



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107690433 B

(45) 授权公告日 2021.04.09

(21) 申请号 201680030953.X

(22) 申请日 2016.06.01

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107690433 A

(43) 申请公布日 2018.02.13

(30) 优先权数据

10-2015-0086372 2015.06.18 KR

10-2016-0067210 2016.05.31 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2016/005798 2016.06.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/204429 K0 2016.12.22

(73) 专利权人 韩国化学研究院

地址 韩国大田广域市

(72) 发明人 李启炯 林熙钟 曹姬荣 朴右圭
金成桓 崔正焕

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 樊晓煥 金小芳

(51) Int.CI.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1726217 A, 2006.01.25

TW 201404779 A, 2014.02.01

戴炜辰等.“磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂抗肿瘤临床研究进展”.《海峡药学》.2014,第26卷(第6期),第6-11页.

审查员 马永涛

权利要求书17页 说明书160页

(54) 发明名称

杂芳基衍生物或其药学上可接受的盐、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物

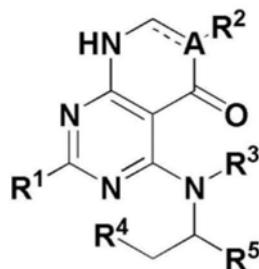
(57) 摘要

本发明涉及一种杂芳基衍生物或其药学上可接受的盐、其制备方法，以及包含该杂芳基衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物。根据本发明的杂芳基衍生物对于PI3激酶的选择性抑制具有优异的效果，由此其可有效地预防或治疗PI3激酶相关疾病，包括如血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤等癌症、如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发

性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征等自体免疫疾病以及如慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症等呼吸道疾病。

1. 一种如式1所示的化合物、其光学异构体，或其药学上可接受的盐：

[式1]



在该式1中，

—是单键或双键；

A是碳(C)或氮(N)；

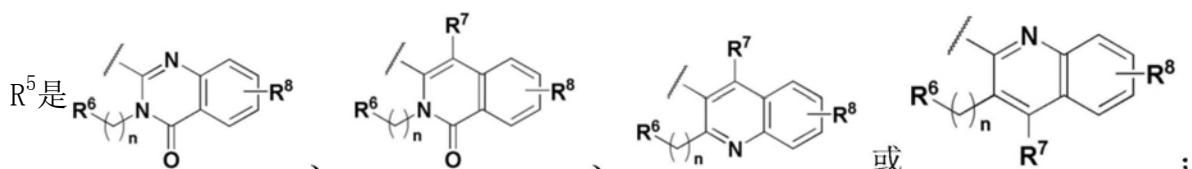
R¹是氢(H)或-NH₂；

R²是H、-CN、C₁₋₅的直链或支链的烷基、未取代的C₃₋₇环烷基或卤素；

R³是H；

R⁴是H或C₁₋₅的直链或支链的烷基；或者

R³以及R⁴可沿着与R³以及R⁴缀合的原子而形成吡咯烷；以及



其中，n为0至3的整数，

R⁶是未取代的或取代的苯基，或者未取代的或取代的吡啶基；其中所述取代的苯基以及取代的吡啶基具有一个或两个选自由卤素和甲基所构成的组中的取代基，

R⁷是H、卤素或未取代的吡啶基，以及

R⁸是H或卤素。

2. 根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中：

—是单键或双键；

A是碳(C)或氮(N)；

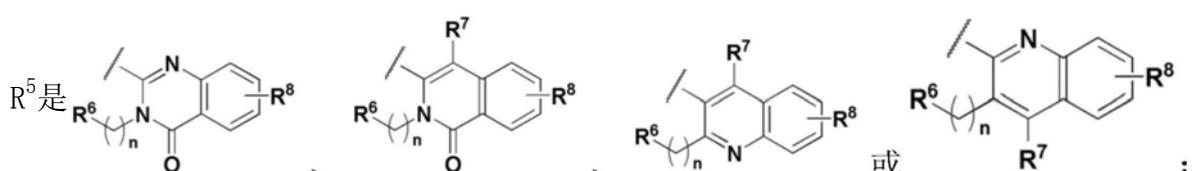
R¹是H或-NH₂；

R²是H、-CN、C₁₋₃的直链或支链的烷基、未取代的C₃₋₅环烷基或卤素；

R³是H；

R⁴是H或C₁₋₅的直链或支链的烷基；或者

R³以及R⁴可沿着与R³以及R⁴缀合的原子而形成吡咯烷；以及



其中，n为0或1的整数，

R^6 是未取代的或取代的苯基,或者未取代的或取代的吡啶基;其中,所述取代的苯基以及取代的吡啶基具有一个或两个选自由卤素和甲基所构成的组中的取代基,

R^7 是H、卤素或者未取代的吡啶基,以及

R^8 是H或卤素。

3.根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中:

----是单键或双键;

A是碳(C)或氮(N);

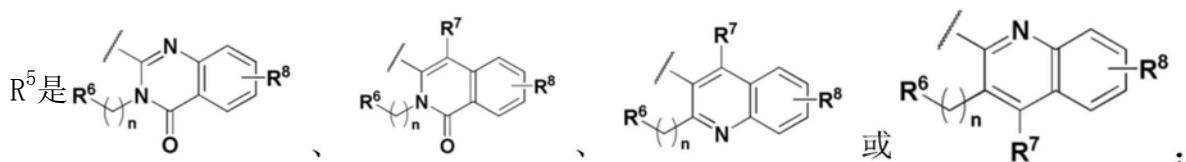
R^1 是H或 $-NH_2$;

R^2 是H、-CN、 C_{1-3} 的直链或支链的烷基、未取代的 C_{3-5} 环烷基或卤素;

R^3 是H;

R^4 是H或 C_{1-3} 的直链或支链的烷基;或者

R^3 以及 R^4 可沿着与 R^3 以及 R^4 缀合的原子而形成吡咯烷;以及



其中,n为0或1的整数,

R^6 是未取代的或取代的苯基或吡啶基,其中,所述取代的苯基或吡啶基具有一个或两个选自由卤素和甲基所构成的组中的取代基;

R_7 是H、卤素、或者未取代的吡啶基,以及

R^8 是H或卤素。

4.根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中:

----是单键或双键;

A是碳(C)或氮(N);

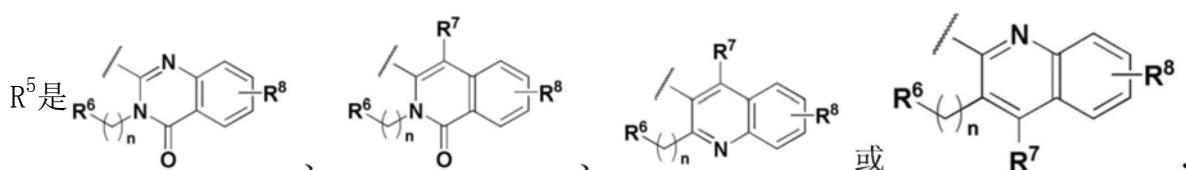
R^1 是H或 $-NH_2$;

R^2 是H、-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环戊基;

R^3 是H;

R^4 是H或甲基;或者

R^3 以及 R^4 可沿着与 R^3 以及 R^4 缀合的原子而形成吡咯烷;以及



其中,n为0或1的整数,

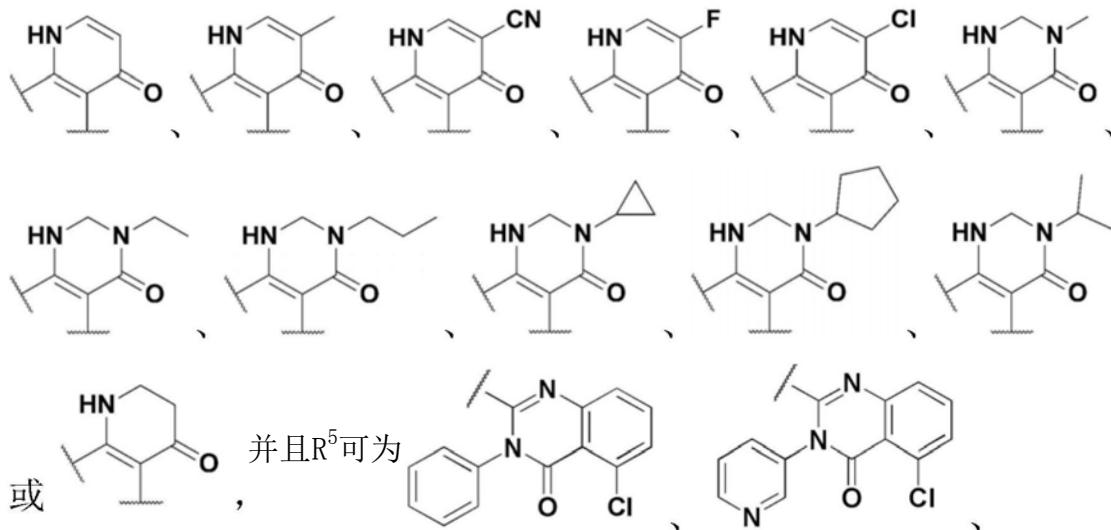
R^6 是未取代的或取代的苯基或吡啶基,其中,所述取代的苯基或吡啶基具有一个或两个选自于下列基团所构成的组中的取代基:-F、-Cl和甲基;

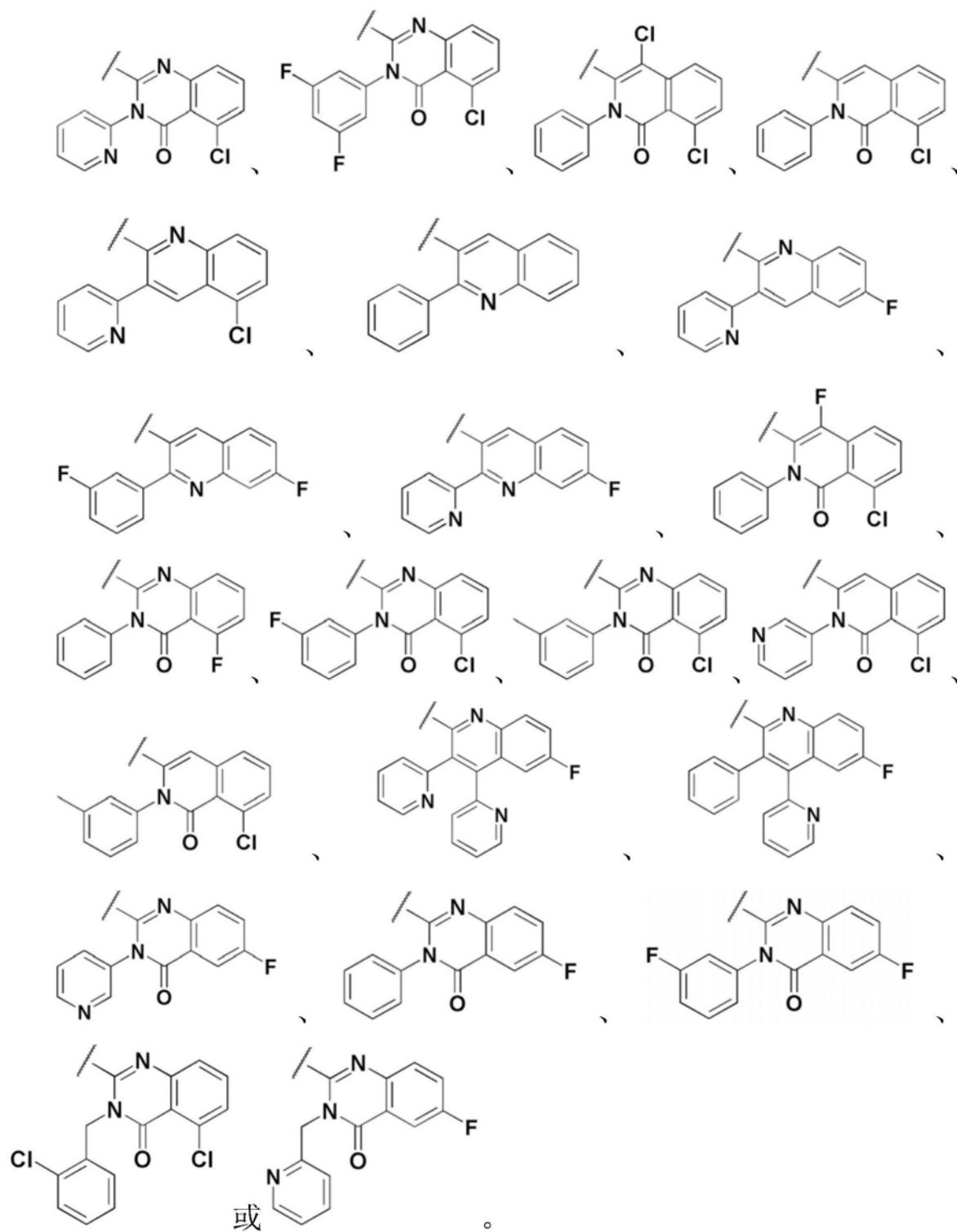
R^7 是H、-F、-Cl或吡啶基;以及

R⁸是H、-F或-Cl。

5.根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，

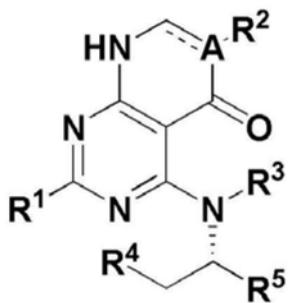
其中包含A以及R²的环结构可为





6. 根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中如式1所示的化合物的特征在于其是如式1A所示的化合物：

