



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106661019 B

(45) 授权公告日 2021.09.10

(21) 申请号 201580032341.X

A61K 31/506 (2006.01)

(22) 申请日 2015.06.16

A61K 31/5377 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/519 (2006.01)

申请公布号 CN 106661019 A

A61K 31/52 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.05.10

A61P 11/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 37/00 (2006.01)

14172764.4 2014.06.17 EP

A61P 29/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 11/06 (2006.01)

2016.12.16

(56) 对比文件

WO 2005/121147 A1, 2005.12.22

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2011/075643 A1, 2011.06.23

PCT/EP2015/063390 2015.06.16

Alexander D.Tereshchenko et al..A New Synthetic Approach to Pyrrolo[3,4-a]indolizines.《Synthesis》.2005, 第2006卷(第2期), 第349-353页.

(87) PCT国际申请的公布数据

Alan R. Katritzky et al..A New Three-Carbon Synthon for Efficient Synthesis of Benzannelated and 1-(2-arylethenyl) Heterocycles.《J. Org. Chem.》.2000, 第65卷(第23期), 第8059-8062页.

W02015/193263 EN 2015.12.23

(73) 专利权人 奇斯药制品公司

Xu Wang et al..Samarium(III)-Catalyzed C(sp³)-H Bond Activation: Synthesis of indolizines via C-C and C-N Coupling between 2-alkylazaarenes and Propargylic Alcohols.《Org. Lett.》.2013, 第16卷第580-583页.

地址 意大利帕尔马

审查员 何奕秋

(72) 发明人 M·比亚杰蒂 A·阿塞塔

权利要求书9页 说明书267页

A·M·卡佩利 M·古拉
M·雷蒂尼

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

代理人 王贵杰

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

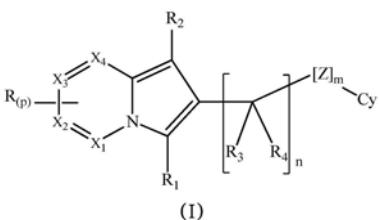
C07D 487/04 (2006.01)

C07D 473/02 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(54) 发明名称

作为磷酸肌醇酯3-激酶抑制剂的吲哚衍生物



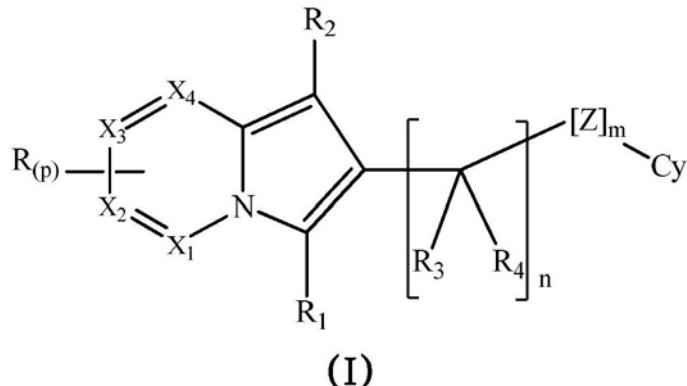
B

(57) 摘要

本发明涉及抑制磷酸肌醇酯3-激酶(PI3K)的化合物, 包含它们的药物组合物及其在治疗与PI3K酶相关的障碍中的用途。

CN

1. 式(I)化合物



其中

X_1, X_2, X_3 和 X_4 全部是CH基团；

每个R当存在时选自：卤素和(C_1-C_6)卤代烷基；

R_1 选自(C_2-C_6)炔基,芳基,杂芳基和(C_3-C_6)杂环烷基;它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素,-($(CH_2)_nNR_{22}R_{23}$)(C_3-C_6)杂环烷基(C_1-C_6)烷氧基;

R_2 选自-H,-CN,-(C_1-C_6)烷基,芳基和杂芳基;它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素和(C_1-C_6)烷基;

R_3 选自H和(C_1-C_6)烷基;

R_4 是H;

Cy 是选自I-4的杂芳基:其中(I-4)是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,其任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自- $NR_{19}R_{20}$,(C_2-C_6)炔基,芳基和杂芳基,它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自-OH,卤素,(C_1-C_6)卤代烷基,(C_1-C_6)羟基烷基和(C_1-C_6)烷氧基;

R_{19}, R_{20}, R_{22} 和 R_{23} 相同或不同,独立地选自-H,(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)羟基烷基,或者 R_{22} 和 R_{23} 与它们所连接的氮原子一起可以形成5-6元杂环,该杂环任选地含有一个额外的选自O,S,N和NH的杂原子或杂原子基团;

Z 不存在;

m 是0;

n 是1;

p 是0或1;

“芳基”是指具有6-20个环原子的单环环系,其中所述环是芳族的;

“杂芳基”是指具有5-15个环原子的单环环系,其中所述环是芳族的,且其中至少一个环原子是选自N,NH,S或O的杂原子或杂芳族基团;

“(C_3-C_6)杂环烷基”是指饱和或部分不饱和的单环(C_3-C_6)环烷基基团,其中至少一个环碳原子被至少一个选自N,NH,S或O的杂原子或杂-基团替代或可带有-O代(-O-)取代基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物,作为非对映异构体的混合物存在。

3. 根据权利要求1-2任一项的化合物,其中:

R_3 是甲基;

R₄是H;

Cy是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基(I-4),其任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自-NR₁₉R₂₀和芳基,其任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自OH和卤素;所有其他变量如在权利要求1中所定义,

或其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求3的化合物,其中:

R₁选自4-吗啉代甲基,{2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}甲基,{9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基,{7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基和[5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基;

R₃是甲基;

R₄是H;

Cy是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基(I-4),其在4位被-NH₂取代并且在3位被3-氟-5-羟基苯基取代;所有其他变量如在权利要求1中所定义,

或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1的化合物,其中:

R选自C₁-C₆卤代烷基和卤素;

R₁选自C₂-C₆炔基,芳基,杂芳基,C₃-C₆杂环烷基,其中芳基和杂芳基各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-(CH₂)_nNR₂₂R₂₃和(C₃-C₆)杂环烷基(C₁-C₆)烷氧基;

R₂选自氢,氰基,芳基,其任选地被卤素和甲基取代,和杂芳基;

R₃选自H和(C₁-C₆)烷基;

R₄是H;

Cy是选自下组的杂芳基:

4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-羟基甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(5-羟基-3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(5-羟基-3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-氨基-5-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,

4-氨基-3-(3-羟基丙炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基和

4-氨基-3-(2-氨基噻唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基;

n是1;

p是1;

Z不存在;

且所有其他变量如权利要求1中所定义。

6. 根据权利要求5的化合物，其中：

R选自C₁-C₆卤代烷基，其选自三氟甲基，和卤素，其选自氟，氯和溴；

R₁选自C₂-C₆炔基，其是3-戊-1-炔-1-基，芳基，其是苯基，杂芳基，其选自吡啶基，吡嗪基，噻吩基和噻唑基，C₃-C₆杂环烷基，其选自3,6-二氢-2H-吡喃-4-基，1,2,3,6-四氢吡啶-4-基，吡咯烷-1-基-2-酮和4-甲基哌嗪-1-基-2-酮，其中芳基和杂芳基各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代：卤素，其选自氯和氟，-(CH₂)_nNR₂₂R₂₃，其选自2-二甲基氨基甲基，4-吗啉代甲基和1-吡咯烷甲基，(C₃-C₆)杂环烷基(C₁-C₆)烷氧基，其选自2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基，2-(4-吗啉代)乙氧基，2-二甲基氨基乙氧基和2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基；

R₂选自氢，氰基，芳基，其是苯基，其任选地被氟或甲基取代，杂芳基，其是吡啶基；

R₃选自H，甲基和乙基；

R₄是H；

Cy是选自下组的杂芳基：

4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-羟基甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(5-羟基-3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(5-羟基-3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-氨基-5-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基，

4-氨基-3-(3-羟基丙炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基和

4-氨基-3-(2-氨基噻唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基；

n是1；

p是1；

Z不存在；

且所有其他变量如权利要求1中所定义。

7. 化合物，选自：

3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1-[1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

[3-(4-氨基-1-[1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]甲醇，

3-(4-氨基-1-[1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚，

3-(3-氟苯基)-1-[1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-

胺，

1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -3- (吡啶-3-基) -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-4-胺，

5- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) 吡啶-3-醇，

4- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -2-氟苯酚，

5- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -2-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氯苯酚，

3- (3-氨基-5-氟苯基) -1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-4-胺，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-羟基苄睛，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚对映异构体1，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚对映异构体2，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-4-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-4-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚对映异构体1，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-4-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚对映异构体2，

3- {4-氨基-1- [1- (3- 苯基呋嗪-2-基) 乙基] -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基} -5-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (2-氟苯基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟-苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [6- 甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) -6- (三氟甲基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚，

3- (4-氨基-1- {1- [1- 甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基) -5-氟苯酚，

3- [4-氨基-1- (1- {3- [5- (吗啉-4-基甲基) 嘧吩-2-基] 呋嗪-2-基} 乙基) -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基] -5-氟苯酚，

3-[4-氨基-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，

3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，

3-{4-氨基-1-[1-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体1，

3-{4-氨基-1-[1-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体2，

3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,3-噻唑-5-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

1-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基)吲哚-3-基)吡咯烷-2-酮，

3-(4-氨基-1-{1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙-2-炔-1-醇，

5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1,3-噻唑-2-胺，

3-(4-氨基-1-{1-[7-氯-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{1-[7-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

3-(4-氨基-1-{1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚，

5-(4-氨基-1-{1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)吡啶-3-醇，

3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，

3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚对映异构体1，
3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚对映异构体2，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-[4-氨基-1-(1-{3-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，
3-[4-氨基-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体1，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体2，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体1，
3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚对映异构体2，
3-[4-氨基-1-(1-{3-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚，
3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-基}吲哚-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚，
5-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮，
4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮，
4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮对映异构体1，

4- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -1- [2- (吗啉-4-基) 乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮对映异构体2,

4- (2- {1- [4-氨基-3- (5-羟基吡啶-3-基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -1- [2- (吗啉-4-基) 乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮;

2- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) 苄腈,

3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) -1- (三氟甲基) 呋嗪-2-基]乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚,

3- [4-氨基-1- (1- {3- [5- (吗啉-4-基) 吡啶-2-基]乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基] -5-氟苯酚,

2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} -3- (吡啶-2-基) 呋嗪-1-甲腈,

2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} -3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 呋嗪-1-甲腈,

2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} -3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 呋嗪-1-甲腈对映异构体1,

2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} -3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 呋嗪-1-甲腈对映异构体2,

3- {4-氨基-1- [1- (7- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基) 乙基] -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基} -5-氟苯酚,

3- (4-氨基-1- {1- [3- (1,3-噻唑-4-基) 呋嗪-2-基]乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚,

3- [4-氨基-1- (1- {3- [2- (吗啉-4-基甲基) -1,3-噻唑-4-基] 呋嗪-2-基} 乙基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基] -5-氟苯酚,

3- [4-氨基-1- (1- {3- [3- (二甲基氨基) 丙-1-炔-1-基] 呋嗪-2-基} 乙基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基] -5-氟苯酚,

1- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -4-甲基哌嗪-2-酮,

4- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -1- [2- (二甲基氨基) 乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮,

4- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -1- [2- (二甲基氨基) 乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮对映异构体1,

4- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -1- [2- (二甲基氨基) 乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮对映异构体2,

6- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -2- [2- (吡咯烷-1-基) 乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮,

6- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基) -2- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮,

6- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-

3-基)-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]乙基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-(4-氨基-1-{1-[3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚,

3-(4-氨基-1-{1-[3-({2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚,

3-(4-氨基-1-{1-[3-({9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚,

3-(4-氨基-1-{1-[3-({7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚,

3-{1-[1-(3-{[(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基}吗啉-2-基]乙基}-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

3-(4-氨基-1-{1-[3-(1-{2-[双(2-羟基乙基)氨基]乙基}-1H-吡唑-3-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚,

3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚,

及其药学上可接受的盐。

8. 药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的单独或与一种或多种活性成分组合的如权利要求1-7任一项中所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1-7任一项中所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途。

10. 如权利要求1-7任一项中所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与PI3K酶机制相关的障碍的药剂中的用途。

11. 权利要求10的用途,其中与PI3K酶机制相关的障碍选自:呼吸性疾病;病毒感染;过敏性疾病;自身免疫性疾病;炎症性疾病;心血管疾病;恶性血液病;神经变性疾病;胰腺炎;多器官衰竭;肾病;血小板聚集;癌症;精子能动性;移植排斥;移植物排斥;肺损伤;和疼痛。

12. 权利要求10的用途,其中与PI3K酶机制相关的障碍选自:特发性慢性咳嗽、咳嗽变

异性哮喘、与胸部肿瘤或肺癌相关的咳嗽、病毒性或病毒后咳嗽、上气道咳嗽综合征或滴鼻后咳嗽、或与酸和非酸反流胃食管反流病相关的咳嗽、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、充血性心脏病、结节病或感染、哮喘；病毒性呼吸道感染以及呼吸性疾病的病毒性加剧；曲霉菌病和利什曼病；过敏性鼻炎和特应性皮炎；类风湿性关节炎和多发性硬化；炎性肠病；血栓形成和动脉粥样硬化；与类风湿性关节炎或骨关节炎相关的疼痛、背痛、全身炎症性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、炎症性神经性疼痛、三叉神经痛、中枢性疼痛和呼吸道感染、气道损伤。

13. 权利要求10的用途，其中与PI3K酶机制相关的障碍选自：百日咳、哮喘和慢性阻塞性肺病的病毒性加剧、创伤和PI3K δ 突变患者的气道损伤。

14. 权利要求10的用途，其中与PI3K酶机制相关的障碍是哮喘、慢性阻塞性肺病或特发性肺纤维化。

15. 权利要求10的用途，其中与PI3K酶机制相关的障碍是非病毒性呼吸道感染。

作为磷酸肌醇酯3-激酶抑制剂的吲哚衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制磷酸肌醇酯3-激酶(下文的PI3K)的化合物;具体地,本发明涉及为吲哚衍生物的化合物,制备这类化合物的方法,包含它们的药物组合物及其治疗用途。

[0002] 更具体地,本发明的化合物是PI3K I类的活性或功能的抑制剂,且更具体地,它们是I类PI3K的PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和/或PI3K γ 同种型的活性或功能的抑制剂。

[0003] 因此,本发明的化合物可以用于治疗许多与PI3K酶机制相关的障碍,例如呼吸性疾病,包括哮喘,慢性阻塞性肺病(COPD)特发性肺纤维化(IPF)和咳嗽;过敏性疾病,包括过敏性鼻炎和特应性皮炎;自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和多发性硬化;炎症性疾病,包括炎性肠病;心血管疾病,包括血栓形成和动脉粥样硬化;恶性血液病;囊性纤维化;神经变性疾病;胰腺炎;多器官衰竭;肾病;血小板聚集;癌症;精子能动性;器官移植且特别是移植排斥;移植排斥;肺损伤;和疼痛,包括与类风湿性关节炎或骨关节炎相关的疼痛、背痛、全身炎症性疼痛、疱疹后神经痛(post hepatic neuralgia)、糖尿病神经病变、炎症性神经性疼痛、三叉神经痛、中枢性疼痛和呼吸道感染、气道损伤、PI3K δ 突变患者的气道损伤。

【0004】发明背景

[0005] 在生物化学中,激酶是将磷酸基团从高能供体分子例如ATP转移至特异性底物上即称作磷酸化过程的酶类型。具体地,PI3K酶是脂质酶激酶,其可以使肌醇环的3'-羟基基团上的磷肌醇类(PI)磷酸化(Panayotou等人,Trends Cell Biol 2:358-60(1992))。众所周知,位于质膜上的PI可以作为信号传导级联中的第二信使通过包含普列克底物蛋白-同源性(PH),FYVE、PX和其他磷脂-结合结构域的停靠蛋白起作用(Vanhaesebroeck B等人,Annu.Rev.Biochem 70,535-602, 2001; Katso R等人,Annu.Rev.Cell Dev.Biol.17, 615-675, 2001)。

[0006] 因此,PI可以作为许多细胞过程中的第二信使起作用,包括信号转导、膜运输和转运调节、细胞骨架组织化、细胞存活和死亡以及许多另外的功能。

[0007] PI可通过两种经甘油磷酸连接基连接至细胞溶质肌醇环的脂肪酸结合细胞膜的脂双层。PI肌醇环可以被PI3K酶磷酸化,导致细胞生长、存活和增殖调节。由于这一原因,PI3K酶使PI磷酸化是与哺乳动物细胞表面受体活化相关的大部分相关信号转导事件之一(Cantley LC,Science 296,1655-7,2002; Vanhaesebroeck B等人, Annu.Rev.Biochem 70,535-602,2001)。

[0008] 已经基于序列同源性、结构、结合配偶体、活化模式和底物优先性将PI3K酶分成3类:I类PI3K、II类PI3K和III类PI3K(Vanhaesebroeck B等人,Exp.Cell Res.253 (1)、239-54,1999; 和Leslie NR等人,Chem.Rev.101 (8)、2365-80,2001)。

[0009] I类PI3K将磷酸肌醇-(4,5)-二磷酸(PI(4,5)P₂)转化成磷酸肌醇-(3,4,5)-三磷酸(PI(3,4,5)P₃),其作为第二信使起作用。因PI(3,4,5)P₃胞内水平增加活化的信号传导级联通过5'-特异性和3'-特异性磷酸酶的作用被负反馈调节(Vanhaesebroeck B等人, Trends Biochem.Sci.22 (7)、267-72,1997; Katso R等人,Annu.Rev.Cell Dev.Biol.17,

615-75, 2001; 和 Toker A, Cell. Mol. Life Sci. 59 (5) , 761-79, 2002)。

[0010] II类PI3K酶是最近期鉴定的PI3K类型且其确切功能仍然不清楚。

[0011] III类PI3K酶由单一家族成员组成,它们在结构上与I类PI3K 酶相关并且显然在胞吞作用和囊泡运输方面是重要的。然而,存在一些证据表明III类PI3K可能涉及免疫细胞过程,例如吞噬作用和 Toll-类受体(TLR)信号传导。

[0012] I类PI3K酶可以基于其活化机制进一步被分入IA类和IB类。

[0013] 更详细地,IA类PI3K酶包含3种密切相关的同种型:PI3K α 、PI3K β 和PI3K δ ,而IB类仅包含PI3K γ 同种型。这些酶是由称作p110的具有 4种类型:alpha (α)、beta (β)、delta (δ) 和gamma (γ) 同种型的催化 亚单位组成的杂二聚体,它们在组成上与调节亚单位相关。前2 种p110 同种型 (α 和 β) 遍在表达且牵涉细胞分化和增殖。因此,PI3K α 和PI3K β 酶被广泛地作为研发新化疗剂的靶标研究。

[0014] 另外,p110 δ 和p110 γ 同种型主要在白细胞中表达且在免疫应答活 化中是重要的,例如白细胞迁移、B和T细胞活化和肥大细胞脱粒。因此,PI3K δ 和PI3K γ 同种型与炎性呼吸性疾病和癌症极为相关。

[0015] 近期,本领域已知的PI3K酶的抑制剂衍生物一般可以抑制所述同 种型 (α 、 β 、 δ 和 γ 同种型),且它们可以对各种疾病中所述特异性同种 型起的各个作用起作用。

[0016] PI3K δ 同种型的许多遗传变异数已经在文献中描述(Angulo等人, Science 2013, 342, 866-871; Kracker等人,J.Clinic.Immunol. 2014,134,233-234; Lucas等人,Nature Immunology 2014,15, 88-97)。它们中的一些涉及催化结构域(例如E1021K),而其他发生在 不同的酶区域(例如C2结构域的N334K)。考虑到PI3K激活似乎取决于域-域相互作用或与其他蛋白的相互作用,这些突变可能导致酶稳定 性的变化并影响酶活化。此外,已经描述了PI3K突变在免疫缺陷中的 作用(参见上面的参考文献)。具有这些突变的患者可能发展成呼吸道 感染,气道壁和肺实质(lung parenchima)的损伤。

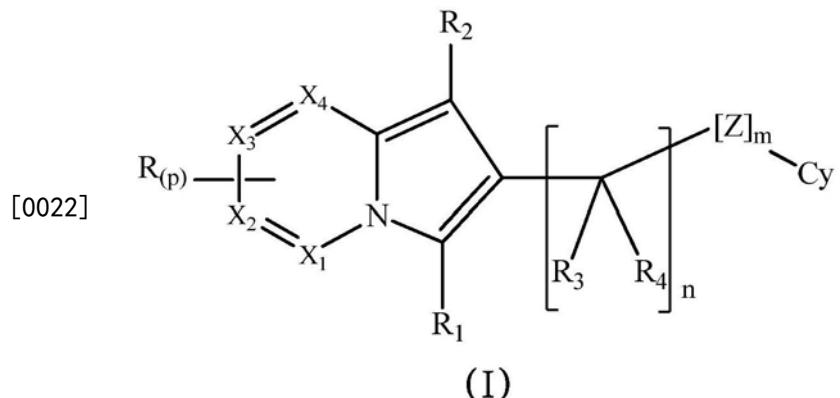
[0017] 因此,已经研发了用于一种特异性PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和PI3K γ 同种型的IA类抑 制剂的特异性活性测定法,以分辨用于治疗与PI3K 酶机制相关的障碍的适合的特性。这类障碍可以包括,例如呼吸性疾 病,其选自特发性慢性咳嗽、咳嗽-变异性哮喘、与胸部肿瘤 或肺癌相 关的咳嗽、病毒性或病毒后咳嗽、上气道咳嗽综合征(UACS)或滴鼻后 咳嗽;或与酸和非酸的胃食管反流病相关的咳嗽、哮喘、慢性支气管 炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病、特发性肺纤维化(IPF)、充 血性心脏病、结节病、感染(例如百日咳)、病毒感染,包括病毒性呼 吸道感染以及呼吸性疾病的病毒性加剧;非病毒性呼吸道感染,包括 曲霉菌病和利什曼病;过敏性疾病,包括过敏性鼻炎和特应性皮炎; 自身免疫性疾病,包括系统性 红斑狼疮、类风湿性关节炎和多发性硬 化;炎症性疾病,包括炎性肠病;心血管疾病,包括 血栓形成和动脉 粥样硬化;恶性血液病;神经变性疾病;胰腺炎;多器官衰竭;肾病; 血小板聚集;癌症;精子能动性;移植排斥;移植物排斥;肺损伤; 和疼痛,包括与类风湿性关节 炎或骨关节炎相关的疼痛、背痛、全身 炎症性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、炎症 性神经性疼痛(创 伤)、三叉神经痛和中枢性疼痛。

[0018] 鉴于由PI3K酶介导的病理性响应的数量,所以持续需要可以用于 治疗许多障碍 的PI3K酶抑制剂。因此,本发明涉及新化合物,其是I 类PI3K酶的PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 同种型的抑制剂,由于上 述原因,所以它们通常可以具有期望的治疗特性。

[0019] 具体地,本发明的化合物可以具有对于PI3K酶的δ同种型或对于 PI3K酶的γ和δ同种型远超过对于同一酶的其他同种型选择性。

[0020] 发明简述

[0021] 本发明涉及式(I)化合物,



[0023] 其中X₁,X₂,X₃和X₄,R,R₁,R₂,R₃,R₄,Cy,Z,m,n和p如下 文本发明的详细描述中所报道,所述化合物作为磷酸肌醇3-激酶的抑制剂起作用;本发明涉及用于制备它们的方法,包含与一种或多种药 学上可接受的载体混合的单独的它们或它们与一种或多种活性成分的组合的药物组合物。

[0024] 在一个方面,本发明提供本发明的化合物在制备药剂中的用途。

[0025] 在另一个方面,本发明提供本发明的化合物在制备用于预防和/ 或治疗任意疾病的药剂中的用途,所述疾病的特征在于磷酸肌醇-3- 激酶(PI3K)活动过度和/或其中抑制 PI3K活性是期望的,且特别是通过选择性抑制δ或δ和γ酶同种型超过α和β同种型。

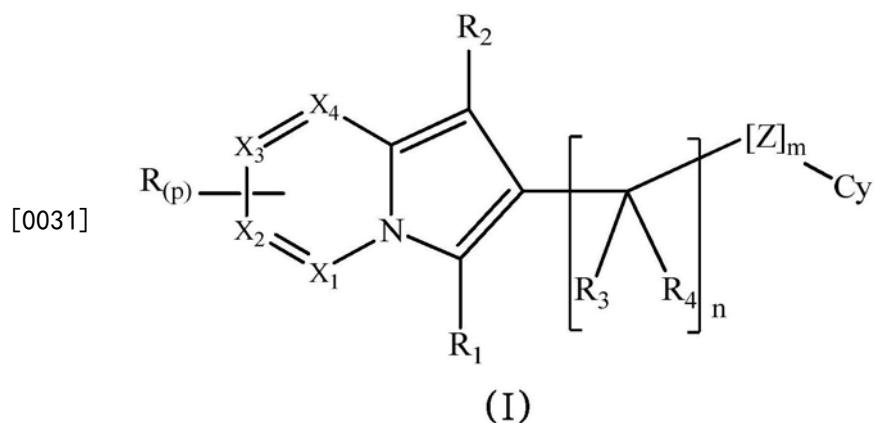
[0026] 本发明还提供用于预防和/或治疗任意疾病的方法,其中PI3K酶 抑制是期望的,该方法包括对有这类治疗需要的患者施用治疗有效量 的本发明的化合物。

[0027] 具体地,可以将本发明的化合物单独或与另外的活性成分组合施 用,以便预防 和/或治疗呼吸道疾病,其特征在于炎症性气道阻塞,例如,咳嗽、哮喘、COPD和IPF。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明涉及一类作为磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制剂起作用的化合 物。

[0030] 该类化合物抑制I类PI3K的活性或功能,且更具体地,它们是I 类PI3K的PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 和/或PI3K δ 同种型的活性或功能的 抑制剂衍生物。本发明涉及式(I)化合物,



[0032] 其中

[0033] X_1, X_2, X_3 和 X_4 全部是 CH 基团, 或 X_1, X_2, X_3 和 X_4 的至少一个是 氮原子且其他是 CH 基团

[0034] 每个 R 当存在时选自: $-OR_5, -SR_5, -S(O)_q-R_7$, 卤素, $-NR_{10}R_{11}, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, (C_3-C_7) 环烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_5-C_7) 环烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基, 芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基; 它们各自进而任选且独立地被一个 或多个基团取代, 所述基团选自卤素, $-OH, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, (C_3-C_7) 环烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_5-C_7) 环烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基;

[0035] R_1 选自 $-H, -OR_6, -SR_6, -S(O)_q-R_8$, 卤素, $-NR_{12}R_{13}, -CN, -C(O)NR_{12}R_{13}, -C(O)OR_{16}$, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, (C_3-C_7) 环烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_5-C_7) 环烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基, (C_2-C_6) 氨基炔基, 芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基; 它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, $-NR_{22}R_{23}, -(CH_2)_nNR_{22}R_{23}$, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, (C_1-C_6) 氨基烷氧基, (C_3-C_6) 杂环烷基氧基或 (C_3-C_6) 杂环烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基;

[0036] R_2 选自 $-H, -OR_9, -SR_9, -S(O)_q-R_{17}$, 卤素, $-NR_{14}R_{15}, -CN, -C(O)NR_{14}R_{15}, -C(O)OR_{18}$, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, (C_3-C_7) 环烷基, (C_5-C_7) 环烯基, (C_2-C_6) 烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基, 芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基; 它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素; $-NR_{24}R_{25}, -(CH_2)_nNR_{24}R_{25}$, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基;

[0037] R_3 和 R_4 相同或不同, 选自 $-H, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基;

[0038] Cy 选自芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基; 它们各自任选且独立地 被一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, $-OH, -NR_{19}R_{20}, -CH_2NR_{19}R_{20}$; $-CN, -CH(O), -CH=NOH, -C(O)NR_{19}R_{20}, -C(O)OR_{21}$, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基, 芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基, , 它们各自进而任选且独立 地被一个或多个基团取代, 所述基团选自 $-OH$, 卤素, $-CN, -S(O)_2NR^I R^{III}, -NR^{III} S(O)_2R^{II}, -NR^I R^{III}, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, 芳基, 杂芳基, (C_3-C_6) 杂环烷基;

[0039] 其中 R^I, R^{II} 和 R^{III} 相同或不同, 独立地选自 $-H, (C_1-C_6)$ 烷基和烷 酰基;

[0040] $R_5, R_6, R_9, R_{16}, R_{18}$ 和 R_{21} 相同或不同, 独立地选自 $-H, (C_1-C_6)$ 烷 基, (C_1-C_6) 卤代烷 基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, 烷酰基和 芳基烷酰基;

[0041] R_7, R_8 和 R_{17} 相同或不同, 独立地选自 $NR_{12}R_{13}, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_1-C_6) 氨基烷基, 芳基, 杂芳基和 (C_3-C_6) 杂环烷基, 它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代, 所述 基团选自卤素, $-NR_{22}R_{23}, -CH_2NR_{22}R_{23}, (C_1-C_6)$ 烷基, (C_1-C_6) 卤代烷基, (C_1-C_6) 羟基烷基, (C_2-C_6) 烯基, (C_2-C_6) 炔基, (C_2-C_6) 羟基炔基;

[0042] $R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ 和 R_{25} 相同或不 同, 独立地选自 $-H, (C_1-C_6)$ 烷基 (C_1-C_6) 羟基烷基和烷酰基, 或者 R_{10} 和 R_{11}, R_{12} 和 R_{13}, R_{14} 和 R_{15}, R_{19} 和 R_{20}, R_{22} 和 R_{23}, R_{24} 和 R_{25} 的任一对与它 们所连接的氮原子一起可以形成5-6元杂环, 该杂环任选地含有一个 额

外的选自O,S,N,NH的杂原子或杂原子基团；

[0043] Z当存在时是原子或基团,选自-O-, -NH-, -C(0)-, -NHC(0)-, -C(0)NH-, -S-, -S(0)-和-S(0)₂-;

[0044] m是0或1;

[0045] n是1或2,

[0046] p是0或1-3的整数;

[0047] q是1-2的整数;

[0048] 或其药学上可接受的盐。

[0049] 定义

[0050] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指式(I)化合物的衍生物，其中母体化合物通过用任意通常预期为药学上可接受的碱或酸将任意的游离酸或碱性基团(如果存在)转化成相应的加成盐被适当地修饰。

[0051] 所述盐的适合的实例由此可以包括碱性残基例如氨基基团的无机酸或有机酸加成盐以及酸性残基例如羧基基团的无机碱或有机碱加成盐。

[0052] 可以适合地用于制备本发明范围内的盐的无机碱的阳离子包含碱金属或碱土金属例如钾、钠、钙或镁的离子。

[0053] 通过使作为碱起作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应成盐得到的那些包含,例如,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、樟脑磺酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐 和柠檬酸盐。

[0054] 本文所用的术语“卤原子”包括氟、氯、溴和碘,优选氯或氟。

[0055] 术语“(C₁-C₆)烷基”是指直链或支链烷基基团,其中组成的碳原子数为1-6的范围。特别的烷基基团是甲基、乙基、正丙基、异丙基 和叔丁基。

[0056] 表述“(C₁-C₆)卤代烷基”是指上述定义的“(C₁-C₆)烷基”基团,其中一个或多个氢原子被一个或多个卤原子替代,所述卤原子彼此可以相同或不同。

[0057] 所述(C₁-C₆)卤代烷基基团的实例由此可以包括卤化、多卤化和全卤化烷基(其中所有氢原子被卤素院子替代)基团,例如三氟甲基或二氟甲基基团。

[0058] 通过类比,术语“(C₁-C₆)羟基烷基”或“(C₁-C₆)氨基烷基”是指上述定义的“(C₁-C₆)烷基”基团,其中一个或多个氢原子分别被一个或多个羟基(OH)或氨基基团替代。

[0059] 在本说明书中,除非另有提供,否则氨基烷基的定义涵盖被一个或多个(NR₁₀R₁₁)取代的烷基基团。

[0060] 涉及的如上述定义的取代基R₁₀,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₁₄,R₁₅,R₁₉,R₂₀, R₂₂,R₂₃,R₂₄和R₂₅,在本文中可以进一步解释为,当R₁₀和R₁₁或者R₁₂和R₁₃等与它们所连接的氮原子一起形成5-6元杂环基团时,所述杂环基团上的至少另一个环碳原子可以被至少一个杂原子或杂基团(例如N、NH、S或O)替代和/或可以带有-氧代(=O)取代基基团。所述杂环基团可以进一步在环中可利用的点上、即碳原子上或在可利用于取代的杂原子或杂基团上任选地被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以及在两个相邻碳原子上的取代,在两种情况下因此形成另外的5-6元杂环。因此,所述杂环基团的实例是1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基、哌嗪-4基-2-酮、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基-2-酮、7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]癸-2-基、2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、9-甲基-3,9-二氮杂螺

[5.5]十一烷-3-基和 (3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基。

[0061] 术语“(C_3 - C_7) 环烷基”是指包含3-7个环碳原子的饱和环烃基团。非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0062] 术语“(C_2 - C_6) 烯基”是指具有一个或多个、共轭或非共轭的顺式 或反式构型的双键的直链或支链碳链，其中原子数为2-6。

[0063] 通过类比，术语“(C_5 - C_7) 环烯基”是指包含5-7个环碳原子和一 个或两个双键的环烃基。

[0064] 术语“(C_2 - C_6) 炔基”是指具有一个或多个三键的直链或支链碳链，其中原子数为2-6。

[0065] 术语“(C_2 - C_6) 羟基炔基”是指上述定义的“(C_1 - C_6) 炔基”基团，其中一个或多个氢原子被一个或多个羟基(OH) 基团替代。

[0066] 术语“(C_2 - C_6) 氨基炔基”是指上述定义的“(C_1 - C_6) 炔基”基团，其中一个或多个氢原子被一个或多个($NR_{10}R_{11}$) 基团替代。

[0067] 表述“芳基”是指具有6-20个、优选6-15个环原子的单环、双 环或三环碳环系，其中至少一个环是芳族的。表述“杂芳基”是指具 有5-20个、优选5-15个环原子的单环、双环或三环环系，其中至少 一个环是芳族的，且其中至少一个环原子是杂原子或杂芳族基团(例如 N、NH、S或O)。

[0068] 适合的芳基或杂芳基单环环系的实例包括，例如苯基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基基团等。

[0069] 适合的芳基或杂芳基双环环系的实例包括萘基、亚联苯基(biphenylenyl)、嘌呤基、蝶啶基、吡唑并嘧啶基、苯并三唑基、喹 喹基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并二噁英基、二氢苯并二噁英基、茚基、二氢-茚基、二氢苯并二吖庚因基、苯并噁 噻基基团等。

[0070] 适合的芳基或杂芳基三环环系的实例包括芴基基团和上述举出的 杂芳基双环环系的苯并稠合的衍生物。

[0071] 衍生的表述“(C_3 - C_6) 杂环烷基”是指饱和或部分不饱和的单环 (C_3 - C_6) 环烷基基团，其中至少一个环碳原子被至少一个杂原子或杂基 团(例如N、NH、S或O) 替代或可带有- 氧代(=O) 取代基。所述杂环基 团可以进一步任选地在环中的可用点上，即在碳原子上，或在可用于 取代的杂原子或杂基团上被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以 及在两个 相邻碳原子上的取代，在两种情况下因此形成额外的5-6元 杂环。因此，所述杂环基团的 实例是1-吡咯烷基，1-甲基-2-吡咯烷 基，1-哌啶基，1-哌嗪基，4-吗啉基，哌嗪-4基-2-酮，4- 甲基哌嗪 -1-基，1-甲基哌啶-4基，4- 甲基哌嗪-1-基-2-酮，7-甲基-2,7-二氮 杂螺[3.5]癸-2-基，2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基，9-甲基 -3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基和(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并 [3,4-c]吡咯-2-基。

[0072] (C_3 - C_6) 杂环烷基的非限制性实例表示为：吡咯烷基，咪唑烷基，噻唑烷基，哌嗪 基，哌啶基，吗啉基，硫吗啉基，二氢-或四氢-吡啶 基，四氢吡喃基，吡喃基，2H-或4H-吡喃 基，二氢-或四氢呋喃基，二氢异噁唑基，吡咯烷-2-酮-基等。

[0073] 术语“芳基(C_1 - C_6) 烷基”是指与直链或支链烷基连接的芳基环，其中组成的碳原

子数在1-6的范围内,例如苯基甲基,苯基乙基或苯 基丙基。

[0074] 术语“烷酰基”是指 HC(O)- 或烷基羰基基团(例如 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基 $(\text{CO})-$),其中基团“烷基”具有上述定义的含义。非限制性实例包括 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基。

[0075] 术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的指定碳数的直链或支链烃。

[0076] 通过类比,衍生的表达 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 杂环烷基氧基和 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 杂环烷基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷氧基是指通过氧桥连接的杂环烷基和链接的杂环烷基-烷氧 基。这种 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 杂环烷氧基和 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 杂环烷基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷氧基的非限制 性实例分别是(哌啶-4-基) 氧基,1-甲基哌啶-4-基) 氧基,2- (哌啶-4- 基) 乙氧基,2- (1-甲基哌啶-4-基) 乙氧基和2- (4-吗啉代) 乙氧基。

[0077] 同样衍生的表述“(C₁-C₆) 氨基烷氧基”是指通过氧桥连接的如上 定义的(C₁-C₆) 氨基烷基,非限制性实例是(2- (二甲基氨基) 乙氧基。

[0078] 术语“芳基烷酰基”是指芳基C(0) 或芳基烷基羰基基团[例如芳 基(C₁-C₆) 烷基C (0)-],其中芳基和烷基具有上述定义。非限制性实 例表示为苯甲酰基、苯基乙酰基、苯基丙酰基或苯基丁酰基。

[0079] 表述“饱和、部分不饱和的或芳族的五元或六元环烷烃二基,亚 芳基-二基或杂 环-二基”是指具有五个或六个元素的合适的邻位二取 代的环烷烃或杂环残基,包括1,2- 亚苯基;2,3-,3,4-,4,5-或5,6- 吡啶-二基;3,4-,4,5-或5,6-哒嗪-二基;4,5-或5,6-嘧 啶-二基; 2,3-吡嗪二基;2,3-,3,4-或4,5-噻吩-二基/呋喃-二基/吡咯-二基; 4,5-咪唑- 二基/噁唑-二基/噻唑二基;3,4-或4,5-吡唑-二基/异噁唑 二基/异噻唑-二基,它们的饱和或部分不饱和类似物等。

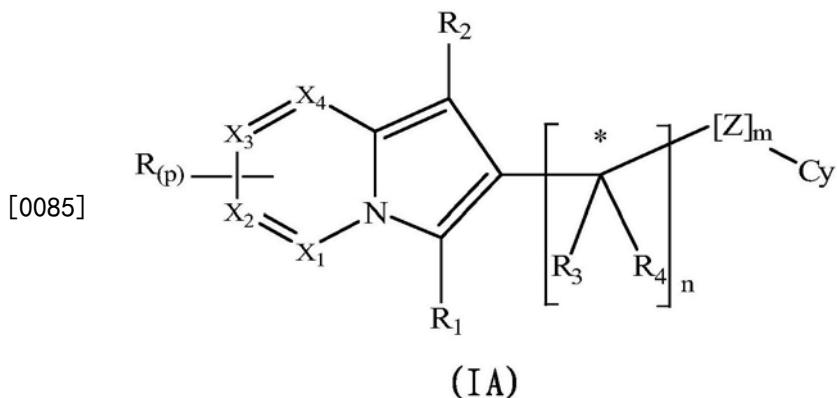
[0080] 本文所用的表述“环系”是指单环或双环环系,其可以是饱和的、部分饱和的或不 饱和的,例如芳基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₃-C₆) 杂环烷基 或杂芳基。

[0081] 如本文中所使用的,术语“基团”、“基”或“片段”或“取代 基”是同义的,并且旨在 表示可连接于键或其他片段或分子的分子的 官能团或片段。不在两个字母或符号之间的 短划线(“-”)意在表示取 代基的连接点。当以图形表示时,环状官能团(例如式I-1至I-9) 中 的连接点用位于可用环原子之一中的点(“•”表示),其中所述官能 团可连接到键或其 他分子片段上。

[0082] 本文中所使用的氧代部分由(0) 表示,作为其他常见表示例如(=O) 的替代。因 此,就通式而言,本文中的羰基优选表示为-C(0)-,作为 其他常见表示例如-CO-, - (CO) - 或-C(=O)-的替代。一般来说,括号中的基团是侧链基团,不包括在链中,并且当认为有用 时,使用括号来 帮助消除线性化学式的歧义;例如磺酰基-SO₂-也可以表示为-S(0)₂- 以消 除例如相对于亚磺酸基团-S(0)O-的歧义。

[0083] 当碱性氨基或季铵基团存在于式I化合物中时,可能存在选自氯化 物,溴化物,碘化物,三氟乙酸盐,甲酸盐,硫酸盐,磷酸盐,甲磺 酸盐,硝酸盐,马来酸盐,乙酸盐,柠檬酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,草酸盐,琥珀酸盐,苯甲酸盐,对甲苯磺酸盐,双羟萘酸盐和萘二磺 酸盐的生理可接受的阴离子。同样,在酸性基团如COOH基团存在下, 也可存在相应的生 理阳离子盐,例如包括碱金属或碱土金属离子。

[0084] 本领域技术人员显而易见的是式(I) 化合物可以至少包含一个立 体中心,即由 (IA) 中带有星号(*) 的碳原子表示,且由此可以作为光学 立体异构体存在。



[0086] 如果本发明的化合物具有至少一个立体中心，则它们由此可以作为对映异构体存在。如果本发明的化合物具有两个或多个立体中心，则它们还可以作为非对映异构体存在。应当理解，所有这类单一对映异构体、非对映异构体及其任意比例的混合物均被本发明范围所涵盖。基于以基团的优先性为基础的Cahn-Ingold-Prelog命名法，分配碳(*)的绝对构型(R)或(S)。

[0087] 阻转异构体是由围绕单键旋转受阻产生的立体异构体，其中对选址的空间张力屏障高至足以能够分离构象异构体(Bringmann G等人，Angew.Chemie中间体Ed.44 (34)、5384-5427, 2005.doi:10.1002/anie.200462661)。

[0088] Oki定义的阻转异构体为构象异构体，其在指定温度下在半衰期大于1000秒下互变(Oki M, Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983)。

[0089] 阻转异构体不同于其他手性化合物的方面在于在许多情况下，它们可以发生热平衡，而手性异构化的其他形式通常仅可能是化学上的。

[0090] 通过手性拆分法例如选择性结晶分离阻转异构体是可能的。在阻转-对映异构体选择性或阻转选择性合成中，一种阻转异构体在损耗另一种阻转异构体的情况下形成。阻转选择性合成可通过使用手性助剂进行，如Corey Bakshi Shibata (CBS) 催化剂，即一种衍生自脯氨酸的不对称催化剂；或在异构化反应有利于一种阻转异构体超过另一种阻转异构体时通过基于热力学平衡的方法进行。

[0091] 式(I)化合物的外消旋形式和各阻转异构体(基本上不含其相应的对映异构体)和富含立体异构体的阻转异构体混合物包括在本发明范围内。

[0092] 应当理解，下文对式I化合物所描述的所有优选基团或实施方案可以彼此组合并且也可以作必要的修改。

[0093] 在优选的实施方案中，本发明涉及如上定义的式(I)化合物，其中n=1，R₃具有与上述相同的含义，除了H，R₄是H，并且手性碳(*)的绝对构型是(R)。

[0094] 在另一个实施方案中，碳(*)的优选构型是(S)。

[0095] 在优选的实施方案中，本发明中所述的式(I)化合物以非对映异构体的混合物存在。

[0096] 第一组优选的化合物是式(I)化合物，其中：

[0097] R₃选自H和(C₁-C₆)烷基；

[0098] R₄是H；

[0099] R, R₁, R₂, m, n, p, Z, Cy和X₁₋₄如上所定义。

[0100] 更优选的一组化合物是式(I)化合物,其中:

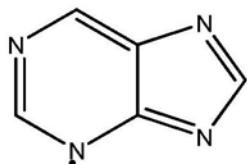
[0101] R₃选自H和(C₁-C₆)烷基;

[0102] R₄是H;

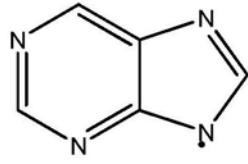
[0103] Cy是选自I-1至I-9的杂芳基,其中(I-1)是3H-嘌呤-3-基,(I-2)是9H-嘌呤-9-基,(I-3)是9H-嘌呤-6-基,(I-4)是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,(I-5)是6-氧化-5H-,6H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基,(I-6)是嘧啶-4-基,(I-7)是嘧啶-2-基,(I-8)是吡嗪-2-基,(I-9)是1,3,5-三嗪-2-基;它们各自任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素,-OH,-NR₁₉R₂₀,-CH₂NR₁₉R₂₀,-CN,-CH(0),-CH=NOH,-C(0)NR₁₉R₂₀,-C(0)OR₂₁,(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)卤代烷基,(C₁-C₆)羟基烷基,(C₂-C₆)烯基,(C₂-C₆)炔基,(C₂-C₆)羟基炔基,芳基,杂芳基和(C₃-C₆)杂环烷基,它们各自进而任选且独立地被一个或多个基团取代,所述基团选自-OH,卤素,-CN,-S(0)₂NR^IR^{III},-NR^{III}S(0)₂R^{II},-NR^IR^{III},(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)卤代烷基,(C₁-C₆)羟基烷基,(C₁-C₆)烷氧基,芳基,杂芳基,(C₃-C₆)杂环烷基;所有其他变量如上所定义,

[0104] 及其药学上可接受的盐。

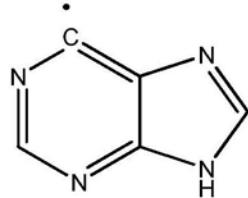
[0105] I-1至I-9可以如下图示



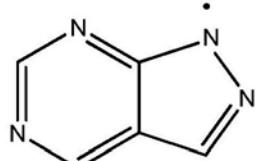
I-1



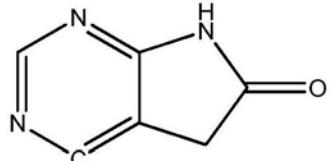
I-2



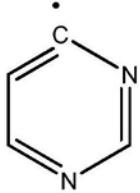
I-3



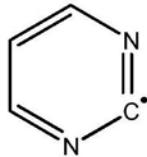
I-4



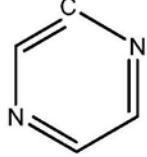
I-5



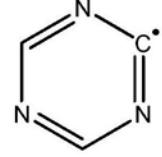
I-6



I-7



I-8

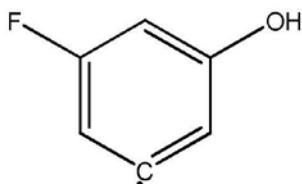


I-9

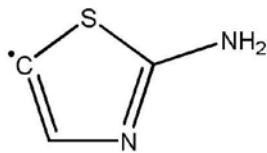
[0107] 如上所述,当图形表示时,单价符号“•”位于可用环原子之一上,表示官能团可连接到键或分子的其他片段。这不是将范围仅限于图形表示的结构;本发明还包括官能团中连接点的其他化学上可接受的定位。

[0108] 优选的芳基,杂芳基,(C₃-C₆)杂环烷基基团是苯基,吡啶基,噻唑基和四唑基基

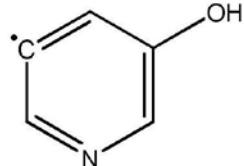
团,一些特别优选的是3-氟-5-羟基苯基,2-氨基-1,3-噻唑-5-基,5-羟基吡啶-3基,1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基; 对应于以下报告的结构 (CHEMAXON 6.0.4名称结构工具)。



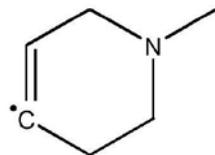
[0109] 3-氟-5-羟基苯基



2-氨基-1,3-噻唑-5-基



5-羟基吡啶-3 基



1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4 基

[0110] 在一个实施方案中:

[0111] X₁,X₂,X₃和X₄全部是CH基团;

[0112] R选自C₁-C₆烷基如甲基,C₁-C₆卤代烷基如三氟甲基,和卤素,更 优选氟,氯和溴;

[0113] R₁选自氢,C₂-C₆炔基如3-戊-1-炔-1-基,C₂-C₆氨基炔基如3-二 甲基氨基丙-1-炔-1-基和C₂-C₆羟基炔基如3-羟基丙-1-炔-1-基,芳 基如苯基,杂芳基如吡啶基,吡嗪基,噻吩基和噻唑基,C₃-C₆杂环烷 基如3,6-二氢-2H-吡喃-4-基,1,2,3,6-四氢吡啶-4-基,吡咯烷-1- 基-2-酮和4-甲基哌嗪-1-基-2-酮,基团-(CH₂)_nNR₂₂R₂₃如4-吗啉代甲 基,2-甲基-2,9- 二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基甲基,9-甲基-3,9-二氮 杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基,7-甲 基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基} 甲基和5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基,其中芳基和杂芳 基各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代:卤素如 氯和 溴,氰基,(C₁-C₆) 烷基如甲基,-C(=O)NR₁₂R₁₃如4-吗啉代羰基,(C₃-C₆) 杂环烷基如1-甲基吡 咯烷-1-基,-NR₂₂R₂₃如二甲基氨基,-(CH₂)_nR₂₂R₂₃如2-二甲基氨基甲基,N,N-双(2-羟基乙 基)氨基,4-吗啉代甲基, 2-(4-吗啉代)乙基,1-吡咯烷甲基和(4-甲基哌嗪-i-基)甲基,(C₃-C₆) 杂环烷氧基如1-甲基哌啶-4-基-氧基,(C₃-C₆) 杂环烷基(C₁-C₆) 烷氧基 如2-(4-甲 基哌嗪-1-基)乙氧基,2-(4-吗啉代)乙氧基,2-二甲基氨基乙氧基和2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基;

[0114] R₂选自氢,氰基,(C₁-C₆) 卤代烷基如三氟甲基,芳基如苯基,其 任选地被卤素如氟 和甲基取代,杂芳基如吡啶基;

[0115] R₃选自H和(C₁-C₆) 烷基如甲基和乙基;

[0116] R₄是H;

[0117] Cy是选自下组的杂芳基:9H-嘌呤-6-胺-9-基,3H-嘌呤-6-胺-3- 基,9H-嘌呤-6-基,4-氨基-5-氰基嘧啶-6-基,4-氨基-5-甲酰基嘧啶 -6-基,4-氨基-5-溴嘧啶-6-基,4-氨基-5-三氟甲基嘧啶-6-基,4- 氨基-5-甲基嘧啶-6-基,4-氨基-5-羧基嘧啶-6-基,2-氨基 -3-吡嗪基,4-氨基-5-羟基甲基嘧啶-6-基,4-氨基-5-(4-吗啉代甲基) 嘧啶-6-基,4-氨基-5-(羟 基亚氨基甲基)嘧啶-6-基,4-氨基-5-(3- 羟基丙炔-1-基)嘧啶-6-基,4-氨基-3-(3-氟-5-

甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-乙酰氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-羟基甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(5-羟基-3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-甲磺酰氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(5-羟基-3- 吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基,4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基,4-氨基-3-(3-氨基磺酰基苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基,4-氨基-3-(3-氨基磺酰基-5-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基,4-氨基-3-(3-氨基磺酰基-5-氟苯 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基,4-氨基-3-(3-氟-5-(1H-1,2,3,4- 四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基,4-氨基-3-(3-羟基丙炔-1- 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基和4-氨基-3-(2-氨基噻唑-5- 基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-1-基;

[0118] m是1;

[0119] n是1;

[0120] p是1;

[0121] Z不存在或选自-NH-或-NHC(0)-;

[0122] 并且所有其他变量如上所定义。

[0123] 第二组优选的化合物是式(I),其中:

[0124] R₃是甲基;

[0125] R₄是H;

[0126] Cy是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基,其任选且独立地被一个或多 个基团取代,所述基团选自-NR₁₉R₂₀和芳基,其任选被一个或多个基团 取代,所述基团选自OH和卤素;

[0127] 及其药学上可接受的盐。

[0128] 更优选的一组化合物是式(I),其中:

[0129] R₁选自4-吗啉代甲基,2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基} 甲基,9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基} 甲基,7-甲基-2,7- 二氮杂螺[3.5]壬-2-基} 甲基和5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2- 基]甲基;

[0130] R₃是甲基;

[0131] R₄是H;

[0132] CY是1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基(I-4),其在4位被-NH₂取代并 且在3位被3-氟-5-羟基苯基取代;

[0133] 或其药学上可接受的盐。

[0134] 根据具体实施方案,本发明提供了下表中所列的化合物及其药学 上可接受的盐。

| 实施例 | 化学名称-Chemaxon |
|-----|---------------|
|-----|---------------|

[0136]

| | |
|----|--|
| 1 | 9-[(3-苯基吲哚-2-基) 甲基]-9H-嘌呤-6-胺 |
| 2 | 3-[(3-苯基吲哚-2-基) 甲基]-3H-嘌呤-6-胺 |
| 3 | 9-{ [3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 4 | 9-{ [3-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 5 | 3-{ [3-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-3H-嘌呤-6-胺 |
| 6 | 9-{ [3-(2-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 7 | 9-{ [3-(2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 8 | 3-{ [3-(2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-3H-嘌呤-6-胺 |
| 9 | 9-(吲哚-2-基甲基)-9H-嘌呤-6-胺 |
| 10 | 9-[(1-苯基吲哚-2-基) 甲基]-9H-嘌呤-6-胺 |
| 11 | 9-{ [1-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 12 | 9-{ [1-(2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 13 | N-[(3-苯基吲哚-2-基) 甲基]-9H-嘌呤-6-胺 |
| 14 | N-{ [3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 15 | N-{ [3-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 16 | N-{ [3-(2-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 17 | N-[(1-苯基吲哚-2-基) 甲基]-9H-嘌呤-6-胺 |
| 18 | N-{ [1-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 19 | N-{ [1-(2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 20 | N-{ [1-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲基}-9H-嘌呤-6-胺 |
| 21 | N-(吲哚-2-基甲基)-9H-嘌呤-6-胺 |
| 22 | 4-氨基-6-{ [(3-苯基吲哚-2-基) 甲基] 氨基} 嘧啶-5-甲腈 |
| 23 | 4-氨基-6-{ { [3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲基} 氨基} 嘙啶-5-甲腈 |
| 24 | 4-氨基-6-{ { [3-(3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基} 氨基} 嘙啶-5-甲腈 |
| 25 | 4-氨基-6-{ { [3-(2-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲基} 氨基} 嘙啶-5-甲腈 |
| 26 | 4-氨基-6-{ { [3-(2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲基} 氨基} 嘙啶-5-甲腈 |
| 27 | 4-氨基-6-{ { (1-苯基吲哚-2-基) 甲基} 氨基} 嘙啶-5-甲腈 |

[0137]

| | |
|----|--|
| 28 | 4-氨基-6-({[1-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 29 | 4-氨基-6-({[1-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 30 | 4-氨基-6-({[1-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 31 | 4-氨基-6-[(吲哚-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲腈 |
| 32 | 4-氨基-6-{ [1-(3-苯基吲哚-2-基)乙基]氨基}嘧啶-5-甲腈 |
| 33 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 34 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 35 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 36 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 37 | 4-氨基-6-({1-[3-(噻吩-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 38 | 4-氨基-6-({1-[3-(噻吩-3-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 39 | 4-氨基-6-({1-[8-氟-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 40 | 4-氨基-6-({1-[5-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 41 | 4-氨基-6-({1-[8-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 42 | 4-氨基-6-({1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |
| 43 | 4-氨基-6-({1-[3-(戊-1-炔-1-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈 |

| | | |
|--------|----|---|
| | 44 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]丙基} 氨基) 噻啶-5-甲腈 |
| | 45 | 4-氨基-6-({1-[3-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲腈 |
| | 46 | 4-氨基-6-({1-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲腈 |
| | 47 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲醛 (A/1106/33/1) |
| | 48 | 5-溴-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 噻啶-4, 6-二胺 |
| | 49 | 4-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基}-5-(三氟甲基) 噻啶-4, 6-二胺 |
| | 50 | 5-甲基-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 噻啶-4, 6-二胺 |
| | 51 | 4-氨基-N-甲基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲酰胺 |
| [0138] | 52 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲酰胺 |
| | 53 | 4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-甲酸 |
| | 54 | 3-氨基-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 吡嗪-2-甲酰胺 |
| | 55 | 3-氨基-N-{[1-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]甲基} 吡嗪-2-甲酰胺 |
| | 56 | [4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-基] 甲醇 |
| | 57 | 5-(吗啉-4-基甲基)-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 噻啶-4, 6-二胺 |
| | 58 | 5-[(1E)-(羟基亚氨基) 甲基]-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 噻啶-4, 6-二胺 |
| | 59 | 3-[4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基} 氨基) 噻啶-5-基] 丙-2-炔-1-醇 |
| | 60 | 3-苯基-1-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋喃-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3, 4-d] 噻啶-4-胺 |

[0139]

| | |
|----|---|
| 61 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯酚 |
| 62 | 3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |
| 63 | N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]乙酰胺 |
| 64 | [3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]甲醇 |
| 65 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 |
| 66 | 3-(3-氟苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |
| 67 | N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]甲磺酰胺 |
| 68 | 1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |
| 69 | 5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)吡啶-3-醇 |
| 70 | 4-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯酚 |
| 71 | 5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯酚 |
| 72 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 73 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯-1-磺酰胺 |
| 74 | N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯基]甲磺酰胺 |
| 75 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯-1-磺酰胺 |

| | | |
|--------|-----------------------|--|
| | 76 | 3-(3-氨基-5-氟苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |
| | 77 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-羟基苄腈 |
| | 78 | 3-[3-氟-5-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |
| | 79 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| [0140] | 80(对映异构体1)和81(对映异构体2) | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚单一对映异构体 |
| | 82 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 83(对映异构体1)和84(对映异构体2) | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚单一对映异构体 |
| | 85 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-苯基吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| | 86 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(2-氟苯基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟-苯酚 |
| | 87 | 3-(4-氨基-1-{1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 88 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 89 | 3-(4-氨基-1-{1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |

[0141]

| | |
|-------------------------------|---|
| 90 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| 91 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| 92 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 93 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{(二甲基氨基)甲基}苯基]吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 93a (对映异构体 1) 和 93b (对映异构体 2) | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{(二甲基氨基)甲基}苯基]吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 94 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,3-塞唑-5-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 95 | 1-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基)吡咯烷-2-酮 |
| 96 | 3-(4-氨基-1-{1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 97 | 3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 98 | 3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 99 | 3-(4-氨基-1-{[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 100 | 3-(4-氨基-1-{[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 101 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 102 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙-2-炔-1-醇 |

[0142]

| | | |
|--------|---------------------------------|---|
| | 103 | 5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1,3-噻唑-2-胺 |
| | 104 | 3-(4-氨基-1-{1-[7-氯-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 105 | 3-(4-氨基-1-{1-[7-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 106 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 107 | 5-(4-氨基-1-{1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)吡啶-3-醇 |
| | 108 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| [0142] | 108a (对映异构体 1) 和 108b (对映异构体 2) | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| | 109 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基)乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| | 110 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| | 111 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| | 112 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基)乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| | 113 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| | 114 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |

| | |
|------------------------------------|---|
| 114a (对映异构体 1) 和 114b (对映异构体 2) | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 115 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 116 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 117 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 117a (对映异构体 1) 和 117b (对映异构体 2) | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 118 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 119 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-基} 哌嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 120 | 5-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基} 哌嗪-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |
| 121 | 4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基} 哌嗪-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |

[0143]

| | |
|------------------------------------|---|
| 121a (对映异构体 1) 和 121b (对映异构体 2) | 4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |
| 122 | 4-(2-{1-[4-氨基-3-(5-羟基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |
| 123 | 2-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)芊腈 |
| 124 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 125 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| 126 | 2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-(吡啶-2-基)吲哚-1-甲腈 |
| 127 | 2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-1-甲腈 |
| 127a (对映异构体 1) 和 127b (对映异构体 2) | 2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-1-甲腈 |
| 128 | 3-{4-氨基-1-[1-(7-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 129 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,3-噻唑-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| 130 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |

| | |
|-------------------------------|---|
| 131 | 3-[4-氨基-1-(1-{3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |
| 132 | 1-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-4-甲基哌嗪-2-酮 |
| 133 | 4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |
| 133a(对映异构体1)和 133b(对映异构体2) | 4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |
| 134 [0145] | 6-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 |
| 135 | 6-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 |
| 136 | 6-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 |
| 137 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 138 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-3-基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 139 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| 140 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{6-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |

| | | |
|--------|-----|--|
| | 141 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吗啉-4-基甲基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 142 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基]吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 143 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基]吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 144 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基]吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| [0146] | 145 | 3-{1-[1-(3-{[(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基}吲哚-2-基]乙基}-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 |
| | 146 | 2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-(吗啉-4-基甲基)吲哚-1-甲腈 |
| | 147 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]}-1H-吡唑-3-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 148 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]}-1H-吡唑-3-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 149 | 3-(4-氨基-1-{1-[3-(1-{2-[双(2-羟基乙基)氨基]乙基]}-1H-吡唑-3-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |
| | 150 | 3-{4-氨基-1-[1-(3-{1-[2-(吗啉-4-基)乙基]}-1H-吡唑-3-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |

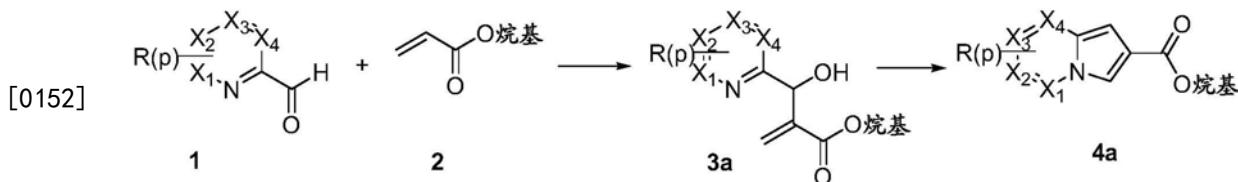
[0147] 包括所有上文列出的化合物的式(I)化合物通常可以根据下面所示的方案概述的方法使用本领域技术人员可以容易地应用的一般已知的方法或稍微修改的方法来制备。

[0148] 以下方案中描述和报道的制备方法不应视为限制可用于制备本发明化合物的合成方法的范围。

[0149] 方案1-4连同下文方案5-11一般性地涵盖了本发明化合物的合成方法。所述方法是特别有利的,因为它们易于通过本领域技术人员已知的任何适当的变体进行适当的调节,以获得所需的任何本发明化合物。这些变体包括在本发明的范围内。当具体细节或步骤不同于一般方案时,其已在具体实施例和/或另外的方案中详述。

[0150] 方案1

[0151] 该方案提供了用于制备式(4a)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$,R(p)是如上所定义的变量,且烷基是(C_1-C_6)烷基。

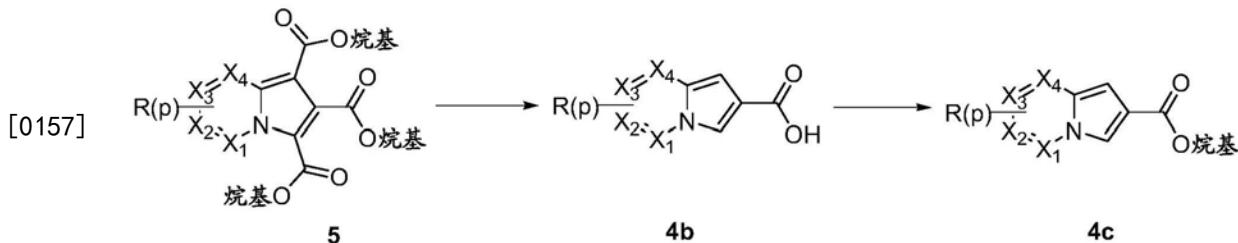


[0153] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(3a)化合物可根据方案1通过式(1)化合物与丙烯酸烷基酯(2)的反应来制备。典型的反应条件包括使式(1)的吡啶-2-甲醛(其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$)与丙烯酸烷基酯(2)如丙烯酸乙基酯在碱如DABC0存在下,在溶剂如二噁烷和水的混合物中,在适当的温度例如室温下反应。式(1)的醛是可商购的或根据文献中描述的众所周知的方法来制备。

[0154] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4a)化合物可根据方案1通过式(3a)化合物与乙酸酐的反应来制备。典型的反应条件包括使式(3a)化合物(其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$)在乙酸酐中在适当的温度例如130°C下在热或微波加热条件下加热反应。

[0155] 方案2

[0156] 该方案提供了用于制备式(4c)化合物的合成路线,其中 $X_1=N$, $X_2=X_3=X_4=CH$,R(p)是如上所定义的变量,且烷基是(C_1-C_6)烷基。

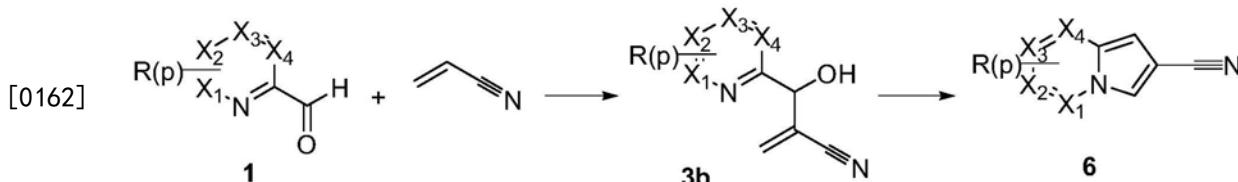


[0158] 其中 $X_1=N$, $X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4b)化合物可通过水解其中 $X_1=N$, $X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(5)化合物来制备。典型的水解条件包括使式(5)化合物与金属氢氧化物如KOH在水中的溶液在适当的温度例如60°C下反应,然后加入HCl,在适当的温度例如80°C下加热。式5的化合物可以根据J.Mat.Chem.,1999,9,2133-2188中所报道的方法来制备。

[0159] 其中 $X_1=N$, $X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4c)化合物可通过式(4b)化合物与合适的醇的反应来制备。典型的反应条件包括使式(4b)化合物与醇如MeOH在催化量的硫酸存在下,在适当的温度如在80°C下加热反应。

[0160] 方案3

[0161] 该方案提供了用于制备式(6)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$,且R(p)是如上所定义的变量。

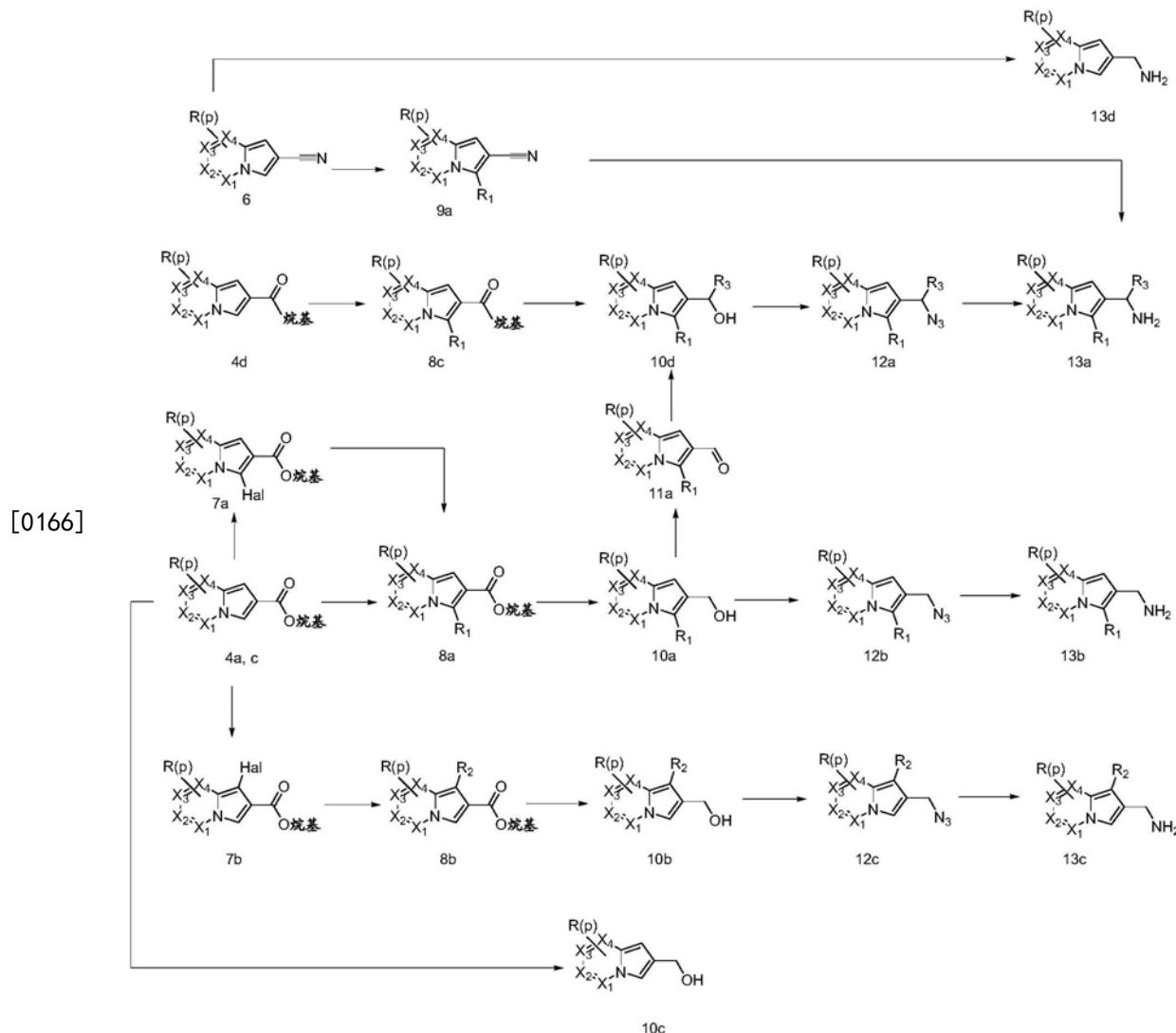


[0163] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(3b)化合物可根据方案3通过其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(1)化合物与丙烯腈的反应来制备。典型的反应条件包括使式(1)的吡啶-2-甲醛与

丙烯腈在碱如DABC0存在下,在适当的温度例如0℃下反应。式(1)的醛是可商购的或根据文献中描述的众所周知的方法来制备。其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(6)化合物可根据方案3通过式(3b)化合物与乙酸酐的反应来制备。典型的反应条件包括使式(3b)化合物在乙酸酐中在适当的温度例如130℃下,在微波加热条件下加热反应。

[0164] 方案4

[0165] 该方案提供了用于制备式(10a,b,c,d)和(13a,b,c,d)化合物的合成路线,其中所有变量如上文所述,且Hal为卤素原子。



[0167] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4a)化合物或其中 $X_1=N, X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4c)化合物可通过与适当的N-卤代琥珀酰亚胺如N-氯代琥珀酰亚胺或N-碘代琥珀酰亚胺或N-溴代琥珀酰亚胺在极性溶剂如乙腈中,在适当的温度如0℃至室温下反应而转化成式(7a)化合物。

[0168] 式(4a)化合物可以例如通过与溴在极性非质子溶剂如DCM中,在适当的温度例如-78℃下反应而转化成式(7b)化合物。

[0169] 式(8a)化合物可通过其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4a)化合物或其中 $X_1=N, X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(4c)化合物与合适的芳基卤化物或杂芳基卤化物在Heck交叉偶联条件下反应来制备。典型的Heck反应条件包括使式(4a)化合物与芳基卤化物或杂芳基卤化物在

Pd催化剂如Pd(OAc)₂与三烷基膦配体如三环戊基膦四氟硼酸盐或PdCl₂(PPh₃)₂存在下,使用碱如Cs₂CO₃或乙酸钾,在合适的溶剂如甲苯或NMP与水中,在适当的温度如100℃-130℃下反应。

[0170] 可供选择地,式(8a)化合物可以通过使式(7a)化合物在交叉偶联反应(如Suzuki交叉偶联,或Stille交叉偶联,或Ullmann交叉偶联,或Sonogashira交叉偶联)中反应来制备。典型的Suzuki交叉偶联条件包括使式(7a)化合物与合适的硼酸或硼酸酯在Pd催化剂如[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II)存在下,使用碱如磷酸二氢钾和磷酸钾,在水和有机溶剂如二噁烷的混合物中,在适当的温度如65℃下反应。典型的Stille交叉偶联条件包括使式(7a)化合物与合适的有机锡试剂在Pd催化剂如PdCl₂(PPh₃)₂存在下,在极性溶剂如二噁烷中,在适当的温度如65℃-90℃下反应。典型的Ullmann条件包括使式(7a)化合物与合适的酰胺在CuI与配体如N,N'-二甲基乙二胺和碱如碳酸铯或K₃PO₄存在下,在极性溶剂如DMF中,在适当的温度例如65℃下反应。典型的Sonogashira交叉偶联条件包括使式(7a)化合物与适当的末端炔在CuI和Pd催化剂如PdCl₂(PPh₃)₂存在下,在极性溶剂例如DMF与烷基胺如二乙胺的混合物中,在适当的温度如室温下反应。可以进行进一步的保护步骤以根据Greene's Protective Groups in Organic Synthesis中报道的一般方案在OH或NH或NH₂部分上引入保护基。

[0171] 式(8b)化合物可通过使式(7b)化合物在交叉偶联反应如Suzuki交叉偶联或Stille交叉偶联中反应来制备。典型的Suzuki交叉偶联条件包括使式(7b)化合物与合适的硼酸或硼酸酯或环硼氧烷在Pd催化剂如[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II)或Pd(PPh₃)₄存在下,使用碱如磷酸二氢钾和磷酸钾或碳酸钾,在水和有机溶剂如二噁烷的混合物中,在适当的温度如65℃-110℃下反应。典型的Stille交叉偶联条件包括使式(7b)化合物与合适的有机锡试剂在Pd催化剂如Pd(PPh₃)₄存在下,在适当的溶剂或溶剂如甲苯和甲醇的混合物中,在适当的温度如80℃-110℃下反应。

[0172] 式(8c)化合物可通过可商购的其中X₁=X₂=X₃=X₄=CH的式(4d)化合物与合适的芳基卤化物或杂芳基卤化物在Heck交叉偶联条件下反应来制备。典型的Heck反应条件包括使式(4d)化合物与芳基卤化物或杂芳基卤化物在Pd催化剂例如Pd(OAc)₂与三烷基膦配体例如三环戊基膦四氟硼酸盐存在下,使用碱例如Cs₂CO₃,在合适的溶剂如甲苯中,在适当的温度如130℃下反应。

[0173] 式(9a)化合物可通过使式(6)化合物与合适的芳基卤化物或杂芳基卤化物在Heck交叉偶联条件下反应来制备。典型的Heck反应条件包括使式(6)化合物与芳基卤化物或杂芳基卤化物在Pd(II)催化剂如Pd(OAc)₂与三烷基膦配体例如三环戊基膦四氟硼酸盐存在下,使用碱如Cs₂CO₃,在合适的溶剂如甲苯中,在适当的温度如130℃下反应。

[0174] 式(10a,b,c,d)化合物可分别通过还原式(8a,b,c)和(4a)化合物来制备。典型的还原条件包括使式(8a,b,c)或(4a)化合物与DIBAL在合适的极性非质子溶剂如DCM中,在适当的温度如-78℃下反应,或与LiBH₄在合适的溶剂如THF与MeOH中,在适当的温度如50℃下反应,或与NaBH₄在质子溶剂如MeOH中,在适当的温度如0℃下反应。

[0175] 可供选择地,式(10d)化合物可通过式(11a)化合物与合适的格氏试剂的反应来制备。典型的反应条件包括使式(11a)化合物与合适的烷基镁卤化物如甲基溴化镁在极性非质子溶剂如THF中,在适当的温度如0℃下反应。式(11a)化合物可通过氧化式(10a)化合

物来制备。典型的氧化条件包括使式(10a)化合物与氧化体系例如MnO₂在DCM中，在适当的温度如50℃下反应。

[0176] 式(12a,b,c)化合物可分别通过式(10a,b,d)化合物与二苯基磷酰基叠氮化物的反应来制备。典型的反应条件包括使式(10a,b,d)化合物与二苯基磷酰基叠氮化物在碱如DBU存在下，在极性非质子溶剂如THF中，在适当的温度如0℃-室温下反应。

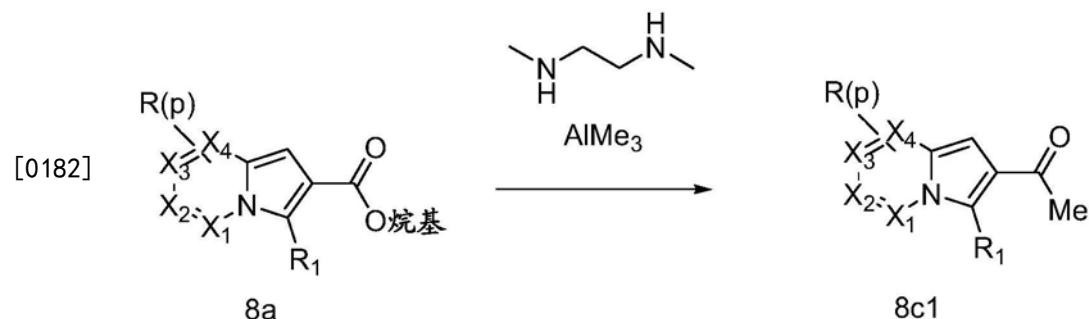
[0177] 式(13a,b,c)化合物可分别通过在Staudinger还原条件下还原式(12a,b,c)化合物来制备。典型的反应条件包括使式(12a,b,c)化合物与三芳基膦如三苯基膦在合适的极性非质子溶剂如THF中，在适当的温度例如室温下反应，并随后加入水并在适当的温度例如室温至50℃下搅拌。

[0178] 可供选择地，式(13a)化合物可通过使式(9a)化合物与适当的格氏试剂反应并还原所得加合物来制备。典型地式(9a)化合物可以与烷基卤化镁例如MeMgBr或EtMgBr在极性非质子溶剂如THF中，在适当的温度如100℃下在微波加热下反应，然后所得的加合物可以用合适的氢化物例如NaBH₄在合适的溶剂如MeOH中，在适当的温度例如0℃至室温下还原。

[0179] 式(13d)化合物可通过还原式(6)化合物来制备。典型的反应条件包括用氢化物试剂如LiAlH₄在极性非质子溶剂如THF中，在适当的温度下还原式(6)化合物。

[0180] 方案4a

[0181] 该方案提供了用于制备式(8c1)化合物的合成路线，其中X₁=X₂=X₃=X₄=CH且烷基=甲基，其中所有变量如上所述。



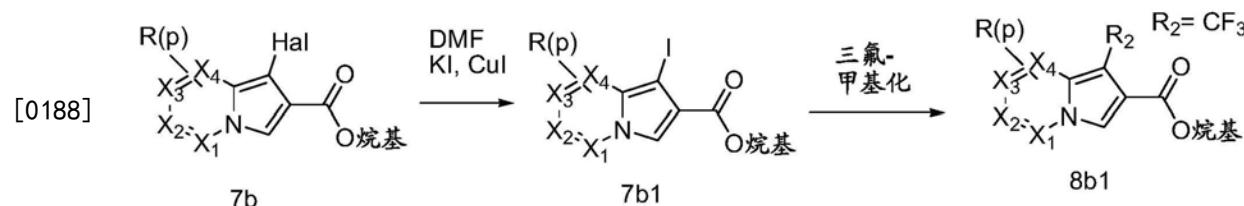
[0183] 在一些情况下，式(8c1)化合物可通过使其中X₁=X₂=X₃=X₄=CH且烷基=甲基的式(8a)化合物与三甲基铝和N,N'-二甲基乙二胺在合适的溶剂如甲苯中，在适当的温度如加热至回流下反应来制备。

