(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118076613 A
(43)申请公布日 2024.05.24

(21)申请号 202280058211.3

(22)申请日 2022.08.31

(30)优先权数据
10202109626X 2021.09.02 SG
10202109806R 2021.09.07 SG
10202250248T 2022.06.21 SG
10202250348V 2022.06.30 SG
10202250775C 2022.08.18 SG

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/SG2022/050633 2022.08.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/033740 EN 2023.03.09

(71)申请人 捷豹治疗有限公司
地址 新加坡新加坡市

(72)发明人 M·斯托克斯 M·格雷厄姆 J·希钦 T·麦金纳利 V·西里布拉西 S·康帕恩 D·斯布拉瓦蒂

(74)专利代理机构 北京市中伦律师事务所 11410
专利代理师 杨黎峰 王奕勋

(51)Int.Cl.
C07D 498/04(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书7页 说明书123页

(54)发明名称

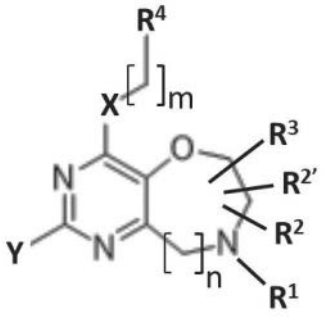
可用于调节AhR信号传导的化合物

(57)摘要

如本文所描述和定义的通式(I)的化合物，用于制备所述化合物的方法，包含所述化合物的药物组合物和组合，以及所述化合物和药物组合物作为单独药剂或与其他活性成分组合用于治疗或预防疾病、特别是癌症或免疫功能失调的病状或与异常AhR信号传导相关联的其他病状的用途。

CN 118076613 A

1.一种式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

Y是苯基或任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子的3至6元环(诸如5或6元环)，所述苯基或环被R^5和R^6取代；

R^1是H、C_{1-3}烷基、$(-CH_2)pCN$、$-COC_{1-3}$烷基、$-CO(CH_2)qNR^7R^8$、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-SO_2NR^7R^8$、$-(CH_2)qPh$、C_{3-5}环烷基、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基、携带一个或多个独立地选自OR^Y和$-NR^7R^8$的基团(诸如一个OR^Y和任选的1个$-NR^7R^8$)的C_{1-3}烷基、被1至6个卤素基团取代的$-(CH_2)p'OC_{1-3}$烷基(诸如$-(CH_2)p'OCF_3$)、其中烷基是或携带至少一个选自OR^Y和$-NR^7R^8$的基团(诸如一个OR^Y和任选的1个$-NR^7R^8$)的$-C_{0-3}$亚烷基$C(O)C_{0-3}$烷基、氧杂环丁烷、Z、$-C(O)(CH_2)qZ$、$-C(O)O(CH_2)qZ$、$-C(O)O(CH_2)pPh$、$-C(O)(CH_2)qZ'$、$-C(O)O(CH_2)qZ'$；

R^2是H或C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、卤素和任选地携带一个或多个独立地选自OR^Y、卤素、$-NR^7R^8$的基团，诸如OR^Y和卤素(例如F)、特别是仅一个基团的C_{1-3}烷基；

$R^{2'}$是H、C_{1-3}烷基或卤素；

R^3是H或C_{1-3}烷基；

R^4是具有至少一个选自N、O和S的杂原子、具有取代基R^9、$R^{9'}$和R^{10}的9至13元杂环(例如芳香族或部分饱和的)；

R^5是H、氧代、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、$-OC_{1-3}$烷基(诸如$-OCH_3$)、携带1至6个卤素基团的$-(O)_{0-1}C_{1-3}$烷基(诸如CF_3或$OCHF_2$)、携带一个或多个OR^Y基团的C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-SO_2NR^7R^8$或NR^7R^8(诸如NH_2)；

R^6是H、氧代、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

R^7是H、C_{1-3}烷基或$-C(O)OR^Y$，例如H或C_{1-3}烷基，诸如$-CH_3$；

R^8是H或C_{1-3}烷基，诸如$-CH_3$；

R^9是H、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基(诸如OMe)、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基(诸如CF_3)、携带一个或多个OR^Y基团的C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、被1至6个卤素基团取代的$-(CH_2)qOC_{1-3}$烷基(诸如$-C_{1-3}$烷基OCF_3)、$-COC_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

$R^{9'}$是H、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基(诸如OMe)、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基(诸如CF_3)、携带一个或多个羟基基团的C_{1-3}烷基、$-CO(CH_2)qNR^7R^8$、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

R^{10}是H、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

R^{11}是H、C_{1-3}烷基(诸如$-CH_3$)或C_{2-6}羟烷基(诸如$-CH_2CH_2OH$)；

R^Y是H或C_{1-}烷基例如H或C_{1-3}烷基(诸如H、-CH_3或-CH_2CH_3)；

X是CH_2、S、-SO_2、NR^{11}或O；

Z'是具有至少一个选自N、O或S的杂原子,例如1或2个氮的5或6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地携带一个、两个或三个选自羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基的取代基；

Z是任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子(例如1或2个氮)、携带R^5和R^6的3至6元环(例如是包含至少一个选自N、O和S的杂原子的5或6元环烷基或杂环,任选地携带一个、两个或三个选自羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基(诸如不携带取代基)的取代基,例如吡啶或嘧啶；

n是0或1(诸如0)；

n'是0或1；

m是0、1、2或3

p是整数1、2或3(诸如1)；

p'是整数2或3(诸如2)；

q是0、1、2或3(诸如0或1)。

2.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中Y是任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子、各自被R^5和R^6取代的3至6元环,例如包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子、各自被R^5和R^6取代的5至6元环。

3.根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物,其中Y是5或6元含氮环。

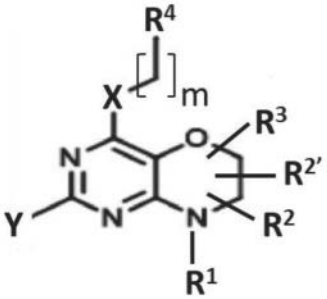
4.根据权利要求3所述的式(I)的化合物,其中所述环是芳香族的。

5.根据权利要求3或4所述的式(I)的化合物,其中所述环独立地选自嘧啶、吡啶、三唑和噻唑,特别是嘧啶和/或吡啶。

6.根据权利要求5所述的式(I)的化合物,其中R^5位于所述Y基团上的5位。

7.根据段落1至6中任一项所述的化合物,其中n是0。

8.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物是式(II)、或其药学上可接受的盐：



(II)

其中X、R^1、R^2、R^3、R^4和m是如以上针对式(I)的化合物所定义的。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^1独立地选自氢、-C_{1-3}烷基、氧杂环丁烷、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-SO_2CH_3,例如氢或-C_{1-3}烷基,特别是H。

10.根据权利要求9所述的化合物,其中R^1选自甲基、乙基、丙基和异丙基,特别是异丙基。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^2独立地选自H、甲基、-CH_2OCH_3、-CH_2OH、CF_3、-$CH_2N(CH_3)_2$,诸如H或甲基。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中$R^{2'}$是甲基或H,诸如H。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^3是H。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^4是9或13元部分饱和或芳香族杂环(例如9至13元杂芳基),例如选自吲哚、四氢苯并吲哚、四氢咔唑和四氢吡啶并吲哚。

15.根据权利要求14所述的化合物,其中R^4是9元杂环,例如杂芳香族,诸如色氨酸。

16.根据权利要求15所述的化合物,其中R^4是13元杂环,例如部分饱和杂环,诸如四氢咔唑。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R^5独立地选自包括以下的基团:氧代、甲基、乙基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_3$和卤素,诸如卤素,例如氟。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中R^6独立地选自甲基、乙基、$-OCH_3$和H,诸如H。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中R^7是H。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中R^8是H。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中R^9独立地选自H、甲基、OCF_3和$-C_{3-5}$环烷基,诸如H、甲基或$-C_{3-5}$环烷基,可替代地H、甲基或OCF_3。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中$R^{9'}$独立地选自H、F和甲基,诸如H或F。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的化合物,其中R^{10}独立地选自H、F和甲基,诸如H或F,特别是H。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中X是NR^{11}。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中R^{11}是H。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中m是2。

27.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中m是1。

28.根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中n是1。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的化合物,所述化合物独立地选自:

2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(4-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基]氨基]乙醇;2-(2-乙基-4-甲基-噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-2-噻唑-2-基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]

噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-6-甲基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;5-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮;N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;2-[2-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪;3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(6S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(6R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;2-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-基]乙醇;7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-

基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;8-甲基磺酰基-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;(R)-3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7R)-2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;[(7R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(1-甲基三唑-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮;(7R)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-2-(2-甲基噻唑-

5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4R)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4S)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;(R)-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2-醇;2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇;5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2-醇;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-甲基吡啶-2-醇和2-(2-氨基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺,或其药学上可接受的盐。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中所述化合物是3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐。

31.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至30中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

32.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物或根据权利要求31所述的组合物,其用于治疗、特别是癌症的治疗。

33.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物或根据权利要求31所述的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

34.一种治疗方法,所述治疗方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要

求1至30中任一项所述的化合物或根据权利要求31所述的组合物,例如用于治疗癌症。

35.一种制备根据权利要求1至30中任一项所述的化合物的方法,所述方法如本文所公开的。

可用于调节AhR信号传导的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及如本文所描述和定义的通式(I)的化合物,用于制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物和组合,以及所述化合物和药物组合物作为单独药剂或与其他活性成分组合用于治疗或预防疾病、特别是癌症或免疫功能失调的病状或与异常AhR信号传导相关联的其他病状的用途。此类化合物还可以在扩增造血干细胞(HSC),以及在自体或同种异体移植中使用HSC来治疗患有遗传免疫性疾病和自身免疫性疾病以及各种造血病症的患者中有效用。

背景技术

[0002] 芳烃受体(AhR)是配体激活因子,其属于碱性螺旋-环-螺旋-Per/ARNT/Sim家族。在配体在细胞质中结合后,AhR与其复合物以及Hsp90和AhR相互作用蛋白XAP2解离,从而使连接的AhR易位到细胞核。在细胞核中,AhR与AhR核转位子(ARNT)二聚,然后结合异型生物质应答元件(XRE),从而促进许多不同组织中的大量靶基因的上调或下调。AhR以结合环境毒素并且诱导细胞色素P450家族的各个成员,包括消除其所需的CYP1A1、CYP1A2和CYP1B1而闻名。异型生物质对AhR的激活已经证明,此受体在一系列生理过程中发挥作用,所述生理过程包括胚胎发生、肿瘤发生和炎症(Esser和Rannug,Pharmacol Rev,2015,67:259;Roman等人,Pharmacol Ther,2018,185:50)。

[0003] AhR在包括树突状细胞、巨噬细胞、T细胞、NK细胞和B细胞的许多免疫细胞类型中表达并且在免疫调节中发挥着重要作用(Quintana和Sherr,Pharmacol Rev,2013,65:1148;Nguyen等人,Front Immunol,2014,5:551)。经典外源性AhR激动剂,诸如2,3,7,8-四氯二苯并-对-二噁英(TCDD)的毒性/不良反应是众所周知的并且包括深远的免疫抑制和对恶性肿瘤的引发(Esser等人,Trends Immunol,2009,30:447;Feng等人,Biochimica et Biophysica Acta,2013,1836:197)。AhR激动剂对免疫细胞的生理效应包括促进调控性T细胞(Treg)生成(Pot,Swiss Med Wkly,2012,142:w13592)、调节Th17细胞分化和激活(Baricza等人,Cell Mol Life Sci,2016,73:95)和刺激白介素-22(IL-22)表达和/或从人激活的外周血单核细胞和T细胞中释放(Ramirez等人,Eur J Immunol,2010,40:2450;Effner等人,Sci Rep,2017,7:44005)。AhR还调节抗原呈递细胞,诸如树突状细胞和巨噬细胞的功能。AhR激活降低II类主要组织相容性复合体和共刺激分子的表达并且还降低通过树突状细胞进行的Th1和Th17极化细胞因子的产生(Mezrich等人,J Immunol,2010,185:3190;Nguyen等人,Proc Natl Acad Sci USA,2010,107:19961;Quintana等人,2010Proc Natl Acad Sci USA,107:20768)。事实上,AhR激活加强DC促进Treg分化的能力(Jurado-Manzano等人,2017,Immunol Lett,190:84)。

[0004] 除了异型生物质之外,AhR还可以结合色氨酸降解的代谢产物,包括犬尿氨酸(KYN)和犬尿酸(KYNA)。吲哚胺2,3双加氧酶1和2(IDO1/IDO2)以及色氨酸2,3-双加氧酶2(TDO2)催化KYN代谢途径的重要步骤并且在免疫细胞(IDO1)和一系列癌细胞(IDO1和TDO2)中表达(Pilotte等人,Proc Nat Acad Sci,2012,109:2497)。作为刺激免疫系统识别和消

除癌细胞的潜在新治疗,IDO1的抑制剂已经吸引了广泛兴趣(Cheong和Sun,Trends Pharmacol Sci,2018,39:307)。传统上,IDO1的免疫抑制效应主要归因于色氨酸的水平降低,所述色氨酸激活激酶GCN2(一般性调控阻遏蛋白2)并且抑制肿瘤引流淋巴结和肿瘤微环境两者中的T细胞增殖/激活。更近期地,很明显IDO抑制剂的功效中的一些功效可能是AhR激动剂的产生减少的结果。这些内源产生的AhR激动剂已显示出引发对免疫细胞的一系列影响,包括上调树突状细胞中的IDO1(Julliard等人,Front Immunol,2014,5:458)、抑制人T细胞增殖(Frumento等人,J Exp Med,2002;196:459;Terness等人,J Exp Med,2002;196:447;Opitz等人,Nature,2011,478:197)以及上调细胞毒性T淋巴细胞中的PD-1表达(Liu等人,Cancer Cell,2018;33:480)。如上所强调的,IDO1不是内源性AhR激动剂的唯一来源。TDO2主要在肝脏中表达,但其在一些癌症,显著地在恶性神经胶质瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、膀胱癌、乳腺癌、肺癌和结肠直肠癌中也组成性地表达(Opitz等人,Nature,2011,478:197;Pilotte等人,Proc Nat Acad Sci,2012,109:2497;D'Amato等人,Cancer Res,2015,75(21):4651;Hsu等人,Oncotarget,2016,7(19):27584;Chen等人,Dis Markers,2016,2016:8169724)。此类数据表明,AhR拮抗剂可能比选择性IDO-1抑制剂具有更广泛的功效,因为无论其来源如何,其都会减弱内源性AhR激动剂信号传导。最近发现的另一种酶即白介素-4诱导1(IL4I1)能够产生内源性AhR激动剂(Sadik等人,Cell,2020,182:10),这一断言得到更多重视。

[0005] 除了其对免疫细胞的影响之外,此类内源性激动剂还牵扯经由对肿瘤的直接影响的癌进展。例如,KYN增加人胶质母细胞瘤细胞存活和迁移(Opitz等人,Nature,2011,478:197)。若干项其他研究也牵扯癌症进展中的环境配体不存在的情况下的AhR。AhR阻遏物(AHRR)蛋白在若干种人癌症中充当肿瘤抑制基因(AHRR)(Zudaire等人,J Clin Invest,2008,118:640)。乳腺癌细胞中的AhR表达和"组成型"(内源性配体驱动的)活性与肿瘤侵袭性相关(Schlezinger等人,Biol Chem,2006,387:1175;Yang等人,J Cell Biochem,2008,104:402)并控制与肿瘤侵袭相关联的基因表达(Yang等人,Oncogene,2005,24:7869)。非恶性人乳腺上皮细胞中的异位AhR表达诱导上皮向间充质转化且细胞生长速率的>50%增加(Brooks和Eltom,Curr Cancer Drug Targets,2011,11:654)并且AhR敲低在人乳腺癌细胞系中诱导与到侵袭性较低的表型的间充质向上皮细胞逆转一致的基因改变(Narasimhan等人,Int J Mol Sci,2018,19:1388)。AhR拮抗剂或AhR敲低已经显示出降低人乳腺癌细胞在培养物中的增殖、存活、侵袭和迁移(Parks等人,Mol Pharmacol,2014,86:593;D'Amato等人,Cancer Res,2015,75(21):4651;Narasimhan等人,Int J Mol Sci,2018,19:1388)并且降低胶质母细胞瘤细胞的存活(Gramatzki等人,Oncogene,2009,28:2593;Opitz等人,Nature,2011,478:197;Guastella等人,J Neuro-oncol,2018印刷)。最后,AhR拮抗剂阻断肿瘤球的形成(Stanford等人,Mol Cancer Res,2016,14:696),所述肿瘤球是由癌症干细胞(CSC)形成的,所述癌症干细胞是驱动肿瘤的启动、进展和转移的肿瘤细胞的子集。

[0006] 因此,从免疫细胞和肿瘤细胞释放的AhR激动剂以自分泌和旁分泌方式起作用以促进肿瘤生长。因此,减少或阻断这些效应的药剂可以用于治疗癌症和/或免疫功能失调的病状。因此,此类药剂还可以用于一系列其他疾病/病状,包括但不限于肥胖症(Rojas等人,Int J Obesity,2020,44:948)和各种病毒感染(Giovannoni等人,Nat Neurosci.2020,23:939;Giovannoni等人,Res Sq.2020,rs.3.rs-25639)。

[0007] WO2017/202816涉及治疗或预防癌症或免疫应答失调的病状或与异常AhR信号传导相关的其他病症的化合物和组合物。具体地,WO2017/202816、WO2018/146010和WO2019/101642尤其涉及能够抑制AhR功能的杂环化合物。WO2020/081840涉及芳烃受体拮抗剂,诸如取代的咪唑并吡啶和咪唑并吡嗪,以及通过在这些药剂的存在下培养造血干细胞或祖细胞来扩增造血干细胞的方法。WO2020/039093涉及用于使用四氢吡啶并嘧啶衍生物作为AhR调节剂的组合物和方法。

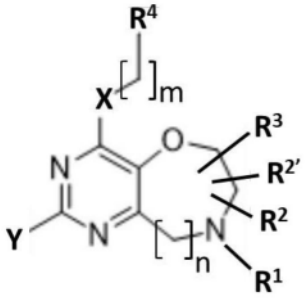
[0008] WO2018/153893涉及可以充当芳烃受体(AhR)调节剂,并且特别是充当AhR拮抗剂的6-酰胺基-1H-吲哚-2-基化合物。本发明进一步涉及化合物用于通过所述化合物结合所述芳烃受体来治疗和/或预防疾病和/或病状的用途。WO2020/021024涉及可以充当芳烃受体(AhR)调节剂,并且特别是充当AhR拮抗剂的双环化合物。本发明进一步涉及化合物用于通过所述化合物结合所述芳烃受体来治疗和/或预防疾病和/或病状的用途。WO2020/043880涉及作为ARH抑制剂的杂环化合物,其作为单独药剂或与其他活性成分组合用于预防疾病,特别是癌症或免疫功能失调的病状或与异常AHR信号传导相关联的其他病状。WO2020/018848涉及用于至少部分通过使用拮抗AhR的化合物来扩增干细胞和/或谱系定向祖细胞,诸如造血干细胞和/或谱系定向祖细胞的方法。WO2020/050409涉及具有芳烃受体拮抗剂活性并且可用于促进血小板产生的新型杂环化合物。WO 2019/236766涉及用于至少部分通过使用拮抗AhR的内酰胺化合物来扩增干细胞和/或谱系定向祖细胞的方法。WO2019/018562涉及使用杂芳基酰胺作为AhR调节剂化合物以用于治疗至少部分由AhR调节的疾病的组合物和方法。WO2018/195397涉及用于吲哚AhR抑制剂的组合物和方法。WO2018/146010涉及2-杂芳基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺的制备,所述化合物作为单独药剂或与其他活性成分组合用于治疗或预防疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病状。WO2010/059401涉及用于扩增CD34+细胞的数量以用于移植的化合物和组合物。具体地,WO 2010/059401尤其涉及能够下调AhR的活性和/或表达的杂环化合物。

[0009] WO2012/015914涉及用于调节AhR活性的组合物和方法。具体地,WO2012/015914尤其涉及调节AhR活性以用于在治疗性组合物中使用以抑制癌细胞增殖以及肿瘤细胞侵袭和转移的杂环化合物。WO2020/051207涉及AhR拮抗剂以及通过在这些药剂的存在下培养造血干细胞或祖细胞来调节AhR活性和扩增造血干细胞的方法。另外,本公开提供了通过施用这些AhR拮抗剂来治疗各种病变诸如癌症的方法。US2018/327411A1涉及可用作AhR抑制剂以治疗与AhR相关联的多种疾病、病症和病状的化合物和组合物。US2019/389857A1涉及可以充当AhR调节剂,并且特别是充当AhR拮抗剂的化合物。WO2020/039093公开了某些AhR调节剂。

[0010] 本发明所公开的化合物具有使其特别适合用作药物的一种或多种有益特性,例如高效力(例如U937和/或IL-22测定)、足够的生物利用度、低心脏毒性(例如在hERG测定中)、足够的细胞通透性(例如在Caco-2测定中)、良好的溶解度(例如动力学溶解度)、chromLogD值小于5和/或改善的代谢稳定性(例如改善的CYP3A4代谢)。效力测定例如如下所述。本发明人已经产生了许多不同的模板和结构活性关系数据,并且设计出具有本文所述的那些活性水平和特性的化合物并不容易。

发明内容

[0011] 1、一种式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐：

[0012] 

(I)

[0013] 其中：

[0014] Y是苯基或任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子的3至6元环(诸如5或6元环)，所述苯基或环被R^5和R^6取代；

[0015] R^1是H、C_{1-3}烷基、$(-CH_2)pCN$、$-COC_{1-3}$烷基、$-CO(CH_2)qNR^7R^8$、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-SO_2NR^7R^8$、$-(CH_2)qPh$、C_{3-5}环烷基、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基、携带一个或多个独立地选自OR^Y和$-NR^7R^8$的基团(诸如一个OR^Y和任选的1个$-NR^7R^8$)的C_{1-3}烷基、被1至6个卤素基团(诸如$-(CH_2)p'OCF_3$)取代的$-(CH_2)p'OC_{1-3}$烷基、其中烷基携带至少一个选自OR^Y和$-NR^7R^8$的基团(诸如一个OR^Y和任选的1个$-NR^7R^8$)的$-C_{0-3}$亚烷基$C(O)C_{0-3}$烷基、氧杂环丁烷、Z、$-C(O)(CH_2)qZ$、$-C(O)O(CH_2)qZ$、$-C(O)O(CH_2)pPh$、$-C(O)(CH_2)qZ'$、$-C(O)O(CH_2)qZ'$；

[0016] R^2是H或C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、卤素和任选地携带一个或多个独立地选自OR^Y、卤素、$-NR^7R^8$的基团、诸如OR^Y和卤素(例如F)、特别是仅一个基团的C_{1-3}烷基；

[0017] $R^{2'}$是H、C_{1-3}烷基或卤素；

[0018] R^3是H或C_{1-3}烷基；

[0019] R^4是具有至少一个选自N、O和S的杂原子、具有取代基R^9、$R^{9'}$和R^{10}的9至13元杂环(例如芳香族或部分饱和的)；

[0020] R^5是H、氧代、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{3-5}环烷基、$-OC_{1-3}$烷基(诸如$-OCH_3$)、携带1至6个卤素基团的$-(O)_{0-1}C_{1-3}$烷基(诸如CF_3或$OCHF_2$)、携带一个或多个OR^Y基团的C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-SO_2NR^7R^8$或NR^7R^8(诸如NH_2)

[0021] R^6是H、氧代、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

[0022] R^7是H或C_{1-3}烷基或$-C(O)OR^Y$，例如H或C_{1-3}烷基，诸如$-CH_3$；

[0023] R^8是H或C_{1-3}烷基，诸如$-CH_3$；

[0024] R^9是H、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基(诸如OMe)、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基(诸如CF_3)、携带一个或多个OR^Y基团的C_{1-3}烷基、$-C_{3-5}$环烷基、被1至6个卤素基团取代的$-(CH_2)qOC_{1-3}$烷基(诸如$-C_{1-3}$烷基OCF_3)、$-COC_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

[0025] $R^{9'}$是H、OH、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基(诸如OMe)、携带1至6个卤素基团的C_{1-3}烷基(诸如CF_3)、携带一个或多个OH基团的C_{1-3}烷基、$-CO(CH_2)qNR^7R^8$、$-SO_2C_{1-3}$烷基或$-SO_2NR^7R^8$；

[0026] R^{10}是H、羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基、$-C(O)C_{1-3}$烷基NR^7R^8、$-SO_2C_{1-3}$烷基或-

$SO_2NR^7R^8$；

[0027] R^{11}是H、C_{1-3}烷基(诸如-CH_3)或C_{2-6}羟烷基(诸如-CH_2CH_2OH)；

[0028] R^y是H或C_{1-4}烷基例如H或C_{1-3}烷基(诸如H、-CH_3或-CH_2CH_3)；

[0029] X是CH_2、S、-SO_2、NR^{11}或O；

[0030] Z'是具有至少一个选自N、O或S的杂原子,例如1或2个氮的5或6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地携带一个、两个或三个选自羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基的取代基；

[0031] Z是任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子(例如1或2个氮)、携带R^5和R^6的3至6元环(例如是包含至少一个选自N、O和S的杂原子的5或6元环烷基或杂环,任选地携带一个、两个或三个选自羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基(诸如不携带取代基)的取代基)；

[0032] n是0或1(诸如0)；

[0033] n'是0或1；

[0034] m是0、1、2或3

[0035] p是整数1、2或3(诸如1)；

[0036] p'是整数2或3(诸如2)；

[0037] q是0、1、2或3(诸如0或1)。

[0038] 2、根据段落1所述的式(I)的化合物,其中Y是任选地包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子、各自被R^5和R^6取代的3至6元环,例如包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子、各自被R^5和R^6取代的5至6元环。

[0039] 3、根据段落1或2所述的式(I)的化合物,其中Y是5或6元含氮环。

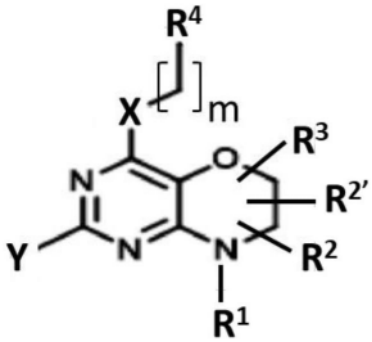
[0040] 4、根据段落3所述的式(I)的化合物,其中所述环是芳香族的。

[0041] 5、根据段落3或4所述的式(I)的化合物,其中所述环独立地选自嘧啶、吡啶、三唑和噻唑,特别是嘧啶和/或吡啶。

[0042] 6、根据段落5所述的式(I)的化合物,其中R^5位于所述Y基团上的5位。

[0043] 7、根据段落1至6中任一项所述的化合物,其中n是0。

[0044] 8、根据段落1所述的化合物,所述化合物具有式(II)：

[0045] 

(II)

[0046] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4和m是如以上针对式(I)的化合物所定义的,或其药学上可接受的盐。

[0047] 9、根据段落1至8中任一项所述的化合物,其中R^1独立地选自氢、-C_{1-3}烷基、氧杂环丁烷、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-SO_2CH_3,例如氢或-C_{1-3}烷基,特别是H。

[0048] 10、根据段落9所述的化合物,其中R^1选自甲基、乙基、丙基和异丙基,特别是异丙基。

[0049] 11、根据段落1至10中任一项所述的化合物,其中R^2独立地选自H、甲基、-CH_2OCH_3、-CH_2OH、CF_3、-$CH_2N(CH_3)_2$,诸如H或甲基。

[0050] 12、根据段落1至11中任一项所述的化合物,其中$R^{2'}$是甲基或H,诸如H。

[0051] 13、根据段落1至12中任一项所述的化合物,其中R^3是H。

[0052] 14、根据段落1至13中任一项所述的化合物,其中R^4是9或13元部分饱和或芳香族杂环(例如9至13元杂芳基),例如选自吲哚、四氢苯并吲哚、四氢咔唑和四氢吡啶并吲哚。

[0053] 15、根据段落14所述的化合物,其中R^4是9元杂环,例如杂芳香族,诸如色氨酸。

[0054] 16、根据段落15所述的化合物,其中R^4是13元杂环,例如部分饱和杂环,诸如四氢咔唑。

[0055] 17、根据段落1至16中任一项所述的化合物,其中R^5独立地选自包括以下的基团:氧代、甲基、乙基、-CF_3、-OCF_3、-OCH_3和卤素,诸如卤素,例如氟。

[0056] 18、根据段落1至17中任一项所述的化合物,其中R^6独立地选自甲基、乙基、-OCH_3和H,诸如H。

[0057] 19、根据段落1至18中任一项所述的化合物,其中R^7是H。

[0058] 20、根据段落1至19中任一项所述的化合物,其中R^8是H。

[0059] 21、根据段落1至20中任一项所述的化合物,其中R^9独立地选自H、甲基、OCF_3和-C_{3-5}环烷基,诸如H、甲基或-C_{3-5}环烷基,替代性地H、甲基或OCF_3。

[0060] 22、根据段落1至21中任一项所述的化合物,其中$R^{9'}$独立地选自H、F和甲基,诸如H或F。

[0061] 23、根据段落1至22中任一项所述的化合物,其中R^{10}独立地选自H、F和甲基,诸如H或F,特别是H。

[0062] 24、根据段落1至23中任一项所述的化合物,其中X是NR^{11}。

[0063] 25、根据段落1至24中任一项所述的化合物,其中R^{11}是H。

[0064] 26、根据段落1至25中任一项所述的化合物,其中m是2。

[0065] 27、根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中m是1。

[0066] 28、根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中n是1。

[0067] 29、根据段落1至28中任一项所述的化合物,所述化合物独立地选自:

[0068] 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(4-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基-[2-(2-

甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基]氨基]乙醇;2-(2-乙基-4-甲基-噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-2-噻唑-2-基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-6-甲基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;5-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮;N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;2-[2-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪;3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(6S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(6R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;[(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔

唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;2-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-基]乙醇;7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;8-甲基磺酰基-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[4-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;(R)-3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(7R)-2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;[(7R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(1-甲基三唑-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;(7R)-2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;5-[4-[2-(1H-吲哚-

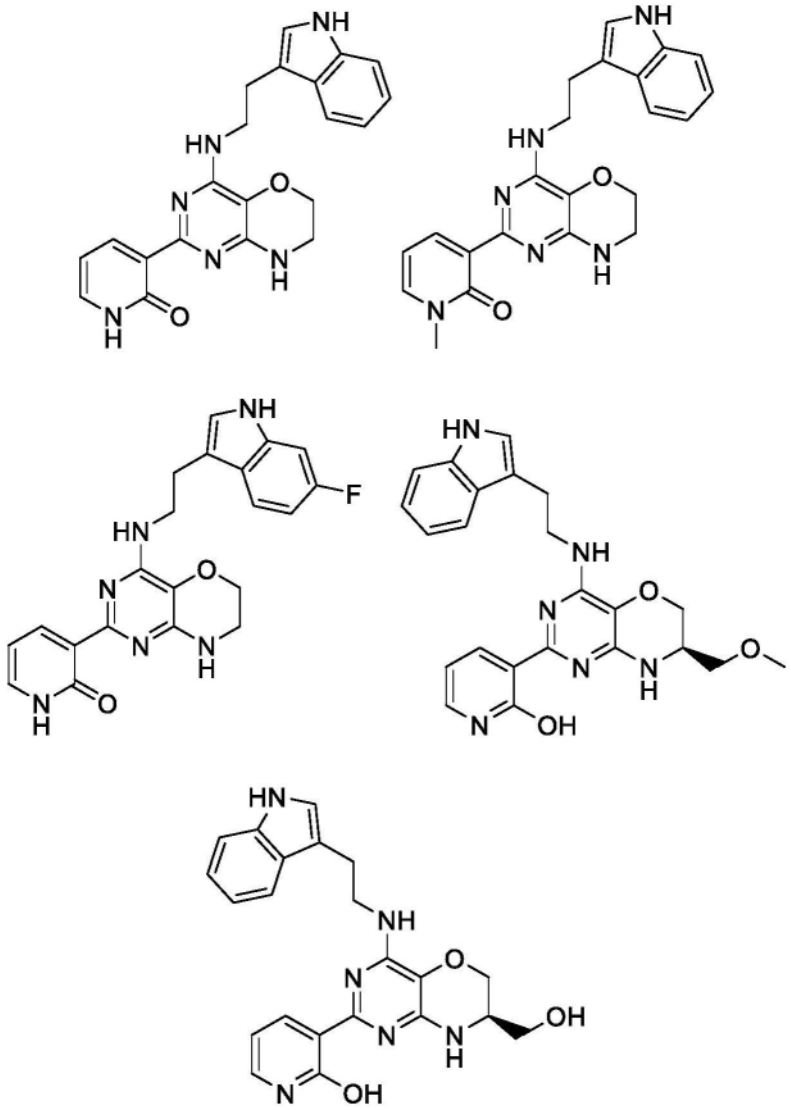
3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮;(7R)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4R)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4S)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮;(R)-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2-醇;2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇;5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮;(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2-醇;3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮;3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-甲基吡啶-2-醇;和2-(2-氨基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺,

[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] 28、根据段落1至27中任一项所述的化合物,其中所述化合物是3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐。

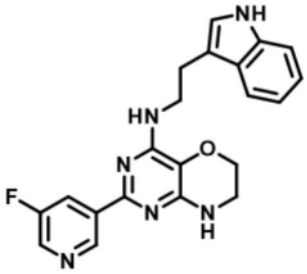
[0071] 29、根据段落1至26中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自本文所公开的新颖结构或其药学上可接受的盐。

[0072] 30、根据段落1至29中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0073] 

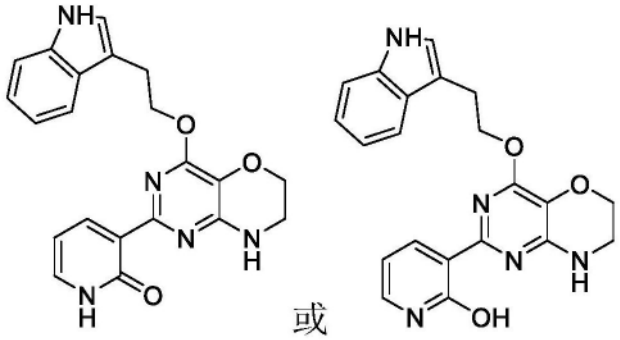
[0074] 或其药学上可接受的盐。

[0075] 31、根据段落1至29中任一项所述的化合物,其中所述化合物是:

[0076] 

[0077] 或其药学上可接受的盐。

[0078] 32、根据段落1至29中任一项所述的化合物,其中所述化合物是:

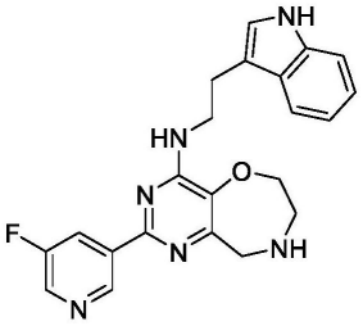
[0079] 

[0080] 或其药学上可接受的盐。

[0081] 33、根据段落1至26中任一项所述的化合物,其中m是1。

[0082] 34、根据段落1至26中任一项所述的化合物,其中n是1。

[0083] 35、根据段落34所述的化合物,其中所述化合物是:

[0084] 

[0085] 或其药学上可接受的盐。

[0086] 36、一种药物组合物,所述药物组合物包含根据段落1至35中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0087] 37、根据段落1至35中任一项所述的化合物或根据段落36所述的组合物,所述化合物或所述组合物在治疗中、特别是在癌症的治疗中使用。

[0088] 38、根据段落1至35中任一项所述的化合物或根据段落36所述的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0089] 39、一种治疗方法,所述治疗方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据段落1至35中任一项所述的化合物或根据段落36所述的组合物,例如用于治疗癌症。

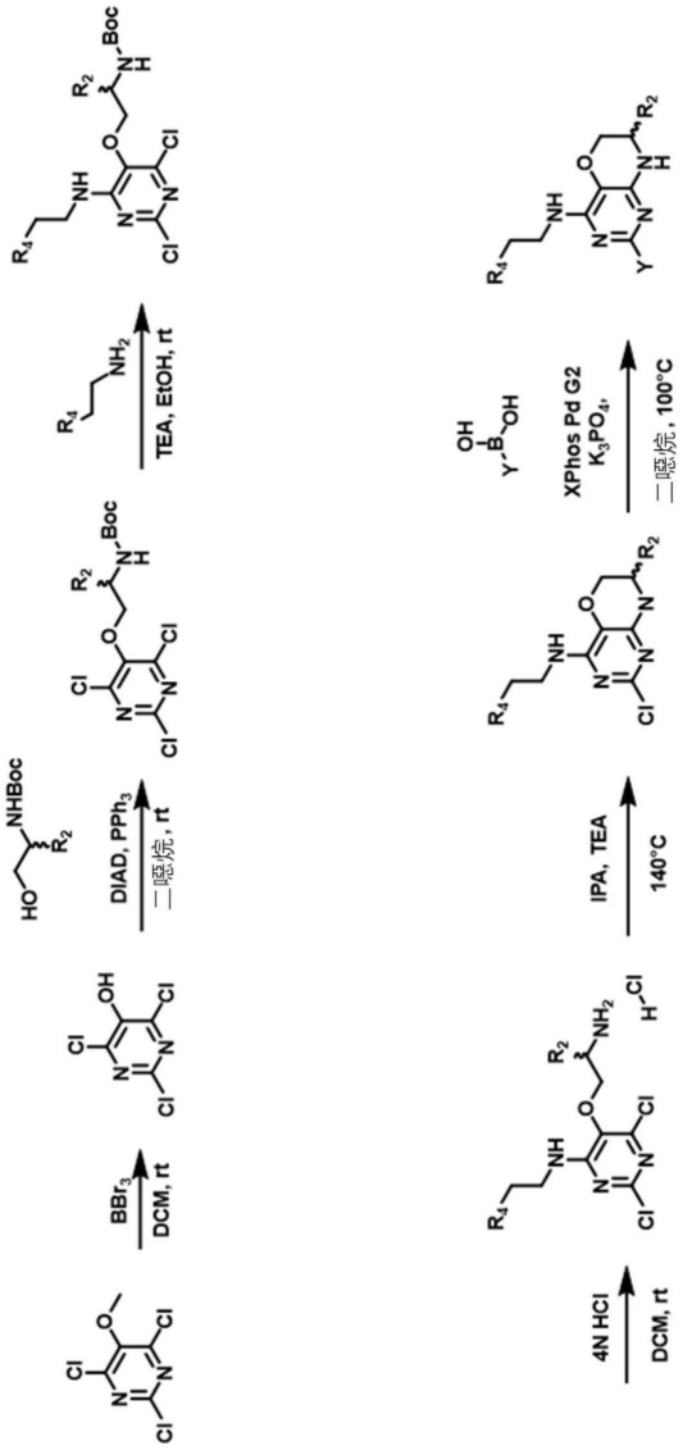
[0090] 40、根据段落37所述的用于使用的化合物或组合物或者根据段落38所述的用途,所述化合物或组合物或者用途进一步包括一种或多种检查点抑制剂,所述一种或多种检查点抑制剂例如选自包括以下的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、检查点激酶抑制剂1(CHEK1/CHK1)、检查点激酶抑制剂2(CHEK2/CHK2)、毛细血管扩张性共济失调和Rad3相关(ATR)抑制剂、毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)抑制剂、Wee1双特异性蛋白激酶(Wee1)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂和Myt1抑制剂。

[0091] 41、根据段落39所述的方法,所述方法进一步包括施用一种或多种检查点抑制剂,所述一种或多种检查点抑制剂例如选自包括以下的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、检查点激酶抑制剂1(CHEK1/CHK1)、检查点激酶抑制剂2(CHEK2/CHK2)、毛细血管扩张性共济失调和Rad3相关(ATR)抑制剂、毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)抑制剂、Wee1双特异性蛋白激酶(Wee1)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂和

Myt1抑制剂。

[0092] 42、一种组合疗法,所述组合疗法包含根据段落1至35中任一项所述的化合物或根据段落36所述的组合物,以及一种或多种检查点抑制剂,所述一种或多种检查点抑制剂例如选自包括以下的组:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、检查点激酶抑制剂1(CHEK1/CHK1)、检查点激酶抑制剂2(CHEK2/CHK2)、毛细血管扩张性共济失调和Rad3相关(ATR)抑制剂、毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)抑制剂、Wee1双特异性蛋白激酶(Wee1)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂和Myt1抑制剂。

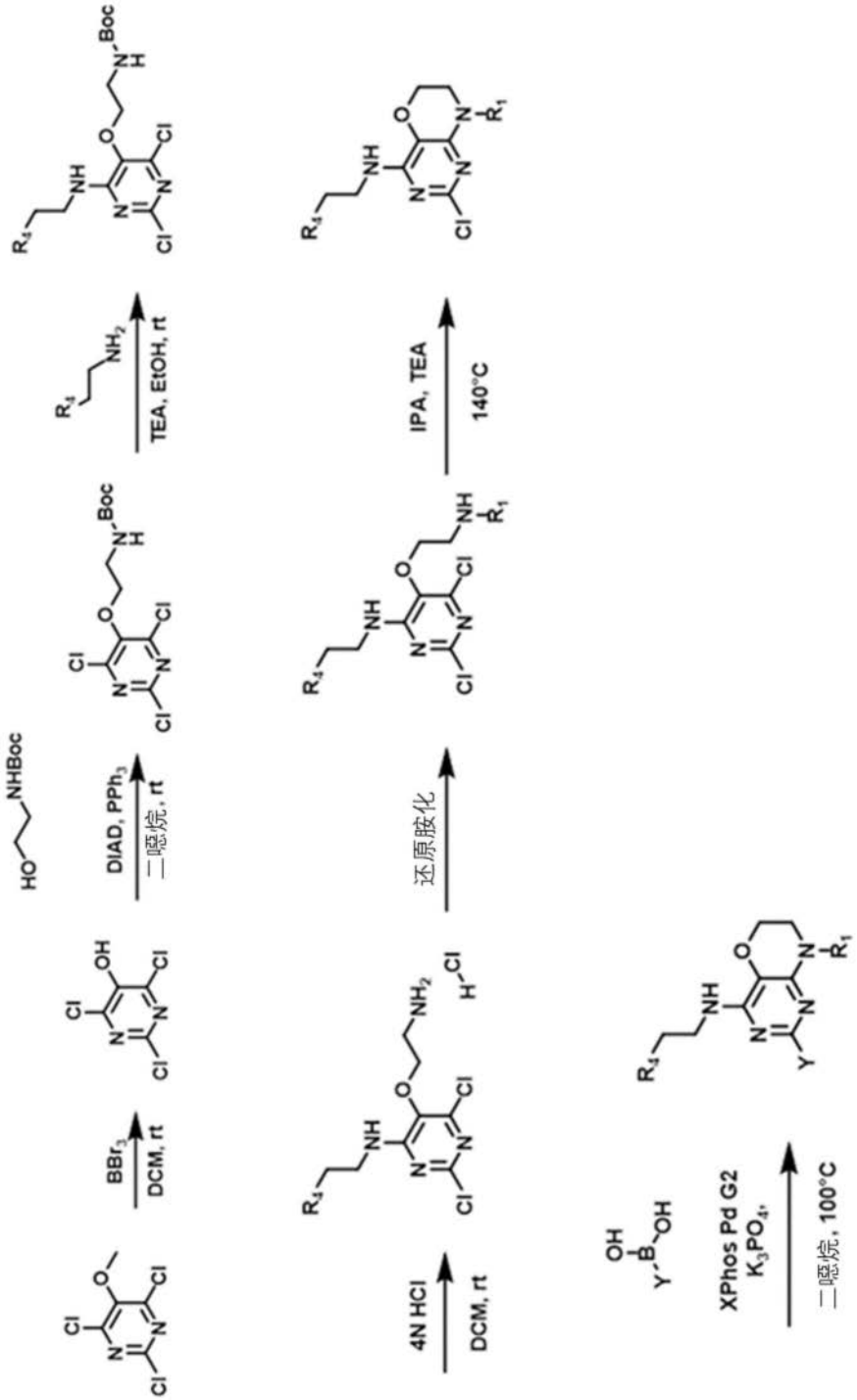
[0093] 43、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0094] 

[0095] 其中R_2、R_4和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0096] 44、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