[式1A]



在该式1A中，

——、A、R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中如式1所示的化合物选自由下列化合物所构成的组中：

<1>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<2>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<3>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<4>4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<5>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<6>4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<7>4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<8>4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<9>4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<10>4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<11>4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<12>4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<13>4-((2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<14>4-((2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<15>2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<16>2-氨基-4-((2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<17>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<18>2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<19>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈；

<20>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<21>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<22>6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<23>6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<24>6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<25>2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<26>4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<27>4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<28>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<29>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<30>4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<31>4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<32>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<33>4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<34>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<35>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲

基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<36>5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<37>5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<38>5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<39>3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<40>5-((1-(4,8-二氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<41>5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<42>5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<43>5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<44>5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<45>5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<46>5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<48>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<49>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<50>7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<51>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<52>7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<53>7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<54>7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<55>7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- <56>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <57>7-氨基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <58>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <59>7-氨基-5- (2- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯烷-1-基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <60>5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) -3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <61>5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) -3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <62>5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) -3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <63>5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) -3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <64>5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) -3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <65>5- (1- (5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 丙氨基) -3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <66>5- ((1- (5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <67>5- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <68>5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <69>5- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <70>5- ((1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <72>5- ((1- (2-苯基喹啉-3-基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <73>5- ((1- (5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 丙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <74>5- (2- (5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <75>5- (2- (8-氯-1-氧化-2- (吡啶-3-基) -1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <76>5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<77>5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<78>5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<81>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧化-3- 苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<82>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<83>7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<84>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<85>7-氨基-5- (1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<88>7-氨基-5- ((1- (2-苯基喹啉-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<89>7-氨基-5- ((1- (5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 丙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<90>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧化-3- 苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<91>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<92>7-氨基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<93>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧化-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<94>7-氨基-5- (2- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮；

<97>4- ((1- (8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -7,8-二氢吡啶并[2,3-d] 噻啶-5 (6H) -酮；以及

<98>4- ((1- (4,8-二氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -7,8-二氢吡啶并[2,3-d] 噻啶-5 (6H) -酮。

8. 根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中该如式1所示的化合物选自由下列化合物所构成的组中：

<1>(S)-4- ((1- (5-氯-4-氧化-3- 苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 吡啶并[2,3-d] 噻啶-5 (8H) -酮；

<2>(S)-4- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 吡啶并[2,3-d] 噻啶-5 (8H) -酮；

<3>(S)-4- ((1- (5-氯-4-氧化-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 吡啶并[2,3-d] 噻啶-5 (8H) -酮；

- <4> (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <5> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <6> (S)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <7> (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <8> (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <9> (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <10> (S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <11> (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <12> (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <13> (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <14> (S)-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <15> (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <16> (S)-2-氨基-4-((2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <17> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <18> (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <19> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈；
- <20> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <21> (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <22> (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <23> (S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

- <24> (S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <25> (S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <26> (S)-4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <27> (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <28> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <29> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <30> (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <31> (S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <32> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <33> (S)-4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <34> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <35> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <36> (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <37> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <38> (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <39> (S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <40> (S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <41> (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <42> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <43> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-

3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<44> (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<45> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<46> (S)-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<48> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<49> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<50> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<51> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<52> (S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<53> (S)-7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<54> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<55> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<56> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<57> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<58> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<59> (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<60> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<61> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<62> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<63> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- <64> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <65> (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <66> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <67> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <68> (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <69> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <70> (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <72> (S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <73> (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <74> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <75> (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <76> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <77> (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <78> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <81> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <82> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <83> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <84> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <85> (S)-7-氨基-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <88> (S)-7-氨基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<89> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<90> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<91> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<92> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<93> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

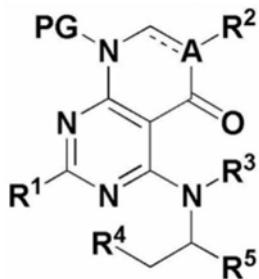
<94> (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<97> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮；以及

<98> (S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮。

9. 一种如下面式1B所示的中间化合物或其光学异构体：

[式1B]



在该式1B中，

—、A、R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如权利要求1中所定义；以及

PG是选自于下列基团所构成的组中的胺保护基：叔丁氧羰基(Boc)和对-甲氧苯甲基(PMB)。

10. 一种用于制备如权利要求1中式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式1中所示的步骤：

步骤1：将如式2所示的化合物与如式3所示的化合物进行反应，以制备出如式2A所示的化合物；

步骤2：将步骤1中所制备出的如式2A所示的化合物与如式4所示的化合物进行反应，以制备出如式5所示的化合物；

步骤3：将步骤2中所制备出的如式5所示的化合物与如式6所示的化合物进行反应，以制备出如式7所示的化合物；

步骤4：将步骤3中所制备出的如式7所示的化合物与如式2B所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式8所示的化合物；

步骤5：将步骤4中所制备出的如式8所示的化合物与如式9所示的化合物进行反应，以

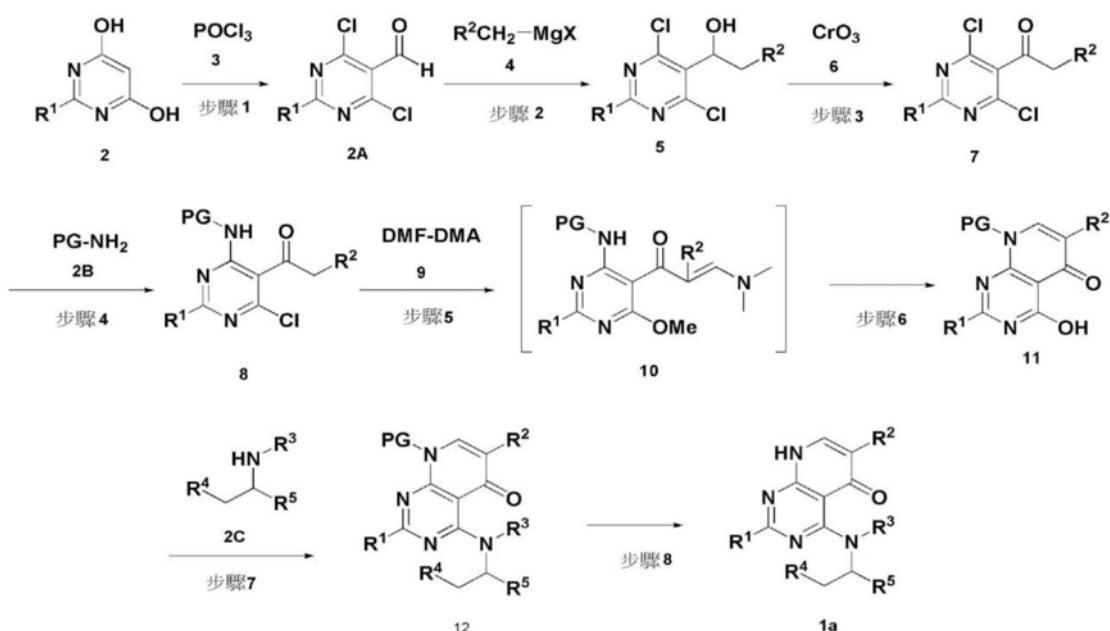
制备出如式10所示的化合物；

步骤6：将步骤5中所制备出的如式10所示的化合物在酸性环境下进行反应，以制备出如式11所示的化合物；

步骤7：将步骤6中所制备出的如式11所示的化合物与如式2C所示的化合物进行反应，以制备出如式12所示的化合物；以及

步骤8：在酸性环境下将步骤7中所制备出的如式12所示的化合物的胺保护基移除，以制备出如式1a所示的化合物；

[反应式1]



在该反应式1中，

PG是叔丁氧羰基 (Boc) 或对-甲氧苯甲基 (PMB)；

如式1a所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中 — 是双键，而A是碳，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如权利要求1中所定义。

11. 一种用于制备如权利要求1中式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式2中所示的步骤：

步骤1：将如式2A所示的化合物与如式14所示的化合物进行反应，以制备出如式15所示的化合物；

步骤2：将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物与如式16所示的化合物进行反应，以制备出如式17所示的化合物；

步骤3：将步骤2中所制备出的如式17所示的化合物与如式2B所示的化合物进行反应，以制备出如式18所示的化合物；

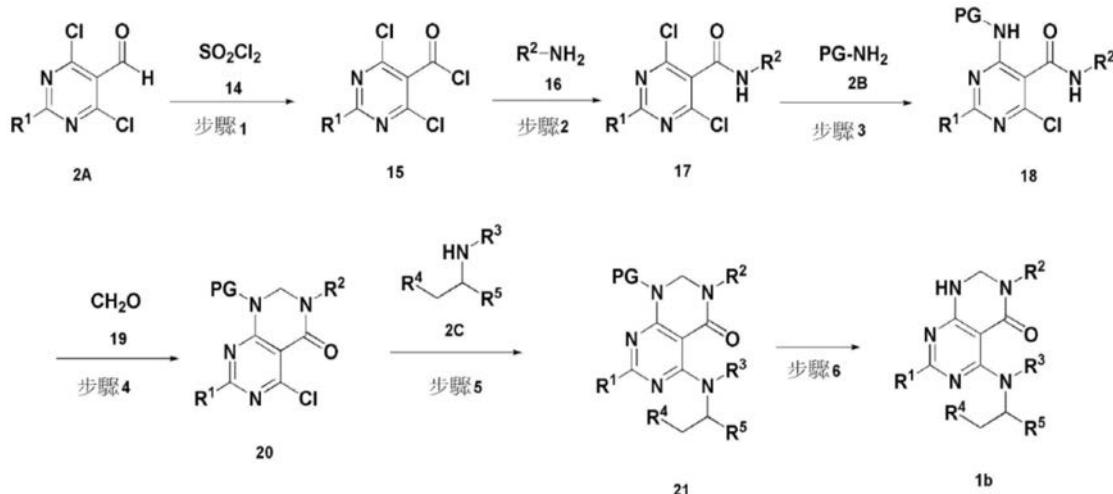
步骤4：将步骤3中所制备出的如式18所示的化合物与如式19所示的化合物进行反应，以制备出如式20所示的化合物；

