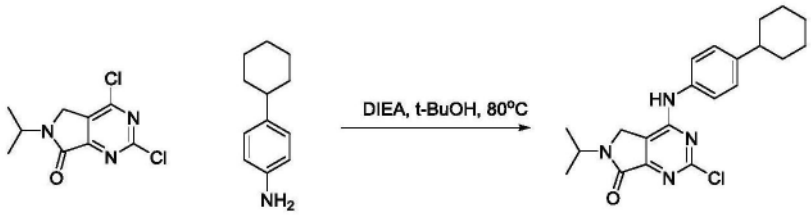
[0464] 在0℃在氮气下在20分钟的时间段内,将N,N-二乙基苯胺(67.1mL,418.25mmol)逐滴添加到在$POCl_3$(300mL)中的2,4-二羟基-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(35g,167.30mmol)。将所得到的溶液在80℃搅拌持续2.5小时,并且然后在减压下浓缩,其中甲苯共蒸发以去除任何痕量的氧氯化磷。将残余物倾倒到碎冰上,并且在0℃使用30%NH_4OH,将混合物的pH调节到pH 6并用EtOAc(3x 400mL)萃取。将有机层合并并且用盐水(200mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供深色油。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的25%至30% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(23.40g,56.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.58(s,2H),4.45(p,J=6.7Hz,1H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。ES+m/z[M+H]$^+$:246,HPLC t_R=0.92min(99.0%)。

[0465] 中间体2:2,4-二氯-6-乙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0466] 

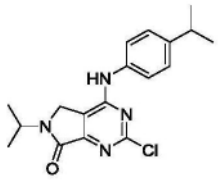
[0467] 2,4-二氯-6-乙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮使用对于中间体1描述的方法来制备。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.31(t,J=7.3,7.3Hz,3H),3.73(q,J=7.3,7.3,7.3Hz,2H),4.63(s,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:232,HPLC t_R=1.10min(99.0%)。

[0468] 中间体3:2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0469] 

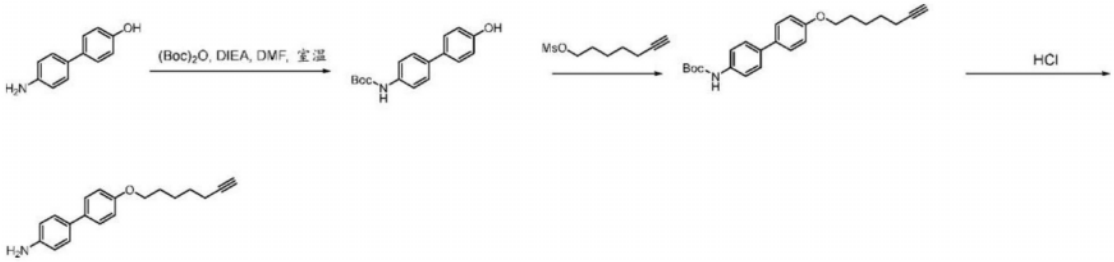
[0470] 在室温,将DIEA(3.55mL,20.32mmol)添加到在tBuOH(100mL)中的2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(5.0g,20.32mmol)和4-环已基苯胺(3.56g,20.32mmol)。将所得到的溶液在80℃搅拌持续3h。将反应混合物冷却至室温。沉淀物通过过滤收集,用水(100mL)和Et_2O(50mL)洗涤并且在真空下干燥,以提供作为白色固体的2-氯-4-((4-环已基苯基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(7.00g,90%),其在没有进一步纯化的情况下使用。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.25(m,8H),1.32-1.47(m,4H),1.72(d,J=12.7Hz,1H),1.81(d,J=9.6Hz,4H),4.37(s,2H),4.36-4.47(m,1H),7.23-7.31(m,2H),7.56-7.62(m,2H),9.93(s,1H)。ES+m/z$[M+H]^+$:385,HPLC t_R=1.32min(98.0%)。

[0471] 中间体4:2-氯-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

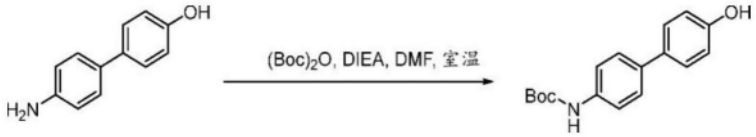
[0472] 

[0473] 2-氯-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮使用对于中间体3描述的方法来制备。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.22(d,J=6.8Hz,6H),1.25(d,J=6.7Hz,6H),2.82-2.97(m,1H),4.36(s,2H),4.36-4.47(m,1H),7.25-7.32(m,2H),7.56-7.63(m,2H),9.94(s,1H)。ES+m/z$[M+H]^+$:345,HPLC t_R=0.98min(84.3%)。

[0474] 中间体5:4′-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

[0475] 

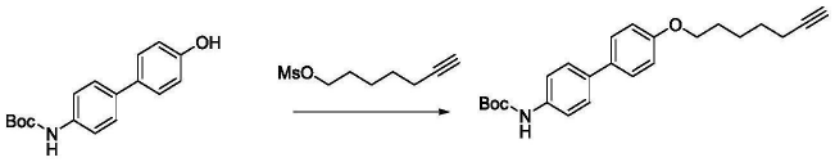
[0476] 中间体5,步骤1:(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0477] 

[0478] 在0℃在氮气下,将二碳酸二叔丁酯(0.860g,3.94mmol)添加到在DMF(10mL)中的4′-氨基-[1,1′-联苯]-4-醇(0.73g,3.94mmol)、DIEA(2.065mL,11.82mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16h。将反应混合物浓缩并用DCM(50mL)稀释,然后用水(3×50mL)和饱和盐水(50mL)依次洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,以提供粗制产物。粗制产物通

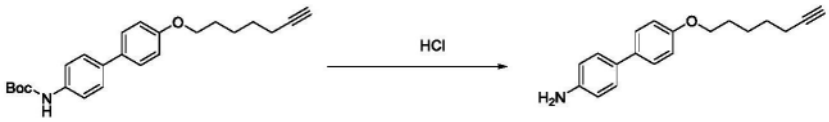
过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至20% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.462g,41.1%)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO)δ1.46(s,9H),6.74-6.83(m,2H),7.36-7.51(m,6H),9.35(s,1H),9.44(s,1H)。ES$^+$m/z[M-tBu]$^+$:230,HPLC t_R=1.33min(97.0%)。

[0479] 中间体5,步骤2:(4'-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0480] 

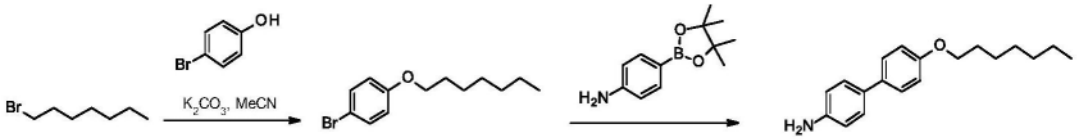
[0481] 在甲磺酸庚-6-炔-1-酯(160mg,0.84mmol)添加到在DMF(2mL)中的(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.70mmol)和K_2CO_3(194mg,1.40mmol)。将所得到的混合物在60℃搅拌持续14h。将反应混合物用水稀释,用DCM萃取,有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供黄色液体。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至30% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(4'-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,113%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ1.47(s,9H),1.45-1.55(m,4H),1.68-1.74(m,3H),2.14-2.22(m,1H),2.75(t,J=2.7Hz,1H),3.97(t,J=6.4Hz,2H),6.91-7.01(m,2H),7.45-7.56(m,6H),9.37(s,1H)。ES$^+$m/z[M-tBu]$^+$:324,HPLC t_R=1.56min(97.0%)。

[0482] 中间体5,步骤3:4′-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

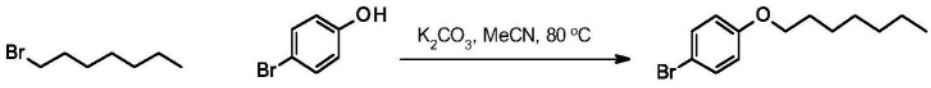
[0483] 

[0484] 将(4'-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.79mmol)添加在于1,4-二氧六环(10mL)中的HCl中。将所得到的混合物在室温搅拌持续2h。固体在真空下干燥,并且提供作为黄色固体的4'-(庚-6-炔-1-基氧基)-[1,1'-联苯]-4-胺(290mg,116%)。ES+m/z[M+H]$^+$:280,HPLC t_R=1.17min(95.4%)。

[0485] 中间体6:4′-(庚氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

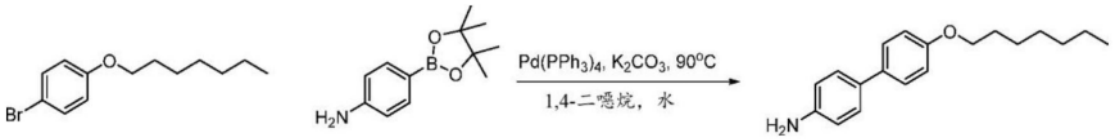
[0486] 

[0487] 中间体6,步骤1:1-溴-4-(庚氧基)苯

[0488] 

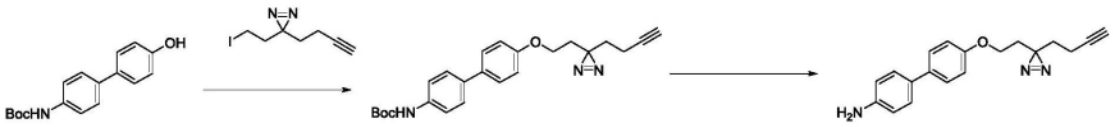
[0489] 在室温,将4-溴苯酚(1.932g,11.17mmol)添加到在MeCN(30mL)中的1-溴庚烷(2g,11.17mmol)和K_2CO_3(1.543g,11.17mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续16h。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至10% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色油的1-溴-4-(庚氧基)苯(2.80g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.89-0.97(m,3H),1.27-1.37(m,4H),1.33-1.42(m,2H),1.39-1.51(m,2H),1.74-1.85(m,2H),3.94(t,J=6.6Hz,2H),6.76-6.83(m,2H),7.34-7.43(m,2H)。

[0490] 中间体6,步骤2:4′-(庚氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

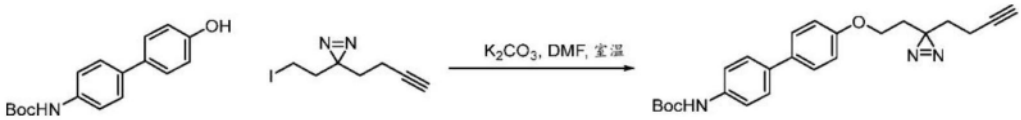
[0491] 

[0492] 在室温在氮气下,将$Pd(PPh_3)_4$(0.426g,0.37mmol)添加到在1,4-二噁烷(15mL)和水(3mL)中的1-溴-4-(庚氧基)苯(1g,3.69mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.808g,3.69mmol)和K_2CO_3(1.529g,11.06mmol)。将所得到的混合物在90℃搅拌持续16h。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至20% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的4'-(庚氧基)-[1,1'-联苯]-4-胺(0.302g,28.9%)。^1H NMR(300MHz,DMSO)δ0.80-0.88(m,2H),1.24-1.30(m,8H),1.62-1.77(m,3H),3.94(t,J=6.5Hz,2H),5.10(s,2H),6.58(d,J=8.5Hz,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),7.25(d,J=8.5Hz,2H),7.40(d,J=8.8Hz,2H)。ES^+m/z$[M+H]^+$:284,HPLC t_R=1.18min(97.2%)。

[0493] 中间体7:4′-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

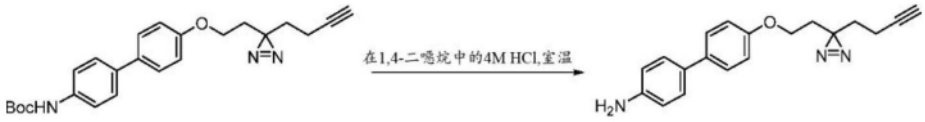
[0494] 

[0495] 中间体7,步骤1:(4'-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0496] 

[0497] 将3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-二吖丙因(300mg,1.21mmol)添加到在DMF(2mL)中的(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(414mg,1.45mmol)和K_2CO_3(334mg,2.42mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续14h。将反应混合物用水稀释。将水层合并,并且用EtOAc(3×50mL)洗涤。在减压下去除溶剂,以给出粗制产物。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至9.8% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(4'-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,22%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.49(s,9H),1.68(t,J=7.4Hz,2H),1.90(t,J=6.1Hz,2H),2.03-2.09(m,2H),2.85(t,J=2.6Hz,1H),3.86(t,J=6.1Hz,2H),6.94-7.02(m,2H),7.49-7.53(m,4H),7.56(d,J=2.9Hz,2H),9.40(s,1H)。ES^+m/z$[M-tBu]^+$:350,HPLC t_R=1.17min(89.1%)。

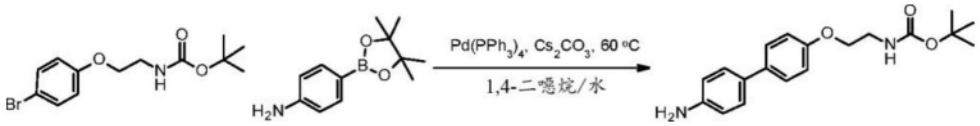
[0498] 中间体7,步骤2:4′-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-胺

[0499] 

[0500] 将(4'-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)

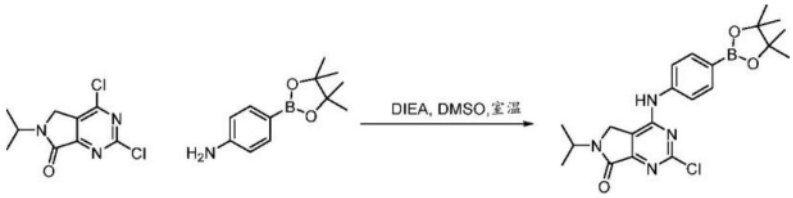
氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.27mmol)添加到4M HCl/二噁烷(2mL)。将所得到的混合物在室温搅拌持续4h。在减压下去除溶剂,以给出作为白色固体的粗制产物4'-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-胺(100mg,121%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.68(t,J=7.4Hz,2H),1.91(t,J=6.1Hz,2H),2.01-2.10(m,2H),2.86(t,J=2.7Hz,1H),3.87(t,J=6.0Hz,2H),6.99-7.06(m,2H),7.33(d,J=3.7Hz,2H),7.59-7.62(m,2H),7.67(d,J=2.1Hz,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:306,HPLC t_R=1.16min(58.2%)。在没有进一步纯化的情况下使用该产物。

[0501] 中间体8:(2-((4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0502] 

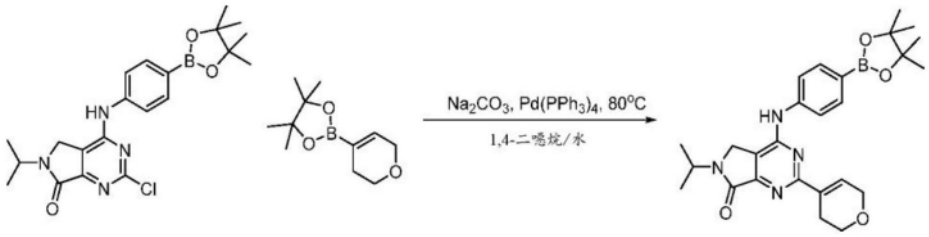
[0503] 在室温在氮气下,将Pd(PPh$_3$)$_4$(0.731g,0.63mmol)添加到在1,4-二噁烷(50mL)、水(10mL)中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(2.77g,12.65mmol)、(2-(4-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4g,12.65mmol)和Cs_2CO_3(8.24g,25.30mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续16小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的40%至55% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(2-((4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.57g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.40(s,9H),3.31(p,J=5.2,5.8Hz,2H),3.97(t,J=5.9Hz,2H),5.12(s,2H),6.58-6.68(m,2H),6.89-6.97(m,2H),7.00(t,J=5.7Hz,1H),7.23-7.34(m,2H),7.40-7.48(m,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:329,HPLC t_R=1.08min(95.0%)。

[0504] 中间体9:2-氯-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0505] 