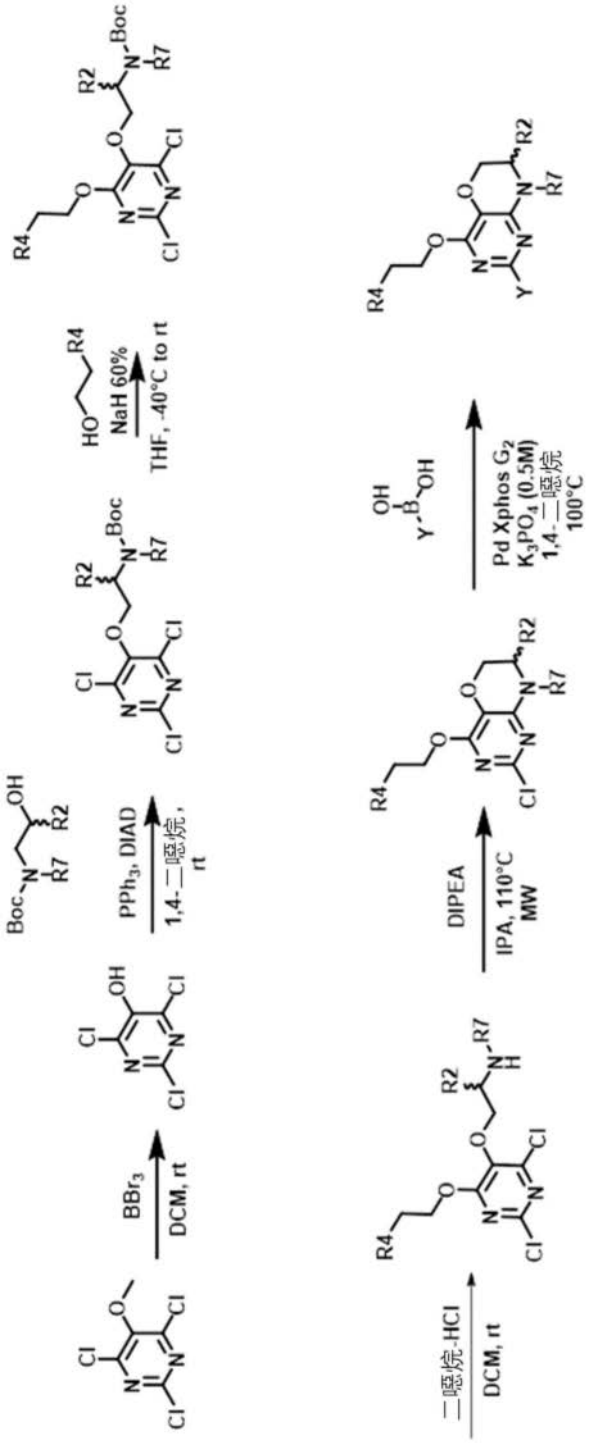
[0097]



[0098] 其中R_4、R_1和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

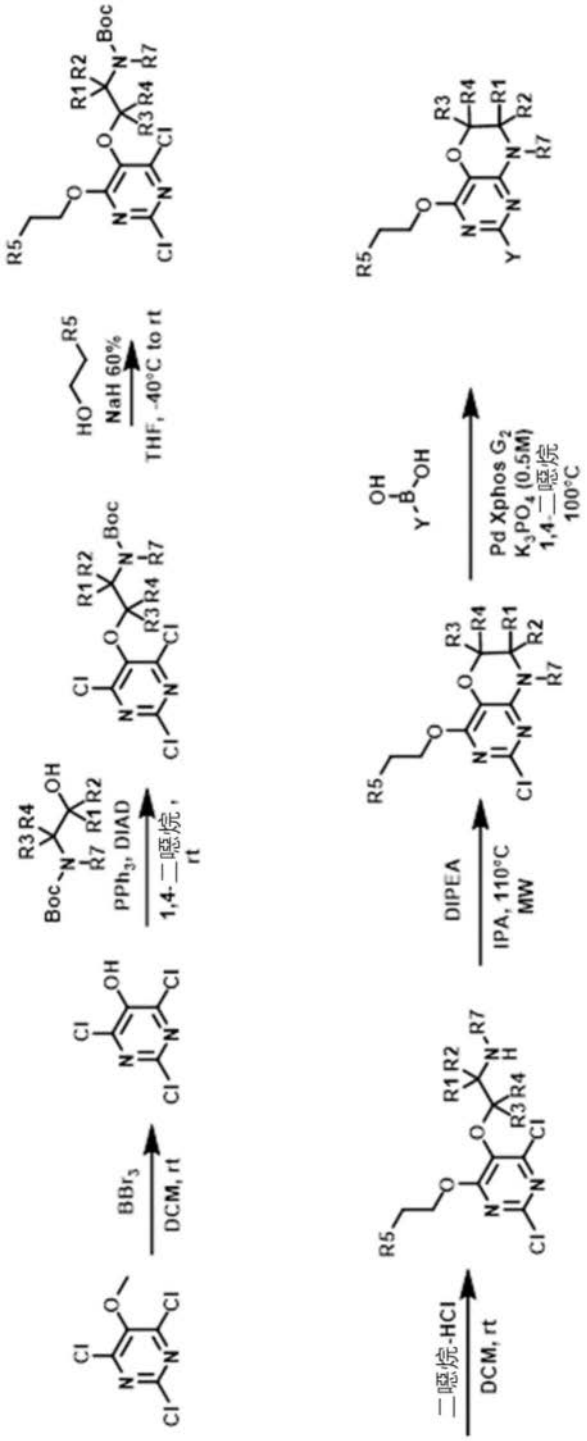
[0099] 45、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0100]



[0101] 其中R2、R4、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

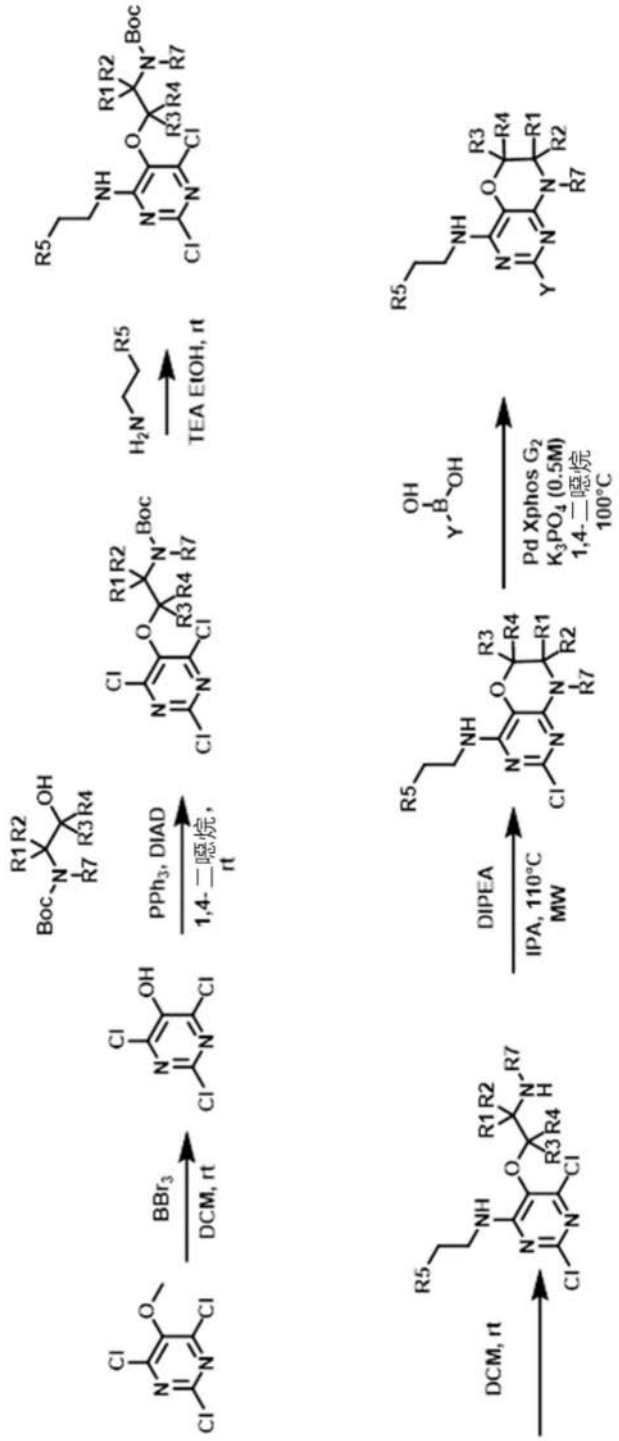
[0102] 46、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0103] 

[0104] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

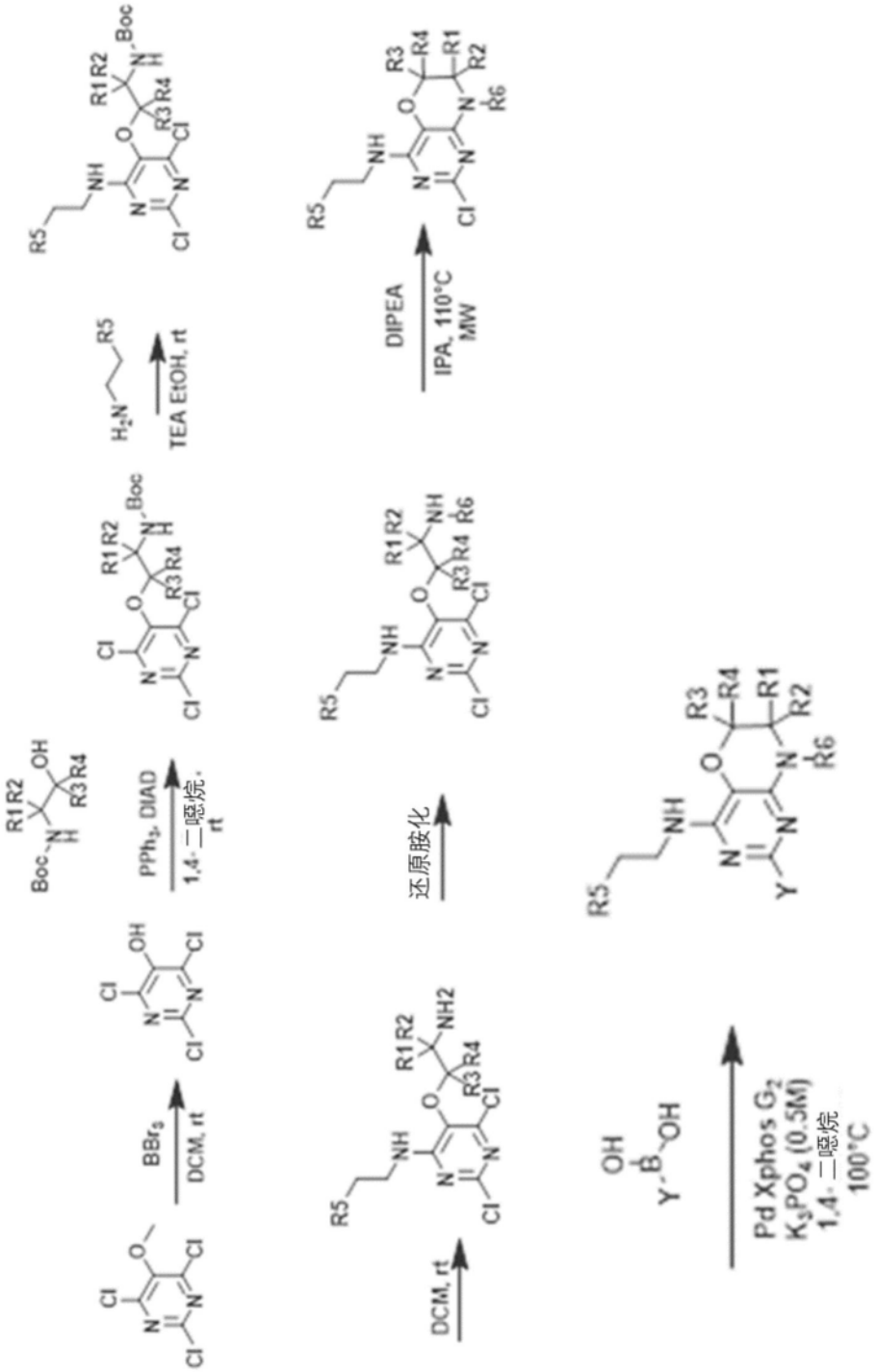
[0105] 47、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0106]



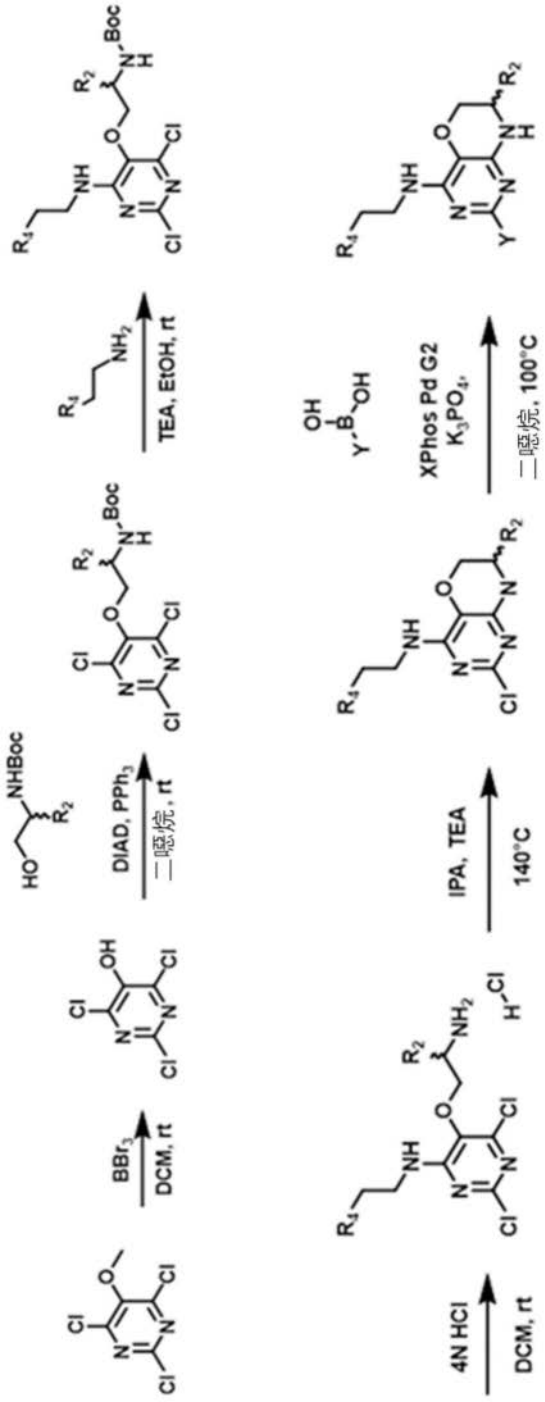
[0107] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0108] 48、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0109] 

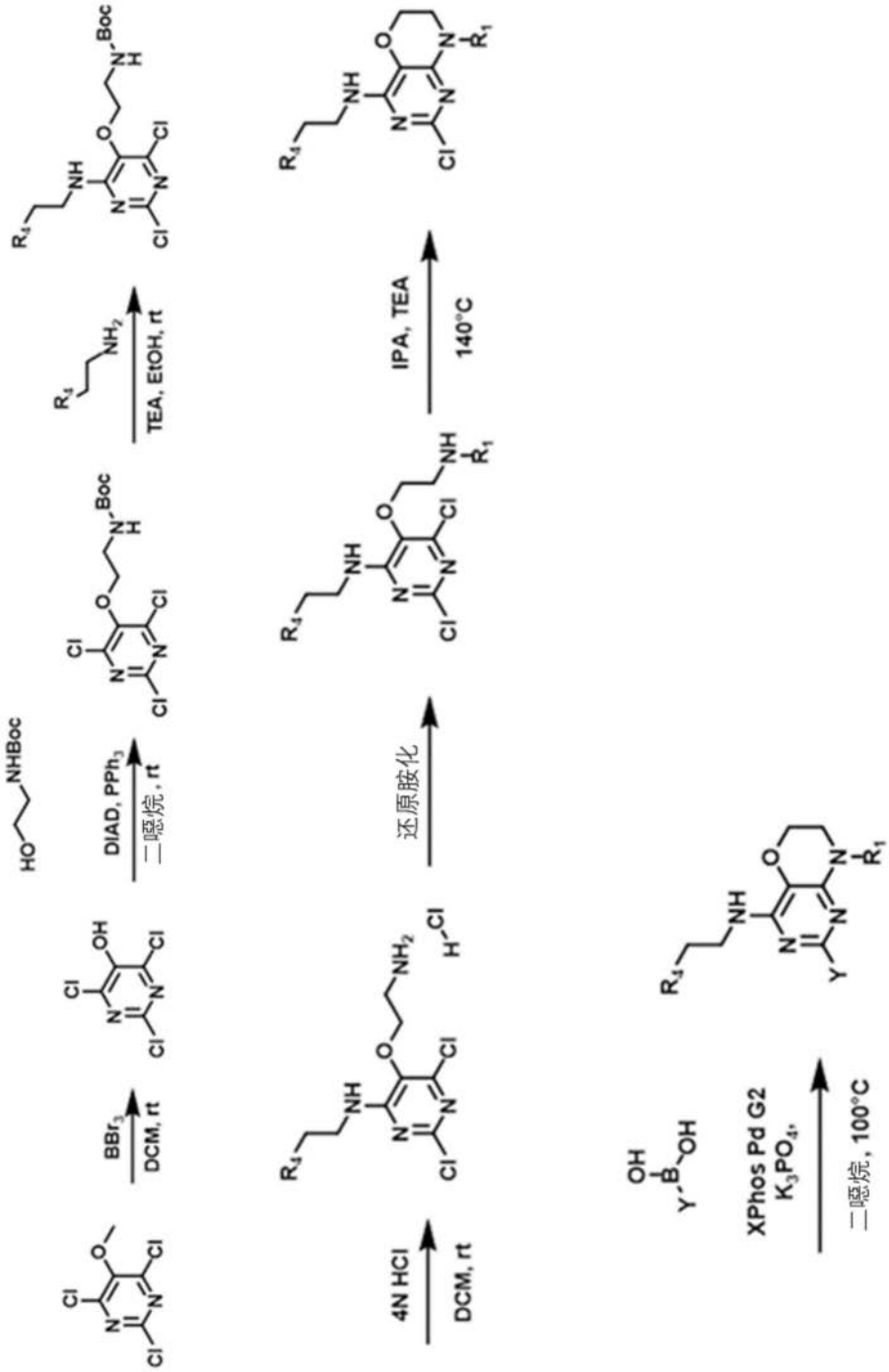
[0110] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R6和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0111] 49、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0112] 

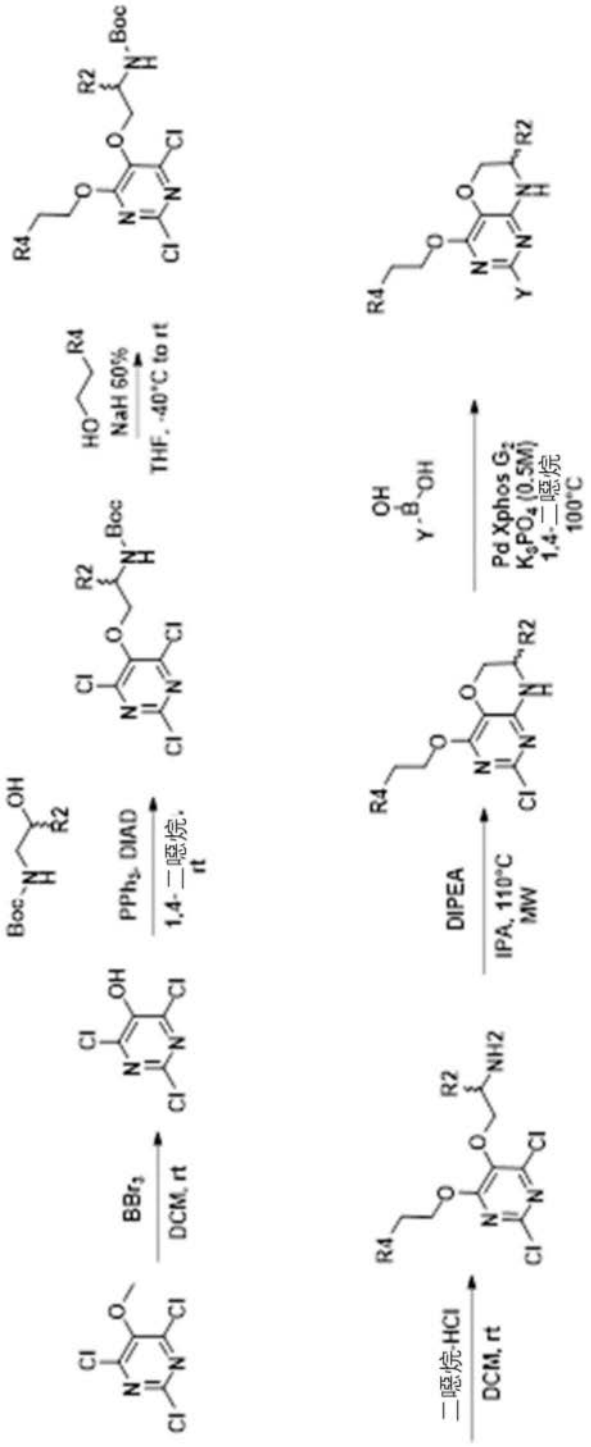
[0113] 其中R_2、R_4和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0114] 50、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0115] 

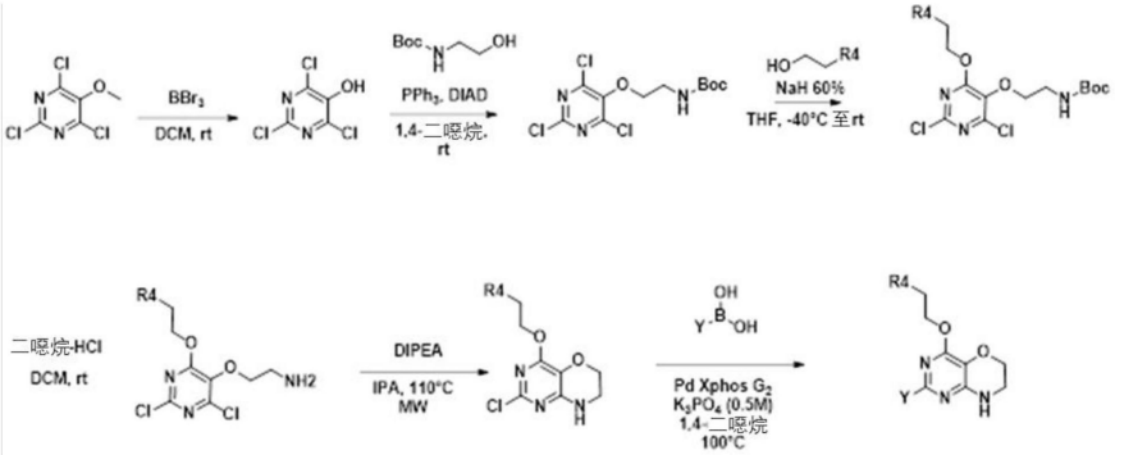
[0116] 其中R_1、R_4和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0117] 51、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0118] 

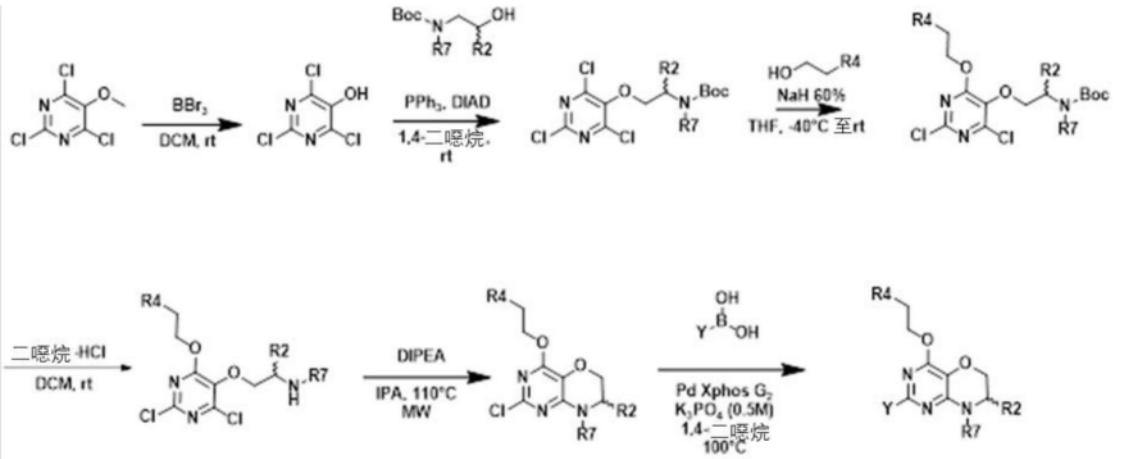
[0119] 其中R_2、R_4和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0120] 52、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0121] 

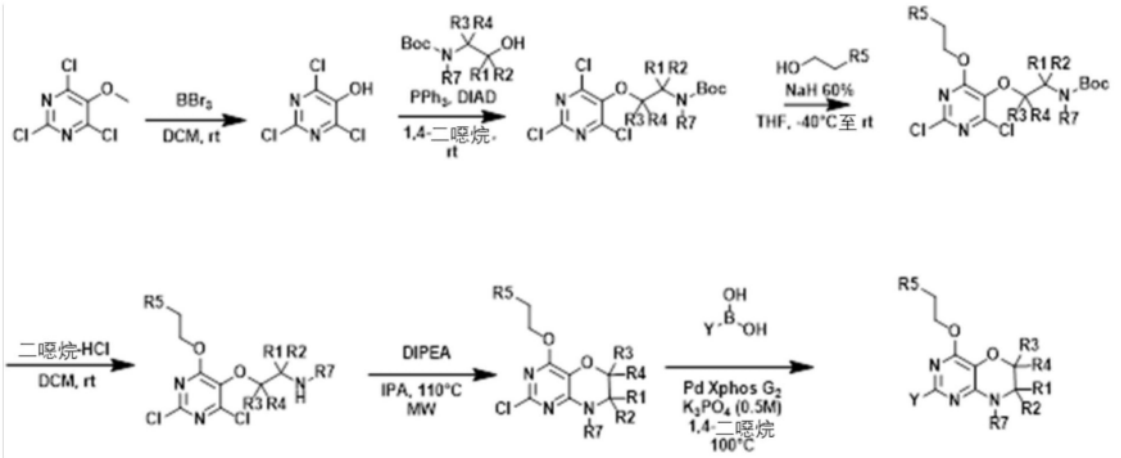
[0122] 其中R4和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0123] 53、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0124] 

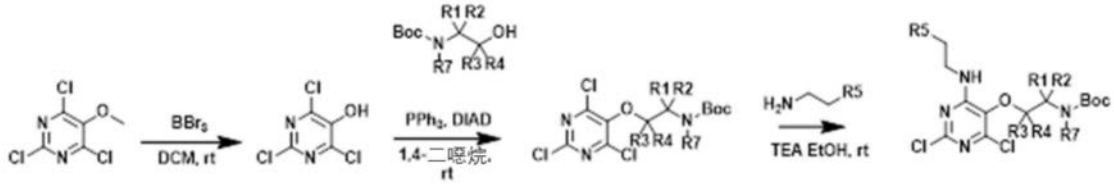
[0125] 其中R2、R4、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0126] 54、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

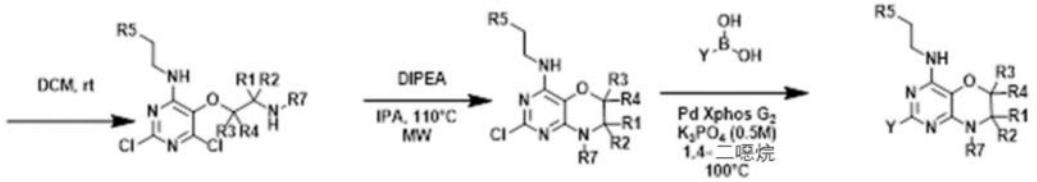
[0127] 

[0128] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0129] 55、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:



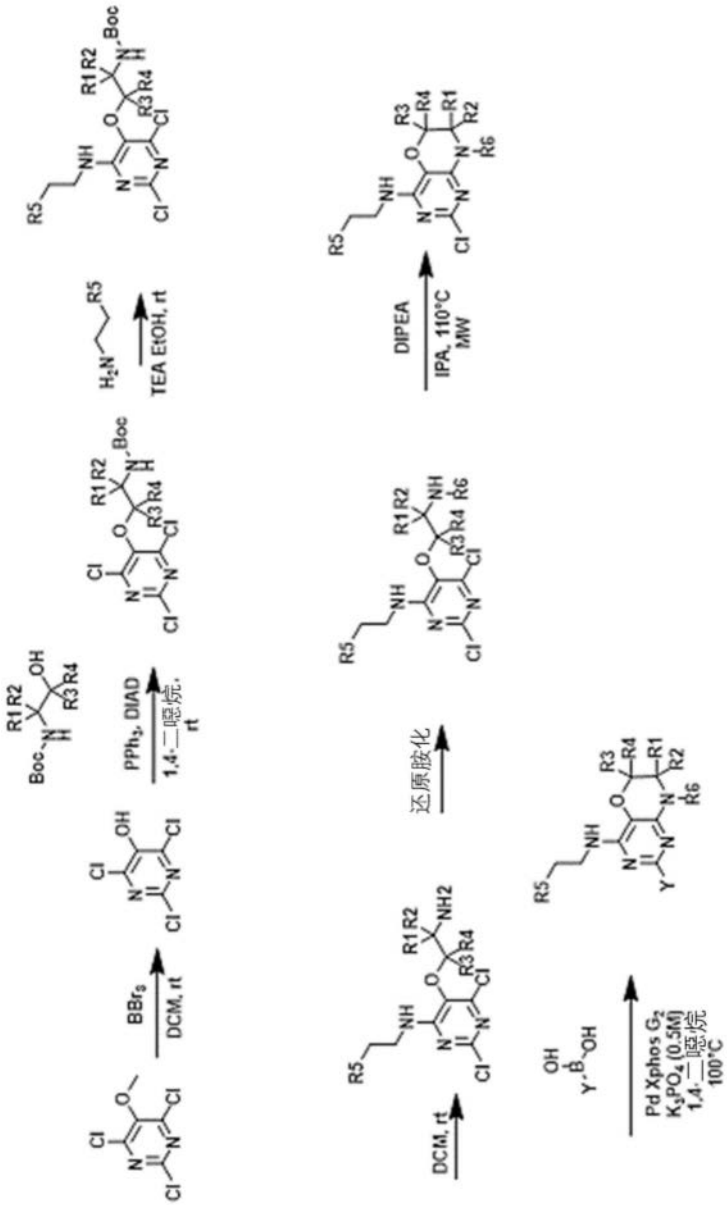
[0130]



[0131] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R7和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0132] 56、一种制备根据段落1至35中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0133]



[0134] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R6和Y是如在段落1中所定义的,并且B是硼。

[0135] 在一个实施方式中,R^1是C(O)OR^Y。在一个实施方式中,R^Y是H。

[0136] 在一个实施方式中,R^Y是C_{1-3}烷基,诸如CH_3。在一个实施方式中,R^2不是H。在一个实施方式中,$R^{2'}$不是H。在一个实施方式中,R^3不是H。在一个实施方式中,R^2和$R^{2'}$不是H。在一个实施方式中,R^2和R^3不是H。在一个实施方式中,$R^{2'}$和R^3不是H。在一个实施方式中,R^2、$R^{2'}$和R^3不是H。在一个实施方式中,当m是1并且n是1或2,并且Y是吡啶时,R^5和R^6中的一者或两者不是H。在一个实施方式中,当Y是吡啶时,R^5和R^6中的一者或两者不是H。在一个实施方式中,R^4是9元杂环,例如具有N的9元杂环。在一个实施方式中,R^4是吲哚。在一个实施方式中,R^5不是H。在一个实施方式中,R^5是羟基。在一个实施方式中,R^5是氧代。在一个实施方式中,R^5是$OCHF_2$。在一个实施方式中,R^5是-OC_{1-3}烷基(诸如-OCH_3)。在一个实施方式中,R^6不是H。在一个实施方式中,R^9是H。在一个实施方式中,R^9不是H。在一个实施方式中,$R^{9'}$不是H。

[0137] 在一个实施方式中,R^{10}不是H。在一个实施方式中,R^{11}是C_{2-6}羟烷基(诸如-CH_2CH_2OH)。在一个实施方式中,X是O。在一个实施方式中,n是0。在一个实施方式中,m是1。

[0138] 在一个实施方式中,本公开的化合物在U937测定中具有10nM或更低(例如5nM或更低),诸如9、8、7、6、5、4、3、2或1nM,特别是1nM的活性。

[0139] 在一个实施方式中,本公开的化合物在IL-22测定中具有20nM或更低(例如,10nM或更低),诸如9、8、7、6、5、4、3、2nM,特别是2nM的活性。

[0140] 在一个实施方式中,本公开的化合物在Caco-2/流出测定中具有高于6.6/1.7的比率。

[0141] 有利地,这种基于核心的高效力允许对分子进行优化,以使其他特性落在候选药物目标概况内,从而平衡所有特性以确保分子是“类药物”的。

[0142] 本发明的化合物有效抑制AhR。所述化合物可用于治疗或预防其中外源性和内源性AhR配体诱导免疫应答失调的病状,例如:不受控制的细胞生长、肿瘤细胞的增殖和/或存活、免疫抑制。此失调可以在癌症、不适当的细胞免疫应答和不适当的细胞炎症应答的上下文中观察到。

[0143] 在一个实施方式中,本公开的化合物可用于治疗癌症(例如液体和/或实体瘤)和/或其转移瘤。癌症的实例包括头颈癌(诸如脑瘤和脑转移瘤)、胸癌(包括非小细胞和小细胞肺癌)、胃肠癌(包括胃、食管、结肠和结直肠)、胆道癌、胰腺癌、肝脏癌、内分泌癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、前列腺癌、骨癌和皮肤癌。

[0144] 在一个实施方式中,癌症是上皮癌。在一个实施方式中,癌症是肉瘤。在一个实施方式中,癌症是转移性的。

具体实施方式

[0145] 在一个实施方式中,Y独立地选自吡啶、嘧啶、噻唑、三唑和吡啶酮。

[0146] 在一个实施方式中,R^5独立地是氧代。

[0147] 一般来讲,用于本公开的分子中的取代基将适用于治疗性分子。反应性分子,诸如环氧化物等通常将用于中间体中。

[0148] 本文所采用的C_{1-3}烷基是指直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基或异丙基。在烷基任选地如本文所定义取代的情况下,通常将提供直链或支链亚烷基。

[0149] 如本文所采用的C_{1-x}亚烷基是指长度为1至X个碳的直链或支链烷基,所述直链或支链烷基携带末端取代基,诸如醇,例如-$CH_2CH_2CH_2$-取代基是C_3直链亚烷基。当亚烷基是支链的时,则支链可以以烷基封端以满足原子价态,例如-$CH_2CH(CH_3)$-取代基是C_3支链亚烷基。

[0150] 如所采用的C_{1-3}烷氧基是指氧原子位于链中的支链或直链烷基,例如因此氧将烷氧基连接至分子的其余部分(诸如-OCH_3)或者碳将烷氧基连接至分子的其余部分并且氧位于烷氧基链内部(诸如-CH_2OCH_3)。

[0151] 如本文所采用的卤素包括氟、氯、溴或碘。

[0152] 携带多达6个卤素基团的烷基的实例包括-CH_2F、-CH_2CL、-CHF_2、-$CHCL_2$、-CF_3、-CCL_2、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-CH_2CHCL_2、-$CHCCL_3$。

[0153] C(O)表示羰基。

[0154] C_{3-5}环烷基包括环丙基、环丁基和环戊基。

[0155] 任选地包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的3至6元环是指含有3或6个原子的饱和、部分饱和或芳香族环,例如如下所定义。

[0156] 在一个实施方式中,3至6元环不含有杂原子。在一个实施方式中,3至6元环包含1、2或3个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0157] 在一个实施方式中,环是饱和的。饱和环的实例包括环丙烷、环丁烯、环戊烷、环己烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、氧硫杂环戊烷(oxathiolane)、1,3-二氧杂环戊环、吡唑烷、吡咯烷、硫杂环戊烷(thiolane)、咪唑啉、哌啶、四氢吡喃、二氧六环、吗啉、噻烷(thiane)、二噻烷、哌嗪和硫代吗啉。

[0158] 在一个实施方式中,提供了如任选地包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5或6元环,是指含有5或6个原子的饱和、部分饱和或芳香族环,包括其中所有原子是碳或其中存在1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子,例如包括:环戊二烯、苯基、噻吩、呋喃、吡咯啉、吡咯、吡唑啉、吡唑、咪唑啉、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、噻二唑、三唑、四唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、噻嗪、噁嗪、噻喃、2H吡喃、4H吡喃、二噁英(dioxine)、2H噻喃、4H噻喃、4H-1,2-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、6H-1,2-噻嗪。

[0159] 在一个实施方式中,提供了包含1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5或6元环,是指含有5或6个原子的饱和、部分饱和或芳香族环,其中存在1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子,例如如以上所定义的,诸如噻吩、呋喃、吡咯啉、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、噻嗪、噁嗪、吡咯啉、4-H吡喃、噻喃。

[0160] 在一个实施方式中,环是饱和的。

[0161] 在一个实施方式中,环是饱和碳环。在一个实施方式中,环是饱和杂环。在一个实施方式中,环是部分饱和的或芳香族的。在一个实施方式中,环是部分饱和或芳香族碳环。在一个实施方式中,环是部分饱和或芳香族杂环。在一个实施方式中,环是5元的。在一个实施方式中,环是6元的。在一个实施方式中,5或6元环是不饱和的或芳香族的。在一个实施方式中,5或6元环选自环戊二烯、苯基、吡啶和吡嗪,诸如苯基和吡啶。在一个实施方式中,Z'是具有至少一个选自N、O或S的杂原子,例如1或2个氮的5或6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地携带一个或两个选自羟基、卤素(诸如F、Cl)、CN、C_{1-3}烷基的取代基。

[0162] 如本文所采用的5或6元杂芳基是含有5或6个原子的环,其中至少一个原子是例如选自氮、氧或硫的杂原子,诸如吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、噁唑、异噻唑、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、噻喃、噁嗪和噻嗪,诸如吡咯、吡唑和吡啶以及嘧啶。

[0163] 除非上下文另外指出,否则如本文所采用的5至6元杂环通常是指含有5或6个原子的非芳香族环,其中至少一个原子是杂原子(例如,1、2、3或4个独立地选自O、N和S的杂原子),例如吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、氧硫杂环戊烷、四氢呋喃、吗啉、哌啶、哌嗪、四氢吡喃、噻烷、二噻烷、硫代吗啉等。

[0164] 如本文所采用的9至13元杂环是指含有9至13个原子,例如含有1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的双环或三环体系,其是饱和的、部分饱和的或芳香族的。

[0165] 如本文所采用的9至13元杂芳基是指含有9至13个原子的双环或三环体系,其中至少一个环是芳香族的并且至少一个环含有杂原子,例如含有1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子,诸如吲哚啉、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、吲唑、苯并咪唑、氮杂吲哚、吡唑并嘧啶、嘌呤、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异噁唑、苯并异噻唑、苯并噁唑、苯并噻二唑、腺嘌呤、鸟嘌呤、四氢喹啉、二氢异喹啉、喹啉、异喹啉、喹嗪、喹喔啉、酞嗪、噌啉、萘啶、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡啶并吡嗪、蝶啶、色烯、异色烯、色烯酮、苯并噁嗪、喹啉酮、异喹啉酮、二苯并呋喃、咔唑、吖啶、吩噻嗪、2,3,4,9-四氢-1H-咔唑。

[0166] 在一个实施方式中,R^4是9或10元杂芳基。

[0167] 如本文所采用的9至10元杂芳基是指含有9或10个原子的双环体系,其中至少一个环是芳香族的并且至少一个环含有杂原子,例如含有1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子,诸如吲哚啉、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、吲唑、苯并咪唑、氮杂吲哚、吡唑并嘧啶、嘌呤、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异噁唑、苯并异噻唑、苯并噁唑、苯并噻二唑、腺嘌呤、鸟嘌呤、四氢喹啉、二氢异喹啉、喹啉、异喹啉、喹嗪、喹喔啉、酞嗪、噌啉、萘啶、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡啶并吡嗪、蝶啶、色烯、异色烯、色烯酮、苯并噁嗪、喹啉酮和异喹啉酮。

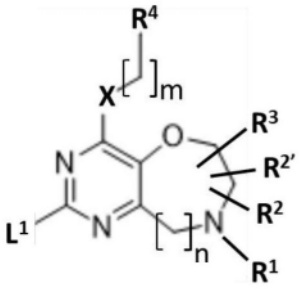
[0168] 在一个实施方式中,9或10元杂芳基选自吲哚基和苯并咪唑基,诸如吲哚-3-基或苯并咪唑-2-基。

[0169] 如本文所采用的Ph是指苯基。

[0170] 在一个实施方式中,R^1是氧杂环丁烷基。在一个实施方式中,n’是0。在一个实施方式中,n’是1。

[0171] 本公开的化合物可以通过本文所述的方法制备。

[0172] 在一个实施方式中,提供了通过以下的反应制备式(I)的化合物:式(III)的化合物

[0173] 

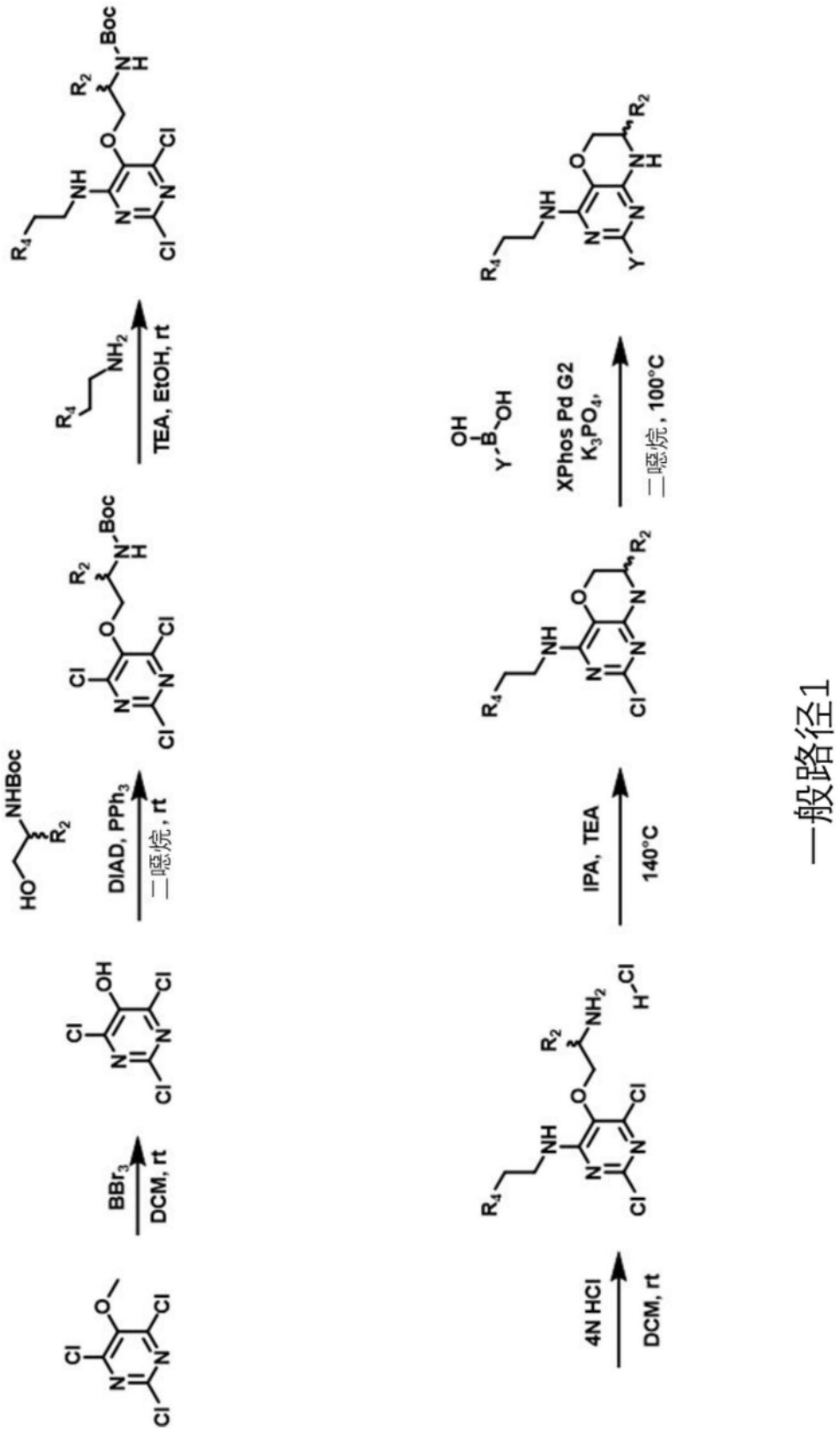
(III) 和 $Y'\text{-}R^x$

[0174] 其中R^1、R^2、$R^{2'}$、R^3、R^4、X、m和n是针对式(I)的化合物所定义的并且Y’是也在式(I)