步骤5：将步骤4中所制备出的如式20所示的化合物与如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式21所示的化合物；以及

步骤6：在酸性环境下将步骤5中所制备出的如式21所示的化合物的胺保护基移除，以

制备出如式1b所示的化合物；

[反应式2]



在该反应式2中，

PG是叔丁氧羰基 (Boc) 或对-甲氧苯甲基 (PMB)；

如式1b所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是单键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如权利要求1中所定义。

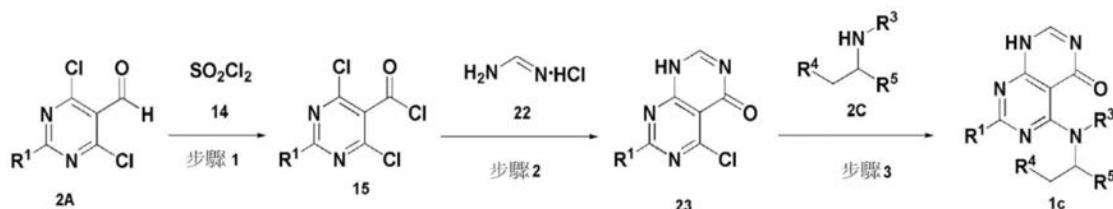
12. 一种用于制备如权利要求1中式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式3中所示的步骤：

步骤1：将如式2A所示的化合物与如式14所示的化合物进行反应，以制备出如式15所示的化合物；

步骤2：将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物与如式22所示的化合物进行反应，以制备出如式23所示的化合物；以及

步骤3：将步骤2中所制备出的如式23所示的化合物与如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式1c所示的化合物；

[反应式3]



在该反应式3中，

如式1c所示的化合物是该如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是双键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如权利要求1中所定义。

13. 一种用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其包含作为活性成分的根据权利要求1所述的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其中所述如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的特征在于选择性抑制选自由PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 以及PI3K γ 所构成的组中的PI3激酶。

15. 根据权利要求13所述的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其中所述PI3激酶相关疾病是选自于下列疾病所构成的组中：癌症、自体免疫疾病以及呼吸道疾病。

16. 根据权利要求15所述的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其中所述癌症是选自于下列疾病所构成的组中：血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤。

17. 根据权利要求15所述的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其中所述自体免疫疾病是选自于下列疾病所构成的组中：类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征。

18. 根据权利要求15所述的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其中所述呼吸道疾病是选自于下列疾病所构成的组中：慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症。

杂芳基衍生物或其药学上可接受的盐、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂芳基衍生物或其药学上可接受的盐、制备方法，以及包含该杂芳基衍生物作为活性成分的用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物。

背景技术

[0002] 如在流体镶嵌模型中所表明的，真核细胞膜是不平滑的 (not even)、其被悬浮或锚定以形成特化的隔室，从而被称为脂膜筏 (lipid raft)。脂膜筏富含胆固醇，从而防止细胞膜被清洁剂溶解。某些蛋白质偏向附着于脂质而非疏水性跨膜锚定。磷脂酰肌醇是一种在细胞膜上的脂膜筏中所发现到的细胞内蛋白质，它通过脂肪酸或异戊二烯基连接而附着于细胞膜上。脂膜筏非常动态，且可凝集蛋白质，从而使它们具有很高的活性。

[0003] 由激酶介导的蛋白质磷酸化对细胞来说是一种调节生理活性的重要方式。许多酶的活性是通过激酶介导的磷酸化而加以调控。由激酶介导的磷酸化的另一重要的角色是提供蛋白结合位点。也就是说，其他蛋白质在磷酸化区域的结合位点聚集，并在该处结合，且未改变磷酸化蛋白质的固有特性。参与信号转导的许多激酶存在于细胞膜内表面上的脂膜筏中。当膜联蛋白通过细胞表面受体的活化而被磷酸化时，其磷酸化区域就成为那些独自漂浮的蛋白质的蛋白结合位点。当这些目标蛋白质独自漂浮于细胞质中而未附着时不具有活性；但当它们聚集在结合位点以提升其区域浓度时，它们会被磷酸化而具有活性。

[0004] 磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3激酶；PI3K) 是一种脂质激酶，其负责脂质分子的磷酸化而非蛋白质的磷酸化。它在细胞存活、信号转导以及膜运输 (membrane trafficking) 调控上扮演重要的角色。一旦这些调控机制当中任何一者出现了问题，则会引发诸如癌症、炎性疾病以及自体免疫疾病等疾病。

[0005] 通过3' - 磷酸化磷酸肌醇的细胞信号转导，与多种不同的细胞进程 (cellular process) 有关，诸如恶性转化、生长因子信号转导、发炎，以及免疫。在研究诱使磷脂酰肌醇 (PI) 及其磷酸化衍生物在肌醇环的3-OH处发生磷酸化的病毒致癌蛋白与生长因子受体酪氨酸激酶之间的相互作用时，首次发现PI3激酶，其参与生成所述磷酸化的信号转导产物。

[0006] 通过对细胞进行多种不同的刺激，磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸 (PIP3, PI3激酶活化的主要产物) 会因而上调，所述刺激例如为生长因子与炎性刺激，激素、神经递质以及经由抗原受体所介导的信号转导等。因此，即便其并非主要，PI3激酶的活化代表在哺乳动物中发生了细胞表面受体活化相关联的信号转导。因此，PI3激酶活化被认为涉及多种不同的细胞应答，包括细胞生长、迁移、分化以及凋亡。

[0007] PI3激酶是一种酶，其通过利用三磷酸腺苷 (ATP) 来磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环部分的3rd位置 (3-OH)。精确地说，PI3激酶磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环的3' - OH，使PIP2转换为PIP3。而PIP3接着作为含有普列克底物蛋白同源性的蛋白激酶的结合位点发挥作用。这些蛋白激酶互相调节重要的细胞功能。在PIP3结合的蛋白激酶当中，最重要的为AKT或PKB (蛋

白激酶B)等的丝氨酸/苏氨酸激酶,它通过其下游的mTOR、GSK3 β 、Foxo 3a、p70S6K以及NF- κ B来调节细胞生长、细胞存活以及细胞分裂。

[0008] 通过PI3激酶的初级纯化以及分子克隆(molecular cloning),PI3激酶被确认为一种异源二聚体,其由p85以及p110亚基所组成。考虑到序列同源性以及底物专一性,它属于I型,I型又被区分为IA型以及IB型。

[0009] IA型PI3激酶包括PI3K α 、PI3K β 以及PI3K δ ,IA型PI3激酶是受体酪氨酸激酶(RTK)的下游。IB型PI3激酶为PI3K γ ,是G蛋白偶联受体的下游。每一型的PI3激酶都是由110kDa催化亚基以及调节亚基所组成。

[0010] 更特别地,p110 α 、p110 β 以及p110 δ 等三种催化亚基,都含有ATP结合域,同样地与调节亚基p85进行相互作用,且均由受体酪氨酸激酶所活化。与此同时,PI3K γ 与另一调节亚基p101进行相互作用,并且经由异源三聚体G蛋白而活化。调节域(control domain)包括用于锚定于细胞表面受体上的区域。

[0011] 当ATP结合被抑制时,PIP2磷酸化被抑制,因而不产生PIP3。其结果就是,诸如AKT等重要的调控蛋白无法作用于锚定于细胞膜上。因此,抑制其催化亚基及其ATP结合位点是药物开发的重要目标。

[0012] 如下文中所解释的,在人类细胞与组织中各类型的PI3K表达模式(expression pattern)彼此不同。PI3K α 以及PI3K β 展现广泛的组织分布,而PI3K γ 主要发现于白血球细胞中,同时也发现于骨骼肌、肝脏、胰脏以及心脏。PI3K δ 仅在脾脏、胸腺以及外周血液淋巴细胞中表达。上面的表达模式表明,PI3K α 以及PI3K β 与癌症密切相关,而PI3K γ 以及PI3K δ 反而与如类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)和血液肿瘤(hematological malignancy)等适应性免疫系统有关联。

[0013] 特别地,p110 α 突变已发现于某些实体肿瘤中。例如,已确认 α 扩增与50%的卵巢癌、子宫颈癌、肺癌以及乳癌有关联,而已确认超活化(hyperactivation)与至少50%的大肠癌以及至少25%的乳癌有关联。已确认P110 β 涉及血小板生成,p110 γ 关联性化合物已发展为用于自体免疫疾病的免疫抑制剂。此处的自体免疫疾病包括类风湿性关节炎以及系统性红斑狼疮。

[0014] P110 δ 在B与T细胞活化上扮演关键角色。此外, δ 也部分地涉及嗜中性白细胞移动以及呼吸剧增。还确认了 δ 也会部分地阻碍抗原-IgE介导的肥大细胞去颗粒作用。引起注意的是,P110 δ 不仅作为自体免疫疾病以及过敏反应的重要调节者(mediator),也是包括异常炎性疾病等多重主要炎性反应的重要调节者。关于P110 δ 的目标评估数据已从利用遗传工具以及药用促效剂等研究中所提出,其支持上面的确认结果。在卵白蛋白诱发的气管发炎鼠哮喘模型中确认,抑制 δ 会显著改善炎症以及相关疾病。利妥昔单抗(Rituximab)以及贝利木单抗(Belimumab)等PI3K δ 单克隆抗体对于RA以及SLE是有效的。

[0015] PI3K近来也被揭露涉及肺与耳部的发炎。相关机制尚未被完全地解释,然而过表达的p110 δ -AKT-mTOR途径会增加淋巴细胞的有氧糖解但降低其功能与存活,这会导致降低免疫反应。

[0016] 慢性炎症在自体免疫疾病中不是特有的,但PI3K δ 以及磷酸化-AKT在慢性阻塞性肺病(COPD)中典型地上调。PI3K δ 以及磷酸化-AKT的过表达不仅与免疫疾病有关联而且与炎症有关联。

[0017] 因此,抑制PI3K δ 不仅被建议可有效治疗如类风湿性关节炎(RA)与系统性红斑狼疮(SLE)等自体免疫疾病,而且还可有效治疗如慢性阻塞性肺病(COPD)等慢性非自体免疫疾病。

[0018] 近来已有报导,已开发出用来选择性抑制PI3激酶且具有新颖结构的新化合物。精确地说,专利参考案1提供一种应用于癌症治疗的化合物,其展现出PI3K酶抑制活性。专利参考案2描述了4-吗啉基-取代的双环杂芳基化合物,其具有PI3K活性抑制作用。

[0019] 因此,本发明人试图开发一种有效地选择性抑制PI3激酶且具有新颖结构的新化合物。在研究的过程中,发明人证实:具有特定结构的杂芳基衍生物会选择性抑制PI3K α 、 β 、 δ 以及 γ 的活性,特别是在抑制PI3K δ 以及 γ 方面更为优异。因此,发明人证实,杂芳基衍生物可有效地用来作为预防以及治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物,从而完成了本发明。

[0020] 现有技术参考

[0021] 专利参考案

[0022] (专利参考案1) 国际专利公开号2004/048365

[0023] (专利参考案2) 欧洲专利号1,277,738

发明内容

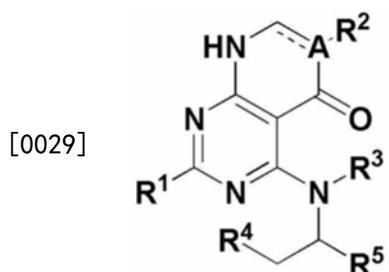
[0024] 本发明的目的是提供一种杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明的另一目的是提供一种用于制备该杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的方法。

[0026] 本发明的又一目的是提供一种用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物,其包含作为活性成分的所述杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0027] 为了实现上述目的,本发明提供了如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0028] [式1]



[0030] 在式1中,

[0031] ——是单键或双键;