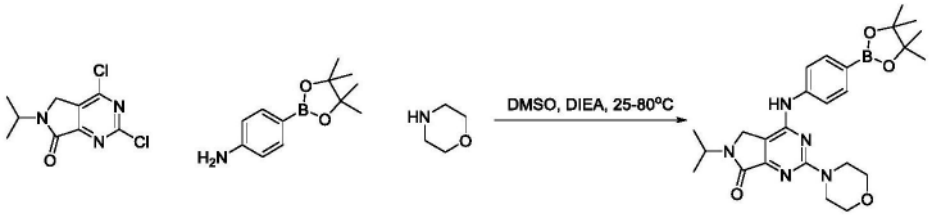
[0506] 在25℃,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.890g,4.06mmol)添加到在DMSO(10mL)中的2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(1g,4.06mmol)和DIEA(1.419mL,8.13mmol),并且在室温搅拌持续16h。将反应混合物用水(50mL)猝灭,用EtOAc(3×50mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供黄色残余物。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的2-氯-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(1.070g,61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.24(d,J=6.7Hz,6H),1.37(s,12H),4.25(s,2H),4.63(p,J=6.8Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.85(d,J=8.1Hz,2H),7.97(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:429,HPLC t_R=1.38min(71%)。

[0507] 中间体10:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0508] 

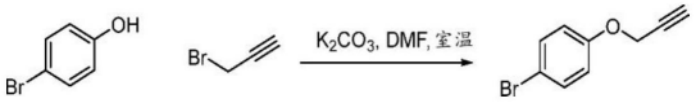
[0509] 在室温在氮气下,将Pd(PPh$_3$)$_4$(256mg,0.22mmol)添加到在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的2-氯-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(950mg,2.22mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(698mg,3.32mmol)和Na_2CO_3(470mg,4.43mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续3小时。通过在真空下蒸馏去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(650mg,61.6%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.29(s,12H),1.38(s,6H),2.77(s,2H),3.78(t,J=5.4Hz,1H),3.94(t,J=5.5Hz,2H),4.22(q,J=2.8Hz,1H),4.42(d,J=3.0Hz,2H),4.63-4.77(m,1H),6.55(s,1H),7.55-7.60(m,2H),7.82-7.89(m,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:477,HPLC t_R=1.21min(76.4%)。

[0510] 中间体11:6-异丙基-2-吗啉代-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0511] 

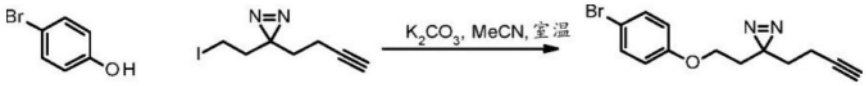
[0512] 在25℃,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.890g,4.06mmol)添加到在DMSO(6mL)中的2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(1g,4.06mmol)和DIEA(1.419mL,8.13mmol)。在室温搅拌持续16小时之后,添加吗啉(0.708g,8.13mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续2小时。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用EtOAc(3×50mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供黄色残余物。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至8% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的6-异丙基-2-吗啉代-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(1.477g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.24(d,J=6.7Hz,6H),1.29(s,12H),3.64-3.70(m,9H),4.29(s,2H),7.63-7.70(m,2H),7.74-7.81(m,2H),9.41(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:480,HPLC t_R=1.30min(70.9%)。

[0513] 中间体12:1-溴-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯

[0514] 

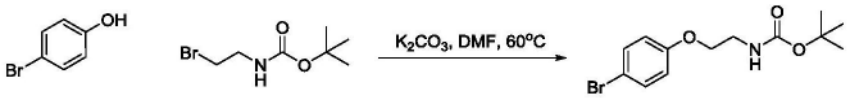
[0515] 在室温,将3-溴丙-1-炔(0.825g,6.94mmol)添加到在DMF(10mL)中的4-溴苯酚(1.0g,5.78mmol)和K_2CO_3(1.598g,11.56mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16小时。将反应混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层合并,并且用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至6% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为无色油的1-溴-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯(0.598g,49.0%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.55(t,J=2.4Hz,1H),4.70(d,J=2.4Hz,2H),6.85-6.93(m,2H),7.38-7.47(m,2H)。

[0516] 中间体13:3-(2-(4-溴苯氧基)乙基)-3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因

[0517] 

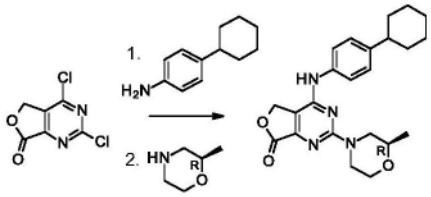
[0518] 将3-(丁-3-炔-1-基)-3-(碘乙基)-3H-二吖丙因(300mg,1.28mmol)添加到在MeCN(3mL)中的K_2CO_3(531mg,3.85mmol)和4-溴苯酚(244mg,1.41mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续1小时。将反应混合物通过硅藻土过滤。在减压下去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至10% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为棕色油的3-(2-(4-溴苯氧基)乙基)-3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因(100mg,26.6%)。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.75(t,J=7.4Hz,2H),1.91(t,J=6.2Hz,2H),2.01(t,J=2.6Hz,1H),2.05-2.13(m,2H),3.81(t,J=6.2Hz,2H),6.74-6.86(m,2H),7.34-7.45(m,2H)。ES+m/z$[M+H]^+$:无质量,HPLC t_R=1.30min(99.0%)。

[0519] 中间体14:(2-(4-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0520] 

[0521] 在室温,将K_2CO_3(3.00g,21.68mmol)添加到在DMF(30mL)中的4-溴苯酚(2.5g,14.45mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.89g,17.34mmol)。将所得到的混合物在60℃搅拌持续16小时。将反应混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层合并,并用水(2×100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供无色油。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至30% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的(2-(4-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.37g,96%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.47(s,9H),3.54(q,J=5.3Hz,2H),4.00(t,J=5.2Hz,2H),4.98(s,1H),6.72-6.83(m,2H),7.37-7.41(m,2H)。ES+m/z$[M-tBu]^+$:260,HPLC t_R=1.46min(92%)。

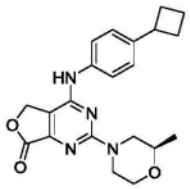
[0522] 中间体15:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮

[0523] 

[0524] 在室温,将DIEA(0.598mL,3.42mmol)添加到在DMSO(2mL)中的2,4-二氯呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮(234mg,1.14mmol)和4-环己基苯胺(200mg,1.14mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16h。将(R)-2-甲基吗啉(115mg,1.14mmol)添加到以上混合物。将所得

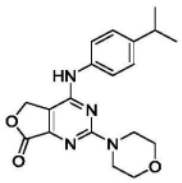
到的混合物在100℃搅拌持续16h。将反应混合物用水和乙酸乙酯过滤,并且蒸发以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮(412mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.16(d,J=6.1Hz,3H),1.31-1.46(m,5H),1.77-1.82(m,5H),2.60-2.71(m,1H),2.99(t,J=11.4Hz,1H),3.43-3.55(m,3H),3.91(d,J=10.8Hz,1H),4.40(dd,J=13.2,30.2Hz,2H),5.23(s,2H),7.23(d,J=8.3Hz,2H),7.62(d,J=8.2Hz,2H),9.53(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:409,HPLC t_R=1.50min(81.4%)。

[0525] 中间体16:(R)-4-((4-环丁基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮

[0526] 

[0527] (R)-4-((4-环丁基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮使用与对于中间体15描述的方法类似的方法从2,4-二氯呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.16(d,J=6.2Hz,3H),1.75-1.87(m,1H),1.88-2.04(m,1H),2.01-2.16(m,2H),2.22-2.34(m,2H),2.65(dd,J=10.4,13.1Hz,1H),2.92-3.04(m,1H),3.47-3.51(m,3H),3.86-3.94(m,1H),4.36(d,J=13.1Hz,1H),(d,J=13.1Hz,H),5.22(s,2H),7.22-7.27(m,2H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),9.53(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:381,HPLC t_R=1.58min(90.7%)。

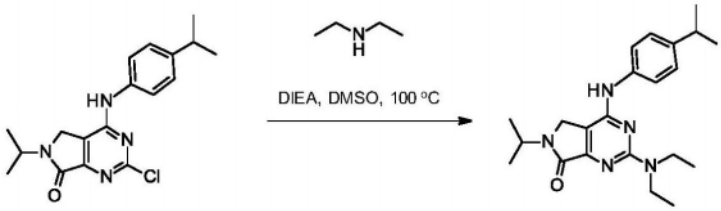
[0528] 中间体17:4-((4-异丙基苯基)氨基)-2-吗啉代呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮

[0529] 

[0530] 4-((4-异丙基苯基)氨基)-2-吗啉代呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮使用与对于中间体15描述的方法类似的方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.21(d,J=6.9Hz,6H),2.88(p,J=6.9Hz,1H),3.63-3.75(m,8H),5.23(s,2H),7.21-7.29(m,2H),7.61-7.67(m,2H),9.51(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:355,HPLC t_R=1.46min(97.3%)。

[0531] 实施例的合成

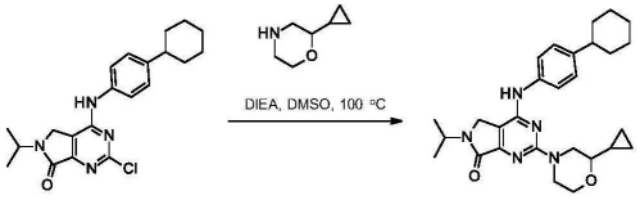
[0532] 实施例1:2-(二乙基氨基)-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0533] 

[0534] 将DIEA(0.152mL,0.87mmol)添加到在DMSO(5mL)中的二乙胺(63.6mg,0.87mmol)和2-氯-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.29mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续4小时。粗制产物通过制备型HPLC

条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的2-(二乙基氨基)-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(70.0mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.14(t,J=6.9Hz,6H),1.22(m,12H),2.79-2.92(m,1H),3.60(q,J=7.0Hz,4H),4.24(s,2H),4.36-4.48(m,1H),7.20(d,2H),7.75(d,2H),9.03(s,1H)。m/z(ES+),[M+H]$^+$:382;HPLC t_R=1.73min。

[0535] 实施例2:4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0536] 

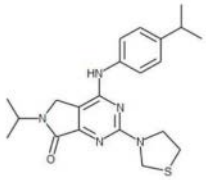
[0537] 在室温,将2-环丙基吗啉(49.6mg,0.39mmol)添加到在DMSO(2mL)中的2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.26mmol)和DIEA(0.091mL,0.52mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续16小时。粗制产物通过制备型HPLC条件D纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的4-((4-环己基苯基)氨基-2-(2-环丙基吗啉代)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(60.0mg,48.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ0.22-0.37(m,2H),0.44-0.55(m,2H),0.84-0.96(m,1H),1.23(d,J=6.8Hz,7H),1.30-1.47(m,4H),1.75(dd,J=35.9,10.9Hz,5H),2.47(s,1H),2.70-2.86(m,2H),2.98(td,J=12.5,11.8,3.4Hz,1H),3.40(td,1H),3.90(dd,1H),4.25(s,2H),4.33(d,J=13.1Hz,1H),4.37-4.47(m,1H),4.52(d,J=12.5Hz,1H),7.19(d,2H),7.63(d,2H),9.19(s,1H)。m/z(ES+),[M+H]$^+$:476;HPLC t_R=2.37min(99.8%)。

[0538] 4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮的对映异构体使用制备型手性-HPLC来分离:柱:(R,R)WHELK-01,5/100Kromasil,2.11cm x 25cm(5μm);流动相A:Hex(8mM NH_3.MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;40% B经20min;在254/220nm处检测;异构体1,t_R1=13.818min;异构体2,t_R2=16.895min。异构体1(实施例15)和异构体2(实施例14)的数据在表1中示出。

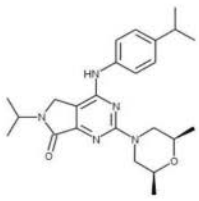
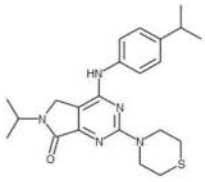
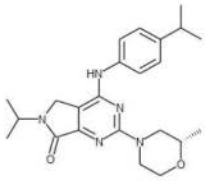
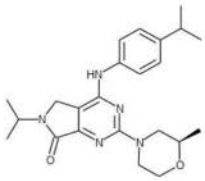
[0539] 表1中的实施例以类似于实施例1和实施例2的方式由中间体3和中间体4制备。

[0540] 表1:

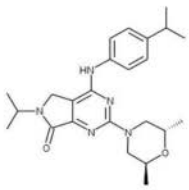
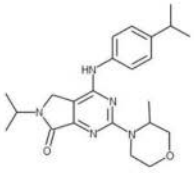
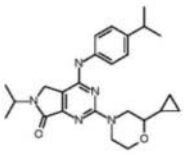
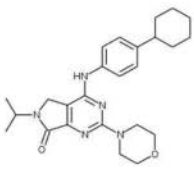
[0541]

实施例	名称	结构	分析数据
3	6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 12H), 2.82 – 2.93 (m, 1H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 9.24 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]$^+$ = 398; HPLC t_R=1.806 min (98.6%)

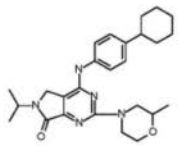
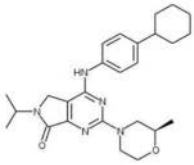
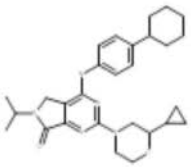
[0542]

4	2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.18 – 1.27 (m, 12H), 2.82 – 2.93 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.84 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 345; HPLC t_R=1.379 min (100%)
5	6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(硫代吗啉-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 12H), 2.58 – 2.65 (m, 4H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 4.03 – 4.10 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 412; HPLC t_R=1.828 min (99.8%)
6	2-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 12H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.81 – 3.01 (m, 2H), 3.43 – 3.55 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 – 4.49 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 410; HPLC t_R=1.749 min (99.9%)
7	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.12 – 1.26 (m, 15H), 2.61 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.79 – 3.01 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 410; HPLC t_R=1.695 min (99.6%)

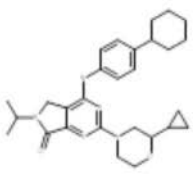
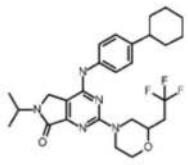
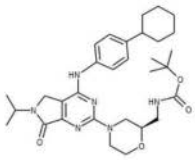
[0543]

8	2-[(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.18 – 1.27 (m, 12H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.83 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 424; HPLC t_R =1.773 min (99.3%)
9	2-(3-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.17 – 1.27 (m, 15H), 2.81 – 2.92 (m, 1H), 3.15 (td, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.42 (td, 1H), 3.58 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.28 (m, 3H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 410; HPLC t_R=1.734 min (99.1%)
10	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.29 – 0.36 (m, 1H), 0.36 – 0.44 (m, 1H), 0.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 0.88 – 0.99 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.73 – 2.82 (m, 1H), 2.84 – 2.97 (m, 2H), 3.01 – 3.13 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.93 – 4.00 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.49 – 4.62 (m, 2H), 4.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 2H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 436; HPLC t_R=1.814 min (99.1%)
11	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (d, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.35 – 1.48 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.90 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.54 (t, 1H), 3.75 (t, J = 5.5, 4.0 Hz, 4H), 3.81 – 4.03 (m, 6H), 4.59 – 4.70 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 2H). m/z (ES+),

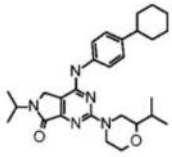
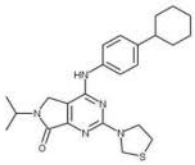
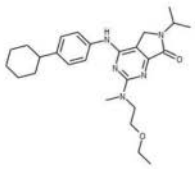
[0544]

			$[M+H]^+$: 436; HPLC t_R=1.6 min (99.5%)
12	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.45 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.5, 11.3 Hz, 5H), 2.46 (d, 2H), 2.73 (t, J = 6.3, 3.8 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.65 (dd, 2H), 9.11 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R = 1.89 min (99.9%).
13	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.89 – 3.00 (m, 1H), 3.43 – 3.53 (m, 2H), 3.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R = 2.996 min (99.9%).
14	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(异构体2)		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.28 (s, 1H), 0.30 – 0.37 (m, 1H), 0.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.33 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.78 – 2.86 (m, 1H), 2.93 – 3.01 (m, 1H), 3.41 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.45 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 476; HPLC t_R = 2.372 min (99.93%). ee = >99.5.
15	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.23 – 0.37 (m, 1H), 0.51 (d, J =

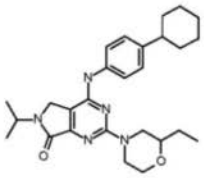
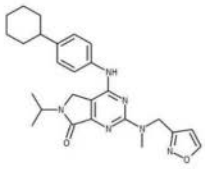
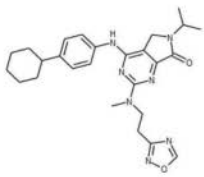
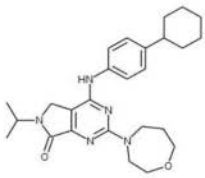
[0545]

	丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(异构体1)		8.2 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.40 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.87 (m, 1H), 2.93 – 3.03 (m, 1H), 3.41 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 476; HPLC t_R =2.370 min (99.7%). ee = 99.5.
16	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.42 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.7, 10.8 Hz, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.53 – 2.59 (m, 1H), 2.60 – 2.74 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 12.6, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 3.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.33 – 4.47 (m, 2H), 4.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 9.21 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 518; HPLC t_R = 1.776 min (99.8%).
17	{[(2R)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.30 – 1.59 (m, 12H), 1.75 (dd, J = 35.3, 11.4 Hz, 5H), 2.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.91 – 3.06 (m, 2H), 3.10 – 3.20 (m, 1H), 3.40 – 3.51 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.33 – 4.47 (m, 2H), 4.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 565; HPLC t_R=1.872 min (99.68%)

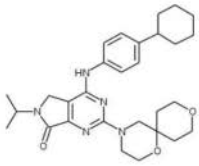
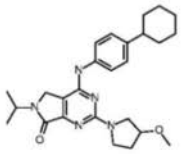
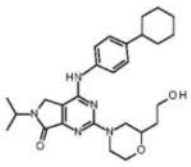
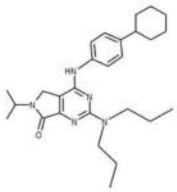
[0546]

18	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.95 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.45 (m, 4H), 1.67 – 1.76 (m, 2H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.67 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 1H), 2.93 (td, J = 15.2, 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.05 (td, 1H), 3.44 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.35 – 4.47 (m, 2H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 478; HPLC t_R = 1.9 min (99.9%).
19	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.30 – 1.48 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 438; HPLC t_R = 1.8 min (98.6%).
20	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2-乙氧基乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.29 – 1.46 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.08 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 452.4; HPLC t_R=2.161 min (99%).
21	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-乙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.43 (m, 4H), 1.43 – 1.59 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 33.9, 11.1 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.63 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz,

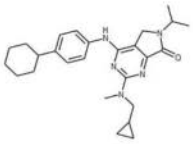
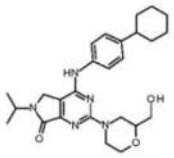
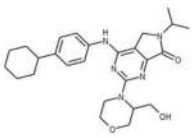
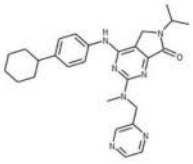
[0547]

	啶-7-酮		1H), 2.96 (td, J = 12.3, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.33 (m, 1H), 3.46 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.34 – 4.45 (m, 2H), 4.49 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 464; HPLC t_R =1.88 min (98.8%).
22	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(1,2-噁唑-3-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.32 – 1.44 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 32.2, 11.4 Hz, 5H), 2.45 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 461;HPLC t_R=2.22 min (98%).
23	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 (t, J = 10.1 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 23.1, 10.2 Hz, 5H),2.49(s,1H), 3.01 – 3.12 (m, 5H), 3.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 – 4.47 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 476.2; HPLC t_R =1.6 min (99.3%).
24	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.32 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 1.89 (t, 2H), 2.46 (s, 1H), 3.57 – 3.65 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.91 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 9.09 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R=1.830 min (100%).

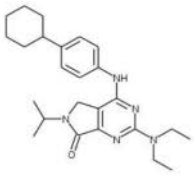
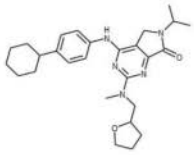
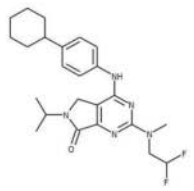
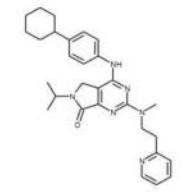
[0548]

25	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.44 (m, 4H), 1.49 – 1.59 (m, 2H), 1.60 – 1.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.55 – 3.64 (m, 2H), 3.66 – 3.80 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 4.34 – 4.47 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 506; HPLC t_R=2.962 min (99.2%).
26	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.44 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.2, 11.1 Hz, 5H), 1.99 – 2.09 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.44 – 3.66 (m, 4H), 4.03 – 4.09 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.07 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R=1.612 min (99.3%).
27	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(2-羟乙基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.30 – 1.47 (m, 4H), 1.54 – 1.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.97 (td, 1H), 3.42 – 3.59 (m, 4H), 3.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.34 – 4.54 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 480; HPLC t_R =1.637 min (99.8%).
29	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二丙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.46 (m, 4H), 1.51 – 1.65 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H),3.49(s,4H), 4.23 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.02 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R = 2.005 min (99.9%).

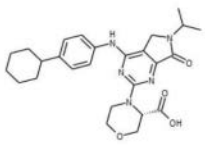
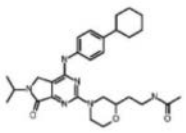
[0549]

30	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.22 – 0.30 (m, 2H), 0.39 – 0.48 (m, 2H), 1.03 – 1.13 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.46 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 434.4; HPLC t_R =2.20 min (99%).
31	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 2.67 (s, 2H), 3.48 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.31 – 4.44 (m, 2H), 4.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.15 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 466; HPLC t_R=1.772 min (99%).
32	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[3-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 7H), 1.33 – 1.43 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.1, 11.0 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 3.05 – 3.16 (m, 1H), 3.37 – 3.49 (m, 3H), 3.72 – 3.83 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 9.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.29 (m, 3H), 4.36 – 4.47 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.15 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 466; HPLC t_R = 2.047 min (99%).
33	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(吡嗪-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.36 (dd, J = 11.7, 8.9 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 30.0, 11.2 Hz, 5H), 2.43 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.25(s,3H),4.41 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.49 – 8.60 (m, 2H), 9.09 (s, 1H).

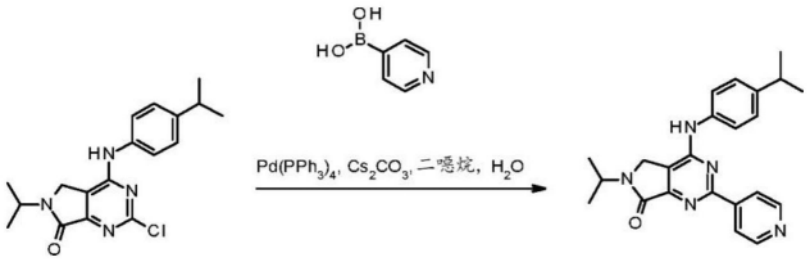
[0550]

			m/z (ES+), $[M+H]^+$: 472; HPLC t_R= 1.808 min (99.3%).
34	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二乙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.43 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.59 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 9.03 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 423; HPLC t_R = 1.93 min (99.8%).
35	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(氧杂环戊-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.42 (m, 4H), 1.48 – 1.58 (m, 1H), 1.69 – 1.87 (m, 8H), 2.46 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.57 – 3.64 (m, 1H), 3.71 – 3.83 (m, 2H), 4.03 – 4.14 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.35 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.06 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 464; HPLC t_R = 1.853 min (99.7%).
36	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 – 1.44 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.4, 11.2 Hz, 5H), 2.45(s,1H),3.19 (s, 3H), 4.01 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 6.12 – 6.38 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 444; HPLC t_R = 2.035 min (99%).
37	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.37 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 35.6 Hz, 5H),2.45(s, 1H), 3.05 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 3.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.42 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 7.65 – 7.76 (m, 3H), 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 485; HPLC t_R = 1.673 min (97.2%).

[0551]

38	(3S)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-3-甲酸		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)旋转异构体δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.31 (s,1H), 3.50 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 5H), 4.42 (s, 1H), 4.82-5.10 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 2H), 9.23 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 480.2; HPLC t_R = 2.085 min (98.9%).
39	N-[2-(4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]乙酰胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.38 (h, J = 12.2 Hz, 4H), 1.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.9 Hz, 7H), 2.68 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.92 – 3.03 (m, 1H), 3.07 – 3.27 (m, 3H), 3.46 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.40 (td, J = 17.2, 15.9, 10.4 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 521; HPLC t_R=1.657 min (99%).

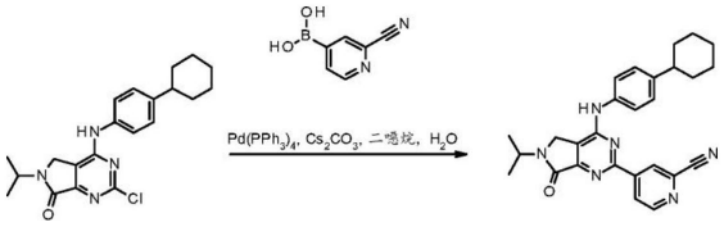
[0552] 实施例40:6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0553] 

[0554] 在室温在氮气下,将Pd(PPh$_3$)$_4$(67.0mg,0.06mmol)添加到在1,4-二噁烷(5mL)、水(1mL)中的2-氯-6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(200mg,0.58mmol)、吡啶-4-基硼酸(86mg,0.70mmol)和Cs_2CO_3(378mg,1.16mmol)。将所得到的溶液在100℃搅拌持续3小时。在减压下去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在MeOH中的3%至5% DCM。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的产物。粗制产物通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作

为白色固体的6-异丙基-4-((4-异丙基苯基)氨基)-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,44.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.27(dd,J=15.8,6.8Hz,12H),2.85-2.99(m,1H),4.44-4.53(m,3H),7.34(dd,2H),7.81(dd,2H),8.23(dd,2H),8.77(dd,2H),9.70(s,1H)。m/z(ES+),[M+H]$^+$:388;HPLC t_R=1.358min(98.8%)。

[0555] 实施例41:4-(4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶腈

[0556] 

[0557] 在室温在氮气下,将Pd(PPh$_3$)$_4$(30.0mg,0.03mmol)添加到在1,4-二噁烷(2mL)、水(0.400mL)中的Cs_2CO_3(169mg,0.52mmol)、2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.26mmol)和2-氰基吡啶-4-基硼酸(90mg,0.39mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续6小时。在减压下去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为粗制产物的4-(4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶腈。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的4-(4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶腈(20.10mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.29(d,J=6.7Hz,7H),1.36-1.51(m,4H),1.73(d,J=11.9Hz,1H),1.83(s,4H),4.42-4.54(m,3H),7.31(d,J=8.1Hz,2H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),8.49(d,J=5.7Hz,1H),8.62(s,1H),8.95(d,J=5.1Hz,1H),9.80(s,1H)。m/z(ES+)[M+H]$^+$:453;HPLC t_R=2.976min(99.3%)。

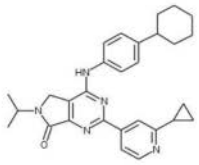
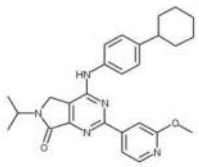
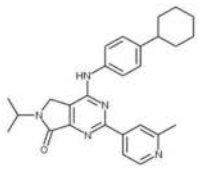
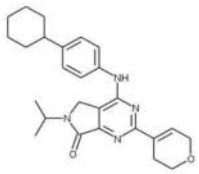
[0558] 表2中的实施例由中间体3和中间体4以及适当的硼酸酯或酸根据实施例40和实施例41的程序来制备。

[0559] 表2:

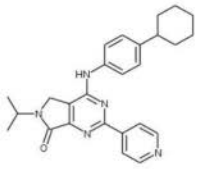
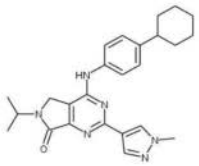
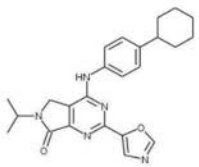
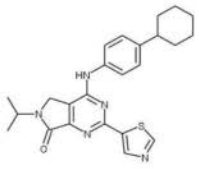
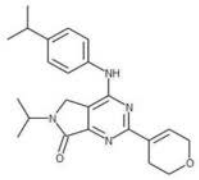
[0560]

实施例	名称	结构	分析数据

[0561]

42	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.93 – 1.07 (m, 4H), 1.29 (t, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 2.20 – 2.31 (m, 1H), 4.42 – 4.55 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 468; HPLC t_R =1.841 min (99.6%).
43	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 7H), 1.35 – 1.50 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.88 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.38 – 4.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 458; HPLC t_R = 1.464 min (99.6%).
44	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 4.43 – 4.53 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 442; HPLC t_R = 1.688 min (98.4%).
45	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 2.59 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.41 – 4.51 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 9.43 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 433; HPLC t_R = 1.691 min (99%).

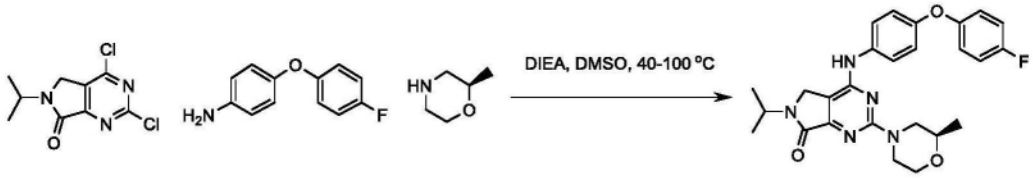
[0562]

46	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.36 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.90 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 4.44 – 4.53 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.22 (dd, 2H), 8.77 (dd, 2H), 9.70 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 428; HPLC t_R = 2.655 min (99.8%).
47	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 – 1.48 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.7 Hz, 4H),2.49(s,1H), 3.93 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.42 – 4.50 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 431; HPLC t_R = 1.792 min (99%).
48	4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.19 – 1.34 (m, 8H), 1.35 – 1.49 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.40 – 4.51 (m, 3H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 418; HPLC t_R = 1.954 min (97.3%).
49	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑-5-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 – 1.31 (m, 7H), 1.35 – 1.50 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.40 – 4.52 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 434; HPLC t_R = 1.657 min (99.3%).
50	2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.60 (s, 2H), 2.83 – 2.94 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.42 – 4.51 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.77 (d, 2H),

[0563]

			9.42 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 393; HPLC t_R = 2.602 min (99.6%).

[0564] 实施例51:(R)-4-((4-(4-氟苯氧基)苯基)氨基)-6-异丙基-2-(2-甲基吗啉代)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

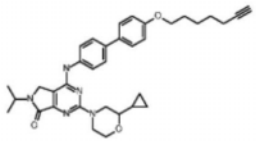
[0565] 

[0566] 在室温,将4-(4-氟苯氧基)苯胺(83mg,0.41mmol)添加到在DMSO(2mL)中的2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.41mmol)和DIEA(0.213mL,1.22mmol)。将所得到的混合物在40℃搅拌持续16小时。在室温,将(R)-2-甲基吗啉(41.1mg,0.41mmol)添加到反应。将所得到的混合物在100℃搅拌持续16小时。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-(4-氟苯氧基)苯基)氨基)-6-异丙基-2-(2-甲基吗啉代)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(63.0mg,32.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.15(d,J=6.2Hz,3H),1.24(d,J=6.7Hz,6H),2.61(dd,J=13.1,10.4Hz,1H),2.88-3.00(m,1H),3.44-3.54(m,2H),3.89(d,J=9.3Hz,1H),4.26(s,2H),4.31-4.46(m,3H),6.99-7.11(m,4H),7.18-7.29(m,2H),7.74(dd,J=9.2,3.0Hz,2H),9.30(s,1H)。m/z(ES+),$[M+H]^+$:478;HPLC t_R=1.946min(98%)。

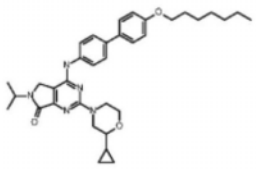
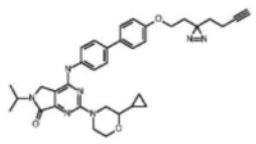
[0567] 表3中的实施例由中间体1或中间体2以及适当的胺根据与上文描述的程序类似的程序来制备,所述胺是可商购的或在中间体部分中被描述。

[0568] 表3:

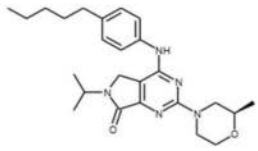
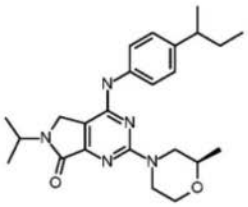
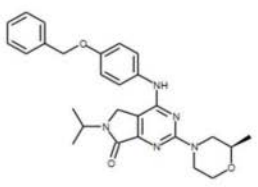
[0569]

实施例	名称	结构	分析数据
52	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-({4'-[(庚-6-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.29 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.85 – 0.95 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.73 (s, 2H), 2.18 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.90 (m, 3H), 2.98 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24 – 4.43 (m, 4H), 4.53 (d, J =

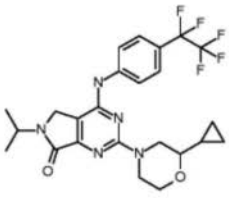
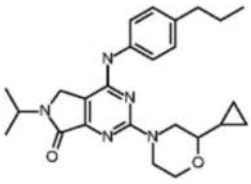
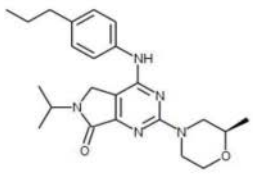
[0570]

			12.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.63 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 580; HPLC t_R = 2.05 min (99.3%).
53	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.22 – 0.40 (m, 2H), 0.43 – 0.60 (m, 2H), 0.84 – 0.99 (m, 4H), 1.20 – 1.38 (m, 12H), 1.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 – 1.79 (m, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.38 – 3.48 (m, 1H), 3.88 – 3.96 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.96 – 7.04 (m, 2H), 7.55 – 7.64 (m, 4H), 7.77 – 7.85 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z(ES+), $[M+H]^+$: 584; HPLC t_R=2.00 min (99.9%).
54	4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(2-环丙基-吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.26 – 0.37 (m, 2H), 0.43 – 0.59 (m, 2H), 0.86 – 0.99 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 -2.10(m, 2H), 2.72 – 2.91 (m, 3H), 2.95 – 3.06 (m, 1H), 3.38 – 3.48 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.31 – 4.48 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 4H), 7.77 – 7.85 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z(ES+), $[M+H]^+$: 606; HPLC t_R = 1.99 min (99.4%).