中定义的Y的活化衍生物并且R^X是活化基团。在一个实施方式中,反应是缩合反应。

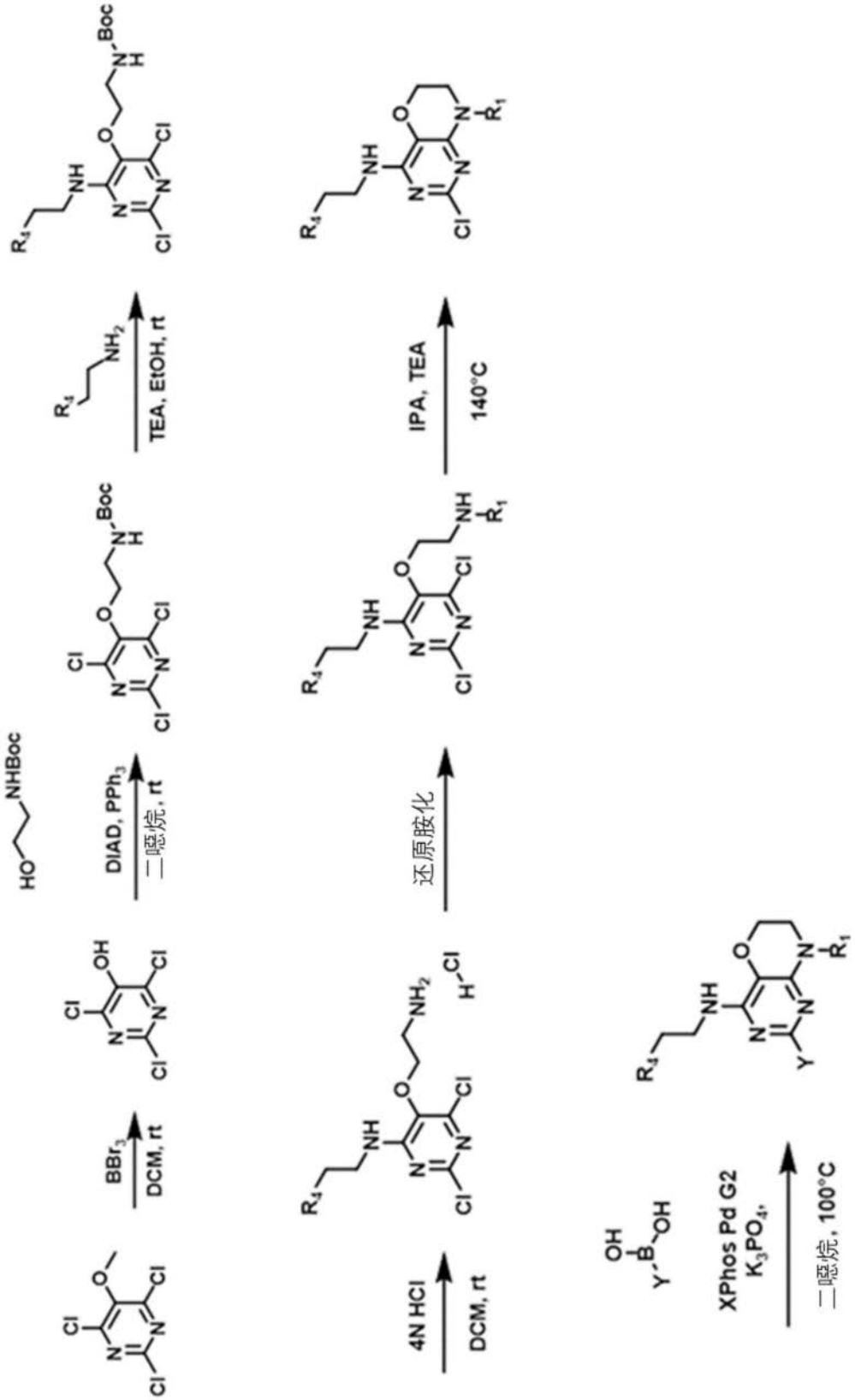
[0175] 本公开的某些化合物可以采用一般途径1至8来制备:

[0176]



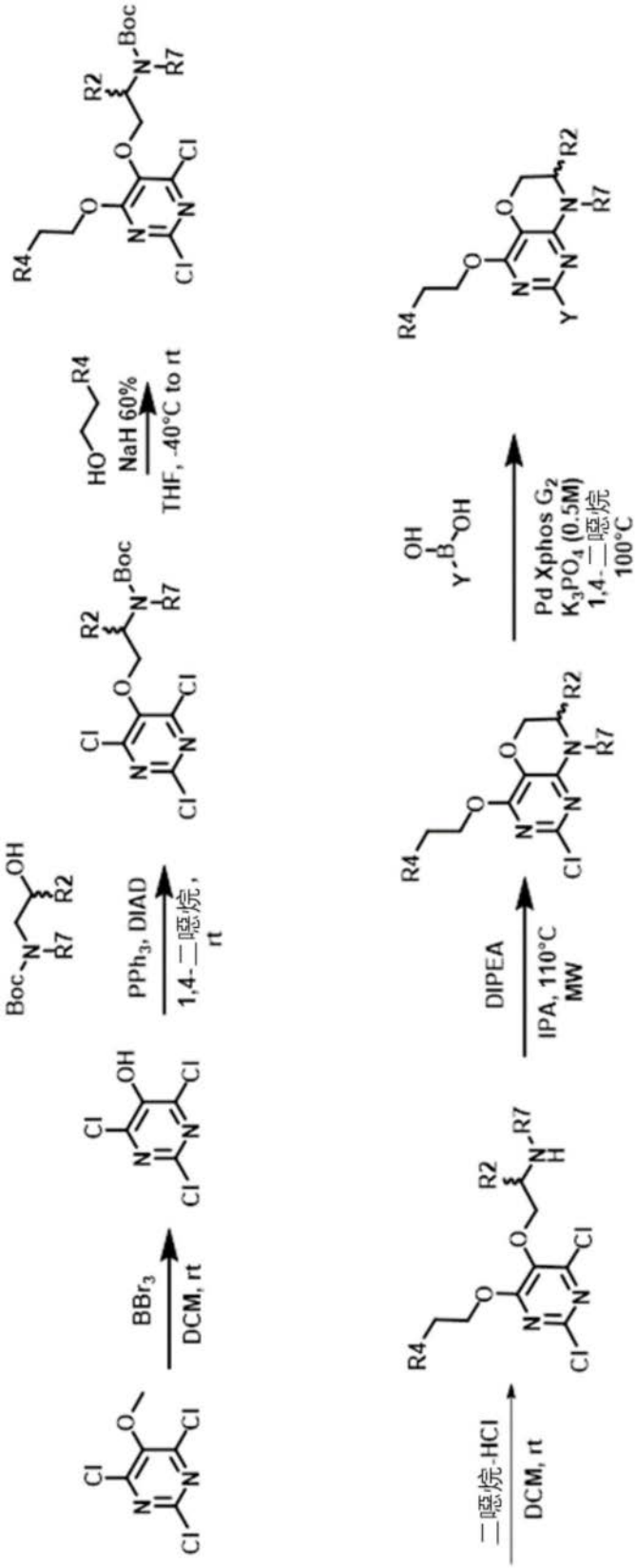
一般路径1

[0177]


Boc
NH
O
Cl
N
R_4
NH_2
TEA, EtOH, rt
R_1
IPA, TEA
140°C
NHBoc
HO
DIAD, PPh_3
二噁烷, rt
BBr_3
DCM, rt
4N HCl
DCM, rt
还原胺化
OH
B
Y
XPhos Pd G2
K_3PO_4,
二噁烷, 100°C

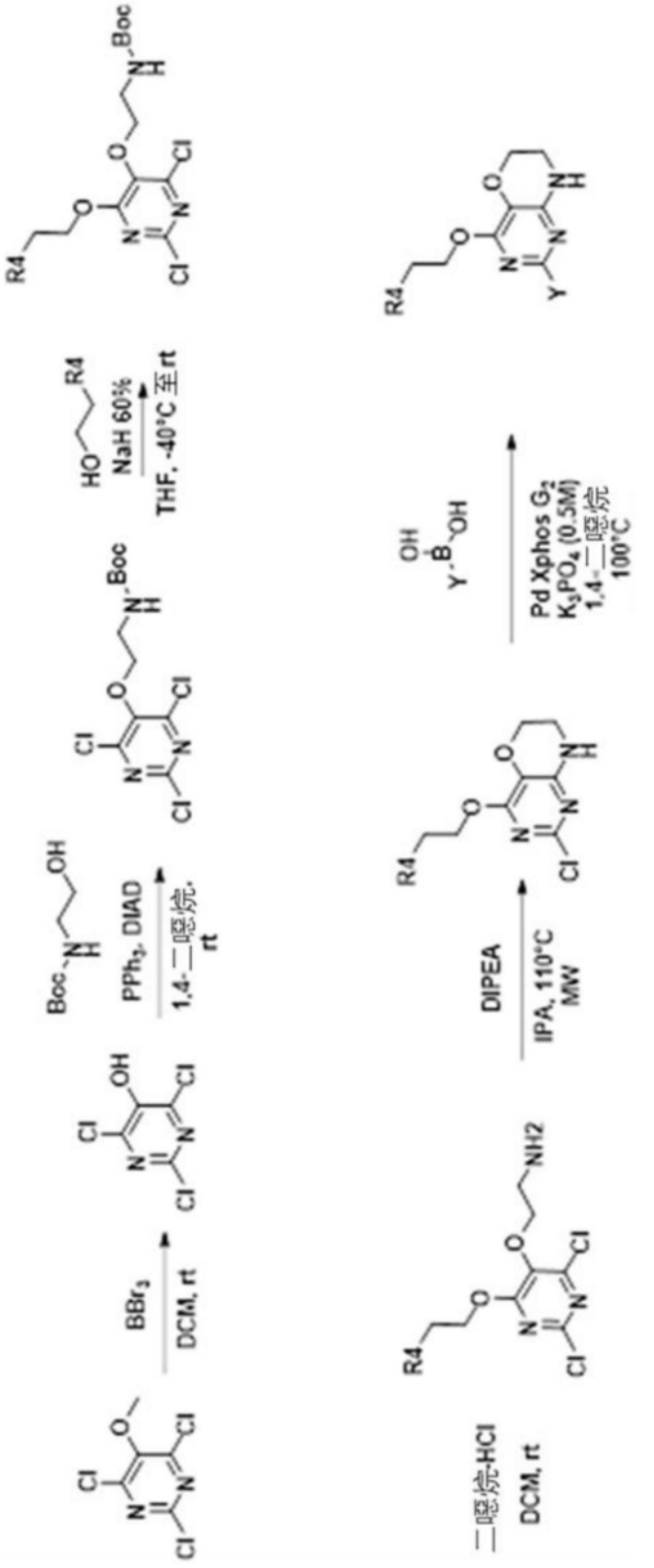
一般路径2

[0178]


二噁烷·HCl
DCM, rt
BBr3
DCM, rt
PPh3, DIAD
1,4-二噁烷, rt
NaH 60%
THF, -40°C to rt
DIPEA
IPA, 110°C MW
Pd Xphos G2
K3PO4 (0.5M)
1,4-二噁烷
100°C

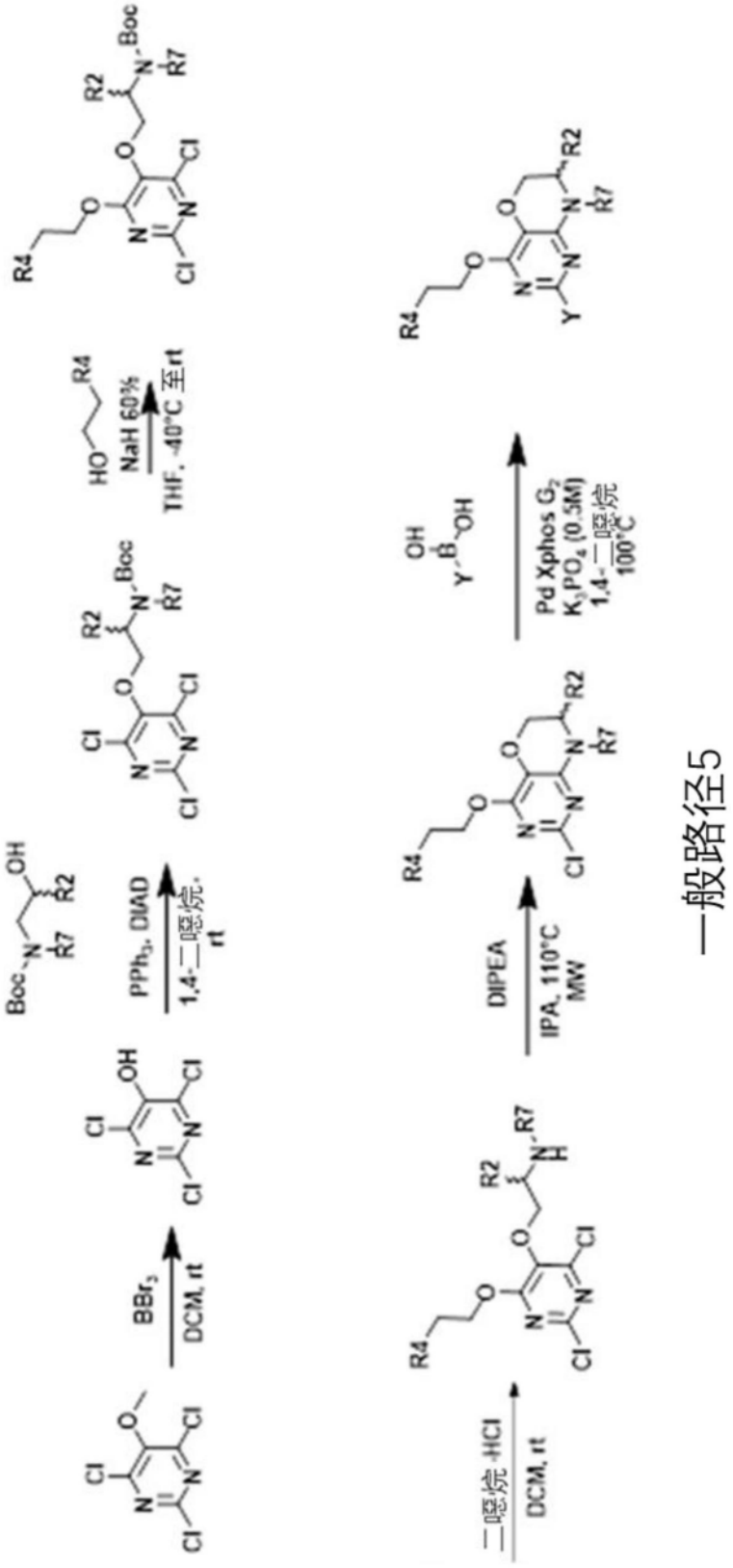
一般路径3

[0179]


Boc
N
H
O
Cl
R4
N
Y
OH
B
Pd Xphos G2
K3PO4 (0.5M)
1,4-二噁烷
100°C
HO
NaH 60%
THF, -40°C 至rt
PPh3, DIAD
1,4-二噁烷,
rt
DIPEA
IPA, 110°C
MW
BBr3
DCM, rt
NH2
二噁烷·HCl
DCM, rt

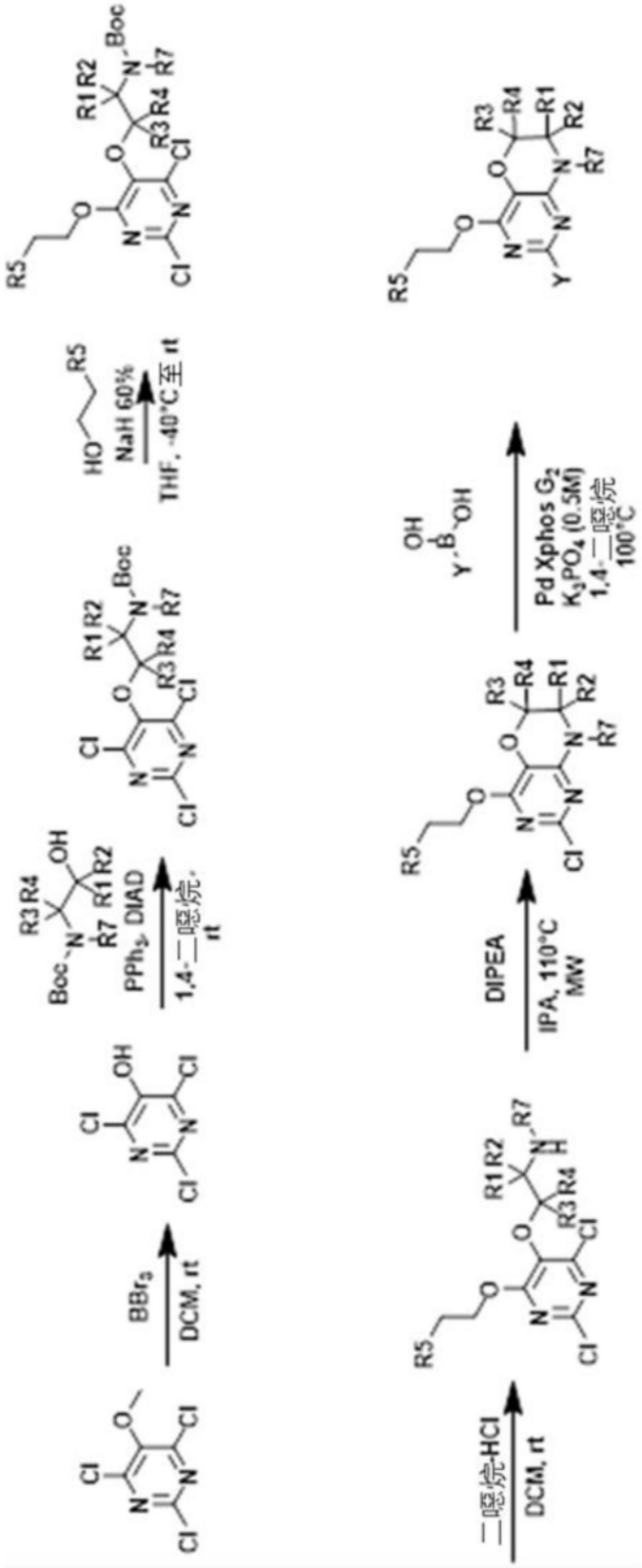
一般路径4

[0180]


BBr3
DCM, rt
PPh3, DIAD
1,4-二噁烷,
rt
NaH 60%
THF, 40°C 至rt
二噁烷·HCl
DCM, rt
DIPEA
IPA, 110°C
MW
Pd Xphos G2
K3PO4 (0.5M)
1,4-二噁烷
100°C

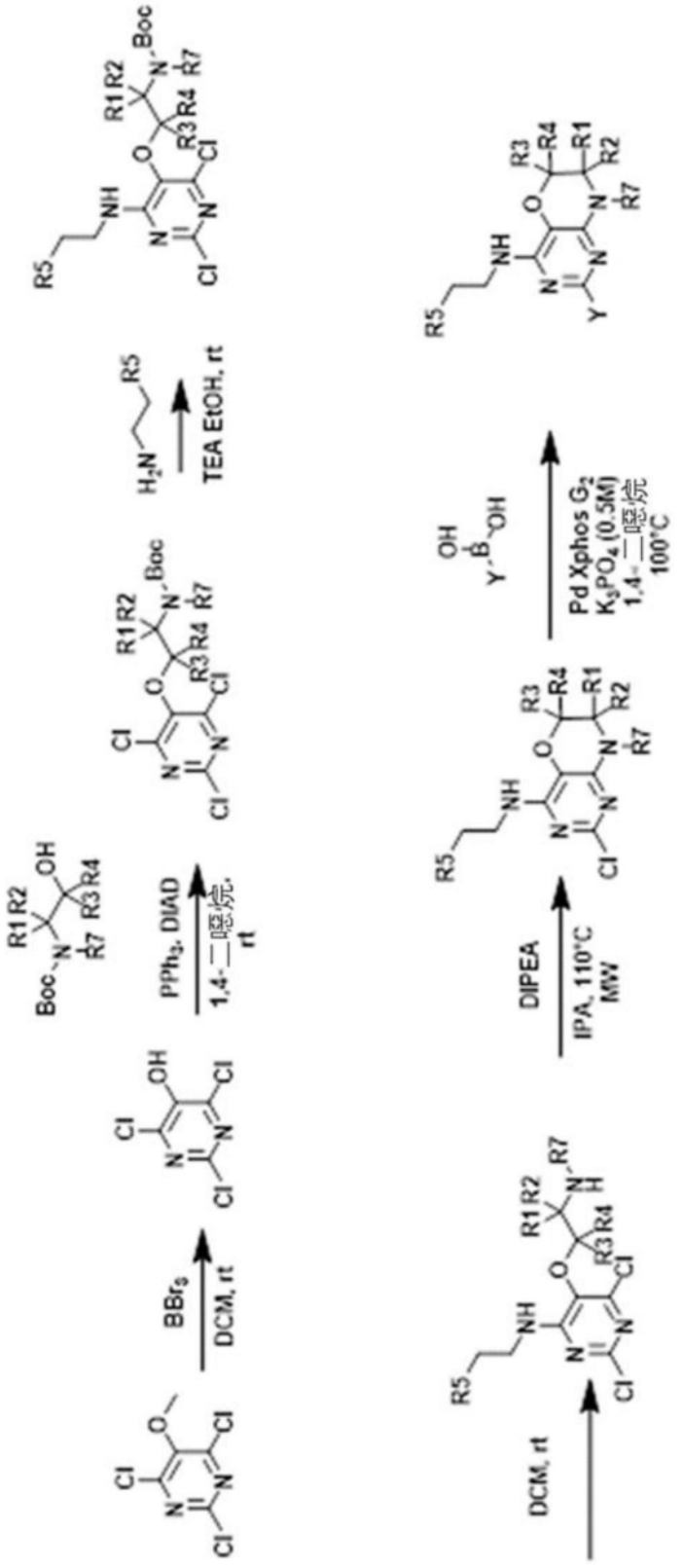
一般路径5

[0181]


二噁烷·HCl
DCM, rt
BBr3
DCM, rt
PPh3, DIAD
1,4-二噁烷, rt
DIPEA
IPA, 110°C MW
NaH 60%
THF, -40°C至 rt
Pd Xphos G2
K3PO4 (0.5M)
1,4-二噁烷
100°C

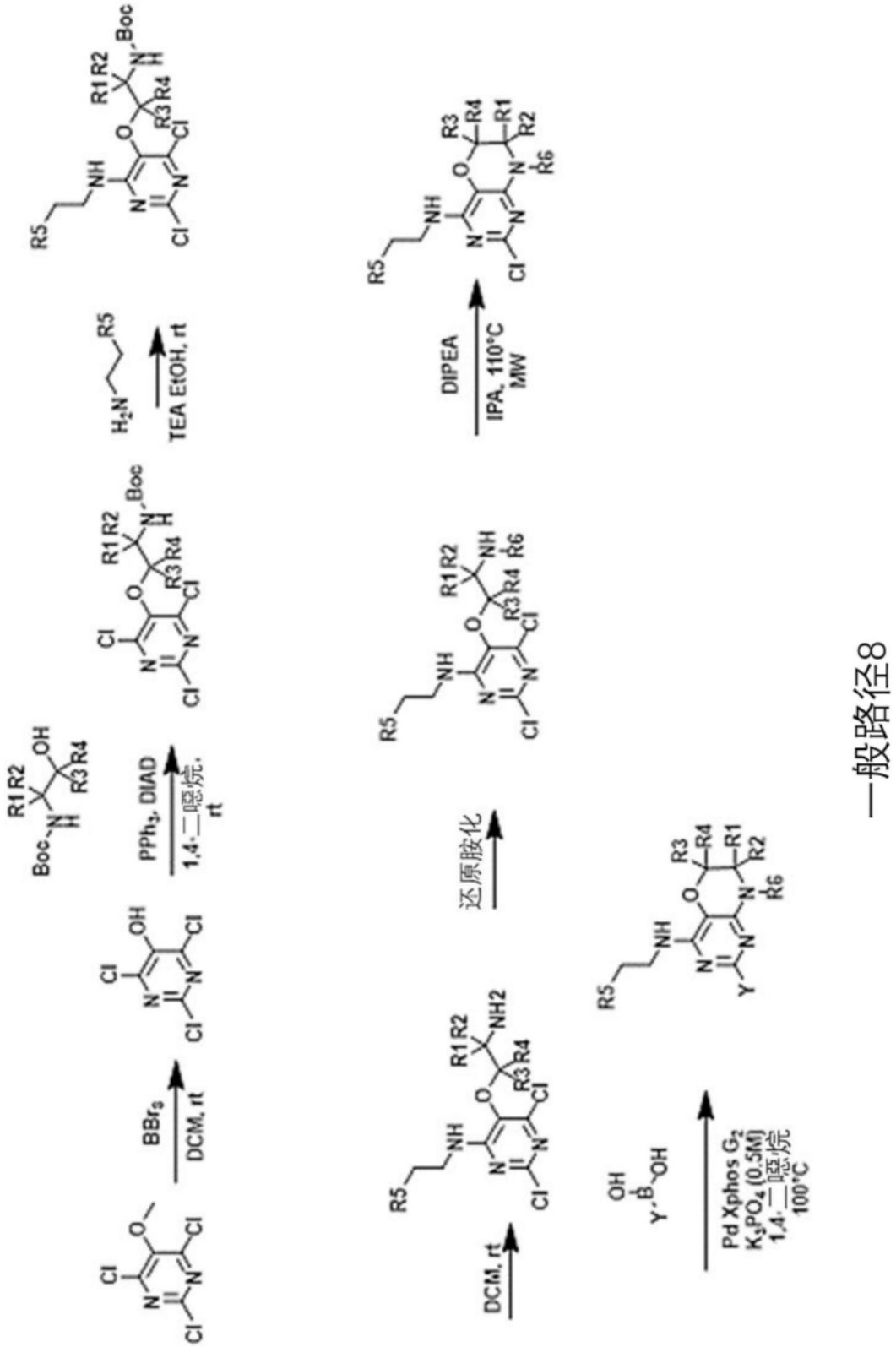
一般路径6

[0182]


BBr3
DCM, rt
PPh3, DIAD
1,4-二噁烷,
rt
TEA EtOH, rt
DCM, rt
DIPEA
IPA, 110°C
MW
Pd Xphos G2
K3PO4 (0.5M)
1,4-二噁烷
100°C

一般路径7

[0183]



[0184] 在一个实施方式中,采用一般途径1至8中的任一种。

[0185] 在一个实施方式中,采用一般途径1至4中的任一种。在一个实施方式中,采用一般途径5至8中的任一种。在一个实施方式中,采用一般途径1、2或5至8中的任一种。在一个实施方式中,采用一般途径1。在一个实施方式中,采用一般途径2。在一个实施方式中,采用一般途径3。在一个实施方式中,采用一般途径4。在一个实施方式中,采用一般途径5。在一个

实施方式中,采用一般途径6。在一个实施方式中,采用一般途径7。在一个实施方式中,采用一般途径8。

[0186] 在上述的一个或多个反应期间,可能需要保护基团来保护化学敏感性基团,以确保过程有效。因此,如果需要或必要,可以通过使用常规保护基团来保护中间体化合物。保护基团和用于去除所述保护基团的方法描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”,Theodora W.Greene和Peter G.M.Wuts,由John Wiley&Sons Inc出版;第4修订版,2006,ISBN-10:0471697540中。

[0187] 本公开的化合物的盐的实例包括所有药学上可接受的盐,诸如但不限于强矿物酸的酸加成盐诸如HCl和HBr盐,以及强有机酸的加成盐,诸如甲磺酸盐。

[0188] 本公开扩展到本文所公开的化合物的溶剂化物。溶剂化物的实例包括水合物。

[0189] 新型中间体也是本发明的方面。

[0190] 本公开的另外的方面是制备本文所公开的化合物的方法。

[0191] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含根据本公开的化合物和赋形剂、稀释剂或载体。药学上可接受的载剂的深入讨论可在Remington’s Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company,N.J.1991)中得到。

[0192] 本公开的药物组合物可以通过任何数量的途径施用,所述途径包括但不限于口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、脑室内、透皮、经皮(例如,参见WO98/20734)、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下、阴道内或直肠途径。无针注射器(Hyposprays)也可以用于施用本发明的药物组合物。

[0193] 在一个实施方式中,治疗性组合物可以制备为呈液体溶液或混悬液形式的注射剂。也可以制备适用于在注射前溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。用于重组此类固体形式(包括冻干的固体)的合适液体可以选自水性溶液,例如盐水、右旋糖或注射用水等。在一个实施方式中,重构的液体配制品是等渗的。

[0194] 在一个实施方式中,根据本公开的药物组合物以用于口服施用的片剂或胶囊剂的形式提供。

[0195] 治疗

[0196] 本公开还扩展到治疗患者的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本公开的化合物(或包含所述化合物的药物组合物),例如用于治疗癌症。

[0197] 还提供了用于在治疗中使用,例如在治疗癌症中使用的根据本公开的化合物(或包含所述化合物的药物组合物)。

[0198] 在另外的方面,提供了用于在制备用于治疗癌症的药物中使用的本公开的化合物(或包含所述化合物的药物组合物)。

[0199] 在一个实施方式中,癌症是上皮癌,例如选自肝癌(诸如肝细胞癌)、胆道癌、乳腺(诸如无ER+乳腺癌)、前列腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、甲状腺癌、皮肤癌、肾癌和食道癌(例如胃癌)。

[0200] 在一个实施方式中,癌症选自包括以下的组:肝细胞癌、胆管癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、胰腺癌和食道癌。

[0201] 在一个实施方式中,胆管癌的位置在选自以下的位置中:肝内胆管、左肝管、右肝管、肝总管、胆囊管、胆总管、乏特氏壶腹及其组合。

[0202] 在一个实施方式中,胆管癌在肝内胆管中。在一个实施方式中,胆管癌在左肝管中。在一个实施方式中,胆管癌在右肝管中。在一个实施方式中,胆管癌在肝总管中。在一个实施方式中,胆管癌在胆囊管中。.在一个实施方式中,胆管癌在胆总管中。在一个实施方式中,胆管癌在乏特氏壶腹中。在一个实施方式中,上皮癌是癌。

[0203] 在一个实施方式中,根据本公开的治疗是辅助疗法,例如外科手术之后。

[0204] 在一个实施方式中,根据本公开的疗法是新辅助治疗,例如用于在外科手术之前缩小肿瘤。

[0205] 在一个实施方式中,肿瘤是实体瘤。在一个实施方式中,癌症是原发性癌症、继发性癌症、转移或其组合。在一个实施方式中,根据本公开的治疗适合于治疗继发性肿瘤。在一个实施方式中,癌症是转移性癌症。在一个实施方式中,根据本公开的治疗适合于治疗原发性癌症和转移瘤。在一个实施方式中,根据本公开的治疗适合于治疗继发性癌症和转移瘤。在一个实施方式中,根据本公开的治疗适合于治疗原发性癌症、继发性癌症和转移瘤。

[0206] 在一个实施方式中,根据本公开的治疗适合于治疗淋巴结中的癌细胞。

[0207] 在一个实施方式中,肝癌是原发性肝癌。在一个实施方式中,肝癌是继发性肝癌。在一个实施方式中,肝癌是1、2、3A、3B、3C、4A或4B期。

[0208] 在一个实施方式中,胃癌是0、I、II、III或IV期。

[0209] 对于人受试者的精确的治疗有效量将取决于疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、一种或多种药物组合、反应敏感性以及对疗法的耐受性/应答。此量可以通过常规实验确定,并且在临床医生的判断内。一般来讲,治疗有效量将是0.01mg/kg至1000mg/kg,例如0.1mg/kg至500mg/kg。药物组合物可以便利地以单位剂型呈现,所述单位剂型每剂量含有预定量的本发明的活性剂。

[0210] 组合疗法

[0211] 在一个实施方式中,本公开的化合物用于例如其中另外的疗法是抗癌疗法的组合疗法。

[0212] 在一个实施方式中,抗癌疗法是化学疗法。

[0213] 除非上下文另外指出,否则化学治疗剂和化学疗法或细胞毒性剂在本文中可互换使用。

[0214] 本文所采用的化学疗法旨在是指对恶性细胞和组织“选择性”破坏的特异性抗肿瘤化学药剂或药物,例如烷化剂、抗代谢物(包括胸苷酸合酶抑制剂)、蒽环类药物、抗微管剂(包括植物生物碱)、拓扑异构酶抑制剂、parp抑制剂和其他抗肿瘤剂。在此上下文中,选择性地使用是不严格的,因为当然这些药剂中的许多均具有严重的副作用。

[0215] 从业人员可以基于正治疗的癌症的性质选择优选的剂量。

[0216] 本公开的方法中可以采用的烷基化剂的实例包括烷基化剂,所述烷基化剂选自氮芥、亚硝基脲、四嗪、氮丙啶、铂类和衍生物以及非经典烷基化剂。

[0217] 含有铂的化学治疗剂(也被称为铂类)包括例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、赛特铂、吡铂、奈达铂、三铂(triplatin)和脂铂(lipoplatin)(顺铂的脂质体形式),特别是顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0218] 顺铂的剂量范围为约20至约270mg/m^2,这取决于确切癌症。剂量通常处于约70至约100mg/m^2的范围内。

[0219] 氮芥包括二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和白消安。

[0220] 亚硝基脲包括N-亚硝基-N-甲基脲(MNU)、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)和司莫司汀(MeCCNU)、福莫司汀和链脲霉素。四嗪包括达卡巴嗪(dacarbazine)、米托唑胺(mitozolomide)和替莫唑胺(temozolomide)。

[0221] 氮丙啶包括噻替哌、丝裂霉素和地吖醌(AZQ)。

[0222] 本公开的方法中可以采用的抗代谢药的实例包括抗叶酸剂(例如,氨甲蝶呤(methotrexate)和培美曲塞(pemetrexed))、嘌呤类似物(例如硫嘌呤(thiopurine),诸如硫唑嘌呤(azathiopurine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、硫嘌呤、氟达拉滨(包括磷酸盐形式)、喷司他丁(pentostatin)和克拉屈滨(cladribine))、嘧啶类似物(例如氟嘧啶,诸如5-氟尿嘧啶及其前药,诸如卡培他滨(capecitabine)[Xeloda®])、氟尿苷、吉西他滨(gemcitabine)、阿糖胞苷、地西他滨(decitabine)、雷替曲塞(raltitrexed)(tomudex)盐酸盐、克拉屈滨和6-氮尿嘧啶。

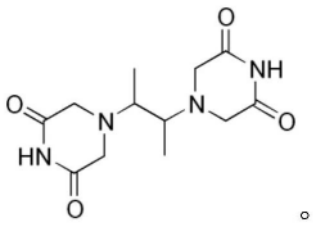
[0223] 本公开的方法中可以采用的蒽环类抗生素的实例包括柔红霉素(daunorubicin)(道诺霉素(Daunomycin))、柔红霉素(脂质体)、多柔比星(doxorubicin)(亚德里亚霉素(Adriamycin))、多柔比星(脂质体)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)(目前仅用于治疗膀胱癌)和米托蒽醌(mitoxantrone)、蒽环类抗生素类似物,特别是多柔比星。

[0224] 本公开的方法中可以采用的抗微管剂的实例包括长春花生物碱和紫杉烷。

[0225] 长春花生物碱包括完全天然的化学品,例如长春新碱和长春碱并且还包括半合成长春花生物碱,例如长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)和长春氟宁(vinflunine)

[0226] 紫杉烷包括紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇、卡巴他赛(carbazitaxel)及其衍生物。如本文所采用的紫杉烷的衍生物包括如紫杉醇(taxol)的紫杉烷的再配制品,例如在胶束配制品中,衍生物还包括其中采用合成化学来修饰作为紫杉烷的起始材料的化学衍生物。

[0227] 本公开的方法中可以采用的拓扑异构酶抑制剂包括I型拓扑异构酶抑制剂、II型拓扑异构酶抑制剂和II型拓扑异构酶毒物。I型抑制剂包括拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、吲哚替康(indotecan)和因帝米替康(indimitecan)。II型抑制剂包括染料木黄酮(genistein)和ICRF 193,其具有以下结构:

[0228] 

。

[0229] II型毒物包括安吖啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)和多柔比星以及氟喹诺酮(fluoroquinolone)。

[0230] 在一个实施方式中,所采用的化学治疗剂的组合是例如铂和5-FU或其前药,例如顺铂或奥沙利铂以及卡培他滨或吉西他滨,诸如FOLFOX。

[0231] 在一个实施方式中,化学疗法包括化学治疗剂,特别是细胞毒性化学治疗剂的组合。

[0232] 在一个实施方式中,化学疗法组合包含铂,诸如顺铂和氟尿嘧啶或卡培他滨。

[0233] 在一个实施方式中,化学疗法组合包含卡培他滨和奥沙利铂(Xelox)。

[0234] 在一个实施方式中,化学疗法是亚叶酸和5-FU的组合,任选地与奥沙利铂组合。

[0235] 在一个实施方式中,化学疗法是亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)的组合,任选地与奥沙利铂(FOLFIRINOX)组合。所述方案由以下组成:伊立替康(180mg/m^2 IV,经历90分钟)与亚叶酸(400mg/m^2[或2x 250mg/m^2]IV,经历120分钟)同时施用;之后是氟尿嘧啶(400-500mg/m^2 IV团注),然后是氟尿嘧啶(2400-3000mg/m^2静脉内输注,经历46小时)。此周期典型地每两周重复一次。以上所示的剂量可能因周期而异。

[0236] 在一个实施方式中,化学疗法组合采用微管抑制剂,例如硫酸长春新碱、埃博霉素A、N-[2-[(4-羟基苯基)氨基]-3-吡啶基]-4-甲氧基苯磺酰胺(ABT-751)、紫杉醇(taxol)衍生的化学治疗剂,例如紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白结合型紫杉醇或多西他赛或其组合。

[0237] 在一个实施方式中,化学疗法组合包含抗代谢药,诸如卡培他滨(希罗达(xeloda))、磷酸氟达拉滨、氟达拉滨(fludara)、地西他滨、雷替曲塞(tomudex)、盐酸吉西他滨和克拉屈滨。

[0238] 在一个实施方式中,抗癌疗法组合采用mTor抑制剂。mTor抑制剂的实例包括:依维莫司(everolimus)(RAD001)、WYE-354、KU-0063794、雷帕霉素(papamycin)(西罗莫司(Sirolimus))、替西罗莫司(Temsirolimus)、地磷莫司(Deforolimus)(MK-8669)、AZD8055和BEZ235(NVP-BEZ235)。

[0239] 在一个实施方式中,抗癌疗法组合采用MEK抑制剂。MEK抑制剂的实例包括:AS703026、CI-1040(PD184352)、AZD6244(塞米替尼(Selumetinib))、PD318088、PD0325901、AZD8330、PD98059、U0126-EtOH、BIX 02189或BIX 02188。

[0240] 在一个实施方式中,化学疗法组合采用AKT抑制剂。AKT抑制剂的实例包括:MK-2206和AT7867。

[0241] 在一个实施方式中,抗癌疗法采用极光激酶抑制剂。极光激酶抑制剂的实例包括:极光A抑制剂I、VX-680、AZD1152-HQPA(巴拉塞替(Barasertib)、SNS-314甲磺酸盐、PHA-680632、ZM-447439、CCT129202和橙皮苷(Hesperadin)。

[0242] 在一个实施方式中,化学疗法组合采用例如如WO2010/038086中所公开的p38抑制剂,诸如N-[4-({4-[3-(3-叔丁基-1-p-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基]萘-1-基氧基}甲基)吡啶-2-基]-2-甲氧基乙酰胺。

[0243] 在一个实施方式中,组合采用Bcl-2抑制剂。Bcl-2抑制剂的实例包括:奥巴克拉甲磺酸酯(obatoclax mesylate)、ABT-737、ABT-263(那维妥拉(navitoclax))和TW-37。

[0244] 在一个实施方式中,化学疗法组合包含更昔洛韦(ganciclovir),其可以有助于控制免疫应答和/或肿瘤血管形成。

[0245] 在一个实施方式中,抗癌疗法包括PARP抑制剂。

[0246] 在一个实施方式中,抗癌疗法包括具有对DHODH酶的活性的特异性抑制的癌症代谢抑制剂。

[0247] 在一个实施方式中,本公开的化合物以与检查点抑制剂的组合(例如以组合疗法)

采用。因此,本公开提供了组合疗法,所述组合疗法包括本公开的化合物或药物组合物和检查点抑制剂或检查点抑制剂的组合。

[0248] 在一个实施方式中,检查点抑制剂选自包括以下的组:PD-1抑制剂、PD-L1/L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、检查点激酶抑制剂1(CHEK1/CHK1)、检查点激酶抑制剂2(CHEK2/CHK2)、毛细血管扩张性共济失调和Rad3相关(ATR)抑制剂、毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)抑制剂、Wee1双特异性蛋白激酶(Wee1)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂和Myt1抑制剂。

[0249] 在一个实施方式中,检查点抑制剂选自包括以下的组:PD-1抑制剂、PD-L1/L2抑制剂、CTLA-4抑制剂;及其组合。在一个实施方式中,采用PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂的组合。在一个实施方式中,采用PD-1和CTA-4抑制剂的组合。在一个实施方式中,采用PD-L1和CTA-4抑制剂的组合。在一个实施方式中,采用PD-1、PD-L1和CTA-4抑制剂的组合。

[0250] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一个实施方式中,PD-1抑制剂选自包括以下的组:纳武单抗(nivolumab)(也称为OPDIVO®、5C4、BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538)、派姆单抗(pembrolizumab)(Merck;也称为KEYTRUDA®、兰洛利珠单抗(lambrolizumab)和MK-3475)、PDR001(Novartis;也称为斯巴达珠单抗(spartalizumab))、MEDI-0680(AstraZeneca;也称为AMP-514)、塞普利单抗(cemiplimab)(Regeneron;也称为REGN-2810)、JS001或“特瑞普利单抗(toripalimab)”(TAIZHOU JUNSHIPHARMA)、BGB-A317(“替雷利珠单抗(Tislelizumab)”;Beigene)、INCSHR1210(Jiangsu Hengrui Medicine;也称为“坎利珠单抗(camrelizumab)”、SHR-1210)、TSR-042或“多塔利单抗(dostarlimab)”(Tesaro Biopharmaceutical;也称为ANB011)、GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals;也称为WBP3055)、STI-1110(Sorrento Therapeutics)、AGEN2034或“巴替利单抗(balstilimab)”(Agenus)、MGA012或“瑞弗利单抗(retifanlimab)”(Macrogenics)、IBI308或“信迪利单抗(sinitilimab)”(Innovent)、BCD-100或“贝伐单抗(bevacizumab)”(Biocad)和JTX-4014(Jounce Therapeutics)。

[0251] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是派姆单抗。在一个实施方式中,检查点抑制剂是纳武单抗。在一个实施方式中,检查点抑制剂是塞普利单抗。在一个实施方式中,检查点抑制剂是多塔利单抗。

[0252] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方式中,PD-L1抑制剂选自包括以下的组:阿特珠单抗(atezolizumab)(Tecentriq)、阿维鲁单抗(avelumab)(Bavencio)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi)、KN035、CK-301(Checkpoint Therapeutics)、AUNP12(Aurigene)、CA-170(Aurigen/Curis)和BMS-986189(BMS)。