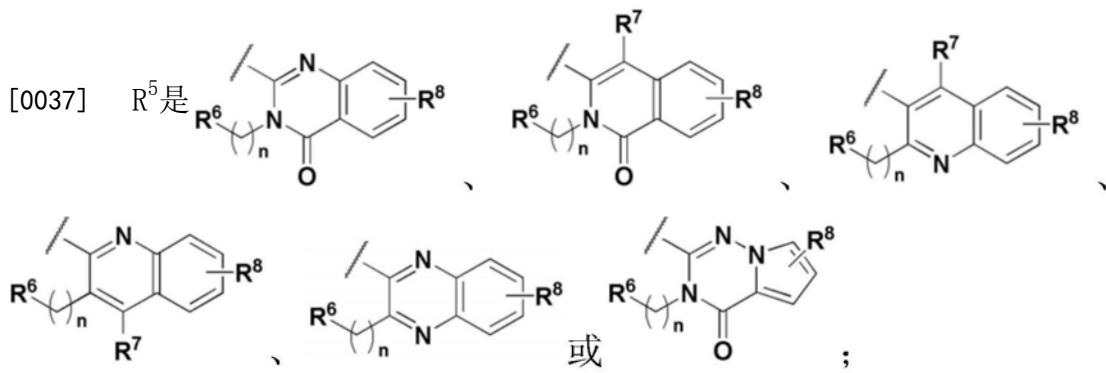
[0032] A是碳(C)或氮(N);

[0033] R¹是氢(H)、-NH₂或者C₁₋₅的直链或支链的烷硫基;

[0034] R²是H、-CN、C₁₋₅的直链或支链的烷基、未取代的C₃₋₇环烷基或卤素;

[0035] R³以及R⁴独立地是H原子或C₁₋₅的直链或支链的烷基;或者

[0036] R³以及R⁴可沿着与R³以及R⁴缀合的原子而形成5至7元的未取代的杂环烷基(unsubstituted heterocycloalkyl),该杂环烷基含有一个或多个氮杂原子;并且



[0038] 其中，n为0至3的整数，

[0039] R⁶是未取代的或取代的C₆₋₁₀芳基，或者未取代的或取代的5至10元的杂芳基，该杂芳基含有一个或多个杂原子，该杂原子选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中。在所述取代的芳基以及取代的杂芳基中，具有一个或多个选自由下列基团所构成的组中的取代基：卤素、C₁₋₅的直链或支链的烷基，以及C₁₋₅的直链或支链的烷基磺酰基，

[0040] R⁷以及R⁸独立地是H，卤素，-CN，-OH，未取代的或取代的C₆₋₁₀芳基，未取代的或取代的5至10元的杂芳基，该杂芳基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子，C₁₋₅的直链或支链的烷基，C₁₋₅的直链或支链的烷氧基，C₁₋₅的直链或支链的烷氧基烷基(alkyloxyalkyl)，C₁₋₅的直链或支链的烷基磺酰基，C₁₋₅的直链或支链的烷硫基，或者-NR⁹R¹⁰；其中R⁹以及R¹⁰独立地是H，C₁₋₅的直链或支链的烷基，C₁₋₅的直链或支链的烷胺基(alkylamino)，未取代的或取代的C₆₋₁₀芳基，未取代的或取代的5至10元的杂芳基，该杂芳基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子，或者未取代的或取代的3至8元的杂环烷基，该杂环烷基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子。在取代的C₆₋₁₀芳基、该取代的5至10元的杂芳基以及取代的3至8元的杂环烷基中，具有一个或多个选自由下列基团所构成的组中的取代基：卤素以及C₁₋₅的直链或支链的烷基。

[0041] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式1中所示的步骤：

[0042] 步骤1：将如式2所示的化合物与如式3所示的化合物进行反应，以制备出如式2A所示的化合物；

[0043] 步骤2：将步骤1中所制备出的如式2A所示的化合物与如式4所示的化合物进行反应，以制备出如式5所示的化合物；

[0044] 步骤3：将步骤2中所制备出的如式5所示的化合物与如式6所示的化合物进行反应，以制备出如式7所示的化合物；

[0045] 步骤4：将步骤3中所制备出的如式7所示的化合物与如式2B所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式8所示的化合物；

[0046] 步骤5：将步骤4中所制备出的如式8所示的化合物与如式9所示的化合物进行反应，以制备出如式10所示的化合物；

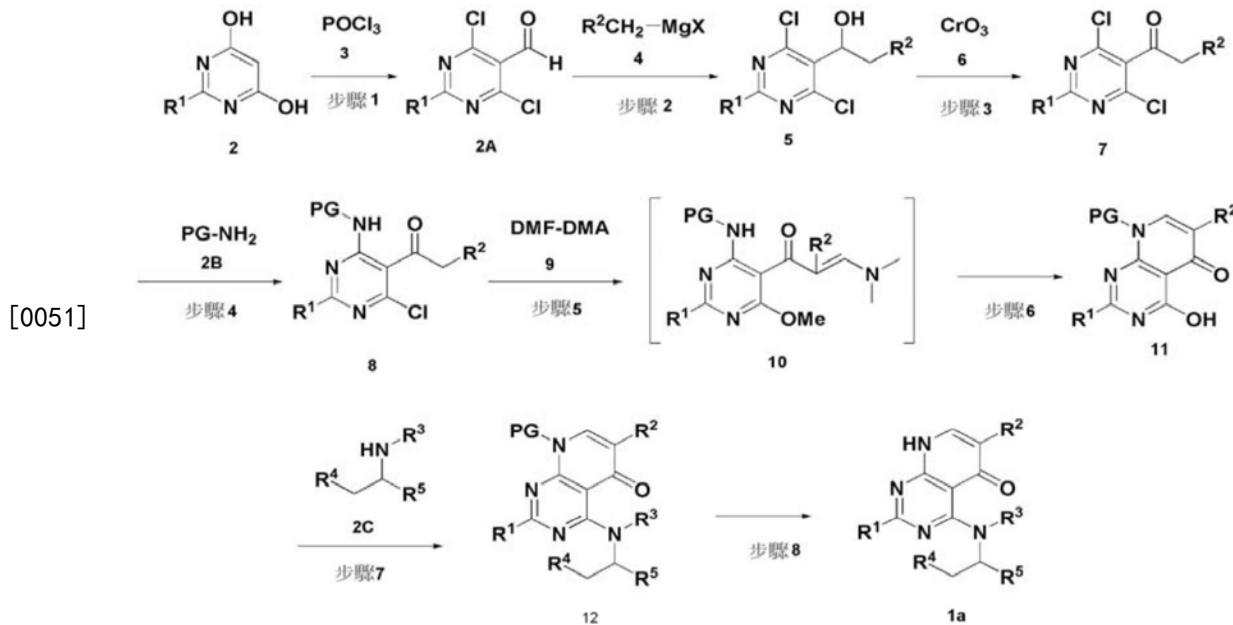
[0047] 步骤6：将步骤5中所制备出的如式10所示的化合物在酸性环境下进行反应，以制备出如式11所示的化合物；

[0048] 步骤7：将步骤6中所制备出的如式11所示的化合物与如式2C所示的化合物进行反

应,以制备出如式12所示的化合物;以及

[0049] 步骤8:在酸性环境下将步骤7中所制备出的如式12所示的化合物的胺保护基移除,以制备出如式1a所示的化合物。

[0050] [反应式1]



[0052] 在反应式1中,

[0053] PG是胺保护基(amine protecting group);

[0054] 如式1a所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物,其中——是双键,而A是碳,且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0055] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示的化合物的方法,其包括如以下反应式2中所示的步骤:

[0056] 步骤1:将如式2A所示的化合物与如式14所示的化合物进行反应,以制备出如式15所示的化合物;

[0057] 步骤2:将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物与如式16所示的化合物进行反应,以制备出如式17所示的化合物;

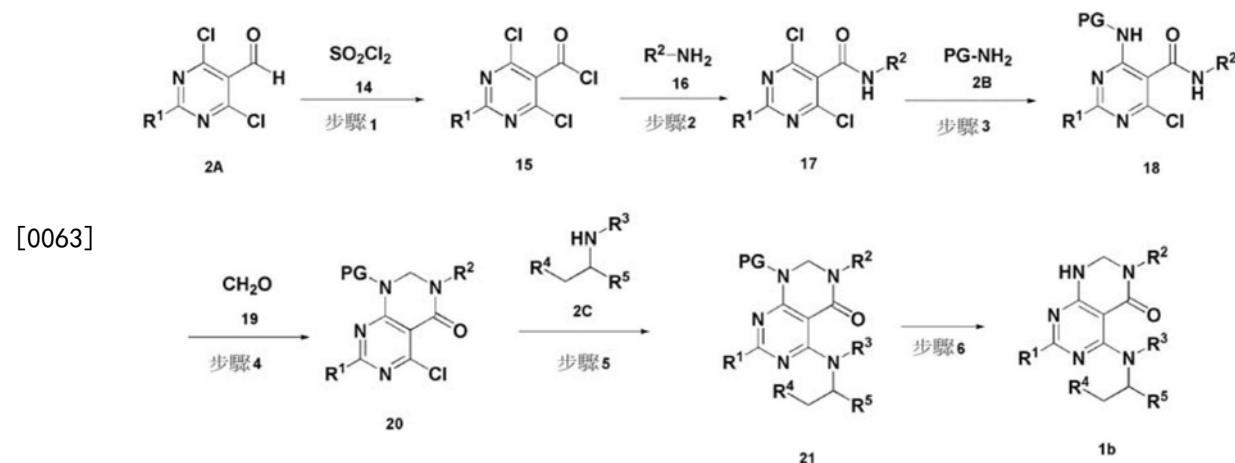
[0058] 步骤3:将步骤2中所制备出的如式17所示的化合物与如式2B所示的化合物进行反应,以制备出如式18所示的化合物;

[0059] 步骤4:将步骤3中所制备出的如式18所示的化合物与如式19所示的化合物进行反应,以制备出如式20所示的化合物;

[0060] 步骤5:将步骤4中所制备出的如式20所示的化合物与如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应,以制备出如式21所示的化合物;以及

[0061] 步骤6:在酸性环境下将步骤5中所制备出的如式21所示的化合物的胺保护基移除,以制备出如式1b所示的化合物。

[0062] [反应式2]



[0064] 在反应式2中，

[0065] PG是胺保护基；

[0066] 如式1b所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是单键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

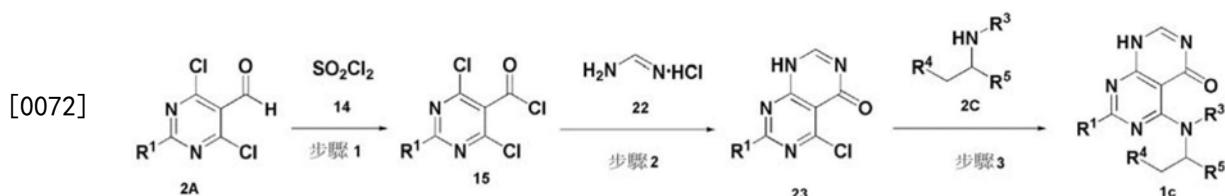
[0067] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式3中所示的步骤：

[0068] 步骤1：将如式2A所示的化合物与如式14所示的化合物进行反应，以制备出如式15所示的化合物；

[0069] 步骤2：将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物与如式22所示的化合物进行反应，以制备出如式23所示的化合物；以及

[0070] 步骤3：将步骤2中所制备出的如式23所示的化合物与如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式1c所示的化合物。

[0071] [反应式3]



[0073] 在反应式3中，

[0074] 如式1c所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是双键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0075] 本发明还提供了一种用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其包含作为活性成分的所述杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0076] 有益效果