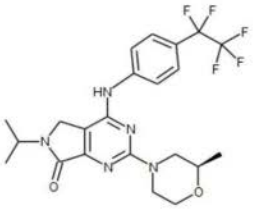
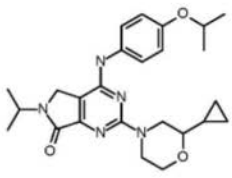
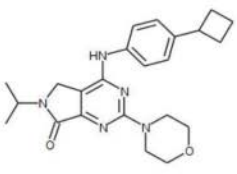
[0571]

55	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-[(4-戊基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 – 1.35 (m, 4H), 1.51 – 1.63 (m, 2H), 2.52 – 2.66 (m, 4H), 2.88 – 3.00 (m, 1H), 3.42 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 3H), 7.16 (dd, 2H), 7.61 (dd, 2H), 9.17 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 438; HPLC t_R = 1.697 min (99.9%).
56	4-{[4-(丁烷-2-基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.13 – 1.26 (m, 12H), 1.49 – 1.61 (m, 2H), 2.54 – 2.65 (m, 2H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.43 – 3.54 (m, 2H), 3.86 – 3.93 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.33 – 4.49 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 424.3; HPLC t_R = 1.854 min (96.8%).
57	4-{[4-(苄氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.59 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (td, 1H), 3.41 – 3.54 (m, 2H), 3.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.30 – 4.46 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.98 – 7.06 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.55 – 7.64 (m, 2H), 9.14 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 474; HPLC t_R = 1.883 min (95%).

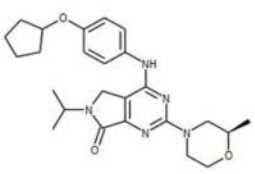
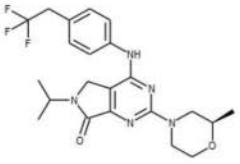
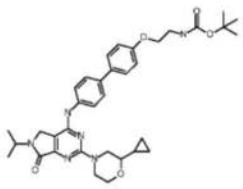
[0572]

58	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.30 (d, 2H), 0.49 (dd, 2H), 0.85 – 0.96 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.71 – 2.80 (m, 1H), 2.86 (t, 1H), 3.02 (td, J = 10.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.44 (s,1H), 3.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.38 – 4.46 (m, 1H), 4.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 512; HPLC t_R=2.033 min (97%).
59	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.23 – 0.29 (m, 1H), 0.29 – 0.38 (m, 1H), 0.46 – 0.55 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.53 – 1.66 (m, 2H), 2.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 – 2.86 (m, 2H), 2.97 (td, 1H), 3.41 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 436; HPLC t_R = 1.838 min (99%).
60	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.66 (m, 2H), 2.56 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.59 – 2.69 (m, 1H), 2.94 (td, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.21 (s, 1H). m/z

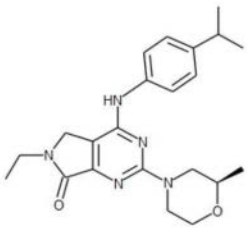
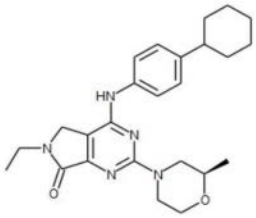
[0573]

			(ES+), $[M+H]^+$: 410; HPLC t_R = 1.977 min (99%).
61	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.66 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 3.00 (td, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.34 – 4.49 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.62 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 486; HPLC t_R = 1.975 min (98%).
62	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.21 – 0.28 (m, 1H), 0.28 – 0.37 (m, 1H), 0.44 – 0.57 (m, 2H), 0.84 – 0.97 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.69 – 2.85 (m, 2H), 2.96 (td, J = 12.4, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.48 – 4.61 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.12 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 452.15; HPLC t_R = 1.438 min (99.6%).
63	4-[(4-环丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.76 – 2.02 (m, 2H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 1H), 3.62 – 3.73 (m, 8H), 4.36 – 4.49 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 408; HPLC t_R = 1.622 min (98%).

[0574]

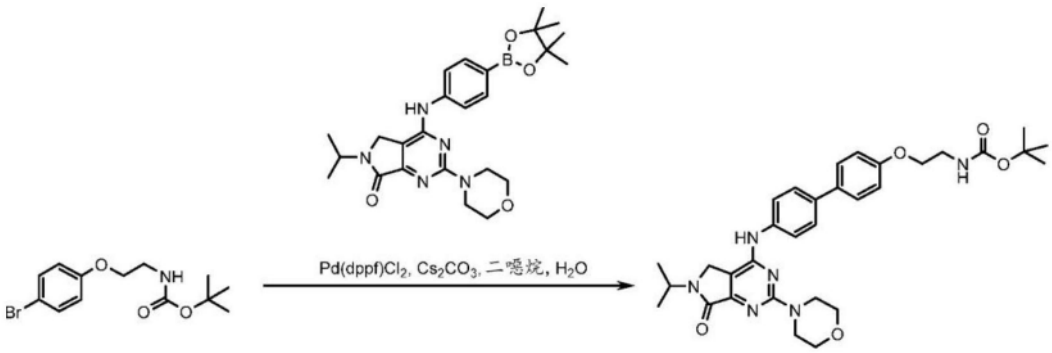
64	4-{[4-(环戊基氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.52 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.77 (m, 4H), 1.85 – 1.97 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (td, 1H), 3.42 – 3.54 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.31 – 4.47 (m, 3H), 4.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.13 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 452; HPLC t_R = 2.005 min (99%).
65	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.63 (dd, J = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.43 – 3.66 (m, 4H), 3.89 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, 2H), 9.30 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 450; HPLC t_R = 1.811 min (95%).
66	{2-[(4'-{[2-(2-环丙基吗啉-4-基)-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基}[1,1'-联苯]-4-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.25 – 0.37 (m, 2H), 0.49 – 0.55 (m, 2H), 0.94 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.72 – 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.43 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.98 – 7.06 (m, 3H), 7.57 – 7.65 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 630; HPLC t_R = 2.57 min (95.5%).

[0575]

67	6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.13 – 1.24 (m, 12H), 2.62 (dd, J = 13.0, 10.4 Hz, 1H), 2.83 – 2.91 (m, 1H), 2.95 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.60 (m, 4H), 3.90 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 396; HPLC t_R = 1.708 min (97%).
68	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.04 – 1.22 (m, 7H), 1.32 – 1.43 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 34.6, 11.5 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.61 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.94 (td, J = 12.5, 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.42 – 3.59 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 34.4, 13.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 436; HPLC t_R = 2.217 min (96.3%).

[0576] 实施例69:(2-((4′-((6-异丙基-2-吗啉代-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-[1,1′-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0577]



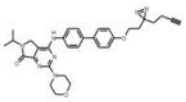
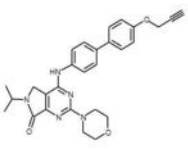
[0578] 在25℃在空气下,将Pd(dppf)Cl_2(15.26mg,0.02mmol)添加到在二噁烷(5mL)和水(1.000mL)中的Cs_2CO_3(136mg,0.42mmol)、(2-(4-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(99mg,0.31mmol)和6-异丙基-2-吗啉代-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.21mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续2小时。在减压下去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯

度为在DCM中的0％至8％ MeOH,以给出黄色油。油状产物通过制备型HPLC条件C来纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为灰色固体的(2-((4'-((6-异丙基-2-吗啉代-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(56.5mg,46.0％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.25(d,J＝6.8Hz,6H),1.40(s,9H),3.13(d,J＝5.8Hz,2H),3.70(dd,J＝12.4,4.4Hz,8H),4.00(t,J＝5.8Hz,2H),4.30(s,2H),4.29-4.43(m,1H),6.96-7.09(m,3H),7.62(t,J＝8.6Hz,4H),7.77-7.85(m,2H),9.34(s,1H)。m/z(ES+),$[M+H]^+$:589;HPLC t_R＝1.79min(99.4％)。

[0579] 表4中的实施例由中间体11和适当的溴化物根据实施例69的程序来制备。

[0580] 表4:

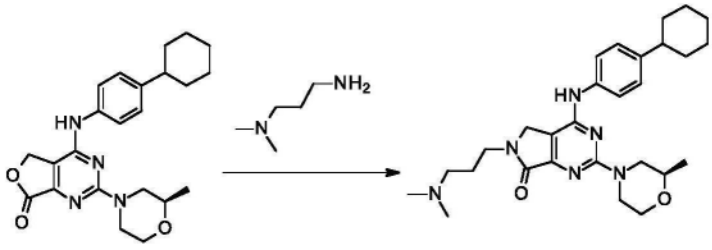
[0581]

实施例	名称	结构	分析数据
70	4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.02 – 2.11 (m, 2H), 2.86 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.4 Hz, 8H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.39 – 4.47 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 566; HPLC t_R = 1.84 min (95.8%).
71	2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4'-[(丙-2-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.65 – 3.81 (m, 8H), 4.30 (s, 2H), 4.37 – 4.49 (m, 1H), 4.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (dd,

[0582]

			J = 8.8, 2.4 Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 9.35 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 484; HPLC t_R = 1.722 min (99.6%).

[0583] 实施例72:(R)-4-((4-环已基苯基)氨基)-6-(3-(二甲氨基)丙基)-2-(2-甲基吗啉代)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0584] 

[0585] 将HCl(0.191mL,2.20mmol)添加到在2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(2mL)中的N1,N1-二甲基丙烷-1,3-二胺(75mg,0.73mmol)和(R)-4-((4-环已基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)呋喃并[3,4-d]嘧啶-7(5H)-酮(100mg,0.24mmol)。将所得到的混合物在190℃搅拌持续4小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,用DCM(3×200mL)萃取,并且用水(100mL)和饱和盐水(100mL)依次洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,以提供粗制产物。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环已基苯基)氨基)-6-(3-(二甲氨基)丙基)-2-(2-甲基吗啉代)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(21.0mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.16(d,J=6.2Hz,3H),1.23(d,J=10.9Hz,1H),1.32-1.47(m,4H),1.71(d,J=12.7Hz,1H),1.79(d,J=9.9Hz,4H),1.92-2.02(m,2H),2.47(s,1H),2.53-2.68(m,1H),2.78(d,6H),2.95(td,J=12.6,12.1,3.4Hz,1H),3.01-3.11(m,2H),3.42-3.55(m,2H),3.61(t,J=12.9Hz,2H),3.90(dd,1H),4.33(s,3H),4.43(s,1H),7.20(d,2H),7.63(d,2H),9.28(s,1H),9.43(s,1H)。m/z(ES+),$[M+H]^+$:493;HPLC t_R=1.614min(95%)。

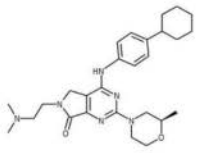
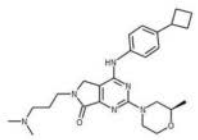
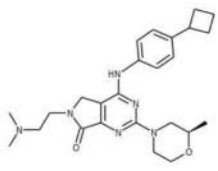
[0586] 表5中的实施例通过与实施例72使用的程序类似的程序,使用中间体15、中间体16或中间体17来制备。

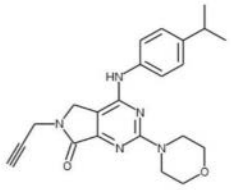
[0587] 表5:

[0588]

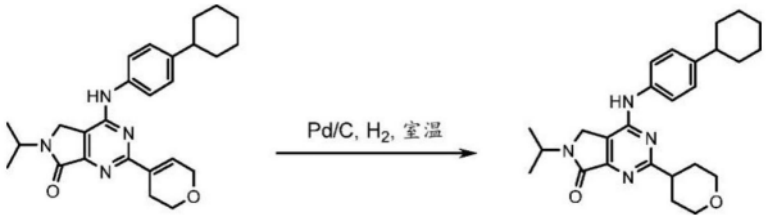
实施例	名称	结构	分析数据

[0589]

73	4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.04 – 1.28 (m, 5H), 1.29 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.44 – 3.55 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.32 – 4.49 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 479; HPLC t_R = 2.406 min (97%).
74	4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.75 – 1.86 (m, 1H), 1.88 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 2.16 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.43 – 3.53 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 4.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 465; HPLC t_R = 1.492 min (97%).
75	4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.92 – 2.02 (m, 1H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 8H), 2.54 – 2.66 (m, 3H), 2.89 – 3.01 (m, 1H), 3.45 – 3.54 (m, 3H), 3.65 (t, J = 6.0

				Hz, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.37 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.69 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 451; HPLC t_R = 1.574 min (96%).
[0590]	76	2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-6-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.63 – 3.73 (m, 8H), 4.39 (t, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).m/z (ES+), $[M+H]^+$: 392; HPLC t_R = 1.815 min (97.1%).

[0591] 实施例78:4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0592] 

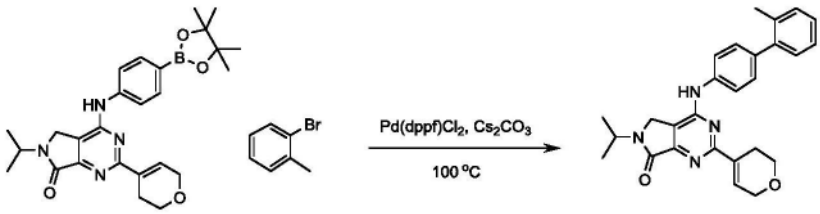
[0593] 在室温在氢气下,将碳载钯(73.8mg,0.07mmol)添加到在MeOH(10mL)中的4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(300mg,0.69mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续6小时。将反应混合物通过硅藻土过滤。粗制产物通过制备型HPLC条件C纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(68.0mg,22%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.25(d,J=6.7Hz,7H),1.32-1.48(m,4H),1.71(d,J=12.6Hz,1H),1.75-1.91(m,8H),2.46(d,J=10.7Hz,1H),2.92-3.04(m,1H),3.40-3.51(m,2H),3.90-3.99(m,2H),4.35(s,2H),4.44(p,J=6.7Hz,1H),7.18-7.26(m,2H),7.71-7.79(m,2H),9.42(s,1H)。ES^+m/z$[M+H]^+$:435,HPLC t_R=1.855min(99.8%)。

[0594] 实施例79:4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0595] 

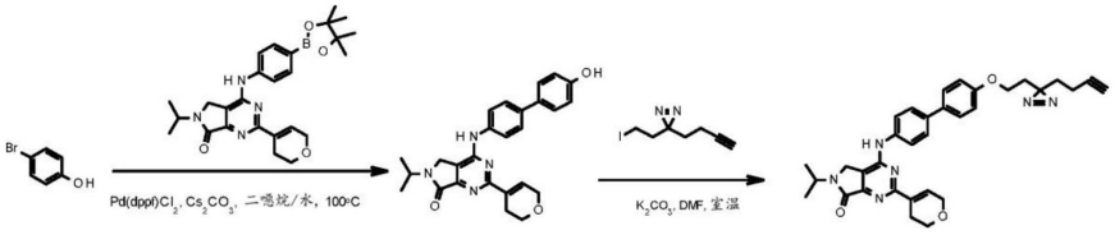
[0596] 在0℃,将NaH(31.2mg,0.78mmol)添加到在DMF(2mL)中的1H-咪唑(53mg,0.78mmol)和2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(100mg,0.26mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续14小时。粗制产物通过制备型HPLC柱来纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,19x 250mm,10μm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:乙腈;流量:25mL/min;梯度洗脱,在254/220nm处检测。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(10.0mg,9%)。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ1.28(d,J=6.8Hz,7H),1.31-1.51(m,4H),1.72(d,J=12.5Hz,1H),1.83(d,J=9.0Hz,4H),2.51(s,1H),4.41-4.52(m,3H),7.13(d,J=1.2Hz,1H),7.28-7.36(m,2H),7.65-7.72(m,2H),7.86(t,J=1.4,1.4Hz,1H),8.47(d,J=1.1Hz,1H),9.91(s,1H)。ES^+m/z[M+H]$^+$:417,HPLC t_R=1.655min(99.3%)。

