



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101479274 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 12

(21) 申请号 200780023705. 3

(22) 申请日 2007. 04. 24

(30) 优先权数据

60/795, 048 2006. 04. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/009866 2007. 04. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02007/127175 EN 2007. 11. 08

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

专利权人 吉宁特有限公司

(72) 发明人 A · 富尔克斯 S · 舒特尔沃思

I · 楚科夫里 S · 奥克森富德

N · C · 万 G · 凯斯坦多 J · 冈茨纳

T · 赫夫伦 S · 马蒂厄

A · 奥利夫罗 D · P · 萨瑟林

朱炳炎 理查德 · 戈德史密斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 刘冬 范赤

(51) Int. Cl.

C07D 491/04 (2006. 01)

C07D 495/04 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/5025 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006/046035 A1, 2006. 05. 04, 第 2-3 页, 第 6-7 页, 第 27 页化合物 112、权利要求 8.

EP 1067123 A1, 2001. 01. 10, 第 2 页第 7 段 - 第 11 页第 30 段.

EP 1277738 A1, 2003. 01. 22, 权利要求 1-21.

WO 2004/017950 A2, 2004. 03. 04, 第 31-43 页实施例 1-11.

US 2003/0220365 A1, 2003. 11. 27, 权利要求 1-23.

审查员 冯清伟

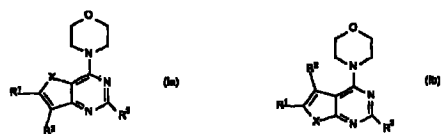
权利要求书12页 说明书132页

(54) 发明名称

药用化合物

(57) 摘要

式 Ia 和 Ib 的化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物和药学上可接受的盐可用于抑制脂类激酶包括 PI3K, 和治疗由脂类激酶介导的病症如癌症。公开了使用式 Ia 和 Ib 化合物体外、原位和体内诊断、预防或治疗哺乳动物细胞中病症或相关病理症状的方法。



1. 化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

(1S,4S)-2-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-5-甲磺酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-(N-吗啉代)磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((3S,5R)-3-甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((3S,5R)-3,5-二甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(((2R,6S)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(((2R,6S)-4-异丙基磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(((2R,6S)-4-三氟甲磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(((R)-4-甲磺酰基-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯磺酰胺;

(4-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇;

3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺;

1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-4-甲磺酰基哌嗪-2-酮;

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮;

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶;

(3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-甲基-N-甲氧基乙基氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N-甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N-4-甲基哌嗪磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N-吗啉代磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基-N-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-胺；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶；

(1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲磺酰基甲胺；

2-氯-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲磺酰基哌啶-4-胺；

4-氟-3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚；

2,3-二氟-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚；

5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧

啖；

(3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-四氢-N-甲基-2H-磺酰基吡喃-4-胺；

2-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺；

N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-N-甲基哌啶-4-胺；

N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-1-甲磺酰基哌啶-4-胺；

1-(2-羟乙基)-4-((2-(3-羟苯基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-2-酮；

4-((2-(3-羟苯基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((3-(甲磺酰基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((S)-2-甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶；

(3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮；

4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲醛；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酮；

4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-环丙基磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶；

1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-N-甲磺酰基吡咯烷-3-胺；

N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基(1-甲磺酰基吡咯烷-2-基)甲胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-(1-甲磺酰基吡咯烷)-3-胺;

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-4-醇;

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)吡咯烷-3-醇;

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-3-醇;

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(二甲氨基)乙酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基乙酮;

2-(1H-吡啶-6-基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基哌啶-4-胺;

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基哌嗪-2-基)-N,N-二甲基甲胺;

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基哌啶-4-胺;

3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲磺酰胺;

6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(6-氟吡啶-3-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

N-甲基-3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺;

2-(3-氟苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(2-氟吡啶-3-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

{5-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基}-二甲胺;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

N-{4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-甲磺酰胺;

N-{4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧

啉-2-基]-苯基}-乙酰胺;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]喹啉;

4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]异喹啉;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]异喹啉;

3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]喹啉;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((S)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-6-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((R)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-2,2-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((2S,6R)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

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

2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-哌嗪-1-基}-N,N-二甲基-乙酰胺;

2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-哌嗪-1-基}-N-甲基-异丁酰胺;

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-5-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基乙酮;

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮;

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(1-氨基环丙基)甲酮;

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮;

(R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)乙酮;

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

(R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基乙酮;

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮;

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(1-氨基环丙基)甲酮;

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基乙酮;

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮;

(R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮;和

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌

嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)乙酮;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-胺;

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基哌啶-4-胺;

6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶;

(S)-1-((S)-4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-5-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

5-(6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;

2-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[2,3-d]嘧啶;

6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)-5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶;

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-异丙基-N-甲基哌啶-4-胺;

6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

6-((4-异丙基磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶;

6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪)-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

(S)-2-羟基-1-(4-((7-甲基-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

(S)-2-羟基-1-(4-((4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

(S)-2-羟基-1-(4-((7-甲基-4-吗啉代-2-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

(S)-2-羟基-1-(4-((4-吗啉代-2-(喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

2-甲基-6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

(S)-2-羟基-1-(4-((2-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-吡啶-5-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶;

2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶;

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶;

4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺;

4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉;

5-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺;

6-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺;

4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉;

4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉;

4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)噻吩并

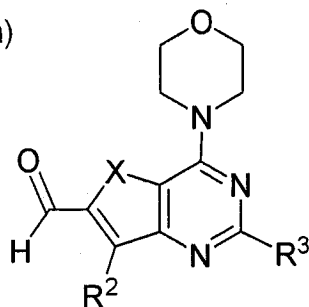
[2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 吗啉 ;

N,1- 二甲基 -N-((4- 吗啉代 -2-(喹啉 -3- 基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 基) 甲基) 哌啶 -4- 胺 ;和

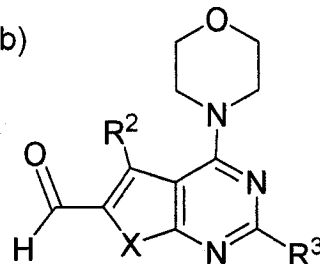
(S)-2- 羟基 -1-(4-((7- 甲基 -2-(2- 甲基 -1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -6- 基) -4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 基) 甲基) 哌嗪 -1- 基) 丙 -1- 酮。

2. 用于制备如权利要求 1 中定义的化合物的方法,所述方法包括在合适的还原剂存在下,用式 NHR^4R^5 的胺处理式 (IIIa 或 (IIIb) 化合物,其中 R^4 和 R^5 如权利要求 1 定义 :

(IIIa)



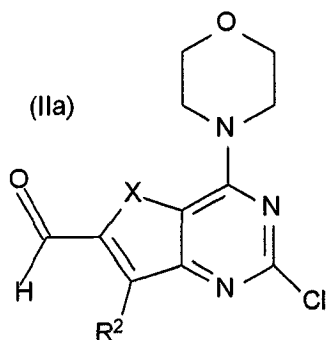
(IIIb)



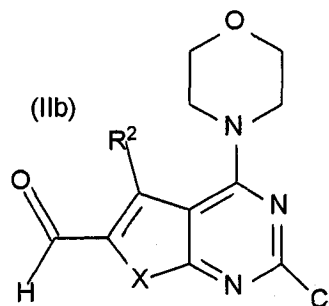
其中 X、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 定义。

3. 权利要求 2 的方法,所述方法还包括通过在 Pd 催化剂存在下用式 $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ 的硼酸或其酯处理式 (IIa) 或 (IIb) 化合物来制备式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物,其中 R^3 如权利要求 1 定义且各 R^{15} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或两个 OR^{15} 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基 :

(IIa)

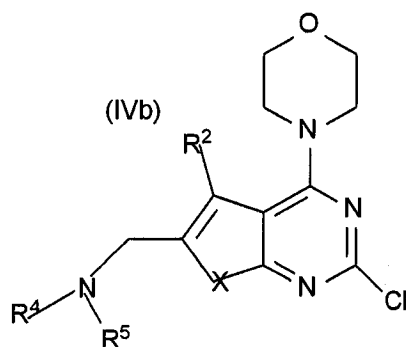
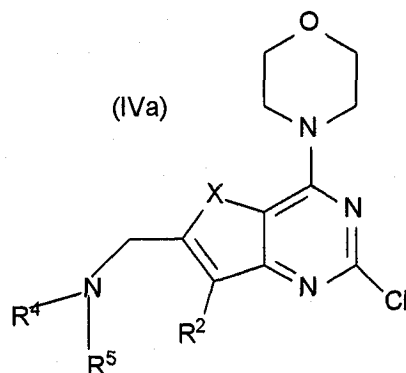


(IIb)



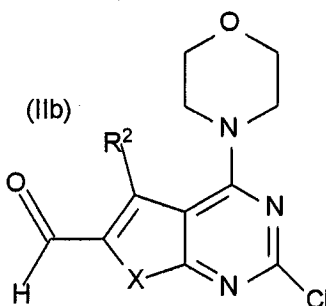
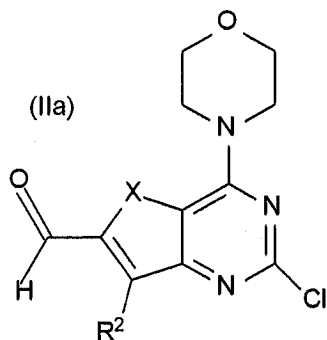
其中 X 和 R^2 如权利要求 1 定义。

4. 用于制备如权利要求 1 定义的化合物的方法,所述方法包括在 Pd 催化剂存在下用式 $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ 的硼酸或其酯处理式 (IVa) 或 (IVb) 化合物,其中 R^3 如权利要求 1 定义且各 R^{15} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或两个 OR^{15} 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基 :



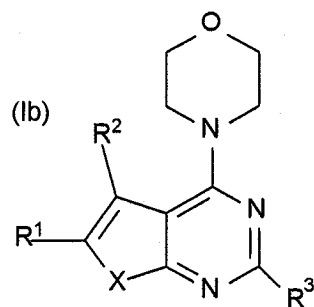
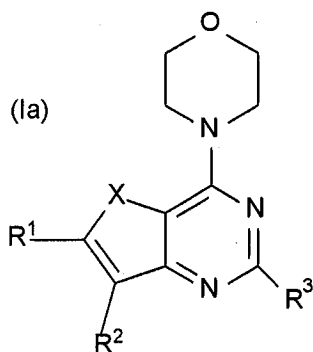
其中 X、R²、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1 定义。

5. 权利要求 4 的方法,所述方法还包括通过在合适还原剂存在下用式 NHR⁴R⁵ 的胺处理式 (IIa) 或 (IIb) 化合物来制备式 (IVa) 或 (IVb) 化合物,其中 R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1 定义:



其中 X 和 R² 如上定义。

6. 用于制备如权利要求 1 定义的药学上可接受的盐的方法,所述方法包括在合适溶剂中用合适酸处理式 (Ia) 或 (Ib) 稠合嘧啶:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 如权利要求 1 定义。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、乙磺酸、天冬氨酸及谷氨酸。

8. 权利要求 6 或 7 的方法, 其中所述酸选自: 甲磺酸、苯磺酸、盐酸、磷酸和硫酸。

9. 药物组合物, 所述药物组合物包含药学可接受的载体或稀释剂和作为活性成分的权利要求 1 的化合物。

10. 权利要求 9 的组合物, 所述组合物还包含化学治疗药物。

11. 权利要求 9 或 10 的组合物, 所述组合物被配制来用于口服给药。

12. 权利要求 1 的化合物在制造用于治疗由异常细胞生长、功能或行为引起的疾病或病症的药物中的用途, 其中所述异常细胞生长、功能或行为与 PI3 激酶有关。

13. 权利要求 12 的用途, 其中所述疾病或病症选自癌症、免疫疾病、心血管疾病、炎症、代谢 / 内分泌紊乱和神经障碍。

14. 权利要求 12 的用途, 其中所述疾病或病症为病毒感染。

15. 权利要求 13 的用途, 其中所述癌症选自: 结肠、乳房、肝、卵巢、胃、肺和头颈的实体肿瘤。

16. 权利要求 13 的用途, 其中所述癌症为脑的实体肿瘤。

17. 权利要求 13 的用途, 其中所述癌症选自成神经胶质细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、肝细胞癌和甲状腺癌。

18. 权利要求 13 的用途, 其中所述癌症选自: 乳癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食管癌、喉癌、成神经胶质细胞瘤、神经胚细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、骨髓疾病、淋巴疾病、毛细细胞瘤、口腔癌、咽癌、小肠癌、结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑癌和中枢神经系统癌、何杰金氏病和白血病。

19. 权利要求 13 的用途, 其中所述癌症为唇癌、舌头癌和嘴癌。

20. 用于制备药物组合物的方法, 所述方法包括将权利要求 1 中定义的化合物和药学上可接受的载体结合。

21. 用于治疗 PI3K 介导的症状的药盒, 所述药盒包括:

- (a) 包含权利要求 1 中定义的化合物的第一药物组合物; 和
- (b) 使用说明书。

22. 权利要求 21 的药盒, 所述药盒还包括 (c) 第二药物组合物, 其中所述第二药物组合物包括具有抗高度增殖活性的第二化合物。

23. 权利要求 22 的药盒, 所述药盒还包括同时、序贯或分开给药给需要患者所述第一和第二药物组合物的使用说明。

24. 权利要求 22 的药盒, 其中所述第一和第二药物组合物容纳于分开的容器中。

25. 权利要求 22 的药盒, 其中所述第一和第二药物组合物容纳于同一容器中。

26. 药用组合物, 所述药用组合物包含:

- (a) 如权利要求 1 定义的化合物; 和

(b) 具有抗高度增殖活性的化合物；
以用于在癌症预防性或治疗性治疗中分开、同时或序贯给药。

药用化合物

[0001] 发明优先权

[0002] 本申请要求 2006 年 4 月 26 日提交的美国临时申请 60/795,048 的优先权。该临时申请的全部内容通过引用结合于本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及嘧啶衍生物及其作为磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 抑制剂的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 磷脂酰肌醇 (下文缩写为“PI”) 是在细胞膜中发现的多种磷脂中的一种。近年来已经清楚 PI 在细胞内信号转导中起重要作用。在二十世纪八十年代后期,发现 PI3 激酶 (PI3K) 是使磷脂酰肌醇的肌醇环的 3 位磷酸化的酶 (D. Whitman 等,1988, Nature,332, 664)。

[0006] 最初认为 PI3K 是单酶,但现在业已阐明 PI3K 存在多种亚型。每种亚型具有自己的调节活性机理。业已基于其体外底物特异性鉴定了 3 类主要的 PI3K (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267)。I 类 PI3K 的底物是 PI、PI 4- 磷酸酯 (PI4P) 和 PI 4, 5- 二磷酸酯 (PI(4,5)P2)。根据其激活机制, I 类 PI3K 进一步分为两组 Ia 类和 Ib 类。Ia 类 PI3K 包括 PI3Kp110 α 、p110 β 和 p110 δ 亚型,其转导来自酪氨酸激酶偶联性受体的信号。Ib 类 PI3K 包括通过 G 蛋白偶联性受体活化的 p110 γ 亚型。已知 PI 和 PI(4)P 为 II 类 PI3K 的底物。II 类 PI3K 包括 PI3KC2 α 、C2 β 和 C2 γ 亚型,其特征为在 C 末端含有 C2 结构域。III 类 PI3K 底物只有 PI。

[0007] 在 PI3K 亚型中,迄今研究最广泛的是 Ia 类亚型。Ia 类的三个亚型是催化性的 110kDa 亚单位和调节性 85kDa 或 55kDa 亚单位的 异源二聚体。所述调节性亚单位含有 SH2 结构域,并结合通过具酪氨酸激酶活性的生长因子受体或致癌基因产物磷酸化的酪氨酸残基,藉此诱导 p110 催化性亚单位 (使其脂类底物磷酸化) 的 PI3K 活性。因此, Ia 类亚型被认为与细胞增殖和致癌作用有关。

[0008] 仍需要药物动力学和药效动力学性能改进的 I 类 PI3 激酶抑制剂。由于这种药剂有望在癌细胞中抑制增殖、逆转细胞凋亡抑制和克服对细胞毒素剂的耐性,因此 PI3 激酶 /Akt/PTEN 途径成为了抗癌药物开发的兴趣目标。PI3 激酶抑制剂已有报道 (Yaguchi 等 (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst (国家肿瘤研究会学报). 98(8) : 545-556 ;US6608056 ;US 6608053 ;US 6838457 ;US 6770641 ;US 6653320 ;US6403588 ;WO 2004017950 ;US 2004092561 ;WO 2004007491 ;WO2004006916 ;WO 2003037886 ;US 2003149074 ;WO 2003035618 ;WO2003034997 ;US 2003158212 ;EP 1417976 ;US 2004053946 ;JP2001247477 ;JP 08175990 ;JP 08176070)。渥曼青霉素类似物在哺乳动物中具有 PI3 激酶活性 (US 6703414 ;WO 97/15658)。

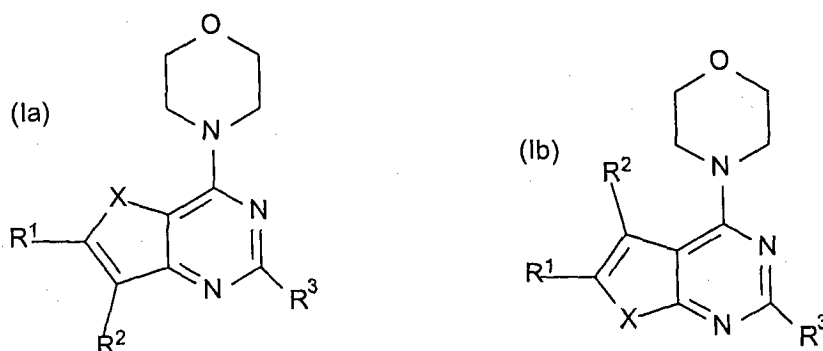
[0009] 发明概述

[0010] 现已发现一类新的稠合嘧啶化合物为具有类似药物的理化和药物动力学性质的有效的 PI3K 抑制剂。相对于 Ib 类 PI3K,所述化合物对 Ia 类 PI3K 尤其是对 P110 α 亚型表

现出更强的选择性。

[0011] 因此,本发明提供化合物,所述化合物为式 (Ia) 或 (Ib) 的稠合嘧啶和其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物及其药学上可接受的盐:

[0012]



[0013] 其中 X 为 O 或 S。基团 R¹、R² 和 R³ 如本文中所定义的。

[0014] 本发明另一方面提供药物组合物,所述药物组合物包含式 Ia 或 Ib 的噻吩并嘧啶或呋喃并嘧啶化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物可还包含选自如下的一种或多种其它治疗剂:抗增殖药、抗炎症药、免疫调节药、神经营养因子、治疗心血管疾病的药剂、治疗肝病的药剂、抗病毒药物、治疗血液病的药物、治疗糖尿病的药物和治疗免疫缺陷病的药物。

[0015] 本发明另一方面提供抑制 PI3 激酶活性的方法,所述方法包括使 PI3 激酶与有效抑制量的式 Ia 或 Ib 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药接触。

[0016] 本发明另一方面提供预防或治疗由 PI3 激酶调节的疾病或病症的方法,所述方法包括给药给需要这种治疗的哺乳动物有效量的式 Ia 或 Ib 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药。这种疾病、症状和病症的实例包括但不限于高度增殖病症(例如癌症,包括黑色素瘤和其它皮肤癌)、神经退行性变、心脏肥大、疼痛、偏头疼、神经外伤性疾病(neurotraumatic disease)、中风、糖尿病、肝大、心血管疾病、早老性痴呆症、囊性纤维化病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、银屑病、过敏性疾病、炎症、神经障碍、激素相关的疾病、与器官移植相关的症状、免疫缺陷病、破坏性骨组织紊乱、增殖性疾病、传染病、与细胞死亡相关的症状、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性髓细胞性白血病(CML)、肝病、涉及 T 细胞激活的病理免疫症状和 CNS(中枢神经系统)障碍。

[0017] 本发明另一方面提供预防或治疗高度增殖病症的方法,所述方法包括给药给需要这种治疗的哺乳动物有效量的式 Ia 或 Ib 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药,单独或与一种或多种具有抗高度增殖性能的其他化合物组合。

[0018] 本发明另一方面提供采用本发明化合物治疗哺乳动物中由 PI3 激酶调节的疾病或症状的方法。本发明另一方面是本发明化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物中由 PI3 激酶调节的疾病或症状的药物中的用途。

[0019] 本发明另一方面包括药盒,所述药盒包含:式 Ia 或 Ib 化合物或其立体异构体、几

何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药、容器和任选指示治疗方法的包装说明书或标签。

[0020] 发明详述

[0021] 式 Ia 和 Ib 化合物为区域异构体,即它们在噻吩并嘧啶 (X = 硫) 或呋喃并嘧啶 (X = 氧) 稠环体系中 X 原子的位置上存在不同。式 Ia 和 Ib 包含的环体系的四个可能区域异构体形式为:

[0022]



[0023] 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

噻吩并 [2,3-d] 嘧啶

[0024]



[0025] 呋喃并 [3,2-d] 嘧啶

呋喃并 [2,3-d] 嘧啶

[0026] 因此本发明化合物包括式 (Ia)、(Ia')、(Ia'') 和 (Ia''') 及 (Ib)、(Ib')、(Ib'') 和 (Ib''') 的 4-吗啉代噻吩并嘧啶和 4-吗啉代呋喃并嘧啶化合物各自的两个区域异构体。

[0027] 定义

[0028] 本文中所述的术语“治疗”是指治疗性治疗和预防性或防止性措施,其中目的是为了预防或减缓(减少)不希望的生理变化或病症,如 癌症的发展或扩散。就本发明目的而言,有益或所需的临床效果包括但不限于可检测或不可检测到的症状减轻、疾病范围减少、疾病状况稳定(即不恶化)、疾病进展推后或减缓、疾病状况的改善或缓和和减退(局部或者全部)。“治疗”还可指与不接受治疗的生存时间相比延长生存时间。需要这种治疗的患者包括已经有这种症状或病症的患者,以及将有这种症状或病症或将对其中的这种症状或病症进行预防的患者。

[0029] 短语“治疗有效量”意指本发明化合物的量,其 (i) 治疗或预防特定疾病、病症或紊乱, (ii) 减弱、改善或消除特定疾病、病症或紊乱的一个或多个症状,或 (iii) 预防或延迟本文中所述特定疾病、病症或紊乱的一个或多个症状发作。如果是癌症,药物的治疗有效量可减少癌细胞数目;减小肿瘤大小;抑制(即以一定程度减慢并优选停止)癌细胞渗透到周围器官;抑制(即以一定程度减慢并优选停止)肿瘤转移;一定程度地抑制肿瘤生长;和/或一定程度地缓解与癌症相关的一个或多个症状。就药物可防止生长和/或杀死存在的癌细胞的程度而言,其可为抑制细胞的和/或细胞毒性的。就癌症治疗而言,可通过例如评价疾病进展时间(TTP)和/或确定应答率(RR)测定功效。

[0030] 短语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学地和/或毒物学地相容。

[0031] 术语“癌症”和“癌症的”是指或描述哺乳动物中的生理状况,通常以无节制的细胞生长为特征。“肿瘤”包括一种或多种癌细胞。癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。这种癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞癌、腹

膜癌、肝细胞癌、胃癌包括胃肠癌、胰腺癌、成神经胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌 (liver cancer)、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌 (hepatic carcinoma)、肛管癌、阴茎癌及头颈癌。

[0032] “化疗药物”是用于癌症治疗的化合物。化疗药物的实例包括厄洛替尼 (Erlotinib) (**TARCEVA®**, Genentech/OSI Pharm. (基因泰克公司))、硼替佐米 (Bortezomib) (**VELCADE®**, Millennium Pharm. (千年制药公司))、氟维司群 (Fulvestrant) (**FASLODEX®**, AstraZeneca (阿斯特拉捷利康公司))、马来酸舒尼替尼 (Sutent) (SU11248, Pfizer (辉瑞公司))、来曲唑 (Letrozole) (**FEMARA®**, Novartis (诺华公司))、甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate) (**GLEEVEC®**, Novartis (诺华公司))、PTK787/ZK 222584 (Novartis (诺华公司))、奥沙利铂 (Oxaliplatin) (**Eloxatin®**, Sanofi (赛诺菲公司))、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸 (Leucovorin)、雷帕霉素 (Rapamycin) (**RAPAMUNE®**, Wyeth (惠氏公司))、拉帕替尼泊 (Lapatinib) (**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo SmithKline (葛兰素史克公司))、洛那法尼 (Lonafarnib) (SCH 66336)、索拉非尼 (Sorafenib) (BAY43-9006, Bayer Labs (拜耳实验室)) 和吉非替尼片 (Gefitinib) (**IRESSA®**, AstraZeneca (阿斯特拉捷利康公司))、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、烷化剂如塞替派 (thiotepa) 和 **CYTOXAN®** 环磷酰胺; 磺酸烷基酯如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (pipsulfan); 吡丙啶 (aziridines) 如 benzodopa、卡波醌 (carboquone)、meturedopa 和 uredopa; 乙撑亚胺和甲基蜜胺 (methyamelamine) 包括六甲蜜胺 (altretamine)、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺; 聚乙酸 (尤其是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (camptothecin) (包括合成类似物托泊替康 (topotecan)); 苔藓抑素 (bryostatin); 多烯酮类化合物 (callistatin); CC-1065 (包括其合成类似物阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin)); cryptophycin (具体地 cryptophycin 1 和 cryptophycin 8); 多拉司他汀 (dolastatin); 念珠藻环肽 (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); sarcodictyin; 海绵素; 氮芥如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlornaphazine)、氯磷酰胺、雌莫司汀 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、氮芥 (mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 亚硝基脲 (nitrosureas) 如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素如烯二炔类抗生素 (例如加里刹霉素 (calicheamicin), 尤其是加里刹霉素 γ II 和加里刹霉素 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 达内霉素 (dynemicin) 包括达内霉素 A; 二磷酸盐如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素 (esperamicin) 及新制癌菌素 (neocarzinostatin) 发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素 (aclacinomysins)、放线菌素 (actinomycin)、authramycin、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycins)、放线菌素 C、carabycin、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色霉素

(chromomycinis)、放线菌素 D、柔红霉素、地托比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®** (多柔比星 (doxorubicin))、吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯啉并多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycins) 如丝裂霉素 C (mitomycinC)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺拉霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olvomycins)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物如甲氨蝶呤 (methotrexate) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫代鸟嘌呤 (thioguanine); 嘧啶类似物如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮杂尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双去氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄性激素 (androgens) 如卡普睾酮 (calusterone)、屈他雄酮丙酸酯 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺物如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充物例如 frolinci acid; 醋葡萄糖内酯 (aceglatone); 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸 aminolevulinic; 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); 百垂布西 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 地磷酰胺 (defofamine); 秋水仙胺 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 依氟鸟氨酸 (elfornithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明 (lonidainine); 美登醇 (maytansinoid) 如美登素 (maytansine) 和安丝菌素; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫哌达醇 (mopidanmol); 尼曲吡啶 (nitraerine); 喷司他丁 (pentostatin); 蛋氨酸芥; 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌; 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK®** 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生 (razoxane); 力索新 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofiran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸; 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯毒素 (尤其是 T-2 毒素、疣孢霉素 A、漆斑菌素 A 和蛇形菌毒素); 尿烷; 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露醇氮芥; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; gacytosine; 阿拉伯糖苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 塞替派; 紫杉烷, 例如 **TAXOL®** (紫杉醇; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J. (新泽西普林斯顿的百时美施贵宝公司)), **ABRAXANE™** (无聚氧乙烯醚蓖麻油), 紫杉醇的清蛋白工程纳米颗粒配剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois (伊利诺斯州斯康堡的美国制药公司)) 和 **TAXOTERE®** (多西他赛; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France (法国安东尼的罗纳普朗克·乐安公司)); 苯丁酸氮芥; **GEMZAR®** (吉西他滨); 6-硫代鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); **NAVELBINE®**

(长春瑞滨 (vinorelbine)); 米托蒽醌 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素; 氨基喋呤; 卡培他滨 (**XELODA®**); 伊班膦酸钠; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视色素如视黄酸; 和以上任意的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0033] 同样包含于“化疗药物”定义中的是: (i) 起着调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素药如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 **NOLVADEX®**; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 **FARESTON®** (枸橼酸托瑞米芬); (ii) 抑制芳香化酶的芳香化酶抑制剂, 其调节肾上腺中的雌激素生产, 例如 4(5)-咪唑、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、**MEGASE®** (醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN®** (依西美坦; Pfizer (辉瑞公司))、福美坦 (formestane)、法偈唑 (fadrozole)、**RIVISOR®** (伏氯唑)、**FEMARA®** (来曲唑; Novartis) 和 **ARIMIDEX®** (阿那曲唑; AstraZeneca (阿斯特拉捷利康公司)); (iii) 抗雄激素物如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮内瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin) 及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3-二氧戊烷核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 类脂激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制与异常细胞增殖有关的信号途径中的基因表达的那些, 例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii) 核酶如 VEGF 表达抑制剂 (例如 **ANGIOZYME®**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗如基因治疗疫苗, 例如 **ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®** 和 **VAXID®**; **PROLEUKIN®** rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂如 **LURTOTECAN®**; **ABARELIX®** rmRH; (ix) 抗血管生成药如贝伐单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN®**, Genentech (基因公司)); 和 (x) 以上任意的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0034] 本申请中所用的术语“前药”是指与母化合物或药相比, 对细胞的细胞毒素更少且能被酶促或水解活化或转变成更具活性母体形式的本发明化合物的前体或衍生形式。参见例如 Wilman, “predrugs in Cancer Chemotherapy (癌症化学疗法中的前药)” Biochemical Society Transactions (生物化学会汇刊), 14, 第 375-382 页, 615th Meeting Belfast (1986) 和 Stella 等 “predrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery (前药: 靶向药物递送的化学方法)”, “Directed Drug Delivery (靶向药物递送)”, Borchardt 等, (ed.), 第 247-267 页, Humana Press (1985)。本发明前药包括但不限于: 含磷酸盐的前药、含硫代磷酸盐的前药、含硫酸盐的前药、含肽的前药、D-氨基酸修饰的前药、糖基化的前药、含 β -内酰胺的前药、含任选取代的苯氧基乙酰胺的前药、含任选取代的苯基乙酰胺的前药、能转变成更具活性的无细胞毒性药物的 5-氟胞嘧啶和其它 5-氟尿嘧啶核苷前药。可衍生成用于本发明的前药形式的细胞毒性药物的实例包括但不限于本发明化合物和如上所述的化疗药物等。

[0035] “代谢物”是通过指定化合物或其盐在体内代谢产生的产物。化合物的代谢物可采用本领域中已知的常规技术鉴定, 而其活性则使用采用本文中描述的测试来测定。这些产物可产自例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺作用、酯化、反酯化 (deesterification)、酶裂解等。因此, 本发明包括本发明化合物的代谢物, 包括通过包括使

本发明化合物与哺乳动物接触足够产生其代谢产物的一段时间的方法而产生的化合物。

[0036] “脂质体”是由各种脂质、磷脂和 / 或表面活性剂组成的囊泡,所述囊泡用于将药物(如本文中公开的 PI3 激酶抑制剂和任选化疗药物)递送给哺乳动物。脂质体的组分通常排列成两层形式,类似于生物膜的脂质排列。

[0037] 术语“手性的”是指具有镜像伙伴不能重叠的性能的分子,而术语“非手性的”是指能重叠在其镜像伙伴上的分子。

[0038] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0039] “非对映异构体”是指具有两个或多个手性中心且其分子相互不为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同物理性能,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体混合物可在高分辨率分析方法如电泳和色谱下分离。

[0040] “对映异构体”是指化合物的两个立体异构体,它们相互为不能重叠镜像。

[0041] 本文中所用的立体化学定义和约定主要按照 S. P. Parker, 编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(麦克劳希儿化学术语字典)(1984)McGraw-Hill Book Company, New York(纽约的麦克劳希儿图书公司)及 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compound(有机化合物立体化学)”, John Wiley&Sons, Inc., New York(纽约的约翰威立国际出版公司), 1994。本发明化合物可包含不对称或手性中心,因此存在不同立体异构体形式。意味着本发明化合物的所有立体异构体形式(包括但不局限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物如外消旋混合物)组成本发明部分。许多有机化合物以旋光型存在,即它们能使平面偏振光的平面旋转。旋光化合物描述中,前缀 D 和 L 或 R 和 S 用于指出分子有关手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 用来指明平面偏振光被化合物转动的方向, (-) 或 l 意味着化合物为左旋的。前缀为 (+) 或 d 的化合物为右旋的。对于给定化学结构,这些立体异构体是相同的,所不同的是它们相互为镜像。具体立体异构体还可称为对映异构体,这种异构体混合物还称为对映异构体混合物。对映异构体的 50 : 50 混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其在化学反应或过程中无立体选择或立体定向时得到。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体的等摩尔混合物,无旋光性。

[0042] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体,它们通过一个较低能垒可相互转变。例如,质子互变异构体包括通过质子的迁移进行的相互转变,如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组进行的相互转变。

[0043] 烷基为未取代或取代的直链或支链的饱和烃基。通常,它为 C_1 - C_{20} 烷基,例如 C_1 - C_{10} 烷基如 C_1 - C_6 烷基。 C_1 - C_6 烷基通常为 C_1 - C_4 烷基。它可为例如甲基 (Me, $-CH_3$)、乙基 (Et, $-CH_2CH_3$)、1-丙基 (n-Pr, 正丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基 (i-Pr, 异丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基 (n-Bu, 正丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu, 异丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基 (s-Bu, 仲丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu, 叔丁基, $-C(CH_3)_3$)、1-戊基 (正戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、

2-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 或 3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0044] 当烷基被取代时,它通常具有一个或多个 R^{20} 取代基,该取代基选自卤素、烷氧基、碳环基、如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基、OH、SR、CN、硝基、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}$ 和 $-\text{CONR}_2$, 其中各 R 为 H、未取代的烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基并且 m 为 1 或 2。它为例如羟烷基、卤代烷基或基团 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, 其中 alk 为亚烷基链并且 R^4 和 R^5 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团,所述杂环基团可与苯环稠合并且为未取代或取代的。

[0045] 通常 R^{20} 选自卤素、烷氧基、碳环基、如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基、OH、CN、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 和 $-\text{CONR}_2$, 其中各 R 为 H 或如上定义的未取代的烷基。它为例如卤代烷基或基团 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, 其中 alk 为亚烷基链并且 R^4 和 R^5 与其连接的 N 原子一起形成如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团。

[0046] 亚烷基为未取代或取代的、直链或支链的饱和二价烃基。通常它为 C_1 - C_8 亚烷基例如 C_1 - C_6 亚烷基。其优选为 C_1 - C_4 亚烷基例如 C_2 - C_4 亚烷基如亚甲基、亚乙基、亚异丙基、亚正丙基、亚叔丁基、亚仲丁基或亚正丁基。它也可作为亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基及其各种支链异构体。当亚烷基被取代时,它通常用如上定义的基团 R^{20} 取代。

[0047] 链烯基为具有一个或多个双键的未取代或取代的、直链或支链的烃基。通常它为 C_2 - C_8 链烯基例如 C_2 - C_6 链烯基,如烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基或己烯基。当链烯基被取代时,它通常用如上定义的基团 R^{20} 或者用未取代或用如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。

[0048] 链炔基为具有一个或多个三键的未取代或取代的、直链或支链的烃基。通常它为 C_2 - C_8 链炔基例如 C_2 - C_6 链炔基,如乙炔基、丙炔基或丁炔基。当链炔基被取代时,它通常用如上定义的基团 R^{20} 或者用未取代或用如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。

[0049] 卤代烷基为用一个或多个卤素原子取代的如上定义的烷基。它可为全卤代烷基例如三氟甲基或全氟己基。

[0050] 卤素为氯、氟、溴或碘。它通常为溴或碘。

[0051] 烷氧基通常为 C_1 - C_6 烷氧基,例如 C_1 - C_4 烷氧基,如甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、正丁氧基或仲丁氧基。它为未取代的或者例如用如上定义的基团 R^{20} 取代或者用未取代或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。通常它用碳环基、吗啉代、OH、CN、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 或 $-\text{CONR}_2$ 取代,其中各 R 为 H 或如上定义的未取代烷基。

[0052] 碳环基为非芳族饱和或不饱和单环烃环,通常具有 3-10 个碳原子。它可为 C_3 - C_8 环烷基或 C_5 - C_{10} 环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。碳环基可为未取代的或者例如用如上定义的基团 R^{20} 取代或者用未取代或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。通常它用烷氧基、吗啉代、OH、CN、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 或 $-\text{CONR}_2$ 取代,其中各 R 为 H 或如上定义的未取代烷基。

[0053] 本文中所述的术语“环基”表示 C_3 - C_6 环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。具体地讲,环基为环丙基。

[0054] 包含 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团为未取代或取代的, 通常选自吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、硫代吗啉。

[0055] 当如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团被取代时, 通常它用一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基取代, 通常为用 1 或 2 个取代基取代。通常所述取代基选自未取代或取代的烷基、未取代或取代的烷氧基、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')$ 、 $-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{O-alk-OR}$ 、 $-\text{alk-C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{alk-Het}$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{Het}$ 、 $-\text{O-Het}$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{alk-S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{alk-NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{alk-N}(\text{R})-\text{alk-OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{alk-OR}$ 、第二个如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团、未取代或取代的并且可与苯环稠合的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONR}_2$ 、氧代 ($=\text{O}$)、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{alk-NR}_2$ 和 $-\text{CO-alk-OR}$, 其中: alk 为如上定义的亚烷基链; Het 为未取代或取代的如本文定义的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基; R 为 H 或烷基, 或者当两个基团 R 键合于 N 时, 它们可与 N 原子一起形成未取代或取代的本文所定义的饱和 5- 或 6- 元含 N 杂环基团; R' 与 R'' 各自独立为 H、烷基或烷氧基; 并且 R'' 为烷基, 其未被取代或被取代, 例如用 CF_3 、 NR_2 、 OR 、本文所定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团或者本文所定义的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基取代, 所述杂环基和杂芳基为未取代或取代的。它可用如上定义的基团 R^{20} 取代或者用未取代或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。

[0056] 通常如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团用取代基取代, 所述取代基选自未取代或取代的烷基、未取代或取代的烷氧基、第二个如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团、未取代或取代的并且可与苯环稠合的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONR}_2$ 、 $-\text{CONR}$ 、氧代 ($=\text{O}$)、 OH 、 $-\text{NSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 或 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$, 其中 R 为 H 或烷基、 $-\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为 H、烷基或烷氧基, 和 $-\text{SO}_2\text{R}''$, 其中 R'' 为未取代或取代的烷基, 例如被如 NR_2 或如上定义的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团取代。

[0057] 更通常 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团用一个或多个取代基取代, 所述取代基选自如上定义的未取代或取代的 (例如用如上定义的 R^{20} 取代的) 烷基、如上定义的卤代烷基、如上定义的未取代或取代的烷氧基、卤素、羟基、 CN 、硝基、氨基、氧代 ($=\text{O}$) 和 $-\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为 H 或烷基。

[0058] 杂芳基为含有 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个另外的选自 O、N 和 S 的杂原子的杂芳基, 所述基团为单环或双环的并且为未取代或取代的。通常它为 5- 到 12- 元环。杂芳基的实例包括吡咯、吡唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噁唑、异噁唑、吡啶、异吡啶、1,3-二氢-吡啶-2-酮、吡啶-2-酮、吡啶、吡啶-3-醇、咪唑、1,3-二氢-苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、喹啉、异喹啉、喹啉、吡唑并吡啶、氨基吡唑啉酮、咪唑并吡啶、噻唑、噻唑、吡嗪和二氢吡嗪二酮 (isatin) 基。优选的实例包括吡唑、吡啶、吡唑和四唑基。这些基团可为未取代的或者例如用如上列举的基团 R^{20} 或用未取代或者用如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。

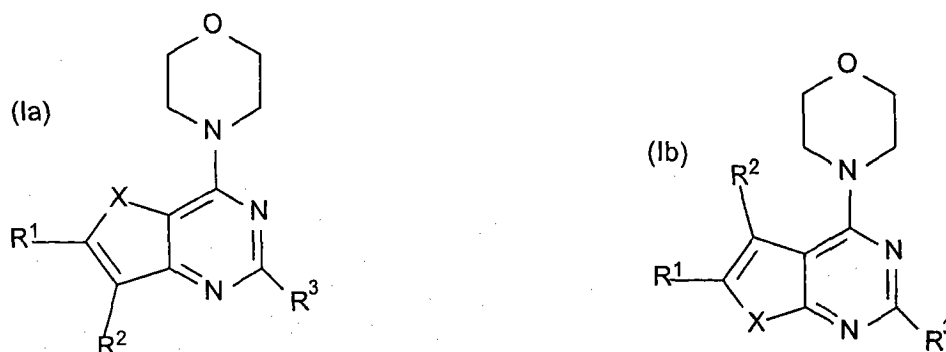
[0059] 可与苯环稠合的 5- 或 6- 元含氮杂芳基通常选自吡咯、吡唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噁唑、异噁唑、吡啶、异吡啶、1,3-二氢-吡啶-2-酮、吡啶-2-酮、吡啶、吡啶-3-醇、咪唑、1,3-二氢-苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、喹啉、异喹啉、喹啉、吡唑并吡啶、氨基吡唑啉酮、咪唑并吡啶、噻唑、噻唑和吡嗪。当这样的杂芳基被取代时, 它可用如上定义的基团 R^{20} 或者用未取代或用如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基取代。

[0060] PI3 激酶抑制剂化合物

[0061] 本发明提供为 4- 吗啉代噻吩并嘧啶和呋喃并嘧啶化合物的稠合嘧啶和其药学上可接受的盐, 所述化合物潜在地可用于治疗由 PI3 激酶调节的疾病、病症和 / 或紊乱。所述化合物可作为泛抑制剂来抑制 p110 同种型包括 α 、 β 、 γ 和 δ 。所述化合物可通过选择性地抑制一种 p110 同种型, 为 p110 同种型选择性抑制剂。

[0062] 更具体地, 本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为式 Ia 或 Ib 的稠合嘧啶:

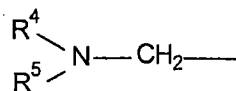
[0063]



[0064] X 为 O 或 S;

[0065] R¹ 为下式的基团:

[0066]



[0067] R² 为 H、卤素或 C₁-C₆ 烷基;

[0068] R⁴ 和 R⁵ 与其连接的 N 原子一起形成选自哌嗪、哌啶、吡咯烷、噁唑烷酮、二氮杂环庚烷和 2,5- 二氮杂双环 [2,2,1]- 庚烷的基团, 所述基团为未取代的或用 $-(alk)_q-NR$ 、 $-S(O)_2-(alk)_q-Z$ 或 $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ 取代, 其中 Z 为 R¹⁰ 或 $-NR^{11}R^{12}$, 或用未取代 C₁-C₆ 烷基、羟基 -C₁-C₆ 烷基、氧代 (= O)、 $-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$ 、 $-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$ 、 $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-$ 环基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)-Tet$ 或 $-NR^{13}R^{14}$ 取代;

[0069] 或者 R⁴ 与 R⁵ 之一为 C₁-C₆ 烷基、 $-(alk)_q$ 杂环或 $-(alk)_q-OR$, 另一个为哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或 $-(alk)_q$ 杂环基, 其中所述哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或杂环基为未取代的或用 C₁-C₆ 烷基、 $-(alk)_q-OR$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ 取代;

[0070] R 为 H 或未取代 C₁-C₆ 烷基;

[0071] 各 R' 独立为 H 或未取代 C₁-C₆ 烷基, 或两个 R' 基团与其连接的 C 原子一起形成环基;

[0072] R¹⁰ 为 H、环基、未取代 C₁-C₆ 烷基或 CF₃;

[0073] R¹¹ 和 R¹² 各自独立选自 H、未取代 C₁-C₆ 烷基和 $-(alk)_q-OR$, 或者 R¹¹ 和 R¹² 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团;

[0074] R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立选自 C₁-C₆ 烷基、 $-S(O)_2R^{10}$ 和 $-(alk)_q-OR$;

[0075] Tet 为四氢呋喃基或四氢吡喃基, 所述基团为未取代的或取代的;

[0076] 杂环基为包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

[0077] 环基为 C₃-C₆ 环烷基；

[0078] 各 q 独立为 0 或 1；

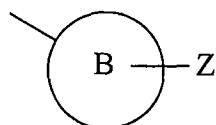
[0079] r 为 0 或 1；

[0080] alk 为 C₁-C₆ 亚烷基；和

[0081] R³ 选自：

[0082] (a) 下式的基团：

[0083]



[0084] 其中 B 为未取代的或取代的苯环，Z 选自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、CN、卤素和 -NO₂，其中各 R 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基，所述基团为取代的或未取代的，m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2；

[0085] (b) 含有 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个另外的选自 O 和 S 的杂原子的杂芳基，所述基团为单环或双环的并且为未取代或取代的；和

[0086] (c) 包含苯环的基团，所述苯环可为未取代的或取代的且耦合到如上定义的杂芳基；

[0087] 条件是：

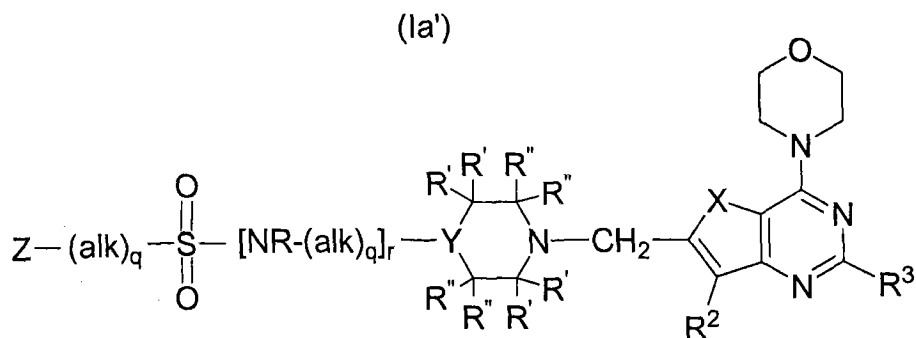
[0088] (i) 当式 (Ia) 中 X 为 S 时，那么 R³ 不是吡啶或 3- 羟基苯基；

[0089] (ii) 当式 (Ib) 中 X 为 S 时，那么 R³ 不是吡啶基；

[0090] (iii) 仅在式 (Ia) 中，当 X 为 S，R² 为 H 而 R³ 为吡啶 -4- 基时，那么 R⁴ 和 R⁵ 不形成：(i) 哌嗪，其未被取代的或用选自以下的基团取代：甲基、-S(O)₂Me、-S(O)₂NMe₂、-alk-OH、-alk-OMe、-S(O)₂-alk-NMe₂ 和 -S(O)₂-alk-吗啉代；或 (ii) 哌啶，其用选自以下的基团取代：-S(O)₂Me、-C(O)-NR-(alk)_q-OR、-NMe-S(O)₂-Me、甲基、哌啶和 -NR¹³R¹⁴，其中 R¹³ 和 R¹⁴ 之一为 -(alk)_q-OR。

[0091] 本发明一个实施方案提供化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为式 (Ia') 的耦合嘧啶：

[0092]



[0093] 其中

[0094] X 为 O 或 S ;

[0095] Y 为 N 或 -CH- ;

[0096] R^2 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基 ;

[0097] 各 R' 独立为 H、 C_1-C_6 烷基或羟基 - C_1-C_6 烷基, 或同一碳原子上的两个 R' 基团形成氧代 (=O) 基团 ; 或当 Y 为 N 时, 不同碳原子上的两个 R' 基团一起形成 -CH₂- 桥头 ;

[0098] 各 R'' 独立为 H 或 C_1-C_6 烷基, 或同一碳原子上的两个 R'' 基团形成氧代 (=O) 基团 ;

[0099] Z 为 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$;

[0100] R^{10} 为 H、 C_3-C_6 环烷基、未取代 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ;

[0101] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、未取代 C_1-C_6 烷基和 $-(alk)_q-OR$, 或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团 ;

[0102] q 为 0 或 1 ;