[0184] 根据方案4，通式8c如8c1的化合物可通过还原步骤转化成醇10d。

[0185] 方案4a已经用于制备实施例125的化合物。

[0186] 方案4b

[0187] 该方案提供了用于制备式(8b1)化合物的合成路线，其中X₁=X₂=X₃=X₄=CH且R₂=CF₃，且所有变量如上所述。



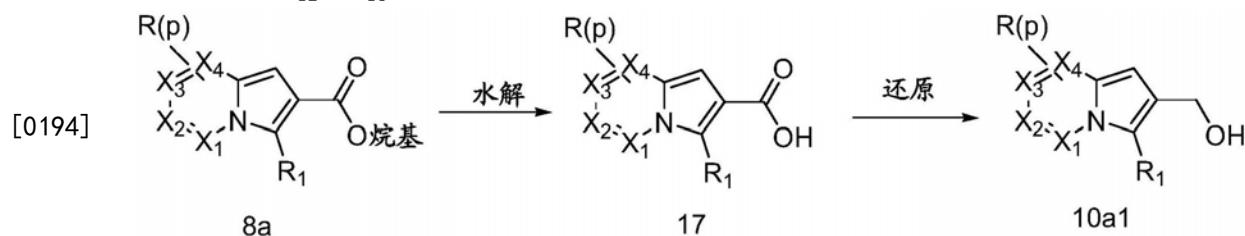
[0189] 在一些情况下,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $\text{Hal}=Br$ 的式(7b)化合物例如通过与KI和CuI在极性非质子溶剂如DMF中,在适当的温度例如130°C下反应(步骤1),可以转化成其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $\text{Hal}=I$ 的式(7b1)化合物。

[0190] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $R_2=CF_3$ 的式(8b1)化合物可通过式(7b1)化合物与三甲基(三氟甲基)硅烷在KF和CuI存在下,在合适的极性非质子溶剂如DMF和NMP的混合物中,在适当的温度如在室温下的三氟甲基化反应来制备(步骤2)。根据方案5,化合物8b1(通式8b的具体实例)可通过Heck步骤至8d,还原步骤至醇10e,氧化步骤至醛11b,以及最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10f,而转化成醇10f。

[0191] 方案4b已经用于制备实施例124的化合物。

[0192] 方案4c

[0193] 该方案提供了用于制备其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $R_1=-NR_{12}R_{13}$ 的式(10a1)化合物的合成路线,其中 R_{12} 和 R_{13} 可以连接形成如上所解释的环,所有其他变量如上所述。



[0195] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $R_1=NR_{12}R_{13}$ 的式(17)化合物可通过水解式(8a)化合物来制备。典型的水解条件包括使式(8a)化合物与金属氢氧化物如LiOH在水和合适的溶剂如THF的混合物中,在适当的温度例如60°C下反应(步骤2)。

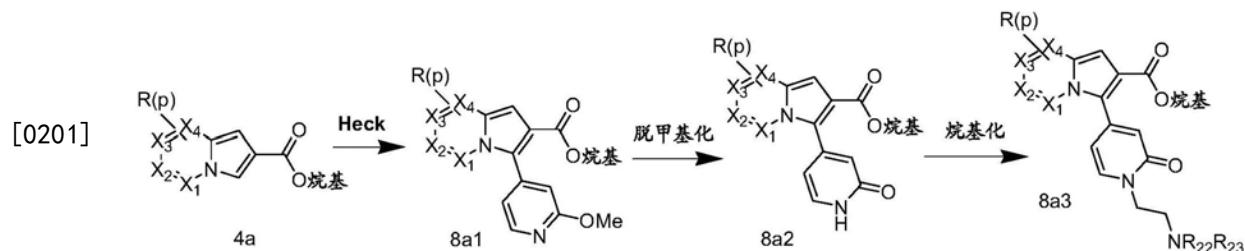
[0196] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $R_1=NR_{12}R_{13}$ 的式(10a1)化合物可通过还原式(17)化合物来制备。典型的还原条件包括使式(17)化合物与合适的还原体系例如NaBH4和BF3·Et2O在合适的极性非质子溶剂如THF中,在适当的温度如10°C至室温的温度下反应(步骤3)。

[0197] 根据方案4,通式10a如10a1化合物可通过氧化成醛11a,最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。

[0198] 方案4c已经用于制备实施例132的化合物。

[0199] 方案4d

[0200] 该方案提供了用于制备式(8a3)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $R_1=$ 杂芳基,该杂芳基是被 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}\text{N}-$ 取代的1,2-二氢吡啶-4-基-2-酮,且所有变量如上所述。



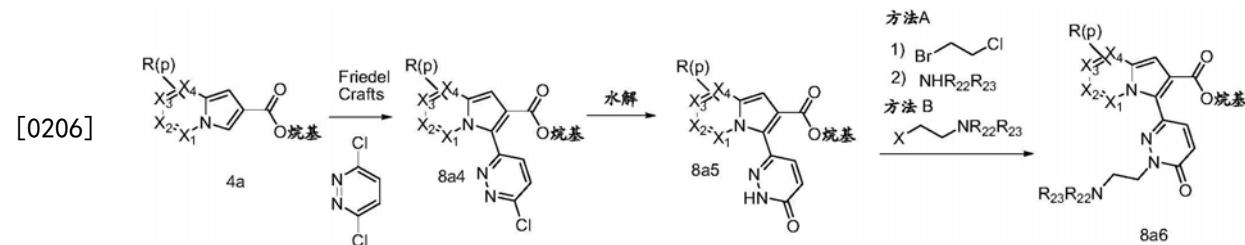
[0202] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(8a1)化合物可通过Heck交叉偶联由式(4a)化合物来制备。典型的条件包括使式(4a)化合物与合适的芳基或杂芳基卤化物如4-氯-2-甲氧基吡啶在Pd催化剂如Pd(OAc)2与三烷基膦配体例如三环戊基膦四氟硼酸盐存在下,使用碱

如 Cs_2CO_3 ,在合适的溶剂如甲苯中,在适当的温度例如130°C下反应(步骤1)。其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 的式(8a2)化合物可以从式(8a1)化合物使用脱甲基反应来制备。脱甲基化步骤的典型反应条件包括使式(8a1)化合物与 Me_3SiI 在合适的极性非质子溶剂如乙腈中,在适当的温度如60°C下反应(步骤2)。其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 的式(8a3)化合物可以由式(8a2)化合物用烷基化反应来制备。用于烷基化步骤的典型反应条件包括使式(8a3)化合物与合适的氨基烷基卤化物如2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐在碱如 K_2CO_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如丙酮中,在适当的温度如50°C下反应,得到化合物8a3(步骤3)。根据方案4,通式8a如8a3化合物可通过还原步骤至醇10a,氧化步骤至醛11a,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。

[0203] 方案4d已经用于制备实施例121,122和133的化合物。

[0204] 方案4e

[0205] 该方案提供了用于制备式(8a6)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 且 R_1 =杂芳基,该杂芳基是被-(CH_2)₂ $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}\text{N}-$ 取代的2,3-二氢哒嗪-6-基-3-酮,所有的变量如上所述。



[0207] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 的式(8a4)化合物可以由式(4a)化合物在Friedel Crafts反应条件下制备。典型的反应条件包括使式(4a)化合物与3,6-二氯哒嗪在 AlCl_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如二氯乙烷中,在适当的温度例如80°C下反应(步骤1)。

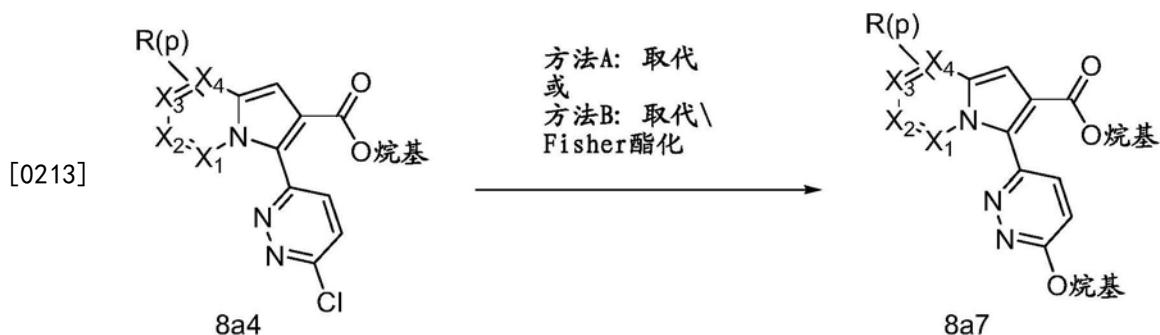
[0208] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 的式(8a5)化合物可通过在适当的温度例如加热至回流下,用乙酸和乙酸钠水解式(8a4)化合物来制备(步骤2)。

[0209] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 的式(8a6)化合物可通过如下方式来制备(步骤3,方法A):在碱如 K_2CO_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如DMF中,在适当的温度例如60°C下,用1-溴-2-氯乙烷使式(8a5)化合物烷基化,然后与合适的仲胺例如吡咯烷或1-甲基哌嗪在碱例如 K_2CO_3 和KI存在下,在合适的极性非质子溶剂如乙腈中,在适当的温度例如85°C下反应。可供选择地,式(8a6)化合物可通过如下方式来制备(步骤3,方法B):在碱如 K_2CO_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如DMF中,在适当的温度例如室温下,用合适的氨基烷基卤化物如4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐使式(8a5)化合物烷基化。根据方案4,通式8a如8a6化合物可通过还原步骤至醇10a,氧化步骤至醛11a,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。

[0210] 方案4e已经用于制备实施例134,135和136的化合物。

[0211] 方案4f

[0212] 该方案提供了用于制备式(8a7)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=\text{CH}$ 且 R_1 =杂芳基,该杂芳基是被基团-O烷基取代的哒嗪,所述-O烷基选自进一步任选取代的(C_1-C_6)烷氧基,(2-(二甲基氨基)乙氧基,(C_3-C_6)杂环烷基氧基或(C_3-C_6)杂环烷基(C_1-C_6)烷氧基。



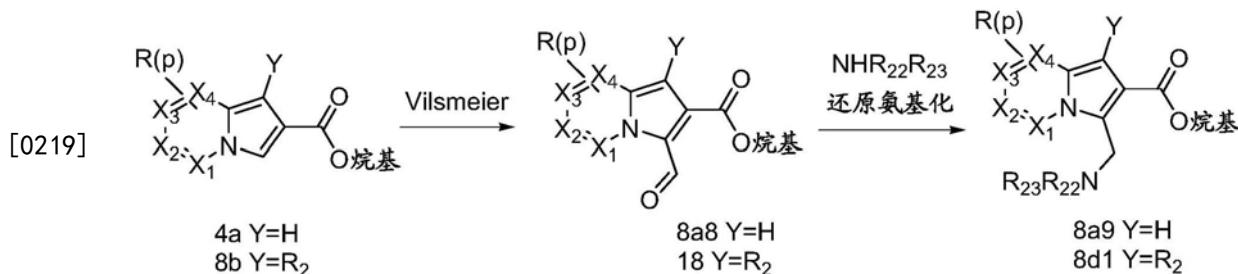
[0214] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(8a7)化合物可通过式(8a4)化合物与合适的醇在碱如叔丁醇钾存在下,在极性非质子溶剂如THF中,在适当的温度例如室温下进行亲核芳族取代来制备(方法A)。

[0215] 可供选择地,式(8a7)化合物可通过对应于式(8a4)化合物的羧酸与合适的醇进行亲核芳族取代,然后与醇如MeOH在硫酸存在下,在适当的温度例如80℃下进行Fischer酯化来制备(方法B)。根据方案4,通式8a如8a7化合物可通过还原步骤至醇10a,氧化步骤至醛11a,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。

[0216] 方案4f已经用于制备实施例137,138,139和140的化合物。

[0217] 方案4g

[0218] 该方案提供了用于制备其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=H$ 的式(8a9)化合物,或其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=R_2$ 的式(8d1)化合物(方案5中式8d化合物的具体实例),所有变量如上所述。



[0220] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=H$ 的式(8a8)化合物可通过式(4a)化合物的Vilsmeier甲酰化来制备。类似地,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=R_2$ 的式(18)化合物可通过式(8b)化合物的Vilsmeier甲酰化来制备。典型的Vilsmeier反应条件包括使式(4a)或(8b)化合物与DMF和POCl₃在合适的极性非质子溶剂如DCM中,在适当的温度如0℃至室温下反应(步骤1)。

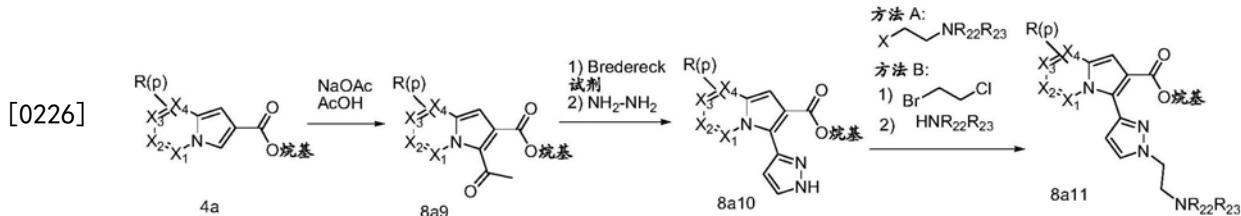
[0221] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=H$ 的式(8a9)化合物可通过式(8a8)化合物的还原氨基化来制备。类似地,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 且 $Y=R_2$ 的式(8d1)化合物可通过式(18)化合物的还原氨基化来制备。典型的还原氨基化条件包括式(8a8)或(18)与合适的胺和乙酸在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在下,在极性溶剂如DCM中,在室温下反应(步骤2)。

[0222] 根据方案4,通式8a如8a9化合物可通过还原步骤至醇10a,氧化步骤至醛11a,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。根据方案5,通式8d如8d1的化合物可通过还原步骤至醇10e,氧化步骤至醛11b,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10f,而转化成醇10f。

[0223] 方案4g已经用于制备实施例141,142,143,144,145和146的化合物。

[0224] 方案4h

[0225] 该方案提供了用于制备式(8a11)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=H$,且 R_1 =杂芳基,如用 $-(CH_2)_2NR_{22}R_{23}N1-$ 取代的1H-吡唑-3-基,所有变量如上文所述。



[0227] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(8a9)化合物可通过将式(4a)化合物用乙酸钠在乙酸中,在适当的温度如140°C下酰化来制备(步骤1)。

[0228] 其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 的式(8a10)化合物可通过式(8a9)化合物与Bredereck试剂在合适的溶剂如甲苯中,在适当的温度如110°C下反应,然后与肼一水合物在合适的溶剂如乙醇中,在适当的温度如80°C下反应来制备(步骤2)。

[0229] 式(8a11)化合物可通过如下方式来制备(步骤3,方法A):将式(8a10)化合物用1-溴-2-氯乙烷在碱如 K_2CO_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如DMF中,在适当的温度例如60°C下进行烷基化,然后与合适的仲胺在碱例如 K_2CO_3 和KI存在下,在合适的极性非质子溶剂如乙腈中,在适当的温度例如85°C下反应。在一些情况下(实施例149),还需要将OH基保护为TBS的保护步骤:对于保护条件,参见Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,Peter G.M.Wuts, Theodora W.Greene;Editor Wiley&Sons,2006年12月第4版。

[0230] 可供选择地,式(8a11)化合物可通过使式(8a10)化合物用合适的氨基烷基卤化物例如4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐,在碱如 K_2CO_3 存在下,在合适的极性非质子溶剂如THF中,在适当的温度例如60°C下进行烷基化来制备(步骤3,方法B)。根据方案4,通式8a如8a11化合物可通过还原步骤至醇10a,氧化步骤至醛11a,和最后通过与合适的格氏试剂反应转化成醇10d,而转化成醇10d。

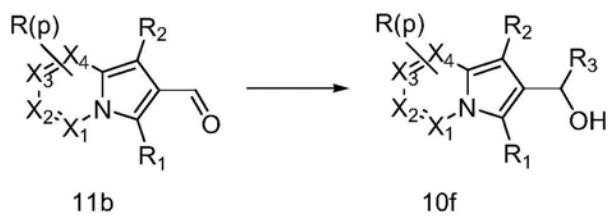
[0231] 方案4h已经用于制备实施例147,148,149和150的化合物。

[0232] 方案5

[0233] 该方案提供了用于制备式(10f)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$,且 R_1,R_2 和 R_3 以及 $R(p)$ 和烷基是如上所定义的变量。式(10f)化合物可以如下面的方案6和10中所提供的转化成本发明所需的化合物。



[0234]



[0235] 其中R1是杂芳基的式(8d)化合物可通过使式(8b)化合物与合适的杂芳基卤化物如2-氯吡啶在Heck交叉偶联条件下反应来制备。典型的Heck反应条件包括使式(8b)化合物与(杂)芳基卤化物在Pd催化剂如Pd(OAc)₂与三烷基膦配体例如三环戊基膦四氟硼酸盐存在下,使用碱如Cs₂CO₃,在合适的溶剂如甲苯中,在适当的温度例如130℃下反应。

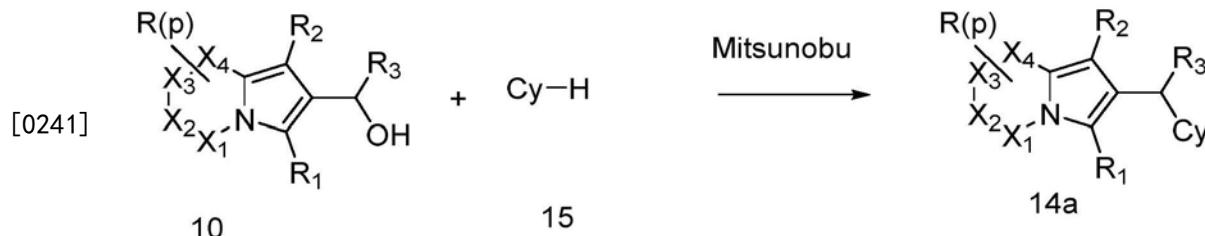
[0236] 式(10e)化合物可通过还原式(8d)化合物来制备。典型的反应条件 包括使式(8d)化合物与还原剂如DIBAL在极性非质子溶剂如DCM中，在适当的温度例如-78°C下反应。

[0237] 式(11b)化合物可通过氧化式(10e)化合物来制备。典型的氧化条件包括使式(10e)化合物在Swern氧化条件下,如与草酰氯和DMSO在合适的溶剂例如DCM中,在适当的温度例如-78°C下反应。

[0238] 式(10f)化合物可通过式(11b)化合物与合适的格氏试剂反应来制备。典型的反应条件包括使式(11b)化合物与烷基镁卤化物如甲基溴化镁在极性非质子溶剂如THF中，在适当的温度如0℃下反应。

[0239] 方案6

[0240] 该方案提供了由式(10)化合物制备式(14a)化合物的合成路线,其中 $X_1=X_2=X_3=X_4=CH$ 或 $X_1=N, X_2=X_3=X_4=CH$,且 R_1, R_2 和 R_3 和R(p)是如上文所述的变量。



[0242] 通式(14a)化合物可根据方案6通过使式(10)化合物与基于氮的亲核试剂CyH(15)如腺嘌呤在Mitsunobu反应条件下反应来制备。典型的反应条件包括使式(10)化合物与(15)如腺嘌呤在极性非质子溶剂如THF中,在偶氮二甲酸二烷基酯如DIAD和三芳基膦如三苯基膦存在下,在适当的温度例如室温至50°C下反应。该方案提供了用于制备实施例1-12的化合物的合成路线。

[0243] 在一些特定情况下,其中CyH是3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-5-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(15a)时,式(14a)化合物可以在Mitsunobu反应条件下制备,随后对TBS部分进行脱保护。典型的反应条件包括使式(10)化合物与3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-5-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(15a)在极性非质子溶剂如THF中,在偶氮二羧酸二烷基酯如DIAD和三芳基膦如三苯基膦存在下,在适当的温度例如室温下反应。除去TBS基团的典型脱保护条件包括在合适的溶剂如EtOH中,在适当的温度如室温下用强酸如 HCl处理。对于脱保护条件,参见Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G.M.Wuts, Theodora W.Greene; Editor Wiley&Sons, 2006年12月第4版中所报道的一般方法。

[0244] 方案6a



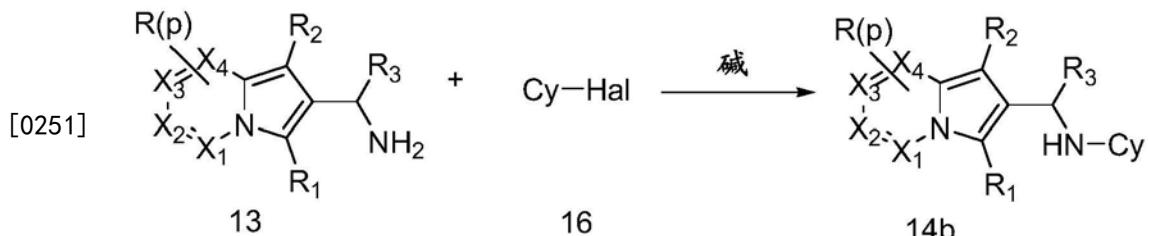
[0246] 该方案提供了用于制备式(15a)化合物的合成路线。

[0247] 式(15a)化合物可通过两步Suzuki偶联\保护顺序从可商购的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺来制备。典型的Suzuki交叉偶联条件 包括使可商购的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺与合适的硼酸或 硼酸酯如(3-氟-5-羟基苯基)硼酸在Pd催化剂如PdCl₂(dpfp)存在下, 使用碱如磷酸钾水溶液, 在极性溶剂中或在极性溶剂如DMF的混合物 中, 在适当的温度如在120℃下反应。对于保护条件, 参见Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G.M.Wuts, Theodora W.Greene;Editor Wiley&Sons, 2006年12月第4版中 所报道的一般方法。

[0248] 方案6a已经用于制备实施例124的化合物。

[0249] 方案7

[0250] 该方案提供了用于由式(13)化合物制备式(14b)化合物的合成路 线, 其中所有变量如上所述。

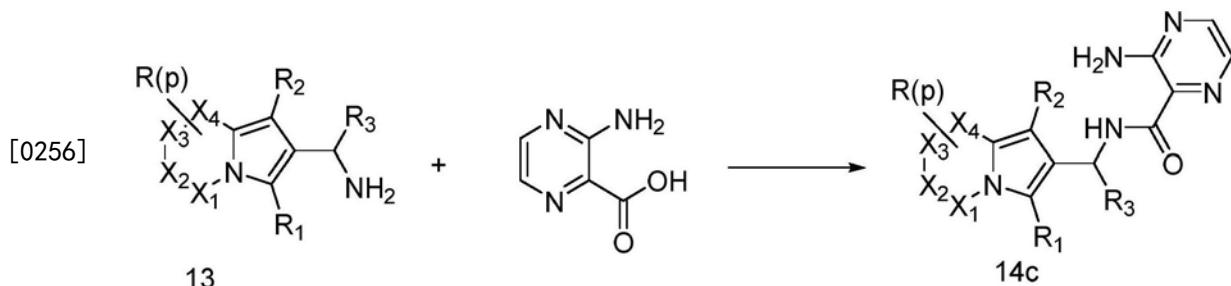


[0252] 通式(14b)化合物可根据方案7通过使式(13)化合物与合适的卤 化物Cy-Hal(16)反应来制备, 其中“Cy”具有上述定义的含义, 例如 6-溴嘌呤, 4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈, 4-氨基-6-氯-5-嘧啶甲醛, 6- 氯-5-甲基嘧啶-4-胺。典型的反应条件包括使式(13)化合物与 6-溴嘌 呖在极性溶剂如t-BuOH中, 在碱如DIPEA存在下, 在适当的温度例如 80℃-100℃下反应。

[0253] 该方案提供了用于制备实施例13-21的化合物(其中Cy-Hal是嘌 呖衍生物)的合成路线; 以及实施例22-44和47-53和59(其中Cy-Hal 是嘧啶衍生物)的合成路线。

[0254] 方案8

[0255] 该方案提供了由式(13)化合物制备式(14c)化合物的合成路线, 其 中X₁=X₂=X₃=X₄=CH, 且R1,R2和R3以及R(p) 是如上所述的变量。

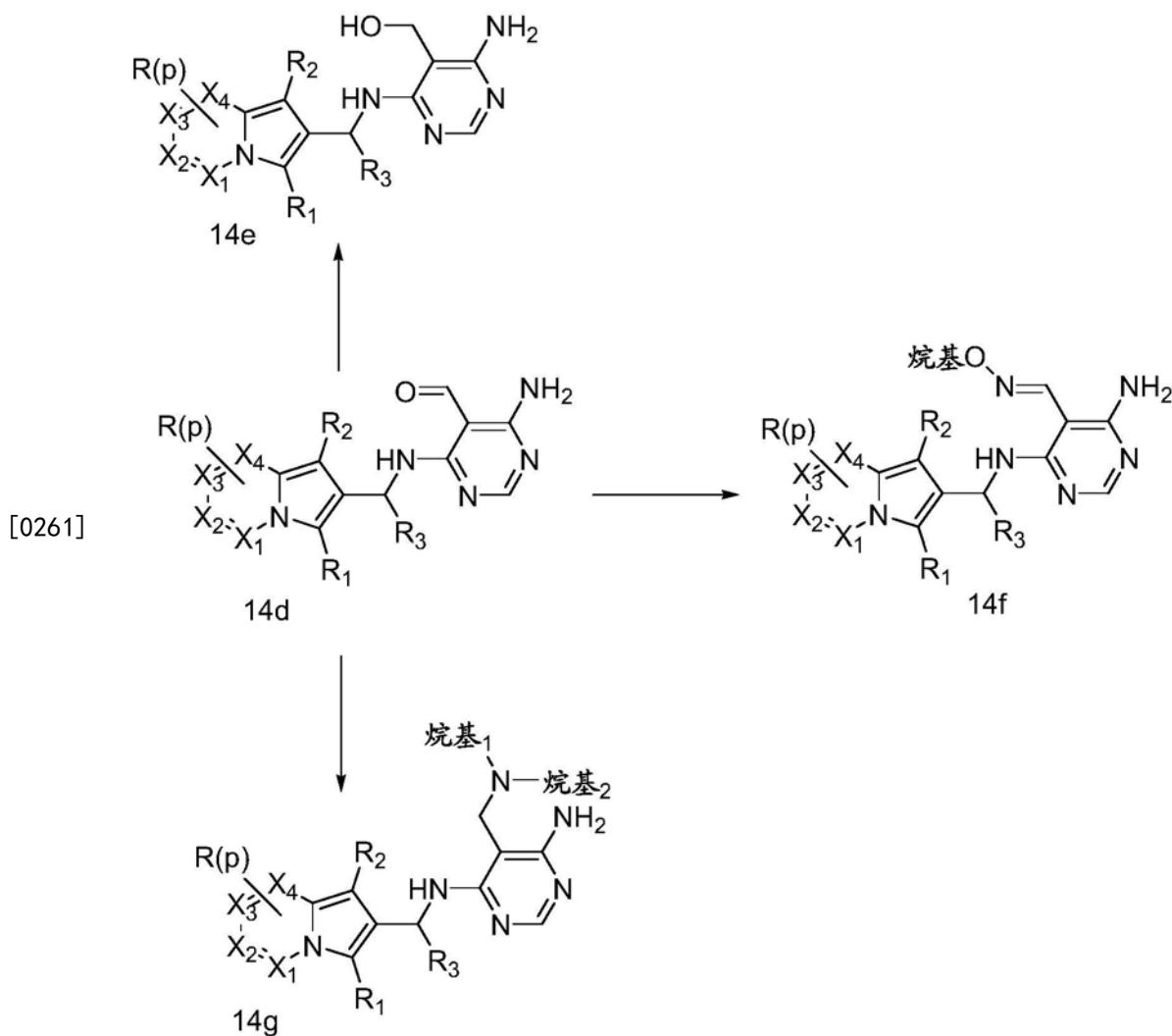


[0257] 式(14c)化合物可根据方案8通过式(13)化合物与3-氨基-2-吡嗪甲酸的缩合来制备。典型的反应条件包括使式(13)化合物与3-氨基-2-吡嗪甲酸在HOBT和二烷基碳二亚胺如ECD HCl存在下，在极性非质子溶剂如DMF中，在适当的温度如室温下反应。

[0258] 该方案提供了用于制备实施例54和55的化合物的合成路线。

[0259] 方案9

[0260] 该方案提供了从式14d的化合物制备式(14e,f,g)化合物的合成路线，其中所有变量如上所述(例如，从实施例47的化合物开始)。特别地，烷基也可以是H或是(C₁-C₆)烷基，并且烷基₁和烷基₂可以与它们所连接的氮原子一起形成5-6元杂环基，如1-吡咯烷基，1-哌啶基，1-哌嗪基，4-吗啉基；



[0262] 式(14e)化合物(例如实施例56化合物)可根据方案9通过还原式(14d)化合物来

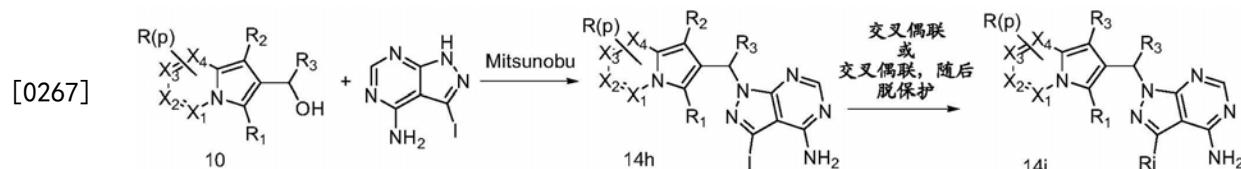
制备。典型的反应条件包括使(14d)与还原剂如 NaBH_4 在极性质子溶剂如 MeOH 中在适当的温度如 0°C 下反应。式(14d)化合物可以如方案7中所报道的从13和 $\text{CyHal} = 4\text{-氨基}-6\text{-氯}-5\text{-嘧啶甲醛}$ 来制备。

[0263] 式(14g)化合物可根据方案9使式(14d)化合物在还原氨基化条件下反应来制备。典型的反应条件包括使式(14d)化合物与仲胺例如吗啉(例如在实例57中)在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠存在下,在极性溶剂例如 DCM 中,在 $\text{pH} \sim 5\text{-}6$ 下,在适当的温度如室温下反应。

[0264] 式(14f)化合物(例如实施例58化合物)可根据方案9通过式(14d)化合物与羟胺盐反应来制备。典型的反应条件包括使式(14d)化合物与羟胺盐如羟胺盐酸盐在吡啶存在下,在极性溶剂如乙醇中,在适当的温度如室温下反应。

[0265] 方案10

[0266] 该方案提供了用于从式(10)化合物和3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺来制备式14h和14i的化合物的合成路线,其中所有变量如上所述。



[0268] 通式(14h)化合物可根据方案10通过使式(10)化合物与3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺在Mitsunobu反应条件下反应来制备。典型的反应条件包括使式(10)化合物与3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺在极性非质子溶剂如 THF 中,在偶氮二羧酸二烷基酯如DIAD和三芳基膦如三苯基膦存在下,在适当的温度例如室温下反应。

[0269] 通式(14i)化合物可根据方案10通过式(14h)化合物在交叉偶联反应如Suzuki交叉偶联或Sonogashira交叉偶联或Stille交叉偶联反应中与合适的试剂反应来制备。典型的Suzuki交叉偶联条件包括使式(14h)化合物与合适的硼酸或硼酸酯在Pd催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下,使用碱如碳酸氢钠水溶液,在极性溶剂中或在极性溶剂如 DME 和 EtOH 的混合物中,在适当的温度例如 80°C 下反应。典型的Sonogashira交叉偶联条件包括使式(14i)化合物与适当的末端炔在 CuI 存在下,使用催化剂如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$,在极性溶剂如 DMF 和烷基胺如二乙胺的混合物中,在适当的温度如室温下反应。典型的Stille交叉偶联条件包括使式(14i)化合物与合适的有机锡试剂在 LiCl 和催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下,在极性非质子溶剂如二噁烷中,在适当的温度如 100°C 下反应。

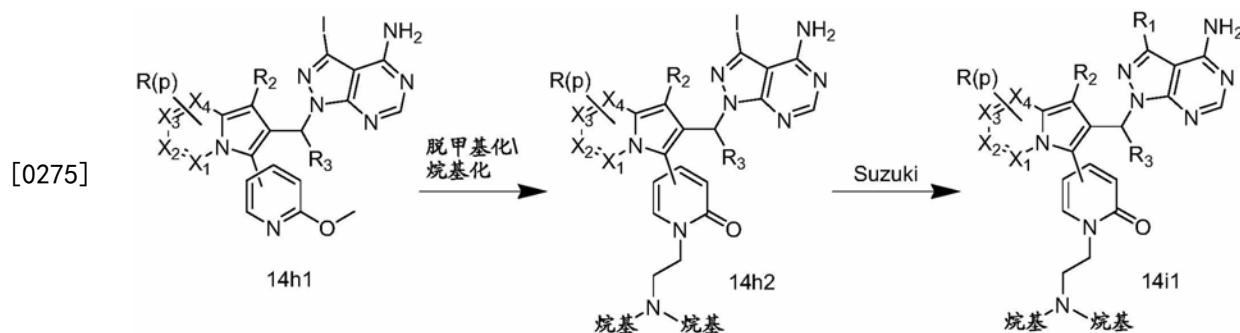
[0270] 该方案提供了用于制备实施例60-102的化合物的合成路线。

[0271] 可能需要额外的脱保护步骤以从 OH 或 NH_2 部分除去保护基团。除去Boc保护基团的典型脱保护条件包括用强酸如TFA在极性溶剂如 DCM 中,在适当的温度如 0°C 至室温下进行处理。除去TIPS保护基团的典型脱保护条件包括用氟化物盐如TBAF在极性非质子溶剂如 THF 中,在适当的温度如室温下进行处理。除去TBS基团的典型脱保护条件包括用强酸如 HCl 在合适的溶剂如 EtOH 中在适当的温度如室温下进行处理。对于脱保护条件,参见Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G.M.Wuts, Theodora W.Greene; Editor Wiley&Sons, 2006年12月第4版。该脱保护步骤用于制备实施例45, 46和103和117, 149。

[0272] 在一些其他特定情况下,需要额外的步骤将Boc保护基转化成甲基。典型的条件包括用还原剂如LiAlH₄在极性溶剂中或在极性溶剂如THF的混合物中,在适当的温度如65℃下进行处理。

[0273] 方案11

[0274] 该方案提供了用于制备式(14i1)化合物的合成路线,其中X₁=X₂=X₃=X₄=CH,R₁=杂芳基,如用-(CH₂)₂NR₂₂R₂₃N-取代的2,3-二氢吡啶基-2-酮。



[0276] 式(14h2)化合物可以由其中X₁=X₂=X₃=X₄=C的式(14h1)化合物采用脱甲基化/烷基化顺序来制备。脱甲基化步骤的典型反应条件包括使式(14h1)化合物与Me₃SiI在合适的极性非质子溶剂如乙腈中,在适当的温度如50℃-60℃下反应。用于烷基化步骤的典型反应条件包括使所得物质与合适的氨基烷基卤化物如4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐在碱如K₂CO₃存在下,在合适的极性非质子溶剂如丙酮中,在适当的温度如60℃下反应,以得到化合物(14h2)。

[0277] 通式(14i1)化合物可根据方案11通过式(14h2)化合物在交叉偶联反应(例如Suzuki交叉偶联)中的反应来制备。典型的Suzuki交叉偶联条件包括使式(14h2)化合物与合适的硼酸或硼酸酯在Pd催化剂如Pd(PPh₃)₄存在下,使用碱如碳酸氢钠水溶液,在极性溶剂中或在极性溶剂如DME和EtOH的混合物中,在适当的温度如80℃下反应。

[0278] 本发明的化合物是激酶活性、特别是PI3-激酶活性的抑制剂。一般而言,为PI3K抑制剂的化合物可以用于治疗与PI3K酶机制相关的许多障碍。

[0279] 在一个实施方案中,可以用本发明化合物治疗的障碍包括:呼吸性疾病,其选自特发性慢性咳嗽、咳嗽-变异性哮喘、与胸部肿瘤或肺癌相关的咳嗽、病毒性或病毒后咳嗽、上气道咳嗽综合征(UACS);或滴鼻后咳嗽;或与胃食管反流病(酸和非酸反流)相关的咳嗽、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病(例如特发性肺纤维化(IPF))、充血性心脏病、结节病、感染(例如百日咳);病毒感染(包括病毒性呼吸道感染以及呼吸性疾病的病毒性加剧);非病毒性呼吸道感染,包括曲霉菌病和利什曼病;过敏性疾病,包括过敏性鼻炎和特应性皮炎;自身免疫性疾病,包括类风湿性关节炎和多发性硬化;炎症性疾病,包括炎性肠病;心血管疾病,包括血栓形成和动脉粥样硬化;恶性血液病;神经变性疾病;胰腺炎;多器官衰竭;肾病;血小板聚集;癌症;精子能动性;移植排斥;移植物排斥;肺损伤;和疼痛,包括与类风湿性关节炎或骨关节炎相关的疼痛、背痛、全身炎症性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、炎症性神经性疼痛(创伤)、三叉神经痛和中枢性疼痛。

[0280] 在另一个实施方案中,可以用本发明化合物治疗的障碍选自特发性慢性咳嗽、咳嗽-变异性哮喘、与胸部肿瘤或肺癌相关的咳嗽、病毒性或病毒后咳嗽、上气道咳嗽综合征

(UACS)、滴鼻后咳嗽、与胃食管 反流病(酸和非酸反流)相关的咳嗽、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞 性肺病(COPD) 和间质性肺病(例如特发性肺纤维化(IPF)。

[0281] 在另一个实施方案中,所述障碍选自哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维化(IPF)、咳嗽和慢性咳嗽。

[0282] 本发明的治疗方法包括对有此需要的患者施用安全和有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。本文所用的“安全和有效量”在涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其他药物活性剂时是指足以 治疗患者病症、但足以低至避免严重副作用、而由本领域技术人员通过常规方式确定的化合物用量。式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以一次性或根据给药方案施用,其中在不同的时间间隔施用多次剂量,持续指定的时间期限。典型的每日剂量可以根据所选择的特定施用途 径的不同而改变。

[0283] 本发明还提供与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的 式(I)化合物的药物组合物,所述药学上可接受的载体或赋形剂例如为 Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A 中所述的那些。

[0284] 可以根据患者要求施用本发明的化合物及其药物组合物,例如通 过口服、鼻内、胃肠外(皮下、静脉内、肌内、胸骨内和通过输注)、吸入、直肠、阴道、局部、透皮和通过眼部施用。

[0285] 可以将各种固体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括例如片 剂、囊形片、胶囊、囊片、颗粒、锭剂和散装粉末等固体形式。可以 将本发明的化合物单独施用,或与本领域已知的各种药学上可接受的 载体、稀释剂(例如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和赋形剂组合施用, 所述赋形剂包括、但不限于助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解 剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等。定时释放胶囊、片剂和凝 胶剂对于本发明化合物的施用也是有利的。

[0286] 还可以将各种液体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括水性 和非水性溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这些剂型还可以包含 本领域已知的适宜的惰性稀释剂(如水)以及本领域已知的适宜的赋形 剂(如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂)以及用于乳化和/或悬浮本发 明的化合物的试剂。例如,可以以等渗无菌溶液的形式静脉内注射本 发明的化合物。其他制剂也是可能的。

[0287] 通过将化合物与适合的赋形剂例如可可脂、水杨酸盐和聚乙二醇 混合,可以制备 用于本发明化合物的直肠施用的栓剂。

[0288] 用于阴道施用的制剂可以为乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂 形式,其除了活性 成分之外还包含如本领域已知这样的适合的载体。

[0289] 对于局部施用,药物组合物可以为适合施用至皮肤、眼、耳或鼻 的乳膏剂、软膏 剂、搽剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶、溶液、糊剂、粉剂、喷雾剂和滴剂的形式。局部施用还 可以包括通过例如透皮贴剂 方式进行的透皮施用。

[0290] 对于治疗呼吸道疾病,根据本发明的化合物优选地通过吸入来施 用。

[0291] 可吸入的制剂包括可吸入的散剂、包含推进剂的定量气雾剂或不 含推进剂的可 吸入制剂。

[0292] 对于作为干粉施用,可以使用根据现有技术已知的单或多剂量吸 入器。在该情况 下,该粉末可以填充在明胶、塑料或其他胶囊、药筒 或泡罩包装中或在贮库中。

[0293] 可以将通常无毒且对本发明化合物是化学惰性的稀释剂或载体（例如乳糖）或适于改善可吸收分数(respirable fraction)的任意其他添加剂加入到粉末化的本发明的化合物中。

[0294] 包含推进气体(如氢氟烷烃)的吸入气雾剂可以包含溶液或分散形式的本发明的化合物。推进剂驱动的制剂还可以包含其他成分，例如共溶剂、稳定剂或任选的其他赋形剂。

[0295] 包含本发明化合物的不含推进剂的可吸入制剂可以是在水性、醇性或水醇性介质中的溶液或混悬剂形式，且它们可通过从现有技术已知的喷射或超声雾化器或通过软薄雾雾化器例如**Respimat®**来递送。

[0296] 本发明的化合物可以作为唯一活性剂来施用，或与其他药物活性成分的组合产品(combination)来施用，所述其他药物活性成分包括目前用于治疗呼吸障碍的那些，例如， β 2-激动剂、抗毒蕈碱药、皮质类固醇、丝裂原激活蛋白激酶类(P38MAP激酶)抑制剂、人嗜中性细胞弹性蛋白酶(HNE)抑制剂、磷酸二酯酶4(PDE4)抑制剂、白三烯调节剂、非类固醇抗炎药(NSAIDs)和粘液调节剂。

[0297] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素，包括要治疗的具体疾病、症状的严重性、施用途径、剂量间隔频率、使用的具体化合物、化合物的效能、毒理学特性和药代动力学特性。

[0298] 有利地，可以在例如0.001至1000mg/天、优选0.1至500mg/天的剂量，施用式(I)化合物。

[0299] 当通过吸入途径施用它们时，式(I)化合物的剂量有利地被包含在0.001至500mg/天之间，优选0.1至200mg/天之间。

[0300] 下列实施例示例本发明，但不限制其范围。

[0301] 中间体的制备和实施例

[0302] 化合物的化学名称用CHEMAXON 6.0.4工具生成。

[0303] 在后处理中使用的普通无机盐的溶液是水溶液。

[0304] 缩写：

[0305]

| | |
|--|---------------------|
| Et ₂ O | 乙醚 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| MeOH | 甲醇 |
| DMF | N, N-二甲基甲酰胺 |
| MeCN | 乙腈 |
| THF | 四氢呋喃 |
| DMSO | 二甲亚砜 |
| NMP | 1-甲基-2-吡咯烷酮 |
| t-BuOH | 叔丁醇 |
| n-BuOH | 1-丁醇 |
| EtOH | 乙醇 |
| DME | 1, 2-二甲氧基乙烷 |
| DABC0 | 1, 4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 |
| TEA | 三乙胺 |
| KOAc | 乙酸钾 |
| PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | 二氯化双(三苯基膦)钯(II) |

| | | |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Pd (OAc) ₂ | 乙酸钯(II) | |
| PdCl ₂ (dtbpf) | [1, 1' -双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II) | |
| Pd ₂ (dba) ₃ | 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) | |
| Pd (PPh ₃) ₄ | 四(三苯基膦)钯(0) | |
| DIBAL | 氢化二异丁基铝 | |
| PPH ₃ | 三苯基膦 | |
| DPPA | 二苯基磷酰基叠氮化物 | |
| DBU | 1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 | |
| DMAP | 4-(二甲基氨基)吡啶 | |
| DIPEA | N,N-二异丙基乙胺 | |
| MeMgBr | 溴化甲基镁 | |
| EtMgBr | 溴化乙基镁 | |
| DIAD | 偶氮二甲酸二异丙酯 | |
| HOBt | 1-羟基苯并三唑水合物 | |
| [0306] | EDC HC1 | N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 |
| | TFA | 三氟乙酸 |
| | MW | 微波 |
| | SCX | 强阳离子交换器 |
| | Silica-NH | 仲胺功能化的二氧化硅柱 |
| | 室温/RT | 室温 |
| | R _t | 保留时间 |
| | H | 小时 |
| | Min | 分钟 |
| | Conc | 浓的 |
| | Eq | 当量 |
| | Sat | 饱和的 |
| | MDAP | 质量导向自动纯化 |
| | TBS | 叔丁基-二甲基甲硅烷基基团 |

[0307] 一般实验细节

[0308] NMR表征:

[0309] 使用氘代溶剂(DMSO-d₆, CDCl₃)在25℃下在Agilent VNMRS-500, Agilent VNMRS-400和Bruker Avance 400上收集核磁共振(¹H NMR)光谱。

[0310] 化学位移以四甲基硅烷的低场的百万分之几份(ppm)表示(δ单位)。多重性表示如下:(s)单峰,(d)双峰,(dd)双双峰,(ddd)三重双峰,(t)三重峰,(dt)双三重峰,(q)四重峰,(m)多重峰,(br s)宽信号。耦合常数J以赫兹(Hz)为单位表示。

[0311] LC/UV/MS分析方法

[0312] LCMS可以在以下条件下记录:二极管阵列检测器DAD色谱图,质量色谱图和质谱可以在与Micromass ZQTM或Waters SQD单四极杆质谱仪耦合的UPLC/PDA/MS AcquityTM系统上进行,其以正和/或负电子喷雾ES电离模式和/或用于以正和/或负ES电离模式操作的与ZQTM单四极杆耦合的分析模式中的Fractionlynx系统操作。

[0313] 所使用的质量控制方法是四个,两个在低pH条件下操作,且另外的在高pH条件下操作:

[0314] 方法A,低pH条件:柱:Acquity CSH C18,1.7μm,2.1×50mm,柱温度为40℃;流动相溶剂A为milliQ水+0.1%HCOOH,流动相溶剂B MeCN+0.1%HCOOH。流速为1ml/min。梯度表为t=0分钟97%A-3%B,t=1.5分钟0.1%A-99.9%B,t=1.9分钟0.1%A-99.9%,t=2分钟97%A-3%B。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-1000amu。

[0315] 方法B,低pH条件:柱:Acquity UPLC BEH C18,1.7μm,50mm×2.1mm,柱温度为40℃;流动相溶剂A为milliQ水+0.1%HCOOH,流动相溶剂B MeCN+0.1%HCOOH。流速为1ml/min。梯度表为t=0分钟97%A-3%B,t=1.5分钟0.1%A-99.9%,t=1.9分钟0.1%A-99.9%,t=2分钟97%A-3%B。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-1000amu。

[0316] 方法C,高pH条件:柱:Acquity BEH C18,1.7μm,2.1×50mm,柱温度为40℃;流动相溶剂A是用氨调节至pH=10的10mM NH₄HCO₃水溶液,流动相溶剂B MeCN。流速为1ml/min。梯度表为t=0分钟97%A-3%B,t=1.5分钟0.1%A-99.9%,t=1.9分钟0.1%A-99.9%,t=2分钟97%A-3%B。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-1000amu。

[0317] 方法D,高pH条件:柱:XBridge C18,5μm,50mm×4.6mm,柱温度为40℃;流动相溶剂A是用氨调节至pH=10的10mM NH₄HCO₃水溶液,流动相溶剂B MeCN。流速为2ml/min。梯度表为t=0分钟97%A-3%B,t=6.5分钟0.1%A-99.9%,t=8.5分钟0.1%A-99.9%和t=8.6分钟97%A-3%B。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-1000amu。

[0318] 方法E,高pH条件:柱:Acquity BEH C18,1.7μm,2.1×50mm,柱温度为40℃;流动相溶剂A是pH 10的0.1%v/v氨水溶液,流动相溶剂B MeCN。流速为1ml/min。梯度表为t=0分钟97%A-3%,t=1.5分钟0.1%A-99.9%,t=1.9分钟0.1%A-99.9%,t=2分钟97%A-3%。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-1000amu。

[0319] 使用在低或高pH色谱条件下在以下条件下操作的Waters FractionlynxTM系统进行半制备质量定向自动纯化(MDAP)。用于收集目标物质的触发器是在TIC MS信号中存在目标m/z比值。所有的纯化都用保持在室温T下的柱子进行。

[0320] 所用的半制备条件组是三种:

[0321] 方法F,低pH条件:固定相:XSelect CSH Prep.C18,5μm,0BD 30×100mm,在室温下;流动相溶剂A为milliQ水+0.1%HCOOH,流动相溶剂B MeCN;流速为43ml/min;梯度时间表是根据目标物质的R_t行为定制的。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为100-

900amu。

[0322] 方法F,高pH条件:固定相:Gemini 5um C18 110A AXIA (100× 30mm);流动相溶剂A为用氨调节至pH=10的10mM NH₄HCO₃水溶液,流速为43ml/min;流动相溶剂B MeCN;梯度时间表是根据目标物质的 Rt行为定制的。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为 100-900amu。

[0323] 方法G,高pH条件:固定相:Gemini 5um C18 110A AXIA (100× 30mm);流动相溶剂A是用氨调节至pH=10的10mM NH₄HCO₃水溶液,流速为40ml/min;流动相溶剂B MeCN;梯度时间表是根据目标物质的 Rt行为定制的。UV检测范围为210-350nm,ES+/ES-范围为 100-900amu。

[0324] 使用半制备型Waters 600系统或半制备型HPLC Agilent 1100 进行手性分离用于半制备型分离。条件在实施例中报道。

[0325] 通过在配备有6位切换阀的HPLC Agilent 1100上的手性HPLC 分析来测定对映异构体过量。其配备了DA和CD检测器。使用以下方法:

[0326] 方法H:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己烷/(乙 醇+0.1% 异丙基胺) 80/20v/v;UV检测:220nM;流量:0.8mL/min;循环:10uL。

[0327] 方法I:柱:Chiralpak IC (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己烷 / (2-丙醇+0.1% 异丙基胺) 60/40%v/v;UV检测:220nM;流速: 1.0mL/min;循环:20uL。

[0328] 方法K:柱:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己 烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 85/15%v/v;UV检测:220nM;流速: 0.8mL/min;循环:15uL。

[0329] 方法L:柱:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己 烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 70/30%v/v;UV检测:220nM;CD:240nM; 流速:0.8mL/min;循环:3uL。

[0330] 方法M:柱:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己 烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 80/20%v/v;UV检测:220nM;流速: 1.0mL/min;循环:20uL。

[0331] 方法N:柱:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己 烷/(乙醇/甲醇1/1+ 0.1% 异丙基胺) 75/25%v/v;UV检测:220nM;流 速:1.0mL/min;循环:20uL。

[0332] 方法O:柱:Chiralpak IC (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己烷 / (乙醇+0.1% 异丙基胺) 75/25%v/v;UV检测:220nM;流速:1.0mL/min; 循环:15uL。

[0333] 方法P:柱:Chiralpak AD-H (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己 烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 75/25%v/v;UV检测:220nM;流速: 1.0mL/min;循环:20uL。

[0334] 方法Q:柱:Chiralpak IC (25×0.46cm) ,5μm;流动相:正己烷 / (乙醇+0.1% 异丙基胺) 70/30%v/v;UV检测:220nM;流速:1.0mL/min; 循环:15uL。

[0335] 在微波照射下进行的实验使用Biotage Initiator 2.0系统进行。

[0336] 使用Biotage Isolera或Biotage SP1快速色谱系统进行快速色 谱纯化,两种仪器均使用Biotage KP-SIL柱和Biotage KP-NH柱工 作,或者使用Isolute Flash硅胶预填充柱或Varian Bond Elut预 填充柱手动进行色谱纯化。

[0337] 反相快速色谱法在预填充的Biotage C18SNAP柱或Varian Bond Elut C18柱上进行。

[0338] SPE-SCX柱是Varian提供的离子交换固相萃取柱。

[0339] 以下实施例中描述的许多化合物由立体化学纯例如95%ee的原料 制备。

[0340] 盐水是指饱和NaCl水溶液。除非另有规定。

[0341] 如果未描述原料的制备,则它们是可商购的、文献中已知的或易于由本领域技术人员使用标准方法得到。

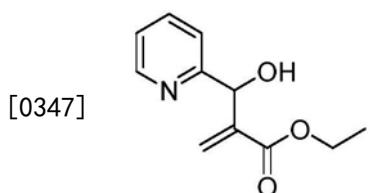
[0342] 如果指示,基于如下推定指定实施例中的化合物的立体化学:在任意随后的反应条件的自始至终维持原料的拆分的立体中心上的绝对构型。

[0343] 在如下方法中,在每种原料后,有时提供涉及的化合物编号。提供它仅是为了辅助化学领域普通技术人员。原料可能不一定由涉及的批量制备。

[0344] 当涉及使用“类似”或“类似的”方法时,正如本领域技术人员可以理解的,这类方法可能牵涉少量改变,例如反应温度、试剂/溶剂量、反应时间、后处理条件或色谱纯化条件。

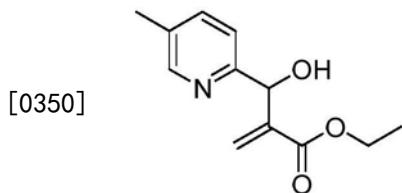
[0345] 中间体的制备

[0346] 中间体A1:2-[羟基(吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯酸乙基酯



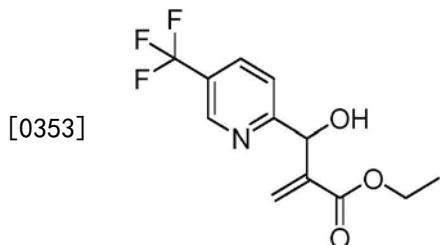
[0348] 向吡啶-2-甲醛(从Sigma Aldrich可商购的,9.0g,84mmol)和丙烯酸乙基酯(27.42mL,252mmol)在二噁烷/水≈1/1(840mL)的混合物中的溶液中,添加DABCO(9.42g,84mmol)并将所得混合物在室温搅拌1h。将混合物分配在Et₂O和水之中并将水相用Et₂O萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱(340g)上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(17.9g,86.4mmol,91.2%收率)。MS/ESI⁺ 208.1. [MH]⁺,Rt=0.35min(方法A)。

[0349] 中间体A2:2-[羟基(5-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯酸乙基酯



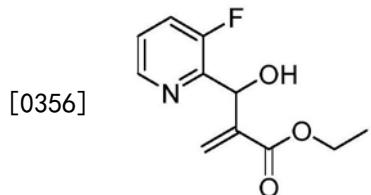
[0351] 与中间体A1类似地制备,从在二噁烷/水1/1(70mL)的混合物中的5-甲基吡啶-2-甲醛(1.0g,8.25mmol)起始,在室温下搅拌3h并通过快速色谱法在硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至50:50),得到标题化合物,为淡黄色固体(0.862g,3.89mmol,47%收率)。MS/ESI⁺ 222.1 [MH]⁺,Rt=0.39min(方法A)。

[0352] 中间体A3:2-{羟基[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}丙-2-烯酸乙基酯



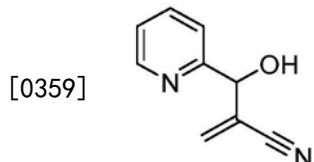
[0354] 与中间体A1类似地制备,从5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛(3.66mmol)起始,并在室温下搅拌过夜,并通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为黄色油状物(0.450g,1.64mmol,45%收率)。MS/ESI⁺276.1[MH]⁺,Rt=0.88min(方法A)。

[0355] 中间体A4:2-[(3-氟吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙-2-烯酸乙基酯



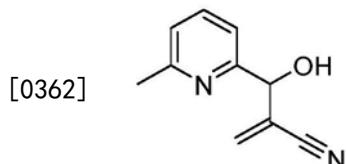
[0357] 与中间体A1类似地制备,从3-氟吡啶-2-甲醛(0.5g,4.0mmol)起始并在室温下搅拌1.5h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=70:30至50:50),得到标题化合物(0.900g,4.00mmol,定量收率)。MS/ESI⁺226.0[MH]⁺,Rt=0.62min(方法A)。

[0358] 中间体A5:2-[羟基 (吡啶-2-基) 甲基]丙-2-烯腈



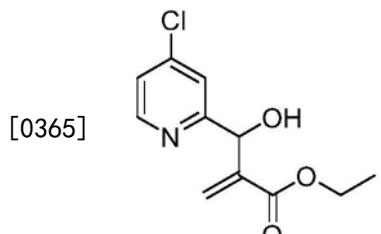
[0360] 向吡啶-2-甲醛(4.72g,44mmol)在丙烯腈(17.4mL,264mmol)中的溶液中,添加DABC0(4.95g,44mmol)并将所得混合物在0℃搅拌30分钟。将混合物分配在Et₂O和水之中并将水相用Et₂O萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为白色固体(5.88g,4.7mmol,83%收率)。MS/ESI⁺161.0[MH]⁺,Rt=0.35min(方法A)。

[0361] 中间体A6:2-[羟基 (6-甲基吡啶-2-基) 甲基]丙-2-烯腈



[0363] 与中间体A5类似地制备,从6-甲基吡啶-2-甲醛(1.211g,10mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至50:50),得到标题化合物,为白色固体(1.0g,5.75mmol,57%收率)。MS/ESI⁺175.0[MH]⁺,Rt=0.33min(方法A)。

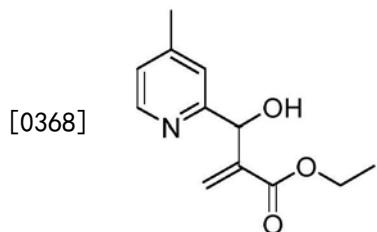
[0364] 中间体A8:2-[(4-氯吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙-2-烯酸乙基酯



[0366] 与中间体A1类似地制备,从4-氯吡啶-2-甲醛(1.0g,7.06mmol)起始并在室温下

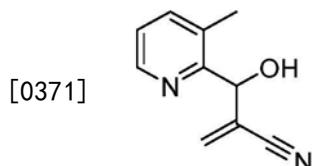
搅拌2h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上 纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为无色油状 物(1.75g,定量收率)。MS/ESI⁺242.1 [MH]⁺,Rt=0.74min (方法A)。

[0367] 中间体A9:2-[羟基(4-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯酸乙基酯



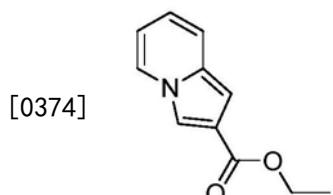
[0369] 与中间体A1类似地制备,从4-甲基吡啶-2-甲醛(1.0g,8.26mmol) 起始,在室温下搅拌过夜并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上 纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状 物(0.970g,4.38mmol,53%收率)。MS/ESI⁺222.2 [MH]⁺,Rt=0.39min (方法A)。

[0370] 中间体A7:2-[羟基(3-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯腈



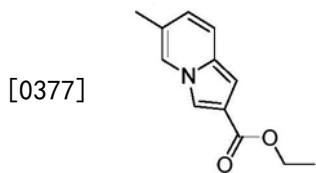
[0372] 与中间体A5类似地制备,从3-甲基吡啶-2-甲醛(0.500g, 4.12mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至70:30),得到标题化合物,为白色固体(0.380g, 2.18mmol,53%收率)。MS/ESI⁺175.0 [MH]⁺,Rt=0.31min (方法A)。

[0373] 中间体B1:吲哚-2-甲酸乙基酯



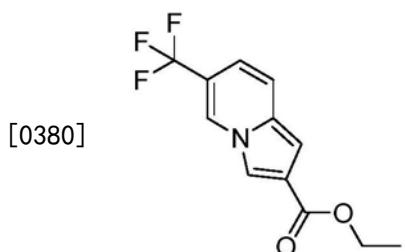
[0375] 将2-[羟基(吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯酸乙基酯A1(17.9g, 86.4mmol)在乙酸酐(150mL)中的溶液分到10个小瓶中并在MW辐射下 在130℃下加热45分钟(每一个)。将批料合并,在减压下除去挥发物 并将粗品分配在之间EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液。将水相用EtOAc萃 取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂蒸发并将粗 品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(340g)(环己烷至环 己烷:EtOAc=90:10),得到标 题化合物,为黄白色固体(10.91g, 57.6mmol,67%收率)。MS/ESI⁺190.1 [MH]⁺,Rt=0.99min (方法A)。

[0376] 中间体B2:6-甲基吲哚-2-甲酸乙基酯



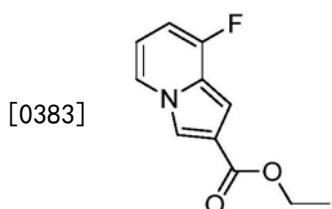
[0378] 与中间体B1类似地制备,从2-[羟基(5-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯酸乙基酯A2(0.860g,3.88mmol)和乙酸酐(6.6mL)起始,在MW辐射下在130℃下加热1h。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5至80:20),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.410g,2.01mmol,52%收率)。MS/ESI⁺204.1 [MH]⁺, Rt=1.12min(方法A)。

[0379] 中间体B3:6-(三氟甲基)呡嗪-2-甲酸乙基酯



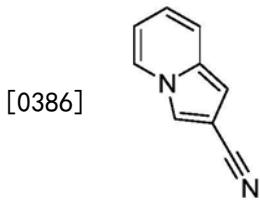
[0381] 将2-{羟基[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}丙-2-烯酸乙基酯 A3(0.450g,1.64mmol)在乙酸酐(5mL)中的溶液在130℃下加热过夜。在减压下除去挥发物并将粗品分配在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间;将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂在减压下除去。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=85:15),得到标题化合物(0.240g, 0.933mmol,60%收率)。MS/ESI⁺258.1 [MH]⁺,Rt=1.19min(方法A)。

[0382] 中间体B4:8-氟呡嗪-2-甲酸乙基酯



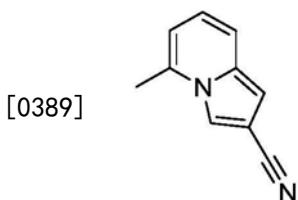
[0384] 将2-[(3-氟吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙-2-烯酸乙基酯A4 (0.900g,4.00mmol) 在乙酸酐(7mL) 中的溶液在MW辐射下在130℃下 加热45min。在减压下除去挥发物并将粗品分配在EtOAc和饱和NaHCO₃之间。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠 干燥。将溶剂蒸发并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上 纯化(环己烷:EtOAc=90:10至80:20),得到标题化合物(0.228g, 1.10mmol)。将粗起始中间体A4回收并在乙酸酐中(3mL) 进一步反应, 在MW辐射下在130℃下加热下加热45min。将溶剂除去并将残余物通 过快速色谱法在硅胶(25g) Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc= 90:10至80:20),得到标题化合物(0.230g,1.11mmol)。将两个批料 合并,得到标题化合物(0.458g, 2.21mmol,55%总收率)。MS/ESI⁺208.0 [MH]⁺,Rt=1.05min(方法A)。

[0385] 中间体B5:呡嗪-2-甲腈



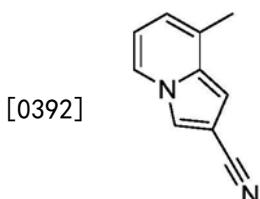
[0387] 与中间体B1类似地制备,从在乙酸酐(62.5mL)中的2-[羟基(吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯腈A5(5.88g,36.7mmol)起始,在MW辐射下在130℃下加热1.5h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色固体(2.588g, 18.2mmol, 50%收率)。MS/ESI⁺143.0 [MH]⁺, Rt = 0.88min (方法A)。

[0388] 中间体B6:5-甲基吲哚-2-甲腈



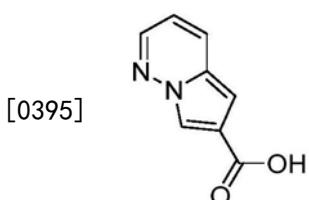
[0390] 与中间体B1类似地制备,从2-[羟基(6-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯腈A6(1.0g,5.74mmol)和乙酸酐(8mL)起始,在MW辐射下在130℃下加热2.5h。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为白色固体(0.567g,3.63mmol,63%收率)。MS/ESI⁺157.0[MH]⁺,Rt=0.98min(方法A)。

[0391] 中间体B7:8-甲基吲哚-2-甲腈



[0393] 与中间体B1类似地制备,从2-[羟基(3-甲基吡啶-2-基)甲基]丙-2-烯腈A7(0.380g,2.18mmol)和乙酸酐(3.8mL)起始,在MW辐射下 在130℃下加热1h。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上 纯化(环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为白色固体(0.245g, 1.56mmol,72%收率)。MS/ESI⁺157 [M+H]⁺,Rt = 0.99min(方法A)。

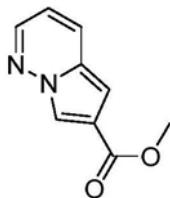
[0394] 中间体B8: 吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-6-甲酸



[0396] 将根据J.Mat.Chem.,1999,9,2183-2188中报道的方法制备 的吡咯并[1,2-b]哒嗪-5,6,7-三甲酸7-叔丁基5,6-二甲基酯(3.25g, 9.72mmol)悬浮于KOH(2.727g, 48.6mmol)在水(12mL)中的溶液中,并 将反应在60℃下加热过夜。通过添加浓HCl水溶液将混合物酸化 (9.41mL),直到pH=1并在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将沉淀 物通过过滤收集,得到标题化合物(1.52g,9.37mmol,96%收率)。MS/ESI⁺163.1 [MH]⁺,Rt = 0.61min (方法A)。

[0397] 中间体B9:吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲基酯

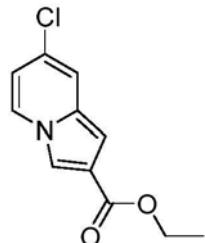
[0398]



[0399] 向吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸B8(1.52g,9.37mmol)在 MeOH(110mL)中的溶液中,添加浓硫酸(6滴)并将混合物在80℃下搅拌 6h。将溶剂在减压下蒸发并将残余物溶于DCM 并用饱和NaHCO₃水溶液 洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法 在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=85:15至80:20),得 到标题化合物(1.0g,5.67mmol,61%收率)。MS/ESI⁺177.1 [MH]⁺, Rt = 0.81min(方法A)。

[0400] 中间体B10:7-氯吲哚-2-甲酸乙基酯

[0401]



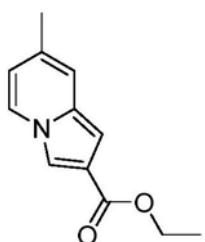
[0402] 在此并在下面的实施例中,当标题化合物通过合并由多于1个合成 批料(例如2个批料)获得的粗品而得到时,每个批料中任何前体的量有时表示为括号中的总和(例如,批料2中的前体量批料1中的前体量)。

[0403] 来自各个批料的粗品最终在“合并的粗品”中混合,并记录两个(或 多个)批料的总产率。

[0404] 将2-[(4-氯吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙-2-烯酸乙基酯 A8(0.500g+1.25g)在乙酸酐(5mL+7mL)中的溶液在120℃下加热1h。在减压下除去挥发物并将粗品分配在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之 间;将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂在减压下除去。将合并的粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物 (1.07g,4.78mmol)。MS/ESI⁺224.2 [MH]⁺,Rt = 1.15min(方法A)。

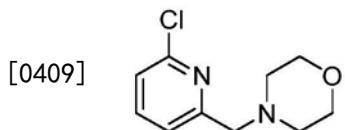
[0405] 中间体B11:7-甲基吲哚-2-甲酸乙基酯

[0406]



[0407] 与中间体B10类似地制备,从在乙酸酐(98mL+1mL)中的2-[羟基 (4-甲基吡啶-2-基) 甲基]丙-2-烯酸乙基酯A9(0.750g, 3.39mmol+0.100g, 0.452mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage 硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为 白色固体(0.280g,1.38mmol,36%收率)。MS/ESI⁺204.1 [MH]⁺,Rt = 1.12min(方法A)。

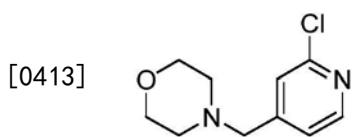
[0408] 中间体BA1:4-[(6-氯吡啶-2-基) 甲基]吗啉



[0410] 向6-氯吡啶-2-甲醛(1.0g, 7.06mmol)在DCM(28mL)中的溶液中,添加吗啉(0.93mL, 10.59mmol)和30滴的AcOH。将混合物在室温下搅拌过夜,然后天际Na(OAc)₃BH(2.24g, 10.59mmol),并将混合物搅拌6h。将反应用饱和NaHCO₃淬灭,将有机层分离,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物(1.45g, 6.82mmol, 97%)。

[0411] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.60-7.76(m, 1H), 7.41(d, 1H), 7.22(d, 1H), 3.70-3.79(m, 4H), 3.65(s, 2H), 2.49-2.58(m, 4H)。

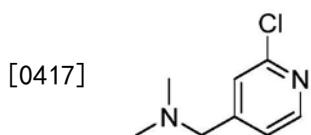
[0412] 中间体BA2:4-[(2-氯吡啶-4-基) 甲基]吗啉



[0414] 与中间体BA1类似地制备,从2-氯吡啶-4-甲醛(1.0g, 7.06mmol)和吗啉(0.93mL, 10.59mmol)起始,得到标题化合物,为黄色油状物(1.4g, 6.58mmol, 93%收率)。

[0415] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.32(d, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.22(d, 1H), 3.70-7.77(m, 4H), 3.49(s, 2H), 2.42-2.50(m, 4H)。

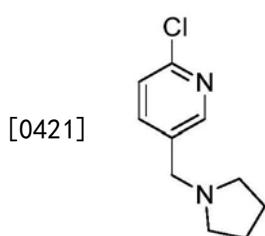
[0416] 中间体BA3:[(2-氯吡啶-4-基) 甲基]二甲基胺



[0418] 与中间体BA1类似地制备,从2-氯吡啶-4-甲醛(1.0g, 7.06mmol)和2M在THF(5.30mL, 10.59mmol)中的二甲基胺起始,得到标题化合物,为黄色油状物(1.20g, 7.03mmol, 99%收率)。

[0419] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.66-7.70(m, 1H), 3.78(s, 2H), 2.50(s, 6H)。

[0420] 中间体BA4:2-氯-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶

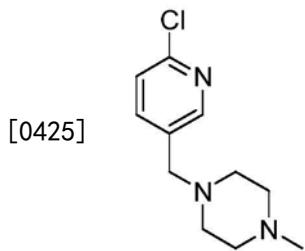


[0422] 与中间体BA1类似地制备,从6-氯吡啶-3-甲醛(1.0g, 7.06mmol)和吡咯烷(0.88mL, 10.59mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage 硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为无色油状物(0.972g, 4.94mmol, 70%收率)。

[0423] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.32(d, 1H), 7.70-7.79(m, 1H), 7.30(d, 1H), 3.65

(s, 2H) , 2.49-2.62 (m, 4H) , 1.77-1.89 (m, 4H)。

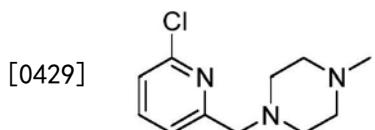
[0424] 中间体BA5:1-[(6-氯吡啶-3-基) 甲基]-4-甲基哌嗪



[0426] 与中间体BA1类似地制备,从6-氯吡啶-3-甲醛(3.0g,21.19mmol) 和1-甲基哌嗪(4.7mL,42.38mmol) 起始,得到标题化合物,为橙色油 状物(4.8g),其未经纯化而使用。

[0427] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.30 (d, 1H) , 7.76 (dd, 1H) , 7.47 (d, 1H) , 3.48 (s, 2H) , 2.21-2.44 (m, 8H) , 2.14 (s, 3H)。

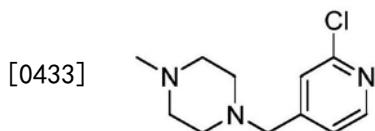
[0428] 中间体BA6:1-[(6-氯吡啶-2-基) 甲基]-4-甲基哌嗪



[0430] 与中间体BA1类似地制备,从6-氯吡啶-2-甲醛(1.0g,7.06mmol) 和1-甲基哌嗪(1.18mL,10.6mmol) 起始,得到标题化合物,为黄色油 状物(1.54g,6.82mmol,97%收率)。

[0431] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80-7.85 (m, 1H) , 7.42 (d, 1H) , 7.38 (d, 1H) , 3.54 (s, 2H) , 2.20-2.48 (m, 8H) , 2.15 (s, 3H)。

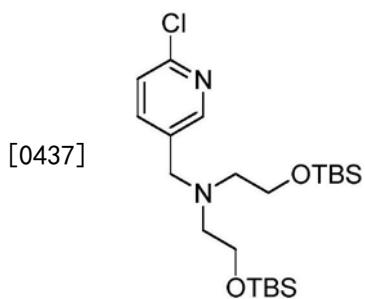
[0432] 中间体BA7:1-[(2-氯吡啶-4-基) 甲基]-4-甲基哌嗪



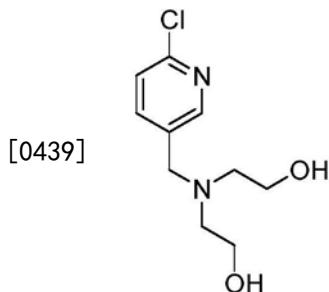
[0434] 与中间体BA1类似地制备,从2-氯吡啶-4-甲醛(1.0g,7.06mmol) 和1-甲基哌嗪(1.18mL,10.6mmol) 起始,得到标题化合物,为黄色油 状物(1.37g,6.07mmol,86%收率)。

[0435] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.29-8.33 (m, 1H) , 7.33-7.36 (m, 1H) , 7.18-7.23 (m, 1H) , 3.50 (s, 2H) , 2.33-2.65 (m, 8H) , 2.31 (s, 3H)。

[0436] 中间体BA8:2-氯-5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧 杂-7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基) 甲基]吡啶



[0438] 步骤1:2- { [(6-氯吡啶-3-基) 甲基] (2-羟基乙基) 氨基} 乙-1-醇 BA8a



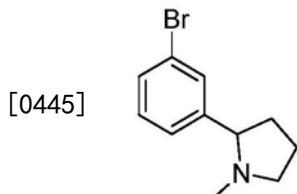
[0440] 与中间体BA1类似地制备,从6-氯吡啶-3-甲醛(1.2g,8.48mmol) 和2-[(2-羟基乙基)氨基]乙-1-醇(1.22mL,12.72mmol)起始,并通过 快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2), 得到标题化合物,为无色油状物(0.680g)。

[0441] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.40-3.48 (m, 4H), 2.52 (t, 4H)。

[0442] 步骤2:2-氯-5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧杂 -7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基)甲基]吡啶BA8

[0443] 2-{(6-氯吡啶-3-基)甲基}(2-羟基乙基)氨基}乙-1-醇 BA8a (0.880g) 溶于DCM (10mL);添加咪唑(1.3g,19.05mmol)和叔丁基 (氯) 二甲基硅烷(1.44g,9.53mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将 混合物用水、然后用盐水洗涤,将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂在减 压下除去。将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上纯化(环己 烷至环己 烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为无色油状物(1.3g)。 MS/ESI $^+$ 459.5 [MH] $^+$,Rt = 1.24min (方法A)。

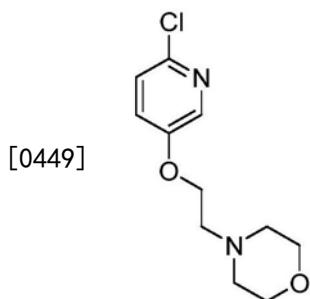
[0444] 中间体BA9:2-(3-溴苯基)-1-甲基吡咯烷



[0446] 向2-(3-溴苯基)吡咯烷(4.0g,17.69mmol)在MeOH(120mL)中的 溶液中,添加甲醛水溶液(37wt.%) (2.63mL,35.38mmol)和20滴的 AcOH,随后添加Na(OAc) $_3$ BH (7.5g, 35.38mmol),并将混合物在室温 下搅拌2h。将混合物然后用饱和NaHCO $_3$ 水溶液淬灭并用 DCM萃取;将 有机层用盐水洗涤,用Na $_2$ SO $_4$ 干燥并浓缩,得到标题化合物,为无色 油状物 (4.06g,16.91mmol,96%收率)。

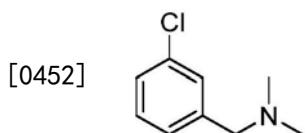
[0447] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.49-7.51 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.23 (q, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.68-1.88 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 1H)。

[0448] 中间体BA10:4-{2-[(6-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}吗啉



[0450] 向 PPh_3 (4.22g, 16.1mmol) 在 THF (55mL) 中在 0℃ 下冷却的搅拌溶液中, 添加 DEAD 97% (3mL, 16.1mmol) 并将混合物搅拌 15min。然后添加 4-(2-羟基乙基) 吡咯 (1.96mL, 16.1mmol) 在 THF (16mL) 中的溶液, 随后添加 2-氯-5-羟基吡啶 (1.5g, 11.5mmol)。将混合物升温至室温 并搅拌 4h。将溶剂除去并将残余物通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc = 70:30), 得到标题化合物, 为粉色油状物 (2.722g, 11.2mmol, 97% 收率)。MS/ESI⁺ 243.3 [MH]⁺, Rt = 0.71min (方法J)。

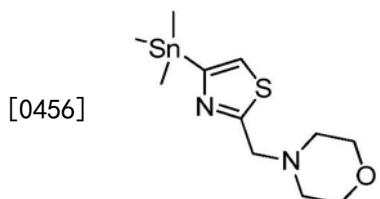
[0451] 中间体 BA11: [(3-氯苯基)甲基]二甲基胺



[0453] 与中间体 BA1 类似地制备, 从 3-氯苯甲醛 (4.0mL, 35.28mmol) 和 2M 二甲基胺在 THF (35.28mL, 70.56mmol) 中的溶液起始, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (5.8g, 34.18mmol, 97% 收率)。

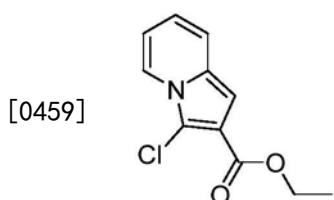
[0454] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.28-7.37 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.14 (s, 6H)。

[0455] 中间体 BB1: 4- {[4-(三甲基锡烷基)-1,3-噻唑-2-基]甲基} 吡咯



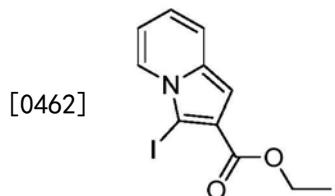
[0457] 将 4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲基]吡咯 (根据专利 US2009/143372A1 中所报道的方法来制备, 2.18g, 8.28mmol), 六甲基二锡 (17.2mL, 82.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.957g, 0.828mmol) 在甲苯 (83mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 3h。将溶剂在减压下除去并将残余物通过 快速色谱法在硅胶-NH Biotage 柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc = 90:10), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (2.18g, 6.28mmol, 76% 收率)。MS/ESI⁺ 349.1 [MH]⁺, Rt = 0.59min (方法A)。

[0458] 中间体 C: 3-氯吲哚-2-甲酸乙基酯



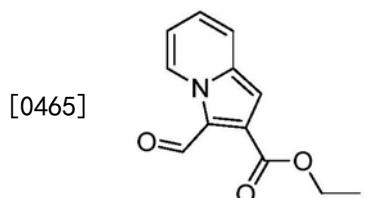
[0460] 将吲哚-2-甲酸乙基酯B1 (2.00g, 10.5mmol) 和N-氯琥珀酰亚胺 (1.69g, 12.7mmol) 溶于MeCN (320mL) 并将反应在室温下搅拌30min。将混合物在减压下浓缩, 将残余物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10); 通过反相快速色谱法在60g Biotage C-18柱上进一步纯化。(H₂O+0.1% HCOOH:CH₃CN+0.1% HCOOH=95:5至50:50)。得到标题化合物, 为黄绿色油状物 (1.642g, 7.34mmol, 70% 收率)。MS/ESI⁺224.1 [MH]⁺, Rt=1.17min (方法A)。