[0253] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方式中,检查点抑制剂是阿维鲁单抗。在一个实施方式中,检查点抑制剂是德瓦鲁单抗。

[0254] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方式中,CTLA-4抑制剂选自包括以下的组:伊匹单抗(ipilimumab)(Yervoy)、曲美木单抗(tremelimumab)

[0255] 在一个实施方式中,检查点抑制剂是对于检查点蛋白,特别是本文所公开的检查点蛋白,诸如PD-1、PD-L1或CTLA-4具有特异性的抗体或结合片段。

[0256] 在一个实施方式中,检查点激酶抑制剂独立地选自:

[0257] 3-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-氟苯基)-N-(3S)-3-哌啶基-2-噻吩甲酰胺盐酸盐;

(3R,4S)-4-[[2-(5-氟-2-羟基苯基)-6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基]氨基]-α,α-二甲基-3-吡咯烷甲醇二盐酸盐;4,4'-二乙酰基二苯基脲双(脒基脲)二甲苯磺酸盐;9-羟基-4-苯基-吡咯并[3,4-c]咔唑-1,3(2H,6H)-二酮;(R)-α-氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1H-吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮杂䓬-8-基]-环己烷乙酰胺;9,10,11,12-四氢-9,12-环氧基-1H-二吲哚并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二𠰌辛因-1,3(2H)-二酮;4'-[5-[[3-[(环丙基氨基)甲基]苯基]氨基]-1H-吡唑-3-基]-[1,1'-二苯基]-2,4-二醇;以及(R)-5-((4-((吗啉-2-基甲基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(CCT245737)。

[0258] 在一个实施方式中,本文的方法中所采用的一种或多种疗法是节拍式的,即为用低剂量的抗癌药物的连续或频繁治疗,通常与其他治疗方法伴随给予。

[0259] 在一个实施方式中,提供了使用多个周期的治疗(诸如化学疗法),例如2、3、4、5、6、7或8个。

[0260] "包含"在本说明书的上下文中旨在意指"包括"。在技术上适当的情况下,可以组合本发明的实施方式。

[0261] 本文将实施方式描述为包含某些特征/要素。本公开还扩展到由所述特征/要素组成或基本由所述特征/要素组成的独立实施方式。

[0262] 技术参考文献诸如专利和申请以引用的方式并入本文。

[0263] 本文具体且明确地叙述的任何实施方式都可以单独或与一个或多个另外的实施方式组合形成免责声明的基础。

[0264] 现将参考以下实施例来描述本发明,所述实施例仅是说明性的并且不应当被解释为限制本发明的范围。

[0265] 实施例

[0266] 本发明化合物可以通过与WO2020/039093和PCT/SG2021/050095中所述的方法类似的方法制备,将两篇专利均以引用的方式并入本文。

[0267] 一般方法1

[0268] 向烧瓶中装入在1,4-二噁烷(6mL)中的2,4,6-三氯嘧啶-5-醇(1.0当量)、N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.10当量)、三苯基膦(1.20当量)和偶氮二甲酸二异丙酯(1.20当量),并且将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩至干燥,得到残余物,将其通过自动硅胶快速柱色谱法(40g滤筒)纯化(用在异己烷中的15%EtOAc洗脱),得到呈固体的期望产物。

[0269] 一般方法2a

[0270] 向合适的圆底烧瓶或反应小瓶中装入芳基卤化合物(1当量),胺(1.1当量)、甲醇或乙醇(10mL/mmol)和三乙胺(2当量),并且在环境温度下搅拌3-16h(通过UPLC分析监测反应)。将反应混合物蒸发至干燥,并且将所得残余物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机相,并且依序用饱和碳酸氢盐溶液、水、盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

[0271] 一般方法2b

[0272] 将在矿物油中的氢化钠60%(1.00当量)和吲哚-3-乙醇(1.10当量)在THF中的溶液搅拌30min并且在-78C下添加至适当氯嘧啶(1.00当量)在THF中的溶液。将混合物搅拌过

夜,使冷却浴随时间变干(缓慢升温)。将反应物稀释于DCM中并且然后将混合物用2.5M柠檬酸溶液和水洗涤。将有机相浓缩至干燥,得到产物。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

[0273] 一般方法3

[0274] 将Boc保护的胺(1.0当量)在二氯甲烷(10mL/mmol)中的溶液用氯化氢在1,4-二噁烷(25.0当量)中的4N溶液处理,并且将所得混合物在环境温度下搅拌1h。将反应物浓缩,并且将所得残余物用乙醚(50mL/mmol)研磨,过滤并真空干燥,得到期望产物。

[0275] 一般方法4

[0276] 将适当中间体(1.0当量)在异丙-2-醇中的溶液用三乙胺(14当量)处理,并且将所得混合物在微波(CEM,200瓦特)中在110℃-160℃下搅拌2-6h。将反应物浓缩至干燥,得到固体残余物,将其在搅拌下悬浮于水中。将混合物过滤并且将固体真空干燥,得到呈固体的期望产物。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

[0277] 一般方法5a

[0278] 向合适的圆底烧瓶或反应小瓶中装入芳基卤化物(1当量)、芳基硼酸(1.5-2.0当量)、碳酸钾(1.5-2.0当量)、二噁烷/水([5:1]约60体积)。用氮气对项部空间进行冲洗,然后添加[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯化物(0.2-0.3当量)。将反应混合物在氮气下在100℃下加热2-24h,直到如通过UPLC分析确定的完成。将反应混合物蒸发至干燥。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

[0279] 一般方法5b

[0280] 向合适的圆底烧瓶或反应小瓶中装入芳基卤化物(1当量)、芳基硼酸(1.5-2.0当量)、磷酸钾(0.5M水溶液1.5-2.0当量)、二噁烷。用氮气对项部空间进行冲洗,然后添加氯(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II),(0.2-0.3当量)。将反应混合物在氮气下在100℃下加热2-24h,直到如通过UPLC分析确定的完成。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

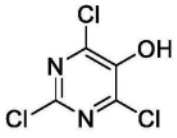
[0281] 一般方法5c

[0282] 向在甲苯(4mL)中的氯-芳基(1.00当量)中添加(三正丁基锡基)芳基(1.10当量),之后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.2当量)。将溶液在110℃加热1h。完成后,将混合物冷却至rt,将反应物浓缩至干燥。如果需要,通过色谱或研磨进行纯化。

[0283] 实施例1的中间体

[0284] 1.1 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇

[0285] 将2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘧啶(1.05g,4.92mmol,1.0当量)



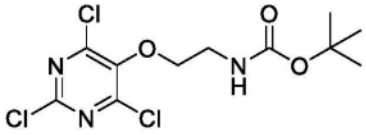
在二氯甲烷(35 mL)中的搅拌溶液冷却至0°C并且用三溴化硼在二氯甲烷(17 mL,17.2 mmol,3.5当量)中的1 M溶液处理,并且将所得混合物在环境温度下搅拌16 h。

[0286] 将反应混合物冷却至0℃并且通过依序添加甲醇(10mL)和水(50mL)进行稀释,并且将所得混合物用二氯甲烷(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到呈灰白色固体的2,4,6-三氯嘧啶-5-醇(1.01g,4.81mmol,98%收率)。

[0287] 将此材料不经进一步纯化而直接用于下一步中。UPLC-MS分析(2min,酸性):rt=0.79min,m/z=196.9/198.9/200.9[M-H]-,93%纯度。

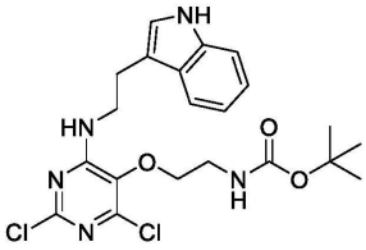
[0288] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO)δ149.73,145.68,145.64。

[0289] 1.2N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯根据一般方法1,使用2,4,6-三氯嘧啶-5-醇(0.35

[0290]  g，1.63 mmol，1.0 当量）和 N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯（0.28 mL，1.80 mmol，1.10 当量）制备。

[0291] 将粗制物通过柱色谱法(40g滤筒)(用在异己烷中的15％EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.42g,1.21mmol,74.21％收率)。UPLC-MS分析(2min碱性):rt＝1.18min,无电离),100％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.03(t,J＝5.6Hz,1H),4.13(t,J＝5.7Hz,2H),3.37-3.33(m,2H),1.39(s,9H)。

[0292] 1.3N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

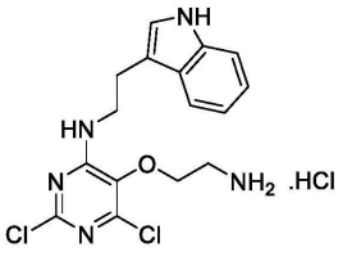
[0293]  根据一般方法 2a，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（0.36 g，1.05 mmol，1.0 当量）和色胺（0.18 g，1.10 mmol，1.05 当量）制备。将反应物浓缩至干燥，并且将残余物分散于水（25 mL）中。

[0294] 将所得悬浮液过滤,得到呈灰白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.05mmol,99.99％收率)。将产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0295] UPLC-MS分析(2min碱性):rt＝1.25min(M+H+＝466.2/468.3/470.3),98％纯度。

[0296] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),8.03(d,J＝6.2Hz,1H),7.64(d,J＝7.9Hz,1H),7.35(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.13-7.00(m,2H),7.03-6.93(m,1H),3.92(t,J＝5.4Hz,2H),3.62(q,J＝6.9Hz,2H),3.30-3.22(m,2H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H),1.39(s,9H)。

[0297] 1.4 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

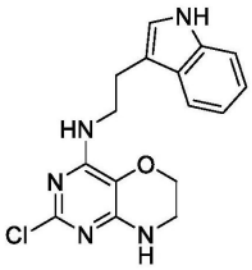
[0298]  根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基] 嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，0.50 g，1.05 mmol 制备，得到呈灰白色固体的 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺； 盐酸盐(0.47g,1.05mmol,99.97％收率)。

[0299] 将产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0300] UPLC-MS分析(2min碱性):rt＝1.09min(M+H+＝366.2/368.2/370.2),92％纯度。

[0301] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.86(d,J＝2.4Hz,1H),8.38(t,J＝6.0Hz,1H),8.30(s,3H),7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.35(d,J＝8.1Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.14-7.04(m,1H),7.04-6.94(m,1H),4.14(t,J＝5.0Hz,2H),3.70-3.58(m,2H),3.23(h,J＝5.5Hz,2H),3.06-2.91(m,2H)。

[0302] 1.5 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

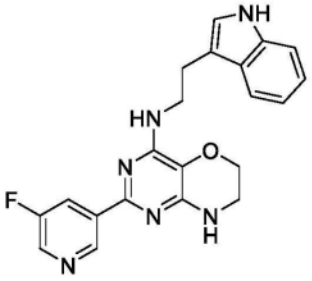
[0303] 

根据一般方法4，使用5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00当量，0.25 g，0.571 mmol制备，得到呈灰白色固体的2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（0.18 g，0.488 mmol，85.52%收率）。将产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0304] UPLC-MS分析(2min碱性):rt＝1.03min(M+H+＝330.2/332.2),91％纯度

[0305] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),7.67(d,J＝7.9Hz,1H),7.33(d,J＝7.9Hz,1H),7.22-6.91(m,4H),6.61(s,1H),4.07(s,2H),3.60-3.48(m,2H),3.39(s,2H),2.90(t,J＝7.9Hz,2H)。

[0306] 实施例1 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0307] 

根据一般方法5b，使用2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.0当量，150 mg，0.414 mmol）和5-氟吡啶-3-硼酸（2.0当量，117 mg，0.828 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（40 g柱）（用在异己烷中的90%至100%(v/v)EtOAc的梯度洗脱）

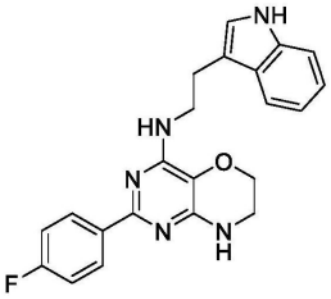
[0308] 纯化,得到呈灰白色固体的2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(50mg,0.128mmol,30.94％收率)。

[0309] UPLC-MS分析(4min碱性):rt＝1.79min(M+H+＝391.3),100％纯度。

[0310] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.8Hz,1H),8.59(d,J＝2.9Hz,1H),8.28-8.15(m,1H),7.63(dd,J＝7.9,1.1Hz,1H),7.34(dt,J＝7.9,0.9Hz,1H),7.20(d,J＝2.2Hz,1H),7.14-7.03(m,1H),7.03-6.95(m,1H),6.92(d,J＝2.6Hz,1H),6.45(t,J＝5.9Hz,1H),4.25-4.08(m,2H),3.80-3.62(m,2H),3.45(q,J＝3.8Hz,2H),3.07-2.91(m,2H)。

[0311] ^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.14。

[0312] 实施例2 2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0313] 

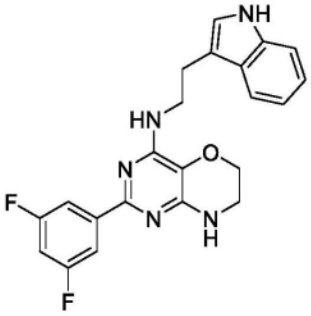
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（65 mg，0.18 mmol，1.0 当量）和 4-氟苯硼酸（50 mg，0.359 mmol，2.0 当量）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 柱）（用在异己烷中的 30%至 80%（v/v）EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到

[0314] 呈淡黄色固体的2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(33mg,0.0839mmol,46.77％收率)。

[0315] UPLC-MS分析(4min碱性):rt＝2.00min(M+H+＝390.3,M-H-＝388.2),99％纯度。

[0316] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.38-8.11(m,2H),7.63(dt,J＝7.8,1.0Hz,1H),7.35(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.33-7.12(m,3H),7.14-7.03(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.84-6.67(m,1H),6.27(t,J＝5.9Hz,1H),4.24-4.06(m,2H),3.83-3.63(m,2H),3.43(q,J＝3.7Hz,2H),3.11-2.89(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-113.65。

[0317] 实施例3 2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0318] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（65 mg，0.18 mmol，1.0 当量）和 3,5-二氟苯硼酸（57 mg，0.36 mmol，2.0 当量）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 30%至 80%（v/v）EtOAc 的梯度洗脱）纯化,得到

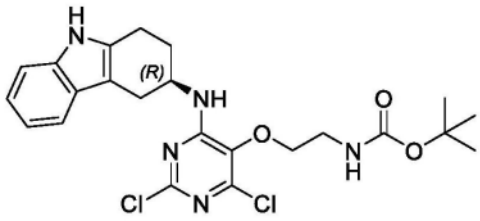
[0319] 呈灰白色固体的2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(9.0mg,0.0221mmol,12.32％收率)。

[0320] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝2.14min,m/z＝408.2[M+H]+,100％纯度。

[0321] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),7.95-7.76(m,2H),7.65(dd,J＝7.7,1.1Hz,1H),7.41-7.31(m,1H),7.31-7.22(m,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.12-7.04(m,1H),7.02-6.93(m,1H),6.93-6.84(m,1H),6.42(t,J＝5.9Hz,1H),4.20-4.06(m,2H),3.79-3.61(m,2H),3.44(q,J＝3.7Hz,2H),3.03-2.88(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-110.27。

[0322] 实施例4的中间体

[0323] 4.1N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0324] 

根据一般方法 2a，在 50°C 下使用在乙醇（3 mL）中的 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（0.34 g，0.99 mmol，1.0 当量）和

[0325] (R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺(203

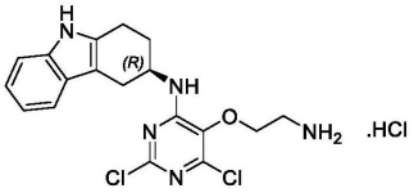
[0326] mg,1.09mmol,1.10当量)制备。

[0327] 将反应物真空浓缩至干燥,得到油状残余物,将其分散于水(25mL)中。将所得悬浮液过滤,并且将固体真空干燥,得到呈灰白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.33g,0.693mmol,70.33%收率)。将此材料经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0328] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.30min,m/z=492.1/494.1/496.1[M+H]+,97%纯度。

[0329] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),7.17(d,J=6.8Hz,1H),7.01(t,J=7.6Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),4.33(s,1H),4.00(d,J=5.9Hz,2H),3.19-2.96(m,2H),2.88(s,2H),2.78-2.63(m,1H),2.13(s,1H),2.08-1.96(m,1H),1.39(s,9H),1.18(t,J=7.4Hz,1H)。

[0330] 4.2(3R)-N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐

[0331] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（500 mg，0.99 mmol，1.0 当

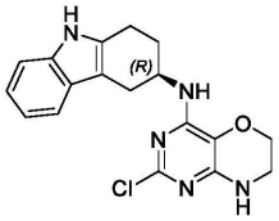
[0332] 量)制备。

[0333] 将粗制产物溶解于甲醇(3mL)中,并且将所得搅拌溶液用乙醚(50mL)处理。将所得悬浮液过滤,并且将固体用乙醚洗涤,得到呈灰白色固体的(3R)-N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐(0.33g,0.693mmol,70.33%收率)。将此材料不经任何进一步纯化而直接用于下一步中。

[0334] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.17min,m/z=392.1/394.1/396.1[M+H]+,90%纯度。

[0335] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.77(s,1H),8.26(s,3H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.27(d,J=8.0Hz,1H),7.01(t,J=7.5Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),4.37(d,J=10.6Hz,1H),4.19(t,J=5.3Hz,2H),3.31-3.22(m,2H),3.02(dd,J=14.8,5.5Hz,1H),2.98-2.70(m,3H),2.22-2.00(m,2H)。

[0336] 4.3 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0337] 

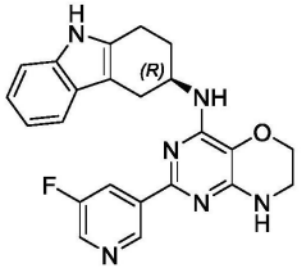
根据一般方法4，使用(3R)-N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺；盐酸盐（130 mg，0.27 mmol，1.0当量）制备，得到呈灰白色固体的 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(98mg,0.273mmol,99.92％收率)

[0338] 将此材料不经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0339] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.08min,m/z＝356.2/358.2[M+H]+,99％纯度。

[0340] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.53-7.06(m,3H),7.10-6.80(m,2H),6.42(d,J＝8.6Hz,1H),4.27(s,1H),4.09(s,2H),3.40(s,2H),3.02-2.78(m,3H),2.67-2.59(m,1H),2.00(s,2H)。

[0341] 实施例4 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0342] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（95 mg，0.26 mmol，1.0 当量）化物 5-氟吡啶-3-硼酸（74 mg，0.53 mmol，2.0 当量）制备。将粗制物通过柱色谱法（40 g 滤筒）（用在异己烷中的

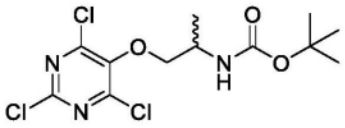
[0343] 90％至100％(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到

[0344] 呈灰白色固体的2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(48mg,0.115mmol,43.61％收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.95min,m/z＝417.2[M+H]+,100％纯度。

[0345] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.73(s,1H),9.18(t,J＝1.7Hz,1H),8.56(d,J＝2.9Hz,1H),8.27-8.11(m,1H),7.33(d,J＝7.7Hz,1H),7.26(dt,J＝8.0,1.0Hz,1H),7.08-6.85(m,3H),6.17(d,J＝8.3Hz,1H),4.65-4.43(m,1H),4.27-4.07(m,2H),3.52-3.41(m,2H),3.06(dd,J＝14.9,5.3Hz,1H),3.01-2.88(m,1H),2.88-2.78(m,1H),2.74-2.63(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.07-1.92(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.07。

[0346] 实施例5的中间体

[0347] 5.1N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

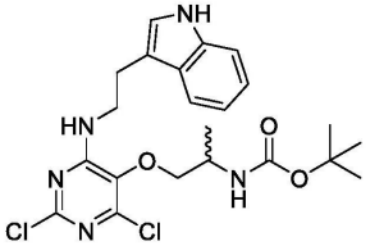
[0348] 

根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（0.30 g，1.43 mmol，1.0 当量）和 N-Boc-2-氨基-1-丙醇（0.24 mL，1.57 mmol，1.10 当量）制备。

[0349] 将反应物浓缩至干燥并且将残余物通过自动硅胶快速柱色谱法(40g滤筒)(用在异己烷中的18％-20％EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(208mg,0.583mmol,40.81％收率)。UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.26min,无电离,100％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ6.92(d,J＝7.9Hz,1H),4.01(q,J＝5.0Hz,2H),3.86(dd,J＝13.8,7.2Hz,1H),1.38(s,9H),1.18(dd,J＝9.2,

6.8Hz,3H)

[0350] 5.2N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0351] 

根据一般方法 2a，使用 N-[1-甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（0.21 g，0.58 mmol，1.0 当量）和色胺（0.098 g，0.61 mmol，1.05 当量）制备。将反应物浓缩至干燥，得到油状物残余物，将其在搅拌下悬浮于水(25

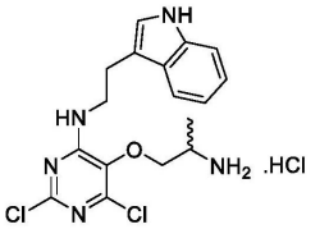
[0352] mL)中。

[0353] 将所得悬浮液过滤,得到呈灰白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(267mg,0.478mmol,81.95%收率)。将此材料不经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0354] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.30min,m/z=480.2[M+H]+,86%纯度。

[0355] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.87-10.82(m,1H),8.01(s,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.35(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.19(d,J=2.4Hz,1H),7.12-6.94(m,3H),3.87(d,J=7.9Hz,1H),3.72(dt,J=9.5,4.8Hz,1H),3.68-3.58(m,2H),3.00(t,J=7.7Hz,2H),1.40(s,8H),1.17(t,J=7.2Hz,2H),1.07(d,J=6.0Hz,3H)。

[0356] 5.3 5-(2-氨基丙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;HCl

[0357] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基] 嘧啶-5-基]氧基-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（0.27 g，0.56 mmol，1.0 当量制备，得到呈灰白色固体的 5-(2-氨基丙氧基)-2,6-

[0358] 二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

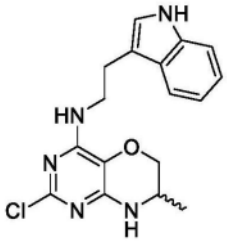
[0359] (0.26g,0.530mmol,95.42%收率)。

[0360] 将此材料不经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0361] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.09min,m/z=380.2/382.2/384.1[M+H]+,85%纯度。

[0362] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.86(s,1H),8.32(t,J=5.7Hz,3H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.39-7.28(m,1H),7.21(d,J=2.3Hz,1H),7.12-7.05(m,1H),7.04-6.94(m,1H),4.07-3.95(m,2H),3.64(q,J=6.7Hz,3H),3.03-2.95(m,2H),1.26(d,J=6.8Hz,3H)。

[0363] 5.4 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

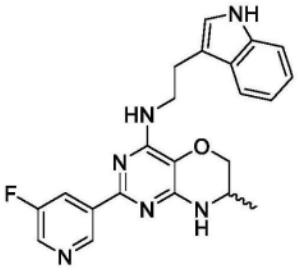
[0364] 

根据一般方法 4，使用 5-(2-氨基丙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；HCl（0.20 g，0.48 mmol，1.0 当量）制备，得到呈灰白色固体的 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(0.17g,0.500mmol,83.4%收率)。将此材料不经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0365] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.09min,m/z＝344.2/346.1[M+H]+,100%纯度。

[0366] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),7.67(d,J＝7.9Hz,1H),7.33(d,J＝8.0Hz,1H),7.26-7.14(m,2H),7.07(t,J＝7.5Hz,1H),6.98(t,J＝7.4Hz,1H),6.64(t,J＝5.9Hz,1H),4.19-4.03(m,1H),3.74-3.41(m,4H),2.90(t,J＝7.7Hz,2H),1.11(d,J＝6.3Hz,3H)。

[0367] 实施例5 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0368] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（80 mg，0.23 mmol，1.0 当量）和 5-氟吡啶-3-硼酸（66 mg，0.47 mmol，2.0 当量）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 30%至70%(v/v)

[0369] EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(55mg,0.136mmol,58.44%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.91min,m/z＝405.2[M+H]+,100%纯度。

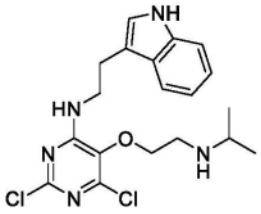
[0370] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.7Hz,1H),8.59(d,J＝2.9Hz,1H),8.31-8.14(m,1H),7.72-7.59(m,1H),7.39-7.29(m,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.11-7.04(m,1H),7.04-6.93(m,2H),6.48(t,J＝6.0Hz,1H),4.26-4.11(m,1H),3.81-3.65(m,3H),3.61(tt,J＝6.9,5.5,3.9Hz,1H),2.99(dd,J＝8.8,6.4Hz,2H),1.17(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0371] ^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.12。

[0372] 使实施例5(51mg,0.125mmol)经历手性分离,提供两种对映体,即实施例8和实施例9。

[0373] 实施例6的中间体

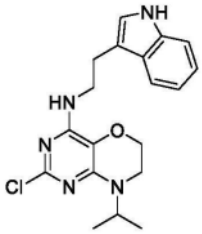
[0374] 6.1 N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2,6-二氯-5-(2-(异丙基氨基)乙氧基)嘧啶-4-胺

[0375] 

将 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺盐酸盐（134 mg，0.33 mmol，1.0 当量）、三乙胺（0.046 mL，0.33 mmol，1.0 当量）、乙酸（0.038 mL，0.67 mmol，2.0 当量）和丙酮（0.074 mL,0.99mmol,3.0当量)在1,2,二氯乙烷

[0376] (10mL)中的搅拌溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(106mg,0.49mmol,1.5当量)处理,并且将所得混合物搅拌4h。将反应物通过添加甲醇(1mL)淬灭,并且将所得混合物真空蒸发至干燥。将残余物在EtOAc(10mL)与水(10mL)之间分配。收集有机相并且将其用水(3×10mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发至干燥,得到呈米黄色油状物的2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(异丙基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺(160mg,0.314mmol,94.45%收率)。将此材料经进一步纯化而直接用于下一步中。UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.28min,m/z=408.2/410.2/412.2[M+H]+,97%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(s,1H),9.18(s,1H),7.61(d,J=7.8Hz,1H),7.35(dt,J=8.2,0.9Hz,1H),7.18(d,J=2.3Hz,1H),7.08(ddd,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.99(ddd,J=8.0,6.9,1.1Hz,1H),3.89(t,J=4.9Hz,2H),3.62(t,J=7.4Hz,2H),2.98(t,J=7.4Hz,2H),2.77(d,J=26.7Hz,3H),0.96(d,J=6.3Hz,6H)。

[0377] 6.2 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0378] 

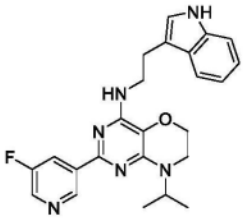
根据一般方法 4，使用 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(异丙基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺（160 mg，0.31 mmol，1.0 当量）制备。将反应物在 EtOAc（10 mL）与水（10 mL）之间分配。将水相用 EtOAc（2 × 10 mL）萃取，并且将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发至干燥,得到

[0379] 呈棕色油状物的2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(136mg,0.344mmol,109.47%收率)。将此材料经进一步纯化而直接用于下一步中。

[0380] UPLC-MS分析(碱性,2min):rt=1.25min,m/z=372.2/374.2[M+H]+,94%纯度。

[0381] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),7.67(dt,J=7.8,1.0Hz,1H),7.33(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),7.07(ddd,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.98(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.56(t,J=5.9Hz,1H),4.73(hept,J=6.8Hz,1H),4.09(dd,J=5.0,3.7Hz,2H),3.57-3.49(m,2H),3.36(t,J=4.4Hz,2H),2.90(dd,J=8.8,6.5Hz,2H),1.10(d,J=6.8Hz,6H)。

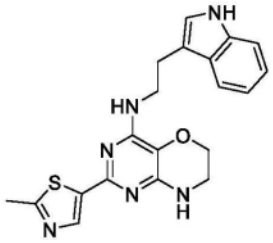
[0382] 实施例6 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0383] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（145 mg，0.37 mmol，1.0 当量）和 5-氟吡啶-3-硼酸（103 mg，0.73 mmol，2.0 当量）制备。将粗制物通过柱色谱法(40g

[0384] 滤筒)(用在异己烷中的20％至40％(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-异丙基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(85mg,0.190mmol,51.93％收率)。UPLC-MS分析(碱性,4min):rt＝2.29min,m/z＝433.3[M+H]+,97％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.28(s,1H),8.60(d,J＝3.0Hz,1H),8.27(d,J＝10.1Hz,1H),7.63(d,J＝7.9Hz,1H),7.34(d,J＝8.1Hz,1H),7.20(s,1H),7.07(t,J＝7.5Hz,1H),6.97(t,J＝7.4Hz,1H),6.39(t,J＝6.0Hz,1H),5.07(p,J＝6.7Hz,1H),4.18(t,J＝4.3Hz,2H),3.72(q,J＝7.1Hz,2H),3.42(t,J＝4.3Hz,2H),2.98(t,J＝7.6Hz,2H),1.17(d,J＝6.7Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.13。

[0385] 实施例7 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0386] 

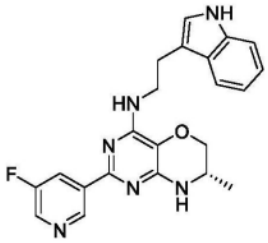
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，200 mg，0.606 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，205 mg，0.910mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(40g滤筒)(用EtOAc/DCM 70％-90％梯度洗脱)纯化,得到

[0387] 呈棕色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(98mg,0.239mmol,39.39％收率)。

[0388] UPLC-MS分析(碱性,4min):rt＝1.70min,m/z＝393.0[M+H]+,96％纯度。

[0389] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.02(s,1H),7.66(d,J＝8.0Hz,1H),7.35(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.08(m,1H),7.00(m,1H),6.87(s,1H),6.36(t,J＝5.9Hz,1H),4.12-4.08(m,2H),3.63(q,J＝6.8Hz,2H),3.41(t,J＝3.8Hz,2H),2.99-2.92(m,2H),2.64(s,3H)。

[0390] 实施例8(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0391] 

标题化合物（17 mg，0.0420 mmol，33.66%收率）

化学纯度：99.94%，m/z = 405.3

对映异构体过量：98.6

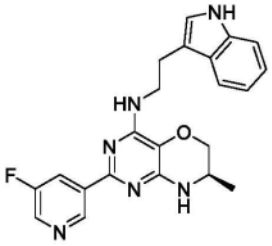
UPLC-MS 分析（6 min，碱性，EtOH，30% NH3）：rt

＝2.99min,m/z＝405.3[M+H]+,100％纯度。

[0392] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.12

[0393] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.7Hz,1H),8.59(d,J＝2.9Hz,1H),8.22(m,1H),7.63(d,J＝7.9Hz,1H),7.34(dt,J＝8.0,0.9Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(m,,1H),7.02-6.93(m,2H),6.48(t,J＝5.9Hz,1H),4.23-4.15(m,1H),3.70(dd,J＝10.4,6.8Hz,3H),3.61(s,1H),3.03-2.95(m,2H),1.16(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0394] 实施例9(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0395] 

标题化合物（17 mg，0.0420 mmol，33.66%收率）

化学纯度：99.93%，m/z = 405.3

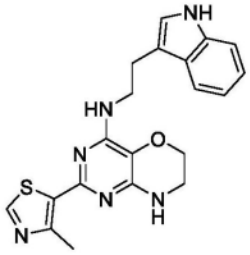
对映异构体过量：95.8

19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.12。

[0396] UPLC-MS分析(6min,碱性,EtOH,30％NH3):rt＝3.36min,m/z＝405.3[M+H]+,100％纯度。

[0397] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.7Hz,1H),8.59(d,J＝2.9Hz,1H),8.22(m,1H),7.63(d,J＝7.8Hz,1H),7.34(dt,J＝8.2,0.9Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(m,1H),7.02-6.93(m,2H),6.48(t,J＝5.9Hz,1H),4.23-4.15(m,1H),3.70(dd,J＝10.4,6.9Hz,3H),3.61(d,J＝7.0Hz,1H),3.03-2.95(m,2H),1.16(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0398] 实施例10 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(4-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0399] 

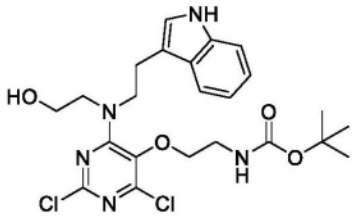
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，95 mg，0.289 mmol）和 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，98 mg，0.434mmol)制备。

[0400] 将粗制物通过柱色谱法(20g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％)的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(4-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(70mg,0.177mmol,61.06％收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.71min,m/z＝393.3[M+H]+,99％纯度。

[0401] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),8.85(s,1H),7.58(d,J＝8.0Hz,1H),7.34(dt,J＝8.0,0.9Hz,1H),7.16(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(m,1H),6.98(m,1H),6.82(s,1H),6.35(t,J＝5.9Hz,1H),4.11(t,J＝4.3Hz,2H),3.70-3.60(m,2H),3.41(d,J＝4.0Hz,2H),3.02-2.93(m,2H),2.79(s,3H)。

[0402] 实施例11的中间体

[0403] 11.1N-[2-[2,4-二氯-6-[2-羟基乙基-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0404] 

根据一般方法 2a，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00 当量，0.40 g，1.17 mmol）和 2-{[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基}乙醇（1.29 当量，0.31 g，1.50 mmol）制备，得

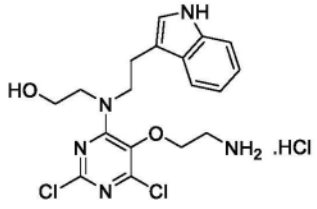
[0405] 到

[0406] 呈白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-羟基乙基-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(707mg,1.09mmol,93.70％收率)。

[0407] UPLC-MS分析(碱性,2min):rt＝1.16min,m/z＝510.2/512.2/514.2[M+H]+,79％纯度。

[0408] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.88-10.78(m,1H),7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.40-7.27(m,1H),7.17(d,J＝2.3Hz,1H),7.13-7.05(m,1H),7.05-6.93(m,2H),4.81(t,J＝5.4Hz,1H),3.87(t,J＝7.8Hz,2H),3.81(t,J＝5.7Hz,2H),3.70(d,J＝5.6Hz,2H),3.58(q,J＝5.6Hz,2H),3.24(q,J＝5.7Hz,2H),3.07(t,J＝7.1Hz,1H),2.99(dd,J＝9.0,6.6Hz,2H),1.38(s,9H)。

[0409] 11.2 2-[[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇;盐酸盐

[0410] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-羟基乙基-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，707 mg，1.09 mmol）制备，得到呈黄色固体的 2-[[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-

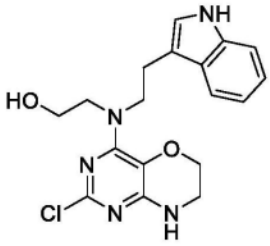
[0411] 二氯-嘧啶-4-基]-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇;

[0412] 盐酸盐(568mg,1.27mmol,116.26％粗制物收率)。

[0413] UPLC-MS分析(碱性,2min):rt＝0.80min,m/z＝410.3/412.3/414.3[M+H]+,100％纯度。

[0414] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.87(d,J＝2.3Hz,1H),8.20(s,3H),7.68(d,J＝7.7Hz,1H),7.34(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.18(d,J＝2.4Hz,1H),7.07(m,1H),6.99(m,1H),4.03(t,J＝5.4Hz,2H),3.85(t,J＝7.9Hz,4H),3.60(t,J＝5.7Hz,4H),3.18-3.13(m,2H),3.04-2.93(m,2H),1.19(t,J＝7.3Hz,1H)。

[0415] 11.3 2-[(2-氯-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇

[0416] 

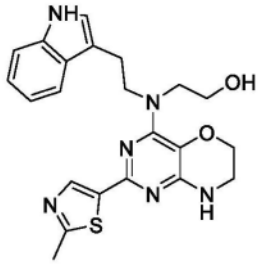
根据一般方法 4，使用 2-[[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇；盐酸盐（1.00 当量，150 mg，0.336 mmol）制备，得到呈米黄色固体的 2-[(2-氯-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇（110 mg，0.246

[0417] mmol,73.35%收率)。

[0418] UPLC-MS分析(碱性,2min):rt=0.97min,m/z=374.3/376.3[M+H]+,84%纯度。

[0419] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.12(d,J=2.3Hz,1H),7.06(ddd,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.98(ddd,J=8.0,6.9,1.1Hz,1H),4.71-4.64(m,1H),4.01(t,J=4.4Hz,2H),3.81-3.66(m,2H),3.56(q,J=4.6Hz,4H),3.39(q,J=4.0Hz,2H),3.00-2.85(m,2H)。

[0420] 实施例11 2-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基]氨基]乙醇

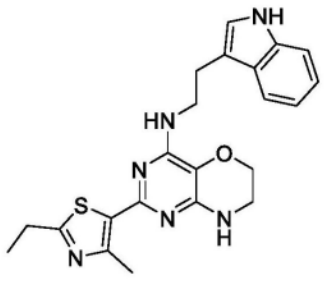
[0421] 

根据一般方法 5b，使用 2-[(2-氯-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]氨基]乙醇（1 当量，110 mg，0.246 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，76 mg，0.339 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(24g滤筒)(用MeOH/EtOAc0%-10%梯度洗脱)纯化,得到

[0422] 呈橙色固体的2-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-基]氨基]乙醇(38mg,0.0876mmol,38.72%收率)。UPLC-MS分析(碱性,4min):rt=1.63min,m/z=437.1[M+H]+,100%纯度。

[0423] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.84(d,J=2.3Hz,1H),7.99(s,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dt,J=8.2,1.0Hz,1H),7.16(d,J=2.3Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),6.99(m,1H),4.74-4.68(m,1H),4.05(t,J=4.3Hz,2H),3.84-3.76(m,2H),3.62(q,J=5.0,4.1Hz,4H),3.42(d,J=4.1Hz,2H),2.99(dd,J=9.7,6.0Hz,2H),2.64(s,3H)。

[0424] 实施例12 2-(2-乙基-4-甲基-噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0425] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（73 mg，0.220 mmol，1 当量）和 2-乙基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑（1.50 当量，84 mg，0.331 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(24g滤筒)(用EtOAc/Hex 70%-90%梯度洗脱)纯化,得到

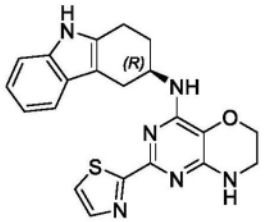
[0426] 呈灰白色固体的2-(2-乙基-4-甲基-噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,

8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(68mg,0.163mmol,73.79%收率)。

[0427] UPLC-MS分析(碱性,4min):rt=1.96min,m/z=421.1[M+H]+,100%纯度。

[0428] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dt,J=8.1,0.9Hz,1H),7.15(d,J=2.2Hz,1H),7.07(m,1H),6.97(m,1H),6.78(d,J=2.6Hz,1H),6.34(t,J=5.9Hz,1H),4.09(t,J=4.2Hz,2H),3.62(q,J=6.7Hz,2H),3.39(d,J=4.7Hz,2H),2.95(t,J=7.7Hz,2H),2.88(q,J=7.5Hz,2H),2.71(s,3H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[0429] 实施例13 N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-2-噻唑-2-基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0430] 

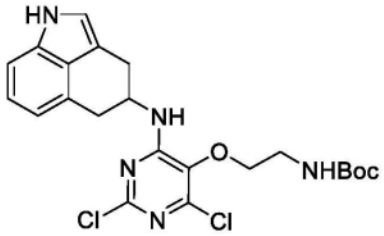
根据一般方法 5c，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，107 mg，0.301 mmol）和 2-(三正丁基锡基)噻唑（1.10 当量，0.10 mL，0.331 mmol）制备。

[0431] 将粗制物通过柱色谱法(12g滤筒)(用在己烷中的EtOAc(60%至100%)的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-2-噻唑-2-基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(23mg,0.0579mmol,19.25%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.84min,m/z=405.1[M+H]+,100%纯度。

[0432] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.71(s,1H),7.83(d,J=3.2Hz,1H),7.67(d,J=3.2Hz,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.26(dt,J=8.1,0.9Hz,1H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),7.00(m,1H),6.92(m,1H),6.21(d,J=8.3Hz,1H),4.46(s,1H),4.17(t,J=4.4Hz,2H),3.45(d,J=4.1Hz,2H),3.05(m,1H),2.92-2.82(m,2H),2.71-2.65(m,1H),2.20-1.88(m,2H)。

[0433] 实施例14

[0434] 14.1 N-[2-[2,4-二氯-6-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0435] 

根据一般方法 2a，使用在乙醇（2.1679 mL）中的 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，163 mg，0.477 mmol）、1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-胺（1.29 当量,106mg,0.614mmol)制备,得到

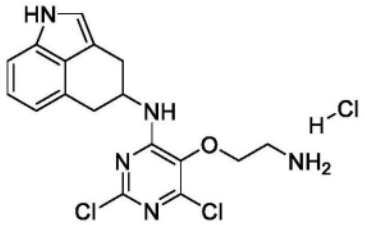
[0436] 呈米黄色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(239mg,0.470mmol,98.55%收率)。

[0437] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.26min,m/z=478.3/480.3/482.3[M+H]+,94%纯度。

[0438] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.71(d,J=2.2Hz,1H),7.92(d,J=8.6Hz,1H),7.21-7.08(m,2H),7.07-6.95(m,3H),6.74(d,J=7.2Hz,1H),4.42(dd,J=9.8,5.1Hz,1H),4.01(t,J=5.3Hz,2H),3.18-3.01(m,4H),2.98-2.88(m,1H),1.39(s,9H)。

[0439] 14.2 N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲

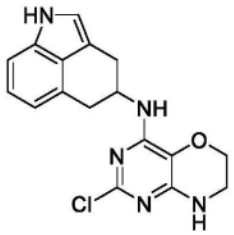
哚-4-胺;盐酸盐

[0440] 

根据一般方法3,使用N-[2-[2,4-二氯-6-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸酯(1.00当量,239 mg,0.470 mmol)制备,得到呈灰色固体的N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-胺;盐酸盐(204mg,0.493mmol,83.85%收率)。

[0441] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.11min,m/z=378.1、381.1、383.1[M+H]+,75%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.72(d,J=2.1Hz,1H),8.35(s,3H),8.24(t,J=9.4Hz,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.04-6.95(m,2H),6.74(d,J=6.9Hz,1H),4.45(m,1H),4.24-4.17(m,2H),3.27(m,3H),3.11-2.99(m,3H)。

[0442] 14.3 2-氯-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

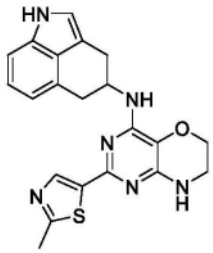
[0443] 

根据一般方法4,使用N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-胺;盐酸盐(1.00当量,558 mg,1.13 mmol)制备,得到呈灰色固体的2-氯-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(409mg,0.958mmol,84.69%收率)。

[0444] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.04min,m/z=342.2/344.2[M+H]+,98%纯度。

[0445] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.65(s,1H),7.17(d,J=3.0Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),7.04-6.96(m,2H),6.71(d,J=7.0Hz,1H),6.34(d,J=8.8Hz,1H),4.52-4.36(m,1H),4.08(t,J=4.3Hz,2H),3.39(q,J=3.8Hz,2H),3.01(q,J=5.9Hz,3H),2.86(m,1H)。

[0446] 实施例14 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0447] 

根据一般方法5b,使用2-氯-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00当量,60 mg,0.176 mmol)和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(1.50当量,75 mg,0.331 mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(12 g滤筒)(用在庚烷中的EtOAc(80%至100%;v/v)的梯度洗脱)纯化,

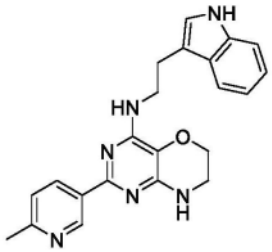
[0448] 得到呈米黄色固体的2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(27mg,0.0646mmol,36.77%收率)。

[0449] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.80min;m/z=405.1[M+H]+,100%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.64(d,J=2.1Hz,1H),7.90(s,1H),7.14(d,J=8.1Hz,1H),7.02-