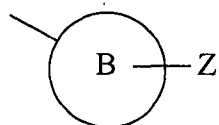
[0103] r 为 0 或 1 ;

[0104] alk 为 C_1-C_6 亚烷基 ; 和

[0105] R^3 选自 :

[0106] (a) 下式的基团 :

[0107]



[0108] 其中 B 为未取代的或取代的苯环, Z 选自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、CN、卤素和 -NO₂, 其中各 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基, 所述基团为取代的或未取代的, m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2 ;

[0109] (b) 含有 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个另外的选自 O 和 S 的杂原子的杂芳基, 所述基团为单环或双环的并且为未取代或取代的 ; 和

[0110] (c) 包含苯环的基团, 所述苯环可为未取代的或取代的且稠合到如上定义的杂芳基 ;

[0111] 条件是 :

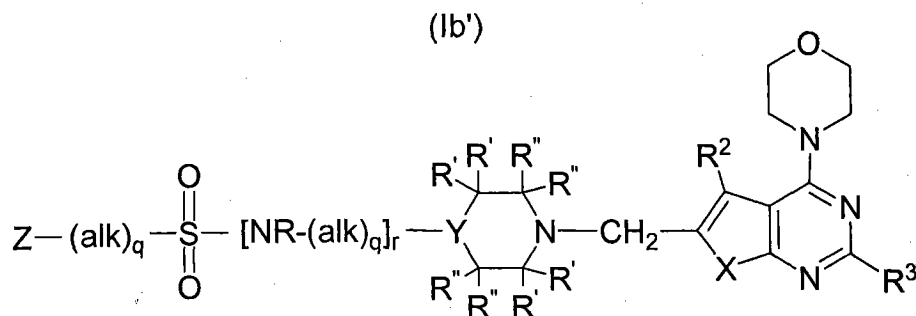
[0112] (i) 当 X 为 S 时, 那么 R^3 不是吡啶或 3- 羟基苯基 ;

[0113] (ii) 当满足以下条件时 Z 不是选自 Me、 $-(alk)_q-NMe_2$ 和 -alk- 吗啉代的基团 : Y 为 N, R' 和 R'' 各自为 H, R^2 为 H 而 R^3 为吡啶 -4- 基 ;

[0114] (iii) 当满足以下条件时 Z 不是 Me : Y 为 -CH-, R' 和 R'' 各自为 H, R^2 为 H 而 R^3 为吡啶 -4- 基。

[0115] 本发明另一实施方案提供化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为式 (Ib') 的稠合嘧啶 :

[0116]



[0117] 其中

[0118] X 为 O 或 S；

[0119] Y 为 N 或 $-CH-$ ；[0120] R_2 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基；[0121] 各 R' 独立为 H、 C_1-C_6 烷基或羟基 $-C_1-C_6$ 烷基，或同一碳原子上的两个 R' 基团形成氧代 ($=O$) 基团；或当 Y 为 N 时，不同碳原子上的两个 R' 基团一起形成 $-CH_2-$ 桥头；[0122] 各 R'' 独立为 H 或 C_1-C_6 烷基，或同一碳原子上的两个 R'' 基团形成氧代 ($=O$) 基团；[0123] Z 为 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ；[0124] R^{10} 为 H、 C_3-C_6 环烷基、未取代 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；[0125] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、未取代 C_1-C_6 烷基和 $-(alk)_q-OR$ ，或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

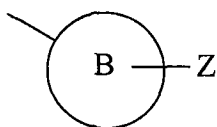
[0126] q 为 0 或 1；

[0127] r 为 0 或 1；

[0128] alk 为 C_1-C_6 亚烷基；和[0129] R^3 选自：

[0130] (a) 下式的基团：

[0131]

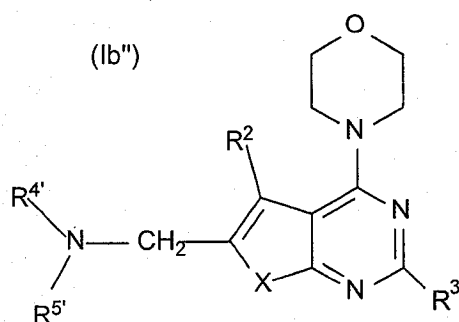
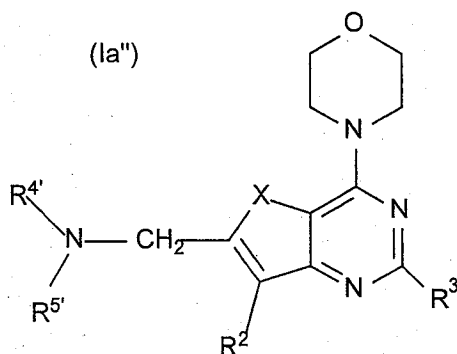
[0132] 其中 B 为未取代的或取代的苯环，Z 选自 H、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、卤素和 $-NO_2$ ，其中各 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基，所述基团为取代的或未取代的，m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2；

[0133] (b) 含有 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基，所述基团为单环或双环的并且为未取代或取代的；和

[0134] (c) 包含苯环的基团，所述苯环可为未取代的或取代的且耦合到如上定义的杂芳基。

[0135] 本发明另一实施方案提供化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为式(Ia'')或(Ib'')的稠合嘧啶:

[0136]



[0137] 其中

[0138] X 为 O 或 S;

[0139] R² 为 H、卤素或 C₁-C₆ 烷基;

[0140] R^{4'} 为 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q- 杂环基或 -(alk)_q-OR;

[0141] R^{5'} 为哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或 -(alk)_q- 杂环基,其中所述哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或杂环基为未取代的或用 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-OR 或 -S(O)₂R¹⁰ 取代的;

[0142] R 为 H、未取代 C₁-C₆ 烷基;

[0143] R¹⁰ 为 H、C₃-C₆ 环烷基、未取代 C₁-C₆ 烷基或 CF₃;

[0144] 杂环基为包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团;

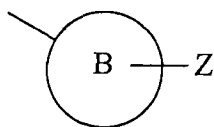
[0145] q 为 0 或 1;

[0146] alk 为 C₁-C₆ 亚烷基;和

[0147] R³ 选自:

[0148] (a) 下式的基团:

[0149]



[0150] 其中 B 为未取代的或取代的苯环, Z 选自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、

OC(O)N(R)_2 、 $-\text{NRS(O)}_m\text{R}$ 、 $-\text{NRC(O)N(R)}_2$ 、 CN 、卤素和 $-\text{NO}_2$ ，其中各 R 独立选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基，所述基团为取代的或未取代的， m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2；

[0151] (b) 含有 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个另外的选自 O 和 S 的杂原子的杂芳基，所述基团为单环或双环的并且为未取代或取代的；和

[0152] (c) 包含苯环的基团，所述苯环可为未取代的或取代的且耦合到如上定义的杂芳基；

[0153] 条件是：

[0154] (i) 当式 (Ia'') 中 X 为 S 时，那么 R^3 不是吡啶或 3- 羟基苯基；和

[0155] (ii) 当式 (Ib'') 中 X 为 S 时，那么 R^3 不是吡啶基。

[0156] R^1 中， R^4 和 R^5 基团通常与其连接的 N 原子一起形成选自如下的基团：哌啶、哌嗪、吡咯烷、噁唑烷酮、二氮杂环庚烷和 2,5- 二氮杂双环 [2,2,1]- 庚烷。通常 R^4 和 R^5 形成的基团为哌啶、哌嗪或吡咯烷。

[0157] 由 R^4 和 R^5 与 N 原子形成的基团为未取代的或者用 $-(\text{alk})_q\text{-NR}]_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$ 或用未取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氧代 ($=\text{O}$)、 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 、 $-\text{C(O)-C(R)}_2\text{-N(R)}_2$ 、 $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)-N(R)}_2$ 、 $-\text{C(O)-N(R)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$ 、 $-\text{C(O)-环基}$ 、 $-\text{C(O)R}$ 、 $-\text{C(O)OR}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 取代。

[0158] 或者， R^4 与 R^5 中的一个为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{alk})_q$ 杂环基或 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 而另一个为哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或 $-(\text{alk})_q$ 杂环基，其中所述哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或杂环基为未取代的或用 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 取代的。

[0159] 杂环基的实例包括哌啶，例如哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基，特别是哌啶-4-基；吗啉；和吡咯烷，例如吡咯烷-2-基或吡咯烷-3-基。

[0160] $-(\text{alk})_q\text{-NR}]_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$ 的实例包括 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 $-(\text{alk})_q\text{-NR-S(O)}_2\text{R}^{10}$ 。 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 的实例包括 $-\text{S(O)}_2\text{Me}$ 和 $-\text{S(O)}_2$ - 环丙基。

[0161] $-\text{C(O)-}(\text{alk})_q\text{-S(O)}_2\text{Z}$ 的实例包括 $-\text{C(O)-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{Me}$ 、 $-\text{C(O)-CHMe-S(O)}_2\text{Me}$ 和 $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-S(O)}_2\text{Me}$ 。

[0162] R^{10} 通常为 H 、甲基、丙基（正丙基或异丙基）或 CF_3 。

[0163] $-\text{S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ 的实例包括 $-\text{S(O)}_2\text{-N(Me)}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-NHMe}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(Me)(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(Me)(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}$ 、

[0164]



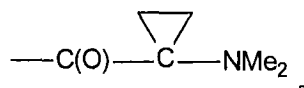
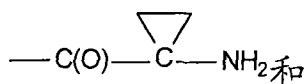
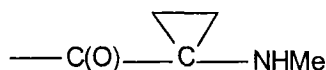
[0165] $-(\text{alk})_q\text{-NR-S(O)}_2\text{R}^{10}$ 的实例包括 $-\text{CH}_2\text{NH(SO}_2\text{Me)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(Me)(SO}_2\text{Me)}$ 、 $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$ 和 $-\text{N(Me)(SO}_2\text{Me)}$ 。

[0166] $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 的实例包括 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0167] $-\text{C(O)-C(R')}_2\text{-N(R)}_2$ 的实例包括 $-\text{C(O)-CH}_2\text{-N(Me)}_2$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{-NHMe}$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-CHMe-N(Me)}_2$ 、 $-\text{C(O)-CHMe-NHMe}$ 、 $-\text{C(O)-CHMe-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-N(Me)}_2$ 、 $-\text{C(O)-C(Me)}$

)₂-NHMe、-C(O)-C(Me)₂-NH₂、-C(O)-C(Me)₂-NH₂、

[0168]



[0169] -C(R)₂-C(O)-N(R)₂ 的实例包括 -C(Me)₂-C(O)-NH₂、-CH₂-C(O)-NH₂、-CHMe-C(O)-NH₂、-C(Me)₂-C(O)-NHMe、-CH₂-C(O)-NHMe、-CHMe-C(O)-NHMe、-C(Me)₂-C(O)-N(Me)₂、-CH₂-C(O)-N(Me) 和 -CHMe-C(O)-N(Me)₂。

[0170] 当各 q 为 1 时，-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR 的实例包括 -C(O)-N(Me)-CH₂-OMe、-C(O)-N(Me)-CH₂-OH、-C(O)-NH-CH₂-OH 和 -C(O)-NH-CH₂-OMe。

[0171] 当一个 q 为 0 而另一个 q 为 1 时 -C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR 的实例包括 -C(O)-CH₂-OMe、-C(O)-CH(Me)-OMe、-C(O)-C(Me)₂-OMe、-C(O)-CH₂-OH、-C(O)-CH(Me)-OH、-C(O)-C(Me)₂-OH 和 -C(O)-CH(Me)-OMe。

[0172] -C(O)-环基的实例包括 -C(O)-(环丙基)。

[0173] -C(O)R 的实例包括 -C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Et 和 -C(O)-C(CH₃)₃。

[0174] -C(O)OR 的实例包括 -C(O)OH、-C(O)OMe、-C(O)OEt 和 -C(O)OC(CH₃)₃。

[0175] R³ 的定义 (a) 中，苯环 B 为未取代的（除了基团 Z 外）或取代的。当其为未取代的时，基团 Z 为唯一取代基。Z 可在苯环的 2-、3-、4-、5- 或 6- 位置。通常它位于 2-、3- 或 4- 位置，更典型地位于 3- 或 4- 位置。大多数情况下，Z 不为 H 从而 -BZ 部分为取代苯环。基团 Z 的具体实例包括 -OH、-CH₂OH、F、Cl、1- 羟乙基、-NHS(O)₂Me、-NC(O)Me、-S(O)₂NH₂Me 和 -C(O)Me。

[0176] 当苯环 B 被取代时，除了基团 Z 外，它通常还包含一个或多个选自如下的取代基：卤素、烷基、链烯基、链炔基、CN、NO₂、OR'、SR'、NR'₂、C(O)R'、SOR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NC(O)R' 和 CO₂R'，其中各 R' 独立为 H 或 C₁-C₆ 烷基。

[0177] R³ 的定义 (b) 中，杂芳基为未取代或取代的。它通常选自：吡啶、吡啶、嘧啶、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、咪唑和吡唑，各自通过任意可用成环 C 或 N 原子连接。例如吡啶基可作为吡啶-4-基、吡啶-5-基或吡啶-6-基连接。嘧啶可作为嘧啶-1-基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基或嘧啶-4-基连接。吡唑可作为吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-3-基或吡唑-4-基连接。苯并咪唑可通过 N 作为苯并咪唑-1-基连接。喹啉可作为喹啉-3-基或喹啉-4-基连接。异喹啉可作为异喹啉-3-基或异喹啉-4-基连接。咪唑可通过 N 作为咪唑-1-基连接。

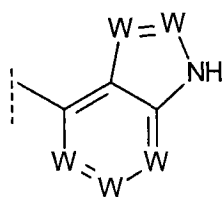
[0178] 如果杂芳基被取代，它可通过一个或多个选自如下的取代基取代：基团 Z、如上定义的 R²⁰、未取代的或用如上定义的 R²⁰ 取代的烷基、以上作为苯环 B 上的其它取代基详述的

任意基团,和氧桥基(=O)。通常,如果被取代,杂芳基用OH、OMe、NH₂、NMe₂、F或Cl取代。一个实施方案中,杂芳基为未取代的。

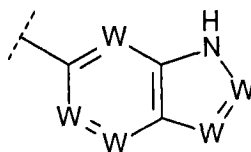
[0179] R³的定义(c)中,苯环为未取代或取代的。如果它被取代,它可用一个或多个选自如下的取代基取代:基团Z、如上定义的R²⁰、未取代的或用如上定义的R²⁰取代的烷基和以上作为苯环B上的其它取代基详述的任意基团。苯环所稠合到的杂芳基其本身为未取代或用例如基团Z、R²⁰或未取代的或用如上定义的R²⁰取代的烷基;以上详述的作为苯环B上的其它取代基的任选基团的任意基团;或氧桥基(=O)取代的。一个实施方案中,苯环和杂芳基都是未取代的。

[0180] 包含于如上定义的R³的定义(b)和(c)中的基团包括以下结构:

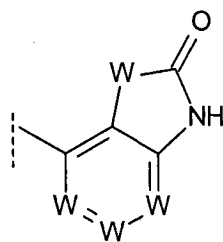
[0181]



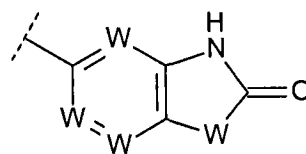
1 i



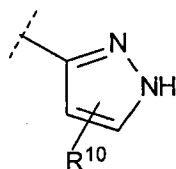
1 ii



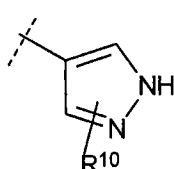
1 iii



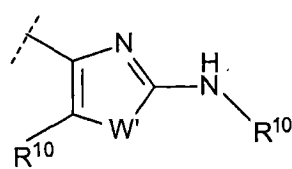
1 iv



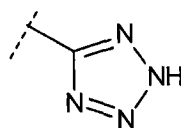
2 i



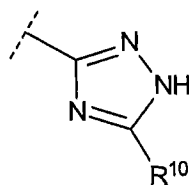
2 ii



2 iii

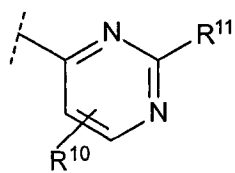


2 iv

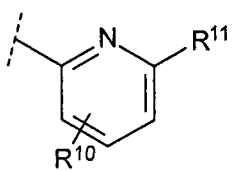


2 v

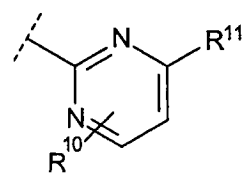
[0182]



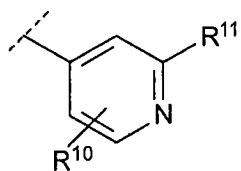
3 i



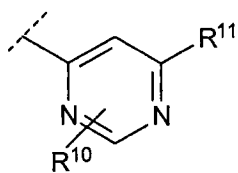
3 ii



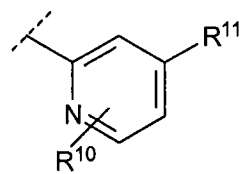
3 iii



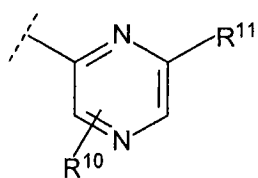
3 iv



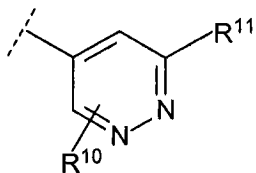
3 v



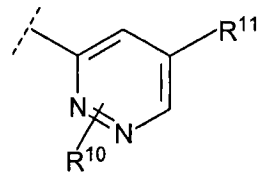
3 vi



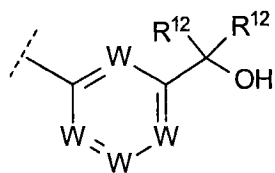
3 vii



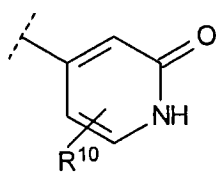
3 viii



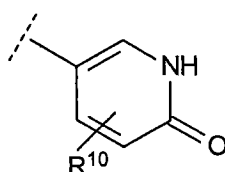
3 ix



4 i

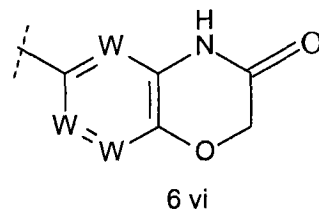
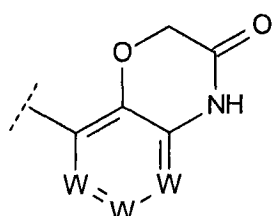
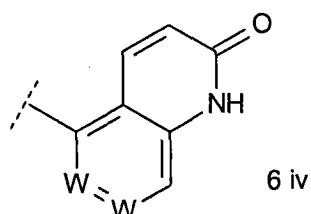
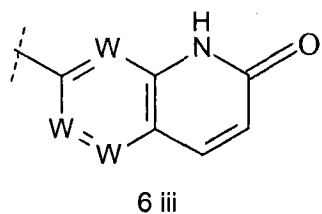
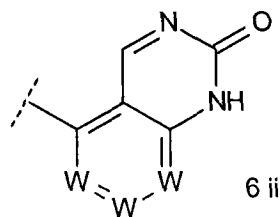
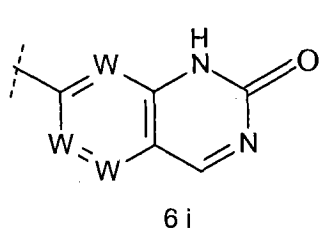


5 i



5 ii

[0183]



[0184] 其中各 R^{10} 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 酰基、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_tNR'R''$ 、芳基、杂芳基、磺酰基和卤素，其中 R' 和 R'' 各自独立为 H 或 C_1-C_6 烷基， t 为 1 或 2；

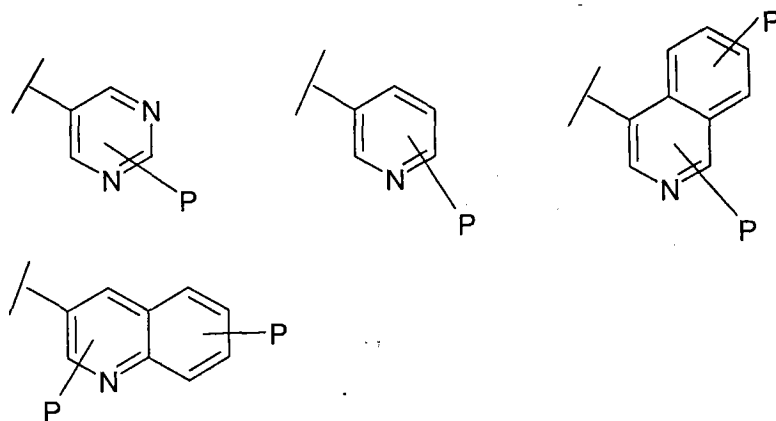
[0185] 各 R^{11} 独立选自 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})_2$ ，其中 R^{10} 如上所定义；

[0186] 各 R^{12} 独立为 H、F 或 CF_3 ；

[0187] 各 W 独立选自 CR^{10} 和 N，其中 R^{10} 如上所定义；W' 选自 O、S 和 NR^{12} ，其中 R^{12} 如上所定义。

[0188] R^3 的典型实例包括：

[0189]

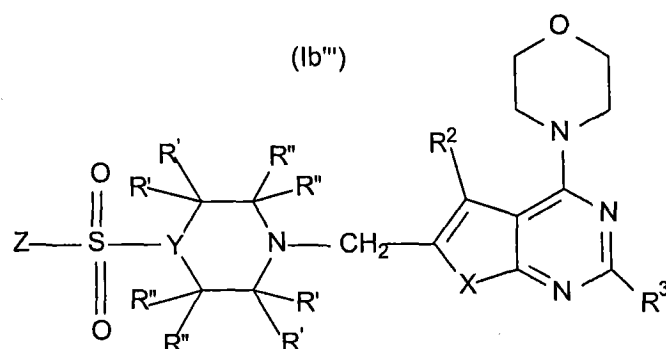
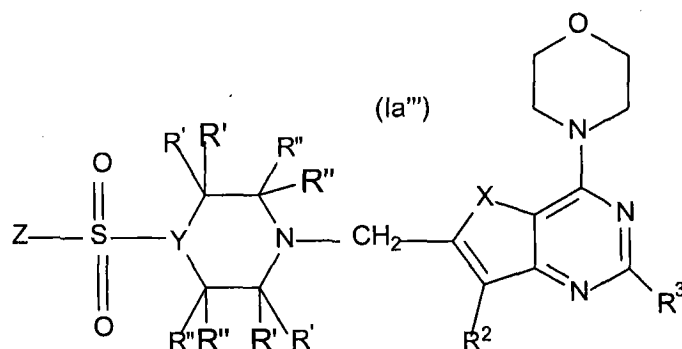


[0190] 其中 P 选自 H、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-CN$ 、卤素和 C_1-C_6 烷基。

[0191] 本发明化合物中通常 R^3 采用如上定义的 (a) 或 (b)。

[0192] 本发明一方面提供化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为式(Ia''')或(Ib''')的稠合嘧啶:

[0193]



[0194] 其中

[0195] R^2 、 R^3 、X、Y、Z、 R' 和 R'' 为以上针对式(Ia')和(Ib')所定义的;

[0196] 条件是:仅在式(Ia''')中:

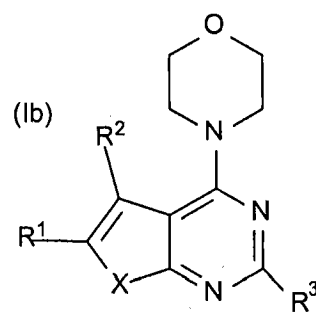
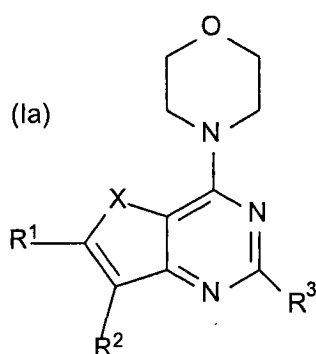
[0197] (i) 当 X 为 S 时, R^3 不是呋喃或 3-羟基苯基;

[0198] (ii) 当满足以下条件时, Z 不是选自 Me、 $-(alk)_q-NMe_2$ 和 $-alk-$ 吗啉代的基团: Y 为 N, R' 和 R'' 各自为 H, R^2 为 H, R^3 为呋喃-4-基;和

[0199] (iii) 当满足以下条件时, Z 不是 Me: Y 为 $-CH-$, R' 和 R'' 各自为 H, R^2 为 H, R^3 为呋喃-4-基。

[0200] 本发明一方面提供化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为式(Ia)或(Ib)的稠合嘧啶:

[0201]

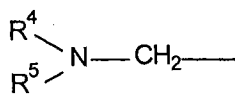


[0202] 其中

[0203] X 为 O 或 S；

[0204] R^1 为下式的基团：

[0205]



[0206] R^2 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基；

[0207] R^4 和 R^5 与其连接的 N 原子一起形成选自如下的基团：哌嗪、哌啶、吡咯烷、噁唑烷酮、二氮杂环庚烷和 2,5-二氮杂双环 [2,2,1]-庚烷，所述基团为未取代或用以下基团取代的：

[0208] $-(alk)_q-NR]_r-S(O)_2-(alk)_q-Z$ 或 $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ ，其中 Z 为 R^{10} 或 $-NR^{11}R^{12}$ ，或用以下基团取代：未取代 C_1-C_6 烷基、羟基 $-C_1-C_6$ 烷基、氧代 ($=O$)、 $-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$ 、 $-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$ 、 $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-$ 环基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)-Tet$ 或 $-NR^{13}R^{14}$ ，条件是：仅在式 (Ia) 中，当 X 为 S， R^2 为 H 且 R^3 为吡唑-4-基时，所述基团不是 (i) 哌嗪，其未取代或用选自如下的基团取代的哌嗪：甲基、 $-S(O)_2Me$ 、 $-S(O)_2NMe_2$ 、 $-alk-OH$ 、 $-alk-OMe$ 、 $-S(O)_2-alk-NMe_2$ 和 $-S(O)_2-alk-$ 吗啉代；和 (ii) 哌啶，其用选自如下的基团取代： $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)-NR-(alk)_q-OR$ 、 $-NMe-S(O)_2-Me$ 、甲基、哌啶和 $-NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 之一为 $-(alk)_q-OR$ ；或 R^{13} 和 R^{14} 之一为 C_1-C_6 烷基、 $-(alk)_q$ 杂环基或 $-(alk)_q-OR$ 而另一个为哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或 $-(alk)_q$ 杂环基，其中所述哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或杂环基为未取代或用 C_1-C_6 烷基、 $-(alk)_q-OR$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ 取代的；

[0209] R 为 H 或未取代 C_1-C_6 烷基；

[0210] 各 R' 独立为 H 或未取代 C_1-C_6 烷基，或者两个 R' 基团与其连接的 C 原子一起形成环基；

[0211] R^{10} 为 H、未取代 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

[0212] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、未取代 C_1-C_6 烷基和 $-(alk)_q-OR$ ，或 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

[0213] R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自 C_1-C_6 烷基、 $-S(O)_2R^{10}$ 和 $-(alk)_q-OR$ ；

[0214] Tet 为四氢呋喃基或四氢吡喃基，所述基团为未取代或取代的；

[0215] 杂环基为包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

[0216] 环基为 C_3-C_6 环烷基；

[0217] 各 q 独立为 0 或 1；

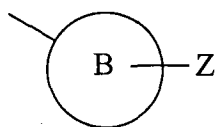
[0218] r 为 0 或 1；

[0219] alk 为 C_1-C_6 亚烷基；而

[0220] R^3 选自：

[0221] (a) 下式的基团：

[0222]



[0223] 其中 B 为未取代或取代的苯环而 Z 选自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、CN、卤素和 -NO₂，其中各 R 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基，所述基团为未取代或取代的，m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2；

[0224] (b) 包含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基，所述基团为单环或双环的且为未取代或取代的；和

[0225] (c) 包含苯环的基团，所述苯环为未取代或取代的且稠合到如上所定义的杂芳基；

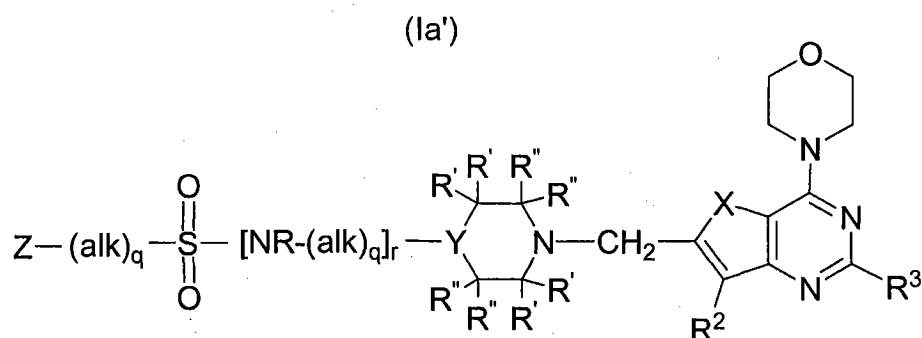
[0226] 条件是：

[0227] (i) 当式 (Ia) 中的 X 为 S 时，那么 R³ 不是咪唑或 3- 羟基苯基；和

[0228] (ii) 当式 (Ib) 中的 X 为 S 时，那么 R³ 不是咪唑基。

[0229] 本发明一方面提供化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为式 (Ia') 的稠合的嘧啶：

[0230]



[0231] 其中

[0232] X 为 O 或 S；

[0233] Y 为 N 或 -CH-；

[0234] R² 为 H、卤素或 C₁-C₆ 烷基；

[0235] 各 R' 独立为 H、C₁-C₆ 烷基或羟基 -C₁-C₆ 烷基，或同一碳原子的两个 R' 基团形成氧桥 (=O) 基；或当 Y 为 N 时，不同碳原子上的两个 R' 基团一起形成 -CH₂- 桥头；

[0236] 各 R'' 独立为 H 或 C₁-C₆ 烷基，或同一碳原子的两个 R'' 基团形成氧代 (=O) 基；

[0237] Z 为 R¹⁰ 或 -(alk)_q-NR¹¹R¹²；

[0238] R¹⁰ 为 H、未取代 C₁-C₆ 烷基或 CF₃；

[0239] R¹¹ 和 R¹² 各自独立选自 H、未取代 C₁-C₆ 烷基和 -(alk)_q-OR，或 R¹¹ 和 R¹² 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

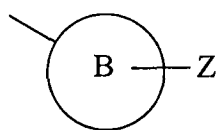
[0240] q 为 0 或 1；

[0241] alk 为 C_1-C_6 亚烷基 ; 和

[0242] R^3 选自 :

[0243] (a) 为下式的基团 :

[0244]



[0245] 其中 B 为未取代或取代苯环而 Z 选自 H、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 CN 、卤素和 $-NO_2$, 其中各 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基, 所述基团为未取代或取代的, m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2 ;

[0246] (b) 包含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 所述基团为单环或双环的且为未取代或取代的 ; 和

[0247] (c) 包含苯环的基团, 所述苯环为未取代或取代的且耦合到如上所定义的杂芳基 ;

[0248] 条件是 :

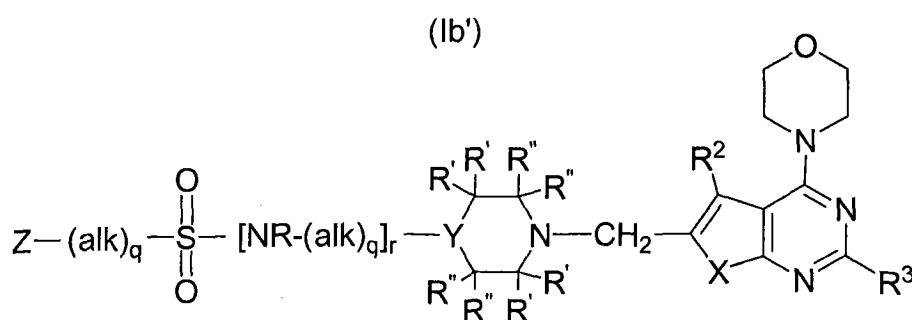
[0249] (i) 当 X 为 S 时, R^3 不是吡啶或 3- 羟基苯基 ;

[0250] (ii) 当满足以下条件时, Z 不是选自 Me 、 $-(alk)_q-NMe_2$ 和 $-alk-$ 吗啉代的基团 : Y 为 N, R' 和 R'' 各自为 H, R_2 为 H, R_3 为吡啶 -4- 基 ;

[0251] (iii) 当满足以下条件时, Z 不为 Me : Y 为 $-CH-$, R' 和 R'' 各自为 H, R_2 为 H, R_3 为吡啶 -4- 基。

[0252] 本发明一方面提供化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为式 (Ib') 的耦合嘧啶 :

[0253]



[0254] 其中

[0255] X 为 O 或 S ;

[0256] Y 为 N 或 $-CH-$;

[0257] R_2 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基 ;

[0258] 各 R' 独立为 H、 C_1-C_6 烷基或羟基 $-C_1-C_6$ 烷基, 或同一碳原子的两个 R' 基团形成氧代 ($=O$) 基 ; 或当 Y 为 N 时, 不同碳原子上的两个 R' 基团一起形成 $-CH_2-$ 桥头 ;

[0259] 各 R'' 独立为 H 或 C_1-C_6 烷基, 或同一碳原子的两个 R'' 基团形成氧代 ($=O$) 基 ;

[0260] Z 为 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$;

[0261] R^{10} 为 H、未取代 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ;

[0262] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、未取代 C_1-C_6 烷基和 $-(alk)_q-OR$, 或 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的 N 原子一起形成包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团;

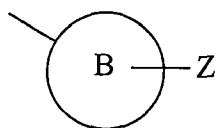
[0263] q 为 0 或 1;

[0264] alk 为 C_1-C_6 亚烷基; 和

[0265] R^3 选自:

[0266] (a) 为下式的基团:

[0267]



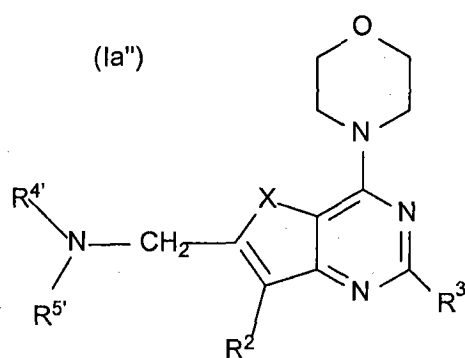
[0268] 其中 B 为未取代或取代苯环而 Z 选自 H、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、卤素和 $-NO_2$, 其中各 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基, 所述基团为未取代或取代的, m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2;

[0269] (b) 包含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 所述基团为单环或双环的且为未取代或取代的; 和

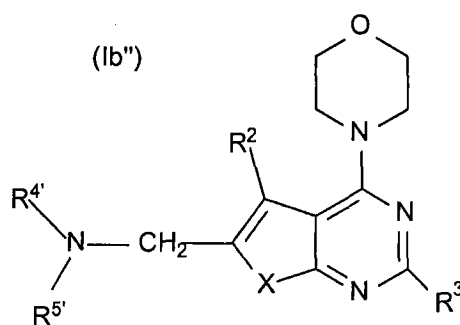
[0270] (c) 包含苯环的基团, 所述苯环为未取代或取代的且稠合到如上所定义的杂芳基。

[0271] 本发明一方面提供化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为式 (Ia'') 或 (Ib'') 的稠合嘧啶:

[0272]



[0273]



[0274] 其中

[0275] X 为 O 或 S；

[0276] R^2 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷基；

[0277] R^4 为 C_1-C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -杂环基或 $-(alk)_q-OR$ ；

[0278] R^5 为哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或 $-(alk)_q$ -杂环基，其中所述哌嗪、哌啶、吡咯烷、磺酰吡喃或杂环基为未取代或用 C_1-C_6 烷基、 $-(alk)_q-OR$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ 取代的；

[0279] R 为 H、未取代 C_1-C_6 烷基；

[0280] R^{10} 为 H、未取代 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

[0281] 杂环基为包含 0 或 1 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5- 或 6- 元饱和含 N 杂环基团；

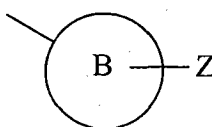
[0282] q 为 0 或 1；

[0283] alk 为 C_1-C_6 亚烷基；和

[0284] R^3 选自：

[0285] (a) 下式的基团：

[0286]



[0287] 其中 B 为未取代或取代的苯环而 Z 选自 H、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、卤素和 $-NO_2$ ，其中各 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5- 至 12- 元芳基或杂芳基，所述基团为未取代或取代的，m 为 1 或 2 而 q 为 0、1 或 2；

[0288] (b) 包含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基，所述基团为单环或双环的且为未取代或取代的；和

[0289] (c) 包含苯环的基团，所述苯环为未取代或取代的且耦合到如上所定义的杂芳基；

[0290] 条件是：

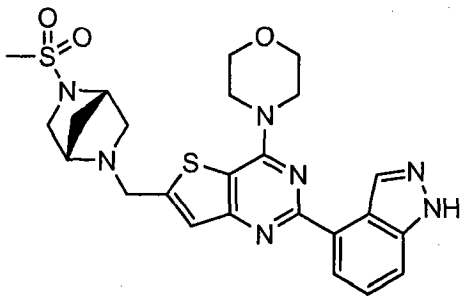
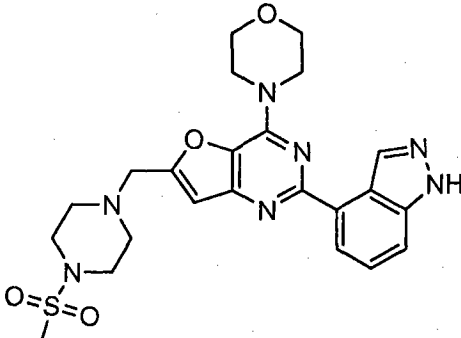
[0291] (i) 当式 (Ia'') 中的 X 为 S 时，那么 R^3 不是吡啶或 3- 羟基苯基；和

[0292] (ii) 当式 (Ib'') 中的 X 为 S 时，那么 R^3 不是吡啶基。

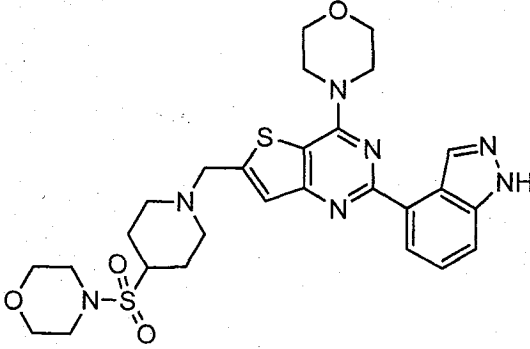
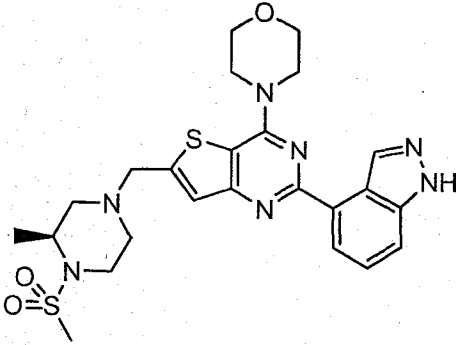
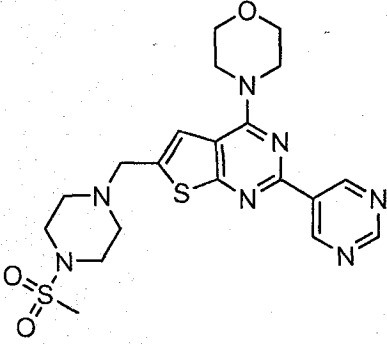
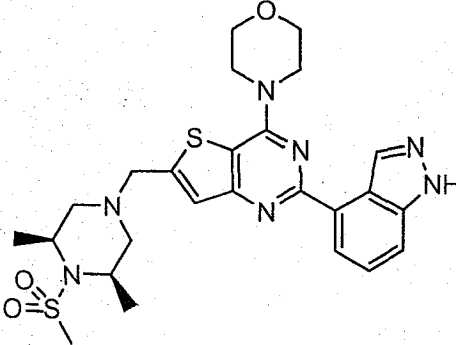
[0293] 本发明化合物的具体实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐：

[0294] 表 1a

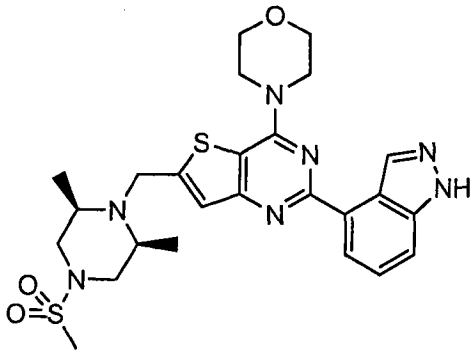
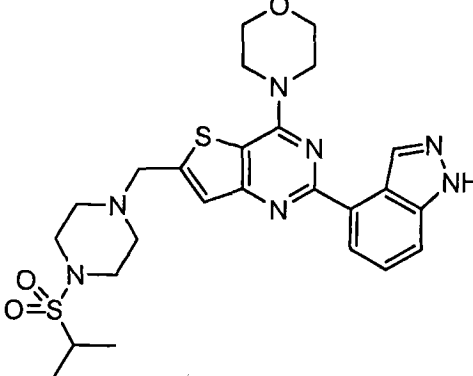
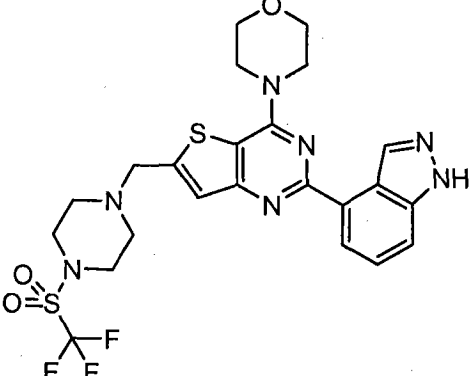
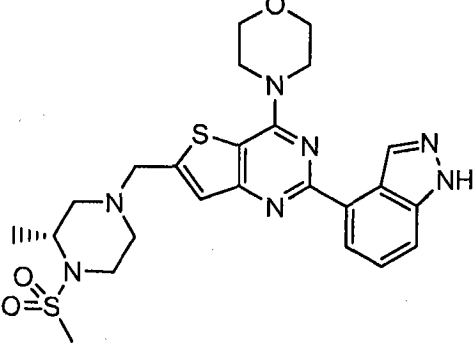
[0295]

化合物 序号	结构	名称
1		(1S,4S)-2-((2-(1H- 1,2,4- 三 唑 -4-基)-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧 啶 -6- 基) 甲 基)-5- 甲基磺酰-2,5-二 氮杂双环[2.2.1]庚烷
2		2-(1H-1,2,4-三唑-4-基)-6-((4- 甲磺酰基哌啶-1-基)甲 基)-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d]嘧啶

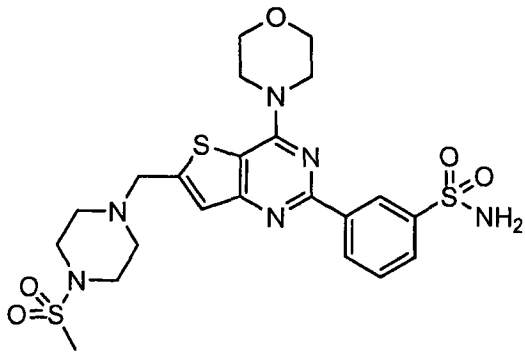
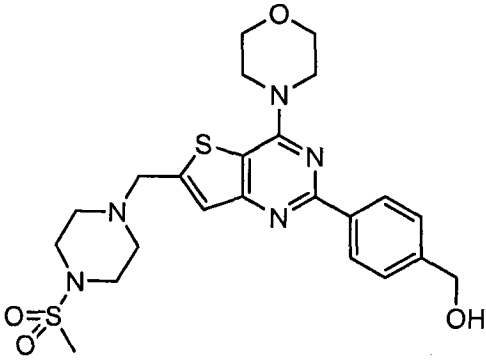
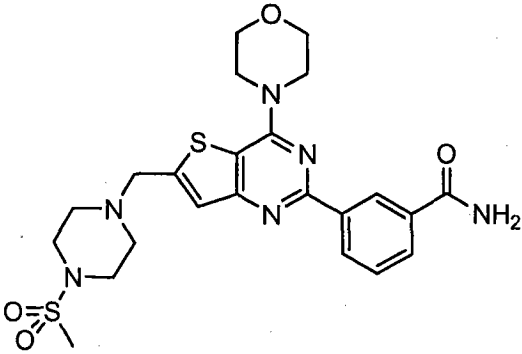
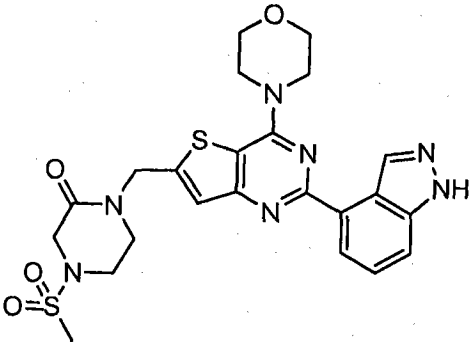
[0296]

3		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-((4-(N-吗啉代)磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
4.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-(((3S,5R)-3-甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
5.		6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
6.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-(((3S,5R)-3,5-二甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

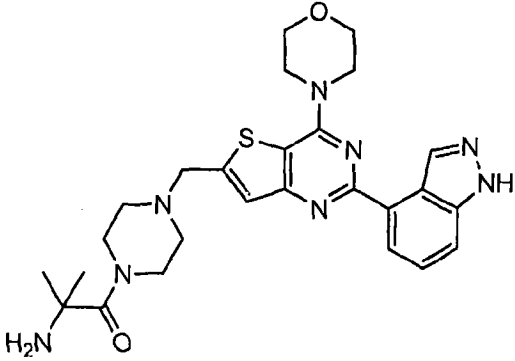
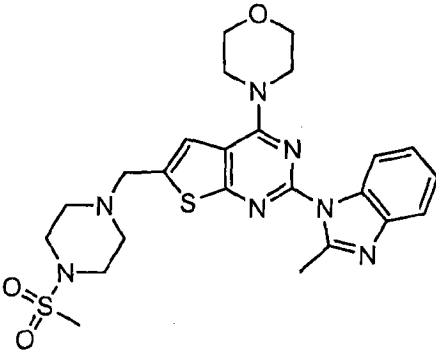
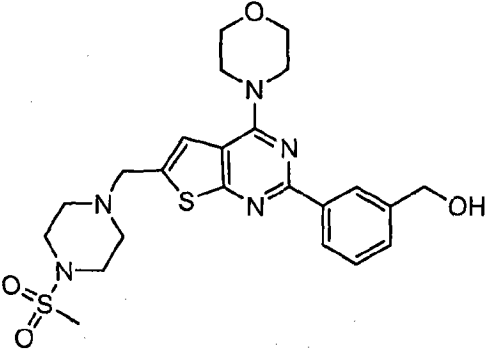
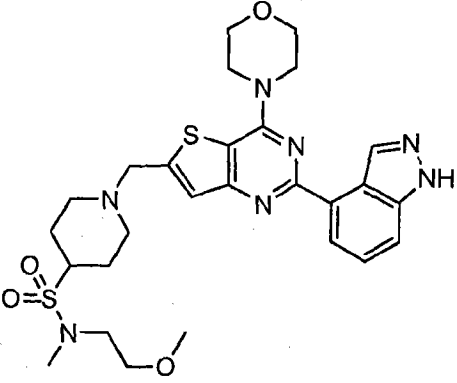
[0297]

7.		6-(((2R,6S)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
8.		6-(((2R,6S)-4-异丙磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
9.		6-(((2R,6S)-4-三氟甲磺酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
10.		6-(((R)-4-甲磺酰基-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