[0461] 中间体D:3-碘吲哚-2-甲酸乙基酯



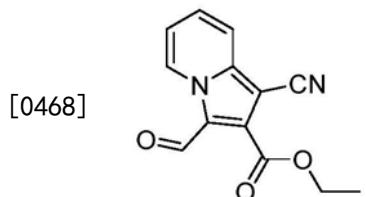
[0463] 将吲哚-2-甲酸乙基酯B1 (0.400g, 2.11mmol) 和N-碘琥珀酰亚胺 (0.523g, 2.3mmol) 溶于MeCN (65mL) 并将反应在0℃下搅拌30min。将反应混合物用DCM稀释并用硫代硫酸钠水溶液洗涤。将所得的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.626g, 1.98mmol, 94% 收率)。MS/ESI⁺316.1 [MH]⁺, Rt=1.21min (方法A)。

[0464] 中间体DA1:3-甲酰基吲哚-2-甲酸乙基酯



[0466] 将POCl₃ (4.07mL, 44.85mmol) 在DMF (146mL) 中的溶液在0℃下搅拌1h。在0℃下向吲哚-2-甲酸乙基酯B1 (5.000g, 26.4mmol) 在干 DCM (588mL) 的搅拌溶液中, 添加2/3之前制备的POCl₃在DMF (1.1eq.) 中的溶液。在室温下搅拌1h之后, 将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (350mL) 淬灭并用DCM (200mL) 稀释。将有机层用水 (300mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20), 得到标题化合物, 为黄绿色固体 (4.342g, 19.99mmol, 76% 收率)。MS/ESI⁺218.0 [MH]⁺, Rt=0.99min (方法A)。

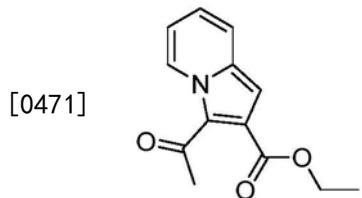
[0467] 中间体DA2:1-氰基-3-甲酰基吲哚-2-甲酸乙基酯



[0469] 与中间体DA1类似地制备, 从1-氰基吲哚-2-甲酸乙基酯(如在 Journal of the Chemical Society, 1965, 2948-2951所报道的制备, 1.4g, 6.1mmol) 起始并通过快速色谱

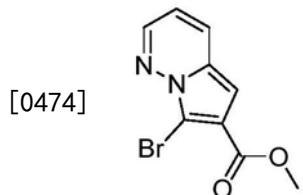
法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为浅黄色固体(1.21g, 4.99mmol, 81%收率)。MS/ESI⁺243.2 [MH]⁺, Rt=0.97min(方法A)。

[0470] 中间体DB:3-乙酰基呡嗪-2-甲酸乙基酯



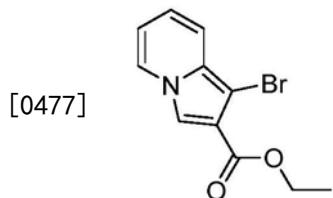
[0472] 将呡嗪-2-甲酸乙基酯B1(2.0g, 10.5mmol)和乙酸钠(4.3g, 52.5mmol) 在乙酸酐(60mL)中的溶液在140℃下加热过夜。添加额外的乙酸钠(1eq) 并将反应在相同温度下搅拌另外的4h。将反应用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥。将溶剂蒸发并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色固体(1.78g, 7.7mmol, 73% 收率)。MS/ESI⁺232.2 [MH]⁺, Rt=1.03min(方法A)。

[0473] 中间体E:7-溴吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲基酯



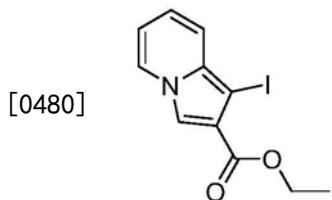
[0475] 将吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲基酯B9(0.500g, 2.83mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(0.606g, 3.4mmol)溶于MeCN(85.5mL)并将反应在室温下搅拌30min。将混合物在减压下浓缩,将残余物用水稀释并用 EtOAc萃取。将有机层用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过反相快速色谱法在Biotage C18柱上纯化(H₂O+0.1% HCOOH:MeCN+0.1% HCOOH=90:10至50:50),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.425g, 1.66mmol, 58%收率)。MS/ESI⁺255.0-257.0 [MH]⁺, Rt=0.91min(方法A)。

[0476] 中间体F:1-溴呡嗪-2-甲酸乙基酯



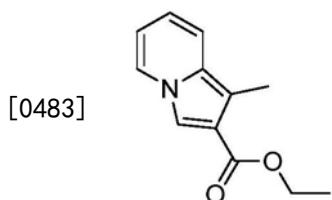
[0478] 在-78℃下将0.5M在DCM中溴(9.5mL, 4.75mmol)缓慢添加至呡嗪-2-甲酸乙基酯B1(1.00g, 5.28mmol)在DCM中的溶液中。0.5h之后, 将反应用水淬灭;将有机相分离,用10%硫代硫酸钠水溶液洗涤并用硫酸钠干燥。在减压下除去挥发物并将粗品混合物通过快速色谱法在 硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物, 为浅黄色固体(0.908g, 3.38mmol, 64%收率)。将该中间体在-20℃下 在氮气气氛下存储。MS/ESI⁺268.0-270.0 [MH]⁺, Rt=1.13min(方法 A)。

[0479] 中间体FA:1-碘呡嗪-2-甲酸乙基酯



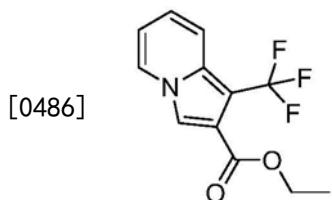
[0481] 向1-溴呡-2-甲酸乙基酯F (0.700g, 2.61mmol) 在无水DMF (7ml) 中的溶液中, 添加KI (1.299g, 7.84mmol) 和CuI (1.490g, 7.84mmol), 并将混合物在130℃下搅拌过夜。将混合物冷却至RT, 用EtOAc稀释 并用10%硫代硫酸钠水溶液洗涤。将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩; 将残余物通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷:EtOAc=98:2至95:5), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.595g), 将其在-20℃下在氮气气氛下存储。MS/ESI⁺316.1 [MH]⁺, Rt = 1.24min (方法A)。

[0482] 中间体G:1-甲基呡-2-甲酸乙基酯



[0484] 将1-溴呡-2-甲酸乙基酯F (1.156g, 4.31mmol) 分到3个小瓶中; 在每个小瓶中在室温下添加三甲基环硼氧烷 (0.390ml, 2.87mmol), 碳酸钾 (0.597g, 4.32mmol), Pd (PPh₃)₄ (0.173g, 0.15mmol) 和4.4mL二噁烷/H₂O (10/1), 将混合物脱气, 然后在110℃下加热过夜。将混合物合并并用DCM萃取; 将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5), 得到标题化合物 (0.396g, 1.95mmol, 45% 收率)。MS/ESI⁺204.1 [MH]⁺, Rt = 1.14min (方法A)。

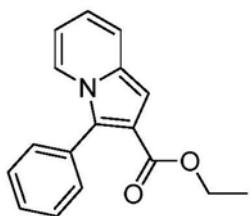
[0485] 中间体GA:1-(三氟甲基)呡-2-甲酸乙基酯



[0487] 将KF (0.369g, 6.38mmol) 和CuI (1.214g, 6.38mmol) 在Schlenk 管中充分混合并在减压下在轻微摇动下加热火焰直至出现绿色。添加1-碘呡-2-甲酸乙基酯FA (0.670g), 无水DMF (2.7mL) 和NMP (2.7ml), 随后添加三甲基(三氟甲基)硅烷 (0.943ml, 6.38mmol) 并将浆液在室温 下搅拌过夜。将混合物用水淬灭并用Et₂O萃取, 将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5至90:10), 得到标题化合物 (0.360g, 1.4mmol)。MS/ESI⁺258.2 [MH]⁺, Rt = 1.17min (方法A)。

[0488] 中间体H1:3-苯基呡-2-甲酸乙基酯

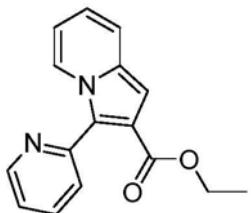
[0489]



[0490] 将在NMP (5.3mL) 中的呡嗪-2-甲酸乙基酯B1 (0.500g, 2.645mmol), 溴苯 (0.338mL, 3.175mmol), KOAc (0.519g, 5.29mmol) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.093g, 0.132mmol) 在氮气下在100℃反应10min, 然后添加水 (0.095mL, 5.29mmol) 并将反应进一步搅拌6.5h。添加额外的溴苯 (0.170mL, 1.59mmol), 添加随后Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.045g, 0.064mmol) 并将混合物在该温度下搅拌过夜。添加另外的 Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.045g, 0.064mmol) 并继续加热3h。将混合物冷却至室温, 然后分配在EtOAc和盐水之间。将有机相用盐水洗涤几次并用硫酸干燥。将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.477g, 1.80mmol, 68% 收率)。MS/ESI⁺266.1 [MH]⁺, Rt=1.25min (方法B)。

[0491] 中间体H2:3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲酸乙基酯

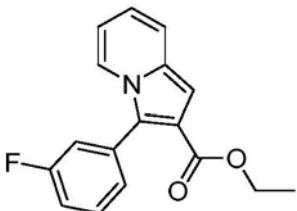
[0492]



[0493] 将呡嗪-2-甲酸乙基酯B1 (0.567g, 3.00mmol), Pd (OAc)₂ (0.034g, 0.15mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.098g, 0.30mmol) 和Cs₂CO₃ (2.932g, 9.00mmol) 的混合物用氮气吹扫并添加甲苯 (5.5mL), 随后添加2-氯吡啶 (0.568mL, 6.00mmol)。将混合物在室温下搅拌10min, 然后在130℃下加热过夜。在室温下添加额外的Pd (OAc)₂ (0.034g, 0.15mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.098g, 0.30mmol), 随后添加2-氯吡啶 (0.085mL, 0.9mmol) 并将反应在130℃下加热另外的24h。将混合物用DCM稀释并通过C盐垫过滤。将滤液蒸发至干并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 85:15), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.555g, 2.08mmol, 69% 收率)。MS/ESI⁺267.1 [MH]⁺, Rt=0.91min (方法A)。

[0494] 中间体H3:3-(3-氟苯基)呡嗪-2-甲酸乙基酯

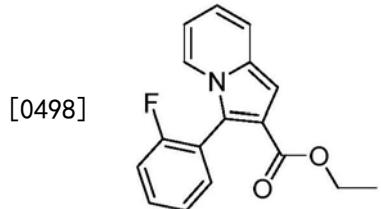
[0495]



[0496] 与中间体H2类似地制备, 在130℃从呡嗪-2-甲酸乙基酯 B1 (0.200g, 1.06mmol), Pd (OAc)₂ (0.012g, 0.053mmol), 三环戊基膦 四氟硼酸盐 (0.035g, 0.106mmol), Cs₂CO₃ (1.036g, 3.18mmol), 甲苯 (3mL) 和1-溴-3-氟苯 (0.236mL, 2.12mmol) 起始20h。添加额外的三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.035g, 0.106mmol), Pd (OAc)₂ (0.012g, 0.053mmol) 和1-溴-3-

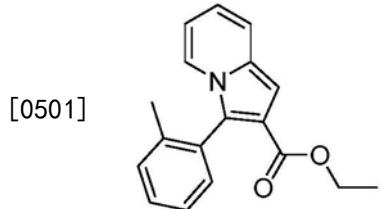
氟苯(0.080mL,0.716mmol)并将反应在相同温度下加热另外的4h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.255g,0.900mmol,85%收率)。MS/ESI⁺284.1 [MH]⁺,Rt=1.26min (方法B)。

[0497] 中间体H4:3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



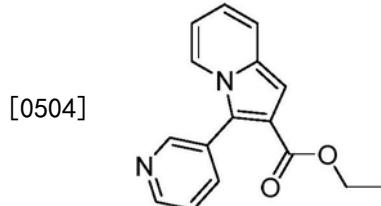
[0499] 与中间体H2类似地制备,使用呡嗪-2-甲酸乙基酯B1(0.500g,2.643mmol),Pd (OAc)₂(0.030g,0.132mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.086g,0.265mmol),Cs₂CO₃(2.583g,7.935mmol),甲苯(5.2mL)和1-氯-2-氟苯(0.555mL,5.29mmol),在130℃下40h。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5)得到标题混合物,为黄色油状物(0.640g,2.26mmol,85%收率)。MS/ESI⁺284.1 [MH]⁺,Rt=1.22min (方法A)。

[0500] 中间体H5:3-(2-甲基苯基) 呃嗪-2-甲酸乙基酯



[0502] 与中间体H2类似地制备,使用呡嗪-2-甲酸乙基酯B1(0.500g,2.645mmol),Pd (OAc)₂(0.030g,0.132mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.086g,0.265mmol),Cs₂CO₃(2.583g,7.935mmol),甲苯(5.2mL)和2-氯甲苯(0.618mL,5.29mmol),在130℃下过夜。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10)得到标题混合物,为黄色油状物(0.770g)。MS/ESI⁺ 280.2 [MH]⁺,Rt=1.32min (方法A)。

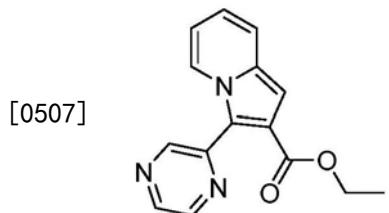
[0503] 中间体H6:3-(吡啶-3-基) 呃嗪-2-甲酸乙基酯



[0505] 与中间体H2类似地制备,使用呡嗪-2-甲酸乙基酯B1(0.300g,1.585mmol),Pd (OAc)₂(0.018g,0.079mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.052g,0.158mmol),Cs₂CO₃(1.549g,4.755mmol),甲苯(1.8mL)和3-氯吡啶(0.302mL,3.171mmol),在130℃下过夜。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.346g,1.299mmol,82% 收率)。MS/ESI⁺267.1 [MH]⁺,

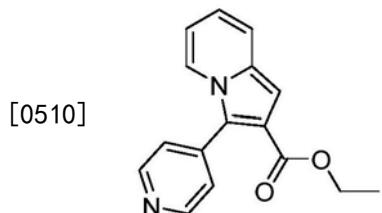
Rt=0.81min (方法A)。

[0506] 中间体H7:3-(吡嗪-2-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



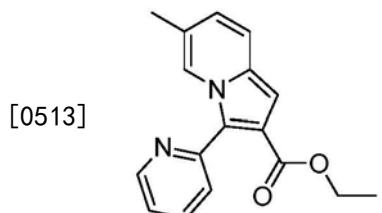
[0508] 与中间体H2类似地制备, 使用呡嗪-2-甲酸乙基酯B1 (0.300g, 1.585mmol), Pd (OAc)₂ (0.018g, 0.079mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.052g, 0.158mmol), Cs₂CO₃ (1.549g, 4.755mmol), 甲苯 (3mL) 和2-氯呡嗪 (0.283mL, 3.171mmol), 在130°C下过夜。添加额外的 Pd (OAc)₂ (0.018g, 0.079mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.052g, 0.158mmol) 和2-氯呡嗪 (0.283mL, 3.171mmol), 继续加热另外的24h。添加额外的Pd (OAc)₂ (0.018g, 0.079mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.052g, 0.158mmol) 和2-氯呡嗪 (0.283mL, 3.171mmol), 在相同温度下加热另外的48h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至70:30), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.100g, 0.374mmol, 24%收率)。MS/ESI⁺268.1 [MH]⁺, Rt=0.98min (方法A)。

[0509] 中间体H8:3-(吡啶-4-基) 呃嗪-2-甲酸乙基酯



[0511] 与中间体H2类似地制备, 使用呡嗪-2-甲酸乙基酯B1 (0.250g, 1.32mmol), Pd (OAc)₂ (0.015g, 0.066mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.043g, 0.132mmol), Cs₂CO₃ (1.290g, 3.96mmol), 甲苯 (2.5mL) 和4-氯吡啶 (0.300g, 2.64mmol), 在130°C下过夜。添加额外的Pd (OAc)₂ (0.015g, 0.066mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.043g, 0.132mmol), 继续加热另外的24h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.250g, 0.939mmol, 71%收率)。MS/ESI⁺267.2 [MH]⁺, Rt=0.66min (方法A)。

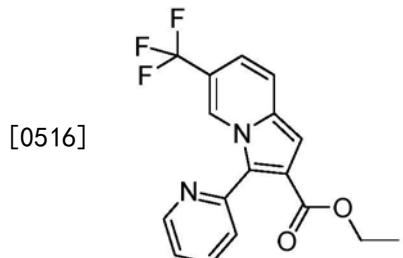
[0512] 中间体H9:6-甲基-3-(吡啶-2-基) 呃嗪-2-甲酸乙基酯



[0514] 与中间体H2类似地制备, 使用6-甲基呡嗪-2-甲酸乙基酯 B2 (0.410g, 2.01mmol), Pd (OAc)₂ (0.045g, 0.201mmol), 三环戊基膦 四氟硼酸盐 (0.131g, 0.402mmol), Cs₂CO₃ (1.964g, 6.03mmol), 甲苯 (3.5mL) 和2-氯吡啶 (0.380mL, 4.02mmol), 在130°C下过夜。在室温下添加额外的Pd (OAc)₂ (0.045g, 0.201mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸 盐 (0.131g,

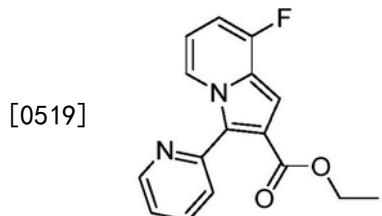
0.402mmol) 并将混合物在130℃下加热另外的2h。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5至90:10), 得到标题化合物, 为浅黄色固体(0.115g, 0.41mmol, 20%收率)。MS/ESI⁺281.2[MH]⁺, Rt=1.00min(方法A)。

[0515] 中间体H10:3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)呡嗪-2-甲酸乙基酯



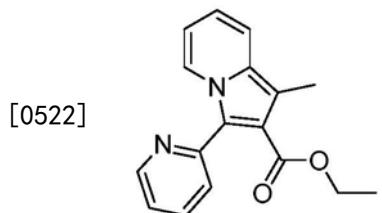
[0517] 与中间体H2类似地制备, 使用6-(三氟甲基)呡嗪-2-甲酸乙基酯 B3 (0.240g, 0.933mmol), Pd(OAc)₂ (0.011g, 0.047mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.030g, 0.093mmol), Cs₂CO₃ (0.912g, 2.800mmol), 甲苯 (1.5mL) 和2-氯吡啶 (0.177mL, 1.866mmol), 在130℃下过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10), 得到标题化合物, 为黄色固体(0.255g, 0.763mmol, 82%收率)。MS/ESI⁺335.2[MH]⁺, Rt=1.24min(方法A)。

[0518] 中间体H11:8-氟-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲酸乙基酯



[0520] 与中间体H2类似地制备, 使用8-氟呡嗪-2-甲酸乙基酯B4 (0.458g, 2.21mmol), Pd(OAc)₂ (0.025g, 0.11mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.073g, 0.22mmol), Cs₂CO₃ (2.160g, 6.63mmol), 甲苯 (3mL) 和2-氯吡啶 (0.418mL, 4.42mmol), 在130℃下过夜。在室温下添加额外的Pd(OAc)₂ (0.050g, 0.22mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.146g, 0.44mmol) 并将混合物在130℃下加热另外的24h。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=85:15); 通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上进一步纯化(DCM:EtOAc=98:2), 得到标题混合物, 为浅黄色固体(0.140g, 0.49mmol, 22%收率)。MS/ESI⁺285.1[MH]⁺, Rt=1.05min(方法A)。

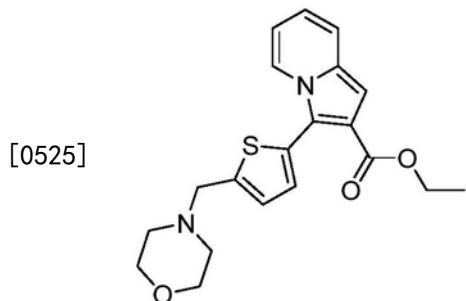
[0521] 中间体H12:1-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲酸乙基酯



[0523] 与中间体H2类似地制备, 使用1-甲基呡嗪-2-甲酸乙基酯 G (0.206g, 0.96mmol), Pd(OAc)₂ (0.011g, 0.048mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.031g, 0.096mmol), Cs₂CO₃ (0.938g, 2.88mmol), 甲苯 (1.76mL) 和2-氯吡啶 (0.181mL, 1.91mmol), 在130℃下48h。在室

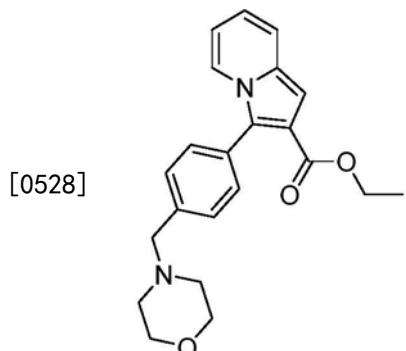
温下添加额外的Pd(OAc)₂(0.011g, 0.048mmol)和三环戊基膦四氟硼酸盐(0.031g, 0.096mmol)并将混合物在130℃下加热另外的48h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色固体(0.088g, 0.31mmol, 32%收率)。MS/ESI⁺281.2[MH]⁺, Rt=0.98min(方法A)。

[0524] 中间体H13:3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-甲酸乙基酯



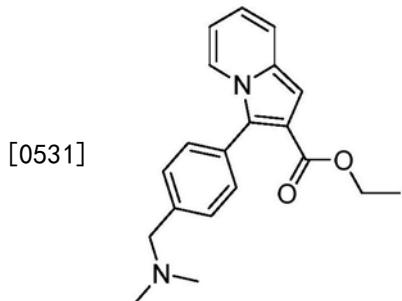
[0526] 向3-氯吲哚-2-甲酸乙基酯C(0.400g, 1.79mmol)在二噁烷(14mL)和水(1.79mL)中的溶液中,在氮气气氛下在室温下添加(5-(吗啉代甲基)-2-噻吩硼酸频哪醇酯(1.217g, 3.93mmol),磷酸二氢钾(0.487g, 3.58mmol),磷酸钾(0.759g, 3.58mmol)和PdCl₂(dtbpf), (0.233g, 0.358mmol),将混合物脱气并将反应在65℃下加热过夜。将混合物用DCM萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为橙色油状物(0.569g, 1.53mmol, 86%)。MS/ESI⁺371.2[MH]⁺, Rt=0.67min(方法A)。

[0527] 中间体H14:3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-甲酸乙基酯



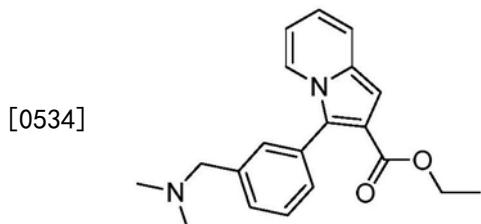
[0529] 与中间体H13类似地制备,从3-氯吲哚-2-甲酸乙基酯C(0.300g, 1.34mmol)和4-(4-吗啉代甲基)苯基硼酸频哪醇酯(0.894g, 2.95mmol)起始,在65℃下18h。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为棕色油状物(0.488g, 1.34mmol, 定量收率)。MS/ESI⁺365.3[MH]⁺, Rt= 0.66min(方法A)。

[0530] 中间体H15:3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-甲酸乙基酯



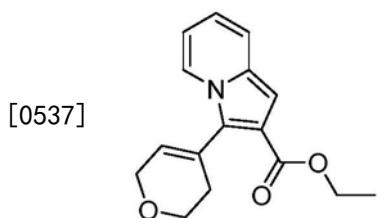
[0532] 与中间体H13类似地制备,从3-氯呡-2-甲酸乙基酯C(0.300g, 1.34mmol)和二甲基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-苄基]-胺(0.769g, 2.95mmol)起始,在65℃下过夜。将粗品 通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己 烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为橙色油状物(0.421g, 1.30mmol,97%)。MS/ESI⁺323.3[MH]⁺,Rt=0.65min(方法A)。

[0533] 中间体H16:3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}呡-2-甲酸乙基酯



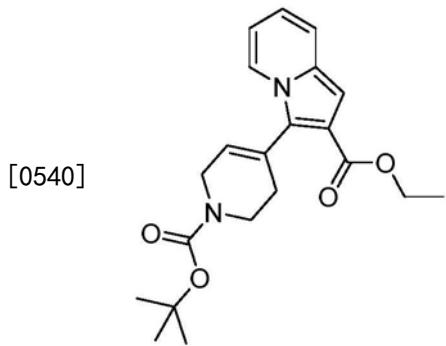
[0535] 与中间体H13类似地制备,从3-氯呡-2-甲酸乙基酯C(0.400g, 1.79mmol)和二甲基({[3-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯 基]甲基})胺(1.027g,3.93mmol)起始,在65℃下过夜。将粗品通过 快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己 烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为橙色油状物(0.457g, 1.42mmol,79%收率)。MS/ESI⁺323.3[MH]⁺,Rt=0.67min(方法A)。

[0536] 中间体H17:3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呡-2-甲酸乙基酯



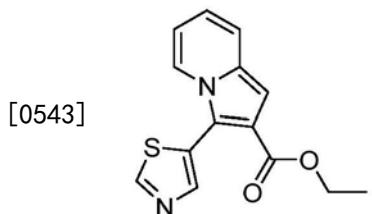
[0538] 与中间体H13类似地制备,从3-氯呡-2-甲酸乙基酯C(0.150g, 0.67mmol)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(0.309g,1.47mmol) 起始,在65℃下过夜.将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP 柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色 油状物(0.106g,0.39mmol,58%)。MS/ESI⁺272.1[MH]⁺,Rt = 1.10min(方法A)。

[0539] 中间体H18:3-{1-[(叔丁氧基)羰基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基} 呡-2-甲酸乙基酯



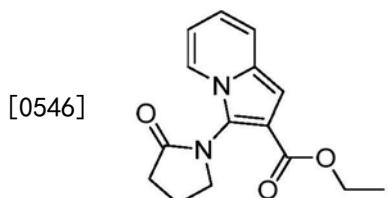
[0541] 与中间体H13类似地制备,从3-氯呡-2-甲酸乙基酯C(0.300g, 1.34mmol)和N-Boc-1,2,3,6-四氢呴啶-4-硼酸频哪醇酯(0.912g, 2.95mmol)起始,在65℃下18h。将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物(0.254g, 0.68mmol, 51%)。MS/ESI⁺371.3[MH]⁺,R_t=1.34min(方法A)。

[0542] 中间体H19:3-(1,3-噻唑-5-基)呡-2-甲酸乙基酯



[0544] 向3-碘呡-2-甲酸酯乙基D(0.346g, 1.1mmol)在二噁烷(4.1ml)中的溶液中,在氮气气氛下添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.077g, 0.11mmol)和5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(0.617g, 1.65mmol)并将混合物在65℃下加热过夜。添加额外的Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.077g, 0.11mmol)和5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(0.205g, 0.55mmol)并在65℃继续加热另外的6h。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并通过Celite®垫过滤。将滤液浓缩并将残余物通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为黄色油状物(0.169g, 0.62mmol, 57%)。MS/ESI⁺273.1[MH]⁺,R_t=1.04min(方法A)。

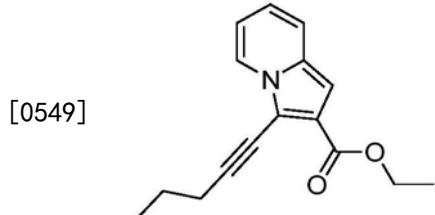
[0545] 中间体H20:3-(2-氧代吡咯烷-1-基)呡-2-甲酸甲基酯



[0547] 向密封管加入CuI(0.010g, 0.053mmol),N,N'-二甲基亚乙基二胺(0.009g, 0.107mmol),2-吡咯烷酮(0.127g, 1.49mmol)和Cs₂CO₃(0.488g, 1.49mmol);添加3-碘呡-2-甲酸乙基酯D(0.337g, 1.07mmol)和无水DMF(2.1mL)并将反应在65℃下加热过夜。添加额外的CuI(0.010g, 0.053mmol)和N,N'-二甲基亚乙基二胺(0.009g, 0.107mmol)并将反应在65℃下加热另外的24h。将混合物冷却至室温并用DCM和水稀释。分离各相,将水相用DCM萃取并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发。将粗品通过快速色谱法在

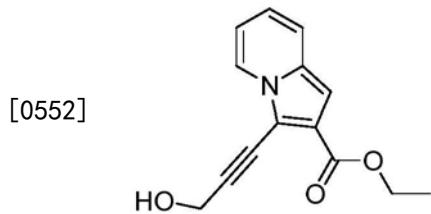
Biotage 硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷EtOAc=50:50),得到标题化合物,为棕色油状物(0.127g,0.47mmol,43%收率)。MS/ESI⁺273.2[MH]⁺, Rt=0.88min(方法A)。

[0548] 中间体H21:3-(戊-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



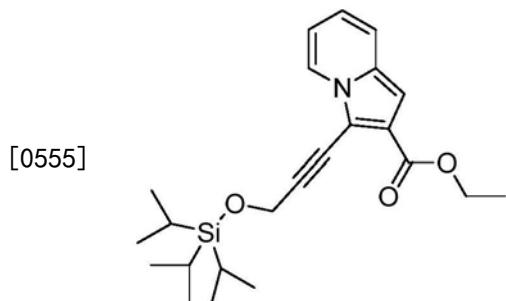
[0550] 将3-碘呋嗪-2-甲酸乙基酯D(0.626g,1.98mmol),1-戊炔(0.674g,9.9mmol),CuI(0.132g,0.693mmol)和二乙基胺(2.23mL,21.58mmol)在DMF(7.9mL)中的混合物脱气,添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.236g,0.336mmol)并将反应在室温下搅拌1h。将混合物用EtOAc稀释并通过Celite®垫过滤;将滤液用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5)。通过反相快速色谱法在Biotage C18柱上进一步纯化(H₂O+0.1%HCOOH:CH₃CN+0.1%HCOOH=95:5至30:70),得到标题化合物,为黄色油状物(0.263g,1.03mmol,52%收率)。MS/ESI⁺256.2[MH]⁺,Rt=1.34min(方法A)。

[0551] 中间体H22:3-(3-羟基丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0553] 与中间体H21类似地制备,从3-碘呋嗪-2-甲酸乙基酯D(0.688g,2.18mmol)和炔丙醇(0.611g,10.9mmol)起始,在室温下搅拌30分钟。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为棕色油状物(0.332g,1.36mmol,63%收率)。MS/ESI⁺243.9[MH]⁺,Rt=0.90min(方法A)。

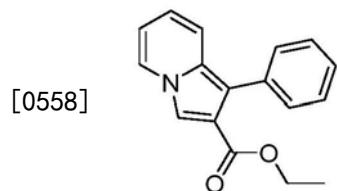
[0554] 中间体H23:3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0556] 向3-(3-羟基丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H22(0.332g,1.36mmol)和咪唑(0.231g,3.40mmol)在DMF(1.6mL)中的搅拌混合物中,在室温下添加三异丙基甲硅烷基氯(0.270g,1.40mmol)并将反应搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl水溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶SNAP柱

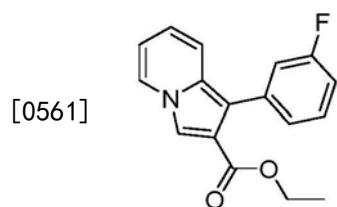
上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物(0.501g,1.25mmol,92%收率)。MS/ESI⁺400.3[MH]⁺,Rt=1.71min(方法C)。

[0557] 中间体H24:1-苯基吲哚-2-甲酸乙基酯



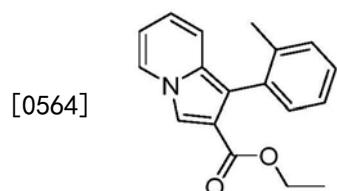
[0559] 向1-溴吲哚-2-甲酸乙基酯F(0.780g,2.9mmol)在二噁烷/H₂O=10/1(22.6mL)中的溶液中,在室温下添加苯基硼酸(0.780g,6.38mmol),磷酸二氢钾(0.790g,5.8mmol),磷酸钾(1.23g,5.8mmol)和PdCl₂(dtbpf),(0.378g,0.6mmol),将混合物脱气并将反应在65℃下加热18h。将混合物用DCM稀释,用盐水洗涤并用硫酸钠干燥;将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:15),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化用于下一步(0.475g,1.79mmol,62%收率)。MS/ESI⁺ 266.1[MH]⁺,Rt=1.25min(方法A)。

[0560] 中间体H25:1-(3-氟苯基)吲哚-2-甲酸乙基酯



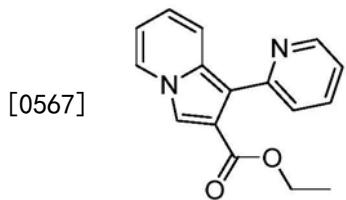
[0562] 与中间体H24类似地制备,使用1-溴吲哚-2-甲酸乙基酯F(0.700g,2.6mmol)和(3-氟苯基)硼酸(0.400g,2.86mmol),在65℃下18h。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化而使用(0.585g,2.06mmol,70%收率)。MS/ESI⁺284.1[MH]⁺,Rt=1.25min(方法A)。

[0563] 中间体H26:1-(2-甲基苯基)吲哚-2-甲酸乙基酯



[0565] 与中间体H24类似地制备,使用1-溴吲哚-2-甲酸乙基酯F(0.500g,1.86mmol的中间体)和(2-甲基苯基)硼酸(0.556g,4.09mmol),在65℃下18h,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化而使用(0.350g,1.25mmol,67%收率)。MS/ESI⁺ 280.1[MH]⁺,Rt=1.30min(方法A)。

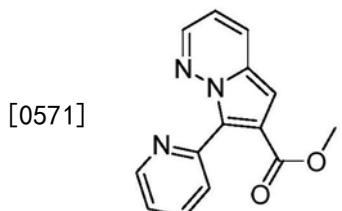
[0566] 中间体H27:1-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲酸乙基酯



[0568] 向1-溴呡噪-2-甲酸乙基酯F(1.4g,5.22mmol)在甲苯/MeOH= 20/1(25.27mL)中的溶液中,添加Pd(PPh₃)₄(0.090g,0.078mmol)和2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(2.53mL,7.83mmol)并将反应回流24h。

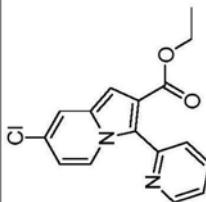
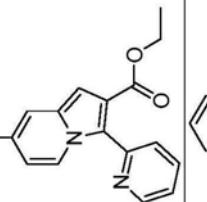
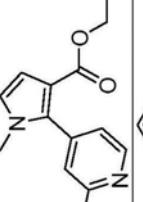
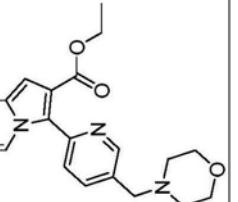
[0569] 在不同的烧瓶中,向1-溴呡噪-2-甲酸乙基酯F(0.100g,0.37mmol)在甲苯/MeOH=20/1(1.84mL)中的溶液中,在氮气气氛下添加 Pd(PPh₃)₄(0.0043g,0.0037mmol)和2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.121mL,0.37mmol)并将反应加热至回流24h。将两种混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,合并并通过**Celite®**垫过滤。将滤液浓缩并将所得的粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(DCM至 DCM:MeOH=96:4)。通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上进一步纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=60:40),得到标题化合物(0.446g, 1.67mmol,32%收率)。MS/ESI⁺267.1 [MH]⁺,Rt=0.49min(方法A)。

[0570] 中间体H28:7-(吡啶-2-基)呡咯并[1,2-b]呡噪-6-甲酸甲基酯



[0572] 向7-溴呡咯并[1,2-b]呡噪-6-甲酸甲基酯E(0.425g,1.66mmol)在二噁烷(6.15mL)中的混合物中,在氮气气氛下添加 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.116g,0.16mmol)和2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.806mL,2.5mmol),并将反应在90℃下加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并通过**Celite®**垫过滤。将滤液浓缩并将残余物通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20 至50:50),得到标题化合物(0.287g,1.13mmol,68%收率)。MS/ESI⁺ 254.2 [MH]⁺,Rt=0.52min(方法A)。

在下表中发现的中间体 H29–51 可以按照与化合物 H2 类似的方法由以下报道的合适中间体制备。

| 中间体 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|-----|--|---|---|
| H29 | 7-氯-3-(吡啶-2-基) 呤 嗪-2-甲酸乙基酯 |  | MS/ESI ⁺ 301.1 [MH] ⁺ , Rt = 1.17min(方法 A)。 |
| H30 | 7-甲基-3-(吡啶-2-基) 𫫇唑-2-甲酸乙基酯 |  | B11 和 2-氯吡啶 MS/ESI ⁺ 281.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.03min(方法 A) |
| H31 | 3-(2-甲基吡啶-4-基) 𫫇唑-2-甲酸乙基酯 |  | B1 和 4-氯-2-甲基吡啶 MS/ESI ⁺ 281.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.61min(方法 A) |
| H32 | 3-[5-(吗啉-4-基甲基) 吡啶-2-基] 呤-2-甲 酸乙基酯 |  | B1 和 4-[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] 吗啉 MS/ESI ⁺ 366.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.58min(方法 A) |

[0573]

[0574]

| | | | | |
|-----|-----------------------------------|--|--------------------------------|---|
| H33 | 3-[5-{(二甲氨基)甲基}吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 (6-氯吡啶-3-基) 甲基] 二甲基胺 | MS/ESI+ 324.2 [MH]+, Rt = 0.56min (方法 A) |
| H34 | 3-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 4-[(6-氯吡啶-2-基) 甲基]吗啉 BA1 | MS/ESI+ 366.4 [MH]+, Rt = 0.61min (方法 A) |
| H35 | 3-[4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 4-[(2-氯吡啶-4-基) 甲基]吗啉 BA2 | MS/ESI+ 366.4 [MH]+, Rt = 0.59min (方法 A) |
| H36 | 3-[4-{(二甲氨基)甲基}吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 [(2-氯吡啶-4-基) 甲基] 二甲基胺 BA3 | MS/ESI+ 324.4 [MH]+, Rt = 0.55min (方法 A) |
| H37 | 3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 2-氯-5-(吡咯烷-1-基甲基) 吡啶 BA4 | MS/ESI+ 350.2 [MH]+, Rt = 0.59min (方法 A) |

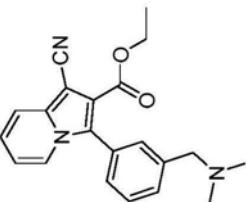
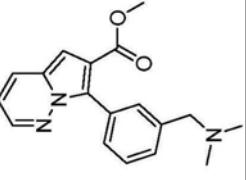
| | | | | |
|-----|--|--|---|--|
| H38 | 3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋 嗪-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 1-[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] -4-甲基哌嗪 BA5 Rt = 0. 57min(方法 A) | MS/ESI+ 379. 4 [MH]+, |
| H39 | 3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋 嗪-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 1-[(6-氯吡啶-2-基) 甲基] -4-甲基哌嗪 BA6 Rt = 0. 59min(方法 A) | MS/ESI+ 379. 4 [MH]+, |
| H40 | 3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋 嗪-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 1-[(2-氯吡啶-4-基) 甲基] -4-甲基哌嗪 BA7 Rt = 0. 54min(方法 A) | MS/ESI+ 379. 4 [MH]+, |
| H41 | 3-{5-[(2,2,3,3,11,11, ,12,12-八甲基-4,10- 二氧杂-7-氮杂-3,11- 二硅杂十三烷-7-基) 甲 基] 吡啶-2-基} 呋 嗪-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 2-氯 -5-[(2,2,3,3,11,11,12, 12-八甲基-4,10-二氧杂 -7-氮杂-3,11-二硅杂十 三烷-7-基) 甲基] 吡啶 BA8 TBSO | MS/ESI+ 612. 6 [MH]+, Rt = 1. 29min(方法 A) |

| | | | | |
|-----|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| H42 | 3-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 2-(3-溴苯基)-1-甲基吡咯烷 BA9 | MS/ESI+ 349.3 [MH]+, Rt = 0.68min(方法 A) |
| H43 | 3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氨基]吡啶-2-基}吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 4-{2-[(6-氯吡啶-3-基) 氧基]乙基}吗啉 BA10 | MS/ESI+ 396.5 [MH]+, Rt = 1.08min(方法 J) |
| H44 | 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 5-氯-2-甲氧基吡啶 | MS/ESI+ 297.3 [MH]+, Rt = 1.17min(方法 A) |
| H45 | 3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 4-氯-2-甲氧基吡啶 | MS/ESI+ 297.2 [MH]+, Rt = 1.15min(方法 A) |
| H46 | 3-(2-氯基苯基)吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 2-溴辛腈 | MS/ESI+ 291.2 [MH]+, Rt = 1.13min(方法 A) |

[0576]

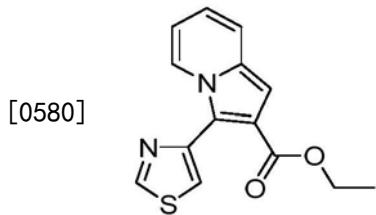
| | | | |
|-----|---------------------------------|--|--|
| H47 | 3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲酸乙基酯 | | B1 和 4-(6-氯吡啶-3-羧基)吗啉 MS/ESI+ 380.4 [MH]+, Rt = 0.93min(方法 A) |
| H48 | 3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吗啉-2-甲酸乙基酯 | | GA 和 2-氯吡啶 MS/ESI+ 335.3 [MH]+, Rt = 1.22min(方法 A) |
| H49 | 1-氯基-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-甲酸乙基酯 | | 1-氯基吗啉-2-甲酸酯(如 在 Journal of the Chemical Society, 1965, 2948-2951 中所报道的制 备)和 2-氯吡啶 MS/ESI+ 292.2 [MH]+, Rt = 0.95min(方法 A) |

[0577]

| | | | | |
|-----|---|--|---|---|
| H50 | 1-氯基-3-{3-[（二甲基氨基）甲基]苯基}吲哚-2-甲酸乙基酯 |  | 1-氯基吲哚-2-甲酸酯（如在 Journal of the Chemical Society, 1965, 2948-2951 中所报道的制备）和 [（3-氯苯基）甲基]二甲基胺 BA11 | 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.92-7.96 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.06 (t, 3H)。 |
| H51 | 7-{3-[（二甲基氨基）甲基]苯基}吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲基酯 |  | B9 和 [（3-氯苯基）甲基]二甲基胺 BA11 | MS/ESI+ 310.3 MH ⁺ , Rt = 0.54min (方法 A) |

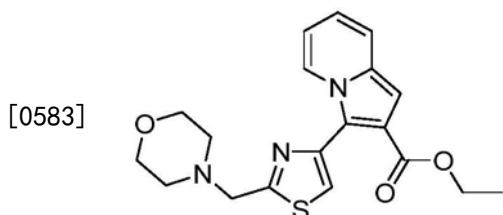
[0578]

[0579] 中间体H52:3-(1,3-噻唑-4-基)吲哚-2-甲酸乙基酯



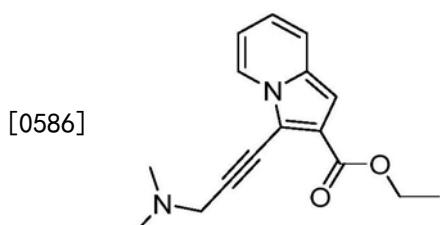
[0581] 与中间体H19类似地制备,从3-碘呡-2-甲酸乙基酯D(1.00g) 和4- (三丁基甲锡烷基) -1,3-噻唑(1.78g,4.76mmol) 起始,在65℃下 过夜;添加额外的Pd(PPh₃)₂Cl₂和4- (三丁基甲锡烷基) -1,3-噻唑 (0.220g) 并将混合物在65℃下加热过夜。将粗品通过快速色谱法在硅 胶-NH Biotage柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=85:15),得到标题 化合物 (0.200g,0.734mmol),为棕色固体。MS/ESI⁺273.3[MH]⁺, Rt=1.08min(方法A)。

[0582] 中间体H53:3-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]呡-2-甲 酸乙基酯



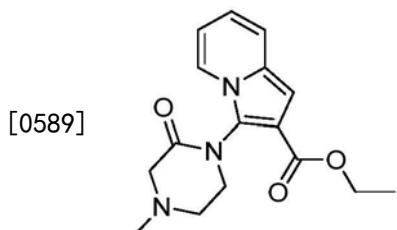
[0584] 与中间体H19类似地制备,从3-碘呡-2-甲酸乙基酯 D(1.097g+0.236g) 和4- { [4- (三甲基锡烷基) -1,3-噻唑-2-基] 甲基} 吗啉BB1 (1.943g,5.6mmol+0.432g, 1.24mmol) 起始,在65℃下过夜。添加额外的Pd(PPh₃)₂Cl₂和4- { [4- (三甲基锡烷基) -1,3-噻唑-2-基] 甲基} 吗啉BB1 (0.230g,0.66mmol) 并将混合物在65℃下加热另外的 48h。将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上纯化 (环己烷至 环己烷:EtOAc=90:10);将所得的产物溶于EtOAc,添加KF并将混合 物在室温下搅拌3h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩;将残余物 通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上进一步纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物 (0.485g)。MS/ESI⁺ 372.3[MH]⁺,Rt= 0.76min(方法A)。

[0585] 中间体H54:3-[3- (二甲基氨基) 丙-1-炔-1-基]呡-2-甲酸乙基酯



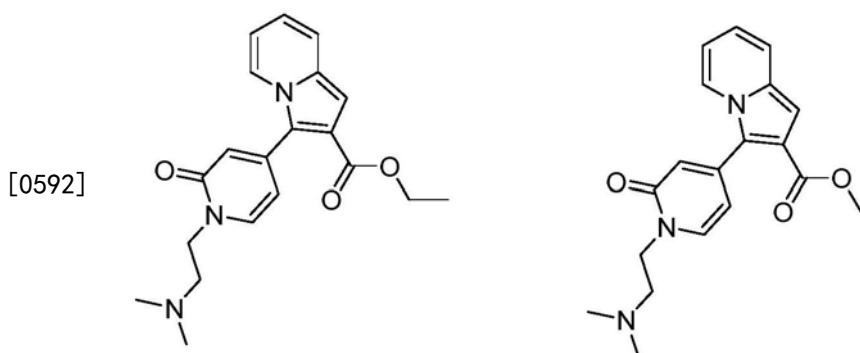
[0587] 与中间体H21类似地制备,从3-碘呡-2-甲酸乙基酯D(0.800g, 2.54mmol) 和3-二甲基氨基-1-丙炔 (1.37mL,12.69mmol) 起始,在室 温下搅拌1h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH 柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为深黄 色油状物 (0.687g),将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺271.2 [MH]⁺,Rt =0.61min(方法A)。

[0588] 中间体H55:3- (4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)呡-2-甲酸乙基酯

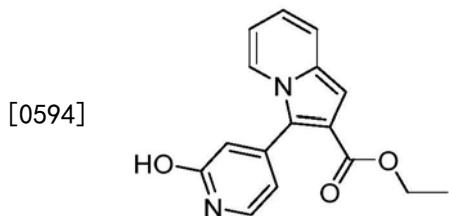


[0590] 向烧瓶中装入3-碘呡-2-甲酸乙基酯D(1.641g), 1-甲基-3-氧代哌嗪(0.594g, 5.2mmol), K_3PO_4 (2.207g, 10.4mmol)和碘化铜(I)(0.050g, 0.26mmol)并将烧瓶用 N_2 吹扫并回充。添加无水DMF(4.9mL), 随后添加N,N'-二甲基亚乙基二胺(0.056mL, 0.52mmol)并将混悬液在65℃下加热过夜。添加额外的碘化铜(I)(0.050g, 0.26mmol), N,N'-二甲基亚乙基二胺(0.056mL, 0.52mmol)并将反应在65℃下加热另外的24h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷: EtOAc=50:50), 得到标题化合物, 为黄色固体(0.694g)。MS/ESI⁺302.2[MH]⁺, Rt=0.51min(方法A)。

[0591] 中间体H56:3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基}呡-2-甲酸乙基酯和3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基}呡-2-甲酸甲基酯



[0593] 步骤1:3-(2-羟基吡啶-4-基)呡-2-甲酸乙基酯H56a



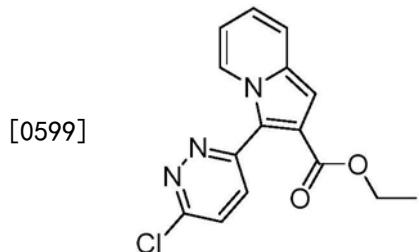
[0595] 将碘三甲基硅烷(4.00mL, 28.6mmol)添加至3-(2-甲氧基吡啶-4-基)呡-2-甲酸乙基酯H45(1.00g, 3.37mmol)在干乙腈(59mL)中的溶液中并将所得混合物在60℃下加热3h。然后在该温度下添加MeOH(59mL)并搅拌另外的15分钟。在冷却至室温后, 将混合物用DCM稀释并用 $Na_2S_2O_5$ 水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机相在减压下浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体(0.951g, 3.37mmol, 100%收率)。MS/ESI⁺283.3[MH]⁺, Rt=0.85min(方法A)。

[0596] 步骤2:3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基}呡-2-甲酸乙基酯和3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基}呡-2-甲酸甲基酯

H56

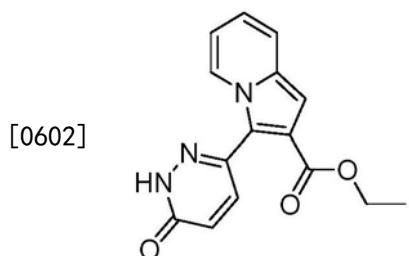
[0597] 将 K_2CO_3 (1.78g, 12.88mmol) 添加至 3-(2-羟基吡啶-4-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H56a (0.800g, 2.8mmol) 在丙酮 (42.0mL) 中的溶液中并将 混合物在 50°C 下在氮气气氛下搅拌 2h。在 50°C 下添加 2-氯-N,N-二甲基乙基胺盐酸盐 (1.209g, 8.4mmol) 并将所得混合物搅拌过夜。添加额外的 K_2CO_3 (1.16g, 8.4mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基乙基胺盐酸盐 (0.806g, 5.6mmol), 并将反应在相同温度下搅拌另外的 24h。将反应混合物用稀释 MeOH 并将溶剂除去; 添加水并将混合物用 DCM 萃取。将 合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH 柱上纯化 (DCM 至 DCM:EtOAc = 80:20), 得到 3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯和 3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基} 呋嗪-2-甲酸甲基酯的混合物 (\approx 1:1 比例) (0.621g), 将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺ 354.3 和 340.3 [MH]⁺, Rt = 0.59min 和 0.53min (方法 A)。

[0598] 中间体 H57: 3-(6-氯哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0600] 将 $AlCl_3$ (0.990g, 7.42mmol) 添加至 3,6-二氯哒嗪 (1.105g, 7.42mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下 搅拌 30 分钟, 然后添加 呋嗪-2-甲酸乙基酯 B1 (1.00g, 5.3mmol) 并将 混合物在 80°C 下搅拌 24h。将反应混合物倾入冰中并用 DCM 萃取。将 有机层用硫酸钠干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶柱上纯化 (环己烷:EtOAc = 95:5 至 80:20), 得到标题化 合物, 为浅黄色固体 (0.425g, 1.41mmol, 26% 收率)。MS/ESI⁺ 302.2 [MH]⁺, Rt = 1.09min (方法 A)。

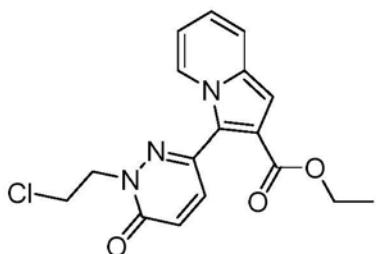
[0601] 中间体 H58: 3-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0603] 向 3-(6-氯哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H57 (0.425g, 1.4mmol) 在 22ml 乙酸中的溶液中, 添加 乙酸钠 (0.231g, 2.81mmol) 并将混合物 在搅拌下加热至回流 3h。将反应混合物倾入冷水中并用 DCM 萃取。将 有机层用硫酸钠干燥并将溶剂除去, 得到标题化合物, 为浅橙色固 体, 将其未经任何额外的纯化而使用 (0.395g)。MS/ESI⁺ 284.2 [MH]⁺, Rt = 0.85min (方法 A)。

[0604] 中间体 H59: 3-[1-(2-氯乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基] 呋嗪-2-甲酸乙基酯

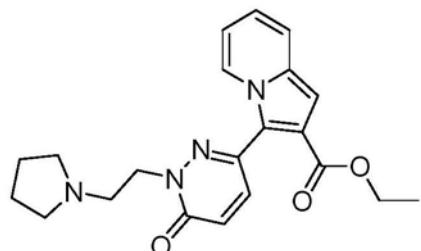
[0605]



[0606] 将3-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H58 (0.175g) 溶于2mL DMF, 添加 K_2CO_3 (0.389g, 1.85mmol), 随后添加1-溴-2-氯乙烷 (0.154mL, 1.85mmol) 并将混合物在60℃下搅拌2h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液用盐水洗涤。将有机相然后用硫酸钠干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至60:40), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.134g)。MS/ESI⁺ 346.3 [MH]⁺, Rt = 1.08min (方法A)。

[0607] 中间体H60:3-{6-氧代-1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,6-二氢哒嗪-3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯

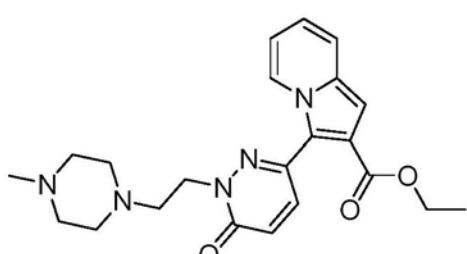
[0608]



[0609] 向3-[1-(2-氯乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基] 呋嗪-2-甲酸乙基 酯H59 (0.134g) 在乙腈 (7mL) 中的溶液中, 添加KI (69.4mg, 0.42mmol) 和 K_2CO_3 (0.157g, 1.14mmol), 随后添加吡咯烷 (0.64mL, 0.77mmol) 并将混合物在85℃下搅拌4h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液蒸发至干; 将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至 DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.114g, 0.3mmol)。MS/ESI⁺ 381.2 [MH]⁺, Rt = 0.60min (方法A)。

[0610] 中间体H61:3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-6-氧代-1,6-二 氢哒嗪-3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯

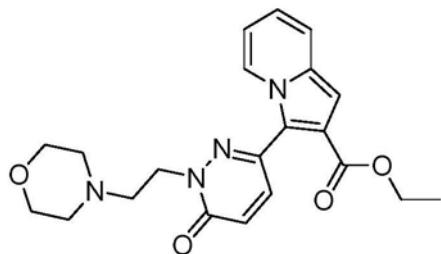
[0611]



[0612] 与中间体H60类似地制备, 从3-[1-(2-氯乙基)-6-氧代-1,6-二氢 哒嗪-3-基] 呋嗪-2-甲酸乙基酯H59 (0.193g) 和1-甲基哌嗪 (0.125mL, 1.12mmol) 起始, 在85℃下5h并通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.179g, 0.43mmol)。MS/ESI⁺ 410.4 [MH]⁺, Rt = 0.59min (方法A)。

[0613] 中间体H62:3-{1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-6-氧代-1,6-二氢哒嗪 -3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯

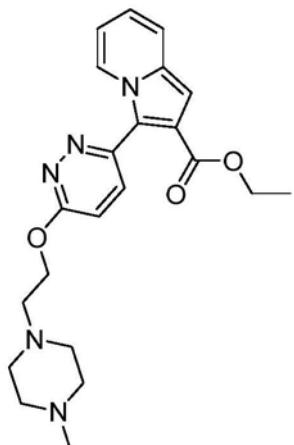
[0614]



[0615] 将3- (6- 氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H58 (0.202g+0.043g) 溶于9.5ml (+2mL) DMF, 添加K₂CO₃ (0.3435g, 2.48mmol+0.0725g, 0.52mmol), 随后添加4- (2-氯乙基) 吡咯盐酸盐 (0.1725g, 0.92mmol+0.0335g, 0.18mmol), 并将混合物在室温下搅拌48h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液用盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在 Biotage硅胶柱上纯化(环己烷:EtOAc=70:30至30:70), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.265g, 0.67mmol, 2批)。MS/ESI⁺397.3 [MH]⁺, Rt=0.60min (方法A)。

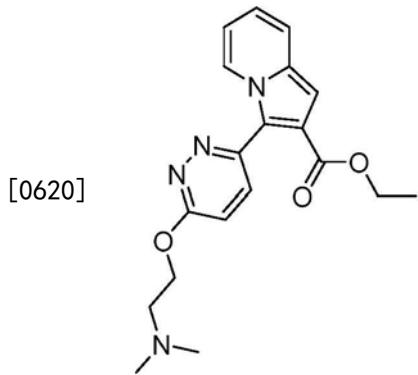
[0616] 中间体H63:3- {6- [2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 哒嗪-3-基} 呋 嘇-2- 甲酸乙基酯

[0617]



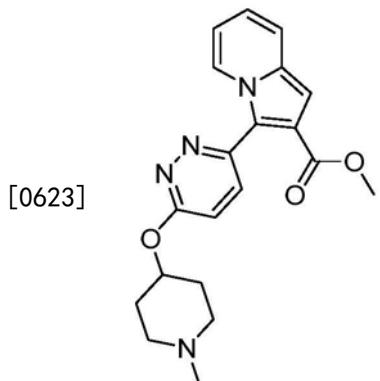
[0618] 2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙-1-醇 (0.2676g, 1.85mmol) 溶于5.5ml THF, 添加叔丁醇钾 (0.309g, 2.76mmol) 并将混合物在室温下搅拌 30min。添加3- (6- 氯哒嗪-3-基) 呋嗪-2- 甲酸乙基酯H57 (0.280g, 0.92mmol) 并将混合物在室温下搅拌5min。将混合物用乙酸乙酯稀释 并用盐水洗涤, 分离各相并将有机层用硫酸钠干燥。将溶剂除去并将 残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH = 98:2), 得到标题化合物 (0.187g, 0.45mmol, 49% 收率)。MS/ESI⁺ 410.4 [MH]⁺, Rt=0.57min (方法A)。

[0619] 中间体H64:3- {6- [2- (二甲基氨基) 乙氧基] 哒嗪-3-基} 呋嗪-2- 甲酸乙基酯



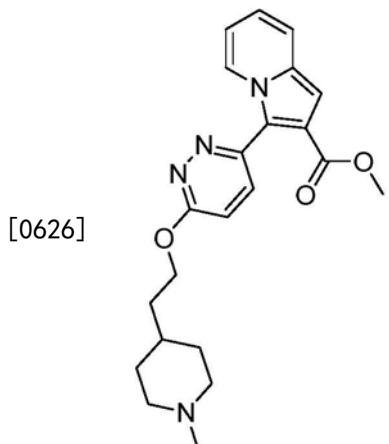
[0621] 与中间体H63类似地制备,从3- (6-氯哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙 基酯H57 (0.500g,1.65mmol) 和2-二甲基氨基乙醇(0.333ml,3.30mmol) 起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至 DCM:MeOH=98:2),得到标题化合物 (0.341g)。MS/ESI⁺ 355.3 [MH]⁺, Rt=0.62min (方法A)。

[0622] 中间体H65:3- {6- [(1-甲基哌啶-4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 呋嗪-2- 甲酸甲基酯



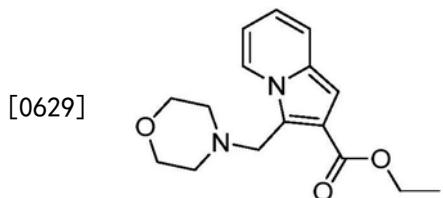
[0624] 将3- (6-氯哒嗪-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H57 (0.255g,0.84mmol) 和1-甲基哌啶-4-醇 (0.390g,3.38mmol) 溶于10.5ml THF;添加叔丁 醇钾 (0.380g,3.38mmol) 并将混合物在室温下搅拌30min。将混合物 分配在乙酸乙酯和水之间,分离各相并将水层蒸发。将残余物溶于 MeOH (25mL),添加浓硫酸 (10滴) 并将混合物在80 °C下搅拌16h。将溶 剂蒸发并将残余物溶于DCM并用饱和NaHCO₃溶液碱化 (pH=8)。分离 各相并将水层用DCM/MeOH=9/1溶 液萃取3次。将合并的有机层用硫 酸钠干燥,将溶剂蒸发并将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物 (0.110g, 0.3mmol, 35% 收率)。MS/ESI⁺ 367.4 [MH]⁺,Rt=0.58min (方法A)。

[0625] 中间体H66:3- {6- [2- (1-甲基哌啶-4-基) 乙氧基] 哒嗪-3-基} 呋 嗪-2-甲酸甲基 酯



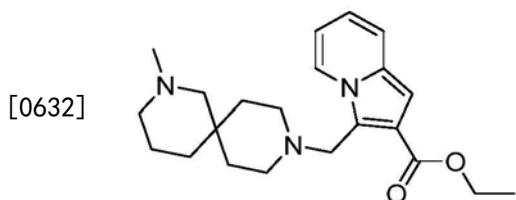
[0627] 与中间体H65类似地制备,从3-(6-氯哒嗪-3-基)吲哚-2-甲酸乙基酯H57(0.510g,1.69mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)乙-1-醇(0.970g,6.77mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物(0.140g)。MS/ESI⁺ 395.4 [MH]⁺,Rt=0.64min(方法A)。

[0628] 中间体H67:3-(吗啉-4-基甲基)吲哚-2-甲酸乙基酯



[0630] 向3-甲酰基吲哚-2-甲酸乙基酯DA1(1.05g,4.83mmol+0.100g,0.46mmol)在DCM(19.3mL+1.84mL)中的溶液中,添加吗啉(0.63mL,7.25mmol+0.060mL,0.69mmol)和21滴(+2)AcOH。将混合物在室温下搅拌过夜,然后添加Na(OAc)₃BH(1.536g,7.25mmol+0.146g,0.69mmol)。6h之后,将混合物用饱和NaHCO₃(20mL+2mL)淬灭;将有机层分离,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为黄色油状物(1.218g,4.2mmol,79%两个批料的收率)。MS/ESI⁺ 289.3 [MH]⁺,Rt=0.51min(方法A)。

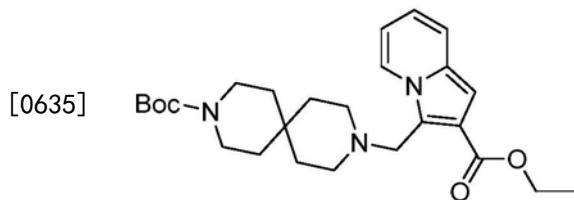
[0631] 中间体H68:3-({2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}甲基)吲哚-2-甲酸乙基酯



[0633] 与中间体H67类似地制备,从3-甲酰基吲哚-2-甲酸乙基酯DA1(0.786g,3.62mmol)和2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(0.730g,4.34mmol),在SCX处理和用液氨洗脱之后,得自可商购的二盐酸盐起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物(1.10g,2.98mmol,82%收率)。MS/ESI⁺ 370.4 [MH]⁺,Rt=0.39min(方法A)。

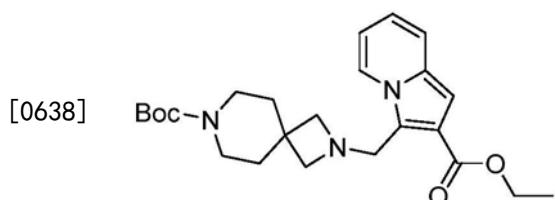
[0634] 中间体H69:9-{[2-(乙氧基羰基)吲哚-3-基]甲基}-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-

3-甲酸叔丁基酯



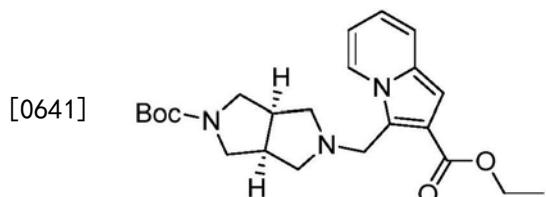
[0636] 与中间体H67类似地制备,从3-甲酰基呡嗪-2-甲酸乙基酯 DA1 (0.610g, 2.81mmol) 和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基 酯(1g,3.93mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上 纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物(0.975g, 2.14mmol,76%收率)。MS/ESI⁺456.6 [MH]⁺,Rt=0.79min(方法A)。

[0637] 中间体H70:2- {[2-(乙氧基羰基)呡嗪-3-基]甲基}-2,7-二氮杂 螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯



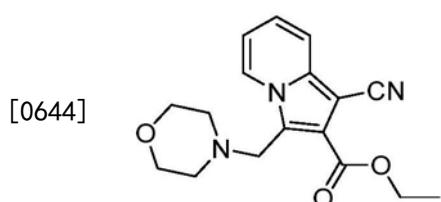
[0639] 与中间体H67类似地制备,从3-甲酰基呡嗪-2-甲酸乙基酯 DA1 (0.600g, 2.72mmol) 和2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯 (在通过PL-HC03柱(3x 1g)过滤之后,得自1g,3.8mmol可商购的盐 酸盐)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己 烷:EtOAc=90:10至45:55),得到标题化合物,为油状物(0.537g, 1.25mmol,46%)。MS/ESI⁺428.2 [MH]⁺,Rt=0.74min(方法A)。

[0640] 中间体H71:3- {[(3aR,6aS)-5- [(叔丁氧基) 羧基]-八氢吡咯并 [3,4-c]吡咯-2-基]甲基} 呡嗪-2-甲酸乙基酯



[0642] 与中间体H67类似地制备,从3-甲酰基呡嗪-2-甲酸乙基酯 DA1 (0.500g,2.3mmol) 和内消旋-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H)-甲 酸叔丁基酯(0.733g,3.45mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage 硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化 合 物,为黄色油状物(0.951g,2.3mmol,100%)。MS/ESI⁺414.5 [MH]⁺,Rt=0.71min(方法A)。

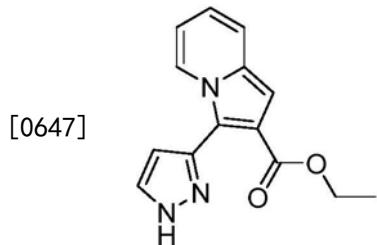
[0643] 中间体H72:1-氰基-3- (吗啉-4-基甲基) 呡嗪-2-甲酸乙基酯



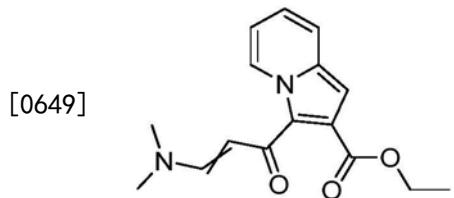
[0645] 与中间体H67类似地制备,从1-氰基-3-甲酰基呡嗪-2-甲酸乙基 酯DA2 (0.605g, 2.49mmol) 和吗啉 (0.436ml,4.98mmol) 起始,并通过 快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯

化 (DCM至DCM:MeOH=99:1) , 得到标题化合物 (0.750g, 2.39mmol, 96% 收率) 。MS/ESI⁺ 314.3 [MH]⁺, Rt=0.54min (方法A)。

[0646] 中间体H73:3- (1H-吡唑-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0648] 步骤1:3- [3- (二甲基氨基) 丙-2- 烯酰基] 呋嗪-2- 甲酸乙基酯 H73a

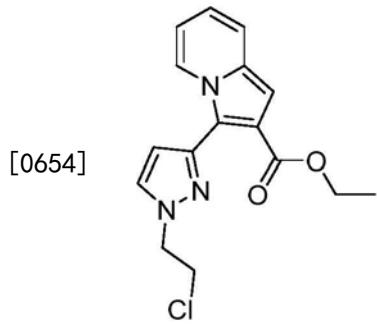


[0650] 向3-乙酰基呋嗪-2-甲酸乙基酯DB (1.780g, 7.7mmol) 在甲苯 (30ml) 中的溶液中, 添加叔丁氧基双(二甲基氨基) 甲烷 (3.18ml, 15.4mmol) 并将混合物在110℃下搅拌2h。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc= 60:40 至40:60) , 得到标题化合物, 为黄色油状物 (2.120g, 7.4mmol, 96% 收率) 。MS/ESI⁺ 287.3 [MH]⁺, Rt=0.89min (方法A)。

[0651] 步骤2:3- (1H-吡唑-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H73

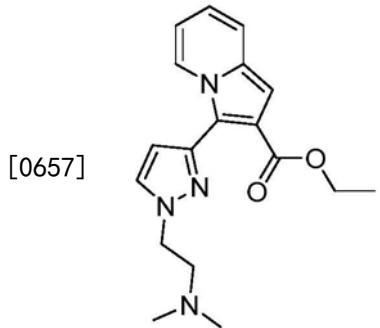
[0652] 向3- [3- (二甲基氨基) 丙-2- 烯酰基] 呋嗪-2- 甲酸乙基酯 H73a (1.580g, 5.5mmol) 在乙醇 (14ml) 中的溶液中, 添加一水合肼 (0.267ml, 5.5mmol) 并将混合物在80℃下搅拌1h。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH= 98:2) , 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (1.165g, 4.5mmol, 83% 收率) 。MS/ESI⁺ 256.2 [MH]⁺, Rt =0.95min (方法A)。

[0653] 中间体H74:3- [1- (2- 氯乙基) -1H-吡唑-3-基] 呋嗪-2- 甲酸乙基 酯



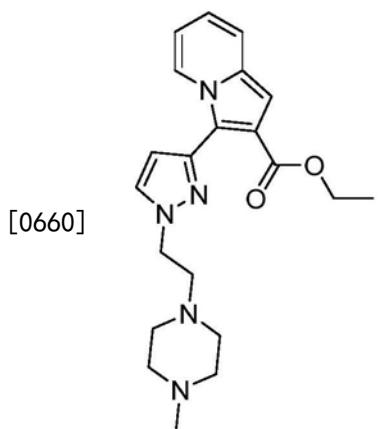
[0655] 将3- (1H-吡唑-3-基) 呋嗪-2- 甲酸乙基酯H73 (1.165g, 4.5mmol) 溶于11ml DMF , 添加K₂CO₃ (1.897g, 13.5mmol) , 随后添加1-溴-2-氯乙烷 (1.12ml, 13.5mmol) 并将混合物在60℃下搅拌6h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液用盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=90:10) , 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.995g, 3.13mmol, 69% 收率) 。MS/ESI⁺ 317.9 [MH]⁺, Rt=1.15min (方法A)。

[0656] 中间体H75:3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯



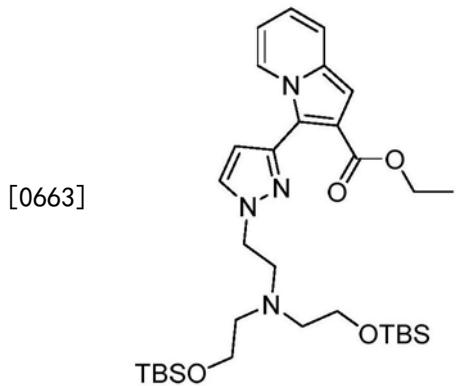
[0658] 向3-[1-(2-氯乙基)-1H-吡唑-3-基] 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H74 (0.300g, 0.94mmol) 在乙腈(24mL)中的溶液中, 添加KI (0.312g, 1.88mmol) 和 K_2CO_3 (0.391g, 2.83mmol), 随后添加在THF (1.41ml, 2.83mmol) 中的2M二甲基胺并将混合物在85℃下搅拌48h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液用盐水洗涤。将有机相用硫酸钠 干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM:MeOH=99:1至90:10), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.212g, 0.65mmol, 70% 收率)。MS/ESI⁺327.3 [MH]⁺, Rt = 0.61min (方法A)。

[0659] 中间体H76:3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1H-吡唑-3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯

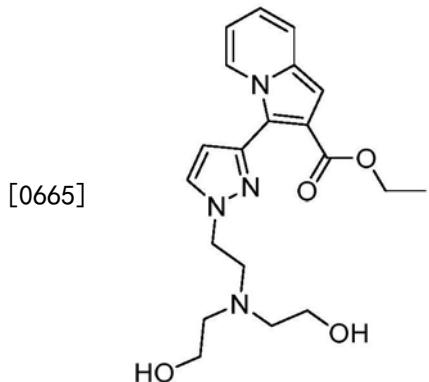


[0661] 与中间体H75类似地制备, 从3-[1-(2-氯乙基)-1H-吡唑-3-基] 呋嗪-2-甲酸乙基酯H74 (0.300g, 0.94mmol+0.025mg, 0.078mmol), KI (0.234g, 1.41mmol+0.014g, 0.086mmol), K_2CO_3 (0.390g, 2.82mmol+ 0.032g, 0.234mmol) 和1-甲基哌嗪 (0.208mL, 1.88mmol+0.017mL, 0.15mmol) 起始, 在85℃下24h, 并通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.316g, 0.82mmol, 81% 收率)。MS/ESI⁺382.4 [MH]⁺, Rt = 0.61min (方法A)。

[0662] 中间体H77:3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基)乙基]-1H-吡唑-3-基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯



[0664] 步骤1:3- (1- {2- [双 (2- 羟基乙基) 氨基] 乙基} -1H- 吡唑-3- 基) 吲 嗪-2- 甲酸乙基 酯H77a

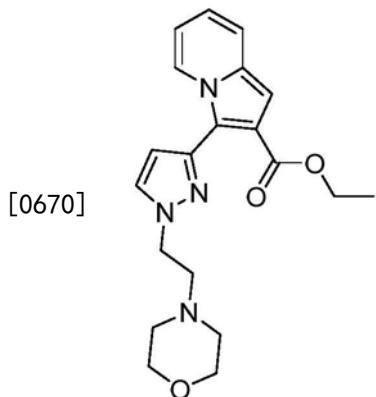


[0666] 与中间体H75类似地制备,从3- [1- (2- 氯乙基) -1H- 吡唑-3- 基] 吲哚-2- 甲酸乙基 酯H74 (0.200g, 0.63mmol), KI (0.314g, 1.89mmol), K_2CO_3 (0.348g, 2.52mmol) 和2- [(2- 羟基 乙基) 氨基] 乙-1- 醇 (0.181ml, 1.89mmol) 起始, 在85°C下24h, 并通过快速色谱法在 Biotage 硅胶柱 上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.076g, 0.19mmol, 31% 收率) 。MS/ESI⁺387.4 [MH]⁺, Rt=0.59min (方 法A)。

[0667] 步骤2:3- {1- [2- (2,2,3,3,11,11,12,12- 八甲基-4,10- 二氧杂 -7- 氮杂-3,11- 二 硅杂十三烷-7- 基) 乙基]-1H- 吡唑-3- 基} 吲哚-2- 甲 酸乙基酯H77

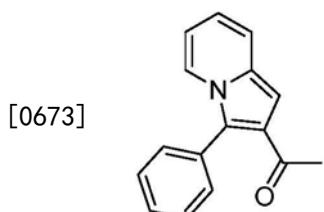
[0668] 将3- (1- {2- [双 (2- 羟基乙基) 氨基] 乙基} -1H- 吡唑-3- 基) 吲哚-2- 甲酸乙基 酯H77a (0.121g, 0.31mmol) 溶于DCM (3mL); 添加咪唑 (0.1055g, 1.55mmol) 和叔丁基(氯)二甲 基硅烷 (0.117g, 0.77mmol), 并将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水洗涤, 然后用盐水 洗涤, 将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂在减压下除去。将粗品通过快速色谱 法在硅胶 Biotage柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合 物, 为黄色油状物 (0.165g, 0.27mmol, 86% 收率) 。MS/ESI⁺615.6 [MH]⁺, Rt=1.25min (方法A)。

[0669] 中间体H78:3- {1- [2- (吗啉-4- 基) 乙基]-1H- 吡唑-3- 基} 吲哚-2- 甲酸乙基酯



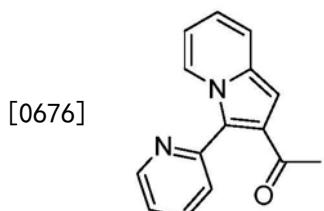
[0671] 将3-(1H-吡唑-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H73 (567.4mg, 1.54mmol) 溶于8ml THF, 添加 K_2CO_3 (0.866g, 6.16mmol), 随后添加4-(2-氯乙基) 吡啶盐酸盐 (0.573g, 3.08mmol) 并将混合物在60°C下搅拌2h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 将固体过滤掉并将滤液用盐水洗涤。然后将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.068g, 0.18mmol)。MS/ESI⁺369.4 [MH]⁺, Rt=0.65min (方法A)。

[0672] 中间体I1:1-[3-(苯基)呋嗪-2-基]乙-1-酮



[0674] 将可商购的1-(呋嗪-2-基)乙-1-酮 (0.250g, 1.57mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.018g, 0.0785mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.051g, 0.157mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.530g, 4.71mmol) 的混合物用氮气吹扫并添加甲苯 (3mL), 随后添加氯苯 (0.320mL, 3.52mmol)。将反应在室温下搅拌10min, 然后在130°C下加热16h。将混合物冷却至RT, 用DCM稀释并通过Celite® 垫过滤。将滤液蒸发至干并通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=93:7), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.095g, 0.40mmol, 26% 收率)。MS/ESI⁺236.1 [MH]⁺, Rt=1.11min (方法A)。

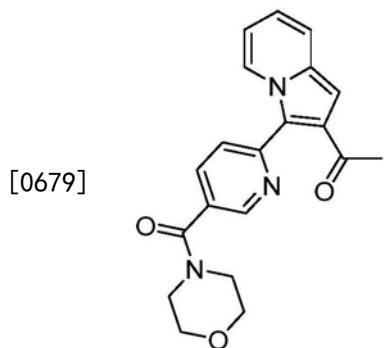
[0675] 中间体I2:1-[3-(吡啶-2-基)呋嗪-2-基]乙-1-酮



[0677] 将1-(呋嗪-2-基)乙-1-酮 (0.250g, 1.57mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.018g, 0.0785mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.051g, 0.157mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.535g, 4.71mmol) 的混合物用氮气吹扫并添加甲苯 (3mL), 随后添加2-氯吡啶 (0.223mL, 2.36mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后在130°C下加热过夜。在室温下添加额外的 $Pd(OAc)_2$ (0.018g, 0.0785mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.051g, 0.157mmol), 随后添加2-氯吡啶 (0.148mL, 1.57mmol)

并将混合物在130℃下加热 24h。在室温下添加额外的Pd (OAc)₂ (0.018g, 0.0785mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.051g, 0.157mmol) 并将混合物在130℃下加热另外的8h。将混合物用DCM稀释并通过Celite®垫过滤。将滤液蒸发至干 并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为橙色油状物 (0.055g, 0.233mmol, 15% 收率)。MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.66min (方法A)。

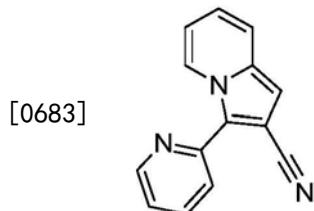
[0678] 中间体I3:1-[3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]吲哚-2-基]乙-1-酮



[0680] 向在氮气气氛下冷却至0℃的N,N'-二甲基亚乙基二胺 (0.250mL, 2.32mmol+0.062mL, 0.580mmol) 在甲苯 (6mL+1.5mL) 中的溶液中,逐滴添加2M三甲基铝在甲苯 (3.27mL, 6.54mmol+0.817mL, 1.63mmol) 中的溶液并将所得混合物在室温下搅拌1h。添加3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]吲哚-2-甲酸乙基酯H47 (0.800g, 2.11mmol+0.200g, 0.527mmol) 在甲苯 (6mL+1.5mL) 中的溶液,并将反应加热至回流4h。将混合物冷却至室温,用1N HCl水溶液淬灭并用EtOAc萃取;将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。

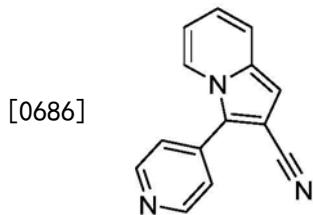
[0681] 将合并的粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色泡沫 (0.140g, 0.401mmol, 15% 收率)。MS/ESI⁺ 350.2 [MH]⁺, Rt = 0.78min (方法A)。