[0597] 实施例80:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

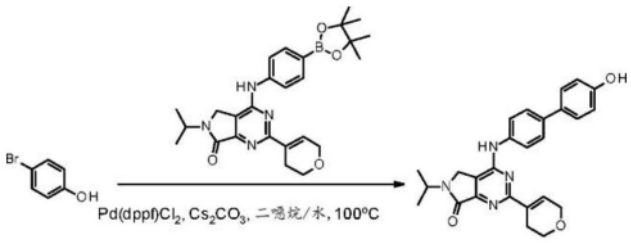
[0598] 

[0599] 在室温在氮气下,将Pd(dppf)Cl_2(30.7mg,0.04mmol)添加到在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(200mg,0.42mmol)、1-溴-2-甲苯(108mg,0.63mmol)和Cs_2CO_3(274mg,0.84mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续2小时。通过在真空下蒸馏去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供黄色油。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(25.0mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.28(d,J=6.7Hz,6H),2.29(s,3H),2.62(s,2H),3.83(t,J=5.4,5.4Hz,2H),4.32(q,J=2.8,2.8,2.8Hz,2H),4.38-4.58(m,3H),7.19(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.34(m,4H),7.34-7.42(m,2H),7.90-7.97(m,2H),9.59(s,1H)。ES^+m/z[M+H]$^+$:441,HPLC t_R=1.796min(98.6%)。

[0600] 实施例81:4-((4′-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

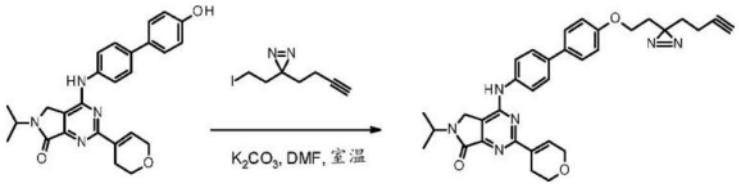
[0601] 

[0602] 实施例81,步骤1:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0603] 

[0604] 在室温在氮气下,将Pd(dppf)Cl_2(100mg,0.14mmol)添加到在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(650mg,1.36mmol)、4-溴苯酚(283mg,1.64mmol)和Cs_2CO_3(889mg,2.73mmol)。将所得到的混合物在100℃在氮气下搅拌持续2.5小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(210mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.28(d,J=6.7Hz,6H),2.62(s,2H),3.84(t,J=5.4Hz,2H),3.94(s,2H),4.33(d,J=2.8Hz,2H),4.44(m,1H),6.84(d,J=8.7Hz,2H),7.19(d,J=2.7Hz,1H),7.49-7.56(m,2H),7.62(d,J=8.7Hz,2H),7.87-7.93(m,2H),9.50(s,1H),9.54(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:443;HPLC t_R=1.175min(95.4%)。

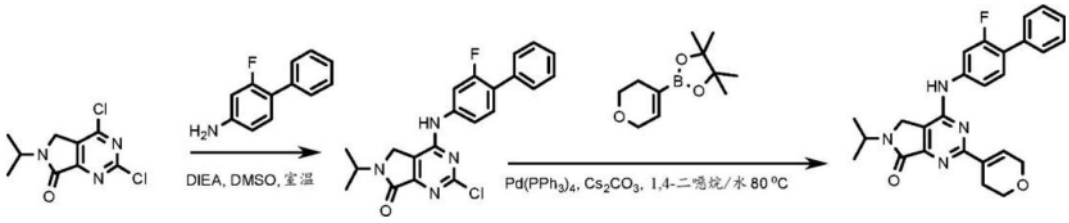
[0605] 实施例81,步骤2:4-((4′-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0606] 

[0607] 在室温在空气下,将3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-二吖丙因(188mg,0.76mmol)添加到在DMF(2mL)中的K_2CO_3(105mg,0.76mmol)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(168mg,0.38mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌过夜。在减压下去除溶剂。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在石油醚中的0%至30% EtOAc。将纯级分蒸发至干燥,以提供粗制产物。粗制产物通过制备型HPLC柱来纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,19x 250mm,10μm;流动相A:水(10mM甲酸铵),流动相B:乙腈;流量:25mL/min;梯度洗脱,在254/220nm处检测。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的4-((4'-

(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(6.2mg,2.9%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ1.38(d,J=6.7Hz,6H),1.73(t,J=7.5Hz,2H),1.91(t,J=6.0Hz,2H),2.05-2.15(m,2H),2.30(t,J=2.7Hz,1H),2.73(s,2H),3.86-3.96(m,4H),4.34-4.47(m,4H),4.53-4.66(m,1H),6.98(d,J=8.7Hz,2H),7.27(s,1H),7.57(dd,J=8.6,7.0Hz,4H),7.87(d,J=8.5Hz,2H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:563,HPLC t_R=3.053min(95.9%)。

[0608] 实施例82:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

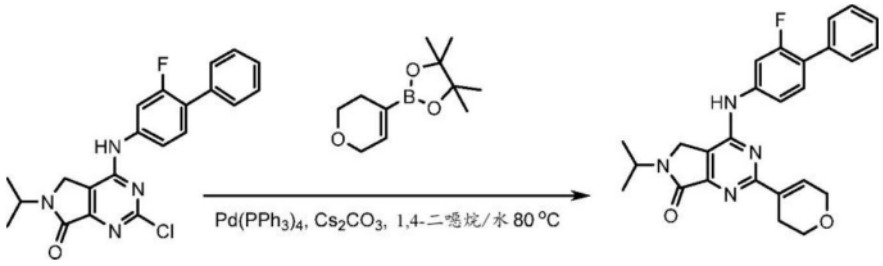
[0609] 

[0610] 实施例82,步骤1:2-氯-4-((2-氟-[1,1′-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0611] 

[0612] 将DIEA(0.426mL,2.44mmol)添加到在DMSO(2mL)中的2-氟-[1,1′-联苯]-4-胺(228mg,1.22mmol)和2,4-二氯-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(300mg,1.22mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16小时。粗制产物通过C18-快速色谱法纯化,洗脱梯度为在水(0.1%甲酸)中的90%至100% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的2-氯-4-((2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(150mg,31.0%)。m/z(ES+),[M+H]$^+$=397;HPLC t_R=1.402min。

[0613] 实施例82,步骤2:2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮

[0614] 

[0615] 在室温在氮气下,将Pd(PPh$_3$)$_4$(43.7mg,0.04mmol)添加到在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(95mg,0.45mmol)、2-氯-4-((2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(150mg,0.38mmol)和Cs_2CO_3(246mg,0.76mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续3小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。

将纯级分蒸发至干燥,以提供黄色固体。粗制产物通过制备型HPLC纯化:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5μm,50mm直径,150mm长度,使用水(含0.1%甲酸)和乙腈的降低极性的混合物作为洗脱剂。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-((2-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-6-异丙基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(20.0mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.28(d,J=6.7Hz,6H),2.64(s,2H),3.85(t,J=5.4Hz,2H),4.34(d,J=3.0Hz,2H),4.47(d,J=6.1Hz,3H),7.20(s,1H),7.34-7.43(m,1H),7.48(dd,J=8.4,6.9Hz,2H),7.53-7.62(m,3H),7.73(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),8.02(dd,J=14.0,2.1Hz,1H),9.79(s,1H)。ES^{+}m/z[M+H]$^{+}$:445,HPLC t_R=2.977min(98.6%)。

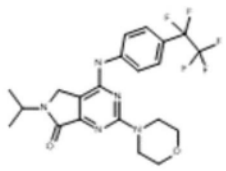
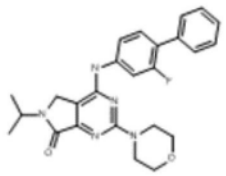
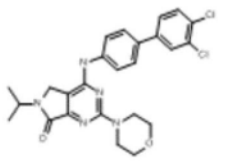
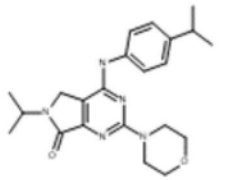
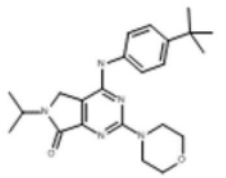
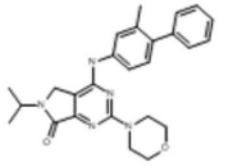
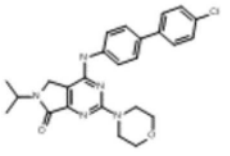
[0616] 表6中的实施例是通过与上文描述的程序类似的程序制备的。

[0617] 表6:

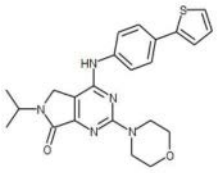
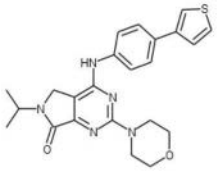
[0618]

实施例	名称	结构	m/z (ES+), $[M+H]^+$

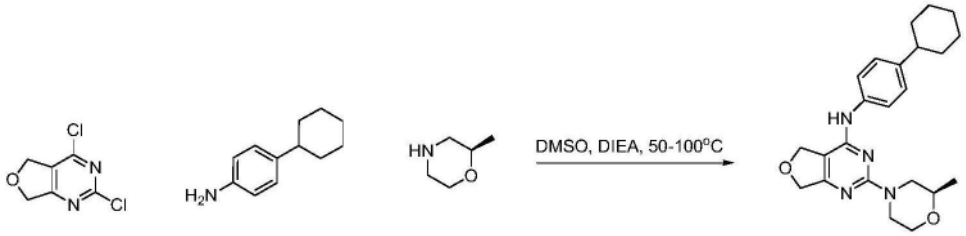
[0619]

83	2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		472
84	4-[(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		448
85	4-[(3',4'-二氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		498
86	2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		396
87	4-[(4-叔丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		410
88	4-[(2-甲基[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		444
89	4-[(4'-氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		464

[0620]

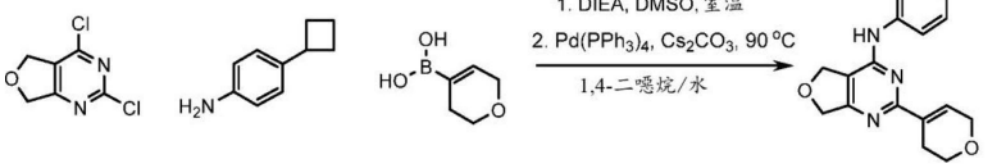
113	2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		436
114	2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-3-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮		436

[0621] 实施例90:(R)-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0622] 

[0623] 在室温,将4-环己基苯胺(0.918g,5.24mmol)添加到在DMSO(15mL)中的2,4-二氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶(1g,5.24mmol)和DIEA(2.74mL,15.71mmol)。将所得到的混合物在50℃搅拌持续7小时。将(R)-2-甲基吗啉(0.635g,6.28mmol)添加到以上混合物,并且在100℃搅拌持续16小时。反应混合物通过C18-快速色谱法纯化,洗脱梯度为在水(0.1%FA)中的10%至85% MeCN。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的(R)-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.932g,45.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.13(d,J=6.1Hz,3H),1.18-1.25(m,1H),1.27-1.44(m,4H),1.70(d,J=12.7Hz,1H),1.78(d,J=9.7Hz,4H),2.42-2.46(m,1H),2.57(dd,J=13.0,10.3Hz,1H),2.90(td,J=12.4,3.5Hz,1H),3.37-3.56(m,2H),3.86(dd,J=11.3,3.2Hz,1H),4.30(d,J=13.2Hz,1H),4.38(d,J=12.6Hz,1H),4.68(t,J=2.3Hz,2H),4.87(t,J=2.4Hz,2H),7.12-7.19(m,2H),7.52-7.60(m,2H),8.76(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:395,HPLC t_R=1.78min(99.6%)。

[0624] 实施例91:N-(4-环丁基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0625] 

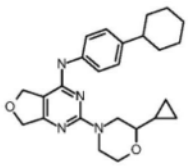
[0626] 在室温,将DIEA(0.069mL,0.39mmol)添加到在DMSO(2mL)中的2,4-二氯-5,7-二氢

呋喃并[3,4-d]嘧啶(50mg,0.26mmol)和4-环丁基苯胺(38.5mg,0.26mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16小时。将反应混合物用水(50mL)猝灭,用EtOAc(2×25mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供粗制的中间体。在25℃在氮气下,将$Pd(PPh_3)_4$(30.2mg,0.03mmol)添加到在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.4mL)中的Cs_2CO_3(171mg,0.52mmol)、(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)硼酸(50.2mg,0.39mmol)和粗制的中间体。将所得到的混合物在90℃搅拌持续3小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发以提供粗制产物。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为淡黄色固体的N-(4-环丁基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺(40.0mg,43.7%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.75-1.87(m,1H),1.88-2.02(m,1H),2.02-2.16(m,2H),2.28(qt,J=7.8,2.4Hz,2H),2.55(s,2H),3.49(p,J=8.8Hz,1H),3.80(t,J=5.4Hz,2H),4.29(q,J=2.8Hz,2H),4.85(t,J=2.5Hz,2H),5.01(t,J=2.5Hz,2H),7.06-7.12(m,1H),7.17-7.25(m,2H),7.65-7.73(m,2H),9.03(s,1H)。ES^+m/z$[M+H]^+$:350,HPLC t_R=1.72min(98.4%)。

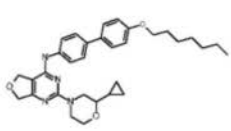
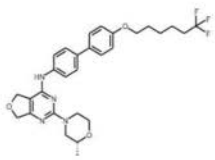
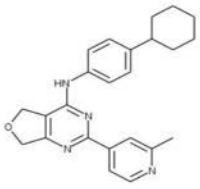
[0627] 表7中的化合物以类似于实施例91和以上实施例的方式使用适当的中间体制备。

[0628] 表7:

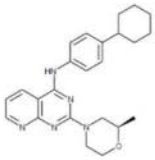
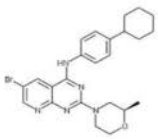
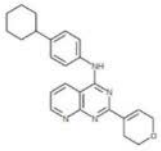
[0629]

实施例	名称	结构	分析数据
92	N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.20 – 0.27 (m, 1H), 0.28 – 0.37 (m, 1H), 0.45 – 0.52 (m, 2H), 0.83 – 0.92 (m, 1H), 1.21 – 1.26 (m,1H), 1.35 (q, J = 13.0, 14.4 Hz, 4H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.43 – 2.47 (m, 1H), 2.67 – 2.82 (m, 2H), 2.87 – 2.99 (m, 1H), 3.34 – 3.45 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.11 – 7.18 (m, 2H), 7.51 – 7.59 (m, 2H), 8.78 (s,

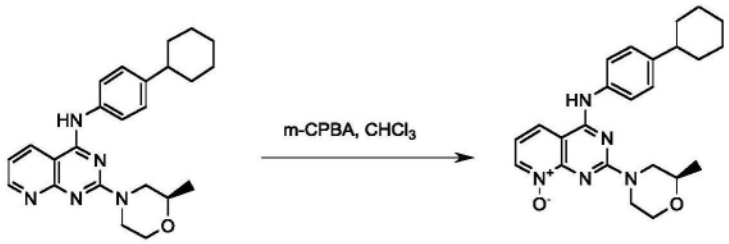
[0630]

			1H). ES^+ m/z $[M + H]^+$: 421, HPLC t_R = 2.18 min (97.8%).
93	2-(2-环丙基吗啉-4-基)-N-[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.25 – 0.36 (m, 2H), 0.45 – 0.55 (m, 2H), 0.84 – 0.94 (m, 4H), 1.22 – 1.51 (m, 8H), 1.67 – 1.78 (m, 2H), 2.71 – 2.86 (m, 2H), 2.91 – 3.02 (m, 1H), 3.36 – 3.47 (m, 1H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.74 (m, 2H), 4.94 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.95 – 7.03 (m, 2H), 7.53 – 7.62 (m, 4H), 7.70 – 7.78 (m, 2H), 8.93 (s, 1H). ES^+ m/z $[M + H]^+$: 529, HPLC t_R = 1.26 min (98.4%).
94	2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-N-{4′-[(6,6,6-三氟己基)氧基][1,1′-联苯]-4-基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺		^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.52 (q, J = 3.4, 4.8 Hz, 4H), 1.74 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (dt, J = 7.6, 11.5 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.98 (m, 1H), 3.40 – 3.54 (m, 2H), 3.75 – 4.03 (m, 3H), 4.35 (dd, J = 13.1, 22.2 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.92 – 7.02 (m, 2H), 7.51 – 7.61 (m, 4H), 7.67 – 7.76 (m, 2H), 8.90 (s, 1H). ES^+ m/z $[M + H]^+$: 543, HPLC t_R = 1.92 min (98.5%).
95	N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.18 – 1.31 (m, 1H), 1.32 – 1.51 (m, 4H), 1.68 – 1.76 (m, 1H), 1.77 – 1.86 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 4.94 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.66 – 7.73 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H). ES+ m/z $[M + H]^+$: 387, HPLC t_R = 1.71 min (99.4%)

[0631]

96	N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.31 – 1.49 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.94 – 3.06 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.2, 9.4 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 34.4, 12.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.28 (m, 2H), 7.67 – 7.73 (m, 2H), 8.66 – 8.76 (m, 2H), 9.70 (s, 1H). ES$^+$ m/z [M + H]$^+$: 404, HPLC t_R = 1.35 min (99.4%).
97	6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.30 – 1.49 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.43 – 3.54 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.52 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H). ES$^+$ m/z [M + H]$^+$: 482, HPLC t_R = 1.92 min (99.9%).
98	N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.22-1.49 (m, 5H), 1.63 – 1.87 (m, 5H), 2.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 3.81 (t, J=5.4, 5.4 Hz, 2H), 4.28 – 4.37 (m, 2H), 7.16 – 7.30 (m, 3H), 7.56 (dd, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.86 (m, 2H), 8.94 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.99 (dd, J=4.4, 1.8 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H). ES$^+$ m/z [M + H]$^+$: 387, HPLC t_R = 1.74 min (99.0%).