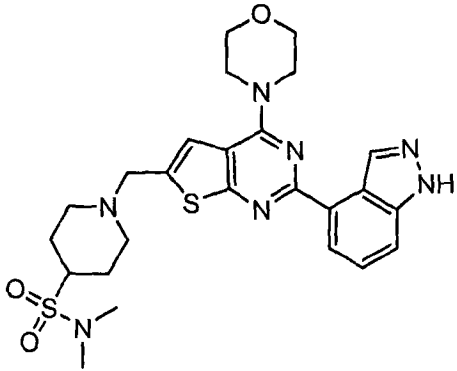
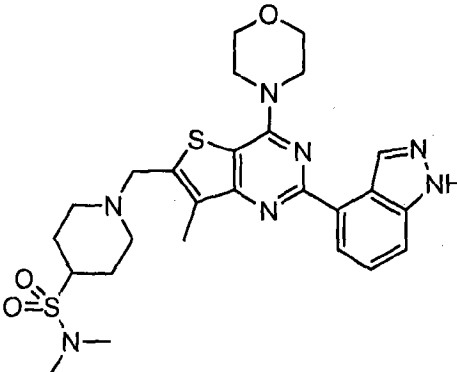
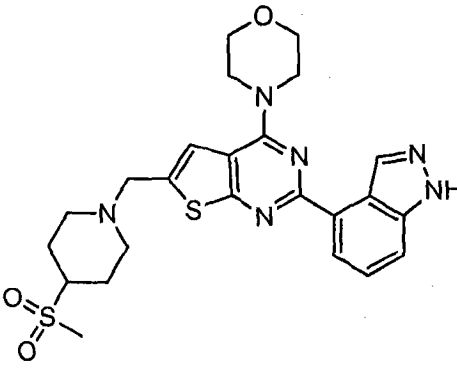
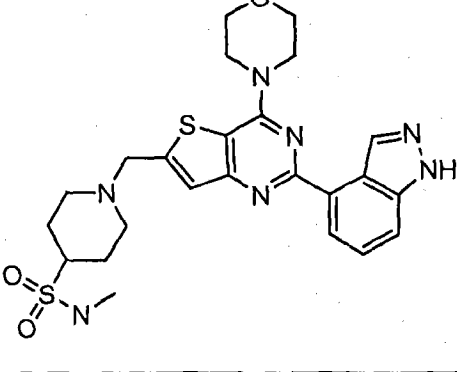
[0298]

11.		3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯磺酰胺
12.		(4-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
13.		3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺
14.		1-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-4-甲磺酰基哌嗪-2-酮

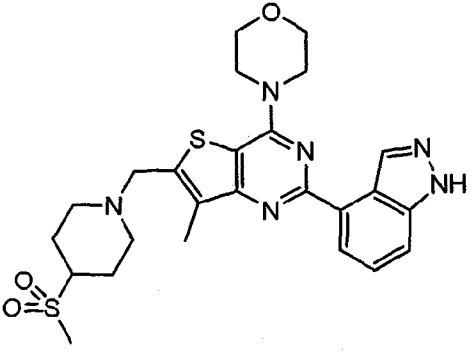
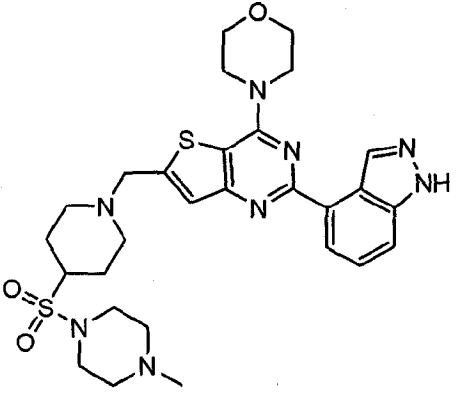
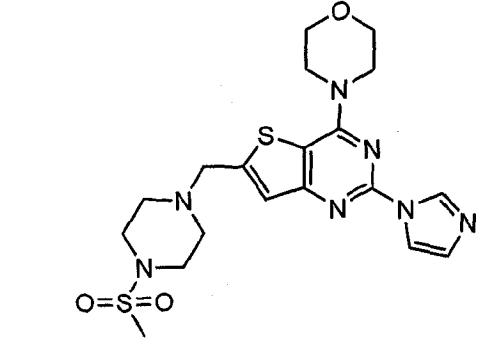
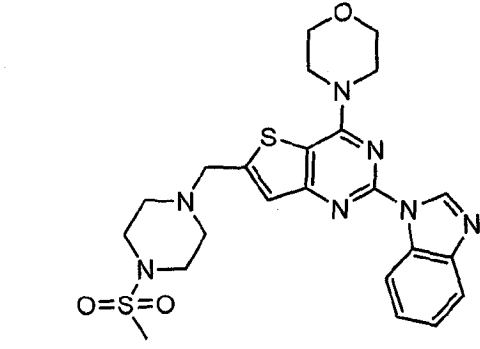
[0299]

15.		1-(4-((2-(1H- 咪 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮
16.		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
17.		(3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
18.		2-(1H- 咪 唑 -4-基)-6-((4-N-甲基-N-甲氧基乙氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

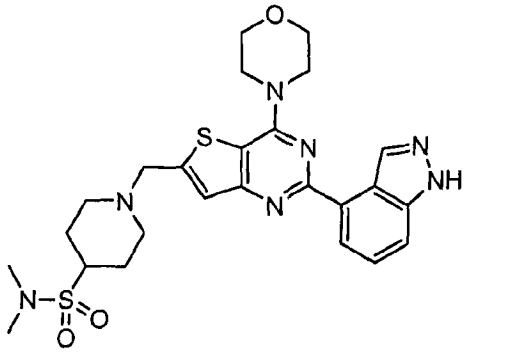
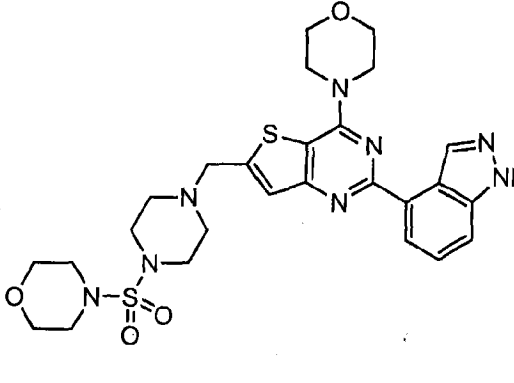
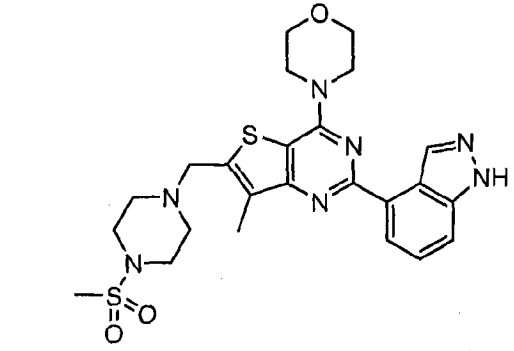
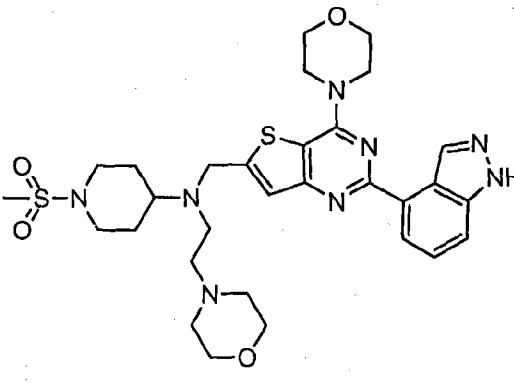
[0300]

19.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
20.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
21.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
22.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-((4-N-甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)- 4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

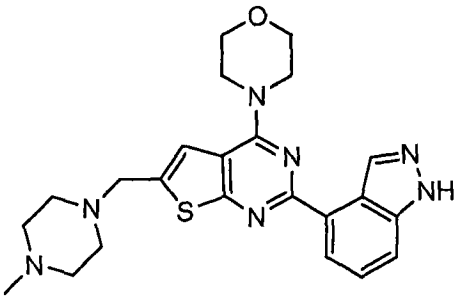
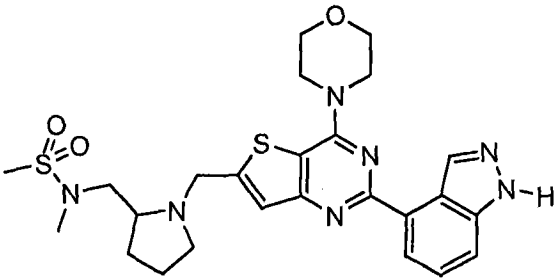
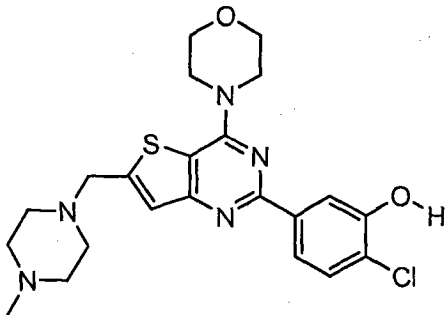
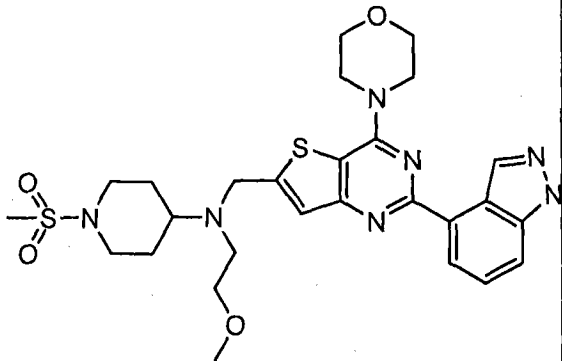
[0301]

23.		2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
24.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-((4-N-4-甲基哌嗪磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
25.		2-(1H-咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
26.		2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

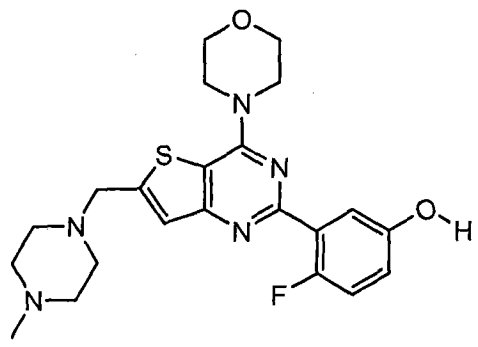
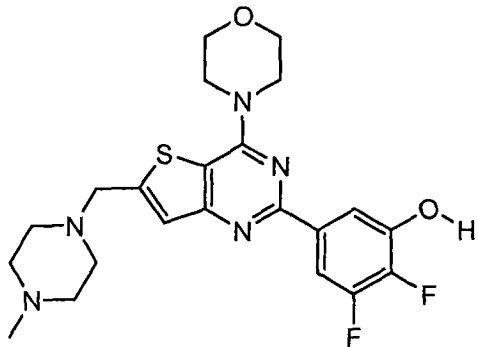
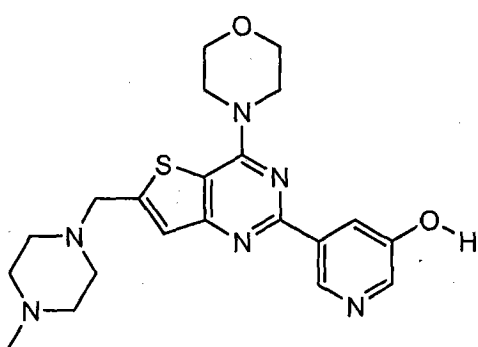
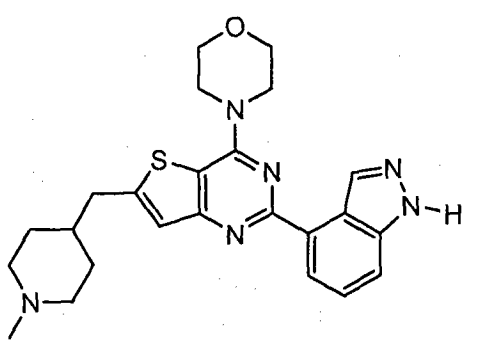
[0302]

27.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-6-((4-N,N-二甲氨基磺酰基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
28.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-6-((4-N-吗啉代磺酰哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
29.		2-(1H-吲唑-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
30.		N-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基-N-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-胺

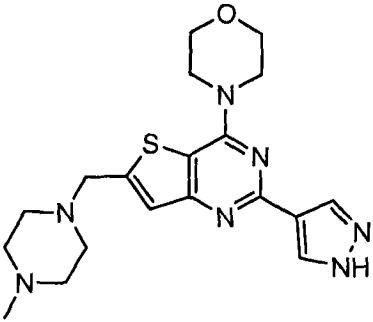
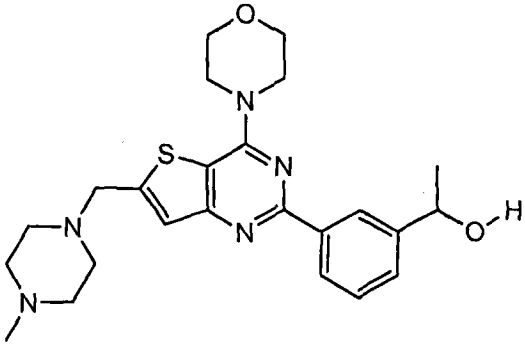
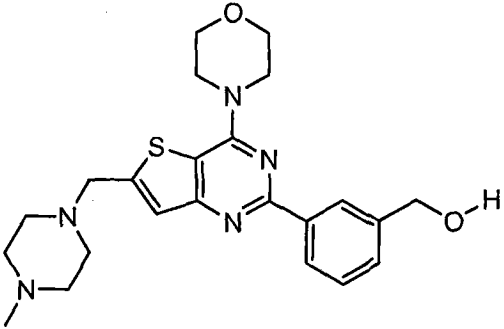
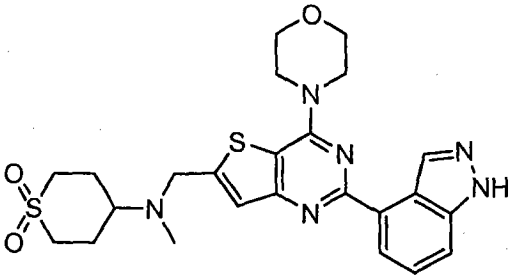
[0303]

31.		2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-(6-((4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
32.		(1-((2-((4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲磺酰基甲胺
33.		2-氯-5-(6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚
34.		N-((2-((4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲磺酰基哌啶-4-胺

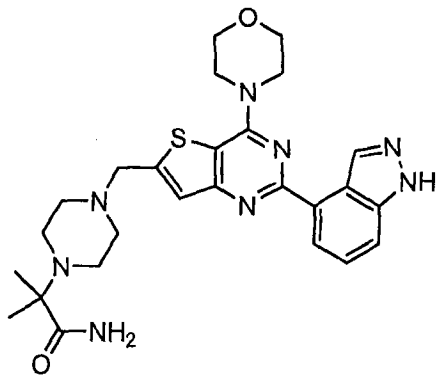
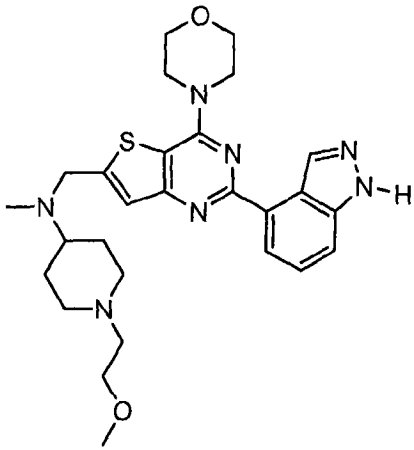
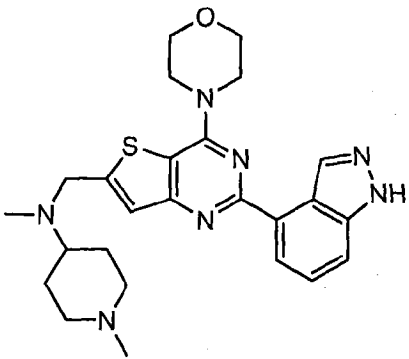
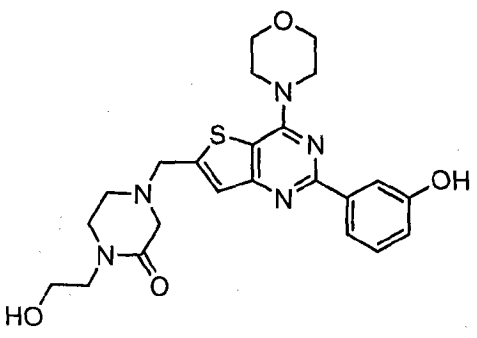
[0304]

35.		4-氟-3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚
36.		2,3-二氟-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚
37.		5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇
38.		2-(1H-吲唑-4-基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

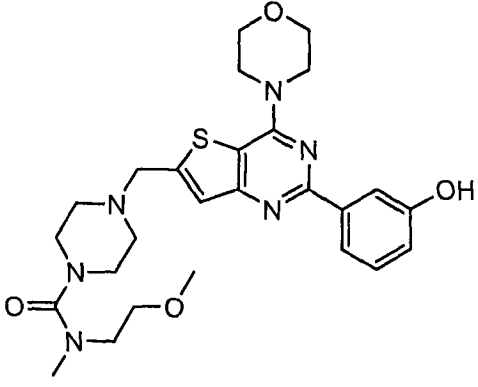
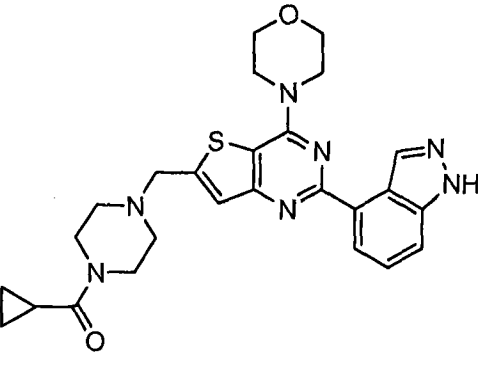
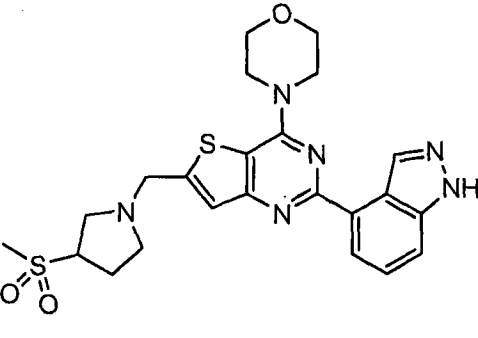
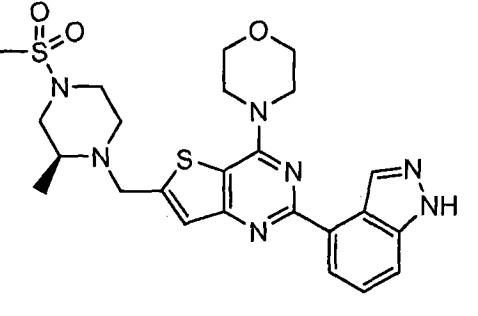
[0305]

39.		6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶
40.		1-(3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)乙醇
41.		(3-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
42.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-四氢-N-甲基-2H-噻吩并[4,5-b]吡啶-4-胺

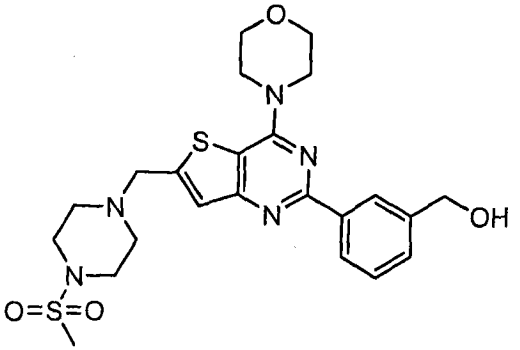
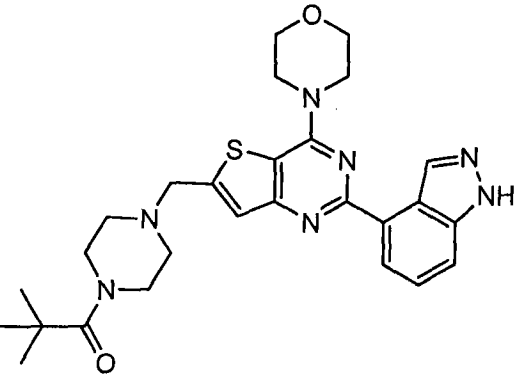
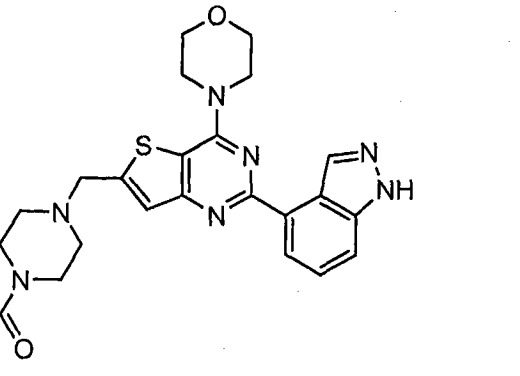
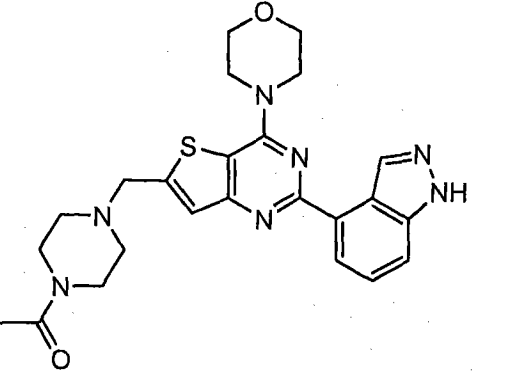
[0306]

43.		2-(4-((2-(1H- 咧 唑 -4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺
44.		N-((2-(1H-咧唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-N-甲基哌啶-4-胺
45.		N-((2-(1H-咧唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基哌啶-4-胺
46.		1-(2-羟乙基)-4-((2-(3-羟苯基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-2-酮

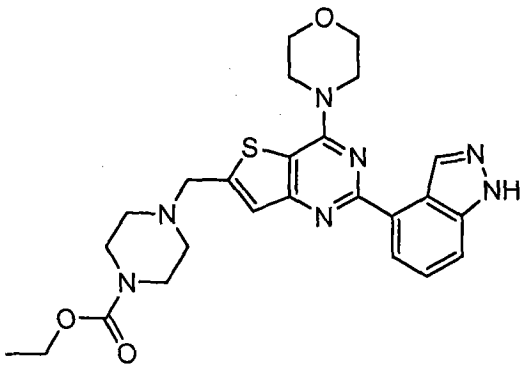
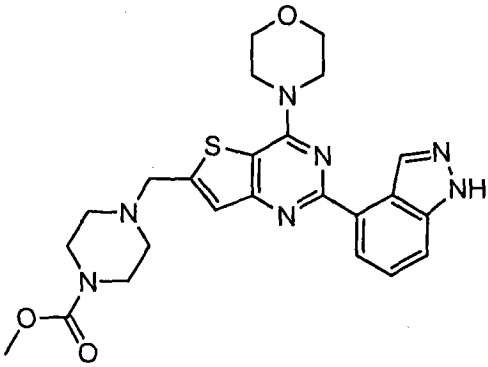
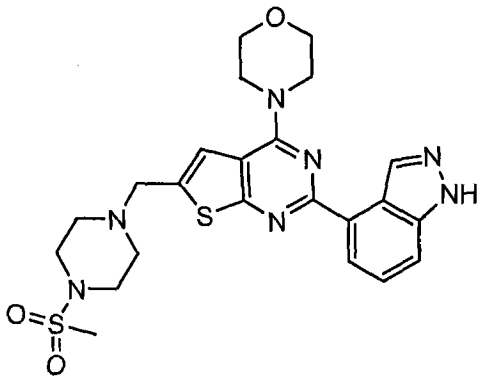
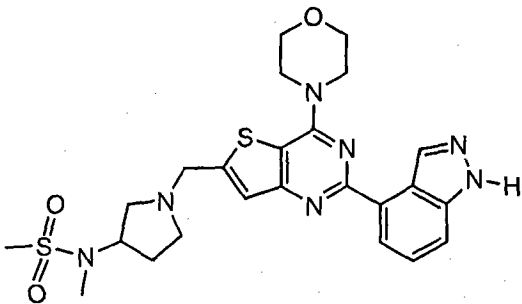
[0307]

47.		4-((2-(3-羟苯基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺
48.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮
49.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((3-(甲磺酰基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
50.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((S)-2-甲基-4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

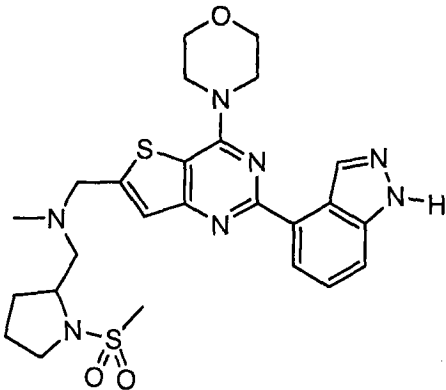
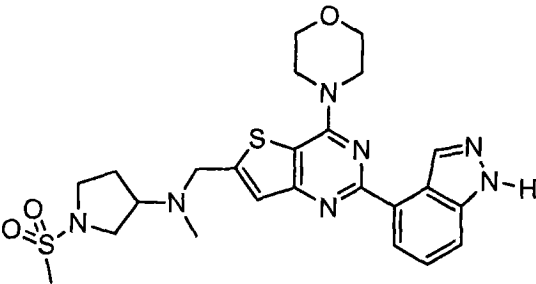
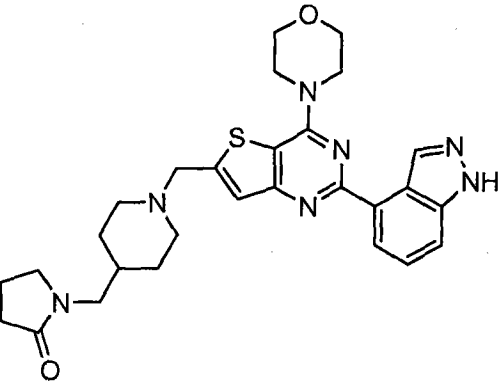
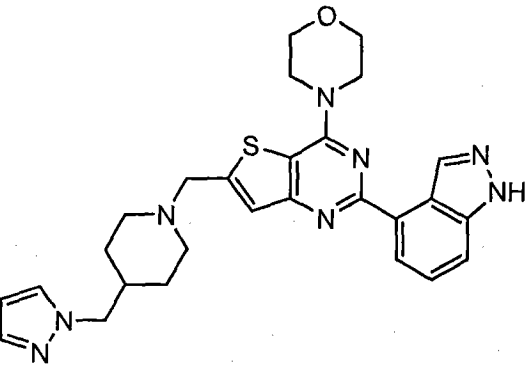
[0308]

51.		(3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
52.		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮
53.		4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
54.		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酮

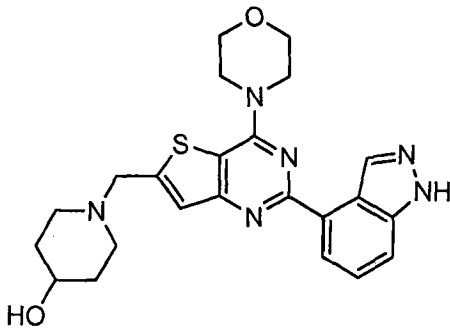
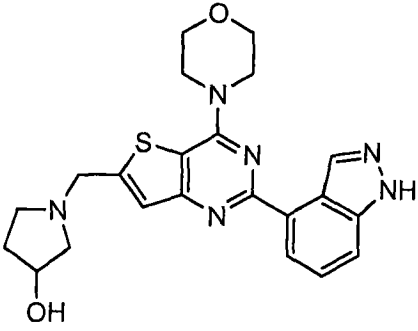
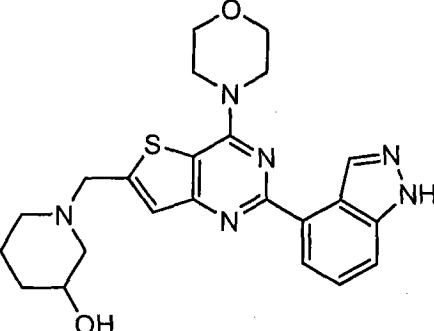
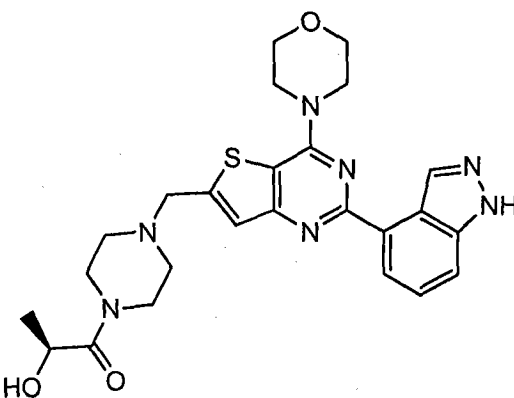
[0309]

55.		4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯
56.		4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯
57.		2-(1H-吲唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
58.		1-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-N-甲磺酰基吡咯烷-3-胺

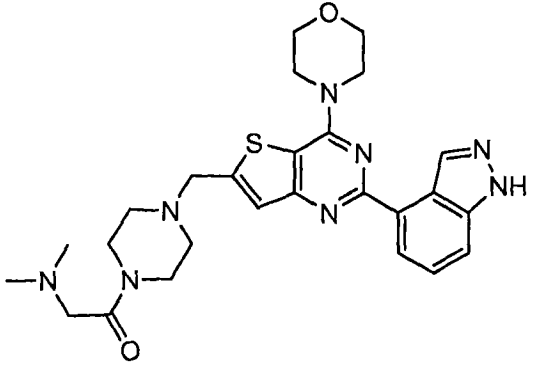
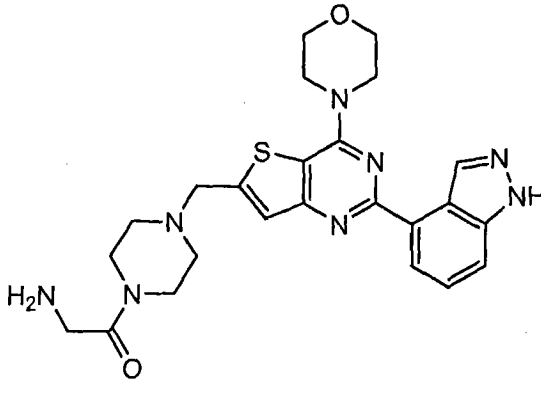
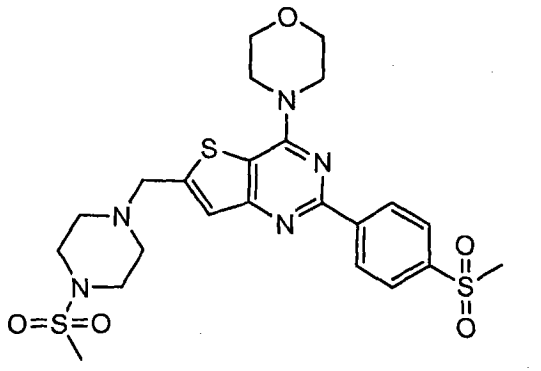
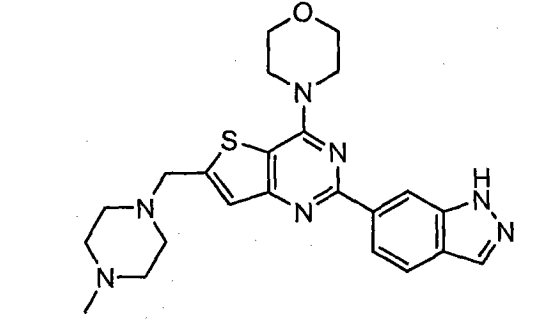
[0310]

59.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基(1-甲磺酰基吡咯烷-2-基)甲胺
60.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-(1-甲磺酰基吡咯烷)-3-胺
61.		1-((1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮
62.		6-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

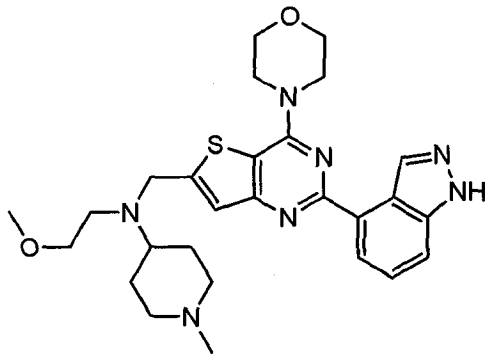
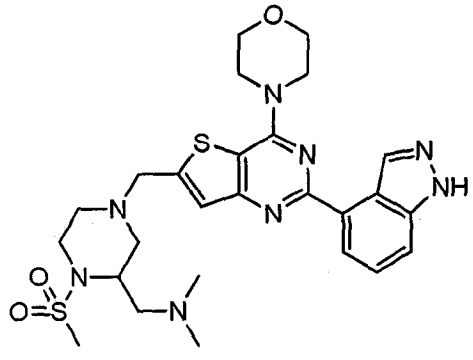
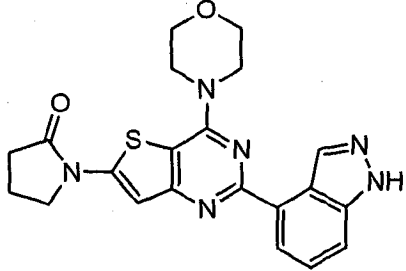
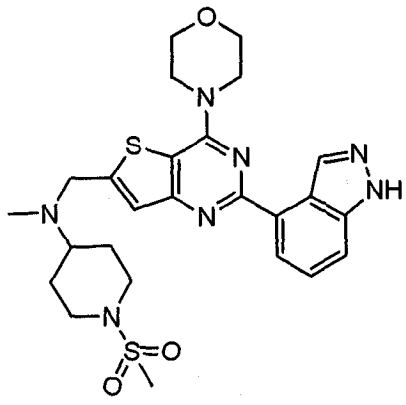
[0311]

63.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-4-醇
64.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)吡咯烷-3-醇
65.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-3-醇
66.		(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮

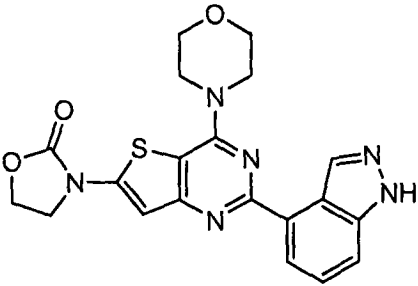
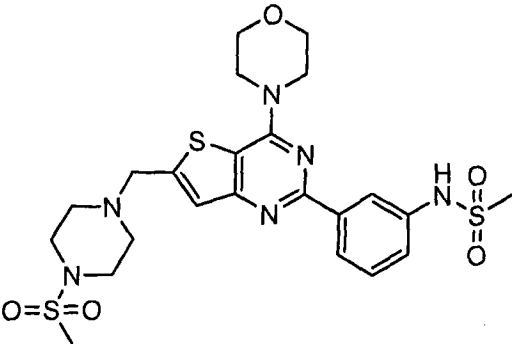
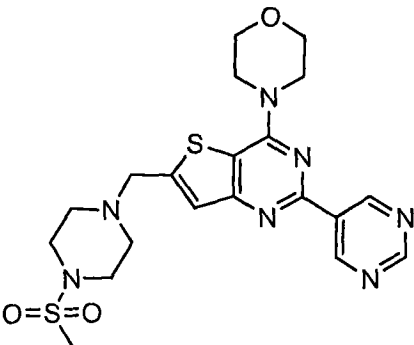
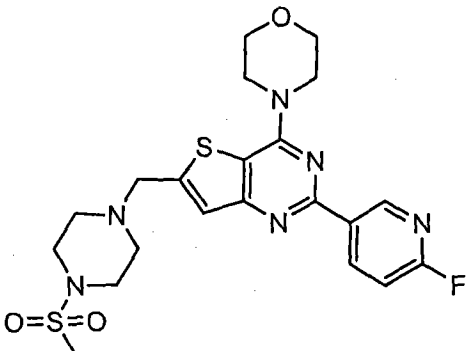
[0312]

67.		1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶 -6-基) 甲 基) 哌 嗪 -1-基)-2-(二甲氨基) 乙 酮
68.		1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶 -6-基) 甲 基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基 乙 酮
69.		6-((4- 甲 磺 酰 基 哌 嗪 -1-基) 甲 基)-2-(4-(甲 磺 酰 基) 苯 基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶
70.		2-(1H- 吲 唑 -6-基)-6-((4- 甲 基 哌 嗪 -1-基) 甲 基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶

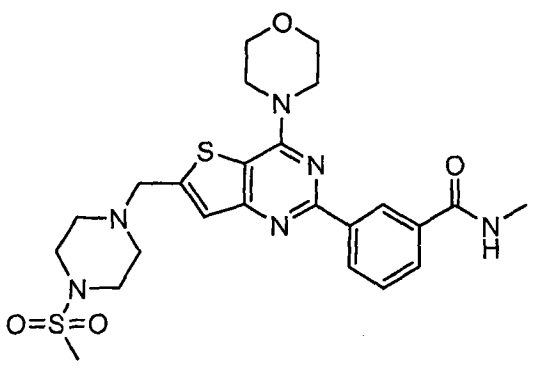
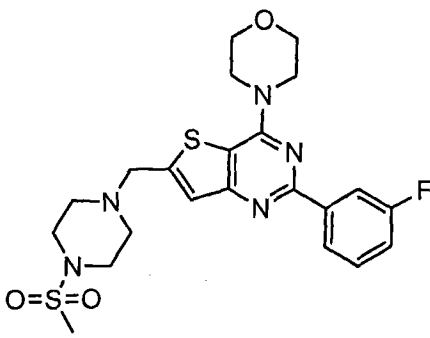
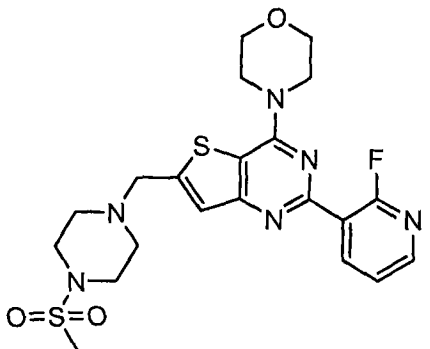
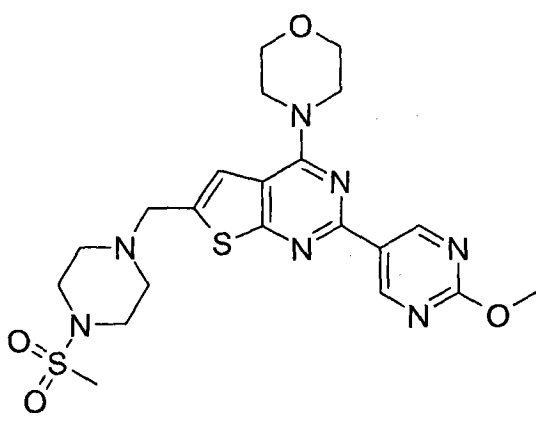
[0313]

71.		N-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基哌啶-4-胺
72.		(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基哌啶-2-基)-N,N-二甲基甲胺
73.		1-(2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯烷-2-酮
74.		N-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-1-甲磺酰基哌啶-4-胺

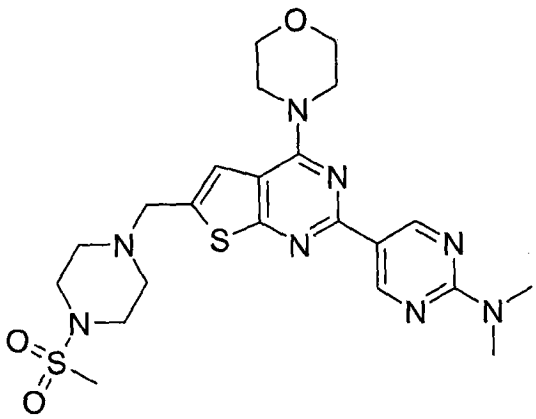
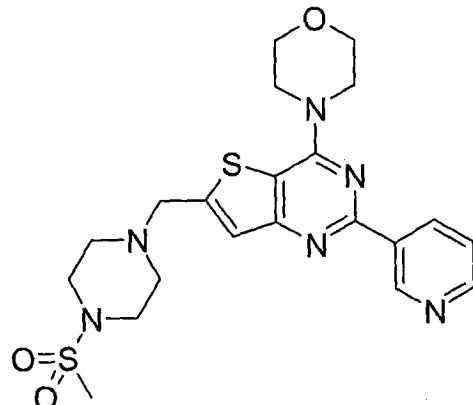
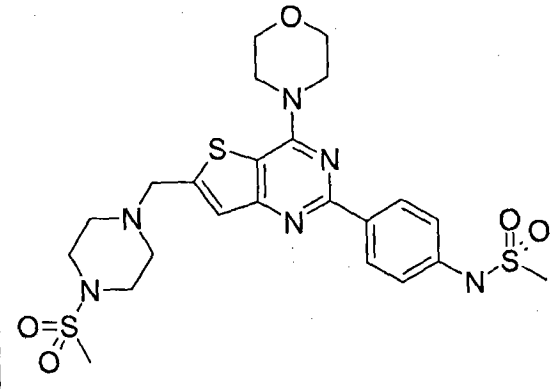
[0314]

75.		3-(2-(1H-咪唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)噁唑烷-2-酮
76.		3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲磺酰胺
77.		6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶
78.		2-(6-氟吡啶-3-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

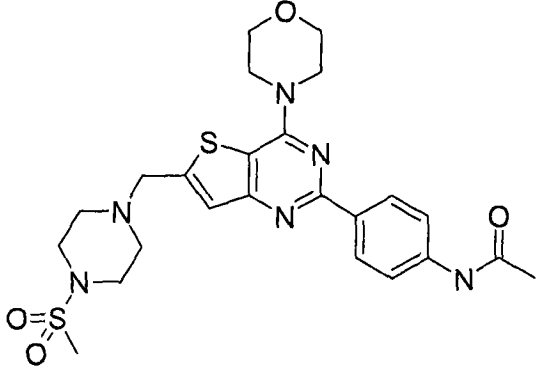
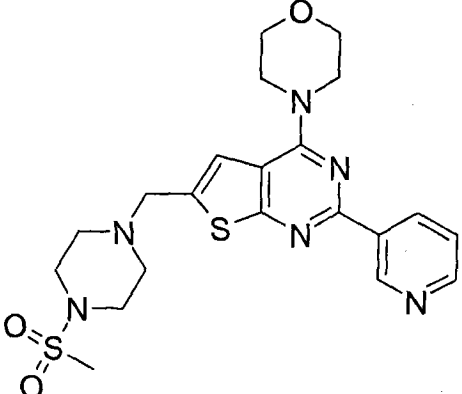
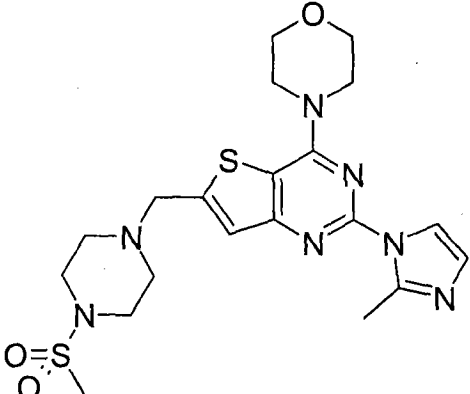
[0315]

79.	 Chemical structure of N-methyl-3-(6-((4-methylsulfonyl)phenyl)-4-morpholinyl)-4-morpholinyl-2-thienyl-3,2-dipyridine. The structure features a central pyridine ring substituted with a 4-morpholinyl group at position 6, a 4-morpholinyl group at position 4, and a 2-thienyl group at position 3. The thienyl group is further substituted with a 4-methylsulfonyl group at position 4.	N-甲基-3-(6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺
80.	 Chemical structure of 2-(3-fluorophenyl)-6-((4-methylsulfonyl)phenyl)-4-morpholinyl-2-thienyl-3,2-dipyridine. The structure features a central pyridine ring substituted with a 4-morpholinyl group at position 6, a 4-morpholinyl group at position 4, and a 2-thienyl group at position 3. The thienyl group is further substituted with a 4-methylsulfonyl group at position 4.	2-(3-氟苯基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
81.	 Chemical structure of 2-(2-fluoropyridin-3-yl)-6-((4-methylsulfonyl)phenyl)-4-morpholinyl-2-thienyl-3,2-dipyridine. The structure features a central pyridine ring substituted with a 4-morpholinyl group at position 6, a 4-morpholinyl group at position 4, and a 2-thienyl group at position 3. The thienyl group is further substituted with a 4-methylsulfonyl group at position 4.	2-(2-氟吡啶-3-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
82.	 Chemical structure of 6-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-methoxy-3,4-dihydropyridin-5-yl)-4-morpholinyl-2-thienyl-3,2-dipyridine. The structure features a central pyridine ring substituted with a 4-morpholinyl group at position 6, a 4-morpholinyl group at position 4, and a 2-thienyl group at position 3. The thienyl group is further substituted with a 4-methylsulfonyl group at position 4.	6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

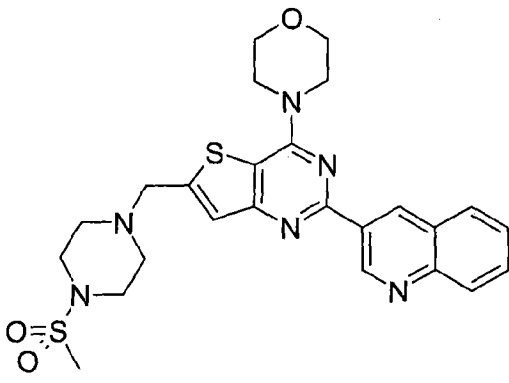
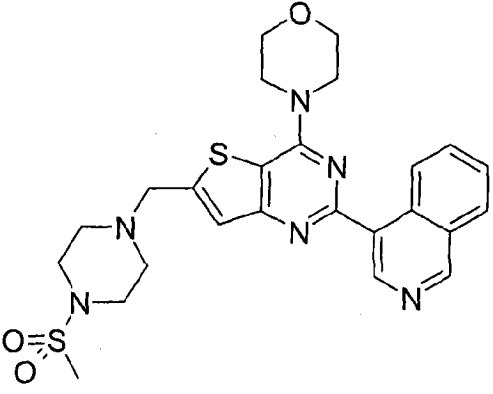
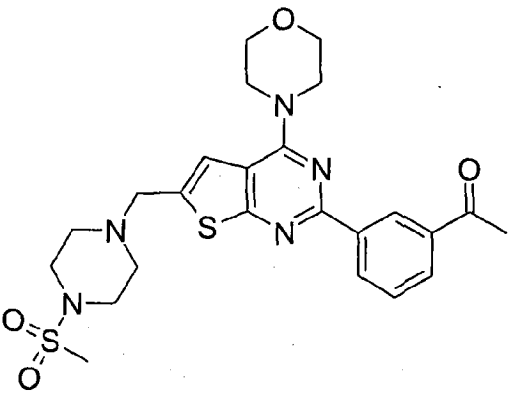
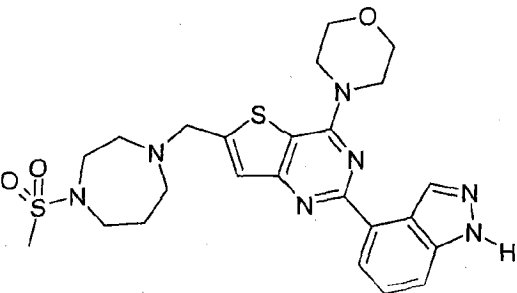
[0316]

83.		{5-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基}-二甲基胺
84.		6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
85.		N-{4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-甲磺酰胺

