



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103703005 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201280018862. 6

(22) 申请日 2012. 02. 27

(30) 优先权数据

61/447, 405 2011. 02. 28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/026685 2012. 02. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/161812 EN 2012. 11. 29

(71) 申请人 艾伯维公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 童云松 T. D. 彭宁

A. 弗洛尔詹奇克 J. 米亚施罗

K. W. 伍兹

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘健 权陆军

(51) Int. Cl.

C07D 487/14 (2006. 01)

A61K 31/4375 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

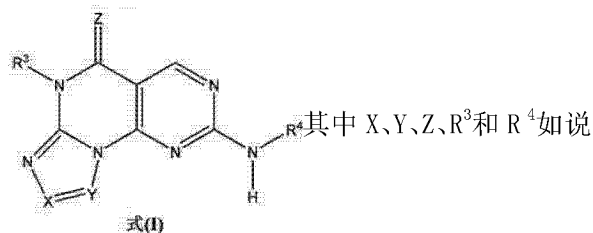
权利要求书23页 说明书190页

(54) 发明名称

激酶的三环抑制剂

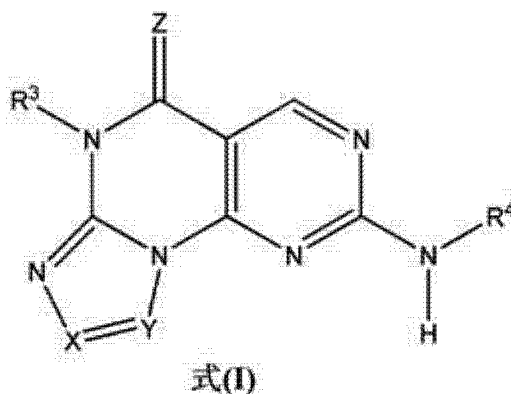
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物或可药用盐,



本发明还涉及含有所述化合物的组合物,其可用于抑制激酶,例如 wee-1,还涉及治疗疾病的方法,例如癌症。

1. 式 (I) 的化合物：



其中

X 是 N 或 CR¹；

Y 是 N 或 CR²；

Z 是 O、S 或 NH；

R¹ 是 H 或 C₁₋₆-烷基；

R² 是 H 或 C₁₋₆-烷基；

R³ 是 C₁₋₈-烷基, C₂₋₈-烯基, C₃₋₈-环烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中, (a) C₁₋₈-烷基或 C₂₋₈-烯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 氰基, 硝基, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)NHR^b, -C(O)NR^bR^c, -NHSO₂R^a 和 -SO₂NR^bNR^c; 和 (b) C₃₋₈-环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-卤代烷基, C₂₋₆-烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -NR^eR^f, -NHC(O)R^e, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e 和 -SO₂NHNR^e;

R⁴ 是

(a) 苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R⁵ 取代; 或

(b) 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R⁶ 取代;

R⁵ 在每次出现时独立地是 CN, NO₂, 卤素, C₁₋₆-烷基, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C₁₋₆-烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, S(O)₂NH(C₁₋₆-烷基), C₁₋₆-烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, -NH₂, -NHC₁₋₆-烷基和 -N(C₁₋₆-烷基)₂; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个 R⁷ 取代;

R⁶ 在每次出现时独立地是 CN, NO₂, 卤素, C₃₋₈ 环烷基, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR^l, C(O)OR^j, NR^kR^l, NR^kC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^kS(O)₂R^j 或 S(O)₂NR^kR^l, 其中 C₁₋₆-烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C₁₋₆-烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, -NH₂, -NHC₁₋₆-烷基和 -N(C₁₋₆-烷基)₂; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C₁₋₆ 烷基;

R^7 在每次出现时独立地是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, NR^nR^o , $\text{NR}^nC(\text{O})\text{R}^m$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$, $\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基;

R^a 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^b 和 R^c 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^d 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^e 和 R^f 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^g 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -烷基, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})(\text{C}_{3-8}\text{-环烷基})$;

R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -烷基, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})(\text{C}_{3-8}\text{-环烷基})$;

R^j 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

R^k 和 R^l 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

R^m 在每次出现时独立地选自 :H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基 ; 其中 C_{1-6} - 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代 : 卤素, 羟基, C_{1-6} - 烷氧基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ - 烷基和 $-N(C_{1-6}- 烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代 : 卤素, C_{1-6} - 烷基, C_{1-6} - 卤代烷基, C_{1-6} - 羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} - 烷氧基, C_{1-6} - 卤代烷氧基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}- 烷基)$ 和 $N(C_{1-6}- 烷基)_2$;

R^n 和 R^o 在每次出现时独立地选自 :H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基 ; 其中 C_{1-6} - 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代 : 卤素, 羟基, C_{1-6} - 烷氧基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ - 烷基和 $-N(C_{1-6}- 烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代 : 卤素, C_{1-6} - 烷基, C_{1-6} - 卤代烷基, C_{1-6} - 羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} - 烷氧基, C_{1-6} - 卤代烷氧基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}- 烷基)$ 和 $N(C_{1-6}- 烷基)_2$;

或其可药用盐或溶剂化物 ;

条件是, 所述化合物不是 6-(2, 6- 二甲基苯基)-2-((4-(4- 甲基-1- 哌嗪基) 苯基) 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)- 酮。

2. 权利要求 1 的式 (I) 的化合物, 其中 X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 。

3. 权利要求 1 的式 (I) 的化合物, 其中 X 是 N, Y 是 CR^2 。

4. 权利要求 1 的式 (I) 的化合物, 其中 X 是 N, Y 是 N。

5. 权利要求 1 — 4 任一项的式 (I) 的化合物, 其中 Z 是 O。

6. 权利要求 1 — 5 任一项的式 (I) 的化合物, 其中 R^3 是 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基。

7. 权利要求 1 — 5 任一项的式 (I) 的化合物, 其中 R^3 是 C_{3-8} 环烷基。

8. 权利要求 1 — 5 任一项的式 (I) 的化合物, 其中 R^3 是芳基, 其中芳基选自苯基, 萘基, 茚基, 茚满基和四氢萘基。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^3 是苯基, 其中苯基任选被一或两个选自下列的取代基取代 : 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。

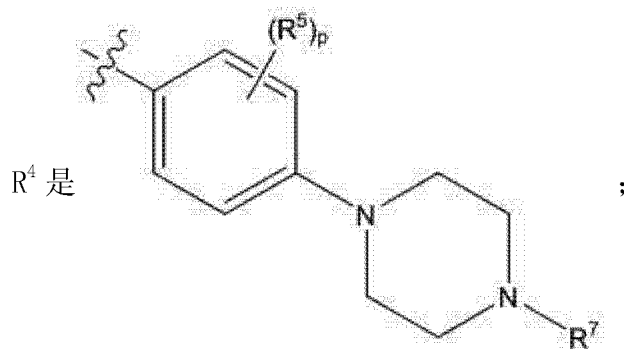
10. 权利要求 1 — 9 任一项的式 (I) 的化合物, 其中 R^4 是苯基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中

R^4 是苯基, 其中苯基被杂环烷基和任选一或两个 R^5 取代, 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^6 , 其中杂环烷基任选被一个、两个或三个 R^7 取代 ; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^o$, NR^mR^o , $NR^mC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$, 其中 C_{1-6} - 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代 : CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} - 烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ - 烷基和 $-N(C_{1-6}- 烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代 : CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。

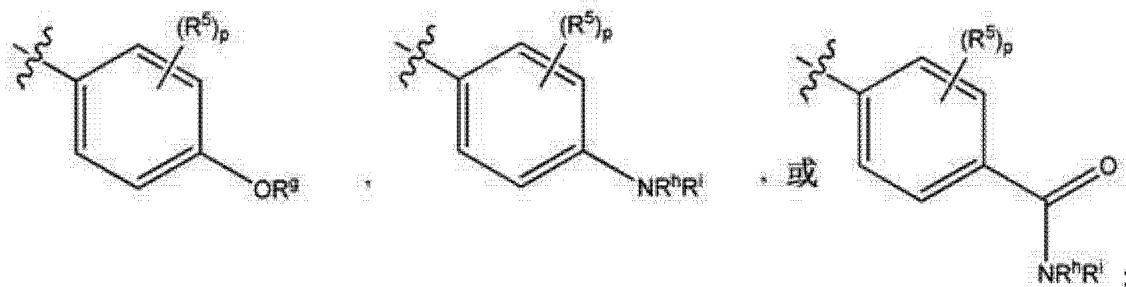
12. 权利要求 11 的化合物, 其中

R^3 是苯基, 其中苯基被一或两个选自下列的取代基取代 : C_{1-6} - 烷基, C_{1-6} - 卤代烷基, 卤素和 $-OR^d$;



R^5 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g ; 和
 p 是 0 或 1。

13. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 是



其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, R^g 选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-C(O)C_{1-6}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-C(O)C_{1-6}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; p 是 0、1 或 2。

14. 权利要求 1—9 任一项的化合物, 其中 R^4 是萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R^5 取代。

15. 权利要求 1—9 任一项的化合物, 其中 R^4 是 7-11 元双环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代。

16. 权利要求 1—9 任一项的化合物, 其中 R^4 是 10-15 元三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代。

17. 权利要求 1 的化合物, 选自:

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并

[5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- 苯胺基 -6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-(吡啶 -4- 基氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1,4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-(5,6,7,8- 四氢萘 -2- 基氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4- 环己基苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[4-(哌啶 -1- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷 -1- 基甲基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[4-(吗啉 -4- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[3-(吡咯烷 -1- 基甲基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[(1- 乙酰基 -2,3- 二氢 -1H- 吡啶 -6- 基) 氨基]-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[[4-(4- 乙酰基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基]-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 甲基苯基)-2-[[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基]-6-[2-(三氟甲基) 苯基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 甲氧基苯基)-2-[[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[[2- 甲氧基 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(1- 甲基 -1,2,3,4- 四氢喹啉 -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H-1,4- 苯并噁嗪 -6- 基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

7-[[6-(2- 氯苯基)-5- 氧代 -5,6- 二氢咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基]-3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 甲酸叔丁基酯 ;

6-(2- 氯苯基)-2-(1,2,3,4- 四氢异喹啉 -7- 基氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-环己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮；

4-(2-氯苯基)-8-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

3-{[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌嗪-1-基]甲基}苄腈；

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-环己基苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(1H-吡唑-4-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(吡啶-3-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(反式-4-羟基环己基)苯甲酰胺;

4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-乙基苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-羟基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(4-氨基苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

N-(4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)乙酰胺;

N-(4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)环戊烷甲酰胺;

N-(4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-4-羟基环己烷甲酰胺;

N-(4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啉-2-基]氨基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)吡啶-4-甲酰胺;

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({4-[4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-羟基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-甲基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(哌啶-2-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(吡咯烷-2-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(吡咯烷-3-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({2-甲基-4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(吗啉-4-基甲基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-(1H-咪唑-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([4-(羟甲基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氟苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-([3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基)

基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-甲基苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~草~~-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([2-(环己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]氨基

基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-3-氟苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(环丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯烷-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-([4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3,3-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2-[(4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2-(2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(2- 乙基 -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(2, 2, 2- 三氟乙基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({2-[4-(1H- 咪唑 -1- 基) 苄基]-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-({2-[(1- 苄基哌啶 -4- 基) 甲基]-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基 } 氨基)-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[(2'- 乙酰基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基]-6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4-(4- 羟基哌啶 -1- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[(4- 环己基苯基) 氨基]-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4-(吡咯烷 -3- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4-(吗啉 -4- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(2, 2, 2- 三氟乙基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-{[2'-(环丙基羰基)-2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基] 氨基 }-6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2-{[2'-(甲磺酰基)-2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2-{[6-(哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4-(2- 氧代哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-({4-[(1R, 4R)-2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基] 苯基 } 氨基)-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-3-(丙 -2- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-[(1, 1, 2, 3, 3- 五甲基 -2, 3- 二氢 -1H- 异吲哚 -5- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

(3aS,10aS)-8-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]-2,3,3a,5,10,10a-六氢吡咯并[3,4-c][1]苯并氮杂~~草~~-4(1H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-(1,2,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-(1,3-苯并噻唑-6-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({4-[二(2-甲氧基乙基)氨基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(3-环丙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{3-(吗啉-4-基)丙基}氨基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基}氨基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯甲酸 4-(二甲基氨基)环己基酯;

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吲唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{1-[1-(二甲基氨基)-3-甲基丁基]环丁基}苯基)氨

基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-甲基-2-(甲基氨基)-1,3-噻唑-5-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{6-[(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮};

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡唑-6-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-{{6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基}苯甲酸(1R)-八氢-2H-喹啉-1-基酯;

4-{{6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基}苯甲酸2-[环丙基(甲基)氨基]乙基酯;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{{(1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基}羰基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-氧代-1,4-二氢喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{{4-[4-乙酰基哌嗪-1-基]苯基}氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4- {[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯甲酸甲酯;

6-(2-氯苯基)-2- {[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- {[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- ({4-[4-氧代-3-(丙-2-基)-1,3-噻唑烷-2-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- {[4-(2,3-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- {[4-(5-甲基-4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- {[4-(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- {[4-(3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-7-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2- {[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2- {[4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- ({4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2- ({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

3-[4-(4- {[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啖-2-基]氨基}苯基)哌嗪-1-基]丙腈;

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)(环丙基)氨基]丙腈;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌啶-4-甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-[4-(二甲基氨基)环己基]苯甲酰胺;

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({4-[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氨基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](乙基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(2-甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(环戊基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并

[1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯 基)-2-[(4-{[3-(1H- 咪 唑 -1- 基) 丙 基] 氨 基 } 苯 基) 氨 基] 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯 基)-2-{[4-(硫 代 吗 啉 -4- 基) 苯 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯 基)-2-[(4-{ 丙 -2- 基 [2-(丙 -2- 基 氨 基) 乙 基] 氨 基 } 苯 基) 氨 基] 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

1-(4-{[6-(2- 氯 苯 基)-5- 氧 代 -5, 6- 二 氢 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨 基 } 苯 基) 哌 啶 -3- 甲 酰 胺 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-[(4-{[2-(1- 甲 基 吡 咯 烷 -2- 基) 乙 基] 氨 基 } 苯 基) 氨 基] 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-{[2'-(2- 甲 基 丙 酰 基)-2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-{[2'-(环 丙 基 羰 基)-2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基] 氨 基 }-6-(2, 6- 二 氯 苯 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-{[2'-(2, 2- 二 甲 基 丙 酰 基)-2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟 苯 基)-2-(5, 6, 7, 8- 四 氢 -1, 6- 萘 啶 -3- 基 氨 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -3- 羟 基 苯 基)-2-(2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基 氨 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-(2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基 氨 基)-6-(4- 羟 基 -2- 甲 基 苯 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟 苯 基)-2-{[2-(2, 2- 二 氟 乙 基)-4, 4- 二 甲 基 -1, 2, 3, 4- 四 氢 异 喹 啉 -7- 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟 苯 基)-2-{[2-(2- 氟 乙 基)-4, 4- 二 甲 基 -1, 2, 3, 4- 四 氢 异 喹 啉 -7- 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-{[4-(1, 4'- 联 哌 啶 -1'- 基) 苯 基] 氨 基 }-6-(2, 6- 二 氯 苯 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-({4-[(3R)-3-(二 甲 基 氨 基) 吡 咯 烷 -1- 基] 苯 基 } 氨 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-[(4-{[2-(二 甲 基 氨 基) 乙 基] 氨 基 } 苯 基) 氨 基] 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-{[2'-(环 丙 基 磺 酰 基)-2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基] 氨 基 }-6-(2, 6- 二 氯 苯 基) 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-{[2'-(丙 -2- 基 磺 酰 基)-2', 3'- 二 氢 -1'H- 螺 [环 丙 烷 -1, 4'- 异 喹 啉]-7'- 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二 氯 苯 基)-2-{[4-(1- 甲 基 哌 啶 -4- 基) 苯 基] 氨 基 } 咪 唑 并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-([4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(哌啶-4-基氧基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(哌啶-4-基甲基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N,N-二乙基苯磺酰胺;

2-([2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-([4-(2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[2-(甲磺酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

7'-([6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N-甲基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺;

7'-([6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N-(丙-2-基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[6-(甲磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-(哌啶-4-基氨基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并

[5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- {[4-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[(2- 乙酰基 -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基]-6-(2- 氯 -6- 氟苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- {[2-(环丙基羰基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- {[4, 4- 二甲基 -2-(甲磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- {[4-(2, 6- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -2- 基) 苯基] 氨基 }-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- {[4-(2, 7- 二氮杂螺 [3. 5] 壬 -2- 基) 苯基] 氨基 }-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(二甲基氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- {[2-(羟基乙酰基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

7- {[6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基 }-4, 4- 二甲基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 磺酰胺 ;

2-[(2- 乙酰基 -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基]-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[4, 4- 二甲基 -2-(甲磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[2-(乙磺酰基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-({4-[(1- 乙酰基哌啶 -4- 基) 氨基] 苯基 } 氨基)-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- [(4- {[1-(甲磺酰基) 哌啶 -4- 基] 氨基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[4-(9- 甲基 -3, 9- 二氮杂螺 [5. 5] 十一 -3- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[6-(甲磺酰基)-2, 6- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -2- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[(8aS)- 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪 -2(1H)- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[(3aR, 6aR)-5- 甲基六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- [(4- {[2-(二甲基氨基) 乙基] (乙基) 氨基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮;

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺;

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮;

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺;

6-(3-氟苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-[[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯甲酸;

2-[(4-溴苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4-(1, 3- 噻唑 -4- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4-(1, 3- 噻唑 -2- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4-(1, 8- 萘啶 -2- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- ([4-[(2S)-2-(三氟甲基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- {[3- 氯 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基 }-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[3- 氯 -4-(哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- [(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 硫酮 ;

2- {[7- {[6-(2- 氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基 }-4, 4- 二甲基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基] 甲基 } 苄腈 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4, 4- 二甲基 -2-(4- 丙氧基苄基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- ({2-[3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基]-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- [(4-{2-[(2R)-2- 甲基吡咯烷 -1- 基] 乙基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- ({4-[2-(吗啉 -4- 基)-1, 3- 噻唑 -4- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ; 和

6-(2- 氯苯基)-2- ({4-[2-(6- 甲基喹啉 -2- 基) 乙基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮。

18. 包含权利要求 1-17 任一项的化合物或可药用盐和可药用赋形剂的药物组合物。

19. 治疗哺乳动物的癌症的方法, 该方法包括 : 给予其治疗可接受数量的权利要求 1-17 任一项的化合物或可药用盐。

20. 减小哺乳动物的肿瘤体积的方法, 该方法包括 : 给予其治疗可接受数量的权利要求 1-17 任一项的化合物或可药用盐。

激酶的三环抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制 Wee-1 激酶活性的化合物、制备该化合物的方法、含有该化合物的组合物和使用该化合物的治疗方法。

[0002] 发明背景

为了进行正确的细胞分裂,真核细胞必须如实地复制它们的基因组,而后将它们的染色体准确地分离到两个子细胞中。这种细胞分裂的过程,还称为细胞周期,是取决于检测点的逐步过程,从而保证基因组完整性。一旦 DNA 复制完毕(S 期),细胞进入生长期(G₂ 期),而后进行染色体分离的有丝分裂(M-期)。有丝分裂的关键调节剂是激酶 Cdk1(称为 Cdc2)(Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344, 503-508)。Cdk1 的活化,导致有丝分裂的起始,并且其随后的失活引发退出有丝分裂。Cdk1 通过结合细胞周期蛋白 A 或细胞周期蛋白 B 而被活化。细胞周期蛋白 A-Cdk1 和细胞周期蛋白 B-Cdk1 复合物都能引发有丝分裂(Lindqvist, A., 等人 (2009). The decision to enter mitosis: feedback and redundancy in the mitotic entry network. *The Journal of cell biology* 185, 193-202)。Cyclin B 的降解引发 Cdk1 的失活,导致有丝分裂停止,并进入到生长(G₁) 期,而后开始新一轮的细胞周期(Glotzer, M., 等人 (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature* 349, 132-138)。

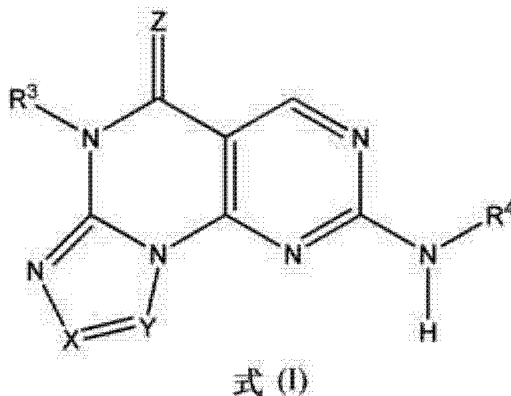
[0003] 除了细胞周期蛋白之外,Wee1 也调节 Cdk1,其是磷酸化酪氨酸 15(Y15) 上的 Cdk1 并使 Cdk1 失活的非典型的酪氨酸激酶(McGowan, C.H., 等人 (1993) Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating p34cdc2 exclusively on Tyr15. *The EMBO journal* 12, 75-85; Parker, L.L., 等人 (1992) Inactivation of the p34cdc2-cyclin B complex by the human WEE1 tyrosine kinase. *Science* 257, 1955-1957)。Wee1 是 Cdk1 的关键负调节剂,并且在 G₂-M 期检测点起作用,保证 DNA 复制完成,并且保证在进入有丝分裂之前不损伤基因组(O'Connell 等人 (1997) Chk1 is a wee1 kinase in the G₂ DNA damage checkpoint inhibiting cdc2 by Y15 phosphorylation. *The EMBO journal* 16, 545-554)。Wee1 的丧失可以导致过早进入有丝分裂,引起有丝分裂失败和细胞死亡(Stumpff, J., 等人 (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. *Curr Biol* 14, 2143-2148)。此外,许多癌症的 G₁ 期检测点是有缺陷的,并且依赖于 G₂-M 期检测点(Sancar, A., 等人 (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual review of biochemistry* 73, 39-85)。实际上,已经表明,由于 p53 蛋白的缺失,丧失 Wee1 表达将导致 G₂-M 期检测点的取消,并且使肿瘤细胞对 DNA 损伤敏化,尤其是已经丧失 G₁ 期检测点的那些肿瘤(Wang, Y., 等人 (2004) Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G₂ checkpoint and induces apoptosis. *Cancer biology & therapy* 3, 305-313)。

[0004] Wee1 的抑制剂具有选择性促使其它细胞周期检测点有缺陷的癌细胞死亡的潜力,同时,不损伤可以活化其它细胞周期检测点的正常组织。因此,Wee1 的小分子抑制剂有益

于癌症及其它细胞增殖病症的治疗干预。

[0005] 本发明概述

本发明具有许多实施方案。因此,本发明的一个实施方案涉及具有式(I)的化合物



其中 X, Y, Z, R^3, R^4 如下面和其下位组所定义。

[0006] 还提供了可药用组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物和可药用盐与药学合适载体的组合形式。

[0007] 一个实施方案涉及治疗哺乳动物的癌症的方法,该方法包括:给予其治疗可接受数量的式(I)的化合物或其可药用盐。另一个实施方案涉及减小哺乳动物的肿瘤体积的方法,该方法包括:给予其治疗可接受数量的式(I)的化合物或其可药用盐。

[0008] 本发明的详细说明

该详细说明的目标只是使本领域的其它技术人员熟悉申请人的发明、它的原理和它的实际应用,使本领域的其它技术人员可以用许多形式来修改和使用本发明,使得它们可以非常适合于具体使用的要求。该说明书和它的具体实施例的目的只是举例说明。因此,本发明不局限于该专利申请所描述的实施方案,并且可以进行各种改进。

[0009] 缩写和定义

除非本文另外定义,否则,与本发明结合使用的科学和技术术语具有本领域普通技术人员所通常理解的含义。术语的含义和范围将应清楚,然而,如果存在任何潜在的歧义,本文提供的定义优先于任何词典或外来的定义。在本申请中,“或”的用途是指“和 / 或”,除非另有说明。此外,术语“包括 (including)” (以及其它形式,例如“包括 (includes)”和“包括 (included)”)没有限制性。关于本专利申请 (包括权利要求) 使用的单词“包含 (comprise)”或“包含 (comprises)”或“含有 (comprising)”,申请人指出:除非上下文另外需要,否则,应该基于和清楚理解为:使用那些单词是包含性的,而不是排它性的,而且申请人希望在解释本专利申请 (包括下列的权利要求) 的过程中如此解释那些单词中的每个单词。对于在任何取代基或在本发明的化合物或本文的任何其它式中出现一次以上的变量,它在每次出现时的定义与其它出现时的定义无关。取代基可以组合,但要求这种组合产生稳定化合物。稳定化合物是可以从反应混合物中以有用纯度分离的化合物。

[0010] 应该理解, 本文为所有组合, 要维持合适原子价, 具有一个以上原子的单价部分通过它们的左端连接, 从左至右绘制二价部分。

[0011] 在本说明书和附加权利要求中使用的下列术语具有指明的含义,除非具体说明与此不同:

术语“烷基”(单独或与其它术语组合)是指直链或支链饱和烃基取代基,典型地含有 1 至大约 10 个碳原子;或在另一个实施方案中,含有 1 至大约 8 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 1 至大约 6 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 1 至大约 4 个碳原子。这种取代基的例子包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,异戊基和己基等等。

[0012] 术语“烯基”(单独或与其它术语组合)是指含有一个或多个双键的直链或支链烃基取代基,典型地含有 2 至大约 10 个碳原子;或在另一个实施方案中,含有 2 至大约 8 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 2 至大约 6 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 2 至大约 4 个碳原子。这种取代基的例子包括乙烯基,2-丙烯基,3-丙烯基,1,4-戊二烯基,1,4-丁二烯基,1-丁烯基,2-丁烯基和 3-丁烯基等等。

[0013] 术语“炔基”(单独或与其它术语组合)是指含有一个或多个三键的直链或支链烃基取代基,典型地含有 2 至大约 10 个碳原子;或在另一个实施方案中,含有 2 至大约 8 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 2 至大约 6 个碳原子;在另一个实施方案中,含有 2 至大约 4 个碳原子。这种取代基的例子包括乙炔基,2-丙炔基,3-丙炔基,2-丁炔基和 3-丁炔基等等。

[0014] 术语“碳环基”(单独或与其它术语组合)是指含有 3 至 14 个碳环原子(“环原子”是结合在一起形成环取代基的环的原子)的饱和环(即,“环烷基”)、部分饱和环(即,“环烯基”)或完全不饱和(即,“芳基”)的烃基取代基。碳环基可以是单环或多环结构。

[0015] 碳环基可以是单环结构,其典型地含有 3 至 8 个环原子,更典型地含有 3 至 6 个环原子,并且甚至更典型地含有 5 至 6 个环原子。这种单环碳环基的例子包括环丙基(环丙烷基),环丁基(环丁烷基),环戊基(环戊烷基),环戊烯基,环戊二烯基,环己基(环己烷基),环己烯基,环己二烯基和苯基。碳环基也可以是多环碳环基(即,可以含有多于一个的环)。多环碳环基的例子包括桥联、稠合和螺环碳环基。在螺环碳环基中,两个不同环共享一个原子。螺环碳环基的例子是螺戊烷基。在桥联的碳环基中,环共享至少两个共用的不相邻的原子。桥联碳环基的例子包括二环[2.2.1]庚基,二环[2.2.1]庚-2-烯基和金刚烷基。在稠合的环碳环基系统中,两个或多个环可以稠合在一起,使得两个环共享一个共同的键。两个或三个稠环碳环基的例子包括萘基,四氢萘基,茚基,茚满基(二氢茚基),蒽基,菲基和蒽烷基。

[0016] 术语“环烷基”(单独或与其它术语组合)是指含有 3 至 14 个碳环原子的饱和的环状烃基取代基。环烷基可以是单碳环,其典型地含有 3 至 8 个碳环原子,且更典型地含有 3 至 6 个环原子。单环环烷基的例子包括环丙基,环丁基,环戊基和环己基。环烷基也可以是多环环烷基或含有超过一个环的环烷基。多环环烷基的例子包括桥联、稠合和螺环碳环基。

[0017] 术语“芳基”(单独或与其它术语组合)是指含有 6 至 14 个碳环原子的芳香碳环基。芳基可以是单环或多环芳基(即,可以含有多于一个的环)。在多环芳香环的情况下,只要求在多环系统中有一个环是不饱和环,而其余的环可以是饱和、部分饱和或不饱和环。芳基的例子包括苯基,萘基,茚基,茚满基和四氢萘基。

[0018] 在有些情况下,烃基取代基(例如,烷基,烯基,炔基或环烷基)中的碳原子数通过前缀“C_x-C_y”来表示,其中 x 是取代基中最小碳原子数,y 是取代基中最大碳原子数。由此,

例如,“C₁-C₆-烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的烷基取代基。进一步举例说明,C₃-C₈ 环烷基是指含有 3 至 8 个碳环原子的饱和烃基环。

[0019] 术语“氢”(单独或与其它术语组合)是指氢原子团,并且可以写成 -H。

[0020] 术语“羟基”(单独或与其它术语组合)是指 -OH。

[0021] 术语“羧基”(单独或与其它术语组合)是指 -C(O)-OH。

[0022] 术语“氨基”(单独或与其它术语组合)是指 -NH₂。

[0023] 术语“卤素”或“卤代”(单独或与其它术语组合)是指氟基团(可以将其写成 -F),氯基团(可以将其写成 -Cl),溴基团(可以将其写成 -Br)或碘基团(可以将其写成 -I)。

[0024] 如果取代基被描述为“取代的”,则非氢原子团取代该取代基的碳或氮上的氢原子团。由此,例如,取代的烷基取代基是其中至少一个非氢原子团取代该烷基取代基上的氢原子团的烷基取代基。为了说明,单氟烷基是被一个氟基团取代的烷基,二氟烷基是被两个氟基团取代的烷基。应该认识到,如果取代基上存在多于一个的取代,则每个非氢原子团可以相同或不同(除非另作说明)。

[0025] 如果取代基被描述为“任选取代的”,则该取代基可以是:(1)未取代的,或(2)取代的。如果取代基被描述为任选至多被具体数目的非氢原子团取代,则该取代基可以是:(1)未取代的;或(2)至多被该具体数目的非氢原子团取代,或至多被在该取代基上的最大可取代位置数目的非氢原子团取代,但以较少者为准。由此,例如,如果取代基被描述为任选被至多三个非氢原子团取代的杂芳基,则具有少于三个可取代位置的任何杂芳基任选被至多与该杂芳基所具有的可取代位置一样多的非氢原子团取代。例如,四唑基(其只有一个可取代位置)任选被至多一个非氢原子团取代。为了进一步举例说明,如果氨基氮被描述为任选被至多 2 个非氢原子团取代,则伯氨基氮任选被至多 2 个非氢原子团取代,而仲氨基氮任选被至多 1 个非氢原子团取代。

[0026] 本专利申请可互换地使用术语“取代基”和“基团”。

[0027] 前缀“卤代”表示该前缀连接的取代基被一个或多个独立选择的卤素基团取代。例如,卤代烷基是指其中至少一个氢原子团被卤素基团取代的烷基取代基。卤代烷基的例子包括氯甲基,1-溴乙基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基和 1,1,1-三氟乙基。应该认识到,如果取代基被多于一个的卤素基团取代,则那些卤素基团可以相同或不同(除非另作说明)。

[0028] 前缀“全卤代”表示该前缀连接的取代基上的每个氢原子团被独立选择的卤素基团取代,即,取代基上的每个氢原子团被卤素基团取代。如果所有的卤素基团相同,则前缀一般会表明该卤素基团。由此,例如,术语“全氟代”是指前缀连接的取代基上的每个氢原子团被氟基团取代。为了说明,术语“全氟烷基”是指其中每个氢原子团被氟基团取代的烷基取代基。

[0029] 术语“羰基”(单独或与其它术语组合)是指 -C(O)-。

[0030] 术语“氨基羰基”(单独或与其它术语组合)是指 -C(O)-NH₂。

[0031] 术语“氧代”(单独或与其它术语组合)是指 (=O)。

[0032] 术语“氧基”(单独或与其它术语组合)是指醚取代基,并且可以写成 -O-。

[0033] 术语“烷基羟基”(单独或与其它术语组合)是指 -烷基-OH。

[0034] 术语“烷基氨基”(单独或与其它术语组合)是指 -烷基-NH₂。

[0035] 术语“烷氧基”(单独或与其它术语组合)是指烷基醚取代基,即,-O-烷基。这种

取代基的例子包括：甲氧基 ($-O-CH_3$)，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基和叔丁氧基。

[0036] 术语“烷基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 烷基。

[0037] 术语“氨基烷基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 烷基 $-NH_2$ 。

[0038] 术语“烷氧羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-O-$ 烷基。

[0039] 术语“碳环基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 碳环基。

[0040] 类似地，术语“杂环基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 杂环基。

[0041] 术语“碳环基烷基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 烷基 - 碳环基。

[0042] 类似地，术语“杂环基烷基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-$ 烷基 - 杂环基。

[0043] 术语“碳环基氧基羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-O-$ 碳环基。

[0044] 术语“碳环基烷氧羰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-C(O)-O-$ 烷基 - 碳环基。

[0045] 术语“硫基”或“硫杂”（单独或与其它术语组合）是指硫醚取代基，即，其中二价硫原子代替醚氧原子的醚取代基。可以把这种取代基描写成 $-S-$ 。例如，这种“烷基 - 硫 - 烷基”是指烷基 $-S-$ 烷基（烷基 - 硫基 - 烷基）。

[0046] 术语“硫醇”或“巯基”（单独或与其它术语组合）是指巯基取代基，并且可以写成 $-SH$ 。

[0047] 术语“（硫羰基）”（单独或与其它术语组合）是指其中氧原子被硫取代的羰基。可以把这种取代基描写成 $-C(S)-$ 。

[0048] 术语“磺酰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-S(O)_2-$ 。

[0049] 术语“氨基磺酰基”（单独或与其它术语组合）是指 $-S(O)_2-NH_2$ 。

[0050] 术语“亚磺酰”或“亚磺基”（单独或与其它术语组合）是指 $-S(O)-$ 。

[0051] 术语“杂环基”（单独或与其它术语组合）是指总共含有 3 至 14 个环原子的饱和（即，“杂环烷基”）、部分饱和（即，“杂环烯基”）或完全不饱和（即，“杂芳基”）的环结构。至少一个环原子是杂原子（即，氧、氮或硫），其余的环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。杂环基可以是单环或多环结构。

[0052] 杂环基可以是单环杂环基，其典型地含有 3 至 7 个环原子，更典型地含有 3 至 6 个环原子，并且甚至更典型地含有 5 至 6 个环原子。单环杂环基的例子包括：呋喃基，二氢呋喃基，四氢呋喃基，噻吩基（硫呋喃基），二氢噻吩基，四氢噻吩基，吡咯基，吡咯啉基，吡咯烷基，咪唑基，咪唑啉基，咪唑烷基，吡唑基，吡唑啉基，吡唑烷基，三唑基，四唑基，噁唑基，噁唑烷基，异噁唑烷基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，噻唑啉基，异噻唑啉基，噻唑烷基，异噻唑烷基，噻二唑基，噁二唑基（包括 1, 2, 3- 噁二唑基，1, 2, 4- 噁二唑基，1, 2, 5- 噁二唑基（呋咱基）或 1, 3, 4- 噁二唑基），噁三唑基（包括 1, 2, 3, 4- 噁三唑基或 1, 2, 3, 5- 噁三唑基），二噁唑基（包括 1, 2, 3- 二噁唑基，1, 2, 4- 二噁唑基，1, 3, 2- 二噁唑基，或 1, 3, 4- 二噁唑基），噁噻唑基，氧硫杂环戊烯基，氧杂硫杂环戊烷基，吡喃基，二氢吡喃基，硫吡喃基，四氢硫吡喃基，吡啶基（吡嗪基），哌啶基，二吡嗪基（包括哒嗪基（1, 2- 二吡嗪基），嘧啶基（1, 3- 二吡嗪基）或吡嗪基（1, 4- 二吡嗪基）），哌嗪基，三嗪基（包括 1, 3, 5- 三嗪基，1, 2, 4- 三嗪基和 1, 2, 3- 三嗪基），噁嗪基（包括 1, 2- 噁嗪基，1, 3- 噁嗪基或 1, 4- 噁嗪基），噁噻嗪基（包括 1, 2, 3- 噁噻嗪基，1, 2, 4- 噁噻嗪基，1, 2, 5- 噁噻嗪基，或 1, 2, 6- 噁噻

嗟基)), 噁二嗟基(包括 1, 2, 3-噁二嗟基, 1, 2, 4-噁二嗟基, 1, 4, 2-噁二嗟基或 1, 3, 5-噁二嗟基)), 吗啉基, 氮杂**𪗇**基(azepinyl), 氧杂**𪗇**基(oxepinyl), 硫杂**𪗇**基(thiepinyl)和二氮杂**𪗇**基。

[0053] 杂环基也可以是多环杂环基(即, 可以含有多于一个的环)。多环杂环基的例子包括桥联、稠合和螺环杂环基。在螺环杂环基中, 两个不同环共有—个原子。在桥联的杂环基中, 环共享至少两个共用的不相邻的原子。在稠环杂环基中, 两个或多个环可以稠合在—起, 使得两个环共享—个共同的键。含有两个或三个环的稠环杂环基的例子包括: 吲哚嗟基(indoliziny1), 吡喃并吡咯基, 4H-喹嗟基, 嘌呤基, 茶啉基, 吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3, 4-b]-吡啶基, 吡啶并[3, 2-b]-吡啶基, 或吡啶并[4, 3-b]-吡啶基)和喋啶基。稠环杂环基的其它例子包括: 苯并稠合的杂环基, 例如吲哚基, 异氮茛基(异苯并吡啶基, 假异氮茛基), 假吲哚基(异氮杂茛基), 异吲哚基(苯基吡啶基), 苯并吡啶基(包括喹啉基(1-苯并吡啶基)或异喹啉基(2-苯并吡啶基)), 酞嗟基, 喹啉基, 喹啉基, 苯并二吡啶基(包括噌啉基(1, 2-苯并二吡啶基)或喹啉基(1, 3-苯并二吡啶基)), 苯并吡喃基(包括苯并二氢吡喃基或异苯并二氢吡喃基), 苯并噁嗟基(包括 1, 3, 2-苯并噁嗟基, 1, 4, 2-苯并噁嗟基, 2, 3, 1-苯并噁嗟基, 或 3, 1, 4-苯并噁嗟基)和苯并异噁嗟基(包括 1, 2-苯并异噁嗟基或 1, 4-苯并异噁嗟基)。

[0054] 术语“杂环烷基”(单独或与其它术语组合)是指饱和杂环基。

[0055] 术语“杂芳基”(单独或与其它术语组合)是指含有 5 至 14 个环原子的芳香杂环基。杂芳基可以是单环或 2 或 3 个稠环杂芳基。杂芳基取代基的例子包括: 6 元环取代基, 例如吡啶基, 吡嗟基(pyrazyl), 嘧啶基, 哒嗟基和 1, 3, 5-、1, 2, 4-或 1, 2, 3-三嗟基; 5 元环取代基, 例如咪唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 1, 2, 3-、1, 2, 4-、1, 2, 5-或 1, 3, 4-噁二唑基和异噻唑基; 6/5 元稠环取代基, 例如苯并硫呋喃基(噻吩基), 苯并异噁唑基, 苯并噁唑基, 嘌呤基和苯邻甲内酰胺基; 和 6/6 元稠环, 例如苯并吡喃基, 喹啉基, 异喹啉基, 噌啉基, 喹啉基和苯并噁嗟基。

[0056] 连接多个组成部分的取代基的前缀只适用于第—个组成部分。例如, 术语“烷基环烷基”含有两个组成部分: 烷基和环烷基。由此, C₁-C₆-烷基环烷基上的 C₁-C₆-前缀是指: 烷基环烷基的烷基组成部分含有 1 至 6 个碳原子; C₁-C₆-前缀不描述环烷基组成部分。进一步举例说明, 卤代烷氧基烷基上的前缀“卤代”表示: 只有烷基氧基烷基取代基的烷氧基组成部分被—个或多个卤素基团取代。如果卤素取代基可以或另外出现在烷基组成部分上, 则该取代基被描述为“卤素取代的烷基氧基烷基”, 而不是“卤代烷氧基烷基”。最后, 如果卤素取代基只出现在烷基组成部分上, 则该取代基被描述为“烷氧基卤代烷基”。

[0057] 术语“治疗”指的是减轻或消除疾病和 / 或其伴随症状的方法。

[0058] 术语“预防”指的是防止疾病和 / 或其伴随症状发作或避免使患者得病的方法。本文使用的“预防”还包括延迟疾病和 / 或其伴随症状的起始和降低患者得病的危险。

[0059] 术语“治疗有效量”是指: 足以防止所治疗病症或障碍的形成或使其—或多种症状减轻至—定程度所给予的化合物的足够数量。

[0060] 术语“调节”是指化合物提高或降低激酶的功能或活性的能力。本文使用的各种形式的“调节”, 意在包括对与激酶相关的活性的拮抗作用、激动作用、部分拮抗作用和 / 或

部分激动作用。激酶抑制剂是化合物,例如,其与刺激结合、部分或完全阻断刺激,降低、防止、延迟活化,失活、钝化或向下调节信号转导。激酶活化剂是可结合、刺激、提高、打开、活化、促进、增强活化、敏化或向上调节信号转导的化合物。

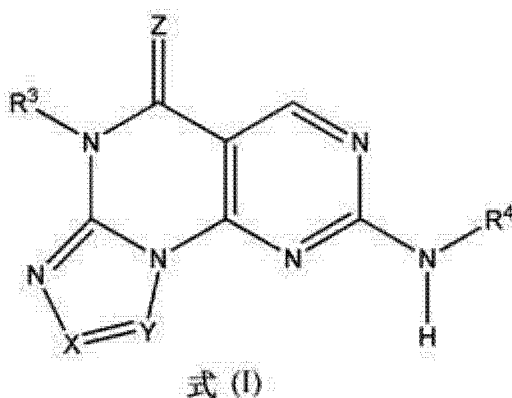
[0061] 本文使用的术语“组合物”包括含有具体数量的具体组分的产品,以及可直接或间接地由具体数量的具体组分的组合中得到的任何产品。“可药用”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它组分相容,并且对其接受者无害。

[0062] 本文定义的“患者”包括动物,例如哺乳动物,包括但不限于:灵长类(例如,人),牛,羊,山羊,马,狗,猫,兔子,大鼠,小鼠等等。在优选实施方案中,患者是人。

[0063] 化合物

式(I)的实施方案

在一个实施方案中,本发明部分地涉及具有式(I)结构的化合物类别



其中

X 是 N 或 CR¹;

Y 是 N 或 CR²;

Z 是 O、S 或 NH;

R¹ 是 H 或 C₁₋₆-烷基;

R² 是 H 或 C₁₋₆-烷基;

R³ 是 C₁₋₈-烷基, C₂₋₈-烯基, C₃₋₈-环烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中, (a) C₁₋₈-烷基或 C₂₋₈-烯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 氰基, 硝基, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)NHR^b, -C(O)NR^bR^c, -NHSO₂R^a 和 -SO₂NR^bNR^c; 和 (b) C₃₋₈-环烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-卤代烷基, C₂₋₆-烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -NR^eR^f, -NHC(O)R^e, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e 和 -SO₂NHR^e;

R⁴ 是

(a) 苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R⁵ 取代; 或

(b) 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R⁶ 取代;

R⁵ 在每次出现时独立地是 CN, NO₂, 卤素, C₁₋₆-烷基, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环

烷基或杂环烯基,其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN,卤素,羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}\text{-烷基})$, C_{1-6} -烷氧基,杂环烷基,环烷基,杂芳基,芳基, NH_2 , $NHC_{1-6}\text{-烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$;其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基,单独或作为另一部分的一部分,任选被一个或多个 R^7 取代;

R^6 在每次出现时独立地是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, NH_2 , $NHC_{1-6}\text{-烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$;其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基,单独或作为另一部分的一部分,任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基;

R^7 在每次出现时独立地是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, NH_2 , $NHC_{1-6}\text{-烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基,单独或作为另一部分的一部分,任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基;

R^a 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^b 和 R^c 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^d 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^e 和 R^f 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;

R^g 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, NH_2 , $NHC_{1-6}\text{-烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基,单独或作为另一部分的一部分,任选被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}\text{-烷基}$, $S(O)_2C_{1-6}\text{-烷基}$, NH_2 , $NH(C_{1-6}\text{-烷基})$, $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 和 $N(C_{1-6}\text{-烷基})(C_{3-8}\text{-环烷基})$;

R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自:H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, NH_2 , $NHC_{1-6}\text{-烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基,单独或作为另一部分的一部分,任选被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}\text{-烷基}$, $S(O)_2C_{1-6}\text{-烷基}$, NH_2 , $NH(C_{1-6}\text{-烷基})$, $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 和 $N(C_{1-6}\text{-烷基})(C_{3-8}\text{-环烷基})$;

R^j 在每次出现时独立地选自:H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基;其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, NH_2 ,

NHC_{1-6} -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

R^k 和 R^l 在每次出现时独立地选自: H , C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

R^m 在每次出现时独立地选自: H , C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

R^n 和 R^o 在每次出现时独立地选自: H , C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$;

或其可药用盐或溶剂化物;

条件是, 所述化合物不是 6-(2, 6-二甲基苯基)-2-((4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)-酮。

[0064] 在式 (I) 的一个实施方案中, X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 , R^1 是 H , R^2 是 H 。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 , R^1 是 C_{1-6} 烷基, R^2 是 H 。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 , R^1 是 H , R^2 是 C_{1-6} 烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 CR^1 , Y 是 CR^2 , R^1 是 C_{1-6} 烷基, R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0065] 在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 N , Y 是 CR^2 。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 N , Y 是 CR^2 , R^2 是 H 。在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 N , Y 是 CR^2 , R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0066] 在式 (I) 的另一个实施方案中, X 是 N , Y 是 N 。

[0067] 在式 (I) 的一个实施方案中, Z 是 O 。

[0068] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^3 是 C_{1-8} -烷基或 C_{2-8} -烯基, 其中 C_{1-8} -烷基或 C_{2-8} -烯基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{NR}^c$ 。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^3 是 C_{1-8} -烷基或 C_{2-8} -烯基, 其中 C_{1-8} -烷基或 C_{2-8} -烯基是未取代的。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

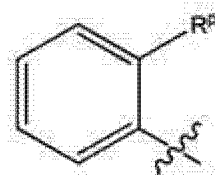
[0069] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^3 是 C_{3-8} 环烷基, 其中 C_{3-8} 环烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{SR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^e$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^e$ 和 $-\text{SO}_2\text{NHN}^e$ 。在式 (I) 的

另一个实施方案中, R^3 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, 杂环烷基, 芳基, 卤素, 氰基和 $-OR^d$ 。在另一个实施方案中, R^3 是未取代的 C_{3-8} 环烷基。

[0070] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^3 是杂芳基, 其中杂芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ 和 $-SO_2NHR^e$ 。在另一个实施方案中, R^3 是杂芳基, 其中杂芳基是吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 吡唑基, 吡嗪基, 咪唑基, 吡啶基, 四唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻唑基或三唑基。

[0071] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ 和 $-SO_2NHR^e$ 。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基选自苯基, 萘基, 茚基, 茚满基和四氢萘基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基, 其任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^3 被一个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$

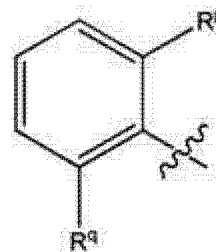
烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是



, 其中 R^p

选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (I) 的又一个实施

方案中, R^p 是卤素。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是



, 其中 R_p 和 R_q

独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^p 和 R^q 都是卤素。

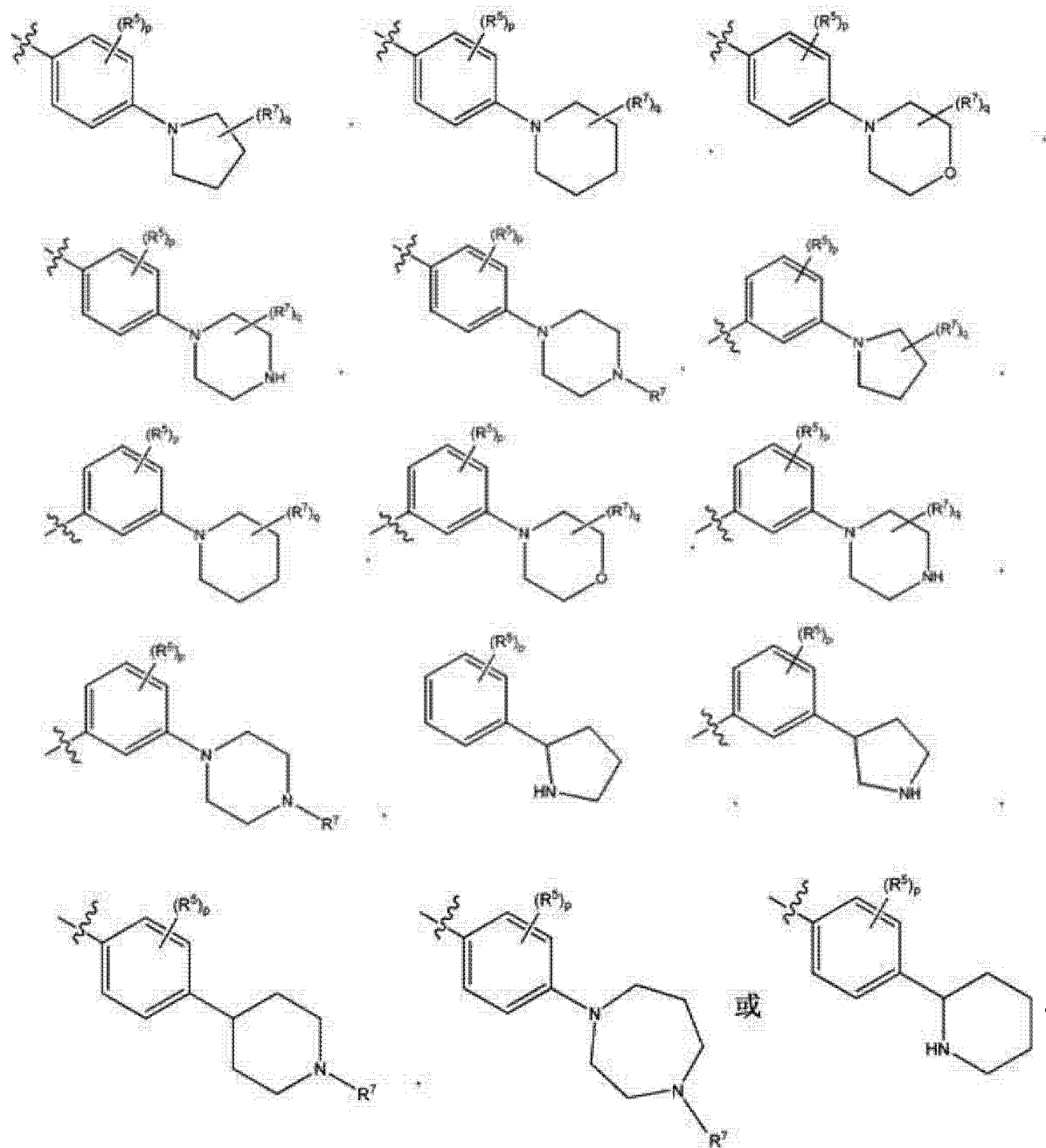
[0072] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R^5 取代; 和 CN , NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN , 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-烷基)$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, NH_2 , $NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN , NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其

中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基是未取代的。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基被一个、两个或三个选自下列的取代基取代:CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$ 和 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

[0073] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是苯基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基是未取代的。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被一个、两个或三个 R^5 取代, R^5 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-烷基)$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^7 是 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 或 $C(O)R^m$; R^m 是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基。