6.97(m,2H),6.92(d,J＝2.6Hz,1H),6.71(d,J＝6.9Hz,1H),6.00(d,J＝8.6Hz,1H),4.57(tt,J＝9.2,4.6Hz,1H),4.09(t,J＝4.3Hz,2H),3.42-3.36(m,2H),3.15-2.99(m,3H),2.95-2.83(m,1H),2.57(s,3H)。

[0450] 使实施例14标题化合物(125mg,0.309mmol)经历手性分离,提供两种对映体,即实施例61和实施例62。

[0451] 实施例15N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0452] 

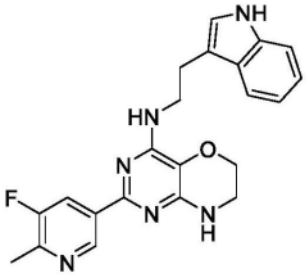
根据一般方法 5a，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，90 mg，0.273 mmol）和 2-甲基吡啶-5-硼酸（1.50 当量，56 mg，0.409 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(20 g 滤筒)(用在异己烷中的 EtOAc(0%至 100%)的梯度洗脱),之后通过制备型HPLC纯化,得到

[0453] 呈米黄色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(8.0mg,0.0205mmol,7.51％收率)。

[0454] UPLC-MS分析(6min,碱性):rt＝2.94min,m/z＝387.1[M+H]+,99％纯度。

[0455] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(s,1H),9.19(dd,J＝2.3,0.8Hz,1H),8.31(dd,J＝8.1,2.2Hz,1H),7.58(d,J＝7.8Hz,1H),7.30(dd,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.24(d,J＝8.1Hz,1H),7.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.03(m,1H),6.94(m,1H),6.78(s,1H),6.27(t,J＝5.9Hz,1H),4.11-4.05(m,2H),3.66(dt,J＝8.3,6.2Hz,2H),3.38(q,J＝3.7Hz,2H),2.99-2.90(m,2H)。未观察到3H(Me)

[0456] 实施例16 2-(5-氟-6-甲基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0457] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00 当量，90 mg，0.273 mmol）和 3-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％)的梯度洗脱)纯化,得到

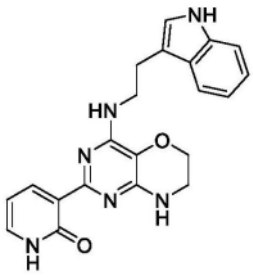
[0458] 呈米黄色固体的2-(5-氟-6-甲基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(8.0mg,0.0192mmol,7.03％收率)。

[0459] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.85min,m/z＝405.1[M+H]+,97％纯度。

[0460] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(s,1H),9.04(t,J＝1.6Hz,1H),8.09(dd,J＝10.9,1.7Hz,1H),7.58(dd,J＝7.8,1.0Hz,1H),7.30(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.15(d,J＝2.4Hz,1H),7.03(m,1H),6.93(m,1H),6.85(s,1H),6.36(t,J＝5.9Hz,1H),4.09(t,J＝4.3Hz,2H),3.71-3.61(m,2H),3.39(d,J＝3.9Hz,2H),2.98-2.90(m,2H)。未观察到3H。

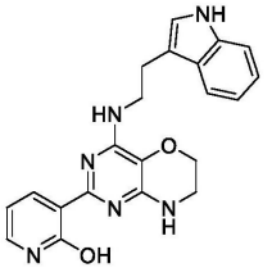
[0461] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ126.00

[0462] 实施例17 3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0463] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，150 mg，0.455 mmol）和(2-氧代-1H-吡啶-3-基)硼酸（1.50 当量，95 mg，0.682 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(40 g 滤筒)(用在异己烷中的 EtOAc(0%至100%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到

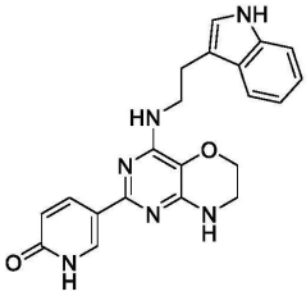
[0464] 呈米黄色固体的3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(83mg,0.214mmol,46.98%收率)。对实施例17进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0465] 

UPLC-MS 分析(2 min，碱性)：rt = 1.64 min，m/z = 389.1 [M+H]+，100%纯度。

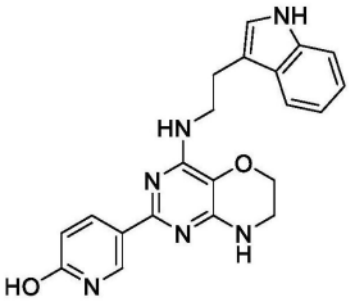
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94(m,1H),6.88(s,1H),6.73(s,1H),4.11(t,J=4.3Hz,2H),3.63(q,J=6.8Hz,2H),3.43(d,J=3.7Hz,2H),3.02-2.92(m,2H)。未观察到1H。

[0466] 实施例18 5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0467] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（150 mg，0.455 mmol）和 6-羟基吡啶-3-硼酸频哪醇酯（151 mg，0.682 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（40 g 滤筒）(用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱)纯化,得到

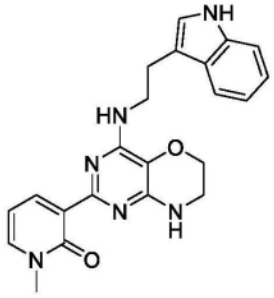
[0468] 呈黄色固体的5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(77mg,0.195mmol,42.81%收率)。对实施例18进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:5-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0469] 

UPLC-MS 分析（2 min，碱性）：rt = 1.46 min，m/z = 389.1 [M+H]+，100%纯度。

1H NMR 分析 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J＝2.4Hz,1H),7.03(m,1H),6.94(m,1H),6.88(s,1H),6.73(s,1H),4.11(t,J＝4.3Hz,2H),3.63(q,J＝6.8Hz,2H),3.43(d,J＝3.7Hz,2H),3.02-2.92(m,2H)。未观察到1H。

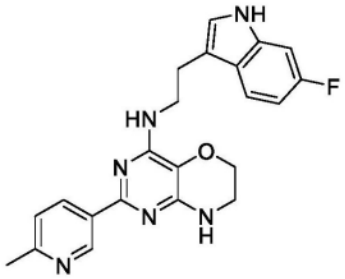
[0470] 实施例19 3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮

[0471] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（150 mg，0.455 mmol）和 1-甲基-2-氧代吡啶-3-硼酸（104 mg，0.682 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（12 g 滤筒）（用在己烷中的 EtOAc（0%-100%v/v）的梯度洗脱)纯化,得到呈黄色固体的3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-

[0472] 吡啶-2-酮(13mg,0.0304mmol,6.68％收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.38min,m/z＝403.1[M+H]+,94％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.70(d,J＝6.7Hz,1H),7.60(d,J＝7.9Hz,1H),7.54(s,1H),7.27(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),7.10(d,J＝2.3Hz,1H),6.99(m,1H),6.88-6.79(m,1H),6.65(s,1H),6.19(t,J＝6.8Hz,2H),4.05(dt,J＝13.1,4.8Hz,2H),3.51(q,J＝7.0Hz,2H),3.42(s,3H),3.37(s,2H),2.93-2.85(m,2H)。

[0473] 实施例20 N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0474] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（140 mg，0.403 mmol）和 2-甲基吡啶-5-硼酸（83 mg，0.604 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(24 g 滤筒)(用在异己烷中的 EtOAc(0％至100％;v/v)的梯度洗脱),之后通过制备型HPLC纯化,得到

[0475] N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(37mg,0.0887mmol,22.04％收率)。

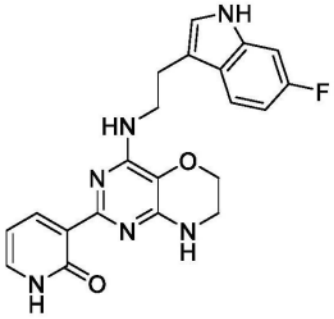
[0476] UPLC-MS分析6min,碱性):rt＝2.98min,m/z＝405.1[M+H]+,100％纯度。

[0477] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.84(s,1H),9.17(dd,J＝2.3,0.8Hz,1H),8.29(dd,J

＝8.0,2.2Hz,1H),7.54(dd,J＝8.7,5.5Hz,1H),7.24(dt,J＝8.1,0.7Hz,1H),7.15(d,J＝2.1Hz,1H),7.06(dd,J＝10.2,2.3Hz,1H),6.84-6.74(m,2H),6.28(t,J＝5.9Hz,1H),4.11-4.00(m,2H),3.65(q,J＝6.9Hz,2H),3.39(t,J＝3.9Hz,2H),2.97-2.88(m,2H)。未观察到3H。

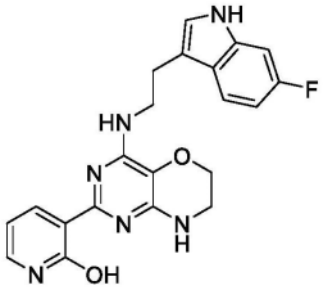
[0478] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.37--122.40(m)。

[0479] 实施例21 3-[4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0480] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（160 mg，0.461 mmol）和(2-氧代-1H-吡啶-3-基)硼酸（96 mg，0.691 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱）纯化，得到呈米黄色固体的3-[4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-

[0481] 二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(5.0mg,0.0122mmol,2.64%收率)。对实施例21进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0482] 

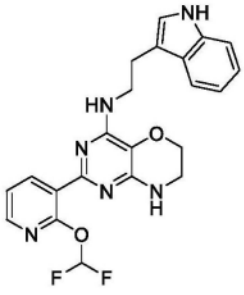
UPLC-MS 分析（6 min，碱性）：rt＝2.73 min，m/z＝407.1 [M+H]+，99%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10(s,1H),7.52(dd,J＝8.6,5.6Hz,1H),7.30(s,1H),7.16(s,1H),7.06(dd,J＝10.2,2.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(t,J＝9.0Hz,1H),6.70(s,1H),4.11

[0483] (t,J＝4.3Hz,2H),3.61(d,J＝7.5Hz,2H),3.42(s,2H),2.94(t,J＝7.6Hz,2H)。未观察到1H。

[0484] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.36。

[0485] 实施例22 2-[2-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

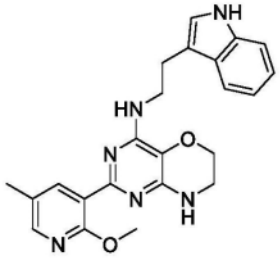
[0486] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.0 当量，150 mg，0.414 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.0 当量，117 mg，0.828 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱）纯化，得到

[0487] 呈米黄色固体的2-[2-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(79mg,0.175mmol,57.64%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.79min,m/z=439.1[M+H]+,97%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),8.23(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.03(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.56-7.48(m,1H),7.34-7.23(m,2H),7.08(d,J=2.3Hz,1H),6.99(m,1H),6.85-6.76(m,2H),6.30(t,J=5.9Hz,1H),4.13-4.06(m,2H),3.55(q,J=7.0Hz,2H),3.38(q,J=3.7Hz,2H),2.94-2.86(m,2H)。

[0488] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-86.79,-86.82

[0489] 实施例23 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0490] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（180 mg，0.546 mmol）和(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)硼酸（137 mg，0.819 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱)纯化,得到

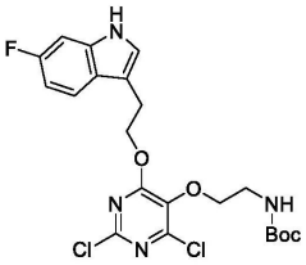
[0491] 呈米黄色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(175mg,0.408mmol,74.67%收率)。

[0492] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.07min,m/z=417.2,[M+H]+,98%纯度。

[0493] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.72(s,1H),7.95(dd,J=2.5,0.9Hz,1H),7.62(dd,J=2.5,0.7Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.26(m,1H),7.09(d,J=2.3Hz,1H),6.99(m,1H),6.82-6.71(m,2H),6.25(t,J=5.9Hz,1H),4.07(q,J=3.7Hz,2H),3.73(s,3H),3.56-3.46(m,2H),3.40-3.34(m,2H),2.94-2.86(m,2H),2.20(s,3H)。

[0494] 实施例24的中间体

[0495] 24.1N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0496] 

根据一般方法 2b，使用 2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙醇（1.10 当量，261 mg，1.46 mmol）和 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，454 mg，1.33 mmol）制备，得到呈黄色固体 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧

[0497] 基乙基]氨基甲酸叔丁酯(654mg,1.09mmol,82.25%

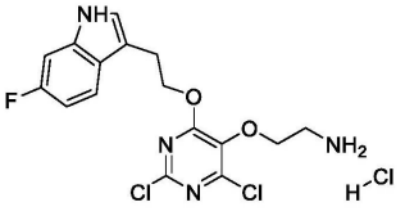
[0498] 收率)。

[0499] UPLC-MS分析(酸性,2min):rt=1.31min,无电离,81%纯度。

[0500] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.96(s,1H),7.63(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.26(d,J=2.3Hz,1H),7.12(dd,J=10.2,2.3Hz,1H),6.92-6.77(m,2H),4.62(t,J=7.0Hz,2H),4.00(d,J=5.7Hz,2H),3.26-3.12(m,4H),1.37(d,J=2.6Hz,9H)。19F NMR(376MHz,DMSO-

D6)δ-122.28

[0501] 24.2 2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺;盐酸盐

[0502] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，854 mg，1.42 mmol）制备，得到呈粉色固体的

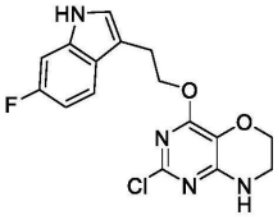
[0503] 2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺;盐酸盐(484mg,1.02mmol,71.65%收率)。

[0504] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.10min,m/z=385.2、387.2、389.2[M+H]+,89%纯度。

[0505] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.03-10.93(m,1H),8.11(s,3H),7.64(dd,J=8.7,5.5Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.14(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),6.88(m,1H),4.65(t,J=7.1Hz,2H),4.18(t,J=5.3Hz,2H),3.22(t,J=7.1Hz,2H),3.14(q,J=5.4Hz,2H)。

[0506] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.19。

[0507] 24.3 2-氯-4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪

[0508] 

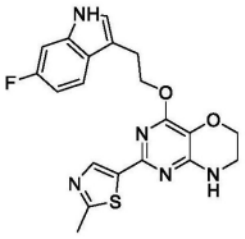
根据一般方法 4，使用 2-[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺；盐酸盐（1.00 当量，400 mg，0.949 mmol）制备，得到呈米黄色固体的 2-氯-4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶

[0509] 并[5,4-b][1,4]噁嗪(285mg,0.449mmol,47.38%收率)。

[0510] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.07min,m/z=349.2、351.2[M+H]+,55%纯度。

[0511] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.90(s,1H),7.79(s,1H),7.59(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.16(d,J=2.3Hz,1H),7.11-7.06(m,1H),6.83-6.75(m,1H),4.39(t,J=7.1Hz,2H),4.03(t,J=4.3Hz,2H),3.38(q,J=3.8Hz,2H),3.04(t,J=7.1Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.40。

[0512] 实施例24 4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪

[0513] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪（1.00 当量，140 mg，0.221 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，75 mg，0.331 mmol）

[0514] 制备。将粗制物通过柱色谱法(12g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(100%;v/v)的梯度洗脱),

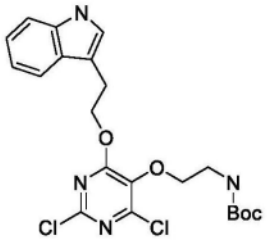
[0515] 之后通过制备型HPLC纯化,获得呈白色固体的4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙氧

基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪(5.5mg,0.0130mmol,5.87%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.78min,m/z=412.1[M+H]+,97%纯度。

[0516] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.93(s,1H),7.99(s,1H),7.58(dd,J=8.7,5.5Hz,1H),7.51(d,J=2.8Hz,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),7.12-7.02(m,1H),6.81(m,1H),4.49(t,J=7.3Hz,2H),4.05(t,J=4.2Hz,2H),3.42-3.35(m,2H),3.09(t,J=7.2Hz,2H),2.60(s,3H)。

[0517] 实施例25的中间体

[0518] 25.1N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0519] 

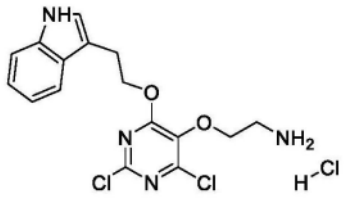
根据一般方法 2b，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，0.36 g，1.05 mmol）和色醇（1.10 当量，190 mg，1.16 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 柱）（用在异己烷

[0520] 中的20%-30%EtOAc洗脱)纯化,得到

[0521] 呈白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.31g,0.650mmol,61.86%收率)。

[0522] UPLC-MS分析(酸性,2min):rt=1.30min,无电离,98%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.86(s,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.31(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.22(d,J=2.4Hz,1H),7.04(ddd,J=8.1,6.9,1.2Hz,1H),6.96(ddd,J=7.9,6.9,1.1Hz,1H),6.82(t,J=5.7Hz,1H),4.57(t,J=7.1Hz,2H),3.97(t,J=5.7Hz,2H),3.16(dt,J=7.9,6.4Hz,4H),1.33(s,9H)。

[0523] 25.2 2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺;盐酸盐



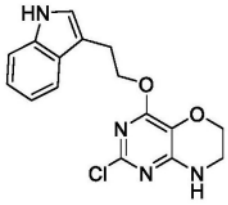
根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，1.13 g，2.42 mmol）制备，得到呈灰色固体的 2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-

[0524] 基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺;盐酸盐(0.23g,

[0525] 0.568mmol,85.46%收率)。

[0526] UPLC-MS分析:(2min,酸性):rt=0.89min,m/z=367.2/369.2/371.2[M+H]+,97%纯度。1H NMR分析:1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.31(d,J=5.7Hz,1H),8.21(s,3H),7.62(t,J=6.4Hz,1H),7.30(t,J=6.6Hz,1H),7.18-7.12(m,1H),7.02(t,J=6.7Hz,1H),6.94(q,J=6.7Hz,1H),4.08(d,J=5.2Hz,2H),3.58(s,2H),3.18(s,2H),2.93(s,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO)δ-122.19。

[0527] 25.3 2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪

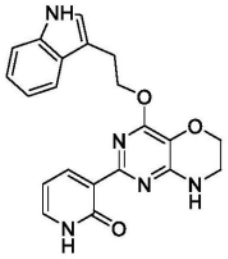
[0528] 

根据一般方法 4，使用 2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基乙胺；盐酸盐（1.00 当量，140 mg，0.346 mmol）制备，得到呈灰白色固体的 2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪(128mg,0.348mmol,100.43%收率)。

[0529] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.10min,m/z=331.1/333.1[M+H]+,90%纯度。

[0530] 1H NMR分析:1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),7.80(s,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=2.4Hz,1H),7.03(t,J=7.5Hz,1H),6.94(t,J=7.5Hz,1H),4.40(t,J=7.4Hz,2H),4.03(s,2H),3.38(s,2H),3.06(t,J=7.4Hz,2H)。

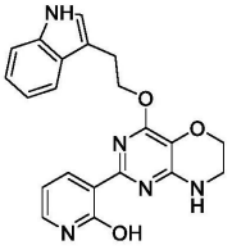
[0531] 实施例25 3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0532] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪（1.0 当量，50 mg，0.151 mmol)和(2-羟基-3-吡啶基)硼酸(1.5 当量,31.49 mg，0.226 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在 DCM 中的 MeOH（10-15%；v/v）的梯度洗脱）纯化,得到呈米黄色固体的3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(13mg,0.0308mmol,20.39%收率)。

[0533] 对实施例25进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在：

[0534] 3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0535] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.33 min，m/z = 390.3 [M+H]+，100%纯度。

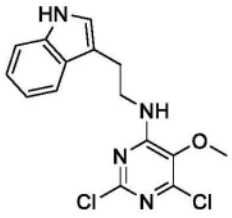
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 13.93 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (t, J=7.5Hz,1H),6.98(s,2H),4.62(s,2H),4.13(d,J=13.8Hz,2H),3.49(s,2H),3.22-3.11(m,2H)。

[0536]

ChromLogD	2.39
动力学溶解度 (μM)	119
肝细胞 Hu / m Cl_{int} (μL/min/百万个细胞)	7.1 / 115
Caco-2 Papp A 至 B ($x10^{-6}$ cm/s) /流出比	7.16 / 4
CYP 3A4 (μM) / 倍数差异 (3A4/U937)	7.2 / 1986 1A2 45.3, 2C9 4.7, 2C19 43.4, 2D6 50
hERG (μM)	7.3

[0537] 实施例26的中间体

[0538] 26.1 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-甲氧基-嘧啶-4-胺

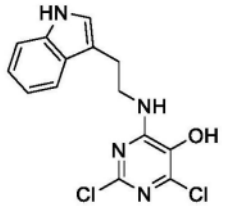
[0539] 

根据一般方法 2a，使用在乙醇（15 mL）中的 2,4,6-三氯-5-甲氧基嘧啶（1 当量，1.50 g，7.03 mmol）和色胺（1.15 当量，1.29 g，8.08 mmol）制备。去除挥发性物并在水/MeOH 中研磨得到 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-甲氧基-嘧啶-4-胺(2.30g,6.82mmol,97.06%收率)。

[0540] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.93min,m/z=336.9/338.8[M+H]+,97%纯度。

[0541] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),8.19(t,J=5.9Hz,1H),7.63(d,J=7.9,1.4,0.7Hz,1H),7.34(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.18(d,J=2.4Hz,1H),7.07(td,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.98(td,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),3.70(s,3H),3.60(q,2H),2.97(t,2H)。

[0542] 26.2 2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-醇

[0543] 

在氮气气氛下向 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-甲氧基-嘧啶-4-胺（1 当量，2.30 g，6.82 mmol）在 DCM（120 mL）中的溶液中添加在 DCM（1 M）中的三溴化硼（1.2 当量，8.2 mL，8.19 mmol），并且将混合物搅拌 18 小时。需要进一步添加三溴化硼溶液并搅拌,以使反应发生至如通过UPLC分析所示的完成。

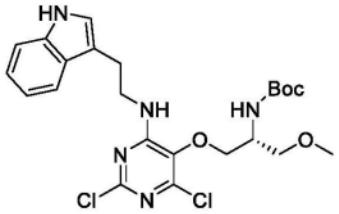
[0544] 使反应混合物用MeOH(30mL)和水(300mL)淬灭。分离各层并且用DCM萃取水层两次,并且浓缩有机物并吸收至硅胶中,加载至硅胶填充柱中,并且将产物使用EtOAc:己烷混合物洗脱,得到呈棕色固体的2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-醇(1.50g,4.64mmol,68.05%收率)。

[0545] 注意:发生20%反式-卤化,生成2-溴-4-氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-醇。副产物在整个合成路线中保留,其反应方式与氯对应物相同。UPLC-MS分析(4min,酸性):rt=1.09min,m/z=322.9/324.9/326.9[M-H]-,99%纯度。20%的溴化区域异构体。

[0546] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ10.81(s,1H),10.16(s,1H),7.78(t,J=5.9Hz,1H),

7.66(d,1H),7.33(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.17(d,J＝2.3,1.2Hz,1H),7.07(ddd,J＝8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.98(ddd,J＝8.0,7.0,1.2Hz,1H),3.60(q,2H),2.95(t,2H)。

[0547] 26.3 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0548] 

根据一般方法 1，使用 2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-醇（1 当量，360 mg，1.11 mmol）和 N-Boc-(s)-2-氨基-3-甲氧基-1-丙醇（1.4 当量，0.32 g，1.56 mmol）制备。将粗制物通过

[0549] 柱色谱法(用己烷,然后用10:1和4:1己烷:EtOAc

[0550] 洗脱)纯化,得到呈棕色油状物的N-[(1R)-1-[[2-

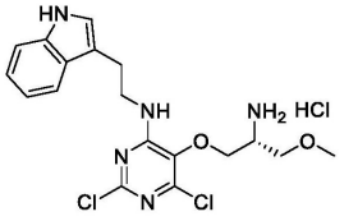
[0551] 溴-4-氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]

[0552] 氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(100

[0553] mg,0.177mmol,15.86%收率)。

[0554] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝2.31min,m/z＝510.0/512.1/514.2[M+H]+,98%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.84(s,1H),8.87(s,1H),7.91(m,1H),7.63(d,J＝8.1Hz,1H),7.34(d,J＝8.1,Hz,1H),7.18(s,1H),7.11-7.02(m,1H),6.98(t,J＝8.5,6.0Hz,1H),4.81-4.72(m,1H),4.00-3.83(m,2H),3.62(q,J＝7.6Hz,2H),3.36(s,2H),3.23(s,3H),2.98(t,J＝7.7Hz,2H),1.39(s,9H)。

[0555] 26.4 5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0556] 

根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1 当量，400 mg，0.635 mmol）制备，得到 5-[(2R)-2-氨基-3-

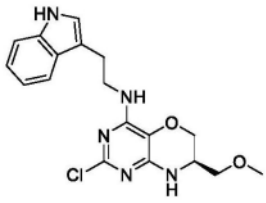
[0557] 甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(330mg,0.739mmol,

[0558] 90.63%收率)。

[0559] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.91min,m/z＝410.0/412.0/414.0[M+H]+,80%纯度。

[0560] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(s,1H),8.87(s,1H),8.47(brs,3H),7.66(d,J＝8.1Hz,1H),7.34(d,J＝7.9Hz,1H),7.20(s,1H),7.06(t,J＝7.8Hz,1H),6.99(t,J＝7.5Hz,1H),4.81-4.72(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.04(dd,J＝10.2,6.0Hz,1H),3.72(brs,1H),3.67-3.58(m,3H),3.32(s,3H),2.98(t,J＝7.9Hz,2H)。

[0561] 26.5(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

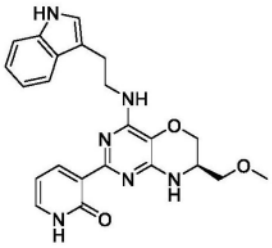
[0562] 

根据一般方法 4，使用 5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基丙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；HCl（1 当量，330 mg，0.739 mmol）制备，得到(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(160mg,0.428mmol,57.43％收率)。

[0563] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.74min,m/z＝374/376[M+H]+,81％纯度。

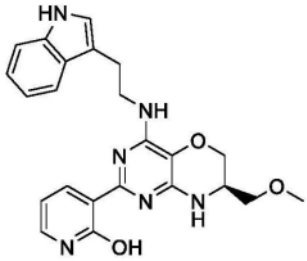
[0564] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),7.65(d,J＝8.0Hz,1H),7.36-7.25(m,2H),7.16(s,1H),7.06(t,J＝7.5Hz,1H),6.97(t,J＝7.4Hz,1H),6.75(t,1H),4.81-4.72(m,1H),4.04(d,J＝11.0Hz,1H),3.95(d,J＝10.5Hz,1H),3.64(brs,1H),3.50(q,J＝7.7Hz,2H),3.28(s,3H),2.89(t,J＝7.8Hz,2H)。未观察到1H。

[0565] 实施例26(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0566] 

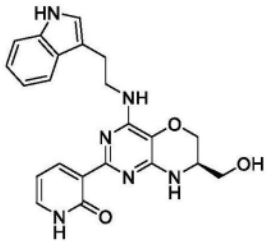
根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（0.82 当量，160 mg，0.428 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（1.6 当量，116 mg，0.838 mmol）制备。将粗制物通过反向色谱法（12 g 滤筒）(用在水(酸性缓冲液)中的MeCN(0％至100％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到

[0567] 呈黄色固体的3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(45mg,0.0978mmol,18.68％收率)157374-4。对实施例26进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0568] 

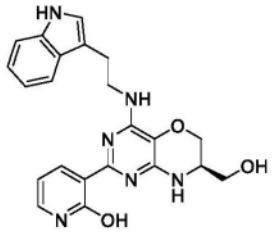
UPLC-MS 分析（4 min，酸性）：rt = 1.50 min，m/z = 433.1 [M+H]+，94%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.87 – 10.81 (m, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz,1H),7.07(t,J＝8.1,6.9,Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),6.86(brs,1H),4.08(m,J＝10.7,5.9Hz,2H),3.73(brs,1H),3.66(q,J＝7.0Hz,2H),3.46-3.36(m,2H),3.31(m,4H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H)。

[0569] 实施例27(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0570] 

向 3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇（1 当量，30 mg，0.0694 mmol）在 DCM（2 mL）中的溶液中添加在 DCM 中的 1 M 三溴化硼溶液（3 当量，0.21mL,0.208mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌1小时。

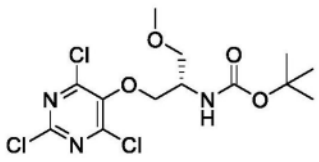
[0571] 将反应混合物仔细地用MeOH(0.5mL)淬灭并且然后用1M NaOH(剧烈搅拌)至pH＝7。将有机层体积减小至干燥并且干式加载至硅胶填充柱中,并且使用MeCN,然后使用在MeCN中的1％、5％和10％水洗脱产物,得到粗制材料,将其在乙醚(0.5mL)中研磨,过滤、抽吸干燥且然后在45℃下真空干燥2小时,得到呈黄色固体的3-[(7R)-7-(羟基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(4.0mg,0.00908mmol,13.09％收率)。对实施例27进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:(R)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0572] 

UPLC-MS 分析（4 min，酸性）：rt = 1.53 min，m/z = 419.1 [M+H]+，95% 纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.07(ddd,J＝8.1,6.9,1.2Hz,1H),6.97(m,2H),6.83(brs,1H),5.02(t,J＝5.1Hz,1H),4.10(qd,J＝10.6,3.2Hz,2H),3.66(q,J＝7.1Hz,2H),3.51(m,2H),3.45-3.36(m,1H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H)。

[0573] 实施例28的中间体

[0574] 28.1 N-[(1S)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0575] 

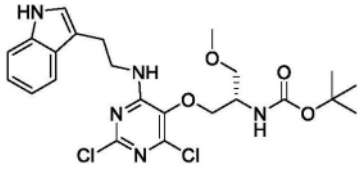
根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，0.30 g，1.43 mmol）和 N-Boc-(R)-2-氨基-3-甲氧基-1-丙醇（1.10 当量，0.24 mL，1.57 mmol）和N-Boc-(R)-2-氨基-3-甲氧基-1-丙醇(1.10当量,0.24mL,1.57mmol)制备。

[0576] 将粗制物通过柱色谱法(40g柱,DCM加载)(用在异己烷中的18％-20％EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[(1S)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(256mg,0.636mmol,44.47％收率)。UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.24min,无电离,100％纯度。

[0577] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ6.97(d,J＝8.2Hz,1H),4.19(dd,J＝9.7,4.8Hz,1H),4.08(dd,J＝9.7,6.4Hz,1H),4.01-3.88(m,1H),3.43(d,J＝6.1Hz,2H),3.28(s,3H),1.39(s,9H)。

[0578] 28.2 N-[(1S)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基

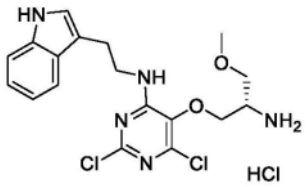
甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0579]  根据一般方法 2a，使用 N-[(1S)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，0.25 g，0.647 mmol）和色

[0580] 胺(1.05当量,0.11g,0.679mmol)制备。

[0581] 将反应物浓缩至干燥,得到油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(25mL)中。将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈灰白色固体的N-[(1S)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(297mg,0.378mmol,58.50％收率)。UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.31min,m/z＝510.2/512.2/514.2[M+H]+,65％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.84(s,1H),7.91(s,1H),7.64(d,J＝7.8Hz,1H),7.35(dt,J＝8.0,0.9Hz,1H),7.19(d,J＝2.4Hz,1H),7.12-7.03(m,2H),6.99(ddd,J＝8.0,7.0,1.1Hz,1H),3.96(d,J＝6.4Hz,2H),3.88(t,J＝6.4Hz,1H),3.63(q,J＝7.0Hz,2H),3.38(d,J＝4.3Hz,2H),3.24(s,3H),2.99(t,J＝7.7Hz,2H),1.40(s,9H)。

[0582] 28.3 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2S)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

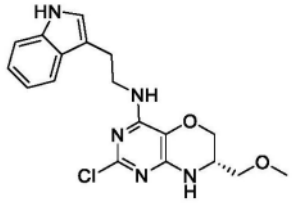
[0583]  根据一般方法 3，使用 N-[(1S)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00 当量,0.30 g,0.582 mmol)制备，得到

[0584] 呈米黄色固体的2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2S)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(260mg,0.559mmol,96.01％收率)。

[0585] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝1.13min,m/z＝410.3/412.3/414.3[M+H]+,96％纯度。

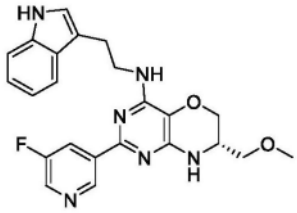
[0586] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(d,J＝2.1Hz,1H),8.43(s,3H),8.27(t,J＝6.0Hz,1H),7.67(d,J＝7.7Hz,1H),7.35(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.21(d,J＝2.4Hz,1H),7.08(ddd,J＝8.2,7.0,1.2Hz,1H),7.00(ddd,J＝8.0,7.0,1.1Hz,1H),4.15(dd,J＝10.2,4.1Hz,1H),4.05(dd,J＝10.1,6.1Hz,1H),3.74(s,1H),3.68-3.59(m,4H),3.04-2.95(m,2H)。未观察到3H;隐藏在水信号下。

[0587] 28.4(7S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0588]  根据一般方法 4，使用 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2S)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00 当量，0.25 g，0.560 mmol）制备，得到呈灰白色固体的(7S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(371mg,0.556mmol,99.31％收率)。

[0589] UPLCMS(碱性,2min):rt＝1.08min,m/z＝374.2/376.2[M+H]+,96％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),7.66(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(dt,J＝8.0,0.9Hz,1H),7.27(d,J＝3.2Hz,1H),7.16(d,J＝2.4Hz,1H),7.07(ddd,J＝8.2,7.0,1.2Hz,1H),6.98(ddd,J＝7.9,7.0,1.1Hz,1H),6.72(t,J＝5.9Hz,1H),4.05(dd,J＝10.7,3.9Hz,1H),3.96(dd,J＝10.7,2.9Hz,1H),3.69-3.61(m,1H),3.57-3.47(m,2H),3.07(q,J＝7.3Hz,2H),2.95-2.86(m,2H),1.19(d,J＝7.3Hz,3H)。

[0590] 实施例28(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0591] 

根据一般方法 5b，使用(7S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，330 mg，0.883 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.00 当量，249 mg，1.77 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(20g柱)

[0592] (用在异己烷中的30％至70％(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到呈棕色固体的(7S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(60mg,0.138mmol,15.64％收率)。

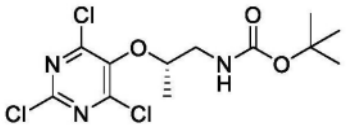
[0593] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝1.87min,m/z＝435.3[M+H]+,100％纯度。

[0594] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.89-10.72(m,1H),9.23(t,J＝1.8Hz,1H),8.60(d,J＝2.9Hz,1H),8.29-8.15(m,1H),7.63(d,J＝7.8Hz,1H),7.35(d,J＝8.1Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),7.02-6.92(m,1H),6.56(t,J＝5.9Hz,1H),4.18-3.99(m,2H),3.79-3.63(m,3H),3.48-3.35(m,2H),3.32(s,3H),3.00(t,J＝7.6Hz,2H)。

[0595] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.09.

[0596] 实施例29的中间体

[0597] 29.1N-[(1S)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0598] 

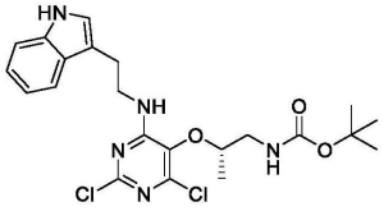
根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，150 mg，0.715 mmol）和(R)-1-(Boc-氨基)-2-丙醇(1.10当量,138mg,0.786mmol)制备。

[0599] 另外重复添加DIAD以及氨基-醇和三苯基膦,并且将混合物再搅拌24小时,从而使反应完成。将粗制物通过柱色谱法(用9:1和4:1已烷:EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[(2S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.421mmol,58.86％收率)。

[0600] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝2.05min,无电离,93％纯度。

[0601] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.02(t,J＝5.9Hz,1H),4.62(q,J＝6.1Hz,1H),3.29-3.12(m,2H),1.36(s,9H),1.26(d,J＝6.3Hz,3H)。

[0602] 29.2N-[(2S)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯

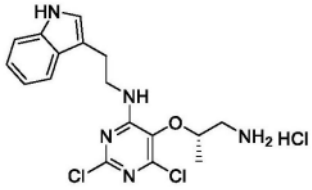
[0604] 

根据一般方法 2a，使用 N-[(2S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，150 mg，0.421 mmol）和色胺（1.05 当量，71 mg，0.442 mmol）制备。将反应物浓缩至干燥，得到

[0605] 油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(15mL)中。

[0606] 将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈棕色固体的N-[(2S)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯(165mg,0.343mmol,81.66%收率)。UPLC-MS(4min,碱性):rt=2.21min,m/z=480.3/482.3/484.3[M+H]+,100%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(d,J=2.4Hz,1H),7.96(d,J=6.3Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.34(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.17(d,J=2.3Hz,1H),7.11-6.92(m,3H),4.37(q,J=5.9Hz,1H),3.68-3.54(m,J=6.5Hz,2H),3.17(t,J=5.6Hz,2H),2.96(t,J=7.7Hz,2H),1.37(d,J=2.5Hz,9H),1.16(d,J=6.2Hz,3H)。

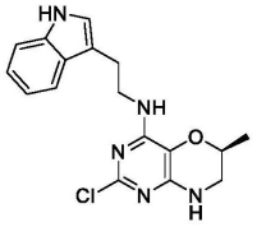
[0607] 29.3 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0608] 

根据一般方法 3，使用 N-[(2S)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，200 mg，0.416 mmol）制备，得到呈棕色固体的 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(173mg,0.415mmol,99.71%收率)。

[0609] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.13min,m/z=380.3/382.3/384.3[M+H]+,88%纯度。

[0610] 29.4(6S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0611] 

根据一般方法 4，使用 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00 当量，173 mg，0.415 mmol）制备。将反应混合物体积减小至干燥并且将粗制物通过通过柱色谱法纯化,得到

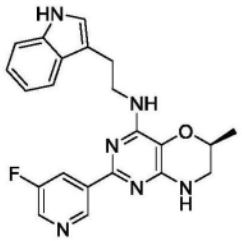
[0612] 呈白色固体的(6S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(70mg,0.204mmol,49.04%收率)。

[0613] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.74min,m/z=344.2/346.2[M+H]+,100%纯度。

[0614] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.15(d,J=2.3Hz,1H),7.12-7.02(m,2H),6.97(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.48(t,J=5.9Hz,1H),4.08-3.96(m,1H),3.52(dt,J=8.3,6.4Hz,2H),3.41(ddd,J=12.7,4.2,2.6Hz,1H),3.03(ddd,J=12.6,7.9,1.3Hz,1H),2.90(dd,J=8.9,6.4Hz,2H),

1.29(d,J＝6.2Hz,3H)。

[0615] 实施例29(6S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0616] 

根据一般方法 5b，使用(6S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，70 mg，0.204 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.00 当量，57 mg，0.407 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(1∶1和2∶1 EtOAc∶Hex洗脱)纯化,得到

[0617] 呈米黄色固体的(6S)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(18mg,0.0441mmol,21.64％收率)。

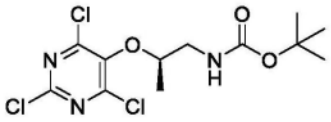
[0618] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝1.89min,m/z＝405.3[M+H]+,99％纯度。

[0619] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.22(t,J＝1.7Hz,1H),8.58(d,J＝2.9Hz,1H),8.21(ddd,J＝10.3,2.9,1.6Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.34(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(ddd,J＝8.2,6.9,1.2Hz,1H),6.97(ddd,J＝7.9,7.0,1.0Hz,1H),6.91(d,J＝3.6Hz,1H),6.32(t,J＝6.0Hz,1H),4.15-4.05(m,1H),3.71(q,J＝6.9Hz,2H),3.46(ddd,J＝12.4,4.0,2.6Hz,1H),3.10(ddd,J＝12.5,7.8,1.4Hz,1H),3.03-2.95(m,2H),1.33(d,J＝6.2Hz,3H)。

[0620] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.14(dd,J＝10.4,1.9Hz)。

[0621] 实施例30的中间体

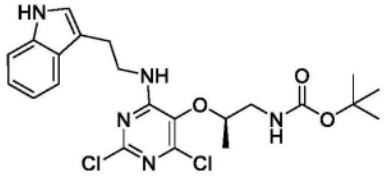
[0622] 30.1 N-[(2R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0623] 

根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，200 mg，0.9528 mmol）和(S)-1-(Boc-氨基)-2-丙醇(1.10当量,184mg,1.047mmol)制备。

[0624] 将粗制物通过柱色谱法(40g柱)(用在异己烷中的18％-20％EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[(2R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯(335mg,0.705mmol,73.94％收率)。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝1.24min,无电离,100％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.01(t,J＝5.8Hz,1H),4.63(dt,J＝12.1,6.3Hz,1H),3.29-3.21(m,1H),3.21-3.14(m,1H),1.38(s,9H),1.26(d,J＝6.3Hz,3H)。

[0625] 30.2N-[(2R)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0626] 

根据一般方法 2a，使用 N-[(2R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，335 mg，0.9393 mmol）和色胺（1.05 当量，158

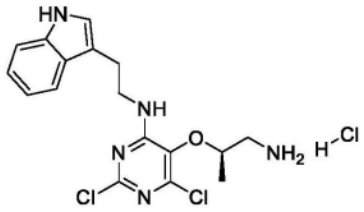
[0627] mg,0.9863mmol)制备,得到

[0628] 呈灰白色固体的N-[(2R)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯(383mg,0.551mmol,58.61％收率)。

[0629] UPLC-MS(2min,酸性):rt=1.28min,m/z=480.3/482.3/484.3[M+H]+,69%纯度。

[0630] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),7.95(s,1H),7.67(s,1H),7.37-7.31(m,1H),7.17(d,J=2.4Hz,1H),7.10-7.04(m,1H),7.04-6.94(m,2H),4.37(d,J=6.0Hz,1H),3.68-3.57(m,2H),3.17(t,J=5.8Hz,2H),2.96(t,J=7.7Hz,2H),1.37(s,9H),1.19-1.18(m,3H)。

[0631] 30.3 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0632] 

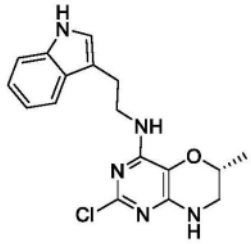
根据一般方法3，使用N-[(2R)-2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基丙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00当量，383 mg，0.5505 mmol）制备，得到呈黄色固体的5-[(1R)-2-氨基

[0633] -1-甲基-乙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;HCl(227mg,0.387mmol,70.25%

[0634] 收率)。

[0635] UPLC-MS分析(2min,酸性):rt=0.96min,m/z=380.1/382.1/384.1[M+H]+,71%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(s,1H),8.21(s,4H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.35(dt,J=8.0,0.9Hz,1H),7.19(d,J=2.4Hz,1H),7.08(ddd,J=8.2,5.9,1.3Hz,1H),7.00(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),4.83-4.68(m,1H),4.70-4.57(m,1H),3.63(d,J=6.7Hz,1H),3.20-3.13(m,2H),2.97(t,J=7.7Hz,2H),1.17(d,J=6.6Hz,3H)。

[0636] 30.4(6R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

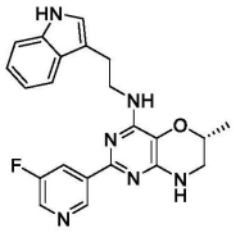
[0637] 

根据一般方法4，使用5-[(1R)-2-氨基-1-甲基-乙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00当量，227 mg，0.3541 mmol）制备。将反应混合物体积减小至干燥并且将粗制物通过柱色谱法（40 g滤筒）（用EtOAc/DCM 0%-20%洗脱）纯化，得到呈米黄色固体的