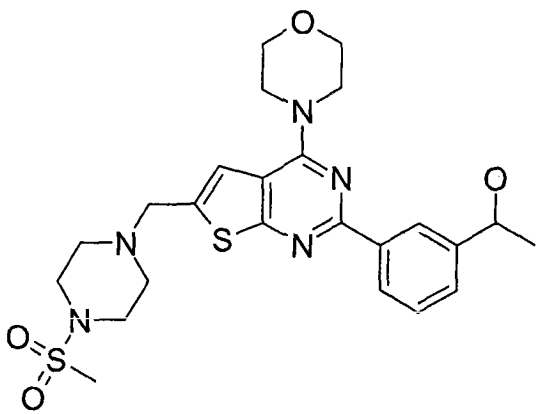
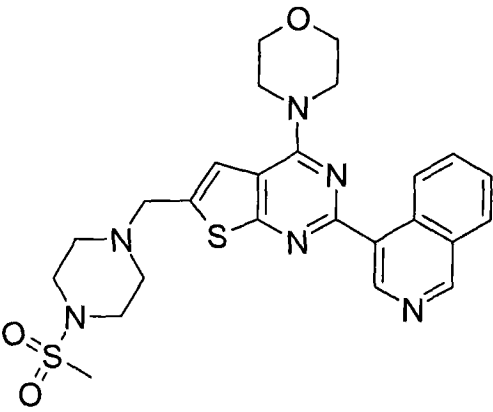
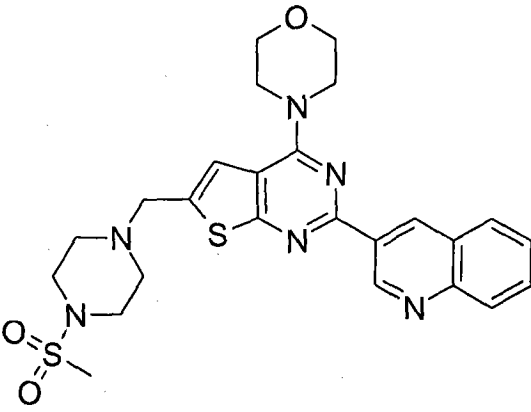
[0317]

86.		N-{4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酰胺
87.		6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
88.		6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

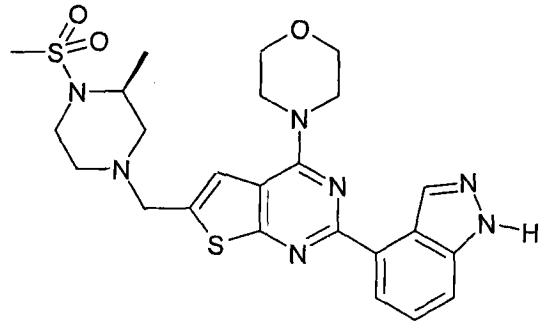
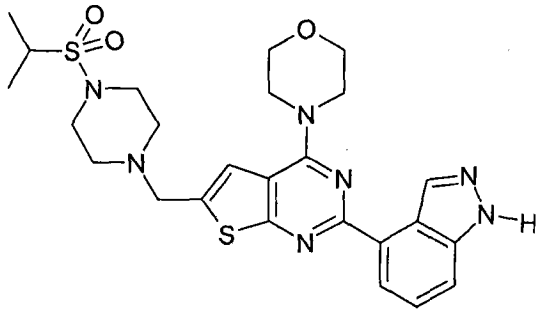
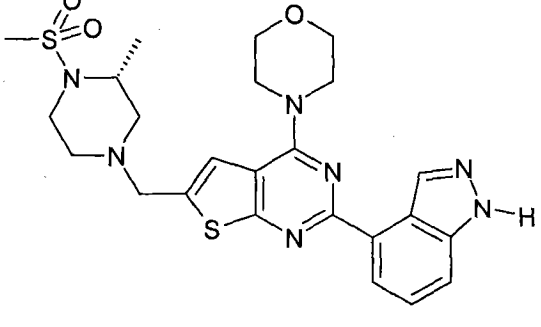
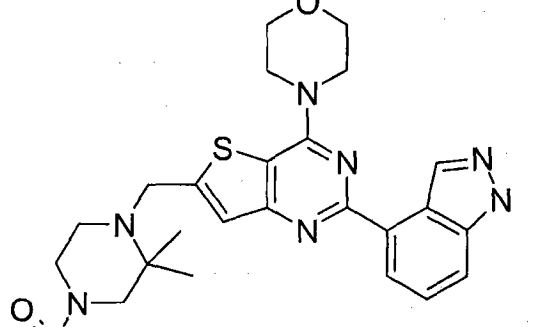
[0318]

89.		3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-喹啉
90.		4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]异喹啉
91.		1-{3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酮
92.		2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

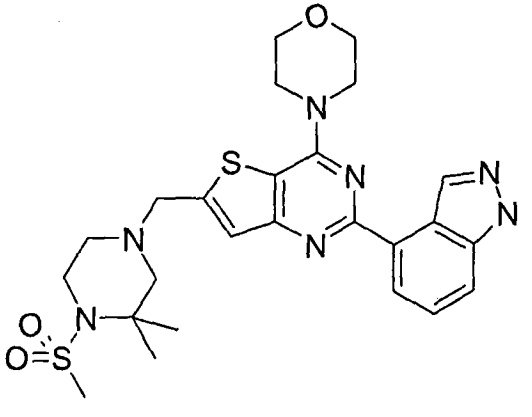
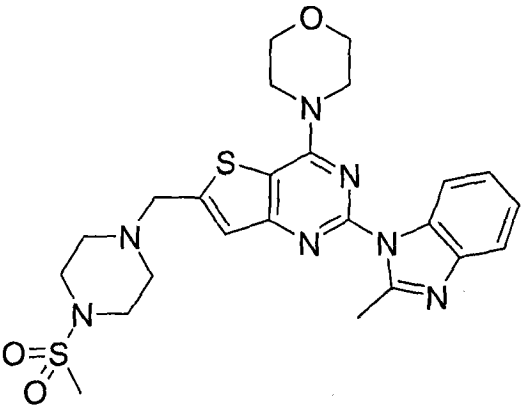
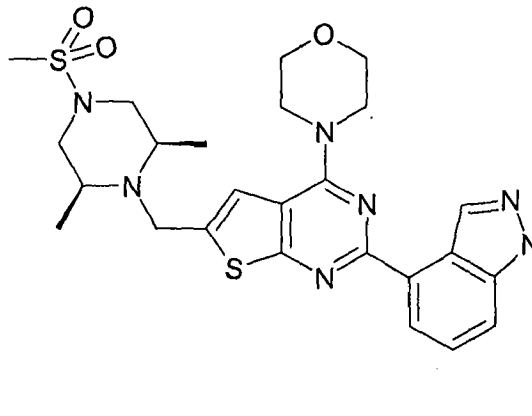
[0319]

93.		1-{3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙醇
94.		4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]异喹啉
95.		3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]喹啉

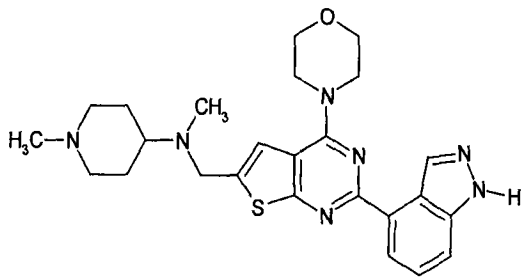
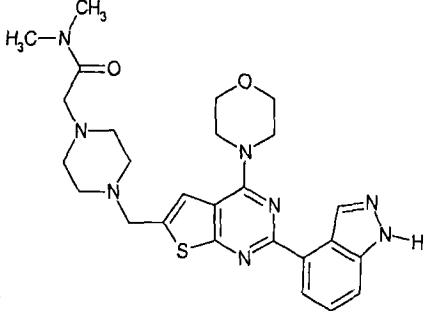
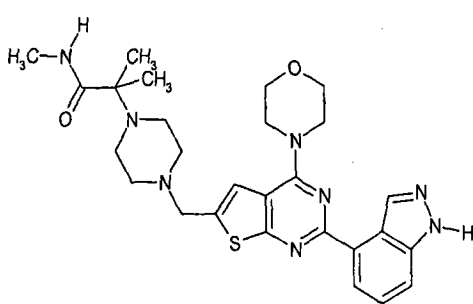
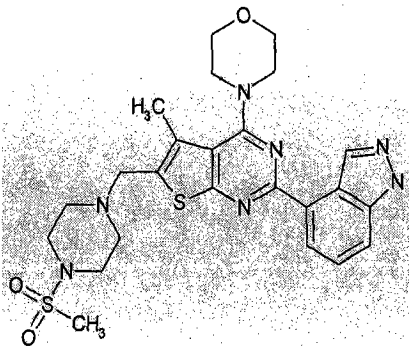
[0320]

96.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-6-((S)-4- 甲磺酰基-3- 甲基- 吡 嗪 -1- 基 甲基)-4- 吗 啉 -4- 基-噻 吩 并 [2,3-d] 嘧 啶
97.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 -4- 基-6-[4-(丙 烷 -2-磺 酰 基)- 吡 嗪 -1- 基 甲基]-噻 吩 并 [2,3-d] 嘧 啶
98.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-6-((R)-4- 甲磺酰基-3- 甲基- 吡 嗪 -1- 基 甲基)-4- 吗 啉 -4- 基-噻 吩 并 [2,3-d] 嘧 啶
99.		2-(1H- 吲 唑 -4-基)-6-(4- 甲磺酰基-2,2- 二 甲基- 吡 嗪 -1- 基 甲基)-4- 吗 啉 -4- 基-噻 吩 并 [3,2-d] 嘧 啶

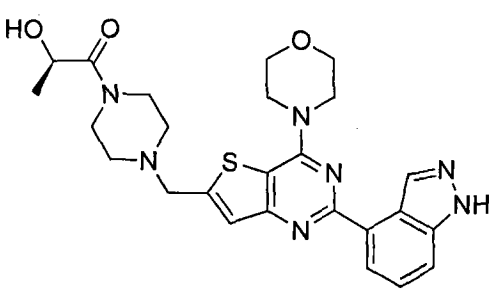
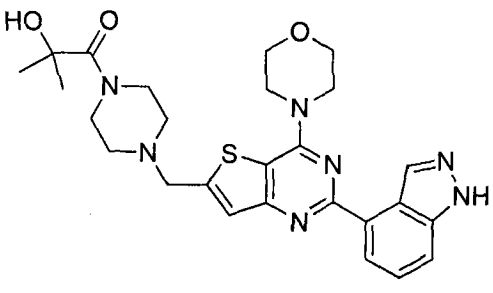
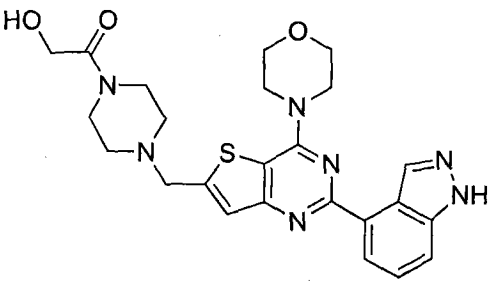
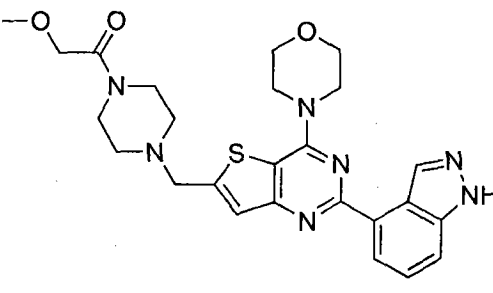
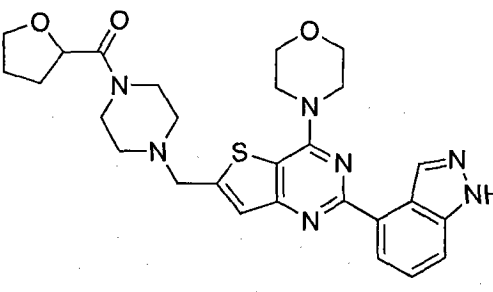
[0321]

100.		2-(1H- 吡 唑 -4-基)-6-(4- 甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
101.		6-(4- 甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
102.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((2S,6R)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

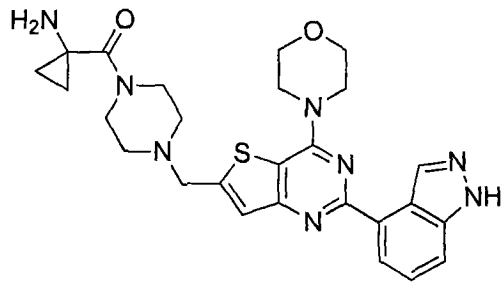
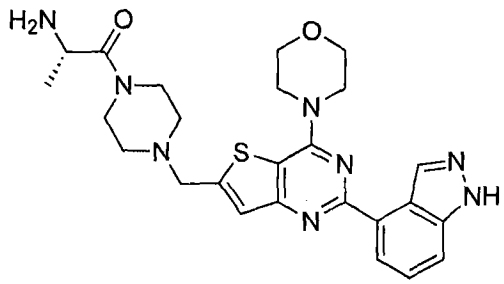
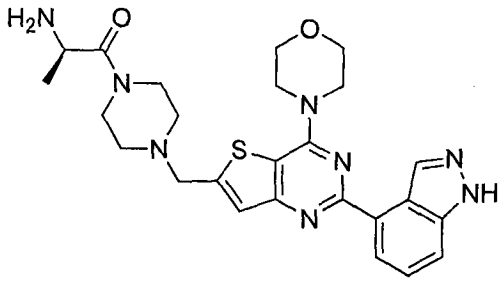
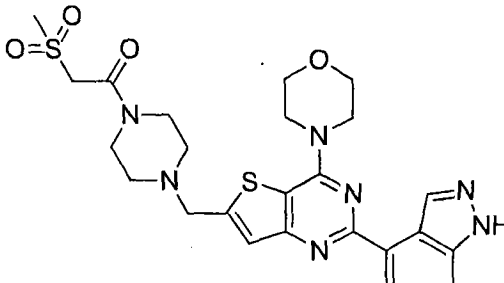
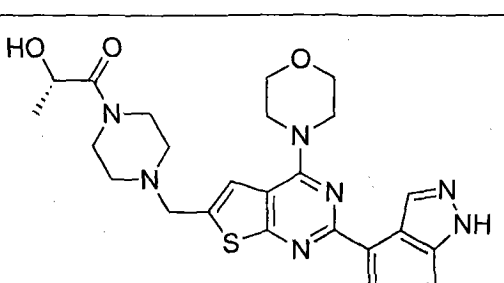
[0322]

103		[2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺
104		2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-1-基}-N,N-二甲基-乙酰胺
105		2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-1-基}-N-甲基-异丁酰胺
106		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-5-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

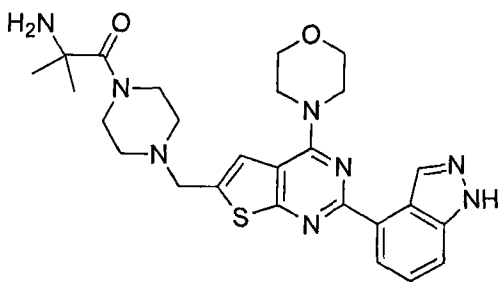
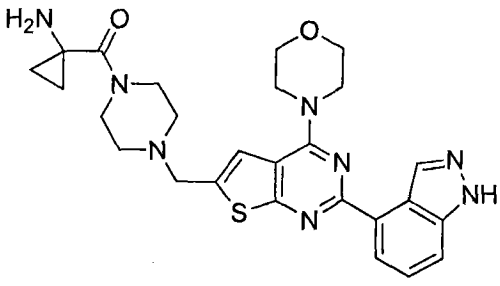
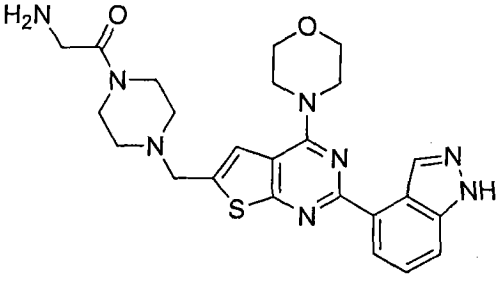
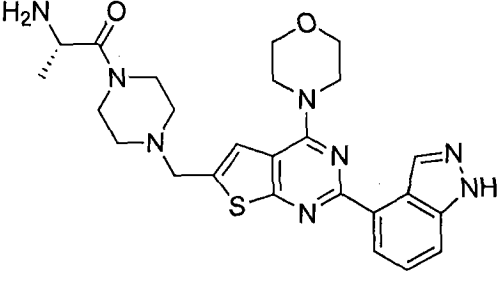
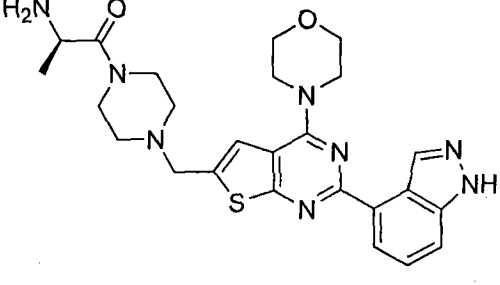
[0323]

107		(R)-1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮
108		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮
109		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙酮
110		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基乙酮
111		(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮

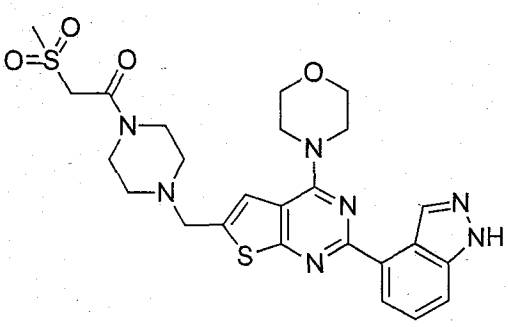
[0324]

112		(4-((2-(1 <i>H</i> - 吡 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)(1-氨基环丙基) 甲 酮
113		(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基丙-1-酮
114		(<i>R</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基丙-1-酮
115		1-(4-((2-(1 <i>H</i> - 吡 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [3,2- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-(甲 磺 酰 基) 乙 酮
116		(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-羟基丙-1-酮

[0325]

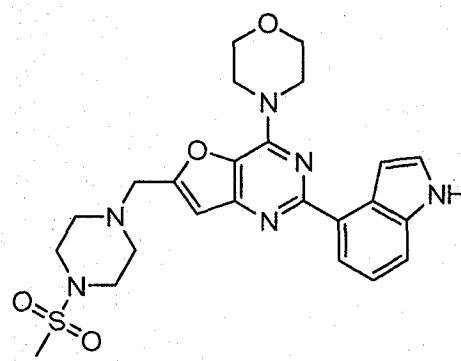
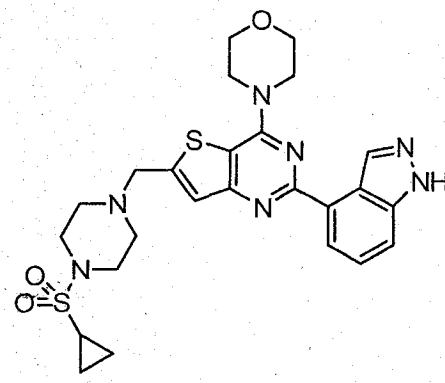
122		1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮
123		(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)(1-氨基环丙基) 甲 酮
124		1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基乙酮
125		(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基丙-1-酮
126		(<i>R</i>)-1-(4-((2-(1H- 吲 唑 -4-基)-4- 吗 啉 代 噻 吩 并 [2,3- <i>d</i>] 嘧 啶 -6-基) 甲基) 哌 嗪 -1-基)-2-氨基丙-1-酮

[0327]

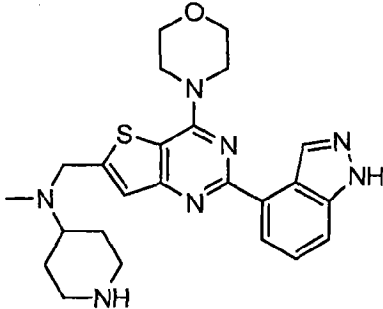
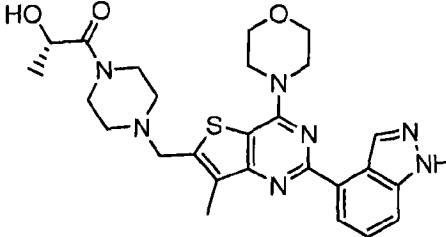
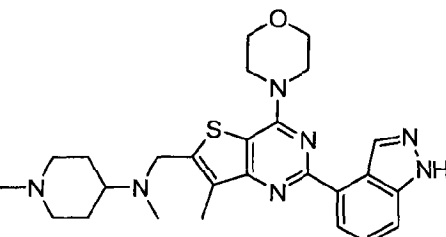
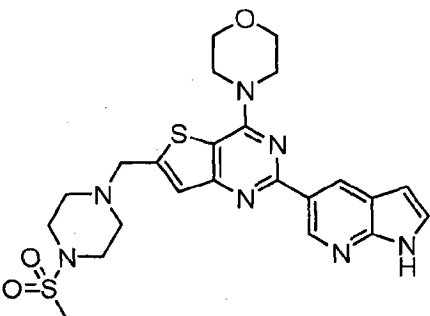
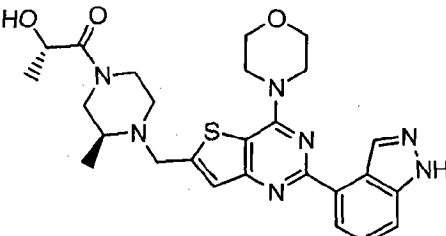
127		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)乙酮
-----	---	--

[0328] 表 1b

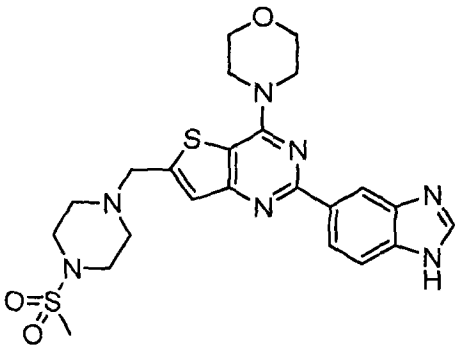
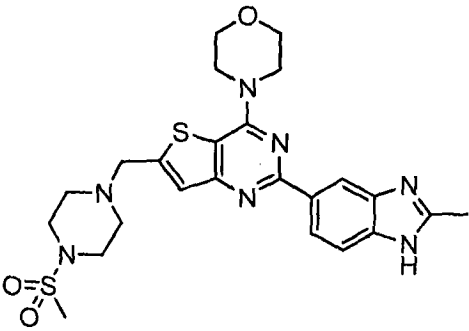
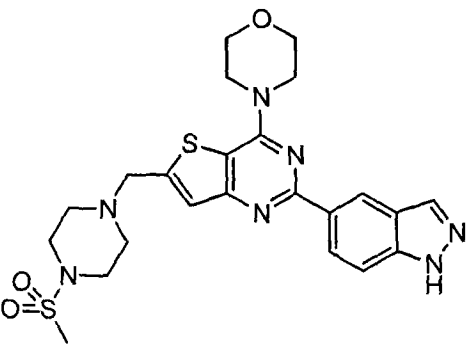
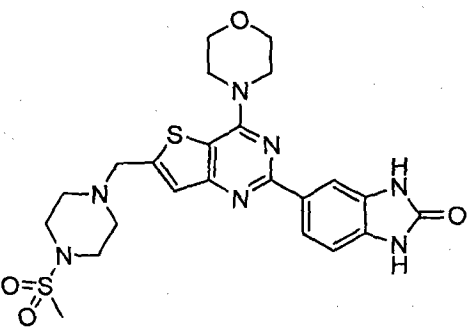
[0329]

化合物序号	结构	名称
128		2-(1H-吲唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[3,2-d]嘧啶
129		2-(1H-吲唑-4-基)-6-((4-环丙基磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶

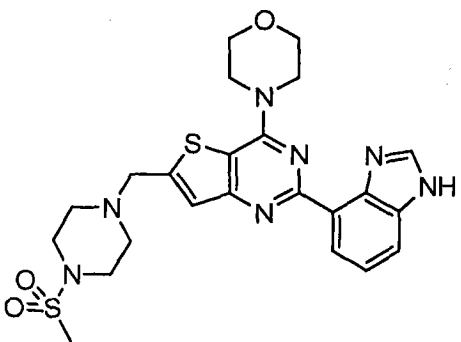
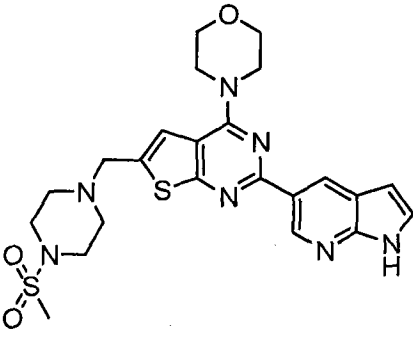
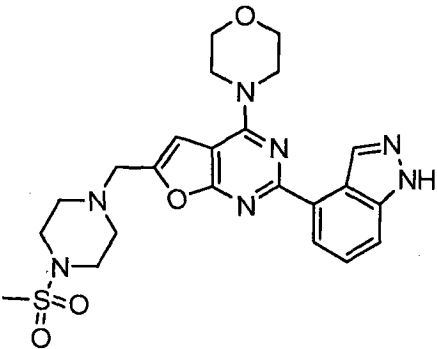
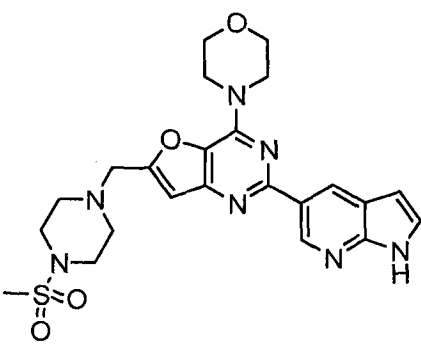
[0330]

130		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-胺
131		(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮
132		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基哌啶-4-胺
133		6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶
134		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮

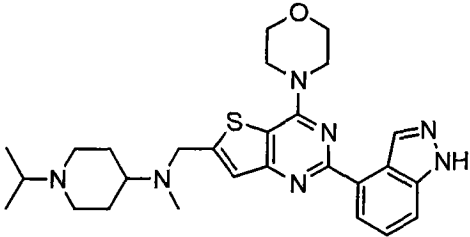
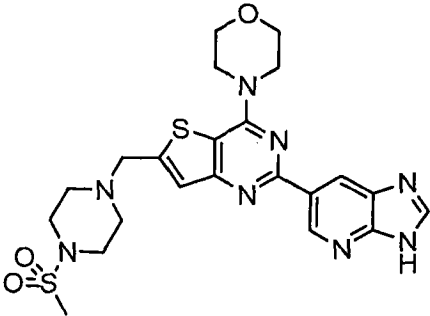
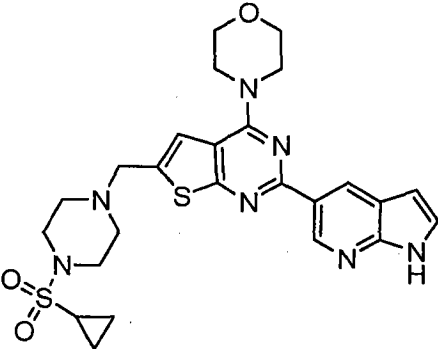
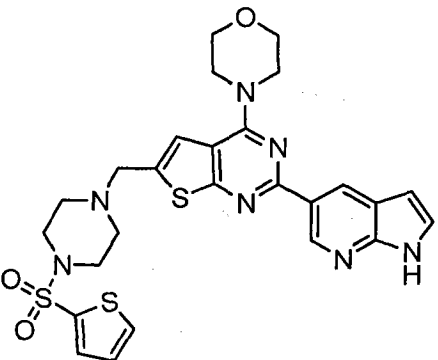
[0331]

135		2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲基咪唑-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
136		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲磺酰基咪唑-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
137		2-(1H-咪唑-5-基)-6-((4-甲磺酰基咪唑-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
138		5-(6-((4-甲磺酰基咪唑-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

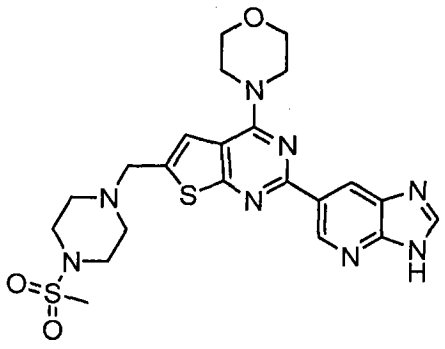
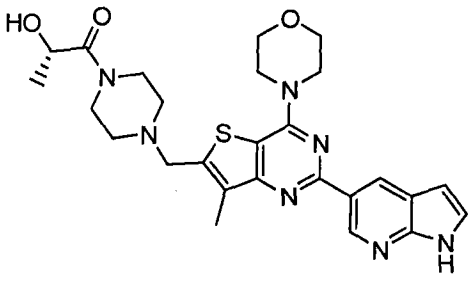
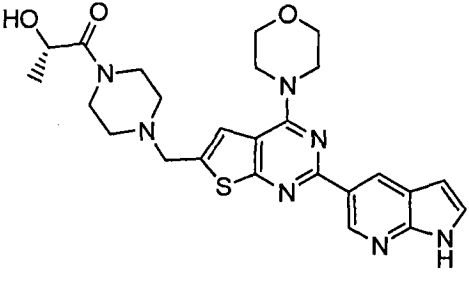
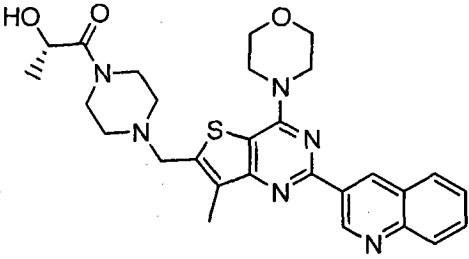
[0332]

139		2-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶
140		6-((4-甲磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
141		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[2,3-d]嘧啶
142		6-((4-甲磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶

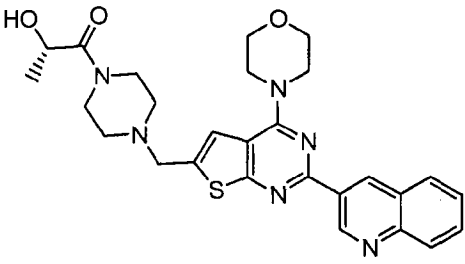
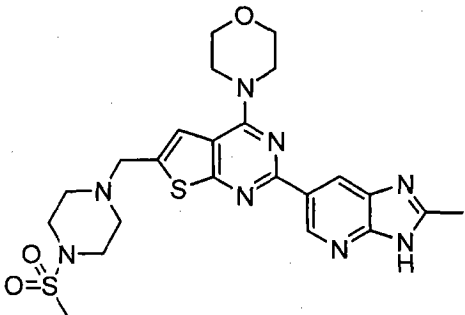
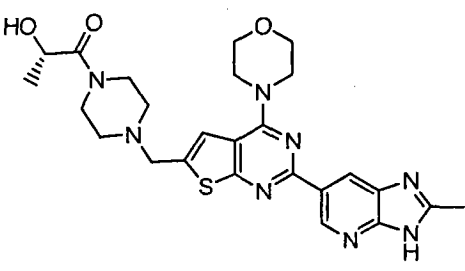
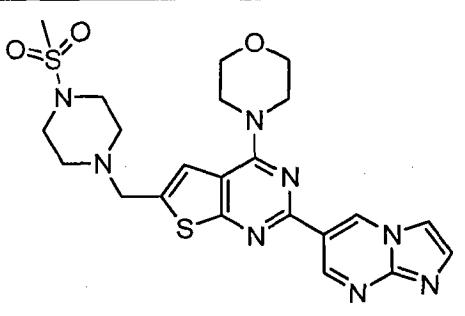
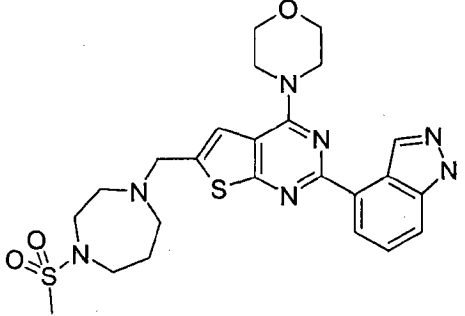
[0333]

143		N-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-异丙基-N-甲基哌啶-4-胺
144		6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
145		6-((4-异丙基磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
146		6-((4-(2-噻吩)磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

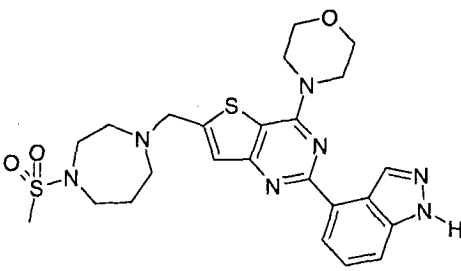
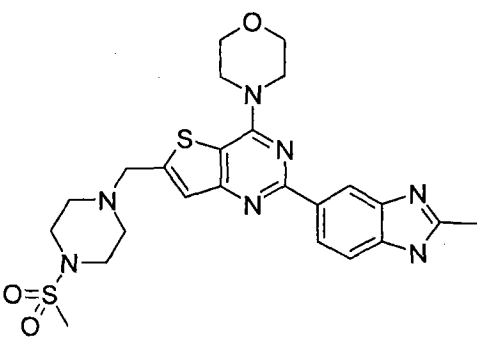
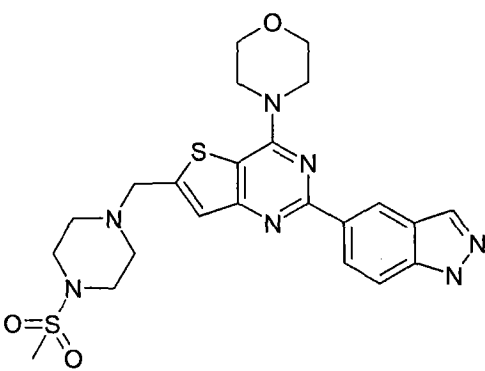
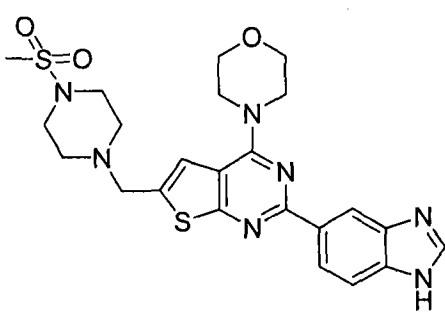
[0334]

147		6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪)1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
148		(S)-2-羟基-1-(4-((7-甲基-4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮
149		(S)-2-羟基-1-(4-((4-吗啉代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮
150		(S)-2-羟基-1-(4-((7-甲基-4-吗啉代-2-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

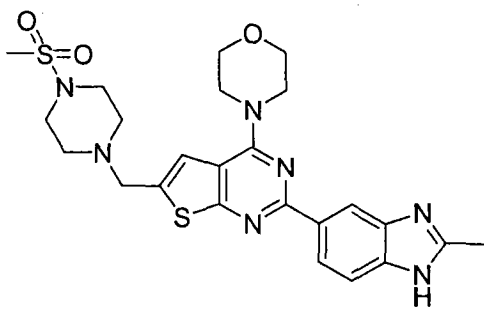
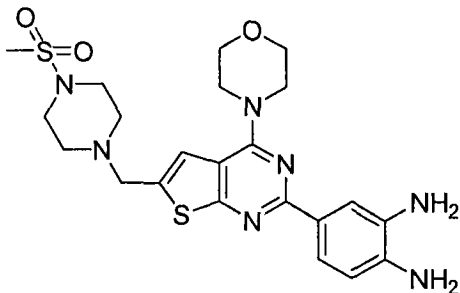
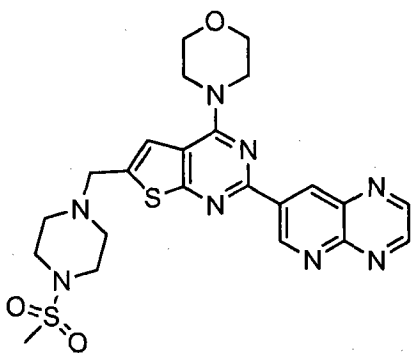
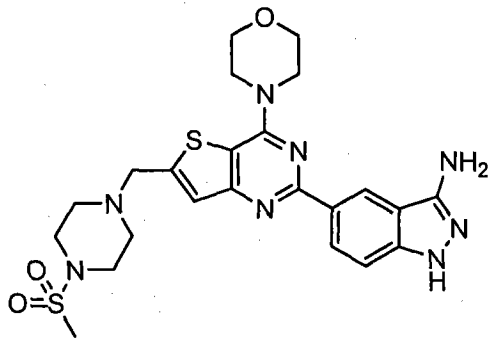
[0335]

151		(S)-2-羟基-1-(4-((4-吗 啉代-2-(噻吩-3-基)噻吩 并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲 基)哌嗪-1-基)丙-1-酮
152		2-甲基-6-(6-((4-甲磺酰 基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗 啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶 -2-基)-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶
153		(S)-2-羟基-1-(4-((2-(2- 甲基-3H-咪唑并[4,5-b] 吡啶-6-基)-4-吗啉代噻 吩并[2,3-d]嘧啶-6-基) 甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮
154		6-(6-((4-甲磺酰基哌嗪 -1-基)甲基)-4-吗啉代噻 吩并[2,3-d]嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]嘧啶
155		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4- 甲磺酰基-[1,4]二氮杂 环庚烷-1-基甲基)-4-吗 啉-4-基-噻吩并[2,3-d] 嘧啶

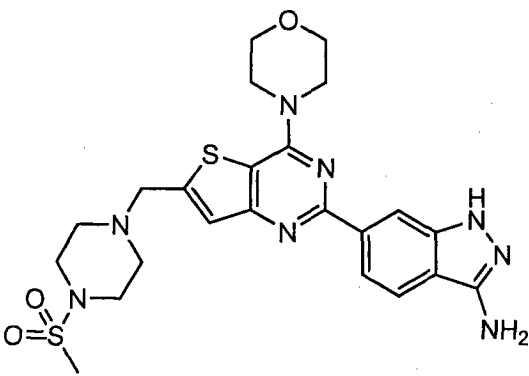
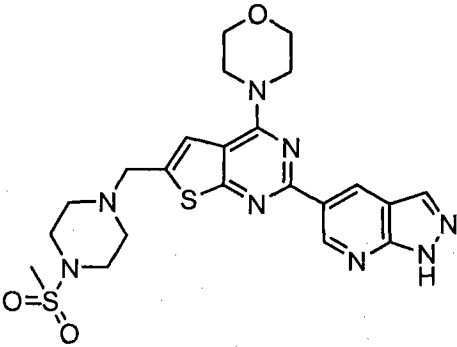
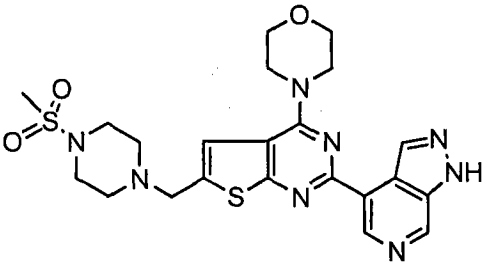
[0336]

156		2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
157		6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
158		2-(1H-吲唑-5-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
159		2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶

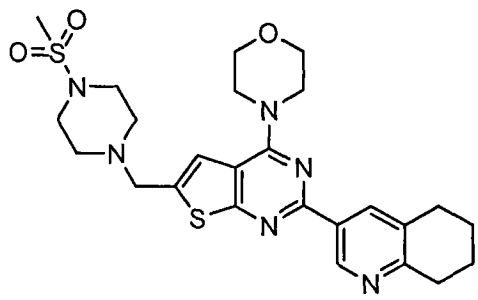
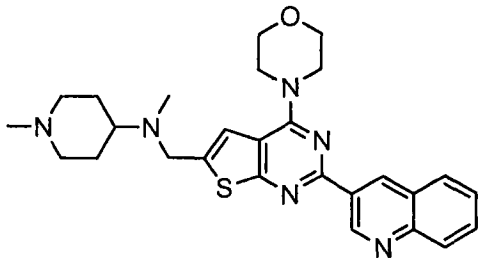
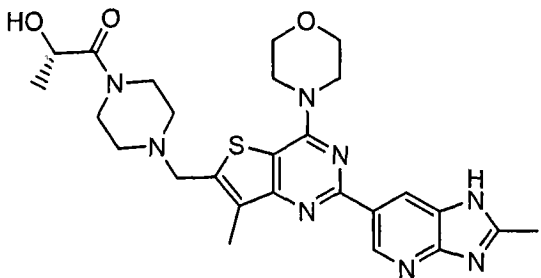
[0337]

160		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶
161		4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺
162		4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉
163		5-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[0338]

164		6-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吲唑-3-胺
165		4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉
166		4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉

[0339]

167		4-(6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉
168		N,1-二甲基-N-((4-吗啉代-2-(喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-4-胺
169		(S)-2-羟基-1-(4-((7-甲基-2-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[0340] 本发明式 Ia 和 Ib 化合物可包含不对称或手性中心,因此以不同立体异构体的形式存在。意味着本发明化合物所有立体异构体形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物如外消旋混合物)组成本发明部分。

[0341] 此外,本发明包括所有几何和区域异构体。例如,如果式 Ia 和 Ib 化合物结合了双键或稠环,那么顺式和反式形式及其混合物都属于本发明范围。单种区域异构体和区域异构体混合物也都属于本发明范围。

[0342] 本文中显示的结构中,其中所有特定手性原子的立体化学都是不确定的,因此考虑并包含所有立体异构体作为本发明化合物。当用实心楔形或虚线表示特定构型确定了立体化学时,那么该立体异构体就是如此确定和定义的。本发明化合物可以未溶剂化及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式存在,且本发明包括溶剂化和未溶剂化的形式。

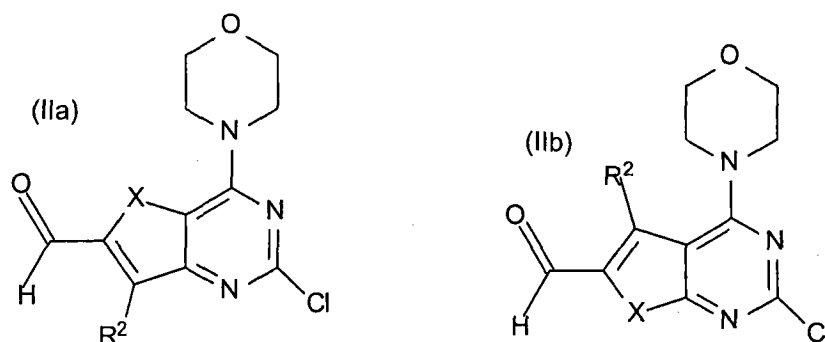
[0343] 本发明化合物还可以不同互变异构体形式存在,且所有这些形式包含于本发明范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指不同能量的结构异构体,它们可通过一个低能垒相互转变。例如质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移的相互转变如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键电子的重组进行相互转变。

[0344] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物,它们与本文中详述的相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于本来通常发现的原子质量或质量数的原子代替。指定的任何特定原子或元素的所有同位素及其用途属于本发明化合物范围。可结合到本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明某些同位素标记的化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析。可使用氚标记(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素,由于它们容易制备和检测。此外,用重同位素如氘(即 ^2H)取代可提供由于更大代谢稳定性导致的某些治疗优点(例如,对体内半衰期提高或剂量减小的需要),因此在某些情况下可优选。正电子发射性同位素如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用正电子发射断层扫描(PET)研究来检测底物受体占有率。本发明同位素标记的化合物通常通过按照本文中下面方案和/或实施例中公开的方法类似的方法制备,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0345] 本发明化合物可以几何异构体或互变异构体的形式存在,视根据取代基的种类而定,而以单独形式的这些异构体或其混合物可在本发明中使用。当化合物具有不对称碳原子时,光学异构形式可基于这样的碳原子存在而存在。这些光学异构体的混合物和分离形式都可用于本发明。

[0346] 用于制备如上定义的本发明化合物的合适的合成方案采用式 (IIa) 或 (IIb) 的甲醛前体:

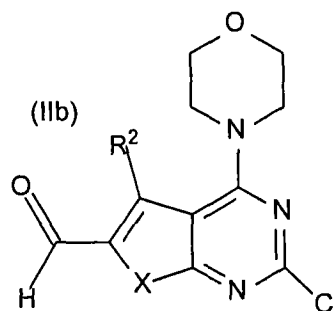
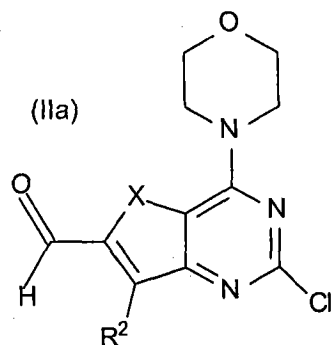
[0347]



[0348] 其中 X 和 R² 如上定义。从该前体开始,合成包括以任一顺序进行钯催化的(Suzuki型)交叉偶联反应和还原氨化。该方法包括:

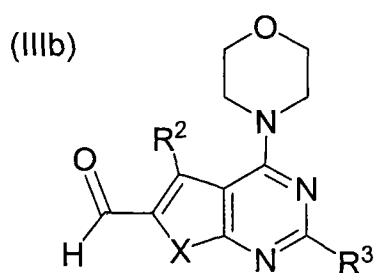
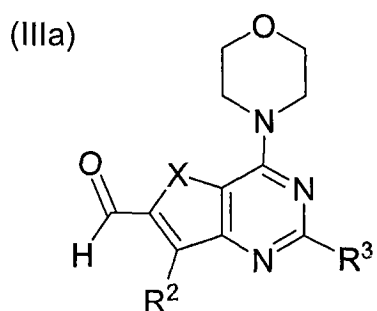
[0349] (a) 在 Pd 催化剂存在下,用式 R³B(OR¹⁵)₂ 的硼酸或其酯处理式 (IIa) 或 (IIb) 化合物,式 R³B(OR¹⁵)₂ 中 R³ 如上定义而各 R¹⁵ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基或者两个 OR₁₅ 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团:

[0350]



[0351] 其中 X 和 R^2 如上定义；和在合适的还原剂存在下，用式 NHR^4R^5 的胺处理所得到的式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物，式 NHR^4R^5 中 R^4 和 R^5 如上定义：

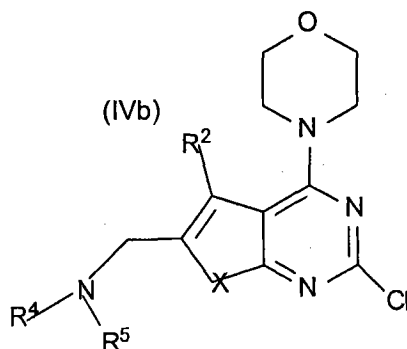
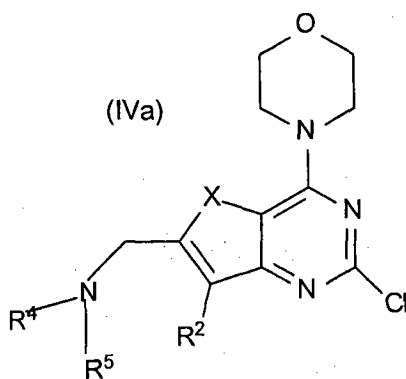
[0352]



[0353] 其中 X、 R^2 和 R^3 如上定义；或者

[0354] (b) 在合适的还原剂存在下，用式 NHR^4R^5 的胺处理如上定义的式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物，其中 R^4 和 R^5 如上定义；并且在 Pd 催化剂存在下，用式 $R^3B(OR^{15})_2$ 的硼酸或其酯处理所得到的式 (IVa) 或 (IVb) 化合物，式 $R^3B(OR^{15})_2$ 中 R^3 如上定义和各 R^{15} 为 H 或 C_1-C_6 烷基或者两个 OR^{15} 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团：

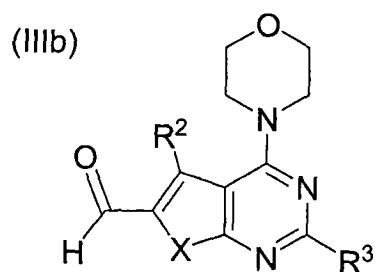
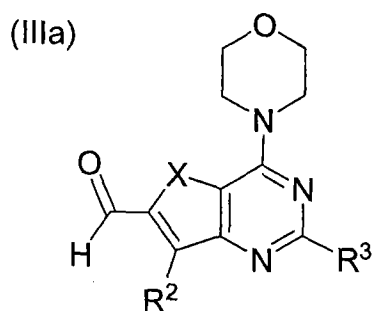
[0355]