[0682] 中间体J1:3-[2-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲腈



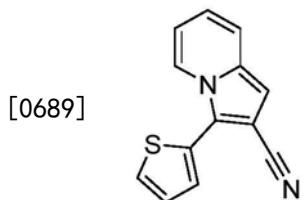
[0684] 将吲哚-2-甲腈B5 (1.3g, 9.14mmol), Pd (OAc)₂ (0.102g, 0.46mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.298g, 0.914mmol) 和Cs₂CO₃ (8.93g, 27.42mmol) 的混合物用氮气吹扫并添加甲苯 (5mL),随后添加2-氯吡啶 (1.7mL, 18.28mmol)。将反应在130℃下加热过夜。将混合物用DCM稀释并通过Celite®垫过滤;将滤液蒸发至干并将粗品通过快速色谱 法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:DCM=61:39),得 到标题化合物,为淡黄色固体 (1.226g, 5.59mmol, 61% 收率)。MS/ESI⁺ 220.1 [MH]⁺, Rt = 1.05min (方法A)。

[0685] 中间体J2:3-[2-(吡啶-4-基)吲哚-2-甲腈



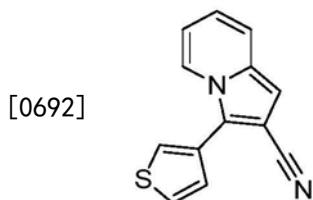
[0687] 与中间体J1类似地制备,从吲哚-2-甲腈B5(0.150g,1.05mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012g,0.053mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.034g,0.105mmol), Cs_2CO_3 (1.026g,3.15mmol),甲苯(1.8mL)和4-氯吡啶(0.240g,2.11mmol)起始,在130℃下加热过夜。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(DCM至DCM: $\text{EtOAc}=70:30$),得到标题化合物,为黄色固体(0.095g,0.433mmol,41%收率)。MS/ ESI^+ 220.1 [MH^+], $\text{Rt}=0.53\text{min}$ (方法A)。

[0688] 中间体J3:3-(噻吩-2-基)吲哚-2-甲腈



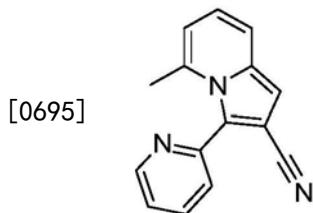
[0690] 与中间体J1类似地制备,从吲哚-2-甲腈B5(0.150g,1.05mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012g,0.053mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.034g,0.105mmol), Cs_2CO_3 (1.026g,3.15mmol),甲苯(2mL)和2-氯噻吩(0.195mL,2.11mmol)起始,在130℃下过夜。添加额外的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012g,0.053mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.034g,0.105mmol)和2-氯噻吩(0.195mL,2.11mmol),在相同的温度下加热另外的24h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷: $\text{EtOAc}=95:5$);通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上进一步纯化(环己烷:DCM=95:5至80:20),得到标题化合物(0.072g)。MS/ ESI^+ 225.0 [MH^+], $\text{Rt}=1.13\text{min}$ (方法A)。

[0691] 中间体J4:3-(噻吩-3-基)吲哚-2-甲腈



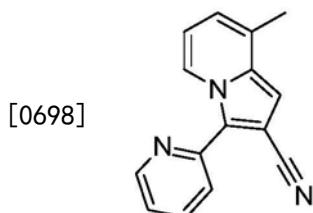
[0693] 与中间体J1类似地制备,从吲哚-2-甲腈B5(0.150g,1.05mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012g,0.053mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.034g,0.105mmol), Cs_2CO_3 (1.026g,3.15mmol),甲苯(2mL)和3-氯噻吩(0.196mL,2.11mmol)起始,在130℃下过夜。添加额外的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.012g,0.053mmol),三环戊基膦四氟硼酸盐(0.034g,0.105mmol)和3-氯噻吩(0.195mL,2.11mmol),在相同的温度下加热另外的24h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷: $\text{EtOAc}=95:5$),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化用于下一步(0.097g)。MS/ ESI^+ 225.0 [MH^+], $\text{Rt}=1.12\text{min}$ (方法A)。

[0694] 中间体J5:5-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲腈



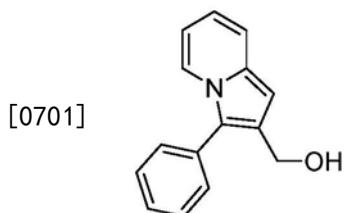
[0696] 与中间体J1类似地制备,从5-甲基呡嗪-2-甲腈B6 (0.567g, 3.63mmol), Pd(OAc)₂ (0.081g, 0.363mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.236g, 0.726mmol), Cs₂CO₃ (3.55g, 10.89mmol), 甲苯 (7mL) 和2-氯吡啶 (0.687mL, 7.26mmol) 起始,在130℃下过夜。添加额外的 Pd(OAc)₂ (0.0081g, 0.363mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.236g, 0.726mmol), 并将混合物在130℃下加热另外的48h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc = 95:5至90:10), 得到标题化合物,为黄色固体 (0.084g, 0.036mmol, 10% 收率)。MS/ESI⁺234.1 [MH]⁺, Rt = 0.95min (方法A)。

[0697] 中间体J6:8-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲腈



[0699] 与中间体J1类似地制备,从8-甲基呡嗪-2-甲腈B7 (0.245g, 1.57mmol), Pd(OAc)₂ (0.035g, 0.157mmol), 三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.102g, 0.314mmol), Cs₂CO₃ (1.530g, 4.71mmol) 和2-氯吡啶 (0.296mL, 3.13mmol) 起始,在130℃下过夜。添加额外的Pd(OAc)₂ (0.035g, 0.157mmol) 和三环戊基膦四氟硼酸盐 (0.102g, 0.314mmol), 并将混合物在130℃下加热另外的12h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 95:5)。通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上进一步纯化(环己烷:DCM = 50:50至100% DCM), 得到标题化合物,为白色固体 (0.164g, 0.70mmol, 45% 收率)。MS/ESI⁺234.1 [MH]⁺, Rt = 1.16min (方法A)。

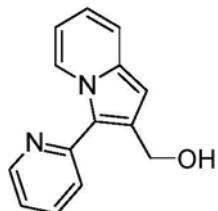
[0700] 中间体K1: (3-苯基呡嗪-2-基)甲醇



[0702] 在氮气下向在-78℃下冷却的3-苯基呡嗪-2-甲酸乙基酯H1 (0.475g, 1.79mmol) 在DCM (19mL) 中的溶液中, 经15分钟逐滴添加 1M DIBAL的甲苯 (5.37mL, 5.37mmol) 溶液并将反应在-78℃下搅拌 1.5h。将反应混合物通过逐滴添加饱和氯化铵溶液淬灭并逐渐温热至室温。将混合物用萃取DCM几次并将合并的有机层通过相分离试管过滤, 用DCM洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 80:20), 得到标题化合物, 为荧光黄绿色固体 (0.360g, 1.61mmol, 90% 收率)。MS/ESI⁺224.1 [MH]⁺, Rt = 0.99min (方法A)。

[0703] 中间体K2:[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲醇

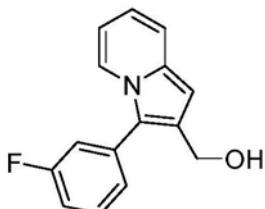
[0704]



[0705] 与中间体K1类似地制备,从3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H2 (0.554g, 2.08mmol) 起始,搅拌1h并通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为黄色油状物(0.402g, 1.79mmol, 86%收率)。MS/ESI⁺225.1 [MH]⁺, Rt=0.54min (方法A)。

[0706] 中间体K3:[3-(3-氟苯基) 呋嗪-2-基]甲醇

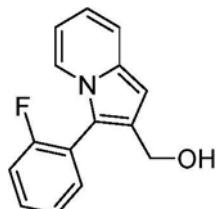
[0707]



[0708] 与中间体K1类似地制备,从3-(3-氟苯基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H3 (0.674g, 2.38mmol) 起始,搅拌1.5h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为黄色油状物(0.400g, 1.66mmol, 70%收率)。MS/ESI⁺242.1 [MH]⁺, Rt=1.01min (方法A)。

[0709] 中间体K4:[3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-基]甲醇

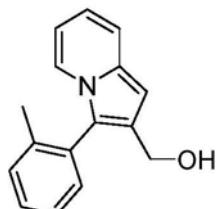
[0710]



[0711] 与中间体K1类似地制备,从3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H4 (0.638g, 2.25mmol) 起始,搅拌1h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为淡绿色油状物(0.448g, 1.857mmol, 82%收率)。MS/ESI⁺242.1 [MH]⁺, Rt=0.96min (方法B)。

[0712] 中间体K5:[3-(2-甲基苯基) 呋嗪-2-基]甲醇

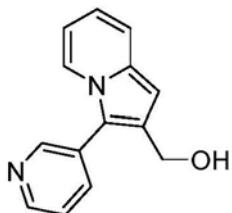
[0713]



[0714] 与中间体K1类似地制备,从3-(2-甲基苯基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H5 (2.65mmol) 起始,搅拌1h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP 柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为荧光 淡绿色固体(0.443g, 1.867mmol, 71%收率)。MS/ESI⁺238.2 [MH]⁺, Rt=1.05min (方法A)。

[0715] 中间体K6: [3-(吡啶-3-基) 呋嗪-2-基]甲醇

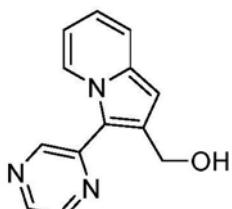
[0716]



[0717] 与中间体K1类似地制备,从3-(吡啶-3-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H6 (0.344g, 1.29mmol) 起始,搅拌1h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=70:30至100% EtOAc),得到标题化合物,为黄色油状物 (0.234g, 1.04mmol, 81% 收率)。MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt=0.48min (方法A)。

[0718] 中间体K7: [3-(吡嗪-2-基) 呋嗪-2-基]甲醇

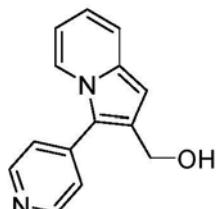
[0719]



[0720] 与中间体K1类似地制备,从3-(吡嗪-2-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H7 (0.098g, 0.367mmol) 起始,搅拌2h并通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM: EtOAc=40:60), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.042g, 0.186mmol, 51% 收率)。MS/ESI⁺ 226.1 [MH]⁺, Rt=0.74min (方法A)。

[0721] 中间体K8: [3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-基]甲醇

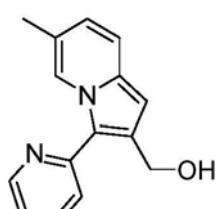
[0722]



[0723] 与中间体K1类似地制备,从3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯 H8 (0.250g, 0.939mmol) 起始,搅拌2h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物 (0.200g, 0.892mmol, 95% 收率)。MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt = 0.38min (方法A)。

[0724] 中间体K9: [6-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲醇

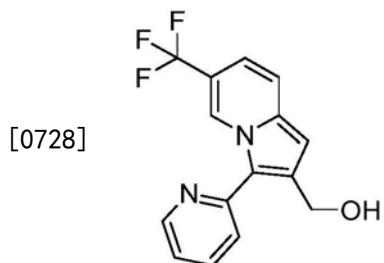
[0725]



[0726] 与中间体K1类似地制备,从6-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H9 (0.197g, 0.70mmol) 起始,搅拌30min并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;未经任何额外的纯化而使用粗品 标题化合物 (0.136g, 0.57mmol, 81% 收率)。MS/ESI

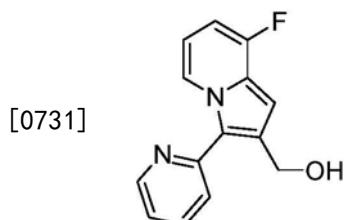
$^+239.2[\text{MH}]^+$, $\text{Rt}=0.63\text{min}$ (方法A)。

[0727] 中间体K10: [3- (吡啶-2-基) -6- (三氟甲基) 呋嗪-2-基] 甲醇



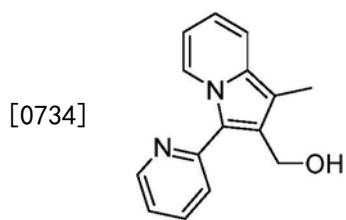
[0729] 与中间体K1类似地制备, 从3- (吡啶-2-基) -6- (三氟甲基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H10 (0.255g, 0.763mmol) 起始, 搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭; 未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物, 其为淡黄色固体 (0.197g, 0.674mmol, 88% 收率)。MS/ESI $^+239.3[\text{MH}]^+$, $\text{Rt}=1.02\text{min}$ (方法A)。

[0730] 中间体K11: [8-氟-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲醇



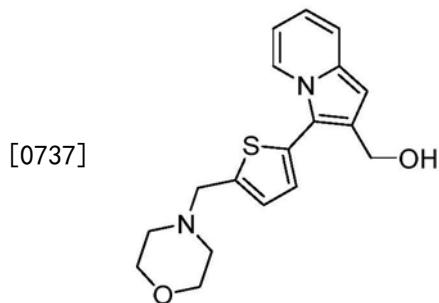
[0732] 与中间体K1类似地制备, 从8-氟-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H11 (0.140g, 0.49mmol) 起始, 搅拌1h, 并未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物 (0.120g, 0.49mmol, 定量收率)。MS/ESI $^+243.1[\text{MH}]^+$, $\text{Rt}=0.71\text{min}$ (方法A)。

[0733] 中间体K12: [1-甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲醇



[0735] 与中间体K1类似地制备, 从1-甲基-3- (吡啶-4-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H12 (0.088g, 0.314mmol) 起始, 搅拌2h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭; 未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物 (0.061g, 0.256mmol, 82% 收率)。MS/ESI $^+239.1[\text{MH}]^+$, $\text{Rt}=0.60\text{min}$ (方法A)。

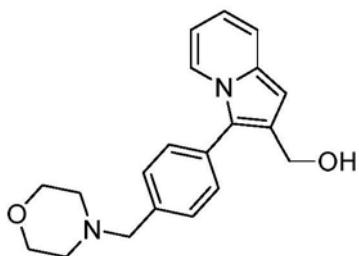
[0736] 中间体K13: {3-[5- (吗啉-4-基甲基) 吡啶-2-基] 呋嗪-2-基} 甲醇



[0738] 与中间体K1类似地制备,从3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-甲酸乙基酯H13(0.569g,1.53mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.364g,1.11mmol,72%收率)。MS/ESI⁺ 328.2 [MH]⁺,Rt=0.50min(方法A)。

[0739] 中间体K14: {3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-基}甲醇

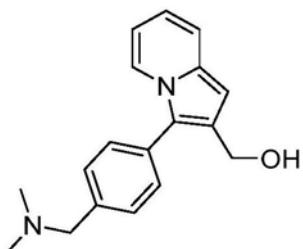
[0740]



[0741] 与中间体K1类似地制备,从3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-甲酸乙基酯H14(0.488g,1.34mmol)起始,搅拌3h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=100:0至0:100),得到标题化合物,为深黄色油状物(0.271g,0.84mmol,63%收率)。MS/ESI⁺ 323.3 [MH]⁺,Rt=0.50min(方法A)。

[0742] 中间体K15: (3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)甲醇

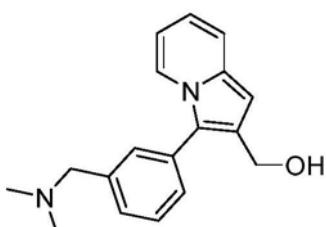
[0743]



[0744] 与中间体K1类似地制备,从3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-甲酸乙基酯H15(0.421g,1.30mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.235g,0.83mmol,64%收率)。MS/ESI⁺ 281.2 [MH]⁺,Rt=0.49min(方法A)。

[0745] 中间体K16: (3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)甲醇

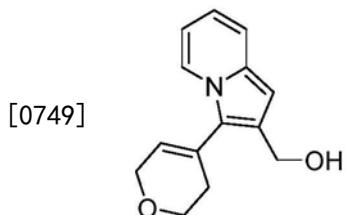
[0746]



[0747] 与中间体K1类似地制备,从3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-甲酸乙基酯H16(0.457g,1.42mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.285g,1.02mmol,71%收率)。MS/ESI⁺ 281.3

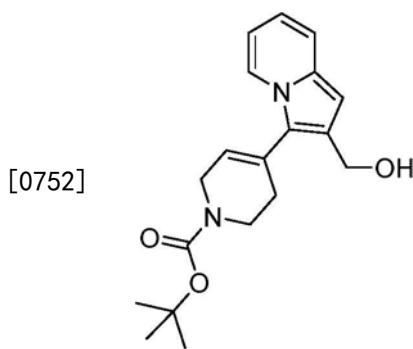
[MH]⁺, Rt=0.52min (方法A)。

[0748] 中间体K17: [3- (3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 呋嗪-2-基] 甲醇



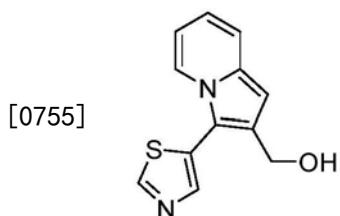
[0750] 与中间体K1类似地制备, 从3- (3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 呋嗪-2- 甲酸乙基酯H17 (0.134g, 0.49mmol) 起始, 搅拌1h并将反应通过逐滴 添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭; 将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50), 得到标题 化合物, 为黄色油状物(0.078g, 0.34mmol, 70% 收率)。MS/ESI⁺230.1 [MH]⁺, Rt=0.79min (方法A)。

[0751] 中间体K18:4- [2- (羟基甲基) 呋嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1- 甲酸叔丁基酯



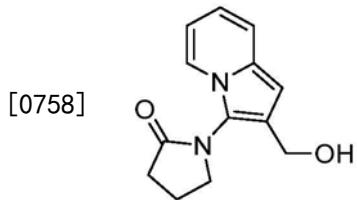
[0753] 与中间体K1类似地制备, 从3- {1- [(叔丁氧基) 羰基]-1,2,3,6- 四氢吡啶-4-基} 呋嗪-2- 甲酸乙基酯H18 (0.370g, 0.91mmol) 起始, 搅 拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭; 将粗品 通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己 烷:EtOAc=50:50), 得到标题化合物, 为黄色油状物(0.194g, 0.59mmol, 65% 收率)。MS/ESI⁺329.3 [MH]⁺, Rt=1.08min (方法A)。

[0754] 中间体K19: [3- (1,3-噻唑-5-基) 呋嗪-2-基] 甲醇



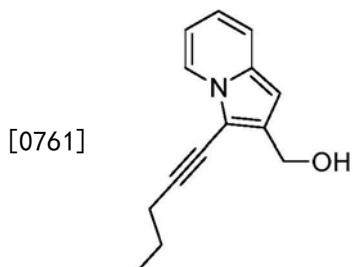
[0756] 与中间体K1类似地制备, 从3- (1,3-噻唑-5-基) 呋嗪-2- 甲酸乙 基酯H19 (0.169g, 0.62mmol) 起始, 搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱 和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭; 未经任何额外的纯化而使用粗品标题 化合物(0.143g, 0.62mmol, 定量收率)。MS/ESI⁺231.1 [MH]⁺, Rt = 0.75min (方法A)。

[0757] 中间体K20:1- [2- (羟基甲基) 呋嗪-3-基] 吡咯烷-2-酮



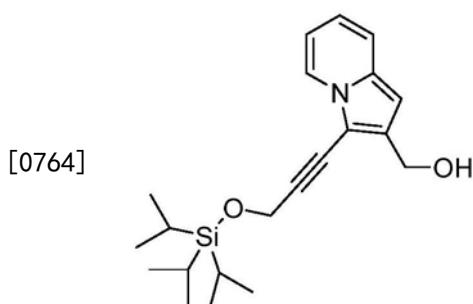
[0759] 与中间体K1类似地制备,从3-(2-氧代吡咯烷-1-基) 呋嗪-2-甲酸甲基酯H20(0.315g,1.16mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=100:0至0:100),得到标题化合物,为棕色油状物(0.057g,0.27mmol,21%收率)。MS/ESI⁺231.2 [MH]⁺,Rt=0.61min(方法A)。

[0760] 中间体K21:[3-(戊-1-炔-1-基) 呋嗪-2-基]甲醇



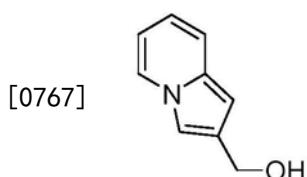
[0762] 与中间体K1类似地制备,从3-(戊-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸酯 H21(0.260g,1.02mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物(0.217g,1.02mmol,定量收率)。MS/ESI⁺214.2 [MH]⁺,Rt= 1.09min(方法A)。

[0763] 中间体K22:[3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-基]甲醇



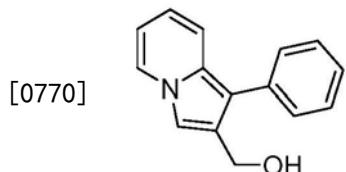
[0765] 与中间体K1类似地制备,从3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H23(0.501g,1.25mmol)起始,搅拌1h并将反应通过逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭;未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物(0.393g,1.10mmol,88%收率)。MS/ESI⁺358.1 [MH]⁺,Rt=1.55min(方法A)。

[0766] 中间体K23: 呋嗪-2-基甲醇



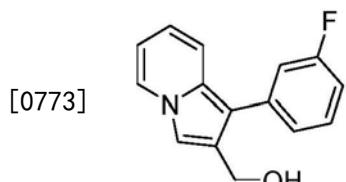
[0768] 与中间体K1类似地制备,从吲哚-2-甲酸乙基酯B1 (0.500g, 2.642mmol) 起始,搅拌1h并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物,为白色固体 (0.334g, 2.269mmol, 86%收率)。MS/ESI⁺148.0 [MH]⁺, Rt=0.30min。(方法A)。

[0769] 中间体K24: (1-苯基吲哚-2-基) 甲醇



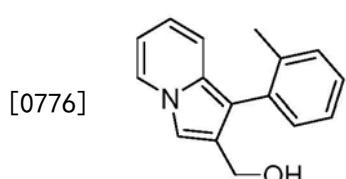
[0771] 与中间体K1类似地制备,从1-苯基吲哚-2-甲酸乙基酯H24 (0.475g, 1.79mmol) 起始,搅拌2h并通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化 (DCM:环己烷=90:10至100% DCM),得到标题化合物,为黄色固体 (0.230g, 1.03mmol, 57%收率)。MS/ESI⁺224.1 [MH]⁺, Rt=0.97min(方法A)。

[0772] 中间体K25: [1- (3-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲醇



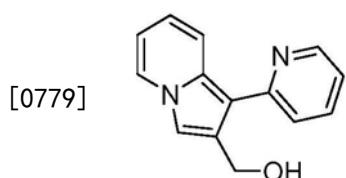
[0774] 与中间体K1类似地制备,从1- (3-氟苯基) 吲哚-2-甲酸乙基酯 H25 (0.585g, 2.06mmol) 起始,搅拌2h并通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化 (DCM:环己烷=90:10至100% DCM),得到标题化合物,为蓝色油状物 (0.330g, 1.36mmol, 66.3%收率)。MS/ESI⁺242.1 [MH]⁺, Rt=1.02min(方法A)。

[0775] 中间体K26: [1- (2-甲基苯基) 吲哚-2-基] 甲醇



[0777] 与中间体K1类似地制备,从1- (2-甲基苯基) 吲哚-2-甲酸乙基酯 H26 (0.547g, 1.95mmol) 起始,搅拌2h并通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化 (DCM:环己烷=90:10至100% DCM),得到标题化合物,为黄色油状物 (0.230g, 0.96mmol, 50%收率)。MS/ESI⁺238.1 [MH]⁺, Rt=0.99min(方法A)。

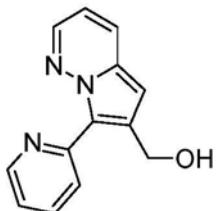
[0778] 中间体K27: [1- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲醇



[0780] 与中间体K1类似地制备,从1- (吡啶-2-基) 吲哚-2-甲酸乙基酯 H27 (0.446g, 1.67mmol) 起始,搅拌15min,并未经任何额外的纯化而 使用后处理之后得到的粗品标题化合物 (0.358g, 1.59mmol, 96%收率)。MS/ESI⁺225.1 [MH]⁺, Rt=0.38min(方法A)。

[0781] 中间体K28: [7- (吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]甲醇

[0782]



[0783] 向在氮气下在-78℃下冷却的7- (吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪 -6- 甲酸甲基酯 H28 (0.120g, 0.47mmol) 在DCM (3.7mL) 中的溶液中, 经10min逐滴添加1M DIBALH的甲苯 (0.95mL, 0.95mmol) 溶液, 并将 反应在-78℃下搅拌1h。经10min逐滴添加额外的1M DIBAL 的甲苯 (0.23mL, 0.23mmol) 溶液, 并将反应在-78℃下搅拌另外的1h。将反 应混合物通过逐滴添加饱和氯化铵溶液淬灭并逐渐温热至室温。将混 合物用DCM萃取并将合并的有机层通过相分离试管过滤, 用硫酸钠干 燥并真空浓缩。经残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环 己烷:EtOAc=80:20至50:50), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.078g, 0.35mmol, 74% 收率)。MS/ESI⁺226.1 [MH]⁺, Rt = 0.39min (方 法A)。

[0784]

在下表中发现的中间体 K29–45, K47, K50–52, K54–66 和 K–68–71 可以按照与化合物 K1 类似的方法, 由以下报道的合适中间体制备。

| 中间体 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|--|---------|-----|--|
| K29 [7-氯-3-(吡啶-2-基) 呲嗪-2-基] 甲醇 | | H29 | MS/ESI ⁺ 259. 1 [MH] ⁺ , Rt = 0. 85min(方法 A) |
| K30 [7-甲基-3-(吡啶-2-基) 呲嗪-2-基] 甲醇 | | H30 | MS/ESI ⁺ 239. 2 [MH] ⁺ , Rt = 0. 63min(方法 A) |
| K31 [3-(2-甲基吡啶-4-基) 呲嗪-2-基] 甲醇 | | H31 | MS/ESI ⁺ 239. 2 [MH] ⁺ , Rt = 0. 40min(方法 A) |
| K32 {3-[5-(吗啉-4-基甲基) 吡啶-2-基] 呲嗪-2-基} 甲醇 | | H32 | MS/ESI ⁺ 324. 3 [MH] ⁺ , Rt = 0. 42min(方法 A) |

[0785]

| | | |
|-----|---|--|
| K33 | (3-[{5-[((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}甲醇] H33 | MS/ESI+ 282.2 [MH]+, Rt = 0.40min(方法 A) |
| K34 | {3-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}甲醇 H34 | MS/ESI+ 324.3 [MH]+, Rt = 0.46min(方法 A) |
| K35 | {3-[4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}甲醇 H35 | MS/ESI+ 324.2 [MH]+, Rt = 0.44min(方法 A) |
| K36 | (3-{4-[((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}甲醇 H36 | MS/ESI+ 282.3 [MH]+, Rt = 0.43min(方法 A) |
| K37 | {3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}甲醇 H37 | MS/ESI+ 308.2 [MH]+, Rt = 0.44min(方法 A) |

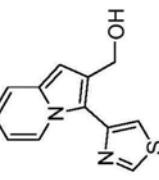
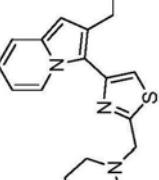
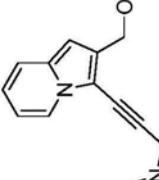
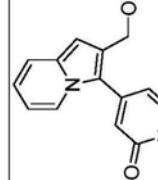
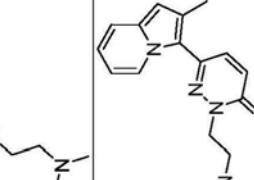
[0786]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| K38 | (3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 甲醇 | | H38 | MS/ESI+ 337.4 [MH]+, Rt = 0.38-0.40min(方法 A) |
| K39 | (3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 甲醇 | | H39 | MS/ESI+ 337.4 [MH]+, Rt = 0.44min(方法 A) |
| K40 | (3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 甲醇 | | H40 | MS/ESI+ 337.5 [MH]+, Rt = 0.36min(方法 A) |
| K41 | (3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12, 12-八甲基-4,10-二氧杂-7- 氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7- 基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2- 基) 甲醇 | | H41 | MS/ESI+ 570.5 [MH]+, Rt = 1.16min(方法 A) |

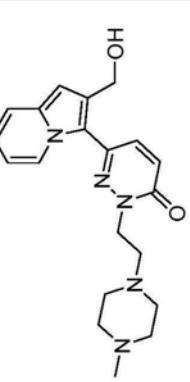
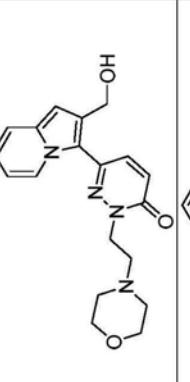
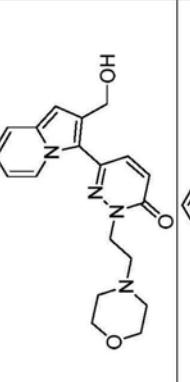
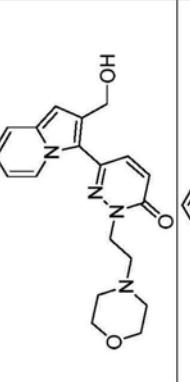
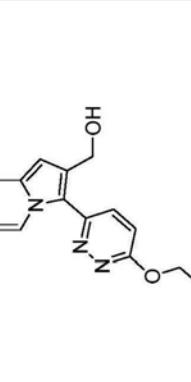
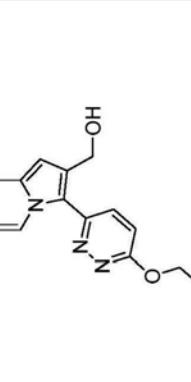
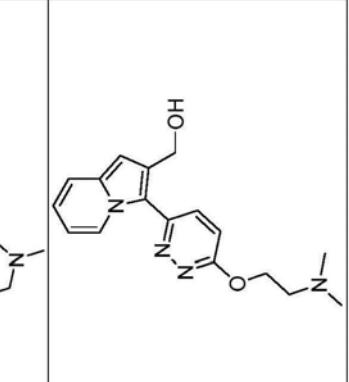
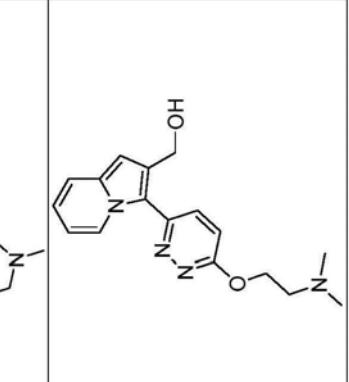
[0787]

| | | | | |
|-----|---------------------------------------|--|-----|---|
| K42 | {3-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基]吗啉-2-基}甲醇 | | H42 | MS/ESI+ 307. 3 [MH]+, Rt = 0. 53min(方法 A) |
| K43 | (3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-基}吗啉-2-基)甲醇 | | H43 | MS/ESI+ 354. 1 [MH]+, Rt = 0. 82min(方法 C) |
| K44 | [3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吗啉-2-基]甲醇 | | H44 | MS/ESI+ 255. 0 [MH]+, Rt = 0. 88min(方法 A) |
| K45 | [3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吗啉-2-基]甲醇 | | H45 | MS/ESI+ 255. 2 [MH]+, Rt = 0. 80min(方法 A) |
| K47 | [3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吗啉-2-基]甲醇 | | H48 | MS/ESI+ 293. 2 [MH]+, Rt = 1. 00min(方法 A) |

[0788]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|--|
| K50 | [3-(1,3-噻唑-4-基)吗啉-2-基]甲醇 |  | H52 | MS/ESI+ 231.1 [MH]+, Rt = 0.82min(方法 A) |
| K51 | {3-[2-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-4-基]吗啉-2-基}甲醇 |  | H53 | MS/ESI+ 330.2 [MH]+, Rt = 0.49min(方法 A) |
| K52 | {3-[3-(二甲氨基)丙-1-炔-1-基]-2-基}甲醇 |  | H54 | MS/ESI+ 228.8 [MH]+, Rt = 0.39min(方法 A) |
| K54 | 1-[2-(二甲氨基乙基)-4-[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |  | H56 | MS/ESI+ 312.4 [MH]+, Rt = 0.45min(方法 A) |
| K55 | 6-[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 |  | H60 | MS/ESI+ 339.3 [MH]+, Rt = 0.41-0.44min(方法 A) |

[0789]

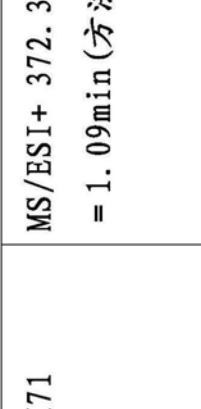
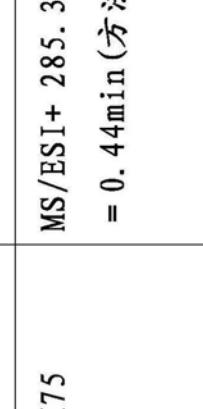
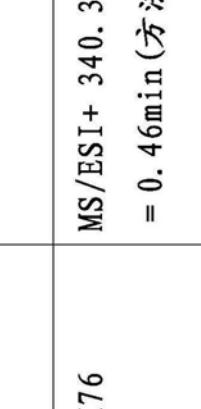
| | | | |
|-----|--|---|--|
| K56 | 6-[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮  | H61  | MS/ESI+ 368.4 [MH]+, Rt = 0.43min(方法 A) |
| K57 | 6-[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮  | H62  | MS/ESI+ 355.3 [MH]+, Rt = 0.42min(方法 A) |
| K58 | (3-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)甲醇  | H63  | MS/ESI+ 368.3 [MH]+, Rt = 0.41-0.43min(方法 A) |
| K59 | (3-{6-[2-(二甲氨基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)甲醇  | H64  | MS/ESI+ 313.3 [MH]+, Rt = 0.46min(方法 A) |

[0790]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| K60 | (3-[6-[(1-甲基哌啶-4-基) 氧基]哒嗪-3-基]吗啉-2-基) 甲醇 | | H65 | MS/ESI+ 339. 3 [MH]+, Rt = 0. 45-0. 47min(方法 A) |
| K61 | (3-[6-[2-(1-甲基哌啶-4-基) 乙氧基]哒嗪-3-基]吗啉-2-基) -2-基)甲醇 | | H66 | MS/ESI+ 367. 4 [MH]+, Rt = 0. 53min(方法 A) |
| K62 | [3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-基] 甲醇 | | H67 | MS/ESI+ 160. 2 实测值, Rt = 0. 75min(方法 C) |

[0791]

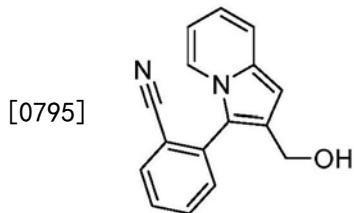
| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| K63 | [3-{(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基}吗啉-2-基]甲醇 | | H68 | 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09–8.13 (m, 1H), 7.33–7.38 (m, 1H), 6.63–6.69 (m, 1H), 6.51–6.57 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.25–2.37 (m, 4H), 2.11–2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.98–2.10 (m, 2H), 1.16–1.51 (m, 8H) |
| K64 | 9-{{[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]甲基}-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯} | | H69 | MS/ESI+ 414.5 [MH]+, Rt = 0.67min(方法 A) |
| K65 | 2-{{[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯} | | H70 | MS/ESI+ 386.5 [MH]+, Rt = 0.60min(方法 A) |

| | | | | |
|--------|--|---|-----|---|
| [0792] | K66 (3aR, 6aS)-5-[(2-(羟基甲基)吗啉-3-基)甲基]-8-氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯 |  | H71 | MS/ESI+ 372.3 [MH]+, Rt = 1.09min(方法 C) |
| K68 | (3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}-吗啉-2-基)甲醇 |  | H75 | MS/ESI+ 285.3 [MH]+, Rt = 0.44min(方法 A) |
| K69 | (3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}-吗啉-2-基)甲醇 |  | H76 | MS/ESI+ 340.3 [MH]+, Rt = 0.46min(方法 A) |

[0793]

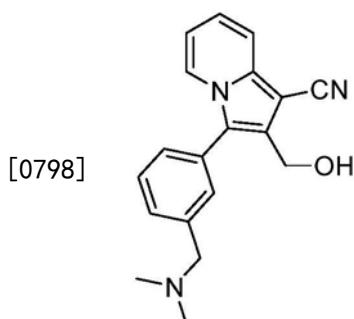
| | | | |
|-----|---|---------|--|
| K70 | (3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,1 2,12-八甲基-4,10-二氧杂 -7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷 -7-基)乙基]-1H-吡唑-3-基} 吗啉-2-基)甲醇 | H77 | MS/ESI+ 573.5 [MH]+, Rt = 1.11min(方法 A) |
| K71 | (3-{1-[2-(吗啉-4-基)乙 基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2- 基)甲醇 | H78 | MS/ESI+ 327.3 [MH]+, Rt = 0.50min(方法 A) |

[0794] 中间体K46:2-[2-(羟基甲基)吗啉-3-基]苄腈



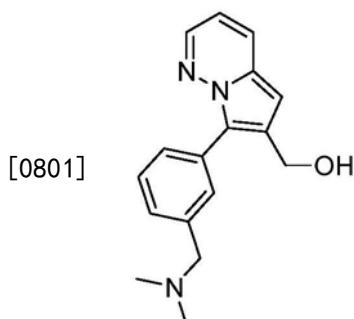
[0796] 向3- (2-氰基苯基) 呋嗪-2-甲酸乙基酯H46 (0.240g, 0.827mmol) 在THF (12mL) 中的搅拌溶液中, 添加2M LiBH₄的THF (0.83mL, 1.654mmol) 溶液和MeOH (0.4mL), 并将反应在50℃下搅拌2h。添加额外的2M LiBH₄的THF溶液 (0.83mL, 1.654mmol) 并将溶液在相同温度下搅拌过夜。将 反应混合物用EtOAc稀释并用H₂O洗涤。将有机相在减压下浓缩并将 粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己 烷:EtOAc=60:40), 得到标题化合物 (0.140g, 0.56mmol, 68% 收率)。MS/ESI⁺249.2 [MH]⁺, Rt=0.89min (方法A)。

[0797] 中间体K48:3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} -2- (羟基甲基) 呋嗪 -1- 甲腈



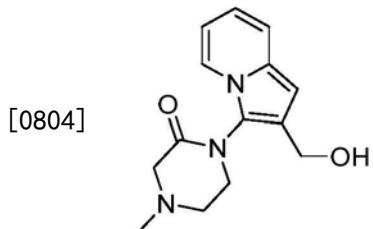
[0799] 与中间体K28类似地制备, 从1-氰基-3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 呋嗪-2-甲酸乙基酯H50 (2.7g, 7.77mmol) 起始, 并将反应通过 逐滴添加饱和四水合酒石酸钾钠溶液淬灭, 得到标题化合物, 将其未 经任何额外的纯化而使用(理论值7.77mmol, 收率认为是定量的)。MS/ESI⁺306.3 [MH]⁺, Rt=0.97min (方法J)。

[0800] 中间体K49: (7- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吡咯并[1,2-b]哒 噻-6-基) 甲醇

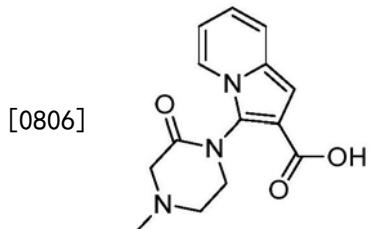


[0802] 与中间体K28类似地制备, 从7- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吡 咯并[1,2-b]哒 噻-6-甲酸甲基酯H51 (0.713g, 2.3mmol) 起始, 并通过 快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH= 98:2), 得到标题化合物 (0.530g, 1.88mmol, 82% 收率)。MS/ESI⁺282.3 [MH]⁺, Rt=0.42-0.44min (方法A)。

[0803] 中间体K53:1- [2- (羟基甲基) 呋嗪-3-基] -4- 甲基哌嗪-2-酮



[0805] 步骤1:3- (4-甲基-2- 氧代哌嗪-1-基) 呃嗪-2- 甲酸K53a

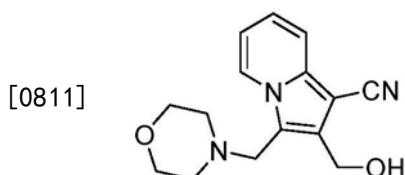


[0807] 将3- (4-甲基-2- 氧代哌嗪-1-基) 呃嗪-2- 甲酸乙基酯H55 (0.694g, 2.3mmol) 溶于 THF (11.4mL) 和水 (5.5mL) , 添加氢氧化锂 (0.110g, 4.6mmol) 并将混合物在60℃下加热24h。将有机溶剂在减压 下除去并将含水残余物用1N HCl酸化并用DCM萃取; 将合并的有机层 用硫酸钠干燥并蒸发。将水相蒸发并将残余物用DCM和MeOH溶解并过 滤; 将滤液在减压下蒸发。合并两个级分, 得到标题化合物, 为棕色 固体 (0.598g) 。MS/ESI⁺274.2 [MH]⁺, Rt = 0.35min (方法A)。

[0808] 步骤2:1-[2- (羟基甲基) 呃嗪-3-基]-4-甲基哌嗪-2-酮K53

[0809] 将NaBH₄ (0.166g, 4.4mmol) 添加至个THF (4mL) 中并将混合物在 10℃下冷却, 之后逐滴添加BF₃ • Et₂O (0.70mL, 5.72mmol) 。然后小心 地添加3- (4-甲基-2- 氧代哌嗪-1-基) 呃嗪-2- 甲酸K53a (0.598g) 的 THF (2.6mL) 溶液并将混合物在室温下搅拌4h。将反应用甲醇淬灭;添 加10%HCl水溶液并将混合物在60℃下加热1h。将反应混合物的pH 用50%的NaOH水溶液调节到中性并将挥发物在减压下蒸发。将含水残 余物用DCM萃取并将合并的有机层用 硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品 通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM: MeOH= 99:1) , 得到标题化合物, 为橙色油状物 (0.122g) , 将其未经任何额外 的纯化而使 用。MS/ESI⁺260.2 [MH]⁺, Rt = 0.31min (方法A)。

[0810] 中间体K67:2- (羟基甲基) -3- (吗啉-4-基甲基) 呃嗪-1- 甲腈



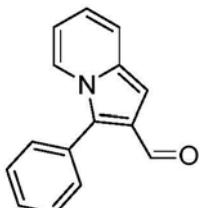
[0812] 向在氮气下在0℃下冷却的1- 氯基-3- (吗啉-4-基甲基) 呃嗪-2- 甲酸乙基酯H72 (0.382g, 1.21mmol) 的THF (24mL) 溶液中, 逐滴添加 LiAlH₄ 1M的THF溶液 (0.30mL, 0.3mmol) 并将反应在0℃下搅拌30min。逐滴添加额外的LiAlH₄ 1M的THF溶液 (0.12mL, 0.12mmol) 并将反应 在0℃下搅拌30min。逐滴添加一部分新的LiAlH₄ 1M的THF溶液 (0.12mL, 0.12mmol) 并将反应在0℃下搅拌另外的30min。将反应混合 物通过分批加入硫酸 钠十水合物淬灭, 将混合物过滤并将滤液真空浓 缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅 胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM 至DCM:MeOH=98:2) , 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.145g,

0.53mmol, 44% 收率)。

[0813] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18-8.23 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66-3.72 (m, 4H), 2.47-2.53 (m, 4H)。

[0814] 中间体L1:3-苯基吲哚-2-甲醛

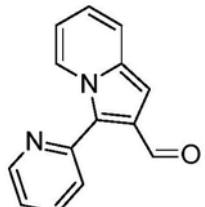
[0815]



[0816] 向 (3-苯基吲哚-2-基) 甲醇 K1 (0.227g, 1.016mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中, 添加 MnO_2 (1.061g, 12.20mmol) 并将混合物在 50°C 下加热 2h。将混合物用 DCM 稀释并通过 Celite® 垫过滤。将滤液蒸发至干, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.189g, 0.854mmol, 85% 收率)。MS/ESI $^+$ 222.1 [MH] $^+$, Rt = 1.11min (方法A)。

[0817] 中间体L2:3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-甲醛

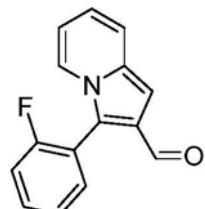
[0818]



[0819] 与中间体 L1 类似地制备, 从 [3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲醇 K2 (0.185g, 0.825mmol) 起始, 并添加 MnO_2 (1.08g, 12.37mmol) 并将混合物在 50°C 下加热 4h。将混合物用 DCM 稀释并通过 Celite® 垫过滤。将滤液蒸发至干, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.170g, 0.765mmol, 93% 收率)。MS/ESI $^+$ 223.1 [MH] $^+$, Rt = 0.84min (方法A)。

[0820] 中间体L3:3-(2-氟苯基) 吲哚-2-甲醛

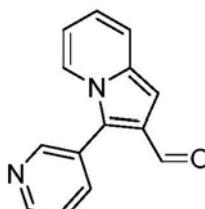
[0821]



[0822] 与中间体 L1 类似地制备, 从 [3-(2-氟苯基) 吲哚-2-基] 甲醇 K4 (0.202g, 0.837mmol) 和 MnO_2 (1.114g, 12.813mmol) 起始, 在 50°C 下 4h, 得到标题化合物, 为棕色油状物 (0.169g, 0.706mmol, 84% 收率)。MS/ESI $^+$ 240.1 [MH] $^+$, Rt = 1.11min (方法A)。

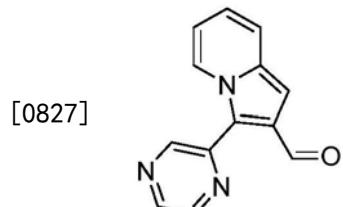
[0823] 中间体L4:3-(吡啶-3-基) 吲哚-2-甲醛

[0824]



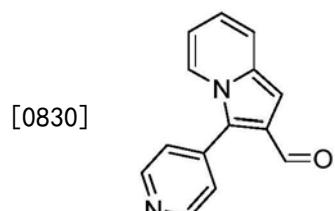
[0825] 与中间体L1类似地制备,从[3-(吡啶-3-基)呡嗪-2-基]甲醇 K6 (0.200g, 0.892mmol) 和MnO₂ (0.930g, 10.70mmol) 起始,在50℃下 2h,得到标题化合物,为黄色固体 (0.168g, 0.756mmol, 85% 收率)。MS/ESI⁺223.1 [MH]⁺,Rt=0.67min (方法A)。

[0826] 中间体L5:3-(吡嗪-2-基)呡嗪-2-甲醛



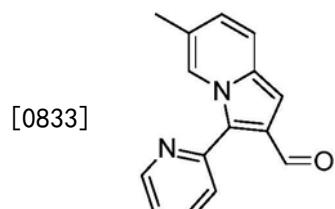
[0828] 与中间体L1类似地制备,从[3-(吡嗪-2-基)呡嗪-2-基]甲醇 K7 (0.042g, 0.186mmol) 和MnO₂ (0.194g, 2.232mmol) 起始,在50℃下 2h,得到标题化合物,为黄色固体 (0.037g, 0.165mmol, 89% 收率)。MS/ESI⁺224.0 [MH]⁺,Rt=0.79min (方法A)。

[0829] 中间体L6:3-(吡啶-4-基)呡嗪-2-甲醛



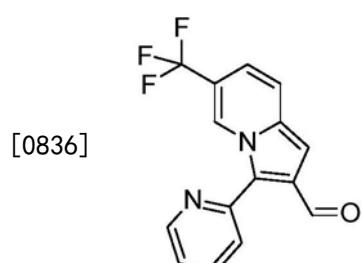
[0831] 与中间体L1类似地制备,从[3-(吡啶-4-基)呡嗪-2-基]甲醇 K8 (0.130g, 0.580mmol) 和MnO₂ (0.762g, 8.70mmol) 起始,在50℃下 4h;后处理之后,将粗品通过快速色谱法在10g Biotage 硅胶SNAP 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10),得到标题化合物 (0.100g, 0.450mmol, 78% 收率)。MS/ESI⁺223.1 [MH]⁺,Rt=0.51min (方法A)。

[0832] 中间体L7:6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲醛



[0834] 与中间体L1类似地制备,从[6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]甲醇K9 (0.136g, 0.57mmol) 和MnO₂ (0.744g, 8.56mmol) 起始,在50℃ 下1h,得到标题化合物,为黄色固体 (0.127g, 0.53mmol, 94% 收率)。MS/ESI⁺237.1 [MH]⁺,Rt=0.93min (方法A)。

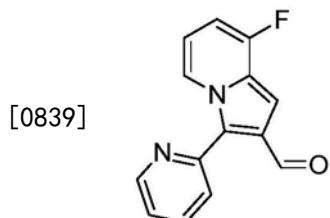
[0835] 中间体L8:3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)呡嗪-2-甲醛



[0837] 与中间体L1类似地制备,从[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)呡嗪-2-基]甲醇K10

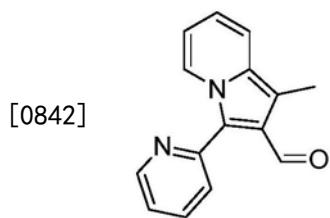
(0.197g, 0.674mmol) 和 MnO_2 (0.879g, 10.11mmol) 起始, 在 50°C 下 2h, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.150g, 0.517mmol, 77% 收率)。MS/ESI⁺ 291.3 [MH]⁺, Rt = 1.12min (方法A)。

[0838] 中间体 L9: 8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛



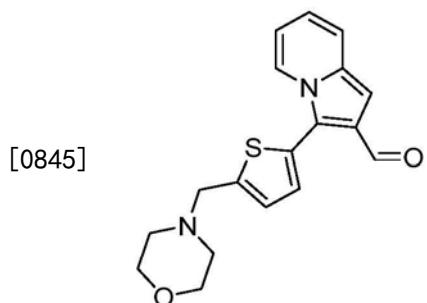
[0840] 与中间体 L1 类似地制备, 从 [8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲 醇 K11 (0.120g, 0.49mmol) 和 MnO_2 (0.521g, 6.00mmol) 起始, 在 50°C 下 3h, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.103g, 0.43mmol, 85% 收率)。MS/ESI⁺ 241.1 [MH]⁺, Rt = 0.93min (方法A)。

[0841] 中间体 L10: 1-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛



[0843] 在 -78°C 下并在氮气气氛下向草酰氯 (0.033mL) 在 DCM (1.5mL) 中 的搅拌溶液中, 缓慢添加 DMSO (0.055mL)。将混合物搅拌 10min, 然后 缓慢添加 [1-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲醇 K12 (0.061g, 0.256mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 0.5h, 然后逐 滴添加 TEA (0.107mL, 0.768mmol) 并将混合物在 -78°C 下搅拌另外的 2h。添加饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用 DCM 萃取。将有机相用饱 和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并将溶剂在减压下除去, 得到 标题化合物, 将其未经任何额外的纯化而使用 (0.046g, 0.195mmol, 76% 收率)。MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.94min (方法A)。

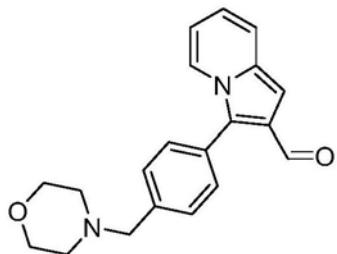
[0844] 中间体 L11: 3-[5-(吗啉-4-基甲基) 嘧吩-2-基] 呋嗪-2-甲醛



[0846] 与中间体 L1 类似地制备, 从 {3-[5-(吗啉-4-基甲基) 嘙吩-2-基] 呋嗪-2-基} 甲醇 K13 (0.364g, 1.11mmol) 和 MnO_2 (1.447g, 16.65mmol) 起始, 在 50°C 下 4h, 得到标题化合物, 为橙色油状物 (0.337g, 1.03mmol, 93% 收率)。MS/ESI⁺ 327.2 [MH]⁺, Rt = 0.54min (方法A)。

[0847] 中间体 L12: 3-[4-(吗啉-4-基甲基) 苯基] 呋嗪-2-甲醛

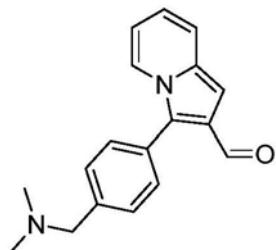
[0848]



[0849] 与中间体L1类似地制备,从{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲嗪-2-基}甲醇K14(0.271g,0.84mmol)和MnO₂(1.095g,12.6mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为深黄色油状物(0.240g,0.75mmol,89%收率)。MS/ESI⁺321.2[MH]⁺,Rt=0.54min(方法A)。

[0850] 中间体L13:3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲嗪-2-甲醛

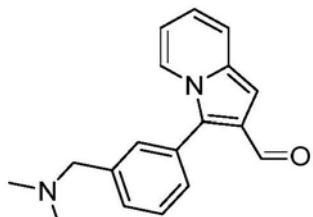
[0851]



[0852] 与中间体L1类似地制备,从(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲嗪-2-基)甲醇K15(0.235g,0.83mmol)和MnO₂(1.082g,12.45mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为橙色油状物(0.196g,0.70mmol,84%收率)。MS/ESI⁺279.2[MH]⁺,Rt=0.53min(方法A)。

[0853] 中间体L14:3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲嗪-2-甲醛

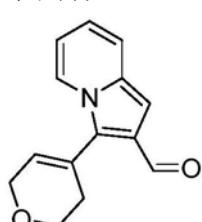
[0854]



[0855] 与中间体L1类似地制备,从(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲嗪-2-基)甲醇K16(0.285g,1.02mmol)和MnO₂(1.330g,15.3mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为橙色油状物(0.199g,0.71mmol,70%收率)。MS/ESI⁺279.2[MH]⁺,Rt=0.55min(方法A)。

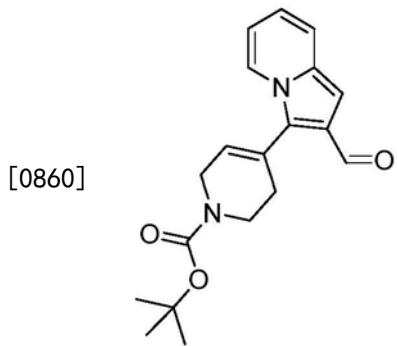
[0856] 中间体L15:3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲嗪-2-甲醛

[0857]



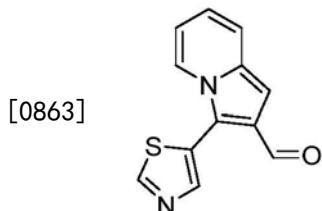
[0858] 与中间体L1类似地制备,从[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲嗪-2-基]甲醇K17(0.078g,0.34mmol)和MnO₂(0.440g,5.06mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为黄色固体(0.057g,0.25mmol,74%收率)。MS/ESI⁺228.1[MH]⁺,Rt=0.89min(方法A)。

[0859] 中间体L16:4-(2-甲酰基吲嗪-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸 叔丁基酯



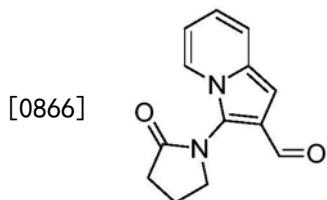
[0861] 与中间体L1类似地制备,从4-[2-(羟基甲基)呡嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯K18(0.193g,0.58mmol)和MnO₂(0.888g,10.21mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为黄色固体(0.135g,0.41mmol,71%收率)。MS/ESI⁺327.3 [MH]⁺,Rt = 1.17min(方法A)。

[0862] 中间体L17:3-(1,3-噻唑-5-基)呡嗪-2-甲醛



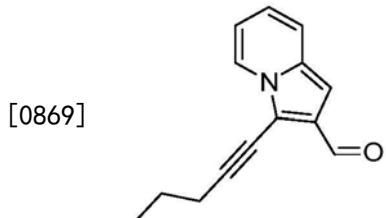
[0864] 与中间体L1类似地制备,从[3-(1,3-噻唑-5-基)呡嗪-2-基]甲醇 K19(0.143g,0.62mmol)和MnO₂(0.808g,9.3mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为橙色固体(0.097g,0.42mmol,68%收率)。MS/ESI⁺229.1 [MH]⁺,Rt=0.83min(方法A)。

[0865] 中间体L18:3-(2-氧化吡咯烷-1-基)呡嗪-2-甲醛



[0867] 与中间体L1类似地制备,从1-[2-(羟基甲基)呡嗪-3-基]吡咯烷-2-酮K20(0.057g,0.25mmol)和MnO₂(0.326g,3.75mmol)起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为棕色油状物(0.036g,0.16mmol,63% 收率)。MS/ESI⁺229.1 [MH]⁺,Rt=0.70min(方法A)。

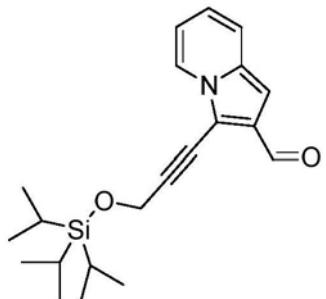
[0868] 中间体L19:3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪-2-甲醛



[0870] 与中间体L1类似地制备,从{[3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪-2-基]甲醇 K21(理论值1.02mmol)和MnO₂(1.330g,15.3mmol)起始,在50℃下4h。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己 烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色固体(0.158g,0.74mmol, 73%)。MS/ESI⁺212.1 [MH]⁺,Rt=1.22min(方法A)。

[0871] 中间体L20:3- (3- {[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基} 丙-1-炔-1-基) 吲嗪-2-甲醛

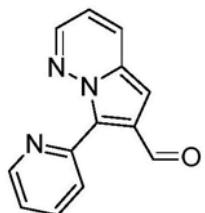
[0872]



[0873] 与中间体L1类似地制备,从3- {[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基} 丙-1-炔-1-基) 吲嗪-2-甲醛K22(0.392g,1.09mmol) 和MnO₂ (1.09g,16.35mmol) 起始,在50℃下4h,得到标题化合物,为深黄色 油状物(0.332g,0.93mmol,86% 收率)。MS/ESI⁺356.1 [MH]⁺,Rt = 1.66min (方法A)。

[0874] 中间体L21:7- (吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲醛

[0875]



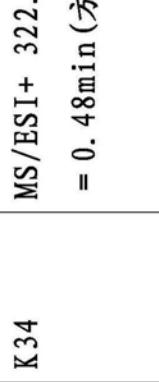
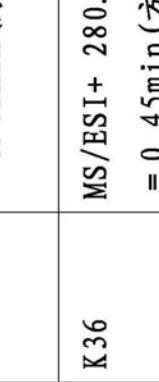
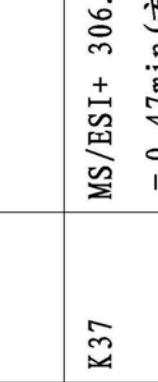
[0876] 与中间体L1类似地制备,从[7- (吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]甲醇K28(0.078g,0.35mmol) 和MnO₂ (0.456g,5.25mmol) 起始, 在50℃下1h, 得到标题化合物, 为黄色固体(0.072g,0.32mmol,92% 收率)。MS/ESI⁺224.2 [MH]⁺,Rt = 0.63min (方法A)。

在下表中发现的中间体 L22–40 和 L42–65 可以根据与化合物 L1 类似的方法由以下报道的合适中间体制备。

[0877]

| 中间体 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|-----|---------------------------------|-----|--|
| L22 | 7-氯-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛 | K29 | MS/ESI ⁺ 257.1 [MH] ⁺ , Rt = 1.04min(方法 A) |
| L23 | 7-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛 | K30 | MS/ESI ⁺ 237.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.96min(方法 A) |
| L24 | 3-(2-甲基吡啶-4-基) 呋嗪-2-甲醛 | K31 | MS/ESI ⁺ 237.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.47min(方法 A) |
| L25 | 3-[5-(吗啉-4-基甲基) 吡啶-2-基] 呋嗪-2-甲醛 | K32 | MS/ESI ⁺ 322.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.45min(方法 A) |

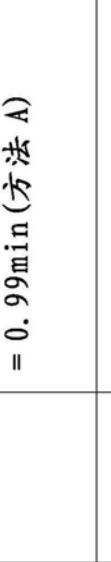
[0878]

| | | | | |
|-----|--------------------------------|---|-----|---|
| L26 | 3-[5-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基]吗啉-2-甲醛 |  | K33 | MS/ESI+ 280.2 [MH]+, Rt = 0.43min(方法 A) |
| L27 | 3-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲醛 |  | K34 | MS/ESI+ 322.3 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |
| L28 | 3-[4-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲醛 |  | K35 | MS/ESI+ 322.3 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |
| L29 | 3-{4-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-2-甲醛 |  | K36 | MS/ESI+ 280.4 [MH]+, Rt = 0.45min(方法 A) |
| L30 | 3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-甲醛 |  | K37 | MS/ESI+ 306.2 [MH]+, Rt = 0.47min(方法 A) |

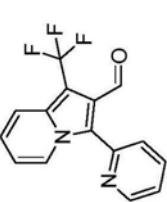
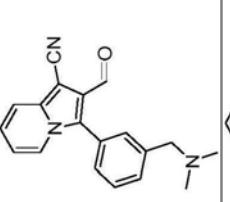
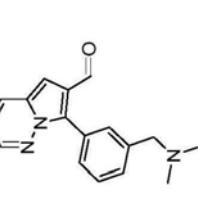
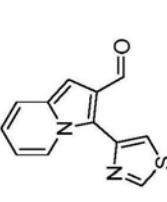
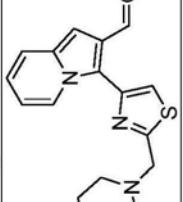
[0879]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| L31 | 3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-甲醛 | | K38 | MS/ESI+ 335.4 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |
| L32 | 3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-甲醛 | | K39 | MS/ESI+ 335.4 [MH]+, Rt = 0.49min(方法 A) |
| L33 | 3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-甲醛 | | K40 | MS/ESI+ 335.4 [MH]+, Rt = 0.47min(方法 A) |
| L34 | 3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,1 2-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮 杂-3,11-二硅杂十三烷-7- 基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2- 甲醛 | | K41 | MS/ESI+ 568.5 [MH]+, Rt = 1.21min(方法 A) |

[0880]

| | | | | |
|-----|-----------------------------------|---|-----|---|
| L35 | 3-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基) 苯基]吗啉-2-甲醛 |  | K42 | MS/ESI+ 305. 3 [MH]+, Rt = 0. 55min(方法 A) |
| L36 | 3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧基] 基}吗啉-2-甲醛 |  | K43 | MS/ESI+ 352. 2 [MH]+, Rt = 0. 88min(方法 C) |
| L37 | 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吗啉 -2-甲醛 |  | K44 | MS/ESI+ 253. 2 [MH]+, Rt = 1. 00min(方法 A) |
| L38 | 3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吗啉 -2-甲醛 |  | K45 | MS/ESI+ 253. 2 [MH]+, Rt = 0. 99min(方法 A) |
| L39 | 2-(2-甲酰基吗啉-3-基)苄腈 |  | K46 | MS/ESI+ 247. 1 [MH]+, Rt = 0. 97min(方法 A)。 |

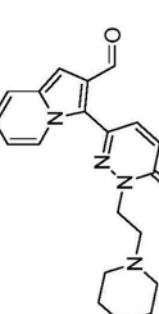
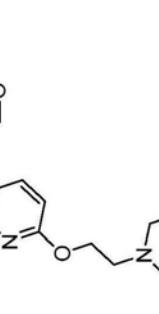
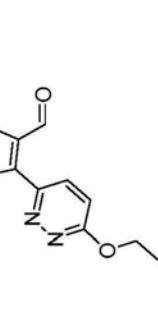
[0881]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|--|
| L40 | 3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吗啉-2-甲醛 |  | K47 | MS/ESI+ 291.2 [MH]+, Rt = 1.07min(方法 A) |
| L42 | 3-{3-[(二甲氨基) 甲基] 苯基}-2-甲酰基吗啉-1-甲腈 |  | K48 | MS/ESI+ 304.3 [MH]+, Rt = 1.02min(方法 J) |
| L43 | 7-{3-[(二甲氨基) 甲基] 苯基} 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲醛 |  | K49 | MS/ESI+ 280.3 [MH]+, Rt = 0.43-0.47min(方法 A) |
| L44 | 3-(1,3-噻唑-4-基) 吡嗪-2-甲醛 |  | K50 | MS/ESI+ 229.1 [MH]+, Rt = 0.89min(方法 A) |
| L45 | 3-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基] 吡嗪-2-甲醛 |  | K51 | MS/ESI+ 328.3 [MH]+, Rt = 0.63min(方法 A) |

[0882]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|---|
| L46 | 3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔 -1-基]吗啉-2-甲醛 | | K52 | MS/ESI+ 226.9 [MH]+, Rt = 0.43min(方法 A) |
| L47 | 3-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基) 吗啉-2-甲醛 | | K53 | MS/ESI+ 258.2 [MH]+, Rt = 0.35min(方法 A) |
| L48 | 3-{1-[2-(二甲基氨基)乙 基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶 -4-基}吗啉-2-甲醛 | | K54 | MS/ESI+ 310.3 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |
| L49 | 3-{6-氧代-1-[2-(吡咯烷-1-基) 乙基]-1,6-二氢哒嗪-3-基} 吗啉-2-甲醛 | | K55 | MS/ESI+ 337.3 [MH]+, Rt = 0.46min(方法 A) |
| L50 | 3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-6-氧代-1,6-二氢哒嗪 -3-基}吗啉-2-甲醛 | | K56 | MS/ESI+ 366.3 [MH]+, Rt = 0.43-0.46min(方法 A) |

[0883]

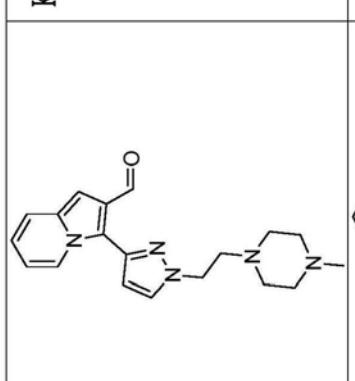
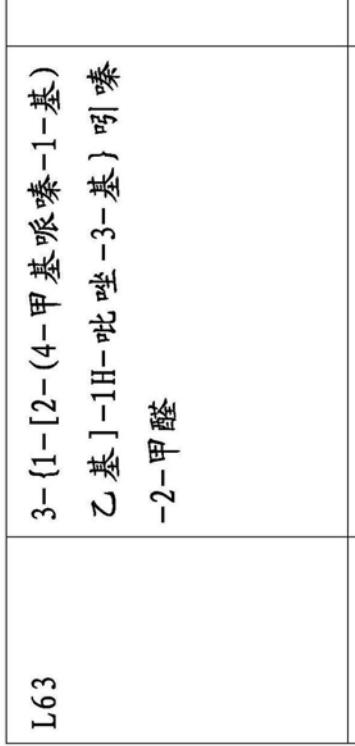
| | | | | |
|-----|---|---|-----|--|
| L51 | 3-[1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]吗啉-2-甲醛 |  | K57 | MS/ESI+ 353.3 [MH]+, Rt = 0.41-0.44min(方法 A) |
| L52 | 3-[6-[2-[4-(甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基]吗啉-2-甲醛 |  | K58 | MS/ESI+ 366.4 [MH]+, Rt = 0.74min(方法 J) |
| L53 | 3-[6-[2-(二甲氨基)乙氧基]哒嗪-3-基]吗啉-2-甲醛 |  | K59 | MS/ESI+ 311.4 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |

[0884]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| L54 | 3-{6-[{(1-甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-甲醛} | | K60 | MS/ESI+ 337. 3 [MH]+, Rt = 0. 51min(方法 A) |
| L55 | 3-{6-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-甲醛 | | K61 | MS/ESI+ 365. 3 [MH]+, Rt = 0. 57min(方法 A) |
| L56 | 3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-甲醛 | | K62 | MS/ESI+ 245. 3 [MH]+, Rt = 0. 86min(方法 C) |
| L57 | 3-{(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基}吗啉-2-甲醛 | | K63 | MS/ESI+ 326. 0 [MH]+, Rt = 1. 30min(方法 J) |

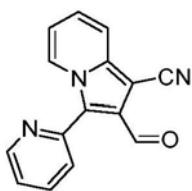
[0885]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| L58 | 9-[(2-甲酰基吗啉-3-基) 甲基]-3, 9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯 | | K64 | MS/ESI+ 412. 5 [MH]+, Rt = 0. 70min(方法 A) |
| L59 | 2-[(2-甲酰基吗啉-3-基) 甲基]-2, 7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯 | | K65 | MS/ESI+ 384. 4 [MH]+, Rt = 0. 64min(方法 A) |
| L60 | (3aR, 6aS)-5-[(2-甲酰基吗啉-3-基) 甲基]-8-氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯 | | K66 | MS/ESI+ 370. 4 [MH]+, Rt = 1. 18min(方法 C) |
| L61 | 2-甲酰基-3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-1-甲腈 | | K67 | MS/ESI+ 270. 2 [MH]+, Rt = 0. 41-0. 42min(方法 A) |
| L62 | 3-{1-[2-(二甲氨基乙基)-1H-吡唑-3-基]吗啉-2-甲醛} | | K68 | MS/ESI+ 283. 3 [MH]+, Rt = 0. 47min(方法 A) |

| | | | |
|--------|--|---|--|
| [0886] | <p>L63 3-[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基] 呋喃-2-甲醛</p>  | <p>K69</p> <p>MS/ESI+ 338.3 [MH]+, Rt = 0.49min(方法 A)</p> | |
| | <p>L64 3-[1-[2-(2,2,3,3,11,11,12 ,12-八甲基-4,10-二氧杂-7- 氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7- 基)乙基]-1H-吡唑-3-基] 呋 喃-2-甲醛</p>  | <p>K70</p> <p>MS/ESI+ 571.5 [MH]+, Rt = 1.15min(方法 A)</p> | |
| | <p>L65 3-[1-[2-(吡 喹 -4- 基) 乙 基]-1H-吡唑-3-基] 呋 喹 -2- 甲 醛</p>  | <p>K71</p> <p>MS/ESI+ 325.3 [MH]+, Rt = 0.52min(方法 A)</p> | |

[0887] 中间体L41:2-甲酰基-3-(吡啶-2-基)吗啉-1-甲腈

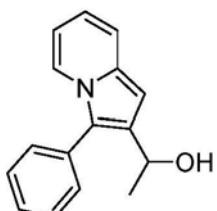
[0888]



[0889] 向在氮气下在-78℃下冷却的1-氰基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲酸乙基酯H49 (0.100g, 0.34mmol) 在DCM (3.5mL) 中的溶液中, 经10min 逐滴添加DIBALH 1M的甲苯 (1.02mL, 1.02mmol) 溶液, 并将反应在 -78℃下搅拌10min。将反应混合物通过分批加入硫酸钠十水合物淬灭, 将混合物通过C盐垫过滤并将有机相真空浓缩。将粗品混合物溶于 DCM (3ml), 添加 MnO_2 (0.295g, 3.4mmol) 并将反应在50℃下加热3h。将混合物用DCM稀释并通过C盐垫过滤。将滤液蒸发至干并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM: EtOAc=98:2至95:5), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.033g, 0.13mmol, 40% 收率)。MS/ESI⁺ 248.2 [MH]⁺, Rt=0.83min (方法A)。

[0890] 中间体M1:1-(3-苯基吲哚-2-基)乙-1-醇

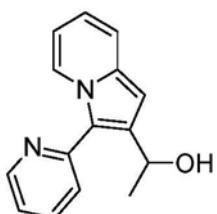
[0891]



[0892] 向冷却至0℃的3-苯基吲哚-2-甲醛L1 (0.188g, 0.850mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液中, 逐滴添加3M MeMgBr在Et₂O (0.420mL, 1.27mmol) 中的溶液并将反应在该温度下搅拌30min。将混合物用1ml MeOH淬灭, 然后用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl水溶液和水的混合物洗涤。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂蒸发并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=95:5至60:40), 得到标题化合物, 为绿棕色油状物 (0.190g, 0.80mmol, 94% 收率)。MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt=1.07min (方法A)。

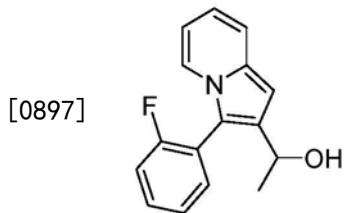
[0893] 中间体M2:1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-醇

[0894]



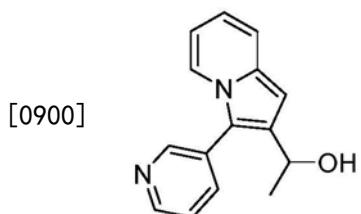
[0895] 与中间体M1类似地制备, 从3-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲醛L2 (0.990g, 4.45mmol) 起始, 在0℃下搅拌30min并通过快速色谱法在 Biotage硅胶柱上纯化 (环己烷至环己烷: EtOAc=65:35), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (1.02g, 4.28mmol, 96% 收率)。MS/ESI⁺ 239.2 [MH]⁺, Rt=0.64min (方法A)。

[0896] 中间体M3:1-[3-(2-氟苯基)吲哚-2-基]乙-1-醇



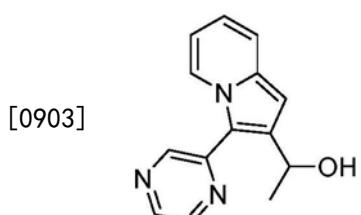
[0898] 与中间体M1类似地制备,从3-(2-氟苯基)吲哚-2-甲醛L3 (0.169g,0.706mmol) 起始,在0℃下搅拌30min并通过快速色谱法在 Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=95:5至60:40),得到标 题化合物,为黄色油状物(0.171g,0.669mmol,95%收率)。MS/ESI⁺ 256.2 [MH]⁺,Rt = 1.09min (方法A)。

[0899] 中间体M4:1-[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]乙-1-醇



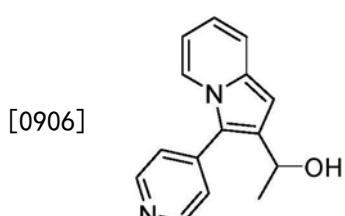
[0901] 与中间体M1类似地制备,从3-(吡啶-3-基)吲哚-2-甲醛L4 (0.167g,0.751mmol) 起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP 柱上纯化(环己烷:EtOAc=50:50至100% EtOAc),得到标题化合物,为 黄色油状物(0.179g,0.751mmol,定量收率)。MS/ESI⁺ 239.1 [MH]⁺, Rt = 0.50min (方法A)。

[0902] 中间体M5:1-[3-(吡嗪-2-基)吲哚-2-基]乙-1-醇



[0904] 与中间体M1类似地制备,从3-(吡嗪-2-基)吲哚-2-甲醛L5 (0.037g,0.166mmol) 起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP 柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=30:70),得到标 题化合物,为黄色油状 物(0.033g,0.138mmol,83%收率)。MS/ESI⁺ 240.1 [MH]⁺,Rt = 0.78min (方法A)。

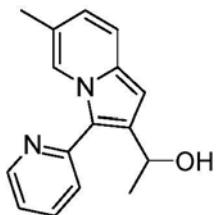
[0905] 中间体M6:1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙-1-醇



[0907] 与中间体M1类似地制备,从3-(吡啶-4-基)吲哚-2-甲醛L6 (0.100g,0.450mmol) 起始,在0℃下搅拌1h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得 到标题化合物,为黄色油状物(0.100g,0.420mmol,93%收率)。MS/ESI⁺ 239.2 [MH]⁺,Rt = 0.43min (方法A)。

[0908] 中间体M7:1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-醇

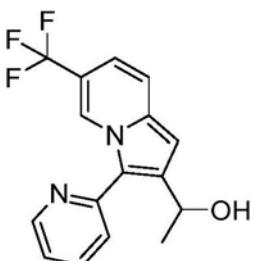
[0909]



[0910] 与中间体M1类似地制备,从6-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛 L7 (0.127g, 0.53mmol) 起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在 Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至70:30),得到 标题化合物,为黄色固体(0.092g, 0.36mmol, 70% 收率)。MS/ESI⁺253.1 [MH]⁺,Rt=0.72min(方法A)。

[0911] 中间体M8:1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基) 呋嗪-2-基]乙-1-醇

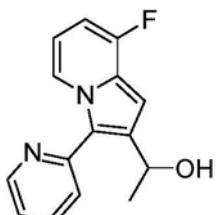
[0912]



[0913] 与中间体M1类似地制备,从3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基) 呋嗪 -2- 甲醛L8 (0.150g, 0.517mmol) 起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速 色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得 到标题化合物,为黄色油状物(0.145g, 0.473mmol, 92% 收率)。MS/ESI⁺ 307.3 [MH]⁺,Rt=1.06min(方法A)。

[0914] 中间体M9:1-[8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-醇

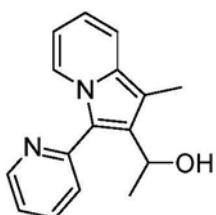
[0915]



[0916] 与中间体M1类似地制备,从8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛L9 (0.103g, 0.43mmol) 起始,在0℃下搅拌10min,并通过快速色谱法在 Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=70:30至50:50),得到 标题化合物,为黄色油状物(0.094g, 0.37mmol, 85% 收率)。MS/ESI⁺ 257.1 [MH]⁺,Rt=0.78min(方法A)。

[0917] 中间体M10:1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-醇

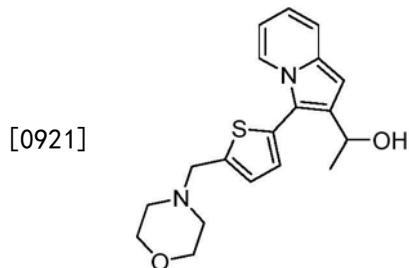
[0918]



[0919] 与中间体M1类似地制备,从1-甲基-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲醛 L10 (0.071g, 0.30mmol) 起始,在0℃下搅拌30min,并通过快速色谱 法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷:

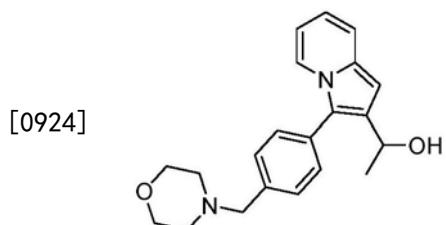
EtOAc=70:30至50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.052g,0.21mmol,68%收率)。MS/ESI⁺253.1 [MH]⁺,Rt=0.63min(方法A)。

[0920] 中间体M11:1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-基}乙-1-醇



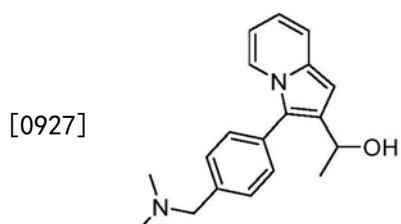
[0922] 与中间体M1类似地制备,从3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-甲醛L11(0.337g,1.03mmol)起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.324g,0.94mmol,92%收率)。MS/ESI⁺343.3 [MH]⁺,Rt=0.55min(方法A)。

[0923] 中间体M12:1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-基}乙-1-醇



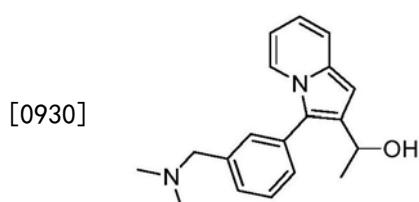
[0925] 与中间体M1类似地制备,从3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-甲醛L12(0.240g,0.75mmol)起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.203g,0.60mmol,80%收率)。MS/ESI⁺ 337.3 [MH]⁺,Rt=0.54min(方法A)。

[0926] 中间体M13:1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙-1-醇



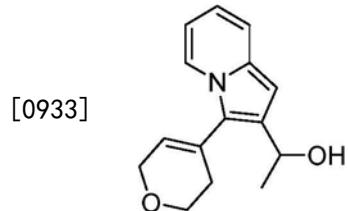
[0928] 与中间体M1类似地制备,从3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-甲醛L13(0.196g,0.70mmol)起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.186g,0.63mmol,90%收率)。MS/ESI⁺295.2 [MH]⁺,Rt=0.53min(方法A)。