(6R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基

[0638] -7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(71mg,0.2065mmol,58.3%收率)。UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.09min,m/z=344.2/346.2[M+H]+,100%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),7.71-7.60(m,1H),7.38-7.28(m,1H),7.16(d,J=2.3Hz,1H),7.13-7.05(m,2H),6.98(ddd,J=7.9,6.9,1.1Hz,1H),6.49(t,J=5.9Hz,1H),4.07-3.93(m,1H),3.52(q,J=7.0Hz,2H),3.42(ddd,J=12.5,4.0,2.5Hz,1H),3.04(dd,J=12.5,8.0Hz,1H),2.95-2.87(m,2H),1.29(d,J=6.3Hz,3H)。

[0639] 实施例30(6R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0640] 

根据一般方法 5b，使用(6R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，71 mg，0.2065 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（1.50 当量，44 mg，0.3098 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(12g滤筒)(用DCM/EtOAc 60％-80％洗脱),之后通过制备型HPLC纯化,得到

[0641] 呈白色固体的(6R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(24mg,0.0592mmol,28.69％收率)。

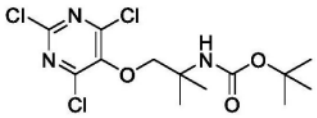
[0642] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝1.90min,m/z＝405.0[M+H]+,100％纯度。

[0643] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),9.23(t,J＝1.7Hz,1H),8.59(d,J＝2.9Hz,1H),8.22(ddd,J＝10.3,2.9,1.6Hz,1H),7.64(d,J＝7.9Hz,1H),7.35(dt,J＝8.2,1.0Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.15-7.06(m,1H),6.98(ddd,J＝8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.92(d,J＝3.6Hz,1H),6.33(t,J＝6.0Hz,1H),4.10(ddd,J＝7.8,6.3,2.5Hz,1H),3.72(q,J＝6.8Hz,2H),3.47(ddd,J＝12.4,4.0,2.5Hz,1H),3.16-3.06(m,1H),3.00(dd,J＝8.8,6.4Hz,2H),1.33(d,J＝6.2Hz,3H)

[0644] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.14

[0645] 实施例31的中间体

[0646] 31.1N-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯



根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，250 mg，1.25 mmol）和 N-(2-羟基-1,1-二甲基-

[0647] 乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.10当量,261mg,1.38

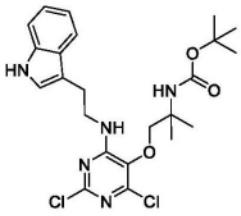
[0648] mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法

[0649] (用已烷以及20:1和9:1Hex:EtOAc洗脱)纯化,得到呈无色油状物的N-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.108mmol,8.61％收率)。

[0650] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝2.15min,无电离,100％纯度。

[0651] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.02(s,1H),3.36(d,J＝6.6Hz,2H),1.38(s,15H)。

[0652] 31.2N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基-1,1-二甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0653] 

根据一般方法 2a，使用在乙醇（2 mL）中的 N-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，40 mg，0.108 mmol）和色胺（1.00 当量，17 mg，0.108 mmol）制备。将反应物浓缩至干燥，得到

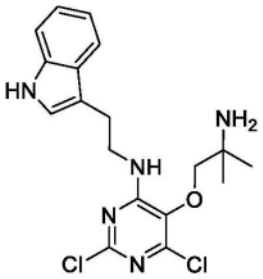
[0654] 油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(10mL)中。

[0655] 将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈灰白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基-1,1-二甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(64mg,0.104mmol,95.96％收率)。

[0656] UPLC-MS(4min,碱性):rt=2.31min,m/z=494.0/496.0/468.0,[M+H]+,93%纯度

[0657] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),8.19(s,1H),7.65(d,J=7.7Hz,1H),7.41-7.31(m,2H),7.18(s,1H),7.07(t,J=7.5Hz,1H),6.98(t,J=7.4Hz,1H),3.65(s,2H),3.15(s,1H),3.00(t,J=7.8Hz,2H),1.42(s,9H),1.39(s,6H)。未观察到1H;掩盖在水峰下面。

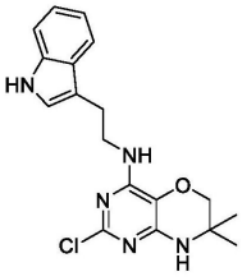
[0658] 31.3 5-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺

[0659] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基-1,1-二甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，64 mg，0.104 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（用在 EtOAc 中的 MeOH（含有 5%氨）洗脱）纯化，得到呈白色固体的 5-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺(14mg,0.0320mmol,30.86%收率)。

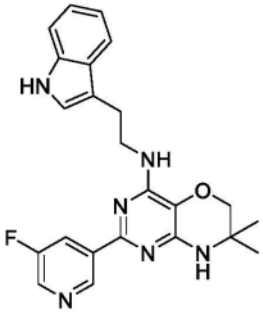
[0660] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.00min,m/z=394.3/396.3/398.3[M+H]+,90%纯度

[0661] 31.4 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0662] 

根据一般方法 4，使用 5-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺（1.00 当量，14 mg，0.0355 mmol）制备，得到 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（12 mg，0.0335 mmol，103.18%收率）。UPLC-MS 分析（2 min，碱性）:rt=1.11min,m/z=358.3/360.3[M+H]+,96%纯度。

[0663] 实施例31 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0664] 

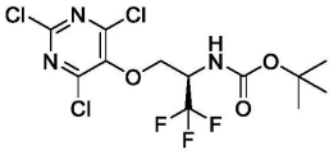
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，12 mg，0.0335 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.00 当量，9.5 mg，0.0671 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（用 2:1 和 1:1 Hex:EtOAc 洗脱）纯化，得到呈白色固体的 2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,7-二甲基-6,8-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(5.0mg,0.0114mmol,33.85%收率)。

[0665] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.17min,m/z=419.3[M+H]+,95%纯度。

[0666] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.7Hz,1H),8.58(d,J＝2.9Hz,1H),8.24-8.18(m,1H),7.63(d,J＝7.9Hz,1H),7.34(d,J＝8.1Hz,1H),7.17(d,J＝2.2Hz,1H),7.07(t,J＝7.6Hz,1H),7.02-6.92(m,2H),6.22(t,J＝6.0Hz,1H),3.70(q,J＝7.1Hz,2H),3.16(d,J＝2.6Hz,2H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H),1.28(s,6H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.17(dd,J＝10.2,2.0Hz)。

[0667] 实施例32的中间体

[0668] 32.1 N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-[(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基甲基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0669] 

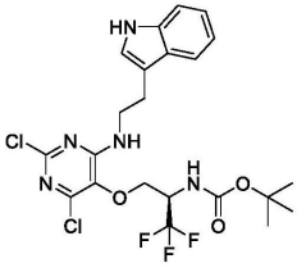
根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，210 mg，1.05 mmol）和 N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-(羟基甲基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0670] (1.10当量,265mg,1.16mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(用已烷以及然后用20:和10:1Hex:EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-[(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基甲基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(290mg,0.706mmol,67.07％收率)。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝2.16min,无电离,100％纯度。

[0671] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ7.84(d,J＝9.1Hz,1H),4.66(dt,J＝13.1,8.3Hz,1H),4.45(dd,J＝10.6,4.4Hz,1H),4.26(dd,J＝10.7,8.1Hz,1H),1.41(s,9H)。

[0672] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-72.99(d,J＝8.1Hz)。

[0673] 32.2N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2,2,2-三氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0674] 

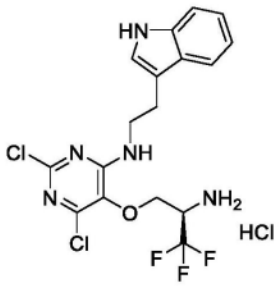
根据一般方法 2a，使用在乙醇（5 mL）中的 N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-[(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基甲基]乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，290 mg，0.706 mmol）和色胺（1.00 当量，113 mg，0.706 mmol）制备。将反应物浓缩至干燥，得到油状残余物，将其在

[0675] 搅拌下悬浮于水(10mL)中。将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到

[0676] 呈灰白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2,2,2-三氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.702mmol,99.36％收率)。

[0677] UPLC-MS(4min,碱性):rt＝2.28min,m/z＝534.0/535.9/537.9,[M+H]+,100％纯度

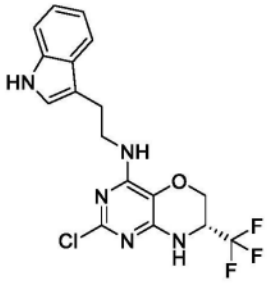
[0678] 32.3 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3,3,3-三氟-丙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0679] 

根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2,2,2-三氟-乙基]氨基甲酸叔丁酯制备，得到呈紫色固体的 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3,3,3-三氟-丙氧基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（260 mg，0.536 mmol，57.26％收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝2.02min,m/z＝433.9/435.8/437.9[M+H]+,97％纯度

[0680] 1HNMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(s,1H),9.77-9.71(m,3H),8.61(t,J＝6.0Hz,1H),7.70(d,J＝7.8Hz,1H),7.34(d,J＝8.1Hz,1H),7.21(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(t,J＝7.5Hz,1H),6.99(t,J＝7.4Hz,1H),4.88-4.74(m,1H),4.44(dd,J＝11.0,4.0Hz,1H),3.65(dt,J＝13.1,7.0Hz,2H),3.00(t,J＝7.8Hz,2H)。未观察到1H;在水峰下面。19FNMR(376MHz,DMSO-D6)δ-70.26(d,J＝8.1Hz)。

[0681] 32.4(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

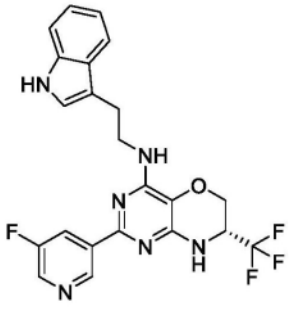
[0682] 

根据一般方法 4，在 165°C 下使用 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3,3,3-三氟-丙氧基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00 当量，252 mg，0.536 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（用己烷:丙酮洗脱）纯化，得到呈黄色固体的(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(23mg,0.0578mmol,10.79％收率)。

[0683] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.80min,m/z＝398.3/400.3,[M+H]+,99％纯度。

[0684] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),8.02(d,J＝5.5Hz,1H),7.65(d,J＝7.9Hz,1H),7.32(d,J＝8.1Hz,1H),7.16(s,1H),7.06(t,J＝7.6Hz,1H),6.97(t,J＝7.4Hz,2H),4.48(d,J＝12.2Hz,2H),3.90(d,J＝12.1Hz,1H),3.52(q,J＝7.2Hz,2H),2.90(t,J＝7.9Hz,2H)。

[0685] 实施例32(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0686] 

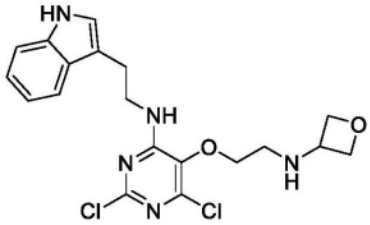
根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，23 mg，0.0578 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.00 当量，16 mg，0.116 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（用 3:1 至 3:2 Hex:EtOAc 洗脱）纯化，得到呈白色固体的(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-

4-胺(14mg,0.0305mmol,52.82%收率)。

[0687] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.94min,m/z=459.3[M+H]+,100%纯度。1HNMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J=1.7Hz,1H),8.61(d,J=2.9Hz,1H),8.22(ddd,J=10.2,2.9,1.6Hz,1H),7.83(d,J=5.7Hz,1H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.34(d,J=1.0Hz,1H),7.19(d,J=2.3Hz,1H),7.06(ddd,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.97(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.77(t,J=5.9Hz,1H),4.54(d,J=12.1Hz,1H),4.52-4.41(m,1H),4.01-3.93(m,1H),3.71(dt,J=10.7,7.2Hz,2H),2.99(t,J=7.7Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-73.59--73.74(m),-127.99(d,J=10.5Hz)。

[0688] 实施例33的中间体

[0689] 33.1 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺

[0690] 

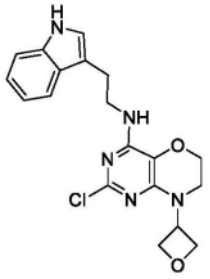
将 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00 当量，150 mg，0.372 mmol）和 3-氧杂环丁烷酮（1.30 当量，0.031 mL，0.484 mmol）在甲醇（3.7 mL）中的搅拌溶液用氰基硼氢化钠(3.00当量,70mg,1.12mmol)处理,并且将所得混合物搅拌18h。

[0691] 在再添加3-氧杂环丁烷酮(0.01)mL之后,将反应物在室温下搅拌2h。将反应物通过添加水(25mL)淬灭并用二氯甲烷(2x 30mL)萃取。将所得溶液依序用饱和盐水溶液(25mL)洗涤。然后将有机相分离并干燥(Na2SO4),然后浓缩至干燥。将粗制物通过硅胶快速柱色谱法(40g柱)使用在5CV中的异己烷/EtOAc 0-100%以及然后梯度EtOAc/MeOH(产物用10%MeOH洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺(115mg,0.251mmol,67.26%收率)。

[0692] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.12min,m/z=422.1/424.1/426.1[M+H]+,100%纯度。

[0693] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.86(s,1H),8.74(t,J=5.8Hz,1H),7.69-7.53(m,1H),7.36(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.19(d,J=2.4Hz,1H),7.08(s,1H),7.04-6.93(m,1H),4.57(t,J=6.6Hz,2H),4.27(t,J=6.1Hz,2H),3.94-3.83(m,2H),3.80(p,J=6.5Hz,1H),3.60(td,J=8.1,7.6,6.0Hz,2H),2.97(t,J=7.5Hz,2H),2.88(s,1H),2.70(t,J=5.1Hz,2H)。

[0694] 33.2 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0695] 

在室温下向 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺（1.00 当量，95 mg，0.207 mmol）在 1,4-二噁烷（4.1 mL）中的溶液中添加叔丁醇钾（1.25 当量，29 mg，0.259 mmol）。在用 N2 流脱气溶液后，依序添加三(邻甲苯基)膦（0.0800 当量，5.0 mg，0.0166 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(Pd2(dba)3)(0.0400当量,7.6mg,0.00828mmol)并且在

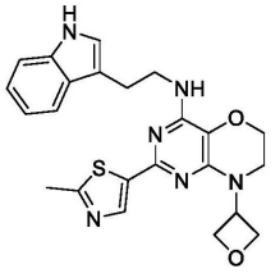
预加热板上在100℃下搅拌24h。

[0696] 将反应物用EtOAc稀释并且通过硅藻土垫过滤。将滤液用水洗涤,然后将有机物经Na2SO4干燥并浓缩至干燥。将粗制物通过硅胶快速柱色谱法(20g滤筒,DCM加载)(用在异己烷中的EtOAc的梯度洗脱(0%至100%v/v;产物用80%EtOAc洗脱)纯化,得到呈微黄色固体的2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(15mg,0.0389mmol,18.78%收率)。

[0697] UPLC-MS分析:(2min,酸性):rt=1.11min,m/z=386.0/387.9[M+H]+,100%纯度。

[0698] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),7.66(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.16(d,J=2.3Hz,1H),7.13-7.02(m,1H),7.04-6.93(m,1H),6.78(t,J=5.9Hz,1H),5.39(p,J=7.1Hz,1H),4.84-4.58(m,4H),4.34-4.14(m,2H),3.63(t,J=4.3Hz,2H),3.58-3.41(m,2H),3.02-2.82(m,2H)。

[0699] 实施例33 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

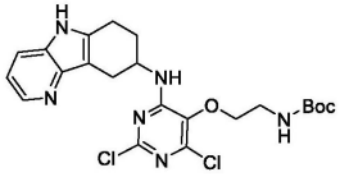
[0700] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00 当量，12 mg，0.0311 mmol)和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，11 mg，0.0467 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g柱)(用在异己烷中的0至100%(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到呈灰色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-8-(氧杂环丁烷-3-基)-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(4.5mg,0.0100mmol,32.26%收率)。

[0701] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.83min,m/z=449.3[M+H]+,100%纯度。1HNMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),8.06(s,1H),7.70-7.60(m,1H),7.35(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.18(d,J=2.3Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),7.02-6.93(m,1H),6.51(t,J=5.9Hz,1H),5.25(p,J=7.3Hz,1H),4.88-4.67(m,4H),4.33-4.20(m,2H),3.73-3.59(m,2H),3.51(t,J=4.3Hz,2H),3.01-2.87(m,2H),2.65(s,3H)。

[0702] 实施例34的中间体

[0703] 34.1 N-[2-[2,4-二氯-6-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

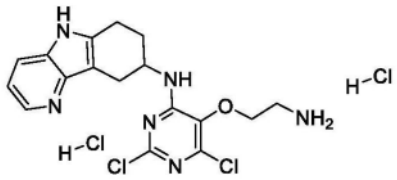
[0704] 

根据一般方法 2a，在 50°C 下使用在乙醇（4.4 mL）中的 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00 当量，0.30 g，0.876 mmol)和 6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-胺(1.10当量,0.26g,0.963mmol)(WO202081636)制备,持续4h,

[0705] 得到呈棕色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.52g,0.843mmol,96.29%收率)。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.11min,m/z=493.3/495.3/497.3[M+H]+,89%纯度。1H NMR

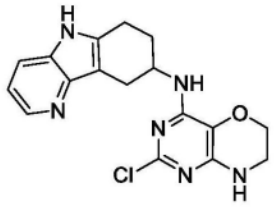
(400MHz,DMSO-D6)δ11.04(s,1H),8.20(dd,J＝4.6,1.5Hz,1H),7.93(d,J＝8.2Hz,1H),7.65-7.50(m,1H),7.20(t,J＝5.9Hz,1H),7.00(dd,J＝8.1,4.6Hz,1H),4.44-4.21(m,1H),4.09-3.94(m,2H),3.15(dd,J＝15.1,5.4Hz,1H),3.10-2.78(m,3H),2.76-2.65(m,1H),2.22-1.93(m,3H),1.38(s,9H)。

[0706] 34.2 N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-胺;二盐酸盐

[0707]  根据一般方法3,使用N-[2-[2,4-二氯-6-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基氨基)嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,0.30 g,0.486mmol)制备,得到呈棕色固体的N-[5-(2-氨基乙氧基)

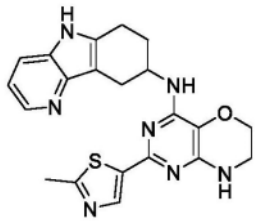
[0708] -2,6-二氯-嘧啶-4-基]-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-胺;二盐酸盐(0.27g,0.486mmol,100.01%收率)。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝0.94min,m/z＝393.3/395.3/397.3[M+H]+,90%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ15.97(s,1H),12.74(s,1H),8.74-8.19(m,6H),7.61-7.50(m,1H),4.47(t,J＝7.1Hz,1H),4.33-4.15(m,2H),3.34-3.18(m,3H),3.15-2.94(m,3H),2.35-2.24(m,1H),2.18-2.06(m,1H)。

[0709] 34.3 2-氯-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0710]  根据一般方法4,使用N-[5-(2-氨基 乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并 [3,2-b]吲哚-8-胺;二盐酸盐(1.0当量,0.25 g,0.450 mmol)制备,得到呈棕色固体的 2-氯-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(0.17g,0.412mmol,91.37%收率)。

[0711] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝0.86min,m/z＝357.2/359.2[M+H]+,89%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.95(s,1H),8.19(dd,J＝4.8,1.4Hz,1H),7.59(dd,J＝8.0,1.4Hz,1H),7.16(s,1H),6.99(dd,J＝8.1,4.6Hz,1H),6.45(d,J＝8.3Hz,1H),4.34-4.16(m,1H),4.10(t,J＝4.3Hz,2H),3.45-3.36(m,2H),3.04(dd,J＝15.1,5.3Hz,1H),2.98-2.77(m,2H),2.74-2.61(m,1H),2.14-1.90(m,2H)。

[0712] 实施例34 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0713]  根据一般方法5b,使用2-氯-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00当量,90 mg,0.224 mmol)和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(1.50当量,76 mg,0.337mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法

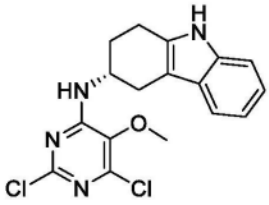
[0714] (20g柱)(用在异己烷中的0至100%(v/v)EtOAc以及然EtOAc/MeOH(0至15%MeOH)

的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-8-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(34mg,0.0786mmol,35.02%收率)。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.42min,m/z=420.1[M+H]+,97%纯度。

[0715] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.98(s,1H),8.20(dd,J=4.6,1.5Hz,1H),7.97(s,1H),7.61(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),6.99(dd,J=8.1,4.6Hz,1H),6.95-6.83(m,1H),6.14(d,J=8.1Hz,1H),4.45-4.33(m,1H),4.13(t,J=4.3Hz,2H),3.48-3.38(m,2H),3.09(dd,J=15.2,5.3Hz,1H),3.01-2.81(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.60(s,3H),2.22-2.10(m,1H),2.02-1.90(m,1H)。

[0716] 实施例35的中间体

[0717] 35.1(3R)-N-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺



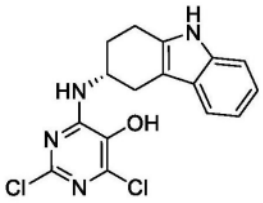
根据一般方法 2a，使用 2,4,6-三氯-5-甲氧基嘧啶（1.00 当量，0.32 mL，2.34 mmol）和(R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺（1.05 当量，0.46 g，2.46 mmol）在乙醇（5 mL）制备，得到呈灰白色固体的(3R)-N-(2,6-二氯-5-甲氧基-

[0718] 嘧啶-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺(0.84g,2.31

[0719] mmol,98.72%收率)。

[0720] UPLC-MS(4min,碱性):rt=2.06min,m/z=363.2/365.2/367.2[M+H]+,96%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.25(d,J=7.9Hz,1H),7.09-6.86(m,2H),4.33(s,1H),3.76(s,3H),3.07(s,1H),2.99(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.85(s,2H),2.09-1.98(m,2H)。

[0721] 35.2 2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-醇



在氮气气氛下向(3R)-N-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺（1.00 当量，600 mg，1.65 mmol 在 DCM（10 mL）中的溶液中添加在 DCM（1 M）中的三溴化硼（3.00 当量，5.0 mL，4.96 mmol），并且

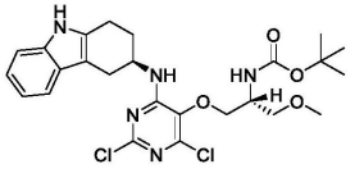
[0722] 将混合物搅拌18h。需要再添加三溴化硼溶液并搅拌,

[0723] 以使反应发生至如通过UPLC分析所示的完成。

[0724] 使反应混合物用MeOH(10mL)和水(20mL)淬灭。分离DCM层,将水层用DCM萃取两次,将有机物用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且将其体积在旋转蒸发器中在40℃下真空减小至干燥,获得呈红色固体的2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-醇(530mg,1.52mmol,91.88%收率)。UPLC-MS(4min,酸性):rt=0.80/0.82min,m/z=349.2/351.2/353.2[M+H]+,97%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),10.21(s,1H),7.64(d,J=8.3Hz,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.28-7.20(m,1H),7.00(ddd,J=8.1,7.0,1.3Hz,1H),6.92(td,J=7.4,7.0,1.1Hz,1H),4.34(h,J=7.3Hz,1H),2.98(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.83(tt,J=11.7,6.3Hz,2H),2.74-2.63(m,1H),2.04(h,J=5.1Hz,2H)。

[0725] 35.3N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧

啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0726] 

根据一般方法 1，使用 2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-醇（1.00 当量，0.75 g，2.10 mmol）和 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲氧基-

[0727] 乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.05当量,454mg,2.21

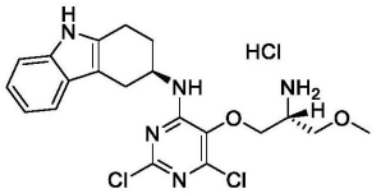
[0728] mmol)制备。

[0729] 将粗制物通过柱色谱法(用纯己烷,然后用5:1和4:1Hex:EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.10g,1.93mmol,91.58%收率)。

[0730] UPLC-MS(4min,碱性):rt=2.33min,m/z=536.2/538.2/540.2[M+H]+,94%纯度。

[0731] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(s,1H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),7.34(d,J=7.7Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=7.8Hz,1H),7.01(t,J=7.5Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),4.34(s,1H),3.96(d,J=8.8Hz,3H),3.41(d,J=5.7Hz,2H),3.26(s,3H),3.07(dd,J=14.8,5.3Hz,1H),2.91(d,J=15.0Hz,2H),2.78-2.59(m,1H),2.16(d,J=12.0Hz,1H),2.05(d,J=11.8Hz,1H),1.39(s,9H)。

[0732] 35.4(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐

[0733] 

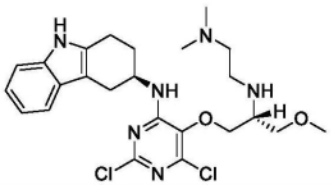
根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，1.10 g，2.04 mmol）制备，得到

[0734] 呈白色固体的(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐(600mg,1.27mmol,62.12%收率)。

[0735] UPLC-MS(2min,碱性):rt=1.02min,m/z=436.1/438.1/440.1[M+H]+。

[0736] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(s,1H),8.51(s,3H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.01(t,J=7.5Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),4.38(s,1H),4.27(dd,J=10.1,3.9Hz,1H),4.10(dd,J=10.1,5.7Hz,1H),3.76(s,1H),3.66(d,J=6.0Hz,2H),3.34(d,J=1.6Hz,3H),3.02(dd,J=14.9,5.4Hz,1H),2.94-2.75(m,3H),2.10(s,2H)。

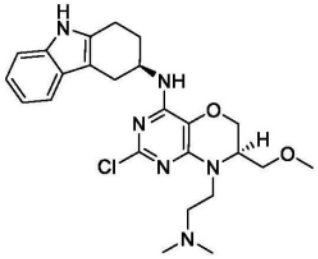
[0737] 35.5 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺

[0738] 

将(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺；盐酸盐（1.00 当量，350 mg，0.740 mmol）、(二甲基氨基)乙醛亚硫酸盐(1:1)(1.10当量,138mg,0.814mmol)和三乙胺(1.00当量,0.10mL,0.740mmol)

[0739] 在甲醇(5mL)中的搅拌溶液用氰基硼氢化钠(3.00当量,140mg,2.22mmol)处理,并且将混合物在室温下搅拌3天。将反应物通过添加水(25mL)淬灭并用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将所得溶液依序用饱和盐水溶液(25mL)洗涤。然后将有机相分离并干燥(Na2SO4),然后浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法使用EtOAc,然后使用在EtOAc(氨缓冲液)中的5%和10%MeOH纯化,得到呈粉色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺(200mg,0.370mmol,50.05%收率)。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=2.09min,m/z=507.3/509.3/511.3[M+H]+,94%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),8.64(s,1H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.01(t,J=7.6Hz,1H),6.93(t,J=7.5Hz,1H),4.33(s,1H),4.03(q,J=7.4Hz,2H),3.75(t,J=8.5Hz,1H),3.45-3.32(m,6H),3.11(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.99(s,1H),2.86(d,J=13.9Hz,2H),2.68(s,3H),2.21(s,6H),2.03(s,1H),1.26-1.13(m,2H)。

[0740] 35.6(7R)-2-氯-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0741] 

根据一般方法4,使用N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺(1.00当量,200 mg,0.394 mmol)制备,得到呈白色固体的(7R)-2-氯-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲

[0742] 氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-

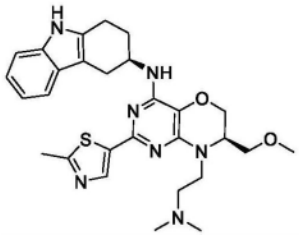
[0743] 二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(140mg,0.282

[0744] mmol,71.65%收率)。

[0745] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.04min,m/z=471.4/473.4,[M+H]+,87%纯度。

[0746] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.69(s,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.24(d,J=7.9Hz,1H),6.99(t,J=7.5Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.53(d,J=8.4Hz,1H),4.31(d,J=10.7Hz,1H),4.25(s,1H),3.84(dq,J=13.4,6.7Hz,2H),3.74(d,J=10.6Hz,1H),3.45(dd,J=9.5,5.9Hz,1H),3.35(dd,J=17.3,9.0Hz,6H),3.02-2.74(m,4H),2.72-2.56(m,1H),2.25(s,6H),2.09-1.88(m,2H)。

[0747] 实施例35(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺



根据一般方法5b,使用(7R)-2-氯-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00当量,70 mg,0.149 mmol)和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-

[0748] 二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(2.00当量,67mg,

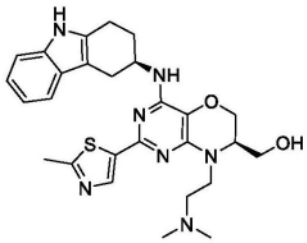
[0749] 0.297mmol)制备,得到呈白色固体的(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-

[0750] 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(40mg,0.0712mmol,47.91%收率)。

[0751] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=2.09min,m/z=534.4[M+H]+,95%纯度。

[0752] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.99(s,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.25(d,J=7.9Hz,1H),6.99(ddd,J=8.1,7.0,1.3Hz,1H),6.97-6.86(m,1H),6.18(d,J=8.2Hz,1H),4.47-4.34(m,1H),4.31(dd,J=10.7,1.4Hz,1H),3.98(dt,J=13.9,6.9Hz,1H),3.78(ddd,J=13.2,9.3,4.2Hz,2H),3.46(dd,J=9.4,5.5Hz,1H),3.38(dt,J=9.3,6.9Hz,2H),3.31(s,3H),3.02(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.84(td,J=16.2,15.5,9.9Hz,2H),2.72-2.63(m,1H),2.60(s,3H),2.22(s,6H),2.14-2.05(m,1H),2.02-1.88(m,1H)。2H在DMSO信号下。

[0753] 实施例36[(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇

[0754] 

向(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，18 mg，0.0320 mmol）在 DCM （3 mL）中的溶液中添加在DCM中的1 M三溴化硼溶液(2.00当量,0.064

[0755] mL,0.0641mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌18h。

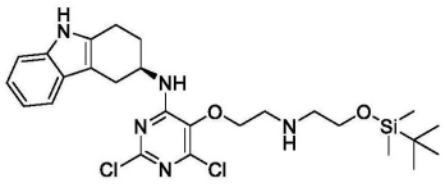
[0756] 需要再添加三溴化硼溶液并搅拌,以使反应发生至如通过UPLC分析所示的完成。将反应混合物仔细地用MeOH(1mL)并且然后用水淬灭。分离各层,并且将水层用DCM萃取两次。将有机物经Na2SO4干燥,过滤并浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法(用在DCM(氨缓冲液)中的1%至5%MeOH洗脱)纯化,得到呈白色固体的[(7R)-8-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇(7.0mg,0.0129mmol,40.36%收率)。

[0757] UPLC-MS(4min,酸性):rt=1.84min,m/z=520.4[M+H]+,96%纯度

[0758] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.99(s,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.25(d,J=8.1Hz,1H),6.99(ddd,J=8.1,7.0,1.3Hz,1H),6.96-6.87(m,1H),6.11(d,J=8.2Hz,1H),5.17(s,1H),4.38(d,J=10.3Hz,2H),3.94(dt,J=13.7,6.7Hz,1H),3.76(d,J=10.4Hz,1H),3.61-3.50(m,2H),3.50-3.34(m,2H),3.02(dd,J=14.8,5.3Hz,1H),2.84(q,J=15.5,12.4Hz,2H),2.60(s,3H),2.24(s,6H),2.11(d,J=12.1Hz,1H),1.95(ddt,J=14.2,8.9,4.8Hz,1H)。3H在溶剂信号下。

[0759] 实施例37的中间体

[0760] 37.1(3R)-N-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基氨基]乙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺

[0761] 

将(3R)-N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺；盐酸盐（1.00 当量，300 mg，0.700 mmol）和(叔丁

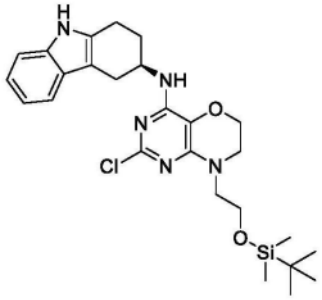
基二甲基甲硅烷基氧基)乙醛(1.30当量,0.19mL,0.910mmol)

[0762] 在甲醇(5mL)中的搅拌溶液用氰基硼氢化钠(3.00当量,132mg,2.10mmol)处理,并且将混合物在室温下搅拌5h。将反应物通过添加水(25mL)淬灭并用二氯甲烷(2x 60mL)萃取。将所得溶液依序用饱和盐水溶液(25mL)洗涤。然后将有机相分离并干燥(Na2SO4),然后浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法使用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v)纯化,得到呈蜡状白色固体的(3R)-N-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基氨基]乙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺(180mg,0.180mmol,25.70%收率)。

[0763] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.51min,m/z=550.3/552.3/554.3[M+H]+,55%纯度。

[0764] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(d,J=4.5Hz,1H),8.87(s,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.27(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),7.06-6.98(m,1H),6.98-6.89(m,1H),4.31(s,1H),4.05-3.94(m,2H),3.72-3.58(m,2H),3.58-3.43(m,1H),3.14-3.04(m,1H),2.99-2.83(m,4H),2.75-2.63(m,3H),2.21-2.11(m,1H),2.06-1.95(m,1H),0.93-0.76(m,9H),0.12--0.10(m,6H)。

[0765] 37.2 8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

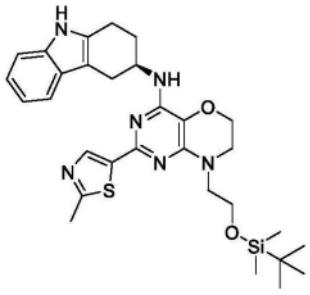
[0766] 

根据一般方法4,使用(3R)-N-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基氨基]乙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺(1.00当量,180mg,0.180mmol)制备,得到呈灰白色固体的8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(130mg,0.177mmol,

[0767] 98.44%收率)。

[0768] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.49min,m/z=514.3/516.3[M+H]+,70%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.65(s,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),7.21(dd,J=8.1,4.9Hz,1H),6.95(t,J=7.4Hz,1H),6.88(t,J=7.4Hz,1H),6.32(d,J=8.6Hz,1H),4.09(t,J=4.4Hz,2H),3.71(t,J=5.8Hz,2H),3.51(t,J=4.3Hz,3H),2.97-2.75(m,4H),2.67-2.53(m,2H),2.03-1.88(m,2H),0.80(s,9H),-0.06(s,6H)。

[0769] 37.3 8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺



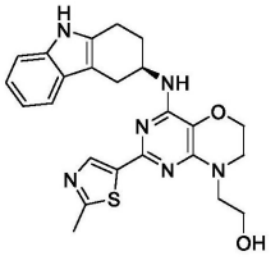
根据一般方法5b,使用8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00当量,120mg,0.163mmol)和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(1.50当量,55mg,

[0771] 0.245mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(20g

[0772] 柱)(用在异己烷中的0至60％(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化，

[0773] 得到呈淡黄色油状物的8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(75mg,0.124mmol,75.60％收率)。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝1.53min,m/z＝577.4[M+H]+,97％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.98(s,1H),7.31(d,J＝7.7Hz,1H),7.25(dt,J＝7.9,0.9Hz,1H),7.06-6.95(m,1H),6.94-6.85(m,1H),6.03(d,J＝8.3Hz,1H),4.40(s,1H),4.16(s,2H),3.81(t,J＝6.0Hz,2H),3.64(t,J＝6.0Hz,2H),3.57(t,J＝4.4Hz,2H),3.01(dd,J＝14.8,5.3Hz,1H),2.94-2.74(m,2H),2.59(s,3H),2.57-2.52(m,1H),2.16-2.05(m,1H),2.01-1.91(m,1H),0.85(s,9H),0.04(s,6H)。

[0774] 实施例37 2-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-基]乙醇

[0775] 

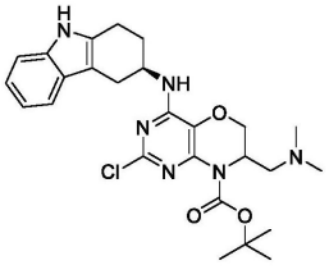
向 8-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，75 mg，0.124 mmol）在 MeCN（2.4704 mL）中的溶液中添加氯化氢在二噁烷（30.0 当量，0.93 mL，3.71 mmol）中的 4 M

[0776] 溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌15分钟。

[0777] 将反应物浓缩至干燥,得到残余物,将其用MTBE(10mL)和Et2O(5mL x 3)研磨,得到呈黄色固体的2-[2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-基]乙醇(36mg,0.0778mmol,63.01％收率)。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt＝1.93min,m/z＝463.1[M+H]+,100％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.76(s,1H),8.12(s,1H),7.36(d,J＝7.7Hz,1H),7.33-7.26(m,1H),7.08-6.99(m,1H),6.99-6.91(m,1H),6.14(bs,1H),4.48-4.40(m,1H),4.21(t,J＝4.5Hz,2H),3.78-3.50(m,6H),3.05(dd,J＝14.9,5.2Hz,1H),2.98-2.82(m,2H),2.75-2.68(m,1H),2.67(s,3H),2.20-2.08(m,1H),2.08-1.95(m,1H)。未观察到1H。

[0778] 实施例38的中间体

[0779] 38.1 2-氯-7-[(二甲基氨基)甲基]-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0780] 

将 2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-醇（1.00 当量，0.35 g，1.00 mmol）、[(2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(二甲基氨基)丙基]甲烷磺酸酯（1.44 当量，0.45 g，1.44 mmol）（甲磺酸酯由相应的 N-Boc 氨基醇合成并且无需任何纯化而

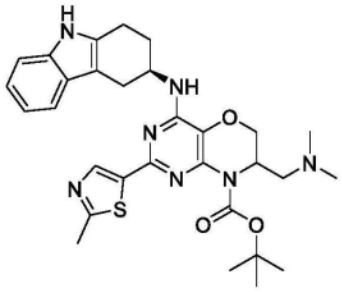
[0781] 使用)和碳酸铯(2.00当量,0.65g,2.00mmol)

[0782] 在DMF(6.6817mL)中的混合物在110℃下搅拌

[0783] 24h。

[0784] 将混合物冷却下来,然后倾倒至碎冰和水(100mL)中。将所得沉淀滤出,然后溶解在混合物DCM/MeOH(9:1)中,经Na2SO4干燥,过滤并浓缩。将粗制材料通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v)以及然后在EtOAc中的MeOH(0%至20%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈棕色固体的2-氯-7-[(二甲基氨基)甲基]-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯(155mg,0.266mmol,26.53%收率)。注意:产物分离为非对映异构体的混合物,这归因于两个立构中心之一的外消旋作用。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.29min,m/z=513.3/515.3[M+H]+,88%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.71(s,1H),7.36-7.27(m,2H),7.27-7.23(m,1H),7.02-6.97(m,1H),6.95-6.91(m,1H),4.53-4.47(m,1H),4.39-4.26(m,1H),4.06-3.98(m,1H),3.03-2.94(m,2H),2.87-2.78(m,2H),2.41-2.31(m,1H),2.27-2.17(m,7H),2.11-1.93(m,3H),1.49(s,9H)。

[0785] 38.2 7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0786] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-7-[(二甲基氨基)甲基]-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯（1.00 当量，165 mg，0.212 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，72 mg，

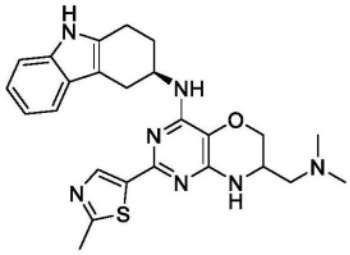
[0787] 0.318mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(20g

[0788] 柱)(用

[0789] 在异己烷中的0至100%(v/v)的EtOAc以及然后在EtOAc中的0-20%(v/v)MeOH的梯度洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯(90mg,0.127mmol,59.65%收率)。注意:产物分离为非对映异构体的混合物,这归因于先前步骤中两个立构中心之一的外消旋作用。

[0790] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.29/1.30min,m/z=576.3[M+H]+,81%纯度。

[0791] 实施例38 7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0792] 

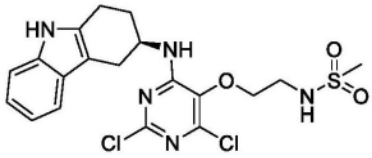
向 7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯（1.00 当量，150 mg，0.229 mmol）在 DCM（1.1959 mL）中的溶液中添加氯化氢在二噁烷（25.0 当量，1.4 mL,5.73mmol)中的4M溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。

[0793] 将反应物浓缩至干燥,得到残余物,将其用Et2O(10mL)研磨并过滤。将粗制物通过制备型HPLC(碱性方法)纯化,得到呈灰白色固体的7-[(二甲基氨基)甲基]-2-(2-甲基噻

唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(12mg,0.0241mmol,10.50%收率)。注意:产物分离为非对映异构体的混合物,这归因于先前步骤中两个立构中心之一的外消旋作用。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.96/1.97min,m/z=476.3[M+H]+,97%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.71(s,1H),7.97(s,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.29-7.20(m,1H),7.06-6.97(m,1H),6.97-6.88(m,1H),6.80-6.70(m,1H),6.21(d,J=8.2Hz,1H),4.48-4.34(m,1H),4.12-3.96(m,2H),3.68-3.56(m,1H),3.07-2.97(m,1H),2.97-2.78(m,2H),2.72-2.63(m,1H),2.60(s,3H),2.42-2.26(m,2H),2.20(s,6H),2.15-2.06(m,1H),2.04-1.91(m,1H)。

[0794] 实施例39的中间体

[0795] 39.1 N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]甲烷磺酰胺

[0796] 

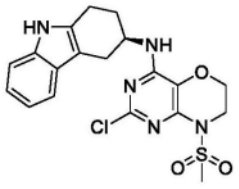
在 0°C 下向(3R)-N-[5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺; 盐酸盐(1.00 当量, 0.30 g, 0.616 mmol)和三乙基胺(2.00当量,0.17mL,1.23mmol)在DCM(6.1576mL)中的溶液中逐滴添加甲烷磺酰氯(1.10当量,0.052mL,0.677mmol),并且将反应混合物经3h温热至室温。

[0797] 将反应混合物用DCM(30mL)稀释,然后将有机相用1N HCl(3×15mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈粘性淡黄色油状物的N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]甲烷磺酰胺(290mg,0.536mmol,87.11%收率)。

[0798] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.12min,m/z=470.2/472.2/474.2[M+H]+,100%纯度。

[0799] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.74(s,1H),7.69(s,1H),7.41(s,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.25(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),7.07-6.97(m,1H),6.95-6.85(m,1H),4.40-4.25(m,1H),4.09-4.02(m,2H),3.38(t,J=5.5Hz,2H),3.04(dd,J=14.8,5.4Hz,1H),2.96(s,3H),2.92-2.79(m,2H),2.76-2.64(m,1H),2.17-2.07(m,1H),2.08-1.99(m,1H)。

[0800] 39.2 2-氯-8-甲基磺酰基-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0801] 

向 N-[2-[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]甲磺酰胺(220 mg, 0.407 mmol)和磷酸钾(121 mg,0.570 mmol)在1,4-二噁烷(4.0691 mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(Pd2(dba)3)(7.5mg,0.00814mmol)和

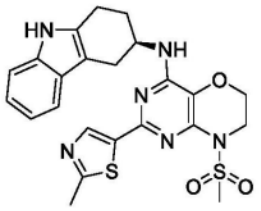
[0802] 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(14mg,0.0244mmol)。将混合物在100℃下搅拌24h。将反应混合物用EtOAc稀释并且通过硅藻土过滤,然后将滤液蒸发至干燥。将粗制物通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0%至80%;v/v)的梯度洗脱)纯化,

得到呈灰白色固体的2-氯-8-甲基磺酰基-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(130mg,0.291mmol,71.42%收率)。

[0803] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt=1.14min,m/z=434.3/436.3[M+H]+,97%纯度。

[0804] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.72(s,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.36-7.29(m,1H),7.31-7.21(m,1H),7.03-6.97(m,1H),6.96-6.87(m,1H),4.43-4.24(m,3H),3.97-3.88(m,2H),3.49(s,3H),3.01-2.93(m,1H),2.93-2.78(m,2H),2.73-2.62(m,1H),2.09-2.00(m,2H)。

[0805] 实施例39 8-甲基磺酰基-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0806] 