[0356] 其中 X、R²、R⁴ 和 R⁵ 如上定义。

[0357] 从而,本发明提供制备如上定义的本发明化合物的方法,所述方法包括在合适的还原剂存在下,用式 NHR⁴R⁵ 的胺处理式 (IIIa 或 (IIIb) 的化合物, NHR⁴R⁵ 中的 R⁴ 和 R⁵ 如上定义:

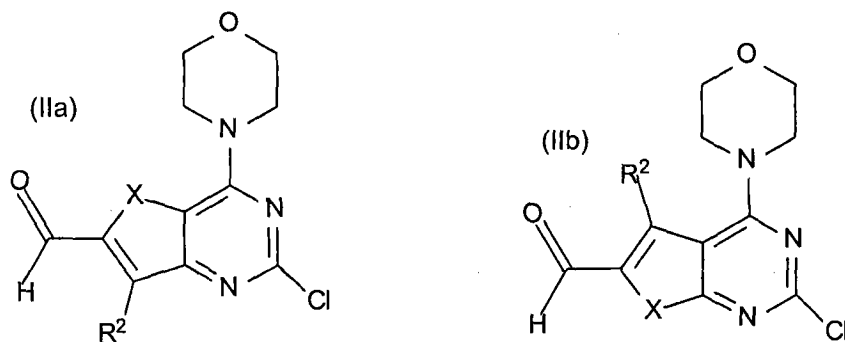
[0358]



[0359] 其中 X、R² 和 R³ 如上定义。

[0360] 所述方法可还包括通过在 Pd 催化剂存在下用式 R³B(OR¹⁵)₂ 的硼酸或其酯处理式 (IIa) 或 (IIb) 化合物来制备式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物,式 R³B(OR¹⁵)₂ 中 R³ 如上定义和各 R¹⁵ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基或者两个 OR¹⁵ 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团:

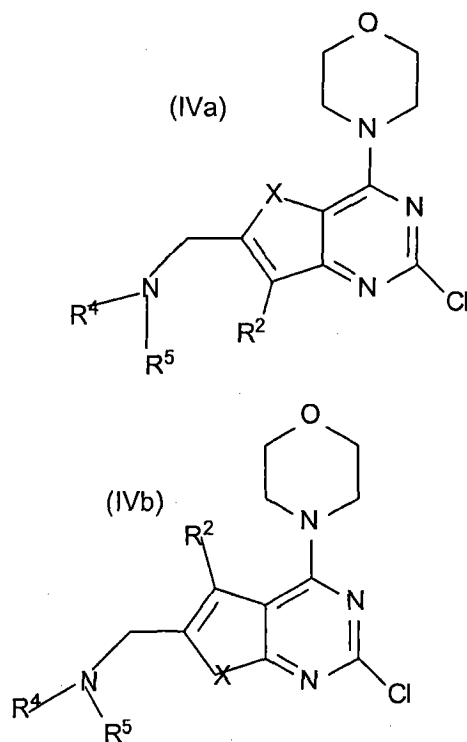
[0361]



[0362] 其中 X 和 R^2 如上定义。

[0363] 本发明还提供制备如上定义的本发明化合物的方法,所述方法包括在 Pd 催化剂存在下用式 $R^3B(OR^{15})_2$ 的硼酸或其酯处理式 (IVa) 或 (IVb) 化合物,式 $R^3B(OR^{15})_2$ 中 R^3 如上定义而各 R^{15} 为 H 或 C_1-C_6 烷基或者两个 OR^{15} 基团与其连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团:

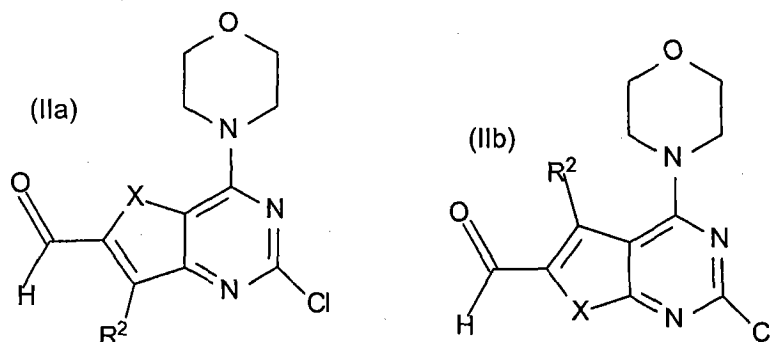
[0364]



[0365] 其中 X、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上定义。

[0366] 所述方法可还包括通过在合适的还原剂存在下,用式 NHR^4R^5 的胺处理式 (IIa) 或 (IIb) 化合物来制备式 (IVa) 或 (IVb) 化合物, NHR^4R^5 中的 R^4 和 R^5 如上定义:

[0367]



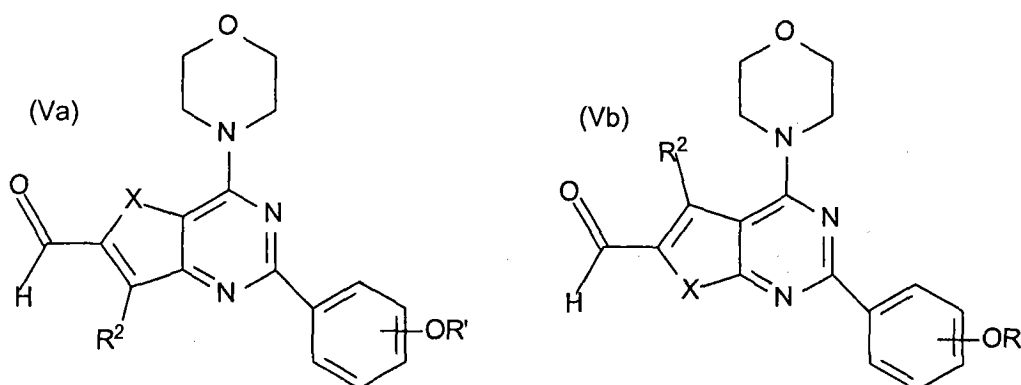
[0368] 其中 X 和 R² 如上定义。

[0369] 氨基化步骤和 Pd 催化的交叉偶联步骤均在常规条件下进行。钯催化剂可为通常用于 Suzuki 型交叉偶联的任何催化剂,例如 PdCl₂(PPh₃)₂。还原剂通常为硼氢化物例如 NaBH(OAc)₃、NaBH₄ 或 NaCNBH₄,尤其是 NaBH(OAc)₃。

[0370] 其中的 R³ 为 3- 或 4- 羟基苯基的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物可通过这样的方法制备,所述方法包括:

[0371] (a) 在合适的还原剂存在下,用式 NHR⁴R⁵ 的胺处理式 (Va) 或 (Vb) 化合物, NHR⁴R⁵ 中的 R⁴ 和 R⁵ 如上定义:

[0372]



[0373] 其中 OR' 在其连接的苯环的 3 或 4 位置与之结合, R' 为羟基保护基而 X 和 R² 如上定义;和

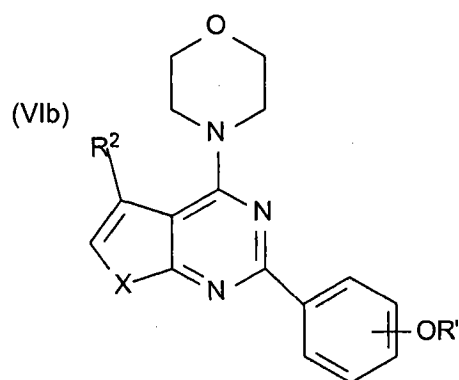
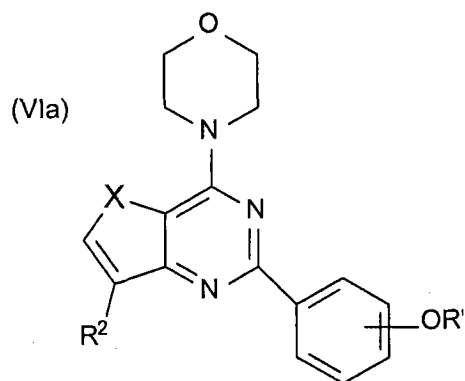
[0374] (b) 除去羟基保护基。

[0375] 还原剂通常为硼氢化物,例如以上指定的。

[0376] 羟基保护基的实例在本领域中是已知的,例如“Protective Groups for Organic Chemistry (有机化学保护基)”,第三版, T. W. Greene (格林) 和 P. G. M. Wuts (伍兹), John Wiley & Sons (约翰威立国际出版公司), 1999 中所述的。例如,羟基可保护成缩醛 (acetal)、取代缩醛、酯、黄原酸酯、醚或硅醚。缩醛优选为四氢吡喃。硅醚优选为三甲基硅醚、叔丁基二甲基硅醚、三异丙基硅醚或叔丁基二苯基硅醚。这些保护基通过常规技术除去。

[0377] 如上定义的式 (Va) 或 (Vb) 化合物可通过可这样方法制备,所述方法包括先后用锂化剂和 N, N' - 二甲基甲酰胺 (DMF) 处理式 (VIa) 或 (VIb) 化合物:

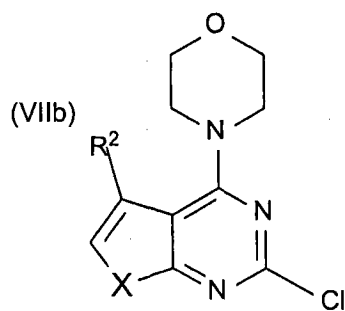
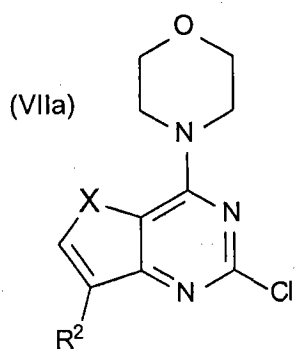
[0378]



[0379] 其中 X、R² 和 R' 如上定义。通常通过向式 (VI) 化合物的有机溶剂例如四氢呋喃 (THF) 悬浮液中加入锂化剂的非极性有机溶剂 (例如烃溶剂如己烷) 溶液进行反应。如果使用 THF, 则在约 -78°C 的低温下加入。锂化剂一般为烷基锂例如正丁基锂。

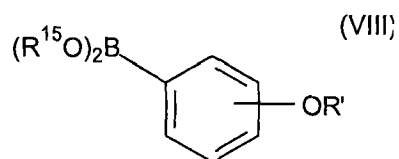
[0380] 如上定义的式 (VIa) 或 (VIb) 化合物可通过这样的方法制备, 所述方法包括在钯催化剂存在下用式 (VIII) 的硼酸处理式 (VIIa) 或 (VIIb) 化合物:

[0381]



[0382] 其中 X 和 R² 如上定义,

[0383]



[0384] 其中 R' 和 R¹⁵ 如上定义。反应在用于 Suzuki 型交叉偶联反应的常规条件下（例如如上所述的）进行。

[0385] 可通过常规方法将本发明稠合嘧啶转变成药学上可接受的盐并将盐转变成游离化合物。短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物药学上可接受的有机或无机盐。

[0386] 药学上可接受盐的实例包括与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸；和与有机酸形成的盐，例如甲磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、乙磺酸、天冬氨酸及谷氨酸。

[0387] 示例盐包括但不限于：硫酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式枸橼酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐（即 1,1' - 亚甲基 - 二 - (2- 羟基 - 3- 萘甲酸盐)）。药学上可接受的盐可包括掺杂另一分子如乙酸根、琥珀酸根或其它反离子 (counter ion)。反离子可为使母化合物上的电荷稳定的任何有机或无机部分。此外，药学上可接受的盐结构中可具有超过一个带电原子。其中多个带电原子为药学上可接受的盐的部分的实例可具有多个反离子。因此药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和 / 或一个或多个反离子。

[0388] 如本发明化合物为碱，所需药学上可接受的盐可通过本领域中可用的任何合适方法制备，例如游离碱的处理用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、磷酸等，或用有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α 羟基酸如枸橼酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

[0389] 如本发明化合物为酸，所需药学上可接受的盐可通过任何合适方法制备，例如游离酸的处理用无机或有机碱如胺（伯、仲或叔）、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。合适盐的示例性实例包括但不限于衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨水、伯、仲和叔胺，环胺如哌啶的有机盐、吗啉和哌嗪及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0390] 通常所述盐为甲磺酸盐、盐酸盐、磷酸盐、苯磺酸盐或硫酸盐。更通常地，所述盐为甲磺酸盐或盐酸盐。

[0391] 所述盐，例如与以上提到的任意无机或有机酸形成的盐，可为单盐或二盐。因此，例如甲磺酸盐可为单磺酸盐或二磺酸盐。

[0392] 本发明稠合嘧啶及其盐可作为溶剂合物或水合物存在。“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合物或络合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的络合物。

[0393] 生物学活性

[0394] 在生物学试验中已经发现本发明化合物为 PI3 激酶抑制剂。通过一些直接或间接检测方法确定本发明化合物的 PI3 激酶活性是可能的。本文中描述的某些示例性化合物经

制备,表征并分析其 PI3K 结合活性(实施例 7)。本发明某些示例性化合物的 PI3K 结合活性 IC_{50} 值低于 50 μ M。

[0395] 本发明化合物可作为泛抑制剂抑制 p110 催化亚基同种型包括 α 、 β 、 γ 和 Δ 。本发明某些化合物可通过选择性地抑制同种型: α 、 β 、 γ 和 Δ 中的一种成为 p110 同种型选择性抑制剂。p110 选择性抑制剂可降低由与抑制其它 p110 同种型有关的潜在毒性导致的毒性风险。本发明某些化合物可通过对 p110 同种型中的两种或多种具有明显结合性而成为 p110 同种型泛抑制剂。

[0396] 以上表 1a 和 1b 本发明化合物与同种型 α 、 β 、 Δ 和 γ 的纯制剂的结合情况可通过闪烁亲近测定法(Scintillation Proximity Assay, SPA)测定,以确定相对于 α 的 β 、 Δ 和 γ 同种型的结合活性(IC_{50} μ Mol)和结合选择性(实施例 8)。这些值在表 2 中表示。

[0397] 本发明化合物可用作 PI3 激酶尤其是 Ia 类 PI3 激酶的抑制剂。化合物对 Ia 类激酶比对 Ib 类型更具有选择性并且通常对 Ia 类比对 Ib 类 PI3 激酶呈现高达 20 倍的选择性。所述化合物特别对 p110 α 同种型具有选择性。

[0398] 由此本发明化合物可用于治疗由异常细胞生长、功能或行为引起的疾病或病症。这种异常细胞生长、功能或行为通常与 PI3 激酶有关。这种疾病和病症的实例由 Drees 等在 Expert Opin. Ther. Patents(2004) 14(5):703-732 中论述。它们包括:癌症、免疫疾病、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌紊乱和神经障碍。代谢/内分泌紊乱的实例包括糖尿病和肥胖症。

[0399] 可用本发明化合物治疗的癌症的实例包括:白血病、脑瘤、肾癌、胃癌和皮肤、膀胱、乳腺、子宫、肺、结肠、前列腺、卵巢和胰腺的癌症。因此,患有免疫疾病、癌症、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌紊乱或神经障碍的人或动物患者可通过包括给予如上定义的本发明化合物的方法治疗。藉此可以改善或缓解患者的症状。

[0400] 可根据本发明方法治疗的疾病和症状包括但不限于:患者内的癌症、中风、糖尿病、肝大、心血管疾病、老年性痴呆症、囊性纤维化病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、银屑病、过敏性疾病、炎症、神经障碍、激素相关疾病、与器官移植相关的症状、免疫缺陷、破坏性骨组织紊乱、增殖性疾病、传染病、与细胞死亡相关的症状、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性髓细胞性白血病(CML)、肝病、涉及 T 细胞激活的病理免疫症状和 CNS(中枢神经系统)障碍。一个实施方案中,用式 Ia 或 Ib 化合物和药学上可接受的载体、辅药或赋形剂治疗人类患者,其中所述式 Ia 或 Ib 化合物的量可检测性地抑制 PI3 激酶活性。

[0401] 可按照本发明方法治疗的癌症包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌泌尿生殖道癌、食管癌、喉癌、成神经胶质细胞瘤、神经胚细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、骨髓疾病、淋巴疾病、毛细细胞、口腔和咽(口)、唇癌、舌头癌、嘴癌、咽癌、小肠癌、结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、何杰金氏病和白血病。

[0402] 可按照本发明方法治疗的心血管疾病包括但不限于再狭窄、心脏扩大、动脉粥样硬化、心肌梗死和充血性心力衰竭。

[0403] 可按照本发明方法治疗的神经变性疾病包括但不限于早老性痴呆症、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿舞蹈病和脑缺血和创伤导致的神经变性疾病、谷氨酸神经毒和缺氧。

[0404] 可按照本发明方法治疗的炎症包括但不限于类风湿关节炎、银屑病、接触性皮炎和迟发性超敏反应。

[0405] 除具有生化效能以外,本发明化合物还呈现特别适合于药物用途的物理化学和药物动力学性质。例如,这在以下实施例 5 中描述的生物测定的结果表现出来。具体地讲,所述化合物在生理 pH 下具有高水溶性;溶解度大于 100 μ M。在生理 pH 下具有高溶解度是合乎需要的,因为它提高生物利用度。

[0406] 如实施例 2 中描述的肝细胞清除率测定具体显示,所述化合物也具有高代谢稳定性,其中该化合物显示具有低的肝细胞清除率。肝细胞清除率低与肝代谢的速率低相关。因此可见本发明化合物具有改善的理化和药物动力学性质,同时也保留了作为 PI3 激酶抑制剂的生化效能,。

[0407] 本发明化合物可以多种剂型给药,例如以片剂、胶囊剂、糖或者薄膜包衣片剂、液体溶液剂或者混悬剂的形式口服给药,或者胃肠外给药例如肌内、静脉内或皮下给药。因此,所述化合物可通过注射或输注给予。

[0408] 剂量依多种因素而定,包括患者的年龄、体重和身体状况及给药途径。每日剂量可在广泛限度内变化并且应在每种具体情况下根据个体需要来调节。然而一般来说,当单独给予成人所述化合物时,对每种给药途径采用的剂量为 0.0001-50mg/kg,最通常为 0.001-10mg/kg 体重,例如 0.01-1mg/kg 范围内。这样的剂量可给予例如每天 1-5 次。对静脉注射合适的每日剂量为 0.0001-1mg/kg 体重,优选为 0.0001-0.1mg/kg 体重。可作为单次剂量或者按照分开的剂量方案给予日剂量。

[0409] 通常治疗人类患者的剂量可为约 10mg- 约 1000mg 本发明化合物。通常剂量可为约 100mg- 约 300mg 化合物。可每天一次 (QID)、每天两次 (BID) 或更高频率给予剂量,视特定化合物的药物动力学和药效动力学性能而定,包括吸收、分布、代谢和排泄。此外,毒性因子可能影响剂量和给药方案。当口服给药时,丸剂、胶囊或片剂可每日或更低频率地吞服持续一段特定的时间。所述方案可重复几个疗程。

[0410] 化合物可配制成用作药用或兽用并含有药学上或兽医学上可接受的载体或稀释剂的组合物。通常按照常规方法制备组合物并且以药用或兽用合适的形式给予。可以任何常规形式给予化合物,例如以下:

[0411] A) 经口给予,例如,作为片剂、包衣片、糖衣丸、锭剂、糖锭剂、水性或油性混悬剂、液态溶液剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或糖浆剂或酏剂。意欲用作口服使用的组合物可按照本领域用于制备药物组合物的任何已知方法来制备,为了提供药学上精致而适口的制剂,这样的组合物可含有一种或多种选自以下的作用剂:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。

[0412] 片剂含有与适用于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可为例如:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉、土豆淀粉、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉、藻酸、藻酸盐或淀粉羟乙酸钠;粘合剂,例如淀粉、白明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硅石、硬脂酸镁或钙、硬脂酸或

滑石粉；泡腾混合物；染料、甜味剂、湿润剂，例如卵磷脂、聚山梨醇酯或十二烷基硫酸盐。片剂可不被包衣，或可通过已知技术对片剂进行包衣，以延迟在胃肠道的分解和吸收，藉此提供经较长时间的持久作用。例如，可采用延迟时间的材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。可例如借助混合、制粒、压片、糖包衣或薄膜包衣方法以已知方式制备这样的制剂。

[0413] 口服使用的调配物也可作为硬明胶胶囊来提供，其中活性成分与惰性固态稀释剂（例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合，或作为软明胶胶囊来提供，其中活性成分同样呈递，或与水或油性介质例如花生油、液态石蜡或橄榄油混合。

[0414] 水性混悬剂含有与适于制备水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂有：悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；可为天然存在的磷脂的分散剂或湿润剂，例如卵磷脂，或环氧烷烃与脂肪酸的缩合物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合物（例如十七亚乙氧基十六醇（heptadecaethyleneoxycetanol）），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合物（例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合物（例如聚氧乙烯山梨坦单油酸酯）。

[0415] 所述水性混悬剂也可含有一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯）、一种或多种着色剂（例如蔗糖或糖精）。

[0416] 可通过让活性成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液态石蜡）中来调配油性混悬剂。油性混悬剂可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。

[0417] 可加入甜味剂（例如上述甜味剂）和矫味剂以提供适口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保护这些组合物。适用于通过加入水来制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒，提供与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂由上面已经提出的那些作为例子。还可存在另外的赋形剂，例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0418] 本发明药物组合物还可呈水包油乳剂形式。油相可为植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液态石蜡，或它们的混合物。合适的乳化剂可为天然存在的树胶，例如阿拉伯胶或西黄蓍胶；天然存在的磷脂（例如黄豆卵磷脂），和衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯（例如油酸山梨坦），和所述偏酯与环氧乙烷的缩合物（例如聚氧乙烯山梨坦单油酸酯）。乳剂还可含有甜味剂和矫味剂。可用甜味剂例如甘油、山梨醇或蔗糖调配糖浆剂和酏剂。特别地，糖尿病患者的糖浆剂仅可含有不代谢为葡萄糖或仅极少量代谢为葡萄糖的产品（例如山梨醇）作为载体。

[0419] 这样的调配物还可含有缓和剂、防腐剂和矫味剂和着色剂；

[0420] B) 呈可注射无菌水性或油性混悬剂形式皮下经胃肠外给予，通过静脉内、肌肉内、胸骨内或通过输注技术。该混悬剂可通过已知技术用上面已经提及的那些适合分散的湿润剂和悬浮剂来调配。无菌注射剂还可为存于无毒的胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂或混悬剂，例如作为存于 1,3-丁二醇中的溶液剂。

[0421] 在可采用的可接受溶媒和溶剂中有水、Ringer 溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮媒介。为此目的可使用任何刺激性小的不挥发性油，包

括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,发现脂肪酸例如油酸用于制备注射剂;

[0422] C) 以气雾剂或用于喷雾器的溶液形式通过吸入给予;

[0423] D) 以栓剂形式直肠给予,通过使药物与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备栓剂,所述赋形剂在一般温度下为固态但在直肠温度下为液态,因此将在直肠融化以释放药物。这样的材料有可可油和聚乙二醇;

[0424] E) 以霜剂、软膏剂、胶冻剂、洗眼剂、溶液剂或混悬剂形式局部给予;

[0425] F) 以阴道栓、棉球、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或含有除活性成分外还有为本领域所知合适载体的喷雾调配物的形式阴道给予。

[0426] 可制备本发明化合物的缓释制备物。合适的缓释制备物实例包括含有式 I 化合物的固态疏水聚合物半渗透性基质,该基质呈成形制品的形式,例如薄膜或微胶囊。缓释基质实例包括:聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利第 3,773,919 号)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸酯共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物例如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林(leuprolide)组成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0427] 可将本发明化合物单独或与其它治疗药物联合用于治疗本文所述疾病或病症,例如高度增殖性(hyperproliferative)疾病(例如癌症)。在某些实施方案中,本发明化合物与具有抗高度增殖性质或用于治疗高度增殖性疾病(例如癌症)的第二种化合物在药物组合调配物中联合,或作为联合治疗在给药方案中联合。药物组合调配物或给药方案中的第二种化合物优选具有补充本发明化合物的活性,以便它们相互之间不起反作用。这样的化合物适当地以对计划目的有效的量存在于组合中。在一个实施方案中,本发明组合物包含与化疗剂(例如本文所述的化疗剂)联合的本发明化合物。

[0428] 可作为同时或序贯方案给予联合治疗。当序贯给药时,可以 2 次或多次给药来给予组合。联合给药包括用分开的调配物或单一药物调配物同时给予和以任一种次序连续给药,其中优选有一段时间两种(或所有)活性药物同时发挥其生物学活性。

[0429] 上述同时给予的药物中任一种的合适剂量为目前使用的剂量,根据最近鉴别的药物和其他化疗剂或治疗的联合作用(协同作用)可降低该剂量。

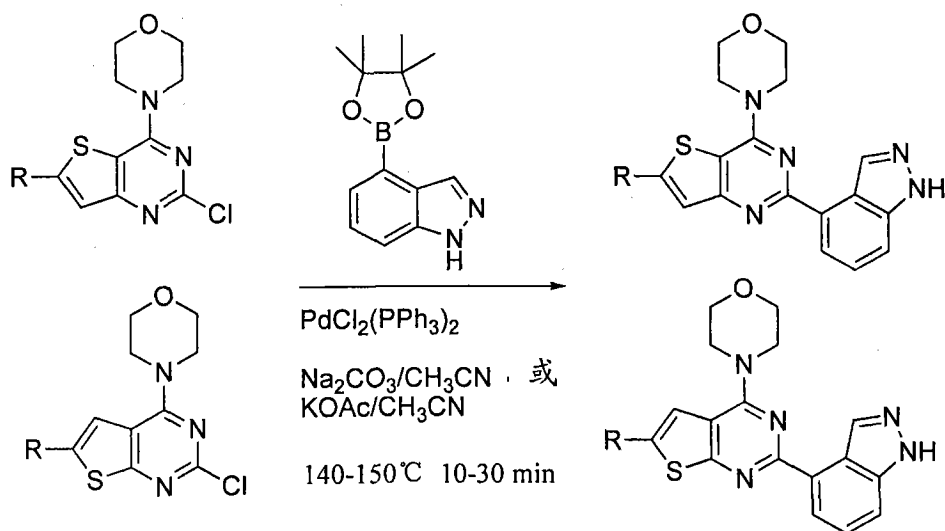
[0430] 本发明将在以下实施例中进一步阐述:

[0431] 实施例 1A 一般合成步骤

[0432] 在后面实施例和参考实施例中提到以下一般方法 A、B 和 C:

[0433] A) Suzuki 偶联:

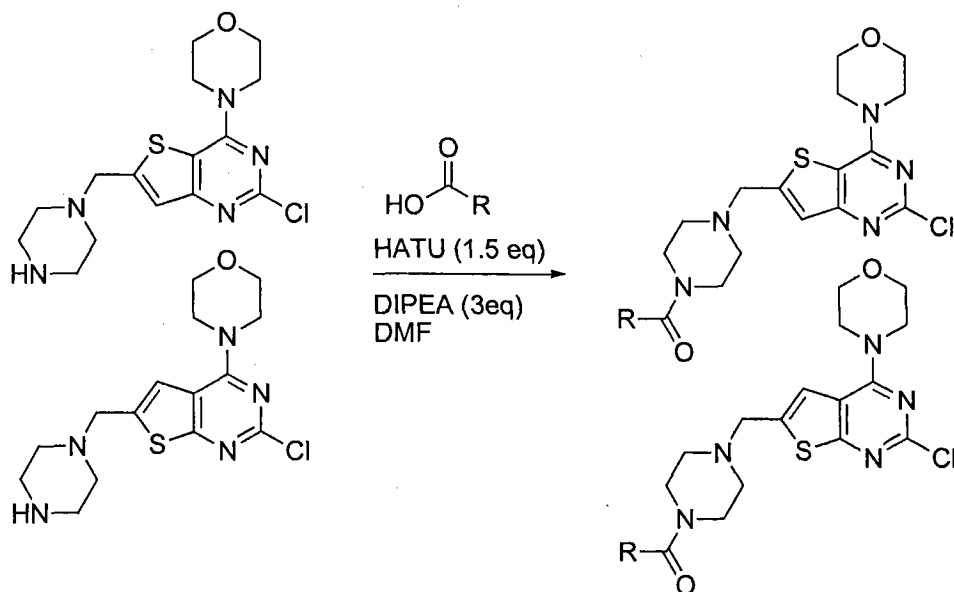
[0434]



[0435] 将取代的 2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶或 2-氯-4-吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶与 1.5 当量的 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)1H-吲唑 (或者可用多种硼酸或硼酸酯代替指定的吲唑硼酸酯) 混合并溶解于 3.0 当量的碳酸钠 (为 1 摩尔浓度的水溶液) 和等体积的乙腈中。某些情况中,用乙酸钾代替碳酸钠以调节水层的 pH。然后在 Biotage Optimizer 微波反应器 (Biotage, Inc.) 中加压将反应物加热到 $140-150^\circ\text{C}$, 保持 10-30 分钟。内容物用乙酸乙酯萃取。蒸发有机层后,产物在硅胶上或通过反相 HPLC 纯化。

[0436] B) 酰胺偶联:

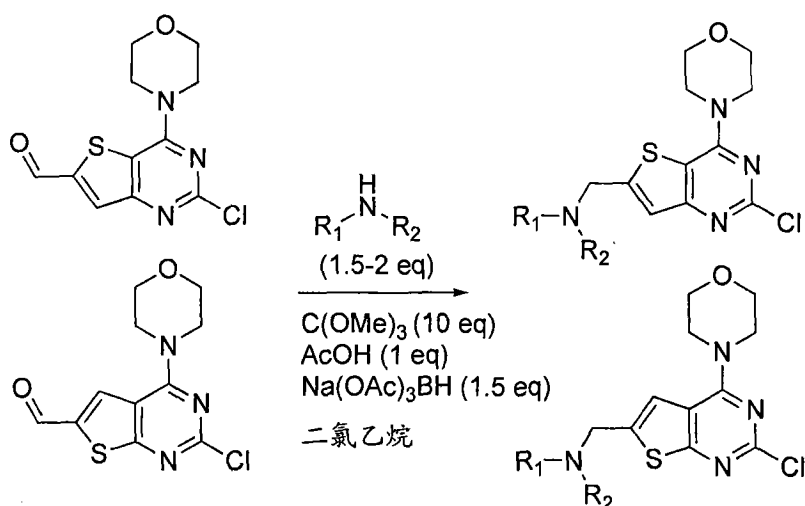
[0437]



[0438] 用 1.5 当量 HATU 、3 当量胺和在 DMF 中浓度接近 0.1M 的 3 当量 DIPEA 处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶或 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d] 嘧啶。搅拌反应物直到反应完成,在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取一次。将有机层干燥、过滤并浓缩,得到粗品中间物。

[0439] C) 还原氨化:

[0440]

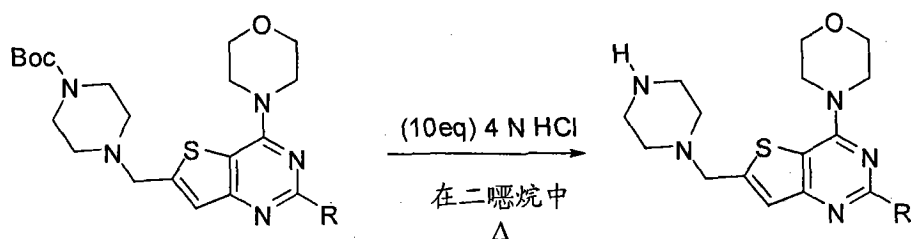


[0441] 在二氯乙烷中将 2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛或 2-氯-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛溶解成 0.2M 浓度。向该溶液中加入 1.5-2.0 当量胺、10 当量原甲酸三甲酯和 1 当量乙酸。让混合物搅拌 2-6 小时, 然后加入 1.5 当量三乙酰氧基硼氢化钠。12-16 小时搅拌后, 将反应物倒入饱和碳酸氢钠并用乙酸乙酯萃取几次。该中间物或者在硅胶上纯化或者不提纯用于下一反应。

[0442] 实施例 1B 其它一般合成步骤

[0443] D) 除去叔丁氧羰基 (BOC) :

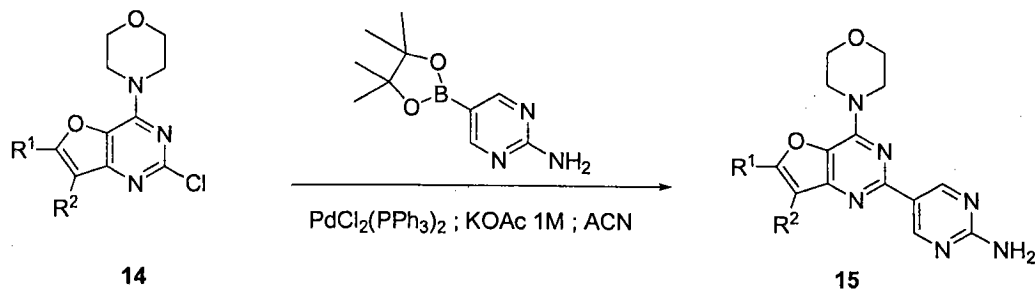
[0444]



[0445] 将 10 或更多当量的 4N HCl/ 二噁烷 (用或者不用二氯甲烷作为助溶剂) 加入原料 (以上所示的一般方案但还使用了类似的支架)。有时需要加热到 40°C、保持几小时以除去 boc 基。将反应物浓缩至干并不提纯用于下一反应。

[0446] E) Suzuki 偶联反应 :

[0447]

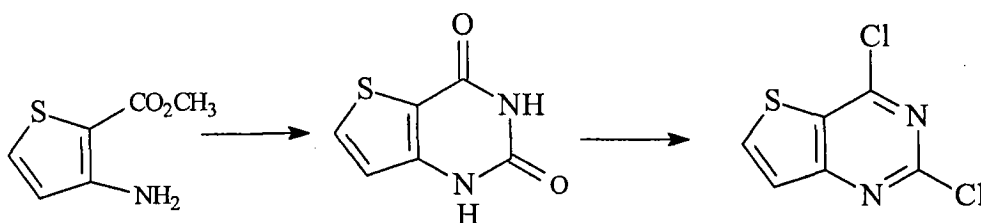


[0448] 通常, 在密封微波反应器中将在 1M KOAc 水溶液 (3 当量) 和等体积的乙腈 (3 当量) 中的取代的 2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶 14 (1 当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,

3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 嘧啶 -2- 胺 (1.7 当量) (或其它硼酸 / 酯) 和二氯化双 (三苯基膦) 合钨 (II) (0.1 当量) 加热到 100℃, 保持 10-15min。完成后, 内容物用醋酸乙酯或另一种有机溶剂萃取。蒸发有机层后, 产物 15 可在硅胶上或通过反相 HPLC 纯化。

[0449] 参考实施例 1: 2,4- 二氯 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[0450]



[0451] 将 3- 氨基 -2- 噻吩甲酸甲酯 (13.48g, 85.85mmol) 和尿素 (29.75g, 5 当量) 的混合物在 190℃ 下加热 2 小时。然后将热反应混合物倾入到氢氧化钠溶液中, 随后经过滤除去任何不溶性物质。然后用 2N HCl 酸化混合物, 得到为白色沉淀的 1H- 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2,4- 二酮, 经过滤收集并风干 (9.49g, 66%)。

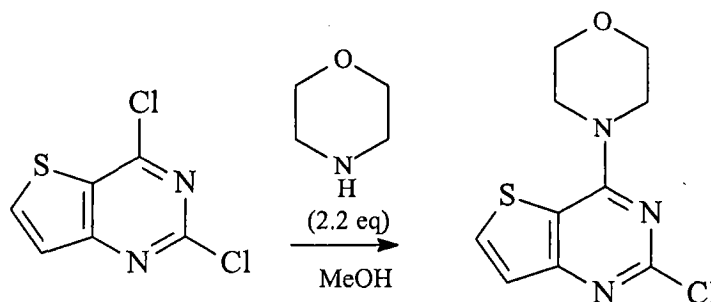
[0452] ^1H NMR. 400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 6.90 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 11.60-11.10 (2H, br, s)。

[0453] 将 1H- 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2,4- 二酮 (9.49g, 56.49mmol) 和氧氯化磷 (150mL) 的混合物在回流下加热 6 小时。然后冷却反应混合物并在剧烈搅拌下倾入到冰 / 水中, 得到沉淀。然后过滤混合物, 得到为白色固体的 2,4- 二氯 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (8.68g, 75%)。

[0454] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.56 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$)。

[0455] 参考实施例 2: 2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

[0456]



[0457] 将 2,4- 二氯 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (8.68g, 42.34mmol)、吗啉 (8.11mL, 2.2 当量) 和 MeOH (150mL) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。然后过滤反应混合物, 用水和甲醇洗涤, 得到为白色固体的标题化合物 (11.04g, 100%)。

[0458] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.74 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.90 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0459] 参考实施例 3: 2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 甲醛

[0460] 在 -78℃ 下, 向 2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (65) (1.75g, 6.85mmol)

在无水 THF (40mL) 中的悬浮液中加入 2.5M 的 nBuLi 的己烷溶液 (3.3mL, 1.2 当量)。搅拌 1 小时后, 加入无水 DMF (796 μ L, 1.5 当量)。在 -78°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 然后缓慢温热至室温。在室温下 2 小时后, 将反应混合物倾入到冰 / 水中, 得到黄色沉淀。经过滤收集并风干, 得到标题化合物 (1.50g, 77%)。

[0461] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 3.76 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.95 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 10.20 (1H, s)。

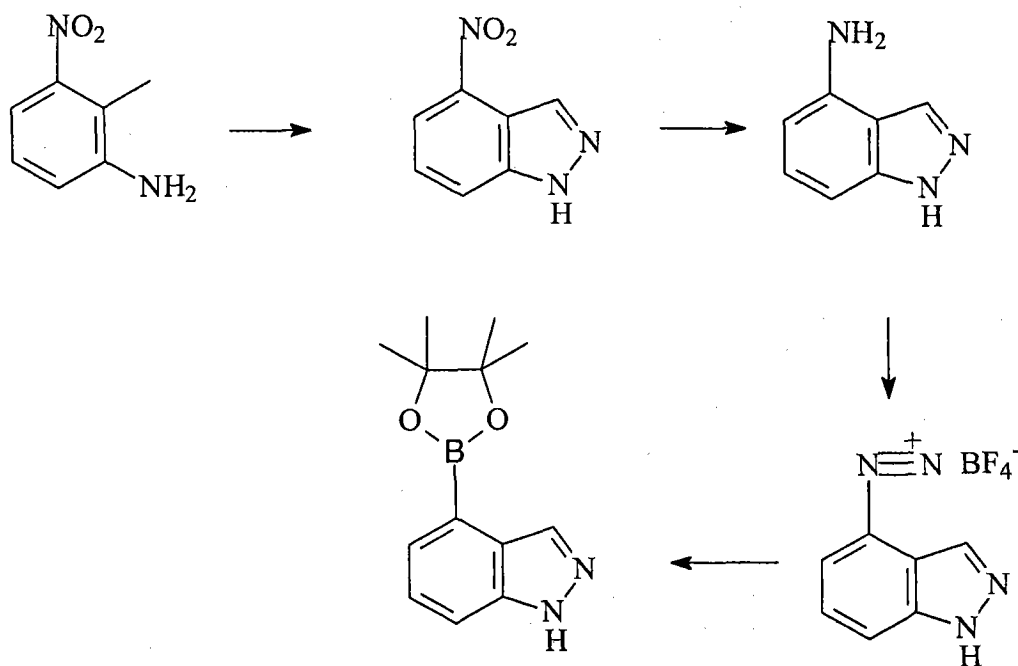
[0462] 通过用 2-氨基噻吩-3-甲酸甲酯开始以类似方法制备 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲醛。

[0463] 通过用 3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸乙酯开始以类似方法 2-氯-7-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛。

[0464] 参考实施例 4: 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶

[0465] 途经 1

[0466]



[0467] 向 2-甲基-3-硝基苯胺 (2.27g, 14.91mmol) 的乙酸 (60mL) 溶液中加入亚硝酸钠 (1.13g, 1.1 当量) 的水 (5mL) 溶液。2 小时后, 将深红色溶液倾入到冰 / 水中, 随后经过滤收集得到的沉淀, 得到 4-硝基-1H-吡啶 (1.98g, 81%)。

[0468] 将 4-硝基-1H-吡啶 (760mg, 4.68mmol)、披钨炭 (10%, 催化剂) 和乙醇 (30mL) 的混合物在氢气气囊产生的氢气气氛下搅拌 4 小时。然后用硅藻土 (celite) 过滤反应混合物并真空除去溶剂, 得到 1H-吡啶-4-基胺 (631mg, 100%)。

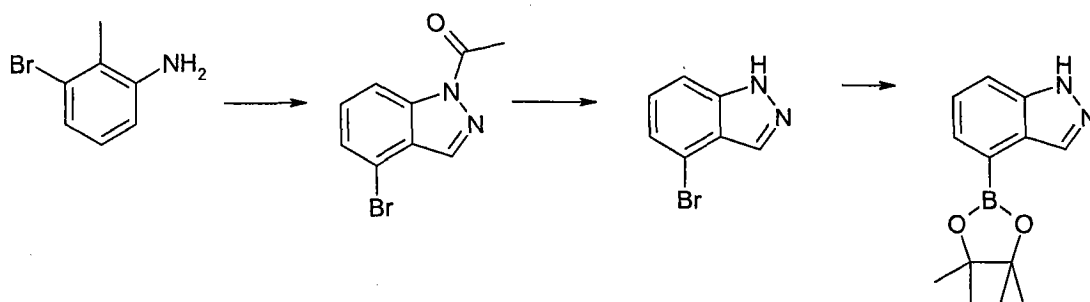
[0469] 在低于 0°C 下, 将亚硝酸钠 (337mg, 4.89mmol) 在水 (2mL) 中的溶液滴加到 1H-吡啶-4-基胺 (631mg, 4.74mmol) 在 6M 盐酸 (7.2mL) 中的悬浮液中。搅拌 30 分钟后, 向反应混合物中加入四氟硼酸钠 (724mg)。生成粘性溶液, 过滤并用水简单洗涤, 得到为深红色固

体的四氟硼酸 1H- 吡唑-4- 重氮盐 (218mg, 20%)。

[0470] 用氩气吹扫无水 MeOH(4mL) 5 分钟。向其中加入四氟硼酸 1H- 吡唑-4- 重氮盐 (218mg, 0.94mmol)、联硼酸频哪醇酯 (239mg, 1.0 当量) 和氯化 [1,1'- 双(二苯基膦基) 二茂铁] 合钯 (II) (20mg)。搅拌反应混合物 5 小时, 然后用硅藻土过滤。采用快速色谱法纯化残余物, 得到所需的标题化合物 (117mg)。

[0471] 途经 2

[0472]



[0473] 向 3- 溴-2- 甲基苯胺 (5.0g, 26.9mmol) 在氯仿 (50mL) 中的溶液中加入乙酸钾 (1.05 当量, 28.2mmol, 2.77g)。同时用冰水冷却下加入乙酸酐 (2.0 当量, 53.7mmol, 5.07mL)。然后在室温下搅拌混合物 10 分钟, 之后形成白色胶状固体。然后加入 18- 冠-6 (0.2 当量, 5.37mmol, 1.42g), 随后加入亚硝酸异戊酯 (2.2 当量, 59.1mmol, 7.94mL) 并把混合物在回流下加热 18 小时。使反应混合物冷却, 在氯仿 (3×100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 之间分配。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取液, 分离并经 MgSO₄ 干燥。

[0474] 将粗品产物蒸发到硅胶上并经层析法纯化, 用 20% → 40% EtOAc- 汽油洗脱, 得到为浅橙色固体的 1-(4- 溴- 吡唑-1- 基)- 乙酮 (A) (3.14g, 49%) 和为浅橙色固体的 4- 溴-1H- 吡唑 (B) (2.13g, 40%)。

[0475] A ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 7.8Hz)。

[0476] B ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.25 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s)。

[0477] 向 1-(4- 溴- 吡唑-1- 基)- 乙酮 (3.09g, 12.9mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中加入 6N HCl 水溶液 (30mL) 并在室温下搅拌混合物 7 小时。蒸发 MeOH 并在 EtOAc (2×50mL) 和水 (50mL) 之间分配混合物。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 分离并经 MgSO₄ 干燥。经减压蒸发除去溶剂, 得到 4- 溴-1H- 吡唑 (2.36g, 93%)。

[0478] 向 4- 溴-1H- 吡唑 (500mg, 2.54mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (1.5 当量, 3.81mmol) 在 DMSO (20mL) 中的溶液中加入乙酸钾 (3.0 当量, 7.61mmol, 747mg; 用干燥枪干燥) 和 PdCl₂(dppf)₂ (3mol%, 0.076mmol, 62mg)。用氩气将混合物脱气并在 80℃ 下加热 40 小时。使反应混合物冷却并在水 (50mL) 和乙醚 (3×50mL) 之间分配。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 分离并经 MgSO₄ 干燥。经层析法纯化粗品产物, 用 30% → 40% EtOAc- 汽油洗脱, 得到 4-(4,4,5,5- 四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2- 基)-1H- 吡唑 (369mg, 60%) 与吡唑 (60mg, 20%) 不可分离的 3 : 1 混合物; 将其分离为黄色胶状物, 放置固化, 得到灰白

色固体。

[0479] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 而吡啶: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.09 (1H, s)。杂质在 1.25。

[0480] 参考实施例 5: 2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

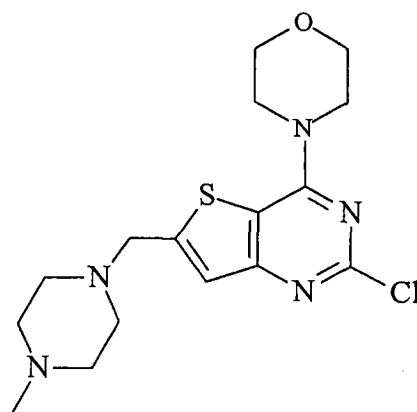
[0481] 将 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (100mg, 0.35mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (95mg, 0.39mmol) 和碳酸钠 (112mg) 的混合物悬浮于甲苯 (2.5mL)、乙醇 (1.5mL) 和水 (0.7mL) 中。向其中加入氯化双(三苯基膦)合钯(II) (13.5mg) 并用氩气吹扫反应容器。在 120℃ 下将反应混合物微波照射 1 小时, 然后在 DCM 和水之间分配, 用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。采用快速色谱法纯化得到的残余物, 得到标题化合物 (97mg)。

[0482] 参考实施例 6 制备 2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0483] 向 2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (91mg, 0.26mmol)、1-甲基哌嗪 (34mg, 0.36mmol) 和乙酸 (15 μL) 在 1,2-二氯乙烷 (2mL) 中的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (60mg, 0.28mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后碱化 (NaHCO_3 , 饱和), 用二氯甲烷稀释并用盐水洗涤。分离有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发。采用快速色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (33mg)。

[0484] 参考实施例 7 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

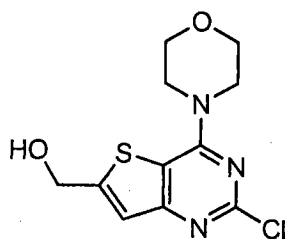
[0485]



[0486] 向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛 (66) (147mg, 0.52mmol)、1-甲基-哌嗪 (1.5 当量, 87 μL) 和乙酸 (1.05 当量, 32 μL) 在 1,2-二氯乙烷 (3mL) 中混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.1 当量, 121mg), 然后在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应混合物, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 分离并经 MgSO_4 干燥。真空蒸发粗品产物并经过层析法纯化, 得到为灰白色结晶固体的标题化合物 (51mg, 45%)。

[0487] 参考实施例 8: (2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基) 甲醇

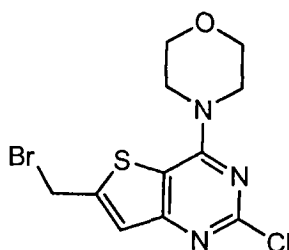
[0488]