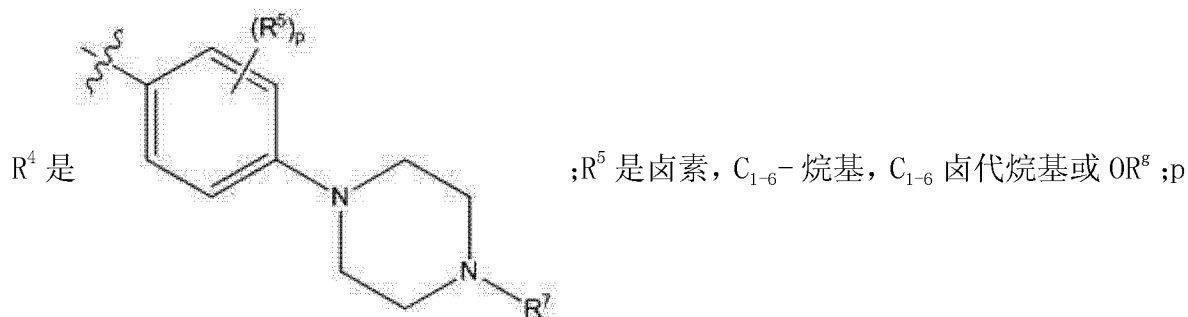
[0074] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被杂环烷基和任选一或两个 R^5 取代, 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g , 其中杂环烷基任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^5 杂环烷基是哌嗪基, 二氮杂环庚烷基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, 氧代哌嗪基, (1S, 4S)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹嗪基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 噻唑烷-2-基, 4-氧代-1, 3-噻唑烷-2-基, (3R)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基或硫代吗啉基。

[0075] 在式 (I) 的另一个实施方案中, R^4 是



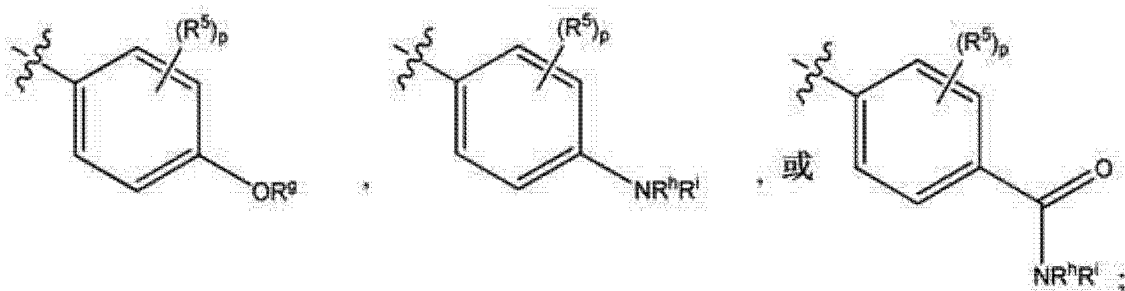
[0076] 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^8 ; p 是 0 或 1; R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^o$, $C(O)OR^m$, NR^mR^o , $NR^mC(O)R^m$, $S(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$; q 是 0 或 1。

[0077] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^3 是苯基, 其中苯基被一个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, 卤素和 OR^d ;



是 0 或 1。

[0078] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是



其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g ; R^g 选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, NH_2 , NHC_{1-6} -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-C(O)C_{1-6}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $-C(O)C_{1-6}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; p 是 0、1 或 2。

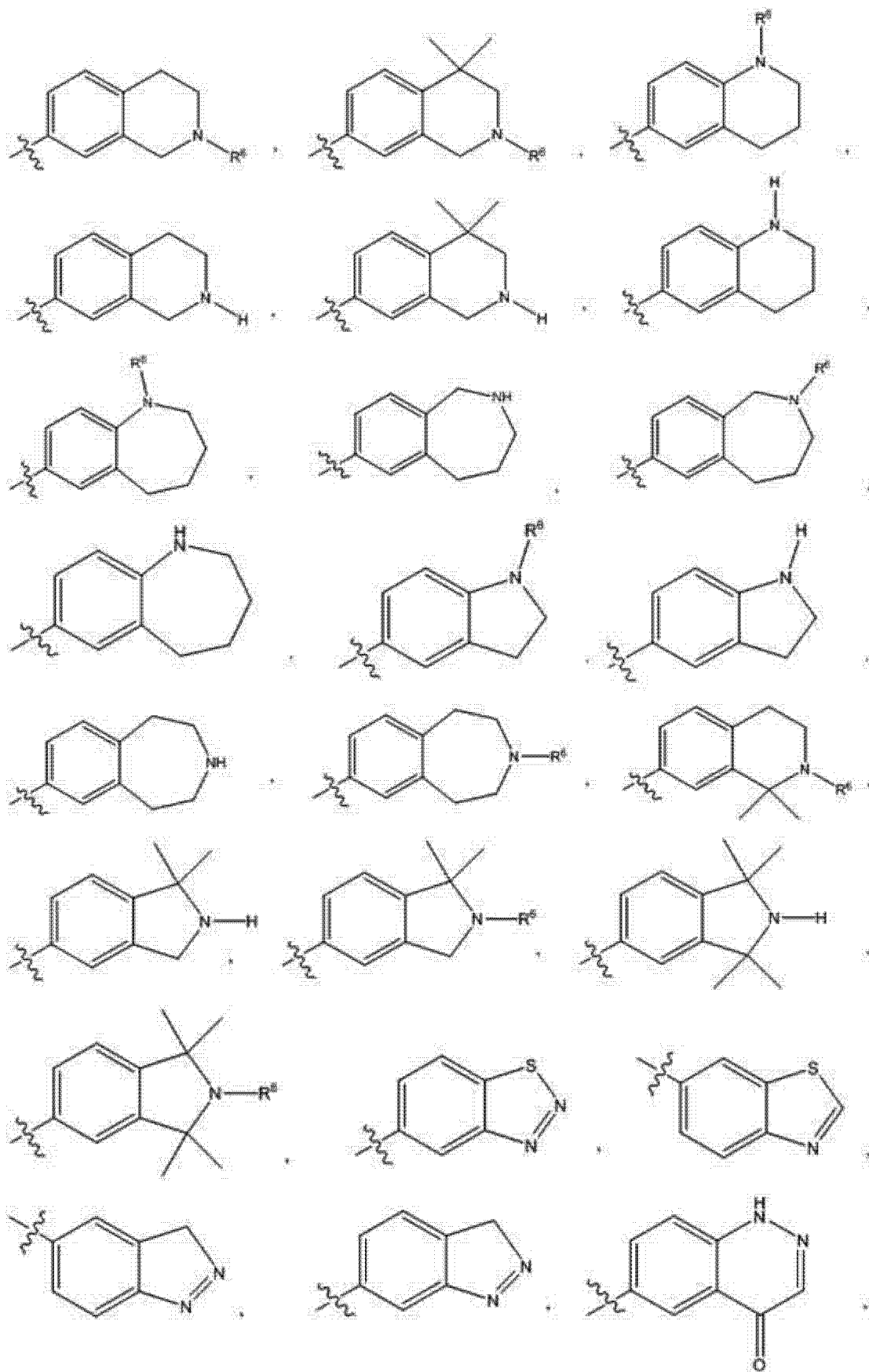
[0079] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 芳基和 C_{1-6} 烷基。

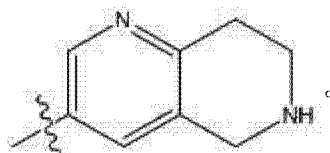
[0080] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是 4-8 元单环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 4-8 元杂环烷基或杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 5-7 元杂芳基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^4 是吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 哌啶基, 二

氮杂环庚烷基, 四氢吡喃基, 哌嗪基, 二噁烷基, 噻唑烷-2-基, 吗啉基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基, 硫代吗啉基, 2,5-二氧代吡咯烷基, 2-氧代哌啶基, 4-氧代哌啶基或 2,6-二氧代哌啶基。在式(I)的又一个实施方案中, R^4 是吡啶基(pyridyl), 吡嗪基(pyrazyl), 吡啶基(pyridinyl), 咪唑基, 哒嗪基, 1,3,5-、1,2,4-或 1,2,3-三嗪基, 咪唑基(imidazolyl), 呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或 1,3,4-噁二唑基, 或异噻唑基。在一个实施方案中, R^4 是未取代的。在另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0081] 在式(I)的一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环烷基或双环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂芳基。在又一个实施方案中, R^4 是 2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基, 六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基, (1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 喹啉基-N-氧化物, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 吡啶基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基, 噌琳基, 喹喔啉基, 吡啶基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢异吡啶基, 二氢喹啉基, 3,4-二氢-4-氧代-喹啉基, 6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹啉基, 3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基, 苯并异噻唑基, 苯并异噁唑基, 苯并二吡嗪基, 苯并呋喃基, 苯并硫吡喃基, 八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基, 苯并三唑基, 苯基吡唑基, 1,3-苯并二氧杂环戊烯基, (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基, 二氢苯并呋喃基, 二氢苯并噻吩基, 二氢苯并硫吡喃基, 二氢苯并硫吡喃基砜, 二氢苯并吡喃基, 二氢苯并噁唑基, 3-氧代-3,4-二氢-1,4-苯并噁唑基, 二氢吡啶基, 吡啶基, 4-氧代-1,4-二氢噌琳-6-基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢吡啶基, 萘啶基, 酞嗪基, 胡椒基, 嘌呤基, 吡啶并吡啶基, 吡咯并三嗪基, 喹啉基, 1,2,3-苯并噻二唑基-5-基, 1,3-苯并噻唑-6-基, 四氢喹啉基, 噻吩并呋喃基, 噻吩并吡啶基, [1,2-a]吡啶-2-基, 2,3-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基, 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基, 3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-7-基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基, 2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基, 2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基, 2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基, 2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基, 3,0-二氮杂螺[5.5]十一-3-基, (3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基, 2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~草~~基, 2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~基, 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基, 1,2,3,4-四氢喹啉基, 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基, 2,3-二氢-1H-吡啶-5-基, 二氢吡啶基, 2,3-二氢-1H-吡啶基, 异二氢氮杂茛基, 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基或噻吩并噻吩基。在式(I)的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式(I)的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基。

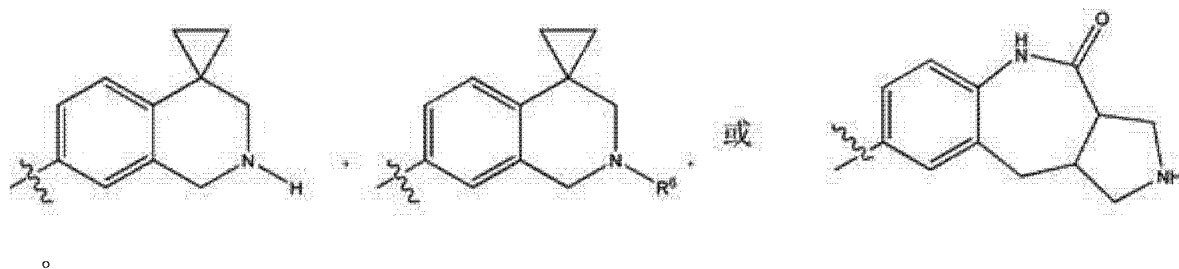
[0082] 在式(I)的一个实施方案中, R^4 是





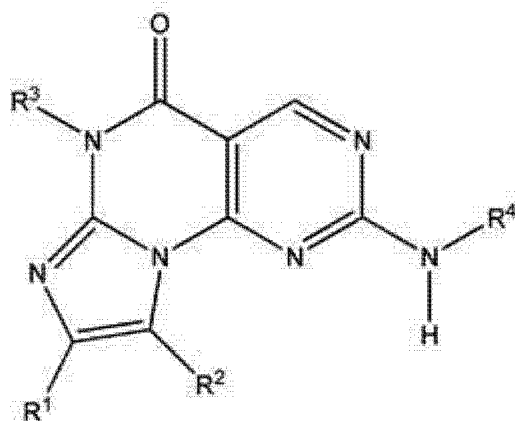
[0083] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环烷基或三环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂芳基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是 5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基或 2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0084] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是



[0085] 式 (II) 的实施方案

在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (II) 结构的化合物类别



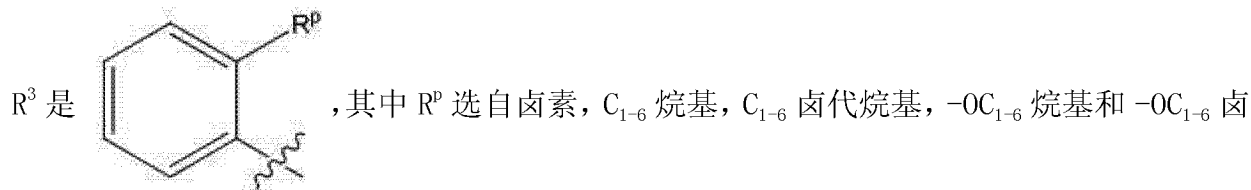
式(II)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式 (I) 中所述, 条件是, 所述化合物不是 6-(2,6-二甲基苯基)-2-((4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮。

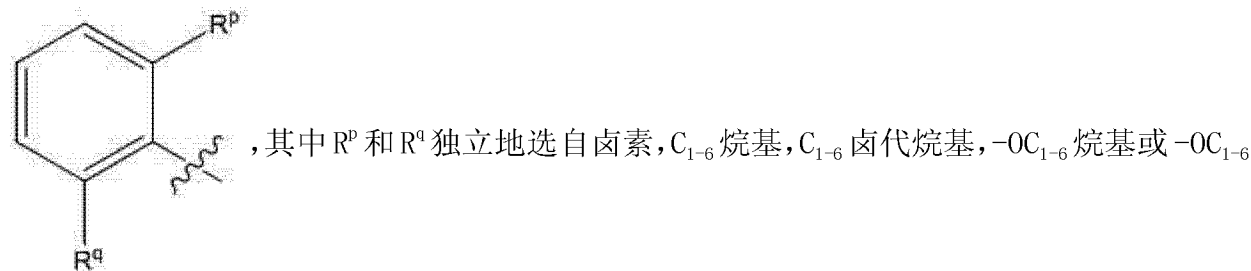
[0086] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^1 是 H, R^2 是 H。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-6} 烷基, R^2 是 H。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^1 是 H, R^2 是 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^1 是 C_{1-6} 烷基, R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0087] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ 和 $-SO_2NHR^e$ 。在式 (II) 的另一个

实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基选自苯基, 萘基, 茚基, 茚满基和四氢萘基。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基, 其任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^3 是被一个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (II) 的又一个实施方案中,



在式 (II) 的又一个实施方案中, R^p 是卤素。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是



卤代烷基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^p 和 R^q 都是卤素。

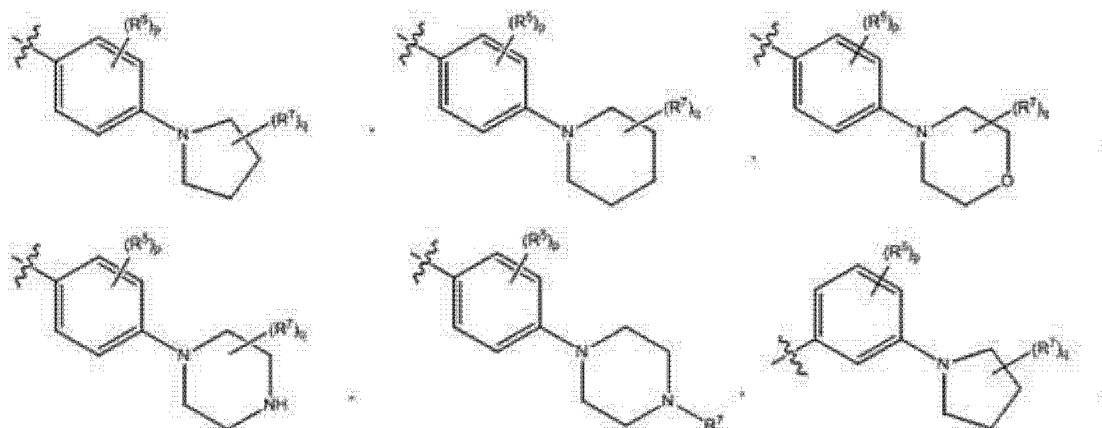
[0088] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R^5 取代; 和 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} 烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}$ 烷基), C_{1-6} 烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中萘基、四氢萘基、茚基或茚满基是未取代的。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中萘基、四氢萘基、茚基或茚满基被一个、两个或三个选自下列的取代基取代: CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$ 和 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

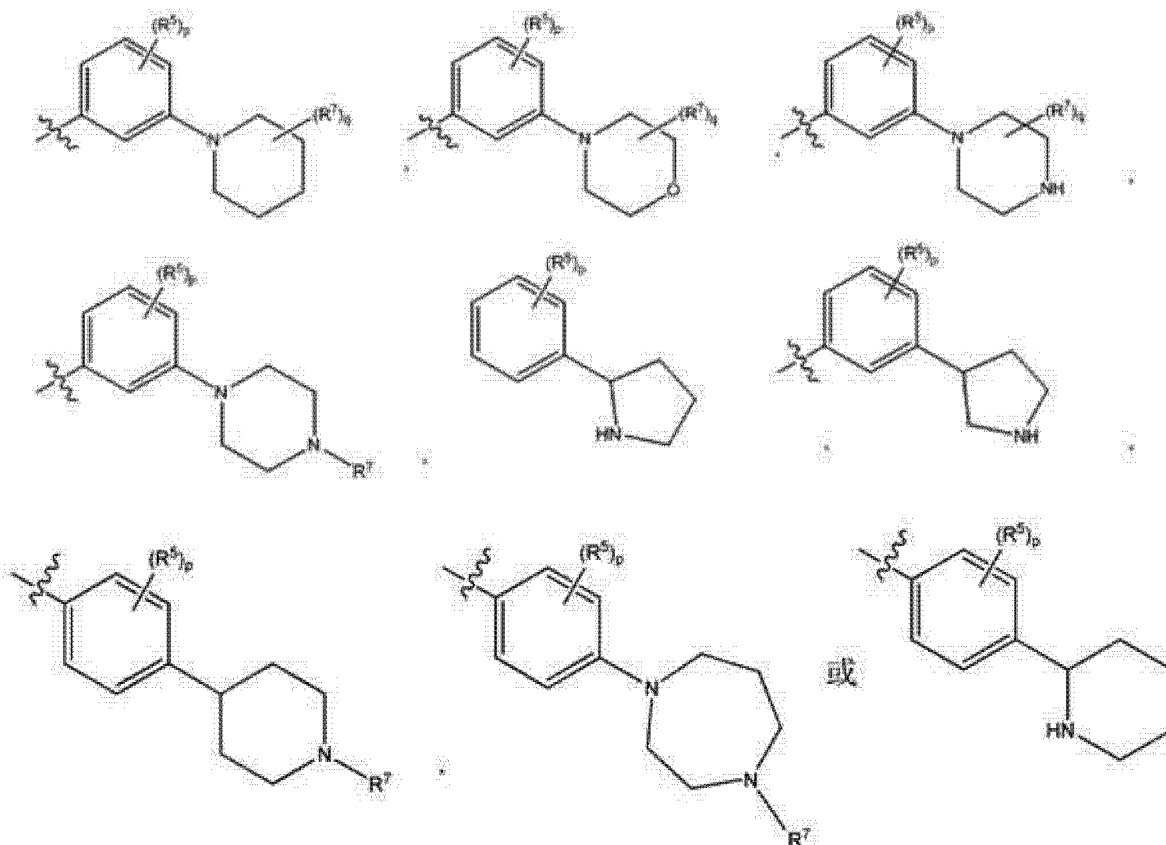
[0089] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是苯基。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基是未取代的。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被一个、两个或三个 R^5 取代, R^5 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} 烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基,

其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-\text{烷基})$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-\text{烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}-\text{烷基})_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-\text{烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}-\text{烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^7 是 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 或 $C(O)R^m$; R^m 是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0090] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被杂环烷基和任选一或两个 R^5 取代, 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^8 , 其中杂环烷基任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-\text{烷基}$ 和 $-N(C_{1-6}-\text{烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^5 杂环烷基是哌嗪基, 二氮杂环庚烷基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, 氧代哌嗪基, (1S, 4S)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹嗪基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 噻唑烷-2-基, 4-氧代-1, 3-噻唑烷-2-基, (3R)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基或硫代吗啉基。

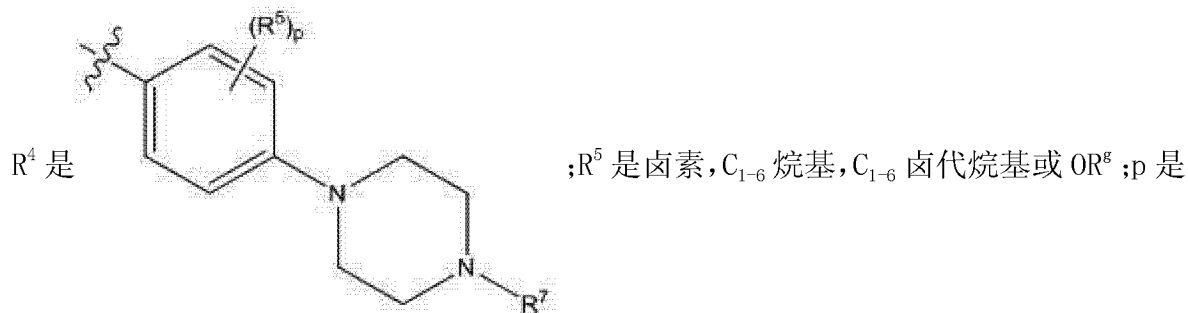
[0091] 在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 是





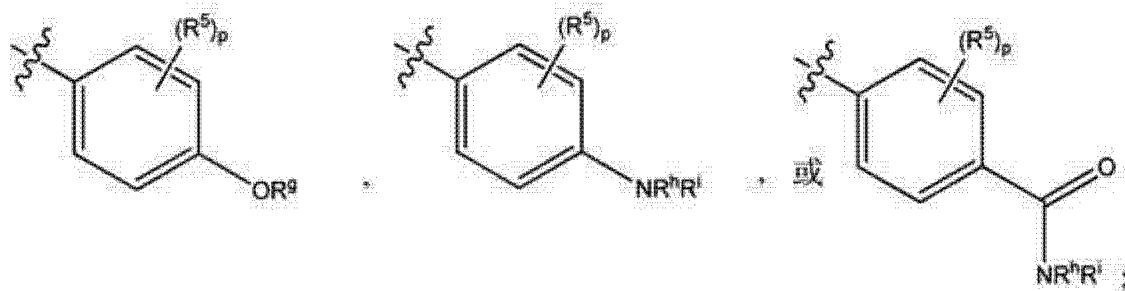
[0092] 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g ; p 是 0 或 1; R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^o$, $C(O)OR^m$, NR^mR^o , $NR^mC(O)R^m$, $S(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$; q 是 0 或 1。

[0093] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^3 是苯基, 其中苯基被一个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, 卤素和 OR^d ;



0 或 1。

[0094] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是



其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^q ; R^q 选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 卤代烷氧基, $-C(O)C_{1-6}$ 烷基, $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})(C_{3-8} \text{ 环烷基})$; R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}$ 烷基, $S(O)_2C_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})(C_{3-8} \text{ 环烷基})$; p 是 0、1 或 2。

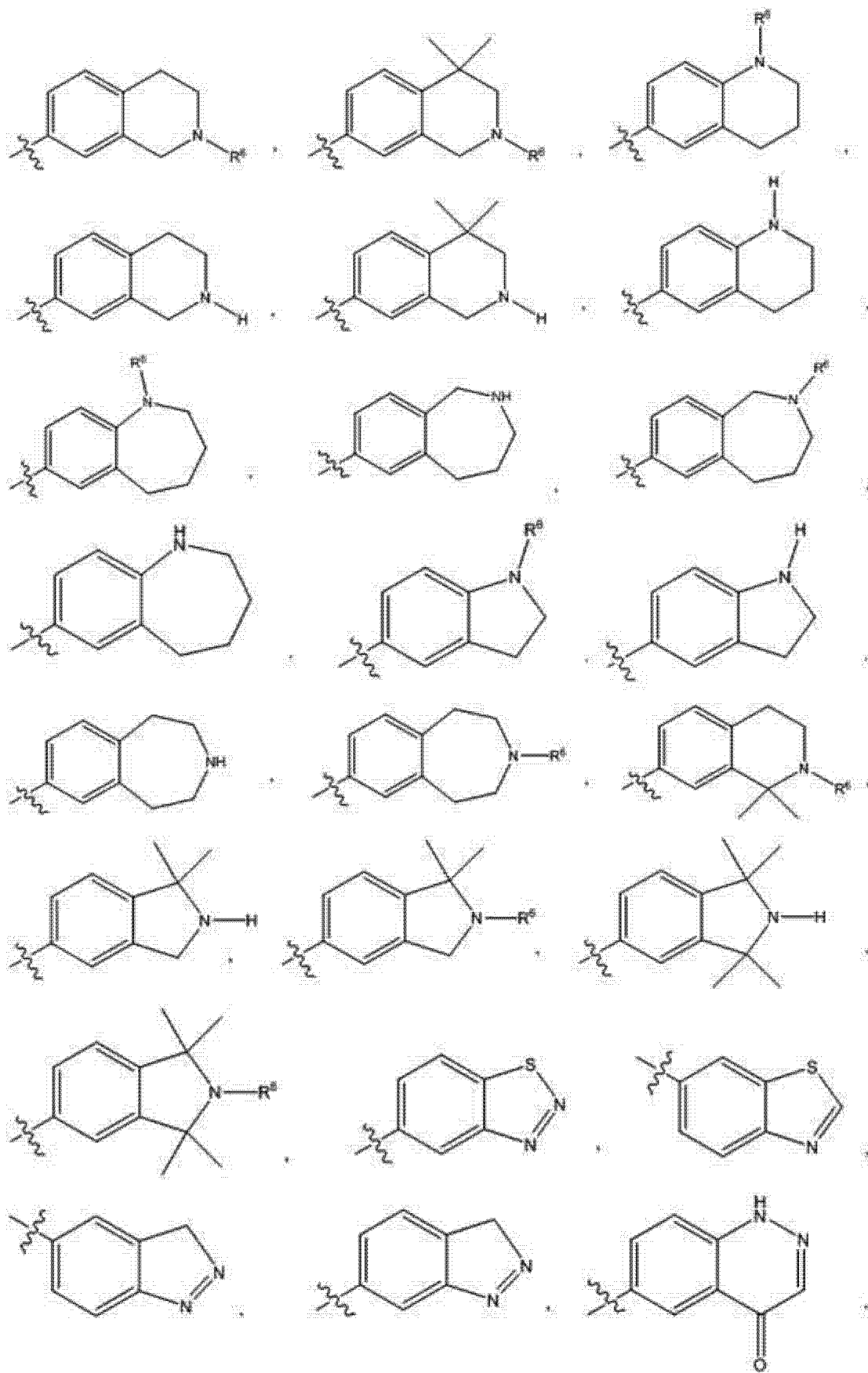
[0095] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 芳基和 C_{1-6} 烷基。

[0096] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是 4-8 元单环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 4-8 元杂环烷基或杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 5-7 元杂芳基。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^4 是吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 哌啶基, 二氮杂萘基, 四氢吡喃基, 哌嗪基, 二噁烷基, 噻唑烷-2-基, 吗啉基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基, 硫代吗啉基, 2,5-二氧代吡咯烷基, 2-氧代哌啶基, 4-氧代哌啶基或 2,6-二氧代哌啶基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^4 是吡啶基(pyridyl), 吡嗪基(pyrazyl), 吡啶基(pyridinyl), 嘧啶基, 哒嗪基, 1,3,5-、1,2,4-或 1,2,3-三嗪基, 咪唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或 1,3,4-噁二唑基, 或异噻唑基。在一个实施方案中, R^4 是未取代的。在另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

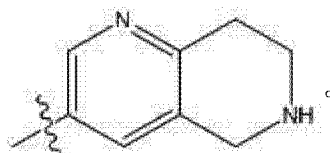
[0097] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环基。在另一个实施方案中, R^4

是 7-11 元双环杂环烷基或双环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂芳基。在又一个实施方案中, R^4 是 2, 3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 喹啉基-N-氧化物, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 吡啶基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基, 噌琳基, 喹喔啉基, 吡啶基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢异吡啶基, 二氢喹唑啉基, 3, 4-二氢-4-氧代-喹唑啉基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹啉基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 苯并异噻唑基, 苯并异噁唑基, 苯并二吡嗪基, 苯并呋喃基, 苯并噻喃基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 苯并三唑基, 苯基吡唑基, 1, 3-苯并二氧杂环戊烯基, (3R)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基, 二氢苯并呋喃基, 二氢苯并噻吩基, 二氢苯并噻喃基, 二氢苯并噻喃基砜, 二氢苯并吡喃基, 二氢苯并噁唑基, 3-氧代-3, 4-二氢-1, 4-苯并噁唑基, 二氢吡啶基, 吡啶基, 4-氧代-1, 4-二氢噌琳-6-基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 萘啶基, 酞嗪基, 胡椒基, 嘌呤基, 吡啶并吡啶基, 吡咯并三嗪基, 喹唑啉基, 1, 2, 3-苯并噻二唑基-5-基, 1, 3-苯并噻唑-6-基, 四氢喹啉基, 噻吩并呋喃基, 噻吩并吡啶基, [1, 2-a] 吡啶-2-基, 2, 3-二氢咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-6-基, 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-6-基, 3-氧代-2, 3-二氢-1H-吡啶-7-基, 5, 6, 7, 8-四氢-1, 6-萘啶-3-基, 2, 7-二氮杂螺 [3. 5] 壬-7-基, 2, 6-二氮杂螺 [3. 3] 庚-2-基, 2, 6-二氮杂螺 [3. 4] 辛-2-基, 2, 7-二氮杂螺 [3. 5] 壬-2-基, 3, 0-二氮杂螺 [5. 5] 十一-3-基, (3aR, 6aR)-六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯-1(2H)-基, 2, 3, 4, 5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~葑~~基, 2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~葑~~基, 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基, 4, 4-二甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基, 2, 3-二氢-1H-吡啶-5-基, 二氢吡啶基, 2, 3-二氢-1H-吡啶基, 异二氢氮杂茛基, 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-基或噻吩并噻吩基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^l$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, NR^kR^l , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基。

[0098] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是

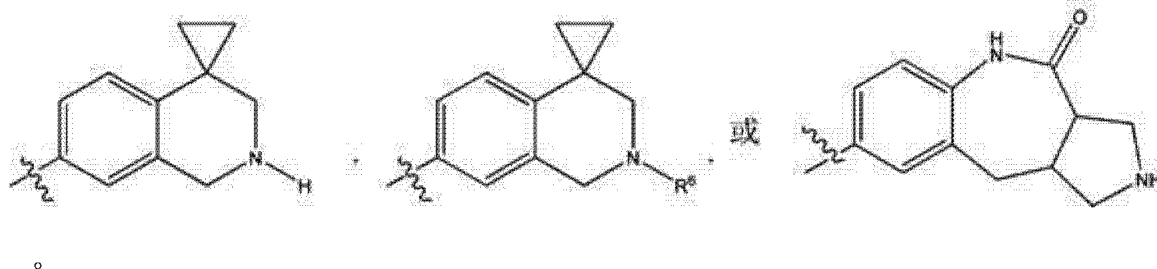


或

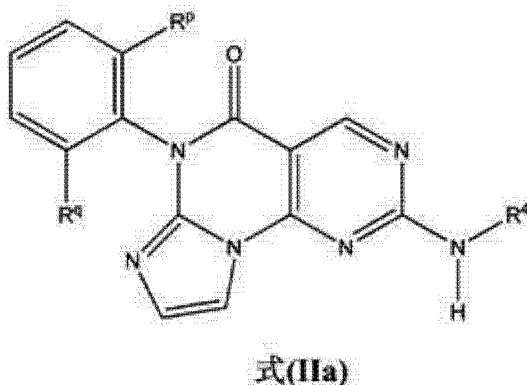


[0099] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环烷基或三环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂芳基。在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是 5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基或 2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基。在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0100] 在式 (II) 的一个实施方案中, R^4 是



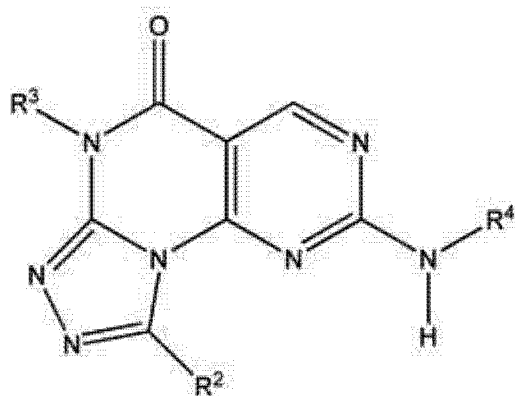
[0101] 在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (IIa) 结构的化合物类别



其中 R^4 如在式 (II) 中所述, R^q 和 R^p 独立地是卤素或氢。

[0102] 式 (III) 的实施方案

在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (III) 结构的化合物类别

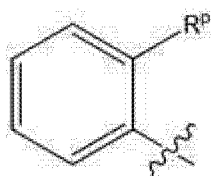


式(III)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式 (I) 中所述。

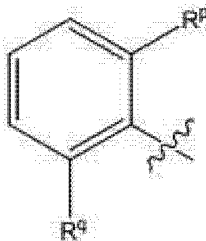
[0103] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^2 是 H。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0104] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ 和 $-SO_2NHR^e$ 。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基选自苯基, 萘基, 茚基, 茚满基和四氢萘基。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基, 其任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^3 是被一个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^3 是



, 其中 R^p 选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。

在式 (III) 的又一个实施方案中, R^p 是卤素。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^p 是卤素。



在式 (I) 的又一个实施方案中, R^3 是 , 其中 R^p 和 R^q 独立地选自: 卤素, C_{1-6}

烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^p 和 R^q 都是卤素。

[0105] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R^5 取代; 和 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$,

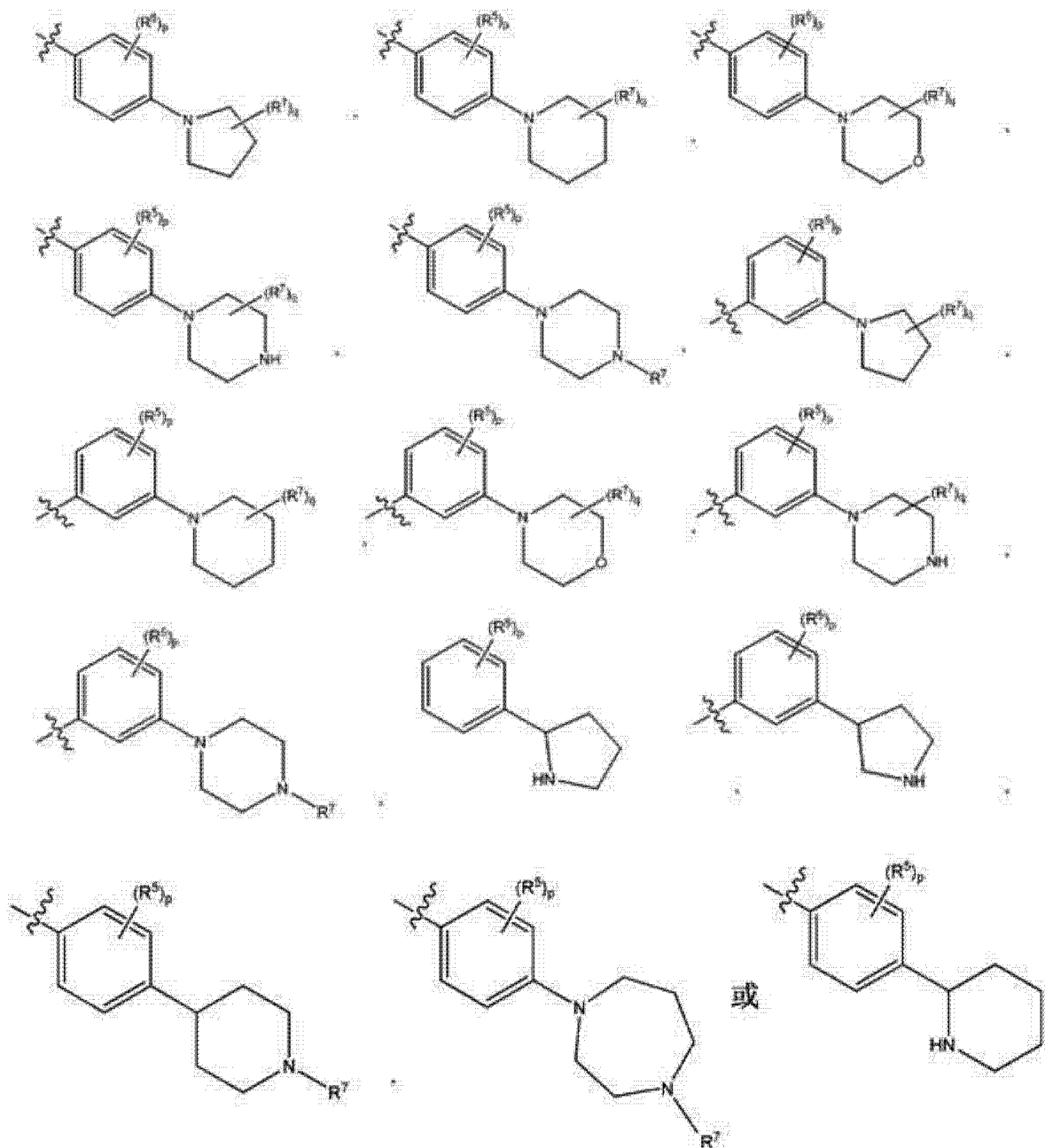
$S(O)_2NR^bR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-烷基)$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基是未取代的。在式 (III) 的又一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基被一个、两个或三个选自下列的取代基取代: CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$ 和 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

[0106] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是苯基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基是未取代的。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被一个、两个或三个 R^5 取代, R^5 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-烷基)$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, NH_2 , $NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (II) 的又一个实施方案中, R^7 是 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 或 $C(O)R^m$; R^m 是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0107] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被杂环烷基和任选一或两个 R^5 取代, 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g , 其中杂环烷基任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}-烷基$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^5 杂环烷基是哌嗪基, 二氮杂环庚烷基, 哌啶基, 吡咯烷

基, 吗啉基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, 氧代哌嗪基, (1S, 4S)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢吡嗪-3-基, 八氢-2H-喹嗪基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 噻唑烷-2-基, 4-氧代-1, 3-噻唑烷-2-基, (3R)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基或硫代吗啉基。

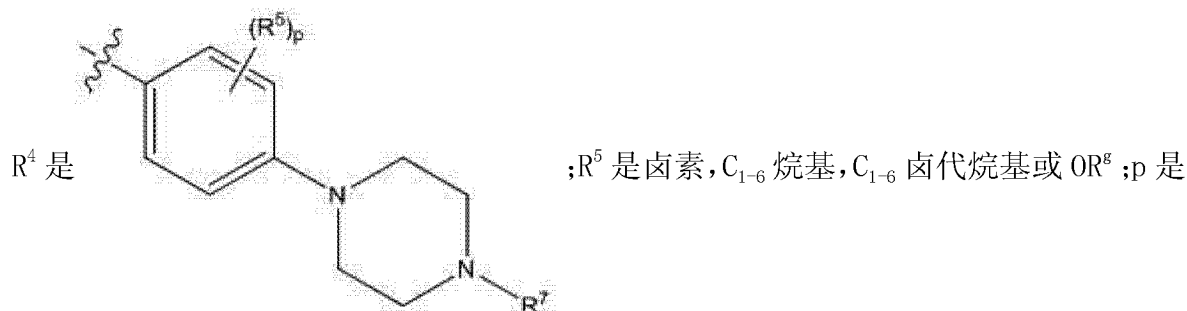
[0108] 在式 (III) 的另一个实施方案中, R^4 是



[0109] 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^6 ; p 是 0 或 1; R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^o$, $C(O)OR^m$, NR^mR^o , $NR^mC(O)R^m$, $S(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$; q 是 0 或 1。

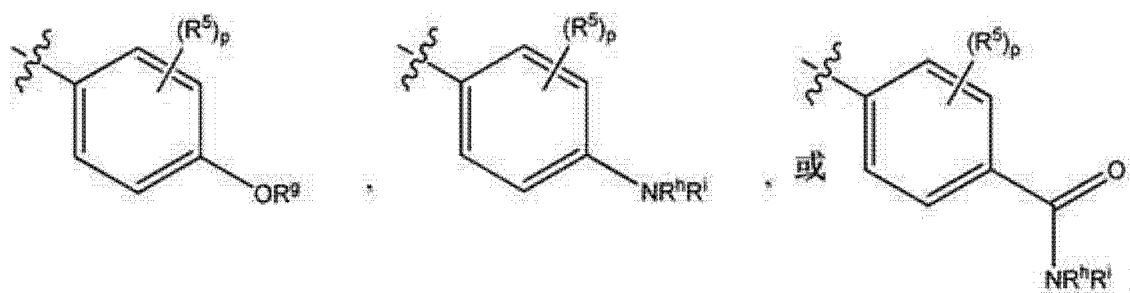
[0110] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^3 是苯基, 其中苯基被一个选自下列的取代基取

代： C_{1-6} -烷基， C_{1-6} -卤代烷基，卤素和 OR^d ；



0 或 1。

[0111] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是



其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g ; R^g 选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}$ -烷基, $S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自: H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}$ -烷基, $S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; p 是 0、1 或 2。

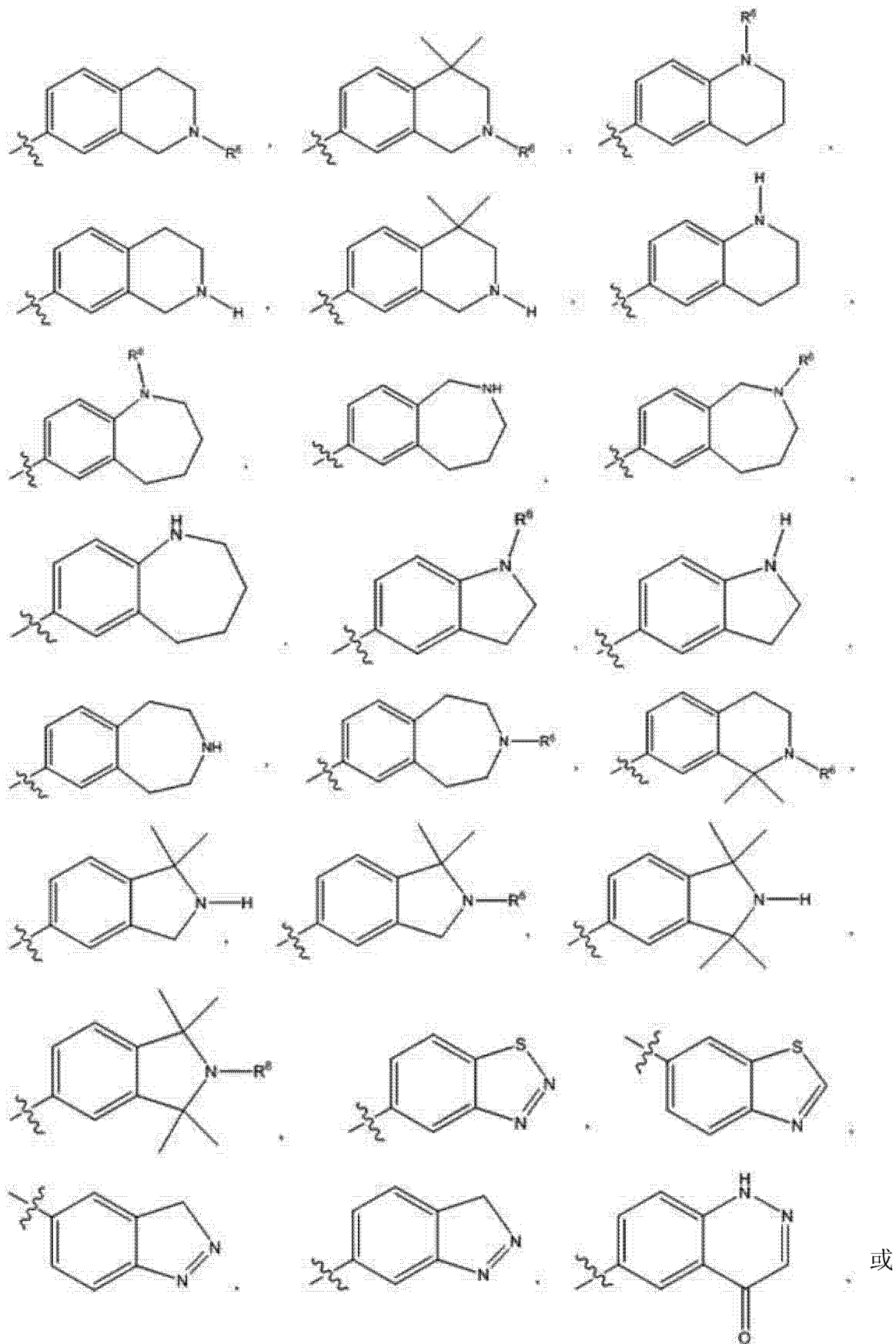
[0112] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基。

[0113] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是 4-8 元单环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 4-8 元杂环烷基或杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 5-7 元杂芳基。在式 (III)

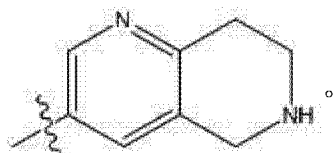
的又一个实施方案中, R^4 是吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 哌啶基, 二氮杂环庚烷基, 四氢吡喃基, 哌嗪基, 二噁烷基, 噻唑烷-2-基, 吗啉基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代-1, 3-噻唑烷-2-基, 硫代吗啉基, 2, 5-二氧代吡咯烷基, 2-氧代哌啶基, 4-氧代哌啶基或 2, 6-二氧代哌啶基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^4 是吡啶基(pyridyl), 吡嗪基(pyrazyl), 吡啶基(pyridinyl), 嘧啶基, 哒嗪基, 1, 3, 5-、1, 2, 4- 或 1, 2, 3-三嗪基, 咪唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 1, 2, 3-、1, 2, 4-、1, 2, 5- 或 1, 3, 4-噁二唑基, 或异噻唑基。在一个实施方案中, R^4 是未取代的。在另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0114] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环烷基或双环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂芳基。在又一个实施方案中, R^4 是 2, 3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 喹啉基-N-氧化物, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 吲哚基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基, 噌琳基, 喹啉基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢异吲哚基, 二氢喹啉基, 3, 4-二氢-4-氧代-喹啉基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹啉基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 苯并异噻唑基, 苯并异噁唑基, 苯并二吡嗪基, 苯并呋喃基, 苯并噻喃基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 苯并三唑基, 苯基吡唑基, 1, 3-苯并二氧杂环戊烯基, (3R)-1-氮杂双环 [2. 2. 2] 辛-3-基, 二氢苯并呋喃基, 二氢苯并噻吩基, 二氢苯并噻喃基, 二氢苯并噻喃基砜, 二氢苯并吡喃基, 二氢苯并噁嗪基, 3-氧代-3, 4-二氢-1, 4-苯并噁嗪基, 二氢吲哚基, 吲唑基, 4-氧代-1, 4-二氢噌琳-6-基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 萘啶基, 酞嗪基, 胡椒基, 嘌呤基, 吡啶并吡啶基, 吡咯并三嗪基, 喹啉基, 1, 2, 3-苯并噻二唑-5-基, 1, 3-苯并噻唑-6-基, 四氢喹啉基, 噻吩并呋喃基, 噻吩并吡啶基, [1, 2-a] 吡啶-2-基, 2, 3-二氢咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-6-基, 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-6-基, 3-氧代-2, 3-二氢-1H-吲唑-7-基, 5, 6, 7, 8-四氢-1, 6-萘啶-3-基, 2, 7-二氮杂螺 [3. 5] 壬-7-基, 2, 6-二氮杂螺 [3. 3] 庚-2-基, 2, 6-二氮杂螺 [3. 4] 辛-2-基, 2, 7-二氮杂螺 [3. 5] 壬-2-基, 3, 0-二氮杂螺 [5. 5] 十一-3-基, (3aR, 6aR)-六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯-1(2H)-基, 2, 3, 4, 5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~葑~~基, 2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~葑~~基, 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基, 4, 4-二甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基, 2, 3-二氢-1H-吲哚-5-基, 二氢吲哚基, 2, 3-二氢-1H-吲唑基, 异二氢氮杂茛基, 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-基或噻吩并噻吩基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基。

[0115] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是

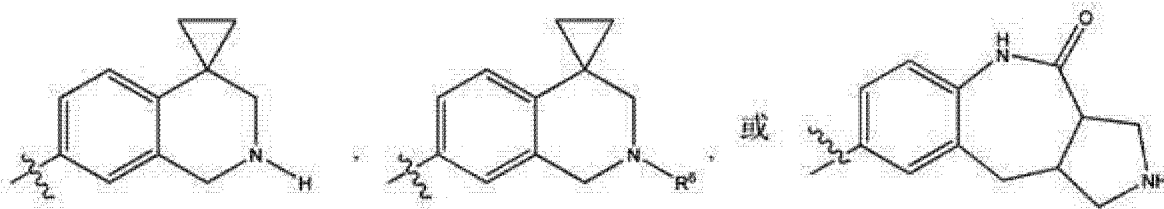


或



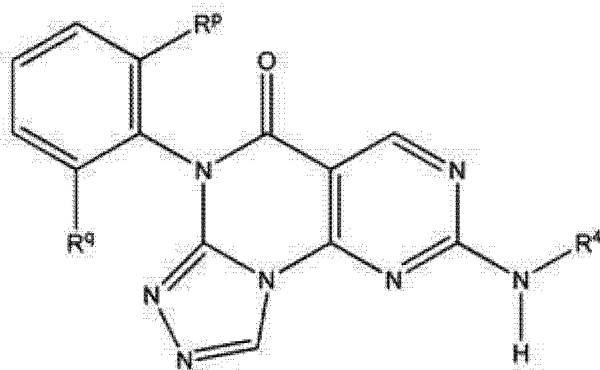
[0116] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环烷基或三环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂芳基。在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是 5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基或 2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基。在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0117] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^4 是



。

[0118] 在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (IIIa) 结构的化合物类别

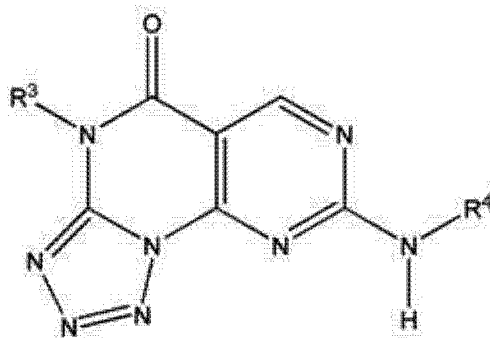


式(IIIa)

其中 R^4 如在式 (III) 中所述, R^6 和 R^9 独立地是卤素或氢。

[0119] 式 (IV) 的实施方案

在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (IV) 结构的化合物类别

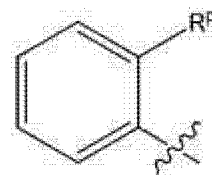


式(IV)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如在式 (I) 中所述。

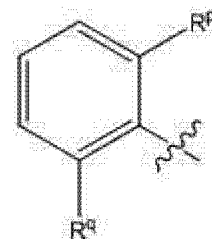
[0120] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: $-C_{1-6}$ -烷基, $-C_{1-6}$ -卤代烷基, C_{2-6} -烯基, 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 卤素, 氧代, 氰基, 硝基, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ 和 $-SO_2NHNHR^e$ 。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^3 是芳基, 其中芳基选自苯基, 萘基, 茚基, 茚满基和四氢萘基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^3 是苯基, 其任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^3 是被一个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代

烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^3 是



, 其中 R^p 选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^p 是卤素。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^p 是卤素。在式 (IV) 的又

一个实施方案中, R^p 是卤素。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^3 是



, 其中

R^p 和 R^q 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 卤代烷基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^p 和 R^q 都是卤素。

[0121] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基, 或茚满基, 其中苯基、萘基、四氢萘基、茚基或茚满基任选被一个或多个 R^5 取代; 和 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}$ -烷基), C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}$ -烷基) $_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤

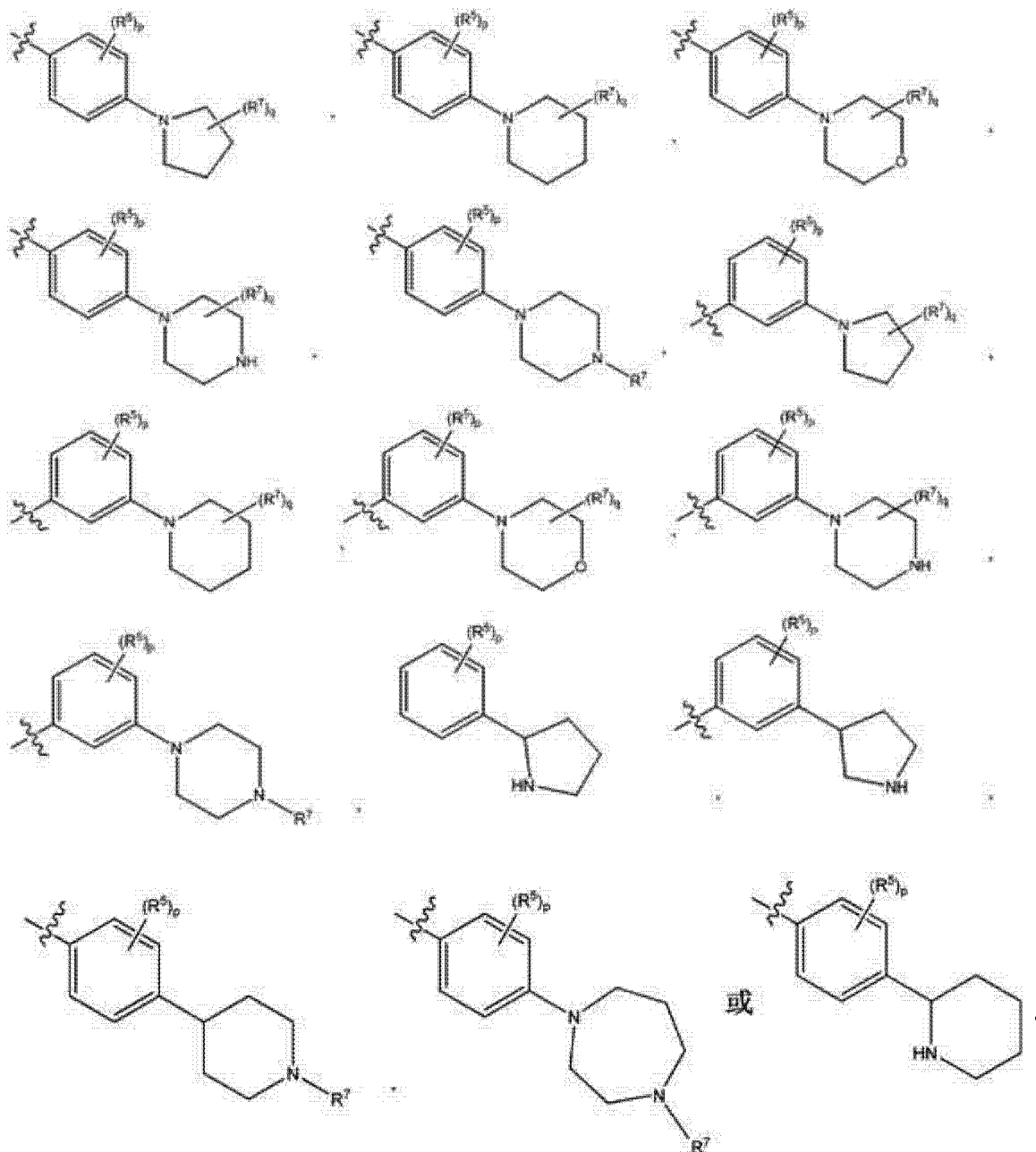
素,氧代, C_{1-6} 烷基,芳基, C_{3-8} 环烷基,杂芳基,杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基是未取代的。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^4 是萘基, 四氢萘基, 茛基或茛满基, 其中萘基、四氢萘基、茛基或茛满基被一个、两个或三个选自下列的取代基取代:CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$ 和 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

[0122] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是苯基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基是未取代的。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被一个、两个或三个 R^5 取代, R^5 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基或杂环烯基, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, $S(O)_2NH(C_{1-6}-烷基)$, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^7 是 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 或 $C(O)R^m$; R^m 是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0123] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是苯基, 其中苯基被杂环烷基和任选一或两个 R^5 取代, 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^g , 其中杂环烷基任选被一个、两个或三个 R^7 取代; 其中 R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, 氧代, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基, 杂环烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^nR^o$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^nR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代:CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基和杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代:CN, 卤素和 C_{1-6} 烷基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^5 杂环烷基是哌嗪基, 二氮杂环庚烷基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪基, 氧代哌嗪基, (1S, 4S)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, (1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 6-氧代-1, 4, 5, 6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-喹嗪基, 3, 7-二氮杂双环 [3. 3. 1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 八氢-2H-吡啶并 [1, 2-a] 吡嗪-2-基, 噻唑烷-2-基, 4-氧代-1, 3-噻唑

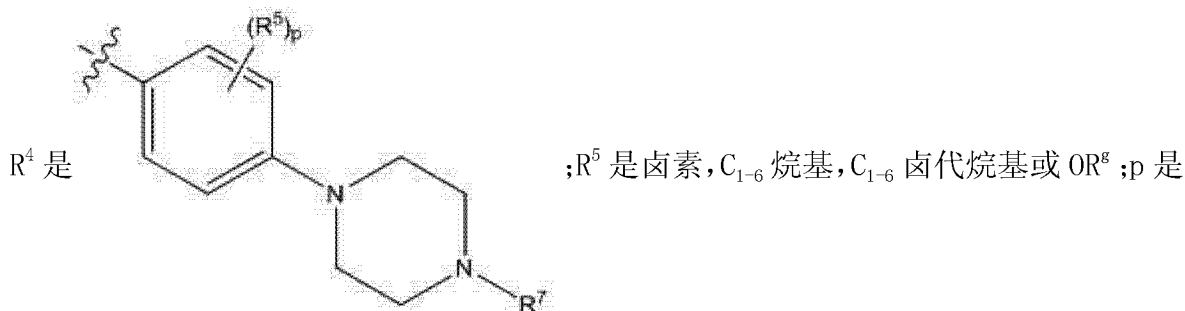
烷-2-基, (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基或硫代吗啉基。

[0124] 在式(IV)的另一个实施方案中, R^4 是



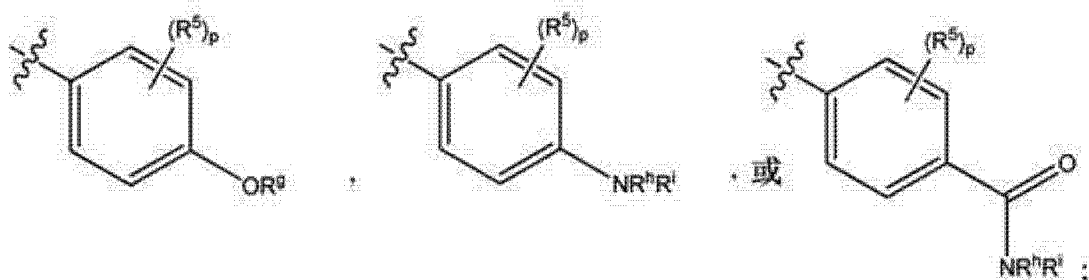
[0125] 其中 R^5 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^6 ; p 是 0 或 1; R^7 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^o$, $C(O)OR^m$, NR^mR^o , $NR^mC(O)R^m$, $S(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$; q 是 0 或 1。

[0126] 在式(IV)的一个实施方案中, R^3 是苯基, 其中苯基被一个选自下列的取代基取代: C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, 卤素和 OR^d ;



0 或 1。

[0127] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是



其中 R^5 是卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或 OR^8 ; R^8 选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}$ -烷基, $S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; R^h 和 R^i 在每次出现时独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, 芳基, C_{3-8} 环烷基, 杂芳基和杂环烷基; 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$, 其中芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或杂环烷基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, C_{1-6} -羟烷基, 羟基, 氧代, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -卤代烷氧基, $C(O)C_{1-6}$ -烷基, $S(O)_2C_{1-6}$ -烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}-烷基)$, $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 和 $-N(C_{1-6}-烷基)(C_{3-8}-环烷基)$; p 是 0、1 或 2。

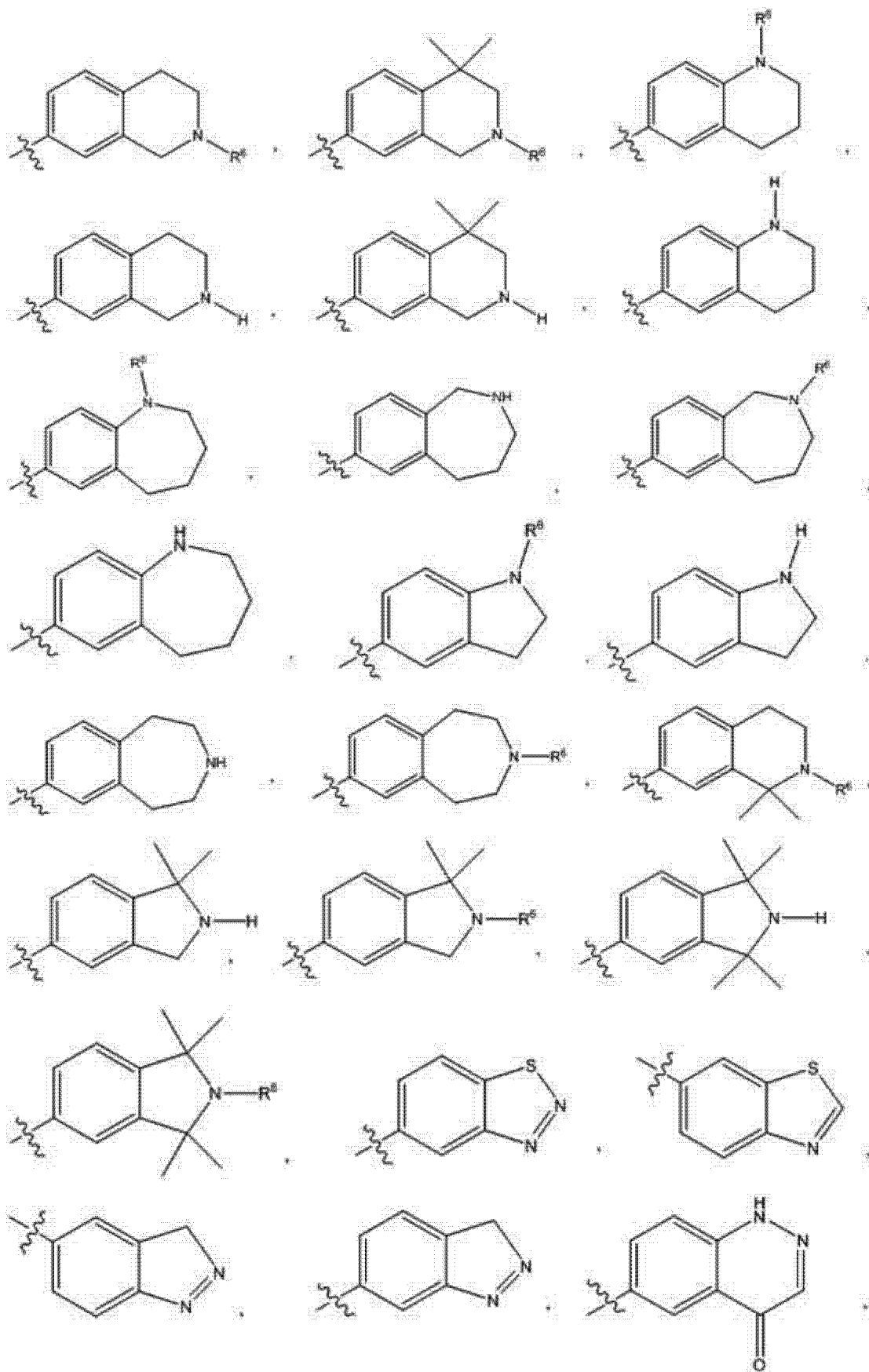
[0128] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是 5-16 元单环、双环或三环杂环基, 其中杂环基任选被一个或多个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 芳基和 C_{1-6} 烷基。

[0129] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是 4-8 元单环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 4-8 元杂环烷基或杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 5-7 元杂芳基。在式 (IV) 的又一个实施方案中, R^4 是吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 哌啶基,

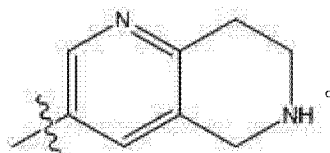
二氮杂环庚烷基, 四氢吡喃基, 哌嗪基, 二噁烷基, 噻唑烷-2-基, 吗啉基, 2-氧代吡咯烷基, 4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基, 硫代吗啉基, 2,5-二氧代吡咯烷基, 2-氧代哌啶基, 4-氧代哌啶基或 2,6-二氧代哌啶基。在式 (I) 的又一个实施方案中, R^4 是吡啶基 (pyridyl), 吡嗪基 (pyrazyl), 吡啶基 (pyridinyl), 嘧啶基, 哒嗪基, 1,3,5-、1,2,4- 或 1,2,3-三嗪基, 咪唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5- 或 1,3,4-噁二唑基, 或异噻唑基。在一个实施方案中, R^4 是未取代的。在另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0130] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂环烷基或双环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 7-11 元双环杂芳基。在又一个实施方案中, R^4 是 2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基, 六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪基, (1R,4R)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 喹啉基-N-氧化物, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 吡啶基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基, 噌琳基, 喹啉基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢异吡啶基, 二氢喹啉基, 3,4-二氢-4-氧代-喹啉基, 6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基, 八氢-2H-噻嗪基, 3,7-二氮杂双环 [3.3.1] 壬-3-基, (8aR)-六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基, 苯并异噻唑基, 苯并异噁唑基, 苯并二吡嗪基, 苯并呋喃基, 苯并噻喃基, 八氢-2H-吡啶并 [1,2-a] 吡嗪-2-基, 苯并三唑基, 苯基吡唑基, 1,3-苯并二氧杂环戊烯基, (3R)-1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基, 二氢苯并呋喃基, 二氢苯并噻吩基, 二氢苯并噻喃基, 二氢苯并噻喃基砜, 二氢苯并吡喃基, 二氢苯并噁唑基, 3-氧代-3,4-二氢-1,4-苯并噁唑基, 二氢吡啶基, 吡唑基, 4-氧代-1,4-二氢噌琳-6-基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 萘啶基, 酞嗪基, 胡椒基, 嘌呤基, 吡啶并吡啶基, 吡咯并三嗪基, 喹啉基, 1,2,3-苯并噻二唑-5-基, 1,3-苯并噻唑-6-基, 四氢喹啉基, 噻吩并呋喃基, 噻吩并吡啶基, [1,2-a] 吡啶-2-基, 2,3-二氢咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑-6-基, 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑-6-基, 3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-7-基, 5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基, 2,7-二氮杂螺 [3.5] 壬-7-基, 2,6-二氮杂螺 [3.3] 庚-2-基, 2,6-二氮杂螺 [3.4] 辛-2-基, 2,7-二氮杂螺 [3.5] 壬-2-基, 3,0-二氮杂螺 [5.5] 十一-3-基, (3aR,6aR)-六氢吡咯并 [3,4-b] 吡咯-1(2H)-基, 2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂^葸基, 2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂^葸基, 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基, 1,2,3,4-四氢喹啉基, 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基, 2,3-二氢-1H-吡啶-5-基, 二氢吡啶基, 2,3-二氢-1H-吡唑基, 异二氢氮杂茛基, 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基或噻吩并噻吩基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (II) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是 CN, NO_2 , 卤素, C_{3-8} 环烷基, OR^j , SR^j , $C(O)R^j$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^j$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$, 其中 C_{1-6} -烷基任选被一个或多个选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 羟基, C_{1-6} -烷氧基, 杂环烷基, 环烷基, 杂芳基, 芳基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -烷基和 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$; 其中杂环烷基、环烷基、杂芳基、芳基, 单独或作为另一部分的一部分, 任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代: CN, 卤素, 杂芳基, 苄基和 C_{1-6} 烷基。

[0131] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是

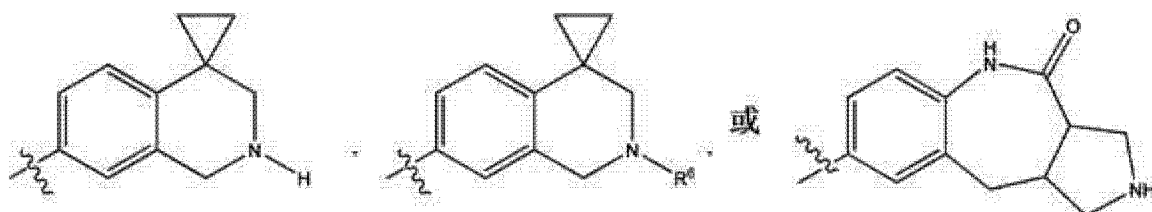


或



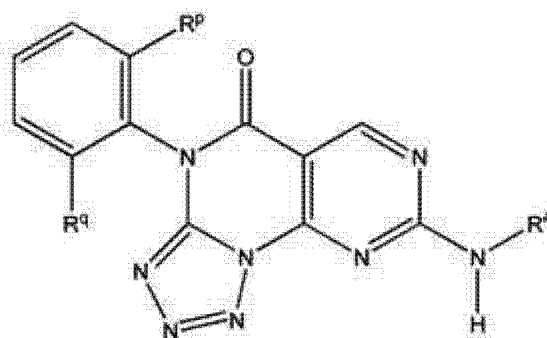
[0132] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂环烷基或三环杂环烯基。在另一个实施方案中, R^4 是 10-15 元三环杂芳基。在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是 5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基或 2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基。在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是未取代的。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^4 被一个、两个或三个 R^6 取代, R^6 是卤素, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -卤代烷基, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

[0133] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^4 是



。

[0134] 在一个实施方案中, 本发明部分地涉及具有式 (IVa) 结构的化合物类别



式(IVa)

其中 R^4 如在式 (IV) 中所述, R^5 和 R^6 独立地是卤素或氢。

[0135] 作为本发明的一部分所包括的具体实施方案包括但不限于下列式 (I) 的化合物, 例如:

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-苯胺基-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-(吡啶-4-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-环己基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-{{[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

2-[(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-甲基苯基)-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-甲氧基苯基)-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-{{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

7-{{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯}；

6-(2-氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{{[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-烯丙基-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-环己基-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮}；

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)嘧啶并 [5, 4-e] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)嘧啶并 [5, 4-e] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 嘧啶 -5(6H)-酮;

4-(2-氯苯基)-8-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)嘧啶并 [5, 4-e] 四唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -5(4H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(4-(环己基甲基)哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

3-([4-(4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-2-基]氨基)苯基)哌嗪-1-基]甲基)苄腈;

2-([3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([3-氟-4-(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-6-苯基咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-2-基]氨基)-N-环己基苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1H-吡唑-4-基)苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(吡啶-3-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(反式-4-羟基环己基)苯甲酰胺;

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-乙基苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-羟基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(4-氨基苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)环戊甲酰胺;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-4-羟基环己烷甲酰胺;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺;

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)吡啶-4-甲酰胺;

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({4-[4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([3- 甲氧基-4-(4- 甲基哌嗪-1- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({3- 甲氧基-4-[4-(丙-2- 基) 哌嗪-1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({3- 甲氧基-4-[2-(4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙氧基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(3- 羟基苯基)-2-(苯基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4- 甲基苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(哌啶-2- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(吡咯烷-2- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(吡咯烷-3- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-[(2'- 甲基-2', 3'- 二氢-1'-H- 螺 [环丙烷-1, 4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-([3- 甲基-4-(4- 甲基-1, 4- 二氮杂环庚烷-1- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(哌嗪-1- 基)-3-(三氟甲基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[(2S)- 吡咯烷-2- 基甲氧基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({2- 甲基-4-[3-(4- 甲基哌嗪-1- 基) 丙氧基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(吗啉-4- 基甲基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(1H- 咪唑-1- 基甲基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-(1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([6-(哌嗪-1- 基) 吡啶-3- 基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({3-[3-(4- 甲基哌嗪-1- 基) 丙氧基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({3-[3-(哌啶-1- 基) 丙氧基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(苯基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(羟甲基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(1H-吡唑-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{{4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{{3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氟苯基)-2-{{4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-甲基苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{{3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并

[5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[4-(1, 4- 二氮杂环庚烷 -1- 基)-3- 甲基苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-(2, 3, 4, 5- 四氢 -1H-2- 苯并氮杂 **䄂** -7- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- [(3- 甲基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -1H-3- 苯并氮杂 **䄂** -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- [(1, 1, 2- 三甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉] -7'- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[3- 甲基 -4-(哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[3- 乙基 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[2-(环己基甲基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[2-(二甲基氨基)-2, 3- 二氢 -1H- 茛 -5- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({4-[4-(丙 -2- 基) 哌嗪 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[4-(六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪 -2(1H)- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- {[2-(2- 乙基丁基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({4-[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({1-[2-(二甲基氨基) 乙基]-2, 3- 二氢 -1H- 吡啶 -5- 基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[3- 乙基 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- {[3-(羟甲基)-4-(4- 甲基 -1, 4- 二氮杂环庚烷 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2- {[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2- { [3- 甲基 -4-(4- 甲基 -1, 4- 二氮杂环庚烷 -1- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2- [(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉] -7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯 -4- 氟苯基)-2- { [2-(二甲基氨基)-2, 3- 二氢 -1H- 茛 -5- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({4- [(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 甲基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({4- [(3R, 5S)-3, 5- 二甲基哌嗪 -1- 基] -3- 氟苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- { [3, 5- 二氟 -4- (哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- { [2-(环丙基甲基)-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- { [4, 4- 二甲基 -2- (吡啶 -3- 基甲基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- { [4, 4- 二甲基 -2- (噻吩 -3- 基甲基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- [(1, 1, 2- 三甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- { [4- (吡咯烷 -2- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- { [4- (哌啶 -2- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- { [3- 氯 -4- (4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基 } -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2- ({3- 甲氧基 -4- [4- (丙 -2- 基) 哌嗪 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2- { [4- (4- 羟基哌啶 -1- 基) 苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- { [2-(二甲基氨基)-2, 3- 二氢 -1H- 茛 -5- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- [(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉] -7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2- { [4- (1, 4- 二氮杂环庚烷 -1- 基)-3- 甲基苯基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- [(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉] -7'- 基) 氨基] -6- (丙 -2- 基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-([4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3,3-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-([3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-([4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹

啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({2-[4-(1H-咪唑-1-基)苄基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({2-[(1-苄基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-[4-(羟基哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-[(吡咯烷-3-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-[(吗啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{{2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基}-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{{2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{{6-[(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-({4-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基}氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

(3aS,10aS)-8-{{6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-2,3,3a,5,10,10a-六氢吡咯并[3,4-c][1]苯并氮杂~~草~~-4(1H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-(1,2,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并

[5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-(1, 3- 苯并噻唑 -6- 基氨基)-6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-({4-[二 (2- 甲氧基乙基) 氨基] 苯基 } 氨基)-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(3- 环丙基 -2, 3, 4, 5- 四氢 -1H-3- 苯并氮杂 **草** -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-{{3-(2, 2- 二氟乙基)-2, 3, 4, 5- 四氢 -1H-3- 苯并氮杂 **草** -7- 基 } 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -4, 6- 二氟苯基)-2-{{4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基 } 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -4, 6- 二氟苯基)-2-[(2, 4, 4- 三甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -4, 6- 二氟苯基)-2-{{2-(二甲基氨基)-2, 3- 二氢 -1H- 茛 -5- 基 } 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{{3-(吗啉 -4- 基) 丙基 } 氨基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{{2-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基) 乙基 } 氨基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

4-{{6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基 } 氨基 } 苯甲酸 4-(二甲基氨基) 环己基酯 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(1H- 吡唑 -5- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙 -2- 基) 哌嗪 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-[(4-{1-[1-(二甲基氨基)-3- 甲基丁基] 环丁基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[4- 甲基 -2-(甲基氨基)-1, 3- 噻唑 -5- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{{6-(哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基 } 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-(1H- 吡唑 -6- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

4-{{6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧

啉-2-基]氨基}苯甲酸 (1R)-八氢-2H-喹啉-1-基酯;

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-2-基]氨基}苯甲酸 2-[环丙基(甲基)氨基]乙基酯;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[(1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]羰基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-氧代-1,4-二氢喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

2-{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-2-基]氨基}苯甲酸甲酯;

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-氧代-3-(丙-2-基)-1,3-噻唑烷-2-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(2,3-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(5-甲基-4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-(3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-7-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-([4-(1,4'-联吡啶-1'-基)苯基]氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-((3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

3-[4-(4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)哌嗪-1-基]丙腈;

3-[4-(4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)(环丙基)氨基]丙腈;

6-(2-氯苯基)-2-([4-([2-(二甲基氨基)乙基]氨基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)哌啶-4-甲酰胺;

6-(2-氯苯基)-2-([4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基] 羰基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

4-{[6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基}-N-[4-(二甲基氨基) 环己基] 苯甲酰胺 ;

4-{[6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基}-N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 苯甲酰胺 ;

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-[(2'- 乙酰基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基]-6-(2- 氯 -6- 氟苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2-([2'-(环丙基羰基)-2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2-([2'-(甲磺酰基)-2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基] 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2-({4-[(8aR)- 六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪 -2(1H)- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-({4-[(3R)-1- 氮杂双环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基氨基] 苯基} 氨基)-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯烷 -1- 基) 乙基] 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{[2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯烷 -1- 基甲基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基氨基) 丙基] 哌嗪 -1- 基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

1-(4-{[6-(2- 氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基)-N, N- 二乙基哌啶 -3- 甲酰胺 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{[3-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基) 丙基] 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(4- 氟苯基) 哌嗪 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{3-(二甲基氨基)丙基}(甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-(二甲基氨基)乙基}(乙基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-(二甲基氨基)乙基}(甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(2-甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2'-(环戊基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-(1H-咪唑-4-基)乙基}氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{3-(1H-咪唑-1-基)丙基}氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(硫代吗啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮);

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啉-2-基]氨基}苯基)哌啉-3-甲酰胺;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-3-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-3-羟基苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[4-(1,4'-联哌啉-1'-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[2'-(环丙基磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(丙-2-基磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啉-4-基氧基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啉-4-基甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-N-甲基甲磺酰胺;

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N,N-二乙基苯磺酰胺;

2-{[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茛-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-{[4-(2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(甲磺酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-甲基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺;

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(丙-2-基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基氨基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[(2-乙酰基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(环丙基羰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]

氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

2- {[4-(2, 6- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -2- 基) 苯基] 氨基} -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

2- {[4-(2, 7- 二氮杂螺 [3. 5] 壬 -2- 基) 苯基] 氨基} -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- ({4-[(3S) -3-(二甲基氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2- 氯 -6- 氟苯基) -2- {[2-(羟基乙酰基) -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

7- {[6-(2- 氯 -6- 氟苯基) -5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基} -4, 4- 二甲基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 磺酰胺;

2- [(2- 乙酰基 -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- {[4, 4- 二甲基 -2-(甲磺酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- {[2-(乙磺酰基) -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

2- ({4-[(1- 乙酰基哌啶 -4- 基) 氨基] 苯基} 氨基) -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- [(4- {[1-(甲磺酰基) 哌啶 -4- 基] 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- {[4-(9- 甲基 -3, 9- 二氮杂螺 [5. 5] 十一 -3- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- ({4-[6-(甲磺酰基) -2, 6- 二氮杂螺 [3. 4] 辛 -2- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2- 氯苯基) -2- ({4-[(8aS) -六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪 -2(1H)- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- ({4-[(3aR, 6aR) -5- 甲基六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- [(4- {[2-(二甲基氨基) 乙基] (乙基) 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- [(4- {丙 -2- 基 [2-(丙 -2- 基氨基) 乙基] 氨基} 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

2- [(2- 乙酰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基) 氨基] -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2, 6- 二氯苯基) -2- {[2-(甲磺酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

2- [(2- 乙酰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 基) 氨基] -6-(2, 6- 二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮;

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺;

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮;

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺;

6-(3-氟苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

4-[[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯甲酸;

2-[(4-溴苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮;

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(1,8-萘啶-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并

[5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-[(2S)-2-(三氟甲基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-{[3- 氯 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基 } 氨基 }-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-{[3- 氯 -4-(哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基 } 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-[(2'- 甲基 -2', 3'- 二氢 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 硫酮 ;

2-{[7-{[6-(2- 氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基 }-4, 4- 二甲基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基] 甲基 } 苄腈 ;

6-(2- 氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(4- 丙氧基苄基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基 } 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([2-[3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基]-4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-{2-[(2R)-2- 甲基吡咯烷 -1- 基] 乙基 } 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯苯基)-2-([4-{2-(吗啉 -4- 基)-1, 3- 噻唑 -4- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ; 和

6-(2- 氯苯基)-2-([4-{2-(6- 甲基喹啉 -2- 基) 乙基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮。

[0136] 本发明的化合物可以含有 R 或 S 构型的不对称取代的碳原子, 其中术语“R”和“S”如 Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10 所定义。具有不对称取代的碳原子 (具有等量的 R 和 S 构型) 的化合物在那些原子处是消旋形式。一个构型过量 (相对于另一构型) 的原子被称为构型过量, 优选过量大约 85%-90%, 更优选过量大约 95%-99%, 更加优选过量大约 99% 以上。相应地, 本发明包括其化合物的消旋混合物和相对与绝对非对映异构体。

[0137] 本发明的化合物还可以含有 E 或 Z 构型的碳 - 碳双键或碳 - 氮双键, 按照 Cahn-Ingold-Prelog 优先规则的确定方法, 其中术语“E”代表高阶取代基在碳 - 碳或碳 - 氮的双键对侧, 术语“Z”代表高阶取代基在碳 - 碳或碳 - 氮双键的同侧。本发明的化合物还可以以“E”和“Z”异构体的混合物形态存在。

[0138] 其它几何异构体可以存在于本发明化合物中。例如, 本发明包括由环烷基或杂环基团周围取代基的配置状况所产生的各种几何异构体和其混合物。环烷基或杂环周围的取代基被指定为顺式或反式构型。

[0139] 本发明的化合物还可以以互变异构体或其平衡混合物形式 (其中化合物的质子从一个原子移至另一个原子) 存在。互变异构体的例子包括但不限于: 酮 - 烯醇, 苯酚 - 酮基, 肟 - 亚硝基, 硝基 - 异硝基 (nitro-aci), 亚胺 - 烯胺等等。虽然可以只描述一个互变异构形式, 但互变异构形式包括在本发明范围内。

[0140] 本发明还部分地涉及式 (I) 化合物的所有盐。化合物的盐可以是有利的, 这是由于一或多种盐的特征, 例如, 在不同温度和湿度下提高药物稳定性, 或在水中或其它溶剂中

具有所希望的溶解度。如果给予患者盐（例如，与体外环境使用形成对照），则优选该盐是可药用的和 / 或生理学相容的盐。在本专利申请中作为形容词使用的术语“可药用”是指所修饰的名词适于用作药物产品或作为药物产品的一部分。可药用盐包括通常用于形成碱金属盐的盐，和用于形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。通常，这些盐典型地可以利用常规方法制备，例如，通过合适的酸或碱与本发明的化合物进行反应。

[0141] 式 (I) 化合物的可药用酸加成盐可以由无机或有机酸制备。通常合适的无机酸的例子包括：盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸通常包括：例如，脂肪族、环脂族、芳族、芳基脂肪族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸。通常合适的有机酸的具体例子包括：乙酸，三氟乙酸，甲酸，丙酸，琥珀酸，羟乙酸，葡萄糖酸，二葡萄糖酸，乳酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，抗坏血酸，葡萄糖醛酸，马来酸，富马酸，丙酮酸，天冬氨酸，谷氨酸，苯甲酸，邻氨基苯甲酸，甲磺酸，硬脂酸，水杨酸，对羟基苯甲酸，苯乙酸，苦杏仁酸，双羟萘酸，乙磺酸，苯磺酸，泛酸，2- 羟基乙磺酸，磺胺酸，环己基氨基磺酸，海藻酸， β - 羟丁酸，半乳糖二酸，半乳糖醛酸，己二酸，海藻酸，重硫酸，丁酸，樟脑酸，樟脑磺酸，环戊烷丙酸，十二烷基硫酸，甘油庚酸(glycoheptanoate)，甘油磷酸(glycerophosphate)，庚酸，己酸，烟酸，草酸，棕榈酸，果胶酯酸，2- 萘磺酸，3- 苯丙酸，苦味酸，新戊酸，硫氰酸，甲苯磺酸和十一烷酸所成的盐。

[0142] 式 (I) 化合物的可药用碱加成盐包括，例如，金属盐和有机盐。优选的金属盐包括：碱金属 (Ia 族) 盐、碱土金属 (IIa 族) 盐及其它生理学可接受的金属盐。这种盐可以由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌来制备。优选的有机盐可以由胺制备，例如，氨基丁三醇，二乙胺，N, N'- 二苄基乙二胺，氯普鲁卡因，胆碱，二乙醇胺，乙二胺，葡甲胺 (N- 葡甲胺) 和普鲁卡因。可以用下列试剂将碱性含氮基团季铵化：例如，低级烷基 (C_1-C_6) 卤（例如，甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘化物），硫酸二烷基酯（例如，硫酸二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯），长链卤化物（例如，癸基、月桂基、十四烷基和硬脂基的氯、溴和碘化物），芳烷基卤（例如，苄基和苯乙基溴），及其它试剂。

[0143] 任何纯度水平（包括纯和基本上纯）的式 (I) 化合物（和其盐）在申请人的发明范围之内。关于化合物 / 盐 / 异构体，术语“基本上纯”是指：含有该化合物 / 盐 / 异构体的制剂 / 组合物包含超过大约 85% 重量的该化合物 / 盐 / 异构体，优选，超过大约 90% 重量的该化合物 / 盐 / 异构体，优选，超过大约 95% 重量的该化合物 / 盐 / 异构体，优选，超过大约 97% 重量的该化合物 / 盐 / 异构体，和优选，超过大约 99% 重量的该化合物 / 盐 / 异构体。

[0144] 化合物的制备

可以通过合成化学方法制备本发明的化合物，本文给出了其实例。可以理解，可以改变该方法中的步骤顺序，试剂、溶剂和反应条件可以代替所具体陈述的那些试剂、溶剂和反应条件，并且可以根据需要将易受影响的部分保护和脱保护。

[0145] C(O)OH 部分的保护基包括但不限于：乙酰氧基甲基，烯丙基，苯甲酰基甲基，苄基，苄氧甲基，叔丁基，叔丁基二苄基甲硅烷基，二苄甲基，环丁基，环己基，环戊基，环丙基，联苯甲基甲硅烷基，乙基，对甲氧苄甲基，甲氧基甲基，甲氧基乙氧基甲基，甲基，甲基硫甲基，萘基，对硝基苄基，苯基，正丙基，2, 2, 2- 三氯乙基，三乙基甲硅烷基，2-(三甲基甲硅烷基) 乙基，2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基，三苯甲基，等等。

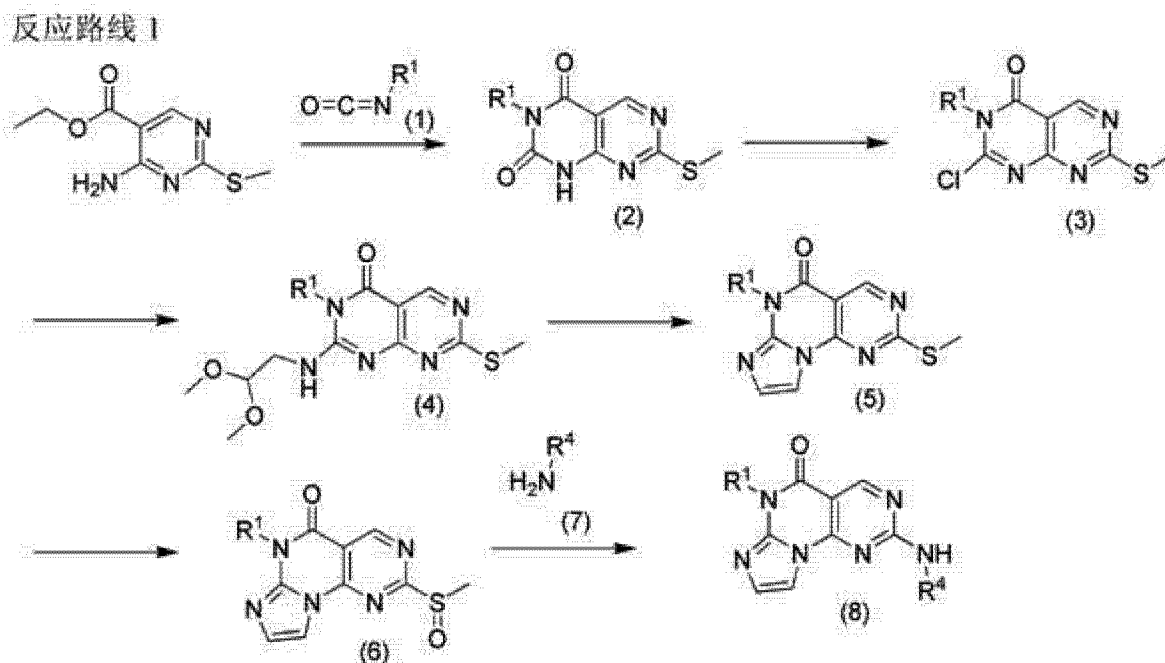
[0146] C(O) 和 C(O)H 部分的保护基包括但不限于：1, 3- 二氧基缩酮

(1,3-dioxylketal), 二乙基缩酮(diethylketal), 二甲基缩酮(dimethylketal), 1,3-二硫杂环己烷基缩酮(1,3-dithianylketal), 0-甲基肟, 0-苯基肟, 等等。

[0147] NH 部分的保护基包括但不限于:乙酰基, 丙氨酰基, 苯甲酰基, 苄基(苯基甲基), 亚苄基, 苄氧羰基(Cbz), 叔丁氧羰基(Boc), 3,4-二甲氧基苄氧羰基, 二苯甲基, 二苯基膦酰基, 甲酰基, 甲磺酰基, 对甲氧基苄氧羰基, 苯乙酰基, 邻苯二甲酰基, 琥珀酰基, 三氯乙氧羰基, 三乙基甲硅烷基, 三氟乙酰基, 三甲基甲硅烷基, 三苯甲基, 三苯基甲硅烷基, 对甲苯磺酰基, 等等。

[0148] OH 和 SH 部分的保护基包括但不限于:乙酰基, 烯丙基, 烯丙氧基羰基, 苄氧羰基(Cbz), 苯甲酰基, 苄基, 叔丁基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 叔丁基二苯基甲硅烷基, 3,4-二甲氧基苄基, 3,4-二甲氧基苄氧羰基, 1,1-二甲基-2-丙烯基, 二苯甲基, 甲酰基, 甲磺酰基, 甲氧基乙酰基, 4-甲氧基苄氧羰基, 对甲氧苯甲基, 甲氧羰基, 甲基, 对甲苯磺酰基, 2,2,2-三氯乙氧羰基, 2,2,2-三氯乙基, 三乙基甲硅烷基, 三氟乙酰基, 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基, 2-三甲基甲硅烷基乙基, 三苯甲基, 2-(三苯基磷基)乙氧羰基, 等等。

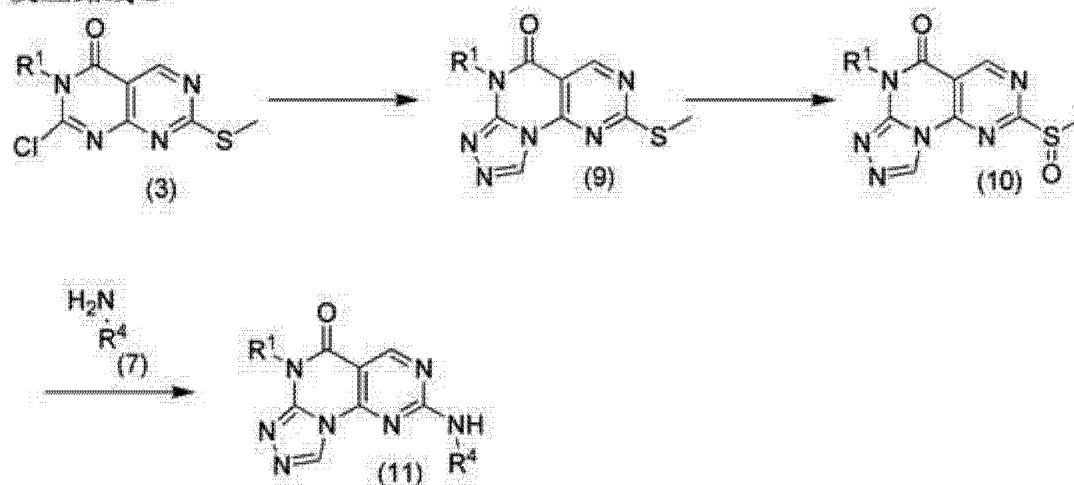
[0149] 反应路线



[0150] 如反应路线 1 所示, 可以使 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(如 US 2005/0020590 所述制备)与碱(例如但不限于:氢氧化钠)反应, 而后与式(1)的化合物(其中 R^1 如本文所描述)反应, 提供式(2)的化合物。该反应一般在低温下、在溶剂中进行, 例如但不限于: N,N-二甲基甲酰胺。在碱(例如但不限于: N,N-二异丙基乙胺)的存在下, 可以使式(2)的化合物与三氯氧磷反应, 提供式(3)的化合物。在高温下, 可以使 2,2-二甲氧基乙胺与式(3)的化合物反应, 提供式(4)的化合物。该反应一般在溶剂中进行, 例如但不限于: 乙腈。可以使式(4)的化合物与酸(例如但不限于: 浓盐酸)反应, 提供式(5)的化合物。该反应一般在高温下、在溶剂(例如但不限于: 乙腈)中进行, 并且可以在单模微波炉中进行。可以通过式(5)的化合物与间氯过苯甲酸反应来制备式(6)的化合物。该反应一般在环境温度下、在溶剂中进行, 例如但不限于: 二氯甲烷。可以使

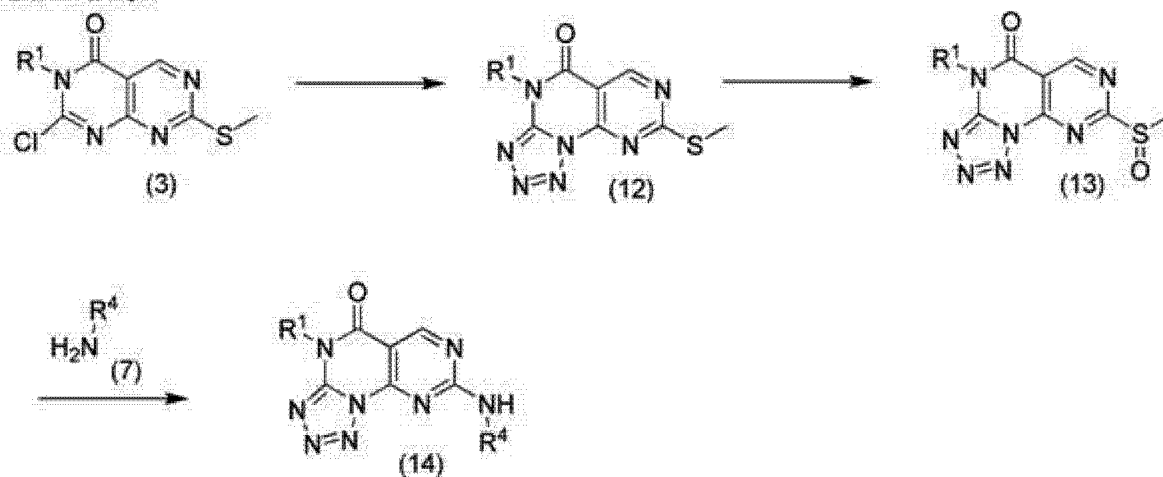
式 (6) 的化合物与式 (7) 的化合物 (其中 R^4 如本文所描述) 反应, 提供式 (8) 的化合物, 其是代表性的本发明化合物。该反应一般在高温下进行, 并且可以不必使用溶剂。

反应路线 2



[0151] 可以使式 (3) 的化合物 (其中 R^1 如本文所描述) 与甲酰肼反应, 提供式 (9) 的化合物。该反应一般在溶剂 (例如但不局限于: 乙腈) 中、在高温下进行。另外, 该反应进行在微波炉中进行。可以使式 (9) 的化合物与间氯过苯甲酸反应, 提供式 (10) 的化合物。该反应一般在环境温度下、在溶剂中进行, 例如但不局限于: 二氯甲烷。可以使式 (10) 的化合物与式 (7) 的化合物 (其中 R^4 如本文所描述) 反应, 提供式 (11) 的化合物, 其是代表性的本发明化合物。该反应一般在高温下进行, 并且可以不必使用溶剂。

反应路线 3



[0152] 如反应路线 3 所示, 可以使式 (3) 的化合物 (其中 R^1 如本文所描述) 与叠氮化钠反应, 提供式 (12) 的化合物。该反应一般在高温下、在溶剂中进行, 例如但不局限于: N, N-二甲基甲酰胺。可以使式 (12) 的化合物与间氯过苯甲酸反应, 提供式 (13) 的化合物。该反应一般在环境温度下、在溶剂中进行, 例如但不局限于: 二氯甲烷。可以使式 (13) 的化合物与式 (7) 的化合物 (其中 R^4 如本文所描述) 反应, 提供式 (14) 的化合物, 其是代表性的本发明化合物。该反应一般在高温下进行, 并且可以不必使用溶剂。

[0153] 组合物

在另一个方面, 本发明提供了药物组合物, 用于调节人和动物的激酶活性, 其典型地包

含式 (I) 的化合物和可药用载体。

[0154] 式 (I) 化合物可以用下列方式给药：例如，经颊，眼部，口服，渗透，胃肠外（肌肉内，腹膜内，胸骨内，静脉内，皮下），直肠，局部，透皮，阴道和动脉内，以及关节内注射，输液和体内放置，例如，在脉管系统内放置。

[0155] 式 (I) 化合物可以在使用或者不使用赋形剂的条件下给药。赋形剂包括但不限于，胶囊包封剂(encapsulators)和添加剂例如吸收促进剂，抗氧化剂，粘合剂，缓冲剂，涂布剂，着色剂，稀释剂，崩解剂，乳化剂，扩充剂(extendors)，填料，调味剂，保湿剂，润滑剂，香料，防腐剂，发射剂，防粘剂，杀菌剂，甜味剂，增溶剂，润湿剂，其混合物等等。

[0156] 用于制备口服给药的含有式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括但不限于：琼脂，海藻酸，氢氧化铝，苯甲醇，苯甲酸苄酯，1, 3- 丁二醇，卡波姆，蓖麻油，纤维素，醋酸纤维素，可可脂，玉米淀粉，玉米油，棉籽油，交聚维酮，甘油二酯，乙醇，乙基纤维素，月桂酸乙酯，油酸乙酯，脂肪酸酯，明胶，胚芽油，葡萄糖，甘油，花生油，羟基丙基甲基纤维素，异丙醇，等渗盐水，乳糖，氢氧化镁，硬脂酸镁，麦芽，甘露糖醇，甘油单酯，橄榄油，花生油，磷酸钾盐，马铃薯淀粉，聚维酮，丙二醇，林格溶液，红花油，芝麻油，羧甲基纤维素钠，磷酸钠盐，月桂基硫酸钠，山梨糖醇钠，大豆油，硬脂酸，硬脂酰富马酸盐，蔗糖，表面活性剂，滑石粉，黄芪胶，四氢糠醇，甘油三酯，水，和其混合物，等等。用于制备眼部或口服给药的含有式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括但不限于：1, 3- 丁二醇，蓖麻油，玉米油，棉籽油，乙醇，脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，胚芽油，花生油，甘油，异丙醇，橄榄油，聚乙二醇，丙二醇，芝麻油，水，和其混合物，等等。用于制备渗透给药的含有式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括但不限于：氯氟烃，乙醇，水，其混合物，等等。用于制备胃肠外给药的含有式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括但不限于：1, 3- 丁二醇，蓖麻油，玉米油，棉籽油，葡萄糖，胚芽油，花生油，脂质体，油酸，橄榄油，花生油，林格溶液，红花油，芝麻油，大豆油，U. S. P. 或等渗氯化钠溶液，水，其混合物，等等。用于制备直肠或阴道给药的含有式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括但不限于：可可脂，聚乙二醇，石蜡，其混合物，等等。

[0157] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包含本文提到的其它治疗活性化合物，这种活性化合物通常用于治疗上述病理性疾病。

[0158] 使用方法

在另一个方面，本发明提供了使用本发明的化合物或组合物来治疗或预防哺乳动物的疾病或病症的方法，这种疾病或病症与激酶的调节、超表达或失调有关。尤其是，期望本发明的化合物可用于治疗疾病或病症，在这种疾病或病症期间，蛋白激酶（例如，任何或所有 wee-1 家族成员）被表达。

[0159] 在一组实施方案中，可以用激酶的抑制剂治疗的人或其它动物的疾病和病症包括但不限于：听神经瘤，急性白血病，急性淋巴细胞性白血病，急性髓细胞性白血病（单核细胞，成髓细胞，恶性腺瘤，血管肉瘤，星形细胞瘤，髓单核细胞和前髓细胞），急性 T 细胞白血病，基底细胞癌，胆管癌，膀胱癌，脑癌，乳腺癌，支气管癌，子宫颈癌，软骨肉瘤，脊索瘤，绒膜癌，慢性白血病，慢性淋巴细胞性白血病，慢性髓细胞（粒细胞）白血病，慢性粒细胞白血病，结肠癌，结肠直肠癌，颅咽管瘤，胰腺癌，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，增殖异常性 (dysproliferative) 改变（发育异常和组织变形），胚胎性癌，子宫内膜癌，内皮肉瘤，室管膜瘤，上皮癌，红白血病，食道癌，雌激素 - 受体阳性乳腺癌，特发性血小板增多症，尤

因氏瘤,纤维肉瘤,滤泡性淋巴瘤,生殖细胞睾丸癌,胶质瘤,重链病,成血管细胞瘤,肝癌,肝细胞癌,激素不敏感的前列腺癌,平滑肌肉瘤,脂肉瘤,肺癌,淋巴管内皮肉瘤,淋巴管肉瘤,淋巴细胞性白血病,淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金淋巴瘤),膀胱、乳房、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和高增殖病症,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤,白血病,淋巴瘤,髓样癌,成髓细胞瘤,黑素瘤,脑膜瘤,间皮瘤,多发性骨髓瘤,粒细胞性白血病,骨髓瘤,粘液肉瘤,神经母细胞瘤,非小细胞肺癌,寡枝神经胶质细胞瘤,口腔癌,骨源性肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,乳头状腺癌,乳头状癌,松果体瘤,真性红细胞增多症,前列腺癌,直肠癌,肾细胞癌,成视网膜细胞瘤,横纹肌肉瘤,肉瘤,皮脂腺癌,精原细胞瘤,皮肤癌,小细胞肺癌,实质固态瘤(癌和肉瘤),小细胞肺癌,胃癌,鳞状细胞癌,滑膜瘤,汗腺癌,甲状腺癌,Waldenström's 巨球蛋白血症,睾丸肿瘤,子宫癌和 Wilms' 肿瘤。

[0160] 在一组实施方案中,可以用激酶的抑制剂治疗的人或其它动物的疾病和病症包括但不局限于:p53 蛋白有缺陷的肿瘤。p53 蛋白是在人类中被 TP53 基因编码的肿瘤抑制蛋白。p53 蛋白调节细胞周期,并因此起到涉及预防癌症的肿瘤抑制剂的作用。抑制 Wee1 激酶,可以使肿瘤细胞对 DNA 损伤和/或细胞周期干扰敏感,尤其是由于 p53 蛋白缺失而丧失 G₁ 一期检测点的那些肿瘤。

[0161] 关于 Wee1 表达的丧失和它如何涉及 p53 蛋白缺失的讨论,可以在 Annual Review of Biochemistry(2004, 73:39-85) 中找到。

[0162] 关于 p53 基因突变和人类肿瘤类型,可以在 Nature(1989, 342:705-708) 中得到。

[0163] 关于 Wee1 激酶和 p53 有缺陷的肿瘤细胞的讨论,可以在 Molecular Cancer Therapy(2009, 8:11) 中得到。

[0164] 关于 p53 和 Wee1 激酶以及抗癌治疗的讨论,可以在 BMC Cancer(2006, 6:292) 中得到。

[0165] 关于 Wee1 激酶和 p53 有缺陷的肿瘤细胞的讨论,可以在 Current Clinical Pharmacology(2010, 5:186-191) 中得到。

[0166] 本发明的方法典型地包括给予需要治疗的患者有效量的式 (I) 的化合物。式 (I) 化合物的治疗有效量取决于治疗的接受者、治疗的疾病和其严重程度、包含它的组合物、给药时间、给药途径、治疗期长短、效能、廓清率和是否共同给予其它药物。用于制备以单一剂量或分开剂量形式每日给予患者的组合物的式 (I) 化合物的数量是大约 0.03 至大约 200 mg/kg 体重。单剂量组合物含有这些数量或其约量的组合形式。