[0077] 本发明的杂芳基衍生物在选择性抑制PI3激酶方面相当优异，因此其可有效预防或治疗PI3激酶相关疾病，包括如血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤等癌症、如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征

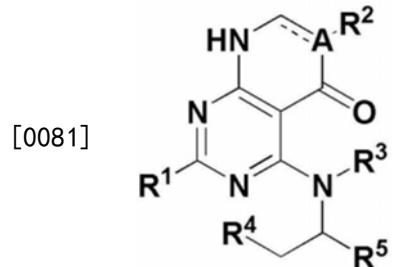
(Sjogren's syndrome) 等自体免疫疾病, 以及如慢性阻塞性肺病 (COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎 (vasculitis)、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症等呼吸道疾病。

具体实施方式

[0078] 以下将详细描述本发明。

[0079] 本发明提供如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐：

[0080] [式1]



[0082] 在式1中,

[0083] —是单键或双键;

[0084] A是碳 (C) 或氮 (N) ;

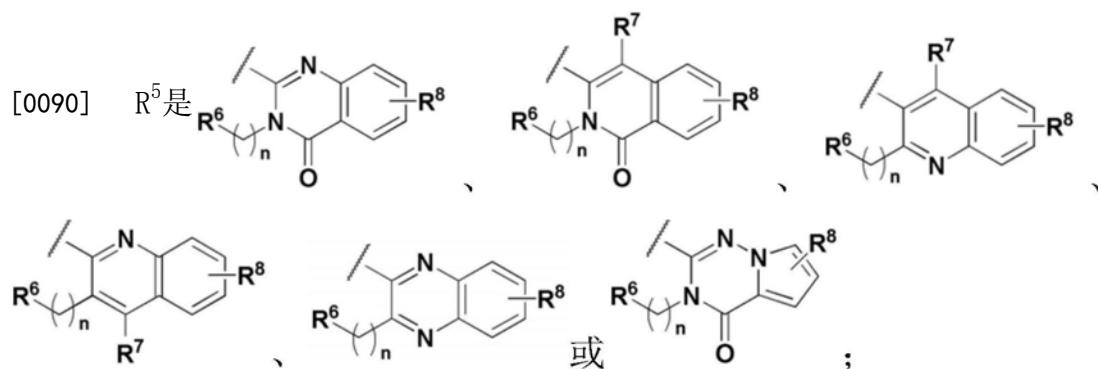
[0085] R¹是氢 (H) 、-NH₂或者C₁₋₅的直链或支链的烷硫基;

[0086] R²是H、-CN、C₁₋₅的直链或支链的烷基、未取代的C₃₋₇环烷基或卤素;

[0087] 当—是双键并且A是氮时,R²是不存在的,

[0088] R³以及R⁴独立地是H或C₁₋₅的直链或支链的烷基;或者

[0089] R³以及R⁴可沿着与R³以及R⁴缀合的原子而形成5至7元的未取代的杂环烷基,该杂环烷基含有一或多个氮杂原子;并且



[0091] 其中,n为0至3的整数,

[0092] R⁶是未取代的或取代的C₆₋₁₀芳基,或者未取代的或取代的5至10元的杂芳基,该杂芳基含有一个或多个杂原子,该杂原子选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中。在所述取代的芳基以及该取代的杂芳基中,具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基:卤素、C₁₋₅的直链或支链的烷基、以及C₁₋₅的直链或支链的烷基磺酰基,

[0093] R⁷以及R⁸独立地是H,卤素,-CN,-OH,未取代的或取代的C₆₋₁₀芳基,未取代的或取代的5至10元的杂芳基,该杂芳基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子,C₁₋₅的直链或支链的烷基,C₁₋₅的直链或支链的烷氧基,C₁₋₅的直链或支链的

烷氧基烷基, C_{1-5} 的直链或支链的烷基碘酰基, C_{1-5} 的直链或支链的烷硫基, 或者 $-NR^9R^{10}$; 其中 R^9 以及 R^{10} 独立地是 H, C_{1-5} 的直链或支链的烷基, C_{1-5} 的直链或支链的烷胺基, 未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基, 未取代的或取代的 5 至 10 元的杂芳基, 该杂芳基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子, 或者未取代的或取代的 3 至 8 元的杂环烷基, 该杂环烷基含有一个或多个选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中的杂原子。在该取代的 C_{6-10} 芳基、该取代的 5 至 10 元的杂芳基以及该取代的 3 至 8 元的杂环烷基中, 具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基: 卤素以及 C_{1-5} 的直链或支链的烷基。

[0094] 优选地, 在式 1 中,

[0095] --- 是单键或双键;

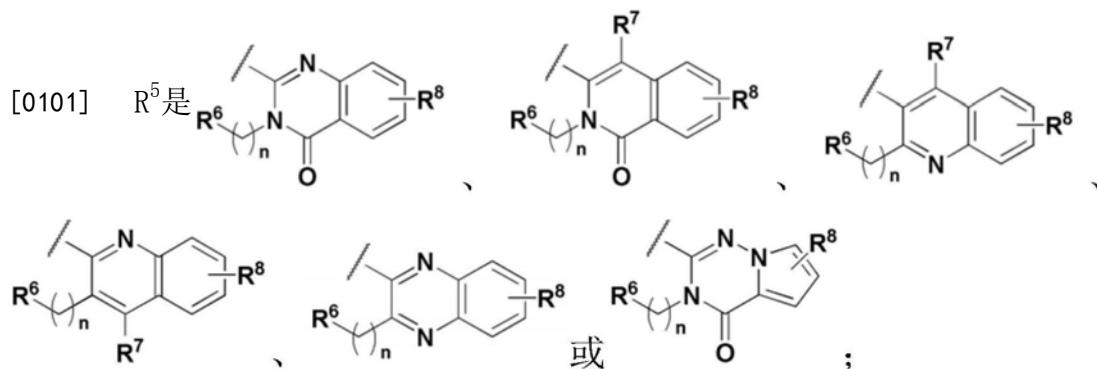
[0096] A 是碳 (C) 或氮 (N);

[0097] R^1 是 H、 $-\text{NH}_2$ 或者甲硫基;

[0098] R^2 是 H、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 的直链或支链的烷基、未取代的 C_{3-5} 环烷基或卤素;

[0099] R^3 以及 R^4 独立地是 H 或 C_{1-5} 的直链或支链的烷基; 或者

[0100] R^3 以及 R^4 可沿着与 R^3 以及 R^4 缀合的原子而形成 5 至 7 元的未取代的杂环烷基, 该杂环烷基含有一或多个氮杂原子; 并且



[0102] 其中, n 为 0 或 1 的整数,

[0103] R^6 是未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基, 或者未取代的或取代的 5 至 10 元的杂芳基, 该杂芳基含有一个或多个杂原子, 该杂原子选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中。在所述取代的芳基以及该取代的杂芳基中, 具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基: 卤素以及 C_{1-5} 的直链或支链的烷基,

[0104] R^7 是 H、卤素、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基, 或者未取代的或取代的 5 至 10 元的杂芳基, 该杂芳基含有一个或多个杂原子, 该杂原子选自由氮原子、氧原子以及硫原子所构成的组中。在所述取代的芳基以及该取代的杂芳基中, 具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基: 卤素以及 C_{1-5} 的直链或支链的烷基, 以及

[0105] R^8 是 H、卤素、 C_{1-3} 的直链或支链的烷基, 或者 C_{1-3} 的直链或支链的烷氧基。

[0106] 更优选地, 在式 1 中,

[0107] --- 是单键或双键;

[0108] A 是碳 (C) 或氮 (N);

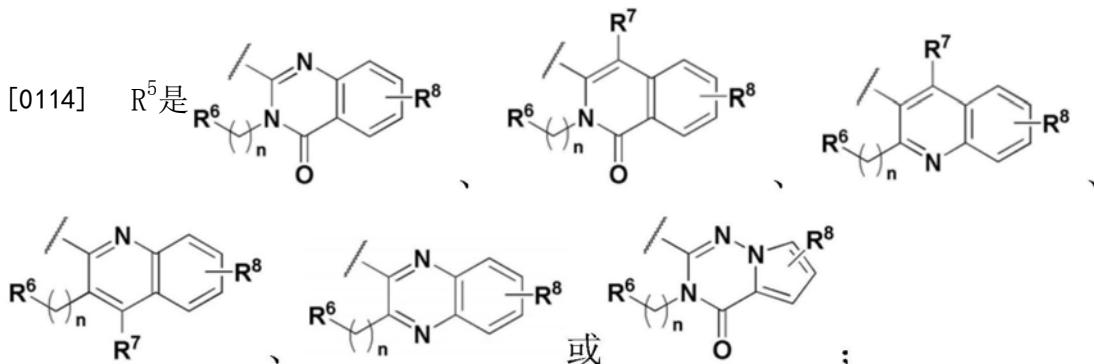
[0109] R^1 是 H、 $-\text{NH}_2$ 或者甲硫基;

[0110] R^2 是 H、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 的直链或支链的烷基、未取代的 C_{3-5} 环烷基或卤素;

[0111] R^3 是 H;

[0112] R^4 是H或C₁₋₃的直链或支链的烷基;或者

[0113] R^3 以及 R^4 可沿着与 R^3 以及 R^4 缀合的原子而形成5至7元的未取代的杂环烷基,该杂环烷基含有一个氮原子;并且



[0115] 其中,n为0或1的整数,

[0116] R^6 是未取代的或取代的苯基或吡啶基,

[0117] 在所述取代的苯基或吡啶基中,具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基:卤素以及C₁₋₃的直链或支链的烷基;

[0118] R_7 是H、卤素,或者未取代的或取代的含有一个或多个氮原子而为5至7元的杂芳基。在所述取代的芳基以及该取代的杂芳基中,具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基:卤素以及C₁₋₃的直链或支链的烷基,以及

[0119] R^8 是H、卤素或C₁₋₃的直链或支链的烷基。

[0120] 更优选地,在式1中,

[0121] ——是单键或双键;

[0122] A是碳(C)或氮(N);

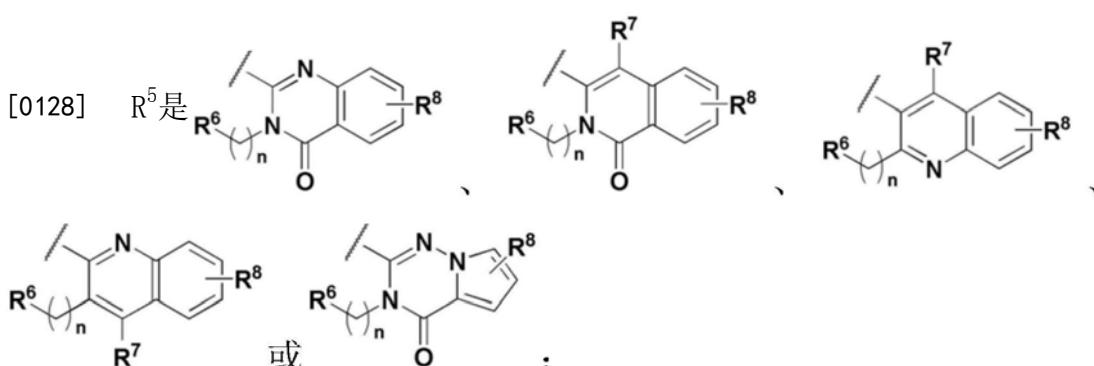
[0123] R^1 是H或-NH₂;

[0124] R^2 是H、-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环戊基;

[0125] R^3 是H;

[0126] R^4 是H或甲基;或者

[0127] R^3 以及 R^4 可沿着与 R^3 以及 R^4 缀合的原子形成吡咯烷;并且



[0129] 其中,n是0或1的整数,

[0130] R^6 是未取代的或取代的苯基或吡啶基,

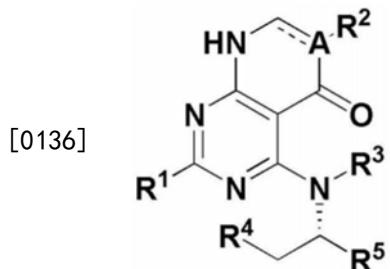
[0131] 在所述取代的苯基或吡啶基中,具有一个或多个选自于下列基团所构成的组中的取代基:-F、-Cl和甲基;