[0489] 在 0℃ 下, 用 NaBH_4 (0.1g, 3.5mmol) 处理 2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (1.0g, 3.5mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液。让该溶液温热至室温并搅拌 15min。用碳酸氢钠饱和溶液和水的混合物 (1 : 1, v/v) 使反应混合物骤冷。用 EtOAc 萃取所得水溶液。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗品料无需进一步纯化 (0.9g, 90%)。MS (Q1) 286 (M) +

[0490] 参考实施例 9: 6-(溴甲基)-2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

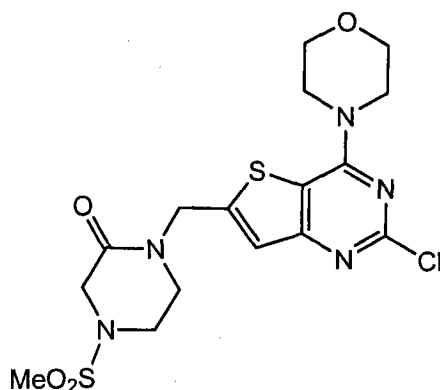
[0491]



[0492] 在 0℃ 下, 向 (2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲醇 (100mg, 0.4mmol) 在苯 (3.0mL) 中的溶液中加入 PBr_3 (30 μL , 0.4mmol)。将反应物在回流下加热 1 小时。冷却到室温后, 通过加入水使反应物骤冷。用 EtOAc 萃取水层。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗品料无需进一步纯化 (115mg, 94%)。MS (Q1) 350 (M) +

[0493] 参考实施例 10: 1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-4-甲磺酰基-哌嗪-2-酮

[0494]

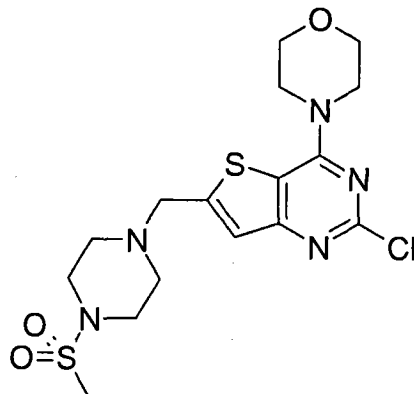


[0495] 在 0℃ 下, 向 4-BOC-哌嗪酮 (0.3g, 1.6mmol) 在 DMF (3mL) 的溶液中加入 NaH (60% / 矿油, 1.9mmol)。接下来, 加入 6-(溴甲基)-2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (0.6g, 2mmol) 并搅拌反应物 15min。用饱和 NH_4Cl 使反应物骤冷并用 EtOAc 萃取水层。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将该中间物溶解于 CH_2Cl_2 (40mL)、MeOH (40mL) 和 Et_2O (10mL) 中并冷却到 0℃。向该溶液加入 4M HCl / 二噁烷 (20mL)。使反应物温热到室温, 搅拌 18h, 然后真空浓缩。向残余物加入 CH_2Cl_2 (50mL)、 Et_3N (1.5mL, 11mmol) 和 MeSO_2Cl (0.6mL, 8mmol)。

室温搅拌反应混合物 42h。用水冷却反应物并用 EtOAc 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩 (0.25g, 28%, 经 3 步)。MS(Q1) 446 (M) +

[0496] 参考实施例 11: 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0497]

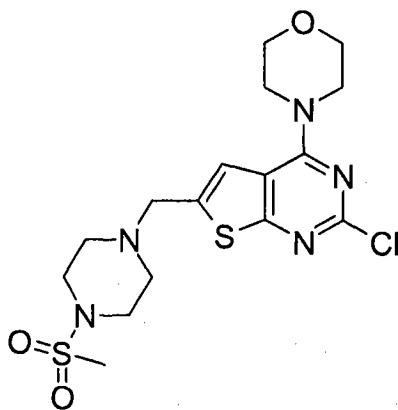


[0498] N-BOC-哌嗪和甲磺酰氯 / 二氯甲烷与三乙胺之间的反应得到 4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。采用 HCl (2M) / 二氯甲烷断开 BOC 保护基, 得到 1-甲磺酰基-哌嗪 HCl 盐。

[0499] 1-甲磺酰基-哌嗪 HCl 盐与 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛之间采用步骤 C 的反应得到标题化合物。

[0500] 参考实施例 12: 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

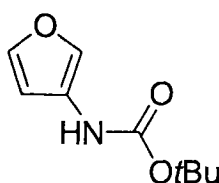
[0501]



[0502] 1-甲磺酰基-哌嗪 HCl 盐与 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛之间采用步骤 C 的反应得到标题化合物。

[0503] 参考实施例 13: 呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯

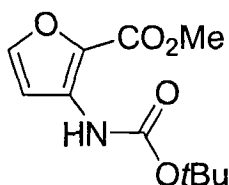
[0504]



[0505] 将 3-呋喃甲酸 (5.60g, 1.0 当量) 溶解于叔丁醇 (200ml) 中并用三乙胺 (10ml, 1.4 当量) 和叠氮化磷酸二苯酯 (12ml, 1.1 当量) 处理。将混合物在回流下加热 18h。使反应混合物冷却到室温, 接着浓缩到 50ml 并倒入饱和 NaHCO_3 水溶液中。在 0°C 下搅拌混合物 2h。通过过滤收集固体并高真空干燥。通过快速色谱法纯化粗品反应混合物, 得到呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯 (6.95g, 76%) : ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 7.71 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 1.50 (s, 9H); MS(Q1) 184 (M) $^+$ 。

[0506] 参考实施例 14: 2-(甲氧基羰基)呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯

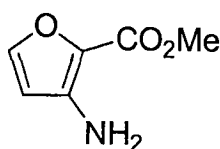
[0507]



[0508] 在 -30°C 下, 向呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯 (1.7g, 1.0 当量) 在 THF (50ml) 中的溶液中先后加入 TMEDA (1.75ml, 1.3 当量)、1.6M 正丁基锂溶液 (8.4ml, 2.25 当量, 1.6M/己烷)。让反应混合物温热到 0°C 并在冷却到 -30°C 之前搅拌 1h。迅速加入碳酸二甲酯 (2.4ml, 3.0 当量), 然后让反应混合物温热到室温, 保持 1hr。用 2M HCl 使反应混合物骤冷, 然后加入饱和 NaCl 水溶液。用醋酸乙酯萃取混合物。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化粗品反应混合物, 得到 2-(甲氧基羰基)呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯 (1.14g, 51%) : MS(Q1) 242 (M) $^+$ 。

[0509] 参考实施例 15: 3-氨基呋喃-2-甲酸甲酯

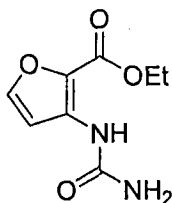
[0510]



[0511] 将 2-(甲氧基羰基)呋喃-3-基氨基甲酸叔丁酯 (1.14g, 1.0 当量) 溶解于二氯甲烷 (8ml) 并用三氟乙酸 (5ml) 处理。室温下搅拌反应混合物 3h, 然后浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷中并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机层经 (Na_2SO_4) 干燥并浓缩。用醋酸乙酯萃取混合物。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化粗品反应混合物, 得到 3-氨基呋喃-2-甲酸甲酯 (574mg, 86%) : MS(Q1) 142 (M) $^+$ 。

[0512] 参考实施例 16: 3-脲基呋喃-2-甲酸乙酯

[0513]

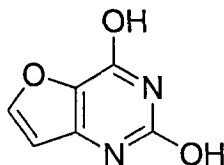


[0514] 在 -78°C 下, 向 3-氨基呋喃-2-甲酸甲酯 (100mg, 1.0 当量) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液中逐滴加入氯磺酰异氰酸酯 (0.09ml, 1.4 当量)。让反应物缓慢温热到室温并搅拌 40 分钟。将反应物浓缩。向残余物中加入 6N HCl (3.5ml) 并将混合物加热到 100°C , 保持

20 分钟。使反应混合物冷却到室温,接着用饱和 NaHCO_3 水溶液中和。通过过滤收集固体,得到米色固体状 3- 脲基呋喃 -2- 甲酸乙酯 (120mg, 92%), 其用于下一反应而无需进一步纯化。

[0515] 参考实施例 17: 呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 -2,4- 二醇

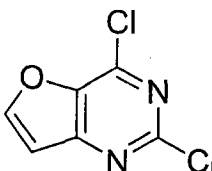
[0516]



[0517] 将 3- 脲基呋喃 -2- 甲酸乙酯 (120mg, 1.0 当量) 悬浮于甲醇 (6ml) 中并用 1.5M NaOH (1.5ml) 处理。将反应混合物在回流下加热 90 分钟。让反应混合物冷却到室温,用 6N HCl 酸化到 pH 为 3。浓缩混合物。将甲醇加入残余物,过滤固体并在 95°C 下高真空干燥 24h, 得到呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 -2,4- 二醇 (90mg, 91%), 其用于下一反应而无需进一步纯化。

[0518] 参考实施例 18: 2,4- 二氯呋喃并 [3,2-d] 嘧啶

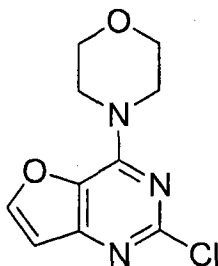
[0519]



[0520] 将呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 -2,4- 二醇 (39mg, 1.0 当量) 溶解于 POCl_3 (1.8ml) 中。将混合物冷却到 -40°C 并缓慢加入 N, N- 二异丙基乙基胺 (0.45ml)。然后将反应混合物在回流下加热 48h, 接着冷却到室温。将反应混合物倒入冰 / 水中。用醋酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到 2,4- 二氯呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (23mg, 48%), 其用于下一反应而无需进一步纯化。

[0521] 参考实施例 19: 2- 氯 -4- 吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶

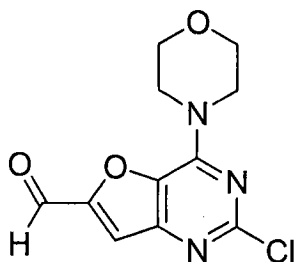
[0522]



[0523] 将 2,4- 二氯呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (23mg, 1.0 当量) 悬浮于甲醇 (1.7ml) 中并用吗啉 (0.09ml, 4.0 当量) 处理。在用饱和 NaHCO_3 水溶液冷却之前, 在室温下搅拌反应混合物 2h。用二氯甲烷萃取混合物。合并的有机层经干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到 2- 氯 -4- 吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (14mg, 48%), 其用于下一反应而无需进一步纯化。

[0524] 参考实施例 20: 2- 氯 -4- 吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 甲醛

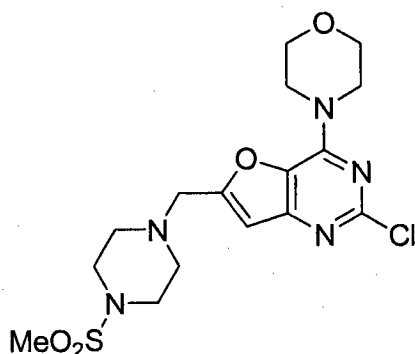
[0525]



[0526] 在 -78°C 下, 向 2-氯-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (40mg, 1.0 当量) 溶解于 THF (1.7ml) 中的溶液中加入 1.6M 正丁基锂溶液 (0.14ml, 1.3 当量, 1.6M/己烷)。 -78°C 下搅拌反应混合物 30 分钟。加入 DMF (0.05ml, 4.0 当量), 让反应混合物缓慢温热到室温并搅拌 90 分钟。用水使反应混合物骤冷, 用二氯甲烷萃取。合并的有机层经干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过快速色谱法纯化粗品反应混合物, 得到 2-氯-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (22mg, 50%) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.86 (dd, 4H) ; MS (Q1) 268 (M) $^{+}$ 。

[0527] 参考实施例 21 : 2-氯-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶

[0528]



[0529] 将 2-氯-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (65mg, 1.0 当量) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (9.7ml) 中并用 1-甲磺酰基哌嗪 (69mg, 1.4 当量) 的盐酸盐、乙酸钠 (28mg, 1.4 当量) 和原甲酸三甲酯 (0.27ml, 10 当量) 处理。室温下搅拌反应混合物 12h。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (62mg, 1.2 当量), 室温下搅拌反应混合物 8h。用饱和 NaHCO_3 水溶液使反应混合物骤冷并用二氯甲烷萃取。合并的有机层经干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。通过快速色谱法纯化粗品反应混合物, 得到 2-氯-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (70mg, 68%) : MS (Q1) 416 (M) $^{+}$ 。

[0530] 实施例 2 : 本发明化合物 - 系列 A

[0531] 制备以下本发明化合物。化合物编号对应以上表 1A 中的编号。

[0532] 14 : 采用一般步骤 A 将 1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-4-甲磺酰基-哌嗪-2-酮 (100mg, 0.2mmol) 转变成 14 (10mg, 10%)。MS (Q1) 528 (M) $^{+}$ 。

[0533] 68 : 通过步骤 C 向 1g 2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛中加入 855mg 1-BOC-哌嗪, 得到 1.59g 的 2-氯-4-吗啉代-6-((Boc-哌嗪-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。然后通过 DCM 溶液中用 5 当量 4N HCl/二噁烷处理并随后蒸发至干制备 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐。

[0534] 通过步骤B用135mg Boc-甘氨酸处理100mg 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到31.5mg 68。MS(Q1)493.2(M)+。

[0535] 67:通过步骤B用135mg N,N-二甲基甘氨酸处理25mg 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到7.4mg 67。MS(Q1)521.2(M)+。

[0536] 66:通过步骤B用175mg L-乳酸处理400mg 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到212mg 66。MS(Q1)508.2(M)+

[0537] 56:用5当量氯甲酸甲酯和6当量DIPEA/1mL DMF处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。将反应混合物浓缩并用饱和氯化铵萃取到醋酸乙酯中。用DCM反萃取水层一次。将有机层合并且浓缩至干。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到3.7mg 56。MS(Q1)494.2(M)+。

[0538] 55:用5当量氯甲酸乙酯和6当量DIPEA/1mL DMF处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。将反应混合物浓缩并用饱和氯化铵萃取到醋酸乙酯中。用DCM反萃取水层一次。将有机层合并且浓缩至干。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到35.4mg 55。MS(Q1)508.2(M)+。

[0539] 54:用3当量乙酸酐和5当量DIPEA/1mL DCM处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。将反应混合物浓缩并用饱和氯化铵萃取到醋酸乙酯中。用DCM反萃取水层一次。将有机层合并且浓缩至干。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到20.2mg 54。MS(Q1)478.2(M)+。

[0540] 53:用5当量甲酸、5当量EDC和5当量DIPEA/1mL DMF处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到5.1mg 53。MS(Q1)464.2(M)+。

[0541] 52:用2.5当量新戊酰氯和3当量DIPEA/1mL DCM处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到36.7mg 52。MS(Q1)520.3(M)+。

[0542] 48:用2.5当量环丙烷甲酰氯和3当量DIPEA/1mL DCM处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(50mg)。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到27.2mg 48。MS(Q1)504.2(M)+。

[0543] 107:通过步骤B用70mg D-乳酸处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮。MS(Q1)508.2(M)+。

[0544] 108:通过步骤B用75mg 2-羟基异丁酸处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐(100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤A,得到1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮。MS(Q1)522.2(M)+

[0545] 109:通过步骤B用55mg 乙醇酸处理2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲

基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 羟基乙酮。MS(Q1) 494.4(M)+。

[0546] 110: 通过步骤 B 用 55 μ L 甲氧基乙酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 甲氧基乙酮。MS(Q1) 508(M)+。

[0547] 111: 通过步骤 B 用 70 μ L 四氢-2- 呋喃甲酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基) (四氢呋喃-2-基) 甲酮。MS(Q1) 534.3(M)+。

[0548] 112: 通过步骤 B 用 100mg Boc- 氨基- 环丙烷甲酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基) (1- 氨基环丙基) 甲酮。MS(Q1) 519.3(M)+。

[0549] 113: 通过步骤 B 用 140mg Boc- 丙氨酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (S)-1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 氨基丙-1- 酮。MS(Q1) 507.3(M)+。

[0550] 114: 通过步骤 B 用 140mg Boc-D- 丙氨酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (R)-1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 氨基丙-1- 酮。MS(Q1) 507.3(M)+。

[0551] 115: 通过步骤 B 用 100mg 甲磺酰乙酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2-(甲磺酰基) 乙酮。MS(Q1) 556.3(M)+。

[0552] 116: 通过步骤 C 向 700mg 2- 氯-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6- 甲醛中加入 645mg 1-BOC- 哌嗪, 得到 1.12g 2- 氯-4- 吗啉代-6-((Boc- 哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶。然后通过 DCM 溶液用 5 当量 4N HCl/ 二噁烷处理并随后蒸发至干制备 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐。

[0553] 通过步骤 B 用 65mg L- 乳酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (100mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (S)-1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 羟基丙-1- 酮。MS(Q1) 508.2(M)+。

[0554] 117: 通过步骤 B 用 51mg D- 乳酸处理 2- 氯-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1-基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (R)-1-(4-((2-(1H- 吡唑-4-基)-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-2- 羟基丙-1- 酮。MS(Q1) 508.2(M)+。

[0555] 118 :通过步骤 B 用 55mg 2-羟基异丁酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮。MS(Q1)522.2(M)+。

[0556] 119 :通过步骤 B 用 40mg 乙醇酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙酮。MS(Q1)494.4(M)+。

[0557] 120 :通过步骤 B 用 41 μ L 甲氧基乙酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基乙酮。MS(Q1)508(M)+。

[0558] 121 :通过步骤 B 用 50 μ L 四氢-2-呋喃甲酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮。MS(Q1)534.3(M)+。

[0559] 122 :通过步骤 B 用 100mg Boc-2-氨基异丁酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮。MS(Q1)521.5(M)+。

[0560] 123 :通过步骤 B 用 100mg Boc-氨基-环丙烷甲酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)(1-氨基环丙基)甲酮。MS(Q1)519.3(M)+。

[0561] 124 :通过步骤 B 用 93mg Boc-甘氨酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基乙酮。MS(Q1)493.3(M)+。

[0562] 125 :通过步骤 B 用 100mg Boc-丙氨酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮。MS(Q1)507.3(M)+。

[0563] 126 :通过步骤 B 用 100mg N-Boc-D-丙氨酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 (R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氨基丙-1-酮。MS(Q1)507.3(M)+。

[0564] 127 :通过步骤 B 用 100mg 甲磺酰乙酸处理 2-氯-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗品 HCl 盐 (75mg)。然后让该粗品中间物经过步骤 A, 得到 1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌

嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)乙酮。MS(Q1)556.3(M)+。

[0565] 63:按照一般步骤C中的方案使2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(50mg)与4-羟基哌啶反应。然后将所得粗品料用于一般步骤A,反相HPLC纯化后得到3mg 63。MS(Q1)451(M)+

[0566] 64:按照一般步骤C中的方案使2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(50mg)与3-羟基吡咯烷。然后将所得粗品料用于一般步骤A,反相HPLC纯化后得到7mg 64。MS(Q1)437(M)+

[0567] 65:将2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(50mg)溶解于2mL二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入2.6当量3-羟基哌啶、3当量硫酸镁和0.04mL乙酸。搅拌混合物6小时,然后加入2.5当量三乙酰氧基硼氢化钠。搅拌12-16小时后,将反应物倒入饱和碳酸氢钠并用乙酸乙酯萃取几次。按照一般步骤A使用未处理的氯化中间物,反相HPLC纯化后得到6mg 65。MS(Q1)451(M)+

[0568] 49:按照一般步骤C中的方案使2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(175mg)与3-(甲磺酰基)吡咯烷反应。然后将用于一般步骤A,在硅胶(0-15% MeOH 梯度/二氯甲烷,40min,40g 柱)上纯化后得到177mg G-34670。MS(Q1)499.2(M)+

[0569] 50:按照步骤C使2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(200mg)与(S)-4-N-三苯甲基-2-甲基-哌嗪反应。然后将所得粗品料溶解于10mL甲醇中并用0.5mL浓HCl处理几小时,接着用NaOH碱化并萃取到EtOAc中。蒸发后,将包含2-氯-6-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品反应混合物溶解于10mL二氯甲烷中并用0.3mL二异丙基乙胺和54 μ L甲磺酰氯处理。搅拌整夜后,加入另外20 μ L甲磺酰氯以将加入剩余原料转变成产物。完成后,先后用二氯甲烷和水萃取反应物,然后在硅胶上采用MeOH梯度/氯甲烷纯化,得到186mg 2-氯-6-(((S)-4-N-磺酰基-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶。按照一般步骤SUZUKI使用160mg这种物质并用反相HPLC纯化,得到化合物50。MS(Q1)528(M)+

[0570] 1:按照步骤C使2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(100mg)与(1S,4S)-N-Boc-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷反应,硅胶纯化(25%-100% EtOAc 梯度/烷,12g 柱)后得到140mg Boc保护的哌嗪。通过用1.5mmol HCl/二噁烷处理所得化合物来除去Boc基。蒸发后,在3mL二氯甲烷中采用100 μ L三乙胺(作为碱)和35 μ L甲磺酰氯使游离胺磺酰化。两小时后,反应完成并先后用二氯甲烷和饱和NaCl萃取。按照一般步骤SUZUKI使用从该反应得到的粗品料并用反相HPLC纯化,得到61mg 化合物1。MS(Q1)526(M)+

[0571] 75:在-78 $^{\circ}$ C下,将N-丁基锂(9.4mL,22.48mmol,在己烷中的2.5M溶液)加入2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶(3.0g,11.74mmol)在60mL THF中的混合物中。让反应混合物温热到-40 $^{\circ}$ C并搅拌30min。逐滴加入碘(6.0g,23.48mmol)在10mL THF中的溶液。加入完成后,使反应混合物升至室温并搅拌2h。通过用二氯甲烷(300mL)稀释使混合物骤冷并用H₂O(2 $\times$ 100mL)萃取。先后用Na₂S₂O₃(2 $\times$ 100mL)、H₂O(2 $\times$ 100mL)洗涤有机层,经MgSO₄干燥、过滤并蒸发,得到2-氯-6-碘-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶(3.4g,75%)。

[0572] 将在2mL 1,4-二噁烷中的2-氯-6-碘-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶(150mg)、2-噁唑烷酮(103mg)、磷酸三钾(250mg)、碘化铜(7mg)、4 μ L N,N-二甲基乙二胺加热到

100℃,保持 15hr。蒸发反应混合物,用醋酸乙酯 (50mL) 稀释残余物,用盐水 (30mL) 洗涤,经干燥 MgSO_4 、过滤并蒸发。在反相 HPLC 上将粗品产物纯化,得到 46mg 3-(2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 噁唑烷-2-酮。

[0573] 通过步骤 A 将 3-(2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 噁唑烷-2-酮 (46mg) 偶联到 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶。通过反相 HPLC 将产物纯化,得到 8.6mg 3-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 噁唑烷-2-酮。MS(Q1)423(M)⁺

[0574] 73:将在 2mL 1,4-二噁烷中的 2-氯-6-碘-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (150mg)、90 μL 2-吡咯烷酮、磷酸三钾 (250mg)、碘化铜 (7mg)、4 μL N,N-二甲基乙二胺加热到 100℃,保持 16h。蒸发反应混合物,用醋酸乙酯 (60mL) 稀释残余物,用洗涤盐水 (30mL),经 MgSO_4 干燥、过滤并蒸发。在反相 HPLC 上将粗品产物纯化,得到 53mg 1-(2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 吡咯烷-2-酮。

[0575] 通过步骤 A 将 1-(2-氯-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 吡咯烷-2-酮 (35mg) 偶联到 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶。通过反相 HPLC 将产物纯化,得到 19.5mg 1-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉代噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 吡咯烷-2-酮。MS(Q1)421(M)⁺

[0576] 81:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 2-氟吡啶-5-硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 34.2mg 所需产物。MS(Q1)493.1(M)⁺。

[0577] 80:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-氟苯基硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 20.8mg 所需产物。MS(Q1)492.3(M)⁺。

[0578] 79:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-(N-甲氨基羰基) 苯基硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 7.4mg 所需产物。MS(Q1)531.3(M)⁺。

[0579] 78:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 2-氟吡啶-3-硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 23.5mg 所需产物。MS(Q1)493.4(M)⁺。

[0580] 77:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与嘧啶-5-硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 8.1mg 所需产物。MS(Q1)476.3(M)⁺。

[0581] 76:在一般步骤 A 中使 18.5mmol 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-甲磺酰基氨基苯基硼酸反应,RP-HPLC 纯化后得到 76mg 所需产物。MS(Q1)567.2(M)⁺。

[0582] 2:将 2-氯-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (40mg, 1.0 当量) 溶解于甲苯/乙醇/水 (4:2:1, 1.6mL) 中并用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (59mg, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6.8mg, 0.10 当量) 和碳酸钠 (36mg, 3.5 当量) 处理。将玻璃瓶封好并在微波中搅拌加热到 150℃,保持 15 分钟。将粗品反应混合物浓缩并通过反相 HPLC 纯化,得到 2-(1H-吡

唑-4-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代呋喃并[3,2-d]嘧啶: MS(Q1) 498(M)⁺。

[0583] 实施例 3: 其它本发明化合物-系列 B

[0584] 制备以下本发明化合物。化合物编号对应以上表 1A 中所用的编号。

[0585] 5: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与嘧啶-5-硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0586] MS(Q1) 476.3(M)⁺。

[0587] NMR(400MHz CDCl₃): 2.67(4H, t(J4.79), CH₂), 2.81(3H, s, CH₃), 3.29(4H, m, CH₂), 3.83(2H, s, CH₂), 3.89-4.01(8H, m, CH₂), 7.18(1H, s, ar), 9.28(1H, s, ar), 9.67(2H, s, ar)

[0588] 11: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与苯磺酰胺-3-硼酸频哪醇酯反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0589] NMR:(CDCl₃): 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 4.81(2H, br. s), 7.33(1H, s), 7.62-7.66(1H, m), 8.00(1H, d, J = 8.0), 8.68(1H, d, J = 8.0), 9.02(1H, s)

[0590] (ESI⁺): MH+553.18

[0591] 12: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 4-(羟甲基)苯基硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0592] NMR:(DMSO-d₆): 2.58-2.62(4H, m), 2.89(3H, s), 3.13-3.18(4H, m), 3.78-3.81(4H, m), 3.92(2H, s), 3.95-4.00(4H, m), 4.56(2H, d, J = 5.7), 5.23(1H, t, J = 5.7), 7.40(1H, s), 7.44(2H, d, J = 8.2), 8.38(2H, d, J = 8.2) (ESI⁺): MH+504.18

[0593] 13: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 3-氨基甲酰苯基硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0594] (DMSO-d₆): 2.58-2.62(4H, m), 2.89(3H, s), 3.13-3.18(4H, m), 3.78-3.81(4H, m), 3.92(2H, s), 3.95-4.00(4H, m), 7.40(1H, br), 7.42(1H, s), 7.53-7.58(1H, m), 7.94(1H, d, J = 7.7), 8.09(1H, br), 8.51(1H, d, J = 7.7), 8.38(1H, s)

[0595] (ESI⁺): MH+517.24

[0596] 84: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与吡啶-3-硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0597] NMR:(CDCl₃): 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 7.33(1H, s), 7.34-7.38(1H, m), 8.68(2H, d, J = 5.6), 9.64(1H, s)

[0598] (ESI⁺): MH+475.11

[0599] 47: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与 3-甲酰基苯基硼酸反应, 得到 3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯甲醛。用硼氢化钠 (2.5

当量)/乙醇处理该醛,得到所需化合物。

[0600] ^1H NMR CDCl_3

[0601] NMR: 1.67(t, H, OH, $J = 6.08\text{Hz}$), 2.64-2.67(m, 4H, 2 x CH_2), 2.80(s, 3H, CH_3), 3.27-3.29(m, 4H, 2 x CH_2), 3.89-3.90(m, 4H, 2 x CH_2), 3.96-3.98(m, 4H, 2 x CH_2), 4.80(d, 2H, CH_2 , $J = 6.06\text{Hz}$), 7.14(s, H, ArH), 7.46(m, 2H, 2 x ArH), 8.38(m, H, ArH), 8.43(s, H, ArH)

[0602] $\text{MH}^+ = 504.15$

[0603] 85: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 N-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基甲磺酰胺反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。NMR: (CDCl_3): 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.06(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 6.45(1H, br. s), 7.27(2H, d, $J = 8.8$), 7.32(1H, s), 8.44(2H, d, $J = 8.8$)

[0604] MS: (ESI^+): $\text{MH}^+ 567.20$

[0605] 86: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺反应,在硅胶上纯化得到 4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯胺。然后在二氯甲烷和三乙胺中使之与乙酸酐反应,得到所需化合物。

[0606] NMR: (CDCl_3): 2.20(3H, s), 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 7.22(1H, br. s), 7.32(1H, s), 7.62(2H, d, $J = 8.5$), 8.42(2H, d, $J = 8.5$) NMR: (ESI^+): $\text{MH}^+ 531.19$

[0607] 89: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0608] NMR: (CDCl_3): 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 7.49(1H, s), 7.58(1H, t, $J = 7.0$), 7.75(1H, t, $J = 7.0$), 7.97(1H, d, $J = 7.6$), 8.29(1H, d, $J = 8.4$), 9.17(1H, d, $J = 1.9$), 9.96(1H, d, $J = 2.1$)

[0609] MS: (ESI^+): $\text{MH}^+ 525.24$

[0610] 90: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异喹啉反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0611] NMR: (CDCl_3): 2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90-3.94(4H, m), 3.96(2H, s), 4.05-4.10(4H, m), 7.42(1H, s), 7.64(1H, t, $J = 7.0$), 7.75(1H, t, $J = 7.0$), 8.06(1H, d, $J = 8.0$), 8.83(1H, d, $J = 8.6$), 9.13(1H, s), 9.32(1H, s)

[0612] MS: (ESI^+): $\text{MH}^+ 525.23$

[0613] 87: 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与吡啶-3-硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0614] NMR: (CDCl_3): 2.65-2.67(m, 4H, 2 x CH_2), 2.87(s, 3H, CH_3), 3.27-3.30(m, 4H, 2 x

CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.36-7.39 (m, H, ArH), 8.66-8.69 (m, 2H, 2 x ArH), 9.62 (d, H, ArH, J = 1.28Hz).

[0615] MS : (ESI+) : MH⁺ = 475.18

[0616] 91 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与 3-乙酰基苯基硼酸反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0617] NMR : (CDCl₃) : 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.89-3.92 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, J = 7.75Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 7.73Hz), 8.64 (d, H, ArH, J = 7.78Hz), 9.01 (s, H, ArH).

[0618] MS : (ESI+) : MH⁺ = 516.19

[0619] 93 : 在乙醇中用硼氢化钠 (2.8 当量) 处理 1-{3-[6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酮。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0620] NMR : (CDCl₃) : 1.57 (d, 3H, CH₃), 1.85 (d, H, OH), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.28 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.91 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂), 5.00-5.03 (m, H, CH), 7.14 (s, H, ArH), 7.42-7.49 (m, 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, H, ArH, J = 7.27Hz), 8.43 (s, H, ArH).

[0621] MS : (ESI+) : MH⁺ = 518.27

[0622] 94 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异喹啉反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0623] NMR : (CDCl₃) : 2.67-2.69 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.29-3.31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.85 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.99-4.01 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.22 (s, H, ArH), 7.63 (t, ArH, J = 7.53Hz), 7.75 (t, H, ArH, J = 8.31Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 8.1Hz), 8.88 (d, H, ArH, J = 8.61Hz), 9.16 (s, H, ArH), 9.30 (s, H, ArH).

[0624] MS : (ESI+) : MH⁺ = 525.23

[0625] 95 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0626] NMR : (CDCl₃) : 2.66-2.69 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.28-3.31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.91-3.91 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.01-4.04 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.18 (s, H, ArH), 7.57 (t, H, ArH, J = 7.27Hz), 7.74 (t, H, ArH, J = 7.14Hz), 7.96 (d, H, ArH, J = 8.47Hz), 9.15 (d, H, ArH, J = 2.0Hz), 9.94 (d, H, ArH, J = 2.0Hz).

[0627] MS : (ESI+) : MH⁺ = 525.28

[0628] 37 : 室温下, 向 4-甲氧基苄醇 (1.73g) 在 DMSO (10mL) 中的溶液中加入氢化钠 (500mg)。搅拌反应混合物 75min, 接着加入 3,5-二溴吡啶 (3.0g) 在 DMSO (15mL) 中的溶液。然后在 90°C 将反应混合物加热 2.5h, 接着使之冷却到室温, 用水骤冷 (60mL) 并萃取到二乙醚 (3×60mL) 中。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经干燥 (MgSO₄)、真空还原并

通过柱层析法纯化,得到白色固体状 3-溴-5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶 (1.76g)。

[0629] 向 3-溴-5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶 (300mg) 在 THF (10mL) 中的溶液加入硼酸三异丙酯 (0.28mL), 将所得混合物冷却到 -78°C 。接着加入正丁基锂 (0.49mL 的在己烷中的 2.5M 溶液), 保持温度低于 -65°C 。在 1h 内让反应混合物温热到 -20°C , 然后用 2M 盐酸 (2mL) 骤冷。在 1h 内让混合物温热到室温, 然后用水 (25mL) 稀释, 将 pH 值调节到 7, 接着萃取到醋酸乙酯 ($3\times 25\text{mL}$) 中。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 经干燥 (MgSO_4) 并真空还原。接着将所得粗品产物和频哪醇 (236mg) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在回流下加热 4h。然后将混合物真空还原、溶解于醋酸乙酯 (30mL) 中并用水 ($2\times 30\text{mL}$) 和盐水 (30mL) 洗涤。将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并真空还原, 得到灰白色固体 3-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶 (162mg)。

[0630] 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶反应。在硅胶上纯化, 得到 2-[5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶-3-基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。然后在二氯甲烷中使之与三氟乙酸反应, 得到所需化合物。

[0631] NMR : (CDCl_3) : 2.31 (3H, s, Me), 2.46-2.68 (8H, m, CH_2), 3.73 (2H, s, CH_2), 3.74-3.82 (4H, m, CH_2), 3.94-3.99 (4H, m, CH_2), 7.20 (1H, s, Ar), 8.12 (1H, s, Ar), 8.22 (1H, s, Ar) 和 9.07 (1H, s, Ar). MS : (ESI+) : MH+427.15

[0632] 39 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯反应。在 Suzuki 反应条件下断开 BOC 基。在硅胶上纯化, 得到所需化合物。

[0633] NMR : (DMSO) : 13.05 (bs, 1H) ; 8.31 (bs, 2H) ; 7.26 (s, 1H) ; 3.92 (m, 4H) ; 3.85 (s, 2H) ; 3.77 (m, 4H) ; 2.41 (m, 8H) ; 2.15 (s, 3H). MS : (ESI+) : MH+400.21

[0634] 40 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-甲酰基苯基硼酸反应。在硅胶上纯化, 得到 3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯甲醛。然后在 THF 中用溴化甲基镁对其处理, 得到所需化合物。

[0635] NMR : (CDCl_3) : 1.49 (d, $J = 6.5$, 3H), 2.10 (d, $J = 1.7$, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, br, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.98 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.94 (q, $J = 6.4$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

[0636] MS : (ESI+) : MH+454.27

[0637] 41 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-甲酰基苯基硼酸反应。在硅胶上纯化, 得到 3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯甲醛。然后在甲醇中用硼氢化钠对其处理, 得到所需化合物。NMR : (CDCl_3) : 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.98 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)。

[0638] MS : (ESI+) : MH+440.23

[0639] 35 : 将 4-甲氧基苄醇 (10g) 在醚 (300ml) 中的溶液与氢溴酸, 48%, (150ml) 一

起摇晃。用饱和溴化钠洗涤有机相,干燥 (K_2CO_3) 并真空除去溶剂,得到 4- 甲氧基苄基溴 (13.17g)。

[0640] 在氮气气氛下向 3- 溴 -4- 氟苯酚 (0.59g) 在四氢呋喃 (7ml) 中的溶液中加入氢化钠 (在矿物油 (0.13g) 中的 60% 分散液)。室温下搅拌溶液。30 分钟后,加入 4- 甲氧基苄基溴 (0.62g) 在四氢呋喃 (5ml) 中的溶液。在 50℃ 搅拌反应混合物过夜。反应混合物在二氯甲烷和盐水之间分配,然后经干燥 ($MgSO_4$),真空除去溶剂,得到粗品残余物。采用快速色谱法纯化粗品残余物,得到 2- 溴 -1 氟 -4- (4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯 (0.71g)。在氮气气氛下向 2- 溴 -1 氟 -4- (4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯 (0.33g) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中加入硼酸三异丙酯 (0.29ml)。将混合物冷却到 -78℃ 并加入 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液。在 -40℃ 下搅拌反应混合物 1 小时,然后温热到 20℃ 并用 2M 盐酸 (水溶液) (2ml) 骤冷。将反应混合物温热到室温并搅拌 1 小时。采用饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物调节到 pH 为 7,然后使之在醋酸乙酯和水之间分配,干燥 ($MgSO_4$),真空除去溶剂,得到粗品残余物 (0.31g)。在 Dean-Stark 仪器中将所得粗品残余物与频哪醇 (0.25g) 在甲苯 (10ml) 中的混合物搅拌回流整夜。真空除去溶剂,接着让残余物在醋酸乙酯和水之间分配,合并的有机层先后用水和盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),真空除去溶剂,得到 2- [2- 氟 -5- (4- 甲氧基 - 苄氧基 - 苯基) -4,4,5,5- 四甲基 - [1,3,2] 二氧环戊硼烷 (0.28g)。

[0641] 在一般步骤 A 中使 2- 氯 -6- (4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 2- [2- 氟 -5- (4- 甲氧基 - 苄氧基 - 苯基) -4,4,5,5- 四甲基 - [1,3,2] 二氧环戊硼烷反应。在硅胶上纯化,得到 2- [2- 氟 -5- (4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯基] -6- (4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。然后在二氯甲烷中使之与三氟乙酸反应,得到所需化合物。

[0642] NMR :400MHz ;CDCl₃ :2.34 (3H, s) ;2.58 (8H, m) ;3.84 (2H, s) ;3.90 (4H, t, J = 4.8Hz) ;4.04 (4H, t, J = 4.8Hz) ;6.84 (1H, m) ;7.02 (1H, t, J = 9.6Hz) ;7.30 (1H, s) ;7.57 (1H, m)。

[0643] MS : (ESI+) ;MH+444

[0644] 36 :将 4- 甲氧基苄醇 (10g) 在醚 (300ml) 中的溶液与氢溴酸 (48%, 150ml) 一起摇晃。有机相用饱和溴化钠洗涤,干燥 (K_2CO_3),真空除去溶剂,得到 4- 甲氧基苄基溴 (13.17g)。

[0645] 在氮气气氛下向 5- 溴 -2,3- 二氟苯酚 (1.0g) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中加入氢化钠 (在矿物油 (0.20g) 中的 60% 分散液)。室温搅拌溶液。30 分钟后,加入 4- 甲氧基苄基溴 (0.96g) 在四氢呋喃 (7ml) 中的溶液。在 50℃ 下搅拌反应混合物整夜。反应混合物在二氯甲烷和盐水之间分配,然后干燥 ($MgSO_4$),真空除去溶剂,得到粗品残余物。采用快速色谱法纯化该粗品残余物,得到 5- 溴 -1,2- 二氟 -3- (4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯 (0.76g)。

[0646] 氮气气氛下向 5- 溴 -1,2- 二氟 -3- (4- 甲氧基 - 苄氧基) - 苯 (0.35g) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液加入硼酸三异丙酯 (0.29ml)。将混合物冷却到 -78℃,加入 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液。在 -40℃ 下将反应混合物搅拌 1 小时,温热到 20℃ 并用 2M 盐酸 (水溶液) (2ml) 骤冷。将反应混合物温热到室温并搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物调节到 pH 为 7,在醋酸乙酯和水之间分配,干燥 ($MgSO_4$),真空除去溶剂,得到粗品残余物 (0.31g)。在 Dean-Stark 仪器中将该粗品残余物与频哪醇 (0.25g) 在甲苯 (10ml) 中的

混合物搅拌回流整夜。真空除去溶剂,残余物在醋酸乙酯和水之间分配,合并的有机层先后用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),真空除去溶剂,得到 2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (0.28g)。

[0647] 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷反应。在硅胶上纯化,得到 2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。然后在二氯甲烷中使之与三氟乙酸反应,得到所需化合物。

[0648] NMR :400MHz ;CDCl₃ :2.36(3H, s) ;2.67(8H, m) ;3.84(2H, s) ; 3.90(4H, t, J = 4.7Hz) ;4.00(4H, t, J = 4.7Hz) ;7.24(1H, s) ;7.80(1H, m) ;7.90(1H, d, J = 7.6Hz)。

[0649] MS : (ESI+) :MH+462

[0650] 33 :将 4-甲氧基苄醇 (10g) 在醚 (300ml) 中的溶液与氢溴酸 (48%, 150ml) 一起摇晃。有机相用饱和溴化钠洗涤,干燥 (K_2CO_3),真空除去溶剂,得到 4-甲氧基苄基溴 (13.17g)。

[0651] 在氮气气氛下向 5-溴-2-氯苯酚 (1.0g) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液加入氢化钠 (在矿物油 (0.20g) 中的 60% 分散液)。室温搅拌溶液。30 分钟后,加入 4-甲氧基苄基溴 (0.97g) 在四氢呋喃 (7ml) 中的溶液。在 50℃ 下搅拌反应混合物整夜。反应混合物在二氯甲烷和盐水之间分配,然后干燥 (MgSO_4),真空除去溶剂,得到粗品残余物。采用快速色谱法将该粗品残余物纯化,得到 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄氧基)-苯 (0.96g)。

[0652] 在氮气气氛下向 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄氧基)-苯 (0.35g) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中加入硼酸三异丙酯 (0.29ml)。将混合物冷却到 -78℃ 并加入 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液。在 -40℃ 下搅拌反应混合物 1 小时,然后温热至 20℃ 并用 2M 盐酸 (水溶液) (2ml) 骤冷。将反应混合物温热到室温并搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物调节到 pH 为 7,然后在醋酸乙酯和水之间分配,干燥 (MgSO_4),真空除去溶剂,得到粗品残余物 (0.31g)。在 Dean-Stark 仪器中将该粗品残余物和频哪醇 (0.25g) 在甲苯 (10ml) 中的混合物搅拌回流整夜。真空除去溶剂,残余物然后在醋酸乙酯和水之间分配,合并的有机层先后用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),真空除去溶剂,得到 2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (0.28g)。

[0653] 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷反应。在硅胶上纯化,得到 2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。然后在二氯甲烷中使之与三氟乙酸反应,得到所需化合物。

[0654] NMR :400MHz ;CDCl₃ :2.25(3H, s) ;2.50(8H, m) ;3.77(2H, s) ;3.82(4H, t, J = 4.9Hz) ;3.98(4H, t, J = 5.0Hz) ;7.23(1H, s) ;7.32(1H, d, J = 8.4Hz) ;7.93(1H, d, J = 8.4Hz) ;8.04(1H, s)。

[0655] MS : (ESI+) :MH+460

[0656] 16 :向 2-甲基苯并咪唑 (75mg)/N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 加入氢化钠 (60% 分散液, 23mg)。搅拌 30min 分钟后,加入 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗

啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(242mg)并将反应混合物加热到90℃。16小时后,将反应混合物冷却,用醋酸乙酯稀释并用盐水洗涤。将有机部分真空浓缩并用快速色谱法纯化,得到标题化合物。

[0657] [M+H]⁺+528.21

[0658] (400MHz CDCl₃):2.68(4H, t(J 4.80), CH₂), 2.81(3H, s, CH₃), 2.94(3H, s, CH₃), 3.30(4H, t(J 4.61), CH₂), 3.83(2H, s, CH₂), 3.88-4.00(8H, m, CH₂), 7.19(1H, s, ar), 7.31(1H, m, ar), 7.70-7.73(1H, m, ar), 8.10-8.12(1H, m, ar)

[0659] 88:以类似于以上化合物的方式采用2-甲基咪唑和2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶制备6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0660] (CDCl₃):2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 2.85(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 6.93(1H, d, J = 1.6), 7.25(1H, s), 7.82(1H, d, J = 1.6)

[0661] (ESI⁺):MH⁺+478.17

[0662] 101:以类似于以上化合物的方式采用2-甲基苯并咪唑和2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶制备6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0663] (ESI⁺):MH⁺(CDCl₃):2.68-2.72(4H, m), 2.82(3H, s), 2.92(3H, s), 3.29-3.33(4H, m), 3.90(2H, s), 3.90-3.94(4H, m), 4.05-4.10(4H, m), 7.27-7.30(2H, m), 7.32(1H, s), 7.71-7.75(1H, m), 8.09-8.12(1H, m)

[0664] 实施例4: 本发明化合物-系列C

[0665] 制备以下本发明化合物。化合物编号对应以上表1A中所用的编号。

[0666] 3:向在0℃下搅拌的1-Boc-4-哌啶酮(10g)/乙醇中分批加入硼氢化钠(9.45g)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。然后用水使反应混合物骤冷并用氯仿萃取。合并的有机层用盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。真空除去溶剂,得到9.2g 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0667] 向在0℃下搅拌的4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.2g)/二氯甲烷(170ml)中加入甲磺酰氯(5.33ml)和三乙胺(10.24ml)。将反应混合物缓慢温热到室温并搅拌整夜。反应混合物在氯仿和水之间分配。合并的有机层用盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。真空除去溶剂,得到14g 4-甲磺酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。在60℃下搅拌4-甲磺酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.82g)、硫代乙酸酯(2.31g)和DMF(40ml)的混合物。4小时后,让反应混合物冷却并在醋酸乙酯和盐水之间分配。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并真空除去溶剂。通过快速色谱法纯化所得粗品混合物,得到4-乙酰基硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g)。

[0668] 在0℃下在乙酸(3ml)和水(3ml)中搅拌4-乙酰基硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg)。使氯气鼓泡通过反应混合物。将反应混合物搅拌1.5小时。然后用水稀释反应混合物,得到沉淀物,通过过滤收集该沉淀物,得到4-氯磺酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(295mg)。

[0669] 向在0℃下搅拌的4-氯磺酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(295mg)在二氯甲烷中的溶液中加入三乙胺(96 μL)和吗啉(55 μL)。将反应混合物搅拌整夜,然后用水骤冷并萃取到二氯甲烷中。合并的有机层用盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。真空除去溶剂,得到4-(吗

啉-4-磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg)。

[0670] 向4-(吗啉-4-磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯在二氯甲烷(10ml)和甲醇(10ml)中的溶液中加入2M氯化氢/醚(2μL)。将反应混合物搅拌整夜。真空除去溶剂,得到4-(哌啶-4-磺酰基)-吗啉盐酸盐。

[0671] 采用步骤C与2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛反应,得到N,N-二甲基-1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-磺酰胺。使化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0672] (M+H)+542.28

[0673] (400MHz CDCl₃):1.95-2.04(4H, m, CH₂),2.14(2H, td(J 11.36,2.99), CH₂),2.94(6H, s, CH₃),2.99(1H, m, CH),3.13(2H, d(J 11.59), CH₂),3.85(2H, s, CH₂),3.92-3.95(4H, m, CH₂),4.08-4.15(4H, m, CH₂),7.36(1H, s, ar),7.50(1H, t(J 7.73), ar),7.58(1H, d(J 8.34), ar),8.27(1H, d(J 7.52),9.02(1H, s, ar),10.25(1H, b, NH)

[0674] 以类似方式采用合适胺制备以下化合物。

[0675] 27:如上采用N,N-二甲基-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐制备N,N-二甲基-1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-磺酰胺。

[0676] (M+H)+542.28

[0677] (400MHz CDCl₃):1.95-2.04(4H, m, CH₂),2.14(2H, td(J 11.36,2.99), CH₂),2.94(6H, s, CH₃),2.99(1H, m, CH),3.13(2H, d(J 11.59), CH₂),3.85(2H, s, CH₂),3.92-3.95(4H, m, CH₂),4.08-4.15(4H, m, CH₂),7.36(1H, s, ar),7.50(1H, t(J 7.73), ar),7.58(1H, d(J 8.34), ar),8.27(1H, d(J 7.52),9.02(1H, s, ar),10.25(1H, b, NH)

[0678] 22:如上采用N-甲基-哌啶-4-磺酰胺盐酸盐制备N-甲基-1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-磺酰胺。

[0679] MH+=528.24

[0680] 400MHz 1H NMR CDCl₃

[0681] 1.60-1.70(m,2H, CH₂),1.90-2.0(m,2H, CH₂),2.1-2.2(m,2H, CH₂),2.58(d,3H, CH₃, J = 4.76Hz),2.95-3.05(m,2H, CH₂),3.80-3.85(m,4H,2x CH₂),3.88(s,2H, CH₂),3.95-4.05(m,4H,2 x CH₂),6.90(m,H,ArH),7.45(m,H,ArH),7.64(d,H,ArH,J = 8.21Hz),8.2(d,H,ArH,J = 7.2Hz),8.86(s,H,ArH),13.15(sbr,H,NH)

[0682] 24:如上采用1-甲基-4-(哌啶-4-磺酰基)-哌嗪盐酸盐制备2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-哌啶-1-基甲基]-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0683] 400MHz 1H NMR CDCl₃

[0684] 1.90-2.0(m,2H, CH₂),2.05-2.15(m,2H, CH₂),2.32(s,3H, CH₃),2.45-2.55(m,4H,2 x CH₂),2.90-3.09(m,H, CH),3.05-3.15(m,2H, CH₂),3.38-3.43(m,4H,2x CH₂),7.35(s,H,ArH),7.49(t,H,ArH,J = 7.6Hz),7.58(d,H,ArH,J = 8.33Hz),8.27(d,H,ArH,J = 7.53Hz),9.00(s,H,ArH),10.15(sbr,H,NH).