[0167] 联合治疗

本发明进一步提供了使用本发明的化合物或组合物与一或多种其它活性剂的联用形式的方法。

[0168] 当式 (I) 化合物与下列一起使用时,预计式 (I) 化合物是有效的:烷基化剂,血管生成抑制剂,抗体,代谢拮抗剂,抗有丝分裂剂,抗增殖剂,抗病毒剂,极光激酶抑制剂,细胞程序死亡启动子(例如,Bcl-xL,Bcl-w 和 Bfl-1) 抑制剂,死亡受体途径的活化剂,Bcr-Ab1 激酶抑制剂,BiTE(双特异性 T 细胞接合器) 抗体,抗体-药物共轭物,生物反应调节剂,依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂,细胞周期抑制剂,环加氧酶-2 抑制剂,DVD,白血病病毒癌基因同系物(ErbB2) 受体抑制剂,生长因子抑制剂,热休克蛋白(HSP)-90 抑制剂,组蛋白脱乙酰基酶(HDAC) 抑制剂,激素治疗,免疫,细胞程序死亡蛋白的抑制剂(IAP) 的抑制

剂,插入抗生素,激酶抑制剂,驱动蛋白抑制剂, Jak2 抑制剂,雷帕霉素抑制剂的哺乳动物靶向, microRNA's, 丝裂原-活化的胞外信号调节激酶抑制剂,多价结合蛋白,非甾体抗炎药物 (NSAID),聚-ADP(腺苷二磷酸)-核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂,铂化疗药物,马球类 (polo-like) 激酶 (Plk) 抑制剂,磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) 抑制剂,蛋白体抑制剂,嘌呤类似物,嘧啶类似物,受体酪氨酸激酶抑制剂,类视黄醇/三角 (deltoids) 植物生物碱,小分子抑制核糖核酸 (siRNA),拓扑异构酶抑制剂,泛素连接酶抑制剂,等等,和与这些药剂的一或多种药剂的联用形式。

[0169] BiTE 抗体是双特异的抗体,其通过同时与两个细胞结合指引 T 细胞去攻击癌细胞。然后 T 细胞攻击靶向癌细胞。BiTE 抗体的实例包括:阿德木单抗 (adecatumumab) (Micromet MT201),blinatumomab (Micromet MT103) 等等。不受理论的限制,T 细胞引起靶向癌细胞细胞程序死亡的机理之一是通过溶细胞的颗粒剂组分的胞吐作用,其包括穿孔素和粒酶 B。在这方面,已经表明 Bcl-2 可衰减穿孔素和粒酶 B 两者诱导的细胞程序死亡。这些数据说明了 Bcl-2 的抑制作用可以提高靶向癌细胞时由 T 细胞引起的细胞毒素效果 (V. R. Sutton, D. L. Vaux 和 J. A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158(12), 5783)。

[0170] siRNA 是具有内源 RNA 碱基或化学上修饰的核苷酸的分子。该修饰不会消除细胞活性,而是赋予增加的稳定性和/或增加细胞的效能。化学修饰的实例包括硫逐磷酸酯基团,2'-脱氧核苷酸,含有 2'-OCH₃- 的核糖核苷酸,2'-F-核糖核苷酸,2'-甲氧基乙基核糖核苷酸,其组合等等。siRNA 可以具有变化的长度(例如,10-200 bps)和结构(例如,发夹形物,单/双链,突起,凹隙/缺口染色体,错位),且在细胞中加工以提供活性基因沉默。双链 siRNA (dsRNA) 在每个链(钝端)或非对称端(突出端)上具有相同的核苷酸数目。1-2 核苷酸的突出端可以在正义和/或反义链上存在,以及在所给链的 5'-和/或 3'-端上存在。

[0171] 多价结合蛋白是包括两个或多个抗原结合位点的结合蛋白。可将多价结合蛋白工程化为具有三个或多个抗原位点,其通常不是天然存在的抗体。术语“多特异性结合蛋白”是指能够结合两个或多个相关或无关靶向的结合蛋白。双重变量域 (DVD) 结合蛋白是包括两个或多个抗原结合位点的四价或多价的结合蛋白。这样的 DVDs 可以是单特异性的(即,能够结合一个抗原)或多特异性的(即,能够结合两个或多个抗原)。包括两个重链 DVD 多肽和两个轻链 DVD 多肽的 DVD 结合蛋白被称为 DVD Ig's。DVD Ig 每一半包括一个重链 DVD 多肽、一个轻链 DVD 多肽和两个抗原结合位点。每个结合位点包括一个重链可变域和一个轻链可变域,每个抗原结合位点总共具有 6 个参与抗原结合的 CDRs。多特异性 DVD 包括结合 DLL4 和 VEGF 的 DVD 结合蛋白,或 C-met 和 EGFR,或 ErbB3 和 EGFR。

[0172] 烷基化剂包括六甲蜜胺,AMD-473, AP-5280, apaziquone, 苯达莫司汀, brostallicin, 白消安,卡波醌,卡莫司汀 (BCNU),苯丁酸氮芥, CLORETAZINE® (拉莫司汀, VNP 40101M),环磷酰胺,去氯羟嗪,雌莫司汀,福莫司汀,葡磷酰胺,异环磷酰胺, KW-2170, 环己亚硝脲 (CCNU),马磷酰胺 (mafosfamide),苯丙氨酸氮芥,二溴甘露醇,二溴卫矛醇,嘧啶亚硝脲,氮芥 N 氧化物,雷莫司汀 (Ranimustine),替莫唑胺,硫替派, TREANDA® (苯达莫司汀),曲奥舒凡 (treosulfan), rofosfamide 等等。

[0173] 血管生成抑制剂包括:内皮-特异的受体酪氨酸激酶 (Tie-2) 抑制剂,表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂,胰岛素生长因子-2 受体 (IGFR-2) 抑制剂,基质金属蛋白

酶-2 (MMP-2) 抑制剂, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 抑制剂, 血小板生长因子受体 (PDGFR) 抑制剂, 凝血栓蛋白类似物, 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶 (VEGFR) 抑制剂等等。

[0174] 代谢拮抗剂包括: ALIMTA[®] (培美曲唑 (Pemetrexed) 二钠, LY231514, MTA), 5-阿扎胞苷, XELODA[®] (卡培他滨), 卡莫氟, LEUSTAT[®] (克拉屈滨), 氯法拉滨, 阿糖胞苷, 阿糖胞苷十八烷基磷酸钠, 胞嘧啶阿拉伯糖苷, 地西他滨, 去铁胺, 去氧氟尿苷, 依氟鸟氨酸, EICAR (5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺), 依诺他滨, ethnylcytidine, 氟达拉滨, 单独或与亚叶酸联用的 5-氟尿嘧啶, GEMZAR[®] (吉西他滨), 羟基脲, ALKERAN[®] (苯丙氨酸氮芥), 巯基嘌呤, 6-巯基嘌呤核糖核苷, 氨甲喋呤, 霉酚酸, 奈拉滨 (nelarabine), 诺拉曲特 (nolatrexed), 十八烷基磷酸钠, 吡利曲索 (pelitrexol), 喷司他丁, 雷替曲塞 (raltitrexed), 利巴韦林, triapine, 三甲曲沙, S-1, 噻唑呋啉, 替加氟, TS-1, 阿糖腺苷, UFT 等等。

[0175] 抗病毒剂包括利托那韦, 羟氯奎等等。

[0176] 极光激酶抑制剂包括 ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, 极光 A- 特异性激酶抑制剂, 极光 B- 特异性激酶抑制剂和泛极光激酶抑制剂, 等等。

[0177] Bcl-2 蛋白抑制剂包括: AT-101 ((-)- 棉子酚), GENASENSE[®] (G3139 或 奥利默森 (oblimersen) (Bcl-2- 靶向反义寡核苷酸)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-((苯基疏基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基疏基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺) (ABT-263), GX-070 (obatoclax) 等等。

[0178] Bcr-Abl 激酶抑制剂包括: DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (伊马替尼) 等等。

[0179] CDK 抑制剂包括: AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, 夫拉平度 (flavopyridol), GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 等等。

[0180] COX-2 抑制剂包括: ABT-963, ARCOXIA[®] (依托考昔), BEXTRA[®] (伐地考昔), BMS347070, CELEBREX[®] (西乐葆), COX-189 (罗美昔布 (lumiracoxib)), CT-3, DERAMAXX[®] (德拉昔布 (deracoxib)), JTE-522, 4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氮磺酰基苯基-1H-吡咯), MK-663 (依托考昔), NS-398, 帕瑞考昔, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (罗非考昔) 等等。

[0181] EGFR 抑制剂包括: ABX-EGF, 抗 EGFR 免疫脂质体, EGF- 疫苗, EMD-7200, ERBITUX[®] (西妥昔单抗), HR3, IgA 抗体, IRESSA[®] (吉非替尼), TARCEVA[®] (埃洛替尼或 OSI-774), TP-38, EGFR 融合蛋白, TYKERB[®] (拉帕替尼 (lapatinib)) 等等。

[0182] ErbB2 受体抑制剂包括: CP-724-714, CI-1033 (卡拉替尼 (canertinib)), HERCEPTIN[®] (曲妥珠单抗), TYKERB[®] (拉帕替尼 (lapatinib)), OMNITARG[®] (2C4, 帕妥珠单抗 (petuzumab)), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 疫苗), APC-8024 (HER-2 疫苗), 抗 HER/2neu 双特异性抗体, B7. HER2IgG3, AS HER2 三官能双特异性抗体, mAB AR-209, mAB 2B-1 等等。

[0183] 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括: 缩酚酸肽, LAQ-824, MS-275, 托普辛 (trapoxin),

辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA), TSA, 丙戊酸等等。

[0184] HSP-90 抑制剂包括:17-AAG-nab,17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, 格尔德霉素, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®](HSP-90 的人重组体抗体), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, 根赤壳菌素, SNX-2112, STA-9090 VER49009 等等。

[0185] 细胞程序死亡蛋白的抑制剂包括:HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 等等。

[0186] 抗体-药物共轭物包括:抗 CD22-MC-MMAF, 抗-CD22-MC-MMAE, 抗-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 等等。

[0187] 死亡受体途径的活化剂包括:TRAIL, 靶向 TRAIL 或死亡受体(例如 DR4 和 DR5)的抗体或其它药剂,例如 Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145(来沙木单抗(lexatumumab)), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 和曲妥珠单抗。

[0188] 驱动蛋白抑制剂包括:Eg5 抑制剂,例如 AZD4877, ARRY-520;CENPE 抑制剂,例如 GSK923295A 等等。

[0189] JAK-2 抑制剂包括:CEP-701(lesaurtinib), XL019 和 INCB018424 等等。

[0190] MEK 抑制剂包括:ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 等等。

[0191] mTOR 抑制剂包括:AP-23573, CCI-779, 依维莫司, RAD-001, 雷帕霉素, 西罗莫司(temsirolimus), ATP 竞争性的 TORC1/TORC2 抑制剂,包括 PI-103, PP242, PP30, Torin 1, 等等。

[0192] 非甾体抗炎药的物质包括:AMIGESIC[®](双水杨酯), DOLOBID[®](二氟尼柳), MOTRIN[®](布洛芬), ORUDIS[®](酮洛芬), RELAFEN[®](萘丁美酮), FELDENE[®](吡罗昔康), 布洛芬乳膏剂, ALEVE[®](萘普生)和 NAPROSYN[®](萘普生), VOLTAREN[®](双氯芬酸), INDOCIN[®](消炎痛), CLINORIL[®](舒林酸), TOLECTIN[®](甲苯酰吡酸), LODINE[®](依托度酸), TORADOL[®](酮咯酸), DAYPRO[®](奥沙普秦)等等。

[0193] PDGFR 抑制剂包括:C-451, CP-673, CP-868596, 等等。

[0194] 铂化疗药物包括:顺铂, ELOXATIN[®](奥沙利铂), 依他铂, 乐铂, 奈达铂, PARAPLATIN[®](卡铂), 沙铂, 吡铂等等。

[0195] 马球类(Polo-like)激酶抑制剂包括 BI-2536 等等。

[0196] 磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) 抑制剂包括:渥曼青霉素, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 等等。

[0197] 凝血蛋白类似物包括:ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 等等。

[0198] VEGFR 抑制剂包括:AVASTIN[®](贝伐单抗), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™](抑制血管生成的核糖酶(Ribozyme Pharmaceuticals(Boulder, CO.)and Chiron(Emeryville, CA)), 阿西替尼(AG-13736), AZD-2171, CP-547, 632, IM-862, MACUGEN(哌加他尼(pegaptamib)), NEXAVAR[®](索拉非尼(sorafenib), BAY43-9006), 帕唑帕尼(pazopanib)(GW-786034), 瓦他拉尼(vatalanib)(PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®](舒尼替尼(Sunitinib), SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA[™](凡德他尼(vandetanib), ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806(mAb-806), ErbB3 特异性抗体, BSG2 特异性抗体, DLL4 特异性抗体和 C-met 特异性抗体, 等等。

[0199] 抗生素包括:插入抗生素,例如阿柔比星,放线菌素 D, 氨柔比星, 蒽环霉素

(annamycin), 多柔比星, BLENOXANE[®] (博来霉素), 柔红霉素, CAELYX[®] 或 MYOCET[®] (脂质体多柔比星), 依沙芦星, 表阿霉素 (epirubicin), glarbuicin, ZAVEDOS[®] (伊达比星), 丝裂霉素 C, 奈莫柔比星, 新制癌菌素, 硫酸培洛霉素, 吡柔比星, 蝴蝶霉素 (rebeccamycin), 净司他丁 (stimalamer), 链脲霉素, VALSTAR[®] (戊柔比星 (valrubicin)), 新制癌菌素等等。

[0200] 拓扑异构酶抑制剂包括: 阿柔比星, 9-氨基喜树碱, 氨茶非特, 安吡啶, becatecarin, 贝洛替康 (belotecan), BN-80915, CAMPTOSAR[®] (依立替康盐酸盐), 喜树碱, CARDIOXANE[®] (右旋丙亚胺 (dexrazoxine)), 二氟替康 (diflomotecan), 伊朵堤卡林 (edotecarin), ELLENCE[®] 或 PHARMORUBICIN[®] (表柔比星), 依托泊苷, 依沙替康 (exatecan), 10-羟基喜树碱, 吉马替康, 勒托替康, 米托蒽醌, 卢比替康 (orathecin), 吡柔比星 (pirarubicin), 匹杉琼 (pixantrone), 鲁比替康, 索布佐生, SN-38, tafluposide, 托泊替康等等。

[0201] 抗体包括: AVASTIN[®] (贝伐单抗), CD40-特异性抗体, chTNT-1/B, 地诺单抗 (denosumab), ERBITUX[®] (西妥昔单抗), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), IGF1R-特异性抗体, 林妥珠单抗, PANOREX[®] (依决洛单抗), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (美罗华), ticilimumab, trastuzimab, I 型和 II 型 CD20 抗体, 等等。

[0202] 激素治疗包括: ARIMIDEX[®] (阿那曲唑), AROMASIN[®] (依西美坦), 阿佐昔芬, CASODEX[®] (比卡鲁胺), CETROTIDE[®] (西曲瑞克), 地盖瑞利 (degarelix), 地洛瑞林, DESOPAN[®] (曲洛司坦), 地塞米松, DROGENIL[®] (氟他胺), EVISTA[®] (雷诺昔酚), AFEMA[™] (法屈唑), FARESTON[®] (托瑞米芬), FASLODEX[®] (氟维司群), FEMARA[®] (来曲唑), 福美坦, 糖皮质激素, HECTOROL[®] (度骨化醇 (doxercalciferol)), RENAGEL[®] (碳酸司维拉姆 (sevelamer)), 拉索昔芬, 乙酸亮丙瑞林, MEGACE[®] (甲地孕酮), MIFEPREX[®] (美服培酮), NILANDRON[™] (尼鲁米特), NOLVADEX[®] (枸橼酸它莫西芬), PLENAXIS[™] (阿倍瑞克 (abarelix)), 脱氢可的松, PROPECIA[®] (非那雄胺), rilostane, SUPREFACT[®] (布舍瑞林), TRELSTAR[®] (促黄体素释放激素 (LHRH)), VANTAS[®] (组氨瑞林 (histrelin) 植入物), VETORYL[®] (曲洛司坦或 modrastane), ZOLADEX[®] (fosrelin, 戈舍瑞林) 等等。

[0203] Deltoids 和类视黄醇包括: 西奥骨化醇 () (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), 芬维 A 胺 (fenretinide), PANRETIN[®] (aliretinoin), ATRAGEN[®] (脂质体维甲酸), TARGRETIN[®] (贝沙罗汀 (bexarotene)), LGD-1550 等等。

[0204] PARP 抑制剂包括: ABT-888 (veliparib), 奥拉帕尼 (olaparib), KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 等等。

[0205] 植物生物碱包括但不限于: 长春花新碱, 长春碱, 去乙酰长春酰胺, 长春瑞宾等等。

[0206] 蛋白酶体抑制剂包括: VELCADE[®] (硼替佐米 (bortezomib)), MG132, NPI-0052, PR-171 等等。

[0207] 免疫试剂的例子包括干扰素及其它免疫-提高试剂。干扰素包括: 干扰素 α , 干扰素 α -2a, 干扰素 α -2b, 干扰素 β , 干扰素 γ -1a, ACTIMMUNE[®] (干扰素 γ -1b), 干扰素 γ -n1, 其联用形式, 等等。其它药剂包括 ALFAFERONE[®] (IFN- α), BAM-002 (氧化型谷胱甘肽), BEROMUN[®] (他索纳明 (tasonermin)), BEXXAR[®] (托西莫单抗 (tositumomab)), CAMPATH[®] (阿仑单抗 (alemtuzumab)), CTLA4 (细胞毒素淋巴细胞抗原 4), 去氯羟嗪, 地

尼白介素 (denileukin), 依帕珠单抗, GRANOCYTE[®] (来格司亭), 蘑菇多糖, 白细胞 α 干扰素, 咪喹莫特, MDX-010 (抗 CTLA-4), 黑素瘤疫苗, 米妥莫单抗 (mitumomab), 莫拉司亭, MYLOTARG[™] (吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin)), NEUPOGEN[®] (非格司亭), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (奥戈伏单抗 (oregovomab)), pemtumomab (Y- μ HMF1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, 西佐喃, 替西白介素 (teceleukin), THERACYS[®] (卡介苗), 乌苯美司, VIRULIZIN[®] (免疫治疗剂, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Maruyama 的特异物质 (SSM)), WF-10 (四氯十氧化物 (Tetrachlorodecaoxide) (TCDO)), PROLEUKIN[®] (阿地白介素), ZADAXIN[®] (胸腺法新 (thymalfasin)), ZENAPAX[®] (达 (克) 珠单抗), ZEVALIN[®] (90Y- 替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)), 等等。

[0208] 生物反应调节剂是改进生物机体的防卫机理或生物学反应的药剂, 例如组织细胞的存活、生长或分化, 使它们具有抗肿瘤活性, 包括云芝多糖 K (krestin), 蘑菇多糖, 西佐喃, 溶链菌制剂 (picibanil), PF-3512676 (CpG-8954), 乌苯美司等等。

[0209] 嘧啶类似物包括: 阿糖胞苷 (ara C 或阿拉伯糖苷 C), 胞嘧啶阿拉伯糖苷, 去氧氟尿苷, FLUDARA[®] (氟达拉滨), 5-FU (5- 氟尿嘧啶), 氮尿苷, GEMZAR[®] (吉西他滨), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (三乙酰尿苷曲沙他滨 (troxacitabine)) 等等。

[0210] 嘌呤类似物包括: LANVIS[®] (硫鸟嘌呤) 和 PURI-NETHOL[®] (巯基嘌呤)。

[0211] 抗有丝分裂剂包括: 巴他布林 (batabulin), 埃坡霉素 D (KOS-862), N-(2-((4- 羟基苯基) 氨基) 吡啶-3-基)-4- 甲氧基苯磺酰胺, 伊沙匹隆 (ixabepilone) (BMS-247550), 太平洋紫杉醇, TAXOTERE[®] (多西他赛), PNU100940 (109881), 伊沙匹隆 (patupilone), XRP-9881 (拉洛他赛 (larotaxel)), 长春氟宁, ZK-EP0 (合成的埃坡霉素) 等等。

[0212] 泛素连接酶抑制剂包括: MDM2 抑制剂, 例如 nutlins, NEDD8 抑制剂, 例如 MLN4924, 等等。

[0213] 本发明的化合物还可以用作提高放疗效果的放射致敏剂。放疗的例子包括: 外束放疗, 深部治疗, 浅部治疗和密封源、非密封源放疗, 等等。

[0214] 另外, 式 (I) 化合物可以与其它化学治疗剂联用, 例如 ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (法尼基转移酶抑制剂), ADVEXIN[®] (Ad5CMV-p53 疫苗), ALTOCOR[®] 或 MEVACOR[®] (洛伐他汀), AMPLIGEN[®] (聚 I- 聚 C12U, 合成的 RNA), APTOSYN[®] (依昔舒林 (exisulind)), AREDIA[®] (帕米膦酸), arglabin, 左天冬酰胺酶, 阿他美坦 (1- 甲基-3, 17- 二酮-雄烷-1, 4- 二烯), AVAGE[®] (维生素 A 酸 (tazarotene)), AVE-8062 (康普瑞汀 (combrestatin) 衍生物), BEC2 (米妥莫单抗 (mitumomab)), 恶液质素 (cachectin) 或 cachexin (肿瘤坏死因子), canvaxin (疫苗), CEAVAC[®] (癌症疫苗), CELEUK[®] (西莫白介素), CEPLENE[®] (二盐酸组胺), CERVARIX[®] (人乳头瘤病毒疫苗), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (环磷酰胺); H: ADRIAMYCIN[®] (羟基多柔比星); O: 长春花新碱 (ONCOVIN[®]); P: 脱氢可的松), CYPAT[™] (乙酸赛普龙), combrestatin A4P, DAB (389) EGF (通过 His-Ala 连接基与人类表皮生长因子融合的白喉毒素的催化和迁移域) 或 TransMID-107R[™] (白喉毒素), 达卡巴嗪, 放线菌素, 5, 6- 二甲基占吨酮-4- 乙酸 (DMXAA), 恩尿嘧啶, EVIZON[™] (角鲨胺 (squalamine) 乳酸盐), DIMERICINE[®] (T4N5 脂质体洗剂), discodermolide, DX-8951f (甲磺酸依沙替康 (exatecan)), enzastaurin, EP0906 (epithilone B) GARDASIL[®] (四价人乳头瘤病毒 (6, 11, 16, 18 类型) 重组疫苗), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (神经节糖苷共轭物

疫苗), GVAX[®] (前列腺癌症疫苗), 卤夫酮 (halofuginone), 组氨瑞林 (histerelin), 羟基脲, 依班膦酸, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR(cintredekin besudotox), IL-13-假单胞菌属外毒素, 干扰素- α , 干扰素- γ , JUNOVAN[™]或 MEPACT[™] (米伐木肽 (mifamurtide)), 洛那法尼 (lonafarnib), 5, 10-亚甲基四氢叶酸, 米特福辛 (十六烷基磷酸胆碱), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (三甲曲沙葡萄糖醛酸盐), NIPENT[®] (喷司他丁), ONCONASE[®] (核糖核酸酶), ONCOPHAGE[®] (黑素瘤疫苗治疗), ONCOVAX[®] (IL-2 疫苗), ORATHECIN[™] (鲁比替康), OSIDEM[®] (基于抗体的细胞药物), OVAREX[®] MAb (鼠的单克隆抗体), 太平洋紫杉醇, PANDIMEX[™] (源于人参的糖苷配基皂草苷, 包括 20(S)-原人参萜二醇 (aPPD) 和 20(S)-原人参萜三醇 (aPPT)), 帕尼单抗 (panitumumab), PANVAC[®]-VF (调查研究的癌症疫苗), 培加帕酶, PEG 化干扰素 A, 苯妥帝尔 (phenoxodiol), 普鲁苣肼, 瑞马司他 (rebimastat), REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (来那度胺 (lenalidomide)), RSR¹3 (乙丙昔罗 (efaproxiral)), SOMATULINE[®] LA (兰瑞肽), SORIATANE[®] (阿维 A), 星孢菌素 (链霉菌属星状孢子), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (贝沙罗汀 (bexarotene)), TAXOPREXIN[®] (DHA-太平洋紫杉醇), TELCYTA[®] (canfosfamide, TLK286), temilifene, TEMODAR[®] (替莫唑胺), 替米利芬 (tesmilifene), 反应停, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (2-氨基-3, 4-二氢-6-甲基-4-氧代-5-(4-吡啶基硫基) 喹唑啉二盐酸盐), TNFERADE[™] (腺病毒载体: 含有肿瘤坏死因子- α 的基因的 DNA 载体), TRACLEER[®] 或 ZAVESCA[®] (波生坦), 维甲酸 (Retin-A), 汉防己碱, TRISENOX[®] (三氧化二砷), VIRULIZIN[®], ukrain (白屈菜植物的生物碱的衍生物), vitaxin (抗 alphavbeta3 抗体), XCYTRIN[®] (莫特沙芬 (motexafin) 钆), XINLAY[™] (阿曲生坦 (atrasentan)), XYOTAX[™] (聚谷氨酸紫杉醇 (paclitaxel poliglumex)), YONDELIS[®] (曲贝替定 (trabectedin)), ZD-6126, ZINECARD[®] (右雷佐生), ZOMETA[®] (唑来膦酸), 佐柔比星等等。

实施例

[0215] 实施例 1

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1, 2-a]嘧啶并[5, 4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 1A

3-(2-氯苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4, 5-d]嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮

在 0°C, 将 NaH (5.26 g, 131 mmol) 加入到 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (20.0 g, 94 mmol, US 2005/0020590) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (700 mL) 溶液中。10 分钟之后, 将 1-氯-2-异氰酸基(isocyanato)苯-(15.9 mL, 131 mmol) 逐滴加入到该混合物中。将该反应加热至室温, 并搅拌 6 小时。将该反应混合物用盐水 (200 mL) 和水 (1000 mL) 稀释, 用醚 (700 mL, 2x) 提取。用 5% 柠檬酸酸化水层 (直到 pH=4-5 为止), 用盐水处理, 用乙酸乙酯 (2x) 提取。将合并的有机层用水 (2x) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 除去大部分溶剂。过滤该混合物, 并将固体用冷乙酸乙酯洗涤, 用炉烘干, 提供标题化合物。

[0216] 实施例 1B

2-氯-3-(2-氯苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4, 5-d]嘧啶-4(3H)-酮

将实施例 1A (15.9 g, 49.6 mmol)、POCl₃ (55 mL, 590 mmol) 和二异丙基乙胺 (55 mL,

315 mmol) 的混合物在 90℃下加热 1.5 小时。浓缩该反应混合物。将残余物小心地用冰和饱和 NaHCO_3 处理,而后用乙酸乙酯提取。将悬浮在两个层中的不溶性物质过滤,用醚和水洗涤,用炉烘干,提供标题化合物。分离滤液中的两个层。用乙酸乙酯洗涤水层。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,与乙酸乙酯/醚一起研磨(两次),提供额外的标题化合物。

[0217] 实施例 1C

3-(2-氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

将 2,2-二甲氧基乙胺(0.744 g, 7.08 mmol) 和实施例 1B(1.20 g, 3.54 mmol) 以及乙腈(20 mL) 的混合物在 80℃下加热 40 分钟。浓缩该混合物,用 NaHCO_3 处理,并用乙酸乙酯(2x) 提取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层,过滤,浓缩,提供标题化合物。

[0218] 实施例 1D

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

将实施例 1C(0.558 g) 在乙腈(8 mL) 中用浓 HCl (0.10 mL) 处理。将该混合物在 Biotage 微波反应器中、在 160℃下加热 15 分钟。除去溶剂。将残余物用饱和 NaHCO_3 处理,并用乙酸乙酯(2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,在 40 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯(4:6 至 3:7) 洗脱,提供标题化合物。

[0219] 实施例 1E

4-(2-氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

将间氯过苯甲酸(0.502 g, 2.24 mmol) 和实施例 1D(0.700 g, 2.04 mmol) 在 CH_2Cl_2 (40 mL) 中的混合物搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 稀释该反应混合物,用饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,提供标题化合物。

[0220] 实施例 1F

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E(45.0 mg, 0.125 mmol) 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(52.6 mg, 0.275 mmol) 的混合物预先混合,并在管瓶中、在 90℃下加热 1 小时。冷却后,将残余物用饱和 NaHCO_3 / 盐水处理,并用乙酸乙酯(2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,用反相 HPLC 纯化(在 Zorbax RX-C18 柱(250 x 21.2 mm, 7 μm 粒径)上进行),使用 15% 至 100% 甲醇: 0.1% 三氟乙酸水溶液梯度洗脱 48 分钟,流速 15 mL/ 分钟,提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.97(s, 3 H), 3.08(t, $J=11.60$ Hz, 2 H), 3.22-3.34(m, 2 H), 3.61(d, $J=11.90$ Hz, 2 H), 3.84(d, $J=12.51$ Hz, 2 H), 6.95-7.17(m, 3 H), 7.47-7.64(m, 3 H), 7.64-7.88(m, 4 H), 9.06(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 487.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0221] 实施例 2

2-苯胺基-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖的管瓶中,将实施例 1E(70.0 mg, 0.195 mmol) 和苯胺(39.1 μl , 0.428 mmol) 的混合物在 90℃下加热 1 小时。冷却后,将残余物用饱和 NaHCO_3 / 盐水处理,并用乙酸乙酯(2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO

Companion 闪速色谱系统, 用 CH_2Cl_2 / 乙酸乙酯 (8:2 至 7:3) 洗脱, 提供标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.08(d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.14(t, $J=7.48$ Hz, 1 H), 7.42(t, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.54–7.59(m, 2 H), 7.61–7.66(m, 1 H), 7.70–7.74(m, 1 H), 7.79–7.90(m, 3 H), 9.14(s, 1 H), 10.78(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 389.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0222] 实施例 3

6-(2-氯苯基)-2-(吡啶-4-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮在加盖的管瓶中, 将实施例 1E (60.0 mg, 0.167 mmol) 和吡啶-4-胺 (34.5 mg, 0.367 mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 3 小时。用实施例 1F 中描述的 HPLC 纯化粗品化合物, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.18(d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.50–7.68(m, 3 H), 7.69–7.80(m, 1 H), 8.13(d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.40(d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 8.75(d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 9.41(s, 1 H), 12.11(s, 1 H)。MS(APCI^+) m/z 390.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0223] 实施例 4

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 4, 用 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺 (WO 2009/151997) 替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97–1.60(m, 4 H), 3.09(s, 3 H), 3.26(d, $J=13.12$ Hz, 1 H), 3.66(d, $J=12.21$ Hz, 1 H), 4.46–4.59(m, 1 H), 4.72(d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 6.96(d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.06(d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.52–7.61(m, 3 H), 7.66–7.71(m, 2 H), 7.76(s, 1 H), 7.87(d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 9.16(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 484.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0224] 实施例 5

6-(2-氯苯基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 5, 用 5,6,7,8-四氢萘-2-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.63–1.90(m, 4 H), 2.63–2.89(m, 4 H), 7.05–7.12(m, 2 H), 7.51–7.59(m, 4 H), 7.61–7.65(m, 1 H), 7.69–7.75(m, 2 H), 9.10(s, 1 H), 10.64(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 443.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0225] 实施例 6

6-(2-氯苯基)-2-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中, 将实施例 1E (60.0 mg, 0.167 mmol) 和 3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (65.4 mg, 0.342 mmol) 的混合物在 90℃ 下加热 40 分钟。用实施例 1F 中描述的 HPLC 纯化粗品化合物, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.98(s, 3 H), 3.11(t, $J=12.51$ Hz, 2 H), 3.25–3.34(m, 2 H), 3.63(d, $J=11.60$ Hz, 2 H), 3.89(d, $J=13.12$ Hz, 2 H), 6.85(d, $J=7.02$ Hz, 1 H), 7.06(d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.26–7.48(m, 3 H), 7.53–7.61(m, 3 H), 7.65–7.72(m, 1 H), 7.82(s, 1 H), 9.14(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 487.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0226] 实施例 7

6-(2-氯苯基)-2-[(4-环己基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 2 所述制备实施例 7, 用 4-环己基苯胺替代苯胺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35-1.50(m, 4 H), 1.70-1.81(m, 2 H), 1.83-1.95(m, 4 H), 2.46-2.60(m, 1 H), 7.08(d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 7.28(d, *J*=8.54 Hz, 2 H), 7.46-7.51(m, 3 H), 7.56-7.66(m, 3 H), 7.71(d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 7.93(s, 1 H), 9.24(s, 1 H)。MS(ESI⁺) *m/z* 471.3(M+H)⁺。

[0227] 实施例 8

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(哌啶-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 8, 用 4-(哌啶-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.74(m, 2 H), 1.79-1.98(m, 4 H), 3.33-3.57(m, 4 H), 7.10(d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.53-7.61(m, 4 H), 7.62-7.66(m, 1 H), 7.72(dd, *J*=7.48, 1.98 Hz, 1 H), 7.85(s, 1 H), 7.94(d, *J*=7.63 Hz, 2 H), 9.16(s, 1 H), 10.91(s, 1 H)。MS(ESI⁺) *m/z* 472.3(M+H)⁺。

[0228] 实施例 9

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 9, 用 4-(吡咯烷-1-基甲基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.92-2.09(m, 2 H), 2.12-2.36(m, 2 H), 3.07-3.28(m, 2 H), 3.41-3.64(m, 2 H), 4.38(s, 2 H), 7.07(d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.47-7.62(m, 5 H), 7.66-7.72(m, 1 H), 7.88(d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.96(d, *J*=8.54 Hz, 2 H), 9.19(s, 1 H)。MS(ESI⁺) *m/z* 472.0(M+H)⁺。

[0229] 实施例 10

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 10, 用 4-吗啉代苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09-3.20(m, 4 H), 3.75-3.82(m, 4 H), 7.00-7.12(m, 3 H), 7.53-7.66(m, 4 H), 7.70-7.83(m, 3 H), 9.08(s, 1 H), 10.66(s, 1 H)。MS(ESI⁺) *m/z* 474.3(M+H)⁺。

[0230] 实施例 11

6-(2-氯苯基)-2-[[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中, 将实施例 1E(50.0 mg, 0.139 mmol) 和 3-(吡咯烷-1-基甲基)苯胺(49.0 mg, 0.278 mmol) 的混合物在 110°C 下加热 1 小时。用实施例 1F 中描述的 HPLC 纯化粗品, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.96-2.10(m, 2 H), 2.14-2.31(m, 2 H), 3.18-3.28(m, 2 H), 3.49-3.65(m, 2 H), 4.44(s, 2 H), 7.07(d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.31(d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.50-7.63(m, 4 H), 7.66-7.73(m, 1 H), 7.83-8.08(m, 3 H), 8.01(s, 1 H), 9.21(s, 1 H)。MS(ESI⁺) *m/z* 472.2(M+H)⁺。

[0231] 实施例 12

2-[(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反应器中,将实施例 1E(50.0 mg,0.139 mmol)、1-(6-氨基二氢吡啶-1-基)乙酮(36.7 mg,0.208 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(13 mg,0.069 mmol)在乙腈(2 mL)中的混合物在 160°C 下加热 30 分钟。浓缩该反应混合物,用实施例 1F 所描述的 HPLC 纯化,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22(s, 3 H), 3.13(t, *J*=8.39 Hz, 2 H), 4.15(t, *J*=8.39 Hz, 2 H), 7.10(d, *J*=6.41 Hz, 1 H), 7.14-7.25(m, 2 H), 7.51-7.60(m, 2 H), 7.61-7.66(m, 1 H), 7.72(dd, *J*=7.17, 1.98 Hz, 1 H), 8.39(s, 1 H), 9.11(s, 1 H), 9.41(s, 1 H), 10.82(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 472.3(M+H)⁺。

[0232] 实施例 13

2-{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 13,用 1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酮替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.06(s, 3 H), 3.15(d, *J*=27.16 Hz, 4 H), 3.61(s, brd, 4 H), 7.01-7.14(m, 3 H), 7.50-7.66(m, 4 H), 7.69-7.84(m, 3 H), 9.08(s, 1 H), 10.67(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 515.3(M+H)⁺。

[0233] 实施例 14

6-(2-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 14A

7-(甲硫基)-3-邻甲苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 14A(0.15 g),用 1-异氰酸基-2-甲苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)*m/z* 301.1(M+H)⁺。

[0234] 实施例 14B

2-氯-7-(甲硫基)-3-邻甲苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备实施例 14B(0.25 g),用实施例 14A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)*m/z* 319.0(M+H)⁺。

[0235] 实施例 14C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)-3-邻甲苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备实施例 14C(0.3 g),用实施例 14B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)*m/z* 388.4(M+H)⁺。

[0236] 实施例 14D

8-甲基硫基-4-邻甲苯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备实施例 14D(0.15g),用实施例 14C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)*m/z* 323.9(M+H)⁺。

[0237] 实施例 14E

8-甲亚磺酰基-4-(2-甲基苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮
如实施例 1E 所述制备实施例 14E(0.1g),用实施例 14D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)m/z
340.0(M+H)⁺。

[0238] 实施例 14F

6-(2-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 14G(0.1g),用实施例 14E 替代实施例 1E。¹H NMR(300
MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.98-2.13(m, 3 H) 2.79-3.05(m, 5 H) 3.06-3.33(m, 2
H) 3.83(d, J=12.69 Hz, 2 H) 6.87-7.25(m, 3 H) 7.21-7.53(m, 5 H) 7.56-7.89(m, 3
H) 8.87-9.23(m, 1 H) 9.62(s, 1 H) 10.61(s, 1 H)。

[0239] MS(ESI⁺)m/z 340.0(M+H)⁺。

[0240] 实施例 15

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 15A

7-(甲硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 15A(0.2 g),用 1-异氰酸基-2-(三氟甲基)苯替代
1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)m/z 355.1(M+H)⁺。

[0241] 实施例 15B

2-氯-7-(甲硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备实施例 15B(0.2 g),用实施例 15A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)m/z
372.56(M+H)⁺。

[0242] 实施例 15C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备实施例 15C(0.28 g),用实施例 15B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/
z 442.4(M+H)⁺。

[0243] 实施例 15D

8-甲基硫基-4-(2-三氟甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]
萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备实施例 15D(0.1 g),用实施例 15C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)m/z
378.2(M+H)⁺。

[0244] 实施例 15E

8-甲亚磺酰基-4-(2-三氟甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]
萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备实施例 15E(0.05 g),用实施例 15D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)m/
z 393.99(M+H)⁺。

[0245] 实施例 15F

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 1F 所述制备实施例 15F(0.02 g), 用实施例 15E 替代实施例 1E。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17(s, 2 H)3.52(s, 2 H)3.83(d, *J*=11.87 Hz, 2 H)6.97-7.16(m, 3 H)7.49-7.84(m, 6 H)7.85-8.02(m, 2 H)9.08(s, 1 H)9.60(s, 1 H)10.68(s, 5 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 521.2(M+H)⁺。

[0246] 实施例 16

6-(2- 甲氧基苯基)-2-{[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 16A

3-(2- 甲氧基苯基)-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H)- 二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 16A(0.22 g), 用 1- 异氰酸基 -2- 甲氧基苯替代 1- 氯 -2- 异氰酸基苯。MS(ESI⁺)*m/z* 317.1(M+H)⁺。

[0247] 实施例 16B

2- 氯 -3-(2- 甲氧基苯基)-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -4(3H)- 酮

如实施例 1B 所述制备实施例 16B(0.23 g), 用实施例 16A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)*m/z* 334.55(M+H)⁺。

[0248] 实施例 16C

2-(2, 2- 二甲氧基乙基氨基)-3-(2- 甲氧基苯基)-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -4(3H)- 酮

如实施例 1C 所述制备实施例 16C(0.28 g), 用实施例 16B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)*m/z* 404.3(M+H)⁺。

[0249] 实施例 16D

4-(2- 甲氧基 - 苯基)-8- 甲基硫基 -4H-3, 4, 7, 9, 9b- 五氮杂 - 环戊二烯并 [a] 萘 -5- 酮

如实施例 1D 所述制备实施例 16D(0.1 g), 用实施例 16C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)*m/z* 341.2(M+H)⁺。

[0250] 实施例 16E

8- 甲亚磺酰基 -4-(2- 甲氧基 - 苯基)-4H-3, 4, 7, 9, 9b- 五氮杂 - 环戊二烯并 [a] 萘 -5- 酮

如实施例 1E 所述制备实施例 16E(0.05 g), 用实施例 16D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)*m/z* 356.03(M+H)⁺。

[0251] 实施例 16F

6-(2- 甲氧基苯基)-2-{[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 1F 所述制备实施例 16F(0.015g), 用实施例 16E 替代实施例 1E。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.80-3.04(m, 5 H)3.07-3.29(m, 2 H)3.54(d, *J*=11.90 Hz, 2 H)3.66-3.77(m, 3 H)3.83(d, *J*=13.09 Hz, 2 H)6.98-7.15(m, 5 H)7.23(d, *J*=7.14 Hz, 1 H)7.37(dd, *J*=7.93, 1.59 Hz, 1 H)7.44-7.54(m, 1 H)7.72(s, 3 H)9.05(s, 1 H)9.59(s, 1 H)10.61(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 483.3(M+H)⁺。

[0252] 实施例 17

6-(2-氯苯基)-2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 17, 用 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.98(s, 3 H), 3.10(t, J =12.51 Hz, 2 H), 3.23-3.35(m, 2 H), 3.63(d, J =11.60 Hz, 2 H), 3.83-3.97(m, 5 H), 6.68(s, 1 H), 6.77(d, J =2.14 Hz, 1 H), 7.04(s, 1 H), 7.48-7.63(m, 3 H), 7.66-7.72(m, 1 H), 7.72-8.15(m, 2 H), 9.07(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 517.3(M+H)⁺。

[0253] 实施例 18

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中, 将实施例 1E(60.0 mg, 0.167 mmol) 和 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺(48.7 mg, 0.300 mmol) 的混合物在 90℃下加热 1 小时。冷却后, 将残余物用二甲亚砜/甲醇(2 mL) 处理。过滤沉淀, 用甲醇和水洗涤, 用炉烘干, 提供标题化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77-1.99(m, 2 H), 2.69(t, J =6.26 Hz, 2 H), 2.90(s, 3 H), 3.11-3.28(m, 2 H), 6.92(d, J =7.93 Hz, 1 H), 7.02(d, J =7.32 Hz, 1 H), 7.07(s, 1 H), 7.18(s, 1 H), 7.50-7.65(m, 3 H), 7.69-7.74(m, 2 H), 9.09(s, 1 H), 10.53(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 458.2(M+H)⁺。

[0254] 实施例 19

6-(2-氯苯基)-2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E(60.0 mg, 0.167 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.058 mL, 0.334 mmol) 和 6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(49.3 mg, 0.300 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃/ 盐水处理, 并用乙酸乙酯(2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 用实施例 1F 所描述的 HPLC 纯化, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.57(s, 2 H), 6.99(d, J =7.93 Hz, 1 H), 7.08-7.13(m, 1 H), 7.16-7.21(m, 1 H), 7.53-7.60(m, 2 H), 7.62-7.65(m, 1 H), 7.70-7.74(m, 1 H), 7.87(s, 1 H), 8.16(s, 1 H), 9.11(s, 1 H), 10.79(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 460.2(M+H)⁺。

[0255] 实施例 20

7-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

在加盖的管瓶中, 将实施例 1E(0.900 g, 2.501 mmol) 和 7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(0.994 g, 4.00 mmol) 的混合物在 90℃下加热 1 小时。将该反应混合物在乙酸乙酯中悬浮, 并搅拌。过滤固体, 用乙酸乙酯洗涤。将滤饼在饱和 NaHCO₃ 水溶液中搅拌, 过滤, 用水洗涤, 用炉烘干, 提供标题化合物。用乙酸乙酯稀释滤液, 并用饱和 NaHCO₃ 洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 在 80 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用 CH₂Cl₂/ 乙酸乙酯(6:4 至 5:5) 洗脱, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44(s, 9 H), 2.77(t, J =5.75 Hz, 2 H), 3.58(t, J =5.75 Hz, 2 H), 4.54(s, 2 H), 7.07(d, J =1.59 Hz, 1 H), 7.21(d, J =8.72 Hz, 1 H), 7.53-7.66(m, 5

H), 7.69–7.74(m, 1 H), 7.76(d, $J=1.59$ Hz, 1 H), 9.12(s, 1 H), 10.71(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 544.1(M+H)⁺。

[0256] 实施例 21

6-(2-氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 20(0.357 g, 0.656 mmol)和三氟乙酸(0.506 mL, 6.56 mmol)在CH₂Cl₂(6 mL)中的混合物在室温下搅拌 6 小时。浓缩该反应混合物,用实施例 1F 所描述的 HPLC 纯化,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.14(t, $J=6.35$ Hz, 2 H), 3.54(t, $J=6.35$ Hz, 2 H), 4.43(s, 2 H), 7.07(d, $J=1.98$ Hz, 1 H), 7.31(d, $J=8.33$ Hz, 1 H), 7.52–7.63(m, 3 H), 7.66–7.72(m, 2 H), 7.76(s, 1 H), 7.87(d, $J=1.98$ Hz, 1 H), 9.18(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 444.2(M+H)⁺。

[0257] 实施例 22

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖的管瓶中,将实施例 1E(60.0 mg, 0.167 mmol)和 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(54.8 mg, 0.267 mmol)的混合物在 95℃下加热 1 小时。如实施例 1F 所描述用 HPLC 纯化粗品,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.31(s, 3 H), 2.90(s, 3 H), 2.96(t, $J=12.05$ Hz, 2 H), 3.22(d, $J=11.29$ Hz, 2 H), 3.53(d, $J=11.29$ Hz, 2 H), 7.08(d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.15(d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 7.53–7.65(m, 4 H), 7.72(dd, $J=7.48, 1.98$ Hz, 1 H), 7.77(s, 1 H), 9.11(s, 1 H), 9.78(s, 1 H), 10.71(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 501.2(M+H)⁺。

[0258] 实施例 23

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 23A

3-烯丙基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 23A(0.25 g),用异氰酸烯丙酯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺) m/z 250.5(M+H)⁺。

[0259] 实施例 23B

3-烯丙基-2-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备实施例 23B(0.3 g),用实施例 23A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺) m/z 269.2(M+H)⁺。

[0260] 实施例 23C

3-烯丙基-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备实施例 23C(0.28 g),用实施例 23B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺) m/z 338.3(M+H)⁺。

[0261] 实施例 23D

4-烯丙基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备实施例 23D(0.05 g),用实施例 23C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺) m/z

z 341.2 (M+H)⁺。

[0262] 实施例 23E

4-烯丙基-8-甲亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备实施例 23E (0.04 g), 用实施例 23D 替代实施例 1D。MS (ESI⁺) m/z 289.9 (M+H)⁺。

[0263] 实施例 23F

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 23F (0.02 g), 用实施例 23E 替代实施例 1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.92 (d, 5 H) 3.18 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 3.64-3.96 (m, 2 H) 4.51-4.88 (m, 2 H) 4.99-5.37 (m, 2 H) 5.75-6.16 (m, 1 H) 6.95-7.13 (m, 3 H) 7.18 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.52-7.90 (m, 3 H) 8.87-9.17 (m, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 10.52 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 417.2 (M+H)⁺。

[0264] 实施例 24

6-环己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 24A

3-环己基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 24A (0.22 g), 用异氰酸环己基酯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS (ESI⁺) m/z 292.48 (M+H)⁺。

[0265] 实施例 24B

2-氯-3-环己基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备实施例 24B (0.21 g), 用实施例 24A 替代实施例 1A。MS (ESI⁺) m/z 310.92 (M+H)⁺。

[0266] 实施例 24C

3-环己基-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备实施例 24C (0.25 g), 用实施例 24B 替代实施例 1B。MS (ESI⁺) m/z 380.4 (M+H)⁺。

[0267] 实施例 24D

4-环己基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备实施例 24D (0.137 g), 用实施例 24C 替代实施例 1C。MS (ESI⁺) m/z 315.1 (M+H)⁺。

[0268] 实施例 24E

4-环己基-8-甲亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备实施例 24E (0.14 g), 用实施例 24D 替代实施例 1D。MS (ESI⁺) m/z 332.3 (M+H)⁺。

[0269] 实施例 24F

6-环己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备实施例 24F (0.055 g), 用实施例 24E 替代实施例 1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07–1.52 (m, 4 H) 1.66 (s, 4 H) 1.83 (s, 2 H) 2.54–2.71 (m, 2 H) 2.79–3.04 (m, 5 H) 3.05–3.32 (m, 2 H) 3.81 (d, *J*=13.09 Hz, 2 H) 4.80–5.07 (m, 1 H) 6.89–7.14 (m, 3 H) 7.19 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.51–7.84 (m, 3 H) 8.87–9.14 (m, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 10.48 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 459.03 (M+H)⁺。

[0270] 实施例 25

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 25A

3-(2-氯苯基)-7-(甲硫基)-2-(2-氧代丙基氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

将 1-氨基丙-2-酮 (0.031 g, 0.425 mmol) 和实施例 1B (0.120 g, 0.354 mmol) 在乙腈 (7 mL) 中的混合物在 80°C 下加热 40 分钟。浓缩该混合物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液处理, 并用乙酸乙酯 (2x) 提取。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物。

[0271] 实施例 25B

4-(2-氯-苯基)-1-甲基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

将实施例 25A (0.115 g) 在乙腈 (1.5 mL) 中用浓 HCl (0.03 mL) 处理, 并将该混合物在 Biotage MW 中、在 160°C 下加热 40 分钟。蒸发溶剂。将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液处理, 并用乙酸乙酯 (2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 在 12 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物。

[0272] 实施例 25C

4-(2-氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-1-甲基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

将间氯过苯甲酸 (0.021 g, 0.092 mmol) 和实施例 25B (0.030 g, 0.084 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的混合物搅拌 2 小时。用二氯甲烷稀释该反应溶液, 用饱和 NaHCO₃ 和 Na₂S₂O₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 提供标题化合物。

[0273] 实施例 25D

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在管瓶中, 将实施例 25C (24.5 mg, 0.066 mmol) 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (27.6 mg, 0.144 mmol) 的混合物在 90°C 下加热 1 小时。如实施例 1F 所描述用 HPLC 纯化粗品, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.06 (t, *J*=12.82 Hz, 2 H), 3.24–3.33 (m, 2 H), 3.62 (d, *J*=11.90 Hz, 2 H), 3.85 (d, *J*=12.82 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.07 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H), 7.49–7.62 (m, 5 H), 7.63–7.72 (m, 1 H), 9.11 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 501.3 (M+H)⁺。

[0274] 实施例 26

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 26A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮在 Biotage 微波反应器中,将实施例 1B(0.150 g,0.442 mmol)和甲酰肼(0.066 g,1.11 mmol)在乙腈(7 mL)中的混合物在 150℃下加热 15 分钟。过滤固体。浓缩滤液,用饱和 NaHCO₃ 水溶液处理,并用乙酸乙酯(2x)提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(3:7 至 2:8)洗脱,提供标题化合物。

[0275] 实施例 26B

4-(2-氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮如实施例 1E 所述制备标题化合物,用实施例 26A 替代实施例 1D。

[0276] 实施例 26C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

在管瓶中,将实施例 26B(10.0 mg,0.028 mmol)和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(11.7 mg,0.061 mmol)的混合物在 90℃下加热 1 小时。如实施例 1F 所描述用 HPLC 纯化粗品,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.99(s, 3 H), 3.03-3.16(m, 2 H), 3.24-3.38(m, 2 H), 3.50-3.71(m, 2 H), 3.78-3.98(m, 2 H), 7.02-7.19(m, 2 H), 7.50-7.63(m, 3 H), 7.63-7.81(m, 3 H), 9.10-9.22(m, 2 H)。MS(ESI⁺)m/z 488.3(M+H)⁺。

[0277] 实施例 27

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 27A

4-(2-氯-苯基)-1-甲基-8-甲基硫基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

在 Biotage 微波反应器中,将实施例 1B(0.150 g,0.442 mmol)和乙酰肼(0.072 g,0.973 mmol)在乙腈(5 mL)中的混合物在 150℃下加热 15 分钟。过滤固体。浓缩滤液,用饱和 NaHCO₃ 水溶液处理,并用乙酸乙酯(2x)提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(3:7 至 2:8)洗脱,提供标题化合物。

[0278] 实施例 27B

4-(2-氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-1-甲基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物,用实施例 27A 替代实施例 1D。

[0279] 实施例 27C

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

在管瓶中,将实施例 27B(44.7 mg,0.119 mmol)和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(50.2 mg,0.262 mmol)的混合物在 90℃下加热 1 小时。如实施例 1F 所描述用 HPLC 纯化粗品,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.80(s, 2 H), 2.98(s,