[0632] 实施例99:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶8-氧化物

[0633] 

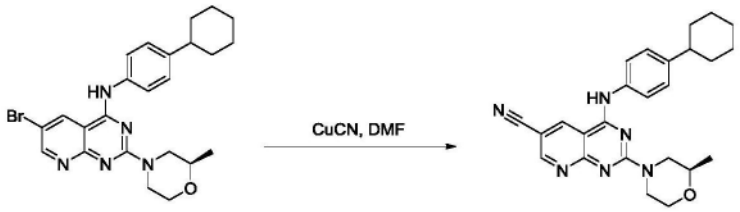
[0634] 在室温在氮气下,将m-CPBA(222mg,1.29mmol)添加到在$CHCl_3$(3mL)中的(R)-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(130mg,0.32mmol)。将所得到的混合物在60℃搅拌持续5小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至6% MeOH。将纯级分蒸发,以提供黄色液体。粗制产物通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶8-氧化物(11.0mg,8%)。^1H NMR(400MHz,MeOD)δ1.15-1.39(m,5H),1.44-1.57(m,4H),1.80(d,J=12.6Hz,1H),1.90(d,J=8.3Hz,4H),2.56(s,1H),2.76(dd,J=13.4,10.3Hz,1H),3.11(d,J=11.3Hz,1H),3.60(s,2H),3.97(d,J=11.0Hz,1H),4.61(s,1H),4.88-5.10(m,1H),7.14(dd,J=8.2,6.3Hz,1H),7.28(d,J=8.5Hz,2H),7.61(d,J=8.4Hz,2H),8.33-8.39(m,1H),8.59(dd,J=6.4,1.3Hz,1H)。ES^+m/z$[M+H]^+$:420,HPLC t_R=1.73min(99.4%)。

[0635] 实施例100:(R)-N-(4-环己基苯基)-6-乙基-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0636] 

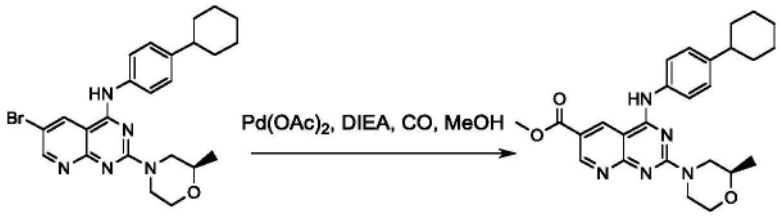
[0637] 在室温在氮气下,将二乙基锌(0.118mL,0.41mmol)添加到在二噁烷(2mL)中的(R)-6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.41mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(303mg,0.41mmol)。将所得到的溶液在70℃搅拌持续5小时。将反应混合物添加到硅胶柱,并且用在DCM中的0%-10% MeOH洗脱,以给出作为黄色固体的粗制产物。粗品通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的(R)-N-(4-环己基苯基)-6-乙基-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(50.0mg,28%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.16(d,J=6.2Hz,3H),1.21-1.29(m,2H),1.26-1.49(m,6H),1.71(d,J=12.4Hz,1H),1.81(d,J=8.8Hz,4H),2.43-2.50(m,1H),2.60-2.76(m,3H),2.92-3.04(m,1H),3.43-3.56(m,2H),3.90(dd,J=11.5,3.0Hz,1H),4.47(d,J=13.0Hz,1H),4.56(d,J=13.1Hz,1H),7.21-7.28(m,2H),7.66-7.73(m,2H),8.55(d,J=2.4Hz,1H),8.64(d,J=2.3Hz,1H),9.65(s,1H)。ES^+m/z$[M+H]^+$:432,HPLC t_R=1.70min(99.9%)。

[0638] 实施例101:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈

[0639] 

[0640] 在室温在氮气下,将氰化铜(111mg,1.24mmol)添加到在DMF(2mL)中的(R)-6-溴-N-(4-环己基-苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.41mmol)。将所得到的混合物在150℃搅拌持续6小时。将反应混合物添加到硅胶柱,并且用在DCM中的0%-10%MeOH洗脱,以给出作为黄色固体的粗制产物。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(80mg,45.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.07-1.30(m,4H),1.30-1.61(m,4H),1.72(d,J=12.4Hz,1H),1.81(d,J=9.3Hz,4H),2.34-2.52(m,1H),2.73-2.87(m,1H),3.05-3.17(m,1H),3.37-3.66(m,2H),3.90-3.98(m,1H),4.32-4.77(m,2H),7.29(d,J=8.6Hz,2H),7.67(d,J=8.3Hz,2H),9.04(d,J=2.2Hz,1H),9.22(d,J=2.3Hz,1H),10.07(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:429,HPLC t_R=3.35min(98.3%)。

[0641] 实施例102:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

[0642] 

[0643] 在室温在一氧化碳(60个大气压)下,将乙酸钯(0.023g,0.10mmol)添加到在MeOH(5.0mL)和甲苯(5.00mL)中的DIEA(1.086mL,6.22mmol)、(R)-6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.0g,2.07mmol)。将所得到的溶液在100℃搅拌持续36小时。反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至5% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供黄色固体。

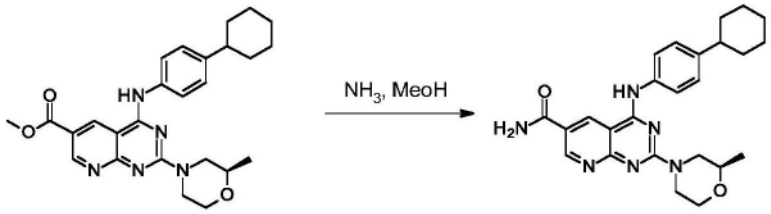
[0644] 粗制产物通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(25.0mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.08-1.30(m,4H),1.31-1.50(m,4H),1.65-1.88(m,5H),2.49-2.51(m,1H),2.70-2.77(m,1H),3.01-3.07(m,1H),3.44-3.56(m,2H),3.92(s,4H),4.38-4.79(m,2H),7.22-7.29(m,2H),7.65-7.74(m,2H),9.14(d,J=2.3Hz,1H),9.33(d,J=2.3Hz,1H),10.14(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:462,HPLC t_R=1.74min(99.8%)。

[0645] 实施例103:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

[0646] 

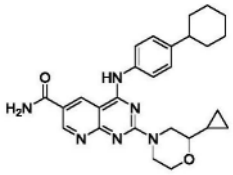
[0647] 在室温在氮气下,将(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(150mg,0.32mmol)添加到1N HCl(2mL)。将所得到的溶液在60℃搅拌持续16小时。粗制产物通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(20.00mg,34.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.16(d,J=6.2Hz,3H),1.22-1.27(m,1H),1.34-1.49(m,4H),1.64-1.89(m,5H),2.49-2.51(m,1H),2.69-2.74(m,1H),3.02-3.10(m,1H),3.44-3.54(m,2H),3.92(d,J=9.8Hz,1H),4.48-4.66(m,2H),7.25(d,J=8.5Hz,2H),7.67-7.74(m,2H),9.13(d,J=2.2Hz,1H),9.32(d,J=2.3Hz,1H),10.11(s,1H),13.16(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:448,HPLC t_R=1.74min(98.1%)。

[0648] 实施例104:(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0649] 

[0650] 在室温在氮气下,将(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(150mg,0.32mmol)添加到在MeOH(4mL)中的NH_3。将所得到的溶液在60℃搅拌持续16小时。反应粗品通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(20.0mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.10-1.27(m,4H),1.31-1.49(m,4H),1.76(dd,J=10.9,37.6Hz,5H),2.33-2.50(m,1H),2.72(d,J=11.7Hz,1H),3.01-3.06(m,1H),3.42-3.59(m,2H),3.93(s,1H),4.53(s,2H),7.25(d,J=8.5Hz,2H),7.55(s,1H),7.71(d,J=8.5Hz,2H),8.04(s,1H),9.19(dd,J=2.3,23.8Hz,2H),9.98(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:447,HPLC t_R=1.42min(99.5%)。

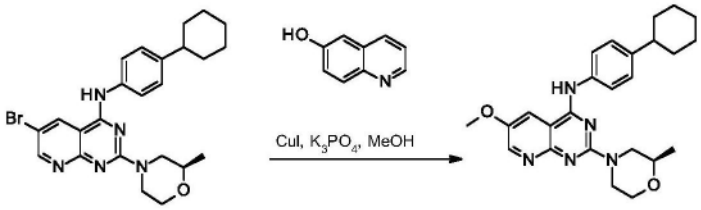
[0651] 实施例105:4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0652] 

[0653] 使用上文对于(R)-4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺描述的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ0.28(d,J=20.5Hz,2H),0.49(d,J=8.3Hz,2H),0.89(s,1H),1.30(d,J=47.9Hz,5H),1.70(d,J=12.7Hz,1H),

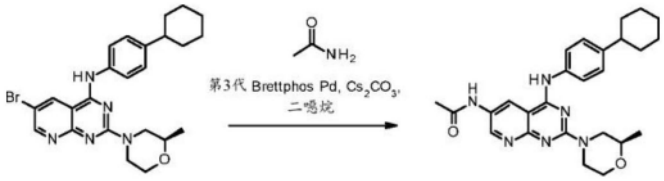
1.79(d,J＝7.9Hz,4H),2.43-2.49(m,1H),2.71(s,1H),2.85-2.93(m,1H),3.02-3.09(m,1H),3.31-3.45(m,1H),3.91(d,J＝11.4Hz,1H),4.48(s,1H),4.64(s,1H),7.22(d,J＝8.4Hz,2H),7.52(s,1H),7.68(d,J＝8.2Hz,2H),8.01(s,1H),9.13(d,J＝2.2Hz,1H),9.18(d,J＝2.3Hz,1H),9.97(s,1H)。ES^+m/z[M+H]$^+$:473,HPLC t_R＝1.66min(99.4%)。

[0654] 实施例106:(R)-N-(4-环己基苯基)-6-甲氧基-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0655] 

[0656] 在室温在氩气下,将喹啉-6-醇(60.2mg,0.41mmol)添加到在MeOH(6mL)中的(R)-6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.41mmol)、碘化亚铜(I)(3.95mg,0.02mmol)和磷酸三钾(176mg,0.83mmol)。将所得到的混合物在110℃搅拌持续24小时。将反应混合物蒸发至干燥。粗制产物通过C18-快速色谱法纯化,洗脱梯度为在水(0.1% NH_4HCO_3)中的50%至100% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供黄色液体。获得的黄色液体通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-N-(4-环己基苯基)-6-甲氧基-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10.0mg,5.5%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.16(d,J＝6.2Hz,3H),1.25(d,J＝9.7Hz,1H),1.31-1.50(m,4H),1.72(d,J＝12.5Hz,1H),1.81(d,J＝8.6Hz,4H),2.32-2.49(m,1H),2.62(dd,J＝13.1,10.4Hz,1H),2.90-3.01(m,1H),3.43-3.54(m,2H),3.91(s,4H),4.43(d,J＝13.2Hz,1H),4.51(d,J＝12.9Hz,1H),7.26(d,J＝8.6Hz,2H),7.65-7.72(m,2H),8.24(d,J＝3.1Hz,1H),8.55(d,J＝3.0Hz,1H),9.60(s,1H)。ES^+m/z[M+H]$^+$:434,HPLC t_R＝1.89min(99.6%)。

[0657] 实施例107:(R)-N-(4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙酰胺

[0658] 

[0659] 在室温在氮气下,将第3代Brettphos Pd催化剂(96mg,0.10mmol)添加到在1,4-二噁烷(5mL)中的Cs_2CO_3(675mg,2.07mmol)、乙酰胺(184mg,3.11mmol)和(R)-6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(500mg,1.04mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续5小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至10% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-N-(4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙酰胺(275mg)。获得的粗制产物(275mg)通过制备型HPLC柱来纯化:XBridge制备型OBD C18柱,19x 250mm,5μm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:乙腈;流量:25mL/min;梯度洗脱,在254/220nm处检测。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-N-(4-((4-环己基

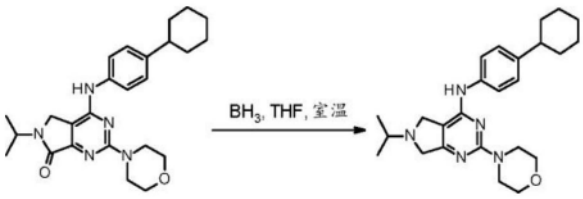
苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙酰胺(25mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.15(d,J=6.2Hz,3H),1.20-1.49(m,5H),1.76(dd,J=38.0,10.7Hz,5H),2.10(s,3H),2.49-2.51(m,1H),2.64(dd,J=13.3,10.4Hz,1H),2.91-3.02(m,1H),3.48(dd,J=12.0,9.3Hz,2H),3.85-3.93(m,1H),4.49(dd,J=33.9,13.2Hz,2H),7.19-7.26(m,2H),7.63-7.71(m,2H),8.68(d,J=2.6Hz,1H),8.84(d,J=2.7Hz,1H),9.76(s,1H),10.14(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:461,HPLC t_R=1.59min(97.7%)。

[0660] 实施例108:(R)-N4-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,6-二胺

[0661] 

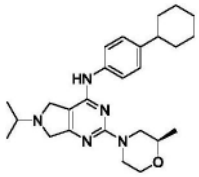
[0662] 在室温,将(R)-N-(4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙酰胺(100mg,0.22mmol)添加到1N HCl水溶液(1mL)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续16小时。粗制产物通过制备型HPLC条件B纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为黄色固体的(R)-N4-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,6-二胺(35.0mg,38.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.15(d,J=6.2Hz,3H),1.24(s,1H),1.30-1.49(m,4H),1.71(d,J=12.6Hz,1H),1.80(d,J=9.6Hz,4H),2.46-2.51(m,1H),2.57(dd,J=13.0,10.3Hz,1H),2.85-2.97(m,1H),3.43-3.56(m,2H),3.89(dd,J=11.3,3.1Hz,1H),4.37(d,J=13.0Hz,1H),4.46(d,J=12.9Hz,1H),5.25(s,2H),7.21(d,J=8.5Hz,2H),7.67-7.74(m,3H),8.34(d,J=2.8Hz,1H),9.42(s,1H)。ES$^+$m/z[M+H]$^+$:419,HPLC t_R=2.30min(99.8%)。

[0663] 实施例109:N-(4-环己基苯基)-6-异丙基-2-吗啉代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0664] 

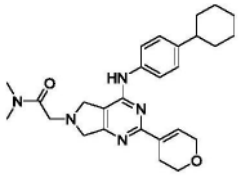
[0665] 在室温在氮气下,将硼烷-THF复合物(3mL,3.00mmol)逐滴添加到在THF(3mL)中的4-((4-环己基苯基)氨基)-6-异丙基-2-吗啉代-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮(120mg,0.28mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续18小时。将反应混合物用MeOH(5mL)猝灭,并且在减压下去除溶剂。粗制产物通过制备型HPLC条件A纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的N-(4-环己基苯基)-6-异丙基-2-吗啉代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺甲酸盐(37.0mg,29.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.10(d,J=6.2Hz,6H),1.19-1.30(m,1H),1.31-1.44(m,4H),1.70(d,J=12.8Hz,1H),1.78(d,J=10.0Hz,4H),2.41-2.46(m,1H),2.72(q,J=6.2Hz,1H),3.57-3.69(m,10H),3.75(d,J=2.2Hz,2H),7.11-7.17(m,2H),7.55-7.63(m,2H),8.20(s,1H),8.56(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:422,HPLC t_R=2.30min(98.2%)。