[0685] MH+=597.25

[0686] 18:如上采用N-甲基-N-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-磺酰胺盐酸盐制备N甲

基-N-(2-甲氧基-乙基)-1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-磺酰胺。

[0687] (CDCl₃): 1.98-2.10 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3), 8.38 (1H, d, J = 7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0688] (ESI⁺): MH⁺586

[0689] 19: 如上采用 N,N-二甲基-哌啶-4-磺酰胺盐酸盐制备 N,N-二甲基-1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-磺酰胺。

[0690] NMR: 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.0-2.2 (m, 4H, 2x CH₂), 2.94 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.95-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.79Hz), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.23Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.34Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

[0691] MH⁺ = 542.19

[0692] 20: 如上采用 N,N-二甲基-哌啶-4-磺酰胺盐酸盐制备 N,N-二甲基-1-[2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-磺酰胺。

[0693] NMR: 1.98-2.08 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3), 8.38 (1H, d, J = 7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0694] (ESI⁺): MH⁺556

[0695] 21: 在二甲基甲酰胺 (10mL) 中将 4-甲磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.015g) 和甲硫醇钠 (635mg) 的混合物加热到 80°C。4h 后, 反应混合物用水稀释、用醋酸乙酯萃取, 干燥 (MgSO₄)、过滤和真空浓缩, 然后通过快速色谱法纯化, 得到 4-甲硫代-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (600mg)。向 4-甲基硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (600mg) 在氯仿 (15mL) 中的溶液中加入 mCPBA (1.46g)。搅拌 2 天后, 反应混合物用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空除去溶剂, 得到白色固体状 4-甲磺酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (505mg)。

[0696] 在二氯甲烷/甲醇中用 HCl 处理该化合物, 得到 4-甲磺酰基-哌啶, 将其作为盐酸盐分离。

[0697] 采用步骤 C 与 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛反应, 得到 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。使该化合物经过步骤 A, 得到所需最终化合物, 其采用快速色谱法纯化。

[0698] ¹H NMR CDCl₃

[0699] 1.9-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.84 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.15-3.20 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.95 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.0-4.05 (m, 4H, 2x CH₂), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.78), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.32Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.21Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

[0700] MH⁺ = 513.19

[0701] 以类似方式制备以下化合物：

[0702] 23 : (ESI+) : MH+527

[0703] (CDCl₃) : 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.3), 8.38 (1H, d, J = 7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

[0704] 45 : 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和1-甲基-4-(甲氨基)哌啶之间采用步骤C的反应得到(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0705] ¹H NMR 400MHz DMSO 13.2(bs, 1H); 8.87(s, 1H); 8.21(d, 1H); 7.65(d, 1H, J = 7.3Hz); 7.46(t, 2H, J = 7.7Hz); 3.90(m, CH₂x4); 3.93(s, 2H); 2.79(d, 2H, J = 11.2); 2.40(m, 1H); 2.25(s, 3H); 2.12(s, 3H); 1.68(m, CH₂x3). M/S(m+1) = 478.3; LC > 95%纯度

[0706] 9 : 在0℃下,向哌嗪(1g)和三乙胺(1.78mL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酰氯(1.24mL)。室温下搅拌反应混合物16h,然后用水(20mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×40mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(2×40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到浅黄色固体状1-三氟甲磺酰基-哌嗪(1.92g, 76%)。2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和1-三氟甲磺酰基-哌嗪之间采用步骤C的反应得到2-氯-4-吗啉-4-基-6-(4-三氟甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0707] [M+H]⁺+568.23

[0708] NMR : (400MHz, CDCl₃) : 2.67-2.72 (4H, m, CH₂), 3.53-3.64 (4H, m, CH₂), 3.90-3.98 (6H, m, CH₂), 4.08-4.14 (4H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, t, J 8.23, Ar), 7.53 (1H, d, J 8.28, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.33, Ar), 9.02 (1H, s, Ar) 和 10.11 (1H, s, NH)。

[0709] 4 : 在0℃下,向(S)-甲基哌嗪(400mg)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(871mg)。室温下搅拌反应物4h,然后用水(20mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×40mL)中,合并的有机层用饱和盐水溶液(40mL)洗涤、干燥(MgSO₄)并浓缩,得到白色固体状(S)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(669mg, 84%)。

[0710] 在0℃下向(S)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸(669mg)和三乙胺(0.56mL)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯(0.28mL)。室温下搅拌反应混合物16h,然后用水(10mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×20mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(2×20mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到浅黄色固体状(S)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(924mg, 99%)。

[0711] 在0℃下,向(S)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(924mg)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入HCl(6.65mL的二乙醚中的2M溶液)。室温下搅拌反应混合物2h。然后通过过滤收集形成的沉淀物并干燥,得到白色固体状(S)-1-甲磺酰基-2-甲基-哌嗪盐酸盐(583mg, 82%)。

[0712] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和(S)-1-甲磺酰基-2-甲基-哌嗪盐酸盐之间采用步骤C的反应得到2-氯-6-((S)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需

最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0713] NMR:(400MHz, CDCl₃):1.42(3H, d, J 6.75, Me),2.33(1H, td, J11.42 和 3.45),2.43(1H, dd, J 3.62 和 11.23),2.76(1H, d, J 11.17),2.88(3H, s, Me),2.91(1H, d, J 11.54),3.34(1H, td, J 12.01 和 3.04),3.59(1H, d, J 12.81),3.72-3.94(6H, m, CH₂),4.08-4.12(6H, m, CH₂),7.39(1H, s, Ar),7.51(1H, t, J 8.19, Ar),7.60(1H, t, J 8.29, Ar),8.25(1H, d, J 6.96, Ar),9.01(1H, s, Ar) 和 10.12(1H, s, NH)。

[0714] [M+H]⁺528.26

[0715] 以类似方式采用 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛制备以下化合物。

[0716] 96:(400MHz, CDCl₃):1.34(3H, d(J 6.77), CH₃),2.25-2.35(2H, m, CH₂),2.70(1H, d, CH),2.80(3H, s, CH₃),2.90(1H, d, CH),3.25-3.30(1H, m, CH),3.42(1H, d, CH),3.55(1H, m, CH),3.67(1H, d, CH),3.76(1H, d, CH),3.86-3.93(8H, m, CH₂),7.09(1H, s, ar),7.44-7.46(1H, m, ar),7.52(1H, d, ar),8.25(1H, d(J 7.56)ar),8.96(1H, s, ar),10.00(1H, b, NH)

[0717] (M+H)⁺528.24

[0718] 10:以类似于以上化合物的方式采用(R)-甲基哌嗪作为原料制备该化合物。

[0719] NMR:(400MHz, CDCl₃):1.42(3H, d, J 6.75, Me),2.33(1H, td, J11.42 和 3.45),2.43(1H, dd, J 3.62 和 11.23),2.76(1H, d, J 11.17),2.88(3H, s, Me),2.91(1H, d, J 11.54),3.34(1H, td, J 12.01 和 3.04),3.59(1H, d, J 12.81),3.72-3.94(6H, m, CH₂),4.08-4.12(6H, m, CH₂),7.40(1H, s, Ar),7.51(1H, t, J 8.22, Ar),7.60(1H, t, J 8.31, Ar),8.27(1H, d, J 6.79, Ar),9.01(1H, s, Ar) 和 10.20(1H, s, NH)。

[0720] [M+H]⁺528.27

[0721] 以类似方式采用 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛制备以下化合物。

[0722] 98:(M+H)⁺528.23

[0723] NMR:(400MHz CDCl₃):1.25-1.28(1H, m, CH),1.42(3H, d(J 6.71), CH₃),1.54(1H, s, CH),2.29-2.40(2H, m, CH),2.77(1H, d(J 11.1), CH),2.87(3H, s, CH₃),2.95(1H, d(J 11.25), CH),3.30-3.36(1H, m, CH),3.60(1H, d, (J 12.75), CH),3.72(1H, d(J 14.18), CH),3.85(2H, d(J 14.13), CH₂),3.92-4.01(8H, m, CH₂),4.12-4.13(1H, m, CH),7.16(1H, s, ar),7.51(1H, t(J 7.75, ar),7.60(1H, d(J 8.29), ar),8.32(1H, d(J7.29), ar),9.04(1H, s, ar),10.10(1H, b, NH)

[0724] 8:在 0℃下,向哌嗪(1g)和三乙胺(1.78mL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入 2-丙磺酰氯(1.30mL)。室温下搅拌反应混合物 16h,接着用水(20mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×40mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(2×40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到白色固体状 1-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪(1.87g,84%)。

[0725] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和 1-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪之间采用步骤 C 的反应得到 2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤 A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0726] [M+H]⁺+542.22

[0727] NMR:(400MHz, CDCl₃):1.28(6H, d, J 6.84, Me), 2.51-2.61(4H, m, CH₂), 3.13(1H, septet, J 6.93, CH), 3.35-3.60(4H, m, CH₂), 3.81(2H, s, CH₂), 3.83-3.90(4H, m, CH₂), 3.96-4.04(4H, m, CH₂), 7.32(1H, s, Ar), 7.40(1H, t, J 8.20, Ar), 7.48(1H, d, J 8.22, Ar), 8.20(1H, d, J 7.32, Ar), 8.92(1H, s, Ar) 和 10.26(1H, s, Ar)。

[0728] 以类似方式采用 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛制备以下化合物。

[0729] 97:NMR:(400MHz, CDCl₃):1.24(1H, m, CH), 1.36(6H, d(J6.84), CH₃), 2.62(4H, m, CH₂), 3.44-3.49(4H, m, CH₂), 3.82(2H, s, CH₂), 3.93-4.00(8H, m, CH₂), 7.17(1H, s, ar), 7.51-7.53(1H, m, ar), 7.59(1H, m, ar), 8.32(1H, d(J 6.69), ar), 9.04(1H, s, ar), 10.05(1H, b, NH)

[0730] (M+H)⁺+542.24

[0731] 7:在 0℃下,向顺式-2,6-二甲基-哌嗪(600mg)和三乙胺(0.80mL)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯(0.43mL)。室温下搅拌反应混合物 16h,然后用水(10mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×20mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(2×20mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到白色固体状(3S,5R)-1-甲磺酰基-3,5-二甲基-哌嗪(817mg,81%)。

[0732] 6-(溴甲基)-2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶和(3S,5R)-1-甲磺酰基-3,5-二甲基-哌嗪之间采用碳酸钾和乙腈的反应得到 2-氯-6-((2S,6R)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤 A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0733] [M+H]⁺+542.24

[0734] NMR:(400MHz, CDCl₃):1.18(6H, d, J 6.90, Me), 2.48-2.52(2H, m, CH₂), 2.72(3H, s, SO₂Me), 2.78-2.88(2H, m, CH₂), 3.51-3.56(2H, m, CH₂), 3.81-3.88(4H, m, CH₂), 3.96-4.02(4H, m, CH₂), 4.12(2H, s, CH₂), 7.28(1H, s, Ar), 7.42(1H, t, J 8.22, Ar), 7.49(1H, d, J 8.31, Ar), 8.20(1H, d, J 7.26, Ar) 8.94(1H, s, Ar) and 10.08(1H, s, NH)。

[0735] 以类似方式采用 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛制备以下化合物。

[0736] 102:NMR:(400Mhz, CDCl₃):1.19-1.24(6H, m, CH₃), 2.61(2H, t(J 10.72), CH₂), 2.80(3H, s, CH₃), 2.88-2.90(2H, m, CH₂), 3.59(2H, d(J 10.46), CH₂), 3.93-4.00(8H, m, CH₂) 4.14(2H, s, CH₂), 7.12(1H, s, ar), 7.51(1H, t(J 7.80), ar), 7.60(1H, d(J 8.29), ar), 8.32(1H, d(J6.73), ar), 9.04(1H, s, ar), 10.10(1H, b, NH)

[0737] 6:2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和顺式-2,6-二甲基-哌嗪之间采用步骤 C 的反应得到 2-氯-6-((3R,5S)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。采用标准条件用甲磺酰氯处理该化合物,得到 2-氯-6-((3R,5S)-4-甲磺酰基-3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤 A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0738] [M+H]⁺+542.25

[0739] (400MHz, CDCl₃):1.52(6H, d, J 6.93, Me), 2.33(2H, dd, J 11.37 和 4.34, CH₂),

2.81 (2H, d, J 11.15, CH₂), 2.89 (3H, s, SO₂Me), 3.86 (2H, s, CH₂), 3.88–3.94 (4H, m, CH₂), 4.05–4.13 (6H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.20, Ar), 7.58 (1H, d, J 8.29, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.32, Ar), 9.02 (1H, s, Ar) 和 10.14 (1H, s, Ar)。

[0740] 92:向 1-BOC-高哌嗪 (0.8ml) 中加入甲磺酰氯 (0.34ml) 和三乙胺 (0.68ml)。室温下搅拌反应混合物 4 小时。接着反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。接着合并的有机萃取物用盐水洗涤和干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂,得到 1.23g 粗品 4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。

[0741] 在无水甲醇 (10ml) 中搅拌粗品 4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.23g)。加入 2M 氯化氢/醚 (22ml)。室温下搅拌反应混合物。5 分钟后形成沉淀物,加入无水甲醇 (5ml) 使其溶解。室温下搅拌反应混合物整夜。真空除去溶剂,得到 1.06g 1-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷盐酸盐。

[0742] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛和 1-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷盐酸盐之间采用步骤 C 的反应得到 2-氯-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。使该化合物经过步骤 A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0743] NMR:(400MHz, CDCl₃):1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86–2.88 (4H, m, CH₂), 3.49–3.52 (4H, m, CH₂), 3.92–3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08–4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51–7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

[0744] (M+H)⁺528.23

[0745] 94:室温下,向异丁醛 (9.5mL) 和二噁烷 (0.38mL) 在二乙醚 (40mL) 中的混合物中加入溴 (0.11mL)。将反应混合物冷却到 0℃ 并逐滴加入溴 (5.1mL)。搅拌反应混合物 10min,然后倒入冰水 (250mL)。采用激烈搅拌将碳酸钠 (6g) 逐渐加入混合物中。接着,将有机相分离,干燥 (MgSO₄) 并采用 Kugelrohr 仪器蒸馏,得到无色油状 2-溴-2-甲基-丙醛 (3.794g)。

[0746] 在 0℃ 下,向乙二胺 (8.40mL) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中加入 2-溴-2-甲基-丙醛 (3.794g)。室温下激烈搅拌反应混合物 1h,然后回流 30min。冷却到室温后,将两相分离,下相用甲苯 (2×30mL) 萃取。接着将甲苯相浓缩并采用 Kugelrohr 仪器蒸馏,得到 6,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪 (1.56g)。

[0747] 向 6,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪 (1.56g) 在乙醇 (100mL) 中的溶液中加入 Pd/C (300mg)。用在氢气气囊产生的氢气气氛下搅拌反应混合物 16h。混合物接着通过硅藻土过滤,将滤出液浓缩并采用 kugelrohr 仪器蒸馏,得到无色油状 2,2-二甲基-哌嗪 (1.23g),其静置固化。

[0748] 在 0℃ 下,向 2,2-二甲基哌嗪 (400mg) 和三乙胺 (0.59mL) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯 (0.30mL)。室温下搅拌反应混合物 16h,然后用水 (10mL) 骤冷并萃取到二氯甲烷 (2×20mL) 中。合并的有机层用饱和盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并浓缩,得到白色固体状 1-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪 (412mg, 61%)。

[0749] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛与 1-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪之间采用步骤 C 的反应得到 2-氯-6-(4-甲磺酰基-2,2-二甲基-哌嗪-1-基甲

基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0750] (400MHz, CDCl₃) :1.15 (6H, s, Me), 2.62-2.68 (2H, m, CH₂), 2.72 (3H, s, Me), 2.95 (2H, s, CH₂), 3.12-3.18 (2H, m, CH₂), 3.81-3.90 (6H, m, CH₂), 3.98-4.04 (4H, m, CH₂), 7.32 (1H, s, Ar), 7.42 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.50 (1H, d, J 8.23, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.18, Ar), 8.92 (1H, s, Ar) 和 9.98 (1H, s, NH)。

[0751] [M+H]⁺542.25

[0752] 100 :在0℃下,向2,2-二甲基哌嗪(400mg)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(766mg)。室温下搅拌反应物4h,接着用水(20mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×40mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到白色固体状3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(720mg,96%)。

[0753] 在0℃下,向3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(720mg)和三乙胺(0.59mL)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯(0.30mL)。室温下搅拌反应混合物16h,接着用水(10mL)骤冷并萃取到二氯甲烷(2×20mL)中。合并的有机层用饱和盐水溶液(2×20mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到白色固体状4-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(914mg,93%)。

[0754] 在0℃下,向4-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(914mg)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入HCl(6.65mL的在二乙醚中的2M溶液)。室温下搅拌反应混合物2h。然后通过过滤收集形成的沉淀物并干燥,得到白色固体状1-甲磺酰基-2,2-二甲基-哌嗪盐酸盐(540mg,75%)。

[0755] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和1-甲磺酰基-2,2-二甲基-哌嗪盐酸盐之间采用步骤C的反应得到2-氯-6-(4-甲磺酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0756] (400MHz, CDCl₃) :1.49 (6H, s, Me), 2.28 (2H, s, CH₂), 2.55-2.58 (2H, m, CH₂), 2.88 (3H, s, Me), 3.44-3.48 (2H, m, CH₂), 3.76 (2H, s, CH₂), 3.82-3.89 (4H, m, CH₂), 4.01-4.08 (4H, m, CH₂), 7.29 (1H, s, Ar), 7.41 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.52 (1H, d, J 8.24, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.21, Ar), 8.96 (1H, s, Ar) 和 10.02 (1H, s, NH)。

[0757] [M+H]⁺542.27

[0758] 29 :N-BOC-哌嗪与甲磺酰氯之间在二氯甲烷和三乙胺中的反应得到4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。采用HCl(2M)/二氯甲烷断开BOC保护基,得到1-甲磺酰基-哌嗪HCl盐。

[0759] 1-甲磺酰基-哌嗪HCl盐和2-氯-7-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛之间采用步骤C的反应得到2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-7-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0760] NMR : (CDCl₃) :2.55 (3H, s), 2.71-2.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.90-3.93 (4H, m), 4.06-4.10 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3), 8.37 (1H, d, J = 6.8), 9.18 (1H, s), 10.05 (1H, br)

[0761] (ESI+):MH+528(100%)

[0762] 31:1-甲基哌嗪和2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛之间的反应采用步骤C得到2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。使该化合物经过步骤A,得到所需最终化合物,采用快速色谱法将其纯化。

[0763] 400MHz 1H NMR CDCl₃

[0764] 2.31(s,3H,CH₃),2.50(m,4H,2x CH₂),2.60(m,4H,2 x CH₂),3.78(s,2H,CH₂),3.91-3.94(m,4H,2 x CH₂),3.98-4.00(m,4H,2 x CH₂),7.16(s,H,ArH),7.50(t,H,ArH,J = 7.39Hz),7.58(d,H,ArH,J = 8.29Hz),8.32(d,H,ArH,J = 7.37Hz),9.03(s,H,ArH),10.15(sbr,H,NH).

[0765] MH+ = 450.18

[0766] 57:使2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(参见中间物)经过步骤A。用快速色谱法纯化最终化合物。2.67(m,4H,2 x CH₂),2.81(s,3H,CH₃),3.30(m,4H,2 x CH₂),3.83(s,2H,CH₂),3.92-3.94(m,4H,2 x CH₂),3.98-4.00(m,4H,2 x CH₂),7.17(s,H,ArH),7.50(t,H,ArH,J = 7.81Hz),7.59(d,H,ArH,J = 8.31Hz),8.31(d,H,ArH,J = 6.98Hz),10.12(sbr,H,NH).

[0767] MH+ = 514.10

[0768] 43:在0℃下,向N-BOC-哌嗪(1.06g)在CH₂Cl₂/MeOH(20mL)中的溶液中加入2M HCl/醚(3.14mL)。1h后,真空除去溶剂,得到白色固体。将其溶解于水并加入NaCN(280mg)。向该混合物中加入丙酮(420 μL)在水(2mL)中的溶液。室温下搅拌所得物72h,接着用水稀释并用醋酸乙酯萃取。合并的萃取物经干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩,得到4-(氰基-二甲基-甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(77%)。

[0769] 在0℃下向4-(氰基-二甲基-甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g)和K₂CO₃(100mg)在无水DMSO(20mL)中的溶液中逐滴加入27.5%过氧化氢(2mL)。将混合物在40℃下加热整夜,然后用水稀释,得到固体。将其收集,洗涤并干燥,得到4-(1-氨基甲酰基-1-甲基-乙基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(806mg)。随后用2M HCl/醚处理,得到2-哌嗪-1-基-异丁酰胺二盐酸盐(100%)。

[0770] 用2-哌嗪-1-基-异丁酰胺二盐酸盐按照一般步骤C将2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛还原胺化,在硅胶上纯化后得到2-[4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-1-基]-异丁酰胺。

[0771] 在一般步骤A中使2-[4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-1-基]-异丁酰胺与4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化得到所需化合物。

[0772] NMR:(CDCl₃):1.24(s,6H,2 x CH₂),2.55-2.65(m,8H,4 x CH₂),3.85(s,2H,CH₂),3.90-3.92(m,4H,2 x CH₂),4.07-4.09(m,4H,2 x CH₂),5.35(m,H,NH),7.09(m,H,NH),7.37(s,H,ArH),7.48(t,H,ArH,J = 7.72Hz),7.57(d,H,ArH,J = 8.22Hz),8.26(d,H,ArH,J = 7.14Hz),9.0(s,H,ArH),10.4(sbr,H,NH).

[0773] MS:(ESI+):MH+ = 521.27

[0774] 44:室温下,向哌啶酮(317mg)和碳酸钾(530mg)在乙腈中(20 mL)中的溶液中加入2-溴乙基甲醚(0.48mL)。将反应混合物在回流下加热16h,使之冷却到室温,接着真空

还原。然后将残余物再溶解于二氯甲烷 (20mL) 中并用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空还原,得到无色油状 1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-酮 (171mg)。

[0775] 室温下,向 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (1.0g) 和分子筛在甲醇 (20mL) 中的悬浮液中加入乙酸 (0.1mL) 和甲基胺 (219mg) 在甲醇 (1mL) 中的溶液。室温下搅拌反应混合物 24h。接着逐份加入硼氢化钠 (542mg) 并在室温下搅拌反应物另外 30min。反应物接着用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 骤冷并萃取到二氯甲烷 (2×10mL) 中。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空还原,得到白色固体状 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-甲胺 (0.95g)。

[0776] 接着在一般步骤 C 中使 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-甲胺与 1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-酮反应。在硅胶上纯化,得到 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基]-甲胺。

[0777] 接着在一般步骤 A 中使 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基]-甲胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化,得到标题化合物。

[0778] NMR :DMSO :13.15(bs,1H) ;8.86(s,1H) ;8.21(d,1H, J = 7.3Hz) ;7.65(d,1H, J = 8.2Hz) ;7.45(m,2H) ;3.99(m,4H) ;3.94(s,2H) ;3.82(m,4H) ;3.38(m,2H) ;3.22(s,3H) ;2.94(m,2H) ;2.49(m,2H) ;2.48(m,1H) ;2.22(s,3H) ;1.94(m,2H) ;1.74(m,2H) ;1.35(m,2H)。

[0779] 32 :在 0℃ 下在使氯化氢气体 (4g) 鼓泡通过甲醇 (120mL)。然后加入脯氨酸 (3.80g) 并在室温搅拌混合物 4.5h,接着真空还原,得到白色固体状吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (5.5g)。

[0780] 向吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (5.5g) 在乙腈 (90mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (10.2mL) 和二碳酸二叔丁酯 (8.0g)。室温下搅拌反应混合物 16h,然后真空还原。将残余物再溶解于二氯甲烷 (40mL) 中并用盐水 (40mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到黄色油状吡咯烷-1,2-二羧酸 1-叔-丁酯 2-甲酯 (6.33g)。

[0781] 在 -78℃ 下,向吡咯烷-1,2-二羧酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (3.5g) 在甲苯 (40mL) 中的溶液中逐滴加入二异丁基氢化铝 (20mL, 在甲苯中的 1.5M 溶液),保持温度低于 -65℃。在 -78℃ 下,搅拌反应混合物 2h,接着用甲醇 (10mL) 骤冷。接着用二乙醚 (50mL) 稀释混合物,加入酒石酸钾钠,室温下激烈搅拌混合物 20min。接着将两相分离,用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取水层。合并的有机层接着用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到浅黄色油状 2-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.687g)。

[0782] 室温下,向 2-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.68g) 在甲醇 (30mL) 中的悬浮液中加入甲基胺 (831mg) 在甲醇 (3mL) 中的溶液。室温下搅拌反应混合物 72h,接着加入硼氢化钠 (760mg) 和分子筛。室温搅拌 2h 后,将反应混合物过滤,将滤出液真空还原。使残余物再溶解于二氯甲烷 (30mL) 中并用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 洗涤。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空还原,得到浅黄色油状 2-甲氨基甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.56g)。

[0783] 室温下,向 2-甲氨基甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg) 在二氯甲烷 (10mL) 中

的溶液中加入三乙胺 (0.36mL) 和甲磺酰氯 (0.20mL)。室温搅拌反应混合物 4h,接着在二氯甲烷 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL) 之间分配。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到白色固体状 2-[(甲磺酰基-甲基-氨基)-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.63g)。

[0784] 室温下,向 2-[(甲磺酰基-甲基-氨基)-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.63g) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入氯化氢 (3.0mL 的二乙醚中的 2M 溶液)。室温下搅拌反应混合物 72h,接着真空还原,得到结晶固体 N-甲基-N-吡咯烷-2-基甲基-甲磺酰胺 (0.49g)。

[0785] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (0.50g) 在 N-甲基-N-吡咯烷-2-基甲基-甲磺酰胺 (390mg) 在乙腈 (10mL) 中的混合物加入碳酸钾 (490mg)。将反应混合物在 80℃ 加热 16h,然后使之冷却到室温。反应混合物然后在二氯甲烷 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 之间分配。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到浅黄色固体状 N-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-N-甲基-甲磺酰胺 (580mg)。

[0786] 在一般步骤 A 中使 N-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-N-甲基-甲磺酰胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化,得到标题化合物。

[0787] NMR :CDCl₃ :1.80 (3H, m) ;2.02 (1H, m) ;2.40 (1H, m) ;2.80 (3H, s) ;2.97 (4H, m) ;3.18 (3H, m) ;3.90 (4H, m) ;4.10 (4H, t, J = 4.7Hz) ;4.30 (1H, d, J = 14.6Hz) ;7.37 (1H, s) ;7.50 (1H, t, J = 7.7Hz) ;7.58 (1H, d, J = 8.2Hz) ;8.28 (1H, d, J = 7.1Hz) ;9.02 (1H, s) ;10.00 (1H, br s)。

[0788] MS : (ESI+) ;MH+542

[0789] 42 :在 30 分钟内分几份向在乙腈 (5mL) 和 Na₂ EDTA (0.0004M aq, 3mL) 中搅拌的四氢噻喃-4-酮 (400mg) 溶液中加入过硫酸氢钾 (Oxone (过硫酸氢钾抑制剂), 6.34g) 和 NaHCO₃ (2.69g)。室温下搅拌反应混合物另外 2 小时,然后用水 (40mL) 稀释,萃取到二氯甲烷中并干燥 (MgSO₄),得到白色固体状 1,1-二氧化-四氢-噻喃-4-酮 (330mg)。向在无 1,2-二氯乙烷 (6mL) 中搅拌的该化合物 (75mg) 中先后加入 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-基甲基甲胺 (150mg, 前面从 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-甲醛和甲基胺在还原胺化条件下制备)、冰乙酸 (31 μL) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (138mg)。室温下搅拌反应混合物 24 小时,产物通过萃取到二氯甲烷中分离,然后通过快速色谱法纯化,得到黄色固体状 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-基甲基)-(1,1-二氧化-六氢-噻喃-4-基)-甲胺 (115mg),将其用于与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的 Suzuki 偶联中,快速硅胶纯化后得到白色固体状标题化合物 (38mg)。

[0790] ¹H NMR 400MHz DMSO

[0791] 13.18 (bs, 1H) ;8.87 (s, 1H) ;8.21 (d, 1H, J = 7.2Hz) ;7.65 (d, 1H, J = 8.2Hz)

[0792] 7.45 (m, 2H) ;3.98 (m, 6H) 3.82 (m, 4H) ;3.26-3.06 (m, CH₂ x 2)

[0793] 2.91 (m, 1H) ;2.28 (s, 3H) ;2.04 (m, CH₂ x 2)

[0794] M/S ESI (m+1) = 513.1

[0795] LC > 95%纯度

[0796] 34:向在无水 1,2-二氯乙烷 (6ml) 中搅拌的 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮 (182mg; 采用 N-BOC-哌啶酮通过哌啶酮-4-酮 TFA 盐与甲磺酰氯的反应制备) 的溶液中先后加入 2-甲氧基乙基胺 (90 μ l)、冰乙酸 (62 μ l)。在 30 分钟内分几份加入三乙酰氧基硼氢化钠 (284mg) 并在室温下搅拌反应混合物 12 小时,接着用二氯甲烷 (40ml) 稀释,用 50% NaHCO₃ 溶液洗涤并干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂,得到残余物,通过硅胶快速色谱法将其纯化,得到白色固体状 1-甲磺酰基-哌啶-4-基-2-甲氧基-乙基胺 (148mg)。

[0797] 向在 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中搅拌的 1-甲磺酰基-哌啶-4-基-2-甲氧基-乙基胺 (146mg) 溶液中先后加入 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (176mg)、冰乙酸 (38 μ l) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (171mg)。室温下搅拌反应混合物 12 小时。产物通过萃取到二氯甲烷中分离,然后通过快速硅胶色谱法纯化,得到白色固体状 (2-氯-4-吗啉代-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-(2-甲氧基乙基胺) (103mg),将其用于与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶的 Suzuki 偶联中,快速硅胶纯化后得到白色固体状标题化合物 (72mg)。

[0798] ¹H NMR 400MHz d6DMSO

[0799] 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 8.3Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3Hz); 7.46 (t, 1H); 4.08 (s, 2H); 4.01 (m, 4H+CH₂); 3.83 (m, 4H); 3.60 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 2.75 (m, CH₂ x 2); 2.67 (m, CH); 1.86 (m, CH₂) LC-MS

[0800] (m+1) 586.2

[0801] Purity > 95%纯度 > 95%

[0802] 30:在 30 分钟内分几份向在无水 1,2-二氯乙烷 (40ml) 中搅拌的 4-(2-氨基乙基)-吗啉 (600mg) 溶液中先后加入 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (1.31g)、冰乙酸 (277 μ l) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.27g)。室温下搅拌反应混合物 12 小时,接着用氯仿 (50ml) 稀释,用 50% NaHCO₃ 溶液洗涤并干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂,得到残余物,通过快速硅胶色谱法将其纯化,得到白色固体状 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺 (398mg)。

[0803] 向在无水 1,2-二氯乙烷 (8ml) 中搅拌的该化合物 (172mg) 中先后加入 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮 (77mg; 采用 N-BOC-哌啶酮通过哌啶酮-4-酮 TFA 盐和甲磺酰氯的反应制备)、冰乙酸 (26 μ l) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (129mg)。室温下搅拌反应混合物 12 小时,然后用氯仿 (30ml) 稀释,用 50% NaHCO₃ 溶液洗涤和干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂,得到残余物,通过硅胶快速色谱法将其纯化,得到灰白色固体状 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺 (123mg),将其用于与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶的 Suzuki 偶联,快速硅胶纯化后得到白色固体状标题化合物 (6mg)。

[0804] ¹H NMR 400MHz DMSO

[0805] 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 6.9Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.2Hz); 7.46 (m, 1H); 4.02 (m, 4H+CH₂); 3.83 (m, 4H);

[0806] 3.61 (m, CH₂ x 2); 3.53 (m, CH₂ x 2); 2.81 (s, 3H); 2.68 (m, CH₂ x 2);

[0807] 2.40(m, CH+CH₂ X 2) ;1.86(m, CH₂) ;1.56(m, CH₂)。

[0808] 71 :向 1- 甲基 - 哌啶酮 (1.00g) 在 1,2- 二氯乙烷 (20ml) 中的溶液中先后加入 2- 甲氧基乙基胺 (0.77ml)、三乙酰氧基硼氢化钠 (2.62g) 和乙酸 (0.53g)。室温下搅拌反应混合物整夜。用二氯甲烷 / 碳酸氢钠水溶液萃取并在硅胶上纯化,得到 (2- 甲氧基 - 乙基) - (1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 胺 (1.52g)。

[0809] 室温下将 2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 甲醛 (150mg) 和 (2- 甲氧基 - 乙基) - (1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 胺 (128mg) 与三乙酰氧基硼氢化钠 (146mg) 一起在 1,2- 二氯乙烷 (8ml) 和乙酸 (32mg) 中搅拌整夜。用二氯甲烷 / 碳酸氢钠水溶液萃取并在硅胶上纯化,得到 (2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 基甲基) - (2- 甲氧基 - 乙基) - (1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 胺 (97mg)。

[0810] 在微波炉中将 (96mg)、4- 吡啶 - 硼酸酯 (107mg)、碳酸钠 (70mg) 和 PdCl₂(PPh₃)₂ (8mg) 在甲苯 (2ml)、乙醇 (1ml) 和水 (0.5ml) 在 120℃ 下加热 60min。用二氯甲烷 / 水萃取并在硅胶上纯化,得到标题化合物 (64mg)。

[0811] NMR : (DMSO) 13.15(bs, 1H) ;8.86(s, 1H) ;8.21(d, 1H, J = 7.0Hz) ;7.65(d, 1H, J = 8.0Hz) ;7.45(t, 2H, J = 7.7Hz) ;4.05(s, 2H) ;3.99(m, CH₂x2) ;3.82(m, CH₂x2) ;3.39(m, 2H) ;3.21(s, 3H) ;2.79(m, 2H) ;2.73(m, 2H) ;2.49(m, 1H) ;2.12(s, 3H) ;1.89-1.49(m, CH₂x3) MS :MH⁺ = 522.31

[0812] 59 :0℃ 下使氯化氢气体 (4g) 鼓泡通过甲醇 (120mL)。接着加入脯氨酸 (3.80g), 室温下搅拌混合物 4.5h, 接着真空还原, 得到白色固体状吡咯烷 -2- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.5g)。

[0813] 向吡咯烷 -2- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.5g) 在乙腈 (90mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (10.2mL) 和二碳酸二叔丁酯 (8.0g)。室温下搅拌反应混合物 16h, 然后真空还原。将残余物再溶解于二氯甲烷 (40mL) 中并用盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空还原并通过柱层析法纯化, 得到黄色油状吡咯烷 -1,2- 二羧酸 1- 叔丁酯 2- 甲酯 (6.33g)。

[0814] 在 -78℃ 下, 向吡咯烷 -1,2- 二羧酸 1- 叔丁酯 2- 甲酯 (3.5g) 在甲苯 (40mL) 中的溶液中加入逐滴加入氢化二异丁基铝 (20mL 的在甲苯中的 1.5M 溶液), 保持温度低于 -65℃。在 -78℃ 下搅拌反应混合物 2h, 接着用甲醇 (10mL) 骤冷。然后用二乙醚 (50mL) 稀释混合物, 加入四水合酒石酸钾钠, 室温下激烈搅拌混合物 20min。接着将两相分离, 用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空还原并通过柱层析法纯化, 得到浅黄色油状 2- 甲酰基 - 吡咯烷 -1- 甲酸叔丁酯 (2.687g)。

[0815] 室温下, 向 2- 甲酰基 - 吡咯烷 -1- 甲酸叔丁酯 (2.68g) 在甲醇 (30mL) 中的悬浮液中加入甲胺 (831mg) 在甲醇 (3mL) 中的溶液。室温搅拌反应混合物 72h, 然后加入硼氢化钠 (760mg) 和分子筛。室温下搅拌 2h 后, 过滤反应混合物, 将滤出液真空还原。使残余物再溶解于二氯甲烷 (30mL) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 洗涤。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空还原, 得到浅黄色油状 2- 甲氨基甲基 - 吡咯烷 -1- 甲酸叔丁酯 (2.56g)。

[0816] 向 6- 溴甲基 -2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (420mg) 和 2- 甲氨基甲基 - 吡咯烷 -1- 甲酸叔丁酯 (310mg) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (250mg)。将反应混合物在 80℃ 加热 4h, 然后让其冷却到室温。混合物接着在二氯甲烷 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 之间分配, 有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空还原并

柱层析法纯化,得到白色固体状 2-[(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(487mg)。

[0817] 向 2-[(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(480mg)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入氯化氢(3mL的在二乙醚中的 2.0M 溶液)。室温下搅拌混合物 16h 并真空还原,得到黄色固体状(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-吡咯烷-2-基甲胺盐酸盐(380mg)。

[0818] 向(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-吡咯烷-2-基甲胺盐酸盐(380mg)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(0.30mL)和甲磺酰氯(71 μ L)。室温下搅拌混合物 2h,然后在二氯甲烷(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)之间分配。有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥,真空还原并通过柱层析法纯化,得到灰白色固体状(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-吡咯烷-2-基甲基)-甲胺(124mg)。

[0819] 在一般步骤 A 中使(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-吡咯烷-2-基甲基)-甲胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶反应。在硅胶上纯化,得到标题化合物。

[0820] NMR :CDCl₃ :1.88-1.96(2H, m) ;1.99-2.03(1H, m) ;2.04-2.12(1H, m) ;2.40(3H, s) ;2.52(1H, dd, J = 12.50 和 9.21) ;2.72(1H, dd, J = 12.52 和 4.55) ;2.88(3H, s) ;3.28-3.41(2H, m) ;3.84-3.92(7H, m) ;4.02-4.10(4H, m) ;7.46(1H, s) ;7.49(1H, t, J = 8.14) ;7.62(1H, d, J = 8.28) ;8.28(1H, d, J = 7.26) ;9.01(1H, s) ;10.10(1H, s)。

[0821] MS :ESI+ :MH+542

[0822] 58 :向 1-N-BOC-3-吡咯烷酮(3.0g)在甲醇(30ml)中的溶液中加入新鲜制备的甲胺(0.75g)在甲醇(3.1ml)中的溶液。搅拌反应混合物 1 小时,然后加入硼氢化钠(0.61g)。搅拌 4 小时后,反应混合物接着用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Mg₂SO₄)并真空除去溶剂,得到 3-甲氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.18g)。

[0823] 向 3-甲氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.50g)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中先后加入三乙胺(0.38ml)和甲磺酸(0.21ml)。搅拌 24 小时后,反应混合物用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并真空除去溶剂。残余物通过快速色谱法纯化,得到 3-(甲磺酰基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.52g)。在二氯甲烷/甲醇中用 HCl 处理该化合物,得到 N-甲基-N-吡咯烷-3-基-甲磺酰胺盐酸盐(0.41g)。

[0824] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(500mg)和 N-甲基-N-吡咯烷-3-基-甲磺酰胺盐酸盐(370mg)在乙腈(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(490mg)。将反应混合物在 80℃ 加热 16h,接着让其冷却到室温。混合物然后在二氯甲烷(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)之间分配,有机层盐水(20mL)用洗涤,干燥(MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到浅黄色固体状 N-甲基-N-[1-(2-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-吡咯烷-3-基]-甲磺酰胺(395mg)。

[0825] 在一般步骤 A 中使 N-甲基-N-[1-(2-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-吡咯烷-3-基]-甲磺酰胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶反应。在硅胶上纯化,得到标题化合物。

[0826] NMR :CDCl₃ :1.88-1.98 (1H, m) ;2.12-2.26 (1H, m) ;2.44 (1H, q, J = 8.28) ;2.62-2.70 (1H, m) ;2.89 (3H, s) ;2.86 (1H, dd, J = 10.24 和 3.98) ;2.92 (3H, s) ;2.96-3.01 (1H, m) ;3.84-3.98 (6H, m) ;4.02-4.10 (4H, m) ;4.52-4.63 (1H, m) ;7.34 (1H, s) ;7.50 (1H, t, J = 8.20) ;7.61 (1H, d, J = 8.21) ;8.26 (1H, d, J = 7.23) ;9.01 (1H, s) ;10.11 (1H, s).

[0827] MS :ESI+ :MH+528

[0828] 60 :向 1-N-BOC-3-吡咯烷酮 (3.0g) 在甲醇 (30ml) 中的溶液中加入新鲜制备的甲胺 (0.75g) 在甲醇 (3.1ml) 中的溶液。搅拌反应混合物 1 小时,接着加入硼氢化钠 (0.61g)。搅拌 4 小时后,反应混合物接着用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,干燥 (Mg₂SO₄) 并真空除去溶剂,得到 3-甲氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3.18g)。

[0829] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉代-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶 (0.50g) 和 3-甲氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.34g) 在乙腈 (10ml) 中的混合物中加入碳酸钾 (0.30g) 并加热到 80℃,保持 3 小时。反应混合物接着用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,干燥 (Mg₂SO₄) 并真空除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物,得到 3-[(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶-6-基甲基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.65g)。在二氯甲烷/甲醇中用 HCl 处理该化合物,得到 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶-6-基甲基)-氨基-吡咯烷-3-胺盐酸盐 (0.56g)。

[0830] 向 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶-6-基甲基)-氨基-吡咯烷-3-胺盐酸盐 (0.56g) 在二氯甲烷 (10ml) 中的悬浮液中先后加入三乙胺 (0.42ml) 和甲磺酰氯 (0.12ml)。搅拌 3 小时后,反应混合物用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,干燥 (Mg₂SO₄) 并真空除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物,得到 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基)-甲胺 (0.25g)。

[0831] 在一般步骤 A 中使 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2,-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基)-甲胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化,得到标题化合物。

[0832] NMR :CDCl₃ :1.94-2.01 (1H, m) ;2.20-2.28 (1H, m) ;2.36 (3H, s) ;2.85 (3H, s) ;3.20-3.38 (3H, m) ;3.52-3.65 (2H, m) ;3.72-3.95 (6H, m) ;4.02-4.07 (4H, m) ;7.33 (1H, s) ;7.49 (1H, t, J = 8.21) ;7.60 (1H, d, J = 8.22) ;8.24 (1H, d, J = 7.20) ;9.01 (1H, s) ;10.12 (1H, s).