4 H), 3.06(t, $J=12.66$ Hz, 2 H), 3.25-3.34(m, 2 H), 3.62(d, $J=10.68$ Hz, 2 H), 3.86(d, $J=11.90$ Hz, 2 H), 6.91-7.16(m, 2 H), 7.46-7.65(m, 5 H), 7.66-7.73(m, 1 H), 9.12(s, 1 H)。MS(APCI⁺) m/z 502.2(M+H)⁺。

[0280] 实施例 28

4-(2-氯苯基)-8-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

实施例 28A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-1,2,3,4,7,9,9b-七氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮
将实施例 1B(0.175 g, 0.516 mmol) 和叠氮化钠 (0.037 g, 0.568 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的混合物在 70℃ 下加热 1 小时。用水和盐水稀释该反应混合物, 用乙酸乙酯 (2X) 提取。将合并的有机层用盐水 (2x) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 在 12 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯 (95:5 至 90:10) 洗脱, 提供标题化合物。

[0281] 实施例 28B

4-(2-氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-1,2,3,4,7,9,9b-七氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物, 用实施例 28A 替代实施例 1D。

[0282] 实施例 28C

4-(2-氯苯基)-8-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}嘧啶并[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

在管瓶中, 将实施例 28B(65.4 mg, 0.181 mmol) 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (76 mg, 0.398 mmol) 的混合物在 90℃ 下加热 1 小时。冷却后, 将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 / 盐水处理, 并用乙酸乙酯 (2x) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 用实施例 1F 所描述的 HPLC 纯化, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.87(s, 3 H), 2.92-3.05(m, 2 H), 3.11-3.24(m, 2 H), 3.54(d, $J=12.29$ Hz, 2 H), 3.75-3.94(m, 2 H), 6.92-7.23(m, 2 H), 7.51-7.72(m, 4 H), 7.76-7.89(m, 2 H), 9.58(s, 1 H), 10.95-11.10(m, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 489.0(M+H)⁺。

[0283] 实施例 29

6-(2-氯苯基)-2-({[4-(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.43(d, $J=6.7$ Hz, 6H), 3.07(t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.38-3.23(m, 2H), 3.63-3.57(m, 3H), 3.89(d, $J=12.8$ Hz, 2H), 7.10-7.04(m, 3H), 7.61-7.52(m, 3H), 7.76-7.63(m, 3H), 7.80-7.72(m, 1H), 9.10(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 515.2(M+H)⁺。

[0284] 实施例 30

6-(2-氯苯基)-2-({[4-(4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 4-(4-(环己基甲基)哌嗪-1-基)苯胺替

代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.01(m, 2H), 1.48-1.19(m, 3H), 2.00-1.67(m, 6H), 3.08(d, J=6.9 Hz, 2H), 3.16(d, J=11.1 Hz, 2H), 3.35-3.22(m, 2H), 3.67(d, J=11.1 Hz, 2H), 3.83(d, J=13.4 Hz, 2H), 7.10-7.05(m, 3H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.90-7.63(m, 4H), 9.10(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 569.3(M+H)⁺。

[0285] 实施例 31

3-([4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌嗪-1-基]甲基)苄腈

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-((4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄腈替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.58-3.26(m, 8H), 4.49(s, 2H), 7.08-7.02(m, 3H), 7.59-7.52(m, 3H), 7.79-7.65(m, 4H), 7.93-7.85(m, 3H), 7.96(t, J=1.4 Hz, 1H), 9.07(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 588.2(M+H)⁺。

[0286] 实施例 32

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.00(s, 3H), 3.21-3.07(m, 2H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.58-3.49(m, 2H), 3.69-3.59(m, 2H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.37-7.21(m, 1H), 7.66-7.53(m, 3H), 7.83-7.64(m, 3H), 8.01(d, J=2.3 Hz, 1H), 9.15(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 521.2(M+H)⁺。

[0287] 实施例 33

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.43(d, J=6.7 Hz, 6H), 3.15(t, J=11.8 Hz, 2H), 3.44-3.31(m, 2H), 3.71-3.53(m, 5H), 7.07(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.14(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.61-7.51(m, 4H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.75(d, J=14.5 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 9.15(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 533.2(M+H)⁺。

[0288] 实施例 34

6-(2-氯苯基)-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 21(0.120 g, 0.179 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液用三乙胺(0.124 mL, 0.893 mmol)和 CH₃I(0.034 mL, 0.536 mmol)处理。搅拌该反应混合物 4 小时。用乙酸乙酯稀释该混合物,并用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,用反相 HPLC 纯化(在 Zorbax RX-C18 柱(250 x 21.2 mm, 7 μm 粒径)上进行),使用 15% 至 100% 甲醇: 0.1% 三氟乙酸水溶液梯度洗脱 48 分钟,流速 15 mL/分钟,提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.09(s, 3H), 3.28-3.20(m, 2H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.84-3.75(m, 1H), 4.46-4.38(m, 1H), 4.68-4.60(m, 1H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63-7.48(m, 3H), 7.73-7.66(m, 2H), 7.78(s, 1H),

7.88(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 458.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0289] 实施例 35

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 3.00(s, 6H), 3.65-3.58(m, 2H), 4.38(t, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.12-7.03(m, 3H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.82-7.65(m, 4H), 9.11(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 476.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0290] 实施例 36

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(2-吗啉代乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 3.38-3.26(m, 2H), 3.70-3.52(m, 4H), 3.91-3.78(m, 2H), 4.14-4.00(m, 2H), 4.45-4.39(m, 2H), 7.10-7.03(m, 3H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.90-7.66(m, 4H), 9.10(bs, 1H)。MS(ESI^+) m/z 518.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0291] 实施例 37

6-(2-氯苯基)-2-([3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 2.30-2.14(m, 2H), 2.39(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.22-3.17(m, 2H), 3.51-3.25(m, 3H), 3.68-3.54(m, 3H), 7.06(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 7.63-7.50(m, 4H), 7.70-7.67(m, 2H), 7.81(s, 1H), 9.12(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 515.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0292] 实施例 38

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.11(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.78-1.64(m, 2H), 1.96-1.86(m, 1H), 2.13-2.04(m, 2H), 3.72-3.62(m, 4H), 7.07(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.73-7.66(m, 3H), 7.90(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.10-8.03(m, 2H), 9.20(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 486.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0293] 实施例 39

2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 39A

7-(甲硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物(0.22 g),用异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI^+) m/z 287.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0294] 实施例 39B

2-氯-7-(甲硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (0.20 g), 用实施例 39A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺) m/z 304.8(M+H)⁺。

[0295] 实施例 39C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (0.23 g), 用实施例 39B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺) m/z 374.05(M+H)⁺。

[0296] 实施例 39D

8-甲基硫基-4-苯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.17g), 用实施例 39C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺) m/z 309.9(M+H)⁺。

[0297] 实施例 39E

8-甲亚磺酰基-4-苯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.17g), 用实施例 39D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺) m/z 325.9(M+H)⁺。

[0298] 实施例 39F

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.075g), 用实施例 39E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82-3.04 (m, 5 H) 3.06-3.30 (m, 2 H) 3.54 (d, J=11.87 Hz, 4 H) 7.01-7.14 (m, 3 H) 7.38-7.62 (m, 6 H) 7.74 (s, 2 H) 9.06 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 453.3(M+H)⁺。

[0299] 实施例 40

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 40A

3-(2-氯-4-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (0.54 g), 用 2-氯-1-异氰酸基-4-甲苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺) m/z 335.1(M+H)⁺。

[0300] 实施例 40B

2-氯-3-(2-氯-4-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (0.30 g), 用实施例 40A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺) m/z 353.0(M+H)⁺。

[0301] 实施例 40C

3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (0.35 g), 用实施例 40B 替代实施例 1B。MS(ESI^+) m/z 422.13($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0302] 实施例 40D

4-(2-氯-4-甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.29g), 用实施例 40C 替代实施例 1C。MS(ESI^+) m/z 358.12($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0303] 实施例 40E

4-(2-氯-4-甲基-苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.29g), 用实施例 40D 替代实施例 1D。MS(ESI^+) m/z 373.9($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0304] 实施例 40F

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.2g), 用实施例 40E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸/水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42 (s, 3 H) 2.80-3.06 (m, 5 H) 3.08-3.31 (m, 2 H) 3.54 (d, J =11.87 Hz, 2 H) 3.69-3.93 (m, 2 H) 6.99-7.15 (m, 3 H) 7.34 (d, J =6.78 Hz, 1 H) 7.42-7.51 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.64-7.82 (m, 3 H) 9.08 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 501.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0305] 实施例 41

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-环己基苯甲酰胺

实施例 41A

4-[4-(2-氯-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基氨基]-苯甲酸

在 Biotage 微波反应器中, 将实施例 1E (200.0 mg, 0.556 mmol)、4-氨基苯甲酸叔丁基酯 (129 mg, 0.667 mmol) 和浓 HCl (0.08 mL, 2.63 mmol) 的混合物在 160°C 下加热 30 分钟。倾析出溶剂。将剩余的残余物用水处理, 超声处理, 过滤, 用水洗涤, 用炉烘干, 提供标题化合物的 HCl 盐。

[0306] 实施例 41B

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-环己基苯甲酰胺

将实施例 41A (60.0 mg, 0.128 mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐 (36.8 mg, 0.192 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (29.4 mg, 0.192 mmol)、三乙胺 (0.071 mL, 0.511 mmol) 和环己胺 (0.022 mL, 0.192 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)

中的混合物搅拌 24 小时。将水加入到该反应溶液中。过滤固体,用水洗涤,用炉烘干,提供标题化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.09(m, 2H), 1.43-1.23(m, 4H), 1.62(d, J=12.3 Hz, 1H), 1.93-1.67(m, 4H), 3.84-3.74(m, 1H), 7.10(t, J=3.8 Hz, 1H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.76-7.69(m, 1H), 7.99-7.84(m, 5H), 8.10(d, J=7.9 Hz, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 514.2(M+H)⁺。

[0307] 实施例 42

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 41A(60.0 mg, 0.128 mmol)、苯并三唑-1-基氧三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐(100 mg, 0.192 mmol)、三乙胺(0.071 mL, 0.511 mmol)和 1-甲基哌嗪(0.021 mL, 0.192 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中的混合物搅拌 5 小时。用 20% 盐水稀释该反应混合物,用乙酸乙酯提取(两次)。用 20% 盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。用 HPLC 纯化残余物(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.96(s, 3H), 3.60-3.14(m, 6H), 4.56-4.31(m, 2H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.54(m, 5H), 7.73-7.66(m, 1H), 7.90(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.00-7.94(m, 2H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 515.2(M+H)⁺。

[0308] 实施例 43

6-(2-氯苯基)-2-{{4-[(1H-吡唑-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 43A

8-(4-溴-苯基氨基)-4-(2-氯-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

将实施例 1E(250.0 mg, 0.695 mmol)和 4-溴苯胺(191 mg, 1.112 mmol)的混合物在 90°C 下加热 1 小时。在保持温热的同时,将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液处理,并用乙酸乙酯提取(两次)。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层,过滤,浓缩。将残余物与少量的乙酸乙酯一起研磨。过滤固体,用乙酸乙酯/己烷洗涤,用炉烘干,提供标题化合物。

[0309] 实施例 43B

6-(2-氯苯基)-2-{{4-[(1H-吡唑-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反应器中,将实施例 43A(45.0 mg, 0.096 mmol)、1-boc-吡唑-4-硼酸频那醇酯(31.1 mg, 0.106 mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(3.38 mg, 4.81 μmol)和 1M 碳酸钠(0.077 mL, 0.077 mmol)在二甲氧基乙烷/乙醇/水(7:2:3, 1.2 mL)中的混合物在 150°C 下加热 15 分钟。蒸发溶剂,用 HPLC 纯化残余物(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.75-7.54(m, 7H), 7.90-7.78(m, 3H), 8.05(s, 2H), 9.13(s, 1H), 10.80(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 455.1(M+H)⁺。

[0310] 实施例 44

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.44-1.29(m, 6H), 3.45-3.33(m, 4H), 3.66-3.60(m, 2H), 4.38(t, J=4.7 Hz, 2H), 7.12-7.03(m, 3H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.89-7.66(m, 4H), 9.10(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 504.1(M+H)⁺。

[0311] 实施例 45

6-(2-氯苯基)-2-([4-(吡啶-3-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 43B 所述制备标题化合物,用吡啶-3-基硼酸替代 1-boc-吡啶-4-硼酸频那醇酯。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 7.09(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.73-7.67(m, 1H), 7.96-7.87(m, 3H), 8.16-8.06(m, 3H), 8.78(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.93-8.87(m, 1H), 9.19(bs, 1H), 9.22(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 466.2(M+H)⁺。

[0312] 实施例 46

4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N-(反式-4-羟基环己基)苯甲酰胺

如实施例 41B 所述制备标题化合物,用反式-4-氨基环己醇·HCl 替代环己胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31(dq, J=23.1, 10.3 Hz, 4H), 1.84(t, J=13.1 Hz, 4H), 3.17(s, 2H), 3.45-3.37(m, 1H), 3.79-3.67(m, 1H), 7.09(t, J=2.1 Hz, 1H), 7.67-7.49(m, 3H), 7.74-7.71(m, 1H), 7.92(q, J=8.8 Hz, 4H), 8.08(d, J=7.9 Hz, 1H), 9.20(s, 1H), 10.96(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 530.2(M+H)⁺。

[0313] 实施例 47

4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N-乙基苯甲酰胺

如实施例 41B 所述制备标题化合物,用乙胺替代环己胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14(t, J=7.2 Hz, 3H), 3.35-3.25(m, 2H), 7.12-7.07(m, 1H), 7.67-7.52(m, 4H), 7.76-7.68(m, 1H), 7.98-7.87(m, 4H), 8.39(t, J=5.5 Hz, 1H), 9.19(s, 1H), 10.97(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 460.2(M+H)⁺。

[0314] 实施例 48

6-(2-氯苯基)-2-([4-((4-羟基哌啶-1-基)羰基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 42 所述制备标题化合物,用哌啶-4-醇替代 1-甲基哌嗪。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.63-1.44(m, 2H), 2.02-1.81(m, 2H), 3.43-3.28(m, 2H), 3.85-3.70(m, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 4.26-4.10(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.73-7.66(m, 1H), 7.99-7.86(m, 3H), 9.19(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 516.2(M+H)⁺。

[0315] 实施例 49

4-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺

将实施例 41A(60.0 mg, 0.128 mmol)、吡啶-4-胺(18.05 mg, 0.192 mmol)、三乙胺(0.071 mL, 0.511 mmol)和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸

盐 (72.9 mg, 0.192 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的混合物搅拌 3.5 小时。将水加入到该混合物中。将形成的固体过滤,用水洗涤,用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.90 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 4H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.67-8.61 (m, 2H), 9.21 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 509.2 (M+H)⁺。

[0316] 实施例 50

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基}氨基)咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)-3-氟苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (t, J=7.3 Hz, 6H), 2.29-2.18 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.83-7.66 (m, 3H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 536.0 (M+H)⁺。

[0317] 实施例 51

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.90 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 6H), 3.44-3.35 (m, 4H), 4.31 (t, J=4.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.84-7.66 (m, 3H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 549.2 (M+H)⁺。

[0318] 实施例 52

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 21 (0.050 g, 0.074 mmol)、三乙胺 (0.070 mL) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (40 μ l) 在四氢呋喃 (1.5 mL) 中的混合物在 65°C 搅拌过夜。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.27-3.08 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.95-3.77 (m, 4H), 4.71-4.44 (m, 2H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 502.1 (M+H)⁺。

[0319] 实施例 53

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.58-3.34 (m, 4), 4.61-4.40 (m, 4H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.88 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 486.2 (M+H)⁺。

[0320] 实施例 54

6-(3-羟基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 54A

3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备实施例 54A (0.48 g), 用 1-异氰酸基-3-甲氧基-2-甲基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)m/z 331.1(M+H)⁺。

[0321] 实施例 54B

2-氯-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (0.5 g), 用实施例 54A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)m/z 349.0(M+H)⁺。

[0322] 实施例 54C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (0.59 g), 用实施例 54B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/z 417.1(M+H)⁺。

[0323] 实施例 54D

4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.47g), 用实施例 54C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)m/z 354.2(M+H)⁺。

[0324] 实施例 54E

8-甲亚磺酰基-4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.14g), 用实施例 54D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)m/z 370.18(M+H)⁺。

[0325] 实施例 54F

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.075 g), 用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 用实施例 54E 替代实施例 1E。MS(ESI⁺)m/z 399.2(M+H)⁺。

[0326] 实施例 54G

6-(3-羟基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 54F (70 mg, 0.176 mmol) 的 2 mL 二氯甲烷悬浮液中加入三氟化硼-二甲硫醚 (0.129 mL, 1.230 mmol)。搅拌该反应过夜, 用甲醇淬灭, 浓缩。在 Analogix 280 上进行色谱分离, 使用 SF 12-24 柱, 用 35-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68-1.97 (m, 3 H) 6.78 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.07-7.20 (m, 2 H) 7.42 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 7.71-7.98 (m, 3 H) 9.11 (s, 1 H) 9.64 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 385.2(M+H)⁺。

[0327] 实施例 55

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 55A

3-(2,6-二氯苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (10 g), 用 1,3-二氯-2-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)m/z 355.19(M+H)⁺。

[0328] 实施例 55B

2-氯-3-(2,6-二氯苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (5.4 g), 用实施例 55A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)m/z 372.54(M+H)⁺。

[0329] 实施例 55C

3-(2,6-二氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (6.4 g), 用实施例 55B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/z 442.19(M+H)⁺。

[0330] 实施例 55D

4-(2,6-二氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (4.6g), 用实施例 55C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)m/z 378.2(M+H)⁺。

[0331] 实施例 55E

4-(2,6-二氯-苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.5g), 用实施例 55D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)m/z 370.18(M+H)⁺。

[0332] 实施例 55F

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.06g), 用实施例 55E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80-3.05 (m, 5 H) 3.19 (d, J=11.53 Hz, 2 H) 3.46-3.61 (m, 4 H) 6.88-7.29 (m, 3 H) 7.42-7.99 (m, 6 H) 9.12 (s, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 521.2(M+H)⁺。

[0333] 实施例 56

2-[(4-氨基苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 56A

{4-[4-(2-氯-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]

萘-8-基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁基酯

在加盖的管瓶中,将实施例 1E (330.0 mg, 0.917 mmol) 和 4-氨基苯基氨基甲酸叔丁基酯 (306 mg, 1.468 mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 1 小时。将残余物溶于乙酸乙酯中,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,在 40 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用己烷/乙酸乙酯 (5:5 至 4:6) 洗脱,提供标题化合物。

[0334] 实施例 56B

2-[(4-氨基苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 56A (0.260 g, 0.516 mmol) 和三氟乙酸 (0.397 mL, 5.16 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中的混合物在 40℃ 下搅拌 4 小时。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。将盐用饱和 NaHCO_3 水溶液处理,而后过滤,干燥,得到标题化合物的游离碱形式。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.96 (s, 2H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 9.16 (s, 1H), 10.73-10.68 (m, 1H)。MS (ESI^+) m/z 404.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0335] 实施例 57

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-2-基]氨基}苯基)乙酰胺

将实施例 56B (35.0 mg, 0.087 mmol)、乙酸 (7.44 μL , 0.130 mmol)、三乙胺 (0.048 mL, 0.347 mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (49.4 mg, 0.130 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 中的混合物搅拌 4 小时。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.13 (s, 3H), 7.11 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 446.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0336] 实施例 58

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-2-基]氨基}苯基)环戊烷甲酰胺

如实施例 57 所述制备标题化合物,用环戊烷甲酸替代乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.91-1.50 (m, 8H), 2.82-2.74 (m, 1H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.87-7.53 (m, 9H), 9.10 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.73 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 500.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0337] 实施例 59

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-2-基]氨基}苯基)-4-羟基环己烷甲酰胺

如实施例 57 所述制备标题化合物,用 4-羟基环己烷甲酸替代乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.40-1.26 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 3H), 2.15-1.78 (m, 4H), 2.48-2.24 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 0.5H), 4.00-3.94 (m, 0.5H), 7.12 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 530.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0338] 实施例 60

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧

啉-2-基]氨基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺

如实施例 57 所述制备标题化合物,用 1-甲基哌啶-4-甲酸替代乙酸。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.32-1.95(m, 4H), 2.74-2.64(m, 1H), 2.94-2.88(m, 3H), 3.07(td, J=13.0, 3.1 Hz, 2H), 3.66-3.58(m, 2H), 7.06(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.64-7.52(m, 5H), 7.78-7.66(m, 3H), 7.87-7.78(m, 1H), 9.15(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 529.1(M+H)⁺。

[0339] 实施例 61

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啉-2-基]氨基}苯基)吡啶-4-甲酰胺

如实施例 57 所述制备标题化合物,用异烟酸替代乙酸。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67-7.52(m, 3H), 7.74-7.71(m, 1H), 7.98-7.69(m, 7H), 8.87-8.81(m, 2H), 9.14(s, 1H), 10.61(s, 1H), 10.82(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 509.2(M+H)⁺。

[0340] 实施例 62

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 62A

3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物(0.21 g),用 1,3-二甲基-2-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)m/z 315.14(M+H)⁺。

[0341] 实施例 62B

2-氯-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物(0.41 g),用实施例 62A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)m/z 333.06(M+H)⁺。

[0342] 实施例 62C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物(6.4 g),用实施例 62B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/z 401.71(M+H)⁺。

[0343] 实施例 62D

4-(2,6-二甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物(0.4g),用实施例 62C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)m/z 337.6(M+H)⁺。

[0344] 实施例 62E

4-(2,6-二甲基-苯基)-8-甲基亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物(0.17g),用实施例 62D 替代实施例 1D。MS(ESI⁺)m/z 354.17(M+H)⁺。

[0345] 实施例 62F

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.07 g), 用 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 用实施例 62E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μ m 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78-1.48 (m, 4 H) 1.86-2.12 (m, 6 H) 2.96 (d, *J*=4.36 Hz, 3 H) 3.14-3.36 (m, 1 H) 3.45-3.69 (m, 1 H) 4.41-4.87 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.09 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.20-7.28 (m, 2 H) 7.27-7.39 (m, 1 H) 7.57-7.88 (m, 3 H) 9.14 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 478.2 (M+H)⁺。

[0346] 实施例 63

2-({4-[4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 4-(4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.60-3.10 (m, 8H), 4.42 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 7.61-7.46 (m, 7H), 7.87-7.62 (m, 4H), 9.07 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) *m/z* 597.1 (M+H)⁺。

[0347] 实施例 64

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.22-3.09 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 5H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.77 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.90-7.65 (m, 4H), 9.08 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) *m/z* 531.2 (M+H)⁺。

[0348] 实施例 65

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.05-6.97 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) *m/z* 517.1 (M+H)⁺。

[0349] 实施例 66

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1.32(d, $J=6.5$ Hz, 6H), 2.56(s, 3H), 3.01-2.90(m, 2H), 3.26-3.13(m, 2H), 3.60-3.48(m, 5H), 7.11-6.97(m, 2H), 7.51-7.38(m, 1H), 7.66-7.40(m, 4H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.78(s, 1H), 9.12(s, 1H), 9.41 bs, 1H), 10.72(bs, 1H)。MS(ESI^+) m/z 545.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0350] 实施例 67

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-甲氧基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 2.91(s, 3H), 3.43-3.33(m, 10H), 3.91(s, 3H), 4.28(t, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 7.39-7.25(m, 1H), 7.49(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 3H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.98-7.78(m, 1H), 9.13(bs, 1H)。MS(ESI^+) m/z 561.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0351] 实施例 68

6-(3-羟基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮
实施例 68A

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物(0.21 g),用 1-(烯丙氧基)-3-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI^+) m/z 341($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0352] 实施例 68B

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物(0.09 g),用实施例 68A 替代实施例 1A。MS(ESI^+) m/z 361.14($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0353] 实施例 68C

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物(0.12 g),用实施例 68B 替代实施例 1B。MS(ESI^+) m/z 429.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0354] 实施例 68D

4-(3-烯丙氧基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物(0.4g),用实施例 68C 替代实施例 1C。MS(ESI^+) m/z 366.17($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0355] 实施例 68E

4-(3-烯丙氧基-苯基)-8-甲基亚磺酰基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物(0.75g),用实施例 68D 替代实施例 1D。MS(ESI^+) m/z 382.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0356] 实施例 68F

如实施例 1F 所述制备标题化合物(0.042 g),用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯

胺,用实施例 68E 替代实施例 1E。MS(ESI⁺)m/z 411.1(M+H)⁺。

[0357] 实施例 68G

6-(3-羟基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 54G 所述制备标题化合物(0.03 g),用实施例 68F 替代实施例 54F。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.17(s, 1 H) 6.77-6.96(m, 3 H) 7.04-7.20(m, 2 H) 7.27-7.48(m, 3 H) 7.86(d, J=8.33 Hz, 3 H) 9.12(s, 1 H) 10.71(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 371.2(M+H)⁺。

[0358] 实施例 69

6-(2-氯苯基)-2-[(4-甲基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖的管瓶中,将实施例 1E(132.0 mg, 0.367 mmol)和对甲苯胺(86 mg, 0.807 mmol)的混合物在 90℃下加热 1 小时。冷却后,将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水处理,并用乙酸乙酯提取(两次)。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(8:2 至 7:3)洗脱,提供标题化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.39(s, 3H), 7.08(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.49-7.47(m, 3H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.88-7.72(m, 1H), 9.24(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 403.2(M+H)⁺。

[0359] 实施例 70

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(哌啶-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖的管瓶中,将实施例 1E(0.048 g, 0.133 mmol)和 2-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.059 g, 0.213 mmol)的混合物在 120℃下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂(2 mL)中,并用三氟乙酸(0.103 mL, 1.334 mmol)处理。将该混合物在 35℃下搅拌 5 小时,浓缩,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.89-1.72(m, 2H), 2.16-1.96(m, 4H), 3.25-3.16(m, 1H), 3.51-3.43(m, 1H), 4.29-4.22(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.50(m, 5H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.97-7.86(m, 3H), 9.19(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 472.2(M+H)⁺。

[0360] 实施例 71

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中,将实施例 1E(0.048 g, 0.133 mmol)和 2-(4-氨基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.056 g, 0.213 mmol)的混合物在 130℃下加热 30 分钟。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂(2 mL)中,并用三氟乙酸(0.103 mL, 1.334 mmol)处理。将该混合物在 35℃下搅拌过夜,浓缩,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.36-2.19(m, 3H), 2.57-2.47(m, 1H), 3.53-3.41(m, 2H), 4.69-4.62(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.51(m, 5H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.88(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.97-7.92(m, 2H), 9.19(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 458.2(M+H)⁺。

[0361] 实施例 72

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-3-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中,将实施例 1E(0.048 g,0.133 mmol)和 3-(4-氨基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.056 g,0.213 mmol)的混合物在 90℃下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂(2 mL)中,并用三氟乙酸(0.103 mL,1.334 mmol)处理。将该混合物在 35℃下搅拌 5 小时,浓缩,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.24-2.05(m, 1H), 2.49(dtd, J=10.2, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 3.21(dd, J=24.8, 13.8 Hz, 1H), 3.46-3.37(m, 1H), 3.61-3.52(m, 2H), 3.73(dd, J=11.4, 7.9 Hz, 1H), 7.07(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.40-7.39(m, 2H), 7.62-7.51(m, 3H), 7.73-7.66(m, 1H), 7.86-7.81(m, 3H), 9.15(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 458.2(M+H)⁺。

[0362] 实施例 73

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物(0.02 g),用 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,用实施例 55E 替代实施例 1E。将粗品与 1:1 DMSO/甲醇一起研磨,过滤,高真空干燥。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-1.01(m, 4 H) 2.27-2.38(m, 3 H) 2.46(s, 2 H) 3.63(s, 2 H) 6.77(d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.11(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.49(s, 1 H) 7.56-7.69(m, 2 H) 7.71-7.83(m, 3 H) 9.14(s, 1 H) 10.77(s, 1 H) MS(ESI⁺)m/z 518.1(M+H)⁺。

[0363] 实施例 74

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物(0.04 g),用 3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,用实施例 55E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 进行纯化(在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱(30mm×75mm)上)。使用乙腈(A)和 0.1% 三氟乙酸/水(B)的梯度,流速 50 mL/min(0-0.5 min,10% A;0.5-7.0 min 线性梯度,10-95% A;7.0-10.0 min,95% A;10.0-12.0 min 线性梯度,95-10% A)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00-2.22(m, 2 H) 2.21-2.42(m, 5 H) 2.91(d, J=4.76 Hz, 3 H) 3.10(t, J=6.54 Hz, 2 H) 3.21-3.36(m, 4 H) 6.97-7.38(m, 2 H) 7.38-7.99(m, 6 H) 9.14(s, 1 H) 9.51(s, 1 H) 10.76(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 549.1(M+H)⁺。

[0364] 实施例 75

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖的管瓶中,将实施例 1E(0.060 g,0.167 mmol)和 4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.092 g,0.267 mmol)的混合物在 130℃下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,浓缩。将粗品在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯

(9:1 至 7:3) 洗脱, 得到目标中间体。将中间体溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中, 并用三氟乙酸 (0.128 mL, 1.668 mmol) 处理。将该混合物在 40℃ 下搅拌 4 小时, 浓缩, 用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.25–3.11 (m, 4H), 3.47–3.33 (m, 4H), 7.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.64–7.42 (m, 4H), 7.75–7.64 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.37 (bs, 1H), 9.21 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 541.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0365] 实施例 76

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中, 将实施例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 和 (S)-2-((4-氨基苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.078 g, 0.267 mmol) 的混合物在 90℃ 下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩。将粗品在 12 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 (9:1 至 6:4) 洗脱, 得到目标中间体。将中间体溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中, 并用三氟乙酸 (0.128 mL, 1.668 mmol) 处理。将该混合物在 35℃ 下搅拌 5 小时, 浓缩, 用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.99–1.89 (m, 1H), 2.21–2.03 (m, 2H), 2.33–2.25 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 2H), 4.18–3.96 (m, 2H), 4.37 (dd, $J=10.5, 3.3$ Hz, 1H), 7.10–7.03 (m, 3H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.87–7.64 (m, 4H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 488.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0366] 实施例 77

6-(2-氯苯基)-2-({2-甲基-4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 2-甲基-4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100℃。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.31–2.12 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.22–3.13 (m, 2H), 3.36–3.26 (m, 2H), 3.49–3.38 (m, 4H), 4.13 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 6.93–6.79 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 1H), 7.46–7.23 (m, 1H), 7.62–7.51 (m, 3.5H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.95–7.87 (m, 0.5H), 9.15–8.95 (m, 1H)。MS (ESI^+) m/z 559.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0367] 实施例 78

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中, 将实施例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 和 4-(吗啉代甲基)苯胺 (0.051 g, 0.267 mmol) 的混合物在 90℃ 下加热 1 小时。用 HPLC 纯化粗品 (参见实施例 1F 的方案)。将 TFA 盐用饱和 NaHCO_3 水溶液处理, 并提取到乙酸乙酯中。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 在 12 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 洗脱, 提供标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.56–2.39 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.73–3.67 (m, 4H), 7.05 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.61–7.52 (m, 3H), 7.70–7.67 (m, 1H), 7.80–7.73 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 488.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0368] 实施例 79

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1H-咪唑-1-基)甲基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中,将实施例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 和 4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯胺 (0.046 g, 0.267 mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,浓缩。将粗品在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 洗脱,提供标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.04 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 4H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 468.8 (M+H)⁺。

[0369] 实施例 80

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100℃。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 3H), 7.93 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 455.2 (M+H)⁺。

[0370] 实施例 81

6-(2-氯苯基)-2-([6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中,将实施例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 和 4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (0.074 g, 0.267 mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 1 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。干燥有机层,过滤,浓缩。将粗品在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用己烷/乙酸乙酯 (2:8 至 1:9) 洗脱,得到目标中间体。将中间体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL) 中,并用三氟乙酸 (0.128 mL, 1.668 mmol) 处理。将该反应混合物在 40℃ 下搅拌 2.5 小时,浓缩,用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.41-3.38 (m, 4H), 3.90-3.83 (m, 4H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 8.16 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 8.75-8.58 (m, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 474.2 (M+H)⁺。

[0371] 实施例 82

6-(2-氯苯基)-2-([3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100℃。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.25-2.12 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.19 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.35-3.27 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 4H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 4H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H),

9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 545.3(M+H)⁺。

[0372] 实施例 83

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反应器中,将实施例 1E(0.060 g,0.167 mmol)和 3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯胺(0.047 g)和浓 HCl(3 滴)在乙腈中的混合物在 170℃下加热 20 分钟。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.91-1.45(m, 4H), 1.98(d, J=14.6 Hz, 2H), 2.27(td, J=11.3, 5.7 Hz, 2H), 2.98(dt, J=12.6, 6.3 Hz, 2H), 3.36-3.33(m, 2H), 3.63-3.59(m, 2H), 4.24-4.04(m, 2H), 6.75(d, J=6.7 Hz, 1H), 7.07(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.65-7.40(m, 4H), 7.73-7.64(m, 1H), 7.84(s, 1H), 9.16(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 530.2(M+H)⁺。

[0373] 实施例 84

6-(2,6-二氯苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物(0.025g),用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,用实施例 55E 替代实施例 1E。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 15% 至 75% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08-7.21(m, 2 H)7.43(t, J=7.80 Hz, 2 H)7.59-7.68(m, 1 H)7.72-7.79(m, 2 H)7.86(s, 3 H)9.17(s, 1 H)10.69-10.97(m, J=8.14 Hz, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 423.2(M+H)⁺。

[0374] 实施例 85

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 81 所述制备标题化合物,用 2-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)乙基(异丙基)氨基甲酸叔丁基酯替代 4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯。快速柱的移动相是 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(8:2 至 7:3)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.40(d, J=6.5 Hz, 6H), 3.45(t, J=4.7 Hz, 2H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.30-4.24(m, 2H), 7.09-7.02(m, 2H), 7.40-7.25(m, 1H), 7.64-7.50(m, 4H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.80(bs, 1H), 9.12(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 520.2(M+H)⁺。

[0375] 实施例 86

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(丙-2-基氨基)乙氧基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 81 所述制备标题化合物,用 2-(4-氨基-2-氯苯氧基)乙基(异丙基)氨基甲酸叔丁基酯替代 4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯。快速柱的移动相是 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(8:2 至 7:3)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.41(d, J=6.5 Hz, 6H), 3.65-3.50(m, 3H), 4.37(t, J=4.8 Hz, 2H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.79(bs, 1H), 8.00(s, 1H), 9.15(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 524.1(M+H)⁺。

[0376] 实施例 87

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(羟甲基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啉-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用(4-氨基苯基)甲醇替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在120℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50(s, 2H), 7.10-7.05(m, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.64-7.53(m, 4H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.81(bs, 2H), 9.13(s, 1H), 10.75(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 419.2(M+H)⁺。

[0377] 实施例 88

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基)甲基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在100℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.33(s, 2H), 6.28(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.07(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.47(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.66-7.51(m, 3H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.87-7.76(m, 4H), 9.13(s, 1H), 10.79(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 469.2(M+H)⁺。

[0378] 实施例 89

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用4-(1H-吡唑-1-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在100℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.55(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.09(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67-7.52(m, 3H), 7.75-7.71(m, 2H), 8.04-7.86(m, 5H), 8.46(d, J=2.5 Hz, 1H), 9.16(s, 1H), 10.91(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 455.2(M+H)⁺。

[0379] 实施例 90

6-(2-氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在加盖管瓶中,将实施例 1E(0.500 g,1.390 mmol)和7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯(0.610 g,2.224 mmol)的混合物在100℃下加热1小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩。将粗品在40 g柱上纯化,使用ISCO Companion 闪速色谱系统,用己烷/乙酸乙酯(4:6至3:7)洗脱,得到目标中间体。将中间体溶于CH₂Cl₂(6 mL)中,并用三氟乙酸(0.857 mL,11.12 mmol)处理。将该反应混合物在35℃下搅拌2小时,浓缩,用HPLC纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.12(m, 2H), 1.27-1.24(m, 2H), 3.37(s, 2H), 4.54(s, 2H), 6.99-6.91(m, 1H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 3H), 7.75-7.66(m, 3H), 7.87(bs, 1H), 9.16(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 470.2(M+H)⁺。

[0380] 实施例 91

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 90(0.100 g,0.143 mmol)、乙酸(0.012 mL,0.215 mmol)、苯并三唑-1-基氧三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐(0.112 g,0.215 mmol)和三乙胺(0.100 mL,0.716 mmol)的

四氢呋喃 (5 mL) 溶液搅拌过夜。将得到的悬浮液用乙酸乙酯稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将悬浮液过滤,浓缩。将残余物用 DMSO/ 甲醇 (1:1) (含有几滴三氟乙酸) 处理。将悬浮液用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,过滤,用水洗涤,用炉烘干,提供标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13-0.91 (m, 4H), 2.12 (s, 1.7H), 2.20 (s, 1.3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 4.89-4.79 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 7.14 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.87-7.57 (m, 7H), 9.18 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 512.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0381] 实施例 92

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100°C 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.27-2.17 (m, 2H), 3.08-2.78 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 458.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0382] 实施例 93

6-(2-氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 1-(2-(二甲基氨基)乙基)二氢吡啶-5-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100°C 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.98 (s, 6H), 3.12-3.02 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 6H), 6.78-6.72 (m, 1H), 7.05 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 5H), 7.88-7.66 (m, 2H), 9.08 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 501.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0383] 实施例 94

6-(2-氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 N^2, N^2 -二甲基-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100°C 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.95 (s, 6H), 3.31-3.11 (m, 2H), 3.61-3.39 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 472.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0384] 实施例 95

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 95A

3-(2-氯-6-氟苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物,用 1-氯-3-氟-2-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯 (反应时间 2 小时)。

[0385] 实施例 95B

2-氯-3-(2-氯-6-氟苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

将实施例 95A (0.960 g, 2.83 mmol) 在 POCl_3 (3.5 mL, 37.5 mmol) 和二异丙基乙胺

(DIEA) (3.5 mL, 20.04 mmol) 中的混合物在 90℃ 下加热 1.5 小时。浓缩该反应混合物之后, 将残余物用冰和 NaHCO₃ 水溶液处理, 并用乙酸乙酯提取。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 在 40 g 二氧化硅柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用己烷 / 乙酸乙酯 (7:3 至 6:4) 洗脱, 提供标题化合物。

[0386] 实施例 95C

4-(2-氯-6-氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3, 4, 7, 9, 9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1C 和 1D 所述制备标题化合物, 在实施例 1C 中, 用实施例 95B 替代实施例 1B。在第二个步骤中, 使用乙酸乙酯研磨来代替快速柱, 将标题化合物纯化。

[0387] 实施例 95D

4-(2-氯-6-氟苯基)-8-甲亚磺酰基-4H-3, 4, 7, 9, 9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物, 用实施例 95C 替代实施例 1D。

[0388] 实施例 95E

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1, 2-a]嘧啶并[5, 4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 95D (0.060 g, 0.159 mmol) 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (0.049 g, 0.254 mmol) 的混合物混合, 并在 100℃ 下加热 0.5 小时。用 HPLC 纯化粗品 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 7.17-6.95 (m, 3H), 7.38 (dd, J=12.8, 4.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97-7.57 (m, 4H), 9.08 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 505.2 (M+H)⁺。

[0389] 实施例 96

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1, 2-a]嘧啶并[5, 4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 95E 所述制备标题化合物, 用 3-甲基-4-(4-甲基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.30-2.09 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.48-3.17 (m, 6H), 3.66-3.56 (m, 2H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.90-7.76 (m, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 533.2 (M+H)⁺。

[0390] 实施例 97

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2, 4, 4-三甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1, 2-a]嘧啶并[5, 4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 95E 所述制备标题化合物, 用 2, 4, 4-三甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 4.64-4.37 (m, 2H), 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.89 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 504.2 (M+H)⁺。

[0391] 实施例 98

6-(2, 6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1, 2-a]嘧啶

并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

实施例 98A

3-(2, 6- 二氟苯基) -7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H) - 二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (0.3 g), 用 1, 3- 二氟异氰酸基苯替代 1- 氯 -2- 异氰酸基苯。MS (ESI⁺) m/z 323.1 (M+H)⁺。

[0392] 实施例 98B

2- 氯 -3-(2, 6- 二氟苯基) -7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -4(3H) - 酮

如实施例 1B 所述制备实施例 98B (0.31 g), 用实施例 98A 替代实施例 1A。MS (ESI⁺) m/z 341.2 (M+H)⁺。

[0393] 实施例 98C

3-(2, 6- 二氟苯基) -2-(2, 2- 二甲氧基乙基氨基) -7-(甲硫基) 嘧啶并 [4, 5-d] 嘧啶 -4(3H) - 酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (0.3 g), 用实施例 98B 替代实施例 1B。MS (ESI⁺) m/z 409.4 (M+H)⁺。

[0394] 实施例 98D

4-(2, 6- 二氟 - 苯基) -8- 甲基硫基 -4H-3, 4, 7, 9, 9b- 五氮杂 - 环戊二烯并 [a] 萘 -5- 酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.47g), 用实施例 98C 替代实施例 1C。MS (ESI⁺) m/z 346.28 (M+H)⁺。

[0395] 实施例 98E

4-(2, 6- 二氟 - 苯基) -8- 甲基亚磺酰基 -4H-3, 4, 7, 9, 9b- 五氮杂 - 环戊二烯并 [a] 萘 -5- 酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.1g), 用实施例 98D 替代实施例 1D。MS (ESI⁺) m/z 361.68 (M+H)⁺。

[0396] 实施例 98F

6-(2, 6- 二氟苯基) -2- {[4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物 (0.015g), 用实施例 98E 替代实施例 1E。使用制备 HPLC 纯化粗品 (在 Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80-3.04 (m, 5 H) 3.07-3.29 (m, 2 H) 3.83 (d, J=13.09 Hz, 4 H) 7.12 (d, J=1.59 Hz, 3 H) 7.40 (t, J=8.33 Hz, 2 H) 7.56-7.83 (m, 4 H) 9.09 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 489.2 (M+H)⁺。

[0397] 实施例 99

6-(2- 氯苯基) -2- {[2-(2- 羟乙基) -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物, 用 2-(7- 氨基 -3, 4- 二氢异喹啉 -2(1H) - 基) 乙醇替代 4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯胺。反应温度设置在 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.75 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.97-2.84 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.81 (t, J=6.0 Hz, 2H),

7.05(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.48-7.13(m, 1H), 7.61-7.48(m, 5H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.88-7.78(m, 1H), 9.13(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 488.3(M+H)⁺。

[0398] 实施例 100

6-(2-氯苯基)-2-[[3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 100A

(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-硝基苯基)甲醇

将(2-氟-5-硝基苯基)甲醇(4.500 g, 26.3 mmol)、二异丙基乙胺(6.89 mL, 39.4 mmol)和1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(4.25 mL, 34.2 mmol)在乙腈(150 mL)中的混合物回流24小时。蒸发溶剂。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液处理,并用乙酸乙酯提取(两次)。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤。从有机层中结晶出标题化合物。

[0399] 实施例 100B

(5-氨基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基)甲醇

在用氮气吹扫的烧瓶中,将乙醇(30 mL)加入到Pd/C(0.040 g, 0.038 mmol)中。将实施例100A(0.400 g, 1.508 mmol)加入到上述混合物中。在H₂氛围下(使用球囊),将该反应搅拌6小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,浓缩,提供标题化合物。

[0400] 实施例 100C

6-(2-氯苯基)-2-[[3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例1F所述制备标题化合物,用实施例100B替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在100℃下0.5小时。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.35-2.17(m, 2H), 3.00(s, 3H), 3.50-3.23(m, 6H), 3.64-3.54(m, 2H), 4.80(bs, 2H), 7.07(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33-7.23(m, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.95-7.87(m, 1H), 8.16(bs, 1H), 9.14(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 531.2(M+H)⁺。

[0401] 实施例 101

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例1F所述制备标题化合物,用4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在100℃下0.5小时。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.39-2.07(m, 4H), 3.18-2.89(m, 3H), 3.59-3.36(m, 4H), 3.86-3.69(m, 1H), 4.18-3.89(m, 1H), 7.12-7.03(m, 3H), 7.64-7.48(m, 3H), 7.74-7.65(m, 3H), 7.95-7.77(m, 1H), 9.09(bs, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 513.3(M+H)⁺。

[0402] 实施例 102

6-(2-氯苯基)-2-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例1F所述制备标题化合物,用4-氨基-2-甲酚替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在100℃下0.5小时。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.24(s, 3H), 6.84-6.76(m, 1H), 7.08(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.48-7.28(m, 2H), 7.62-7.52(m, 4H), 7.79-7.65(m, 1H), 9.09(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 419.3(M+H)⁺。

[0403] 实施例 103

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-甲基苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 102(0.050 g, 0.119 mmol)、PPh₃(在聚合物载体上)(3 mmol/g, 0.213 g)、偶氮二甲酸二叔丁基酯(0.147 g)和 3-(二乙基氨基)丙-1-醇(0.096 mL)在四氢呋喃(2.5 mL)中的混合物搅拌 2 天。用乙酸乙酯稀释该反应混合物,并通过硅藻土过滤。用 HPLC 纯化浓缩物(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.40-1.34(m, 6H), 1.50-1.44(m, 2H), 2.31-2.22(m, 5H), 3.29-3.20(m, 2H), 3.44-3.37(m, 2H), 4.19-4.12(m, 2H), 7.01-6.93(m, 1H), 7.06(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.61-7.49(m, 5H), 7.88-7.62(m, 2H), 9.11(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 532.2(M+H)⁺。

[0404] 实施例 104

6-(2-氯苯基)-2-{{3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

按照实施例 81 所描述的一般方法制备标题化合物,用 4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.39(s, 3H), 3.17-3.15(m, 4H), 3.46-3.36(m, 4H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 1H), 7.62-7.49(m, 4H), 7.92-7.64(m, 3H), 9.12(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 487.2(M+H)⁺。

[0405] 实施例 105

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 105A

1-(2-甲基-4-硝基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷

如实施例 100A 所述制备标题化合物,用 1-氟-2-甲基-4-硝基苯和 1,4-二氮杂环庚烷(多出 0.7 当量)分别替代(2-氟-5-硝基苯基)甲醇和 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷。

[0406] 实施例 105B

4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯胺

如实施例 100B 所述制备标题化合物,用实施例 105B 替代实施例 100A。

[0407] 实施例 105C

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E(0.075 g, 0.208 mmol)、实施例 105B(0.051 g, 0.250 mmol)和 4 滴三氟乙酸(在乙腈(4.5 mL)中)的混合物在 70 °C 加热过夜。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.08-1.99(m, 2H), 2.32(s, 3H), 3.12-3.05(m, 2H), 3.30-3.25(m, 4H), 3.36-3.30(m, 2H), 7.08(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.65-7.52(m, 4H), 7.77-7.69(m, 2H), 8.78(bs, 2H), 9.10(s, 1H), 10.72-10.54(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 501.2(M+H)⁺。

[0408] 实施例 106

6-(2-氯苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~草~~-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 105C 所述制备标题化合物,用 2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-7-胺替代实施例 105B。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.09-2.01(m, 2H), 3.15-3.09(m, 2H), 3.53-3.47(m, 2H), 4.40(s, 2H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.74-7.66(m, 2H), 7.87-7.77(m, 2H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 458.2(M+H)⁺。

[0409] 实施例 107

6-(2-氯苯基)-2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100℃ 下 0.5 小时。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88(d, J=4.5 Hz, 3H), 3.29-2.98(m, 6H), 3.69-3.60(m, 2H), 7.08(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.75-7.52(m, 7H), 7.79(s, 1H), 9.96(bs, 1H), 10.77(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 472.2(M+H)⁺。

[0410] 实施例 108

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100℃ 下 0.5 小时。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.77(s, 3H), 1.86(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.32-3.13(m, 2H), 3.83-3.51(m, 2H), 7.06(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30(t, J=11.8 Hz, 1H), 7.63-7.47(m, 3H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.87-7.73(m, 3H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 486.1(M+H)⁺。

[0411] 实施例 109

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 109A

7'-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯

向实施例 55d(1225 mg, 3.24 mmol) 和间氯过苯甲酸(871 mg, 3.89 mmol) 中加入 15 mL 二氯甲烷。将该反应搅拌 15 分钟,加入 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯(1066 mg, 3.89 mmol)。将该反应在室温下搅拌 25 分钟,用乙酸乙酯稀释,用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。用 Analogix 280(SF 25-80 柱)进行色谱分离,使用 10% 至 60% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟,提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 604.2(M+H)⁺。

[0412] 实施例 109B

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 109A (0.12 g, 0.2 mmol) 的 3 mL 二氯甲烷溶液中加入过量的 TFA。将该反应混合物在室温下搅拌一个小时。浓缩该混合物, 并将粗品高真空干燥, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87-1.27 (m, 4 H) 3.18-3.38 (m, 2 H) 4.34-4.58 (m, 2 H) 6.94 (d, *J*=8.48 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.39-8.01 (m, 6 H) 8.91-9.45 (m, 3 H) 10.88 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 504.2 (M+H)⁺。

[0413] 实施例 110

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 110A

4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.198 g), 加入二异丙基乙胺 (0.103 g, 0.793 mmol), 并用 4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。MS (ESI⁺) *m/z* 621.0 (M+H)⁺。

[0414] 实施例 110B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.015g), 用实施例 110A 替代实施例 109A。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21-2.39 (m, 3 H) 2.96-3.11 (m, *J*=4.76 Hz, 4 H) 3.19-3.35 (m, 4 H) 7.05-7.22 (m, 2 H) 7.53-7.70 (m, 2 H) 7.70-7.86 (m, 4 H) 8.71 (s, 2 H) 9.14 (s, 1 H) 10.79 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 521.2 (M+H)⁺。

[0415] 实施例 111

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 111A

7-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.11 g), 加入二异丙基乙胺 (0.103 g, 0.793 mmol), 并用 7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 60% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。MS (ESI⁺) *m/z* 578.3 (M+H)⁺。

[0416] 实施例 111B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.015g), 用实施例 111A 替代实施例 109A。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.90-3.08 (m, 2 H) 3.32-3.52 (m, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.73 Hz, 1 H) 7.57-7.73 (m, 3 H) 7.73-7.80 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 9.00 (s, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 478.2 (M+H)⁺。

[0417] 实施例 112

6-(2-氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 112A

1-甲基-4-(4-硝基-2-乙烯基苯基)哌嗪

将 1-(2-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (0.900 g, 3.00 mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (0.104 g, 0.090 mmol) 和三丁基(乙烯基)锡 (0.964 mL, 3.30 mmol) 在 1,4-二噁烷 (30 mL) 中的混合物脱气,并在 105°C 加热过夜。冷却后,过滤该悬浮液,浓缩,在 40 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 洗脱,提供标题化合物。

[0418] 实施例 112B

3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

在 50 mL 耐压瓶中,将实施例 112A (0.558 g) (在乙醇 (20 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 中) 加入到 5% Pd-C (湿润) 催化剂中,并在 30 psi 的氢气氛围中、在室温下搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,浓缩,提供标题化合物。

[0419] 实施例 112C

6-(2-氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1F 所述制备标题化合物,用实施例 112B 替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反应温度设置在 100°C 下 0.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.27 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.87-7.63 (m, 4H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 515.3 (M+H)⁺。

[0420] 实施例 113

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(环己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 113A

2-(环己基甲基)-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

将氰基硼氢化钠 (0.600 g, 9.55 mmol) 加入到 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.600 g, 2.91 mmol)、乙酸 (0.210 mL, 3.66 mmol) 和环己基甲醛 (0.4 g, 3.57 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中。将该反应混合物在 35°C 下搅拌 16 小时。用饱和碳酸氢钠溶液中和该反应,并将该混合物减压浓缩。用水稀释残余物,并用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 提取。用盐水洗涤合并的有机层,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化粗品 (3% 乙酸乙酯/石油醚),提供标题化合物。

[0421] 实施例 113B

2-(环己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

将实施例 113A (0.7g, 2.315 mmol) 加入到 Pd/C (10%, 0.1 g, 0.094 mmol)/ 甲醇 (50 mL) 中。将该混合物脱气,并用氢气吹扫。在氢气氛围中,搅拌该反应混合物 5 小时。用硅胶柱色谱纯化粗品 (50:1 CH₂Cl₂/ 甲醇),提供标题化合物。LC-MS: m/e=273 (M+H)⁺。¹H