[0929] 中间体M14:1-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-2-基)乙-1-醇



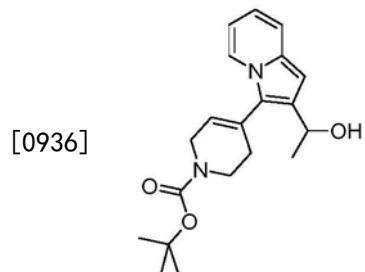
[0931] 与中间体M1类似地制备,从3-[3-[(二甲基氨基)甲基]苯基]吲哚-2-甲醛L14(0.199g,0.71mmol)起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为黄色油状物(0.197g,0.67mmol,94%收率)。MS/ESI⁺295.3[MH]⁺,Rt=0.56min(方法A)。

[0932] 中间体M15:1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚-2-基]乙-1-醇



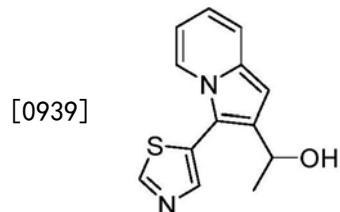
[0934] 与中间体M1类似地制备,从3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚-2-甲醛L15(0.057g,0.25mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为黄色油状物(0.043g,0.177mmol,71%收率)。MS/ESI⁺244.2[MH]⁺,Rt=0.85min(方法A)。

[0935] 中间体M16:4-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯



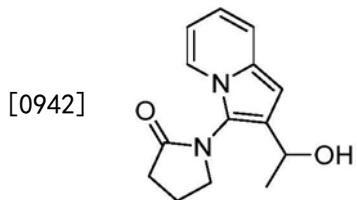
[0937] 与中间体M1类似地制备,从4-(2-甲酰基吲哚-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯L16(0.134g,0.41mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为黄色油状物(0.100g,0.29mmol,71%)。MS/ESI⁺343.3[MH]⁺,Rt=1.13min(方法A)。

[0938] 中间体M17:1-[3-(1,3-噻唑-5-基)吲哚-2-基]乙-1-醇



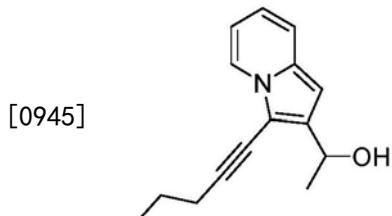
[0940] 与中间体M1类似地制备,从3-(1,3-噻唑-5-基)吲哚-2-甲醛 L17(0.097g,0.42mmol)起始,在0℃下搅拌1h,并通过快速色谱法在 Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到 标题化合物,为黄色油状物(0.104g,0.42mmol,定量收率)。MS/ESI⁺ 245.1[MH]⁺,Rt=0.81min(方法A)。

[0941] 中间体M18:1-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]吡咯烷-2-酮



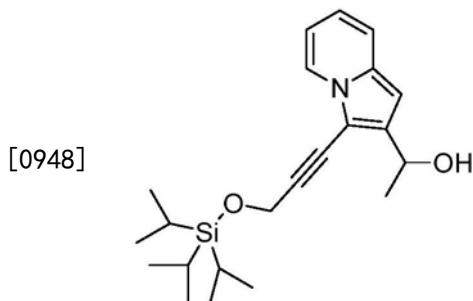
[0943] 与中间体M1类似地制备,从3- (2- 氧代吡咯烷-1- 基) 吲哚-2- 甲 醛L18 (0.036g, 0.15mmol) 起始,在0℃下搅拌1h;添加额外的3M MeMgBr在Et₂O (0.08mL, 0.24mmol) 中的溶液,并将反应混合物在0℃ 下搅拌另外的5h。后处理之后,将残余物通过快速色谱法在硅胶柱上 纯化(环己烷:EtOAc = 100:0至0:100),得到标题化合物,为深色油状 物(0.028g, 0.11mmol, 76% 收率)。MS/ESI⁺244.9 [MH]⁺,Rt = 0.65min (方法A)。

[0944] 中间体M19:1-[3- (戊-1- 炔-1- 基) 吲哚-2- 基]乙-1- 醇



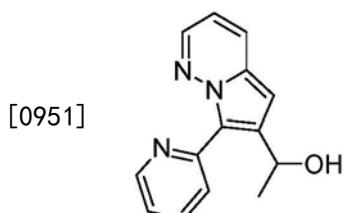
[0946] 与中间体M1类似地制备,从3- (戊-1- 炔-1- 基) 吲哚-2- 甲 醛L19 (0.156g, 0.74mmol) 起始,并未经任何额外的纯化而使用粗品标题 化合物(0.168g, 0.74mmol, 定量 收率)。MS/ESI⁺228.2 [MH]⁺,Rt = 1.15min (方法A)。

[0947] 中间体M20:1-[3- {3- {[三(丙-2- 基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1- 炔-1- 基} 吲哚-2- 基]乙-1- 醇



[0949] 与中间体M1类似地制备,从3- {3- {[三(丙-2- 基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1- 炔-1- 基} 吲哚-2- 甲 醛L20 (0.330g, 0.93mmol) 起始,在0℃下 搅拌4h,并未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物(0.328g, 0.88mmol, 95% 收率)。MS/ESI⁺372.1 [MH]⁺,Rt = 1.60min (方法 A)。

[0950] 中间体M21:1-[7- (吡啶-2- 基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6- 基]乙-1- 醇



[0952] 与中间体M1类似地制备,从7- (吡啶-2- 基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪 -6- 甲 醛L21 (0.072g, 0.32mmol) 起始,在0℃下搅拌15min,并通过 快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化

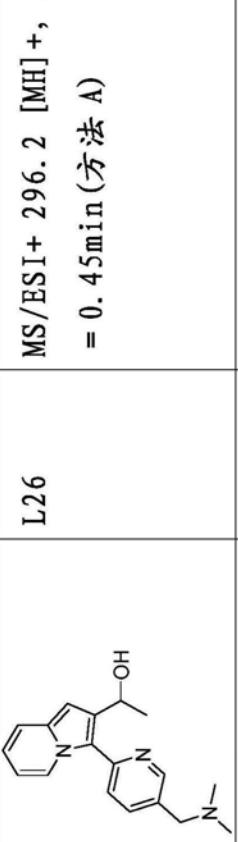
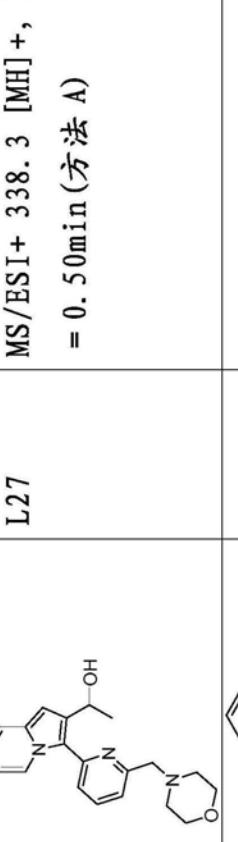
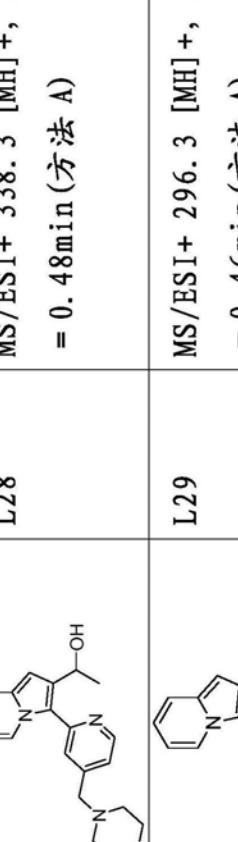
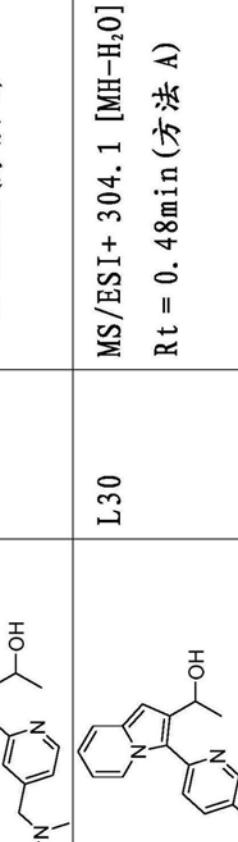
(环己烷:EtOAc=90:10至 70:30),得到标题化合物,为黄色油状物(0.060g,0.25mmol,78%收率)。MS/ESI⁺240.0 [MH]⁺,Rt=0.47min(方法A)。

[0953]

在下表中发现的中间体M22-39和M41-66可以按照与化合物M1类似的方法,由以下报道的合适中间体制备。

| 中间体 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|-----|---------------------------------------|-----|--|
| M22 | 1-[7-氯-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙-1-醇 | L22 | MS/ESI ⁺ 273.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.88min(方法 A) |
| M23 | 1-[7-甲基-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙-1-醇 | L23 | MS/ESI ⁺ 253.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.69min(方法 A) |
| M24 | 1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吗啉-2-基]乙-1-醇 | L24 | MS/ESI ⁺ 253.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.44min(方法 A) |
| M25 | 1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}乙-1-醇 | L25 | MS/ESI ⁺ 338.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46min(方法 A) |

[0954]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| M26 | 1-(3-[5-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基]吗啉-2-基)乙-1-醇 |  | L26 | MS/ESI+ 296. 2 [MH]+, Rt = 0. 45min(方法 A) |
| M27 | 1-{3-[6-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-基]吗啉-2-基}乙-1-醇 |  | L27 | MS/ESI+ 338. 3 [MH]+, Rt = 0. 50min(方法 A) |
| M28 | 1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-基]乙-1-醇}-2-基]吗啉-2-基)乙-1-醇 |  | L28 | MS/ESI+ 338. 3 [MH]+, Rt = 0. 48min(方法 A) |
| M29 | 1-(3-[5-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基]吗啉-2-基)乙-1-醇 |  | L29 | MS/ESI+ 296. 3 [MH]+, Rt = 0. 46min(方法 A) |
| M30 | 1-{3-[5-(吡咯烷-1-基甲基)吗啉-2-基]吗啉-2-基}乙-1-醇 |  | L30 | MS/ESI+ 304. 1 [MH-H ₂ O]+, Rt = 0. 48min(方法 A) |

[0955]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|---|
| M31 | 1-(3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 乙-1-醇 | | L31 | MS/ESI+ 351.4 [MH]+, Rt = 0.45min(方法 A) |
| M32 | 1-(3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 乙-1-醇 | | L32 | MS/ESI+ 351.4 [MH]+, Rt = 0.48min(方法 A) |
| M33 | 1-(3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 乙-1-醇 | | L33 | MS/ESI+ 351.4 [MH]+, Rt = 0.43min(方法 A) |
| M34 | 1-(3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基) 乙-1-醇 | | L34 | MS/ESI+ 584.6 [MH]+, Rt = 1.15min(方法 A) |

[0956]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| M35 | 1-[3-(1-甲基吡咯烷-2-基)苯基]咪唑-2-基}乙-1-醇 | | L35 | MS/ESI+ 321.3 [MH]+, Rt = 0.56min(方法 A) |
| M36 | 1-(3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-基}咪唑-2-基)乙-1-醇 | | L36 | MS/ESI+ 368.1 [MH]+, Rt = 0.87min(方法 C) |
| M37 | 1-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑-2-基]乙-1-醇 | | L37 | MS/ESI+ 269.3 [MH]+, Rt = 0.96min(方法 A) |
| M38 | 1-[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)咪唑-2-基]乙-1-醇 | | L38 | MS/ESI+ 269.3 [MH]+, Rt = 0.90min(方法 A) |
| M39 | 2-[2-(1-羟基乙基)咪唑-3-基]苄腈 | | L39 | MS/ESI+ 263.1 [MH]+, Rt = 0.92 和 0.97min(异构体的混合物) (方法 A) |

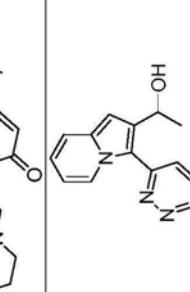
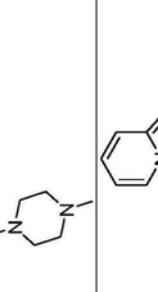
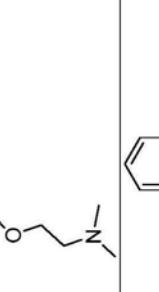
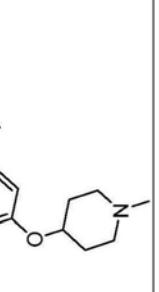
[0957]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| M41 | 1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基) 𫫇唑-2-基]乙-1-醇 | | L40 | MS/ESI+ 307.4 [MH]+, Rt = 1.01min(方法 A) |
| M42 | 2-(1-羟基乙基)-3-(吡啶-2-基) 𫫇唑-1-甲腈 | | L41 | MS/ESI+ 264.2 [MH]+, Rt = 0.79min(方法 A) |
| M43 | 3-{3-[(二甲基氨基) 甲基] 苯 基}-2-(1-羟基乙基) 呋唑-1-甲腈 | | L42 | MS/ESI+ 320.4 [MH]+, Rt = 1.02min(方法 J) |
| M44 | 1-(7-{3-[(二甲基氨基) 甲基] 苯 基} 吡咯并[1,2-b]哒唑-6-基) 乙 -1-醇 | | L43 | MS/ESI+ 296.3 [MH]+, Rt = 0.46-0.48min(方法 A) |
| M45 | 1-[3-(1,3-噻唑-4-基) 呋唑-2- 基]乙-1-醇 | | L44 | MS/ESI+ 245.1 [MH]+, Rt = 0.88min(方法 A) |
| M46 | 1-{3-[2-(吗啉-4-基) 甲基]-1, 3-噻唑-4-基} 呋唑-2-基} 乙-1-醇 | | L45 | MS/ESI+ 344.2 [MH]+, Rt = 0.54min(方法 A) |

[0958]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| M47 | 1-[3-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔基]-1-基]吲哚-2-基乙-1-醇 | | L46 | MS/ESI+ 243. 8 [MH]+, Rt = 0. 44min(方法 A) |
| M48 | 1-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]-4-甲基哌嗪-2-酮 | | L47 | MS/ESI+ 274. 3 [MH]+, Rt = 0. 34-0. 37min(方法 A) |
| M49 | 1-[2-(二甲基氨基乙基)乙基]-4-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 | | L48 | MS/ESI+ 326. 3 [MH]+, Rt = 0. 46min(方法 A) |
| M50 | 6-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 | | L49 | MS/ESI+ 353. 3 [MH]+, Rt = 0. 47min(方法 A) |
| M51 | 6-[2-(1-羟基乙基)吲哚-3-基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 | | L50 | MS/ESI+ 382. 4 [MH]+, Rt = 0. 44-0. 47min(方法 A) |

[0959]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| M52 | 6-[2-(1-羟基乙基)吗啉-3-基]-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮 |  | L51 | MS/ESI+ 369. 3 [MH]+, Rt = 0. 42-0. 46min(方法 A) |
| M53 | 1-(3-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基}-2-基)吗啉-2-基)乙醇 |  | L52 | MS/ESI+ 382. 4 [MH]+, Rt = 0. 47min(方法 A) |
| M54 | 1-(3-{6-[2-(二甲氨基)乙氧基]哒嗪-3-基}-2-基)吗啉-2-基)乙醇 |  | L53 | MS/ESI+ 327. 3 [MH]+, Rt = 0. 44-0. 47min(方法 A) |
| M55 | 1-(3-{6-[{(1-甲基哌啶-4-基)氧基]哒嗪-3-基}-2-基)吗啉-2-基)乙醇 |  | L54 | MS/ESI+ 353. 4 [MH]+, Rt = 0. 51(方法 A) |

[0960]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|--|
| M56 | 1-(3-{6-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙-1-醇 | | L55 | MS/ESI+ 381.4 [MH]+, Rt = 0.57 (方法 A) |
| M57 | 1-[3-(吗啉-4-基)吗啉-2-基]乙-1-醇 | | L56 | MS/ESI+ 174.2 实测值, Rt = 0.83min (方法 C) |
| M58 | 1-[3-({2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}甲基)吗啉-2-基]乙-1-醇 | | L57 | MS/ESI+ 342.5 [MH]+, Rt = 1.25min (方法 J) |
| M59 | 9-{{[2-(1-羟基乙基)吗啉-3-基]甲基}-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯} | | L58 | MS/ESI+ 428.5 [MH]+, Rt = 0.72min (方法 A) |
| M60 | 2-{{[2-(1-羟基乙基)吗啉-3-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯} | | L59 | MS/ESI+ 400.4 [MH]+, Rt = 0.69min (方法 A) |

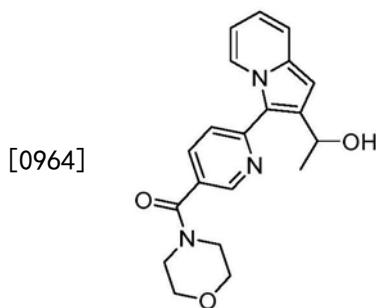
[0961]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|--|
| M61 | (3aR, 6aS)-5- {[2-(1-羟基乙基) 吗啉-3-基]甲基}-八氢吡咯并 [3, 4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯 | | L60 | MS/ESI+ 386. 4 [MH]+, Rt = 1. 15min(方法 C) |
| M62 | 2-(1-羟基乙基)-3-(吗啉-4-基甲 基)吗啉-1-甲腈(A/1734/55/1) | | L61 | MS/ESI+ 286. 3 [MH]+, Rt = 0. 39min(方法 A) |
| M63 | 1-(3-{1-[2-(二甲基氨基)乙 基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)-乙 -1-醇 | | L62 | MS/ESI+ 299. 3 [MH]+, Rt = 0. 48min(方法 A) |
| M64 | 1-(3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基) 乙-1-醇 | | L63 | MS/ESI+ 354. 4 [MH]+, Rt = 0. 50min(方法 A) |

[0962]

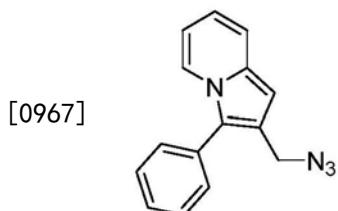
| | | | |
|-----|--|---------|--|
| M65 | 1-(3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12, 12-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮杂 -3,11-二硅杂十三烷-7-基)乙 基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙 -1-醇 | L64 | MS/ESI+ 587.6 [MH] ⁺ , Rt = 1.15min(方法 A) |
| M66 | 1-(3-{1-[2-(吗啉-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-1-醇 | L65 | MS/ESI+ 341.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.51-0.52min(方法 A) |

[0963] 中间体M40:1-{3-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基]吗啉-2-基}乙-1-醇



[0965] 向冷却至0℃的1-{3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙-1-酮I3 (0.140g, 0.401mmol) 在MeOH (4.5mL) 中的溶液中, 以两部分添加NaBH₄ (0.030g, 0.802mmol)。添加完成后, 将溶液在0℃下搅拌30min, 然后在减压下浓缩。将残余物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并将溶剂除去, 得到标题化合物, 将其未经纯化而使用 (0.140g, 0.398mmol, 99% 收率)。MS/ESI⁺352.3 [MH]⁺, Rt = 0.76min (方法A)。

[0966] 中间体N1:2-(叠氮基甲基)-3-苯基吲哚

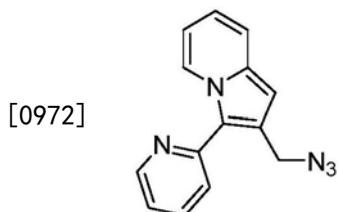


[0968] 在氮气下向 (3-苯基吲哚-2-基) 甲醇K1 (0.150g, 0.672mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中, 添加DPPA (0.289mL, 1.344mmol), 随后添加 DBU (0.201mL, 1.344mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。在真空下将溶剂除去并将残余物分配在EtOAc和水之间。将水相用EtOAc萃取并 将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。

[0969] 在不同的烧瓶中, 在氮气下向 (3-苯基吲哚-2-基) 甲醇 K1 (0.050g, 0.224mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液中, 添加DPPA (0.096mL, 0.448mmol) 随后添加DBU (0.067mL, 0.448mmol) 并将反应在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。

[0970] 将两个批料合并并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=95:5), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.166g, 0.668mmol, 75% 收率)。MS/ESI⁺249.1 [MH]⁺, Rt=1.33min (方法A)。

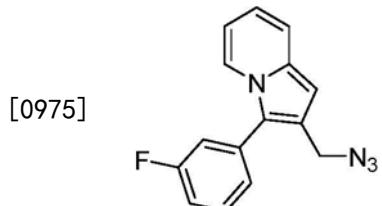
[0971] 中间体N2:2-(叠氮基甲基)-3-(吡啶-2-基) 吲哚



[0973] 在氮气下向 [3-(吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 甲醇K2 (0.245g, 1.09mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中, 添加DPPA (0.471mL, 2.18mmol), 随后在0℃下添加DBU (0.326mL, 2.18mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空下除去并将残余物分配在EtOAc和水之间。将水相用EtOAc萃取并 将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂除去并将粗品

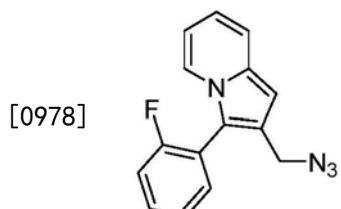
通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物(0.272g, 1.09mmol,定量收率)。MS/ESI⁺250.2 [MH]⁺,Rt=1.07min (方法A)。

[0974] 中间体N3:2-(叠氮基甲基)-3-(3-氟苯基)吲哚



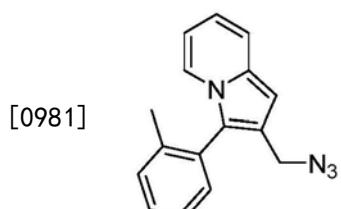
[0976] 与中间体N2类似地制备,从[3-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲醇K3(0.250g, 1.04mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.250g, 0.939mmol, 90%收率)。MS/ESI⁺267.2 [MH]⁺,Rt=1.32min (方法A)。

[0977] 中间体N4:2-(叠氮基甲基)-3-(2-氟苯基)吲哚



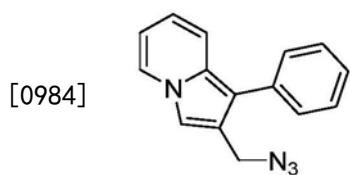
[0979] 与中间体N2类似地制备,从[3-(2-氟苯基)吲哚-2-基]甲醇K4(0.293g, 1.21mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP 柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.279g, 1.05mmol, 86%收率)。MS/ESI⁺267.1 [MH]⁺,Rt= 1.28min (方法A)。

[0980] 中间体N5:2-(叠氮基甲基)-3-(2-甲基苯基)吲哚



[0982] 与中间体N2类似地制备,从[3-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲醇K5(0.278g, 1.17mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.262g, 1.00mmol, 85%收率)。MS/ESI⁺263.2 [MH]⁺,Rt=1.37min (方法A)。

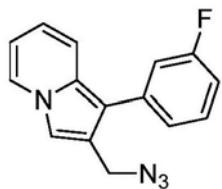
[0983] 中间体N6:2-(叠氮基甲基)-1-苯基吲哚



[0985] 与中间体N2类似地制备,从(1-苯基吲哚-2-基)甲醇K24(0.180g, 0.80mmol)起始,搅拌1.5h,并未经纯化而使用粗品。MS/ESI⁺249.1 [MH]⁺,Rt=1.29min (方法A)。

[0986] 中间体N7:2- (叠氮基甲基) -1- (3-氟苯基) 呋嗪

[0987]

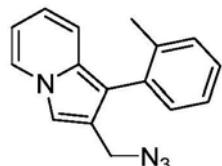


[0988] 与中间体N2类似地制备,从[1- (3-氟苯基) 呋嗪-2-基]甲醇K25 (0.165g, 0.68mmol) 起始,搅拌1.5h,并未经纯化而使用粗品。MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺,Rt = 1.30min (方法A)。

[0989]

中间体N8:2- (叠氮基甲基) -1- (2-甲基苯基) 呋嗪

[0990]

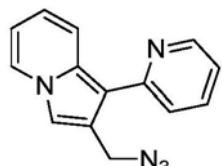


[0991] 与中间体N2类似地制备,从[1- (2-甲基苯基) 呋嗪-2-基]甲醇K26 (0.100g, 0.42mmol) 起始,搅拌1.5h,并未经纯化而使用粗品。MS/ESI⁺ 263.1 [MH]⁺,Rt = 1.34min (方法A)。

[0992]

中间体N9:2- (叠氮基甲基) -1- (吡啶-2-基) 呋嗪

[0993]

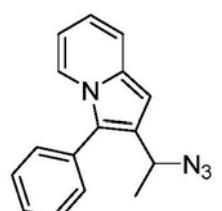


[0994] 与中间体N2类似地制备,从[1- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲醇K27 (0.200g, 0.90mmol) 起始,搅拌1.5h,并未经纯化而使用粗品。MS/ESI⁺ 250.1 [MH]⁺,Rt = 0.55min (方法A)。

[0995]

中间体01:2- (1-叠氮基乙基) -3- 苯基呋嗪

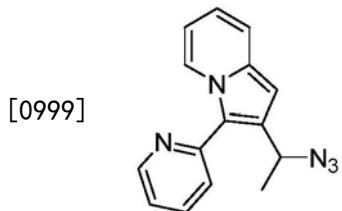
[0996]



[0997] 在氮气下向1- (3-苯基呋嗪-2-基) 乙-1-醇M1 (0.078g, 0.329mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中,添加DPPA (0.142mL, 0.657mmol),随后添加DBU (0.098mL, 0.657mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下除去并将残余物分配在EtOAc和水之间。将水相用EtOAc萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=98:2),得到标题化合物,为淡绿色油状物 (0.050g, 0.191mmol, 56% 收率)。MS/ESI⁺ 263.1 [MH]⁺,Rt = 1.38min (方法A)。

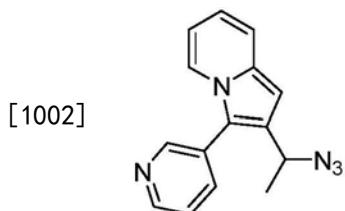
[0998]

中间体02:2- (1-叠氮基乙基) -3- (吡啶-2-基) 呋嗪



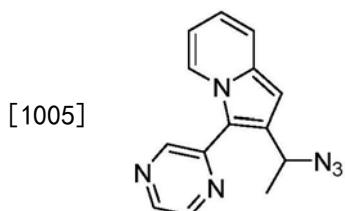
[1000] 与中间体01类似地制备,从1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-醇M2(0.085g, 0.357mmol)起始,并将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物(0.085g, 0.323mmol, 90%收率)。MS/ESI⁺264.1 [MH]⁺,Rt=1.16min(方法A)。

[1001] 中间体03:2-(1-叠氮基乙基)-3-(吡啶-3-基)吲哚



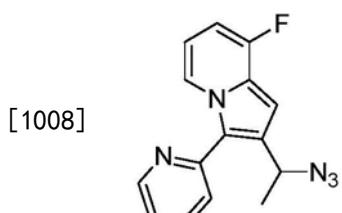
[1003] 与中间体01类似地制备,从1-[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]乙-1-醇M4(0.175g, 0.734mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至60:40),得到标题化合物,为淡绿色油状物(0.141g, 0.535mmol, 73%收率)。MS/ESI⁺264.1 [MH]⁺, Rt=0.97min(方法A)。

[1004] 中间体04:2-(1-叠氮基乙基)-3-(吡唑-2-基)吲哚



[1006] 与中间体01类似地制备,从1-[3-(吡唑-2-基)吲哚-2-基]乙-1-醇M5(0.033g, 0.138mmol)起始;在室温下搅拌过夜之后,需要添加另一当量的DPPA和DBU,并继续搅拌额外的24h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至80:20),得到标题化合物,为黄色油状物(0.030g, 0.114mmol, 82%收率)。MS/ESI⁺265.1 [MH]⁺,Rt=1.11min(方法A)。

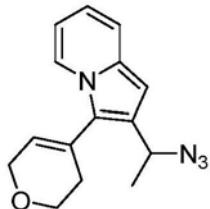
[1007] 中间体05:2-(1-叠氮基乙基)-8-氟-3-(吡啶-2-基)吲哚



[1009] 与中间体01类似地制备,从1-[8-氟-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-醇M9(0.094g, 0.37mmol)起始,在室温下搅拌6h并未经任何额外的纯化而使用粗品标题化合物。MS/ESI⁺282.1 [MH]⁺,Rt= 1.23min(方法A)。

[1010] 中间体06:2-(1-叠氮基乙基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呡嗪

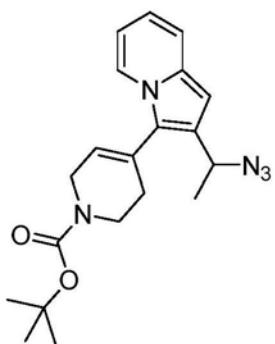
[1011]



[1012] 与中间体01类似地制备,从1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呡嗪-2-基]乙-1-醇M15(0.043g,0.177mmol)起始,并通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20),得到标题化合物,为黄色油状物(0.047g,0.177mmol,定量收率)。MS/ESI⁺ 269.2[MH]⁺,Rt=1.22min(方法A)。

[1013] 中间体07:4-[2-(1-叠氮基乙基)呡嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯

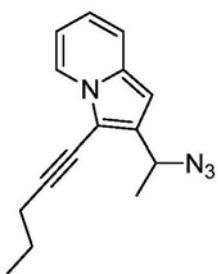
[1014]



[1015] 与中间体01类似地制备,从4-[2-(1-羟基乙基)呡嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯M16(0.099g,0.29mmol)起始;在室温下搅拌过夜之后,添加额外0.6当量的DPPA和0.6当量的DBU并继续搅拌另外的24h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.106g,0.29mmol,定量收率)。MS/ESI⁺ 368.3[MH]⁺,Rt=1.43min(方法A)。

[1016] 中间体08:2-(1-叠氮基乙基)-3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪

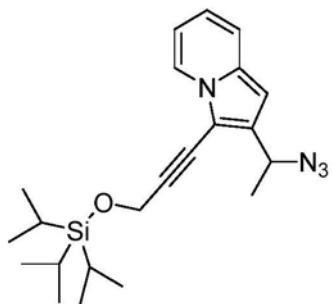
[1017]



[1018] 与中间体01类似地制备,从1-[3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪-2-基]乙-1-醇M19(0.168g,0.74mmol)起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=95:5),得到标题化合物,为黄色油状物(0.130g,0.51mmol,70%收率)。MS/ESI⁺ 253.0[MH]⁺,Rt=1.46min(方法A)。

[1019] 中间体09:2-(1-叠氮基乙基)-3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基)呡嗪

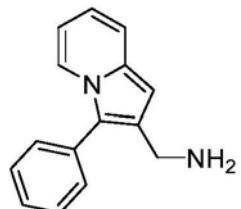
[1020]



[1021] 与中间体01类似地制备,从1-[3- (3- {[三(丙-2-基)甲硅烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 吲嗪-2-基]乙-1-醇M20 (0.328g, 0.88mmol) 起始,并未经纯化而使用 (0.349g, 0.88mmol, 定量收率)。MS/ESI⁺397.2 [MH]⁺,Rt=1.78min (方法A)。

[1022] 中间体P1: (3-苯基吲嗪-2-基) 甲胺

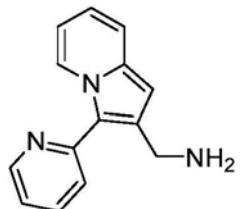
[1023]



[1024] 在氮气下向2- (叠氮基甲基) -3- 苯基吲嗪N1 (0.166g, 0.668mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中,添加 PPh_3 (0.350g, 1.336mmol) 并将混合物 在室温下搅拌2h。添加额外的 PPh_3 (0.088g, 0.334mmol) 并将反应在 室温下搅拌过夜。添加水并将反应在室温下搅拌3h。将溶剂在减压下 除去并将残余物溶于MeOH并在SCX柱上纯化 (2g),用MeOH洗涤。将 产物用1M氨的MeOH溶液洗脱并在减压下除去挥发物,得到标题化合 物,为棕色油状物 (0.148g, 0.665mmol, 定量收率)。MS/ESI⁺223.2 [MH]⁺,Rt=0.55min (方法A)。

[1025] 中间体P2: [3- (吡啶-2-基) 吲嗪-2-基] 甲胺

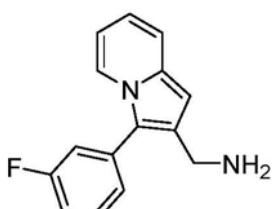
[1026]



[1027] 在氮气下向2- (叠氮基甲基) -3- (吡啶-2-基) 吲嗪N2 (0.272g, 1.09mmol) 在THF中 (10mL) 的溶液中,添加 PPh_3 (0.572g, 2.18mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水并 将反应在室温下搅拌3h。将 溶剂在减压下除去并将残余物溶于MeOH并在scx柱 (5g) 上纯化,用 MeOH洗涤。将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱并在减压下除去挥发物, 得到标题化合 物,为黄色油状物 (0.204g, 0.914mmol, 84% 收率)。MS/ESI⁺224.2 [MH]⁺,Rt=0.42min (方法A)。

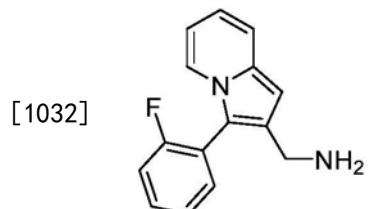
[1028] 中间体P3: [3- (3-氟苯基) 吲嗪-2-基] 甲胺

[1029]



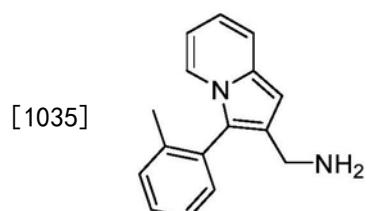
[1030] 与中间体P2类似地制备,从2-(叠氮基甲基)-3-(3-氟苯基)吲嗪 N3(0.248g, 0.931mmol)起始,得到标题化合物,为黄色油状物(0.217g, 0.903mmol, 97%收率)。MS/ESI⁺241.1 [MH]⁺,Rt=0.58min(方法A)。

[1031] 中间体P4:[3-(2-氟苯基)吲嗪-2-基]甲胺



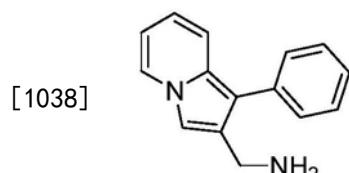
[1033] 与中间体P2类似地制备,从2-(叠氮基甲基)-3-(2-氟苯基)吲嗪 N4(0.277g, 1.04mmol)起始,得到标题化合物,为黄色油状物(0.250g, 1.04mmol, 定量收率)。MS/ESI⁺241.1 [MH]⁺,Rt=0.55min(方法A)。

[1034] 中间体P5:[3-(2-甲基苯基)吲嗪-2-基]甲胺



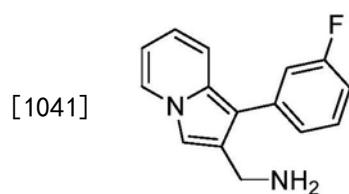
[1036] 与中间体P2类似地制备,从起始,2-(叠氮基甲基)-3-(2-甲基苯基)吲嗪N5(0.260g, 0.991mmol)起始,得到标题化合物,为黄色油状物(0.226g, 0.956mmol, 96%收率)。MS/ESI⁺237.0 [MH]⁺,Rt= 0.70min(方法B)。

[1037] 中间体P6:(1-苯基吲嗪-2-基)甲胺



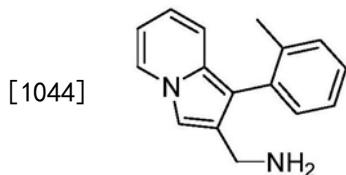
[1039] 与中间体P2类似地制备,从粗2-(叠氮基甲基)-1-苯基吲嗪 N6(0.80mmol)起始,得到标题化合物,为蓝色油状物(0.170g, 0.76mmol, 96%收率)。MS/ESI⁺223.1 [MH]⁺,Rt= 0.56min(方法A)。

[1040] 中间体P7:[1-(3-氟苯基)吲嗪-2-基]甲胺



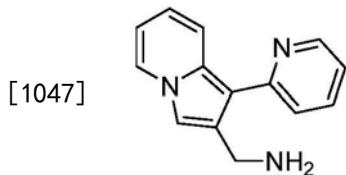
[1042] 与中间体P2类似地制备,从粗2-(叠氮基甲基)-1-(3-氟苯基)吲嗪N7(0.68mmol)起始,得到标题化合物,为绿色油状物(0.124g, 0.51mmol, 75%收率)。MS/ESI⁺241.1 [MH]⁺,Rt=0.59min(方法A)。

[1043] 中间体P8:[1-(2-甲基苯基)吲嗪-2-基]甲胺



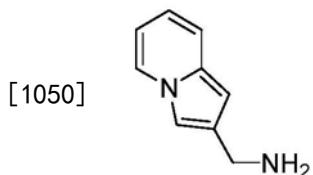
[1045] 与中间体P2类似地制备,从粗2-(叠氮基甲基)-1-(2-甲基苯基) 呋嗪N8 (0.42mmol) 起始,得到标题化合物,为橙色油状物(0.093g, 0.39mmol,93%收率)。MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺,Rt=0.62min (方法A)。

[1046] 中间体P9:[1-(吡啶-2-基)呋嗪-2-基]甲胺



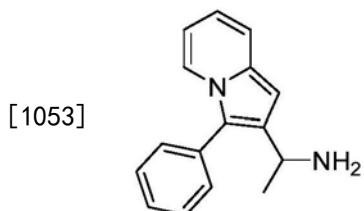
[1048] 与中间体P2类似地制备,从2-(叠氮基甲基)-1-(吡啶-2-基) 呋嗪N9 (0.90mmol) 起始,得到标题化合物(0.088g,0.39mmol,44%收率)。MS/ESI⁺ 224.1 [MH]⁺,Rt=0.40min (方法A)。

[1049] 中间体P10:呋嗪-2-基甲胺



[1051] 在-25℃下向呋嗪-2-甲腈B5 (0.241g,1.7mmol) 在无水THF(17mL) 中的溶液中,添加1M LiAlH₄在THF中 (2.55mL,2.55mmol) 的溶液并 将得到的溶液在相同温度下搅拌2h。将反应通过逐滴添加水(97μl)、随后15%NaOH水溶液(97μl) 和水(291μl)淬灭并逐渐升温至室温。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩;将残余物与上述粗批料合并并通过 快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH= 99:1.0) ,得到标题化合物,为浅粉色固体(0.139g,0.95mmol,46% 收率)。MS/ESI⁺ 147.0 [MH]⁺,Rt=0.27min (方法A)。

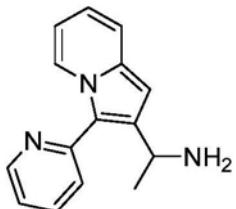
[1052] 中间体Q1:1-(3-苯基呋嗪-2-基)乙-1-胺



[1054] 在氮气下向2-(1-叠氮基乙基)-3-苯基呋嗪01 (0.050g, 1.191mmol) 在THF中 (3mL) 中的溶液中,添加PPh₃ (0.100g,0.382mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将反应在室温下搅拌1h。添加额外的PPh₃ (0.050g,0.191mmol) 并将混合物在室温下搅拌5h,然后在50℃下加热1h。将溶剂在真空下除去并将残余物溶于MeOH,并在SCX柱(2g)上纯化,用MeOH洗涤。将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱 并在减压下除去挥发物,得到标题化合物,为黄色油状物(0.041g, 0.174mmol,91%收率)。MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺,Rt=0.60min (方法A)。

[1055] 中间体Q2:1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-胺

[1056]



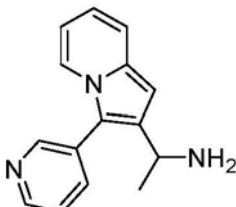
[1057] 向在0℃下冷却的3-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲腈J1(0.800g, 3.6mmol)在THF中(10.8mL)的溶液中,添加3M MeMgBr在Et₂O(4.25mL, 12.7mmol)中的溶液,并将所得混合物在微波辐射下在100℃下加热45min。在冷却至室温后,将混合物小心添加到新鲜制备的NaBH₄(0.272g, 7.2mmol)在MeOH(18mL)中的溶液中,并将反应在室温下搅拌30min。将混合物蒸发至干。

[1058] 在不同的烧瓶中,向在0℃下冷却的3-(吡啶-2-基)吲哚-2-甲腈 J1(0.100g, 0.45mmol)在THF(1.35mL)中的溶液中,添加3M MeMgBr 在Et₂O(0.525mL, 1.575mmol)中的溶液,并将所得混合物在微波辐射 下在100℃下加热45min。在冷却至室温后,将混合物小心添加到新鲜 制备的NaBH₄(0.034g, 0.9mmol)在MeOH(2.25mL)中的溶液中并将反应 在室温下搅拌30min。将混合物蒸发至干。

[1059] 将两个批料合并并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH = 98.5:1.5),得到标题化合物,为黄色油状物 (0.779g, 3.3mmol, 81% 收率)。MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.47min (方法A)。

[1060] 中间体Q3:1-[3-(吡啶-3-基)吲哚-2-基]乙-1-胺

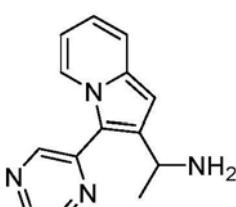
[1061]



[1062] 在氮气下向2-(1-叠氮基乙基)-3-(吡啶-3-基)吲哚03(0.140g, 0.532mmol)在THF(5mL)中的溶液中,添加PPh₃(0.279g, 1.06mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加额外的PPh₃(0.140g, 0.532mmol) 并将混合物在室温下搅拌1h。添加水并将反应在50℃下加热1h。将 溶剂在真空下除去并将残余物溶于DCM/MeOH并在SCX柱(5g) 上纯化, 用MeOH洗涤。将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱并在减压下除去挥发物, 得到标题化合物, 为棕色油状物, 将其未经任何进一步的纯化而用于 下一步(0.130g)。MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.37min (方法A)。

[1063] 中间体Q4:1-[3-(吡嗪-2-基)吲哚-2-基]乙-1-胺

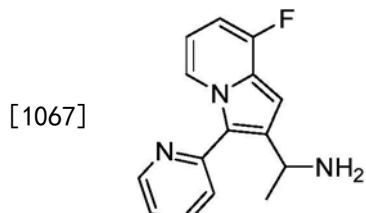
[1064]



[1065] 在氮气下向2-(1-叠氮基乙基)-3-(吡嗪-2-基)吲哚04(0.030g, 0.114mmol)在

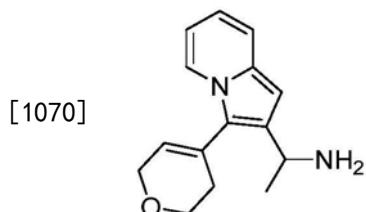
THF (2.5mL) 中的溶液中, 添加 PPh_3 (0.060g, 0.227mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将反应在50℃下加热2h。将溶剂在真空下除去并将残余物溶于DCM/MeOH并在SCX柱(1g)上纯化, 用MeOH洗涤。将产物用1M NH_3 在MeOH中的溶液洗脱并在减压下除去挥发物, 得到标题化合物, 为棕色油状物, 将其未经任何额外的纯化而使用 (0.030g)。MS/ESI⁺ 239.1 [MH]⁺, Rt = 0.43min (方法A)。

[1066] 中间体Q5: 1-[8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺



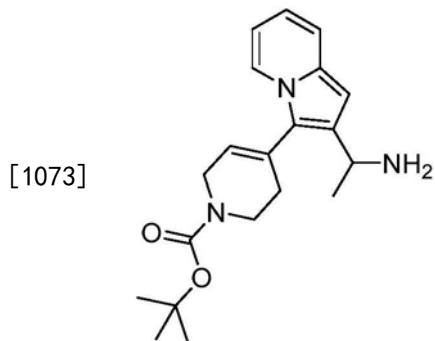
[1068] 在氮气下向2-(1-叠氮基乙基)-8-氟-3-(吡啶-2-基) 呋嗪05 (0.104g, 0.37mmol) 在THF (4.8mL) 中的溶液中, 添加 PPh_3 (0.194g, 0.74mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将反应在室温下搅拌2h。将溶剂在真空下除去并将残余物溶于MeOH并装载到SCX柱(5g) 上, 用MeOH洗涤。将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱并在减压下除去挥发物, 得到标题化合物 (0.084g, 0.32mmol, 88% 收率), 将其未经进一步纯化而使用。MS/ESI⁺ 256.1 [MH]⁺, Rt = 0.51min (方法A)。

[1069] 中间体Q6: 1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺



[1071] 与化合物Q4类似地制备, 从2-(1-叠氮基乙基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 呋嗪06 (0.047g, 0.177mmol) 起始, 并在添加水之后在50℃下加热1h, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.033g, 0.137mmol, 收率78%)。MS/ESI⁺ 256.1 [MH-NH3]⁺, Rt = 0.49min (方法A)。

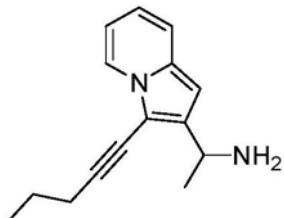
[1072] 中间体Q7: 4-[2-(1-氨基乙基) 呋嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯



[1074] 与化合物Q4类似地制备, 从4-[2-(1-叠氮基乙基) 呋嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯07 (0.106g, 0.29mmol) 起始, 并在添加水之后在50℃下加热1h, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.041g, 0.12mmol, 41% 收率)。MS/ESI⁺ 325.1 [MH-NH3]⁺, Rt = 0.70min (方法A)。

[1075] 中间体Q8:1-[3-(戊-1-炔-1-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

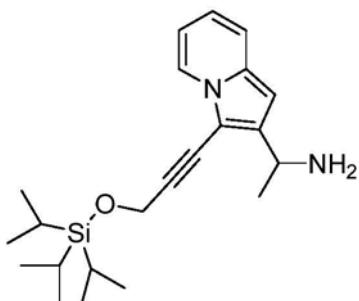
[1076]



[1077] 在氮气下向2-(1-叠氮基乙基)-3-(戊-1-炔-1-基) 呋嗪 08 (0.129g, 0.51mmol) 在 THF (4.8mL) 中的溶液中, 添加 PPh_3 (0.267g, 1.02mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水并将反应在50℃下 加热1h。将溶剂在减压下除去并将残余物通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:AcOEt=95:5), 得到标题化合物, 将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺ 210.2 [MH-NH₃]⁺, Rt = 0.65min (方法A)。

[1078] 中间体Q9:1-[3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

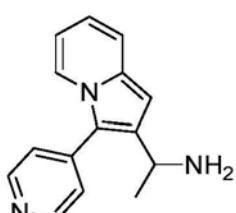
[1079]



[1080] 与化合物Q8类似地制备, 从2-(1-叠氮基乙基)-3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基) 呋嗪09 (0.349g, 0.88mmol) 起始, 在添加水之后在50℃下加热5h。将粗残余物通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM), 随后通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=95:5至50:50), 得 到标题化合物, 为棕色油状物 (0.089g, 0.24mmol, 27% 收率)。MS/ESI⁺ 371.4 [MH]⁺, Rt = 1.02min (方法A)。

[1081] 中间体Q10:1-[3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

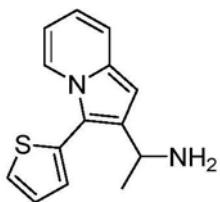
[1082]



[1083] 向在0℃下冷却的3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-甲腈J2 (0.094mg, 0.424mmol) 在THF (2mL) 中的混悬液中, 逐滴添加3M MeMgBr的 Et_2O 溶液 (0.495mL, 1.485mmol) 并将所得混合物在MW辐射下在100℃下加 热1h。在冷却至室温后将混合物添加至新鲜制备的在0℃下冷却的 NaBH_4 (0.032g, 0.848mmol) 在MeOH中的混悬液 (2mL) 中并将反应在相 同温度下搅拌 30min。将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法 在Biotage 硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标 题化合物, 为黄色油状物 (0.064g, 0.270mmol, 64% 收率)。MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.28min (方法A)。

[1084] 中间体Q11:1-[3-(噻吩-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

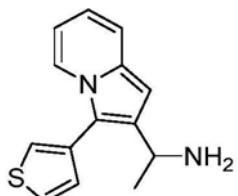
[1085]



[1086] 向在0℃下冷却的3- (噻吩-2-基) 呋嗪-2-甲腈J3 (0.072g) 在THF (0.96mL) 中的溶液中, 添加3M MeMgBr的Et₂O溶液 (0.37mL, 1.12mmol) 并将所得混合物在微波辐射下在100℃下加热1h。在冷却至室温后将 所得混合物小心地添加到新鲜制备的NaBH₄ (0.0242g, 0.64mmol) 在 MeOH (1.6ml) 中的溶液中并将混合物在室温下搅拌30分钟。将溶剂蒸 发并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己 烷:EtOAc=70:30至50:50), 得到标题化合物, 将其未经进一步纯化 而用于下一步 (0.058g) 。MS/ESI⁺243.0 [MH]⁺, Rt = 0.58min (方法A)。

[1087] 中间体Q12:1-[3- (噻吩-3-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

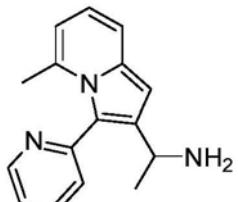
[1088]



[1089] 与中间体Q11类似地制备, 从3- (噻吩-3-基) 呋嗪-2-甲腈J4 (0.095g) 起始, 并在添加至NaBH₄溶液之后在室温下搅拌15min。将粗 品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH = 98:2), 得到标题化合物, 将其未经进一步纯化而用于下一步 (0.067g) 。MS/ESI⁺243.0 [MH]⁺, Rt = 0.58min (方法A)。

[1090] 中间体Q13:1-[5-甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

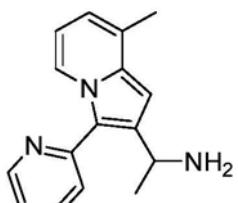
[1091]



[1092] 与中间体Q11类似地制备, 从5-甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲 腈J5 (0.083g, 0.35mmol) 起始。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅 胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH = 98:2), 得到标题化合物, 为黄色 油状物 (0.045g, 0.18mmol, 51% 收率) 。MS/ESI⁺252.1 [MH]⁺, Rt = 0.43min (方法A)。

[1093] 中间体Q14:1-[8-甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺

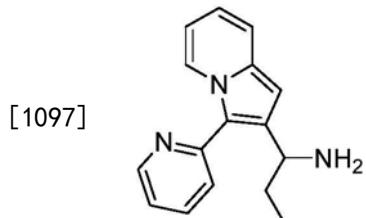
[1094]



[1095] 与中间体Q11类似地制备, 从8-甲基-3- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-甲 腈J6 (0.083g, 0.35mmol) 起始。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅 胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH =

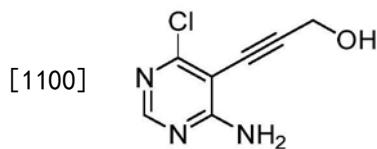
98:2),得到标题化合物,为黄色油状物(0.051g,0.20mmol,58%收率)。MS/ESI⁺252.1 [MH]⁺,Rt = 0.55min(方法A)。

[1096] 中间体Q15:1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]丙-1-胺



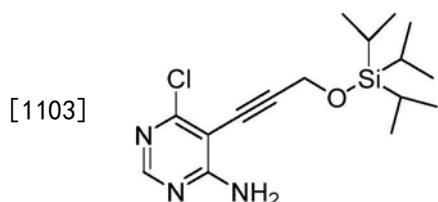
[1098] 向在0℃下冷却的3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-甲腈J1(0.150g, 0.68mmol)在THF(2.04mL)中的溶液中,添加1M EtMgBr的THF溶液(2.39mL,2.39mmol)并将所得混合物在MW辐射下在100℃下加热1h。添加额外的1M EtMgBr的THF溶液(1.5mL,1.5mmol)并将所得混合物在微波辐射下在100℃下加热45min。在室温下将所得混合物小心地添加到新鲜制备的NaBH₄(0.051g,1.36mmol)在MeOH中(3.4mL)中的溶液中。在搅拌1h之后,将混合物蒸发至干并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=99:1),得到标题化合物,为橙色油状物(0.102g,0.40mmol,60%收率)。MS/ESI⁺252.1 [MH]⁺,Rt=0.53min(方法A)。

[1099] 中间体AA1:3-(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇



[1101] 将6-氯-5-碘嘧啶-4-胺(根据在Tetrahedron Letters,2010,51,27,3597-3598中所报道的方法来制备,0.200g,0.78mmol),3-三甲基甲硅烷氧基-1-丙炔(0.500g,3.94mmol),CuI(0.052g, 0.273mmol)和二乙基胺(0.95mL,8.57mmol)在DMF(3.3mL)中的混合物脱气,然后添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.097g,0.14mmol)。将反应在室温下搅拌2h,然后用EtOAc稀释并通过Celite®垫过滤。将滤液用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=100:0至0:100),得到标题化合物,为黄色固体(0.078g,0.42mmol,54%收率)。MS/ESI⁺ 184.0 [MH]⁺,Rt=0.46min(方法A)。

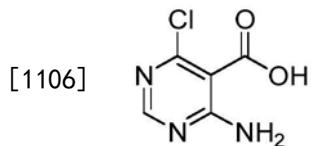
[1102] 中间体AA2:6-氯-5-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-胺



[1104] 在室温下向3-(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇AA1(0.078g,0.42mmol)和咪唑(0.071g,1.05mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌混合物中,添加三异丙基甲硅烷基氯(0.083g,0.43mmol)并将反应搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl溶液洗涤;将有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶SNAP柱上纯

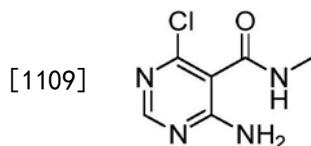
化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30),得到标题化合物,为白色固体(0.075g,0.22mmol,53%收率)。MS/ESI⁺340.2 [MH]⁺, Rt=1.45min(方法A)。

[1105] 中间体AA3:4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲酸



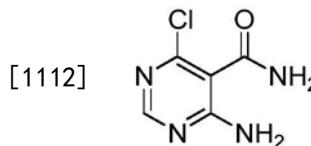
[1107] 在室温下向可商购的4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛(0.500g, 3.17mmol)在THF(10mL)中的溶液中,添加氨基磺酸(0.493g, 5.07mmol)并将混合物冷却至0℃。添加氯化钠(0.860g, 9.51mmol)水溶液(5mL)并将反应混合物升温至室温并搅拌30min。然后将混合物真空浓缩并将在粗品在Biotage C18柱上纯化(H₂O:MeOH=99:1至1:99),得到标题化合物,为白色固体(0.400g, 2.3mmol, 73%收率)。MS/ESI⁺173.9 [MH]⁺, Rt=0.39min(方法A)。

[1108] 中间体AA4:4-氨基-6-氯-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺



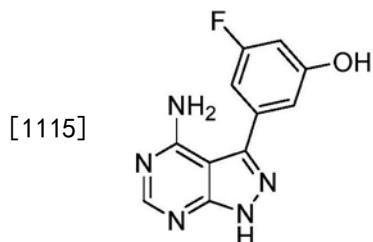
[1110] 向4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲酸AA3(0.030g, 0.173mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,添加SOC₁₂(0.251mL, 3.457mmol)并将混合物加热至回流1h。添加额外的SOC₁₂(0.251mL, 3.457mmol)并将混合物加热至回流另外的30min。在真空下将挥发物除去并将残余物悬浮于DCM(3mL)。添加2M MeNH₂的THF溶液(0.260mL, 0.519mmol)并将混合物在室温下搅拌15min。将溶剂在减压下除去并将粗品未经任何额外的纯化而用于下一步。MS/ESI⁺187.0 [MH]⁺, Rt=0.29min(方法A)。

[1111] 中间体AA5:4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲酰胺



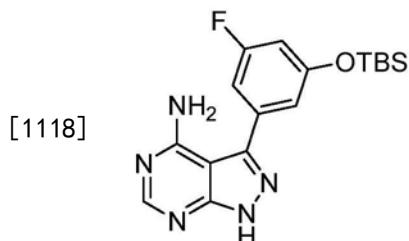
[1113] 向4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲酸AA3(0.025g, 0.144mmol)在DCM(2mL)中的混悬液中,添加SOC₁₂(0.104mL, 1.44mmol)并将混合物在室温下搅拌30分钟。添加额外的SOC₁₂(0.104mL, 1.44mmol)并将混合物加热至回流1h。将挥发物除去在真空下并将残余物悬浮于DCM(3mL);添加30%浓氢氧化铵水溶液(0.200mL, 1.54mmol)并将混合物在室温下搅拌1h。在真空下将挥发物除去并且未经任何额外的后处理和纯化而使用粗固体,为与一些起始材料的混合物。MS/ESI⁺173.0 [MH]⁺, Rt= 0.24min(方法A)。

[1114] 中间体AA6:3-{4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚



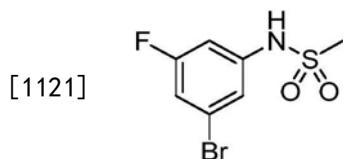
[1116] 将3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g, 3.83mmol), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.896g, 5.7mmol), PdCl₂(dppf)(0.700g, 0.95mmol)和K₃PO₄(1.625g, 7.66mmol)溶于DMF(10mL)和水(6mL)的混合物中并将反应在120℃下加热20h。将混合物用EtOAc和2M HCl稀释并将所得混悬液过滤。分离各相并将有机层用2M HCl萃取2次。将合并的水层用饱和Na₂CO₃水溶液碱化至pH 10并用EtOAc萃取。将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂蒸发,得到标题化合物,为粗品(收率认为是定量的),将其未经任何额外的纯化而用于下一步。MS/ESI⁺ 246.2 [MH]⁺, Rt=0.40min(方法A)。

[1117] 中间体AA7:3-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氟苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[1119] 向粗3-{4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚AA6(理论值3.83mmol)在DMF(13mL)中的溶液中,添加咪唑(1.30g, 19.15mmol)和叔丁基(氯)二甲基硅烷(2.88g, 19.15mmol)并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl溶液洗涤,然后用盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂在减压下除去选自将残余物通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(环己烷:EtOAc=50:50至20: 80),得到标题化合物,为白色固体(0.220g, 0.61mmol)。MS/ESI⁺ 360.3 [MH]⁺, Rt=1.07min(方法A)。

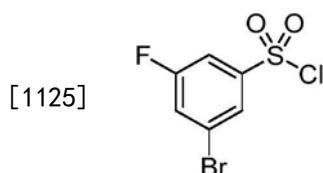
[1120] 中间体S1:N-(3-溴-5-氟苯基)-甲磺酰胺



[1122] 将可商购的3-溴-5-氟苯胺(0.500g, 2.64mmol)在吡啶(9.4mL)中的溶液冷却至0℃并逐滴添加甲磺酰氯(0.265mL, 3.43mmol);将所得溶液升温至室温并搅拌2h。将溶剂在减压下除去并将粗品分配在EtOAc和1N HCl水溶液之间。将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂除去;将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为白色固体(0.543g, 2.03mmol, 77%收率)。MS/ESI⁺可检测的 [MH]⁺, Rt=0.91min(方法A)。

[1123] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.29(s, 1H), 7.23-7.30(m, 1H), 7.19(s, 1H), 6.99-7.06(m, 1H), 3.12(s, 3H)。

[1124] 中间体S2:3-溴-5-氟苯-1-磺酰氯

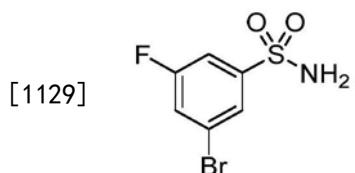


[1126] 向在冰浴中冷却的3-溴-5-氟苯胺(0.500g, 2.63mmol)在冰醋酸(0.70mL)中的溶

液中,添加浓盐酸(2.15mL)。然后,缓慢添加亚硝酸 钠(0.199g,2.89mmol)在水(0.45mL)中的溶液,保持温度在0℃左右。添加完成之后,将反应混合物进一步搅拌20min。在室温下将所得的 溶液缓慢添加至新鲜制备的~40%亚硫酸氢钠谁溶液(1.915mL, 7.36mmol),氯化铜(0.052g,0.526mmol),冰醋酸(5.0mL)和浓盐酸 (1mL)的混合物中,并将反应在室温下搅拌2.5h。然后将混合物冷却 至0℃,添加额外的亚硝酸钠(0.5eq)并在室温下继续搅拌1h。将混合 物用EtOAc萃取并将有机层用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩, 得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化而使用(0.450g,1.65mmol, 63%收率)。

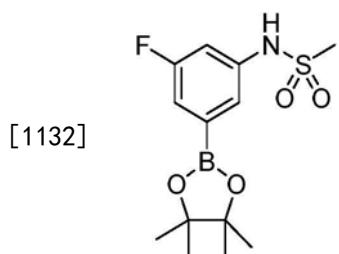
[1127] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54-7.58 (m, 1H) , 7.50-7.54 (m, 1H) , 7.30-7.36 (m, 1H) 。

[1128] 中间体S3:3-溴-5-氟苯-1-磺酰胺



[1130] 将30%NH₄OH水溶液(17mL)添加至3-溴-5-氟苯-1-磺酰氯 S2(0.450g,1.65mmol)在二噁烷(14mL)中的溶液中,并在室温下使反 应进行过夜。添加水并将混合物用EtOAc萃取2次并DCM萃取2次。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将溶剂蒸发,得到标题化合物,为橙色固体(0.320g,1.26mmol,76%收率),将其未经任何进一步纯化而是 用。MS/ESI⁻ 252.0-254.0 [M-H]⁻,Rt=0.76min。(254.1-256.1) (方 法A)。

[1131] 中间体T1:N-[3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基]甲磺酰胺

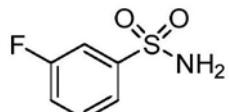


[1133] 将N- (3-溴-5-氟苯基- 甲磺酰胺S1 (0.100g,0.37mmol),双(频 哪醇合)二硼 (0.190g,0.74mmol) ,KOAc (0.145g,1.48mmol) 和[1,1'- 双(二苯基膦基) 二茂铁]二氯钯 (II) (0.027g,0.037mmol) 在二噁烷 (3.7mL) 中的混合物在90℃搅拌2h。将溶剂除去并将残余物通过快速 色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 70:30) ,得到不纯的产物。

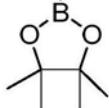
[1134] 在不同的烧瓶中,将N- (3-溴-5-氟苯基- 甲磺酰胺S1 (0.315g, 1.18mmol),双(频 哪醇合)二硼 (0.599g,2.36mmol),乙酸钾(0.463g, 4.72mmol) 和[1,1'- 双(二苯基膦基) 二茂铁]二氯钯 (II) (0.086g, 0.118mmol) 在无水二噁烷(11.8mL) 中的混合物在90℃下搅拌 1h。将溶 剂在减压下除去并将残余物与上述批次中获得的不纯产物合并。将粗 品通过快 速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 70:30) ,得到标题化合物 (0.438g,1.39mmol,89%收率)。

[1135] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.01 (s,1H) ,7.33 (d,J= 1.5Hz,1H) ,7.11-7.18 (m,1H) ,7.04-7.10 (m,1H) ,3.02 (s,3H) , 1.29 (s,12H) 。

[1136] 中间体T2:3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯-1-磺酰胺



[1137]

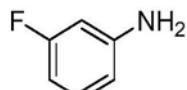


[1138] 将3-溴-5-氟苯-1-磺酰胺S3(0.050g, 0.197mmol), 双(频哪醇合)二硼(0.100g, 0.394mmol), KOAc(0.077g, 0.788mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(14.4mg, 0.0197mmol)在二噁烷中(2mL)的混合物在90℃下搅拌3h。然后将溶剂在减压下除去并将残余物通过快速色谱法在10g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=70:30), 得到不纯的产物。

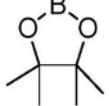
[1139] 在不同的烧瓶中, 将3-溴-5-氟苯-1-磺酰胺S3(0.170g, 0.669mmol), 双(频哪醇合)二硼(0.340g, 1.338mmol), KOAc(0.263g, 2.676mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.049g, 0.0669mmol)在无水二噁烷(7mL)中的混合物在90℃下搅拌1.5h。然后将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在25g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=90:10), 得到不纯的产物。将两个批料合并并通过快速色谱法在50g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=75:25), 得到标题化合物(0.070g, 0.232mmol, 27%收率)。

[1140] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.98(s, 1H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.52(s, 2H), 1.34(s, 12H)。

[1141] 中间体T3:3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

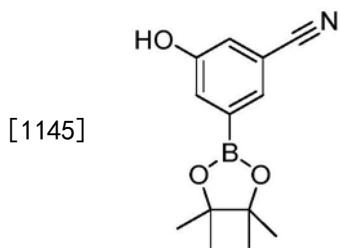


[1142]



[1143] 将3-溴-5-氟苯胺(0.200g, 1.05mmol), 双(频哪醇合)二硼(0.535g, 2.11mmol), KOAc(0.361g, 3.68mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.077g, 0.105mmol)在二噁烷中(10mL)中的混合物用N₂吹扫并在密封管中在90℃下加热过夜。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=80:20), 得到标题化合物(0.270g), 将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺ 238.2 [MH]⁺, Rt = 1.02min(方法A)。

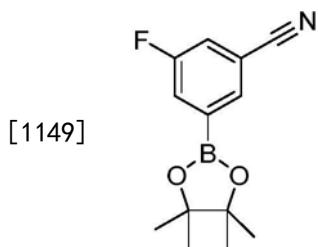
[1144] 中间体T4:3-羟基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苄腈



[1146] 向微波小瓶中装入3-氯-5-羟基苄腈(0.300g, 1.95mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.055g, 0.06mmol), 三环己基膦(0.066g, 0.234mmol), KOAc(0.288g, 2.93mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.546g, 2.15mmol), 添加DME(3mL)并将混合物用 N_2 吹扫并在微波辐射下在150℃下加热1h。冷却至室温后, 将混合物用水稀释并用 Et_2O 萃取。将合并的有机层真空浓缩并通过快速色谱法在50g硅胶Biotage柱上纯化(环己烷至环己烷: $EtOAc$ =80:20), 得到标题化合物, 为白色固体(0.340g, 1.39mmol, 71%收率)。将该混合物未经任何额外的纯化而使用。

[1147] 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.23(s, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 1.31(s, 12H)。

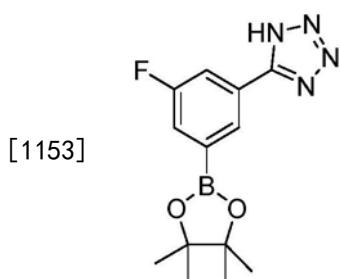
[1148] 中间体T5:3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈



[1150] 将3-溴-5-氟苄腈(0.300g, 1.5mmol), 双(频哪醇合)二硼(0.762g, 3mmol), KOAc(0.589g, 6.0mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.110g, 0.15mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物在90℃下搅拌2h。将溶剂除去并将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶50g柱上纯化(环己烷至环己烷: $EtOAc$ =70:30), 得到标题化合物(0.360g, 1.46mmol, 97%收率)。

[1151] 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.98-8.03(m, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 1.33(s, 12H)。

[1152] 中间体T6:5-[3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1H-1,2,3,4-四唑

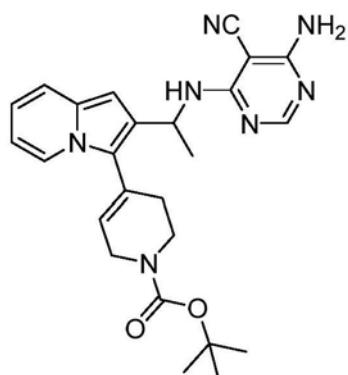


[1154] 向3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈T5(0.200g, 0.809mmol)在DME(1.5mL)中的溶液中, 添加叠氮基三甲基硅烷(0.186g, 1.618mmol)和二丁基氧化锡(0.020g, 0.0809mmol)并将反应在MW辐射下在150℃下加热10min。冷却至室温后, 将混合物在减压下浓缩并将残余物分配在 Et_2O 和2N NaOH水溶液之间; 将有机相用2N

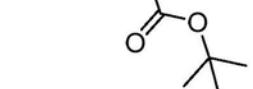
NaOH水溶液萃取并将合并的水层用Et₂O洗涤,用6N HCl 水溶液酸化至pH 3-4并用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(0.150g, 0.517mmol, 64% 收率)。

[1155] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 1.35 (s, 12H)。

[1156] 中间体U1:4-(2-{1-[6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基]氨基}乙基) 呋 喹-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯

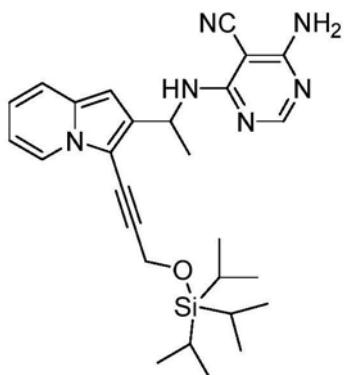


[1157]



[1158] 向4-[2-(1-氨基乙基) 呋 喹-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔 丁基酯Q7 (0.039g, 0.11mmol) 在t-BuOH (1.5mL) 中的溶液中, 添加4- 氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈 (0.017g, 0.11mmol), 随后添加 DIPEA (0.038mL, 0.22mmol) 并将所得混合物加热至回流3h。将溶剂除 去并将粗品分配在DCM/MeOH≈4/1和水之间; 将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷: AcOEt=50:50), 得到标题化合物, 为黄色油状物 (0.045g, 0.098mmol, 89% 收率)。MS/ESI⁺ 460.4 [MH]⁺, Rt=1.14min (方法A)。

[1159] 中间体U2:4-氨基-6-(1-[3-(3- {[三(丙-2-基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 呋 喹-2-基]乙基) 嘧啶-5-甲腈



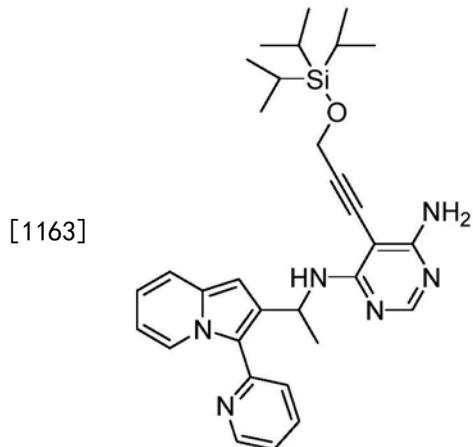
[1160]



[1161] 与中间体U1类似地制备, 使用1-[3-(3- {[三(丙-2-基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 呋 喹-2-基]乙-1-胺Q9 (0.089g, 0.24mmol) 和4- 氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈 (0.037g, 0.24mmol), 并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷: EtOAc=85:25) , 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.062g, 0.13mmol, 53% 收率)。MS/ESI⁺ 489.4 [MH]⁺, Rt=1.61min (方法A)。

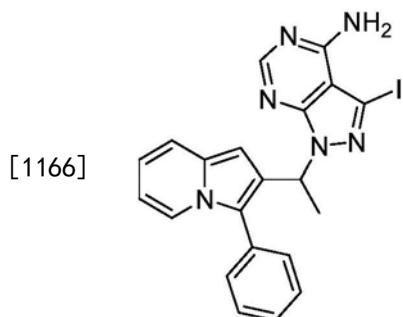
[1162] 中间体V:4-N- {1-[3-(吡啶-2-基) 呋 喹-2-基]乙基}-5- (3- {[三 (丙-2-基) 甲硅

烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4,6-二胺



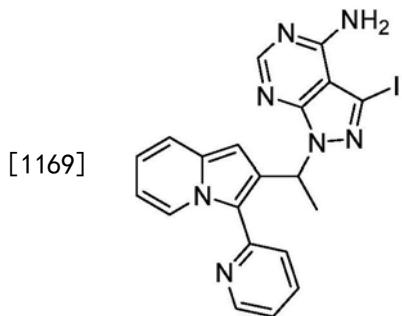
[1164] 向1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-胺Q2(0.052g, 0.22mmol) 在n-BuOH(3mL) 中的溶液中, 添加6-氯-5-(3-{[三(丙-2-基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4-胺AA2(0.075g, 0.22mmol), 随后添加 DIPEA(0.077mL, 0.44mmol) 并将所得混合物加热至回流48h。将溶剂 除去并将粗品分配在DCM和水之间, 将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂 在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上 纯化(环己烷至环己烷:EtOAc = 70:30), 得到标题化合物, 为黄色油状 物(0.057g, 0.106mmol, 48% 收率)。MS/ESI⁺541.4 [MH]⁺, Rt = 1.16min(方法A)。

[1165] 中间体W1:3-碘-1-[1-(3-苯基呡嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



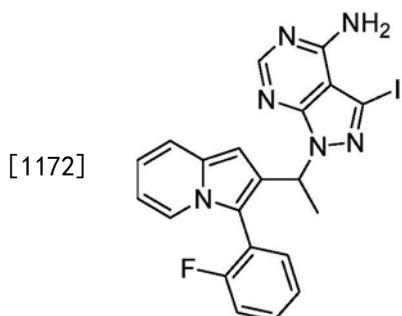
[1167] 在室温下向1-(3-苯基呡嗪-2-基)乙-1-醇M1(0.190g, 0.80mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.252g, 0.96mmol) 和PPh₃(0.273g, 1.04mmol) 在于THF(9mL) 中的混合物中, 逐滴添加 DIAD(0.19mL, 0.96mmol) 的THF溶液(5mL) 并将反应搅拌2h。将溶剂 除去并将残余物通过快速色谱法在硅胶Biotage SNAP柱(环己 烷:EtOAc = 95:5至100% EtOAc), 得到标题化合物, 为浅棕色固体 (0.110g, 0.23mmol, 29% 收率)。MS/ESI⁺481.2 [MH]⁺, Rt 1.17min(方法A)。

[1168] 中间体W2:3-碘-1-[1-[3-(吡啶-2-基) 呃嗪-2-基]乙基]-1H-吡 唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



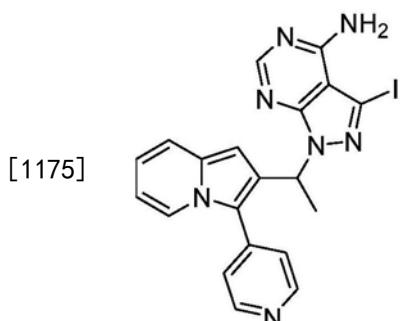
[1170] 向1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙-1-醇M2 (1.02g, 4.28mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.34g, 5.14mmol) 和 PPh_3 (1.46g, 5.56mmol) 在干THF (70mL) 中的混合物中, 在室温下逐滴添加 DIAD (1.01mL, 5.14mmol) 在THF (10mL) 中的溶液并将反应搅拌2h。将溶剂除去并将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM: EtOAc =95:5), 得到标题化合物 (0.950g, 1.97mmol, 46% 收率)。MS/ESI $^+$ 482.1 [MH] $^+$, Rt 0.81min (方法A)。

[1171] 中间体W3:1-{1-[3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-基]乙基}-3-碘-1H-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-4-胺



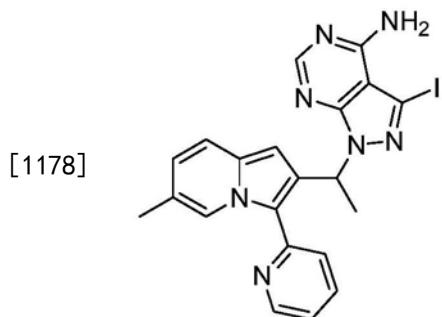
[1173] 与中间体W1类似地制备, 从1-[3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-基]乙-1- 醇M3 (0.171g, 0.669mmol) 起始, 在室温下搅拌2h并通过快速色谱法 在硅胶Biotage SNAP柱上纯化(环己烷: EtOAc =95:5至100% EtOAc), 得到标题化合物, 为浅棕色固体 (0.114g,)。MS/ESI $^+$ 499.2 [MH] $^+$, Rt 1.11min (方法A)。

[1174] 中间体W4:3-碘-1-{1-[3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-基]乙基}-1H-吡 咤并[3,4-d]嘧啶-4-胺



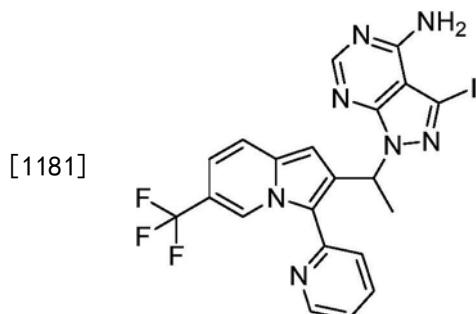
[1176] 与中间体W1类似地制备, 从1-[3-(吡啶-4-基) 呋嗪-2-基]乙-1- 醇M6 (0.300g, 1.26mmol) 起始, 在室温下搅拌2h并通过快速色谱法 在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM: MeOH 98:2), 得到标 题化合物 (0.216g, 0.45mmol, 36%收率)。MS/ESI $^+$ 482.2 [MH] $^+$, Rt 0.64min (方法A)。

[1177] 中间体W5:3-碘-1-{1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



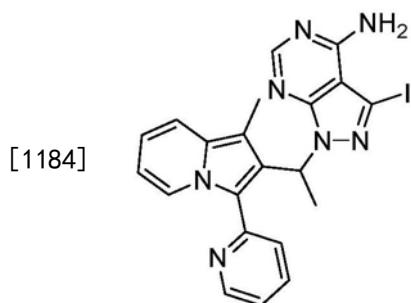
[1179] 与中间体W1类似地制备,从1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙-1-醇M7(0.092g,0.36mmol)起始,在室温下搅拌2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到粗标题化合物,将其未经任何额外的纯化而使用(0.130g)。MS/ESI⁺ 496.2 [MH]⁺,Rt 0.89min(方法A)。

[1180] 中间体W6:3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[1182] 与中间体W1类似地制备,从1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)呡嗪-2-基]乙-1-醇M8(0.145g,0.473mmol)起始,在室温下搅拌1h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH= 98:2)。将残余物在SCX柱(1g)上纯化,用MeOH洗涤并将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题化合物(0.085g,0.155mmol,33%收率)。MS/ESI⁺ 550.1 [MH]⁺,Rt 1.13min(方法A)。

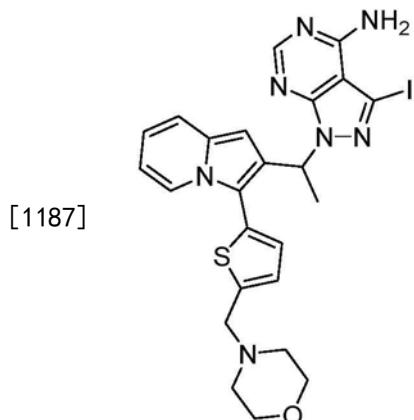
[1183] 中间体W7:3-碘-1-{1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[1185] 与中间体W1类似地制备,从1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙-1-醇M10(0.052g,0.21mmol)起始,在室温下搅拌过夜并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至 60:40),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化用于下一

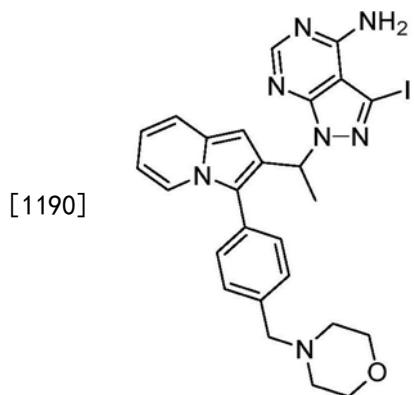
步 (0.106g) 。MS/ESI⁺496.2[MH]⁺,Rt 0.81min(方法A)。

[1186] 中间体W8:3-碘-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲嗪-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



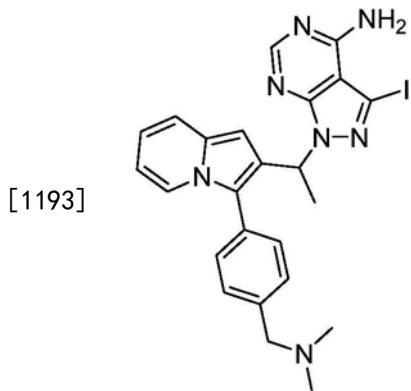
[1188] 与中间体W1类似地制备,从1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲嗪-2-基}乙-1-醇M11 (0.324g, 0.94mmol),3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.319g, 1.22mmol), PPh₃ (0.370g, 1.41mmol) 和 DIAD (0.252mL, 1.22mmol) 起始,在室温下搅拌4h并通过快速色谱法 在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=90:10),得到标题 化合物,为黄色油状物 (0.325g) 。MS/ESI⁺586.2[MH]⁺,Rt 1.24min(方 法C)。