[0132] R⁷是H、-F、-Cl或毗啶基;以及

[0133] R⁸是H、-F或-Cl。

[0134] 此处的如式1所示的化合物可以是如式1A所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

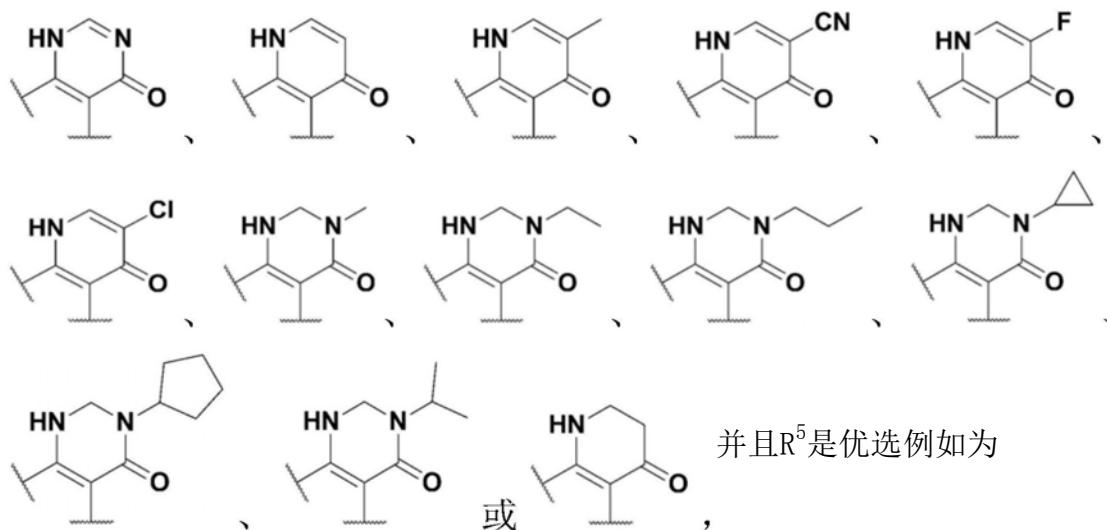
[0135] [式1A]

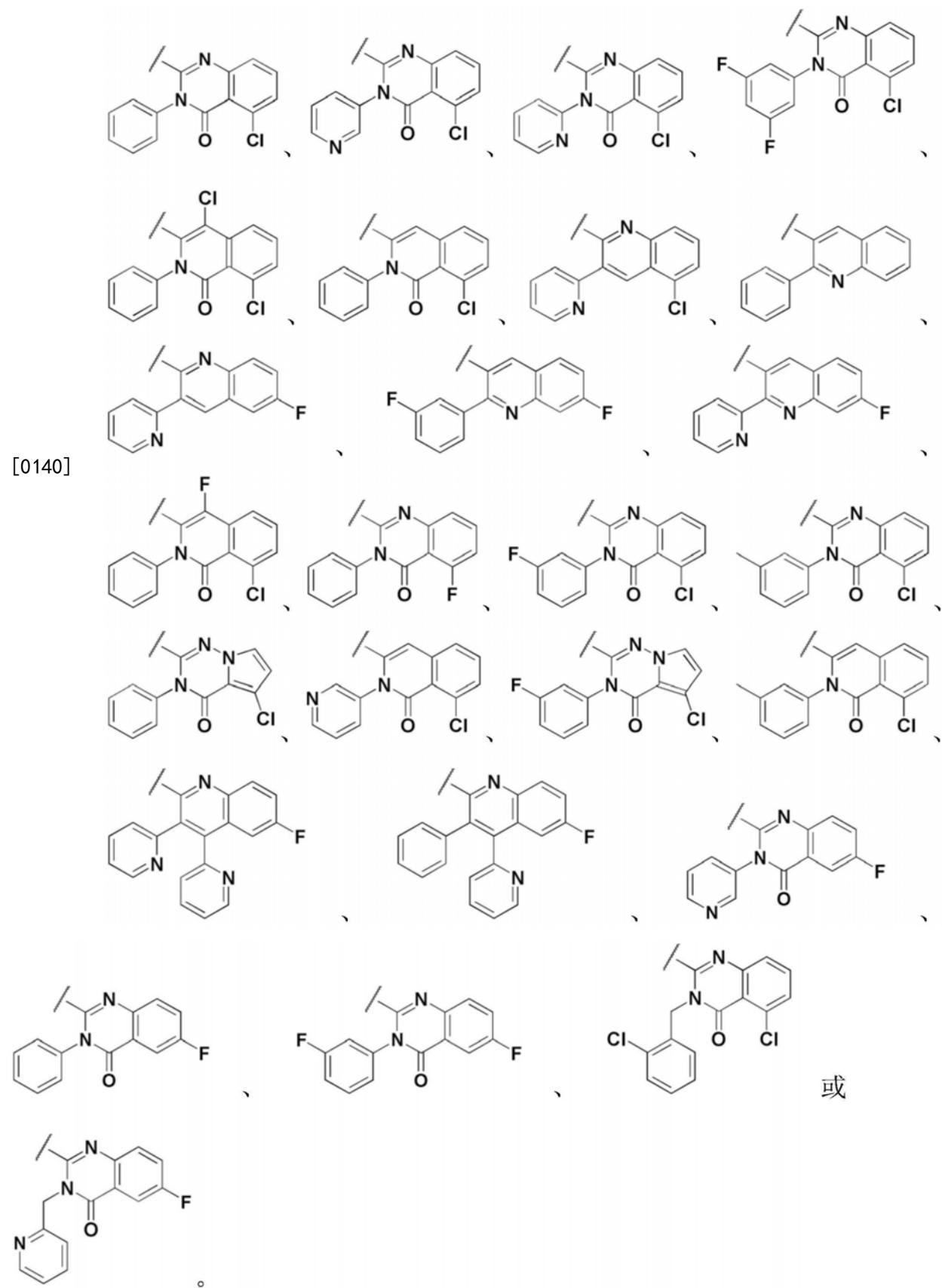


[0137] 在式1A中，

[0138] ——、A、R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0139] 在本发明如式1所示的化合物中，包含A以及R²的环结构优选可为





[0141] 本发明如式1所示的化合物可为下列化合物：

[0142] <1>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

- [0143] <2>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0144] <3>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0145] <4>4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0146] <5>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0147] <6>4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0148] <7>4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0149] <8>4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0150] <9>4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0151] <10>4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0152] <11>4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0153] <12>4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0154] <13>4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0155] <14>4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0156] <15>2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮
- [0157] <16>2-氨基-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0158] <17>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0159] <18>2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0160] <19>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈；
- [0161] <20>4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0162] <21>4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

- [0163] <22>6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0164] <23>6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0165] <24>6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0166] <25>2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0167] <26>4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0168] <27>4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0169] <28>4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0170] <29>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0171] <30>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0172] <31>4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0173] <32>4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0174] <33>4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0175] <34>4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0176] <35>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0177] <36>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0178] <37>5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0179] <38>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0180] <39>5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0181] <40>3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0182] <41>3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

啶-4(1H)-酮；

[0183] <42>5-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0184] <43>5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0185] <44>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0186] <45>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0187] <46>5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0188] <47>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0189] <48>5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0190] <49>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0191] <50>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0192] <51>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0193] <52>7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0194] <53>7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0195] <54>7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0196] <55>7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0197] <56>7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0198] <57>7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0199] <58>7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0200] <59>7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0201] <60>7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- [0202] <61>7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0203] <62>5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0204] <63>5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0205] <64>5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0206] <65>5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0207] <66>5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0208] <67>5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0209] <68>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0210] <69>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0211] <70>5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0212] <71>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0213] <72>5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0214] <73>5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0215] <74>5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0216] <75>5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0217] <76>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0218] <77>5-(2-(8-氯-1-氧代-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0219] <78>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0220] <79>5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0221] <80>5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- [0222] <81>5- (2- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0223] <82>5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0224] <83>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0225] <84>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧代-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0226] <85>7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0227] <86>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧代-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0228] <87>7-氨基-5- (1- (8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0229] <88>7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0230] <89>7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0231] <90>7-氨基-5- ((1- (2-苯基喹啉-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0232] <91>7-氨基-5- ((1- (5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 丙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0233] <92>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0234] <93>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧代-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0235] <94>7-氨基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0236] <95>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧代-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0237] <96>7-氨基-5- (2- (8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0238] <97>7-氨基-5- (2- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0239] <98>7-氨基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4(1H)-酮；
- [0240] <99>4- ((1- (8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -7,8-二氢吡啶并[2,3-d] 噻啶-5(6H)-酮；
- [0241] <100>4- ((1- (8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -7,8-

二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮。

[0242] 优选地，本发明如式1所示的化合物，可以为下列光学异构体化合物：

[0243] <1> (S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0244] <2> (S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0245] <3> (S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0246] <4> (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0247] <5> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0248] <6> (S)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0249] <7> (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0250] <8> (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0251] <9> (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0252] <10> (S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0253] <11> (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0254] <12> (S)-4-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0255] <13> (S)-4-((2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0256] <14> (S)-4-((2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0257] <15> (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0258] <16> (S)-2-氨基-4-((2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0259] <17> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0260] <18> (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

[0261] <19> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧化-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈；

- [0262] <20> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0263] <21> (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0264] <22> (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0265] <23> (S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0266] <24> (S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0267] <25> (S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0268] <26> (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0269] <27> (S)-4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0270] <28> (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0271] <29> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0272] <30> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0273] <31> (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0274] <32> (S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0275] <33> (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0276] <34> (S)-4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- [0277] <35> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0278] <36> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0279] <37> (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0280] <38> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0281] <39> (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲

基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0282] <40> (S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0283] <41> (S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0284] <42> (S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0285] <43> (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0286] <44> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0287] <45> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0288] <46> (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0289] <47> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0290] <48> (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0291] <49> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0292] <50> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0293] <51> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0294] <52> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0295] <53> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0296] <54> (S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0297] <55> (S)-7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0298] <56> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0299] <57> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0300] <58> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- [0301] <59> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0302] <60> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0303] <61> (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0304] <62> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0305] <63> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0306] <64> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0307] <65> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0308] <66> (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0309] <67> (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0310] <68> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0311] <69> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0312] <70> (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0313] <71> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0314] <72> (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0315] <73> (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0316] <74> (S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0317] <75> (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0318] <76> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0319] <77> (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0320] <78> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- [0321] <79> (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0322] <80> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0323] <81> (S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0324] <82> (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0325] <83> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0326] <84> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0327] <85> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0328] <86> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0329] <87> (S)-7-氨基-5-(1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0330] <88> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0331] <89> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4；
- [0332] <90> (S)-7-氨基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0333] <91> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0334] <92> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0335] <93> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0336] <94> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0337] <95> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0338] <96> (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0339] <97> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- [0340] <98> (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢吡咯并[2,1-f]

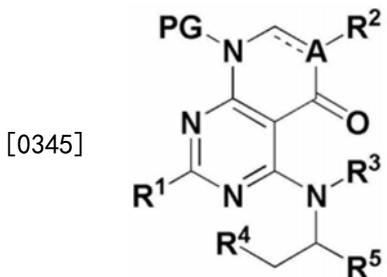
[1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

[0341] <99> (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮；

[0342] <100> (S)-4-((1-(8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮。

[0343] 本发明还提供了如式1所示的化合物的中间体化合物或其光学异构体，该中间体化合物如式1B所示。

[0344] [式1B]