NMR(400 MHz, CDCl_3), δ 7.08(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.53(dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.33(d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 3.49(br, 2 H), 3.44(s, 2 H), 2.32(s, 2 H), 2.20(d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.84(d, $J=12.8$ Hz, 2 H), 1.66–1.72(m, 3 H), 1.53–1.60(m, 1 H), 1.24(s, 6 H), 1.15–1.28(m, 2 H), 0.83–0.92(m, 2 H)。

[0422] 实施例 113C

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(环己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E(0.065 g, 0.181 mmol)、实施例 113B(0.059 g, 0.217 mmol) 和三氟乙酸(0.028 mL, 0.361 mmol) 在乙腈(3 mL) 中的混合物在 70℃ 下加热 1 小时。浓缩该反应混合物, 用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.36–1.04(m, 3H), 1.54–1.35(m, 8H), 1.87–1.71(m, 5H), 2.12–2.04(m, 1H), 3.26–3.18(m, 3H), 3.73–3.58(m, 1H), 4.60–4.42(m, 2H), 7.06(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62–7.53(m, 4H), 7.78–7.62(m, 3H), 7.88(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 568.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0423] 实施例 114

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.045 g), 加入二异丙基乙胺(0.098 g, 0.53 mmol), 并用 N^2, N^2 -二甲基-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。使用制备 HPLC 进行纯化(在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱(30mm×75mm)上)。使用乙腈(A) 和 0.1% 三氟乙酸/水(B) 的梯度, 流速 50 mL/min(0–0.5 min, 10% A; 0.5–7.0 min 线性梯度, 10–95% A; 7.0–10.0 min, 95% A; 10.0–12.0 min 线性梯度, 95–10% A)。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.85(d, $J=4.41$ Hz, 6 H) 3.00–3.48(m, 4 H) 4.13(dd, $J=14.75$, 7.29 Hz, 1 H) 7.00–7.21(m, 1 H) 7.20–7.43(m, 1 H) 7.45–7.99(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 9.83(s, 1 H) 10.86(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 506.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0424] 实施例 115

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.09 g), 加入二异丙基乙胺(0.103 g, 0.79 mmol), 并用 4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.01(d, $J=6.44$ Hz, 6 H) 2.54–2.66(m, 5 H) 3.12(s, 4 H) 7.63(d, $J=2.03$ Hz, 1 H) 7.65(s, 1 H) 7.74(s, 5 H) 7.76(s, 1 H) 7.83(s, 1 H) 9.09(s, 1 H) 10.70(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 549.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0425] 实施例 116

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物, 加入二异丙基乙胺(0.103 g, 0.79 mmol), 并用

4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺替代7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品与乙酸乙酯一起研磨,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38(dd, J=10.91, 6.94 Hz, 1 H) 1.54-1.95(m, 3 H) 1.97-2.17(m, 2 H) 2.16-2.34(m, 1 H) 2.41(t, J=10.51 Hz, 1 H) 2.66-2.83(m, 1 H) 2.97-3.13(m, 2 H) 3.70(dd, J=44.81, 11.10 Hz, 2 H) 7.02(d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.10(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.43-7.95(m, 6 H) 9.10(s, 1 H) 10.70(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 547.3(M+H)⁺。

[0426] 实施例 117

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 117A

2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物,用 2-乙基丁醛替代环己基甲醛。LC-MS: m/e=261(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.08(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.53(dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.32(d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.48(br, 2 H), 3.44(s, 2 H), 2.33(s, 2 H), 2.24(d, J=7.6 Hz, 2 H), 1.50-1.53(m, 1 H), 1.31-1.44(m, 4 H), 1.25(s, 6 H), 0.87(t, J=7.4 Hz, 6 H)。

[0427] 实施例 117B

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 113C 所述制备标题化合物,用实施例 117A 替代实施例 113B。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.01(t, J=7.4 Hz, 6H), 1.69-1.37(m, 10H), 2.04-1.99(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.68-3.56(m, 1H), 4.67-4.49(m, 2H), 7.05(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.52(m, 4H), 7.77-7.66(m, 2H), 7.87(d, J=1.9 Hz, 1H), 9.16(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 556.3(M+H)⁺。

[0428] 实施例 118

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 55D(75 mg, 0.198 mmol) 和间氯过苯甲酸(51.1 mg, 0.228 mmol) 中加入 2 mL 二氯甲烷。将该反应搅拌 15 分钟,并浓缩。将粗品溶于 2 mL 乙腈中,而后加入 4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯胺(50.0 mg, 0.228 mmol) 和三氟乙酸(45 mg, 0.4 mmol)。将该反应加热至 50℃,保持 1.5 小时,然后冷却至室温过夜。用乙酸乙酯稀释该反应,用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将粗品溶于甲醇中,并用 2M HCl/二乙醚处理。搅拌该混合物,直到开始形成固体为止,然后用醚稀释。搅拌该混合物 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.84(s, 3 H) 3.05(s, 2 H) 3.22-3.52(m, 6 H) 3.59-3.75(m, 4 H) 7.12(d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.34(d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.47-8.12(m, 6 H) 9.17(s, 1 H) 10.86(s, 1 H) 11.61(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 549.3(M+H)⁺。

[0429] 实施例 119

6-(2,6-二氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 55D(70.0 mg, 0.185 mmol) 和间氯过苯甲酸 (47.7 mg, 0.213 mmol) 中加入 CH_2Cl_2 (2 mL)。将该反应搅拌 15 分钟。蒸发溶剂。将残余物溶于乙腈 (2.000 mL) 中, 用 1-(2-(二甲基氨基)乙基)二氢吡啶-5-胺 (43.7 mg, 0.213 mmol) 处理, 而后用三氟乙酸 (0.029 mL, 0.370 mmol) 处理。将该混合物在 60℃ 下加热 2 小时。蒸发掉绝大部分溶剂。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.98(d, $J=5.7$ Hz, 6H), 3.14-3.02(m, 2H), 3.72-3.37(m, 6H), 6.81-6.70(m, 1H), 7.06(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.44(m, 3H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.89-7.74(m, 1H), 9.09(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 535.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0430] 实施例 120

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 119 所述制备标题化合物, 用实施例 112B 替代 1-(2-(二甲基氨基)乙基)二氢吡啶-5-胺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35-1.22(m, 3H), 2.86-2.69(m, 2H), 3.00(s, 3H), 3.38-3.10(m, 6H), 3.64-3.56(m, 2H), 7.08(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.27-7.12(m, 1H), 7.57(dd, $J=9.1, 7.0$ Hz, 1H), 7.94-7.63(m, 5H), 9.15(bs, 1H)。MS(ESI^+) m/z 549.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0431] 实施例 121

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-(羟甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 119 所述制备标题化合物, 用实施例 100B 替代 1-(2-(二甲基氨基)乙基)二氢吡啶-5-胺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.26-2.10(m, 2H), 3.01(s, 3H), 3.26-3.19(m, 2H), 3.68-3.33(m, 6H), 4.80-4.77(m, 2H), 7.08(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.58(dd, $J=9.1, 7.0$ Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 3H), 7.94(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.20(bs, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 565.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0432] 实施例 122

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.068 g), 用 6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品溶于少量的二氯甲烷中, 并用 TFA 处理 1 小时。除去溶剂, 并将化合物吸收在少量的甲醇中, 用过量的 2N HCl/二乙醚处理 1 小时。将该悬浮液用 50 mL 二乙醚稀释, 并过滤固体, 干燥。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.98-3.16(m, 2H) 3.28-3.48(m, 2H) 4.18-4.31(m, 2H) 7.13(d, $J=1.70$ Hz, 1H) 7.20-7.32(m, 1H) 7.54-7.87(m, 6H) 9.18(s, 1H) 9.25(s, 3H) 10.88(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 478.29($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0433] 实施例 123

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 123A

4-(2,6-二氯-4-氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

按照实施例 1A 至实施例 1D 所描述的一般方法制备标题化合物,在实施例 1A 中,用 1,3-二氯-5-氟-2-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯,并减少反应时间(2 小时)。用普通技术修改反应物后处理和纯化方法。实施例 1A 的改变:在后处理期间,将水层酸化,并沉淀出产物。实施例 1B 的改变:在二氧化硅柱上纯化目标产物,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用 CH₂Cl₂/己烷(90:10 至 95:5)洗脱。实施例 1D 的改变:与乙酸乙酯一起研磨,分离目标产物,而后用 NaHCO₃ 水溶液洗涤。

[0434] 实施例 123B

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 123A(60.0 mg,0.151 mmol)和间氯过苯甲酸(40.7 mg,0.182 mmol)中加入 1,2-二氯乙烷(2 mL)。将该反应混合物搅拌 15 分钟。用 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(34.8 mg,0.182 mmol)和三氟乙酸(0.023 mL,0.303 mmol)处理该混合物,并加热到 60℃,保持 1.5 小时。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.98(s, 3H), 3.15-3.02(m, 2H), 3.40-3.21(m, 2H), 3.63(d, J=11.2 Hz, 2H), 3.86(d, J=12.5 Hz, 2H), 7.12-7.05(m, 3H), 7.57(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.90-7.67(m, 3H), 9.11(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 539.2(M+H)⁺。

[0435] 实施例 124

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用 3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.28-2.14(m, 2H), 2.45-2.37(m, 2H), 2.65(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.25-3.17(m, 2H), 3.74-3.32(m, 4H), 7.09(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21(bs, 1H), 7.99-7.50(m, 5H), 9.14(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 567.2(M+H)⁺。

[0436] 实施例 125

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.48-1.08(m, 4H), 3.09(s, 3H), 3.35-3.22(m, 1H), 3.67(d, J=12.6 Hz, 1H), 4.76-4.52(m, 2H), 6.96(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.76-7.62(m, 2H), 7.89(d, J=1.7 Hz, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 536.1(M+H)⁺。

[0437] 实施例 126

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用 N²,N²-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺替

代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.96(s, 6H), 3.26-3.16(m, 2H), 3.56-3.41(m, 2H), 4.22-4.13(m, 1H), 7.09(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.68-7.50(m, 3H), 7.90-7.78(m, 2H), 9.15(s, 1H)。

[0438] 实施例 127

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 55D(75 mg, 0.198 mmol) 和间氯过苯甲酸(53.3 mg, 0.238 mmol) 中加入 2 mL 二氯甲烷。将该反应搅拌 15 分钟,在此期间加入 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺(48.9 mg, 0.238 mmol),而后加入三氟乙酸(0.031 mL, 0.397 mmol)。将该混合物在 50℃ 下搅拌 1 小时,在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该混合物,用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将粗品溶于甲醇中,并用 2N HCl/二乙醚处理 1 小时。将该混合物用二乙醚稀释,并过滤。将固体与 1:1 DMSO/甲醇溶液一起研磨,用乙酸乙酯稀释,过滤,高真空干燥,提供标题化合物。¹H NMR(501 MHz, DMSO-d₆) δ 2.53(s, 2 H) 2.78(s, 2 H) 3.15(s, 3 H) 3.19-3.50(m, 4 H) 3.91(s, 2 H) 7.09(d, J=1.18 Hz, 1 H) 7.47(d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.55-7.64(m, 1 H) 7.66-7.74(m, 2 H) 7.80(d, J=1.66 Hz, 1 H) 7.86(d, J=8.06 Hz, 2 H) 9.16(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 534.9(M+H)⁺。

[0439] 实施例 128

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-3-氟苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.09 g),用 4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-氟苯胺替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将最终化合物溶于 2 mL 甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理 1 小时。过滤固体物质,高真空干燥,提供标题化合物的 HCl 盐。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.41(m, 6 H) 2.63-2.90(m, 2 H) 3.35-3.55(m, 4 H) 7.06-7.30(m, 2 H) 7.51-7.85(m, 6 H) 8.71(s, 1 H) 9.18(s, 1 H) 9.32(s, 1 H) 10.91(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 552.5.0(M+H)⁺。

[0440] 实施例 129

6-(2,6-二氯苯基)-2-([3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 129A

4-(4-{{6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基}-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.039 g),用 4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品反应混合物与乙酸乙酯一起研磨,提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 642.93(M+H)⁺。

[0441] 实施例 129B

6-(2,6-二氯苯基)-2-([3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.03g), 用实施例 129A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 而后过滤固体, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21(d, 4 H) 3.29(d, 4 H) 7.15(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.49-7.72(m, 3 H) 7.71-7.90(m, 3 H) 8.77(s, 2 H) 9.24(s, 1 H) 11.06(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 543.2(M+H)⁺。

[0442] 实施例 130

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(环丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 130A

2-(环丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物, 用环丙基甲醛替代环己基甲醛。LC-MS: m/e=231(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.09(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.54(dd, J=8.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.35(d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.55(br, 2 H), 3.49(s, 2 H), 2.46(s, 2 H), 2.35(d, J=2.4 Hz, 2 H), 1.26(s, 6 H), 0.88-1.00(m, 1 H), 0.51-0.56(m, 2 H), 0.15-0.18(m, 2 H)。

[0443] 实施例 130B

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(环丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E(65.0 mg, 0.181 mmol)、实施例 130A(49.9 mg, 0.217 mmol) 和 2,2,2-三氟乙酸(0.028 mL, 0.361 mmol) 在乙腈(2 mL) 中的混合物在 60°C 下加热 1.5 小时。浓缩该混合物, 并将剩余溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水和水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 0.54(d, J=4.2 Hz, 2H), 0.86(s, 2H), 1.34-1.23(m, 1H), 1.49(s, 3H), 1.53(s, 3H), 3.44-3.11(m, 2H), 3.76-3.66(m, 1H), 4.68-4.44(m, 2H), 7.06(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.63-7.44(m, 4H), 7.82-7.63(m, 3H), 7.88(s, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 526.2(M+H)⁺。

[0444] 实施例 131

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 131A

4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物, 在实施例 113A 中, 用 2-(吡啶-3-基)乙醛替代环己基甲醛(T=10°C)。LC-MS: m/e=268(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.53(s, 1 H), 8.45(dd, J=4.6 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 7.69(d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.20(m, 1 H), 7.02(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.48(dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.22(d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.56(s, 2 H), 3.46(s, 2 H), 2.31(s, 2 H), 1.16(s, 6 H)。

[0445] 实施例 131B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]

氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 131A 替代实施例 130A。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.43(s, 6H), 3.36-3.35(m, 2H), 4.45(s, 2H), 4.61(s, 2H), 7.07(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.62-7.47(m, 4H), 7.97-7.64(m, 5H), 8.33-8.26(m, 1H), 8.81-8.76(m, 1H), 8.88(bs, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 563.1(M+H)⁺。

[0446] 实施例 132

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 132A

4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物,用噻吩-3-甲醛替代环己基甲醛。LC-MS: m/e=273(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.28(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.54(dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.31(d, J=2.4 Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.50(br, 2H), 2.37(s, 2H), 1.23(s, 6H)。

[0447] 实施例 132B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 132A 替代实施例 130A。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.44(s, 6H), 3.48-3.30(m, 2H), 4.62-4.39(m, 4H), 7.06(s, 1H), 7.34(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63-7.51(m, 4H), 7.87-7.63(m, 6H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 568.2(M+H)⁺。

[0448] 实施例 133

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺替代实施例 130A。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.75(s, 3H), 1.85(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.36-3.17(m, 2H), 3.78-3.58(m, 2H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.46(m, 4H), 7.88-7.66(m, 4H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 486.2(M+H)⁺。

[0449] 实施例 134

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯烷-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 134A

2-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.012 g),用 2-(4-氨基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。MS(ESI⁺)m/z 591.93(M+H)⁺。

[0450] 实施例 134B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.01g), 用实施例 134A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 得到标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88-2.21(m, 3 H) 2.23-2.46(m, 1 H) 3.18-3.43(m, 2 H) 4.55(s, 1 H) 7.14(d, J=1.98 Hz, 2 H) 7.42-7.71(m, 3 H) 7.70-7.82(m, 2 H) 7.90(s, 2 H) 8.56-9.09(m, 1 H) 9.20(s, 1 H) 9.93(s, 1 H) 10.98(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 429.2(M+H)⁺。

[0451] 实施例 135

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(哌啶-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 135A

2-(4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.012 g), 用 2-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。MS(ESI⁺)m/z 605.98(M+H)⁺。

[0452] 实施例 135B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(哌啶-2-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.095g), 用实施例 135A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90(d, J=15.47 Hz, 6 H) 2.95-3.19(m, 1 H) 3.24-3.45(m, J=7.01 Hz, 1 H) 4.22(s, 1 H) 7.14(d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.50-7.70(m, 3 H) 7.71-7.81(m, 2 H) 7.90(d, J=7.93 Hz, 3 H) 8.98(s, 2 H) 9.20(s, 1 H) 10.97(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 506.2(M+H)⁺。

[0453] 实施例 136

2-[[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 127 所述制备标题化合物 (0.075 g), 用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23(d, 4 H) 2.97(d, 4 H) 7.13(d, J=1.36 Hz, 1 H) 7.24(d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.56-7.69(m, 1 H) 7.71-7.83(m, 3 H) 7.88(d, J=2.37 Hz, 1 H) 9.04-9.27(m, 1 H) 10.66-11.05(m, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 555.2(M+H)⁺。

[0454] 实施例 137

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 127 所述制备标题化合物 (0.065 g), 用 4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题

化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-1.10(m, 6 H) 2.59(s, 4 H) 2.65-2.77(m, 1 H) 2.97(s, 4 H) 3.71-3.93(m, 3 H) 6.95(s, 1 H) 7.11(d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.37(s, 1 H) 7.47-7.56(m, 1 H) 7.57-7.69(m, 1 H) 7.72-7.84(m, 3 H) 9.13(s, 1 H) 10.74(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 642.93(M+H)⁺。

[0455] 实施例 138

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用 1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.09-1.92(m, 2H), 2.31-2.19(m, 2H), 3.68-3.58(m, 2H), 3.91-3.82(m, 2H), 4.15-4.07(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 3H), 7.73-7.66(m, 3H), 7.92(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.10-8.04(m, 2H), 9.22(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 488.3(M+H)⁺。

[0456] 实施例 139

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 95D 和 N²,N²-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺分别替代实施例 1E 和实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.96(s, 6H), 3.30-3.16(m, 2H), 3.55-3.41(m, 2H), 4.21-4.14(m, 1H), 7.07(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43-7.29(m, 2H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.87-7.81(m, 2H), 9.14(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 490.2(M+H)⁺。

[0457] 实施例 140

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 95D 和 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺分别替代实施例 1E 和实施例 130A。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.13-1.04(m, 1H), 1.27-1.13(m, 2H), 1.52-1.44(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.32-3.23(m, 1), 3.70-3.62(m, 1H), 4.78-4.49(m, 2H), 6.99-6.92(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43-7.35(m, 1H), 7.54(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78-7.58(m, 3H), 7.88(s, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 502.2(M+H)⁺。

[0458] 实施例 141

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 95D 和实施例 105B 分别替代实施例 1E 和实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.16(dt, J=11.5, 5.9 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 3.18(dt, J=7.3, 3.7 Hz, 2H), 3.40(s, 4H), 3.52-3.43(m, 2H), 7.07(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20(bs, 1H), 7.38(td, J=8.9, 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.47(m, 4H), 7.89-7.68(m, 1H), 9.12(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 519.2(M+H)⁺。

[0459] 实施例 142

2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨

基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 142A

3-异丙基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (0.4g), 用异氰酸异丙酯(2-isocyanatopropane)替代 1-氯-2-异氰酸基苯。MS(ESI⁺)m/z 253.0 (M+H)⁺。

[0460] 实施例 142B

2-氯-3-异丙基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (0.4 g), 用实施例 142A 替代实施例 1A。MS(ESI⁺)m/z 271.06 (M+H)⁺。

[0461] 实施例 142C

2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-3-异丙基-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (0.45 g), 用实施例 142B 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/z 340.3 (M+H)⁺。

[0462] 实施例 142D

2-(甲基硫基)-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.35g), 用实施例 142C 替代实施例 1C。MS(ESI⁺)m/z 276.14 (M+H)⁺。

[0463] 实施例 142E

2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 127 所述制备标题化合物 (0.085 g), 用实施例 142D 替代实施例 55D, 用 2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.72-1.01(m, 4 H) 1.40-1.66(m, 6 H) 2.25-2.40(m, 3 H) 2.42-2.47(m, 2 H) 3.53-3.71(m, 2 H) 5.24-5.45(m, 1 H) 6.74(d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.20(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.46(s, 1 H) 7.55(s, 1 H) 7.69(d, J=1.59 Hz, 1 H) 9.04(s, 1 H) 10.48(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 416.2 (M+H)⁺。

[0464] 实施例 143

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.03 g), 用 4-(4-氨基苯基)哌嗪-2-酮替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36-3.49(m, 2 H) 3.63-3.80(m, 2 H) 6.85-7.32(m, 3 H) 7.45-7.96(m, 6 H) 8.05(s, 1 H) 9.11(s, 1 H) 10.74(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 521.0 (M+H)⁺。

[0465] 实施例 144

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 144A

2- 异丙基 -4, 4- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物, 用丙酮替代环己基甲醛。LC-MS: $m/e=219(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.07(d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.53(dd, $J=8.4$ Hz, 2.8 Hz, 1 H), 6.34(d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.59(s, 2 H), 3.48(br, 2 H), 2.82-2.88(m, 1 H), 2.39(s, 2 H), 1.23(s, 6 H), 1.08(d, $J=6.4$ Hz, 6 H)。

[0466] 实施例 144B

6-(2- 氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(丙 -2- 基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用实施例 144A 替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.51-1.48(m, 12H), 3.33-3.20(m, 1H), 3.55-3.52(m, 1H), 3.76(dt, $J=13.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.45-4.41(m, 1H), 4.65-4.61(m, 1H), 7.06(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63-7.45(m, 4H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.77(bs, 2H), 7.89-7.88(m, 1H), 9.16(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 514.2($M+H$) $^+$ 。

[0467] 实施例 145

6-(2- 氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(4, 4, 4- 三氟丁基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 145A

4, 4- 二甲基 -2-(4, 4, 4- 三氟丁基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 胺

如实施例 113A 和实施例 113B 所述制备标题化合物, 用 4, 4, 4- 三氟丁醛替代环己基甲醛。LC-MS: $m/e=287(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.09(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.54(dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.33(d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 3.51(br, 2 H), 3.47(s, 2 H), 2.48(t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.36(s, 2 H), 2.19-2.25(m, 2 H), 1.77-1.81(m, 2 H), 1.25(s, 6 H)。

[0468] 实施例 145B

6-(2- 氯苯基)-2-{[4, 4- 二甲基 -2-(4, 4, 4- 三氟丁基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用实施例 145A 替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.50(s, 6H), 2.18(bs, 2H), 2.47-2.31(m, 2H), 3.63-3.37(m, 4H), 4.55(bs, 2H), 7.05(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 4H), 7.77-7.66(m, 3H), 7.88(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 582.3($M+H$) $^+$ 。

[0469] 实施例 146

6-(2- 氯苯基)-2-[(1, 1, 2- 三甲基 -2, 3- 二氢 -1H- 异吲哚 -5- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用 1, 1, 2- 三甲基异二氢吲哚 -5- 胺替代实施例 130A。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.55(s, 3H), 1.83(s, 3H), 3.03(s, 3H), 4.66-4.57(m, 1H), 4.91-4.77(m, 1H), 7.07(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.45-7.43(m, 1H), 7.63-7.52(m, 3H), 7.73-7.64(m, 1H), 7.79(bs, 1H), 7.89(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 9.19(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 472.2($M+H$) $^+$ 。

[0470] 实施例 147

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用 1,1,2,3,3-五甲基异二氢吲哚-5-胺替代实施例 130A。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.72-1.65(m, 6H), 1.91-1.74(m, 6H), 2.99(s, 3H), 7.08(d, J =1.9 Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.62-7.51(m, 3H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.92-7.80(m, 3H), 9.21(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 500.2(M+H)⁺。

[0471] 实施例 148

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 127 所述制备标题化合物(0.105 g),用 3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。将粗品溶于二氯甲烷和等量的三氟乙酸中。搅拌一小时之后,浓缩该混合物。将粗品溶于甲醇中,并用过量的 2N HCl/二乙醚处理。进一步用醚稀释该混合物,搅拌,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77-2.89(m, 3 H) 2.91-3.09(m, 2 H) 3.11-3.32(m, 2 H) 3.43-3.55(m, 4 H) 3.80-3.90(m, 3 H) 6.97-7.07(m, J =2.71 Hz, 1 H) 7.12(d, J =2.03 Hz, 1 H) 7.37-7.49(m, J =2.03 Hz, 1 H) 7.55(s, 1 H) 7.58-7.70(m, 1 H) 7.71-7.84(m, 3 H) 9.15(s, 1 H) 10.30(s, 1 H) 10.79(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 551.2. . (M+H)⁺。

[0472] 实施例 149

6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-3-氟苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 127 所述制备标题化合物(0.079 g),用 4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)-3-氟苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。将粗品溶于二氯甲烷和等量的三氟乙酸中。将该混合物搅拌 1 小时,并浓缩。将粗品溶于甲醇中,并用过量的 2N HCl/二乙醚处理。进一步用醚稀释该混合物,搅拌,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24(d, 6 H) 2.14(d, 2 H) 3.16(d, 6 H) 4.16(d, 2 H) 7.13(d, J =1.59 Hz, 1 H) 7.26(t, J =8.93 Hz, 1 H) 7.55-7.70(m, 2 H) 7.70-7.88(m, 4 H) 9.18(s, 1 H) 9.78(s, 1 H) 10.89(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 570.3(M+H)⁺。

[0473] 实施例 150

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 55D(75 mg,0.198 mmol)和间氯过苯甲酸(53.3 mg,0.238 mmol)中加入 2 mL 二氯甲烷。将该反应搅拌 15 分钟,加入 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(45 mg,0.238 mmol),而后加入三氟乙酸(0.031 mL,0.397 mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,用乙酸乙酯稀释,用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。使用制备 HPLC 纯化粗品(在 Phenomenex Luna C8(2)5 μ m 100Å AXIA 柱(30mm×75mm)上)。使用乙腈(A)和 0.1% 三氟乙酸/水(B)的梯度,流速 50 mL/min(0-0.5 min,10% A;0.5-7.0 min 线性梯度,10-95% A;7.0-10.0 min,95% A;10.0-12.0 min 线性梯度,95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理,搅拌,直到开始形成固体为止。用醚稀

释该混合物,搅拌 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60(d, 3 H)1.76(d, 3 H)2.83(d, 3 H)3.05(d, 1 H)3.32(d, 1 H)3.55(d, 2 H)7.14(d, *J*=1.59 Hz, 1 H)7.51(d, *J*=8.73 Hz, 1 H)7.57-7.91(m, 6 H)9.19(s, 1 H)10.61-11.08(m, 2 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 520.2(M+H)⁺。

[0474] 实施例 151

2-({4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基}氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.11 g),用(1S,4S)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品溶于 1:1 二氯甲烷/TFA 中 1 小时,使用制备 HPLC 纯化(在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱(30mm×75mm)上)。使用乙腈(A)和 0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流速 50 mL/min(0-0.5 min,10% A;0.5-7.0 min 线性梯度,10-95% A;7.0-10.0 min,95% A;10.0-12.0 min 线性梯度,95-10% A)。将得到的 TFA 盐溶于甲醇中,并用 2N HCl/二乙醚处理 20 分钟。将沉淀用二乙醚稀释,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-2.23(m, 2 H)3.16-3.38(m, 2 H)3.49-3.73(m, 2 H)4.29-4.70(m, 2 H)6.61-6.83(m, 2 H)7.11(s, 1 H)7.43-7.58(m, 1 H)7.58-7.68(m, 1 H)7.68-7.84(m, 4 H)8.71(s, 1 H)9.09(s, 1 H)9.28(s, 1 H)10.69(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 519(M+H)⁺。

[0475] 实施例 152

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.095 g),用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨,溶于甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理,搅拌,直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物,搅拌 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.38(m, 3 H)1.42-1.47(m, 3 H)2.95-3.03(m, 3 H)3.13-3.34(m, 2 H)4.28-4.58(m, 2 H)7.07-7.19(m, 1 H)7.49-7.91(m, 7 H)9.18(s, 1 H)10.03(s, 1 H)10.92(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 520.2(M+H)⁺。

[0476] 实施例 153

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.08 g),用 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯胺替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱纯化,使用 10%至 70%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.21(m, 4 H)3.33-3.40(m, 4 H)6.94-7.20(m, 3 H)7.48-7.96(m, 6 H)9.04-9.18(m, 1 H)10.60-10.83(m, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 542.3(M+H)⁺。

[0477] 实施例 154

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3,3-二氟哌啶-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧

啉并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用 4-(3, 3- 二氟哌啶 -1- 基) 苯胺替代 7'- 氨基 -1' H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-2' (3' H)- 甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱纯化, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-1.92(m, 2 H) 1.93-2.16(m, 2 H) 3.22(d, J=4.75 Hz, 2 H) 3.43(q, J=12.09 Hz, 2 H) 6.94-7.22(m, 3 H) 7.49-7.98(m, 6 H) 9.11(s, 1 H) 10.73(s, 1 H) MS(ESI⁺)m/z 542.3(M+H)⁺。

[0478] 实施例 155

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-({3- 氟 -4-[4-(丙 -2- 基) 哌嗪 -1- 基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.06 g), 用 3- 氟 -4-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 苯胺替代 7'- 氨基 -1' H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-2' (3' H)- 甲酸叔丁基酯。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 过滤, 高真空干燥, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00(t, J=7.34 Hz, 6 H) 2.55-2.64(m, 4 H) 2.65-2.75(m, 1 H) 3.00(s, 4 H) 6.93-7.29(m, 2 H) 7.52-7.96(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.87(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 567.2(M+H)⁺。

[0479] 实施例 156

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{{4-(哌嗪 -1- 基)-3-(三氟甲基) 苯基} 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 156A

4-[4-{{6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基} 氨基}-2-(三氟甲基) 苯基] 哌嗪 -1- 甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用 4-(4- 氨基 -2-(三氟甲基) 苯基) 哌嗪 -1- 甲酸叔丁基酯替代 7'- 氨基 -1' H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-2' (3' H)- 甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 675.1(M+H)⁺。

[0480] 实施例 156B

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{{4-(哌嗪 -1- 基)-3-(三氟甲基) 苯基} 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.08g), 用实施例 156A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/ 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09(d, J=4.41 Hz, 4 H) 3.15-3.28(m, 4 H) 7.16(d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.52-7.72(m, 2 H) 7.70-7.88(m, 3 H) 8.17(s, 2 H) 8.97(s, 2 H) 9.22(s, 1 H) 11.11(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 575.2(M+H)⁺。

[0481] 实施例 157

6-(2- 氯苯基)-2-{{4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-3-(丙 -2- 基) 苯基} 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 157A

1- 甲基 -4-(4- 硝基 -2-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基) 哌嗪

将 1-(2- 溴 -4- 硝基苯基) -4- 甲基哌嗪 (0.810 g, 2.70 mmol)、四 (三苯基膦) 钯 (0)

(0.094 g, 0.081 mmol) 和三丁基 (丙-1-烯-2-基) 锡烷 (0.983 g, 2.97 mmol) 在 1,4-二噁烷 (30 mL) 中的混合物脱气, 并在 105°C 加热过夜。冷却后, 过滤该悬浮液, 浓缩, 在 40 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用甲醇 / 乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 洗脱, 提供标题化合物。

[0482] 实施例 157B

3-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺

在 50 mL 耐压瓶中, 将 Ra-Ni 水浆 (10 mg) 和四氢呋喃 (10 mL) / 三氟乙醇 (10 mL) 加入到实施例 157A (20 mg, 0.077 mmol) 中。在 30 psi 的氢气氛围中, 在室温下, 搅拌该混合物 16 小时。过滤该反应混合物, 浓缩, 提供标题化合物。

[0483] 实施例 157C

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用实施例 157B 替代实施例 130A。在 HPLC 纯化之前不用进行水溶液处理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.29 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.24-3.07 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 3H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.82 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 529.3 (M+H)⁺。

[0484] 实施例 158

2-{{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基) 苯基] 氨基}-6-(2-氯-6-氟苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物, 用实施例 95C 和 1-(4-(4-氨基苯基) 哌嗪-1-基) 乙酮分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.18 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.87-3.74 (m, 4H), 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.63 (td, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 533.3 (M+H)⁺。

[0485] 实施例 159

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物, 用实施例 95C 和 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21-4.09 (m, 2H), 5.25-5.23 (m, 2H), 7.08 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.99 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J=5.0 Hz, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 490.3 (M+H)⁺。

[0486] 实施例 160

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

实施例 160A

7'-{[6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯

将实施例 123A(600.0 mg, 1.514 mmol) 和间氯过苯甲酸(407 mg, 1.817 mmol) 在 CH_2Cl_2 (14 mL) 中的混合物搅拌 20 分钟。将 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯(499 mg, 1.817 mmol) 加入到该反应混合物中。25 分钟之后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 在 40 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用己烷/乙酸乙酯(6:4 至 4:6) 洗脱, 提供标题化合物。

[0487] 实施例 160B

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 160A(0.855 g, 1.374 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸(1.058 mL, 13.74 mmol)。将该反应混合物搅拌 7 小时, 浓缩。将残余物溶于 5 mL 甲醇中, 用 2M HCl/二乙醚慢慢地处理, 直到开始形成沉淀为止。加入二乙醚, 并将该悬浮液搅拌 15 分钟, 过滤, 用醚洗涤, 用炉烘干, 提供标题化合物的 HCl 盐。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.11(s, 4H), 3.27(dd, $J=4.4, 2.2$ Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 6.93(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.82-7.63(m, 2H), 7.91-7.84(m, 2H), 9.17(s, 1H), 9.37(bs, 1H), 10.90(bs, 1H)。MS(ESI+) m/z 522.3(M+H) $^+$ 。

[0488] 实施例 161

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 161A

2-乙基-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

将溴乙烷(0.75 g, 6.88 mmol) 加入到 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.4 g, 6.79 mmol) 和 K_2CO_3 (2 g, 14.47 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺(80 mL) 溶液中。将该混合物在 50°C 下搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 得到残余物, 将其用硅胶柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/庚烷洗脱, 提供标题化合物。

[0489] 实施例 161B

2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113B 所述制备标题化合物, 用实施例 161A 替代实施例 113A。LC-MS: $m/e=205$ (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.08(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.53(dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.33(d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.48(s, 4 H), 2.49(q, $J=6.8$ Hz, 14.0 Hz, 2 H), 2.36(s, 2 H), 1.25(s, 6 H), 1.14(t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

[0490] 实施例 161C

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用实施例 161B 替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.53-1.45(m, 9H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.43(q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.65-3.56(m, 1H), 4.63-4.39(m, 2H), 7.06(d, $J=1.9$ Hz,

1H), 7.62–7.53(m, 4H), 7.80–7.62(m, 3H), 7.88(d, J=1.9 Hz, 1H), 9.16(s, 1H)。
MS(ESI⁺)m/z 500.2(M+H)⁺。

[0491] 实施例 162

6-(2-氯苯基)-2-([4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 162A

4,4-二甲基-7-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

将三氯甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (1.8 g, 6.40 mmol) 加入到 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.8 g, 3.88 mmol) 和碳酸氢钠 (0.66 g, 7.86 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时。浓缩该混合物, 并将 CH₂Cl₂ (70 mL) 和水 (70 mL) 加入到残余物中。分离之后, 用 CH₂Cl₂ 再次提取水层。用饱和 NaCl 水溶液 (1 x 150 mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物。

[0492] 实施例 162B

4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 113B 所述制备标题化合物, 用实施例 161A 替代实施例 113A。LC-MS: m/e=259(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ 7.09(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.50(dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.30(d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.75(s, 2 H), 3.51(br, 2 H), 3.10(q, J=9.6 Hz, 2 H), 2.62(s, 2 H), 1.26(s, 6 H)。

[0493] 实施例 162C

6-(2-氯苯基)-2-([4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用实施例 162B 替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.33(s, 6H), 2.72(s, 2H), 3.29–3.22(m, 2H), 3.89(s, 2H), 7.06(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44–7.38(m, 2H), 7.64–7.48(m, 4H), 7.72–7.64(m, 1H), 7.83(s, 1H), 9.19(d, J=43.2 Hz, 1H)。
MS(ESI⁺)m/z 554.3(M+H)⁺。

[0494] 实施例 163

6-(2-氯苯基)-2-([2-[4-(1H-咪唑-1-基)苄基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 163A

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

如实施例 113A 所述制备标题化合物, 用 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛替代环己基甲醛。

[0495] 实施例 163B

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

向实施例 163A (1.45 g, 4.00 mmol) 的 95% 乙醇 (20 mL) 溶液中加入锌 (2 g, 30.6 mmol) 和乙酸 (4 mL, 69.9 mmol)。将该反应混合物在 50℃ 搅拌 4 小时。将饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 和 CH₂Cl₂ (200 mL) 加入到该反应混合物中, 并过滤该悬浮液。用 CH₂Cl₂ (200 mL) 提取水层。将合并的有机层用饱和 NaCl (1 x 300 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。使用 Chemflash 系统纯化粗品, 使用 120 g C18 柱, 用 40–80% 甲醇 / 水 (0.8 g (NH₄)₂CO₃,

在 1L 水中)洗脱,提供标题化合物。LC-MS: $m/e=333(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ 8.25(s, 1 H), 7.73(s, 1 H), 7.62(d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.49(d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.11(s, 1 H), 6.97(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.41(dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.16(d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 4.76(s, 2 H), 3.62(s, 2 H), 3.43(s, 2 H), 2.31(s, 2 H), 1.15(s, 6 H)。

[0496] 实施例 163C

6-(2-氯苯基)-2-({2-[4-(1H-咪唑-1-基)苄基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 163B 替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.45(s, 6H), 3.42(s, 2H), 4.56(bs, 2H), 4.69(s, 2H), 7.06(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62-7.51(m, 4H), 7.81-7.66(m, 4H), 7.94-7.85(m, 5H), 8.13(t, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.18(s, 1H), 9.48(t, $J=1.4$ Hz, 1H)。MS(ESI^+) m/z 628.3($M+H$) $^+$ 。

[0497] 实施例 164

2-({2-[(1-苄基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 164A

2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

如实施例 113A 所述制备标题化合物,用 1-苄基哌啶-4-甲醛替代环己基甲醛。

[0498] 实施例 164B

2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 163B 所述制备标题化合物,用实施例 164A 替代实施例 163A。LC-MS: $m/e=364(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.22-7.32(m, 5 H), 7.07(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.53(dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.32(d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.48-3.51(m, 4 H), 3.44(s, 2 H), 2.88(d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 2.32(s, 2 H), 2.26(d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.96(t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.78(d, $J=12.4$ Hz, 2 H), 1.52-1.62(m, 1 H), 1.26-1.32(m, 2 H), 1.23(s, 6 H)。

[0499] 实施例 164C

2-({2-[(1-苄基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 164B 替代实施例 130A。在 HPLC 纯化之前不用进行水溶液处理。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.50(s, 6H), 1.69(dd, $J=24.1, 12.1$ Hz, 2H), 2.10(d, $J=14.1$ Hz, 2H), 2.41(bs, 1H), 3.10(t, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.38-3.31(m, 2H), 3.60-3.47(m, 4H), 4.35(s, 2H), 4.55(s, 2H), 7.06(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.63-7.39(m, 9H), 7.81-7.64(m, 3H), 7.88(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.17(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 659.2($M+H$) $^+$ 。

[0500] 实施例 165

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 160B (0.080 g, 0.134 mmol)、乙酸 (0.012 mL, 0.202 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐 (0.105 g, 0.202 mmol) 和三乙胺 (0.094 mL, 0.672 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 在 4 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用己烷/乙酸乙酯 (1:9) 至 100% 乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10–0.98 (m, 4H), 2.17 (s, 1.7H), 2.23 (s, 1.3H), 3.63 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.90 (bs, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63–7.45 (m, 4H), 7.86 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 564.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0501] 实施例 166

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.02 g), 用 1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。从粗品反应混合物与二氯甲烷/乙酸乙酯一起研磨, 得到最终化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21–1.32 (m, 1 H) 1.57 (s, 2 H) 1.86 (s, 2 H) 2.80–3.06 (m, 4 H) 7.11 (d, $J=1.59$ Hz, 2 H) 7.46–7.99 (m, 7 H) 9.12 (s, 1 H) 10.55–10.94 (m, $J=27.77$ Hz, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 522.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0502] 实施例 167

2-[(4-环己基苯基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.07 g), 用 4-环己基苯胺替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31–1.51 (m, 5 H) 1.63–1.90 (m, 6 H) 7.11 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=7.80$ Hz, 2 H) 7.49–7.95 (m, 6 H) 9.14 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 505.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0503] 实施例 168

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-3-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 168A

3-(4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用 4-(4-氨基苯基)哌啶-2-酮替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (ESI^+) m/z 591.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0504] 实施例 168B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(吡咯烷-3-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.085g), 用实施例 168A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用二乙醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93(d, 1 H) 2.37(d, 1 H) 3.06(d, 1 H) 3.17-3.34(m, 3 H) 7.13(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.40(d, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.57-7.70(m, 1 H) 7.70-7.98(m, 5 H) 9.17(s, 3 H) 10.89(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 492.2(M+H)⁺。

[0505] 实施例 169

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.085 g), 用 4-吗啉代苯胺替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.11(s, 4 H) 3.65-3.83(m, 4 H) 7.01(s, 2 H) 7.11(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.45-7.96(m, 6 H) 9.10(s, 1 H) 10.73(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 508.3(M+H)⁺。

[0506] 实施例 170

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用 4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27(s, 6 H) 2.61-2.76(m, 2 H) 3.33-3.49(m, 2 H) 3.85(s, 2 H) 7.12(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.34-7.54(m, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.58-7.70(m, 2 H) 7.71-7.83(m, 3 H) 9.15(s, 1 H) 10.78(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 588.3(M+H)⁺。

[0507] 实施例 171

2-[[2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基]-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 165 所述制备标题化合物, 用环丙烷甲酸替代乙酸。用 HPLC 纯化粗品 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-0.68(m, 4H), 1.13-0.90(m, 4H), 2.22-2.03(m, 1H), 3.56(s, 0.8H), 3.81(s, 1.2H), 4.79(s, 1.4H), 5.05(s, 0.6H), 6.93-6.70(m, 1H), 7.13(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.69-7.56(m, 2H), 7.90-7.80(m, 3H), 9.16(s, 1H), 10.84(bs, 1H)。MS(ESI⁺)*m/z* 590.2(M+H)⁺。

[0508] 实施例 172

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[[2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 160B(0.065 g, 0.109 mmol)、甲磺酰氯 (0.013 mL, 0.164 mmol) 和三乙胺 (0.076 mL, 0.546 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的混合物搅拌 2 小时。将水加入到该反应混合物中。将得到的固体过滤, 用水洗涤, 进一步用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.10-1.04(m, 4H),

2.90 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.86 (bs, 1H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.66–7.51 (m, 4H), 7.84 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 600.2 (M+H)⁺。

[0509] 实施例 173

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

按照实施例 160A 和实施例 160B 所描述的一般方法制备标题化合物,在实施例 160A 中,用 4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (64.9 mg, 0.233 mmol) 替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。在 35℃ 进行脱保护步骤过夜,并不将最终的三氟乙酸盐转变为 HCl 盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.38 (t, $J=13.1$, 8.1 Hz, 4H), 3.89–3.81 (m, 4H), 7.16–7.07 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.93–7.81 (m, 1H), 8.18–8.10 (m, 1H), 8.71–8.55 (m, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 526.2 (M+H)⁺。

[0510] 实施例 174

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 174A

4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.011 g), 用 4-(4-氨基苯基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 621.4 (M+H)⁺。

[0511] 实施例 174B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.1g), 用实施例 174A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.55 (d, 2 H) 3.90 (d, 4 H) 7.13 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.58–7.71 (m, 1 H) 7.73–7.80 (m, 2 H) 7.91 (s, 3 H) 9.19 (s, 1 H) 9.68 (s, 2 H) 10.96 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 521.3 (M+H)⁺。

[0512] 实施例 175

2-({4-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基}氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 175A

(1R,4R)-5-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.11 g), 用 (1R,4R)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹

咪]-2' (3' H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。MS (ESI⁺) m/z 619.3 (M+H)⁺。

[0513] 实施例 175B

2-({4-[(1R, 4R)-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-2-基] 苯基} 氨基)-6-(2, 6-二氯苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.1g), 用实施例 175A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/ 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (d, 2 H) 3.22 (d, 2 H) 3.64 (d, 2 H) 4.44 (d, 1 H) 4.61 (d, 1 H) 6.75 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.41-7.93 (m, 6 H) 8.75 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 519.2 (M+H)⁺。

[0514] 实施例 176

6-(2, 6-二氯苯基)-2-{{4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基) 苯基} 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.05 g), 用 3-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺替代 1, 1, 2-三甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-胺, 用制备 HPLC 纯化 (在 Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/ 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.33 (m, 6 H) 2.73-2.94 (m, 3 H) 2.99-3.16 (m, 4 H) 3.16-3.30 (m, 2 H) 3.40-3.50 (m, 2 H) 6.96-7.37 (m, 2 H) 7.47-7.91 (m, 6 H) 9.15 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 526.2 (M+H)⁺。

[0515] 实施例 177

6-(2, 6-二氯苯基)-2-[(1, 1, 2, 3, 3-五甲基-2, 3-二氢-1H-异吲哚-5-基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.062 g), 用 3-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺替代 1, 1, 2-三甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-胺, 用制备 HPLC 纯化 (在 Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/ 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 (d, 6 H) 1.82 (d, 6 H) 2.86 (d, 3 H) 7.14 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.42-7.53 (m, 1 H) 7.58-7.69 (m, 1 H) 7.75 (t, J=8.13 Hz, 4 H) 7.82-7.98 (m, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 9.96 (d, J=3.97 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 534.2 (M+H)⁺。

[0516] 实施例 178

6-(2, 6-二氯苯基)-2-[(1, 1, 2-三甲基-2, 3-二氢-1H-异吲哚-5-基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.045 g), 用 1, 1, 2- 三甲基异二氢吡啶 -5- 胺替代 1, 1, 2- 三甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 胺, 用制备 HPLC 纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μ m 100Å AXIA 柱 (30mm $\times$ 75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.54 (m, 3 H) 1.63-1.85 (m, 3 H) 2.81-3.00 (m, 3 H) 4.48-4.68 (m, 1 H) 4.68-4.86 (m, 1 H) 7.09-7.17 (m, 1 H) 7.45 (d, J =8.48 Hz, 1 H) 7.57-7.72 (m, 1 H) 7.71-7.81 (m, 3 H) 7.90 (d, J =12.21 Hz, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 10.78 (s, 1 H) 11.00 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 506.0 (M+H)⁺。

[0517] 实施例 179

(3aS, 10aS)-8-{{[6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基}-2, 3, 3a, 5, 10, 10a- 六氢吡咯并 [3, 4-c] [1] 苯并氮杂 **葎** -4(1H)- 酮

实施例 179A

(3aS, 10aS)-8-{{[6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基}-4- 氧代 -3, 3a, 4, 5, 10, 10a- 六氢吡咯并 [3, 4-c] [1] 苯并氮杂 **葎** -2(1H)- 甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.1g), 用 (3aS, 10aS)-8- 氨基 -4- 氧代 -3, 3a, 4, 5, 10, 10a- 六氢苯并 [b] 吡咯并 [3, 4-e] 氮杂 **葎** -2(1H)- 甲酸叔丁基酯替代 7'- 氨基 -1'H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉] -2' (3'H)- 甲酸叔丁基酯。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 647.4 (M+H)⁺。

[0518] 实施例 179B

(3aS, 10aS)-8-{{[6-(2, 6- 二氯苯基)-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基] 氨基}-2, 3, 3a, 5, 10, 10a- 六氢吡咯并 [3, 4-c] [1] 苯并氮杂 **葎** -4(1H)- 酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.09g), 用实施例 179A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57-2.80 (m, 1 H) 2.81-3.17 (m, 3 H) 3.18-3.47 (m, 2 H) 3.46-3.66 (m, 2 H) 6.90-7.31 (m, 2 H) 7.42-8.03 (m, 6 H) 8.92-9.31 (m, 3 H) 9.92 (s, 1 H) 10.85 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 547.2 (M+H)⁺。

[0519] 实施例 180

6-(2, 6- 二氯苯基)-2-{{[4-(6- 氧代 -1, 4, 5, 6- 四氢哒嗪 -3- 基) 苯基] 氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.095 g), 用 6-(4- 氨基苯基)-4, 5- 二氢哒嗪 -3(2H)- 酮替代 1, 1, 2- 三甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -6- 胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38-2.48 (m, 2 H) 2.97 (t,

$J=8.13$ Hz, 2 H) 7.13(d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.45–8.12(m, 8 H) 9.20(s, 1 H) 10.90(s, 1 H) 11.03(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 642.93(M+H)⁺。

[0520] 实施例 181

2-(1,2,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.04 g), 用苯并 [d][1,2,3] 噻二唑 -5- 胺替代 1,1,2- 三甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -6- 胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17(d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.59–7.70(m, 1 H) 7.78(d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.88(s, 1 H) 8.08–8.32(m, 1 H) 8.43(d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 9.27(d, $J=20.75$ Hz, 2 H) 11.32(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 480.9(M+H)⁺。

[0521] 实施例 182

2-(1,3- 苯并噻唑 -6- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.035 g), 用 3- 氯 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯胺替代 1,1,2- 三甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -6- 胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 50% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14(d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.54–7.71(m, 1 H) 7.70–7.84(m, 2 H) 7.92(d, $J=7.93$ Hz, 2 H) 8.12(d, $J=8.73$ Hz, 1 H) 8.71(s, 1 H) 9.22(s, 1 H) 9.32(s, 1 H) 11.11(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 480.1(M+H)⁺。

[0522] 实施例 183

2-({4-[二 (2- 甲氧基乙基) 氨基] 苯基 } 氨基)-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 183A

N,N- 二 (2- 甲氧基乙基) -4- 硝基苯胺

将 1- 氟 -4- 硝基苯 (133 mg, 0.94 mmol)、二 (2- 甲氧基乙基) 胺 (125 mg, 0.94 mmol) 和碳酸钾 (143 mg, 1.04 mmol) 在 DMSO (2 mL) 中、在 70°C 下搅拌 24 小时。将该反应混合物倒入水中, 并将水相用乙酸乙酯 (2 x 25 mL) 提取。用盐水洗涤合并的有机提取物, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物。MS(ESI⁺) m/e 255.1(M + H)⁺。

[0523] 实施例 183B

N¹, N¹- 二 (2- 甲氧基乙基) 苯 -1,4- 二胺

在 10 mL 转盘式耐压瓶(carousel pressure bottle)中, 将实施例 183A (130 mg, 0.51 mmol) / 乙醇 (1.5 mL) 加入到 5% Pd/C (湿润, 13 mg) 中。将该混合物在 30 psi 的氢气下、在 50°C 下搅拌 1 小时。通过聚丙烯膜过滤该混合物, 浓缩, 提供标题化合物。MS(ESI⁺) m/e 225.1(M + H)⁺。

[0524] 实施例 183C

2-({4-[二 (2- 甲氧基乙基) 氨基] 苯基 } 氨基)-6-(2- 氯苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

将实施例 1E (40 mg, 0.11 mmol)、实施例 183B (25 mg, 0.11 mmol) 和三氟乙酸 (1 μ L) 在乙腈 (3 mL) 中、在室温下搅拌 24 小时。浓缩该反应混合物。用 RP-HPLC (Sunfire 50 X

250 mm, 5 μ M) 纯化该粗品混合物, 使用 10/90 乙腈 /0.1% TFA- 水至 50/50 的梯度洗脱, 经过 30 分钟 (254 nm), 提供标题化合物的 TFA 盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) δ 10.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.02 s, 1H), , 6.79 (br, d, 2H), 3.57 (m, 8H), 3.29 (s, 6H)。MS (ESI⁺) m/e 520.1 (M + H)⁺。

[0525] 实施例 184

6-(2-氯苯基)-2-[(3-环丙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用 3-环丙基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-7-胺替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.19-1.00 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 1H), 3.39-3.04 (m, 6H), 4.00-3.88 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 498.2 (M+H)⁺。

[0526] 实施例 185

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂~~草~~-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物, 用 3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-7-胺替代实施例 130A。在 HPLC 之前不用进行水溶液处理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.32-3.21 (m, 5H), 3.67-3.50 (bs, 4H), 3.84 (td, J=14.7, 3.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.84 (d, J=0.7 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 522.2 (M+H)⁺。