[1189] 中间体W9:3-碘-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲嗪-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



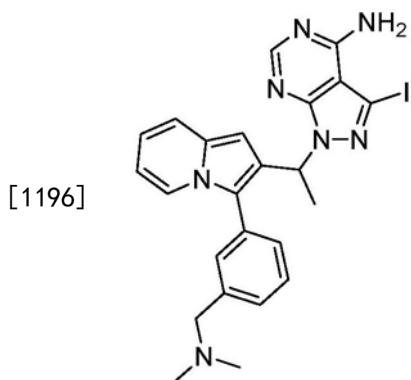
[1191] 与中间体W1类似地制备,从1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲 嗪-2-基}乙-1-醇M12 (0.203g, 0.60mmol),3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺 (0.203g, 0.78mmol),PPh₃ (0.236g, 0.90mmol) 和 DIAD (0.153mL, 0.78mmol) 起始,在室温下搅拌4h并通过快速色谱法 在Biotage硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=90:10),得到标题 化合物,为黄色油状物 (0.320g) 。MS/ESI⁺580.3[MH]⁺,Rt 0.66min(方 法A)。

[1192] 中间体W10:1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲嗪-2-基)乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



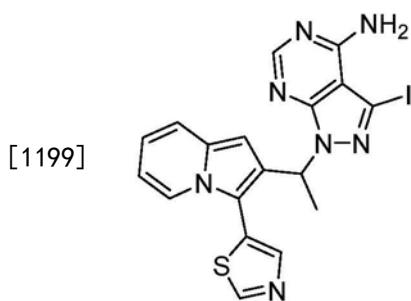
[1194] 与中间体W1类似地制备,从1- (3- {4- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吲嗪-2-基) 乙-1-醇M13 (0.186g, 0.63mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺 (0.214g, 0.82mmol), PPh₃ (0.248g, 0.94mmol) 和 DIAD (0.161mL, 0.82mmol) 起始,并在室温下搅拌1h并通过快速色谱 法在5g硅胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=90:10), 得到标题化合 物,为黄色油状物 (0.188g)。MS/ESI⁺ 538.3 [MH]⁺, Rt 0.66min (方 法A)。

[1195] 中间体W11:1-[1- (3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吲嗪-2-基) 乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺



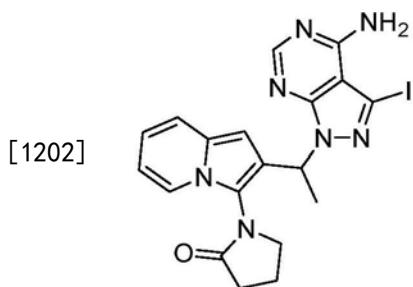
[1197] 与中间体W1类似地制备,从1- (3- {3- [(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 吲嗪-2-基) 乙-1-醇M14 (0.197g, 0.67mmol), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺 (0.227g, 0.87mmol), PPh₃ (0.264g, 1.0mmol) 和 DIAD (0.171mL, 0.87mmol) 起始,在室温下搅拌2h并通过快速色谱法 在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=90:10); 将化 合物进一步在 SCX柱(1g) 纯化,用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题 化合物,为棕色固体 (0.091g)。MS/ESI⁺ 538.3 [MH]⁺, Rt 1.07min (方 法C)。

[1198] 中间体W12:3-碘-1- {1- [3- (1,3-噻唑-5-基) 吲嗪-2-基] 乙 基}-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺



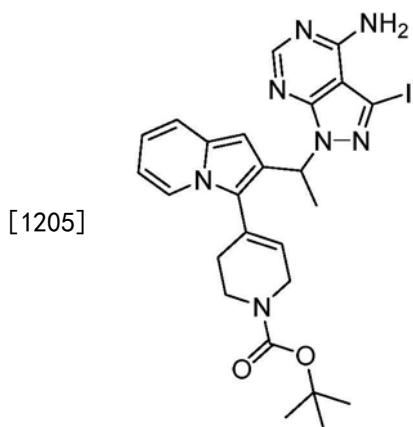
[1200] 与中间体W1类似地制备,从1-[3-(1,3-噻唑-5-基)吗啉-2-基]乙-1-醇M17(0.104g,0.42mmol),3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.142g,0.546mmol),PPh₃(0.165g,0.63mmol)和DIAD(0.107mL,0.546mmol)起始,在室温下搅拌4h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=90:10);在SCX柱上进一步纯化,用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题化合物,为棕色固体(0.042g,0.086mmol,20%收率)。MS/ESI⁺488.1[MH]⁺,Rt 0.93min(方法A)。

[1201] 中间体W13:1-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]吡咯烷-2-酮



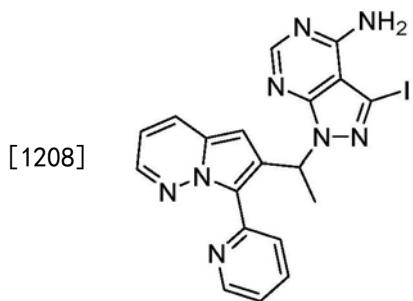
[1203] 与中间体W1类似地制备,从1-[2-(1-羟基乙基)吗啉-3-基]吡咯烷-2-酮M18(0.028g,0.11mmol),3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.037g,0.143mmol),PPh₃(0.043g,0.165mmol)和DIAD(0.028mL,0.143mmol)起始,在室温下搅拌4h并通过快速色谱法在5g硅胶-NH 柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为棕色油状物(0.034g)。MS/ESI⁺488.2[MH]⁺,Rt 0.80min(方法A)。

[1204] 中间体W14:4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯



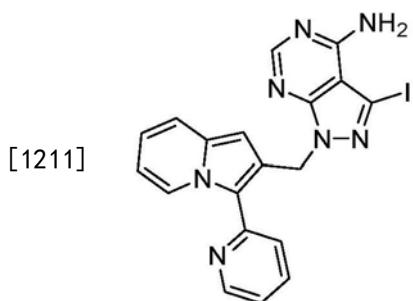
[1206] 与中间体W1类似地制备,从4-[2-(1-羟基乙基)吗啉-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯M16(0.066g,0.19mmol),3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.065g,0.247mmol),PPh₃(0.075g,0.285mmol)和DIAD(0.049mL,0.247mmol)起始,并在室温下搅拌3h并通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=90:10),得到标题化合物,为黄色油状物,将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺586.3[MH]⁺,Rt 1.23min(方法A)。

[1207] 中间体W15:3-碘-1-{1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



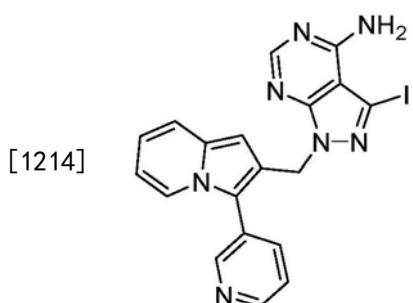
[1209] 与中间体W1类似地制备,从1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙-1-醇M21 (0.060g, 0.25mmol) 起始,在室温下搅拌16h并 通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc= 80:20至50:50),得到标题化合物,将其未经任何额外的纯化而使用 (0.060g)。MS/ESI⁺483.2 [MH]⁺,Rt 0.65min (方法A)。

[1210] 中间体W16:3-碘-1- {[3-(吡啶-2-基)𫫇唑-2-基]甲基}-1H-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-4-胺



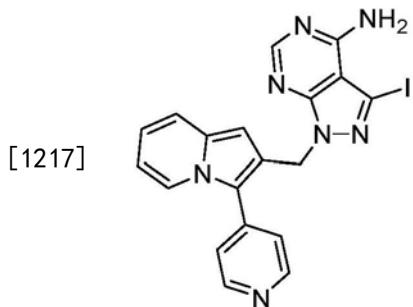
[1212] 与中间体W1类似地制备,从[3-(吡啶-2-基)𫫇唑-2-基]甲醇 K2 (0.060g, 0.268mmol) 起始,在室温下搅拌2h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题 化合物 (0.020g, 0.043mmol, 16% 收率)。MS/ESI⁺468.0 [MH]⁺,Rt 0.79min (方法A)。

[1213] 中间体W17:3-碘-1- {[3-(吡啶-3-基)𫫇唑-2-基]甲基}-1H-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-4-胺



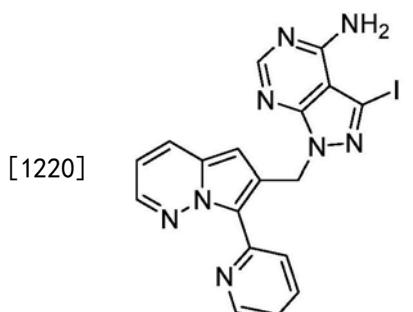
[1215] 与中间体W1类似地制备,从[3-(吡啶-3-基)𫫇唑-2-基]甲醇 K6 (0.120g, 0.53mmol) 起始,在室温下搅拌过夜并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=50:50至100% EtOAc),得到标题化合物,为黄色油状物 (0.035g, 0.075mmol, 14% 收率)。MS/ESI⁺468.2 [MH]⁺,Rt 0.71min (方法A)。

[1216] 中间体W18:3-碘-1- {[3-(吡啶-4-基)𫫇唑-2-基]甲基}-1H-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[1218] 与中间体W1类似地制备,从[3-(吡啶-4-基)𫫇唑-2-基]甲醇K8(0.070g,0.312mmol)起始,在室温下搅拌2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶SNAP柱上纯化(EtOAc至EtOAc:MeOH 70:30),得到标题化合物(0.055g,0.118mmol,38%收率)。MS/ESI⁺468.2 [MH]⁺,Rt 0.57min(方法A)。

[1219] 中间体和化合物W19:3-碘-1-{[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[1221] 与中间体W1类似地制备,从[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]甲醇K28(0.050g,0.22mmol)起始,在室温下搅拌过夜并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至50:50),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.026g,0.055mmol,25% 收率)。MS/ESI⁺469.1 [MH]⁺,Rt 0.61min(方法A)。

[1222] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.71-8.78(m,1H), 8.49(d,J = 8.0Hz,1H), 8.36(s,1H), 8.12-8.17(m,1H), 7.80-7.89(m,1H), 7.66-8.71(m,1H), 7.20-7.26(m,1H), 6.61(dd,J=9.2,4.4 Hz,1H), 6.18-6.24(m,3H), 6.01(br.s.,2H)。

在下表中发现的中间体 W20–34, W35a, W36a, W37–47 和 W49–63 可以按照与化合物 W1 类似的方法, 从以下报道的合适中间体制备。

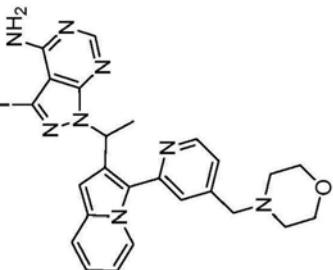
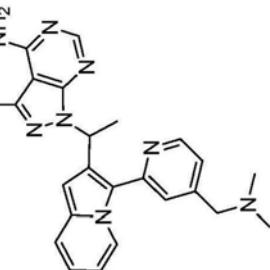
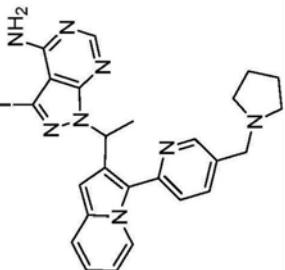
[1223]

| 中间体 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|-----|--|-----|--|
| W20 | 1-{1-[7-氯-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-4-胺 | M22 | MS/ESI ⁺ 516.2 [MH] ⁺ , Rt 1.02min(方法 A) |
| W21 | 3-碘-1-{1-[7-甲基-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-4-胺 | M23 | MS/ESI ⁺ 496.2 [MH] ⁺ , Rt 0.88min(方法 A) |
| W22 | 3-碘-1-{1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-4-胺 | M24 | MS/ESI ⁺ 496.2 [MH] ⁺ , Rt 0.63min(方法 A) |

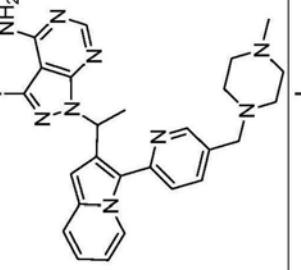
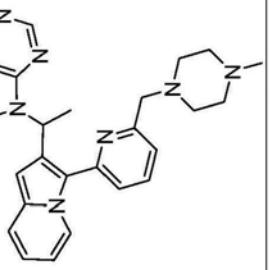
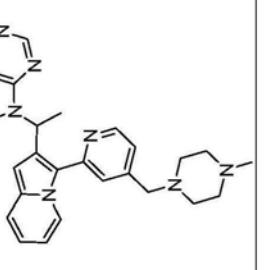
[1224]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| W23 | 3-碘-1-(1-[3-[5-(吗啉-4-基 基) 吡啶-2-基] 呋 喹-2-基] 乙 基)-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘙啶-4- 胺 | | M25 | MS/ESI+ 581. 2 [MH]+, Rt 0. 61min(方法 A) |
| W24 | 1-[1-(3-[5-[(二甲基氨基) 甲基] 吡啶-2-基] 呋 喹-2-基) 乙 基]-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧 啶-4-胺 | | M26 | MS/ESI+ 539. 1 [MH]+, Rt 0. 60min(方法 A) |
| W25 | 3-碘-1-(1-[3-[6-(吗啉-4-基 基) 吡啶-2-基] 呋 喹-2-基] 乙 基)-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘙啶-4- 胺 | | M27 | MS/ESI+ 581. 4 [MH]+, Rt 0. 64min(方法 A) |

[1225]

| | | | | |
|-----|--|---|-----|--|
| W26 | 3-碘-1-(1-[3-[4-(吗啉-4-基 基) 吡啶-2-基] 呋喃-2-基] 乙 基)-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘙啶-4- 胺 |  | M28 | MS/ESI+ 581. 5 [MH]+, Rt 0. 62min(方法 A) |
| W27 | 1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基) 甲基] 吡啶-2-基} 呋喃-2-基] 乙 基]-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧 啶-4-胺 |  | M29 | MS/ESI+ 539. 3 [MH]+, Rt 0. 59min(方法 A) |
| W28 | 3-碘-1-(1-[3-[5-(吡咯烷-1-基 甲基) 吡啶-2-基] 呋喃-2-基] 乙 基)-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘙啶-4- 胺 |  | M30 | MS/ESI+ 565. 2 [MH]+, Rt 0. 61min(方法 A) |

[1226]

| | | | | |
|-----|---|--|-----|---------------------------------------|
| W29 | 3-碘-1-[1-(3-{5-[{(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M31 | MS/ESI+ 594.4 [MH]+, Rt 0.58min(方法 A) |
| W30 | 3-碘-1-[1-(3-{6-[{(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M32 | MS/ESI+ 594.4 [MH]+, Rt 0.61min(方法 A) |
| W31 | 3-碘-1-[1-(3-{4-[{(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M33 | MS/ESI+ 594.3 [MH]+, Rt 0.55min(方法 A) |

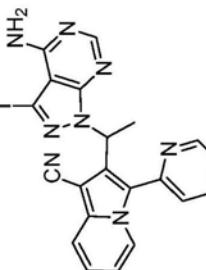
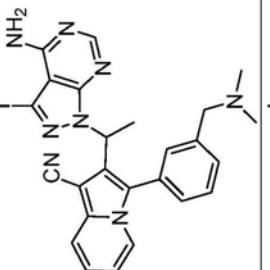
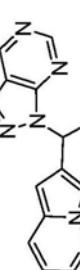
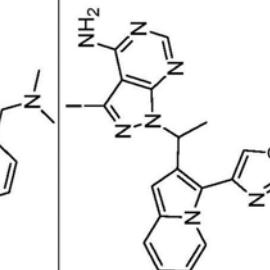
[1227]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| W32 | 3- 碘 -1-[1-(3-{5-[(2,2,3,3, 11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧 杂-7-氯杂-3,11-二硅杂十三烷 -7-基) 甲基] 吡啶-2-基} 吲嗪-2- 基) 乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧 啶-4-胺 | | M34 | MS/ESI+ 827.6 [MH]+, Rt 1.23min(方法 A) |
| W33 | 3-碘-1-(1-{3-[3-(1-甲基吡咯 烷-2-基) 苯基] 吲嗪-2-基} 乙 基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4- 胺 | | M35 | MS/ESI+ 564.4 [MH]+, Rt 0.70min(方法 A) |
| W34 | 3-碘-1-[1-(3-{5-[2-(吗啉-4- 基) 乙氧基] 吡啶-2-基} 吲嗪-2- 基) 乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧 啶-4-胺 | | M36 | MS/ESI+ 611.1 [MH]+, Rt 0.97min(方法 C) |

[1228]

| | | | | |
|------|--|--|-----|--|
| W35a | 3-碘-1-[1-[3-(6-甲氨基)吡啶-3-基]吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-4-胺 | | M37 | MS/ESI+ 512.0 [MH]+, Rt 1.02min(方法 A) |
| W36a | 3-碘-1-{1-[3-(2-甲氨基)吡啶-4-基]吗啉-2-基}乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-4-胺 | | M38 | MS/ESI+ 512.3 [MH]+, Rt 1.03min(方法 A) |
| W37 | 2-[2-(1-{4-氯基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-1-基}乙基)吗啉-3-基]苄腈 | | M39 | MS/ESI+ 506.2 [MH]+, Rt 1.06 和 1.09min(异构体的混合物) (方法 A) |
| W38 | 3-碘-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-羧基)吡啶-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-4-胺 | | M40 | MS/ESI+ 595.2 [MH]+, Rt 0.87min(方法 A) |

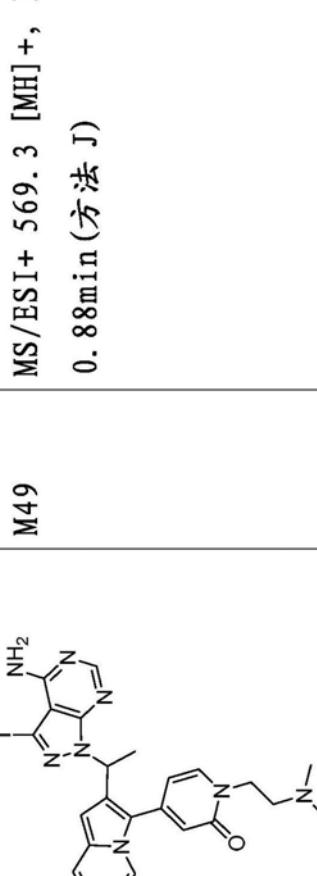
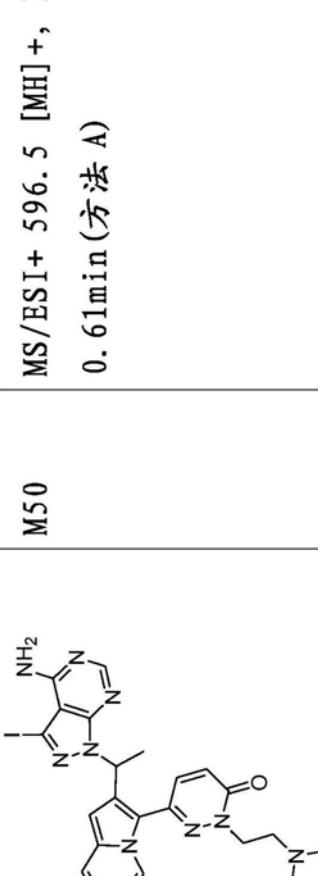
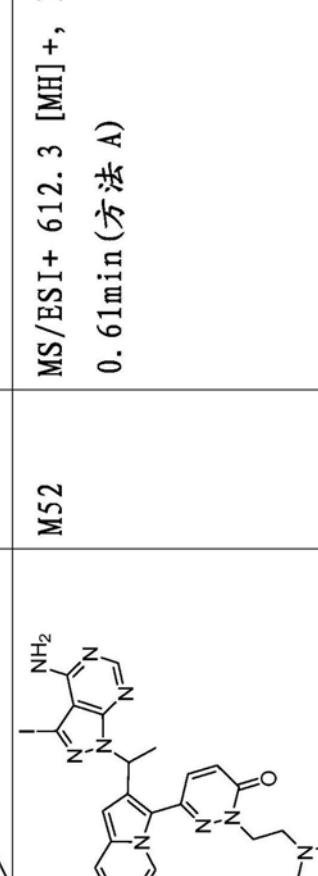
[1229]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---------------------------------------|
| W39 | 2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-3-(吡啶-2-基)吗啉-1-甲腈 |  | M42 | MS/ESI+ 507.1 [MH]+, Rt 0.85min(方法 A) |
| W40 | 2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-3-{3-[二甲基氨基]甲基}吗啉-1-甲腈 |  | M43 | MS/ESI+ 563.2 [MH]+, Rt 0.60min(方法 A) |
| W41 | 1-[1-(7-{3-[二甲基氨基]甲基}苯基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M44 | MS/ESI+ 539.3 [MH]+, Rt 0.59min(方法 A) |
| W42 | 3-碘-1-{1-[3-(1,3-噻唑-4-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M45 | MS/ESI+ 488.1 [MH]+, Rt 0.98min(方法 A) |

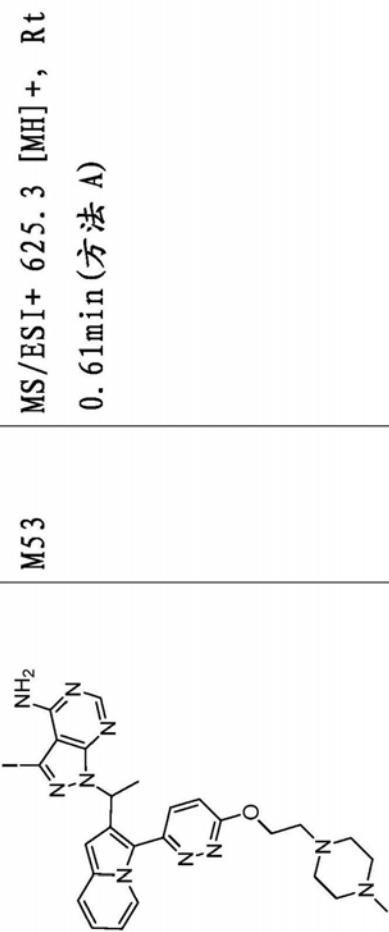
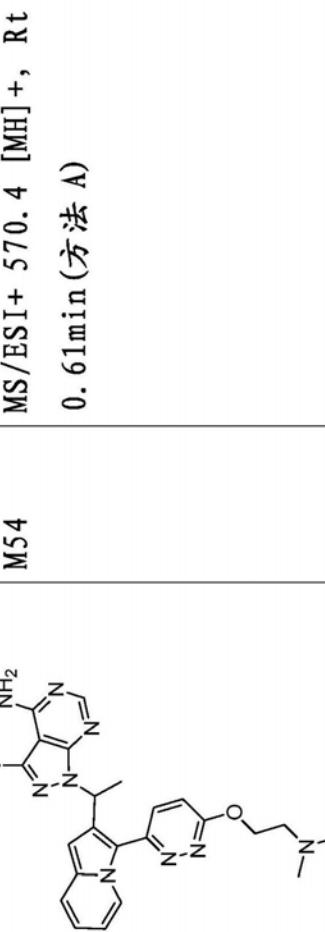
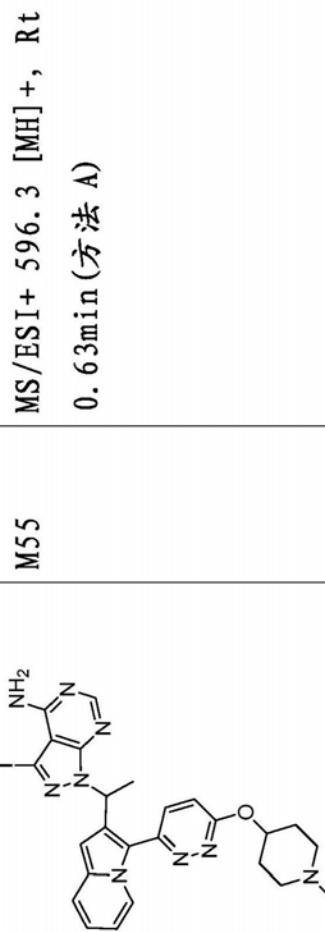
[1230]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| W43 | 3-碘-1-(1-{3-[2-(吗啉-4-基) 基)-1,3-噻唑-4-基] 呋喃-2-基}) 乙基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶 -4-胺 | | M46 | MS/ESI+ 587.2 [MH]+, Rt 0.70min(方法 A) |
| W44 | 1-(1-{3-[3-(二甲氨基) 丙-1-基]-1-基} 呋喃-2-基)-3-碘 -1H-吡唑并[3,4-d] 嘙啶-4-胺 | | M47 | MS/ESI+ 486.1 [MH]+, Rt 1.00min(方法 C) |
| W45 | 1-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑 并[3,4-d] 嘙啶-1-基} 乙基) 呋喃 -3-基]-4-甲基哌嗪-2-酮 | | M48 | MS/ESI+ 517.2 [MH]+, Rt 0.78min(方法 C) |

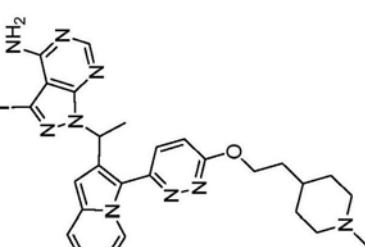
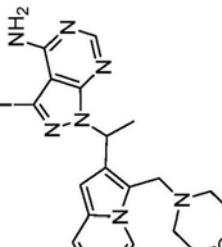
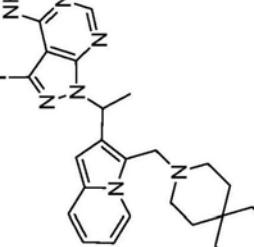
[1231]

| | | | | |
|-----|---|---|-----|--|
| W46 | 4-[2-(1-{4-氯基-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]-1-[2-(二甲氨基)乙基]-1, 2-二氢吡啶-2-酮 |  | M49 | MS/ESI+ 569. 3 [MH]+, Rt 0.88min(方法 J) |
| W47 | 6-[2-(1-{4-氯基-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-2, 3-二氢哒嗪-3-酮 |  | M50 | MS/ESI+ 596. 5 [MH]+, Rt 0.61min(方法 A) |
| W49 | 6-[2-(1-{4-氯基-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2, 3-二氢哒嗪-3-酮 |  | M52 | MS/ESI+ 612. 3 [MH]+, Rt 0.61min(方法 A) |

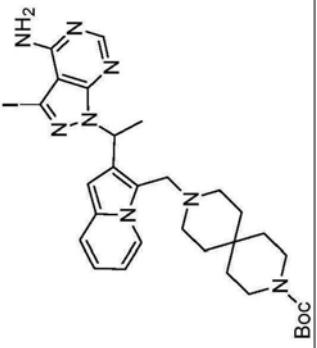
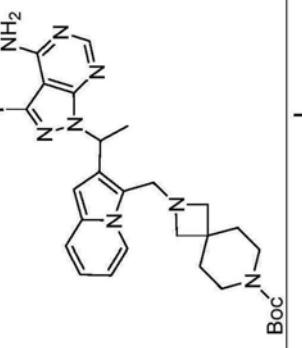
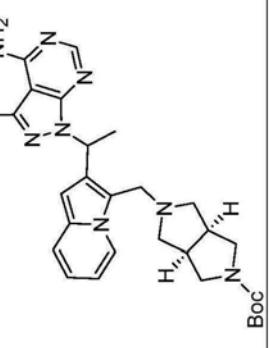
[1232]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|--|
| W50 | 3-碘-1-[1-(3-{6-[2-(4-甲基 嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗 啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并 [3, 4-d]嘧啶-4-胺 |  | M53 | MS/ESI+ 625.3 [MH]+, Rt 0.61min(方法 A) |
| W51 | 1-[1-(3-{6-[2-(二甲基氨基)乙 氧基]哒嗪-3-基}吗啉-2-基)乙 基]-3-碘-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧 啶-4-胺 |  | M54 | MS/ESI+ 570.4 [MH]+, Rt 0.61min(方法 A) |
| W52 | 3-碘-1-[1-(3-{6-[(1-甲基哌啶 -4-基) 氧基] 哒嗪-3-基} 吗啉-2- 基) 乙基]-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧 啶-4-胺) |  | M55 | MS/ESI+ 596.3 [MH]+, Rt 0.63min(方法 A) |

[1233]

| | | | | |
|-----|--|---|-----|--|
| W53 | 3-碘-1-[1-(3-{6-[2-(1-甲基 啶-4-基)乙氧基]哒嗪-3-基}吗 啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M56 | MS/ESI+ 624.4 [MH]+, Rt 0.65min(方法 A) |
| W54 | 3-碘-1-{1-[3-(吗啉-4-基甲基) 吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M57 | MS/ESI+ 504.3 [MH]+, Rt 1.05min(方法 C) |
| W55 | 3-碘-1-{1-[3-(2-甲基-2,9-二 氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基) 吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-胺 |  | M58 | MS/ESI+ 585.3 [MH]+, Rt 1.41min(方法 J) |

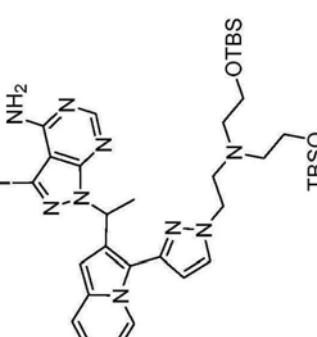
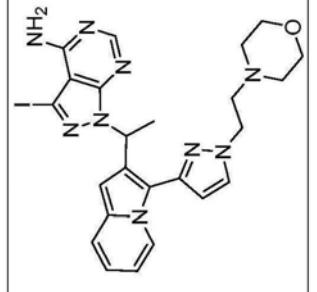
[1234]

| | | | | |
|-----|--|---|-----|--|
| W56 | 9-{{2-[(4-{氨基}-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]甲基}-3,9-二氨基杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯 |  | M59 | MS/ESI+ 671.5 [MH]+, Rt 1.51min(方法 J) |
| W57 | 2-{{2-[(4-{氨基}-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]甲基}-2,7-二氨基杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯 |  | M60 | MS/ESI+ 643.4 [MH]+, Rt 1.36min(方法 J) |
| W58 | (3aR,6aS)-5-{{[2-[(4-{氨基}-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]甲基}-3,9-二氨基杂螺[3.4]癸-2-甲酸叔丁基酯} |  | M61 | MS/ESI+ 629.4 [MH]+, Rt 1.30min(方法 C) |

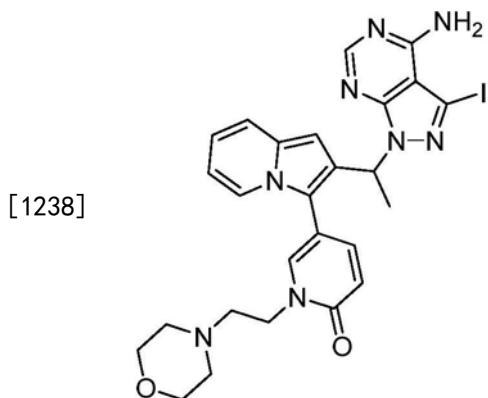
[1235]

| | | | | |
|-----|--|--|-----|---|
| W59 | 2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-1-甲腈 | | M62 | MS/ESI+ 529. 3 [MH]+, Rt 0. 58min(方法 A) |
| W60 | 1-[1-(3-{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 | | M63 | MS/ESI+ 542. 3 [MH]+, Rt 0. 62min(方法 A) |
| W61 | 3-碘-1-[1-(3-{1-[2-(4-甲基吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 | | M64 | MS/ESI+ 597. 4 [MH]+, Rt 0. 63min(方法 A) |

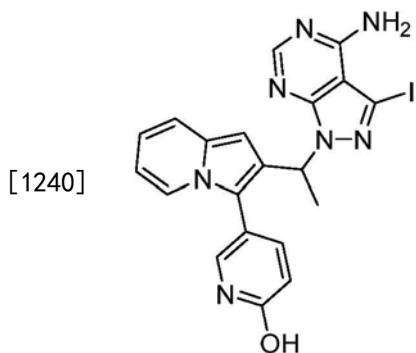
[1236]

| | | | | |
|-----|--|---|-----|--|
| W62 | 3- -1-[1-(3-{1-[2-(2,2,3,3,11,1 1,12,12-八甲基-4,10-二氧杂 -7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7- 基)乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉 -2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺 |  | M65 | MS/ESI+ 830.6 [MH]+, Rt 1.21min(方法 A) |
| W63 | 3-碘-1-[1-(3-{1-[2-(吗啉-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基}吗啉-2-基) 乙基]-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺 |  | M66 | MS/ESI+ 584.5 [MH]+, Rt 0.66min(方法 A) |

[1237] 中间体W35:5-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吗啉-3-基]-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮



[1239] 步骤1:5-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吲嗪-3-基]吡啶-2-醇W35b

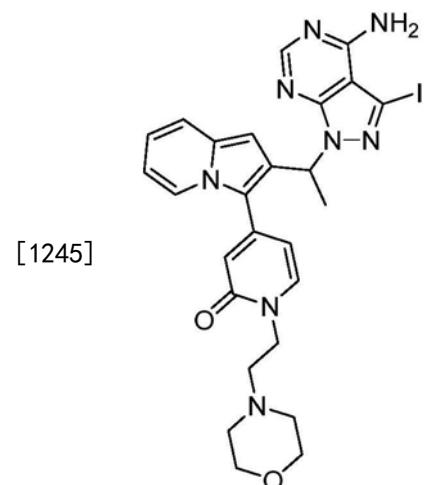


[1241] 将碘三甲基硅烷(0.583mL, 4.1mmol)添加至3-碘-1-[1-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吲嗪-2-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W35a(0.210g, 0.41mmol)在干乙腈(8.3mL)中的溶液中，并将所得混合物在50℃下加热3h。然后，在该温度下，添加MeOH(8.3mL)并搅拌另外的15分钟。在冷却至室温后，将混合物用DCM稀释并用Na₂S₂O₅水溶液洗涤，然后用盐水然后。将有机相在减压下浓缩并将残余物通过快速色谱法在SNAP C18柱上纯化(H₂O:MeCN=95:5+0.1%HCOOH至H₂O:MeCN=50:50+0.1%HCOOH)，得到标题化合物，为黄色固体(0.144g, 0.28mmol, 68%收率)。MS/ESI⁺498.3[MH]⁺, Rt 0.79min(方法A)。

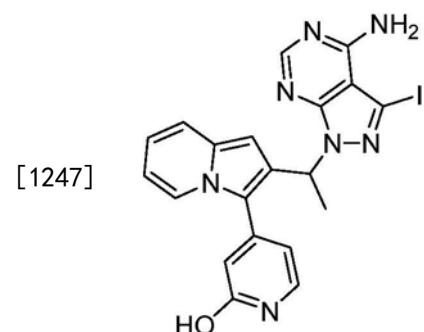
[1242] 步骤2:5-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吲嗪-3-基]-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮W35

[1243] 向5-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吲嗪-3-基]吡啶-2-醇W35b(0.144g, 0.28mmol)在丙酮(2.5mL)中的溶液中，添加K₂CO₃(0.178g, 1.28mmol)和4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(0.155g, 0.83mmol)并将所得混合物加热至60℃过夜。添加水并将混合物用DCM/MeOH 4/1萃取；将合并的有机层浓缩并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5)，得到标题化合物，为透明的半固体(0.069g)。MS/ESI⁺611.4[MH]⁺, Rt 0.62min(方法A)。

[1244] 中间体W36:4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吲嗪-3-基]-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮



[1246] 步骤1:4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]呡啶-2-醇W36b

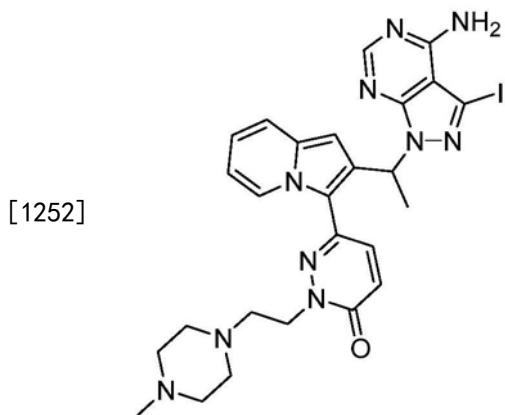


[1248] 与中间体W35b类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W36a(1.27g)起始,并在60℃下3h,得到粗标题化合物,为棕色固体(1.09g, 2.19mmol),将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺ 498.3[MH]⁺, Rt 0.77min(方法A)。

[1249] 步骤2:4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢呡啶-2-酮W36

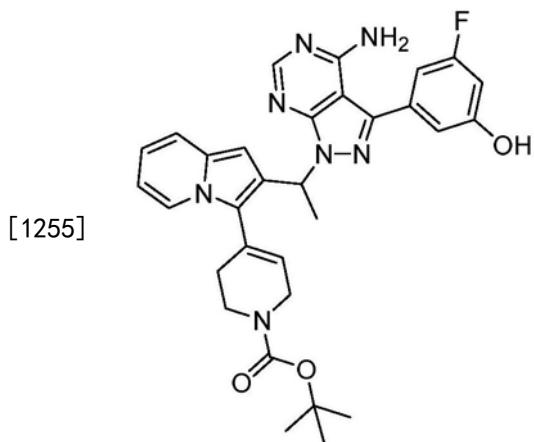
[1250] 与中间体W35步骤2类似地制备,从4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]呡啶-2-醇W36b(1.09g, 2.19mmol)和4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(1.21g, 6.52mmol)起始,并通过快速色谱法在SNAP C18柱上纯化(从H₂O:MeCN=95:5和0.1%HCOOH至H₂O:MeCN=50:50和0.1%HCOOH)。将乙腈蒸发,将含水残余物用碳酸氢钠中和并用DCM和MeOH 4:1的混合物萃取。将有机层蒸发,得到标题化合物,为透明半固体(0.380g, 0.62mmol, 28%收率)。MS/ESI⁺ 611.3[MH]⁺, Rt 0.61min(方法A)。

[1251] 中间体W48:6-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮



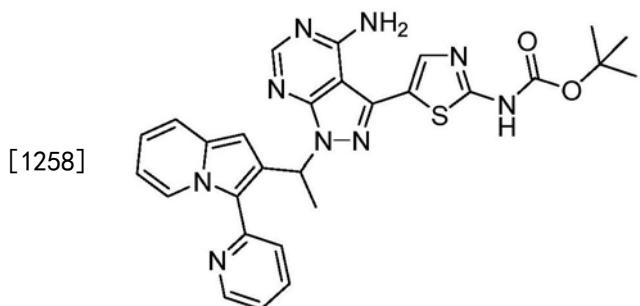
[1253] 在室温下向6-[2-(1-羟基乙基) 呋嗪-3-基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-2,3-二氢哒嗪-3-酮M51 (24mg), 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺(16.4mg, 0.094mmol) 和 PPh₃ (28.1mg, 0.10mmol) 在干 THF (1mL) 中的混合物中, 逐滴添加DIAD (0.01mL, 0.05mmol) 并将反应 搅拌30min。在室温下逐滴添加额外的DIAD (0.01mL, 0.05mmol) 并将 反应在室温下搅拌30min。那时之后, 添加PPh₃ (10mg, 0.038mmol), 随后添加DIAD (0.01mL, 0.05mmol) 并将混合物在室温下搅拌另外的 30min。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage 硅胶-NH柱上 纯化 (DCM至DCM:MeOH=98:2), 得到标题化合物 (24.5mg), 将其未经 任何进一步纯化而用于下一步。MS/ESI⁺625.4 [MH]⁺, Rt 0.60min (方 法A)。

[1254] 中间体X:4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯



[1256] 将粗4-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基} 乙基) 呋嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯W14 (0.19mmol), (3- 氟-5-羟基苯基) 硼酸 (0.032g, 0.209mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (0.010g, 0.0095mmol) DME (7.7mL), 乙醇 (1.37mL) 和饱和碳酸钠水溶液 (2.60mL) 的混合物在80℃下加热4h。将混合物分配在水和DCM之间, 将水相用 DCM萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂在减 压下除去并将残余物通过快速色谱法在5g硅胶-NH柱上纯化 (DCM至 DCM:MeOH=94:6), 得到标题化合物, 为浅黄色油状物 (0.021g, 0.037mmol)。MS/ESI⁺570.5 [MH]⁺, Rt 1.17min (方法A)。

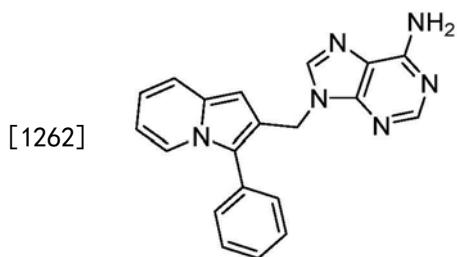
[1257] 中间体Y:N-[5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙 基}-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁基 酯



[1259] 将3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.070g, 0.145mmol), 4-(三丁基甲锡烷基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.142g, 0.291mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.017g, 0.0145mmol) 和氯化锂 (6.15mg, 0.145mmol) 在二噁烷中 (1.5mL) 的混合物用 N_2 吹扫并在100℃下加热3h。将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH= 95:5), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.060g, 0.108mmol, 75% 收率)。MS/ESI $^+$ 554.4 [MH] $^+$, Rt=0.97min (方法A)。

[1260] 化合物的制备

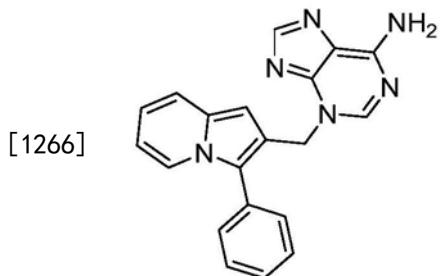
[1261] 实施例1:9-[(3-苯基吲哚-2-基) 甲基]-9H-嘌呤-6-胺



[1263] 在室温下向 (3-苯基吲哚-2-基) 甲醇K1 (0.100g, 0.449mmol), 腺嘌呤 (0.073g, 0.537mmol) 和 PPh_3 (0.153g, 0.584mmol) 在干THF (8mL) 中的混合物中, 逐滴添加DIAD (0.106mL, 0.537mmol) 在THF中 (1mL) 中的溶液并将反应搅拌1h。添加额外的 PPh_3 (0.059g, 0.225mmol) 和 DIAD (0.026mL, 0.135mmol) 并将搅拌继续40min。将溶剂在减压下除去, 将残余物溶于DCM并过滤。将滤液蒸发至干并通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH 28g SNAP 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=98:2)。收集含有不同异构体的两个级分。蒸发第一洗脱级分, 得到残余物, 将其用 Et_2O 研磨。将所得的固体 (0.040g) 进一步通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc=10:90), 得到标题化合物, 为米色固体 (0.032g)。MS/ESI $^+$ 341.2 [MH] $^+$, Rt= 0.76min (LC/MS方法A)。

[1264] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17 (br.s, 2H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H)。

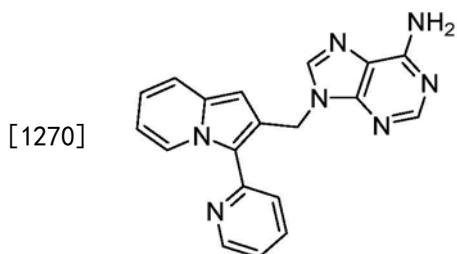
[1265] 实施例2:3-[(3-苯基吲哚-2-基) 甲基]-3H-嘌呤-6-胺



[1267] 将从实施例1中所述的反应获得的第二洗脱级分浓缩，并通过反相半制备型MDAP在酸性条件下进一步纯化(方法E)，随后蒸发并用DCM萃取，用饱和NaHCO₃水溶液洗涤，得到标题化合物，为灰白色固体。MS/ESI⁺341.1 [MH]⁺, Rt=0.63min (LC/MS方法A)。

[1268] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76-7.95 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.51-6.58 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.57 (s, 2H)。

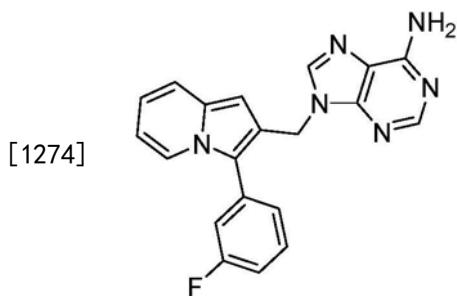
[1269] 实施例3:9-{[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]甲基}-9H-嘌呤-6-胺



[1271] 在室温下向乙基[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]甲醇K2 (0.150, 0.669mmol), 腺嘌呤 (0.117g, 0.869mmol) 和PPh₃ (0.263g, 1.00mmol) 在于THF (12mL) 中的混合物中，逐滴添加 DIAD (0.171mL, 0.869mmol) 在THF中 (1mL) 中的溶液并将反应搅拌2h。将反应混合物过滤并将滤液在减压下蒸发。将残余物通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP 柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至100% EtOAc)，得到标题化合物，为白色固体 (0.065g)。MS/ESI⁺ 342.1 [MH]⁺, Rt=0.51min (方法A)。

[1272] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (td, 1H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.61 (s, 2H)。

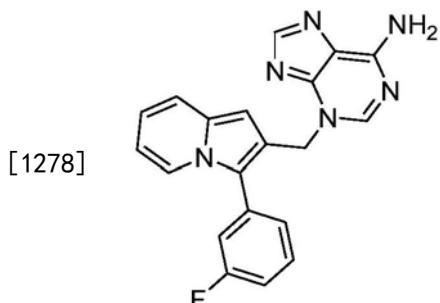
[1273] 实施例4:9-{[3-(3-氟苯基)呡嗪-2-基]甲基}-9H-嘌呤-6-胺



[1275] 与实施例3类似地制备，从[3-(3-氟苯基)呡嗪-2-基]甲醇 K3 (0.165g, 0.684mmol) 起始，并通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至100% EtOAc)；得到第一洗脱异构体，为灰白色固体 (0.047g)。MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.79min (方法A)。

[1276] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.55-6.63 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)。

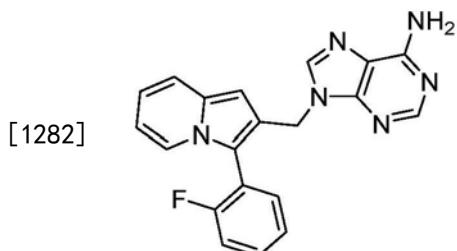
[1277] 实施例5:3- {[3-(3-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -3H- 嘌呤-6- 胺



[1279] 从实施例4中描述的反应中获得, 为次要异构体, 并通过反相半 制备型MDAP在碱性条件下纯化(方法F), 得到灰白色固体。MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt=0.89min (方法C)。

[1280] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.78-7.96 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (td, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.58 (s, 2H)。

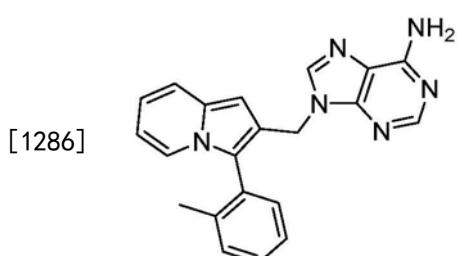
[1281] 实施例6:9- {[3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H- 嘌呤-6- 胺



[1283] 与化合物实施例3类似地制备, 从[3-(2-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲醇 K4 (0.150g, 0.622mmol) 起始, 并通过快速色谱法在硅胶-NH上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至100% EtOAc), 随后用Et₂O研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.050g)。MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt = 0.80min (方法 B)。

[1284] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.36 (s, 2H)。

[1285] 实施例7:9- {[3-(2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H- 嘌呤-6- 胺

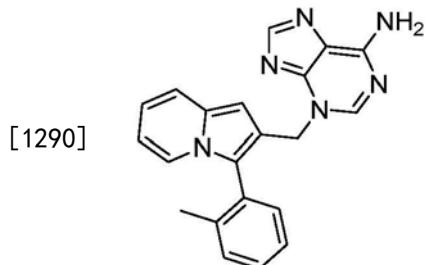


[1287] 与实施例3类似地制备, 从[3-(2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲醇 K5 (0.150g, 0.632mmol) 起始。将粗品混合物通过反相半制备型MDAP 在酸性条件下(方法E) 纯化。将收集的含有主要产物(在反相UPLC条件下较慢的化合物) 的级分在减压下浓缩, 用饱和

NaHCO_3 水溶液碱化 并用DCM萃取。将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂蒸发。并将残余物通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage 11g SNAP柱上进一步纯化(环己烷:EtOAc=90:10至10:90),得到标题化合物,为白色固体(0.044g)。MS/ESI⁺355.2[MH]⁺,Rt=0.82min(方法A)。

[1288] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18-5.29 (m, 2H), 1.88 (s, 3H)。

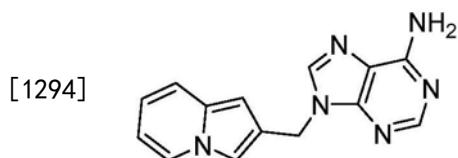
[1289] 实施例8:3- {[3-(2-甲基苯基)呡嗪-2-基]甲基}-3H-嘌呤-6-胺



[1291] 从实施例7中所述的纯化中获得,为少量异构体(在反相UPLC条件下更快的化合物)。将收集的级分在减压下浓缩,用饱和 NaHCO_3 碱化并用DCM萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage柱上进一步纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物,为白色固体(0.021g)。MS/ESI⁺355.2[MH]⁺,Rt= 0.65min(方法A)。

[1292] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.83 (br.s., 2H), 7.71 (s, 1H), 7.32-7.50 (m, 6H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.51-6.57 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 1.89 (s, 3H)。

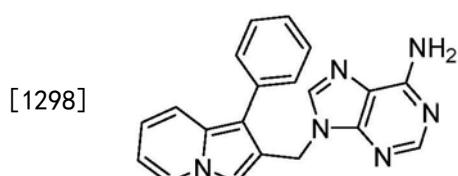
[1293] 实施例9:9- (呡嗪-2-基甲基)-9H-嘌呤-6-胺



[1295] 与实施例3类似地制备,从呡嗪-2-基甲醇K23 (0.150g, 1.02mmol) 起始,并通过快速色谱法在硅胶-NH 28g Biotage SNAP柱上纯化(DCM 至DCM:MeOH=95:5),随后通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP 柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至100%EtOAc)。在碱性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化(方法G),得到标题混合物,为白色固体(0.011g)。MS/ESI⁺265.1[MH]⁺,Rt=0.68min(方法C)。

[1296] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (br.s, 2H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.36 (s, 2H)。

[1297] 实施例10:9- [(1-苯基呡嗪-2-基)甲基]-9H-嘌呤-6-胺

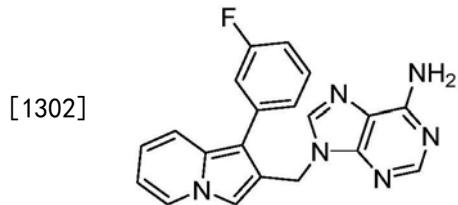


[1299] 在室温下向(1-苯基呡嗪-2-基)甲醇K24 (0.050g, 0.22mmol),腺嘌呤 (0.0356g,

0.29mmol) 和 PPh_3 (0.075g, 0.286mmol) 在干 THF (4.5mL) 中的混合物中, 逐滴添加 DIAD (0.052mL, 0.26mmol) 在 THF (1mL) 中的 溶液, 并将反应在 50°C 下搅拌 48h。将溶剂除去并将残余物通过快速 色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (环己烷至环己烷:EtOAc = 96:4)。通过反相半制备 MDAP 在酸性条件下 (方法A) 进一步纯化, 随 后用 DCM 萃取, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 得到标题化合物, 为浅黄 色固体 (0.003g)。MS/ESI⁺341.1 [MH]⁺, Rt = 0.75min (方法A)。

[1300] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.22 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 5H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.54-6.59 (m, 1H), 5.52 (s, 2H)。

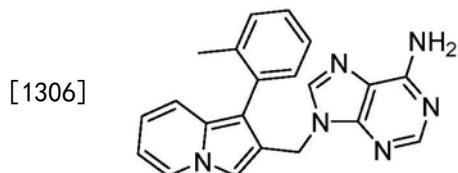
[1301] 实施例11:9- {[1- (3-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺



[1303] 与实施例10类似地制备, 从 [1- (3-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲醇 K25 (0.165g, 0.68mmol) 起始, 并通过快速色谱法在硅胶-NH 25g Biotage 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH= 98:2)。通过快速色谱法在硅胶 -NH Biotage SNAP 柱进一步纯化 (环己烷:EtOAc=30:70至 100% EtOAc) , 得到标题化合物 (0.015g)。MS/ESI⁺359.1 [MH]⁺, Rt = 0.79min (方法A)。

[1304] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.23 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.19 (br.s, 2H), 7.11 (td, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 5.52 (s, 2H)。

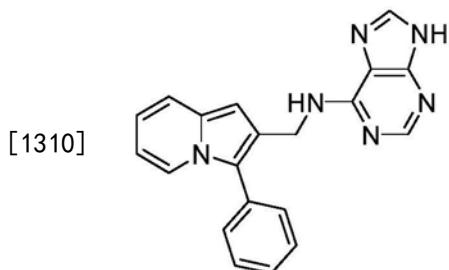
[1305] 实施例12:9- {[1- (2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺



[1307] 与实施例10类似地制备, 从 [1- (2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲醇 K26 (0.085g, 0.36mmol) 起始, 并通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH 10g SNAP 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH = 97:3)。通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱进一步纯化 (环己烷:EtOAc=30:70 至100% EtOAc) , 得到标题化合物 (0.007g)。MS/ESI⁺355.2 [MH]⁺, Rt = 0.77min (方法A)。

[1308] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.24 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 5.19-5.34 (m, 2H), 1.99 (s, 3H)。

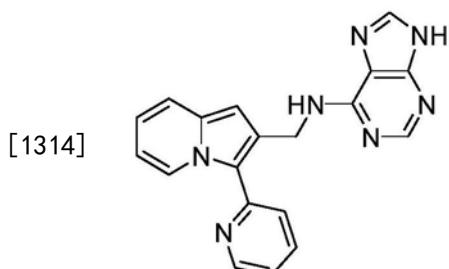
[1309] 实施例13:N- [(3-苯基呋嗪-2-基) 甲基] -9H-嘌呤-6-胺



[1311] 向(3-苯基呡噪-2-基)甲胺P1(0.070g,0.315mmol)在t-BuOH(4mL)中的溶液中,添加6-溴嘌呤(0.063g,0.315mmol),随后添加DIPEA(0.110mL,0.630mmol)并将所得混合物加热至回流1h。将溶剂在减压下除去并将粗品分配在DCM/MeOH≈3/1和水之间;将有机相用硫酸钠干燥,将溶剂在真空下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.067g)。MS/ESI⁺341.1 [MH]⁺,Rt=0.76min(方法A)。

[1312] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.06-13.46(m,1H), 8.15-8.18(m,1H), 8.08-8.10(m,1H), 8.04(d,1H), 7.77-7.98(m,1H), 7.59-7.64(m,2H), 7.53-7.59(m,2H), 7.37-7.46(m,2H), 6.67-6.71(m,1H), 6.48-6.54(m,2H), 4.63-4.88(m,2H)。

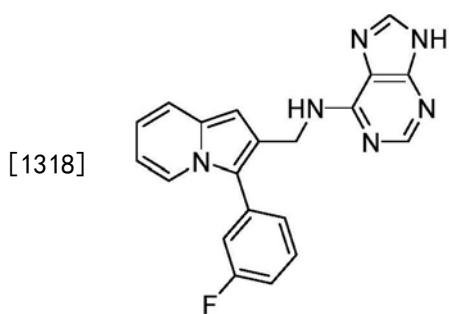
[1313] 实施例14:N- {[3-(吡啶-2-基)呡噪-2-基]甲基}-9H-嘌呤-6-胺



[1315] 与实施例13类似地制备,从[3-(吡啶-2-基)呡噪-2-基]甲胺 P2(0.103g,0.461mmol)起始,加热至回流5h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=90:10),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.110g)。MS/ESI⁺342.2 [MH]⁺,Rt=0.56min(方法B)。

[1316] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.81(br.s.,1H), 9.04(d,1H), 8.73-8.78(m,1H), 8.18(s,1H), 8.12(s,1H), 8.06(br.s.,1H), 7.95(td,1H), 7.78(d,1H), 7.46(d,1H), 7.30-7.38(m,1H), 6.79-6.86(m,1H), 6.60-6.67(m,1H), 6.54(s,1H), 4.97(br.s.,2H)。

[1317] 实施例15:N- {[3-(3-氟苯基)呡噪-2-基]甲基}-9H-嘌呤-6-胺

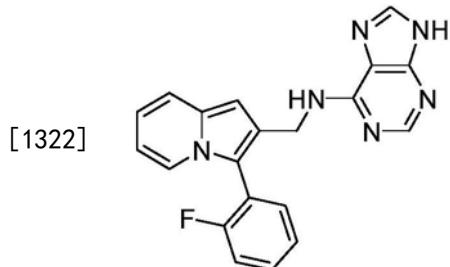


[1319] 与实施例13类似地制备,从[3-(3-氟苯基)呡噪-2-基]甲胺 P3(0.100g,0.416mmol)起始,加热至回流4h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM

至DCM:MeOH=95:5),得到标题 化合物,为浅黄色固体(0.087g)。MS/ESI⁺359.2 [MH]⁺,Rt=0.85min(方法B)。

[1320] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.80 (br.s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 7.96 (br.s., 1H), 7.50-7.66 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 6.69-6.77 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 4.79 (br.s., 2H)。

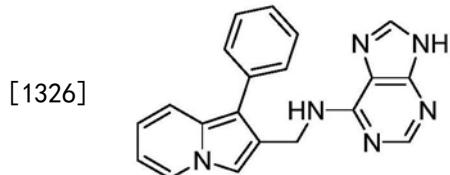
[1321] 实施例16:N- {[3- (2-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺



[1323] 与实施例13类似地制备,从[3- (2-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲胺 P4 (0.115g, 0.476mmol) 起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题 化合物,为灰白色固体(0.115g)。MS/ESI⁺359.1 [MH]⁺,Rt=0.77min(方法A)。

[1324] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br.s., 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (br.s., 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 6.72-7.79 (m, 1H), 6.52-6.61 (m, 2H), 4.73 (br.s., 2H)。

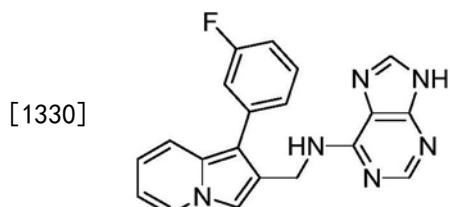
[1325] 实施例17:N- [(1-苯基呫嗪-2-基) 甲基] -9H-嘌呤-6-胺



[1327] 与实施例13类似地制备,从(1-苯基呫嗪-2-基) 甲胺P6 (0.050g, 0.224mmol) 起始,加热至回流6h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=94:6),得到标题化合物,为浅黄色 固体(0.030g)。MS/ESI⁺341.1 [MH]⁺,Rt=0.77min(方法A)。

[1328] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.85 (br.s., 1H), 8.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (br.s., 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.86 (br.s., 2H)。

[1329] 实施例18:N- {[1- (3-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺

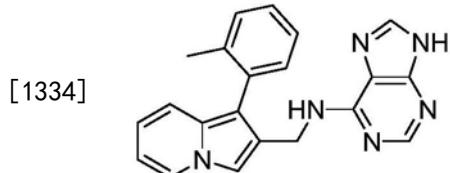


[1331] 与实施例13类似地制备,从[1- (3-氟苯基) 呋嗪-2-基] 甲胺 P7 (0.074g, 0.31mmol) 起始,加热至回流3h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM

至DCM:MeOH=97:3),得到标题 化合物,为灰白色固体(0.044g)。MS/ESI⁺359.1 [MH]⁺,Rt=0.82min(方法A)。

[1332] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.92 (br.s., 1H), 7.93-8.37 (m, 4H), 7.41-7.57 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 1H), 6.70-6.81 (m, 1H), 6.50-6.61 (m, 1H), 4.74-4.97 (m, 2H)。

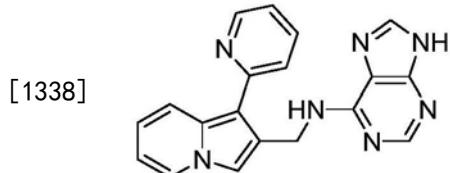
[1333] 实施例19:N- {[1- (2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺



[1335] 与实施例13类似地制备,从[1- (2-甲基苯基) 呋嗪-2-基] 甲胺 P8 (0.047g, 0.20mmol) 起始,加热至回流5h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题 化合物,为灰白色固体,为异构体的混合物(0.040g)。MS/ESI⁺355.2 [MH]⁺,Rt=0.96min(方法C)。

[1336] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.91-12.94 (m, 1H), 8.02-8.30 (m, 3H), 7.74-7.89 (m, 1H), 7.46-7.71 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H), 6.83-6.94 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 4.45-4.72 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 3H)。

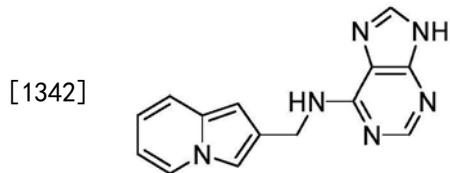
[1337] 实施例20:N- {[1- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲基} -9H-嘌呤-6-胺



[1339] 与实施例13类似地制备,从[1- (吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲胺 P9 (0.044g, 0.20mmol) 起始,加热至回流6h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题 化合物,为浅棕色固体(0.025g)。MS/ESI⁺342.1 [MH]⁺,Rt=0.43min(方法A)。

[1340] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.97 (br.s., 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03-8.41 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56 (br.s., 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 5.00 (br.s., 2H)。

[1341] 实施例21:N- (呡嗪-2-基甲基) -9H-嘌呤-6-胺

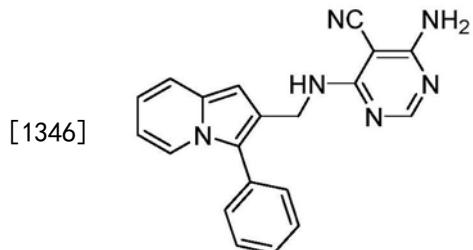


[1343] 与实施例13类似地制备,从呡嗪-2-基甲胺P10 (0.065g, 0.44mmol) 起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱 上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2),得到标题化合物,为灰白色固体 (0.057g)。MS/ESI⁺264.9 [MH]⁺,Rt=0.66min(方法C)。

[1344] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br.s., 1H), 8.14-8.28 (m, 2H), 8.11 (s,

1H) , 7.94 (br.s., 1H) , 7.46 (s, 1H) , 7.31 (d, 1H) , 6.58-6.66 (m, 1H) , 6.41-6.49 (m, 1H) , 6.35 (s, 1H) , 4.77 (br.s., 2H)。

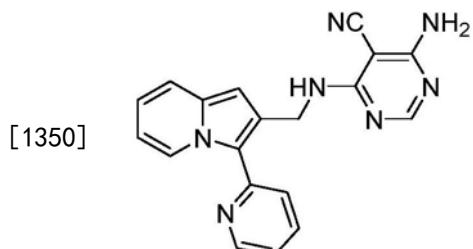
[1345] 实施例22:4-氨基-6-{{(3-苯基吲哚-2-基)甲基}氨基}嘧啶-5-甲腈



[1347] 向 (3-苯基吲哚-2-基) 甲胺P1 (0.076g, 0.342mmol) 在 t-BuOH (4mL) 中的溶液中, 添加4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈 (0.053g, 0.342mmol), 随后添加DIPEA (0.119mL, 0.742mmol) 并将所得混合物加热至回流1h。将溶剂除去并将粗品分配在DCM和水之间; 将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=90:10至60:40), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (0.065g)。MS/ESI⁺341.1 [MH]⁺, Rt=0.99min (方法A)。

[1348] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.01-8.05 (m, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.76 (t, 1H) , 7.53-7.61 (m, 4H) , 7.40-7.48 (m, 2H) , 7.21 (br.s., 2H) , 6.67-6.75 (m, 1H) , 6.49-6.55 (m, 1H) , 6.47 (s, 1H) , 4.63 (d, 2H)。

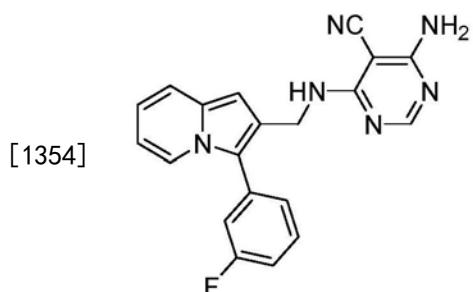
[1349] 实施例23:4-氨基-6-({[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1351] 与实施例22类似地制备, 从 [3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基] 甲胺 P2 (0.097g, 0.434mmol) 起始, 加热至回流2h并通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题 化合物, 为浅黄色固体 (0.120g)。MS/ESI⁺342.2 [MH]⁺, Rt = 0.58min (方法A)。

[1352] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (d, 1H) , 8.71-8.78 (m, 1H) , 7.98-8.06 (m, 2H) , 7.95 (td, 1H) , 7.72 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.32-7.37 (m, 1H) , 7.25 (br.s., 2H) , 6.81-6.87 (m, 1H) , 6.61-6.67 (m, 1H) , 6.48 (s, 1H) , 4.79 (d, 2H)。

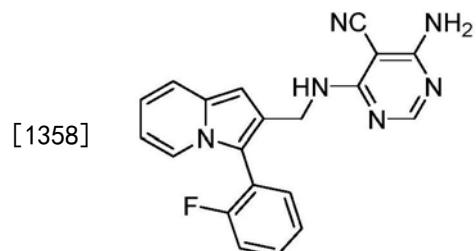
[1353] 实施例24:4-氨基-6-({[3-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1355] 与实施例22类似地制备,从[3-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲胺 P3(0.101g,0.421mmol)起始,加热至回流1h并通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至60:40),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.100g)。MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺,Rt = 1.01min(方法B)。

[1356] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.22 (br.s., 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.64 (d, 2H)。

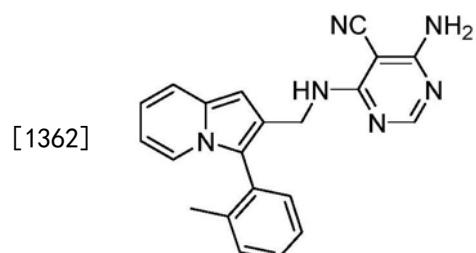
[1357] 实施例25:4-氨基-6-({[3-(2-氟苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1359] 与实施例22类似地制备,从[3-(2-氟苯基)吲哚-2-基]甲胺 P4(0.130g,0.541mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2),得到标题化合物,为灰白色固体(0.140g)。MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺,Rt = 0.98min(方法A)。

[1360] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.20 (br.s., 2H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.51-4.65 (m, 2H)。

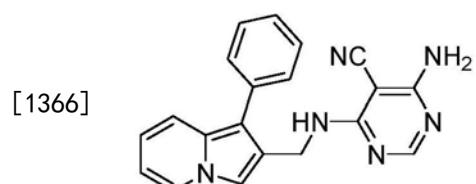
[1361] 实施例26:4-氨基-6-({[3-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1363] 与实施例22类似地制备,从[3-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲胺 P5(0.129g,0.546mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物,为灰白色固体(0.132g)。MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺,Rt = 1.05min(方法A)。

[1364] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.17 (br.s., 2H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.45-6.52 (m, 2H), 4.42-4.55 (m, 2H), 1.97 (s, 3H)。

[1365] 实施例27:4-氨基-6-{[(1-苯基吲哚-2-基)甲基]氨基}嘧啶-5-甲腈



[1367] 与实施例22类似地制备,从(1-苯基吲哚-2-基)甲胺P6(0.050g, 0.224mmol)起始,加热至回流1h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=70:30至50:50),得到标题化合物,为灰白色固体(0.037g)。MS/ESI⁺341.2[MH]⁺,Rt=0.99min(方法A)。

[1368] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.27(d,1H), 8.00(s,1H), 7.79(t,1H), 7.44-7.49(m,5H), 7.39-7.43(m,1H), 7.19-7.33(m,3H), 6.68-6.74(m,1H), 6.51-6.56(m,1H), 4.72(d,2H)。

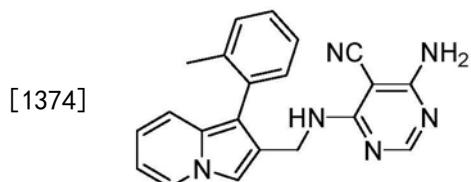
[1369] 实施例28:4-氨基-6-({[1-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1371] 与实施例22类似地制备,从[1-(3-氟苯基)吲哚-2-基]甲胺 P7(0.055g, 0.23mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=99.5:0.5),得到 标题化合物,为灰白色固体(0.033g)。MS/ESI⁺359.1[MH]⁺,Rt 1.02min(方法A)。

[1372] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.30(d,1H), 8.01(s,1H), 7.81(t,1H), 7.43-7.53(m,3H), 7.26-7.34(m,2H), 7.24(br.s., 2H), 7.07-7.15(m,1H), 6.74-6.80(m,1H), 6.55-6.61(m,1H), 4.73(d,2H)。

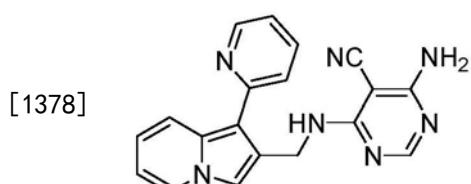
[1373] 实施例29:4-氨基-6-({[1-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1375] 与实施例22类似地制备,从[1-(2-甲基苯基)吲哚-2-基]甲胺 P8(0.046g, 0.19mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至50:50),得到标 题化合物,为灰白色固体(0.024g)。MS/ESI⁺355.2[MH]⁺,Rt 0.96min(方法C)。

[1376] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.23-8.29(m,1H), 7.96(s, 1H), 7.59(t,1H), 7.49(s,1H), 7.33(d,1H), 7.22-7.30(m,3H), 7.19(br.s.,2H), 6.87(d,1H), 6.60-6.67(m,1H), 6.48-6.54(m, 1H), 4.48(d,2H), 2.10(s,3H)。

[1377] 实施例30:4-氨基-6-({[1-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲基}氨基)嘧啶-5-甲腈

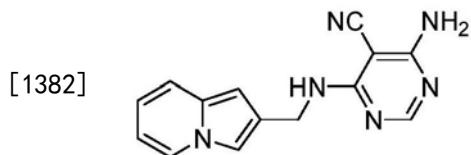


[1379] 与实施例22类似地制备,从[1-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]甲胺 P9(0.044g, 0.20mmol)起始,加热至回流1h并通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己

烷:EtOAc=70:30至40:60),得到标题化合物,为浅棕色固体(0.0416g)。MS/ESI⁺342.1 [MH]⁺,Rt 0.49min(方法A)。

[1380] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.71 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 4.80 (d, 2H)。

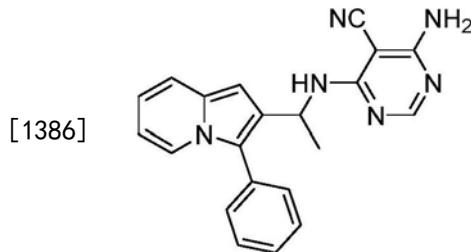
[1381] 实施例31:4-氨基-6-[(吗啉-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲腈



[1383] 与实施例22类似地制备,从吗啉-2-基甲胺P10(0.065g,0.44mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=99.9:0.1),得到标题化合物,为灰白色固体(0.040g)。MS/ESI⁺265.1 [MH]⁺,Rt 0.78min(方法C)。

[1384] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.21 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (br.s., 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.62 (d, 2H)。

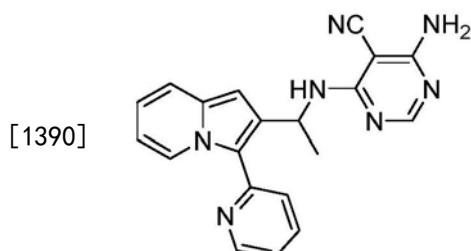
[1385] 实施例32:4-氨基-6-{{[1-(3-苯基吗啉-2-基)乙基]氨基}嘧啶-5-甲腈



[1387] 与实施例22类似地制备,从1-(3-苯基吗啉-2-基)乙-1-胺Q1(0.041g,0.174mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10至60:40)。通过用Et₂O研磨进一步纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.035g)。MS/ESI⁺355.2 [MH]⁺,Rt 1.05min(方法A)。

[1388] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.88-7.94 (m, 2H), 7.39-7.58 (m, 6H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (br.s., 2H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.47-6.55 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)。

[1389] 实施例33:4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}氨基) 嘧啶-5-甲腈

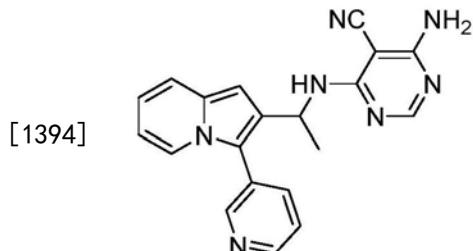


[1391] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙-1-胺Q2(0.050g,0.211mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至30:70),得到标题化合物,为黄色固体(0.049g)。MS/ESI⁺365.1 [MH]⁺,

Rt 0.64min (方法A)。

[1392] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.79 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 5.68-5.79 (m, 1H), 1.39 (d, 3H)。

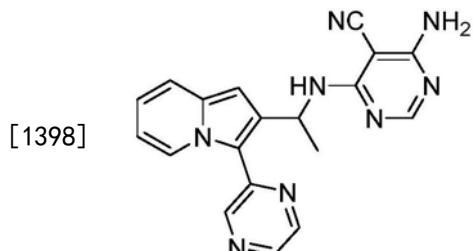
[1393] 实施例34:4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-3-基)呫嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1395] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(吡啶-3-基)呫嗪-2-基]乙-1-胺Q3(0.062g)起始,加热至回流3h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM:EtOAc=80:20至30:70),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.045g)。MS/ESI⁺356.1 [MH]⁺,Rt 0.66min (方法A)。

[1396] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.50-6.57 (m, 1H), 5.39-5.49 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)。

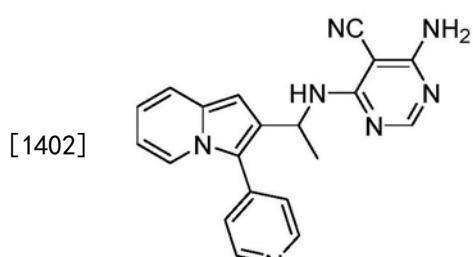
[1397] 实施例35:4-氨基-6-({1-[3-(吡嗪-2-基)呫嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1399] 与实施例22类似地制备,从粗1-[3-(吡嗪-2-基)呫嗪-2-基]乙-1-胺Q4(0.114mmol)起始,加热至回流4h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=30:70),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.024g)。MS/ESI⁺357.1 [MH]⁺,Rt 0.81min (方法A)。

[1400] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93 (d, 1H), 8.73-8.80 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.20 (br. s., 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 5.69-5.78 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

[1401] 实施例36:4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-4-基)呫嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈

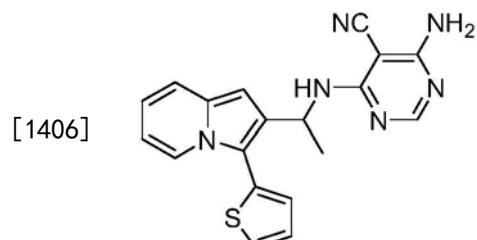


[1403] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(吡啶-4-基)呫嗪-2-基]乙-1-胺Q10(0.062g,

0.261mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM:EtOAc = 80:20至30:70),随后用Et₂O研磨,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.036g)。MS/ESI⁺ 356.1 [MH]⁺,Rt 0.52min(方法A)。

[1404] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65-6.72 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.15 (br.s., 2H), 6.74-6.83 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 1H), 5.48-5.61 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)。

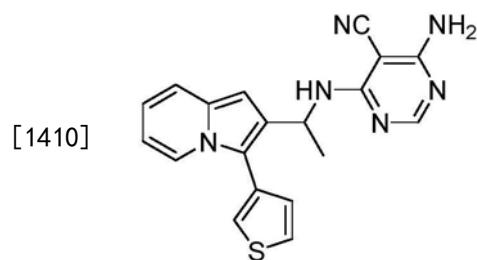
[1405] 实施例37:4-氨基-6-({1-[3-(噻吩-2-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1407] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(噻吩-2-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q11(0.058g)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc = 80:20)。通过反相半制备性MDAP 在酸性条件下(方法A)进一步纯化,随后溶解在DCM并用饱和NaHCO₃洗涤,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.020g)。MS/ESI⁺ 361.1 [MH]⁺, Rt 1.04min(方法A)。

[1408] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.97-8.03 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.15 (br.s., 2H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55-6.61 (m, 1H), 5.49-5.59 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。

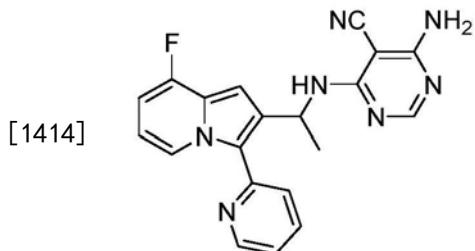
[1409] 实施例38:4-氨基-6-({1-[3-(噻吩-3-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1411] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(噻吩-3-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q12(0.061g)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在11g Biotage 硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc = 80:20)。在酸性条件下通过 反相半制备型MDAP进一步纯化(方法E),随后溶解在DCM中并用饱和 NaHCO₃洗涤,得到标题化合物,为浅绿色固体(0.030g)。MS/ESI⁺ 361.1 [MH]⁺, Rt 1.04min(方法A)。

[1412] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (br.s., 2H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.51-6.56 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)。

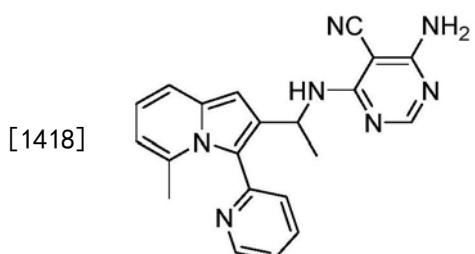
[1413] 实施例39:4-氨基-6-({1-[8-氟-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1415] 与实施例22类似地制备,从1-[8-氟-3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙-1-胺Q5(0.084g,0.33mmol)起始,加热至回流1h并通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2);通过快速色谱法在10g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=60:40至40:60),得到标题化合物(0.052g)。MS/ESI⁺374.2[MH]⁺,Rt 0.76min(方法A)。

[1416] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.80(m,1H),8.48(d,1H),7.92-8.03(m,3H),7.81(d,1H),7.38-7.44(m,1H),7.23(br.s.,2H),6.91(s,1H),6.68-6.75(m,1H),6.57-6.64(m,1H),5.69-5.76(m,1H),1.42(d,3H)。

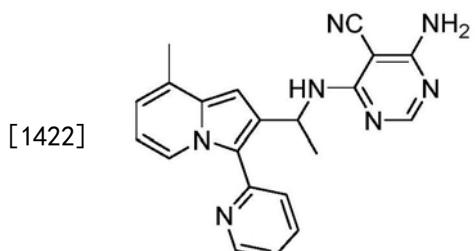
[1417] 实施例40:4-氨基-6-(1-[5-甲基-3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙基)氨基嘧啶-5-甲腈



[1419] 与实施例22类似地制备,从1-[5-甲基-3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙-1-胺Q13(0.045g,0.18mmol)起始,加热至回流2h并通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=80:20至50:50),得到标题化合物,为浅白色固体(0.036g)。MS/ESI⁺370.1 [MH]⁺,Rt 0.91min(方法C)。