[0346] 在式1B中，

[0347] ——、A、R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义；并且

[0348] PG是选自于下列基团所构成的组中的胺保护基：叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苯甲基(Bn)、对-甲氧苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧苯甲基(DMPM)、对-甲氧苯基(PMP)、甲苯磺酰基(Ts)、2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)、2-三甲基硅烷基乙氧羰基(Teoc)和芳氧基羰基(Aloc)。

[0349] 如式1B所示的化合物是如式1所示的化合物的中间体，可通过移除PG的胺保护基而进行制备。

[0350] 本发明的如式1所示的化合物可以药学上可接受的盐的形式加以利用，其中该盐类优选地是由药学上可接受的游离酸所形成的酸加成盐。此处的酸加成盐可得自于无机酸，诸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸以及亚磷酸；无毒有机酸，诸如脂肪族单/二羧酸盐、苯基-取代的链烷羧酸盐(phenyl-substituted alkanoate)、羟基链烷羧酸盐(hydroxy alkanoate)、链烷二羧酸盐(alkandioate)、芳香酸以及脂肪族/芳香族磺酸；或者有机酸，诸如醋酸、苯甲酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、葡萄糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸以及富马酸。药学上的无毒盐可为：硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯盐、溴化物、碘化物、氟化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、蚁酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐(propionate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二羧酸盐(butyne-1,4-dioate)、己烷-1,6-二羧酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝苯甲酸盐、羟苯甲酸盐、甲氧苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、羟丁酸盐、甘醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐以及扁桃酸盐。

[0351] 本发明中的酸加成盐可通过那些本技术领域中已知的传统方法进行制备。例如，将如式1所示的化合物溶于如甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷或乙腈等有机溶剂中，将有机酸或

无机酸添加至有机溶剂从而诱发沉淀。接着，过滤沉淀物并进行干燥以得到盐类。或者，在减压环境下蒸馏溶剂以及过量的酸，接着进行干燥以得到盐类。或者，以有机溶剂将该沉淀物进行结晶化从而得出盐类。

[0352] 药学上可接受的金属盐可通过利用碱而进行制备。碱金属盐或碱土金属盐是通过下列方法而制得：将化合物溶于过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中；对不可溶的化合物盐类进行过滤；蒸发剩余的溶液并且干燥。在此时，金属盐优选以钠、钾或钙盐的药学上适合的形式来制备。对应的银盐是通过碱金属或碱土金属盐与如硝酸银等适当的银盐进行反应而加以制备。

[0353] 本发明不仅包括如式1所示的化合物还包括其药学上可接受的盐，以及可由该化合物所生成的溶剂化物、光学异构体或水合物。

[0354] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示的化合物的方法，其包括如以下反应式1中所示的步骤：

[0355] 步骤1：将如式2所示的化合物与如式3所示的化合物进行反应，以制备出如式2A所示的化合物；

[0356] 步骤2：将步骤1中所制备出的如式2A所示的化合物与如式4所示的化合物进行反应，以制备出如式5所示的化合物；

[0357] 步骤3：将步骤2中所制备出的如式5所示的化合物与如式6所示的化合物进行反应，以制备出如式7所示的化合物；

[0358] 步骤4：将步骤3中所制备出的如式7所示的化合物与如式2B所示的化合物在碱性环境下进行反应，以制备出如式8所示的化合物；

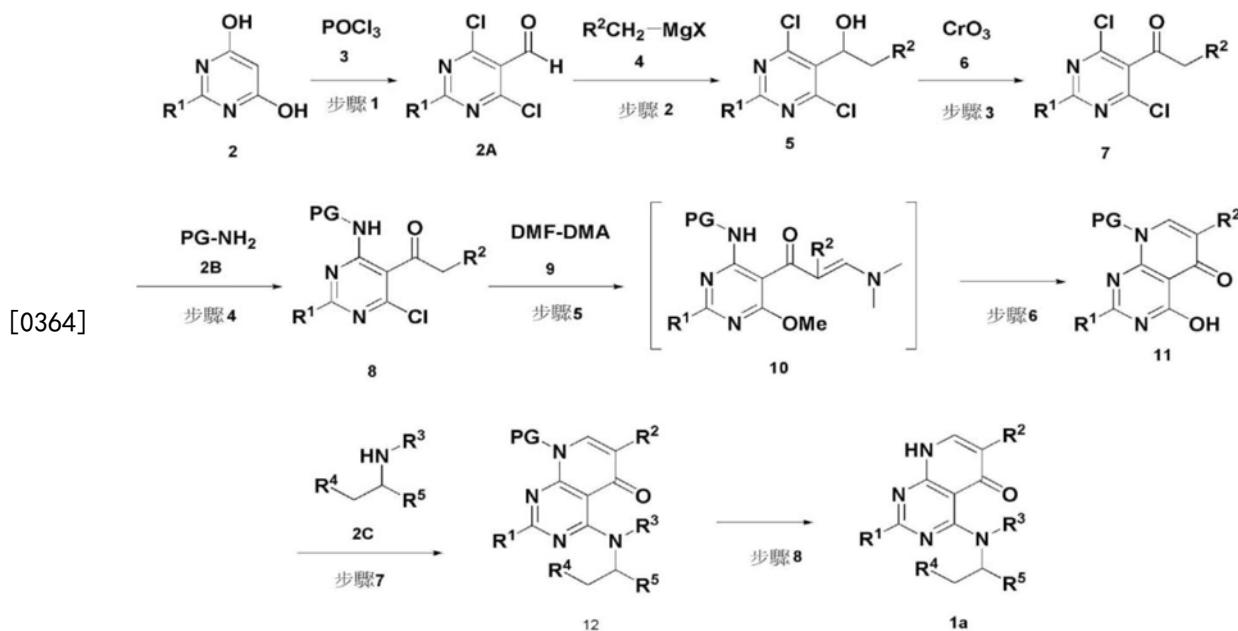
[0359] 步骤5：将步骤4中所制备出的如式8所示的化合物与如式9所示的化合物进行反应，以制备出如式10所示的化合物；

[0360] 步骤6：将步骤5中所制备出的如式10所示的化合物在酸性环境下进行反应，以制备出如式11所示的化合物；

[0361] 步骤7：将步骤6中所制备出的如式11所示的化合物与如式2C所示的化合物进行反应，以制备出如式12所示的化合物；以及

[0362] 步骤8：在酸性环境下将步骤7中所制备出的如式12所示的化合物的胺保护基移除，以制备出如式1a所示的化合物。

[0363] [反应式1]



[0365] 在反应式1中，

[0366] PG是胺保护基；

[0367] 如式1a所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中——是双键，而A是碳，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0368] 以下将针对本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法进行更详细的说明。

[0369] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤1是通过将如式2所示的化合物与如式3所示的化合物进行反应，而得出如式2A所示的化合物。

[0370] 在此时，如式3所示的化合物可例如为ZnCl₂、SnCl₂、SnCl₄、FeCl₂、FeCl₃以及POCl₃，它们可被用来作为等效物(equivalent)或余物(excess)。在这些化合物当中，POCl₃是更优选的。

[0371] 在步骤1中，使用了能够提供碳的化合物，以形成如式2A所示的化合物的醛。此处并不限制可提供碳的化合物，但优选可为二甲基甲酰胺。

[0372] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤2是通过将步骤1中所制备出的如式2所示的化合物与如式4所示的化合物(格里纳德氏试剂)进行反应，而得出如式5所示的化合物。

[0373] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤3是通过将步骤2中所制备出的如式5所示的化合物与如式6所示的氧化剂进行反应，而得出如式7所示的化合物。

[0374] 特别地，步骤3是通过将如式5所示的醇化合物与如式6所示的氧化剂进行反应，以制备出如式7所示的醛化合物。此时，如式6所示的氧化剂可为氯铬酸吡啶盐(pyridinium chlorochromate, PCC)、二铬酸吡啶盐(pyridinium dichromate, PDC)以及CrO₃，它们被用来作为等效物或余物。在这些化合物当中，CrO₃是更优选的。

[0375] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤4是通过将步骤3中所制备出的如式7所示的化合物与如式2B所示的化合物进行反应，而得出如式8所示的化合物。

[0376] 在此时，在如式2B所示的化合物中，PG是胺保护基，而该胺保护基可为叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苯甲基(Bn)、

对-甲氧苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧苯甲基(DMPM)、对-甲氧苯基(PMP)、甲苯磺酰基(Ts)、2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)、2-三甲基硅烷基乙氧羰基(Teoc)或芳氧基羰基(Alloc)，而更优选为对-甲氧苯甲基(PMB)。

[0377] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤5是通过将步骤4中所制备出的如式8所示的化合物与如式9所示的化合物DMF-DMA(二甲基甲酰胺-二甲基缩醛)进行反应，而得出如式10所示的化合物。

[0378] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤6是通过将步骤5中所制备出的如式10所示的化合物在酸性环境下进行反应，而得出如式11所示的化合物。

[0379] 在此时，酸可为HCl、H₂SO₄、溴酸以及醋酸，它们可被用来作为等效物或余物。在这些化合物当中，醋酸是更优选的。

[0380] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤7是通过将步骤6中所制备出的如式11所示的化合物与如式2C所示的化合物进行反应，而得出如式12所示的化合物。

[0381] 特别地，步骤3是在(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)以及碱存在的环境下，将如式11所示的化合物以及如式2C所示的化合物进行脱水-缩合反应，以制备出如式1所示的化合物。

[0382] 在此时，此处的碱可为如吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)以及1,8-二吖双环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等有机碱，或为如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯以及氢化钠等无机碱，它们可被独立使用或混合使用作为等效物或余物使用在这些化合物当中，1,8-二吖双环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)是更优选的。

[0383] 如式1所示的化合物，其立体选择性是通过步骤7中所使用的如式2C所示的化合物的立体选择性而决定。因此，如式1所示的化合物，其光学异构体可通过利用如式2C所示的化合物的光学异构体而进行制备。

[0384] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，步骤8是在酸性环境下，通过移除步骤7中所制备出的如式12所示的化合物的胺保护基，而得出如式1a所示的化合物。

[0385] 在此时，酸可为HCl、H₂SO₄、醋酸以及三氟乙酸，它们可被用来作为等效物或余物。在这些化合物当中，三氟乙酸是更优选的。

[0386] 在本发明的用于制备如式1所示的化合物的方法中，反应式1的各个步骤可通过那些本技术领域中已知的常规方法而执行，在此，适用的碱可为如吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)以及1,8-二吖双环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等有机碱，或如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯以及氢化钠等无机碱。它们可被独立使用或混合使用作为等效物或余物。可接受的反应溶剂可例如是：四氢呋喃(TFH)；二噁烷；醚溶剂，诸如乙醚以及1,2-二甲氧乙烷；低级醇，诸如甲醇、乙醇、丙醇以及丁醇；二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷、水、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙酸乙酯、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、羟丁酸盐、甘醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐以及杏仁酸盐。反应溶剂可被独立地添加，或以上述溶剂的混合物的形式添加。

[0387] 如上文中所解释的，本发明如反应式1所示的制备方法不仅是一种用于简单地制备如式11所示的化合物(如式1所示化合物的中间体之一)的新颖方法；其也是一种用于制

备如式1所示的化合物的各种吡啶并-嘧啶衍生物的有用方法,其中使如式11所示的化合物和能与羟基(-OH,如式11所示化合物的取代基)反应的化合物进行反应。

[0388] 在本发明的如反应式1所示的制备方法中,如式1a所示的化合物可通过包含如反应式1-a所示的下列步骤的方法而进行制备:

[0389] 步骤1:将反应式1的步骤4中所制备出的如式8所示的化合物以及如式2C所示的化合物进行反应,以制备出如式13所示的化合物;