[0527] 实施例 186

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 186A

4-(2-氯-4,6-二氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-酮

按照实施例 1A 至实施例 1D 所描述的一般方法制备标题化合物, 在实施例 1A 中, 用 1-氯-3,5-二氟-2-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯, 并减少反应时间 (2 小时)。将普通技术用于改变反应物后处理和纯化方法。对实施例 1A 的改变: 在处理期间, 水层酸化, 并沉淀出产物。对实施例 1B 的改变: 在二氧化硅柱上纯化目标产物, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用 CH₂Cl₂/己烷 (90:10 至 95:5) 洗脱。对实施例 1D 的改变: 与乙酸乙酯一起研磨, 分离目标产物, 而后用 NaHCO₃ 水溶液和二乙醚洗涤。

[0528] 实施例 186B

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物, 用实施例 186A 替代实施例 123A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.19-3.00 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.33 (td, J=9.1, 2.8 Hz, 1H),

7.44(dt, $J=8.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.94–7.62(m, 3H), 9.14–9.08(m, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 523.2(M+H)⁺。

[0529] 实施例 187

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 186A 和 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.48(s, 6H), 3.12(s, 3H), 3.43–3.30(m, 1H), 3.67–3.45(m, 1H), 4.63–4.38(m, 2H), 7.10(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.38–7.27(m, 1H), 7.49–7.41(m, 1H), 7.57(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.82–7.68(m, 2H), 7.89(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 522.1(M+H)⁺。

[0530] 实施例 188

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[[2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 186A 和 N²,N²-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.96(s, 6H), 3.32–3.18(m, 2H), 3.56–3.40(m, 2H), 4.22–4.14(m, 1H), 7.08(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37–7.28(m, 2H), 7.46–7.43(m, 1H), 7.60(bs, 1H), 7.87–7.77(m, 2H), 9.13(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 508.1(M+H)⁺。

[0531] 实施例 189

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 189A

N-(3-吗啉代丙基)-4-硝基苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N-(3-氨基丙基)吗啉替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺) m/e 266.1(M + H)⁺。

[0532] 实施例 189B

N¹-(3-吗啉代丙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 189A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺) m/e 236.2(M + H)⁺。

[0533] 实施例 189C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 189B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.11(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.53(m, 5H), 7.02(s, 1H), 6.68(d, 2H), 3.84(m, 4H), 3.24(m, 4H), 3.18(m, 4H), 1.98(m, 2H)。MS(ESI⁺) m/e 531.2(M + H)⁺。

[0534] 实施例 190

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

实施例 190A

1-(4- 硝基苯基)-4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶

如实施例 183A 所述制备标题化合物, 用 4-(1- 吡咯烷基) 哌啶替代二 (2- 甲氧基乙基) 胺。MS(ESI⁺)m/e 276.1 (M + H)⁺。

[0535] 实施例 190B

4-(4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基) 苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物, 用实施例 190A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺)m/e 236.2 (M + H)⁺。

[0536] 实施例 190C

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷 -1- 基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 190B 替代实施例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.25 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (br d, 2H), 2.81 (m, 3H), 1.93 (m, 11H)。MS(ESI⁺)m/e 541.2 (M + H)⁺。

[0537] 实施例 191

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

实施例 191A

N, N- 二甲基 -1-(4- 硝基苯基) 哌啶 -4- 胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物, 用 4-(二甲基氨基) 哌啶替代二 (2- 甲氧基乙基) 胺。MS(ESI⁺)m/e 250.1 (M + H)⁺。

[0538] 实施例 191B

1-(4- 氨基苯基)-N, N- 二甲基哌啶 -4- 胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物, 用实施例 191A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺)m/e 220.1 (M + H)⁺。

[0539] 实施例 191C

6-(2- 氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 191B 替代实施例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.54 (m, 3H), 7.03 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.77 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 515.1 (M + H)⁺。

[0540] 实施例 192

6-(2- 氯苯基)-2-[(4-{[2-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基) 乙基] 氨基 } 苯基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

实施例 192A

N-(2-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基) 乙基)-4- 硝基苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 2-(2-氨基乙基)-1-甲基吡咯烷替代二(2-2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 250.2(M + H)⁺。

[0541] 实施例 192B

N¹-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 192A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺)m/e 220.2(M + H)⁺。

[0542] 实施例 192C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 192B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.11(br s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.53(m, 5H), 7.01(m, 1H), 6.68(m, 2H), 3.18(m, 5H), 2.82(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.16(m, 1H), 1.99(m, 2H), 1.80(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 515.2(M + H)⁺。

[0543] 实施例 193

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯甲酸 4-(二甲基氨基)环己基酯

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.05 g),用 4-氨基苯甲酸 4-(二甲基氨基)环己基酯 HCl 盐替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺,用制备 HPLC 纯化(在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱(30mm×75mm)上)。使用乙腈(A)和 0.1% 三氟乙酸/水(B)的梯度,流速 50 mL/min(0-0.5 min,10% A;0.5-7.0 min 线性梯度,10-95% A;7.0-10.0 min,95% A;10.0-12.0 min 线性梯度,95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理,搅拌,直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物,搅拌 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85(t, 8 H) 2.73(t, 6 H) 3.23(t, 1 H) 7.15(t, J=1.98 Hz, 1 H) 7.58-7.70(m, 1 H) 7.73-7.81(m, 2 H) 7.87-8.29(m, 5 H) 9.11-9.45(m, 1 H) 10.11(s, 1 H) 11.21(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 591.2(M+H)⁺。

[0544] 实施例 194

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.095 g),用 5-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。将粗品化合物溶于二氯甲烷中,并用过量的 TFA 处理。将该混合物搅拌 30 分钟,浓缩。将 TFA 盐溶于甲醇中,用 2M HCl/二乙醚处理 30 分钟,用醚稀释,过滤,高真空干燥。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.12(d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.36-8.02(m, 6 H) 7.99-8.48(m, 2 H) 9.16(s, 1 H) 10.92(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 463.1(M+H)⁺。

[0545] 实施例 195

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 195A

6-(2,6-二氯苯基)-2-([6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)-2-(丙-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.06 g), 用 (S)-4-(4-氨基苯基)-2-异丙基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 得到黄色物(yellow fil), 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 649.27(M+H)⁺。

[0546] 实施例 195B

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.05g), 用实施例 195A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95-1.20(m, 6 H) 1.85-2.13(m, 1 H) 2.66-3.27(m, 4 H) 3.25-3.46(m, 1 H) 3.77(d, J=13.09 Hz, 2 H) 7.12(d, J=1.59 Hz, 3 H) 7.36-8.04(m, 6 H) 9.12(s, 3 H) 10.78(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 549.2(M+H)⁺。

[0547] 实施例 196

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-{1-[1-(二甲基氨基)-3-甲基丁基]环丁基}苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.06 g), 用 4-(1-(1-(二甲基氨基)-3-甲基丁基)环丁基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 40 分钟。将粗品溶于甲醇中, 并用 2M HCl/二乙醚处理, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01(t, J=5.75 Hz, 6 H) 1.27-1.56(m, 2 H) 1.60-2.03(m, 3 H) 2.15(d, J=4.76 Hz, 3 H) 2.34(t, J=7.34 Hz, 2 H) 2.61(t, J=7.74 Hz, 2 H) 2.73-2.88(m, 3 H) 3.75(t, J=5.75 Hz, 1 H) 7.14(s, 1 H) 7.47-7.70(m, 3 H) 7.71-7.82(m, 2 H) 7.92(d, J=1.59 Hz, 3 H) 9.00(s, 1 H) 9.20(s, 1 H) 10.98(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 589.9(M+H)⁺。

[0548] 实施例 197

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[4-甲基-2-(甲基氨基)-1,3-噻唑-5-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用 5-(4-氨基苯基)-N,4-二甲基噻唑-2-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。将粗品与二氯甲烷一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19-2.31(m, 3 H) 2.71-2.91(m, 3 H) 7.12(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.33-7.53(m, 3 H) 7.58-7.69(m, 1 H) 7.72-7.80(m, 2 H) 7.89(s, 3 H) 9.18(s, 1 H) 10.94(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 549.1(M+H)⁺。

[0549] 实施例 198

6-(2,6-二氯苯基)-2-([6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 198A

4-(5-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啉-2-基]氨基}吡啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.095 g), 用 4-(5-氨基吡啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 608.31(M+H)⁺。

[0550] 实施例 198B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[6-(哌嗪-1-基)吡啉-3-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.09g), 用实施例 198A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93-3.47(m, 4 H) 3.82(s, 4 H) 6.89-7.36(m, 2 H) 7.43-8.00(m, 5 H) 8.17(s, 1 H) 8.73(s, 1 H) 8.98-9.47(m, J=32.13 Hz, 3 H) 10.93(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 508.1(M+H)⁺。

[0551] 实施例 199

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡啶-6-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 199A

6-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]-1H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.08 g), 用 6-氨基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 563.2(M+H)⁺。

[0552] 实施例 199B

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡啶-6-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.08g), 用实施例 199A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19(s, 1 H) 7.43(dd, J=8.92, 1.78 Hz, 1 H) 7.57-7.70(m, 1 H) 7.71-7.82(m, 3 H) 7.88-8.13(m, 2 H) 8.47(s, 1 H) 9.21(s, 1 H) 11.07(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 463.1(M+H)⁺。

[0553] 实施例 200

4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯甲酸 (1R)-八氢-2H-喹啉-1-基酯

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.055 g), 用 4-氨基苯甲酸 (1R)-八氢-2H-喹啉-1-基酯 HCl 盐替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺, 用 Analogix 280(SF 12-24 柱)纯化, 0% 至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。将粗品溶于甲醇中, 并用 2M HCl/二乙醚处理 20 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-2.12(m, 10 H) 2.10-2.33(m, 1 H) 2.88-3.13(m, 2 H) 3.41-3.53(m,

2 H) 4.87–5.13 (m, 1 H) 7.15 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.59–7.71 (m, 1 H) 7.73–7.81 (m, 2 H) 8.06 (s, 4 H) 9.25 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 604.2 (M+H)⁺。

[0554] 实施例 201

4-([6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯甲酸 2-[环丙基(甲基)氨基]乙基酯

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.055 g), 用 4-氨基苯甲酸 2-(环丙基(甲基)氨基)乙基酯替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺, 用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 纯化, 0% 至 7% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。将粗品溶于甲醇中, 并用 2M HCl/二乙醚处理 20 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.69–1.23 (m, 4 H) 2.83–3.12 (m, 4 H) 3.55–3.81 (m, 2 H) 4.55–4.77 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.49–7.88 (m, 3 H) 7.88–8.27 (m, 5 H) 9.26 (s, 1 H) 10.09 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 564.0 (M+H)⁺。

[0555] 实施例 202

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-([1R,5S]-7-乙基-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)羰基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.065 g), 用 (4-氨基苯基)((1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)甲酮替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺, 用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 纯化, 0% 至 7% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。将粗品溶于甲醇中, 并用 2M HCl/二乙醚处理 20 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20–1.39 (m, 3 H) 1.60–1.98 (m, 2 H) 2.12–2.41 (m, 2 H) 3.14 (d, 7 H) 3.68 (d, 2 H) 4.03 (d, 2 H) 7.15 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.32–8.11 (m, 7 H) 8.30 (d, $J=11.50$ Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 603.1 (M+H)⁺。

[0556] 实施例 203

6-(2-氯苯基)-2-([3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 203A

4-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 183A 所述制备标题化合物, 用 3,4,5-三氟硝基苯替代 1-氟-4-硝基苯, 1-boc-哌嗪替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 344.1 (M + H)⁺。

[0557] 实施例 203B

4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 183B 所述制备标题化合物, 用实施例 203A 替代实施例 183A。MS (ESI⁺) m/e 314.1 (M + H)⁺。

[0558] 实施例 203C

6-(2-氯苯基)-2-([3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 1E (40 mg, 0.11 mmol) 和实施例 203B (41 mg, 0.13 mmol) 在乙腈 (3 mL) 中、在室温下搅拌 24 小时。浓缩该反应混合物, 并溶于 4 mL 1 : 1 的 TFA : 二氯甲烷中。18 小时之后, 浓缩该反应, 用 RP-HPLC (Sunfire 50 X 250 mm, 5 μ M) 纯化, 使用 5/95 乙腈/0.1%

TFA-水至 50/50 的梯度洗脱 30 分钟 (254 nm), 提供标题化合物的 TFA 盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.67 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.22 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 509.1 (M + H)⁺。

[0559] 实施例 204

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

实施例 204A

(R)-2-(4-硝基苯基) 八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪

如实施例 183A 所述制备标题化合物, 用 (R)-1,4-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷替代二 (2-甲氧基乙基) 胺。MS (ESI⁺) m/e 248.2 (M + H)⁺。

[0560] 实施例 204B

(R)-4-(六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物, 用实施例 204A 替代实施例 183A。MS (ESI⁺) m/e 218.0 (M + H)⁺。

[0561] 实施例 204C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基] 苯基} 氨基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 204B 替代实施例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 3.50 (m, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 513.2 (M + H)⁺。

[0562] 实施例 205

2-(2',3'-二氢-1'H-螺 [环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶-5(6H)-酮

实施例 205A

3-(4-(烯丙氧基) 苯基)-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (0.95 g), 用 1-(烯丙氧基)-4-异氰酸基苯替代 1-氯-2-异氰酸基苯。将经过后处理的该固体物质过滤, 提供标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 343.2 (M+H)⁺。

[0563] 实施例 205B

3-(4-(烯丙氧基) 苯基)-2-氯-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (0.97 g), 用实施例 205A 替代实施例 1A。MS (ESI⁺) m/z 361.19 (M+H)⁺。

[0564] 实施例 205C

3-(4-(烯丙氧基) 苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (1 g), 用实施例 205B 替代实施例 1B。MS (ESI⁺) m/z 430.28 (M+H)⁺。

[0565] 实施例 205D

2-(甲基硫基)-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (0.975g), 用实施例 205C 替代实施例 1C。MS (ESI⁺) m/z 366.1 (M+H)⁺。

[0566] 实施例 205E

2-(甲基亚磺酰基)-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1E 所述制备标题化合物 (0.95g), 用实施例 205D 替代实施例 1D。MS (ESI⁺) m/z 382.2 (M+H)⁺。

[0567] 实施例 205F

7'-(5-氧代-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基)氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯

向实施例 205E (125 mg, 0.328 mmol) 的 4 mL 乙腈溶液中加入 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯 (108 mg, 0.393 mmol)。将该反应加热至 60℃ 过夜, 冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用 Analogix 280 (SF 24-40 柱) 色谱纯化粗品, 用 20% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (ESI⁺) m/z 592.36 (M+H)⁺。

[0568] 实施例 205G

2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 54G 所述制备标题化合物 (0.035 g), 用实施例 205F 替代实施例 54F。使用制备 HPLC 纯化粗品 (在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸/水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (s, 4 H) 3.19-3.34 (m, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 6.90 (t, J=9.32 Hz, 3 H) 7.08 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 7.49-7.98 (m, 3 H) 9.09 (s, 1 H) 9.42 (s, 2 H) 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 542.1 (M+H)⁺。

[0569] 实施例 206

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 109B (75 mg, 0.149 mmol) 的 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入二异丙基乙胺 (0.130 mL, 0.744 mmol), 而后加入甲磺酰氯 (0.017 mL, 0.223 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 过滤, 高真空干燥, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-1.12 (m, 4 H) 1.99 (s, 2 H) 2.86-3.02 (m, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 6.90 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.44-7.94 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 582.1 (M+H)⁺。

[0570] 实施例 207

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 109B(200 mg, 0.397 mmol) 的 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入二异丙基乙胺(0.346 mL, 1.983 mmol), 而后加入乙酸酐(0.041 mL, 0.436 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用 Analogix 280(SF 25-40 柱) 色谱纯化粗品, 用 0% 至 4% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02(d, J=8.14 Hz, 4 H) 2.10(d, J=21.70 Hz, 3 H) 3.46-3.64(m, 2 H) 4.75(s, 2 H) 6.75-7.04(m, 1 H) 7.12(s, 1 H) 7.44-7.90(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.80(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 546.2 (M+H)⁺。

[0571] 实施例 208

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 208A

2-(4-硝基苯基)八氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪

如实施例 183A 所述制备标题化合物, 用 (+/-)-1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸烷替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺) m/e 262.2 (M + H)⁺。

[0572] 实施例 208B

4-(二氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物, 用实施例 208A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺) m/e 232.1 (M + H)⁺。

[0573] 实施例 208C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 208B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.29(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.68(m, 4H), 7.54(m, 3H), 7.05(m, 3H), 3.81(m, 2H), 3.45(m, 4H), 3.02(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.85(m, 4H), 1.56(m, 2H)。MS(ESI⁺) m/e 527.2 (M + H)⁺。

[0574] 实施例 209

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物, 用实施例 95C 和 1,1,2-三甲基异二氢吲哚-5-胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理, 而后进行 HPLC 纯化, 提供标题化合物。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.55(s, 3H), 1.80(s, 3H), 3.03(s, 3H), 4.90-4.77(m, 1H), 4.66-4.57(m, 1H), 7.09(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50-7.30(m, 2H), 7.56-7.48(m, 1H), 7.63(td, J=8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.80(bs, 1H), 7.90(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 9.20(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 490.1 (M+H)⁺。

[0575] 实施例 210

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和 1,1,2,3,3-五甲基异二氢吲哚-5-胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化,提供标题化合物。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.67(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.88(s, 3H), 2.98(s, 3H), 7.10(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42-7.32(m, 1H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.63(td, J=8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.87(bs, 2H), 9.22(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 518.1(M+H)⁺。

[0576] 实施例 211

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 211A

4-(哌嗪-1-基)苯基氨基甲酸苄基酯

向 4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(2.1 g, 7.6 mmol)的二噁烷(20 mL)溶液中加入 K₂CO₃(1.1 g, 8 mmol),而后加入氯甲酸苄基酯(carbonochloridate, 1.38 mL, 9.0 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。用水淬灭该反应,并用乙酸乙酯提取。将有机相浓缩,并溶于 CH₂Cl₂(20 mL)中,而后加入三氟乙酸(2 mL)。将该混合物在室温下搅拌过夜。浓缩该反应,用快速色谱纯化(10% 甲醇/二氯甲烷),提供标题化合物。MS(DCI/NH₃)m/z 312(M+H)⁺。

[0577] 实施例 211B

4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯胺

向实施例 211A(1.0 g, 3.21 mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮(278 mg, 3.8 mmol),并将该混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。用 NaCNBH₃(248 mg, 4.0 mmol)处理该反应混合物,并在 50°C 下搅拌三天。用水淬灭该反应混合物,并用乙酸乙酯提取。浓缩有机相,并溶于三氟乙酸(2 mL)中。将该混合物在 50°C 搅拌过夜。用快速色谱(20% 甲醇/二氯甲烷)纯化残余物,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 2.41-2.57(m, 4 H), 2.98-3.09(m, 4 H), 3.47-3.65(m, 1 H), 4.62(t, J=6.27 Hz, 2 H), 4.70(q, J=6.33 Hz, 2 H), 6.64-6.75(m, 2 H), 6.77-6.90(m, 2 H)。MS(DCI/NH₃)m/z 234(M+H)⁺。

[0578] 实施例 211C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 130B 所述制备标题化合物,用实施例 211B 替代实施例 130A。在 HPLC 纯化之前不用进行水溶液处理。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.60-3.26(m, 8H), 4.52-4.45(m, 1H), 4.95-4.84(m, 4H), 7.05(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.61-7.53(m, 3H), 7.84-7.66(m, 4H), 9.09(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 529.2(M+H)⁺。

[0579] 实施例 212

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.46(s, 6H), 3.12(s, 3H), 3.66-3.31(m, 2H), 4.64-4.38(m, 2H), 7.10(d, J =1.8 Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 3H), 7.81-7.69(m, 2H), 7.90(d, J =1.7 Hz, 1H), 9.19(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 538.2(M+H)⁺。

[0580] 实施例 213

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-氧代-1,4-二氢嘧啶-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.055 g),用 6-氨基嘧啶-4(1H)-酮替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。

[0581] 用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 0%至 6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19(s, 1 H)7.51-7.85(m, 6 H)7.94(s, 1 H)8.19(dd, J =9.32, 2.58 Hz, 1 H)8.85(s, 1 H)9.23(s, 1 H)11.24(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 491.1(M+H)⁺。

[0582] 实施例 214

2-{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.045 g),用 1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酮替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 0%至 5%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.10(m, 3 H)3.01-3.24(m, 4 H)3.50-3.67(m, 4 H)6.86-7.27(m, 3 H)7.43-7.97(m, 6 H)9.11(s, 1 H)10.74(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 549.2(M+H)⁺。

[0583] 实施例 215

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.06 g),用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-25 柱)进行色谱分离,使用 0%至 10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟,10%甲醇洗脱 30 分钟,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.63(m, 2 H)1.84(s, 2 H)2.14-2.35(m, 7 H)2.57-2.80(m, 2 H)3.71(d, J =12.21 Hz, 2 H)6.82-7.20(m, 3 H)7.43-8.00(m, 6 H)9.09(s, 1 H)10.56-10.89(m, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 549.1(M+H)⁺。

[0584] 实施例 216

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯甲酸甲酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.6 g),用 4-氨基苯甲酸甲酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。将粗品与二氯甲烷一起研磨,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67-3.99(m, 3 H)7.14(d, J =2.03 Hz, 1 H)7.49-7.90(m, 3 H)8.04(s, 5 H)9.24(s, 1 H)11.19(s, 1 H)。MS(ESI⁺) m/z 481.2(M+H)⁺。

[0585] 实施例 217

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 217A

4-(2,6-二氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 3,5-二氯-4-氟硝基苯替代 1-氟-4-硝基苯,1-boc-哌嗪替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 276.0(M + H)⁺。

[0586] 实施例 217B

4-(4-氨基-2,6-二氯苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

在氮气流中,将实施例 217A(216 mg, 0.57 mmol)在四氢呋喃(10 mL)中强力搅拌。向该搅拌溶液中加入氧化铂(IV)(44 mg)。在 H₂ 球囊条件下,将该反应在室温下搅拌 24 小时。通过硅藻土过滤该反应,除去催化剂,浓缩,提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/e 346.1(M + H)⁺。

[0587] 实施例 217C

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 203C 所述制备标题化合物,用实施例 217B 替代实施例 203B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99(br s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.97(s, 2H), 7.73(m, 1H), 7.62(m, 4H), 7.13(s, 1H), 3.36(m, 4H), 3.22(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 543.1(M + H)⁺。

[0588] 实施例 218

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用 4-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基苯胺替代实施例 183B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04(br s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.82(d, 1H), 8.66(s, 1H), 8.04(m, 4H), 7.89(d, 2H), 7.79(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.62(m, 3H), 7.37(t, 1H), 7.12(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/e 505.2(M + H)⁺。

[0589] 实施例 219

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-氧代-3-(丙-2-基)-1,3-噻唑烷-2-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用 2-(4-氨基苯基)-3-异丙基噻唑烷-4-酮替代实施例 183B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87(br s, 1H), 9.15(s, 1H), 7.89(m, 3H), 7.12(m, 1H), 7.60(m, 3H), 7.49(m, 2H), 7.09(s, 1H), 5.89(s, 1H), 3.94(m, 2H), 3.58(s, 1H), 1.20(d, 3H), 0.90(d, 3H)。MS(ESI⁺)m/e 532.2(M + H)⁺。

[0590] 实施例 220

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(2,3-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用 4-(2,3-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯胺替代实施例 183B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91(br s, 1H), 9.16(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.73(m, 3H), 7.60(m, 3H), 7.10(s, 1H), 4.40(t, 2H), 4.08(t, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 513.2(M + H)⁺。

[0591] 实施例 221

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(5-甲基-4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 221A

5-甲基-2-(4-硝基苯基)噻唑-4-醇

将 4-硝基苯甲腈 (5g, 33.8 mmol)、硫代乙酸 (4.73 g, 44.6 mmol) 和吡啶 (0.8 mL) 的混合物加热至 100°C, 保持 2 小时。将乙醇加入到部分冷却的混合物中, 并冷却至室温。收集沉淀, 用乙醇和二乙醚冲洗, 提供标题化合物。

[0592] 实施例 221B

2-(4-氨基苯基)-5-甲基噻唑烷-4-酮

在 30 psi 下, 在甲醇 (100 mL) 中, 对实施例 221A (2.3 g, 1 mmol) 和 5% Pd/C (2 g) 氢化 4 小时。通过硅藻土过滤该混合物。浓缩滤液, 用快速色谱纯化 (1% CH₃OH/CH₂Cl₂), 提供标题化合物。

[0593] 实施例 221C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(5-甲基-4-氧代-1,3-噻唑烷-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 221B 替代实施例 183B。¹H NMR (400 Mz, DMSO-d₆) δ 10.82 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (s, 1H) 7.86 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 1.45 (m, 3H)。MS (ESI⁺) m/e 504.1 (M + H)⁺。

[0594] 实施例 222

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用 4-(咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)苯胺替代实施例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (m, 6H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 511.2 (M + H)⁺。

[0595] 实施例 223

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-7-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 223A

3-溴-2-氟苯甲酸甲酯

向 3-溴-2-氟苯甲酸 (10 g, 0.045 mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入逐滴碘甲烷 (5 mL)。将该反应加热至 50°C, 保持 24 小时。将该反应冷却并用水 (500 mL) 稀释之后, 加入乙酸乙酯 (200 mL)。分离有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物。

[0596] 实施例 223B

4'-氨基-2-氟联苯-3-甲酸甲酯

向实施例 223A (3.1 g, 13 mmol) 的二甲氧基乙烷 (25 mL) 溶液中加入 (4-氨基苯基)

硼酸 (2.77 g, 16 mmol) 和 Na_2CO_3 (3.38 g, 31.2 mmol) (在水 (6 mL) 中), 而后加入 1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)物: 二氯甲烷复合物 (652 mg, 0.8 mmol)。将该混合物加热至 85°C, 保持 10 小时。冷却至室温后, 将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用水洗涤有机相, 而后用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤并浓缩后, 用快速色谱纯化粗品 (1%-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 提供标题化合物。

[0597] 实施例 223C

7-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-3(2H)-酮

在微波管瓶中, 将实施例 223B (255 mg, 1.04 mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (98 mg, 0.51 mmol) 和胍 (1.1 mL) 在 200°C 下照射 20 分钟。用 RP-HPLC 纯化粗品混合物, 提供标题化合物。

[0598] 实施例 223D

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-7-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物, 用实施例 223C 替代实施例 183B。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) δ 10.60 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 2H)。MS (ESI^+) m/e 521.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

[0599] 实施例 224

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 224A

2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺

向 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2' (3'H)-甲酸叔丁基酯 (0.350 g, 1.276 mmol) 的 CH_2Cl_2 (8 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.983 mL, 12.76 mmol)。搅拌该反应过夜, 浓缩, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。

[0600] 实施例 224B

2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺

向实施例 224A (245 mg, 0.850 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入碳酸钾 (587 mg, 4.25 mmol)。15 分钟之后, 加入 1,1-二氟-2-碘乙烷 (0.150 mL, 1.700 mmol), 并将该反应混合物在加盖的管瓶中、在 80°C 加热 5 小时。冷却后, 滤出该悬浮液。浓缩滤液, 并在 40 g 柱上纯化, 使用 ISCO Companion 闪速色谱系统, 用甲醇 / 乙酸乙酯 (1:99) 洗脱, 提供标题化合物。

[0601] 实施例 224C

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物, 用实施例 95C 和实施例 224B 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理, 而后进行 HPLC 纯化。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31-1.21 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.66-6.35 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H),

7.54(dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.57(m, 4H), 9.19-9.12(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 552.2(M+H)⁺。

[0602] 实施例 225

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 225A

2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-胺

如实施例 224B 所述制备标题化合物,用 1-氟-2-碘乙烷替代 1,1-二氟-2-碘乙烷。

[0603] 实施例 225B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 225A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.45-1.15(m, 4H), 3.57(bs, 2H), 3.82-3.69(m, 2H), 4.74(bs, 2H), 5.07-4.87(m, 2H), 6.97(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.44-7.34(m, 1H), 7.54(dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.57(m, 3H), 7.88(d, J=1.4 Hz, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 534.1(M+H)⁺。

[0604] 实施例 226

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 226A

N,N-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺

向 1H-茛-2(3H)-酮 (6.00 g, 45.4 mmol) 的甲醇 (100 mL) 溶液中加入二乙胺 (6.64 g, 91 mmol)、氰基硼氢化钠 (5.71 g, 91 mmol) 和乙酸 (5.45 g, 91 mmol)。将该反应混合物搅拌过夜,并浓缩。用二氯甲烷稀释残余物,用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 50 mL) 洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩。将得到的残余物溶于 1M HCl 水溶液 (100 mL) 中,并用二氯甲烷 (2 x 50 mL) 提取。用 6N NaOH 水溶液处理水层,直到 pH=14 为止,并用二氯甲烷 (4 x 100 mL) 提取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层,过滤,浓缩,提供标题化合物。

[0605] 实施例 226B

N,N-二乙基-5-硝基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺

在 0℃,向实施例 226A(2.0 g, 10.57 mmol) 的三氟乙酸 (80 mL, 1038 mmol) 溶液中逐滴加入硝酸 (0.726 mL, 10.57 mmol)。将该混合物在 0-15℃下搅拌 5 小时。将该溶液倒入冰/水 (20 mL) 中,并用 NH₃/水将 pH 值调节至 10。用二氯甲烷 (4 x 50 mL) 提取该混合物。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层,过滤,浓缩,提供标题化合物。

[0606] 实施例 226C

N²,N²-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺

向实施例 226B(2.0 g, 8.54 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入 Pd/C(10%, 2 g)。向该混合物中鼓入氢气,并搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤该反应混合物,并浓缩。用 HPLC 纯化粗品 (C18 柱,移动相 A : 10mM NH₄HCO₃/水,移动相 B : 乙腈,50-75% B),提供标题

化合物。MS m/z : 205 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.46 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.83-2.73 (m, 2 H), 2.64 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 1.05 (t, J=6.8 Hz, 6 H)。

[0607] 实施例 226D

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 226C 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46-1.32 (m, 6H), 3.54-3.17 (m, 8H), 4.39-4.31 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.47-7.22 (m, 2H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.88-7.77 (m, 2H), 9.12 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 518.2 (M+H)⁺。

[0608] 实施例 227

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 227A

N²-环丙基-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺

如实施例 226A、实施例 226B 和实施例 226C 所述制备标题化合物,用环丙胺替代二乙胺。MS m/z : 221 (M+H)⁺。

[0609] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.32 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.28-5.25 (m, 0.5 H), 5.14-5.11 (m, 0.5 H), 4.77 (s, 2 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.86-2.77 (m, 4 H), 2.71-2.56 (m, 3 H), 2.20-2.05 (m, 1 H), 1.94-1.79 (m, 1 H)。

[0610] 实施例 227B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 227A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02-0.82 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.70-7.47 (m, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 502.2 (M+H)⁺。

[0611] 实施例 228

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 160A 和实施例 160B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 替代实施例 123A。

[0612] 实施例 229

2-{[4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 229A

1'-(4-硝基苯基)-1,4'-联哌啶

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 4-哌啶子基哌啶替代二(2-甲氧基乙基)胺。
MS(ESI⁺)m/e 290.1(M + H)⁺。

[0613] 实施例 229B

4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 229A 替代实施例 183A。MS(ESI⁺)m/e 260.2(M + H)⁺。

[0614] 实施例 229C

2-{[4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯基]氨基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 229B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.72(m, 3H), 7.58(m, 4H), 7.07(m, 3H), 3.87(m, 2H), 3.47(m, 4H), 2.95(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.78(m, 6H), 1.42(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/e 555.2(M + H)⁺。

[0615] 实施例 230

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 230A

(R)-N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 236.2(M + H)⁺。

[0616] 实施例 230B

(R)-1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 230A 替代实施例 183A。

[0617] 实施例 230C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 230B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58(br s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.73(m, 3H), 7.58(m, 4H), 7.06(s, 1H), 6.72(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.87(s, 6H), 2.45(m, 1H), 2.21(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/e 501.2(M + H)⁺。

[0618] 实施例 231

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 231A

1-(4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)哌啶

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 3-(三氟甲基)哌啶替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 275.1(M + H)⁺。

[0619] 实施例 231B

4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 231A 替代实施例 183A。

[0620] 实施例 231C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 231B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.65(m, 7H), 7.07(m, 3H), 3.74(m, 2H), 2.71(m, 3H), 1.96(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.46(m, 1H)。MS(ESI⁺) m/e 540.3(M + H)⁺。

[0621] 实施例 232

3-[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基]苯基}哌嗪-1-基)丙腈

实施例 232A

3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)丙腈

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 3-(哌嗪-1-基)丙腈替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺) m/e 261.2(M + H)⁺。

[0622] 实施例 232B

3-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)丙腈

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 232B 替代实施例 183B。

[0623] 实施例 232C

3-[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基]苯基}哌嗪-1-基)丙腈

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 232B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(br s, 1H), 9.08(s, 1H) 7.64(m, 7H), 7.07(m, 3H), 3.55(m, 4H), 3.07(m, 4H)。MS(ESI⁺) m/e 526.3(M + H)⁺。

[0624] 实施例 233

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基]苯基})(环丙基)氨基]丙腈

实施例 233A

3-(环丙基(4-硝基苯基)氨基)丙腈

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 3-(环丙基氨基)丙腈替代二(2-甲氧基乙基)胺。

[0625] 实施例 233B

3-((4-氨基苯基)(环丙基)氨基)丙腈

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 233A 替代实施例 183A。

[0626] 实施例 233C

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基]苯基})(环丙基)氨基]丙腈

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 232B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62(br s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.64(m, 7H), 7.09(m, 3H), 3.72(m,

2H), 2.72(m, 2H), 2.57(m, 1H), 0.88(m, 2H), 0.58(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 497.2(M + H)⁺。

[0627] 实施例 234

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 234A

N¹, N¹-二甲基-N²-(4-硝基苯基)乙烷-1,2-二胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N¹, N¹-二甲基乙烷-1,2-二胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 210.1(M + H)⁺。

[0628] 实施例 234B

N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 234A 替代实施例 183A。

[0629] 实施例 234C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 234B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55(br s, 1H) 9.04(s, 1H), 7.73(m, 2H), 7.59(m, 5H), 7.06(s, 1H), 6.72(m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.27(m, 2H), 2.85(s, 6H)。MS(ESI⁺)m/e 475.2(M + H)⁺。

[0630] 实施例 235

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌啶-4-甲酰胺

实施例 235A

1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用哌啶-4-甲酰胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。

[0631] 实施例 235B

1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酰胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 235A 替代实施例 182A。

[0632] 实施例 235C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌啶-4-甲酰胺

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 235B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62(br s, 1H), 9.13(s, 1H), 7.80(m, 4H), 7.60(m, 3H), 7.42(m, 3H), 7.09(s, 1H), 6.91(s, 1H), 3.69(m, 2H), 3.17(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.89(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 515.2(M + H)⁺。

[0633] 实施例 236

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 236A

4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 4-(哌啶-4-基)吗啉替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 292.1(M + H)⁺。

[0634] 实施例 236B

4-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 236A 替代实施例 183A。

[0635] 实施例 236C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 236B 替代实施例 183B。用 1:1 DMSO:CH₃OH 将粗品重结晶,提供标题化合物的游离碱。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 120° C) δ 10.02(br s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.59(m, 7H), 7.01(s, 1H), 6.95(d, 2H), 3.68(m, 2H) 3.59(m, 4H), 2.75(m, 1H), 2.51(m, 5H), 2.33(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.57(m, 2H)。

[0636] 实施例 237

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 237A

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯甲酸

向实施例 216(0.6g, 1.24mmol) 的 10 mL 甲醇和 3 mL 水的悬浮液中加入 KOH(0.28 g, 4.99 mmol)。将该反应在 50 度加热过夜,并在 60 度加热 1.5 小时。将该反应混合物冷却,并浓缩。将粗品悬浮在乙酸乙酯中,用 1M HCl 水溶液酸化,用二氯甲烷(2x)提取水层。用水和盐水洗涤合并的有机物,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将水层中的物质过滤,并将固体干燥,提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 467.2 (M+H)⁺。

[0637] 实施例 237B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向实施例 237A(100 mg, 0.214 mmol) 的 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐(61.5 mg, 0.321 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(49.2 mg, 0.321 mmol)、二异丙基乙胺(0.075 mL, 0.428 mmol),而后加入 N,N-二甲基哌啶-4-胺(0.036 mL, 0.257 mmol)。将该反应混合物在室温下保持过夜,而后用乙酸乙酯稀释。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机物,然后用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。从粗品反应混合物中研磨出化合物,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.55(m, 2 H) 1.63-1.98(m, 2 H) 2.13-2.43(m, 6 H) 2.73-3.12(m, 2 H) 7.14(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.48(d, J=8.73 Hz, 2 H) 7.58-7.81(m, 4 H) 7.86-8.02(m, 3 H) 9.06-9.33(m, 1 H) 11.04(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 477.1 (M+H)⁺。

[0638] 实施例 238

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-[4-(二甲基氨基)环己基]苯甲酰胺

如实施例 237B 所述制备标题化合物 (0.03 g), 用 N^1, N^1 -二甲基环己烷-1,4-二胺替代 N, N -二甲基哌啶-4-胺。使用乙酸乙酯, 从粗品反应混合物中研磨出化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59(t, 4 H) 2.03(t, 4 H) 2.57-2.78(m, 6 H) 3.08(t, 1 H) 3.78(t, 1 H) 7.14(t, $J=1.86$ Hz, 1 H) 7.52-7.72(m, 1 H) 7.70-7.83(m, 2 H) 7.93(d, $J=1.70$ Hz, 5 H) 8.22(d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 9.22(s, 1 H) 11.05(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 591.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0639] 实施例 239

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}- N -(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

如实施例 237B 所述制备标题化合物 (0.015 g), 用 1-甲基哌啶-4-胺替代 N, N -二甲基哌啶-4-胺。使用乙酸乙酯, 从粗品反应混合物中研磨出化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82(d, $J=54.75$ Hz, 4 H) 3.19-3.28(m, 3 H) 3.77-4.05(m, 2 H) 7.14(d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.53-7.72(m, 1 H) 7.71-7.85(m, 2 H) 7.84-8.07(m, 6 H) 8.16-8.42(m, 1 H) 9.14-9.28(m, 1 H) 11.06(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 563.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0640] 实施例 240

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.07 g), 用 4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。使用乙酸乙酯, 从粗品反应混合物中研磨出化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.62(m, 2 H) 1.60-1.78(m, 4 H) 1.81-1.99(m, 3 H) 2.04-2.24(m, 1 H) 2.59-2.84(m, 2 H) 3.47-3.74(m, 2 H) 6.77-7.20(m, 3 H) 7.35-7.93(m, 6 H) 9.09(s, 1 H) 10.70(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 575.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0641] 实施例 241

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 228 (0.075 g, 0.134 mmol)、乙酸 (0.011 mL, 0.201 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐 (0.104 g, 0.201 mmol) 和三乙胺 (0.093 mL, 0.669 mmol) 的 N, N -二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 溶液搅拌过夜。将水慢慢地加入到该反应混合物中。将得到的固体过滤, 用水洗涤, 进一步用反相 HPLC 纯化 (在 Zorbax RX-C18 柱 (250 x 21.2 mm, 7 μm 粒径) 上进行), 使用 10% 至 95% 乙腈: 0.1% 三氟乙酸水溶液梯度洗脱 35 分钟, 流速 15 mL/分钟, 提供标题化合物的三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10-0.98(m, 4H), 2.17(s, 1.7H), 2.23(s, 1.3H), 3.62(d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.86(s, 2H), 6.94-6.85(m, 1H), 7.07(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.42-7.34(m, 1H), 7.70-7.46(m, 4H), 7.84(bs, 1H), 9.14(bs, 1H)。MS(ESI^+) m/z 530.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0642] 实施例 242

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物, 用环丙烷甲酸替代乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.08-0.80(m, 8H), 2.14-1.98(m, 1H), 3.64(s, 0.8H), 3.84(s, 1.2H), ,

4.88 (s, 1.2 H), 5.09 (s, 0.8H), 6.93–6.86 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 1H), 7.70–7.46 (m, 4H), 7.89–7.77 (m, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 556.2 (M+H)⁺。

[0643] 实施例 243

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(甲磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 172 所述制备标题化合物,用实施例 228 替代实施例 160B。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.17–0.99 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.94–6.81 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 1H), 7.70–7.47 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 9.16 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 566.2 (M+H)⁺。

[0644] 实施例 244

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[(8aR)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和 (R)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.42–1.72 (m, 4H), 3.20–2.86 (m, 2H), 4.19–3.22 (m, 7H), 7.11–7.04 (m, 3H), 7.43–7.34 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.90–7.56 (m, 4H), 9.09 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 531.2 (M+H)⁺。

[0645] 实施例 245

2-({4-[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氨基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 245A

(R)-N-(4-硝基苯基)奎宁环-3-胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 (R)-奎宁环-3-胺替代二(甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 248.2 (M + H)⁺。

[0646] 实施例 245B

(R)-N¹-(奎宁环-3-基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 245A 替代实施例 183A。

[0647] 实施例 245C

2-({4-[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氨基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 245B 替代实施例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 513.3 (M + H)⁺。

[0648] 实施例 246

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-(吡咯烷-1-基)乙基}氨基)苯基]氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 246A

4-硝基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 2-(吡咯烷-1-基)乙胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 236.2(M + H)⁺。

[0649] 实施例 246B

N¹-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 246A 替代实施例 183B。

[0650] 实施例 246C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 246B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.14(br s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.54(m, 5H), 7.02(m, 1H), 6.71(d, 2H), 3.45(m, 4H), 3.35(m, 4H), 1.98(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 501.2(M + H)⁺。

[0651] 实施例 247

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 247A

1-(4-硝基苯基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 1-(吡啶-2-基)哌嗪替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 285.1(M + H)⁺。

[0652] 实施例 247B

4-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 247A 替代实施例 183A。

[0653] 实施例 247C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 247B 替代实施例 183B。用 1:1 DMSO:CH₃OH 将粗品重结晶,提供标题化合物的游离碱。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.24(br s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.13(m, 1H), 7.68(m, 4H), 7.54(m, 4H), 7.03(m, 3H), 6.84(d, 1H), 6.64(m, 1H), 3.67(m, 4H), 3.27(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 550.3(M + H)⁺。

[0654] 实施例 248

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 248A

N-(2-吗啉代乙基)-4-硝基苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 2-吗啉代乙胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 252.2(M + H)⁺。

[0655] 实施例 248B

N¹-(2-吗啉代乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 248A 替代实施例 183A。

[0656] 实施例 248C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 248B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55(br s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.72(m, 2H), 7.61(m, 5H), 7.06(s, 1H), 6.73(m, 2H), 3.86(m, 4H), 3.53(m, 4H), 3.31(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 517.2(M + H)⁺。

[0657] 实施例 249

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 249A

(S)-1-(4-硝基苯基)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用(S)-1,2'-亚甲基二吡咯烷替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 276.2(M + H)⁺。

[0658] 实施例 249B

(S)-4-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 249A 替代实施例 183A。

[0659] 实施例 249C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 249B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.20(br s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.59(m, 7H), 7.03(s, 1H), 6.74(d, 2H), 4.12(m, 1H), 3.45(m, 5H), 3.25(m, 3H), 2.05(m, 8H)。MS(ESI⁺)m/e 541.1(M + H)⁺。

[0660] 实施例 250

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 250A

N,N-二甲基-3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)丙-1-胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N,N-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙-1-胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 293.2(M + H)⁺。

[0661] 实施例 250B

4-(4-(3-(二甲基氨基)丙基)哌嗪-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 250A 替代实施例 183A。

[0662] 实施例 250C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 250B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70(br s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.64(m, 7H), 7.09(m, 3H), 3.46(m, 4H), 3.16(m, 8H), 2.82(s, 6H), 2.11(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 558.2(M + H)⁺。

[0663] 实施例 251

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 251A

(R)-2-(甲氧基甲基)-1-(4-硝基苯基)吡咯烷

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 (R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 237.1(M + H)⁺。

[0664] 实施例 251B

(R)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 251A 替代实施例 183A。

[0665] 实施例 251C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 251B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55(br s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.63(m, 7H), 7.05(s, 1H), 6.70(m, 2H), 3.84(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.23(m, 1H), 3.07(m, 1H), 1.95(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 502.2(M + H)⁺。

[0666] 实施例 252

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺

实施例 252A

N,N-二乙基-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 306.1(M + H)⁺。

[0667] 实施例 252B

1-(4-氨基苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 252A 替代实施例 183A。

[0668] 实施例 252C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 252B 替代实施例 183B。用 1:1 DMSO:CH₃OH 将粗品重结晶,提供标题化合物的游离碱。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.20(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(m, 6H), 7.02(s, 1H), 6.96(d, 2H), 3.66(m, 2H), 3.34(m, 4H), 3.01(m, 1H), 2.77(m, 3H), 1.70(m, 4H), 1.10(m, 5H)。MS(ESI⁺)m/e 571.2(M + H)⁺。

[0669] 实施例 253

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 253A

1-(3-(4-硝基苯基氨基)丙基)吡咯烷-2-酮

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 264.2(M + H)⁺。

[0670] 实施例 253B

1-(3-(4-氨基苯基氨基)丙基)吡咯烷-2-酮

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 253A 替代实施例 183B。

[0671] 实施例 253C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 253B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70(br, s, 1H), 9.10(s, 1H), 7.73(m, 4H), 7.59(m, 3H), 7.06(m, 3H), 3.31(m, 4H), 3.14(t, 2H), 2.25(t, 2H), 1.94(m, 2H), 1.79(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 529.2(M + H)⁺。

[0672] 实施例 254

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 254A

1-(4-氟苯基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 1-(4-氟苯基)哌嗪替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 302.1(M + H)⁺。

[0673] 实施例 254B

4-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 254A 替代实施例 183A。

[0674] 实施例 254C

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 254B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.67(m, 7H), 7.08(m, 7H), 3.38(m, 8H)。MS(ESI⁺)m/e 567.3(M + H)⁺。

[0675] 实施例 255

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和 1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.00-1.86(m, 2H), 2.26-2.19(m, 2H), 2.98-2.88(m, 8H), 3.40(tt, J=12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.93-3.85(m, 2H), 7.18-7.05(m, 3H), 7.39(t, J=8.7 Hz, 1H), 7.53(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94-7.57(m, 4H), 9.13(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 533.1(M+H)⁺。

[0676] 实施例 256

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 256A

2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-胺

如实施例 226A、实施例 226B 和实施例 226C 所述制备标题化合物,用 (S)-3-氟吡咯烷替代二乙胺。MS m/z : 221 (M+H)⁺。

[0677] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.32 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.28-5.25 (m, 0.5 H), 5.14-5.11 (m, 0.5 H), 4.77 (s, 2 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.86-2.77 (m, 4 H), 2.71-2.56 (m, 3 H), 2.20-2.05 (m, 1 H), 1.94-1.79 (m, 1 H)。

[0678] 实施例 256B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 256A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.69-2.12 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 4.11-3.64 (m, 2H), 4.26 (bs, 1H), 5.58-5.41 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 2H), 7.69-7.45 (m, 3H), 7.91-7.76 (m, 2H), 9.13 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 534.2 (M+H)⁺。

[0679] 实施例 257

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 257A

N²-(2-氟乙基)-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺

如实施例 226A、实施例 226B 和实施例 226C 所述制备标题化合物,用 2-氟乙胺替代二乙胺。MS m/z : 195 (M+H)⁺。

[0680] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.35 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.51 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.39 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1 H), 2.93-2.84 (m, 3 H), 2.78 (t, J=4.2 Hz, 1 H), 2.49-2.43 (m, 2 H)。

[0681] 实施例 257B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 257A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.27-3.09 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 4H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.73 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.69-7.46 (m, 3H), 7.91-7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 508.2 (M+H)⁺。

[0682] 实施例 258

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 258A

N²-丙基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺

如实施例 226A、实施例 226B 和实施例 226C 所述制备标题化合物,用丙-1-胺替代二乙胺。MS m/z: 191(M+H)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.78(d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.38(s, 1 H), 6.33-6.30(m, 1 H), 4.72(s, 2 H), 3.39(dt, J=13.6, 7.2 Hz, 1 H), 2.87(dt, J=14.8, 7.2 Hz, 2 H), 2.45-2.42(m, 4 H), 1.45-1.36(m, 2 H), 0.87(t, J=7.2 Hz, 3 H)。

[0683] 实施例 258B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 258A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 1.06(t, J=7.4 Hz, 3H), 1.81-1.69(m, 2H), 3.24-3.01(m, 4H), 3.56-3.38(m, 2H), 4.18-4.08(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.47-7.26(m, 2H), 7.70-7.45(m, 3H), 7.92-7.74(m, 2H), 9.13(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 504.2(M+H)⁺。

[0684] 实施例 259

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 259A

2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-胺

如实施例 226A、实施例 226B 和实施例 226C 所述制备标题化合物,用吡咯烷替代二乙胺。MS m/z: 203(M+H)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 6.95(d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.48(dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.53(s, 2 H), 3.03-2.97(m, 3 H), 2.96-2.92(m, 2 H), 2.61-2.57(m, 4 H), 1.86-1.80(m, 4 H)。

[0685] 实施例 259B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 259A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 2.12-2.02(m, 2H), 2.24-2.10(m, 2H), 3.25-3.15(m, 4H), 3.56-3.38(m, 2H), 3.72(bs, 2H), 4.21-4.11(m, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.39(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.68-7.45(m, 3H), 7.91-7.74(m, 2H), 9.11(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 516.2(M+H)⁺。

[0686] 实施例 260

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 260A

N,N-二甲基-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 279.2(M + H)⁺。

[0687] 实施例 260B

4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 260A 替代实施例 183A。

[0688] 实施例 260C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 260B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.64(m, 7H), 7.07(m, 3H), 3.61(m, 8H), 3.41(m, 4H), 2.85(s, 6H)。MS(ESI⁺)m/e 544.2(M + H)⁺。

[0689] 实施例 261

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 261A

N¹,N¹,N³-三甲基-N³-(4-硝基苯基)丙烷-1,3-二胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N¹,N¹,N³-三甲基丙烷-1,3-二胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 238.1(M + H)⁺。

[0690] 实施例 261B

N¹-(3-(二甲基氨基)丙基)-N¹-甲基苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 261A 替代实施例 183A。

[0691] 实施例 261C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 261B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59(br s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.65(m, 7H), 7.07(s, 1H), 6.83(m, 2H), 3.38(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.91(s, 3H), 2.78(s, 6H), 1.88(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 503.2(M + H)⁺。

[0692] 实施例 262

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](乙基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 262A

N¹-乙基-N²,N²-二甲基-N¹-(4-硝基苯基)乙烷-1,2-二胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N¹-乙基-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 238.2(M + H)⁺。

[0693] 实施例 262B

N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N¹-乙基苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 262A 替代实施例 183A。

[0694] 实施例 262C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](乙基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 262B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(br, 1H), 9.06(s, 1H), 7.72(m, 3H), 7.57(m, 4H), 7.07(s, 1H), 6.86(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.24(m, 2H), 2.87(s, 6H), 1.08(m, 3H)。MS(ESI⁺)m/e 503.1(M + H)⁺。

[0695] 实施例 263

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 263A

N¹, N¹, N²-三甲基-N²-(4-硝基苯基)乙烷-1,2-二胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N¹, N¹, N²-三甲基乙烷-1,2-二胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 224.1(M + H)⁺。

[0696] 实施例 263B

N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N¹-甲基苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 263A 替代实施例 183A。

[0697] 实施例 263C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 263B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62(br s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.73(m, 3H), 7.58(m, 4H), 7.07(s, 1H), 6.89(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.26(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.86(s, 6H)。MS(ESI⁺)m/e 489.1(M + H)⁺。

[0698] 实施例 264

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 264A

(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 (S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 237.1(M + H)⁺。

[0699] 实施例 264B

(S)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 264A 替代实施例 183A。

[0700] 实施例 264C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 264B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz,

DMSO-d₆, 90° C) δ 10.12(br s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.54(m, 5H), 7.02(s, 1H), 6.68(m, 2H), 3.87(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.13(m, 2H), 1.98(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 502.3(M + H)⁺。

[0701] 实施例 265

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物,用异丁酸替代乙酸。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-0.91(m, 10H), 3.12-2.92(m, 1H), 3.67-3.54(m, 2H), 4.90-4.74(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 7.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76-7.47(m, 5H), 7.83-7.77(m, 1H), 9.14(s, 1H), 10.79(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 558.2(M+H)⁺。

[0702] 实施例 266

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物,用特戊酸替代乙酸。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-0.90(m, 4H), 1.24(s, 9H), 3.64(bs, 2H), 4.87(bs, 2H), 6.90-6.83(m, 1H), 7.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.75-7.48(m, 5H), 7.77(d, J=1.8 Hz, 1H), 9.14(s, 1H), 10.75(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 572.2(M+H)⁺。