[0666] 实施例110:(R)-N-(4-环己基苯基)-6-异丙基-2-(2-甲基吗啉代)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

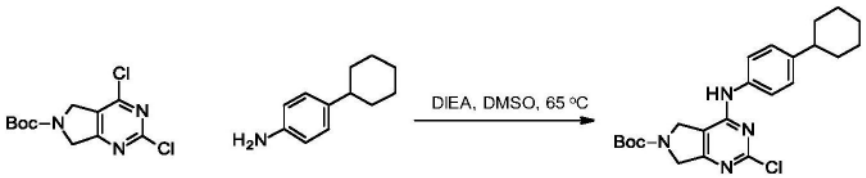
[0667] 

[0668] (R)-N-(4-环己基苯基)-6-异丙基-2-(2-甲基吗啉代)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺甲酸盐使用对于N-(4-环己基苯基)-6-异丙基-2-吗啉代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺描述的方法来制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.12(dd,J=6.2,16.1Hz,9H),1.19-1.29(m,1H),1.35-1.40(m,4H),1.70(d,J=12.8Hz,1H),1.78(d,J=9.8Hz,4H),2.65-2.76(m,1H),2.87(t,J=12.2Hz,1H),3.41-3.56(m,3H),3.70(d,J=35.7Hz,5H),3.87(d,J=11.3Hz,1H),4.32(dd,J=12.9,32.2Hz,2H),7.14(d,J=8.3Hz,2H),7.59(d,J=8.3Hz,2H),8.23(s,1H),8.56(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:436,HPLC t_R=1.47min(99.0%)。

[0669] 实施例111:2-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基}-N,N-二甲基乙酰胺

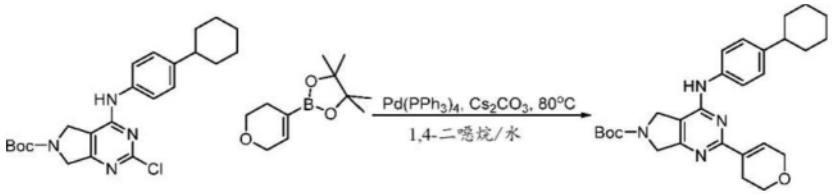
[0670] 

[0671] 实施例111,步骤1:2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯

[0672] 

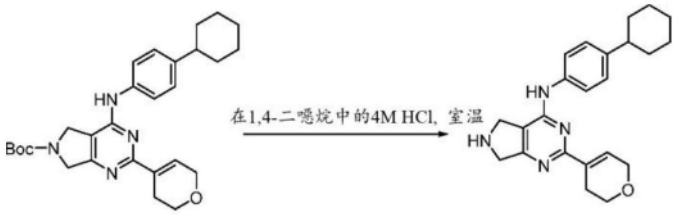
[0673] 将4-环己基苯胺(3.02g,17.23mmol)添加到在DMSO(25mL)中的DIEA(3.61mL,20.68mmol)和2,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(5g,17.23mmol)。将所得到的混合物在65℃搅拌持续16小时。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至20% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(7.78g,105%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.20-1.26(m,1H),1.26-1.41(m,4H),1.47(d,J=4.7Hz,9H),1.71(d,J=12.9Hz,1H),1.80(d,J=9.8Hz,4H),2.50-2.51(m,1H),4.39-4.49(m,4H),7.22(d,J=8.3Hz,2H),7.52(t,J=8.1Hz,2H),9.49(d,J=12.3Hz,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:429,HPLC t_R=1.71min(96.7%)。

[0674] 实施例111,步骤2:4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯

[0675] 

[0676] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(1.347g,1.17mmol)添加到在水(10mL)和1,4-二噁烷(50mL)中的Cs_2CO_3(7.60g,23.31mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.69g,12.82mmol)和2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(5g,11.66mmol)。将所得到的混合物在80℃搅拌持续14小时。将反应混合物浓缩并用EtOAc(100mL)稀释,并且用水(2×100mL)和饱和盐水(75mL)依次洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,以提供粗制产物。粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为在DCM中的0%至20% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(6.62g,119%)。ES+m/z[M+H]$^+$:477,HPLC t_R=1.42min(92.7%)。

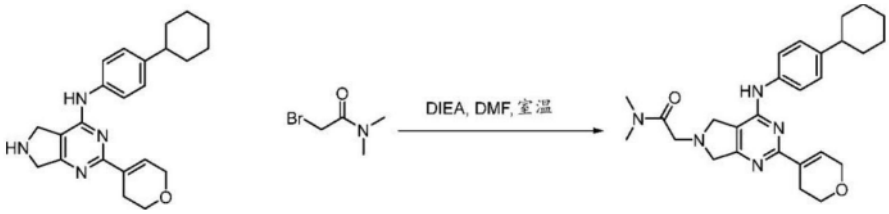
[0677] 实施例111,步骤3:N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0678] 

[0679] 将4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(6.622g,13.89mmol)添加到在1,4-二噁烷(4M,20mL)中的HCl。将所得到的混合物在室温搅拌持续4小时。

[0680] 将混合物过滤以提供作为白色固体的N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(3.69g,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.14-1.29(m,1H),1.32-1.43(m,4H),1.70(d,J=12.6Hz,1H),1.79(d,J=9.3Hz,4H),2.38-2.49(m,1H),2.49-2.56(m,3H),3.36(s,1H),3.78(t,J=5.5Hz,2H),4.27(q,J=2.8Hz,2H),4.42(d,J=10.2Hz,2H),4.51(s,2H),7.05(s,1H),7.16(d,J=8.2Hz,2H),7.65-7.73(m,2H),8.96(d,J=7.0Hz,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:377,HPLC t_R=1.18min(95.1%)。

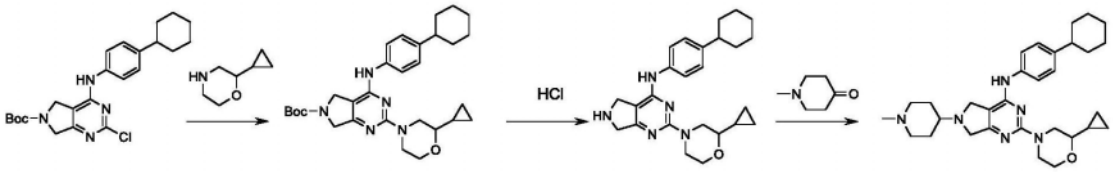
[0681] 实施例111,步骤4:2-(4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0682] 

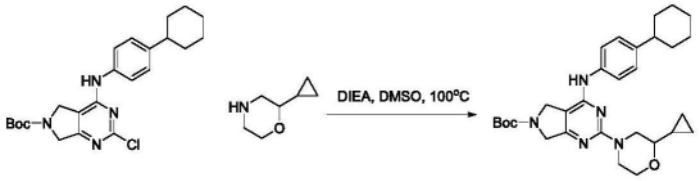
[0683] 在室温,将2-溴-N,N-二甲基乙酰胺(88mg,0.53mmol)添加到在DMF(2mL)中的N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.53mmol)和DIEA(0.278mL,1.59mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16小

时。反应混合物通过制备型HPLC纯化:柱XBridge Shield RP18 OBD柱,19x 250mm,10μm;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:乙腈;流量:25mL/min;梯度洗脱,在254/220nm处检测。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为淡黄色固体的2-(4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-N,N-二甲基乙酰胺甲酸盐(13.0mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.19-1.27(m,1H),1.32-1.47(m,4H),1.71(d,J=12.6Hz,1H),1.79(d,J=9.8Hz,4H),2.49-2.50(m,2H),2.85(s,3H),3.01(s,3H),3.63(s,2H),3.80(t,J=5.4Hz,2H),3.94(s,2H),4.00(d,J=2.7Hz,2H),4.28(d,J=3.0Hz,2H),7.04(s,1H),7.13-7.20(m,2H),7.65-7.72(m,2H),8.29(s,1H),8.78(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:462,HPLC t_R=2.34min(96.0%)。

[0684] 实施例112:N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

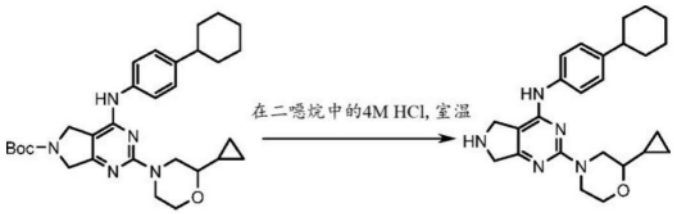
[0685] 

[0686] 实施例112,步骤1:4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯

[0687] 

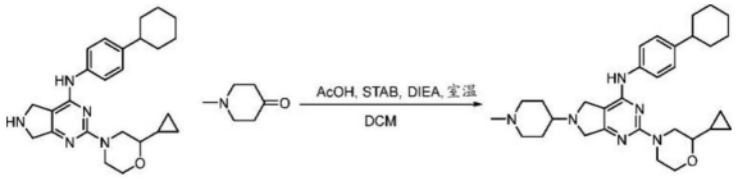
[0688] 在室温,将2-环丙基吗啉(178mg,1.40mmol)添加到在DMSO(3mL)中的2-氯-4-((4-环己基苯基)氨基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(600mg,1.40mmol)和DIEA(0.489mL,2.80mmol)。将所得到的混合物在100℃搅拌持续16小时。粗制产物通过C18-快速色谱法纯化,洗脱梯度为在水(0.1% NH_4HCO_3)中的80%至100% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(625mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ0.29(dd,J=4.6,9.6Hz,1H),0.35-0.44(m,1H),0.49-0.63(m,2H),0.84-0.96(m,1H),1.31(d,J=7.9Hz,2H),1.37-1.50(m,4H),1.54(s,9H),1.77(d,J=12.7Hz,1H),1.87(d,J=8.7Hz,4H),2.49(s,1H),2.73(ddd,J=2.3,8.1,10.4Hz,1H),2.83(dd,J=10.4,12.9Hz,1H),3.00(ddd,J=3.5,11.7,13.3Hz,1H),3.52(td,J=2.8,11.6Hz,1H),3.90-3.98(m,1H),4.30-4.39(m,3H),4.41(t,J=2.2Hz,1H),4.46(d,J=2.2Hz,1H),4.51-4.59(m,1H),7.15(dd,J=1.9,8.6Hz,2H),7.49-7.56(m,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:520,HPLC t_R=1.79min(97.8%)。

[0689] 实施例112,步骤2:N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0690] 

[0691] 在室温,将4-((4-环己基苯基)氨基)-2-(2-环丙基吗啉代)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(615mg,1.18mmol)添加在于1,4-二噁烷(8mL)中的HCl中。将所得到的混合物在室温搅拌持续1小时。反应混合物通过EA过滤,以提供作为黄色固体的N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(510mg,103%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ0.24-0.28(m,1H),0.28-0.37(m,1H),0.43-0.53(m,2H),0.82-0.95(m,1H),1.22-1.27(m,1H),1.30-1.47(m,4H),1.67-1.75(m,1H),1.79(d,J=9.2Hz,4H),2.76(t,J=9.7Hz,1H),2.90(dd,J=10.4,13.1Hz,1H),3.07(t,J=12.1Hz,1H),3.42(td,J=2.7,11.6Hz,1H),3.57(s,1H),3.91(dd,J=3.1,11.4Hz,1H),4.23-4.52(m,6H),7.18-7.24(m,2H),7.54-7.61(m,2H),9.72(s,1H),10.14(s,2H)。ES+m/z[M+H]$^+$:420,HPLC t_R=1.14min(99.8%)。

[0692] 实施例112,步骤3:N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0693] 

[0694] 在室温,将AcOH(0.126mL,2.19mmol)添加到在DCM(3mL)中的N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(100mg,0.22mmol)、1-甲基哌啶-4-酮(74.4mg,0.66mmol)和DIEA(0.115mL,0.66mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续30min。在室温,将三乙酰氧基硼氢化钠(139mg,0.66mmol)添加到以上混合物。将所得到的混合物在室温搅拌持续16小时。在减压下去除溶剂。将粗制产物溶解在MeOH(5mL)中。粗制产物通过C18-快速色谱法纯化,洗脱梯度为在水(0.1% NH_4HCO_3)中的90%至100% MeOH。将纯级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的产物。获得的产物通过制备型HPLC纯化:Kinetex EVO C18柱,30×150,5μm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度洗脱,在254/220nm处检测。将含有期望化合物的级分蒸发至干燥,以提供作为白色固体的N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉代)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺(32.5mg,28.7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ0.19-0.37(m,2H),0.45-0.52(m,2H),0.87(s,1H),1.23(s,1H),1.27-1.53(m,6H),1.63-1.86(m,7H),1.95(t,J=10.9Hz,2H),2.15(s,3H),2.38(m,2H),2.69-2.76(m,4H),2.84-2.94(m,1H),3.33-3.43(m,1H),3.64(s,2H),3.73(s,2H),3.87(d,J=11.9Hz,1H),4.24(d,J=13.0Hz,1H),4.44(d,J=10.1Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=8.5Hz,2H),8.56(s,1H)。ES+m/z[M+H]$^+$:517,HPLC t_R=1.05min(97.4%)。

[0695] 生物测定

[0696] 基于铊转运FLIPR的测定被用于测量化合物活化KCC2的能力。在表达KCC2的细胞

内通过测量KCC2依赖的Tl^+流入(influx)来评估KCC2活性。测定方案是基于由Delpire等人(Proc Natl Acad Sci USA.2009年3月31日;106(13):5383-5388)和Zhang等人(Journal of Biomolecular Screening 15(2):2010)描述的那些。

[0697] 表达KCC2的HEK细胞的制备

[0698] KCC2通过GeneArt基于Uniprot序列Q9H2X9被合成和密码子优化。将最终序列亚克隆到pcDNA3.1中。

[0699] HEK293细胞在37℃生长在10层细胞堆(cell stack)中,5%CO_2,在DMEM,10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺中。通过去除介质并用100ml的PBS洗涤细胞堆来使细胞分离。去除PBS,并且添加100ml的1x TrypLE,并将细胞堆返回到37℃持续5min。分离的细胞然后在Vi细胞计数器中计数,并在Solval Legend离心机中以1250rpm旋转持续10min。将细胞在Maxcyte电穿孔缓冲液中以4x最终浓度稀释并且如之前那样旋转。将细胞沉淀物以1×10^8个细胞每ml重悬,并且在Maxcyte STX机上经由HEK293程序以200μg/ml的质粒DNA在Maxcyte Cl 2.2袋中电穿孔。然后,允许细胞恢复持续30min,之后添加到500ml的PBS并然后在Vi细胞上再次计数。然后将细胞在planer受控速率冷冻机中在90%完全培养基、10% DMSO中冷冻。

[0700] 用于KCC2铊测定的程序

[0701] 除非另有说明,否则所有试剂都使用Mulitdrop Combi分配。所有FluXOR Invitrogen适当缓冲组合物在下表中提及。

[0702] 以3.33×10^5个细胞/ml的密度在完全培养基(DMEM,Sigma,D6546,10%胎牛血清和1%谷氨酰胺)中收获HEK293 KCC2细胞并且每孔30μL接种到384孔PDL包覆的黑色透明板(Corning,354663)中。使细胞在室温持续20min以沉降,然后在37℃、5% CO_2孵育持续48h。在孵育后,使用Biotek细胞清洗器在HBSS(Sigma,H6648)中执行三个清洗步骤,其中最终抽吸在每个孔中留下20μL HBSS残余物体积。然后,进一步添加20μL每孔的铊负载染料(1h,室温,避光)。使用FLIPR TETRA添加5μL的测试化合物(100μM最高浓度,1:2稀释,12点曲线),并在室温在黑暗中孵育持续90min。在化合物孵育后,铊通量响应在FLIPR TETRA(例如,515-575nm)上读取,由FLIPR TETRA向每个孔中分配5μL刺激缓冲液来启动。每1秒测量一次记录,持续120秒。在120s的铊通量用于确定EC_{50}。

[0703] 用于KCC2测定的试剂:

[0704] 测定缓冲液

[0705] 对于100mL

[0706]

材料/试剂	详细信息	来源
试剂盒测定缓冲液(10 x; 组分 B)	10 ml	Life Tech (F10017)
去离子水	86 ml	介质制备
HEPES (1M)	2 ml	Sigma (H0887)
Ouabain (在去离子水中的 10 mM)	200μL (注 TH-4)	Sigma (O3125)