[1420] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.55-8.74(m,1H),7.50-8.02(m,4H),7.02-7.48(m,4H),6.64-6.77(m,2H),6.40(d,1H),5.31-5.43(m,1H),1.95(s,3H),1.10-1.40(m,3H)。

[1421] 实施例41:4-氨基-6-(1-[8-甲基-3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙基)氨基嘧啶-5-甲腈

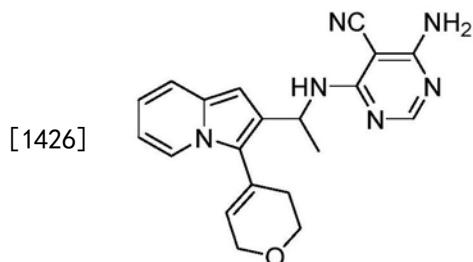


[1423] 与实施例22类似地制备,从1-[8-甲基-3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙-1-胺Q14(0.050g,0.20mmol)起始,加热至回流1h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2);通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上进一步

纯化(环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.019g)。MS/ESI⁺ 370.2 [MH]⁺,Rt 0.70min(方法A)。

[1424] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.79 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.22 (br.s., 2H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 5.68-5.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, 3H)。

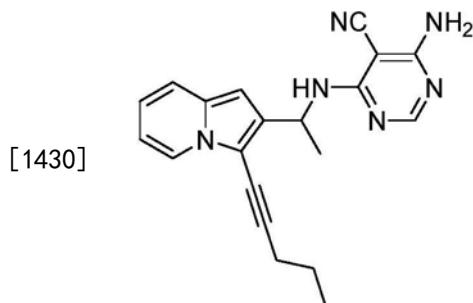
[1425] 实施例42:4-氨基-6-({1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1427] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q6(0.033g,0.13mmol)起始,加热至回流3h并通过 快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=90:10 至50:50),随后在碱性条件下通过反相半-制备型MDAP纯化(方法F), 得到标题化合物,为白色固体(0.0055g)。MS/ESI⁺361.2 [MH]⁺,Rt 0.92min(方法C)。

[1428] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (br.s., 2H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.46-6.56 (m, 2H), 5.91 (br.s., 1H), 5.53-5.63 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H), 1.50 (d, 3H)。

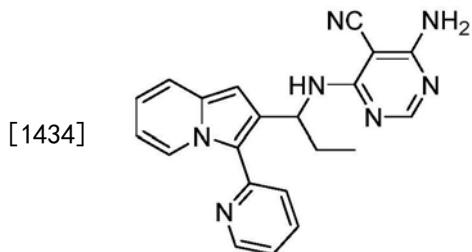
[1429] 实施例43:4-氨基-6-({1-[3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1431] 与实施例22类似地制备,从粗1-[3-(戊-1-炔-1-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q8(0.20mmol)和4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈(0.031g,0.20mmol) 起始,加热至回流3h并在碱性条件下通过反相半-制备型MDAP纯化(方法F),得到标题化合物,为白色固体(0.030g)。MS/ESI⁺345.3 [MH]⁺,Rt 1.18min(方法C)。

[1432] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (br.s., 2H), 6.77-6.85 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 5H), 1.02 (t, 3H)。

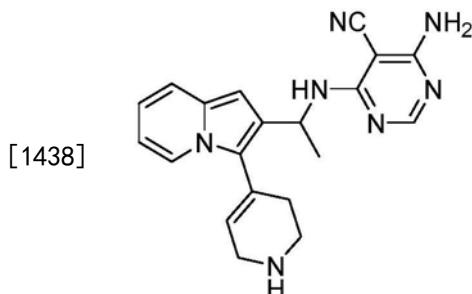
[1433] 实施例44:4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]丙基}氨基) 嘧啶-5-甲腈



[1435] 与实施例22类似地制备,从1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]丙-1-胺Q15(0.102g,0.40mmol)起始,加热至回流3h并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(Cy:AcOEt=8:2至Cy:AcOEt=1:1),得到所述化合物,为黄色固体(0.0463g)。MS/ESI⁺370.2[MH]⁺,Rt 0.73min(方法A)。

[1436] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.76-8.80 (m,1H), 8.62 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.20 (br.s., 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.59-6.66 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H), 0.71 (t, 3H)。

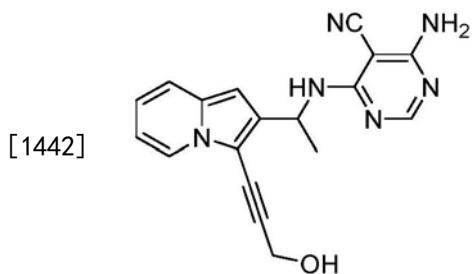
[1437] 实施例45:4-氨基-6-({1-[3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吗啉-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1439] 在0℃下向4-(2-{1-[(6-氨基-5-氨基嘧啶-4-基)氨基]乙基}吗啉-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯U1(0.045g,0.098mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中,缓慢添加三氟乙酸(0.045mL,0.59mmol)并将反应在室温下搅拌1h。将混合物分配在DCM和饱和NaHCO₃水溶液之间并将水相用DCM萃取;将合并的有机层用盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH柱上纯化(环己烷至环己烷AcOEt=50:50),随后通过反相快速色谱法在C18柱上纯化(H₂O:CH₃CN=95:5至70:30,具有0.1%HCOOH),得到标题化合物,为棕色固体(0.0067g)。MS/ESI⁺360.3[MH]⁺,Rt 0.53min(方法A)。

[1440] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (s,1H), 7.85 (d,1H), 7.36 (d,1H), 7.08-7.27 (m,3H), 6.59-6.67 (m,1H), 6.47-6.53 (m, 2H), 5.85 (br.s.,1H), 5.51-5.62 (m,1H), 3.26-3.41 (m,2H), 2.84-2.98 (m,2H), 2.16 (br.s.,2H), 1.49 (d,3H)。

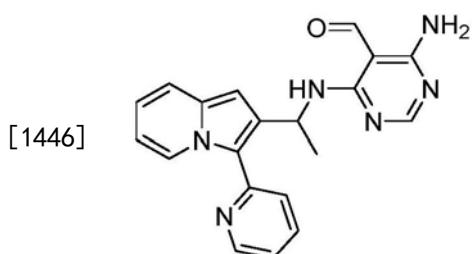
[1441] 实施例46:4-氨基-6-({1-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吗啉-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈



[1443] 向4-氨基-6-({1-[3-(3-([三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基)丙-1-炔-1-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲腈U2 (0.062g, 0.13mmol) 在 THF中 (0.65mL) 的溶液中, 添加氟化四丁基铵1M的THF (0.14mL, 0.14mmol) 溶液, 将所得混合物在室温下搅拌30min, 然后用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。将混合物用DCM萃取并将合并的有机层干燥、过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷:EtOAc=100:0至0:100), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.017g)。MS/ESI⁺333.2[MH]⁺, Rt 0.83min (方法C)。

[1444] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (br. s., 2H), 6.81-6.89 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.60-5.72 (m, 1H), 5.33 (t, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 1.54 (d, 3H)。

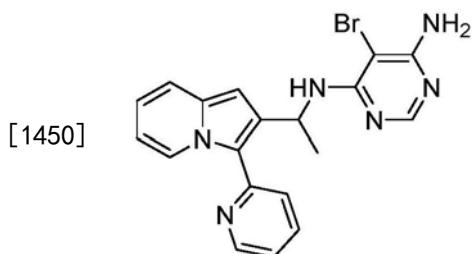
[1445] 实施例47:4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}氨基) 嘧啶-5-甲醛



[1447] 向1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q2 (0.150g, 0.63mmol) 在 t-BuOH (6.7mL) 中的溶液中, 添加4-氨基-6-氯-5-嘧啶甲醛 (0.100g, 0.63mmol), 随后添加DIPEA (0.219mL, 1.26mmol) 并将所得混合物加热至回流2h。将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=99:1), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.106g)。MS/ESI⁺359.1[MH]⁺, Rt 0.61min (方法A)。

[1448] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.01 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.69-8.79 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 7.46-7.75 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 5.68-5.77 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

[1449] 实施例48:5-溴-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}嘧啶-4,6-二胺

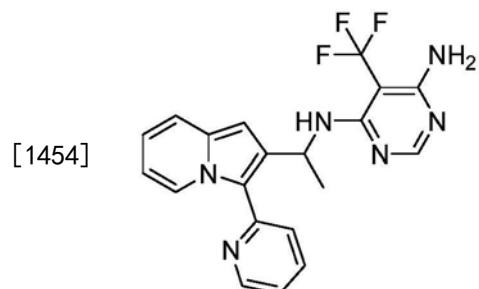


[1451] 与实施例47类似地制备, 从1-[3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙-1-胺Q2 (0.171g, 0.72mmol) 和5-溴-6-氯嘧啶-4-胺 (0.150g, 0.72mmol) 起始, 加热至回流6天并通过快速色

谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=99.5:0.5) ,随后通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=90:10至80:20) , 得到标题化合物,为白色固体(0.144g)。MS/ESI⁺408.9-410.9 [MH]⁺,Rt 0.63min(方法A)。

[1452] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73-7.77 (m, 1H) , 8.67 (d, 1H) , 7.92 (td, 1H) , 7.82 (s, 1H) , 7.74 (d, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.32-7.37 (m, 1H) , 6.77-6.86 (m, 2H) , 6.68 (s, 1H) , 6.57-6.64 (m, 1H) , 6.43 (br.s., 2H) , 5.58-5.68 (m, 1H) , 1.40 (d, 3H) 。

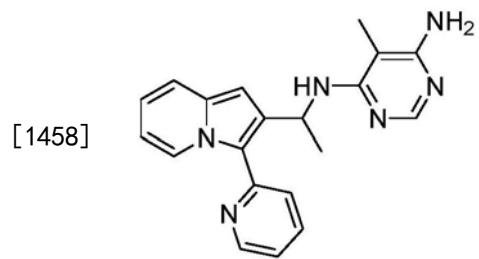
[1453] 实施例49:4-N- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙基} -5- (三氟甲 基) 噻啶-4,6-二胺



[1455] 与实施例47类似地制备,从1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙-1- 胺Q2 (0.036g, 0.15mmol) 和6-氯-5- (三氟甲基) 噻啶-4-胺(根据专利 W02011/146882中所报道的方法来制备) (0.030g, 0.15mmol) 起始,加 热至回流10h并通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (环己烷:EtOAc=70:30) 。通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上 进一步纯化 (DCM至DCM:MeOH=99:1) ,得到标题化合物 (0.007g) 。 MS/ESI⁺399.2 [MH]⁺,Rt 0.74min (方法A) 。

[1456] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64-8.73 (m, 2H) , 7.90-7.96 (m, 2H) , 7.74 (d, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 7.33-7.39 (m, 1H) , 7.01-7.07 (m, 1H) , 6.80-6.86 (m, 1H) , 6.69 (br.s., 2H) , 6.59-6.66 (m, 2H) , 5.76-5.85 (m, 1H) , 1.37 (d, 3H) 。

[1457] 实施例50:5-甲基-4-N- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙基} 噻 喹-4,6-二胺



[1459] 向1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙-1- 胺Q2 (0.100g, 0.42mmol) 在t-BuOH (4.5mL) 中的溶液中,添加6-氯-5-甲基噻啶-4-胺 (0.060g, 0.42mmol) ,随后添加DIPEA (0.146mL, 0.84mmol) 并将所得混合物加 热至回流24h。经48h添加额外的1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙-1- 胺Q2 (0.100g, 0.42mmol) 加热至回流。将溶剂除去并将粗品溶于 n-BuOH (4.5mL) ;添加DIPEA (0.146mL, 0.84mmol) 并将反应加热至 130℃10天。

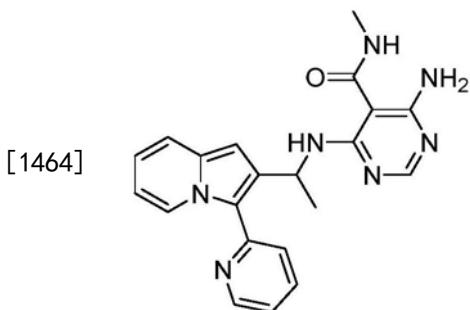
[1460] 进行额外的实验:向1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基]乙-1- 胺 Q2 (0.059g, 0.25mmol) 在n-BuOH (2.7mL) 中的溶液中,添加6-氯-5- 甲基噻啶-4-胺 (0.036g, 0.25mmol) ,随后添加DIPEA (0.087mL, 0.50mmol) 并将所得混合物在MW辐射下在120℃加热2h并在150℃加 热2h。然后将混合物在热条件下在130℃加热24h。经10天添加额外 的1-

[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-胺Q2(0.059g,0.25mmol),在130℃下继续加热。

[1461] 将两个反应混合物合并,将溶剂除去并将粗品分配在DCM/MeOH≈4/1和水之间。将有机相用硫酸钠干燥,将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(环己烷:EtOAc=50:50至40:60);通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上进行两次进一步纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2),得到标题化合物,为深黄色固体(0.0207g)。MS/ESI⁺345.2[MH]⁺,Rt 0.56min(方法A)。

[1462] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.78(d,1H),8.69-8.74(m,1H),7.80-7.92(m,2H),7.77(s,1H),7.46(d,1H),7.27-7.35(m,1H),6.76-6.83(m,1H),6.67(s,1H),6.54-6.61(m,1H),6.24-6.33(m,1H),5.85(br.s.,2H),5.60-5.70(m,1H),1.80(s,3H),1.41(d,3H)。

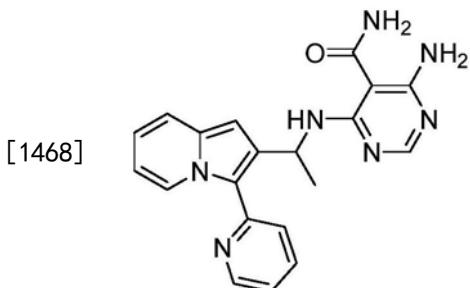
[1463] 实施例51:4-氨基-N-甲基-6-(1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[1465] 向1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-胺Q2(0.040g,0.172mmol)和粗4-氨基-6-氯-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺AA4(0.173mmol)在t-BuOH(3mL)中的混悬液中,添加DIPEA(0.090mL,0.516mmol)并将所得混合物在100℃下加热过夜。添加额外的DIPEA(0.090mL,0.516mmol)并将混合物在相同温度下搅拌100h。将溶剂除去并将粗品分配在DCM和水之间。将有机相用硫酸钠干燥,将溶剂在减压下除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM:EtOAc=80:20至100%EtOAc),得到标题化合物,为棕色无定形固体(0.010g)。MS/ESI⁺ 388.3[MH]⁺,Rt 0.55min(方法A)。

[1466] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.79(d,1H),8.74(d,1H),7.80-7.97(m,3H),7.74(d,1H),7.64(d,1H),7.53(d,1H),7.32-7.37(m,1H),6.81-6.89(m,1H),6.57-6.68(m,2H),6.43(s,2H),5.52-5.62(m,1H),2.70(d,3H),1.45(d,3H)。

[1467] 实施例52:4-氨基-6-(1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺

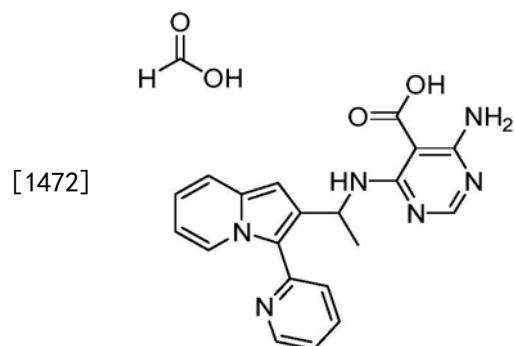


[1469] 向1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙-1-胺Q2(0.034g,0.144mmol)在t-BuOH(1.6mL)中的溶液中,添加粗4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲酰胺AA5(包含一些4-氨基-6-氯嘧啶-

5-甲酸(0.144mmol),随后添加 DIPEA (0.050mL, 0.29mmol) 并将所得混合物加热至回流4h。将溶剂除去并将粗品分配在DCM/MeOH≈4/1和水之间。将有机相用硫酸钠干燥, 将溶剂在减压下除去并将粗品在酸性条件下通过反相半制备型MDAP 纯化(方法E), 得到两个级分。第一洗脱级分得到标题化合物, 为黄 色固体(0.0055g)。MS/ESI⁺374.1 [MH]⁺, Rt 0.50min (方法A)。

[1470] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.86-7.97 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.51-6.60 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。

[1471] 实施例53:4-氨基-6-(1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基)氨基 嘧啶-5-甲酸甲酸盐

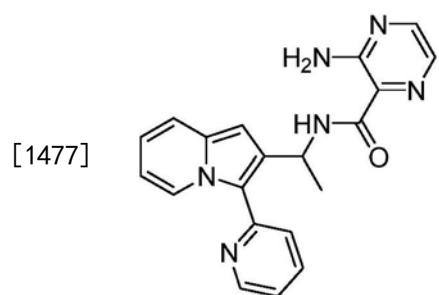


[1473] 将在实施例52中描述的反应混合物的酸性条件(方法E)下通过半 制备型MDAP纯化而洗脱的第二级分蒸发至干, 得到标题化合物, 为棕 色固体(0.0035g)。MS/ESI⁺375.1 [MH]⁺, Rt 0.63min (方法A)。

[1474] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.27 (br.s, 1H), 9.98 (br.s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 2H), 7.36 (br.s, 2H), 5.52-5.68 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)。

[1475] 存在~31%mol的甲酸。

[1476] 实施例54:3-氨基-N-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}吡嗪-2-甲酰胺

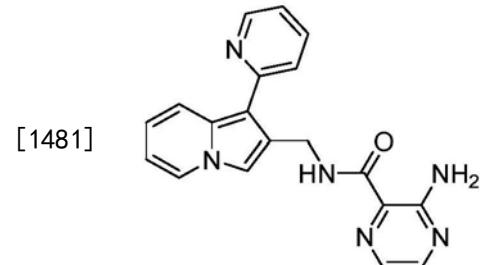


[1478] 3-氨基-2-吡嗪甲酸(0.032g, 0.232mmol), HOBt (0.037g) 和EDC HC1 (0.053g, 0.274mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌20min。添加DIPEA (0.055mL, 0.316mmol, 随后添加1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙-1-胺Q2 (0.050g, 0.211mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液并将 反应在室温下搅拌1h。将混合物分配在DCM和水之间并将水相用DCM 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将粗品通过快速 色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc= 80:20)。将所得材料用戊烷处理, 蒸发并用Et₂O 研磨, 得到标题化合 物, 为淡黄色固体(0.037g)。MS/ESI⁺359.1 [MH]⁺, Rt 0.81min (方 法

A)。

[1479] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (d, 1H), 8.70-8.78 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.39-7.62 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 5.42-5.53 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

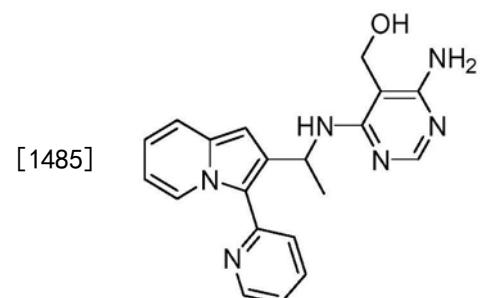
[1480] 实施例55:3-氨基-N- {[1-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲基} 呋嗪-2- 甲酰胺



[1482] 与实施例54类似地制备,从[1-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲胺 P9 (0.086g, 0.385mmol) 起始,并通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(环己烷至环己烷:EtOAc=50:50),得到标题化合物,为淡黄色固体(0.079g)。MS/ESI⁺345.1 [MH]⁺,Rt 0.54min(方法A)。

[1483] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.60 (t, 1H), 8.65-8.71 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.79-7.93 (m, 3H), 7.33-7.74 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 4.73 (d, 2H)。

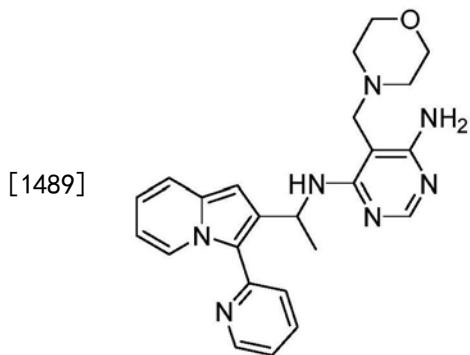
[1484] 实施例56:[4-氨基-6- ({1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙基} 氨 基) 嘧啶-5-基] 甲醇



[1486] 在0℃下向实施例47的4-氨基-6- ({1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙基} 氨基) 嘙啶-5-甲醛(0.031g) 在MeOH(0.44mL) 中的溶液中,添 加NaBH₄(0.005g, 0.13mmol) 并将混合物搅拌1h。将溶剂在减压下除 去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM 至DCM:MeOH=97:3),得到标题化合物,为白色泡沫状固体(0.021g)。MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺,Rt 0.81min(方法A)。

[1487] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (d, 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 7.90 (td, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.55-5.65 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)。

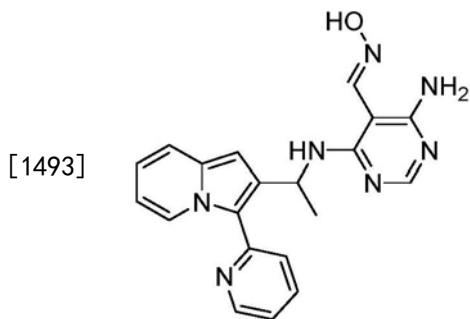
[1488] 实施例57:5-(吗啉-4-基甲基)-4-N- {1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2- 基]乙基} 嘙啶-4,6-二胺



[1490] 向实施例47的4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲醛(0.065g)在DCM(4mL)中的混悬液中,添加吗啉(0.024mL,0.272mL),随后添加催化量的乙酸($\text{pH} \approx 6$)并将所得的溶液在室温下搅拌20分钟。添加 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0.077g,0.363mmol)并将反应在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤;将有机相用硫酸钠干燥并将溶剂除去。将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM:EtOAc=70:30至100%EtOAc),随后通过快速色谱法在硅胶-NH柱上纯化(DCM:MeOH=99:1)。通过制备型TLC在硅胶NH上进一步纯化(DCM:MeOH=97:3),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.007g)。MS/ESI⁺430.1[MH]⁺,Rt 0.95min(方法C)。

[1491] ^1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.16 (br.s., 2H), 5.43-5.60 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.22-2.42 (m, 4H), 1.47 (d, 3H)。

[1492] 实施例58:5-[1E)-(羟基亚氨基)甲基]-4-N-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}嘧啶-4,6-二胺

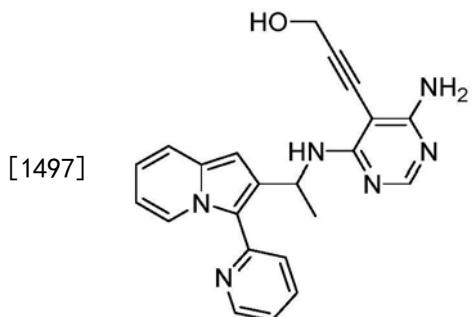


[1494] 向实施例47的4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-甲醛(0.050g)在EtOH(2mL)中的溶液中,添加吡啶(0.013mL,0.156mmol),随后添加羟胺盐酸盐(0.011g,0.156mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将粗品分配在DCM和水之间。将有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥,将溶剂在减压下除去,将残余物溶于CH₃CN并在真空下干燥,得到标题化合物,为黄色固体(0.024g)。MS/ESI⁺374.2 [MH]⁺,Rt 0.57min(方法A)。

[1495] ^1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.96 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 6.57-6.66 (m, 2H), 5.69 (t, 1H), 1.50 (d, 3H)。

[1496] 实施例59:3-[4-氨基-6-({1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}氨基)嘧啶-5-

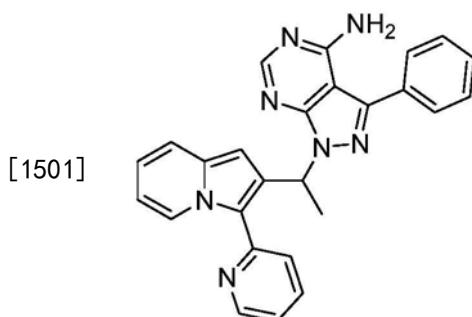
基]丙-2-炔-1-醇



[1498] 向4-N- {1- [3- (吡啶-2-基) 呋喃-2-基] 乙基} -5- (3- {[三(丙-2-基) 甲硅烷基] 氧基} 丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4,6-二胺V (0.057g, 0.10mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中, 添加氟化四丁基铵1M的THF溶液 (0.110mL, 0.110mmol) 并将所得混合物在室温搅拌30分钟。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并用DCM萃取; 将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH并装入SCX柱 (2g), 用MeOH洗涤。将产物用1M NH₃在MeOH中的溶液洗脱并在减压下除去挥发物。将残余物通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM 至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.022g)。MS/ESI⁺ 385.3 [MH]⁺, Rt 0.56min (方法A)。

[1499] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73-8.77 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.58-6.72 (m, 3H), 6.42 (br.s., 2H), 5.59-5.71 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 4.36 (d, 2H), 1.39 (d, 3H)。

[1500] 实施例60:3-苯基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

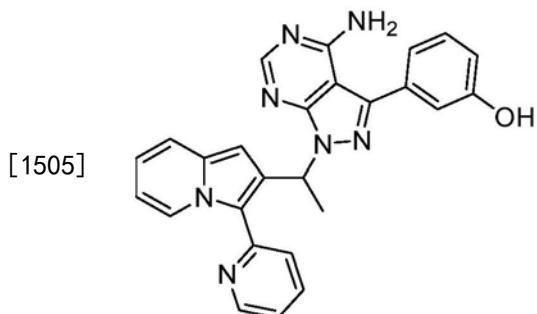


[1502] 将3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.030g,0.062mmol),苯基硼酸(8.4mg,0.062mmol)和Pd(PPh_3)₄(3.6mg,0.0031mmol)在DME(4.5mL)中的混合物,乙醇(0.65mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(1.2mL)在80℃下搅拌过夜。将混合物用水淬灭并用DCM萃取;将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=90:10),得到标题化合物(8.0mg)。MS/ESI⁺ 432.3[MH^+]⁺,Rt 0.86min(方法A)。

[1503] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.70-8.74 (m, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.73-6.82 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 6.09-7.13 (m, 2H), 1.92 (d, 3H)。

[1504] 实施例61:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-2-基)丙酸。

d] 噻啶-3-基) 苯酚

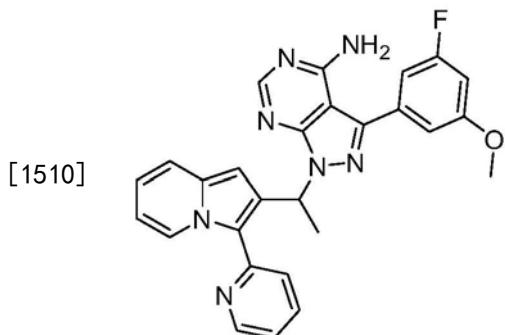


[1506] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-胺W2(0.030g,0.063mmol),3-羟基苯基硼酸(9.5mg,0.068mmol)和Pd(PPh_3)₄(3.6mg,0.0031mmol)在DME(6.2mL)中的混合物,EtOH(0.93mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(1.76mL)起始,在80℃下加热2h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM:MeOH=99:1至95:5),得到标题化合物(0.010g)。MS/ESI⁺432.3[MH]⁺,Rt 0.86min(方法A)。

[1507] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.73(s,1H),8.71-8.75(m,1H),8.64(d,1H),8.18(s,1H),7.93(td,1H),7.76(d,1H),7.50(d,1H),7.31-7.40(m,2H),7.06-7.11(m,2H),6.86-6.90(m,1H),

[1508] 6.78-6.84(m,1H),6.69(s,1H),6.57-6.62(m,1H),6.49(q,1H),5.70-7.45(m,2H),1.92(d,3H)。

[1509] 实施例62:3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-胺

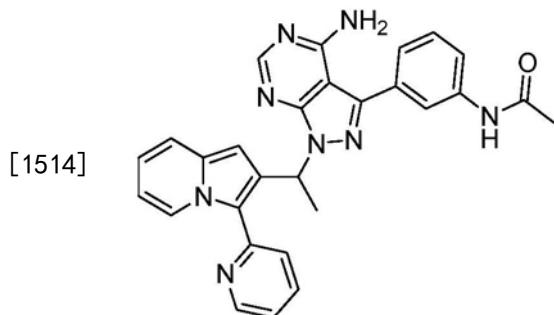


[1511] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-胺W2(0.030g,0.063mmol),(3-氟-5-甲氧基苯基)硼酸(0.012g,0.069mmol)和Pd(PPh_3)₄(4.0mg,0.0031mmol)在DME(6.3mL)中的混合物,EtOH(1mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(1.7mL)起始,在80℃下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶Biotage柱上纯化(DCM至DCM:EtOAc=10:90)。在酸性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化(方法E),随后蒸发并过滤通过硅胶-NH柱,用DCM:MeOH=95:5至洗脱,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.007g)。MS/ESI⁺480.3[MH]⁺,Rt 0.96min(方法A)。

[1512] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.70-8.74(m,1H),8.61(d,1H),8.17(s,1H),7.91(td,1H),7.74(d,1H),7.49(d,1H),7.30-7.39(m,1H),6.98-7.05(m,2H),6.90-6.99(m,1H),6.77-6.82(m,1H),6.69(s,1H),6.54-6.63(m,1H),6.53-7.30(m,2H),6.49(q,1H),

3.85 (s, 3H), 1.91 (d, 3H)

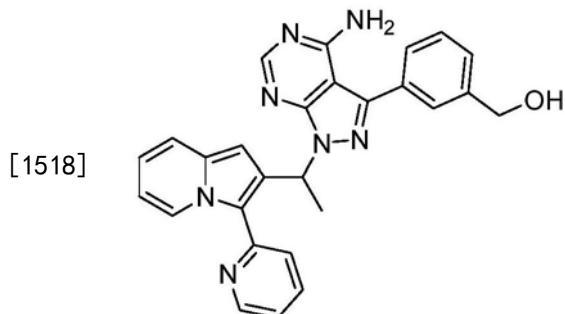
[1513] 实施例63:N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]乙酰胺



[1515] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.030g,0.063mmol),3-乙酰氨基苯基硼酸(0.012g,0.068mmol)和Pd(PPh₃)₄(3.6mg,0.0031mmol)在DME(4.5mL)中的混合物,EtOH(0.65mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(1.2mL)起始,在80℃下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物(5.0mg)。MS/ESI⁺489.3[MH]⁺,Rt 0.74min(方法A)。

[1516] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.77-6.85 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。

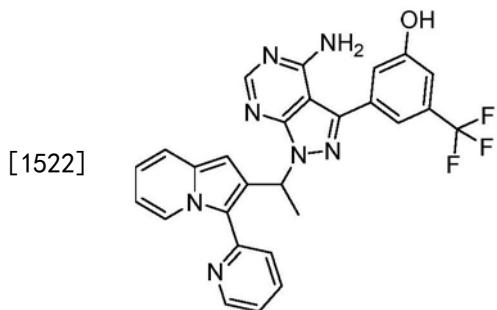
[1517] 实施例64:[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]甲醇



[1519] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.060g,0.125mmol),3-(羟基甲基)苯基硼酸(0.023g,0.150mmol)和Pd(PPh₃)₄(7.2mg,0.0062mmol)在DME(9mL)中的混合物,EtOH(1.3mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(2.4mL)起始,在80℃下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=90:10)。通过在SCX柱上过滤进一步纯化,用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题化合物(9.0mg)。MS/ESI⁺462.3[MH]⁺,Rt 0.71min(方法A)。

[1520] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.72-9.76 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89-7.98 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 6.00-7.18 (m, 2H), 5.30 (t, 1H), 4.62 (d, 2H), 1.94 (d, 3H)。

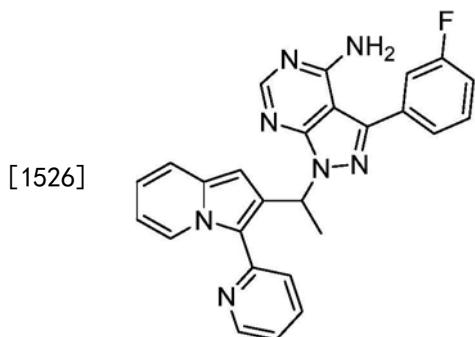
[1521] 实施例65:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



[1523] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.060g,0.125mmol),[3-羟基-5-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.031g,0.150mmol)和Pd(PPh₃)₄(7.2mg,0.0062mmol)在DME(9mL)中的混合物,EtOH(1.3mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(2.4mL)起始,在80℃下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=70:30)。通过在SCX柱上过滤进一步纯化,用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题化合物(0.023g)。MS/ESI⁺516.0[MH]⁺,Rt 0.94min(方法A)。

[1524] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 10.39(br.s.,1H),8.70-8.74(m,1H),8.60-8.64(m,1H),8.20(s,1H),7.91(td,1H),7.75(d,1H),7.50(d,1H),7.30-7.40(m,3H),7.14(s,1H),6.77-6.85(m,1H),6.68(s,1H),6.56-7.30(m,2H),6.57-6.63(m,1H),6.52(q,1H),1.94(d,3H)。

[1525] 实施例66:3-(3-氟苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

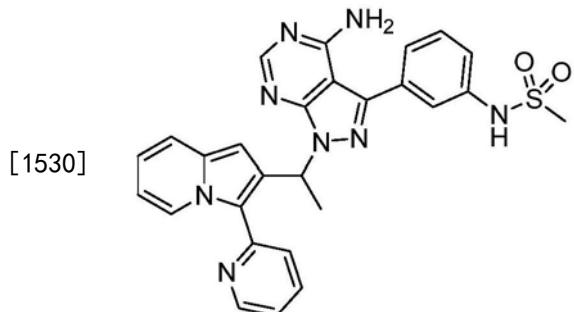


[1527] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.060g,0.125mmol),3-氟苯基硼酸(0.021g,0.150mmol)和Pd(PPh₃)₄(7.2mg,0.0062mmol)在DME(9mL)中的混合物,EtOH(1.3mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(2.4mL)起始,在80℃下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=98:2)。通过快速色谱法在硅胶-NH柱上进一步纯化(DCM:EtOAc=90:10),得到标题化合物(0.015g)。MS/ESI⁺450.3[MH]⁺,Rt 0.92min(方法A)。

[1528] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.71-8.76(m,1H),8.63(d,1H),8.20(s,1H),7.93(td,1H),7.76(d,1H),7.57-7.64(m,1H),7.48-7.55(m,2H),7.43-7.48(m,1H),7.30-7.39(m,2H),6.78-6.84(m,1H),6.72(s,1H),6.57-6.64(m,1H),6.52(q,1H),6.25-7.30(m,

2H), 1.94 (d, 3H)。

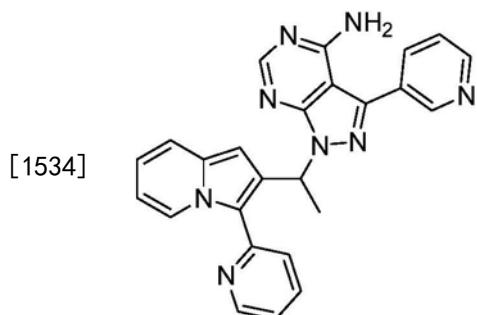
[1529] 实施例67:N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]甲磺酰胺



[1531] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.060g, 0.125mmol), (3-甲磺酰胺基苯基)硼酸 (0.032g, 0.150mmol) 和Pd (PPh_3)₄ (7.2mg, 0.0062mmol) 在DME (9mL) 中的混合物, EtOH (1.3mL) 和饱和 Na_2CO_3 水溶液 (2.4mL) 起始, 在80°C下加热过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5)。将得到的产物为用MeOH稀释, 并将沉淀物通过过滤收集, 将滤液装入SCX (1g) 柱, 用MeOH洗涤, 并将产物用1M氨的MeOH溶液洗脱。将该物质与收集的固体合并并蒸发, 用CH₃CN和水处理并蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体 (9mg)。MS/ESI⁺ 535.3 [MH]⁺, Rt 0.77min (方法A)。

[1532] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (br.s., 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 5.80-8.00 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。

[1533] 实施例68:1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

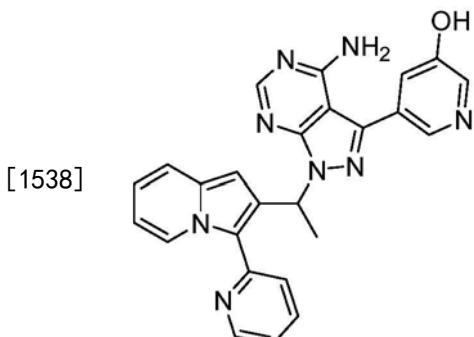


[1535] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.060g, 0.125mmol), 3-吡啶基硼酸 (0.018g, 0.150mmol) 和Pd (PPh_3)₄ (7.2mg, 0.0062mmol) 在DME (9mL) 中的混合物, EtOH (1.3mL) 和饱和 Na_2CO_3 水溶液 (2.4mL) 起始, 在80°C下加热过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10), 得到标题化合物 (0.033g)。MS/ESI⁺ 433.3 [MH]⁺, Rt 0.65min (方法A)。

[1536] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83-8.85 (m, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.75 (d,

1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64-7.25 (m, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 1.93 (d, 3H)。

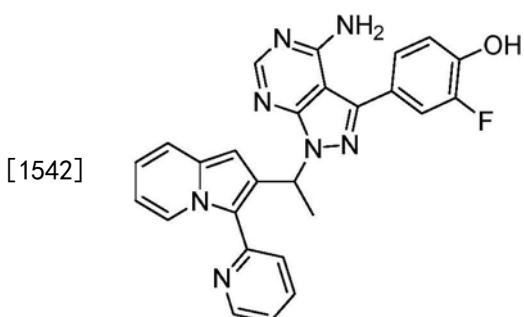
[1537] 实施例69:5- (4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)𫫇唑-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) 吡啶-3-醇



[1539] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.050g,0.104mmol),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-醇(0.028g,0.125mmol)和Pd(PPh_3)₄(6.0mg,0.0052mmol)在DME(5mL)中的混合物,EtOH(0.8mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(1.2mL)起始,在80°C下加热3h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=70:30),得到标题化合物(0.0135g)。MS/ESI⁺ 449.3[MH]⁺,Rt 0.63min(方法A)。

[1540] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.23 (br.s., 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.16-8.27 (m, 2H), 7.93 (td, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 6.94 (br.s., 2H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 1.93 (d, 3H)。

[1541] 实施例70:4-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯酚

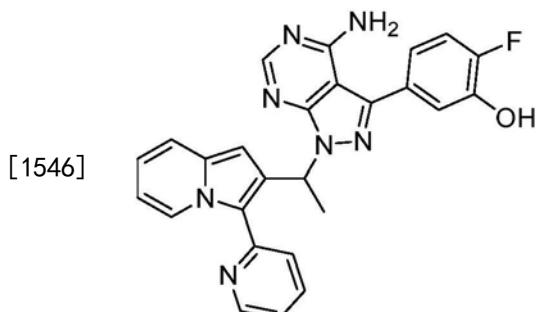


[1543] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.050g,0.104mmol),(3-氟-4-羟基苯基)硼酸(0.019g,0.125mmol)和Pd(PPh_3)₄(6.0mg,0.0052mmol)在DME(8mL)中的混合物,EtOH(1.2mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(2.2mL)起始,在80°C下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=70:30),得到标题化合物(0.015g)。MS/ESI⁺466.0 [MH]⁺,Rt 0.75min(方法A)。

[1544] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 8.71-8.77 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.24-7.44 (m, 3H), 7.07-

7.16 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56-6.64 (m, 1H), 6.44-6.53 (m, 1H), 6.25-7.22 (m, 2H), 1.92 (d, 3H)。

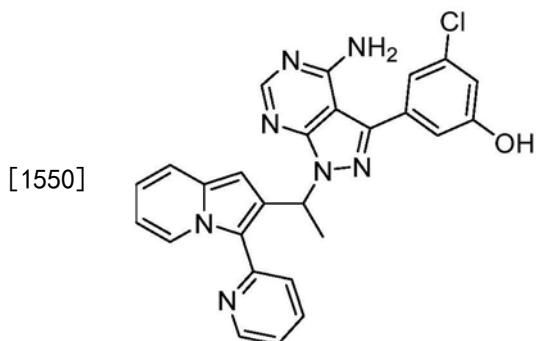
[1545] 实施例71:5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯酚



[1547] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.050g, 0.104mmol), (4-氟-3-羟基苯基)硼酸 (0.019g, 0.125mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol) 在 DME (8mL) 中的混合物, EtOH (1.2mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (2.2mL) 起始, 在 80°C 下加热过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 85: 25), 得到标题化合物 (0.012g)。MS/ESI⁺ 466.4 [MH]⁺, Rt 0.78min (方法A)。

[1548] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (br.s., 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.00-7.60 (m, 2H), 1.92 (d, 3H)。

[1549] 实施例72:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氯苯酚



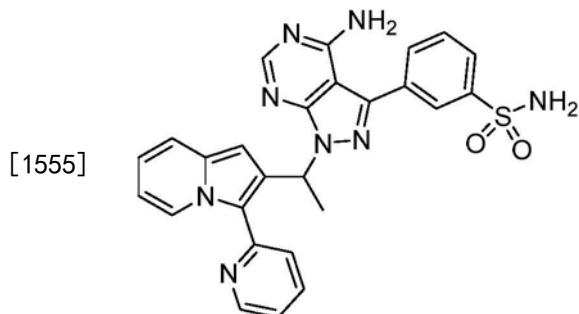
[1551] 与实施例60类似地制备,从起始,3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.050g, 0.104mmol), (3-氯-5-羟基苯基)硼酸 (0.021g, 0.125mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol) 在 DME (8mL) 中的混合物, EtOH (1.2mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (2.2mL), 在 80°C 下加热过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 90:10), 得到标题化合物 (0.019g)。MS/ESI⁺ 482.0 [MH]⁺, Rt 0.87min (方法A)。

[1552] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.08-

7.11 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.41-7.45 (m, 2H), 1.92 (d, 3H)。

[1553] NH₂不清晰可见:宽信号在芳香区域(2H)。

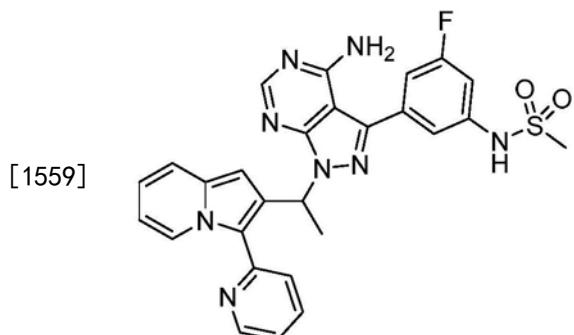
[1554] 实施例73:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯-1-磺酰胺



[1556] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.060g, 0.125mmol), (3-氨基磺酰基苯基)硼酸 (0.029g, 0.144mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (6.9mg, 0.0060mmol) 在 DME (12mL) 中的混合物, EtOH (1.8mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (3.75mL) 起始, 在 80°C 下加热过夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在硅胶 Biotage SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 95:5), 得到标题化合物 (0.015g)。MS/ESI⁺ 511.2 [MH]⁺, Rt 0.72min (方法 A)。

[1557] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71-8.74 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56-6.64 (m, 1H), 6.53 (q, 1H), 6.40-7.33 (m, 2H), 1.94 (d, 3H)。

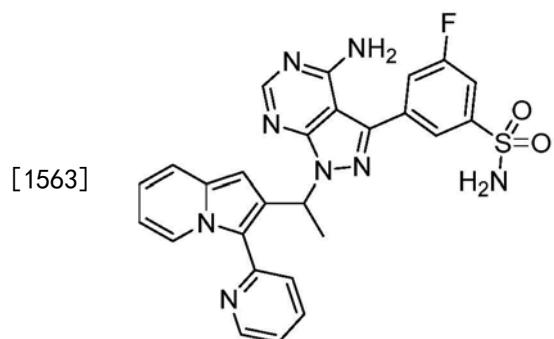
[1558] 实施例74:N-[3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯基]甲磺酰胺



[1560] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.050g, 0.104mmol), N-[3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲磺酰胺 T1 (0.052g, 0.166mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol) 在 DME (5mL) 中的混合物, EtOH (0.8mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (1.2mL) 起始, 在 80°C 下加热 2h。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 90:10), 得到标题化合物, 为白色固体 (0.034g)。MS/ESI⁺ 543.2 [MH]⁺, Rt 0.84min (方法 A)。

[1561] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55-6.62 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.40-7.53 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.92 (d, 3H)。

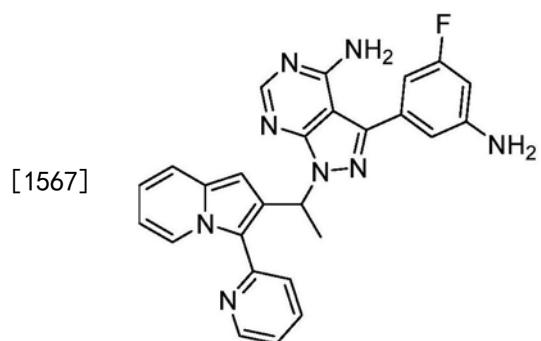
[1562] 实施例75:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯-1-磺酰胺



[1564] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.050g, 0.104mmol),3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯-1-磺酰胺 T2 (0.050g, 0.145mmol)和Pd(PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol)在DME (5mL) 中的混合物,EtOH (0.8mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (1.2mL) 起始,在80°C 下加热过夜。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10),得到标题化合物 (0.014g)。MS/ESI⁺ 529.2 [MH]⁺,Rt 0.79min。(方法A)。

[1565] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70-8.74 (m, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.07 (br.s, 2H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.53 (q, 1H), 1.94 (d, 3H)。

[1566] 实施例76:3-(3-氨基-5-氟苯基)-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

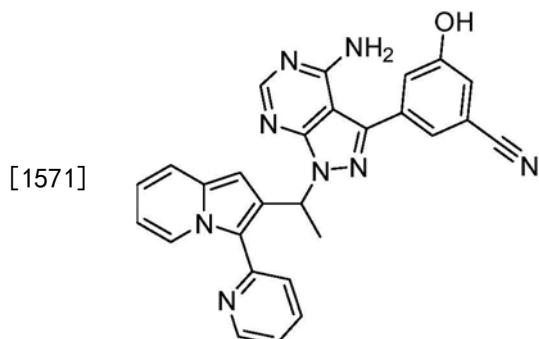


[1568] 与实施例60类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.050g, 0.104mmol),3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺T3 (0.030g, 0.125mmol)和Pd(PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol)在DME (5mL) 中的混合物,EtOH (0.8mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (1.2mL) 起始,在80°C下加热3h。添加额外的3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 T3 (10mg) 和Pd(PPh₃)₄ (6.0mg, 0.0052mmol)并继续加热1h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g硅胶-NH

Biotage SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:EtOAc=95:5) , 得到标题化合物 (0.011g) 。MS/ESI⁺ 465.3 [MH]⁺, Rt 0.79min (方法A)。

[1569] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72-8.76 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.41-6.54 (m, 3H), 6.25-7.32 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 1.92 (d, 3H)。

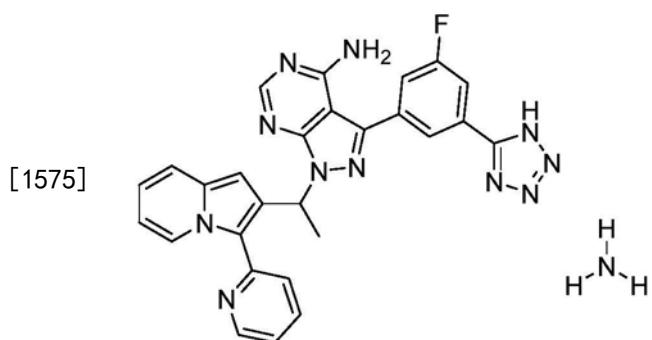
[1570] 实施例77:3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 乙 基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-羟基苄腈



[1572] 与实施例60类似地制备, 从3-碘-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.060g, 0.125mmol) , 3- 羟基-5- (四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苄腈T4 (0.037g, 0.150mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (7.2mg, 0.0063mmol) 在DME (9.5mL) 中的混合 物, EtOH (2.9mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (1.4mL) 起始, 在80℃下加热过 夜。在后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP 柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90: 10) , 得到标题化合物 (0.017g) 。MS/ESI⁺ 473.3 [MH]⁺, Rt 0.81min (方法A)。

[1573] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.47 (s, 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.01 (br.s., 2H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 1.93 (d, 3H)。

[1574] 实施例78:3- [3-氟-5- (1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯 基] -1- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -4-胺:氨2:1

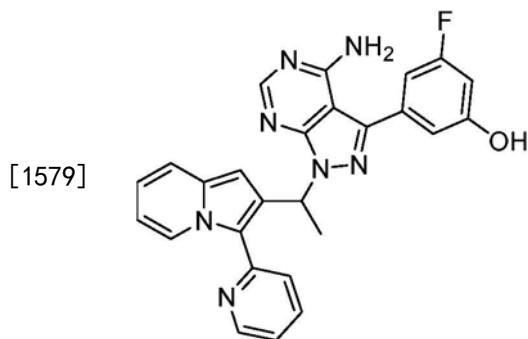


[1576] 将3-碘-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲哚-2-基] 乙基} -1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-胺W2 (0.100g, 0.208mmol) 分为两个批料 (每一个0.050g, 0.104mmol) 。在80℃下使两个批料与 5- [3-氟-5- (四甲基 -1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基] -1H-1,2,3,4-四唑T6 (每一个 0.036g, 0.125mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (每一个6.0mg, 0.0052mmol) 在DME (每 一个5.0mL) , 乙醇

(每一个0.8mL) 和饱和碳酸钠水溶液(每一个1.2mL) 中反应过夜。添加水并将混合物酸化至pH 5-6用1N HCl水溶液并用 DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。一批通过快速色谱在10g硅胶Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH 90:10, 具有0.01%甲酸)。将获得的化合物与第二粗品混合,并通过快速色谱 法在10g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=70:30)。进 行通过反相半制备型MDAP在碱性条件(方法F)下的进一步纯化,得到 标题化合物(7.0mg)。MS/ESI⁺518.4 [MH]⁺,Rt 0.85min(方法A)。

[1577] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.93 (td, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.53 (q, 1H), 6.41-7.54 (m, 2H), 1.94 (d, 3H)。

[1578] 实施例79:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙 基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

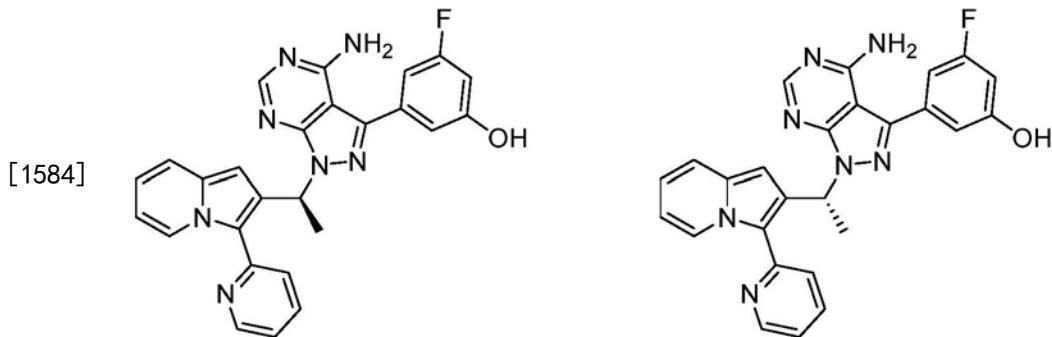


[1580] 将3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-胺W2 (0.465g, 0.96mmol) 在5个小瓶中平均分配。在 80℃下使每一个与 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 (0.0374g, 0.24mmol) , Pd(PPh₃)₄ (0.011g, 0.0094mmol) , DME (18.7ml) , 乙醇 (2.8ml) 和饱和 碳酸钠水溶液 (5.3ml) 反应过夜。然后将它们收集并在水中淬灭,最后 用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残余物 通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM:MeOH=98:2 至94:6),得到标题化合物(0.265g)。MS/ESI⁺466.3 [MH]⁺, Rt 0.81min(方法A)。

[1581] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1H), 8.69-8.75 (m, 1H), 8.59-8.65 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.40-7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。

[1582] 实施例80(对映异构体1) 和

[1583] 实施例81(对映异构体2):3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚单一对映异构 体



[1585] 将实施例79中描述的外消旋3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-2-基) 吲 嗪-2-基]乙基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚(0.260g)溶于EtOH/MeOH 1/1 (38mL)并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chira 1pak AD-H (25x 2.0cm);流动相:正己烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 80/20v/v;UV检测:220nM;流速:13mL/min;注射:20.4mg。

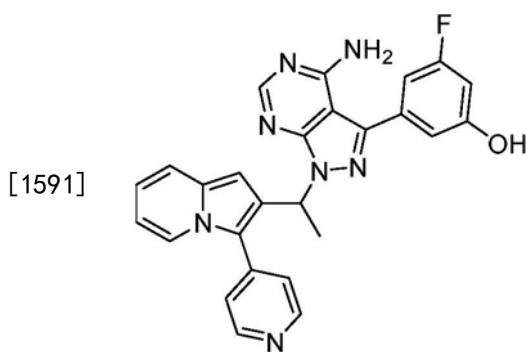
[1586] 化合物80作为第一洗脱对映异构体得到,为黄色固体(0.095g)。MS/ESI⁺466.3 [MH]⁺,Rt 0.82min (方法A)。手性HPLC方法H:Rt. =8.2min,ee>99%

[1587] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (br.s., 1H), 8.69-8.75 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.78-6.90 (m, 2H), 6.64-6.71 (m, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.40-7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。

[1588] 化合物81作为第二洗脱对映异构体得到,黄色固体(0.095g)。MS/ESI⁺466.4 [MH]⁺,Rt 0.82min (方法A)。手性HPLC方法H:Rt. =13.2min,ee>99%。

[1589] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (br.s., 1H), 8.70-8.75 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 2H), 6.64-6.71 (m, 2H), 6.56-6.63 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.40-7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。

[1590] 实施例82:3- (4-氨基-1- {1- [3- (吡啶-4-基) 吲 嗪-2-基]乙 基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚



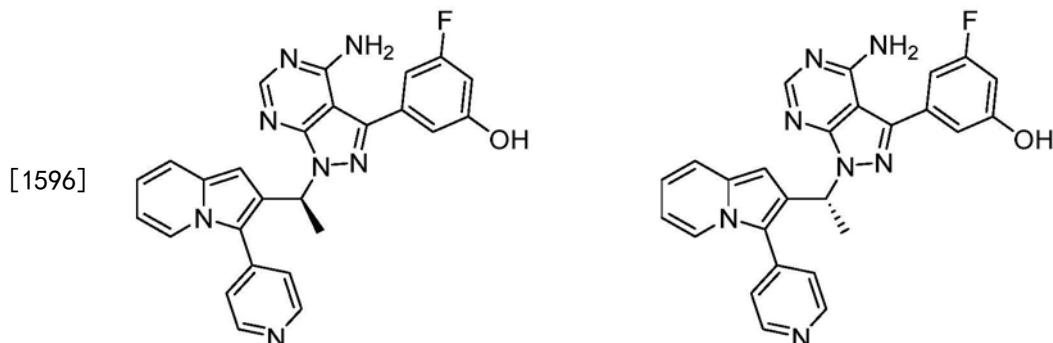
[1592] 3-碘-1- {1- [3- (吡啶-4-基) 吲 嗪-2-基]乙 基} -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-胺W4 (0.216g, 0.45mmol) 分在两个小瓶中 (0.108g, 每一个); 在80℃下使每一个与 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 (每一个0.0455g, 0.29mmol), Pd(PPh₃)₄ (每一个0.013g, 0.011mmol), DME (每一个 15.4mL), 乙醇 (每一个2.3mL) 和饱和碳酸钠水溶液 (每一个4.2mL) 反应过夜。然后, 将它们收集并用水淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10), 得到

标 题化合物(0.100g)。MS/ESI⁺466.3[MH]⁺,Rt 0.68min(方法A)。

[1593] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br.s.,1H), 8.62-8.68 (m,2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d,1H), 7.48-7.55 (m,3H), 6.89-6.93 (m,1H), 6.77-6.88 (m,2H), 6.76 (s,1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.55-6.62 (m,1H), 6.30 (q,1H), 6.20-7.46 (m,2H), 1.90 (d,3H)。

[1594] 实施例83(对映异构体1)和

[1595] 实施例84(对映异构体2):3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚单一对映异构 体



[1597] 将在实施例82中所描述的外消旋3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-4-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚(0.100g)溶于EtOH(60mL)并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆 分。条件:柱:Chiralpak IC (25x 2.0cm), 5μm;流动相:正己烷 / (2-丙醇+0.1% 异丙基胺) 60/40% v/v;UV检测:220nm;流速:16mL/min; 注射:8.3mg。

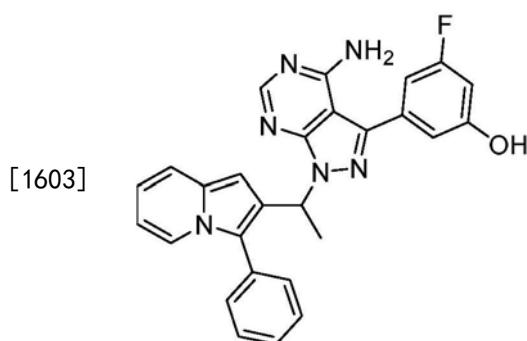
[1598] 化合物83作为第一洗脱对映异构体得到,为浅黄色粉末 (0.030g)。MS/ESI⁺466.4 [MH]⁺,Rt 0.68min(方法A)。手性HPLC方 法I:Rt=6.8min,95.2%ee。

[1599] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s.,2H), 8.62-8.69 (m,2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d,1H), 7.48-7.55 (m,3H), 6.89-6.93 (m,1H), 6.77-6.88 (m,2H), 6.76 (s,1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 6.55-6.62 (m,1H), 6.30 (q,1H), 6.20-7.47 (m,2H), 1.89 (d, 3H)。

[1600] 化合物84作为第二洗脱对映异构体得到,为浅黄色粉末 (0.032g)。MS/ESI⁺466.3 [MH]⁺,Rt 0.69min(方法A)。手性HPLC方 法I:Rt=8.7min,97.8%ee。

[1601] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s.,1H), 8.62-8.68 (m,2H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d,1H), 7.48-7.55 (m,3H), 6.88-6.93 (m,1H), 6.77-6.88 (m,2H), 6.76 (s,1H), 6.64-6.71 (m, 1H), 6.55-6.62 (m,1H), 6.30 (q,1H), 6.20-7.47 (m,2H), 1.89 (d, 3H)。

[1602] 实施例85:3-(4-氨基-1-[1-(3-苯基吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

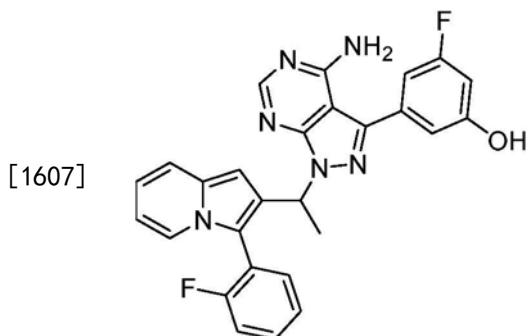


[1604] 将3-碘-1-[1-(3-苯基吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 -4-胺W1

(0.110g, 0.23mmol), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.040g, 0.25mmol)和Pd(PPh₃)₄(14.4mg, 0.012mmol)在DME(9.5mL)中的混合物, EtOH(1.66mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(3.2mL)在80℃下加热2h。将混合物分配在水和DCM之间, 将水相用DCM萃取并将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将溶剂在减压下除去并将残余物通过快速色谱法在28g硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM:MeOH=99:1至80:20), 得到标题化合物, 为白色固体(0.077g)。MS/ESI⁺465.3[MH]⁺, Rt 1.09min(方法A)。

[1605] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.38-7.54 (m, 6H), 6.91 (br. s., 1H), 6.81-6.89 (m, 1H), 6.62-6.74 (m, 3H), 6.46-6.53 (m, 1H), 6.26-7.37 (m, 2H), 6.21 (q, 1H), 1.84 (d, 3H)。

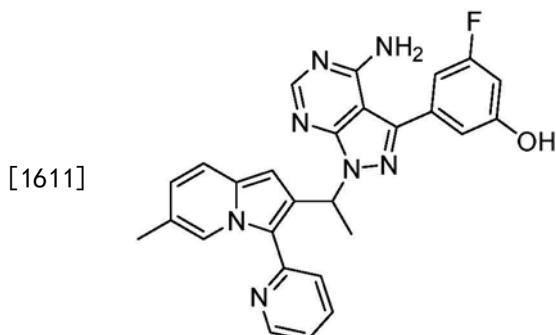
[1606] 实施例86:3-(4-氨基-1-{1-[3-(2-氟苯基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟-苯酚



[1608] 与实施例85类似地制备, 从1-{1-[3-(2-氟苯基)呡嗪-2-基]乙基}-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W3(0.114g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.039g, 0.251mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.013g, 0.0114mmol)在DME(9.4mL)中的混合物, EtOH(1.6mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(3.2mL)起始, 在80℃下加热3h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM:MeOH=98:2至80:20), 得到标题化合物, 为白色固体(0.020g)。MS/ESI⁺483.0[MH]⁺, Rt 1.03min(方法A)。

[1609] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12-10.18 (m, 1H), 8.02-8.18 (m, 1H), 7.16-7.62 (m, 6H), 6.49-6.95 (m, 6H), 6.09-6.25 (m, 1H), 6.00-7.5 (m, 2H), 1.76-1.95 (M, 3H)

[1610] 实施例87:3-(4-氨基-1-{1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

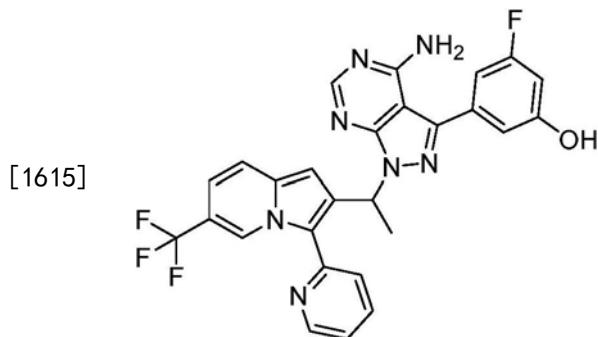


[1612] 与实施例85类似地制备, 从粗3-碘-1-{1-[6-甲基-3-(吡啶-2-基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W5(0.130g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.041g, 0.26mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.015g, 0.013mmol)在DME中的混合物(15mL), EtOH(2.6mL)和饱和

Na_2CO_3 水溶液(4mL)起始,在80℃下加热过夜。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=90:10),得到标题化合物,为灰白色固体(0.012g)。MS/ESI⁺480.3 [MH]⁺,Rt 0.88min(方法A)。

[1613] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 3H), 6.45 (q, 1H), 6.22-7.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (d, 3H)。

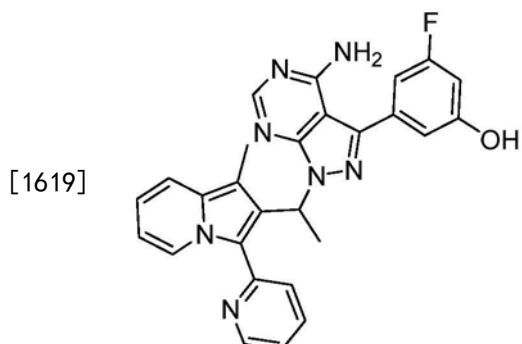
[1614] 实施例88:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚



[1616] 与实施例85类似地制备,从3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W6(0.085g, 0.155mmol),(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.029g, 0.186mmol)和Pd(PPh₃)₄(9mg, 0.008mmol)在DME(7.0mL)中的混合物,EtOH(1.1mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(1.7mL)起始,在80℃下加热3h。添加额外的(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.029g, 0.186mmol)和Pd(PPh₃)₄(9mg, 0.008mmol)并继续加热过夜。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物,为灰白色固体(20.5mg)。MS/ESI⁺534.3 [MH]⁺,Rt 1.09min(方法A)。

[1617] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (br.s., 1H), 9.09 (br.s., 1H), 8.75-8.81 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.40-7.40 (m, 2H), 1.94 (d, 3H)。

[1618] 实施例89:3-(4-氨基-1-{1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

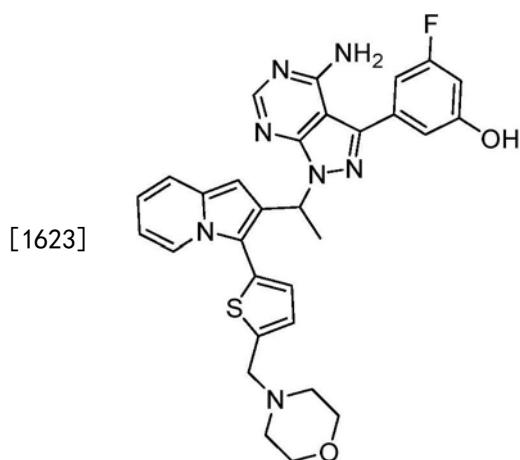


[1620] 与实施例85类似地制备,从粗3-碘-1-{1-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W7(0.106g),(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.0233g,

0.15mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (6.6mg, 0.005mmol) 在 DME (7.0mL) 中的混合物, EtOH (1.3mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (2mL) 起始, 在 80℃ 下加热过夜。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP 柱上纯化 (DCM:MeOH=99:1 至 95:5), 得到标题化合物 (4.0mg)。MS/ESI⁺ 480.0 [MH]⁺, Rt 81min (方法A)。

[1621] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 8.74-8.78 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (td, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.63-6.71 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.38-6.46 (m, 1H), 6.36-7.36 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。

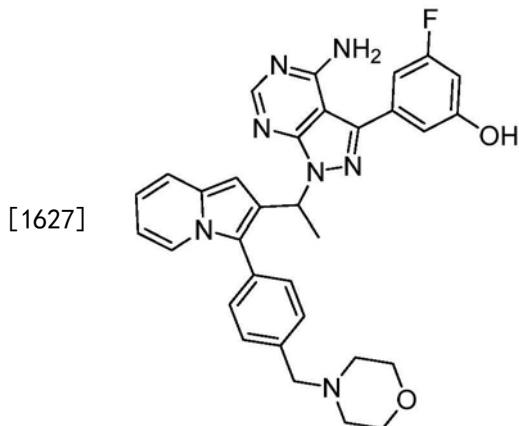
[1622] 实施例 90: 3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚



[1624] 与实施例 85 类似地制备, 从粗 3-碘-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W8 (0.325g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (0.095g, 0.61mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (0.032g, 0.027mmol) 在 DME (20mL) 中的混合物, EtOH (3.8mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (7.6mL) 起始, 在 80℃ 下加热 4h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH=94:6), 得到标题化合物, 为白色固体 (0.074g)。MS/ESI⁺ 570.2 [MH]⁺, Rt 1.02min (方法C)。

[1625] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.50-7.43 (m, 2H), 6.30 (q, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 4H), 2.35-3.45 (m, 4H), 1.85 (d, 3H)。

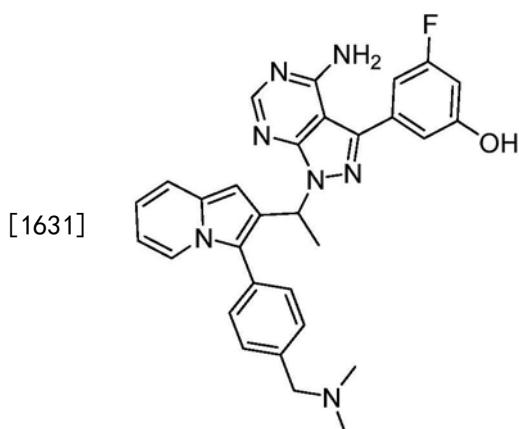
[1626] 实施例 91: 3-[4-氨基-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚



[1628] 与实施例85类似地制备,从3-碘-1-(1-{3-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]呫嗪-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W9(0.320g,(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.094g,0.60mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.032g,0.027mmol)在DME中的混合物(21mL),EtOH(3.9mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(7.5mL)起始,在80℃下加热4h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物,为浅黄色固体(0.057g)。MS/ESI⁺564.0 [MH]⁺,Rt 3.89min(方法D)。

[1629] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.18(br.s.,1H),8.14(s,1H),7.81(d,1H),7.45(d,1H),7.30-7.40(m,4H),6.86-6.89(m,1H),6.79-6.85(m,1H),6.63-6.73(m,3H),6.46-6.51(m,1H),6.32-7.30(m,2H),6.25(q,1H),3.57-3.66(m,4H),3.50(s,2H),2.33-2.42(m,4H),1.84(d,3H)。

[1630] 实施例92:3-{4-氨基-1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]呫嗪-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚

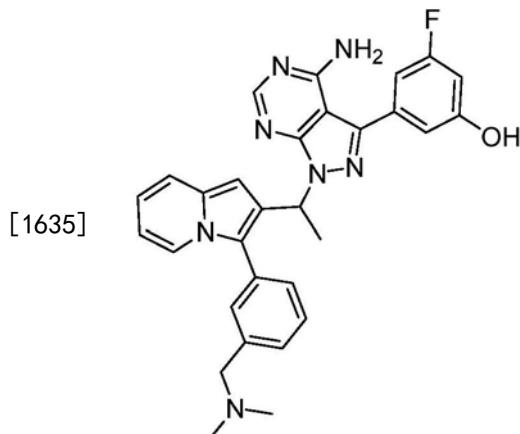


[1632] 与实施例85类似地制备,从1-[1-(3-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]呫嗪-2-基}乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W10(0.188g,(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.060g,0.38mmol)和 Pd(PPh₃)₄(0.020g,0.017mmol)在DME(13mL)中的混合物,EtOH(2.4mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(4.8mL)起始,在80℃下加热4h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM 至DCM:MeOH=95:5)。在碱性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化(方法F),得到标题化合物,为黄色固体(0.022g)。MS/ESI⁺522.3 [MH]⁺,Rt 1.04min(方法C)。

[1633] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.38(br.s.,1H),8.14(s,1H),7.83(d,1H),7.44

(d, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H), 6.87 (br. s., 1H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.59-6.73 (m, 3H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.23 (q, 1H), 6.17-7.30 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.83 (d, 3H)。

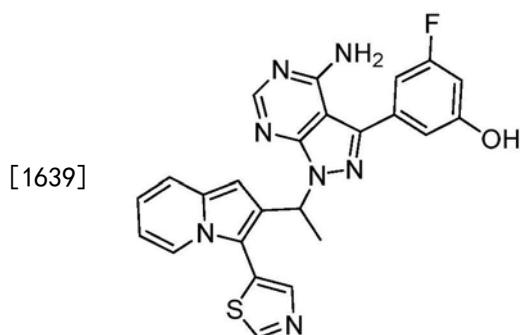
[1634] 实施例93: 3- {4-氨基-1-[1-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚



[1636] 与实施例85类似地制备,从1-[1-(3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚嗪-2-基)乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W11 (0.091g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (0.029g, 0.187mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.010g, 0.009mmol) 在DME中的混合物 (6.3mL), EtOH (1.2mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (2.3mL) 起始,在80℃下加热4h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH=95:5)。在碱性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化 (方法F),得到标题化合物,为白色固体 (0.032g)。MS/ESI⁺ 522.3 [MH]⁺, Rt 1.07min (方法C)。

[1637] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.64-6.74 (m, 3H), 6.48-6.54 (m, 1H), 6.20 (q, 1H), 5.16-7.49 (m, 2H), 3.39 (br. s., 2H), 2.14 (s, 6H), 1.84 (d, 3H)。

[1638] 实施例94: 3- (4-氨基-1- {1-[3-(1,3-噻唑-5-基)吲哚嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

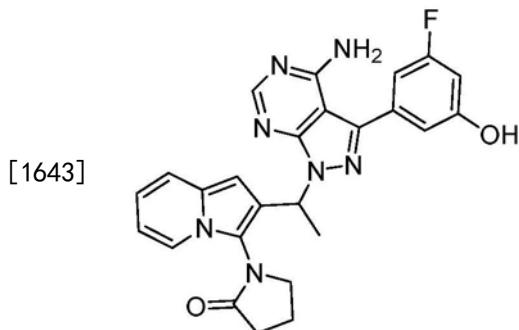


[1640] 与实施例85类似地制备,从3-碘-1- {1-[3-(1,3-噻唑-5-基)吲哚嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W12 (0.042g, 0.086mmol), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (0.015g, 0.095mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (5.0mg, 0.0043mmol) 在DME中的混合物 (3.5mL), EtOH (0.62mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (1.2mL) 起始,在80℃下加热4h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在28g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH= 94:6), 得到标题化合物,为白色固

体(0.016g)。MS/ESI⁺472.3[MH]⁺, Rt 0.90min(方法A)。

[1641] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 9.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.78-6.88 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59-6.69 (m, 2H), 6.22 (q, 1H), 6.12-7.72 (m, 2H), 1.88 (d, 3H)。

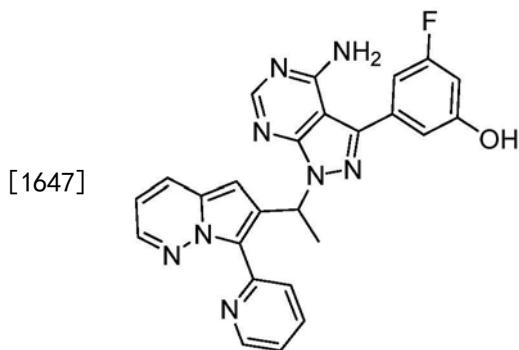
[1642] 实施例95:1-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)吡咯烷-2-酮



[1644] 与实施例85类似地制备,从1-[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)吲哚-3-基]吡咯烷-2-酮W13 (0.034mmol), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.012g, 0.076mmol)和Pd(PPh₃)₄ (4.0mg, 0.003mmol)在DME中的混合物(2.8mL), EtOH (0.50mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(0.95mL)起始,在80℃下加热4h;添加额外的(3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.012g, 0.076mmol)和Pd(PPh₃)₄ (0.004g, 0.003mmol)并将混合物在相同温度下加热过夜。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在2g硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=94:6)。在碱性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化(方法F),得到标题化合物,为粉色固体(非对映异构体的混合物,比例~65/35,通过¹H NMR确定)(0.004g)。MS/ESI⁺472.3[MH]⁺, Rt 0.78min(方法C)。

[1645] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (br.s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.70-6.81 (m, 2H), 6.53-6.64 (m, 3H), 6.39-7.50 (m, 2H), 6.11 (q, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.38-2.56 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 4H)。光谱是指最丰富的异构体。

[1646] 实施例96:3-(4-氨基-1-{1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

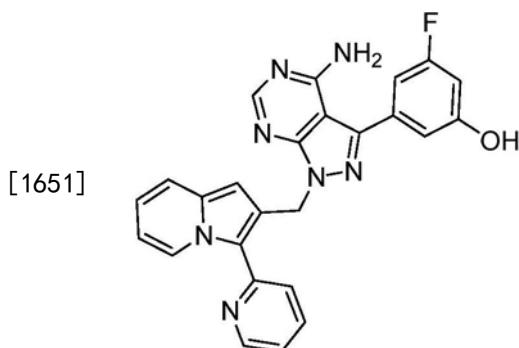


[1648] 与实施例85类似地制备,从粗3-碘-1-{1-[7-(吡啶-2-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W15 (0.060g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.027g, 0.17mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (7.0mg, 0.006mmol)在DME (12mL)中的混合物, EtOH

(1.8mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液(3.42mL)起始,在80℃下加热2h。后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=97:3);通过快速色谱法在10g硅胶Biotage SNAP柱上进一步纯化(DCM至DCM:MeOH=97:3),得到标题化合物(0.010g)。MS/ESI⁺467.2[MH]⁺,Rt 0.73min(方法A)。

[1649] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 7.92 (td, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.04 (q, 1H), 6.88-6.98 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.40-7.50 (m, 2H), 1.95 (d, 3H)。

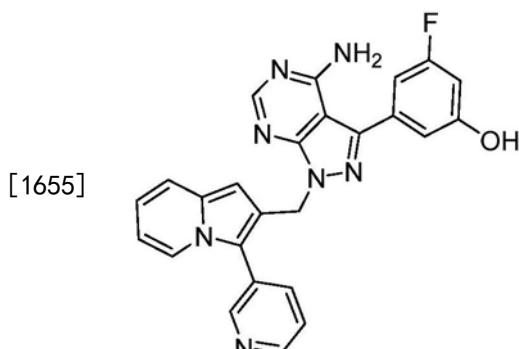
[1650] 实施例97:3-(4-氨基-1- {[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基]甲基}-1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基)-5-氟苯酚



[1652] 与实施例85类似地制备,从3-碘-1- {[3-(吡啶-2-基) 呋嗪-2-基] 甲基}-1H-吡唑并[3,4-d] 噻啶-4-胺W16 (0.020g, 0.043mmol), (3- 氟-5-羟基苯基) 硼酸 (7.3mg, 0.047mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (2.5mg, 0.0022mmol) 在DME (4.5mL) 中的混合物, EtOH (0.65mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (1.2mL) 起始,在80℃下加热过夜。添加额外的(3-氟-5-羟基 苯基) 硼酸 (7.3mg, 0.047mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (2.5mg, 0.0022mmol) 并继续加热另外的2h。在后处理之后,将粗品通过快速色谱法在硅胶-NH Biotage SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=85:15),得到标题化合物 (0.012g)。MS/ESI⁺452.2[MH]⁺,Rt 0.78min(方法A)。

[1653] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1H), 8.91-8.95 (m, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.35-7.46 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.79 (s, 2H)。

[1654] 实施例98:3-(4-氨基-1- {[3-(吡啶-3-基) 呋嗪-2-基]甲基}-1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3-基)-5-氟苯酚

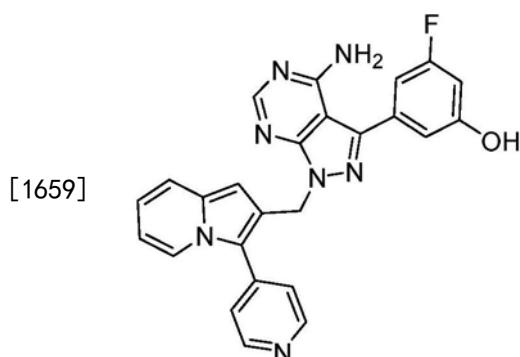


[1656] 与实施例85类似地制备,从3-碘-1- {[3-(吡啶-3-基) 呋嗪-2-基] 甲基}-1H-吡唑并[3,4-d] 噻啶-4-胺W17 (0.035g, 0.075mmol), (3- 氟-5-羟基苯基) 硼酸 (0.015g,

0.097mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (4.3mg, 0.0037mmol) 在 DME 中的混合物 (7.5mL), EtOH (1.2mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (2.1mL) 起始, 在 80℃ 下加热过夜。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 80:20), 得到标题化合物 (0.011g)。MS/ESI⁺ 452.3 [MH]⁺, Rt 0.74min (方法 A)。

[1657] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br.s., 1H), 8.84 (d, 1H), 8.63-8.66 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.74-6.80 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.20-7.53 (m, 2H), 5.59 (s, 2H)。

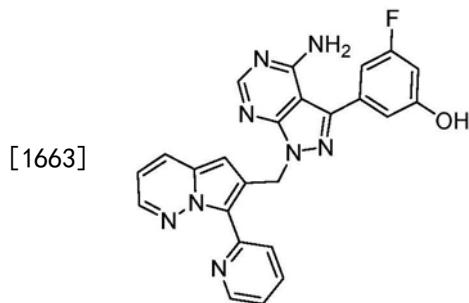
[1658] 实施例 99: 3-(4-氨基-1- {[3-(吡啶-4-基) 呋喃-2-基] 甲基} -1H- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚



[1660] 与实施例 85 类似地制备, 从 3-碘-1- {[3-(吡啶-4-基) 呋喃-2-基] 甲基} -1H- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 W18 (0.055g, 0.118mmol), (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 (0.020g, 0.130mmol) 和 Pd (PPh₃)₄ (6.8mg, 0.006mmol) 在 DME (8mL) 中的混合物, EtOH (1.2mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (2.2mL) 起始, 在 80℃ 下加热过夜。添加额外的 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 (1eq) 和 Pd (PPh₃)₄ (6.8mg, 0.006mmol) 并继续加热另外的 2h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在 Biotage 硅胶-NH SNAP 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 90:10); 在 SCX 柱 (1g) 上进一步纯化, 用 1M 氨的 MeOH 溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.009g)。MS/ESI⁺ 452.3 [MH]⁺, Rt 0.61min (方法 A)。

[1661] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1H), 8.70-8.76 (m, 2H), 8.21-8.31 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 6.59-6.70 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.00-7.70 (m, 2H), 5.66 (s, 2H)。

[1662] 实施例 100: 3-(4-氨基-1- {[7-(吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基] 甲基} -1H- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) -5-氟苯酚

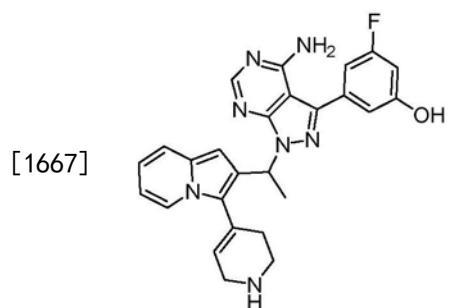


[1664] 与实施例 85 类似地制备, 由 3-碘-1- {[7-(吡啶-2-基) 吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-基]

甲基} -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W19(0.026g, 0.05mmol), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.0113g, 0.072mmol)和Pd(PPh₃)₄(2.9mg, 0.0025mmol)在DME(5mL)中的混合物, EtOH(0.75mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(1.42mL)起始, 在80°C下加热3h。后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在10g Biotage硅胶SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物(0.012g)。MS/ESI⁺453.3[MH]⁺, Rt 0.66min(方法A)。

[1665] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-8.00 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.20-7.77 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.06 (s, 2H)。

[1666] 实施例101:3-(4-氨基-1-{1-[3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

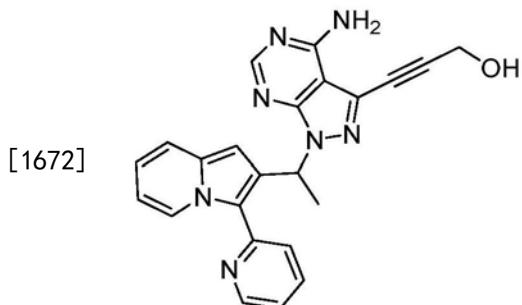


[1668] 在0°C下向4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲嗪-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯X(0.021g, 0.037mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中, 缓慢添加三氟乙酸(0.017mL, 0.22mmol)并将溶液在室温下搅拌3天。将混合物分配在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间, 将水相进一步用DCM:MeOH(5:1)的混合物萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过反相快速色谱在1g C-18柱上纯化(H₂O+0.1%甲酸:CH₃CN+0.1%甲酸=95:5至50:50)。在碱性条件下通过反相半制备型MDAP进一步纯化(方法F), 得到标题化合物, 为橙色固体(2mg)。MS/ESI⁺570.2[MH]⁺, Rt 1.17min(方法C)。

[1669] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.59-6.66 (m, 3H), 6.46 (t, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.73-5.78 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 4H)。

[1670] OH, NH和NH₂由于与MeOH的化学交换而不可见。

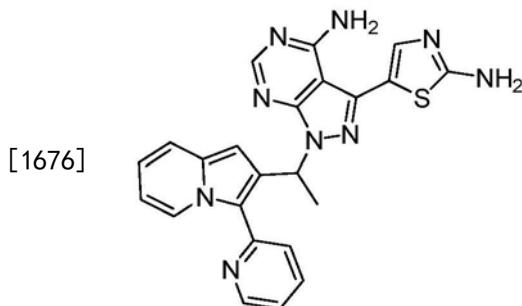
[1671] 实施例102:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙-2-炔-1-醇



[1673] 将3-碘-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W2(0.060g,0.125mmol),炔丙醇(0.036mL,0.625mmol),CuI(8.3mg,0.044mmol)和二乙基胺(0.13mL,1.25mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物脱气,然后添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.015g,0.021mmol)并将反应在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释并通过C盐垫过滤;将滤液用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在11g Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH 90:10)。在SCX(1g)柱上进一步纯化,用1M氨的MeOH溶液洗脱,得到标题化合物(9.7mg)。MS/ESI⁺410.3[MH]⁺,Rt 0.67min(方法A)。

[1674] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.71-8.75(m,1H),8.64(d,1H),8.15(s,1H),7.93(td,1H),7.72(d,1H),7.51(d,1H),7.34-7.39(m,1H),6.79-6.86(m,1H),6.57-6.66(m,2H),6.44(q,1H),6.00-8.00(m,2H),5.45(t,1H),4.40(d,2H),1.87(d,3H)。

[1675] 实施例103:5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1,3-噻唑-2-胺



[1677] 在0℃下向N-[5-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)吲哚-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁基酯Y(0.060g,0.108mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,缓慢添加TFA(0.050mL,0.650mmol),让后将反应在室温下搅拌3h。添加额外的TFA(0.648mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将粗品通过反相快速色谱在12g Biotage C18SNAP柱上纯化(H₂O+0.1%甲酸:乙腈+0.1%甲酸=95:5至70:30),得到标题化合物(0.014g)。MS/ESI⁺454.3[MH]⁺,Rt 0.59min(方法A)。

[1678] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.72-8.76(m,1H),8.64(d,1H),8.15(s,1H),7.94(td,1H),7.75(d,1H),7.49(d,1H),7.35-7.40(m,1H),7.29(s,1H),7.27(br.s,2H),6.99(br.s.,2H),6.78-6.85(m,1H),6.65(s,1H),6.57-6.63(m,1H),6.42(q,1H),1.88(d,3H)。

下表中发现的实施例 104-116, 118-123, 125-142, 146-148 和 150 可以按照与实施例 85 类似的方法由以下报道的合适中间体制备。

| 实施例 | 名称和分子结构 | 试剂 | 分析数据 |
|-----|--|----------------------|---|
| 104 | <p>3-(4-氯基)-1-[7- -3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚</p> | W20 和 (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 | <p>MS/ESI⁺ 500.3 [MH]⁺, Rt 1.01min(方法 A)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. s., 1H), 8.71-8.75 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (td, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.47 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。</p> |
| 105 | <p>3-(4-氯基)-1-[7-甲基-3-(吡啶-2-基)吗啉-2-基]-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚</p> | W21 和 (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 | <p>MS/ESI⁺ 480.3 [MH]⁺, Rt 0.87min(方法 A)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.42-6.51 (m, 2H), 6.15-7.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (d, 3H)。</p> |

[1680]

| | | | | | |
|-----|---|--|---|---|---|
| 106 | 3-(4-氯氨基基-1-[1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-3-基)-5-氟苯酚 | | W22 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.16 (br. s., 1H), 8.46–8.50 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00–8.04 (m, 1H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 6.86–6.90 (m, 1H), 6.75–6.85 (m, 3H), 6.65 (dt, 1H), 6.53–6.59 (m, 1H), 6.27 (q, 1H), 6.00–7.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86 (d, 3H)。 | MS/ESI+ 480.2 [MH] ⁺ , Rt 0.67min(方法 A)。 |
| 107 | 5-(4-氯氨基基-1-[1-[3-(2-甲基吡啶-4-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑-3-基)-3-醇 | | W22 和 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-3-醇 | ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.14 (bs, 1H), 8.46–8.49 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00–8.04 (m, 1H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 6.75–6.80 (m, 2H), 6.54–6.58 (m, 1H), 6.25–6.32 (m, 1H), 6.20–7.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (d, 3H)。 | MS/ESI+ 463.3 [MH] ⁺ , Rt 0.67min(方法 C) |

[1681]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|--|
| 108 | 3-[4- -1-(1-{3-[5-(噁 啉-4-基 甲基) 吡啶 -2-基] 吗啉-2-基] 乙基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W23 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 565.3 [MH]+, Rt 0.64min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.57-8.63 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.53 (q, 1H), 6.10-7.44 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 4H), 1.92 (d, 3H)。 |
| 109 | 3-[4- -1-[1-(3-{5-[甲基氨基) 甲基] 吡啶-2-基} 乙基]-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W24 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 523.3 [MH]+, Rt 0.63min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.20 (br. s., 2H), 8.58-8.64 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 6.00-7.50 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.92 (d, 3H)。 |

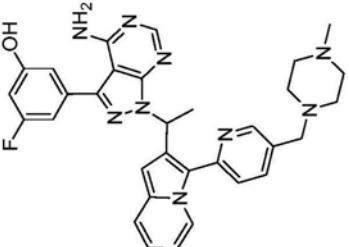
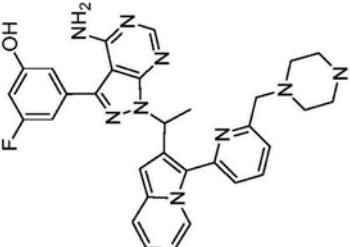
[1682]

| | | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|---|
| 110 | 3-[4- -1-(1-{3-[6-(啉-4-基 甲基) 吡啶-2-基] 吗啉-2-基- 乙基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W25 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 565.4 [MH]+, Rt 0.66min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.21(br. s., 1H), 8.59-8.65(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87(t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.38(d, 1H), 6.88-6.92(m, 1H), 6.77-6.87(m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.63-6.69(m, 1H), 6.57-6.62(m, 1H), 6.51(q, 1H), 6.00-7.70(m, 2H), 3.57-3.68(m, 6H), 2.40-2.47(m, 4H), 1.92(d, 3H)。 |
| 111 | 3-[4- -1-(1-{3-[4-(啉-4-基 甲基) 吡啶-2-基] 吗啉-2-基- 乙基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W26 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 565.5 [MH]+, Rt 0.66min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18(br. s., 1H), 8.62-8.67(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 77.26-7.30(m, 1H), 6.88-6.91(m, 1H), 6.78-6.86(m, 2H), 6.76(s, 1H), 6.65(dt, 1H), 6.57-6.62(m, 1H), 6.44(q, 1H), 6.00-7.48(m, 2H), 3.45-3.58(m, 6H), 2.32-2.42(m, 4H), 1.90(d, 3H)。 |

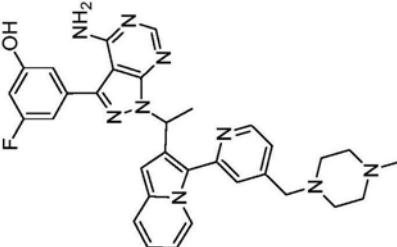
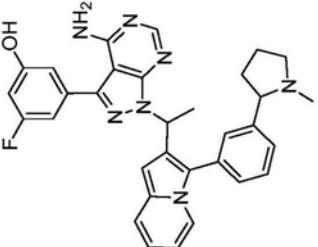
[1683]

| | | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|--|
| 112 | 3-[4-{ -1-[1-(3-{4-[-1-(3-{4-[-5-羟基苯 基)硼酸 基]吡唑-2-基] 基)乙基]-1H-吡唑- 并[3,4-d]嘧啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W27 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 523.5 [MH]+, Rt 0.64min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18 (br. s., 1H), 8.59-8.66 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (dt, 1H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 1H), 6.00-7.70 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.89 (d, 3H)。 |
| 113 | 3-[4-{ -1-[1-[5-(咯烷-1-基甲基)吡 唑-2-基]-1H-吡唑- 并[3,4-d]嘧啶-3- 基]-5-氟苯酚 | | W28 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 549.4 [MH]+, Rt 0.65min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18 (br. s., 1H), 8.57-8.62 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 6.00-7.30 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 1.90 (d, 3H), 1.68-1.77 (m, 4H)。 |

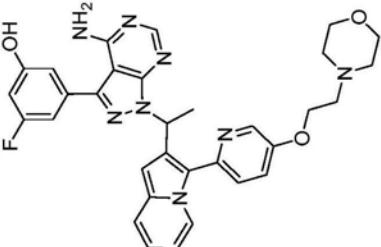
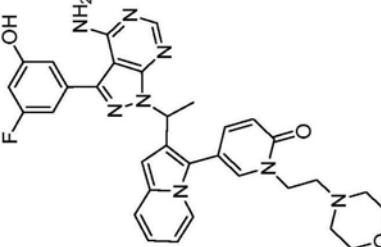
[1684]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|---|
| 114 | 3-{4- -1-[1-(3-{5-[甲基哌嗪-1-基] 基]吡啶-2-基}) 嗪-2-基) 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W29 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 578.4 [MH]+, Rt 0.62min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.16 (br. s, 1H), 8.54-8.61 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.76-6.85 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (dt, 1H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.10-7.30 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (d, 3H)。 |
| 115 | 3-{4- -1-[1-(3-{6-[甲基哌嗪-1-基] 基]吡啶-2-基}) 嗪-2-基) 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W30 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 578.5 [MH]+, Rt 0.63min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.17 (br. s., 1H), 8.59-8.65 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (dt, 1H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 6.10-7.40 (m, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 2.19-2.47 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (d, 3H)。 |

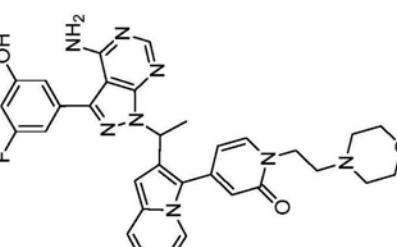
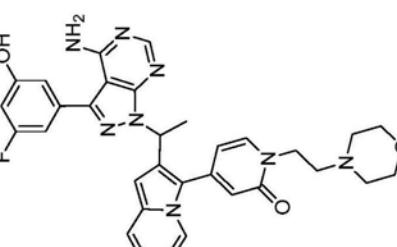
[1685]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|--|
| 116 | 3-[4-氯基- -1-(1-(3-{4-[甲基哌嗪-1-基] 基]吡啶-2-基) 基)-2-基乙基]- 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基]-5-氟苯酚 |  | W31 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 578.5 [MH]+, Rt 0.60min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.18 (br. s., 1H), 8.60-8.67 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.44 (q, 1H), 6.10-7.45 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 2.16-2.45 (m, 8H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (d, 3H). |
| 118 | 3-[4-氯基- -1-(1-(3-[3-(1- 甲基吡咯烷-2-基) 苯基]哌嗪-2-基) 乙基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基]-5-氟苯酚 |  | W33 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 548.4 [MH]+, Rt 0.70min(方法 A) (非对映 异构体的混合物) 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48-1.78 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 6.07-7.68 (m, 2H), 6.13-6.23 (m, 1H), 6.47-6.55 (m, 1H), 6.61-6.74 (m, 3H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.17 (s, 1H). |

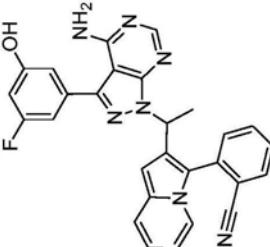
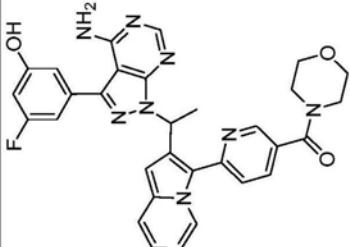
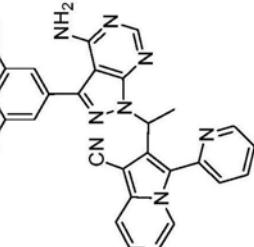
[1686]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|--|
| 119 | 3-{4- -1-[1-(3-{5-[2-(吗啉-4-基)乙氧 基]吡啶-2-基)吗 啉-2-基)乙 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W34 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 595.2 [MH]+, Rt 0.90min(方法 C) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (br. s., 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.41 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 4H), 1.89 (d, 3H)。 |
| 120 | 5-(2-{1-[4- -3-(3-氟-5-羟 基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-1- 基乙基}吗啉-3- 基)-1-[2-(吗啉 -4-基)乙基]-1,2- 二氢吡啶-2-酮 |  | W35 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 595.2 [MH]+, Rt 0.85min(方法 C) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.20 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.50-6.56 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.22 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 3.91-4.06 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 4H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 4H), 1.89 (d, 3H)。 |

[1687]

| | | | | |
|-----|---|---|--|---|
| 121 | 4-(2-{1-[4-(氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基}吗啉-3基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |  | W36 和 (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 | MS/ESI+ 595.3 [MH]+, Rt 0.79min(方法 C) |
| 122 | 4-(2-{1-[4-(氨基-3-(5-羟基吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基}吗啉-3基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮 |  | W36 和 5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-醇 | MS/ESI+ 578.4 [MH]+, Rt 0.60min(方法 J) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.24 (bs, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.73-6.82 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.56-6.64 (m, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 6.27-6.39 (m, 2H), 6.02-7.95 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 4H), 1.89 (d, 3H)。 |

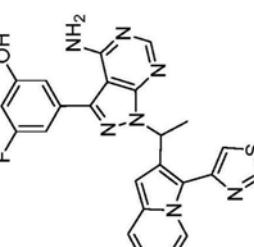
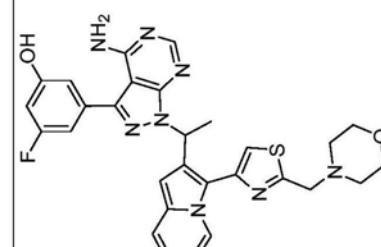
[1688]

| | | | | |
|-----|---|---|-----------------------|---|
| 123 | 2-(2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]-3-(4-d)基}吗啉-3-基)芊睛 |  | W37 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 490.3 [MH] ⁺ , Rt 0.96 和 0.97min(方法 A) (异构体的混合物 ≈ 45/55, 通过 ¹ H NMR 确定) |
| 125 | 3-[4-(3-[(5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基)-2-基]吗啉-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚 |  | W38 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 579.3 [MH] ⁺ , Rt 0.86min(方法 A) |
| 126 | 2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-3-(4-d)基}吗啉-1-甲基-2-基)吗啉-3-基-5-氟苯酚 |  | W39 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 491.3 [MH] ⁺ , Rt 0.85min(方法 A) |

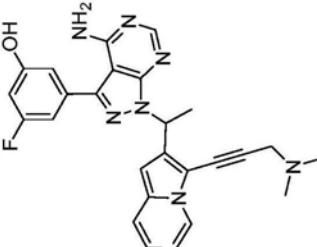
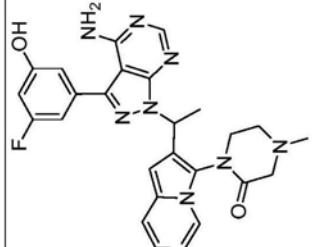
[1689]

| | | | | |
|-----|--|--|-----------------------|---------------------------------------|
| 127 | 2-{1-[4-氯基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]-3-[{3-(二甲基氨基)甲基}苯基]引氮-1-甲腈 | | W40 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 547.0 [MH]+, Rt 0.64min(方法 A) |
| 128 | 3-{4-氯基-1-[{3-[{1-(2-benzyl-1,2-dihydro-6-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基)-5-氟苯酚}-3-基]乙基}甲基]苯基}引氮-1-甲腈 | | W41 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 523.5 [MH]+, Rt 0.62min(方法 A) |

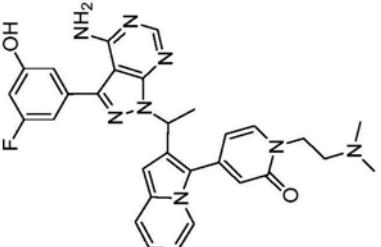
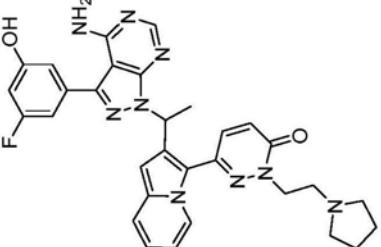
[1690]

| | | | | |
|-----|--|--|-----------------------|--|
| 129 | 3-(4-氯氨基基)-1-[3-(1,3-噻唑-4-基)吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |  | W42 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 472.3 [MH]+, Rt 0.95min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (br. s., 1H), 9.35 (d, 1H), 8.34-8.42 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.48 (q, 1H), 6.30-7.30 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。 |
| 130 | 3-[4-(-1-{3-[2-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-4-基]-1,3-噻唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 |  | W43 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 571.3 [MH]+, Rt 0.73min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.47 (q, 1H), 6.00-7.80 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 4H), 2.48-2.54 (m, 4H), 1.90 (d, 3H)。 |

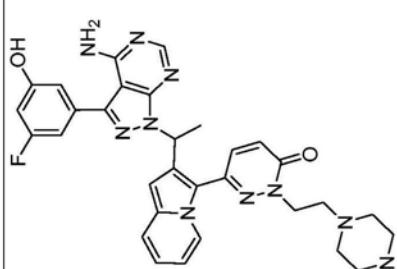
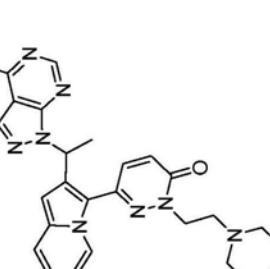
[1691]

| | | | | |
|-----|--|---|-------------------------------|---|
| 131 | 3-[4-(-1-(1-{3-[3-(甲基氨基) 丙-1-块 -1-基] 呋-2-基} 乙基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基]-5-氟苯酚 |  | W44 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 470.2 [MH] ⁺ , Rt 0.97min(方法 C)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (q, 1H), 6.20-7.50 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (d, 3H)。 |
| 132 | 1-(2-{1-[4-(-3-(3-氟-5-羟基 苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 噻啶-3- 基] 乙基}-1- 基)-4-甲基哌嗪 -2-酮 |  | W45 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 501.3 [MH] ⁺ , Rt 0.74 和 0.77min(方法 C) 异 构体的混合物 ≈ 65/35 by 1H NMR 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.10-10.23 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 6.80-6.96 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.52-6.69 (m, 3H), 6.05-6.29 (m, 1H), 5.92-8.00 (m, 2H), 3.30-3.77 (m, 2H), 3.04-3.28 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 3H), 1.81-1.95 (m, 3H)。 |

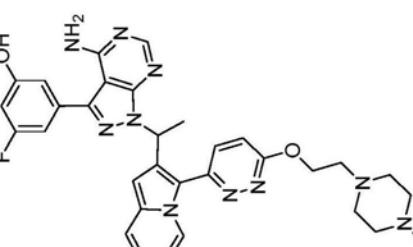
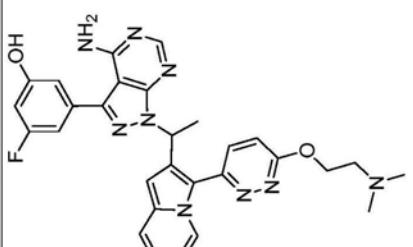
[1692]

| | | | | |
|-----|--|--|-----------------------|---|
| 133 | 4-(2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]乙基}吗啉-3基)-1-[2-(二甲氨基乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮。 |  | W46 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 553.4 [MH] ⁺ , Rt 0.80min(方法 J)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.21(br. s., 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.44-7.50(m, 1H), 6.90-6.92(m, 1H), 6.84-6.89(m, 1H), 6.75-6.81(m, 1H), 6.63-6.70(m, 2H), 6.57-6.62(m, 1H), 6.45(d, 1H), 6.28-6.37(m, 2H), 6.00-7.40(m, 2H), 3.99(t, 2H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.22(s, 6H), 1.89(d, 3H)。 |
| 134 | 6-(2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]乙基}吗啉-3基)-2-[2-(吡咯烷-1-基乙基)-2,3-二氢噻-3-酮。 |  | W47 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 580.4 [MH] ⁺ , Rt 0.65min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.17(br. s., 1H), 8.28-8.33(m, 1H), 8.18(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 6.97(d, 1H), 6.88-6.91(m, 1H), 6.79-6.87(m, 2H), 6.59-6.73(m, 3H), 6.39(q, 1H), 6.10-7.45(m, 2H), 4.10-4.26(m, 2H), 2.73-2.84(m, 2H), 2.43-2.55(m, 4H), 1.93(d, 3H), 1.62-1.73(m, 4H)。 |

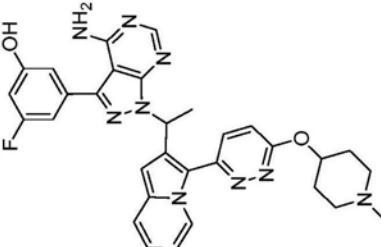
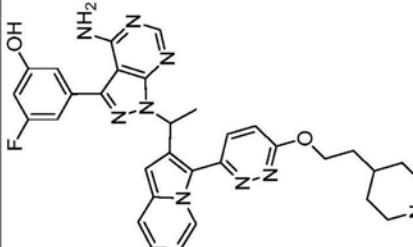
[1693]

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 135 | 6-(2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢哒嗪基]-3-酮}-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙基)乙基-3-氟和(3-氟-5-羟基苯基)硼酸 MS/ESI+ 609.7 [MH]+, Rt 0.63min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.23 (br. s., 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.80-6.91 (m, 3H), 6.59-6.73 (m, 3H), 6.39 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 4.10-4.27 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 4H), 2.20-2.33 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (d, 3H)。 |  | W48 和 (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 MS/ESI+ 609.7 [MH]+, Rt 0.63min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.23 (br. s., 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.80-6.91 (m, 3H), 6.59-6.73 (m, 3H), 6.39 (q, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 4.10-4.27 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 4H), 2.20-2.33 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (d, 3H)。 |
| 136 | 6-(2-{1-[4-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基]-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢哒嗪基]-3-酮}-3-(3-氟-5-羟基苯基)硼酸 MS/ESI+ 596.3 [MH]+, Rt 0.65min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (bs, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.60-6.74 (m, 3H), 6.39 (q, 1H), 6.00-7.40 (m, 2H), 4.12-4.30 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 4H), 1.93 (d, 3H)。 |  | W49 和 (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 MS/ESI+ 596.3 [MH]+, Rt 0.65min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (bs, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.60-6.74 (m, 3H), 6.39 (q, 1H), 6.00-7.40 (m, 2H), 4.12-4.30 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 4H), 1.93 (d, 3H)。 |

[1694]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|--|
| 137 | 3-{4- 氯 基 -1-[1-(3-{6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基]哒嗪-3- 基)吗啉-2-基}乙 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W50 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 609.5 [MH] ⁺ , Rt 0.63min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19(br. s., 1H), 8.39-8.43(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.94(d, J = 8 Hz, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.28(d, 1H), 6.88-6.91(m, 1H), 6.81-6.87(m, 2H), 6.73(s, 1H), 6.67(dt, 1H), 6.60-6.64(m, 1H), 6.40(q, 1H), 6.00-7.90(m, 2H), 4.58-4.65(m, 2H), 2.79(t, 2H), 2.29-2.60(m, 8H), 2.17(s, 3H), 1.94(d, 3H)。 |
| 138 | 3-{4- 氯 基 -1-[1-(3-{6-[2-(二甲基氨基)乙氧 基]哒嗪-3-基})吗 啉-2-基}乙基]-1H- 吡唑并[3,4-d]嘧啶- 5-氟苯酚 |  | W51 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 554.4 [MH] ⁺ , Rt 0.65min(方法 A)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.23(br. s., 1H), 8.38-8.42(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.27(d, 1H), 6.88-6.90(m, 1H), 6.80-6.86(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.66(dt, 1H), 6.59-6.64(m, 1H), 6.39(q, 1H), 6.30-8.37(m, 2H), 4.57-4.61(m, 2H), 2.72(t, 2H), 2.26(s, 6H), 1.93(d, 3H)。 |

[1695]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|--|
| 139 | 3-{4- -1-[1-(3-{6-[1-(甲基哌啶-4-基) 基]噻唑-3-基}) 噻 -2- 基) 乙 基]-1H- 吡 哌 并 [3, 4-d] 嘙 啡 -3- 基}-5-氟苯酚 |  | W52 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 580.5 [MH]+, Rt 0.66min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (dt, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 5.90-7.86 (m, 2H), 5.19-5.27 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 5H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.92 (d, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H)。 |
| 140 | 3-{4- -1-[1-(3-{6-[2-(1-甲基哌啶-4-基) 乙 氧 基] 噪 喹 -3- 基 } 嘻 -2- 基) 乙 基]-1H- 吡 哌 并 [3, 4-d] 嘙 啡 -3- 基}-5-氟苯酚 |  | W53 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 608.6 [MH]+, Rt 0.68min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.58-6.69 (m, 2H), 6.38 (q, 1H), 6.00-7.80 (m, 2H), 4.49-4.59 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (d, 3H), 1.66-1.89 (m, 6H), 1.39-1.51 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 2H)。 |

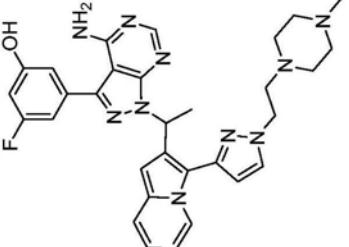
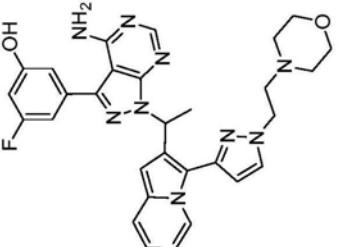
[1696]

| | | | | |
|-----|---|--|-----------------------|--|
| 141 | 3-(4-氟氨基基)-1-[3-(吗啉-4-基甲基)吗啉-2-基乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 | | W54 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 488.4 [MH]+, Rt 0.92min(方法 J)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.16 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.61-6.72 (m, 2H), 6.54-6.61 (m, 2H), 6.36 (q, 1H), 6.00-7.30 (m, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 4H), 1.90 (d, 3H). |
| 142 | 3-(4-氟氨基基)-1-[3-(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基甲基)吗啉-2-基乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚 | | W55 和 (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 | MS/ESI+ 569.5 [MH]+, Rt 1.18min(方法 J)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.12 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.36 (q, 1H), 6.00-7.70 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (d, 3H), 1.83-2.24 (m, 8H), 1.05-1.45 (m, 8H)。 |

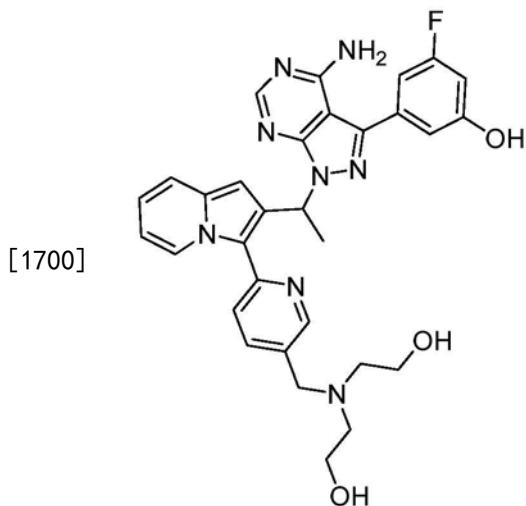
[1697]

| | | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|---|
| 146 | 2-[1-[4- -3-(3-氟-5-羟基 苯基)-1H-吡唑并 [3, 4-d] 嘙啶-1- 基]乙基]-3-(吗啉 -4-基甲基)吗啉 -1-甲腈 | | W59 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 513.4 [MH] ⁺ , Rt 0.64min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.19 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 3H), 6.64 (dt, 1H), 6.42 (q, 1H), 6.00-7.66 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 4H), 2.19-2.28 (m, 4H), 2.05 (d, 3H). |
| 147 | 3-{4- -1-[1-(3-[2-(二甲氨基)乙 基]-1H-吡唑-3- 基)-2-基}乙 基]-1H-吡唑并 [3, 4-d] 嘙啶-3- 基)-5-氟苯酚 | | W60 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 526.4 [MH] ⁺ , Rt 0.65min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.24 (br. s., 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.50 (q, 1H), 6.45-7.40 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.89 (d, 3H) |

[1698]

| | | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|--|
| 148 | 3-{4- -1-[1-(3-{1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基]-1H-吡唑-3- 基)吗啉-2-基}乙 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W61 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 580.9 [MH]+, Rt 0.66min(方法 A) 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.20(br. s., 1H), 8.70-8.74(m, 1H), 8.21(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.41-7.46(m, 1H), 6.93-6.96(m, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 6.77(d, 1H), 6.70-6.75(m, 1H), 6.67(dt, 1H), 6.56-6.62(m, 2H), 6.50(q, 1H), 6.10-7.30(m, 2H), 4.32(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.39-2.51(m, 4H), 2.23-2.37(m, 4H), 2.13(s, 3H), 1.89(d, 3H)。 |
| 150 | 3-{4- -1-[1-(3-{1-[2-(吗啉-4-基)乙 基]-1H-吡唑-3- 基)吗啉-2-基}乙 基]-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-3- 基}-5-氟苯酚 |  | W63 和 (3-氟 -5-羟基苯 基) 硼酸 | MS/ESI+ 568.4 [MH]+, Rt 0.70min(方法 A) 1H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.31-8.35(m, 1H), 8.22(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 6.92-6.94(m, 1H), 6.87-6.91(m, 1H), 6.70-6.75(m, 2H), 6.66(dt, 1H), 6.50-6.59(m, 3H), 4.29-4.35(m, 2H), 3.68-3.72(m, 4H), 2.84(t, 2H), 2.51-2.55(m, 4H), 1.98(d, 3H)。 |

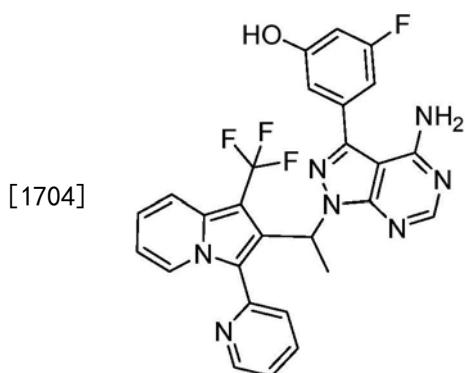
[1699] 实施例117:3-(4-氨基-1-{1-[3-(5-{{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基}吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚



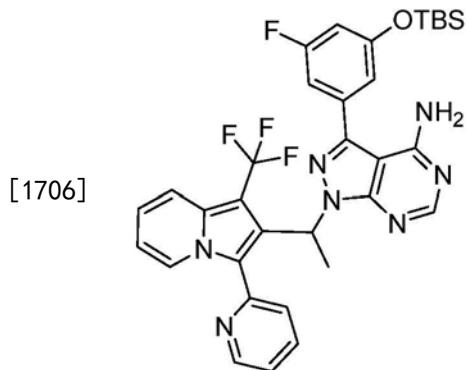
[1701] 将粗3-碘-1-[1-(3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基)甲基]吡啶-2-基}吗啉-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W32 (0.214), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (0.044g, 0.285mmol) 和 Pd (PPh_3)₄ (0.015g, 0.013mmol) 在 DME (9.3mL) 中的混合物, EtOH (1.7mL) 和饱和 Na_2CO_3 水溶液 (3.5mL) 在 80°C 下加热3h。将混合物分配在水和 DCM 之间并将水相用 DCM 萃取; 将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥并将溶剂在减压下除去。将残余物溶于 1M 的 HCl 水溶液在 EtOH 中的溶液 (从 37% HCl 水溶液的 EtOH 溶液制备) (3.5mL) 并将混合物在室温下搅拌3h。在减压下除去挥 发物并将粗品溶于 MeOH, 装入 SCX 柱 (1g), 用 MeOH 洗涤, 然后用 1M NH_3 的 MeOH 溶液洗脱。将碱性级分蒸发并将残余物通过快速色谱法在硅胶 柱上纯化 (DCM 至 DCM:MeOH = 85:15), 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.040g)。MS/ESI⁺ 583.3 [MH]⁺, Rt 0.62min (方法A)。

[1702] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.20-7.30 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.90 (d, 3H)。

[1703] 实施例124:3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚



[1705] 步骤1:3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氟苯基}-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺124a



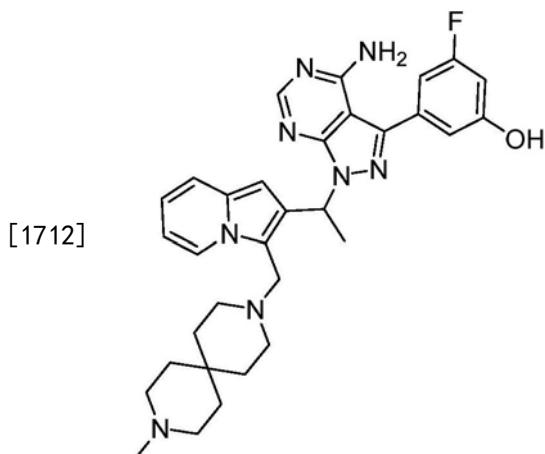
[1707] 向1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)呡嗪-2-基]乙-1-醇 M41 (0.065g, 0.21mmol), 3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氟苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺AA7 (0.091g, 0.25mmol) 和 PPh₃ (0.072g, 0.27mmol) 在于THF (3mL) 中的混合物中, 逐滴添加 DIAD (0.049ml, 0.25mmol) 在THF (1mL) 中的溶液并将反应在室温下搅拌1h。将溶剂除去并将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物, (0.100g), 将其未经任何额外的纯化而使用。MS/ESI⁺648.4 [MH]⁺, Rt 1.56 (方法A)。

[1708] 步骤2: 3-(4-氨基-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚124

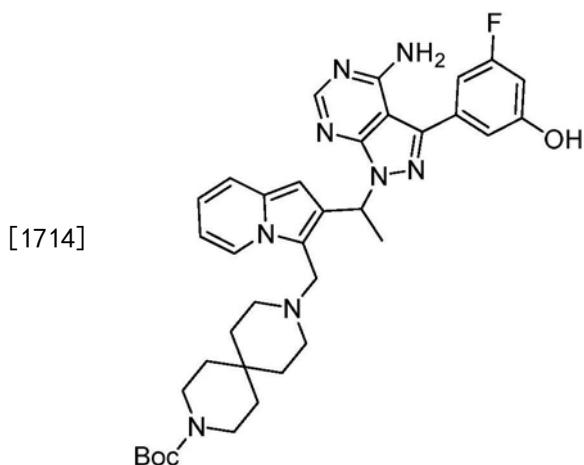
[1709] 向粗3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氟苯基}-1-{1-[3-(吡啶-2-基)-1-(三氟甲基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺124a (0.100g) 在THF (1.7ml) 中的溶液中, 添加 氟化四丁基铵1M在THF中 (0.23ml, 0.23mmol) 的溶液并将所得混合物 在室温下搅拌30分钟, 然后用DCM稀释并用NH₄C1饱和水溶液淬灭。分离各相, 将有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=98:3)。将所得产物 通过制备型TLC进一步纯化 (DCM:MeOH=95:5), 得到标题化合物 (4.5mg)。MS/ESI⁺534.3 [MH]⁺, Rt 1.00 (方法A)。

[1710] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br.s., 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.64 (dt, 1H), 6.31 (q, 1H), 6.00-7.73 (m, 2H), 1.91 (d, 3H)。

[1711] 实施例143: 3-(4-氨基-1-{1-[3-({9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)呡嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚



[1713] 步骤1:9-[(2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基]乙基} 吲嗪-3-基) 甲基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一 烷-3-甲酸叔丁基酯143a



[1715] 与实施例85类似地制备,从粗9- {[2- (1- {4-氨基-3-碘-1H-吡唑 并[3,4-d] 嘧啶-1-基} 乙基) 吲嗪-3-基] 甲基}-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯W56 (0.370g), (3-氟-5-羟基苯基) 硼酸 (0.129g, 0.828mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (0.032g, 0.028mmol) 在DME (18ml) 中的混合物,EtOH (3mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (5.5ml) 起始,在80℃下 加热过夜;后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=95:5),得到标题化合物 (0.017g, 0.026mmol)。MS/ESI⁺655.5 [MH]⁺,Rt 1.46min (方法J)。

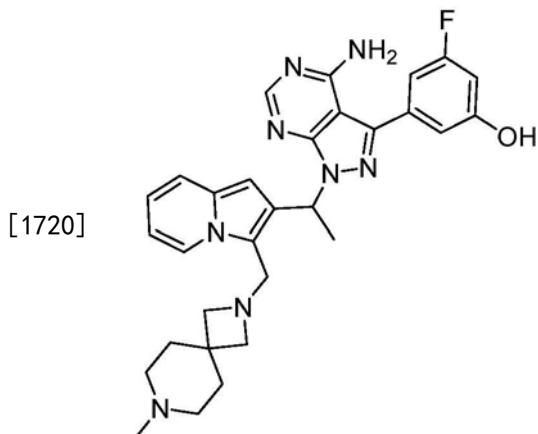
[1716] 步骤2:3- (4-氨基-1- {1- [3- ({9- 甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一 烷-3-基} 甲基) 吲嗪-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-3-基)-5- 氟苯酚143

[1717] 在氮气下将9- [(2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟基苯基) -1H-吡唑 并[3,4-d] 嘧啶-1-基]乙基} 吲嗪-3-基) 甲基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯143a (17mg, 0.026mmol) 和1M LiAlH₄的THF溶 液 (0.156mL, 0.156mmol) 在于THF (8mL) 中的混合物在65 ℃下搅拌2h。将反应冷却至0℃,添加硫酸钠十水合物并将混合物在室温下搅拌 0.5h,然后将固体过滤掉并将滤液蒸发。将所得粗品通过色谱法在硅 胶-NH柱上纯化 (DCM至DCM: MeOH=90:10),得到标题化合物,为白色 固体 (5mg)。MS/ESI⁺569.6 [MH]⁺,Rt 1.09min (方法J)。

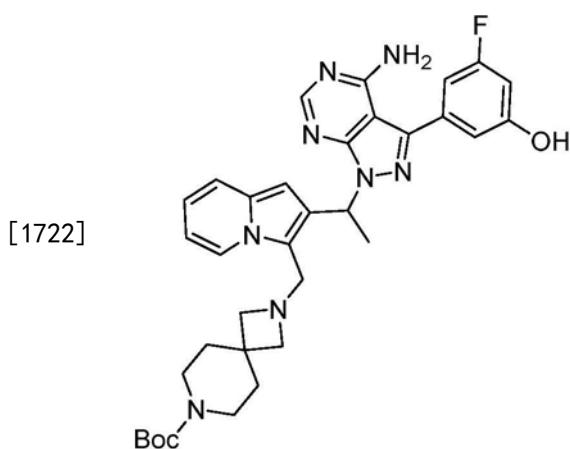
[1718] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br.s., 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.75-6.87 (m, 2H), 6.60-6.71 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 6.36 (q, 1H), 6.85 (br.s, 2H),

3.82 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 2.12-2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (d, 3H), 1.85-2.03 (m, 4H), 1.10-1.29 (m, 8H)。

[1719] 实施例144:3-(4-氨基-1-{1-[3-({7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)呡嗪-2-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚



[1721] 步骤1:2-[(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}呡嗪-3-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯144a



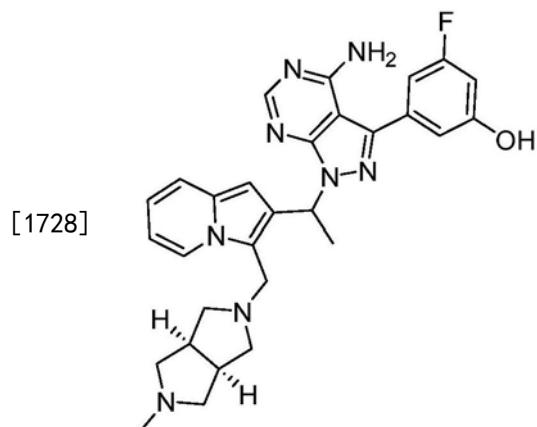
[1723] 与实施例85类似地制备,从粗2-{[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]甲基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯W57 (0.056g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸(0.027g, 0.174mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.010g, 0.0087mmol)在DME(4ml)中的混合物,EtOH(0.5mL)和饱和Na₂CO₃水溶液(1.4mL)起始,在80℃下加热过夜;后处理之后,将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=85:15),得到标题化合物,为浅棕色固体(0.024g, 0.038mmol)。MS/ESI⁺ 627.6 [MH]⁺, Rt 0.77min(方法A)。

[1724] 步骤2:3-(4-氨基-1-{1-[3-({7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)呡嗪-2-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚 144

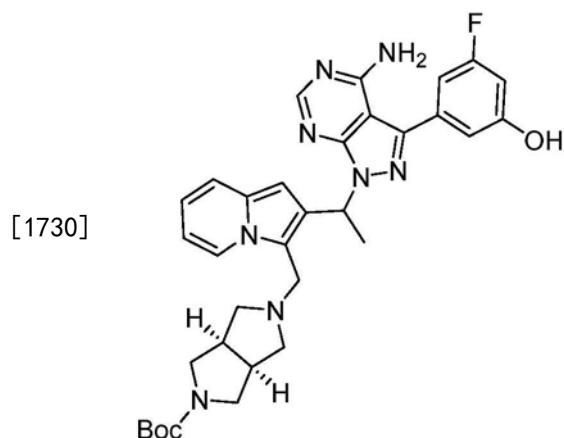
[1725] 与实施例143步骤2类似地制备,从2-[(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}呡嗪-3-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯144a(24mg, 0.038mmol)起始,在65℃下加热过夜并通过快速色谱法在硅胶-NH柱上纯化(DCM至DCM:MeOH=90:10),得到标题化合物,为白色固体(6mg)。MS/ESI⁺ 541.5 [MH]⁺, Rt 0.88min(方法J)。

[1726] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (br.s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 3H), 6.51-6.57 (m, 1H), 6.41 (q, 1H), 6.32-8.39 (m, 2H), 3.69-4.07 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 4H), 1.80-2.22 (m, 10H), 1.36-1.51 (m, 4H)。

[1727] 实施例145:3-{1-[1-(3-{[(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基}呡嗪-2-基)乙基]-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚



[1729] 步骤1: (3aR,6aS)-5-[2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}甲基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯145a



[1731] 与实施例85类似地制备,从粗(3aR,6aS)-5-{[2-(1-{4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)呡嗪-3-基]甲基}-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯W58 (0.152g), (3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (0.041g, 0.266mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (0.014g, 0.012mmol) 在DME (8.6ml) 中的混合物, EtOH (1.6mL) 和饱和Na₂CO₃水溶液 (3.3ml) 起始, 在80°C 下加热3h; 后处理之后, 将粗品通过快速色谱法在Biotage硅胶-NH SNAP柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10), 得到标题化合物, 为黄色 固体 (0.032g)。MS/ESI⁺ 613.3 [MH]⁺, Rt 1.23min (方法C)。

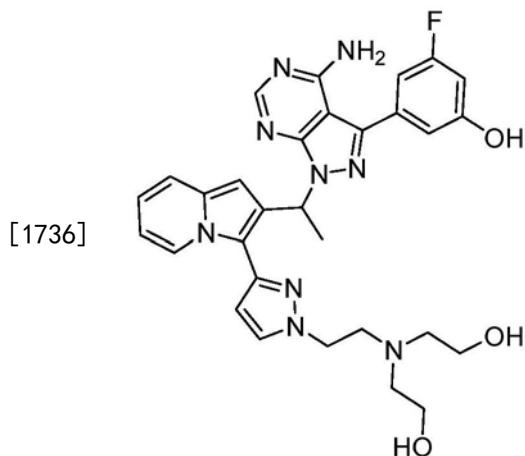
[1732] 步骤2:3-{1-[1-(3-{[(3aR,6aS)-5-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲基}呡嗪-2-基)乙基]-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚145

[1733] 与实施例143步骤2类似地制备,从(3aR,6aS)-5-[2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}呡嗪-3-基]甲基]-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯145a (18mg, 0.029mmol) 起始, 在65°C下加热过夜并通过色谱法在硅

胶-NH柱上纯化 (DCM:MeOH=99:1至90:10) , 得到标题化合物, 为玻璃体固体 (2.8mg) 。MS/ESI⁺527.3 [MH]⁺, Rt 0.99min (方法C)。

[1734] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 3H), 6.42-6.53 (m, 2H), 3.84-4.09 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.96-2.16 (m, 3H)。

[1735] 实施例149:3-(4-氨基-1-[1-[3-(1-{2-[双(2-羟基乙基)氨基}乙基]-1H-吡唑-3-基)呡嗪-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚

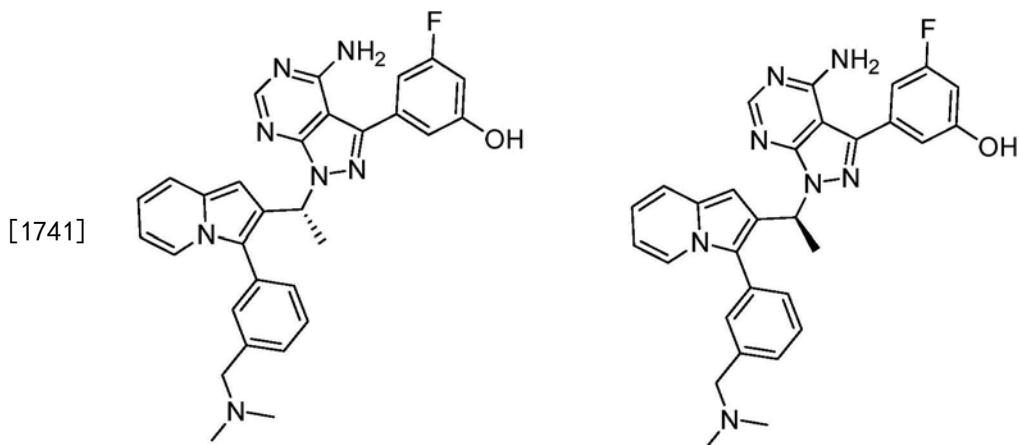


[1737] 与制备实施例117类似地, 从3-碘-1-[1-(3-{1-[2-(2,2,3,3,11, 11,12,12-八甲基-4,10-二氧杂-7-氮杂-3,11-二硅杂十三烷-7-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}呡嗪-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺W62 (0.180g) 和(3-氟-5-羟基苯基)硼酸 (39.7mg, 0.25mmol) 起始。后处理之后, 将粗品溶于MeOH并装入SCX柱 (10g) , 用MeOH洗涤, 然后用1M NH₃的甲醇MeOH溶液洗脱。将碱性级分蒸发并将残余物通过快速色谱法在硅胶柱上纯化 (DCM至DCM:MeOH=90:10) , 得到标题化合物, 为黄色固体 (8.7mg) 。MS/ESI⁺586.5 [MH]⁺, Rt 0.63min (方法A)。

[1738] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69-8.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.50 (q, 1H), 6.46-7.30 (m, 2H), 4.19-4.43 (m, 4H), 3.39 (t, 4H), 2.99 (t, 2H), 2.60 (t, 4H), 1.88 (d, 3H)。

[1739] 实施例93a (对映异构体1) 和

[1740] 实施例93b (对映异构体2) :3-{4-氨基-1-[1-(3-[二甲基氨基]甲基)苯基]呡嗪-2-基}乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氟苯酚



[1742] 将在实施例93中所描述的外消旋3-{4-氨基-1-[1-(3-[3-[(二甲基氨基)甲基]苯基]吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚(0.330g)溶于EtOH/MeOH 1/1(140mL)并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chiralpak AD-H(25x 3.0cm), 5μm;流动相:正己烷/(乙醇+0.1%异丙基胺)85/15%v/v;UV检测: 220nm;流速:34mL/min;注射:10.8mg。

[1743] 化合物93a作为第一洗脱对映异构体得到,为浅棕色固体(0.105g)。MS/ESI⁺ 522.3[MH]⁺,Rt 0.70min(方法A)。手性HPLC方法K:Rt=7.3min,100%ee。

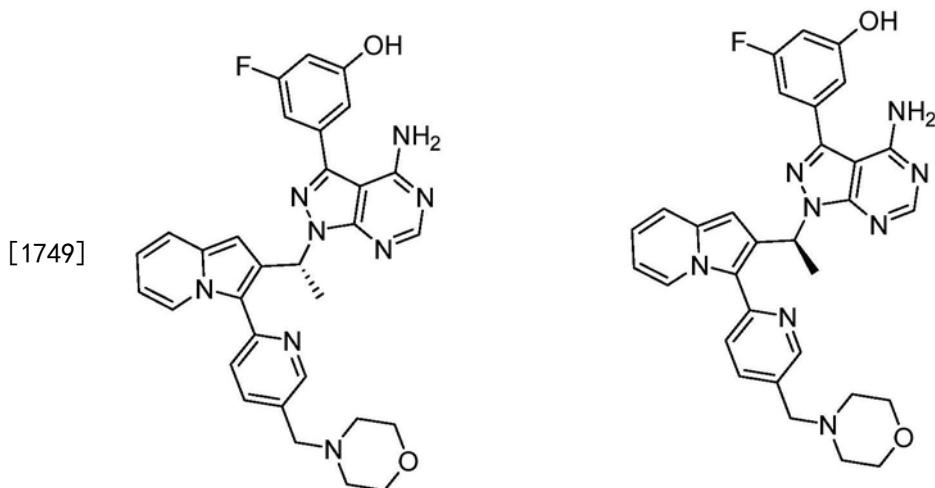
[1744] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.16(br.s.,1H), 8.14(s, 1H), 7.78-7.83(m, 1H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 6.88-6.92(m, 1H), 6.80-6.87(m, 1H), 6.62-6.74(m, 3H), 6.54-8.10(m, 2H), 6.47-6.53(m, 1H), 6.20(q, 1H), 3.32-3.40(m, 2H), 2.12(s, 6H), 1.83(d, 3H)。

[1745] 化合物93b作为第二洗脱对映异构体得到,为浅棕色固体(0.103g)。MS/ESI⁺ 522.3[MH]⁺,Rt 0.69min(方法A)。手性HPLC方法K:Rt=10.5min,100%ee。

[1746] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.15(br.s.,1H), 8.14(s, 1H), 7.78-7.83(m, 1H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.22(s, 1H), 6.88-6.92(m, 1H), 6.80-6.87(m, 1H), 6.62-6.74(m, 3H), 6.54-8.10(m, 2H), 6.47-6.53(m, 1H), 6.20(q, 1H), 3.32-3.40(m, 2H), 2.12(s, 6H), 1.83(d, 3H)。

[1747] 实施例108a(对映异构体1)和

[1748] 实施例108b(对映异构体2):3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚



[1750] 将在实施例108中所描述的外消旋3-[4-氨基-1-(1-{3-[5-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基]吲哚-2-基}乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚(0.063g)溶于EtOH(8ml)并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chiralpak AD-H(25x 2cm), 5um;流动相:正己烷/(乙醇+0.1%异丙基胺)70/30%v/v;UV检测:220nm;流速:14mL/min;注射:9mg。

[1751] 化合物108a作为第一洗脱对映异构体得到(23mg)。MS/ESI⁺565.4 [MH]⁺,Rt 0.65min(方法A)。手性HPLC方法L:Rt=12.8min,100%ee。

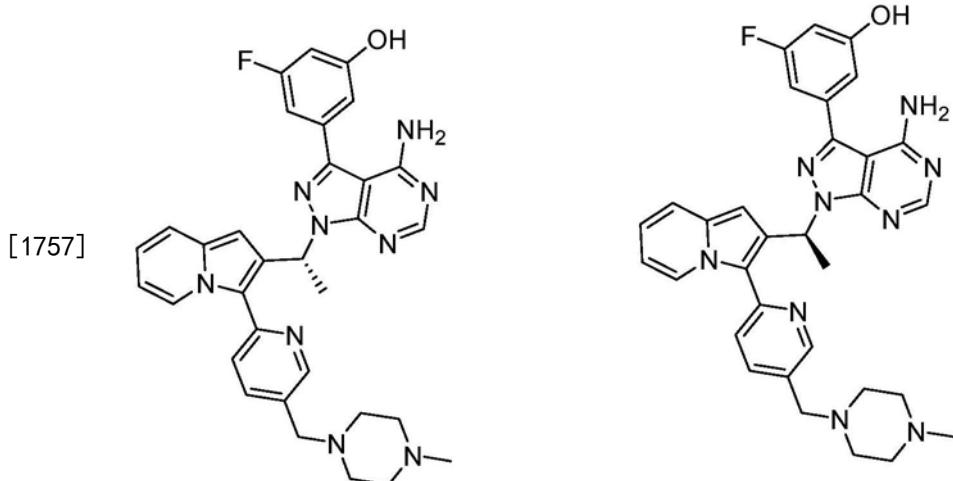
[1752] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.18(br.s.,1H), 8.57-8.62(m,2H), 8.17(s,1H), 7.77(dd,1H), 7.68(d,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.86-6.90(m,1H), 6.77-6.86(m,2H), 6.71(s,1H), 6.66(dt,1H), 6.57-6.63(m,1H), 6.52(q,1H), 6.10-7.44(m,2H), 3.59-3.65(m,4H), 3.51-3.59(m,2H), 2.36-2.44(m,4H), 1.92(d,3H)。

[1753] 化合物108b作为第二洗脱对映异构体得到(19mg)。MS/ESI⁺565.4 [MH]⁺,Rt 0.64min(方法A)。手性HPLC方法L:Rt=16.0min,97.6%ee。

[1754] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.20(br.s.,1H), 8.57-8.62(m,2H), 8.17(s,1H), 7.77(dd,1H), 7.68(d,1H), 7.48-7.53(m,1H), 6.86-6.90(m,1H), 6.77-6.86(m,2H), 6.71(s,1H), 6.66(dt,1H), 6.57-6.63(m,1H), 6.52(q,1H), 6.10-7.44(m,2H), 3.59-3.66(m,4H), 3.51-3.59(m,2H), 2.36-2.45(m,4H), 1.92(d,3H)。

[1755] 实施例114a(对映异构体1)和

[1756] 实施例114b(对映异构体2):3-[4-氨基-1-[1-(3-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基]吲哚-2-基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-氟苯酚



[1758] 将实施例114中所描述的外消旋3-{4-氨基-1-[1-(3-{5-[(4-甲基氨基)苯基]甲基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]乙基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚(0.266g)溶于10mL乙醇+4mL正己烷并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chiralpak AD-H(25×2.0cm),5μm;流动相:正己烷/(乙醇+0.1%异丙基胺)80/20%v/v; UV检测:220nm;流速:18mL/min;注射:28.5mg。

[1759] 化合物114a作为第一洗脱对映异构体得到,黄色固体(0.091g)。MS/ESI⁺578.4 [MH]⁺,Rt 0.64min(方法A)。手性HPLC方法M:Rt= 8.8min,100%ee。

[1760] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.18(br.s.,1H), 8.54-8.60(m,2H), 8.15(s,1H), 7.72(dd,1H), 7.64(d,1H), 7.47-7.51(m,1H), 6.86-6.89(m,1H), 6.76-6.84(m,2H), 6.69(s,1H), 6.64(dt,1H), 6.55-6.60(m,1H), 6.51(q,1H), 6.10-7.30(m,2H), 3.48-3.58(m,2H), 2.22-2.49(m,8H), 2.16(s,3H), 1.90(d,3H)。

[1761] 化合物114b作为第二洗脱对映异构体得到,黄色固体(0.091g)。MS/ESI⁺578.4 [MH]⁺,Rt 0.64min(方法A)。手性HPLC方法M:Rt= 15.3min,100%ee。

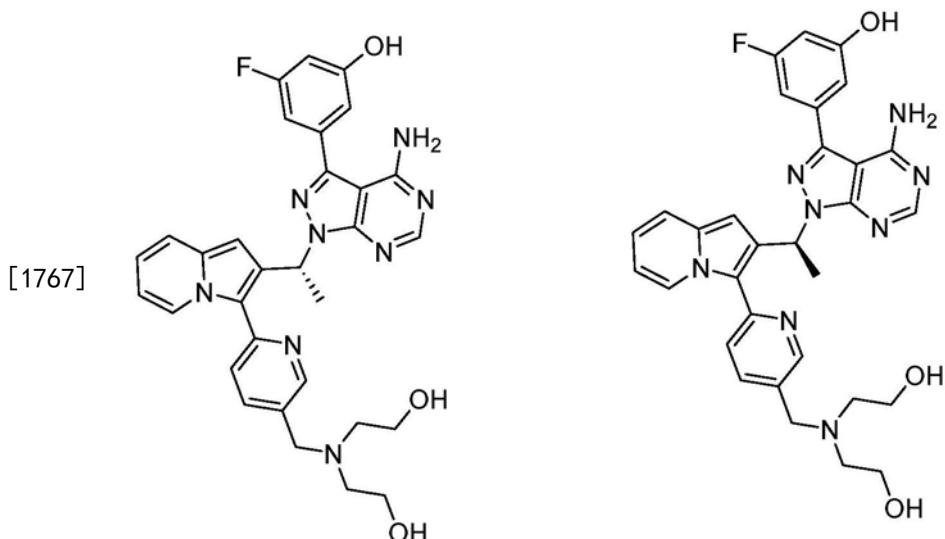
[1762] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.17(br.s.,1H),

[1763] 8.54-8.60(m,2H), 8.15(s,1H), 7.72(dd,1H), 7.64(d,1H),

[1764] 7.47-7.51(m,1H), 6.86-6.89(m,1H), 6.76-6.84(m,2H), 6.69(s,1H), 6.64(dt,1H), 6.55-6.60(m,1H), 6.51(q,1H), 6.10-7.30(m,2H), 3.48-3.58(m,2H), 2.22-2.49(m,8H), 2.16(s,3H), 1.90(d,3H)。

[1765] 实施例117a(对映异构体1)和

[1766] 实施例117b(对映异构体2):3-{4-氨基-1-[1-[3-{5-[[双(2-羟基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基]吗啉-2-基]乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-5-氟苯酚



[1768] 将实施例117中所描述的外消旋3- (4-氨基-1- {1- [3- (5- {[双(2- 羟基乙基) 氨基] 甲基} 吡啶-2- 基) 吲哚-2- 基] 乙基} -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-3- 基) -5- 氟苯酚 (0.030g) 溶于3ml (乙醇/正己烷1/1) 并通过手 性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件: 柱:Chiralpak AD-H (25x 2.0cm) , 5μm; 流动相: 正己烷/(乙醇/甲醇1/1+0.1% 异丙基胺) 75/25% v/v; UV检测: 220nm; 流速: 17mL/min; 注射: 8mg。

[1769] 化合物117a作为第一洗脱对映异构体得到 (0.012g) 。MS/ESI⁺ 583.4 [MH]⁺, Rt 0.60min (方法A) 。手性HPLC方法N:Rt = 5.3min, 100% ee。

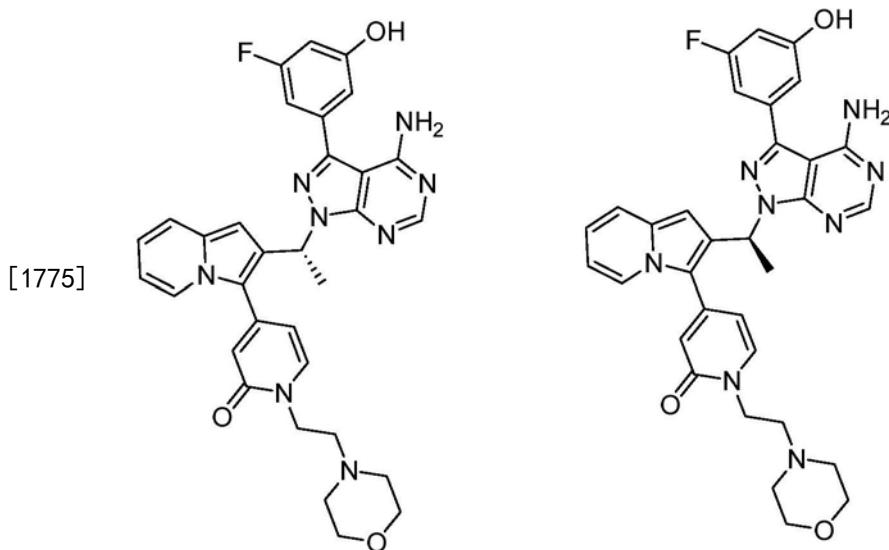
[1770] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.75-10.50 (m, 1H) , 8.65-8.68 (m, 1H) , 8.58-8.62 (m, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.87 (dd, 1H) , 7.70 (d, 1H) , 7.46-7.50 (m, 1H) , 6.88-6.91 (m, 1H) , 6.76-6.86 (m, 2H) , 6.62-6.68 (m, 2H) , 6.55-6.61 (m, 1H) , 6.49 (q, 1H) , 6.20-7.30 (m, 2H) , 4.45 (br.s., 2H) , 3.76 (s, 2H) , 3.51 (t, 4H) , 2.60 (t, 4H) , 1.90 (d, 3H) 。

[1771] 化合物117b作为第二洗脱对映异构体得到 (0.012g) 。MS/ESI⁺ 583.4 [MH]⁺, Rt 0.60min (方法A) 。手性HPLC方法N:Rt = 7.7min, 100% ee。

[1772] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1H) , 8.65-8.68 (m, 1H) , 8.58-8.62 (m, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.87 (dd, 1H) , 7.70 (d, 1H) , 7.46-7.50 (m, 1H) , 6.90-6.93 (m, 1H) , 6.84-6.89 (m, 1H) , 6.76-6.82 (m, 1H) , 6.64-6.69 (m, 2H) , 6.55-6.61 (m, 1H) , 6.49 (q, 1H) , 6.20-7.30 (m, 2H) , 4.43 (t, 2H) , 3.76 (s, 2H) , 3.47-3.55 (m, 4H) , 2.60 (t, 4H) , 1.90 (d, 3H) 。

[1773] 实施例121a (对映异构体1) 和

[1774] 实施例121b (对映异构体2) : 4- (2- {1- [4- 氨基-3- (3- 氟-5- 羟基 苯基) -1H- 吡唑并[3,4-d] 噻啶-1- 基] 乙基} 吲哚-3- 基) -1- [2- (吗啉 -4- 基) 乙基]-1,2- 二氢吡啶-2- 酮



[1776] 将实施例121中所描述的外消旋4-(2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}吲哚-3-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(0.225g)溶于50ml(乙醇/正己烷1/1)并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chiralpak IC (25x 2.0cm), 5μm;流动相:正己烷/(乙醇+0.1%异丙基胺)75/25% v/v;UV检测:220nm;流速:19mL/min;注射:22mg。

[1777] 化合物121a作为第一洗脱对映异构体得到(0.074g)。MS/ESI⁺ 595.4 [MH]⁺, Rt 0.67min(方法J)。手性HPLC方法0:Rt=14.9min, 98% ee。

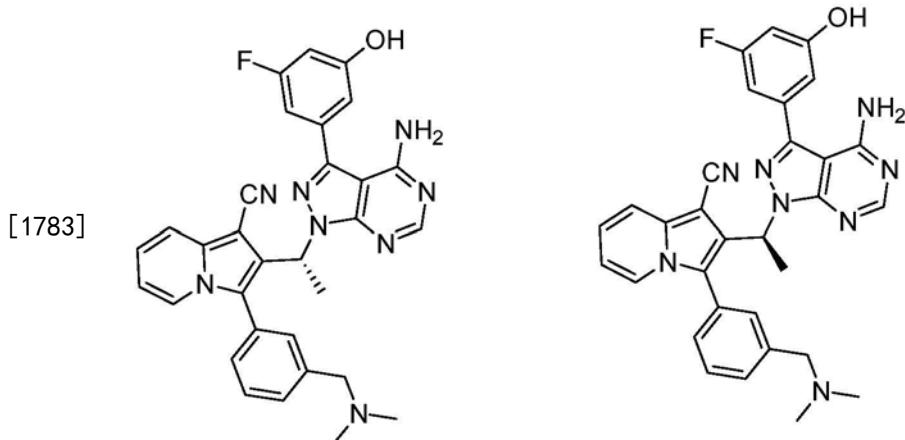
[1778] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.29-6.37 (m, 2H), 6.00-7.40 (m, 2H), 3.98-4.05 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 4H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 4H), 1.89 (d, 3H)。

[1779] 化合物121b作为第二洗脱对映异构体得到(0.076g)。MS/ESI⁺ 595.4 [MH]⁺, Rt 0.64min(方法J)。手性HPLC方法0:Rt=17.9min, 98% ee。

[1780] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.29-6.37 (m, 2H), 6.00-7.40 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 4H), 1.89 (d, 3H)。

[1781] 实施例127a(对映异构体1)和

[1782] 实施例127b(对映异构体2):2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}吲哚-1-甲腈



[1784] 将实施例127中所描述的外消旋2-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基 苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{3-[(二甲基氨基)甲基] 苯基} 呋嗪-1-甲腈(0.146g)溶于7mL乙醇/正己烷1/1并通过手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱:Chiralpak AD-H (25x 2.0cm), 5μm;流动相:正己烷/(乙醇+0.1%异丙基胺)75/25%v/v;UV检测:220nm;流速:17mL/min;注射:10.4mg。

[1785] 化合物127a作为第一洗脱对映异构体得到(53.7mg)。MS/ESI⁺ 547.4 [MH]⁺, Rt 0.64min(方法A)。手性HPLC方法P:Rt=5.7min, 100%ee。

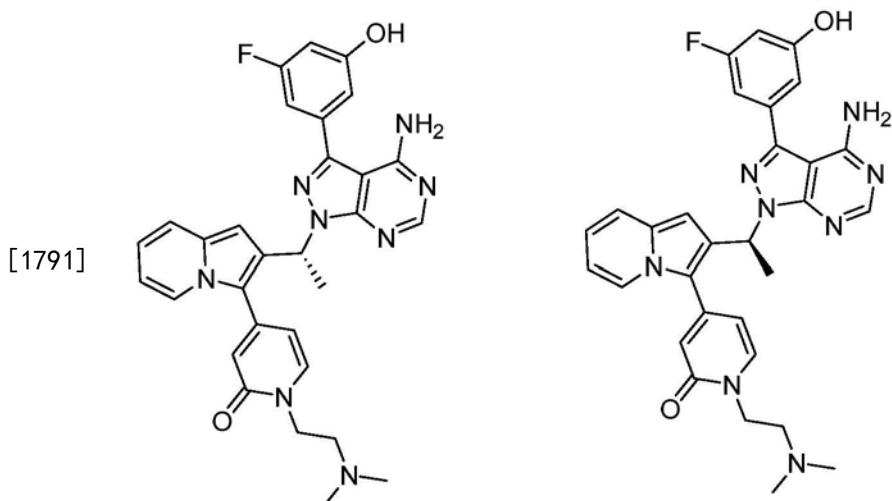
[1786] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 6.64 (dt, 1H), 6.17 (q, 1H), 6.10-7.80 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.93 (d, 3H)。

[1787] 化合物127b作为第二洗脱对映异构体得到(52.8mg)。MS/ESI⁺ 547.3 [MH]⁺, Rt 0.64min(方法A)。手性HPLC方法P:Rt=7.5min, 99.6%ee。

[1788] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 6.64 (dt, 1H), 6.17 (q, 1H), 6.10-7.80 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.93 (d, 3H)。

[1789] 实施例133a(对映异构体1)和

[1790] 实施例133b(对映异构体2):4-{1-[4-氨基-3-(3-氟-5-羟基 苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 呋嗪-3-基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2-酮



[1792] 将实施例133中所描述的外消旋4- (2- {1- [4-氨基-3- (3-氟-5-羟 基苯基) -1H-吡 哌并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基} 吲哚-3-基) -1- [2- (二 甲基氨基)乙基]-1,2-二氢吡啶-2- 酮(55.0mg) 溶于11m1乙醇并通过 手性制备型液相色谱法进行手性拆分。条件:柱: Chiralpak IC (25x 2.0cm), 5μm; 流动相: 正己烷/(乙醇+0.1% 异丙基胺) 70/30% v/v; UV 检测: 220nm; 流速: 15mL/min; 注射: 5mg。

[1793] 化合物133a作为第一洗脱对映异构体得到(17.3mg)。MS/ESI⁺ 553.5 [MH]⁺, Rt 0.63min (方法A)。手性HPLC方法Q:Rt=7.7min, 100% ee。

[1794] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.57-6.62 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 6.00-7.40 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.89 (d, 3H)。

[1795] 化合物133b作为第二洗脱对映异构体得到(19.7mg)。MS/ESI⁺ 553.5 [MH]⁺, Rt 0.63min (方法A)。手性HPLC方法Q:Rt=8.9min, 96.8% ee。

[1796] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.57-6.62 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 6.00-7.40 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.89 (d, 3H)。

[1797] 本发明化合物的药理学活性

[1798] PI 3K酶抑制活性在无细胞测定中的体外测定

[1799] 人重组蛋白PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ 和PI3Kδ购自Millipore Ltd (Billerica, MA)。将化合物以0.5mM溶于DMSO, 使用ADP-GloTM激酶测定法 (Promega, Madison WI), 根据制造商的说明, 在不同浓度 下测试其对PI3Ks的活性。

[1800] 简言之, 激酶反应在384-孔白色平板 (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen) 上进行。给每个孔载入0.1μl测试化合物和2.5μl 2x 反应缓冲液 (40mM Tris pH7.5、0.5mM EGTA、0.5mM Na₃VO₄、5mMβ- 甘油磷酸、0.1mg/ml BSA、1mM DTT), 其包含50μM PI和PS底物 (L-α- 磷脂酰肌醇钠盐和L-α-磷脂酰-L-丝氨酸, Sigma-Aldrich, St.Louis MO) 和PI3K重 组蛋白 (PI3K γ 0.25ng/μl、PI3Kδ1ng/μl、PI3Kα 0.125ng/μl、PI3Kβ1ng/μl)。

[1801] 通过向每个孔中添加2.5μl 2x ATP溶液启动反应(终浓度:PI3K γ ATP 30μM;

PI3K δ ATP 80 μ M; PI3K α ATP 50 μ M; PI3K β ATP 100 μ M), 在室温温育60min。随后, 将每个激酶反应体系与5 μ l ADP-GloTM试剂一起温育40min, 从而能够耗尽未消耗的ATP。然后向每个孔中加入激酶检测试剂(10 μ l), 以便将ADP转化成ATP, 并且允许使用荧光素酶/ 荧光素反应测定新合成的ATP。60min温育后, 使用Wallac EnVision®多标记读出器(PerkinElmer, Waltham MA) 测定发光信号。

[1802] 使用应用于Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, WA) 的 XLfit (IDBS, Guilford, UK) 中的4-参数逻辑模型进行曲线拟合和IC50 计算。

[1803] 根据本发明的代表性化合物显示IC50<1 μ M, 一些甚至低于10nM, 特别是在上文所述的PI3K δ 抑制测定中。

[1804] 各化合物的结果如下表1中所示。

[1805] 表1: PI3K酶抑制活性在无细胞测定中的体外测定结果

| 实施例 N. 的化合物 | PI3K α 抑制 | PI3K β 抑制 | PI3K δ 抑制 | PI3K γ 抑制 |
|----------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | + |
| 3 | + | + | + | + |
| 4 | + | + | ++ | + |
| 5 | + | + | + | + |
| 6 | + | + | + | + |
| 7 | + | + | + | + |
| 8 | + | + | + | + |
| 9 | + | + | + | + |
| 10 | + | + | + | + |
| 11 | + | + | + | + |
| 12 | + | + | + | + |
| 13 | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | + |
| 15 | + | + | + | + |
| 16 | + | + | + | + |

[1806]

| | | | | |
|----|---|----|-----|----|
| 17 | + | + | + | + |
| 18 | + | + | ++ | + |
| 19 | + | + | + | + |
| 20 | + | + | ++ | + |
| 21 | + | ++ | ++ | + |
| 22 | + | + | ++ | + |
| 23 | + | + | ++ | + |
| 24 | + | + | ++ | + |
| 25 | + | + | ++ | + |
| 26 | + | + | ++ | + |
| 27 | + | + | + | + |
| 28 | + | + | ++ | + |
| 29 | + | + | ++ | + |
| 30 | + | + | ++ | + |
| 31 | + | + | ++ | + |
| 32 | + | + | ++ | + |
| 33 | + | ++ | ++ | + |
| 34 | + | ++ | ++ | ++ |
| 35 | + | ++ | ++ | + |
| 36 | + | ++ | ++ | ++ |
| 37 | + | + | ++ | + |
| 38 | + | + | ++ | + |
| 39 | + | ++ | +++ | + |
| 40 | + | + | +++ | + |
| 41 | + | + | ++ | + |
| 42 | + | ++ | ++ | + |
| 43 | + | ++ | ++ | + |
| 44 | + | + | ++ | ++ |
| 45 | + | ++ | ++ | + |

[1807]

| | | | | |
|----|---|----|-----|----|
| 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 | + | + | ++ | + |

[1808]

| | | | | |
|-----|----|----|-----|----|
| 75 | + | + | + | + |
| 76 | + | ++ | ++ | + |
| 77 | + | ++ | +++ | ++ |
| 78 | + | + | + | + |
| 79 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 80 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 81 | + | + | ++ | + |
| 82 | + | ++ | +++ | ++ |
| 83 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 84 | + | + | ++ | + |
| 85 | + | ++ | ++ | + |
| 86 | + | + | ++ | ++ |
| 87 | + | ++ | ++ | + |
| 88 | + | + | ++ | + |
| 89 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 90 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 91 | + | + | ++ | + |
| 92 | + | ++ | ++ | + |
| 93 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 93a | ++ | ++ | +++ | + |
| 93b | + | ++ | ++ | + |
| 94 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 95 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 96 | + | ++ | +++ | + |
| 97 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 98 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 99 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 100 | + | ++ | +++ | ++ |
| 101 | + | ++ | ++ | + |

[1809]

| | | | | |
|------|----|----|-----|----|
| 102 | + | + | ++ | + |
| 103 | + | ++ | ++ | ++ |
| 104 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 105 | + | + | ++ | + |
| 106 | + | ++ | +++ | ++ |
| 107 | + | ++ | +++ | ++ |
| 108 | + | ++ | +++ | + |
| 108a | + | ++ | +++ | + |
| 108b | + | ++ | +++ | + |
| 109 | + | ++ | ++ | + |
| 110 | + | ++ | +++ | + |
| 111 | + | ++ | +++ | ++ |
| 112 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 113 | + | ++ | +++ | + |
| 114 | + | ++ | +++ | + |
| 114a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 114b | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 115 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 116 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 117 | + | ++ | +++ | + |
| 117a | ++ | ++ | +++ | + |
| 117b | ++ | ++ | +++ | + |
| 118 | + | ++ | ++ | + |
| 119 | + | ++ | +++ | + |
| 120 | + | + | +++ | ++ |
| 121 | + | ++ | +++ | ++ |
| 121a | + | + | ++ | + |
| 121b | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 122 | + | ++ | +++ | + |

[1810]

| | | | | |
|--------|------|----|-----|-----|
| 123 | + | ++ | +++ | + |
| 124 | + | ++ | +++ | + |
| 125 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 126 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 127 | + | ++ | +++ | + |
| 127a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 127b | + | + | +++ | + |
| 128 | + | ++ | ++ | + |
| 129 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 130 | + | ++ | +++ | ++ |
| 131 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 132 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 133 | + | ++ | +++ | ++ |
| 133a | + | + | ++ | + |
| [1811] | 133b | ++ | ++ | +++ |
| | 134 | + | ++ | +++ |
| | 135 | + | ++ | ++ |
| | 136 | ++ | ++ | ++ |
| | 137 | + | ++ | +++ |
| | 138 | ++ | ++ | +++ |
| | 139 | + | ++ | ++ |
| | 140 | + | ++ | ++ |
| | 141 | ++ | ++ | +++ |
| | 142 | + | + | ++ |
| | 143 | ++ | ++ | +++ |
| | 144 | ++ | ++ | ++ |
| | 145 | ++ | ++ | ++ |
| | 146 | | | |
| | 147 | ++ | ++ | +++ |

| | | | | | |
|--------|-----|----|----|-----|----|
| | 148 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| [1812] | 149 | + | ++ | +++ | ++ |
| | 150 | + | ++ | +++ | ++ |

[1813] 其中化合物根据在其对PI3K- α 、- β 、- γ 和- δ 的抑制活性方面的效能分类如下：

[1814] +++: IC50<10nM

[1815] ++: IC50在10-1000nM范围内

[1816] +: IC50>1000nM。