[0833] MS :ESI+ :MH+528

[0834] 74 :在标准条件下用 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-甲胺 (250mg) 将 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮 (150mg) 还原胺化,然后用水处理并在硅胶上纯化,得到 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-甲胺 (279mg)。

[0835] 在一般步骤 A 中使 (2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-甲胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化,得到所需化合物。NMR : (DMSO) :13.16 (bs, 1H) ;8.87 (s, 1H) ;8.21 (d, 1H, J = 7.3Hz) ;7.65 (d, 1H, J = 8.3Hz) ;7.46 (m, 2H) ;3.99 (m, 4H) ;3.95 (s, 2H) ;3.82 (m, 4H) ;3.61 (m, 2H) ;2.84 (s, 3H) ;2.72 (m, 2H) ;2.62 (m, 1H) ;2.29 (s,

3H) ;1.87 (m, 2H) ;1.58 (m, 2H)

[0836] MS : (ESI+) ;MH⁺ = 542.3

[0837] 72 :向 0℃ 的哌嗪-2-甲酸二盐酸盐 (10g) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 和水 (50mL) 中的悬浮液中先逐份加入 17M NaOH 溶液, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (11.8g)。使反应混合物温热至室温并搅拌 5 小时。加入三乙胺 (13.7mL) 和甲磺酰氯 (3.8mL)。混合物室温搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 用 2M 盐酸稀释并用 EtOAc 萃取。合并的萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 4-甲磺酰基-哌嗪-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 (8.46g)。

[0838] 向 4-甲磺酰基-哌嗪-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 (8.4g, 粗品) 在 DMF (50mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (7.5g) 和碘甲烷 (8.5mL)。混合物室温搅拌过夜。水洗 (aqueous work-up), 然后经二氧化硅纯化, 得到 4-甲磺酰基-哌嗪-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 3-甲酯 (3.267g)。

[0839] 在 0℃ 和 N₂ 气氛下, 通过环管向氢化铝锂 (0.75g) 在 THF (30mL) 中的混合物中加入 4-甲磺酰基-哌嗪-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 3-甲酯 (3.2g) 在无水 THF (20mL) 中的溶液。接着使反应混合物温热至室温并搅拌 2.5h。用氯化铵溶液仔细冷却反应, 然后用硅藻土过滤。用水处理, 然后经二氧化硅纯化, 得到 3-羟基-4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.13g)。

[0840] 采用 3-羟基甲基-4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯按照 J. Med. Chem. 2005, 48 (2), pp4009-4024 中的步骤制备 3-甲酰基-4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0841] 按照一般步骤 C 用盐酸二甲胺 (67mg) 使 3-甲酰基-4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (160mg) 还原胺化, 然后水洗并在硅胶上纯化, 得到 3-二甲氨基甲基-4-甲磺酰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (160mg)。用 2M HCl 处理其, 得到所需的 (1-甲磺酰基-哌嗪-2-基甲基)-二甲胺二盐酸盐 (140mg)。

[0842] 向 6-溴甲基-2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (140mg) 和 (1-甲磺酰基-哌嗪-2-基甲基)-二甲胺二盐酸盐 (140mg) 在无水 MeCN (6mL) 中混合物加入 K₂CO₃ (190mg)。在 80℃ 下搅拌混合物 4h。用水处理然后在硅胶上纯化, 得到 [4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-1-甲磺酰基-哌嗪-2-基甲基]-二甲胺 (115mg)。

[0843] 在一般步骤 A 中使 [4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-1-甲磺酰基-哌嗪-2-基甲基]-二甲胺与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。在硅胶上纯化, 得到所需化合物。

[0844] 400MHz ;CDCl₃

[0845] 2.30 (7H, m) ;2.37 (2H, m) ;2.53 (1H, m) ;2.83-3.07 (6H, m) ;3.27 (1H, m) ;

[0846] 3.68 (1H, d, J = 12.6Hz) ;3.84 (3.84 (2H, m) ;3.94 (4H, t, J = 4.7Hz) ;

[0847] 4.10 (4H, t, J = 4.7Hz) ;7.40 (1H, s) ;7.52 (1H, t, J = 7.7Hz) ;

[0848] 7.60 (1H, d, J = 8.3Hz) ;8.28 (1H, d, J = 7.4Hz) ;9.02 (1H, s) ;10.15 (1H, br s)。

[0849] MS : (ESI+) M+H (571)

[0850] 70 :在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 3-氨基-4-甲基苯硼酸反应。通过在硅胶上快速层析纯化, 得到 2-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯胺。向 2-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d]

嘧啶-2-基]-苯胺(154mg)在氯仿(10ml)和乙酸(2ml)中的溶液中加入亚硝酸异戊酯(55 μ L)。室温搅拌反应混合物3天。反应混合物用氯仿稀释,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水的50/50混合物洗涤,干燥(MgSO_4)并真空除去溶剂,得到粗品残余物。通过快速色谱法将其纯化,得到所需产物。

[0851] NMR:400MHz ^1H NMR DMSO:13.15(bs,1H);8.57(s,1H);8.20(d,1H);8.10(s,1H)7.81(d,1H);7.40(s,1H);3.99(m,4H);3.82(m,4H+CH₂);2.35(m,8H),2.16(s,3H)

[0852] MS:(ESI+):450.2

[0853] 62:向4-羟甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g)在无水四氢呋喃(50ml)中的溶液中加入四溴化碳(6.2g)和三苯基膦(4.88g)。室温搅拌反应混合物3天。反应混合物通过硅藻土过滤。将滤出液吸收到醋酸乙酯中,先后用水和盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并真空除去溶剂,得到粗品产物。采用快速色谱法将其纯化,得到溴甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.287g)。

[0854] 向吡唑(68mg)在无水二甲基甲酰胺中的溶液加入氢化钠(44mgs)。在50℃下搅拌反应混合物25分钟。加入4-溴甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(280mgs)/无水二甲基甲酰胺。氩气气氛下在70℃搅拌反应混合物2.5小时。反应混合物用水(1ml)骤冷并真空除去溶剂。粗品残余物在二氯甲烷和水之间分配,干燥(MgSO_4)并真空除去溶剂,得到粗品产物。采用快速色谱法将其纯化,得到4-吡唑-1-基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(148mg)。

[0855] 向4-吡唑-1-基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(215mg)在无水二氯甲烷(5ml)中的溶液中加入2M氯化氢/醚(4.1ml)。室温搅拌反应混合物6小时。真空除去溶剂,得到4-吡唑-1-基甲基-哌啶盐酸盐。

[0856] 向4-吡唑-1-基甲基-哌啶盐酸盐在1,2-二氯乙烷(5ml)中的溶液中加入2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(230mg)和冰乙酸(50 μ L)。室温搅拌反应混合物6小时。加入三乙氧基硼氢化钠(224mg)和三乙胺(113 μ L)。室温搅拌反应混合物整夜。反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水的50/50混合物洗涤,干燥(MgSO_4)并真空除去溶剂,得到粗品产物。通过快速色谱法将其纯化,得到2-氯-4-吗啉-4-基-6-(4-吡唑-1-基甲基-哌啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶(154mg)。

[0857] 在一般步骤A中使2-氯-4-吗啉-4-基-6-(4-吡唑-1-基甲基-哌啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶与4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。通过在硅胶上快速色谱法纯化,得到所需产物。

[0858] NMR:400MHz ^1H NMR 在DMSO中:13.15(bs,1H);8.87(s,1H);8.21(d,1H, J = 6.7Hz);7.67(d,1H, J = 6.2Hz);7.64(s,1H);7.44(m,3H);6.20(t,1H);4.01(m,4H+CH₂);3.83(m,4H+CH₂);2.91(m,2H);2.04(m,2H);1.98(m,2H);1.45(m,2H);1.25(m,2H)

[0859] MS:(ESI+):512.2

[0860] 61:向4-羟甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g)在无水四氢呋喃(50ml)中的溶液中加入四溴化碳(6.2g)和三苯基膦(4.88g)。室温搅拌反应混合物3天。反应混合物通过硅藻土过滤。将滤出液吸收到醋酸乙酯中,先后用水和盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并真空除去溶剂,得到粗品产物。通过快速色谱法将其纯化,得到溴甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.287g)。

[0861] 向 2-吡咯烷酮 (86mg) 在无水二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液中加入氢化钠 (45mg)。在氮气气氛下在 50℃ 下搅拌反应混合物 35 分钟。加入 4-溴甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (86mg)/ 无水二甲基甲酰胺 (5ml)。在 70℃ 下搅拌反应混合物整夜。真空除去溶剂, 粗品残余物在二氯甲烷和水之间分配, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空除去溶剂, 得到粗品产物。采用快速色谱法将其纯化, 得到 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (99mg)。

[0862] 向 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯在二氯甲烷中的溶液中加入 2M 氯化氢/醚 (1.78ml)。室温搅拌反应混合物 6 小时。真空除去溶剂, 得到 1-哌啶-4-基甲基-吡咯烷-2-酮盐酸盐。

[0863] 向 1-哌啶-4-基甲基-吡咯烷-2-酮盐酸盐在无水 1,2-二氯乙烷中的溶液中加入三乙胺 (47 μL), 室温搅拌反应混合物 2 小时。加入 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-甲醛 (99mg) 和冰乙酸, 室温搅拌反应混合物 4 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (96mg)。室温搅拌反应混合物整夜。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水的 50/50 混合物洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空除去溶剂, 得到粗品残余物。采用柱层析法将其纯化, 得到 2-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基甲基]-环戊酮 (73mg)。

[0864] 在步骤 A 中使 2-[1-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-哌啶-4-基甲基]-环戊酮与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。通过在硅胶快速色谱法纯化, 得到所需产物。

[0865] NMR : ¹H NMR 400MHz, d6DMSO : 13.15 (bs, 1H) ; 8.87 (s, 1H) ; 8.21 (d, 1H, J = 7.4Hz) ; 7.65 (d, 1H, J = 8.3Hz) ; 7.46 (t, 1H, J = 8.3Hz) ; 4.01 (m, 4H) ; 3.83 (m, 4H+CH₂) ; 3.06 (m, 2H) ; 2.91 (m, 2H) ; 2.20 (t, 1H, J = 7.8Hz) ; 2.06 (t, 1H, J = 11.2Hz) ; 1.90 (m, 2H) ; 1.56 (m, 3H) ; 1.19 (m, 2H)。

[0866] MS : (ESI+) : 532.3

[0867] 82 : 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶与 2-甲氧基-5-嘧啶-硼酸反应。在硅胶上纯化, 得到所需化合物。

[0868] NMR : (CDCl₃) : 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.87-3.89 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.95-3.97 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.09 (s, 3H, CH₃), 7.14 (s, H, ArH), 9.45 (s, 2H, 2 x ArH)。

[0869] MS : (ESI+) : MH⁺ = 506.16

[0870] 83 : 在步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶与 2-二甲氨基-嘧啶-5-硼酸反应。在硅胶上纯化, 得到所需化合物。

[0871] NMR : (CDCl₃) : 2.63-2.66 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.79 (s, 3H, CH₃), 3.25-3.28 (m, 10H, 2 x CH₂+2 x CH₃), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.84-3.87 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.101 (s, H, ArH), 9.28 (s, 2H, 2 x ArH)。

[0872] MS : (ESI+) : MH⁺ = 519.27

[0873] 实施例 5 : 其它本发明化合物

[0874] 制备以下本发明化合物。化合物编号对应以上表 1B 中所用的编号。

[0875] 140:按照一般步骤A向在1mL 1M KOAc和2mL乙腈中的190mg 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶中加入109.8mg(1.02当量)7-氮杂吲哚-5-硼酸频哪醇酯和50.8mg(0.1当量)Pd(PPh₃)₄,在RP-HPLC纯化后得到170.7mg所需产物(75%产率)。MS(Q1)514.2(M)+。

[0876] 152:按照一般步骤A向在2mL 1M碳酸钠/水和2mL乙腈中的200mg 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶中加入270mg(1.5当量)3-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和54mg(0.05当量)的Pd(PPh₃)₄。将该不溶解中间物过滤掉,用水洗涤,真空浓缩并溶解于20mL THF中,然后加入2.8mL(6.0当量)1.0M氟化四正丁基铵/THF。用附着的回流冷凝器将反应物加热到80℃整夜后,通过LCMS确认完全反应。反应物用水稀释,用EtOAc萃取,真空浓缩,在RP-HPLC纯化后得到55.2mg所需产物(21%产率)。MS(Q1)529.2(M)+。

[0877] 132:按照一般步骤A向在1mL 1M KOAc和1.5mL乙腈中的96mg(0.23mM)2-氯-6-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶中加入73.2mg(1.3当量)4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑和26.6mg(0.1mM)Pd(PPh₃)₄。在RP-HPLC纯化后得到23.4mg所需产物(17%产率)。MS(Q1)492.4(M)+。

[0878] 131:通过步骤B用430mg L-乳酸处理590mg 2-氯-7-甲基-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐。通过步骤A使60mg该粗品中间物与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)1H-吲唑反应,在反相HPLC纯化得到32.5mg所需产物。MS(Q1)522.3(M)+。

[0879] 134:按照步骤C使用200mg 2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛和(S)-4-N-三苯甲基-2-甲基-哌嗪。接着将粗品料溶解于10mL甲醇中并在用NaOH碱化和萃取到EtOAc中之前与0.5mL浓HCl反应几小时。蒸发后,通过步骤B使包含200mg 2-氯-6-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品反应混合物与乳酸反应。通过步骤A使120mg(S)-1-((S)-4-((2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)1H-吲唑反应,反相HPLC纯化后得到47.5mg所需产物。MS(Q1)522.3(M)+。

[0880] 148:通过步骤A使250mg 4-((2-氯-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶反应。该粗品中间物经过步骤D。

[0881] 通过步骤B使7-甲基-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的粗品HCl盐与L-乳酸反应,反相HPLC纯化后得到86.7mg所需产物。MS(Q1)522.2(M)+。

[0882] 150:通过步骤A使100mg 4-((2-氯-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯与喹啉-3-基-3-硼酸酯反应。该粗品中间物经过步骤D。

[0883] 通过步骤B使3-(7-甲基-4-吗啉代-6-((哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]

嘧啶-2-基) 喹啉的粗品 HCl 盐与 L- 乳酸反应, 反相 HPLC 纯化后得到 21.6mg 所需产物。MS(Q1) 533.2(M)⁺。

[0884] 149: 通过步骤 A 使 250mg 4-((2- 氯-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6- 基) 甲基) 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯与 5-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷-2- 基)-1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶反应。该粗品中间物经过步骤 D。

[0885] 通过步骤 B 使 4- 吗啉代-6-((哌嗪-1- 基) 甲基)-2-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5- 基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐与 L- 乳酸反应, 反相 HPLC 纯化后得到 58.5mg 所需产物。MS(Q1) 508.2(M)⁺。

[0886] 151: 通过步骤 A 使 100mg 4-((2- 氯-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6- 基) 甲基) 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯与喹啉-3- 基-3- 硼酸酯反应。该粗品中间物经过步骤 D。

[0887] 通过步骤 B 使 3-(4- 吗啉代-6-((哌嗪-1- 基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2- 基) 喹啉的粗品 HCl 盐与 L- 乳酸反应, 反相 HPLC 纯化后得到 68mg 所需产物。MS(Q1) 519.2(M)⁺。

[0888] 153: 通过步骤 A 使 100mg 4-((2- 氯-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6- 基) 甲基) 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯与 3-((2(三甲硅基) 乙氧基) 甲基)-2- 甲基-6-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷-2- 基)-3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶反应。接着将粗品中间物 4-((2-(1-((2-(三甲硅基) 乙氧基) 甲基)-2- 甲基-1H- 苯并 [d] 咪唑-6- 基)-4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6- 基) 甲基) 哌嗪-1- 甲酸叔丁酯与 2 当量氟化四丁基铵 /THF 回流整夜以除去 SEM 保护基。接着用水和醋酸乙酯萃取粗品料。使有机层浓缩至干, 然后经过步骤 D。

[0889] 通过步骤 B 使 2-(2- 甲基-1H- 苯并 [d] 咪唑-5- 基)-4- 吗啉代-6-((哌嗪-1- 基) 甲基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的粗品 HCl 盐与 L- 乳酸反应, 反相 HPLC 纯化后得到 14.1mg 所需产物。MS(Q1) 523.2(M)⁺。

[0890] 142: 在密封微波反应器中将在 1M Na₂CO₃ 水溶液 (3 当量) 和等体积乙腈 (3 当量) 中的 2- 氯-6-((4-(甲磺酰基) 哌嗪-1- 基) 甲基)-4- 吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (1 当量)、氮杂吡啶硼酸酯 (1.7 当量) 和二氯化双 (三苯基膦) 合钯 (II) (0.1 当量) 加热到 130℃, 保持 10min。完成后, 将反应混合物浓缩, 粗品混合物通过反相 HPLC 纯化, 得到 12mg 5-(4- 吗啉代呋喃并 [2,3-d] 嘧啶-2- 基) 嘧啶-2- 胺。MS(Q1) 498(M)⁺。

[0891] 141: 在密封微波反应器中将在 1M KOAc 水溶液 (3 当量) 和等体积乙腈 (3 当量) 中的 2- 氯-6-((4-(甲磺酰基) 哌嗪-1- 基) 甲基)-4- 吗啉代呋喃并 [2,3-d] 嘧啶 (1 当量)、4-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷-2- 基)-1H- 吡啶 (1.7 当量) 和二氯化双 (三苯基膦) 合钯 (II) (0.1 当量) 加热到 140℃, 保持 10min。完成后, 将反应混合物浓缩, 粗品混合物通过反相 HPLC 纯化, 得到 16mg 2-(1H- 吡啶-4- 基)-6-((4- 甲磺酰基 哌嗪-1- 基) 甲基)-4- 吗啉代呋喃并 [2,3-d] 嘧啶。MS(Q1) 498(M)⁺。

[0892] 128: 在密封微波反应器中将在 1M Na₂CO₃ 水溶液 (3 当量) 和等体积乙腈 (3 当量) 中的 2- 氯-6-((4-(甲磺酰基) 哌嗪-1- 基) 甲基)-4- 吗啉代呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 (1 当量)、吡啶硼酸酯 (1.7 当量) 和二氯化双 (三苯基膦) 合钯 (II) (0.1 当量) 加热到 140℃, 保持 10min。完成后, 将反应混合物浓缩, 粗品混合物通过反相 HPLC 纯化, 得到 12mg 5-(4- 吗啉代呋喃并 [2,3-d] 嘧啶-2- 基) 嘧啶-2- 胺。MS(Q1) 497(M)⁺。

[0893] 133: 按照一般步骤 A 采用 5-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊

烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶从合适中间物制备。反相 HPLC 纯化后获得化合物 (49mg)。MS(Q1) 514(M)+

[0894] 130:向在 1,2-二氯乙烷(2mL)中的 2-氯-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(100mg,0.35mmol)中加入 AcOH(20 μ L,0.35mmol)和 4-氨基-1-BOC-哌啶(210mg,1.05mmol)。室温搅拌所得溶液整夜,接着加入 Na(OAc)₃BH(90mg,0.42mmol)并室温搅拌反应物 4h。反应物用水骤冷并先后用 DCM 和 EtOAc 萃取。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。将粗品产物溶解于 MeOH(5mL)和 AcOH(80 μ L)中,然后加入甲醛(37%,31 μ L)和 NaCNBH₃(26mg,0.42mmol)。让反应混合物静置整夜,然后加入另一份甲醛(37%,56 μ L)使得反应完成。

[0895] 室温下 1h 后,反应完成并用饱和 K₂CO₃ 水溶液骤冷,用 EtOAc 稀释。水层用 EtOAc 萃取,合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。将粗品产物溶解于 CH₂Cl₂(10mL)、MeOH(10mL)和 Et₂O(5mL)中并加入 4M HCl/二噁烷(10mL)。室温搅拌所得混合物 3 天,然后真空浓缩。将残余物溶解于 CH₂Cl₂(20mL)中并加入 Et₃N(5mL)。将过量水加入所得溶液。分离有机相,用 EtOAc 萃取水层。合并的有机层经干燥 Na₂SO₄,过滤并真空浓缩。将粗品料用于下一步骤而无需纯化。通过与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶按照一般步骤 A 进行 Suzuki 偶联制备化合物 130(6mg)。

[0896] MS(Q1) 464(M)+

[0897] 实施例 6 其它本发明化合物

[0898] 制备以下本发明化合物。化合物编号对应以上表 1B 中所用的编号。

[0899] 129:向在无水 DCM(10mL)中的 N-BOC-哌啶(1.3g)中加入三乙胺(1.2mL)和环丙烷磺酰氯(1.04g),室温搅拌反应混合物 16 小时。反应混合物接着用 DCM 稀释,水用洗涤,干燥(MgSO₄)并真空还原。将残余物溶解于甲醇(10mL)并加入 4M HCl/二噁烷(20mL)。搅拌整夜后,将溶剂真空还原,得到 1-环丙烷磺酰基-哌啶盐酸盐。

[0900] 采用一般步骤 C(还原胺化)用 1-环丙烷磺酰基-哌啶盐酸盐处理 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛,得到 2-氯-6-(4-环丙烷磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0901] 在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-环丙烷磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶反应。通过柱层析法纯化,得到标题化合物。(400Mhz, CDCl₃): 1.00-1.02(2H, m, CH₂), 1.19-1.23(2H, m, CH₂), 2.29(1H, m, CH), 2.69(4H, m, CH₂), 3.40(4H, m, CH₂), 3.91-3.94(6H, m, CH₂), 4.08-4.11(4H, m, CH₂), 7.41(1H, s, ar), 7.49-7.53(1H, m, ar), 7.60(1H, d(J8.30), ar), 8.29(1H, d J(7.05), ar), 9.02(1H, s, ar), 10.10(1H, b, NH)

[0902] (M+H)+540.34

[0903] 137:在一般步骤 A 中使 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(市售)反应。通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0904] NMR:CDCl₃:2.58-2.62(4H, m, CH₂), 2.74(1H, s, Me), 3.22-3.25(4H, m, CH₂), 3.82(2H, s, CH₂), 3.82-3.86(4H, m, CH₂), 4.00-4.02(4H, m, CH₂), 7.28(1H, s, Ar), 7.48(1H, d, J 8.2, Ar), 8.09(1H, s, Ar), 8.48(1H, d, J 8.2, Ar), 8.82(1H, d, J 7.5, Ar) 和 10.01(1H,

s, NH).

[0905] MS:(ESI+):MH+514.17

[0906] 143:通过按照一般步骤C(还原胺化)处理2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(中间物10)和40%甲基胺/水制备(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲胺。

[0907] 通过按照一般步骤C(还原胺化)处理(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲胺和1-异丙基-4-哌啶酮制备(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲胺。

[0908] 在微波炉中将(2-氯-4-吗啉-4-基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-异丙基-哌啶-4-基)-甲胺(63mg,0.149mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(44mg,0.179mmol)、1MNa₂CO₃(0.5ml,0.5mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(11mg,0.015mmol)在乙腈(3ml)中的悬浮液在140℃下加热25min。反应物然后用2NHCl(水溶液)酸化,用醋酸乙酯萃取,将水层分离并用K₂CO₃(饱和水溶液)碱化,得到不纯沉淀物。在氧化铝上采用5%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液将其纯化(11mg,15%)。

[0909] NMR(CDC13,400MHz),0.96(6H,d,J=6.4),1.54-1.60(2H,m),1.77-1.80(2H,m),2.04-2.09(2H,m),2.30(3H,s),2.40-2.46(1H,m),2.62-2.68(1H,m),2.88-2.92(2H,m),3.84(4H,t,J=4.4),3.87(2H,s),4.02(4H,t,J=4.8),7.19(1H,s),7.43(1H,t,J=7.6),7.50(1H,d,J=8.4),8.20(1H,dd,J=7.2,0.8),8.95(1H,d,J=0.8),10.2(1H,br s)。MS:(ESI+):MH+=506。

[0910] 145:在一般步骤Z中使中间物F(1.00g)与1-哌嗪甲酸叔丁酯(0.85g)反应。用水处理并在硅胶上纯化,得到4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.61g)。

[0911] 室温下用过量氯化氢/二乙醚处理4-(2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.61g)整夜。除去挥发物并用氯化氢钠水溶液碱化,得到2-氯-4-吗啉-4-基-6-哌嗪-1-基甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.90g)。

[0912] 0℃下向在无水DCM(5ml)和三乙胺(111ul)中的2-氯-4-吗啉-4-基-6-哌嗪-1-基甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(187mg)中加入环丙烷磺酰氯(65ul)。让反应混合物温热到室温超过4小时。用水处理并在硅胶上纯化,得到2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(环丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(159mg)。

[0913] 在一般步骤A中使2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(环丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶与7-氮杂吡啶-5-硼酸频哪醇酯反应。在硅胶上纯化,得到所需化合物。

[0914] NMR(CDC13):1.00-1.05(2H,m),1.18-1.22(2H,m),2.28-2.32(1H,m),2.65-2.69(4H,m),3.37-3.41(4H,m),3.83(2H,s),3.92-3.96(4H,m),4.00-4.04(4H,m),6.62-6.64(1H,m),7.18(1H,s),7.37-7.39(1H,m),9.02(1H,d),9.37(1H,br),9.46(1H,d)

[0915] MS(ESI+):MH+540.21(15%)

[0916] 146:0℃下向在无水DCM(4ml)和三乙胺(90ul)中的2-氯-4-吗啉-4-基-6-哌嗪-1-基甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(150mg)中加入2-噻吩磺酰氯(101ul)。让反应混合物温热到室温超过4小时。用水处理并在硅胶上纯化,得到2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(噻

吩-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(208mg)。

[0917] 在一般步骤A中使2-氯-4-吗啉-4-基-6-[4-(噻吩e-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶与7-氮杂吲哚-5-硼酸频哪醇酯反应。在硅胶上纯化,得到所需化合物。

[0918] NMR(CDC13):2.67-2.70(4H, m),3.15-3.18(4H, m),3.79(2H, s),3.91-3.95(4H, m),3.99-4.03(4H, m),6.61-6.63(1H, m),7.15(1H, s),7.18-7.20(1H, m),7.33-7.36(1H, m),7.54-7.57(1H, m),7.66-7.68(1H, m),8.91(1H, br),8.99(1H, d),9.44(1H, d)

[0919] MS(ESI+):MH+582(10%)

[0920] 138:将在无水THF(4ml)和CDI(195mg)中的4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺(150mg,上述))在40℃加热5小时,然后室温搅拌整夜。加入水,沉淀物经过过滤,用水洗涤并干燥。通过快速色谱法纯化残余物,得到标题化合物(43mg)。

[0921] NMR(DMSO):2.49-2.52(4H, m),2.90(3H, s),3.15-3.18(4H, m),3.80-3.83(4H, m),3.92(2H, s),3.95-3.97(4H, m),7.00(1H, d, J = 8.2),7.39(1H, s),7.99(1H, s),8.12(1H, d, J = 8.2),10.65(1H, br),10.80(1H, br)

[0922] MS(ESI+):MH+530.36

[0923] 139:将(3-乙酰氨基-2-硝基苯基)硼酸(300mg)在2M盐酸水溶液(4mL)中的溶液在80℃下加热20min。冷却到室温后,真空还原溶剂,得到褐色固体,将其再溶解于1,4-二噁烷(5mL)中。加入频哪醇(316mg)并将混合物在100℃加热30min。冷却到室温后,真空还原溶剂,得到米色固体,将其溶解于乙酸(5mL)中。加入披钨炭(100mg)并在氢气气氛下在40℃下搅拌混合物1h。反应混合物接着通过硅藻土过滤,将滤出液真空还原。通过柱层析法纯化,得到2-氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺。

[0924] 在一般步骤A中使2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶与2-氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺反应。通过柱层析法纯化,得到3-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺,将其在甲酸中在回流下加热4h。冷却到室温后,将溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并萃取到二氯甲烷(3×20mL)中。合并的有机层用盐水溶液(2×20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0925] NMR:CDCl₃:2.62-2.65(4H, m, CH₂),2.74(3H, s, Me),3.24-3.27(4 H, m, CH₂),3.84(2H, s, CH₂),3.85-3.87(4H, m, CH₂),4.01-4.05(4H, m, CH₂),7.30-7.32(2H, m, Ar),7.86(1H, d, J 7.9, Ar),8.10(1H, s, Ar)和8.32(1H, d, J 7.9, Ar)。

[0926] MS:(ESI+):MH+514.22

[0927] 144:将2,3-二氨基-5-溴吡啶(1.34g)在甲酸(7mL)中的溶液在回流下加热3h。冷却到室温后,真空还原溶剂,得到灰白色固体,使其从甲醇-水中重结晶,得到浅橙色固体状6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

[0928] 向0℃下6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.0g)在THF(20mL)中的溶液加入氢化钠(187mg),0℃下搅拌反应物1h。接着,加入2-(三甲硅基)乙氧基甲基氯(0.94mL),

室温搅拌反应物 16h。反应物用水 (20mL) 骤冷并萃取到醋酸乙酯 (2×20mL) 中。合并的有机层用盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到 6-溴-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶。

[0929] 向 6-溴-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 (350mg) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入双三丁基锡 (1.08mL)、四(三苯基膦)合钯 (0) (62mg) 和氯化锂 (136mg),将反应物在回流下加热 16h。冷却到室温后,反应混合物通过硅藻土过滤,用醋酸乙酯洗涤。滤出液先后用水 (2×30mL)、盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到无色油状 6-三丁锡-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶。

[0930] 向 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (450mg) 在 DMF (6mL) 中的溶液中加入甲硫醇钠 (183mg),将反应物在 100℃加热 16h。冷却到室温后,将反应混合物倒入冰水,过滤所得沉淀物并风干,得到白色固体状 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-甲基硫烷基-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。

[0931] 向 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-甲基硫烷基-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (90mg) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 中的溶液中加入 6-三丁锡-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-] 吡啶 (219mg) 和溴化亚铜二甲硫醚 (84mg),室温搅拌反应物室温 10min。接着加入四(三苯基膦)合钯 (0) (12mg),将反应物在回流下加热 16h。冷却到室温后,反应混合物用醋酸乙酯 (20mL) 稀释并先后用水 (2×30mL)、盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到白色固体状 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-基]-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。

[0932] 向 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-2-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-基]-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (70mg) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入四丁基氟化铵 (0.16mL, 在 THF 中的 1M 溶液) 并将反应物在回流下加热 1h。冷却到室温后,反应物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用水 (2×30mL)、盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0933] NMR :CDCl₃ :2.61-2.64 (4H, m, CH₂), 2.76 (3H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH₂), 3.80 (2H, s, CH₂), 3.81-3.84 (4H, m, CH₂), 4.02-4.05 (4H, m, CH₂), 7.31 (1H, s, Ar), 8.21 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) 和 9.50 (1H, s, Ar)。

[0934] MS : (ESI+) :MH+515.19

[0935] 147 :向 2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (450mg) 在 DMF (6mL) 中的溶液中加入甲硫醇钠 (183mg),反应物在 100℃加热 16h。冷却到室温后,将反应混合物倒入冰水中,过滤所得沉淀物并风干,得到白色固体状 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-甲基硫烷基-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶。

[0936] 向 6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-甲基硫烷基-4-吗啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (90mg) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 中的溶液中加入 6-三丁锡-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-] 吡啶 (219mg) 和溴化亚铜二甲硫醚 (84mg),室温搅拌反应物 10min。接着加入四(三苯基膦)合钯 (0) (12mg),将反应物在回流下加

热 16h。冷却到室温后,反应混合物用醋酸乙酯 (20mL) 稀释并用水 (2× 30mL)、盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到白色固体状 6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 -2-[3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -6- 基]- 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶。

[0937] 向 6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 -2-[3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -6- 基]- 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (70mg) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入四丁基氟化铵 (0.16mL, 在 THF 中的 1M 溶液), 将反应物在回流下加热 1h。冷却到室温后,反应物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用水 (2×30mL), 盐水溶液 (2×20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),真空还原并通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0938] NMR :CDCl₃ :2.58-2.61 (4H, m, CH₂), 2.72 (3H, s, Me), 3.21-3.23 (4H, m, CH₂), 3.76 (2H, s, CH₂), 3.80-3.82 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 7.10 (1H, s, Ar), 8.15 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) 和 9.49 (1H, s, Ar)。

[0939] MS : (ESI+) :MH+515.14

[0940] 135 :在一般步骤 A 中使中间物 G (500mg) 与 2- 硝基 -4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯胺 (613mg) 反应。用水处理并通过快速色谱法纯化,得到 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基]-2- 硝基 - 苯基胺 (633mg)。

[0941] 在氢气气囊产生的氢气气氛下将在 MeOH 和 DCM (1 : 1, 10ml) 的混合物中的 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基]-2- 硝基 - 苯基胺 (200mg) 与披钨炭 (10%, 70mg) 室温搅拌整夜。反应混合物然后通过硅藻土过滤,真空除去挥发物,通过快速色谱法纯化残余物,得到 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基]- 苯 -1,2- 二胺 (99mg)。

[0942] 使 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基]- 苯 -1,2- 二胺 (95mg) 在甲酸 (1mL) 中回流 1 小时。反应混合物通过碳酸氢钠碱化并萃取到 DCM 中。快速层析并从热 DCM/ 己烷再结晶,得到标题化合物 (32mg)。

[0943] NMR (CDCl₃) :2.67-2.71 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.89-3.93 (4H, m), 4.08-4.12 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.6), 8.80 (1H, br)

[0944] MS (ESI+) :MH+514.20 (100%)

[0945] 136 :在氢气气囊产生的氢气气氛下将在 MeOH 和 DCM (1 : 1, 10ml) 混合物中的 2- 硝基 -4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯胺 (1.00g) 与披钨炭 (10%, 150mg) 室温搅拌整夜。反应混合物然后通过硅藻土过滤,真空除去挥发物,通过快速色谱法纯化残余物,得到 4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯 -1,2- 二胺 (890mg)。

[0946] 在一般步骤 A 中使中间物 G (750mg) 与 4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯 -1,2- 二胺 (815mg) 反应。通过快速色谱法纯化,得到 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基]- 苯 -1,2- 二胺 (535mg)。

[0947] 使 4-[6-(4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基)-4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧

啉-2-基]-苯-1,2-二胺(102mg)在乙酸(1mL)中回流1小时。反应混合物通过碳酸氢钠碱化并萃取到DCM中。快速层析并二乙醚研磨,得到标题化合物(47mg)。

[0948] NMR(CDC13/MeOD): 2.56(3H, s), 2.63-2.66(4H, m), 2.78(3H, s), 3.24-3.27(4H, m), 3.85(2H, s), 3.85-3.87(4H, m), 4.02-4.05(4H, m), 7.29(1H, s), 7.60(1H, br), 8.22(1H, d, $J = 1.5$), 8.30(1H, br)

[0949] MS(ESI+): MH+528.3

[0950] 154: 在一般步骤A中使2-氯-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯反应。通过柱层析法纯化,得到5-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基胺。

[0951] 向5-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基胺(70mg)在氯乙醛(2mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(300mg),室温搅拌混合物72h。混合物接着用二氯甲烷(10mL)稀释并用盐水溶液(2×10 mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),真空还原并通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0952] NMR: $CDCl_3$: 2.60-2.63(4H, m), 2.54(3H, s), 3.21-3.24(4H, m), 3.76(2H, s), 3.83-3.85(4H, m), 3.91-3.94(4H, m), 7.53(1H, s, Ar), 7.78(1H, s, Ar), 9.36(1H, d, $J = 2.2$, Ar) and 9.50(1H, d, $J = 2.2$, Ar).

[0953] MS: (ESI+): MH+515.19

[0954] 155: 向1-BOC-高哌嗪(0.8ml)中加入甲磺酰氯(0.34ml)和三乙胺(0.68ml)。室温搅拌反应混合物4小时。反应混合物接着在二氯甲烷和水之间分配。合并的有机萃取物接着用盐水洗涤并干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂,得到1.23g粗品4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。

[0955] 在无水甲醇(10ml)中搅拌粗品4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.23g)。加入2M氯化氢/醚(22ml)。室温搅拌反应混合物。5分钟后,形成沉淀物,加入无水甲醇(5ml)使之溶解。室温搅拌反应混合物整夜。真空除去溶剂,得到1.06g 1-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷盐酸盐。

[0956] 2-氯-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛和1-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷盐酸盐之间采用一般步骤C(还原胺化)的反应得到2-氯-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。

[0957] 在一般步骤A中使2-氯-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶与4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应。通过柱层析法纯化,得到标题化合物。

[0958] (400MHz $CDCl_3$): 3.38-3.44(4H, m, CH₂), 3.86-3.92(10H, m, CH₂), 7.10(1H, s, ar), 7.42-7.46(1H, m, ar), 7.53(1H, d($J = 8.33$), ar), 8.25(1H, d($J = 6.65$), ar), 8.96(1H, s, ar), 10.00(1H, b, NH) MH+ = 528.24

[0959] 156: 向1-BOC-高哌嗪(0.8ml)中加入甲磺酰氯(0.34ml)和三乙胺(0.68ml)。室温搅拌反应混合物4小时。反应混合物接着在二氯甲烷和水之间分配。合并的有机萃取物接着用盐水洗涤并干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂,得到1.23g粗品4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。

[0960] 在无水甲醇 (10ml) 中搅拌粗品 4- 甲磺酰基 -[1,4] 二氮杂环庚烷 -1- 甲酸叔丁酯 (1.23g)。加入 2M 氯化氢 / 醚 (22ml)。室温搅拌反应混合物。5 分钟后, 形成沉淀物, 加入无水甲醇 (5ml) 使之溶解。室温搅拌反应混合物整夜。真空除去溶剂, 得到 1.06g 1- 甲磺酰基 -[1,4] 二氮杂环庚烷盐酸盐。

[0961] 2- 氯 -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -6- 甲醛和 1- 甲磺酰基 -[1,4] 二氮杂环庚烷盐酸盐之间采用步骤 C 的反应, 得到 2- 氯 -6- (4- 甲磺酰基 -[1,4] 二氮杂环庚烷 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。该化合物经过步骤 A, 得到所需最终化合物, 采用快速色谱法将其纯化。

[0962] NMR : (400MHz, CDCl₃) : 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J (7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

[0963] (M+H)⁺ 528.23

[0964] 157 : 在氢气气囊产生的氢气气氛下将在 MeOH 和 DCM (1 : 1, 10ml) 混合物中的 2- 硝基 -4- (4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯胺 (1.00g) 与披钨炭 (10%, 150mg) 室温搅拌整夜。反应混合物然后通过硅藻土过滤, 真空除去挥发物, 通过快速色谱法纯化残余物, 得到 4- (4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯 -1,2- 二胺 (890mg)。

[0965] 在一般步骤 A 中使中间物 G (750mg) 与 4- (4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯 -1,2- 二胺 (815mg) 反应。通过快速色谱法纯化, 得到 4- [6- (4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基] - 苯 -1,2- 二胺 (535mg)。

[0966] 使 4- [6- (4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基] - 苯 -1,2- 二胺 (102mg) 在乙酸 (1mL) 中回流 1 小时。反应混合物用碳酸氢钠碱化并萃取到 DCM 中。快速层析并二乙醚研磨, 得到标题化合物 (47mg)。

[0967] NMR (CDCl₃/MeOD) : 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J = 1.5), 8.30 (1H, br) MS (ESI⁺) : MH⁺ 528.33

[0968] 158 : 在一般步骤 A 中使 2- 氯 -6- (4- 甲磺酰基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -4- 吗啉 -4- 基 - 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶与 5- (4,4,5,5- 四甲基 -[1.3.2] 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) -1H- 吡唑 (市售) 反应。通过柱层析法纯化, 得到标题化合物。

[0969] NMR : CDCl₃ : 2.58-2.62 (4H, m, CH₂), 2.74 (1H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH₂), 3.82 (2H, s, CH₂), 3.82-3.86 (4H, m, CH₂), 4.00-4.02 (4H, m, CH₂), 7.28 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1H, s, Ar), 8.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1H, d, J 7.5, Ar) 和 10.01 (1H, s, NH)

[0970] 159 : 将 4- (6- ((4- 甲磺酰基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -4- 吗啉代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 苯 -1,2- 二胺 (87.5mg, 0.20mmol) 在 1mL 甲酸中的溶液回流几小时, 接着冷却到室温并真空浓缩, 得到黑色固体。该残余物以 100mM 吸收到 DMF 中。通过 RP-HPLC 纯化, 得到 36.5mg 所需产物, 产率为 36.5%。MS (Q1) 514.0 (M)⁺

[0971] 160:将 4-(6-((4-甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺(87.5mg,0.20mmol)在1mL乙酸中的溶液回流几小时,接着冷却到室温并真空浓缩,得到黑色固体。该残余物以100mM吸收到DMF中。通过RP-HPLC纯化,得到31.5mg所需产物,产率为30%。MS(Q1)528.5(M)+

[0972] 161:将12-氯-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶和3,5-二氨基苯基硼酸用于一般步骤A。Suzuki偶联制备4-(6-((4-甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺,产率为78%。MS(Q1)514.2(M)+

[0973] 实施例7 生物试验

[0974] 对如上述实施例中所述制备的本发明的化合物进行以下一系列生物试验:

[0975] (i)PI3K 生化筛选

[0976] 用纯化的重组酶和浓度为1 μ M的ATP通过放射测定确定化合物的PI3K抑制作用。用100% DMSO系列稀释所有化合物。于室温下将激酶反应温育1小时,通过加入PBS终止反应。接着采用S形剂量-反应曲线拟合测定IC₅₀值(斜率可变)。所检验的所有化合物针对PI3K的IC₅₀为50 μ M或者更低。

[0977] (ii)对细胞增殖的抑制作用

[0978] 在受试化合物存在下于96孔板中以最佳密度接种细胞并温育4天。随后把Alamar Blue™加入到测定用培养基中,并把细胞温育6小时,之后在544nm激发波长,590nm发射波长下读数。采用S形剂量-反应曲线拟合计算EC₅₀值。在所采用的细胞系范围中,所有受试化合物具有50 μ M或者更低的EC₅₀。

[0979] (iii)Caco-2 通透性

[0980] 以1 $\times 10^5$ 细胞/cm²将Caco-2细胞接种到Millipore Multiscreen板上并且培养20天。随后对各化合物进行通透性评价。将各化合物施加到单层细胞的顶端表面(A),测定化合物渗入基底外侧(B)间隔室的情况。以反方向(B-A)进行来研究主动转运。计算每种化合物的渗透系数P_{app},该值为化合物穿透膜的渗透速率的量度。基于与已确定人吸收的对照化合物的比较,把各种化合物分为低(P_{app} < / = 1.0 $\times 10^{-6}$ cm/s)或者高(P_{app} > / = 1.0 $\times 10^{-6}$ cm/s)吸收效能的两组。

[0981] 为了评价化合物进行主动外排的能力,测定基底外侧(B)-顶端(A)的转运与A-B的比例。B-A/A-B值> / = 1.0表明发生了主动细胞外排。通过Caco-2通透性筛选的所有受试化合物的P_{app}值> / = 1.0 $\times 10^{-6}$ cm/s。通过双向试验评价的化合物PI540具有小于1.0的B-A/A-B不对称指数,表明该化合物不进行主动细胞外排。

[0982] (iv)肝细胞清除率

[0983] 采用冷冻保存的人肝细胞悬浮液。在化合物浓度为1mM或者3 μ M以细胞密度为0.5 $\times 10^6$ 活细胞/mL下进行孵育。在温育中最终DMSO浓度为0.25%。同时在不存在细胞下进行对照温育以表示任何非酶促降解。0、5、10、20、40和60分钟(对照组样品仅在60分钟)时从温育混合物中取出平行样(duplicate sample)(50 μ L)并且加入到含甲醇的内标(100 μ L)中以终止反应。用甲苯磺丁脲、7-羟基香豆素和睾酮作为对照化合物。把样品离心,并且对每一时间点合并的上清液进行LC-MS/MS分析。根据峰面积比(母体化合物峰面积/内标物峰面积)的自然对数与时间的关系曲线,如下计算内在清除率(CL_{int}):

$CL_{int}(\mu l/\text{分钟}/\text{百万个细胞}) = V \times k$, 其中 k 为消除率常数, 得自浓度的自然对数与时间的关系曲线的斜率; V 为衍生自孵育体积的体积术语并且表示为 $\mu l \cdot 10^6 \text{ 个细胞}^{-1}$ 。

[0984] 将化合物分为低 ($CL \leq 4.6 \mu l/\text{分钟}/10^6 \text{ 个细胞}$)、中 ($25.2 \mu l/\text{分钟}/10^6 \text{ 个细胞} \geq CL \geq 4.6 \mu l/\text{分钟}/10^6 \text{ 个细胞}$) 和高 ($\geq 25.2 \mu l/\text{分钟}/10^6 \text{ 个细胞}$) 清除率三种。经测定, 大部分本发明受试化合物具有低的肝细胞清除率。

[0985] (v) 对细胞色素 P450 的抑制作用

[0986] 对本发明化合物以 10 种浓度一式两份针对 5 种 CYP450 靶标 (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) 来进行筛选, 采用的最高浓度为 $100 \mu M$ 。标准抑制剂 (呋拉茶碱、磺胺苯吡唑、反苯环丙胺、奎尼丁、酮康唑) 用作对照物。用 BMG Lab Technologies PolarStar 在荧光模式下进行读板。在该测定中被评价的大部分受试化合物对 CYP450 的所有同种型的抑制活性弱 ($IC_{50} > / = 5 \mu M$)。

[0987] (vi) 对细胞色素 P450 的诱导作用

[0988] 将得自单一供体的新鲜分离的人肝细胞培养 48 小时, 然后以三种浓度加入受试化合物并且温育 72 小时。温育结束前 1.5 小时, 加入 CYP3A4 和 CYP1A2 的探针底物。72 小时后, 移去细胞和培养基, 并通过 LC-MS/MS 定量测定每一种探针底物的代谢程度。采用在一种浓度下温育的各 P450 的诱导物进行对照实验, 一式三份。在本测定中评估的本发明的化合物对细胞色素 P450 酶的诱导作用可忽略不计。

[0989] (vii) 血浆蛋白结合

[0990] 用缓冲液和 10% 血浆 (v/v 在缓冲液中) 中制备受试化合物的溶液 ($5 \mu m$, 0.5% 最终 DMSO 浓度)。装配 96 孔 HT 透析板使得各孔通过半透纤维素膜分为两部分。向膜一侧加入缓冲溶液并向另一侧加入血浆溶液; 然后在 $37^\circ C$ 下孵育 2 小时, 一式三份。随后排空小室 (cell), 把每批化合物的溶液合并成两组 (不含血浆组和含血浆组), 然后采用两组不含血浆 (6 个数据点) 和含血浆溶液 (7 个数据点) 的校准标准物通过 LC-MSMS 分析。计算各化合物的未结合部分值: 高蛋白结合的化合物 (结合 $> / = 90\%$) 的 $F_u < / = 0.1$ 。在该测定中评价的本发明化合物具有 $> / = 0.1$ 的 F_u 值。

[0991] (viii) 对 hERG 通道的阻断作用

[0992] 采用已建立的流出方法, 评价本发明化合物调节从稳定表达 hERG 钾通道的 HEK-294 细胞流出铷的能力。在含 RbCl 的培养基中制备细胞并接种到 96 孔板, 培养过夜以形成单层。室温下通过吸取培养基并且用 $3 \times 100 \mu L$ 的预孵育缓冲液 (含有低 $[K^+]$) 冲洗各孔, 启动流出实验。最后一次吸取后, 将 $50 \mu L$ 的工作储备液 (2x) 化合物加入到各孔中并在室温下孵育 10 分钟。然后将 $50 \mu L$ 刺激缓冲液 (含有高 $[K^+]$) 加入到各孔中, 使受试化合物达到最终浓度。然后在室温下将细胞平板再孵育 10 分钟。然后把每孔取出的 $80 \mu L$ 上清液转移至 96 孔板的相应孔中并且通过原子发射光分析。从最高 $100 \mu M$ 浓度以 10pt 的 2 个重复的 IC_{50} 曲线 ($n = 2$) 来筛选所述化合物

[0993] 实施例 8 p110 同种型选择性闪烁亲近结合测定

[0994] 通过放射闪烁亲近测定法 (闪烁亲近测定, SPA, GE Healthcare, Amersham Biosciences (GE 医疗集团安玛西亚公司)) 确定表 1a 和 1b 的代表化合物抑制人 PI3K 同种型 α , β , Δ 和 γ 纯化制剂的脂类激酶活性的能力。确定所有四种同种型 (α) 在 50% 的浓度依赖性抑制 ($IC_{50} \mu MoI$) 并计算表 2 中选定的化合物的 β 、 Δ 和 γ 相对 α 的倍数效

能。各化合物的 $p_{110} \alpha \text{ IC}_{50} < 1 \mu \text{ Mol}$.

[0995] 表 2

[0996]

化合物	α / β	α / Δ	α / γ
2	> 10	< 10	> 10
4	> 10	< 10	> 10
7	> 10	< 10	> 10
16	> 10	< 10	> 10
23	> 10	< 10	> 10
24	> 10	< 10	> 10
27	> 10	< 10	> 10
28	> 10	< 10	> 10
29	> 10	< 10	> 10
34	> 10	< 10	> 10
54	< 10	< 10	> 10
57	> 10	< 10	> 10
58	> 10	< 10	> 10
59	> 10	< 10	> 10
60	> 10	< 10	> 10
62	> 10	< 10	> 10
65	< 10	< 10	> 10
66	< 10	< 10	> 10
89	> 10	> 10	> 10
90	> 10	< 10	> 10
94	> 10	< 10	> 10
95	> 10	> 10	> 10
133	> 10	< 10	> 10
139	< 10	< 10	< 10
140	> 10	> 10	> 10
141	< 10	< 10	> 10
142	> 10	< 10	> 10
144	< 10	< 10	> 10
147	> 10	> 10	> 10
157	> 10	< 10	> 10

[0997] 实施例 9 片剂组合物

[0998] 如下制备片剂, 每片重 0.15g 并且含 25mg 的本发明化合物:

[0999] 10000 片的组合物含:

[1000] 活性化合物 (250g)

[1001] 乳糖 (800g)

[1002] 玉米淀粉 (415g)

[1003] 滑石粉 (30g)

[1004] 硬脂酸镁 (5g)

[1005] 把活性化合物、乳糖和一半玉米淀粉混合。然后使混合物通过目径 0.5mm 的过筛。把玉米淀粉 (10g) 悬浮于温水 (90mL) 中。得到的糊状物用于把粉末制粒。干燥颗粒, 然后在 1.4mm 目径的筛上破碎成小的碎片。加入盛余量的淀粉、滑石和硬脂酸镁, 小心混合并加工成片剂。

[1006] 实施例 10: 注射制剂

[1007] 制剂 A

[1008] 活性化合物 200mg

[1009] 盐酸溶液 0.1M 或者

[1010] 氢氧化钠溶液 0.1M, 加水至 pH 4.0-7.0

[1011] 无菌水加至 10ml

[1012] 将本发明化合物溶于大部分水 (35℃ -40℃) 中, 适当地用盐酸或者氢氧化钠把 pH 调至介于 4.0-7.0 之间。然后用水把每批容量补充至所需体积, 并通过无菌微孔滤膜过滤到已无菌的 10mL 琥珀色玻璃小瓶 (型号 1) 中, 用无菌无菌封闭物和外封物密封。

[1013] 制剂 B

[1014] 活性化合物 125mg

[1015] 无菌、无致热原、pH7 磷酸盐缓冲液, 加至 25ml

[1016] 活性化合物 200mg

[1017] 苯甲醇 0.10g

[1018] Glycofurol 751.45g

[1019] 注射用水加至 3.00ml

[1020] 使活性化合物溶于 Glycofurol 中。然后加入苯甲醇并溶解, 水加至 3mL。然后通过无菌微孔滤膜过滤混合物, 并密封在 3mL 玻璃小瓶 (型号 1) 中。

[1021] 实施例 11 : 糖浆剂

[1022] 活性化合物 250mg

[1023] 山梨醇溶液 1.50g

[1024] 甘油 2.00g

[1025] 苯甲酸钠 0.005g

[1026] 香料 0.0125ml

[1027] 纯净水加至 5.00ml

[1028] 使本发明化合物溶于甘油和大部分纯净水的混合物中。然后把苯甲酸钠水溶液加入到该溶液中, 随后加入山梨醇溶液, 最后加入香料。用纯净水补充剩余体积并且充分混合。