[0707] 使用NaOH将pH调节至7.4

[0708] 加载缓冲液

[0709] 对于10mL

[0710]

材料/试剂	详细信息	来源
FluxOR 染料(组分 A)	10μL	Life Tech (F10017)

[0711]

测定缓冲液	9 ml	同上
后降抑制器(Back drop suppressor)	1 ml	Life Tech (B10512)
布美他尼(在 DMSO 中的 100 mM)	2μl	Sigma (B3023)

[0712] 加载缓冲液必须在测定当天保持新鲜。

[0713] 化合物缓冲液:每10ml具有1μL布美他尼的测定缓冲液。

[0714] 刺激缓冲液

[0715] 对于10mL

[0716]

材料/试剂	详细信息	来源
FluxOR无氯缓冲液(组分E)	1.5ml	Life Tech(F10017)
去离子水	6ml	介质制备
K^+ (K_2SO_4) 溶液(组分F)	2ml	Life Tech(F10017)
Tl+(Tl_2SO_4) 溶液(组分G)	0.5ml	Life Tech(F10017)
布美他尼(在DMSO中的100mM)	1μl	Sigma(D129)

[0717] 在KCC2铊测定中实施例的活性。

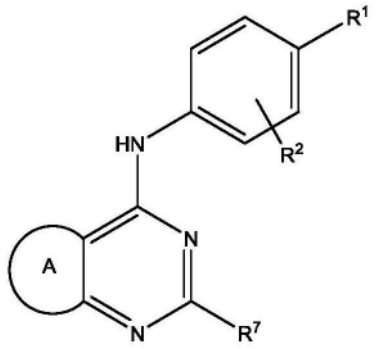
[0718] 所有化合物均示出E_{max}>140%的DMSO信号。

[0719]

实施例	活性 KCC2 EC50 (μM)
1	1.71
2	0.672
3	3.00
4	3.76
5	3.77
6	6.82
7	4.50
8	5.43
9	6.14
10	2.99
11	2.01
12	1.35
13	1.71
14	0.707
15	0.769
16	0.749
17	1.09
18	1.39
19	2.04
20	2.35
21	2.64
22	2.79
23	2.92
24	2.92
25	3.41
26	3.50
27	3.58
29	3.89
30	4.05
31	4.81
32	4.89
33	5.01
34	5.21
35	6.30
36	6.30
37	6.30
38	9.34
39	9.90
40	6.36
41	0.518
42	0.633
43	0.738
44	0.901
45	1.15
46	1.29
47	3.16
48	6.30
49	6.30
50	7.98
51	0.973
52	0.146
53	0.215
54	0.253
55	2.30
56	3.28
57	3.60
58	3.78
59	4.46
60	4.82
61	5.51
62	5.66
63	5.71
64	5.76
65	7.65
66	0.917
67	4.07
68	1.94
69	1.56
70	1.83
71	4.13
72	1.53
73	2.73
74	3.70
75	3.77
76	6.89
78	3.08
79	6.30
80	1.80
81	2.47
82	2.29
83	3.88
84	2.09
85	8.41
86	5.83
87	8.18
88	3.52
89	3.51
90	1.71
91	9.92
92	2.37
93	1.41
94	1.30
95	3.22
96	2.92
97	1.35
98	5.53
99	3.79
100	6.30
101	1.01
102	0.700
103	3.99
104	1.63
105	1.17
106	1.85
107	6.30
108	1.97
109	6.34
110	7.31
111	5.35
112	3.57
113	4.74
114	7.30

[0720] 本发明还提供了以下项目：

[0721] 1.一种式(I)的化合物：

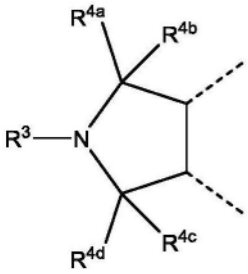
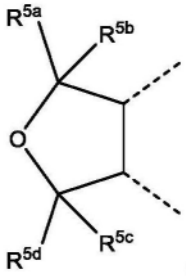
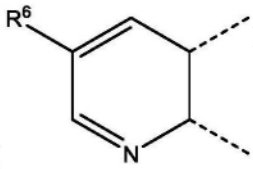
[0722] 

(I)

[0723] R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{2-6}炔基;C_{2-6}烷氧基;C_{2-6}烯氧基;C_{2-6}炔氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;6元杂芳基;和噻吩基;其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基和杂芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二吖丙因基;

[0724] R^2选自-H;-卤素;和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0725] A选自:

[0726] ; ; 和 或其N-氧化物;

[0727] R^3选自-H;-C_{1-6}烷基;-C_{2-6}烯基;-C_{2-6}炔基;-C_{3-7}环烷基;和5元或6元杂环烷基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3、-C_{1-3}烷基的基团取代,所述-C_{1-3}烷基任选地被1个或2个选自-F、-CF_3、-C(O)NR^8R^9和-NR^8R^9的取代基取代;

[0728] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0729] R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;或者R^{4c}和R^{4d}与它们被附接至的碳一起代表羰基;

[0730] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自独立地选自-H和任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;

[0731] R^6选自-H;-卤素;-NH_2;-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)O-C_{1-3}烷基;-C(O)NR^8R^9;-C(O)OH和-NHC(O)-C_{1-3}烷基;

[0732] R^7选自$NR^{10}R^{11}$;5元至7元单环杂环烷基;和5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基;并且其中当R^7是吗啉基且R^1是未被取代的苯基时,R^2不是-H;

[0733] R^8和R^9各自独立地选自-H和-C_{1-6}烷基;

[0734] R^{10}是-C_{1-6}烷基;

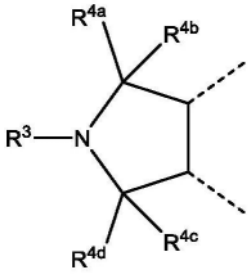
[0735] R^{11}选自:任选地被1个或2个选自-F和-C_{1-3}烷氧基的取代基取代的-C_{1-6}烷基;和-$(CH_2)_nR^{12}$;

[0736] R^{12}是5元或6元杂芳基、3元至5元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0737] m是0或1;并且

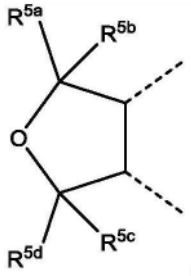
[0738] n是1、2或3。

[0739] 2.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



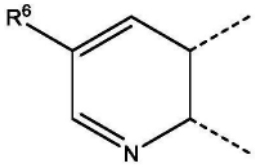
并且R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}根据项目1所定义。

[0740] 3.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



并且R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}根据项目1所定义。

[0741] 4.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



或其N-氧化物,并且R^6根据项目1所定义。

[0742] 5.根据任一前述项目所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自C_{2-6}烷基;C_{2-6}烷氧基;C_{3-7}环烷基;-O-C_{3-7}环烷基;C_{6-10}芳基;-O-$(CH_2)_m$-C_{6-10}芳基;和噻吩基,其中所述烷基、烷氧基和环烷基任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代,并且其中芳基任选地被1个或2个选自-卤素、-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基的取代基取代,其中-C_{1-3}烷基、-C_{1-8}烷氧基和-C_{2-8}炔氧基任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-NHC(O)O-C_{1-6}烷基的取代基取代,或者两个取代基与它们被附接至的碳一起形成二叮丙因基。

[0743] 6.根据任一前述项目所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1选自:-CH_2CF_3;-CF_2CF_3;丙基;丁基;戊基;丙氧基;环丁基;环己基;-O-环戊基;任选地被1个或2个选自-F、-Cl、-CH_3、-O-$(CH_2)_5C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2C(N{=}N)(CH_2)_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$、-O-$CH_2C{\equiv}CH$、-O-$(CH_2)_5CF_3$和-O-$(CH_2)_7$的取代基取代的苯基;任选地被-F取代的-O-苯基;-O-CH_2-苯基和噻吩基。

[0744] 7.根据任一前述项目所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是-H、-F或甲基。

[0745] 8.根据项目1至2和5至7中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是乙基、异丙基、丙炔基、-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$、-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$、-$CH_2C(O)N(CH_3)_2$或N-甲基哌啶。

[0746] 9.根据项目1至2和5至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}两者均是-H。

[0747] 10.根据项目1至2和5至9中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4d}和R^{4c}与它们被附接至的碳一起代表羰基。

[0748] 11.根据项目1、3和5至7中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}各自是-H。

[0749] 12.根据项目1、4和5至7中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6选自-H、-Br、-NH_2、-CN、甲氧基、乙基、-C(O)OCH_3、-C(O)NH_2、-C(O)OH和-NHC(O)CH_3。

[0750] 13.根据任一前述项目所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代:-CN;任选地被1个、2个或3个选自-F、-CF_3和-OH的取代基取代的-C_{1-6}烷基;任选地被1个、2个或3个选自-F和-CF_3的取代基取代的-C_{1-3}烷氧基;-C(O)OH;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)C_{1-6}烷基;-C_{1-3}亚烷基-NHC(O)OC_{1-6}烷基;和C_{3-5}环烷基;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成5元至7元单环杂环烷基。

[0751] 14.根据任一前述项目所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是选自吗啉基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吡咯基、硫代吗啉基和3,4-二氢-2H-吡喃基的5元至7元单环杂环烷基;选自吡啶基、二氢吡喃基、咪唑基、噁唑基和噻唑基的5元或6元单环杂芳基;其中所述杂环烷基和杂芳基任选地被1个、2个或3个选自-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、甲氧基、-CH_2CF_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-C(O)OH、-$(CH_2)_2NHC(O)CH_3$和-$CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$的基团取代;或者所述杂环烷基任选地在同一环碳上被两个取代基取代,所述两个取代基与它们被附接至的碳原子一起形成四氢吡喃基。

[0752] 15.根据项目1至12中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是$NR^{10}R^{11}$。

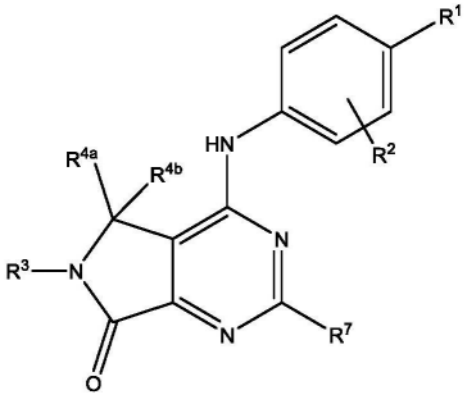
[0753] 16.根据项目1、2、4至10和12至15中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8和R^9两者均是-H或两者均是甲基。

[0754] 17.根据项目1至12、15和16中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{10}选自甲基、乙基和丙基。

[0755] 18.根据项目1至12和15至17中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{11}选自乙基、-CH_2CHF_2、丙基、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2$和-$(CH_2)_nR^{12}$。

[0756] 19.根据项目1至12和15至18中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{12}选自异噁唑基、噁二唑基、环丙基、吡嗪基、四氢呋喃基和吡啶基。

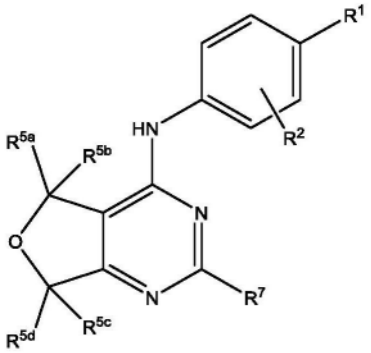
[0757] 20.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0758] 

(II)

[0759] 其中R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}和R^7根据项目1中的式(I)所定义。

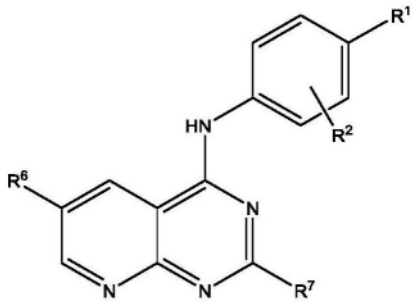
[0760] 21.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是式(III)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0761] 

(III)

[0762] 其中R^1、R^2、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}和R^7根据项目1所定义。

[0763] 22.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是式(IV)的化合物或其N-氧化物或药学上可接受的盐:

[0764] 

(IV)

[0765] 其中R^1、R^2、R^6和R^7根据项目1中的式(I)所定义。

[0766] 23.根据项目1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物选自由以下组成的组:

[0767] 2-(二乙基氨基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0768] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0769] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0770] 2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0771] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(硫代吗啉-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0772] 2-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0773] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0774] 2-[(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0775] 2-(3-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0776] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0777] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0778] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0779] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0780] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-((2R)-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0781] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-((2S)-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0782] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0783] {[(2R)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯;

[0784] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0785] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑烷-3-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0786] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2-乙氧基乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0787] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-乙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0788] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(1,2-噁唑-3-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0789] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0790] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0791] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0792] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0793] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(2-羟乙基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0794] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二丙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0795] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(环丙基甲基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0796] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0797] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[3-(羟甲基)吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0798] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(吡嗪-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0799] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(二乙基氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0800] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[(氧杂环戊-2-基)甲基]氨基}-6-(丙-2-基)-

5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0801] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0802] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-{甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0803] (3S)-4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-3-甲酸；

[0804] N-[2-(4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]乙酰胺；

[0805] 6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0806] 4-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-2-甲腈；

[0807] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0808] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0809] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0810] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0811] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(吡啶-4-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0812] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0813] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0814] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-2-(1,3-噻唑-5-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0815] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0816] 4-{[4-(4-氟苯氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0817] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-({4'-[(庚-6-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0818] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0819] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(2-环丙基-吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮；

[0820] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-[(4-戊基苯基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0821] 4-{[4-(丁烷-2-基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0822] 4-{[4-(苄氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0823] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0824] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0825] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-[(4-丙基苯基)氨基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0826] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0827] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0828] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0829] 4-{[4-(环戊基氧基)苯基]氨基}-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0830] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-4-{[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0831] {2-[(4'-{[2-(2-环丙基吗啉-4-基)-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基}[1,1'-联苯]-4-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[0832] 6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0833] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0834] {2-[(4'-{[2-(吗啉-4-基)-7-氧代-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基}[1,1'-联苯]-4-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[0835] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0836] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-({4'-[(丙-2-炔-1-基)氧基][1,1'-联苯]-4-基}氨基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0837] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0838] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0839] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-

5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0840] 4-[(4-环丁基苯基)氨基]-6-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0841] 2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-6-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0842] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(氧杂环己烷-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0843] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0844] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[(2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0845] 4-[(4'-{2-[3-(丁-3-炔-1-基)-3H-二吖丙因-3-基]乙氧基}[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0846] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0847] 2-(吗啉-4-基)-4-{[4-(五氟乙基)苯基]氨基}-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0848] 4-[(2-氟[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0849] 4-[(3',4'-二氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0850] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(丙-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0851] 4-[(4-叔丁基苯基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0852] 4-[(2-甲基[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0853] 4-[(4'-氯[1,1'-联苯]-4-基)氨基]-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;

[0854] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0855] N-(4-环丁基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0856] N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0857] 2-(2-环丙基吗啉-4-基)-N-[4'-(庚氧基)[1,1'-联苯]-4-基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0858] 2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-N-{4′-[(6,6,6-三氟己基)氧基][1,1′-联苯]-4-

基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0859] N-(4-环己基苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0860] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0861] 6-溴-N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0862] N-(4-环己基苯基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0863] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-8-氧代-8λ^5-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0864] N-(4-环己基苯基)-6-乙基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0865] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0866] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯;

[0867] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸;

[0868] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

[0869] 4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(2-环丙基吗啉-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

[0870] N-(4-环己基苯基)-6-甲氧基-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0871] N-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}乙酰胺;

[0872] N4-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,6-二胺;

[0873] N-(4-环己基苯基)-2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0874] N-(4-环己基苯基)-2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0875] 2-{4-[(4-环己基苯基)氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基}-N,N-二甲基乙酰胺;

[0876] N-(4-环己基苯基)-2-(2-环丙基吗啉-4-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0877] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-2-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮;和

[0878] 2-(吗啉-4-基)-6-(丙-2-基)-4-{[4-(噻吩-3-基)苯基]氨基}-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮。

[0879] 24.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据项目1至23中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0880] 25.根据项目1至23中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于

在治疗中使用。

[0881] 26.根据项目1至23中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗神经紊乱中使用。

[0882] 27.根据项目26所述的用于使用的化合物,其中所述神经紊乱选自癫痫、疼痛、孤独症谱系紊乱、认知、焦虑和肌萎缩性侧索硬化症。

[0883] 28.根据项目1至23中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗神经紊乱的药物的用途。

[0884] 29.一种治疗需要这样的治疗的温血动物的神经紊乱的方法,所述方法包括向所述温血动物施用治疗有效量的根据项目1至23中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。