[0703] 实施例 267

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(环戊基羧基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物,用环戊甲酸替代乙酸。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-0.94(m, 4H), 1.81-1.52(m, 8H), 3.20-3.02(m, 1H), 3.64-3.57(m, 2H), 4.87-4.77(m, 2H), 6.90-6.88(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.75-7.47(m, 5H), 7.86-7.72(m, 1H), 9.14(s, 1H), 10.80(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 584.2(M+H)⁺。

[0704] 实施例 268

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 268A

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-硝基苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 233.2(M + H)⁺。

[0705] 实施例 268B

N¹-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 268A 替代实施例 183A。

[0706] 实施例 268C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 268B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.10(br s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.66(m, 2H),

7.53(m, 5H), 7.42(s, 1H), 7.02 9s, 1H), 6.67(d, 2H), 3.39(t, 2H), 2.95(t, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 498.2(M + H)⁺。

[0707] 实施例 269

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 269A

N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-4-硝基苯胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 247.1(M + H)⁺。

[0708] 实施例 269B

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 269A 替代实施例 183A。

[0709] 实施例 269C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 269B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.10(br s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.67(m, 3H), 7.56(m, 7H), 7.02(s, 1H), 6.63(m, 2H), 4.33(t, 2H), 3.10(m, 2H), 2.14(t, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 512.2(M + H)⁺。

[0710] 实施例 270

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(硫代吗啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 270A

4-(4-硝基苯基)硫代吗啉

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用硫代吗啉替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 225.1(M + H)⁺。

[0711] 实施例 270B

4-硫代吗啉代苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 270A 替代实施例 183A。

[0712] 实施例 270C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(硫代吗啉-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 270B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.64(m, 7H), 7.07(m, 3H), 3.54(m, 4H), 2.74(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 490.2(M + H)⁺。

[0713] 实施例 271

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 271A

N¹, N²-二异丙基-N¹-(4-硝基苯基)乙烷-1,2-二胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 N^1, N^2 -二异丙基乙烷-1,2-二胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 266.2(M + H)⁺。

[0714] 实施例 271B

N^1 -异丙基- N^1 -(2-(异丙胺基)乙基)苯-1,4-二胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 271A 替代实施例 183A。

[0715] 实施例 271C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 271B 替代实施例 183B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55(br s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.65(m, 7H), 7.06(s, 1H), 6.69(m, 2H), 3.44(m, 4H), 3.23(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 531.2(M + H)⁺。

[0716] 实施例 272

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌啶-3-甲酰胺

实施例 272A

1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用哌啶-3-甲酰胺替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 250.2(M + H)⁺。

[0717] 实施例 272B

1-(4-氨基苯基)哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 272A 替代实施例 183A。

[0718] 实施例 272C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)哌啶-3-甲酰胺

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 272B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.29 9(br s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.68(m, 4H), 7.54(m, 3H), 7.09(m, 2H), 7.03(s, 1H), 3.65(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.54(m, 1H), 1.71(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 515.2(M + H)⁺。

[0719] 实施例 273

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.07 g),用 N^1 -(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯-1,4-二胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 5% 甲醇/二氯甲烷(含有少量的氢氧化铵)洗脱 30 分钟。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-1.56(m, 2 H) 1.55-1.74(m, 2 H) 1.82-1.97(m, 2 H) 2.00-2.17(m, 2 H) 2.17-2.27(m, 3 H) 2.83-3.14(m, 3 H) 5.38-5.68(m, 1 H) 6.47-6.72(m, 2 H) 7.09(s, 1 H) 7.37(d, J =8.24 Hz, 1 H) 7.50-7.68(m, 3 H) 7.69-7.84(m, 3 H) 9.05(s, 1 H) 10.57(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 549.2(M+H)⁺。

[0720] 实施例 274

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.075 g),用异丁酰氯替代乙酸酐。将粗品与乙酸乙酯一起研磨,提供标题化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-1.14(m, 10 H) 2.91-3.17(m, 1 H) 3.49-3.75(m, 2 H) 4.61-4.99(m, 2 H) 6.89(s, 1 H) 7.13(s, 1 H) 7.40-8.06(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.84(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 574.2(M+H)⁺。

[0721] 实施例 275

2-{[2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.065 g),用环丙烷羰基氯替代乙酸酐。将粗品与乙酸乙酯一起研磨,提供标题化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74(d, 4 H) 1.00(d, 4 H) 2.13(d, 1 H) 3.46-3.92(m, 2 H) 4.51-5.20(m, 2 H) 6.90(d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.12(s, 1 H) 7.42-8.08(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.84(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 572.2(M+H)⁺。

[0722] 实施例 276

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.055 g),用新戊酰基氯替代乙酸酐。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟,提供标题化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87-1.09(m, 4 H) 1.15-1.33(m, 9 H) 3.62(d, 2 H) 4.86(d, 2 H) 6.87(d, J=6.71 Hz, 1 H) 7.13(s, 1 H) 7.48-7.72(m, 3 H) 7.70-7.86(m, 3 H) 9.15(s, 1 H) 10.61-10.98(m, J=10.99 Hz, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 588.3(M+H)⁺。

[0723] 实施例 277

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 277A

3-[4-(2-氯-6-氟-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基氨基]-7,8-二氢-5H-[1,6]萘啶-6-甲酸叔丁基酯

将实施例 95C(70.0 mg,0.193 mmol)和间氯过苯甲酸(52.0 mg,0.232 mmol)在 CH₂Cl₂(2 mL)中的混合物搅拌 20 分钟。将 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁基酯(57.9 mg,0.232 mmol)加入到该反应混合物中。5 小时之后,用乙酸乙酯稀释该反应混合物,用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用乙酸乙酯洗脱,提供标题化合物。

[0724] 实施例 277B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

将实施例 277A(54.6 mg,0.097 mmol)和三氟乙酸(0.075 mL,0.970 mmol)在 CH₂Cl₂(3 mL)中的混合物搅拌过夜。过滤固体,用 CH₂Cl₂ 冲洗,干燥,提供标题化合物的三氟乙酸盐。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.29–3.26 (m, 2H), 3.68 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.11 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 1H), 7.91 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 463.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0725] 实施例 278

6-(2-氯-3-羟基苯基)-2-(2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 278A

1-(烯丙氧基)-2-氯-3-硝基苯

向 2-氯-3-硝基苯酚 (1.5 g, 8.64 mmol) 的丙酮溶液中加入碳酸钾 (1.194 g, 8.64 mmol)。5 分钟之后, 加入烯丙基溴 (0.823 mL, 9.51 mmol), 并将该溶液加热至回流过夜。将该反应混合物冷却, 过滤, 浓缩。用 Analogix 280 (SF 40–80 柱) 进行色谱分离, 使用 0% 至 10% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (DCI^+) m/z 231.1 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

[0726] 实施例 278B

3-(烯丙氧基)-2-氯苯胺

向实施例 278A (2 g, 10.35 mmol) 的乙酸乙酯 (60 mL) 溶液中加入氯化锡 (II) 二水合物 (8.18 g, 36.2 mmol), 并将该混合物在 65°C 加热过夜。将该反应混合物冷却至室温, 用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 加入 1M Na_2CO_3 水溶液, 直到停止沉淀为止。通过硅藻土垫过滤固体。将滤垫悬浮在乙酸乙酯中, 搅拌几分钟, 并用乙酸乙酯冲洗。用饱和 Na_2CO_3 水溶液、水和盐水洗涤滤液, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。用 Analogix 280 (SF 40–80 柱) 进行色谱分离, 使用 0% 至 5% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (DCI^+) m/z 164.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0727] 实施例 278C

1-(烯丙氧基)-2-氯-3-异氰酸基苯

向三光气 (0.593 g, 1.999 mmol) 的 40 mL 甲苯溶液中慢慢地加入三乙胺 (1.290 mL, 9.26 mmol) 和 3-(烯丙氧基)-2-氯苯胺 (1 g, 5.45 mmol) (溶于 10 mL 甲苯中)。将该混合物加热至 70°C 过夜, 过滤, 浓缩。用 100 mL 乙酸乙酯稀释残余物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。标题化合物不用进一步纯化就迅速在下一步中使用。

[0728] 实施例 278D

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (1.36 g), 用实施例 278C 替代 1-氯-2-异氰酸基苯。用 Analogix 280 (SF 40–80 柱) 进行色谱分离, 使用 20% 至 60% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS (ESI^+) m/z 377.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0729] 实施例 278E

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-2-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (1.7 g), 用实施例 278D 替代实施例 1A。MS (ESI^+) m/z 361.19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0730] 实施例 278F

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并

[4, 5-d] 嘧啶 -4(3H)- 酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (1.3 g), 用实施例 278E 替代实施例 1B。MS(ESI⁺) m/z 464.4(M+H)⁺。

[0731] 实施例 278G

6-[2- 氯 -3-(丙 -2- 烯 -1- 基氧基) 苯基]-2-(甲基硫基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (1 g), 用实施例 278F 替代实施例 1C。用 Analogix 280(SF 40-120 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 400.22(M+H)⁺。

[0732] 实施例 278H

7'-({6-[2- 氯 -3-(丙 -2- 烯 -1- 基氧基) 苯基]-5- 氧代 -5, 6- 二氢咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -2- 基 } 氨基)-1'-H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-2' (3'H)- 甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.2g), 用实施例 278G 替代实施例 55D。粗品不用纯化就进入下一步。MS(ESI⁺)m/z 625.85(M+H)⁺。

[0733] 实施例 278I

6-[2- 氯 -3-(丙 -2- 烯 -1- 基氧基) 苯基]-2-(2', 3'- 二氢 -1'-H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.2 g), 用实施例 278H 替代实施例 109A, 但是用乙酸乙酯稀释该反应, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物的游离碱。MS(ESI⁺)m/z 526.2(M+H)⁺。

[0734] 实施例 278J

6-(2- 氯 -3- 羟基苯基)-2-(2', 3'- 二氢 -1'-H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 54G 所述制备标题化合物 (0.025 g), 用实施例 278I 替代实施例 54F。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸 / 水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 378.2(M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11(d, J=2.37 Hz, 4 H) 3.28(s, 2 H) 4.46(s, 2 H) 6.86-7.20(m, 4 H) 7.32(t, J=8.14 Hz, 1 H) 7.75(d, J=32.21 Hz, 3 H) 9.12(s, 1 H) 9.38(s, 2 H) 10.55(s, 1 H) 10.78(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 457.1(M+H)⁺。

[0735] 实施例 279

2-(2', 3'- 二氢 -1'-H- 螺 [环丙烷 -1, 4'- 异喹啉]-7'- 基氨基)-6-(4- 羟基 -2- 甲基苯基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

实施例 279A

4-(烯丙氧基)-1- 异氰酸基 -2- 甲基苯

如实施例 278C 所述制备标题化合物 (0.075 g), 用 4-(烯丙氧基)-2- 甲基苯胺替代实

施例 278B, 并且不用纯化就用于下一步。

[0736] 实施例 279B

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如实施例 1A 所述制备标题化合物 (1.7 g), 用实施例 279A 替代 1-氯-2-异氰酸基苯。该化合物不用纯化就在下一步使用。MS(ESI⁺)m/z 357.19(M+H)⁺。

[0737] 实施例 279C

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-2-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1B 所述制备标题化合物 (1.7 g), 用实施例 279B 替代实施例 1A。该化合物不用纯化就在下一步使用。MS(ESI⁺)m/z 375.11(M+H)⁺。

[0738] 实施例 279D

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如实施例 1C 所述制备标题化合物 (1.5 g), 用实施例 279C 替代实施例 1B。MS(ESI⁺)m/z 444.4(M+H)⁺。

[0739] 实施例 279E

6-[2-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-2-(甲基硫基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 1D 所述制备标题化合物 (1.3 g), 用实施例 279D 替代实施例 1C。用 Analogix 280(SF 40-120 柱)进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)m/z 380.33(M+H)⁺。

[0740] 实施例 279F

7'-({6-[2-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}氨基)-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.085g), 用实施例 279E 替代实施例 55D。粗品不用纯化就进入下一步。MS(ESI⁺)m/z 625.85(M+H)⁺。

[0741] 实施例 279G

2-(2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基氨基)-6-(4-羟基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 54G 所述制备标题化合物 (0.076 g), 用实施例 279F 替代实施例 54F。使用制备 HPLC 进行纯化 (在 Phenomenex Luna C8(2)5 μm 100Å AXIA 柱 (30mm×75mm) 上)。使用乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸/水 (B) 的梯度, 流速 50 mL/min (0-0.5 min, 10% A; 0.5-7.0 min 线性梯度, 10-95% A; 7.0-10.0 min, 95% A; 10.0-12.0 min 线性梯度, 95-10% A)。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97-1.27 (m, 4 H) 1.82-2.07 (m, 3 H) 3.13-3.40 (m, 2 H) 4.33-4.58 (m, 2 H) 6.66-6.82 (m, 2 H) 6.86-6.96 (m, 1 H) 7.04-7.13 (m, 2 H) 7.51-7.91 (m, 3 H) 9.10 (s, 1 H) 9.54 (s, 2 H) 10.73 (s, 2 H)。MS(ESI⁺)m/z 466.19(M+H)⁺。

[0742] 实施例 280

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 280A

2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 224B 所述制备标题化合物,用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代实施例 224A,并使用 2.5 当量的 K_2CO_3 。

[0743] 实施例 280B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 280A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化(参见实施例 241 的 HPLC 方案)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.48(s, 6H), 3.43(s, 2H), 3.75(td, $J=14.7, 3.8$ Hz, 2H), 4.49(s, 2H), 6.48(tt, $J=54.0, 3.9$ Hz, 1H), 7.09(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.39(td, $J=9.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.56-7.52(m, 2H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.81-7.67(m, 2H), 7.87(s, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI $^+$) m/z 554.2(M+H) $^+$ 。

[0744] 实施例 281

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 281A

2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺

如实施例 224B 所述制备标题化合物,用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺和 1-溴-2-氟代乙烷分别替代实施例 224A 和 1,1-二氟-2-碘乙烷,并使用 2.5 当量的 K_2CO_3 。

[0745] 实施例 281B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和实施例 281A 分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化(参见实施例 241 的 HPLC 方案)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 1.50(s, 6H), 3.56(bs, 2H), 3.88-3.67(m, 2H), 4.62(bs, 2H), 5.06-4.93(m, 2H), 7.08(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 1H), 7.68-7.47(m, 3H), 7.85-7.71(m, 2H), 7.88(s, 1H), 9.18(s, 1H)。MS(ESI $^+$) m/z 536.2(M+H) $^+$ 。

[0746] 实施例 282

2-[[4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.075 g),用 4-(1,4'-联哌啶-1'-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。将粗品与乙酸乙酯一起研磨,提供标题化合物。 ^1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.49(d, 9 H) 1.81(d, 2 H) 2.32(d, 1 H) 2.56-2.75(m, 3 H) 3.70(d, 2 H) 7.00(d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 7.10(d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.47-7.87(m, 6

H) 9.09 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 589.2 (M+H)⁺。

[0747] 实施例 283

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.08 g), 用 (R)-1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇 / 二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将纯化物质溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (d, 2 H) 2.83 (d, 6 H) 3.27 (d, 1 H) 3.59 (d, 4 H) 6.72 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.44-7.96 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 535.2 (M+H)⁺。

[0748] 实施例 284

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{2-(二甲基氨基)乙基}氨基)苯基]氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.05 g), 用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇 / 二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将纯化物质溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 6 H) 3.23 (d, 2 H) 3.45 (d, 2 H) 6.75 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53-7.72 (m, 3 H) 7.69-7.84 (m, 3 H) 9.08 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 509.2 (M+H)⁺。

[0749] 实施例 285

2-{[2'-(环丙基磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.048 g), 用环丙磺酰氯替代甲磺酰氯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (d, 8 H) 2.61 (d, 1 H) 3.39 (d, 2 H) 4.58 (d, 2 H) 6.88 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.46-7.99 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.83 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 608.2 (M+H)⁺。

[0750] 实施例 286

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(丙-2-基磺酰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.04 g), 用丙烷-2-磺酰氯替代甲磺酰氯。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (d, 4 H) 1.25 (d, 6 H) 3.43 (d, 2 H) 4.57 (d, 2 H) 6.88 (d, J=9.12 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.41-7.96 (m, 6 H) 9.15 (s, 1 H) 10.83 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 610.2 (M+H)⁺。

[0751] 实施例 287

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.07 g), 用 4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离, 使用 5% 甲醇/二氯甲烷(含有少量的氢氧化铵)洗脱 30 分钟。将纯化物质溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94(d, 4 H) 2.78(d, 4 H) 2.97-3.17(m, 2 H) 7.12(d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.21-7.40(m, 2 H) 7.51-8.09(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.10(s, 1 H) 10.87(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 520.3(M+H)⁺。

[0752] 实施例 288

2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 288A

7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯

向 1-氟-4-硝基苯 (0.155 mL, 1.458 mmol) 的 DMSO 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.926 mL, 5.30 mmol), 而后加入 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯 (300 mg, 1.326 mmol)。将该反应混合物加热至 100°C 过夜, 并冷却至室温。用 75 mL 水淬灭该反应混合物, 过滤, 用水洗涤, 高真空干燥, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)*m/z* 348.1(M+H)⁺。

[0753] 实施例 288B

7-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯

将实施例 288A(350 mg, 1.007 mmol) 和 49 mg 10% Pd/C 加入到 100 mL 烧瓶中, 而后加入 5 mL 甲醇。然后使烧瓶充满氢气(利用球囊进行真空循环)。搅拌该反应过夜, 用二氯甲烷稀释, 通过硅藻土过滤, 浓缩, 提供标题化合物。MS(ESI⁺)*m/z* 318.4(M+H)⁺。

[0754] 实施例 288C

7-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.12 g), 用实施例 288B 替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。MS(ESI⁺)*m/z* 647.35(M+H)⁺。

[0755] 实施例 288D

2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.11g), 用实施例 135A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl/二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01(d, 4 H) 3.25(d, 4 H) 3.80(d, 4 H) 7.12(d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.26(s, 2 H) 7.51-8.01(m, 6 H) 8.90(s, 2 H) 9.14(s, 1 H) 10.80(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 547.2(M+H)⁺。

[0756] 实施例 289

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 289A

1-(4-硝基苯基)-2-(三氟甲基)吡咯烷

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用 2-(三氟甲基)吡咯烷替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI⁺)m/e 261.1(M + H)⁺。

[0757] 实施例 289B

4-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 289A 替代实施例 183A。

[0758] 实施例 289C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 289B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.19(br s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.59(m, 7H), 7.02(s, 1H), 6.85(d, 2H), 4.54(m, 1H), 3.61(M, 1H), 3.23(q, 1H), 2.11(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 526.3(M + H)⁺。

[0759] 实施例 290

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(哌啶-4-基氧基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 203C 所述制备标题化合物,用 4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯替代实施例 203B。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.33(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.67(m, 4H), 7.55(m, 3H), 7.04(m, 3H), 4.51(m, 1H), 3.29(m, 2H), 3.13(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.90(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 488.2(M + H)⁺。

[0760] 实施例 291

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(哌啶-4-基甲基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 203C 所述制备标题化合物,用 4-(4-氨基苄基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯替代实施例 203B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.39(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.70(m, 4H), 7.58(m, 3H), 7.22(d, 2H), 7.04(s, 1H), 3.27(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.58(d, 2H), 1.83(m, 3H), 1.39(m, 2H)。MS(ESI⁺)m/e 486.3(M + H)⁺。

[0761] 实施例 292

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基}氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 292A

5-(4-硝基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯替代二(2-甲氧基乙基)胺。

[0762] 实施例 292B

5-(4-氨基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 292A 替代实施例 183B。

[0763] 实施例 292C

6-(2-氯苯基)-2-([4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 203C 所述制备标题化合物,用实施例 292B 替代实施例 203B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10.18(br s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.60(m, 7H), 7.02(s, 1H), 6.72(d, 2H), 3.51(m, 2H), 3.34(m, 4H), 3.10(m, 4H)。MS(ESI⁺)m/e 499.3(M + H)⁺。

[0764] 实施例 293

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-N-甲基甲磺酰胺

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用 N-(4-氨基苄基)甲磺酰胺盐酸盐替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84(br s, 1H), 9.15(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.72(m, 1H), 7.60(m, 3H), 7.42(br d, 2H), 7.08(s, 1H), 6.93(m, 1H), 4.32(s, 2H), 2.59(d, 3H)。MS(ESI⁺)m/e 496.1(M + H)⁺。

[0765] 实施例 294

4-{[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N,N-二乙基苯磺酰胺

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用 4-氨基-N,N-二乙基苯磺酰胺替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01(br s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.73(m, 1H), 7.61(m, 3H), 7.11(s, 1H), 3.18(q, 4H), 1.05(t, 6H)。MS(ESI⁺)m/e 524.2(M + H)⁺。

[0766] 实施例 295

2-{[2-(环丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.07 g),用实施例 227A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 4% 甲醇/二氯甲烷(含有少量的氢氧化铵)洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.15-0.50(m, 4 H) 2.04-2.20(m, 1 H) 2.58-2.87(m, 2 H) 2.92-3.22(m, 2 H) 3.52-3.72(m, 1 H) 7.05-7.17(m, 1 H) 7.14-7.31(m, 1 H) 7.49-7.71(m, 3 H) 7.70-7.88(m, 3 H) 9.13(s, 1 H) 10.63-10.80(m, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 518.2(M+H)⁺。

[0767] 实施例 296

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茛-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.075 g),用实施例 257A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 4% 甲醇/二氯甲烷(含有少量的氢氧化铵)洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.67(d, 2 H) 2.87(d, 2 H) 3.09(d, 2 H) 3.58(d, 1 H) 4.44(d, 2 H) 7.11(d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.22(d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.52-7.70(m, 3 H) 7.69-7.86(m, 3 H) 9.14(s, 1 H) 10.77(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 524.2(M+H)⁺。

[0768] 实施例 297

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{2-[(丙基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.075 g), 用实施例 258A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇/二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73-1.01(m, 3 H) 1.29-1.56(m, 2 H) 2.52-2.62(m, 2 H) 2.58-2.79(m, 2 H) 2.87-3.21(m, 2 H) 3.42-3.63(m, 1 H) 6.97-7.29(m, 2 H) 7.37-7.85(m, 7 H) 9.14(s, 1 H) 10.48-10.94(m, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 520.2(M+H)⁺。

[0769] 实施例 298

2-{{[4-(2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.05g), 用实施例 288D 替代实施例 109B。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66-1.94(m, 7 H) 3.02-3.22(m, 4 H) 3.47-3.63(m, 2 H) 3.77-3.90(m, 2 H) 6.81-7.26(m, 3 H) 7.40-8.01(m, 6 H) 9.10(s, 1 H) 10.70(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 589.3(M+H)⁺。

[0770] 实施例 299

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(甲磺酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.025g), 用实施例 288D 替代实施例 109B。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.94(m, 4 H) 2.95-3.09(m, 3 H) 3.07-3.18(m, 4 H) 3.58-3.74(m, 4 H) 6.74-7.27(m, 3 H) 7.37-8.01(m, 6 H) 9.10(s, 1 H) 10.73(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 625.2(M+H)⁺。

[0771] 实施例 300

7'-{{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-甲基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺

将实施例 228(0.075 g, 0.134 mmol)、甲基氨基甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(0.035 g, 0.201 mmol) 和三乙胺 (0.093 mL, 0.669 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 溶液在室温下搅拌过夜。将水慢慢地加入到该反应混合物中。将得到的固体过滤, 用水洗涤, 用 HPLC 纯化 (参见实施例 241 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.07-0.95(m, 4H), 2.77(s, 3H), 3.46(s, 2H), 4.71(s, 2H), 6.93-6.85(m, 1H), 7.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.38(td, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.70-7.47(m, 4H), 7.86(s, 1H), 9.14(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 545.2(M+H)⁺。

[0772] 实施例 301

7'-{{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-N-(丙-2-基)-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酰胺

如实施例 300 所述制备标题化合物, 用异氰酸异丙酯(2-isocyanatopropane) 替代甲基氨基甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.01(s, 4H), 1.17(d, J=6.6 Hz, 6H), 3.48(s, 2H), 3.99-3.91(m, 1H), 4.71(s, 2H),

6.92-6.84(m, 1H), 7.07(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.42-7.34(m, 1H), 7.67-7.46(m, 4H), 7.84(bs, 1H), 9.13(s, 1H)。MS(ESI^+) m/z 573.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0773] 实施例 302

6-(2,6-二氯苯基)-2-([2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.015 g), 用实施例 281A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟, 提供标题化合物。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25(d, 6 H) 2.79(d, 2 H) 3.67(d, 2 H) 4.59(d, 2 H) 7.12(d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.27-7.55(m, 2 H) 7.53-7.87(m, 5 H) 9.14(s, 1 H) 10.75(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 552.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0774] 实施例 303

6-(2,6-二氯苯基)-2-([4-[6-(甲磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.07g), 用实施例 304D 替代实施例 109B。将粗品与二氯甲烷一起研磨, 提供标题化合物。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.99(d, 3 H) 3.96(d, 4 H) 4.09(d, 4 H) 6.53(d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 7.09(d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.42-7.98(m, 6 H) 9.08(s, 1 H) 10.66(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 597.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0775] 实施例 304

2-([4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 304A

6-(4-硝基苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

如实施例 288A 所述制备标题化合物 (0.4 g), 用 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯单草酸盐替代 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯。MS(ESI^+) m/z 320.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0776] 实施例 304B

6-(4-氨基苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

如实施例 288B 所述制备标题化合物 (0.35 g), 用实施例 304A 替代实施例 288A。MS(ESI^+) m/z 290.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0777] 实施例 304C

6-(4-([6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.08 g), 用实施例 304B 替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。MS(ESI^+) m/z 619.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0778] 实施例 304D

2-([4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基]氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.07 g), 用实施例 304C 替代实施例 109A, 但是用 100 mL 乙酸乙酯稀释该反应混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85-4.04 (m, 4 H) 4.04-4.24 (m, 4 H) 6.54 (d, $J=8.33$ Hz, 2 H) 7.10 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.38-7.92 (m, 7 H) 9.08 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 519.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0779] 实施例 305

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.085 g), 用实施例 259A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇/二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将该化合物溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl /二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.99 (d, 4 H) 3.10 (d, 2 H) 3.33 (d, 5 H) 4.10 (d, 1 H) 7.13 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.45-8.04 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 532.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0780] 实施例 306

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.085 g), 用实施例 256A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇/二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将该化合物溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl /二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.99-2.44 (m, 2 H) 3.19-3.64 (m, 6 H) 3.63-3.80 (m, 2 H) 4.05-4.35 (m, 1 H) 5.34-5.69 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.51-7.99 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 550.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0781] 实施例 307

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 307A

7-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.42 g), 用 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。从粗品反应混合物与二氯甲烷/乙酸乙酯一起研磨, 得到最终化合物。MS (ESI^+) m/z 606.01 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0782] 实施例 307B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.4g), 用实施例 307A 替代实施例 109A。将 TFA

盐溶于甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理,搅拌,直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物,搅拌 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37(d, 6 H) 3.22(d, 2 H) 4.28(d, 2 H) 7.14(d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 7.42–8.02(m, 7 H) 9.17(s, 1 H) 9.48–9.70(m, 2 H) 10.93(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 506.2(M+H)⁺。

[0783] 实施例 308

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(哌啶-4-基氨基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 308A

4-[(4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.15 g),用 4-(4-氨基苯基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯替代 7'-氨基-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。从粗品反应混合物与二氯甲烷/乙酸乙酯一起研磨,得到最终化合物。MS(ESI⁺)*m/z* 620.95(M+H)⁺。

[0784] 实施例 308B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[4-(哌啶-4-基氨基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.14g),用实施例 308A 替代实施例 109A。将 TFA 盐溶于甲醇中,用过量的 2M HCl/二乙醚处理,搅拌,直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物,搅拌 10 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46–1.75(m, 2 H) 1.96–2.17(m, 2 H) 2.84–3.14(m, 2 H) 3.21–3.38(m, 2 H) 6.92(s, 2 H) 7.11(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.41–7.91(m, 6 H) 8.69(d, *J*=38.48 Hz, 2 H) 9.10(s, 1 H) 10.71(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 521.3(M+H)⁺。

[0785] 实施例 309

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 123B 所述制备标题化合物,用实施例 95C 和 4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺分别替代实施例 123A 和 4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺。进行水溶液处理,而后进行 HPLC 纯化。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.12–1.89(m, 2H), 2.21–2.12(m, 2H), 2.97–2.86(m, 4H), 3.23–3.09(m, 2H), 3.67–3.60(m, 2H), 7.08(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.46–7.22(m, 3H), 7.65–7.52(m, 2H), 7.90–7.71(m, 3H), 9.14(bs, 1H)。MS(ESI⁺)*m/z* 504.3(M+H)⁺。

[0786] 实施例 310

2-[(2-乙酰基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 310A

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 160A 和实施例 160B 所述制备标题化合物,在实施例 160A 中,用实施例 95C 和 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯分别替代实施例 123A 和

7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。

[0787] 实施例 310B

2-[(2-乙酰基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物,用实施例 310A 替代实施例 228。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.29(s, 3H), 1.34(s, 3H), 2.26-2.19(m, 3H), 3.63-3.54(m, 2H), 4.80-4.78(m, 2H), 7.07(s, 1H), 7.49-7.33(m, 2H), 7.55-7.49(m, 1H), 7.71-7.54(m, 3H), 7.85(bs, 1H), 9.14(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 532.3(M+H)⁺。

[0788] 实施例 311

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[2-(环丙基羰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物,用实施例 310A 和环丙烷甲酸分别替代实施例 228 和乙酸。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.70(m, 4H), 1.32-1.18(m, 6H), 2.20-2.05(m, 1H), 3.54(s, 0.7H), 3.74(s, 1.3H), 4.71(s, 1.3H), 4.99(s, 0.7H), 7.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.91-7.15(m, 7H), 9.15(s, 1H), 10.80(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 558.3(M+H)⁺。

[0789] 实施例 312

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[4,4-二甲基-2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 172 所述制备标题化合物,用实施例 310A 替代实施例 160B。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30(s, 6H), 3.01(s, 3H), 3.17(s, 2H), 4.39(s, 2H), 7.13(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.88-7.22(m, 7H), 9.15(s, 1H), 10.83(bs, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 568.2(M+H)⁺。

[0790] 实施例 313

2-[[4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 313A

2-(4-硝基苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁基酯

如实施例 288A 所述制备标题化合物(0.48 g),用 2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁基酯替代 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯。MS(ESI⁺)m/z 334.1(M+H)⁺。

[0791] 实施例 313B

2-(4-氨基苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁基酯

如实施例 288B 所述制备标题化合物(0.4 g),用实施例 313A 替代实施例 288A。MS(ESI⁺)m/z 304.1(M+H)⁺。

[0792] 实施例 313C

2-(4-[[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物(0.12 g),用实施例 313B 替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 25-40 柱)进行色谱分离,使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟,提供标题化合物。MS(ESI⁺)

m/z 635.4 (M+H)⁺。

[0793] 实施例 313D

2-{[4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.1g), 用实施例 313C 替代实施例 109A, 并将该反应混合物用 100 mL 乙酸乙酯稀释。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 提供标题化合物的游离碱。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.18(d, 2 H) 3.16(d, 4 H) 3.79(d, 4 H) 6.54(d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.10(d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.38-7.92(m, 7 H) 8.98-9.16(m, 1 H) 10.66(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 533.3 (M+H)⁺。

[0794] 实施例 314

2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 314A

2-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯

如实施例 288A 所述制备标题化合物 (0.5 g), 用 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯替代 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯。MS(ESI⁺)m/z 348.1 (M+H)⁺。

[0795] 实施例 314B

2-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯

如实施例 288B 所述制备标题化合物 (0.4 g), 用实施例 314A 替代实施例 288A。MS(ESI⁺)m/z 317.9 (M+H)⁺。

[0796] 实施例 314C

2-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯

如实施例 109A 所述制备标题化合物 (0.12 g), 用实施例 314B 替代 7'-氨基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-甲酸叔丁基酯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱 30 分钟。MS(ESI⁺)m/z 647.26 (M+H)⁺。

[0797] 实施例 314D

2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基]氨基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 109B 所述制备标题化合物 (0.12g), 用实施例 314C 替代实施例 109A, 但是用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 并将有机物用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将得到的乳液过滤, 并保留固体。用盐水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将过滤步骤得到的固体加入到其中, 并将该物质高真空干燥, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93(d, 4 H) 3.02(d, 4 H) 3.61(d, 4 H) 6.51(d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.09(d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.36-8.01(m, 6 H) 8.48(s, 2 H) 9.08(s, 1 H) 10.65(s, 1 H)。MS(ESI⁺)m/z 547.3 (M+H)⁺。

[0798] 实施例 315

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.08 g), 用 (S)-1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇 / 二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将纯化的化合物溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (d, 2 H) 2.82 (d, 6 H) 3.26 (d, 1 H) 3.65 (d, 2 H) 3.99 (d, 1 H) 6.72 (d, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.43-7.91 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.52-10.80 (m, 2 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 535.3 (M+H)⁺。

[0799] 实施例 316

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(羟基乙酰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 241 所述制备标题化合物, 用实施例 310A 和 2-羟基乙酸分别替代实施例 228 和乙酸。

[0800] 实施例 317

7-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺

向实施例 310A (0.070 g, 0.124 mmol) 的 CH₂Cl₂ (6 mL) 悬浮液中加入三乙胺 (0.069 mL, 0.497 mmol) 和 (叔丁氧羰基){[4-(二甲基亚胺基(iminio))吡啶-[(4H)-基]磺酰基]氨基化物(azanide) (US2007/0149512, 0.037 g, 0.124 mmol)。将该反应混合物搅拌过夜, 并用三氟乙酸 (0.5 mL, 6.49 mmol) 处理。4 小时之后, 浓缩该反应混合物, 用 HPLC 纯化 (参见实施例 1F 的方案), 提供标题化合物的三氟乙酸盐。

[0801] 实施例 318

2-[(2-乙酰基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.075g), 用实施例 307B 替代实施例 109B。用 Analogix 280 (SF 25-40 柱) 进行色谱分离, 使用 0% 至 6% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.36 (m, 6 H) 2.04-2.22 (m, 3 H) 3.39-3.59 (m, 2 H) 4.51-4.92 (m, 2 H) 7.01-7.20 (m, 1 H) 7.30-8.06 (m, 7 H) 9.05-9.32 (m, 1 H) 10.51-11.00 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 548.3 (M+H)⁺。

[0802] 实施例 319

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.07g), 用实施例 307B 替代实施例 109B。用 Analogix 280 (SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (d, 6 H) 3.00 (d, 3 H) 3.16 (d, 2 H) 4.38 (d, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.35-7.95 (m, 7 H) 9.16 (s, 1 H) 10.82 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 584.2 (M+H)⁺。

[0803] 实施例 320

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(乙磺酰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]

氨基} 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.07g), 用实施例 307B 替代实施例 109B, 乙磺酰氯替代甲磺酰氯。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.46(m, 9 H) 3.16(d, 4 H) 4.44(d, 2 H) 7.13(d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.28-8.05(m, 7 H) 9.16(s, 1 H) 10.82(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 598.2(M+H)⁺。

[0804] 实施例 321

2-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]苯基}氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.025g), 用实施例 308B 替代实施例 109B。用 Analogix 280(SF 25-40 柱) 进行色谱分离, 使用 0% 至 6% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27(d, 2 H) 1.95(d, 4 H) 2.78(d, 1 H) 3.16(d, 1 H) 3.49(d, 1 H) 3.81(d, 1 H) 4.23(d, 1 H) 5.52(d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 6.68(d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.09(d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.39(s, 1 H) 7.48-7.68(m, 3 H) 7.71-7.82(m, 3 H) 9.05(s, 1 H) 10.56(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 563.4(M+H)⁺。

[0805] 实施例 322

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}苯基)氨基]咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.02 g), 用实施例 308B 替代实施例 109B。用 Analogix 280(SF 12-24 柱) 进行色谱分离, 使用 40% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 30 分钟。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.64(m, 2 H) 1.74-2.19(m, 2 H) 2.81-3.01(m, 5 H) 3.35-3.51(m, 1 H) 3.44-3.65(m, 2 H) 5.56(s, 1 H) 6.68(d, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.09(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.37(s, 1 H) 7.50-7.69(m, 2 H) 7.69-7.83(m, 3 H) 9.06(s, 1 H) 10.58(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 599.2(M+H)⁺。

[0806] 实施例 323

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺 [5.5] 十一-3-基)苯基]氨基}咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.11 g), 用 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺 [5.5] 十一-3-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 25-40 柱) 进行色谱分离, 使用 4% 甲醇 / 二氯甲烷 (含有少量的氢氧化铵) 洗脱 30 分钟。将纯化物质溶于甲醇中, 用过量的 2M HCl / 二乙醚处理, 搅拌, 直到开始形成固体为止。用醚稀释该混合物, 搅拌 10 分钟, 过滤, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80(d, 10 H) 2.74(d, 3 H) 3.06(d, 2 H) 3.27(d, 2 H) 7.13(d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.40-8.11(m, 9 H) 9.17(s, 1 H) 9.93(s, 1 H) 10.91(s, 1 H)。MS(ESI⁺)*m/z* 589.4(M+H)⁺。

[0807] 实施例 324

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲磺酰基)-2,6-二氮杂螺 [3.4] 辛-2-基]苯基}氨基)咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.045 g), 用实施例 313D 替代实施例 109B。将粗品与二氯甲烷一起研磨, 提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17(d, 2

H) 2.94(d, 3 H) 3.46(d, 2 H) 3.79(d, 4 H) 6.54(d, $J=8.73$ Hz, 2 H) 7.09(d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.36–7.89(m, 6 H) 9.08(s, 1 H) 10.66(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 611.3($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0808] 实施例 325

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 325A

(S)-2-(4-硝基苯基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪

如实施例 183A 所述制备标题化合物,用(S)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪替代二(2-甲氧基乙基)胺。MS(ESI^+) m/e 248.2($\text{M} + \text{H}$)⁺。

[0809] 实施例 325B

(S)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺

如实施例 183B 所述制备标题化合物,用实施例 325A 替代实施例 183B。MS(ESI^+) m/e 218.2($\text{M} + \text{H}$)⁺。

[0810] 实施例 325C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 183C 所述制备标题化合物,用实施例 325B 替代实施例 183B。¹H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°) δ 10.28(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.68(m, 4H), 7.53(m, 3H), 3.51(m, 9H), 2.14(m, 4H)。MS(ESI^+) m/e 513.3($\text{M} + \text{H}$)⁺。

[0811] 实施例 326

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.025 g),用 4-((3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯胺二 HCl 盐替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。用 Analogix 280(SF 12-24 柱)进行色谱分离,使用 4% 甲醇/二氯甲烷(含有少量的氢氧化铵)洗脱 30 分钟。将该化合物溶于甲醇中,用 2M HCl/二乙醚处理 20 分钟,过滤,提供标题化合物。¹H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85–2.36(m, 3 H) 2.71–2.90(m, 3 H) 3.03–3.21(m, 1 H) 3.21–3.40(m, 2 H) 3.98–4.48(m, 3 H) 6.48–6.87(m, 2 H) 7.11(s, 1 H) 7.43–7.93(m, 7 H) 9.09(d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 10.05(s, 1 H) 10.71(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 547.3($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0812] 实施例 327

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基氨基)乙基](乙基)氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物(0.025 g),用 N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N¹-乙基苯-1,4-二胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。使用 Analogix280 SF 15-12 柱纯化粗品(0%至 4% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱 30)。将固体溶于甲醇中,用 2M HCl/二乙醚处理 20 分钟,过滤。¹H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.08(d, 3 H) 2.86(d, 6 H) 3.20(d, 2 H) 3.37(d, 2 H) 3.64(d, 2 H) 6.89(d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 7.11(s, 1 H) 7.38–8.03(m, 6 H) 9.09(s, 1 H) 10.06(s, 1 H) 10.43–10.81(m, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 537.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0813] 实施例 328

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基氨基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 150 所述制备标题化合物 (0.025 g), 用 N^1 -异丙基- N^1 -(2-(异丙胺基)乙基)苯-1,4-二胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。使用 Analogix280 SF 15-12 柱纯化粗品 (0% 至 4% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱 30)。将纯化的化合物溶于甲醇中, 用 2M HCl / 二乙醚处理 20 分钟, 过滤, 提供标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12-1.42(m, 12 H) 3.11-3.31(m, 2 H) 3.39-3.57(m, 4 H) 6.72(s, 2 H) 7.10(d, J =1.98 Hz, 1 H) 7.48(s, 1 H) 7.55-7.72(m, 3 H) 7.70-7.85(m, 3 H) 9.08(s, 1 H) 10.65(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 565.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0814] 实施例 329

2-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.085g), 用实施例 111B 替代实施例 109B。用 Analogix 280(SF 25-40 柱) 进行色谱分离, 使用 0% 至 7% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱 30 分钟。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.04-2.16(m, 3 H) 2.66-2.96(m, 2 H) 3.55-3.78(m, 2 H) 4.51-4.79(m, 2 H) 7.12(s, 1 H) 7.23(d, J =8.33 Hz, 1 H) 7.52-7.92(m, 6 H) 9.16(s, 1 H) 10.82(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 520.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0815] 实施例 330

6-(2,6-二氯苯基)-2-[[2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 206 所述制备标题化合物 (0.09 g), 用实施例 122 替代实施例 109B。将粗品与乙酸乙酯一起研磨, 提供标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.86-3.08(m, 5 H) 3.46(t, J =5.95 Hz, 2 H) 4.37(s, 2 H) 7.12(d, J =1.98 Hz, 1 H) 7.24(d, J =8.73 Hz, 1 H) 7.54-7.91(m, 6 H) 9.17(s, 1 H) 10.84(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 556.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0816] 实施例 331

2-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如实施例 207 所述制备标题化合物 (0.085g), 用实施例 122 替代实施例 109B。将经过处理的固体物质过滤, 提供标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10(s, 3 H) 2.65-3.04(m, 2 H) 3.68(t, J =5.93 Hz, 2 H) 4.61(d, J =15.60 Hz, 2 H) 7.10(d, J =1.70 Hz, 1 H) 7.22(d, J =8.14 Hz, 1 H) 7.51-7.70(m, 3 H) 7.71-7.84(m, 3 H) 9.12(s, 1 H) 10.81(s, 1 H)。MS(ESI^+) m/z 520.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0817] 实施例 332

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

实施例 332A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮杂-环戊二烯并[a]萘-5-硫酮
将实施例 1D (0.730 g, 2.123 mmol) 和劳氏试剂(Lawesson's) (0.515 g, 1.274 mmol)

的甲苯 (40 mL) 溶液加热至回流,保持 4 小时。浓缩该反应混合物,在 40 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用己烷 / 乙酸乙酯 (1:1 至 4:6) 洗脱,提供标题化合物。

[0818] 实施例 332B

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

在 Biotage 微波反应器中,将实施例 332A(100.0 mg,0.278 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (106 mg,0.556 mmol) 和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺在乙腈 (4 mL) 中的混合物在 180℃ 下加热 180 分钟。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.99(s, 3H), 3.19-3.00(m, 2H), 3.35-3.27(m, 2H), 3.67-3.59(m, 2H), 3.90-3.81(m, 2H), 7.14-7.04(m, 3H), 7.60-7.45(m, 3H), 7.79-7.62(m, 3H), 7.98-7.83(m, 1H), 9.51(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 503.1(M+H)⁺。

[0819] 实施例 333

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺

在 25 mL 不锈钢反应器中,将 7M NH₃/甲醇 (10 mL) 加入到实施例 332B(4.98 mg,6.81 μmol) 中。将该混合物在 120℃ 下搅拌 1 小时。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.99(s, 3H), 3.13-3.03(m, 2H), 3.38-3.24(m, 2H), 3.72-3.56(m, 2H), 3.95-3.80(m, 2H), 7.22-7.07(m, 3H), 7.80-7.64(m, 5H), 7.86-7.83(m, 1H), 8.05-7.98(m, 1H), 9.46-9.43(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 486.3(M+H)⁺。

[0820] 实施例 334

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

将实施例 332A(126 mg,0.35 mmol) 和 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺 (133 mg,0.70 mmol) 的混合物纯净地在 140℃ 下加热 4.5 小时。用乙酸乙酯处理该反应混合物,并用饱和 NaHCO₃ 洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,在 12 g 柱上纯化,使用 ISCO Companion 闪速色谱系统,用甲醇 / 乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 洗脱,而后进行 HPLC(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.49(s, 6H), 3.12(s, 3H), 3.40-3.23(m, 1H), 3.63-3.48(m, 1H), 4.62-4.41(m, 2H), 7.13(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.61-7.46(m, 4H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.83-7.72(m, 2H), 7.93(d, J=1.8 Hz, 1H), 9.59(s, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 502.1(M+H)⁺。

[0821] 实施例 335

6-(2-氯苯基)-5-亚氨基-N-(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺

在 25 mL 不锈钢反应器中,将 7M NH₃/甲醇 (12 mL) 加入到实施例 334(10.5 mg) 中。在 75℃ 搅拌该混合物 8 小时。浓缩该反应混合物,用 HPLC 纯化(参见实施例 1F 的方案),提供标题化合物的三氟乙酸盐。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.43(s, 6H), 3.13(s, 3H), 3.64-3.27(m, 2H), 4.68-4.40(m, 2H), 7.22(bs, 1H), 7.82-7.57(m, 5H),

7.87-7.84(m, 2H), 8.06(s, 1H), 9.55-9.48(m, 1H)。MS(ESI⁺)m/z 485.2(M+H)⁺。

[0822] 使用与实施例 1-335 所描述方法相似的方法,制备下列化合物。

[0823] 实施例 336

6-(3-氟苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 337

6-(3-氯苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 338

6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 339

6-(2-氯苯基)-2-[[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 340

6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 341

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 342

4-[[6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基]苯甲酸

实施例 343

2-[(4-溴苯基)氨基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 344

6-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 345

2-[[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-甲基苯基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 346

2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 347

6-(2-氯苯基)-2-[[3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 348

6-(2-氯苯基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啶-5(6H)-酮

实施例 349

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 350

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 351

6-(2-氯苯基)-2-([4-(1,8-萘啶-2-基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 352

6-(2-氯苯基)-2-([4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 353

2-([3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 354

6-(2-氯苯基)-2-([3-氯-4-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 355

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

实施例 356

2-([7-([6-(2-氯苯基)-5-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基)-4,4-二甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基)苄腈

实施例 357

6-(2-氯苯基)-2-([4,4-二甲基-2-(4-丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 358

6-(2-氯苯基)-2-([2-([3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 359

6-(2-氯苯基)-2-([4-{2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]乙基}苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 360

6-(2-氯苯基)-2-([4-{2-(吗啉-4-基)-1,3-噻唑-4-基}苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

实施例 361

6-(2-氯苯基)-2-([4-{2-(6-甲基喹啉-2-基)乙基}苯基]氨基)咪唑并[1,2-a]

嘧啶并 [5, 4-e] 嘧啶 -5 (6H) - 酮

实施例 362

Wee1 试验：

使用时间分辨的荧光平衡结合试验（其监测竞争性 Wee 1 抑制剂对快速可逆性 Oregon Green 一标记的 ATP 一竞争性激酶探针（N-（2-（2-（2-（4-（4-（5- 氯 -4-（2-（1- 羟基环丁基）噻唑 -5- 基）-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -2- 基）苯基）哌嗪 -1- 基）乙氧基）乙氧基）乙基）-2', 7'- 二氟 -3', 6'- 二羟基 -3- 氧代 -3H- 螺 [异苯并呋喃 -1, 9'- 氧杂蒽]-5- 甲酰胺）的置换），检验 Wee 1 激酶。将 GST 标记的 Wee 1 激酶（Carnabio #05-177, 2 nM 最后浓度）与荧光探针（最后浓度 300 nM, $K_d=137$ nM）和铕标记的抗 GST 抗体（最后浓度 1 nM, Invitrogen #PV3551）混合, 而后与抑制剂（0.003 至 10 微摩尔）混合, 在最终容积 18 μ l 激酶缓冲液（20 mM HEPES, pH7.5, 10 mM $MgCl_2$, 100 μ M Na_3VO_4 , 0.0075% Triton X-100, 1 mM DTT, 2% DMSO）中, 培养（1 小时）, 达到平衡, 并且使用 Envision 平板读数器（Perkin Elmer ;ex=337 nm, em=495/520 nm）测定时间分辨荧光。

[0824] 表 1 描述了示范化合物的酶抑制数据 (K_i)。在表 1 中, “A”表示 K_i 小于 10 nM, “B”表示 K_i 在 10 nM 和 100 nM 之间, “C”表示 K_i 大于 100 nM。

实施例	Wee-1 抑制	实施例	Wee-1 抑制
1	A	182	A
2	B	183	B
3	C	184	A
4	A	185	A
5	B	186	A
6	A	187	A
7	B	188	A
8	A	189	B
9	A	190	A
10	A	191	A
11	B	192	B
12	A	193	A
13	A	194	A
14	A	195	A
15	B	196	A
16	B	197	A
17	C	198	A
18	B	199	A
19	B	200	A
20	B	201	A
21	A	202	A
22	A	203	A
23	C	204	A
24	C	205	A
25	A	206	A
26	B	207	A
27	B	208	A
28	B	209	A
29	A	210	A
30	A	211	B
31	B	212	A

32	A	213	A
33	A	214	A
34	A	215	A
35	A	216	A
36	B	217	B
37	A	218	B
38	A	219	A
39	B	220	B
40	A	221	B
41	B	222	B
42	B	223	A
43	B	224	A
44	A	225	A
45	B	226	A
46	B	227	A
47	B	228	A
48	B	229	A
49	B	230	A
50	A	231	B
51	A	232	B
52	A	233	B
53	A	234	A
54	B	235	A
55	A	236	A
56	B	237	A
57	B	238	A
58	B	239	A
59	B	240	A
60	A	241	A
61	A	242	A
62	A	243	A
63	B	244	A
64	A	245	A
65	A	246	A
66	A	247	A
67	A	248	A
68	B	249	A
69	B	250	A
70	A	251	A
71	A	252	A
72	A	253	A
73	A	254	B
74	A	255	A
75	A	256	A
76	A	257	A
77	C	258	A
78	A	259	A
79	A	260	A
80	B	261	A
81	A	262	A
82	B	263	A
83	B	264	B

84	A	265	A
85	A	266	A
86	A	267	A
87	B	268	A
88	A	269	A
89	B	270	A
90	A	271	A
91	A	272	B
92	A	273	A
93	A	274	A
94	A	275	A
95	A	276	A
96	A	277	B
97	A	278	A
98	B	279	A
99	A	280	B
100	A	281	A
101	A	282	A
102	A	283	A
103	A	284	A
104	A	285	A
105	A	286	A
106	A	287	A
107	A	288	A
108	A	289	B
109	A	290	A
110	A	291	A
111	A	292	A
112	A	293	B
113	A	294	B
114	A	295	A
115	A	296	A
116	A	297	A
117	B	298	A
118	A	299	A
119	A	300	A
120	A	301	A
121	A	302	A
122	A	303	A
123	A	304	A
124	A	305	A
125	A	306	A
126	A	307	A
127	A	308	A
128	A	309	A
129	A	310	A
130	A	311	A
131	A	312	A
132	A	313	A
133	A	314	A
134	A	315	A
135	A	316	A

136	A	317	A
137	A	318	A
138	A	319	A
139	A	320	A
140	A	321	A
141	A	322	A
142	B	323	A
143	A	324	A
144	A	325	A
145	A	326	A
146	A	327	A
147	A	328	A
148	A	329	A
149	A	330	A
150	A	331	A
151	A	332	A
152	A	333	A
153	A	334	A
154	A	335	A
155	A	336	B
156	A	337	C
157	A	338	C
158	A	339	C
159	B	340	C
160	A	341	C
161	A	342	C
162	B	343	B
163	A	344	C
164	A	345	B
165	A	346	B
166	A	347	C
167	B	348	C
168	A	349	B
169	A	350	B
170	B	351	B
171	A	352	B
172	A	353	C
173	A	354	C
174	A	355	A
175	A	356	B
176	A	357	B
177	A	358	B
178	A	359	B
179	A	360	B
180	A	361	B
181	B		

[0825] 将该说明书中引用的所有出版物和专利申请以引证的方式结合到本文中,如同每个单一的出版物或专利申请是具体和单独地注明被引入作为参考那样。尽管为了清楚理解而通过举例说明和实施例来相当详细地描述上述发明,但在不背离附加权利要求的精神或范围的条件下,可以按照本发明的教导对其进行某些改变和修饰,这对本领域普通技术人员是显而易见的。