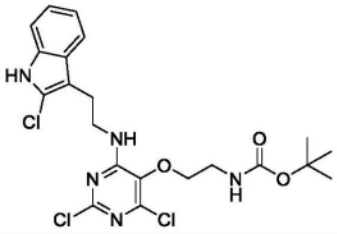
根据一般方法5b,使用2-氯-8-甲基磺酰基-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(115 mg,0.257 mmol)和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(1.50当量,87mg,0.386mmol)制备,得到

[0807] 呈灰白色固体的8-甲基磺酰基-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(107mg,0.215mmol,83.81%收率)。UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=1.93min,m/z=497.2[M+H]+,100%纯度。

[0808] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.74(s,1H),8.08(s,1H),7.41-7.29(m,1H),7.29-7.20(m,1H),7.11-6.95(m,2H),6.95-6.87(m,1H),4.50(s,1H),4.39-4.27(m,2H),3.95(t,J=4.3Hz,2H),3.59(s,3H),3.03(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.98-2.80(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.64(s,3H),2.17-2.08(m,1H),2.08-1.96(m,1H)。

[0809] 实施例40的中间体

[0810] 40.1 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0811] 

根据一般方法2a,使用N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(857 mg,2.50 mmol)和2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙胺盐酸盐(578 mg,2.50 mmol)(通过色胺盐酸盐的氯化合成并且无需任何

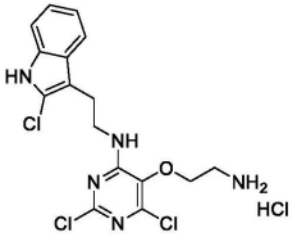
[0812] 纯化而使用)制备。

[0813] 将反应物浓缩至干燥并且将粗制物通过柱色谱法(用已烷至4:1已烷:EtOAc洗脱)纯化,得到呈棕色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(570mg,1.14mmol,45.53%收率)。

[0814] UPLC-MS分析:(4min,碱性):rt=2.31min,m/z=500.0/502.0/504.0[M+H]+,100%纯度。

[0815] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.67(s,1H),8.09(t,J=6.0Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),7.27(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.15-6.99(m,3H),3.87(t,J=5.4Hz,2H),3.53(q,J=6.9Hz,2H),3.23(q,J=5.6Hz,2H),2.99-2.91(m,2H),1.37(s,9H)。

[0816] 40.2 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0817] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（570 mg，1.14 mmol）制备，得到呈黄色固体的5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)

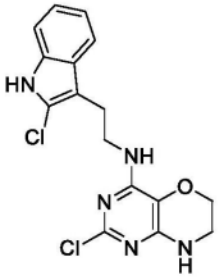
[0818] 乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(330mg,0.755mmol,66.33%

[0819] 收率)。

[0820] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.90min,m/z=400.0/402.0/404.0[M+H]+,99%纯度。

[0821] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.70(s,1H),8.36(t,J=6.0Hz,1H),8.22(s,3H),7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.28(dt,J=8.1,0.9Hz,1H),7.14-7.10(m,1H),7.10-7.00(m,1H),4.09(t,J=5.0Hz,2H),3.56-3.49(m,2H),3.25-3.18(m,2H),3.00-2.92(m,2H)。

[0822] 40.3 2-氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

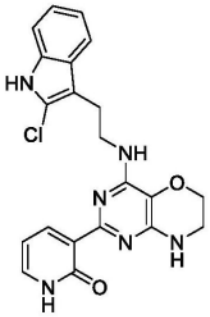
[0823] 

根据一般方法 4，使用 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（370 mg，0.846 mmol）制备。将反应混合物体积减小至干燥并且将粗制物通过柱色谱法使用 3:1 和 1:1 己烷:EtOAc 纯化，得到呈棕色固体的 2-氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(120mg,0.329mmol,38.93%收率)。

[0824] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.87min,m/z=364.0/366.0[M+H]+,75%纯度。

[0825] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.62(s,1H),7.69-7.62(m,1H),7.26(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.14(t,J=2.6Hz,1H),7.10(ddd,J=8.2,7.1,1.2Hz,1H),7.02(ddd,J=8.1,7.1,1.1Hz,1H),6.69(t,J=6.0Hz,1H),4.07-3.98(m,2H),3.47-3.35(m,4H),2.91-2.83(m,2H)。

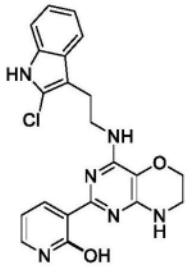
[0826] 实施例40 3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0827] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（120 mg，0.329 mmol）和(2-羟基-3-吡啶基)硼酸（46 mg，0.329 mmol）制备。将粗制物通过制备型 HPLC 纯化，得到呈黄色固体的3-[4-[2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇（3.0 mg，0.00709 mmol，2.15%收率)。

[0828] 对实施例40进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在：

[0829] 3-(4-((2-(2-氯-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

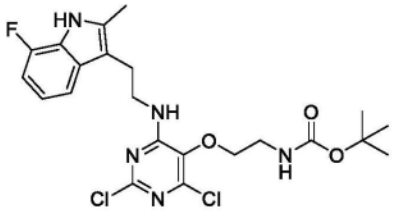
[0830] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.71 min，m/z = 423.1/425.1 [M+H]+，100%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.3 Hz,1H),7.08-6.98(m,1H),6.91(m,1H),6.78(m,1H),4.13(t,J＝4.2Hz,2H),3.59(q,J＝6.9Hz,2H),3.46(m,J＝4.7Hz,2H),3.01-2.92(m,2H)。

[0831] 实施例41的中间体

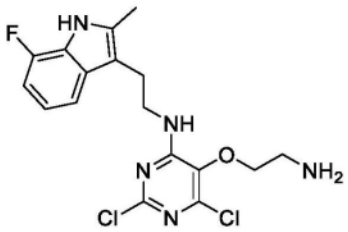
[0832] 41.1 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0833] 

根据一般方法 2a，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（400 mg，1.17 mmol）和 2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙胺草酸酯（330 mg，1.17 mmol）制备。将反应物浓缩至干燥,并且将残余物在20:1MeCN:MeOH中研磨,过滤,用乙醚洗涤,

[0834] 得到呈棕色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.00mmol,85.93%收率)。UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝1.30min,m/z＝498.2/500.2/502.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.20(s,1H),8.06(d,J＝6.4Hz,1H),7.33(d,J＝7.8Hz,1H),7.08(s,1H),6.90(td,J＝7.8,4.8Hz,1H),6.84-6.75(m,1H),3.87(h,J＝6.2Hz,2H),3.47(q,J＝6.8Hz,2H),3.25(q,J＝5.3Hz,2H),2.94-2.86(m,2H),2.34(s,3H),1.38(d,J＝2.0Hz,9H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-134.21。

[0835] 41.2 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺

[0836] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（500 mg，1.00 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法使用 EtOAc/MeOH（碱性缓冲液,TEA)纯化,得到

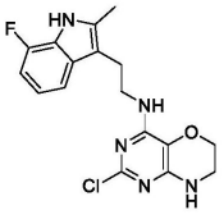
[0837] 呈灰白色固体的5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺(210mg,0.527mmol,52.56%收率)。

[0838] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.96min,m/z＝398.0/400.0/402.0[M+H]+,94%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.21(s,1H),7.34(d,J＝7.8Hz,1H),6.90(td,J＝7.8,

4.8Hz,1H),6.80(dd,J＝11.4,7.8Hz,1H),3.79(t,J＝5.0Hz,2H),3.51-3.41(m,2H),2.96-2.86(m,2H),2.80(t,J＝5.1Hz,2H),2.34(s,3H)。未观察到3H。

[0839] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-134.18(dd,J＝11.7,4.8Hz)。

[0840] 41.3 2-氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

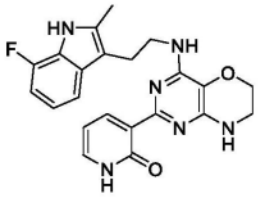
[0841] 

根据一般方法 4，使用 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺（192 mg，0.483 mmol）制备，得到呈灰白色固体的 2-氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4- b][1,4]噁嗪-4-胺(170mg,0.470mmol,97.27％收率)。

[0842] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.75min,m/z＝362.0/364.0[M+H]+,94％纯度。

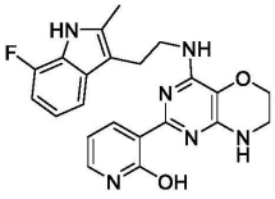
[0843] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.14(s,1H),7.39-7.33(m,1H),7.11(s,1H),6.88(td,J＝7.8,4.9Hz,1H),6.79(ddd,J＝11.5,7.8,0.9Hz,1H),6.61(t,J＝6.0Hz,1H),4.05(dd,J＝4.9,3.7Hz,2H),3.38(s,4H),2.87-2.77(m,2H),2.33(s,3H)。

[0844] 实施例41 3-[4-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0845] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（85 mg，0.235 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（1.50 当量，49 mg，0.352 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％;v/v)然后在EtOAc中的MeOH(0％至20％;v/v)的梯度洗脱)纯化，

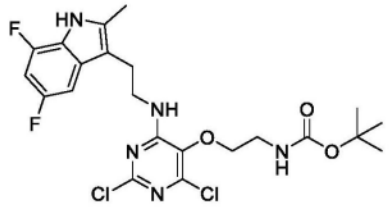
[0846] 得到呈淡黄色固体的3-[4-[2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(40mg,0.0932mmol,39.69％收率)。对实施例41进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(7-氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0847] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.86 min，m/z=421.4 [M+H]+，98%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.15 (s, 1H), 8.46 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=4.8, 2.1 Hz,1H), 7.43 – 7.28 (m,2H), 7.01 – 6.86 (m, 2H),6.85-6.69(m,2H),4.14(t,J＝4.3Hz,2H),3.54(q,J＝7.0Hz,2H),3.47(d,J＝4.9Hz,2H),2.91(t,J＝7.6Hz,2H),2.34(s,3H)。未观察到1H。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-134.27。

[0848] 实施例42的中间体

[0849] 42.1 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0850] 

根据一般方法 2a，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（350 mg，1.02 mmol）和 2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙胺；盐酸盐（413 mg，1.02 mmol）制备。将反应物蒸发,然后将残余物悬浮于水中,

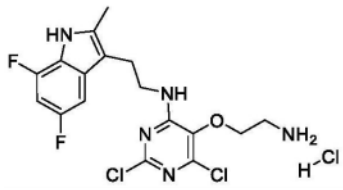
[0851] 并且将所得沉淀通过过滤收集。将粗制物通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0％至80％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.343mmol,33.57％收率)。

[0852] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.29min,m/z＝516.2/518.1/520.1[M+H]+,77％纯度。

[0853] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.28(s,1H),8.01(t,J＝5.9Hz,1H),7.12(dd,J＝9.6,2.2Hz,1H),7.09-6.99(m,1H),6.85-6.73(m,1H),3.84(t,J＝5.5Hz,2H),3.42(q,J＝6.8Hz,2H),3.22(q,J＝5.5Hz,2H),2.82(t,J＝7.6Hz,2H),2.29(s,3H),1.34(s,9H)。

[0854] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-123.23,-130.75。

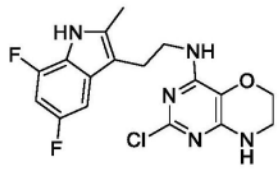
[0855] 42.2 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0856] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（225 mg，0.336 mmol）制备，得到呈灰白色固体的5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;HCl(210mg,0.325mmol,96.78％收率)。

[0857] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.20min,m/z＝416.3/418.2/420.2[M+H]+,81％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.29(s,1H),8.42(t,J＝6.0Hz,1H),8.29(s,3H),7.17(dd,J＝9.5,2.2Hz,1H),6.86-6.72(m,1H),4.08(t,J＝5.0Hz,2H),3.43(q,J＝6.6Hz,2H),3.25-3.15(m,2H),2.88-2.80(m,2H),2.31(d,J＝6.4Hz,3H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-123.16(t,J＝9.5Hz),-130.72(d,J＝11.2Hz)。

[0858] 42.3 2-氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0859] 

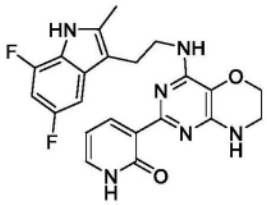
根据一般方法 4，使用 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（190 mg，0.340 mmol）制备，得到呈米黄色固体的2-氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(150mg,0.336mmol,98.75％收率)。

[0860] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.21min,m/z＝380.3/382.2[M+H]+,67％纯度。

[0861] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.22(s,1H),7.16(dt,J＝9.6,2.5Hz,1H),7.08(d,J

＝2.5Hz,1H),6.84-6.70(m,1H),6.58(t,J＝5.7Hz,1H),4.09-3.91(m,2H),3.33(q,J＝3.3Hz,2H),3.30(d,J＝5.6Hz,2H),2.81-2.67(m,2H),2.34-2.20(m,3H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-123.40,-130.96。

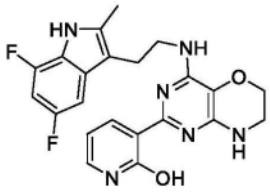
[0862] 实施例42 3-[4-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0863] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（90 mg，0.201 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（1.50 当量，42 mg，0.302 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(20g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％;v/v)然后在EtOAc中的MeOH(0％至20％;v/v)的梯度洗脱)纯化，

[0864] 得到呈黄色固体的3-[4-[2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(40mg,0.0912mmol,45.29％收率)。

[0865] 对实施例42进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(5,7-二氟-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

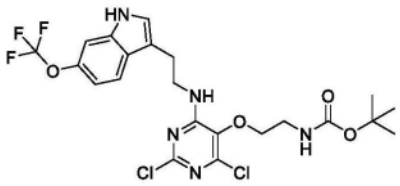
[0866] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.90 min，m/z = 439.3 [M+H]+，100%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.22 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H),6.87(dd,J＝7.5,4.8Hz,1H),6.82-6.72(m,1H),6.69(t,J＝6.2Hz,1H),4.09(t,J＝4.2Hz,2H),3.49(q,J＝7.0Hz,2H),3.42(s,2H),2.83(t,J＝7.4Hz,2H),2.29(s,3H)。

[0867] 未观察到1H。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-123.40,-130.90。

[0868] 实施例43的中间体

[0869] 43.1 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0870] 

根据一般方法 2a，使用 N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（0.50 g，1.46 mmol）和 2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙胺(356mg,1.46mmol)制备。

[0871] 将溶剂减压蒸发至干燥,并且将粗制物通过柱色谱法(用在DCM中的MeOH(0％至5％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(676mg,1.07mmol,73.22％收率))。

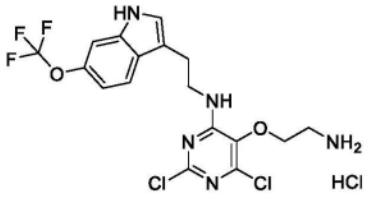
[0872] UPLC-MS分析(2min,酸性):rt＝1.33min,m/z＝550.2/552.2/554.2[M+H]+,87％

纯度。

[0873] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.09(s,1H),8.05(s,1H),7.72(d,J＝8.6Hz,1H),7.31(t,J＝2.6Hz,2H),7.09(s,1H),7.01-6.94(m,1H),3.90(t,J＝5.5Hz,2H),3.61(q,J＝7.0Hz,2H),3.31-3.23(m,2H),2.98(t,J＝7.5Hz,2H),1.38(d,J＝1.8Hz,9H)。

[0874] 19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-56.71。

[0875] 43.2 5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

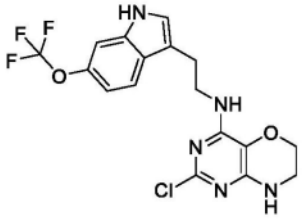
[0876] 

根据一般方法3，使用N-[2-[2,4-二氯-6-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（676 mg，1.23 mmol）制备，得到呈棕色固体的5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(645mg,1.22mmol,99.26%收率)。

[0877] UPLC-MS分析(2min,酸性):rt＝0.98min,m/z＝450.2/452.2/454.2[M+H]+,92%纯度。

[0878] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.13(s,1H),8.43(d,J＝35.9Hz,4H),7.76(d,J＝8.9Hz,1H),7.35-7.29(m,2H),6.97(d,J＝8.6Hz,1H),4.14(d,J＝5.4Hz,2H),3.61(d,J＝6.1Hz,2H),3.22(s,2H),2.98(t,J＝7.5Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-56.70。

[0879] 43.3 2-氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

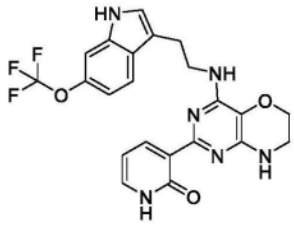
[0880] 

根据一般方法4，使用5-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐（676 mg，1.39 mmol）制备。将溶剂减压蒸发至干燥并且将粗制物通过柱色谱法（用在DCM中的MeOH(0%至10%;v/v)的梯度洗脱)纯化，

[0881] 得到呈棕色固体的2-氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(320mg,0.565mmol,56.00%收率)。UPLC-MS分析(2min,酸性):rt＝1.15min,m/z＝414.2/416.2[M+H]+,73%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ11.05(s,1H),7.75(d,J＝8.6Hz,1H),7.29(dd,J＝5.8,2.2Hz,2H),7.12(s,1H),6.95(ddd,J＝8.7,2.2,1.1Hz,1H),6.67(t,J＝5.9Hz,1H),4.06(t,J＝4.4Hz,2H),3.50(q,J＝7.0Hz,2H),3.38(p,J＝3.7Hz,2H),2.93-2.85(m,2H)。

[0882] 19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-56.70。

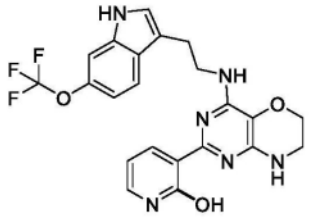
[0883] 实施例43 3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0884] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(1.00 当量，320 mg，0.773 mmol)和(2-羟基-3-吡啶基)硼酸（1.50 当量，161 mg，1.16 mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(20g滤筒)

[0885] (用在DCM中的MeOH(0％至10％;v/v)的梯度洗脱)纯化并且随后进行制备型HPLC(碱性方法),得到呈微黄色固体的3-[4-[2-[6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(19mg,0.0404mmol,5.23％收率)。对实施例43进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在：

[0886] 3-(4-((2-(6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0887] 

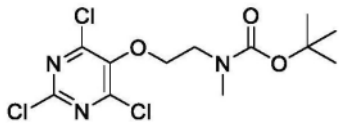
UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 2.01 min，m/z = 473.3 [M+H]+，99%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.09 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H),7.42-7.25(m,3H),6.96(d,J＝10.6Hz,2H),6.78(s,1H),4.14(s,2H),3.66(s,2H),3.46(s,2H),3.00(s,2H)。

[0888] 未观察到1H信号。19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-56.69。

[0889] 实施例44的中间体

[0890] 44.1 N-甲基-N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0891] 

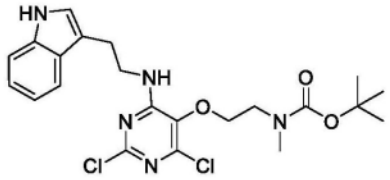
根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（0.30 g，1.43 mmol）和 N-(2-羟基乙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(0.29mL,1.71mmol)制备。

[0892] 将粗制物通过柱色谱法(40g滤筒)(用在庚烷中的EtOAc(0％至45％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈无色油状物的N-甲基-N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.365mmol,25.51％收率)。

[0893] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.27min,无电离,100％纯度。

[0894] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ4.16(s,2H),3.53(t,J＝5.4Hz,2H),2.85(s,3H),1.35(s,9H)。

[0895] 44.2 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0896] 

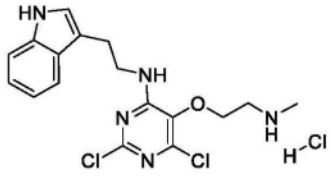
根据一般方法 2a，使用在乙醇（1.8 mL）中的 N-甲基-N-[2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，120 mg，0.336 mmol）和色胺(1.11当量,60mg,0.374mmol)制备。

[0897] 将反应物浓缩至干燥,得到油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(25mL)中。将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈白色固体的N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(145mg,0.284mmol,84.32%收率)。

[0898] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.30min,m/z=480.2/482.2/484.1[M+H]+,94%纯度。

[0899] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.05(d,J=41.3Hz,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.15(d,J=2.3Hz,1H),7.02(t,J=7.4Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),3.91(d,J=18.9Hz,2H),3.57(q,J=7.0Hz,2H),3.46(s,2H),2.94(d,J=7.7Hz,2H),2.83(s,3H),1.36(s,9H)。

[0900] 44.3 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

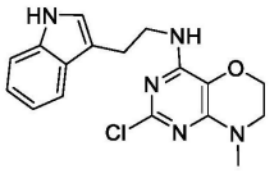
[0901] 

根据一般方法 3，使用 N-[2-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯（140 mg，0.274 mmol）制备，得到呈米黄色固体的2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(125mg,0.258mmol,94.17%收率)。

[0902] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.20min,m/z=380.3/382.2/384.2[M+H]+,86%纯度。

[0903] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.86(s,1H),9.29(s,2H),8.50(t,J=6.0Hz,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.34(d,J=8.2Hz,1H),7.30-7.17(m,1H),7.07(t,J=7.7Hz,1H),6.99(q,J=8.1Hz,1H),4.18(t,J=4.9Hz,2H),3.63(q,J=7.1Hz,2H),3.12-2.95(m,4H),2.60(t,J=5.3Hz,3H)。

[0904] 44.4 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

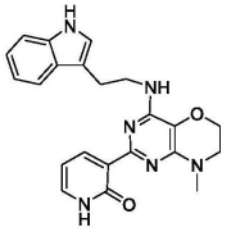
[0905] 

根据一般方法 4，使用 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]嘧啶-4-胺；盐酸盐（1.00 当量，120 mg，0.2476 mmol）制备，得到呈灰白色固体的2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(90mg,0.246mmol,99.36%收率)。

[0906] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.13min,m/z=344.1/346.1[M+H]+,94%纯度。

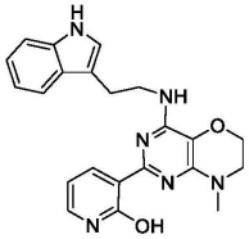
[0907] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.29(d,J=8.1Hz,1H),7.11(d,J=2.3Hz,1H),7.07-6.96(m,1H),6.96-6.89(m,1H),6.55(t,J=6.0Hz,1H),4.11(t,J=4.4Hz,2H),3.47(q,J=7.0Hz,2H),3.38(t,J=4.4Hz,2H),2.92(s,3H),2.85(t,J=7.7Hz,2H)。

[0908] 实施例44 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0909] 

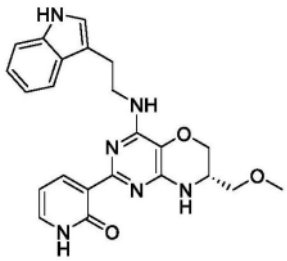
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-8-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（85 mg，0.232 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（48 mg，0.349 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的EtOAc(0-100％;v/v)然后在EtOAc中的MeOH(0-10％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到

[0910] 呈灰白色固体的3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-8-甲基-6,7-二氢嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(24mg,0.0567mmol,24.38％收率)。对实施例44进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0911] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.82 min，m/z = 403.4 [M+H]+，95%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.24 (t, J＝4.4Hz,2H),3.64(q,J＝7.0Hz,2H),3.51(s,2H),3.11(s,3H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H)。未观察到1H。

[0912] 实施例45(S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

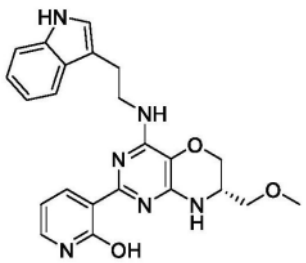
[0913] 

根据一般方法 5b，使用(7S)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（150 mg，0.401 mmol）和(2-羟基-3-吡啶基)硼酸（84 mg，0.602 mmol）制备。将粗制物通过反相柱色谱法（23 g 滤筒）（用在水中的 MeCN 梯度(5％至95％酸性缓冲液)洗脱)纯化,得到

[0914] 呈黄色固体的3-[(7S)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(41mg,0.0920mmol,22.92％收率)。

[0915] 对实施例45进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在：

[0916] (S)-3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0917] 

UPLC-MS 分析（4 min，酸性）：rt = 1.32 min，m/z = 433.4 [M+H]+，97%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 – 8.06 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10

[0918] -7.03(m,1H),7.03-6.90(m,2H),6.85(s,1H),4.18

[0919] -3.99(m,2H),3.73(s,1H),3.66(q,J＝6.9Hz,2H),

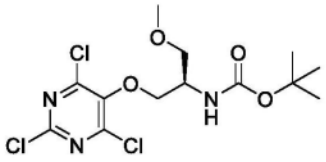
[0920] 3.48-3.40(m,2H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H)。未观察到

[0921] 4H。

[0922] 1H NMR(400MHz,METHANOL-D4)δ8.54(d,J＝8.2Hz,1H),7.95(d,J＝5.4Hz,1H),7.63-7.55(m,1H),7.29(dq,J＝8.1,1.1Hz,1H),7.11(s,1H),7.09-7.03(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.81(dd,J＝7.5,5.5Hz,1H),4.19-4.07(m,2H),3.78(t,J＝7.1Hz,3H),3.52-3.43(m,2H),3.40(s,J＝1.0Hz,3H),3.08(t,J＝7.2Hz,2H)。

[0923] 实施例46的中间体

[0924] 46.1N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0925] 

根据一般方法 1，使用 2,4,6-三氯嘧啶-5-醇（1.00 当量，0.30 g，1.43 mmol）和 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.10 当量，0.32 g，

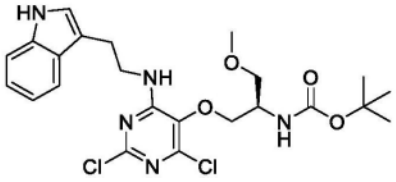
[0926] 1.57mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(40g柱)

[0927] (用在异己烷中的18%-20%EtOAc洗脱),得到呈白色固体的N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(380mg,0.983mmol,68.77%收率)。

[0928] UPLC-MS分析:(2min,碱性):rt＝1.22min,无电离,100%纯度。

[0929] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ6.97(d,J＝8.2Hz,1H),4.19(dd,J＝9.8,4.8Hz,1H),4.07(dd,J＝9.7,6.4Hz,1H),3.98-3.91(m,1H),3.43(d,J＝6.1Hz,2H),3.28(s,3H),1.39(s,9H)。

[0930] 46.2N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0931] 

根据一般方法 2a，使用在乙醇（4.2 mL）中的 N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00 当量，0.38

[0932] g,0.983mmol)和色胺(1.05当量,0.17g,

[0933] 1.03mmol)制备。将反应物浓缩至干燥,得到油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(10

[0934] mL)中。

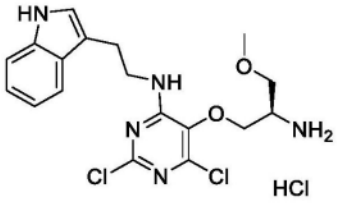
[0935] 将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈灰白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(534mg,0.942mmol,95.81%收率)。

[0936] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.29min,m/z＝510.3/512.3/514.3[M+H]+,95%纯度。

[0937] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.84(s,1H),7.91(s,1H),7.67-7.59(m,1H),7.35

(dt,J＝8.2,1.0Hz,1H),7.19(d,J＝2.4Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),7.05(d,J＝7.7Hz,1H),6.99(ddd,J＝8.0,7.0,1.1Hz,1H),3.96(d,J＝6.3Hz,1H),3.88(t,J＝6.5Hz,1H),3.63(q,J＝6.9Hz,2H),3.38(s,2H),3.24(s,3H),3.09(q,J＝7.1Hz,1H),2.99(t,J＝7.6Hz,2H),1.40(s,9H)。

[0938] 46.3 2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺;盐酸盐

[0939] 

根据一般方法3，使用N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00当量，0.53 g，1.05 mmol）制备，得到呈米黄色固体的

[0940] 5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯

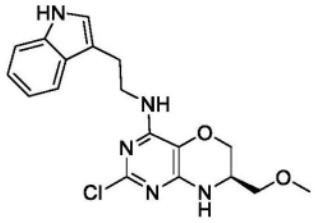
[0941] -N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐(465

[0942] mg,0.937mmol,89.54%收率)。

[0943] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.13min,m/z＝410.3/412.3/414.2[M+H]+,92%纯度。

[0944] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.85(s,1H),8.59(s,3H),8.48(t,J＝6.0Hz,1H),7.68(d,J＝7.8Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),7.02-6.95(m,1H),4.21(d,J＝6.2Hz,1H),4.06(dd,J＝10.1,5.6Hz,1H),3.75-3.68(m,1H),3.69-3.58(m,4H),3.32(s,3H),3.04-2.93(m,2H)。

[0945] 46.4(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0946] 

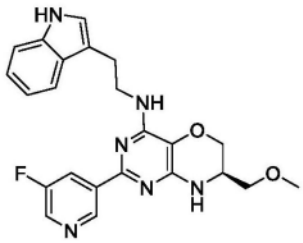
根据一般方法4，使用5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺;盐酸盐（1.00当量，0.47 g，0.937 mmol）制备，得到

[0947] 呈米黄色固体的(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(0.34g,0.833mmol,88.97%收率)。

[0948] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.06min,m/z＝374.2/376.1[M+H]+,93%纯度。

[0949] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),7.66(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(d,J＝8.1Hz,1H),7.27(d,J＝3.2Hz,1H),7.16(d,J＝2.3Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.72(t,J＝5.9Hz,1H),4.04(dd,J＝10.7,4.0Hz,1H),3.96(dd,J＝10.7,2.9Hz,1H),3.70-3.59(m,1H),3.52(q,J＝6.9Hz,2H),3.38-3.33(m,2H),3.29(s,3H),2.90(t,J＝7.7Hz,2H)。

[0950] 实施例46(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0951] 

根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，100 mg，0.249 mmol）和 5-氟吡啶-3-硼酸（2.00 当量，70 mg，0.498 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 柱）（用在异己烷中的0至100％(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到

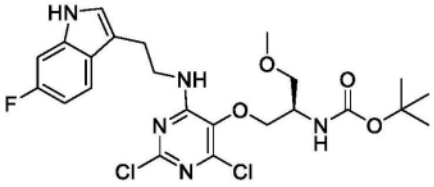
[0952] 呈灰白色固体的(7R)-2-(5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(62mg,0.143mmol,57.36％收率)。

[0953] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.86min,m/z＝435.4[M+H]+,100％纯度。

[0954] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),9.23(t,J＝1.8Hz,1H),8.60(d,J＝2.9Hz,1H),8.30-8.16(m,1H),7.63(d,J＝7.8Hz,1H),7.34(dt,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.15-7.03(m,2H),7.03-6.93(m,1H),6.56(t,J＝5.9Hz,1H),4.13-4.01(m,2H),3.78-3.65(m,3H),3.45-3.35(m,2H),3.32(s,3H),2.99(dd,J＝8.9,6.4Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-128.10。

[0955] 实施例47的中间体

[0956] 47.1N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0957] 

根据一般方法 2a，使用在乙醇（4.3 mL）中的 N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，250 mg，0.647 mmol）和 2-(6-氟-1H-

[0958] 吲哚-3-基)乙胺(1.10当量,127mg,0.714

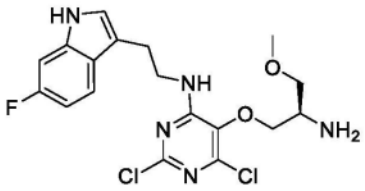
[0959] mmol)制备。

[0960] 将反应物浓缩至干燥,得到油状残余物,将其在搅拌下悬浮于水(50mL)中。将所得悬浮液过滤并且将固体真空干燥,得到呈白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(290mg,0.472mmol,73.00％收率)。

[0961] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.29min,m/z＝529.3/531.3/533.3[M+H]+,86％纯度。

[0962] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.88(s,1H),7.87(s,1H),7.58(dd,J＝8.6,5.5Hz,1H),7.14(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(dd,J＝10.2,2.3Hz,1H),7.02-6.91(m,1H),6.80(ddd,J＝9.8,8.6,2.4Hz,1H),3.94-3.78(m,3H),3.70-3.39(m,2H),3.38-3.30(m,2H),3.21(d,J＝15.4Hz,3H),2.92(t,J＝7.6Hz,2H),1.34(d,J＝0.8Hz,9H)。

[0963] 47.2 2,6-二氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺

[0964] 

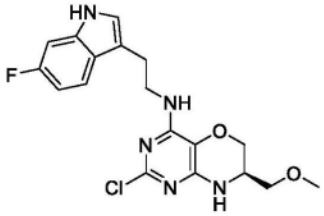
根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（220 mg，0.416 mmol）制备。

[0965] 将反应物浓缩并且将粗制物通过柱色谱法使用EtOAc/MeOH(1％,在TEA中)纯化,得到呈灰白色的2,6-二氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]嘧啶-4-胺(70mg,0.159mmol,38.08％收率)。

[0966] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.18min,m/z＝428.0/430.0/432.0[M+H]+,97％纯度。

[0967] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.87(s,1H),7.56(dd,J＝8.7,5.5Hz,1H),7.15(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(ddd,J＝10.2,2.4,0.5Hz,1H),6.80(ddd,J＝9.8,8.6,2.4Hz,1H),4.05(q,J＝5.3Hz,2H),3.88(dd,J＝9.9,3.7Hz,1H),3.61-3.49(m,3H),3.22(s,1H),3.20(s,4H),3.01(dd,J＝13.5,7.1Hz,1H),2.92(t,J＝7.4Hz,2H)。未观察到1H峰。

[0968] 47.3(7R)-2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[0969] 

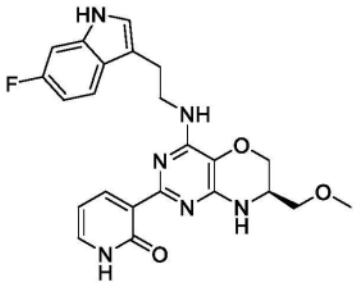
根据一般方法 4，使用 5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-4-胺（70 mg，0.163 mmol）制备，得到呈米黄色固体的(7R)-2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(50mg,0.115mmol,70.27％收率)。

[0970] 注意:反应需要在140℃下的多个微波照射循环,总共13h。

[0971] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.07min,m/z＝392.3/394.3[M+H]+,90％纯度。

[0972] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),7.61(dd,J＝8.6,5.6Hz,1H),7.24(d,J＝3.2Hz,1H),7.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.05(dd,J＝10.2,2.4Hz,1H),6.82-6.75(m,1H),6.71(t,J＝5.9Hz,1H),4.03-3.85(m,3H),3.60(s,2H),3.44(dd,J＝8.5,6.3Hz,2H),3.25(s,3H),2.87-2.79(m,2H)。

[0973] 实施例47(R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0974] 

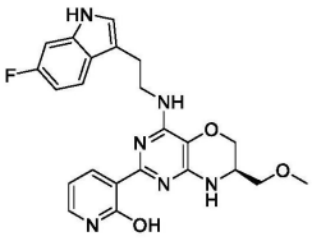
根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（50 mg，0.128 mmol）和(2-羟基-3-吡啶基)硼酸（27 mg，0.191 mmol）制备。将粗制物通过反相柱色谱法(23 g 滤筒)(用在水中的MeCN梯度(5％至95％酸性缓冲液)洗脱)纯化,得到

[0975] 呈黄色固体的3-[(7R)-4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7-(甲氧基甲基)-

7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(11mg,0.0232mmol,18.18%收率)。

[0976] 对实施例47进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:

[0977] (R)-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[0978] 

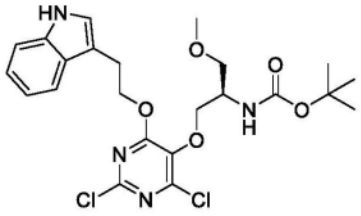
UPLC-MS 分析（4 min，酸性）：rt = 1.34 min，m/z = 451.3 [M+H]+，95%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.91 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 10.2, 2.4Hz,1H),6.92(brs,1H),6.89-6.78(m,2H),4.15-4.01(m,2H),3.73(m,1H),3.65(q,J=7.0Hz,2H),3.45-3.35(m,2H),3.31(s,3H),3.02-2.93(t,2H)。

[0979] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.36(td,J=

[0980] 10.0,5.5Hz)。

[0981] 实施例48的中间体

[0982] 48.1N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0983] 

根据一般方法 2b，在-40°C 下使用 N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（590 mg，1.53 mmol）和色醇（246 mg，1.53 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(用

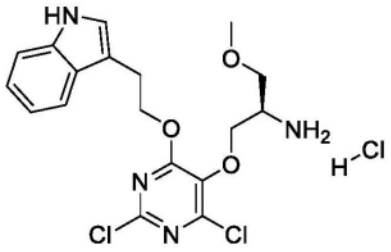
[0984] 8:1至3:1己烷:EtOAc洗脱)纯化,

[0985] 得到呈白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.684mmol,44.85%收率)。

[0986] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.28min,无电离,98%纯度。

[0987] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.89(s,1H),7.63(d,J=7.9Hz,1H),7.35(dq,J=8.1,0.9Hz,1H),7.25(d,J=2.4Hz,1H),7.08(ddd,J=8.2,6.6,1.2Hz,1H),7.00(ddt,J=7.8,6.9,0.8Hz,1H),6.79(d,J=8.2Hz,1H),4.62(t,J=7.1Hz,2H),4.08(dd,J=10.2,5.2Hz,1H),4.03-3.91(m,1H),3.90-3.81(m,1H),3.33(d,J=6.1Hz,2H),3.22(d,J=7.4Hz,5H),1.37(s,9H)。

[0988] 48.2(2R)-1-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基-3-甲氧基-丙-2-胺;盐酸盐

[0989] 

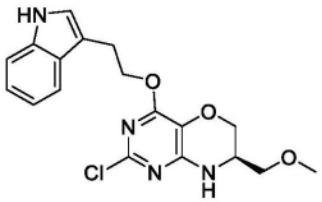
根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00 当量，350 mg，0.657 mmol）制备，得到呈紫色固体的(2R)-1-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]

[0990] 嘧啶-5-基]氧基-3-甲氧基-丙-2-胺;盐酸盐(210

[0991] mg,0.422mmol,64.25%收率)。

[0992] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.13min,m/z=411.2/413.1/415.2[M+H]+,90%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.95(s,1H),8.39(s,3H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.36(d,J=8.1Hz,1H),7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.09(t,J=7.5Hz,1H),7.00(t,J=7.4Hz,1H),4.66(t,J=7.1Hz,2H),4.16(q,J=2.4Hz,2H),3.57(s,2H),3.29(s,3H),3.23(t,J=7.1Hz,2H)。未观察到1H,很可能与水峰重叠。

[0993] 48.3(7R)-2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪

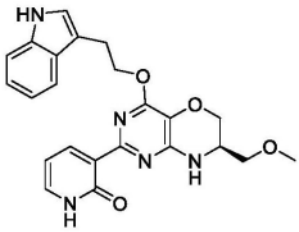
[0994] 

根据一般方法 4，使用(2R)-1-[2,4-二氯-6-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]嘧啶-5-基]氧基-3-甲氧基-丙-2-胺;盐酸盐（180 mg，0.402 mmol）制备，得到呈灰白色固体的(7R)-2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪(150mg,0.344mmol,85.61%收率)。

[0995] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.09min,m/z=375.2/377.1[M+H]+,86%纯度。

[0996] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),7.97(d,J=3.2Hz,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.17(d,J=2.3Hz,1H),7.03(t,J=7.5Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),4.40(t,J=7.3Hz,2H),4.06-3.86(m,2H),3.65(s,1H),3.25(s,3H),3.07(t,J=7.3Hz,2H)。未观察到2H;隐藏在水信号下。

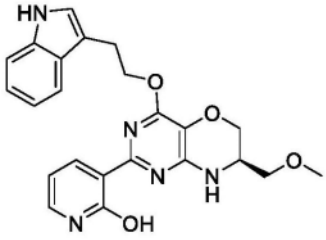
[0997] 实施例48 3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[0998] 

根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪（100 mg，0.229 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（48 mg，0.344 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法(20g柱)

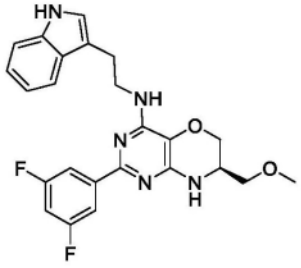
[0999] (用EtOAc(0-100%;v/v)在异己烷中然后在EtOAc中的MeOH(0-10%;v/v)的梯度洗脱),之后通过反相柱色谱法(12g滤筒)(用在水(0.1%NH3)中的MeCN(0.1%NH3)(0%至95%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的3-[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

(47mg,0.105mmol,45.84%收率)。对实施例48进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:(R)-3-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙氧基)-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基1)吡啶-2-醇

[1000] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.64 min，m/z = 343.3 [M+H]+，97%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 13.86 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5Hz,1H),6.98(s,2H),4.63(s,2H),4.08(s,2H),3.79(s,1H),3.42(d,J=6.3Hz,2H),3.18(s,2H),2.54(s,3H)。

[1001] 实施例49(7R)-2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1002] 

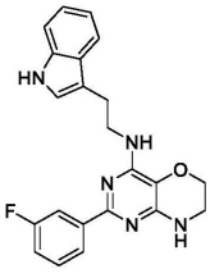
根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，150 mg，0.373 mmol）和 3,5-二氟苯硼酸（1.00 当量，59 mg，0.373 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（40 g 柱）（用在异己烷中的 0 至100%(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到

[1003] 呈黄色固体的(7R)-2-(3,5-二氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(58mg,0.128mmol,34.43%收率)。

[1004] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.18min,m/z=452.4[M+H]+,100%纯度。

[1005] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82(s,1H),7.90-7.77(m,2H),7.72-7.58(m,1H),7.35(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.26(tt,J=9.0,2.5Hz,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),7.14-7.03(m,1H),7.03-6.91(m,2H),6.53(t,J=5.9Hz,1H),4.18-3.99(m,2H),3.82-3.59(m,3H),3.47-3.35(m,2H),3.31(s,3H),3.04-2.94(m,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-110.24。

[1006] 实施例50 2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1007] 

根据一般方法 5a，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，75 mg，0.227 mmol）和 3-氟苯硼酸（1.50 当量，48 mg，0.341 mmol）制备。将反应混合物体积真空减小至干燥，并且将粗制物通过反相柱色谱法（用 MeCN +0.1%NH3 / 水 +0.1% NH3 洗脱)纯化,得到

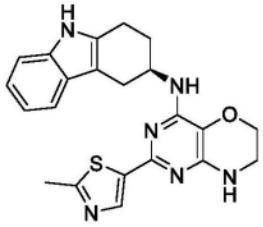
[1008] 呈米黄色固体的2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(17mg,0.0423mmol,18.62%收率)。

[1009] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.01min,m/z=390.3[M+H]+,97%纯度。

[1010] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.07(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),8.02-7.88(m,1H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.46(td,J=8.1,6.1Hz,1H),7.39-7.31(m,1H),7.28-7.15(m,2H),7.13-7.03(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.82(d,J=2.8Hz,1H),6.34(t,J=6.0Hz,1H),4.14(t,J=4.3Hz,2H),3.71(q,J=7.0Hz,2H),3.52-3.38(m,2H),3.06-2.92(m,2H)。

[1011] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-113.94。

[1012] 实施例51 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1013] 

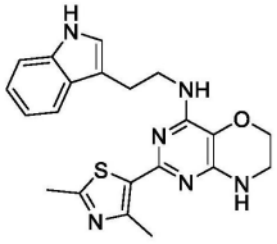
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，70 mg，0.197 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，66 mg,0.295mmol)制备。将粗制物通过柱色谱法(20g

[1014] 柱)(用在异己烷中的0至100%(v/v)EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(60mg,0.143mmol,72.87%收率)。

[1015] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.23min,m/z=419.2[M+H]+,100%纯度。

[1016] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.72(s,1H),7.96(s,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.26(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),7.03-6.95(m,1H),6.95-6.85(m,2H),6.10(d,J=8.2Hz,1H),4.49-4.33(m,1H),4.20-4.05(m,2H),3.51-3.35(m,2H),3.02(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.95-2.76(m,2H),2.72-2.62(m,1H),2.60(s,3H),2.17-2.06(m,1H),2.04-1.92(m,1H)。

[1017] 实施例52 2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

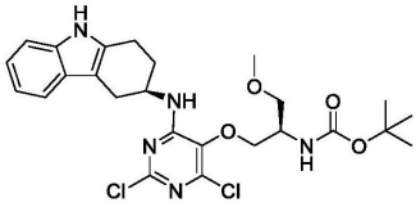
[1018] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，100 mg，0.303 mmol）和 2,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（1.50 当量，109 mg，0.455 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(24 g柱)(用在异己烷中的0至100%(v/v)EtOAc的梯度洗脱)(产物用95%-100%EtOAc洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(87mg,0.214mmol,70.58%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.77min,m/z=407.3[M+H]+,100%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),7.60-7.55(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.15(d,J=2.3Hz,1H),7.09-7.03(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.79-6.75(m,1H),6.32(t,J=5.9Hz,1H),4.13-4.06(m,2H),3.62(q,J=6.8Hz,2H),3.44-3.35(m,2H),3.00-2.90(m,2H),2.70(s,3H),2.55(s,3H)。

[1019] 实施例53的中间体

[1020] 53.1 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧

啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1021] 

根据一般方法 2a，在 50°C 下使用在乙醇（3.4483 mL）中的 N-[(1R)-1-(甲氧基甲基)-2-(2,4,6-三氯 嘧啶-5-基)氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，0.20 g，0.476 mmol）

[1022] 和(R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺(1.10当量,

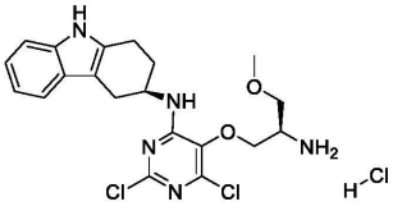
[1023] 0.097g,0.523mmol)制备。

[1024] 将反应物浓缩至干燥,得到油状残余物,将其分散于水(20mL)中。将所得悬浮液过滤,得到呈灰白色固体的N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.26g,0.461mmol,96.89%收率)。

[1025] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.35min,m/z＝536.1/538.1/540.1[M+H]+,97%纯度。

[1026] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.74(s,1H),7.70(d,J＝8.0Hz,1H),7.33(d,J＝7.8Hz,1H),7.25(dt,J＝8.0,0.9Hz,1H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),7.05-6.96(m,1H),6.96-6.87(m,1H),4.40-4.27(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.98-3.90(m,1H),3.40(d,J＝5.7Hz,2H),3.26(s,3H),3.06(dd,J＝14.9,5.3Hz,1H),2.94-2.79(m,2H),2.76-2.66(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.09-1.93(m,1H),1.39(s,9H),1.17-1.02(m,1H)。

[1027] 53.2(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐

[1028] 

根据一般方法 3，使用 N-[(1R)-1-[[2,4-二氯-6-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]嘧啶-5-基]氧基甲基]-2-甲氧基-乙基]氨基甲酸叔丁酯（1.00 当量，0.25 g，0.452 mmol）制备，得

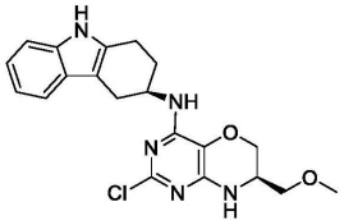
[1029] 到

[1030] 呈米黄色固体的(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺;盐酸盐(0.23g,0.452mmol,100.08%收率)。

[1031] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.21min,m/z＝436.3.0/438.2/440.3[M+H]+,93%纯度。

[1032] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.77(s,1H),8.57(s,3H),8.12(d,J＝8.4Hz,1H),7.33(d,J＝7.8Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.05-6.96(m,1H),6.93(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),4.45-4.33(m,1H),4.29(dd,J＝10.2,4.0Hz,1H),4.14-4.06(m,1H),3.80-3.71(m,1H),3.70-3.65(m,2H),3.34(s,3H),3.11-2.95(m,2H),2.95-2.76(m,3H),2.12-2.04(m,1H)。

[1033] 53.4(7R)-2-氯-7-(甲氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

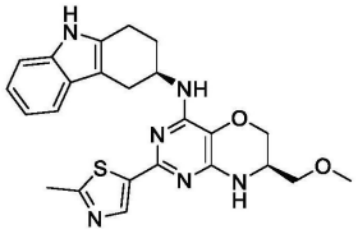
[1034] 

根据一般方法 4，使用(3R)-N-[5-[(2R)-2-氨基-3-甲氧基-丙氧基]-2,6-二氯-嘧啶-4-基]-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-胺；HCl（1.00 当量，200 mg，0.393 mmol）制备，得到呈米黄色固体的(7R)-2-氯-7-(甲氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(0.16g,0.384mmol,97.64%收率)。

[1035] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.12min,m/z=400.3/402.3[M+H]+,96%纯度。

[1036] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.41-7.27(m,2H),7.24(d,J=7.9Hz,1H),6.99(t,J=7.4Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.58(d,J=8.5Hz,1H),4.30-4.17(m,1H),4.12-3.93(m,2H),3.65(s,1H),3.38-3.34(m,1H),3.29(s,3H),2.94(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.88-2.76(m,2H),2.69-2.56(m,1H),2.07-1.90(m,2H),1.11-1.00(m,1H)。

[1037] 实施例53(7R)-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1038] 

根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-7-(甲氧基甲基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，90 mg，0.216 mmol）和 2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧

[1039] 杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑(1.50当量,73mg,

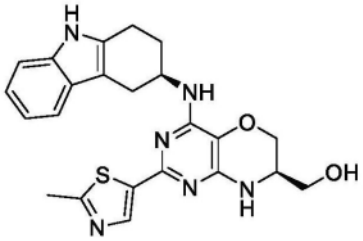
[1040] 0.324mmol)制备。将粗制物通过快速柱色谱法

[1041] (20g柱)(用在异己烷中的0至100%(v/v)EtOAc以及然后EtOAc/MeOH的梯度洗脱(产物用5%-7%MeOH洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的(7R)-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(48mg,0.104mmol,48.03%收率)。

[1042] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.93min,m/z=463.4[M+H]+,98%纯度。

[1043] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.74(s,1H),7.96(s,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.20(m,1H),7.07(d,J=3.1Hz,1H),7.03-6.96(m,1H),6.92(td,J=7.5,1.1Hz,1H),6.30(d,J=8.2Hz,1H),4.40(s,1H),4.12-3.98(m,2H),3.73-3.62(m,1H),3.44-3.36(m,2H),3.30(s,3H),3.01(dd,J=15.0,5.3Hz,1H),2.87(d,J=21.8Hz,2H),2.66(s,1H),2.60(s,3H),2.10(d,J=12.4Hz,1H),2.02-1.89(m,1H)。

[1044] 实施例54[(7R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇

[1045] 

向在 DCM(2 mL)中的(7R)-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，23 mg，0.0497 mmol）中添加在

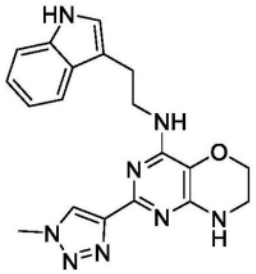
[1046] DCM中的1M三溴化硼溶液(1.00当量,0.050

[1047] mL,0.0497mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌24h。将反应

[1048] 混合物仔细地用MeOH(0.5mL)淬灭并且蒸发。将粗制物通过硅胶柱色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至5%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的[(7R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇(9.0mg,0.0187mmol,37.53%收率)。UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.67min,m/z=449.4[M+H]+,93%纯度。

[1049] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.70(s,1H),7.95(s,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.25(dt,J=8.0,0.9Hz,1H),6.99(ddd,J=8.1,7.0,1.3Hz,1H),6.95-6.88(m,2H),6.17(d,J=8.2Hz,1H),4.93(t,J=5.3Hz,1H),4.40(s,1H),4.07(d,J=3.3Hz,2H),3.56-3.45(m,2H),3.42-3.33(m,1H),3.01(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.84(td,J=16.2,10.0Hz,2H),2.71-2.61(m,1H),2.59(s,3H),2.14-2.07(m,1H),1.96(qd,J=10.8,5.9Hz,1H)。

[1050] 实施例55 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(1-甲基三唑-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

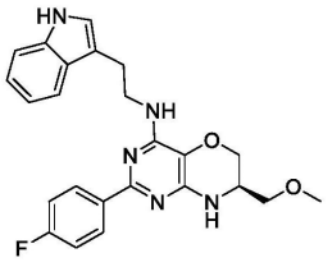
[1051] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，200 mg，0.606 mmol）和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑(1.00 当量,126 mg，0.606 mmol）制备。将反应混合物浓缩，并且将产物在混合物DCM/EtOAc中沉淀。将粗制物通过

[1052] 反相色谱法(16g滤筒)(用MeCN/水0%-95%梯度洗脱)之后通过制备型HPLC(碱性方法)纯化,得到呈白色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(1-甲基三唑-4-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(2.3mg,0.00599mmol,0.98%收率)。UPLC-MS分析(6min,碱性):rt=2.41min,m/z=377.1[M+H]+,98%纯度。

[1053] 1H NMR(400MHz,MeOD)δ7.98(s,1H),7.61(d,J=7.9Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.07(d,J=7.3Hz,2H),7.01(t,J=7.5Hz,1H),4.15(t,J=4.5Hz,2H),4.11(s,3H),3.81(t,J=7.1Hz,2H),3.50(t,J=4.3Hz,2H),3.03(t,J=7.1Hz,2H)。

[1054] 实施例56(7R)-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1055] 

根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（55 mg，0.137 mmol）和 4-氟苯硼酸（38 mg，0.274 mmol）制备。将反应混合物体积真空减小至干燥。将粗制物通过柱色谱法使用4:1和2:1己烷:EtOAc纯化,

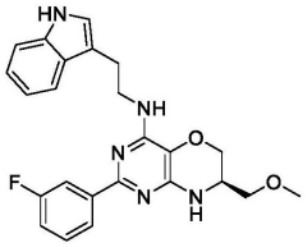
[1056] 得到呈白色固体的(7R)-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(22mg,0.0508mmol,37.09%收率)。

UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.07min,m/z=434.4[M+H]+,100%纯度。

[1057] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),8.29-8.19(m,2H),7.61(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.27-7.16(m,3H),7.07(ddd,J=8.1,7.0,1.2Hz,1H),6.98(ddd,J=7.9,7.0,1.1Hz,1H),6.87(d,J=3.1Hz,1H),6.37(t,J=5.9Hz,1H),4.05(qd,J=10.6,3.5Hz,2H),3.69(dt,J=8.9,6.5Hz,3H),3.45-3.33(m,2H),3.31(s,3H),3.03-2.94(m,2H)。

[1058] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-113.49--113.60(m)

[1059] 实施例57(7R)-2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1060] 

根据一般方法 5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（50 mg，0.0976 mmol）和 3-氟苯硼酸（27 mg，0.195 mmol）制备。将反应混合物体积真空减小至干燥。将粗制物通过柱色谱法使用 4:1 和 2:1 己烷:EtOAc纯化,得到

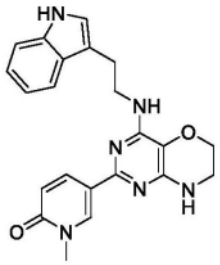
[1061] 呈灰白色固体的(7R)-2-(3-氟苯基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(16mg,0.0365mmol,37.43%收率)。

[1062] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.09min,m/z=434.4[M+H]+,99%纯度。

[1063] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.81(s,1H),8.06(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),7.94(ddd,J=11.0,2.8,1.4Hz,1H),7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.45(td,J=8.0,6.1Hz,1H),7.34(dt,J=8.1,0.9Hz,1H),7.28-7.16(m,2H),7.07(ddd,J=8.1,6.9,1.2Hz,1H),6.97(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.92(d,J=3.0Hz,1H),6.44(t,J=5.9Hz,1H),4.06(qd,J=10.6,3.5Hz,2H),3.74-3.64(m,3H),3.46-3.32(m,2H),3.31(s,3H),2.99(dd,J=8.9,6.4Hz,2H)。

[1064] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-113.90(ddd,J=10.9,8.6,6.1Hz)。

[1065] 实施例58 5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮

[1066] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（150 mg，0.455 mmol）和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮（160 mg，0.682 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(40 g 滤筒)(用在异己烷中的 EtOAc(0%至 100%;v/v),然后在EtOAc中的MeOH(0%至15%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到

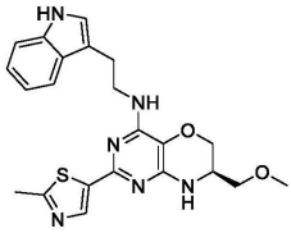
[1067] 呈米黄色固体的5-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1-甲基-吡啶-2-酮(110mg,0.273mmol,60.09%收率)。

[1068] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.54min,m/z=403.1[M+H]+,100%纯度。

[1069] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),8.35(d,J=2.5Hz,1H),8.16(dd,J=

9.5,2.4Hz,1H),7.60(d,J＝7.8Hz,1H),7.39-7.30(m,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(dd,J＝8.1,6.9Hz,1H),7.03-6.91(m,1H),6.66(t,J＝2.5Hz,1H),6.41(d,J＝9.5Hz,1H),6.21(t,J＝6.0Hz,1H),4.09(t,J＝4.3Hz,2H),3.67(q,J＝7.0Hz,2H),3.49(s,3H),3.41(q,J＝3.0Hz,2H),2.96(t,J＝7.6Hz,2H)。

[1070] 实施例59(7R)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1071] 

根据一般方法5b，使用(7R)-2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（300 mg，0.746 mmol）和2-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑（218 mg，0.970

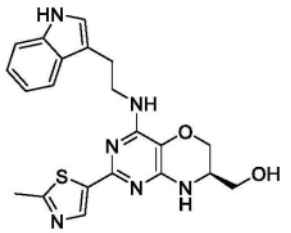
[1072] mmol)制备。将反应混合物真空浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法

[1073] (用3:1和1:1己烷:EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的(7R)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(157mg,0.360mmol,48.19％收率)。

[1074] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt＝1.09min,m/z＝437.1[M+H]+,100％纯度。

[1075] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(s,1H),8.02(s,1H),7.65(ddt,J＝7.8,1.3,0.7Hz,1H),7.34(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(ddd,J＝8.2,7.0,1.2Hz,1H),7.03-6.95(m,2H),6.45(t,J＝5.9Hz,1H),4.03(qd,J＝10.6,3.5Hz,2H),3.70-3.57(m,3H),3.38(d,J＝7.7Hz,2H),3.29(s,3H),2.95(dd,J＝9.0,6.4Hz,2H),2.64(s,3H)。

[1076] 实施例60[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇

[1077] 

向在 DCM（4 mL）中的(7R)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（140 mg，0.321 mmol）中添加在 DCM 中的 1 M 三溴化硼溶液（0.38 mL，0.385

[1078] mmol),并且将混合物在环境温度下搅拌3h。使反应混合物仔细地用MeOH(1mL)和水(4mL)淬灭,

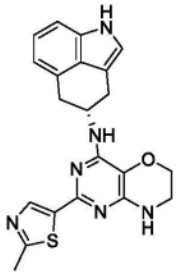
[1079] 然后用DCM萃取两次,并且将有机物经Na2SO4干燥,过滤并浓缩至干燥。将粗制物通过反相柱色谱法(4g柱)(用在水中的MeCN梯度(5％至95％碱性缓冲液)洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的[(7R)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-2-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-7-基]甲醇(22mg,0.0521mmol,16.24％收率)。

[1080] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.56min,m/z＝423.1[M+H]+,100％纯度。

[1081] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.80(d,J＝2.4Hz,1H),8.03(s,1H),7.65(ddt,J＝7.8,1.3,0.7Hz,1H),7.34(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.18(d,J＝2.3Hz,1H),7.07(ddd,J＝8.2,7.0,1.3Hz,1H),6.99(ddd,J＝7.9,7.0,1.1Hz,1H),6.91(s,1H),6.47(s,1H),4.11-3.99(m,2H),3.62(s,2H),3.54-3.42(m,2H),3.40-3.31(m,1H),2.95(dd,J＝9.0,6.4Hz,

2H),2.64(s,3H)。未观察到1H

[1082] 实施例61 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4R)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

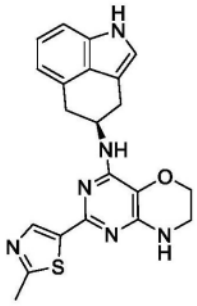
[1083] 

进行了任意分配：2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4R)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（29 mg，0.0717 mmol，7.49%收率）。化学纯度：99.51% ，m/z = 405.21

对映异构体过量：100. UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.75min,m/z＝405.1[M+H]+,100％纯度。

[1084] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.60(s,1H),7.87(s,1H),7.10(d,J＝8.1Hz,1H),7.01-6.91(m,3H),6.88(s,1H),6.67(d,J＝7.0Hz,1H),5.96(d,J＝8.6Hz,1H),4.53(dt,J＝9.0,4.5Hz,1H),4.05(t,J＝4.1Hz,2H),3.35(d,J＝4.2Hz,2H),3.03(dt,J＝12.3,7.4Hz,3H),2.85(dd,J＝15.0,9.6Hz,1H),2.54(s,3H)。任意分配至对映异构体R

[1085] 实施例62 2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4S)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1086] 

进行了任意分配：

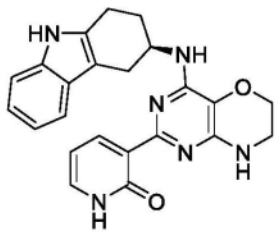
2-(2-甲基噻唑-5-基)-N-[(4S)-1,3,4,5-四氢苯并[cd]吲哚-4-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（36 mg，0.0881 mmol，9.20%收率）。化学纯度：98.75% ，m/z = 405.21

对映异构体过量：97.0.

UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.75min,m/z＝405.1[M+H]+,100％纯度。

[1087] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.60(s,1H),7.87(s,1H),7.10(d,J＝8.1Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),6.88(s,1H),6.71-6.60(m,1H),5.96(d,J＝8.6Hz,1H),4.53(dt,J＝9.0,4.5Hz,1H),4.05(t,J＝4.2Hz,2H),3.35(d,J＝4.2Hz,2H),3.09-2.95(m,3H),2.86(dd,J＝15.4,9.5Hz,1H),2.54(s,3H)。任意分配至对映异构体S

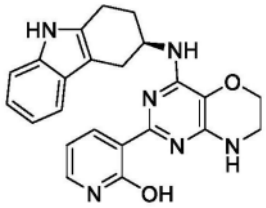
[1088] 实施例63 3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮

[1089] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（75 mg，0.198 mmol）和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸（1.50 当量，41 mg，0.297 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法(20g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％;v/v),然后在EtOAc中的MeOH(0％至15％;v/v)的梯度洗脱)纯化,

[1090] 得到呈黄色固体的3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-1H-吡啶-2-酮(24mg,0.0579mmol,29.23％收率)。对

实施例63进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:(R)-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[1091] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.76 min，m/z = 415.2 [M+H]+，100%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.73 (s, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7Hz,1H),7.28-7.24(m,1H),7.03-6.97(m,1H),6.94-6.89(m,2H),6.60-6.49(m,1H),4.38(s,1H),4.18(s,2H),3.48(s,2H),3.03(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.87(q,J=13.3Hz,2H),2.74(dd,J=14.9,9.5Hz,1H),2.20-2.08(m,1H),2.06-1.92(m,1H)。未观察到1H。

[1092] 实施例64 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1093] 

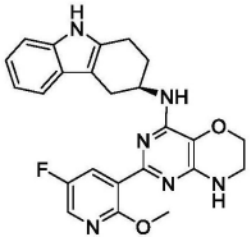
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（80 mg，0.243 mmol）和(2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸（1.50 当量，56 mg，0.364 mmol）制备。添加另外量的硼酸、催化剂和配体,并且将反应物在100℃下搅拌24h。

[1094] 将粗制物通过柱色谱法(40g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v),然后在EtOAc中的MeOH(0%至5%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(45mg,0.112mmol,46.09%收率)。

[1095] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.62min,m/z=403.1[M+H]+,100%纯度。

[1096] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.73(s,1H),8.18(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),7.81(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),7.62-7.57(m,1H),7.30(dt,J=8.1,0.9Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),7.06-7.00(m,2H),6.86-6.80(m,1H),6.79-6.74(m,1H),6.27(t,J=5.9Hz,1H),4.17-4.08(m,2H),3.81(s,3H),3.61-3.51(m,2H),3.45-3.35(m,2H),2.98-2.89(m,2H)。

[1097] 实施例65 2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1098] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（130 mg，0.329 mmol）和 5-氟-2-甲氧基吡啶-3-硼酸（84 mg，0.493 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v),然后在EtOAc中的MeOH(0%至10%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到

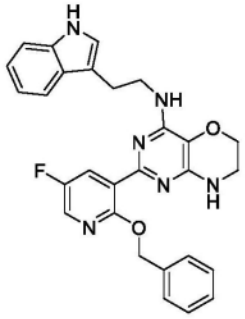
[1099] 呈黄色固体的2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(112mg,0.251mmol,76.29%收率)。

[1100] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=1.89min,m/z=447.2[M+H]+,100%纯度。

[1101] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.64(s,1H),8.09(d,J=3.2Hz,1H),7.77-7.65(m,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),7.19(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),7.01-6.91(m,1H),6.91-6.81(m,2H),5.99(d,J=8.2Hz,1H),4.35-4.21(m,1H),4.10(t,J=4.4Hz,2H),3.76(s,3H),3.37(d,J=6.1Hz,2H),3.00(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.83-2.72(m,2H),2.58(dd,J=15.0,9.1Hz,1H),2.13-2.02(m,1H),2.01-1.87(m,1H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.81。

[1102] 实施例66的中间体

[1103] 66.1 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

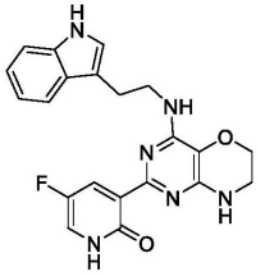
[1104] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（120 mg，0.364 mmol）和 2-(苄氧基)-5-氟吡啶-3-基硼酸（135 mg，0.546 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v），然后在 EtOAc 中的 MeOH（0%至 15%；v/v）的梯度洗脱）纯化，得到呈灰白色固体的2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(105mg,0.190mmol,52.30%收率)。

[1105] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.20min,m/z=497.2[M+H]+,97%纯度。

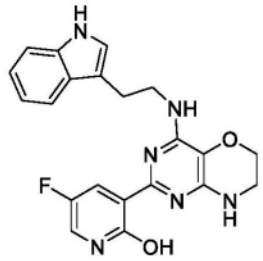
[1106] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.71(s,1H),8.14(d,J=3.1Hz,1H),7.76(dd,J=8.6,3.1Hz,1H),7.55(d,J=7.9Hz,1H),7.38-7.33(m,2H),7.26(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.21-7.13(m,3H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),6.98(ddd,J=8.1,6.9,1.2Hz,1H),6.82-6.73(m,2H),6.27(t,J=5.9Hz,1H),5.31(s,2H),4.09(t,J=4.3Hz,2H),3.53(q,J=6.9Hz,2H),3.38(q,J=3.7Hz,2H),2.91-2.82(m,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.38。

[1107] 实施例66 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2(1H)-酮

[1108] 

向 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（95 mg，0.191 mmol）在乙醇（3.8265 mL）中的溶液中添加活性碳钯（10% Pd）（30 mg，0.191 mmol），并且将反应物在分子氢气氛下在室温下搅拌 18 h。将悬浮液通过硅藻土过滤并且将滤液蒸发至干燥。

[1109] 将粗制材料通过柱色谱法(20g滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0%至100%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的5-氟-3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(49mg,0.119mmol,62.39%收率)。对实施例66进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氟吡啶-2-醇

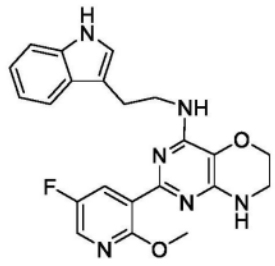
[1110] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.79 min，m/z =407.3 [M+H]+，99%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9Hz,1H),7.20(d,J＝2.4Hz,1H),7.11-7.04(m,1H),7.02-6.94(m,1H),6.84(t,J＝5.9Hz,1H),4.21-4.11(m,2H),3.72-3.60(m,2H),3.47(q,J＝3.8Hz,2H),3.04-2.93(m,2H)。未观察到1H。

[1111] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.71。

[1112] 实施例67 2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1113] 

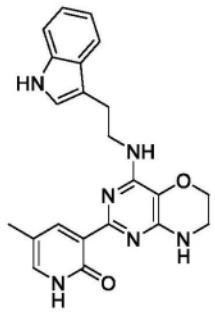
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（85 mg，0.232 mmol）和 5-氟-2-甲氧基吡啶-3-硼酸（59 mg，0.348 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v），然后在 EtOAc中的MeOH(0％至10％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的2-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(65mg,0.155mmol,66.65％收率)。

[1114] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.77min,m/z＝421.3[M+H]+,99％纯度。

[1115] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.82-10.68(m,1H),8.18(dd,J＝3.1,1.0Hz,1H),7.80-7.71(m,1H),7.60(d,J＝7.9Hz,1H),7.30(dt,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.13(dd,J＝2.3,1.0Hz,1H),7.09-6.98(m,1H),6.91-6.77(m,2H),6.38(t,J＝5.9Hz,1H),4.12(t,J＝4.3Hz,2H),3.80(d,J＝0.9Hz,3H),3.56(q,J＝6.8Hz,2H),3.41(s,2H),2.99-2.87(m,2H)。

[1116] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.90(d,J＝0.9Hz)。

[1117] 实施例68 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮

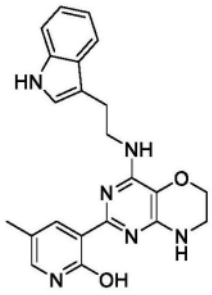
[1118] 

向在 DCM（2 mL）中的 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（80 mg，0.192 mmol）添加在 DCM 中的 1 M 三溴化硼溶液（0.091 mL，0.960 mmol），并且将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物仔细地用 MeOH（1 mL）并且浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒)(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％;v/v)的梯度洗脱),之后通过制备型HPLC纯化,得到

[1119] 呈白色固体的期望产物3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-5-甲基-吡啶-2-醇(30mg,0.0745mmol,38.81%收率)。

[1120] 对实施例68进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:

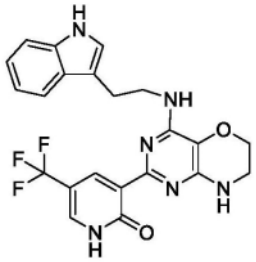
[1121] 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-甲基吡啶-2-醇

[1122] 

UPLC-MS 分析（6 min，碱性）：rt = 3.10 min，m/z = 403.2 [M+H]+，100%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.03 (ddt, J = 8.2,6.9,1.4Hz,1H),6.99-6.90(m,1H),6.73(t,J=5.8Hz,1H),4.10(d,J=4.5Hz,2H),3.61(q,J=7.1Hz,2H),3.42(s,2H),2.96(t,J=7.8Hz,2H),2.20(s,3H)。未观察到1H。

[1123] 实施例69 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

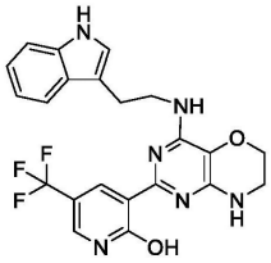
[1124] 

将 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（70 mg，0.149 mmol）用在二噁烷（5.0 mL，20.0 mmol）中的4 N氯化氢处理，并且将混合物在70°C下加热18 h。将反应物浓缩至干燥，并且将残余物通过柱色谱法（12 g柱)(用在DCM中的15%-30%甲醇洗脱)纯化，

[1125] 得到呈黄色固体的3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(39mg,0.0836mmol,56.22%收率)。

[1126] 对实施例69进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:

[1127] 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1128] 

UPLC-MS 分析(4 min，碱性)：rt = 1.50 min，m/z = 457.3 [M+H]+，100 %纯度。

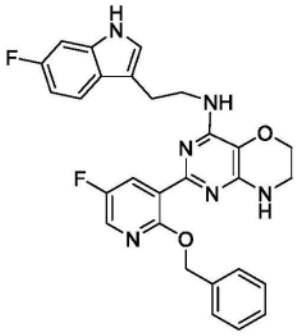
NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 10.7,6.0,2.5Hz,2H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),4.13(t,J=4.3Hz,2H),3.62(q,J=7.0Hz,2H),3.46(d,J=4.7Hz,2H),3.00-2.92(m,2H)。未观察到1H。

[1129] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-59.66。

[1130] 实施例70的中间体

[1131] 70.1 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二

氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

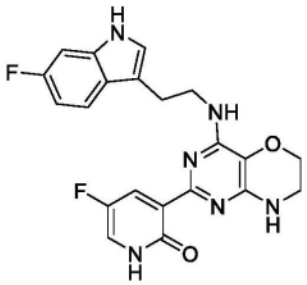
[1132] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（100 mg，0.288 mmol）和 2-(苄氧基)-5-氟吡啶-3-基硼酸（107 mg，0.431 mmol）制备。将粗制物通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱）纯化，得到呈微黄色固体的2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(80mg,0.140mmol,48.66%收率)。

[1133] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.23min,m/z=515.3[M+H]+,94%纯度。

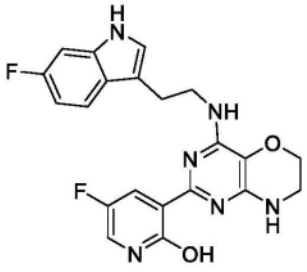
[1134] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.79(s,1H),8.14(dd,J=3.1,1.8Hz,1H),7.81-7.70(m,1H),7.52(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.19-7.13(m,3H),7.07-6.99(m,2H),6.76(s,1H),6.63-6.56(m,1H),6.30(t,J=5.7Hz,1H),5.30(s,2H),4.08(s,2H),3.51(d,J=7.6Hz,2H),3.38(s,2H),2.84(t,J=7.6Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.36。

[1135] 实施例70 5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[1136] 

向 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（90 mg，0.157 mmol）在乙醇（3.1485 mL）中的溶液中添加活性碳钯膏（5% Pd）（60 mg，0.157 mmol），并且将反应物在分子氢气氛下在室温下搅拌 18 h。将悬浮液通过硅藻土过滤,并且将滤液蒸发至干燥。

[1137] 将粗制材料用DCM/MeOH(1:1,2mL)研磨,得到呈灰白色固体的5-氟-3-[4-[2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(25mg,0.0577mmol,36.67%收率)。对实施例70进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:5-氟-3-(4-((2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[1138] 

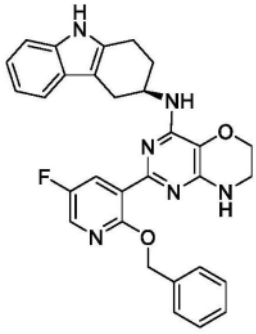
UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.85 min，m/z = 425.3 [M+H]+，99%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.91 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d,J=2.3Hz,1H),7.10(dd,J=10.2,2.3Hz,1H),6.88-6.77(m,2H),4.16(t,J=4.2Hz,2H),3.65(q,J=7.0Hz,2H),3.51-3.42(m,2H),3.02-2.92(m,2H)。未观察到1H。

[1139] 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-122.36,-139.73。

[1140] 实施例71的中间体

[1141] 71.1 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

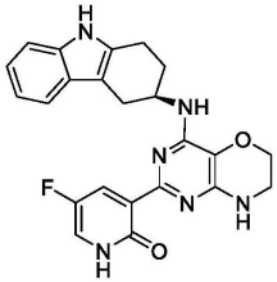
[1142] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（80 mg，0.202 mmol）和 2-(苄氧基)-5-氟吡啶-3-基硼酸（75 mg，0.304 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在异己烷中的 EtOAc（0%至 100%；v/v）的梯度洗脱）纯化，得到呈黄色固体的期望产物 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(50mg,0.0957mmol,47.28%收率)。

[1143] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt=2.29min,m/z=523.2[M+H]+,97%纯度。

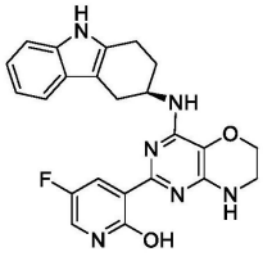
[1144] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.62(s,1H),8.08(d,J=3.1Hz,1H),7.74(dd,J=8.6,3.1Hz,1H),7.37(d,J=1.7Hz,1H),7.36-7.34(m,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.20-7.10(m,4H),6.93(ddd,J=8.1,7.1,1.3Hz,1H),6.85(ddd,J=8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.80(s,1H),5.99(d,J=8.5Hz,1H),5.30(s,2H),4.36(s,1H),4.10(s,2H),3.46-3.35(m,2H),2.90(dd,J=14.9,5.3Hz,1H),2.69(s,2H),2.58(dd,J=15.1,9.2Hz,1H),1.95(s,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.32。

[1145] 实施例71(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[1146] 

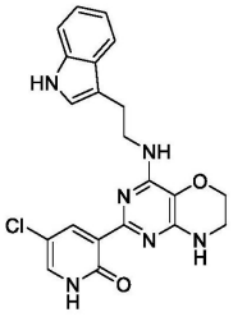
向 2-(2-苄氧基-5-氟-3-吡啶基)-N-[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（45 mg，0.0775 mmol）在乙醇（3.4445 mL）中的溶液中添加活性碳钯膏(5% Pd)(30 mg,0.0775 mmol)，并且将反应物在分子氢气氛下在室温下搅拌 18 h。将悬浮液通过硅藻土过滤,并且将滤液蒸发至干燥。

[1147] 将粗制材料用DCM/MeOH(1:1,2mL)研磨,得到呈灰白色固体的5-氟-3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(13mg,0.0301mmol,38.79%收率)。对实施例71进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:(R)-5-氟-3-(4-((2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-醇

[1148] 

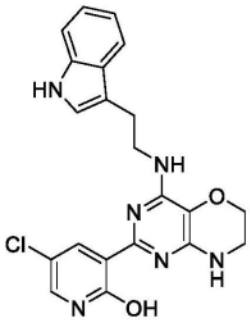
UPLC-MS 分析(4 min，碱性)：rt = 1.97 min，m/z = 433.3 [M+H]+，100%纯度。1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (s, 1H), 8.32 – 8.19 (m, 1H), 8.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62(d,J＝8.3Hz,1H),4.34(s,1H),4.15(s,2H),3.45(s,2H),3.05-2.64(m,4H),2.17-2.05(m,1H),2.04-1.88(m,1H)。未观察到1H 19F NMR(376MHz,DMSO-D6)δ-139.61。

[1149] 实施例72 3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2(1H)-酮

[1150] 

向在 DCM（10 mL）中的 2-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(80 mg，0.183 mmol)中添加在 DCM 中的 1 M 三溴化硼溶液（0.087 mL，0.916 mmol），并且将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物仔细地用 MeOH（2 mL）并且浓缩至干燥。将粗制物通过柱色谱法(用在异己烷中的EtOAc(0％至100％;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈黄色固体的5-氯-3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]吡啶-2-醇(18mg,0.0404mmol,22.08％收率)。

[1151] 对实施例72进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-5-氯吡啶-2-醇

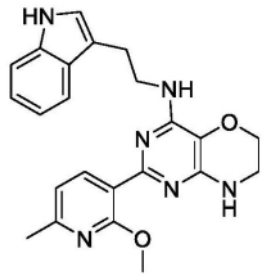
[1152] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.93 min，m/z = 423.3/425.3 [M+H]+，95%纯度。

1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H),6.96(ddd,J＝8.0,7.0,1.1Hz,1H),6.84(t,J＝5.9Hz,1H),4.12(t,J＝4.2Hz,2H),3.66-3.57(m,2H),3.46-3.41(m,2H),2.99-2.91(m,2H)。未观察到1H。

[1153] 实施例73的中间体

[1154] 73.1 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1155] 

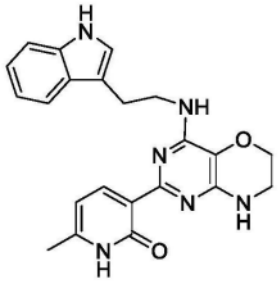
根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（1.00 当量，150 mg，0.455 mmol）和 2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-硼酸（1.50 当量，114 mg，0.682 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒）（用在己烷中的 EtOAc（50%至100%;v/v)的梯度洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的期望产物

[1156] N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺(76mg,0.168mmol,37.01%收率)。

[1157] UPLC-MS分析(2min,碱性):rt=1.17min,m/z=417.4[M+H]+,92%纯度。

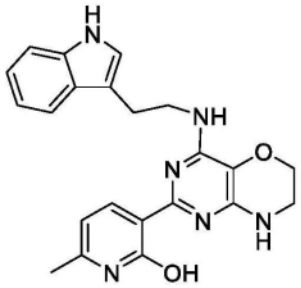
[1158] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.75(s,1H),7.72(dd,J=7.3,5.0Hz,1H),7.60(d,J=7.7Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.13(s,1H),7.03(s,1H),6.86(d,J=8.6Hz,2H),6.75(s,1H),6.25(d,J=5.5Hz,1H),4.11(s,2H),3.79(d,J=4.4Hz,3H),3.55(s,2H),3.40(s,2H),2.94(s,2H),2.43(d,J=4.0Hz,3H)。

[1159] 实施例73 3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮

[1160] 

将 N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（76 mg，0.183 mmol）用在二噁烷（6.1 mL，24.6 mmol）中的 4 N 氯化氢处理，并且将混合物在 70°C 下加热 18 h。将反应物浓缩至干燥，并且将残余物通过柱色谱法（12 g滤筒)(用EtOAc洗脱)纯化,得到呈黄色固体的期望产物

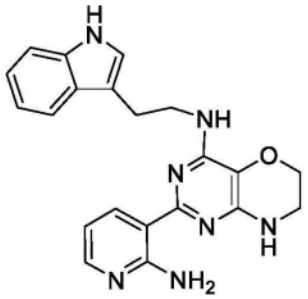
[1161] 3-[4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮(55mg,0.132mmol,72.23%收率)。对实施例73进行酮-烯醇互变异构。它也可以按以下形式存在:3-(4-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-6-甲基吡啶-2-醇

[1162] 

UPLC-MS 分析（4 min，碱性）：rt = 1.81 min，m/z = 403.4 [M+H]+，96%纯度。

1H NMR 0.12 (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 – 6.94(m,2H),6.62(d,J=7.7Hz,1H),4.18(s,2H),3.71(s,2H),3.52(s,2H),3.00(s,2H),2.38(s,3H)。未观察到1H。

[1163] 实施例74 2-(2-氨基-3-吡啶基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺

[1164] 

根据一般方法 5b，使用 2-氯-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪-4-胺（100 mg，0.294 mmol）和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺（97 mg，0.441 mmol）制备。将粗制材料通过柱色谱法（20 g 滤筒)(用在DCM中的MeOH(5％至10％;v/v)的梯度洗脱),之后通过制备型HPLC(碱性方法)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(52mg,0.129mmol,43.80％收率)。

[1165] UPLC-MS分析(4min,碱性):rt＝1.66min,m/z＝388.3[M+H]+,96％纯度。

[1166] 1H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ10.83(s,1H),8.78(dd,J＝7.6,1.8Hz,1H),8.05(dd,J＝5.8,1.8Hz,1H),7.56(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(dd,J＝8.1,1.0Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),7.13(s,1H),7.10-7.03(m,1H),7.02-6.96(m,1H),6.89(dd,J＝7.7,5.8Hz,1H),6.57(t,J＝5.9Hz,1H),4.20-4.09(m,2H),3.66(q,J＝6.9Hz,2H),3.46(s,2H),2.98(t,J＝7.5Hz,2H)。未观察到2H。

[1167] 体外测定1:U937细胞中的AhR拮抗(Promega P450-Glo™测定)

[1168] 在U937细胞(衍生自人类组织细胞淋巴瘤的骨髓谱系细胞系)中评估AhR拮抗。配体在细胞质中结合AhR,并且AhR-配体复合物易位到细胞核并且与AhR核转位子(Arnt)形成异二聚体。此复合物在CYP1A1启动子的5'上游区域中结合异型生物质应答元件(XRE),从而增强CYP1A1表达。随后通过评估萤光素-CEE向萤光素的转化来确定CYP1A1活性,所述萤光素进而与萤光素酶反应以产生光。产生的光的量与细胞色素P450活性直接成正比。

[1169] 将Ultraculture无血清培养基(Lonza)中的U937细胞以100,000个细胞/孔铺板在圆底96孔组织培养板中。添加七种浓度的测试化合物(最终[DMSO]1％)并且孵育10分钟,然后添加300μM KYNA。然后将板放置在37℃、≥85％湿度、5％CO_2的培养箱中,持续24小时。吸出上清液之后,添加CYP1A1底物萤光素-CEE([最终]83μM)并且孵育3小时,然后通过添加萤光素检测试剂终止反应,并且在20分钟后读取发光。

[1170] 体外测定2:CYP1A1抑制测定

[1171] 还使用Promega P450-Glo™测定系统评估测试化合物的直接CYP1A1抑制活性。将七种浓度的测试化合物添加至1/2面积的白色96孔板中。在0.1M磷酸钾缓冲液中制备Cypex CYP1A1细菌小体([最终]0.5pmol)和CYP1A1底物荧光素-CEE([最终]30μM),并且在37℃下与测试化合物一起孵育5分钟。然后将0.2mM NADPH添加至板并且在37℃下孵育10分钟。通过添加荧光素检测试剂终止反应,并且在20分钟之后读取发光。

[1172] 体外测定3:人外周血单核细胞(PBMC)中的AhR拮抗-抑制白介素-22(IL-22)的释放。

[1173] 使用Lymphoprep™从人外周血中分离PBMC,并且在含有10％胎牛血清、1％青霉素-链霉素和1％非必需氨基酸的RPMI培养基中稀释至1x10^6个细胞/ml。随后用1μl/100,000个细胞的CD3/CD28激动剂混合物(人T细胞TransAct™(Miltenyi Biotec))激活PBMC,并且然后以100,000个细胞/孔铺种在圆底96孔组织培养板中。刺激后一小时,添加七种浓度的每种测试化合物或媒介物(最终[DMSO]0.2％)。然后将板放置在37℃、≥85％湿度、5％CO_2的

培养箱中,持续72小时,然后将培养基移除并且储存在-20℃下直到细胞因子分析。根据制造商的说明,使用人IL-22DuoSet ELISA(R&D systems))测量IL-22。体外测定的结果在下表1中示出。

[1174] 表1-体外测定的结果

[1175]

EG	对 CD3/CD28 诱导的 IL-22 释放的 hPBMC 抑制：平均 pIC50	U937 拮抗剂 pIC50-VAF347：平均 pIC50	EG	对 CD3/CD28 诱导的 IL-22 释放的 hPBMC 抑制：平均 pIC50	U937 拮抗剂 pIC50-VAF347：平均 pIC50
1	8.72	9.14	38	7.05	7.18
2	7.25	7.6	39		7.05
3	8.4	8.45	40		7.82
4	7.08	7.79	41		7.71
5	9.02	8.73	42		6.68
6	8.87	8.11	43		8.15
7	8.02	8.04	44	> 8.81	7.99

[1176]

8	8.98	8.95	45	> 8.99	8.42
9	9.18	9.29	46	> 8.87	9.12
10	8.09	8.34	47		8.49
11	6.28	7.04	48	8.79	8.36
12	6.85	7.05	49	8.16	8.47
13	< 5.75	6.64	50	7.65	8.26
14	7	7.13	51		6.69
15		7.05	52		7.75
16		7.48	53	6.12	7.09
17	8.78	8.42	54	6.3	6.64
18		6.35	55	< 5.70	6.12
19	7.61	7.29	56	7.73	7.92
20	7.36	7.04	57	8.7	8.51
21	8.84	8.56	58		6.46
22	< 5.70	6.91	59	8.49	8.42
23		6.34	60	8.13	8.37
24	8.54	8.58	61	5.9	6.47
25	8.77	8.57	62	6.88	7.3

[1177]

26	9.14	8.32	63	6.8	7.03
27	8.67	8.31	64	6.84	7.21
28	9.21	9.29	65		< 6.09
29	8.52	8.66	66	9.49	8.99
30	8.4	8.26	67		7.18
31		7.79	68		7.48
32	7.84	8.6	69		7.09
33	7.87	7.85	70	9.19	8.8
34	< 5.70	< 6.12	71	7.16	6.9
35	6.01	< 6.00	72		7.83
36	5.97	< 6.00	73		6.73
37	6.91	6.6	74	8.54	7.92