[0390] 步骤2:将步骤1中所制备出的如式13所示的化合物以及如式9所示的化合物进行反应,以制备出如式12所示的化合物;以及

[0391] 步骤3:在酸性环境下将步骤2中所制备出的如式12所示的化合物的胺保护基移除,以制备出如式1a所示的化合物

[0392] [反应式1-a]



[0394] 在反应式1-a中,

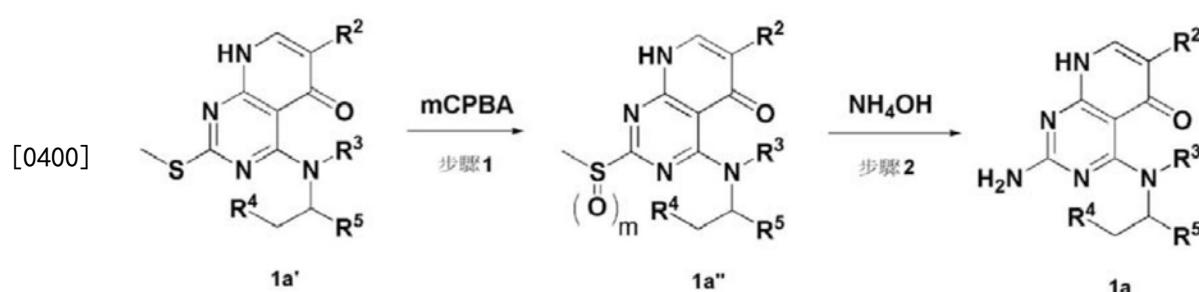
[0395] 如式1a所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物,其中——是双键,而A是碳,且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0396] 进一步地,在如反应式1所示的制备方法中,可加入下列步骤以制备出具有R¹取代基(-SCH₃→-NH₂)的化合物,如反应式1-b所示:

[0397] 步骤1:将如式1a'所示的化合物与mCPBA(3-氯苯甲酸)进行反应,以制备出如式1a''所示的化合物;以及

[0398] 步骤2:在NH₄OH的存在下,将步骤1中所制备出的如式1a''所示的化合物进行反应,以制备出如式1a所示的化合物,其中R¹是-NH₂。

[0399] [反应式1-b]



[0401] 在反应式1-b中,

[0402] 如式1a所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物,其中——是双键,而A是碳,且R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。m是1或2。

[0403] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示化合物的方法,其包括如反应式2中所示的下列步骤:

[0404] 步骤1:将如式2A所示的化合物以及如式14所示的化合物进行反应,以制备出如式15所示的化合物;

[0405] 步骤2: 将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物以及如式16所示的化合物进行反应, 以制备出如式17所示的化合物;

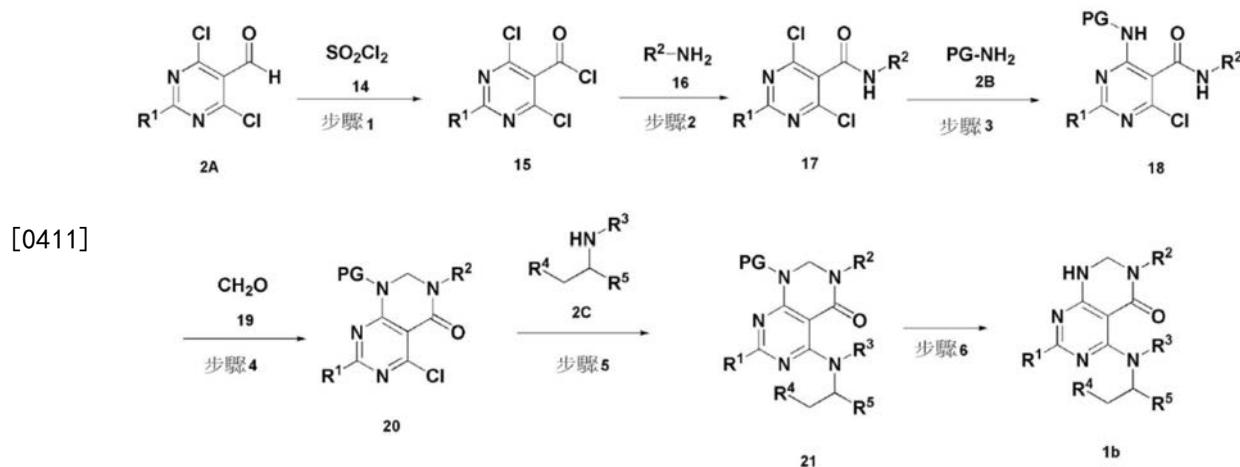
[0406] 步骤3: 将步骤2中所制备出的如式17所示的化合物以及如式2B所示的化合物进行反应, 以制备出如式18所示的化合物;

[0407] 步骤4: 将步骤3中所制备出的如式18所示的化合物以及如式19所示的化合物进行反应, 以制备出如式20所示的化合物;

[0408] 步骤5: 将步骤4中所制备出的如式20所示的化合物以及如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应, 以制备出如式21所示的化合物; 以及

[0409] 步骤6: 在酸性环境下将步骤5中所制备出的如式21所示的化合物的胺保护基移除, 以制备出如式1b所示的化合物。

[0410] [反应式2]



[0411] 在反应式2中,

[0413] PG是胺保护基;

[0414] 如式1b所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物, 其中——是单键, 而A是氮, 且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0415] 反应式2所示的制备方法中的各个步骤通过相同或类似于前述反应式1的方法或本技术领域中已知的常规方法的方法来进行。

[0416] 因此, 本发明的如反应式2所示的制备方法不仅是一种用于简单地制备如式20所示的化合物(如式1所示化合物的中间体之一)的新颖方法; 其也是一种用于制备如式1所示的化合物的各种二氢嘧啶并-嘧啶衍生物的有用方法, 其中使如式20所示的化合物和能与氯化物(-Cl, 如式20所示的化合物的取代基)反应的化合物进行反应。

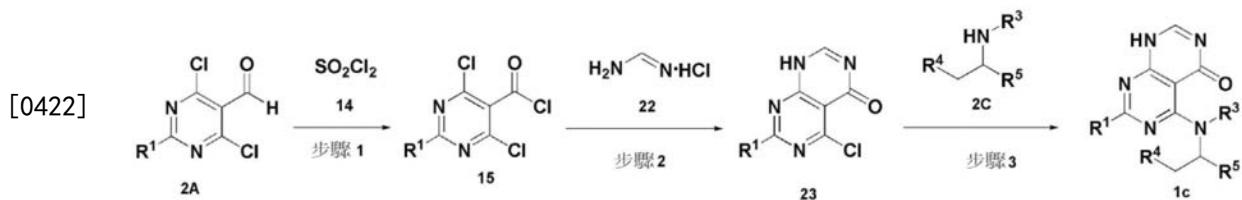
[0417] 本发明还提供了一种用于制备如式1所示的化合物的方法, 其包括如以下反应式3中所示的下列步骤:

[0418] 步骤1: 将如式2A所示的化合物以及如式14所示的化合物进行反应, 以制备出如式15所示的化合物;

[0419] 步骤2: 将步骤1中所制备出的如式15所示的化合物以及如式22所示的化合物进行反应, 以制备出如式23所示的化合物; 以及

[0420] 步骤3: 将步骤2中所制备出的如式23所示的化合物以及如式2C所示的化合物在碱性环境下进行反应, 以制备出如式1c所示的化合物。

[0421] [反应式3]



[0423] 在反应式3中，

[0424] 如式1c所示的化合物是如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是双键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0425] 反应式3所示的制备方法中的各个步骤是通过相同或类似于前述反应式1的方法或本技术领域中已知的常规方法的方法来进行。

[0426] 因此，本发明的如反应式3所示的制备方法不仅是一种用于简单地制备如式23所示的化合物(如式1所示的化合物的中间体之一)的新颖方法；其还是一种用于制备如式1所示的化合物的各种嘧啶并-嘧啶衍生物的有用方法，其中使如式23所示的化合物和能与氯化物(-Cl，如式23所示的化合物之取代基)反应的化合物进行反应。

[0427] 在如反应式3所示的制备方法中，如式1c所示的化合物可通过包括如反应式3-a中所示下列步骤的方法而进行制备：

[0428] 步骤1：将反应式3的步骤1中所制备出的如式15所示的化合物以及如式24所示的化合物进行反应，以制备出如式25所示的化合物；

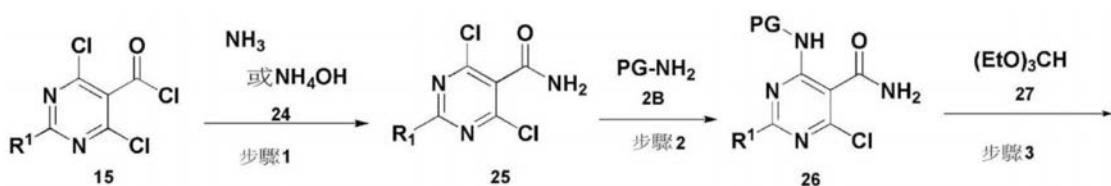
[0429] 步骤2：将步骤1中所制备出的如式25所示的化合物以及如式2B所示的化合物进行反应，以制备出如式26所示的化合物；

[0430] 步骤3：将步骤2中所制备出的如式26所示的化合物以及如式27所示的化合物进行反应，以制备出如式29所示的化合物；

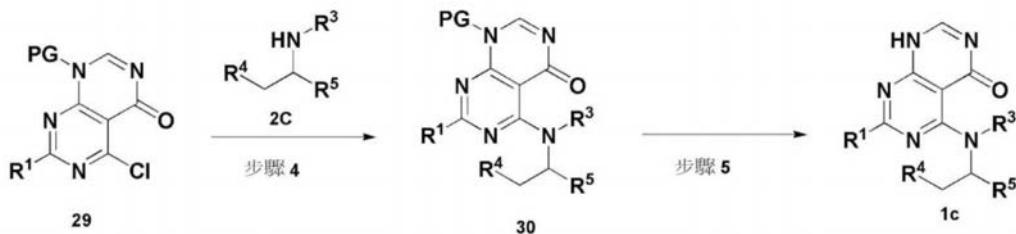
[0431] 步骤4：将步骤3中所制备出的如式29所示的化合物以及如式2C所示的化合物进行反应，以制备出如式30所示的化合物；以及

[0432] 步骤5：在酸性环境下将步骤4中所制备出的如式30所示的化合物的胺保护基移除，以制备出如式1b所示的化合物。

[0433] [反应式3-a]



[0434]



[0435] 在反应式3-a中，

[0436] PG是胺保护基；

[0437] 如式1c所示的化合物，是如式1所示的化合物的衍生物，其中 --- 是双键，而A是氮，且R¹、R²、R³、R⁴以及R⁵如式1中所定义。

[0438] 本发明还提供了一种用于预防或治疗PI3激酶相关疾病的药物组合物，其包含作为活性成分的所述杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0439] 本发明的杂芳基衍生物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于选择性抑制选自由PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 以及PI3K γ 所构成的组的PI3激酶。

[0440] 特别地，PI3激酶相关疾病包括癌症、自体免疫疾病以及呼吸道疾病。

[0441] 此处的癌症可列举为：如骨髓化生、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性类红细胞白血病 (acute erythroid leukemia)、霍奇金氏/非霍奇金氏病、B-细胞淋巴瘤、急性T-细胞白血病、脊髓发育不良综合征、浆细胞功能异常、毛细胞白血病 (hairy cell leukemia)、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 以及淋巴瘤等血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤。

[0442] 此处的自体免疫疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征。

[0443] 此处的呼吸道疾病包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症。

[0444] 本案发明人研究了本发明的如式1所示的化合物对于PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的抑制作用。作为结果，证明了本发明的化合物在抑制PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 方面相当优异。特别地，即使在低浓度下，对于PI3激酶 γ 或 δ 的抑制作用更为独特(参见实验例1至4)。

[0445] 因此，本发明的化合物发挥PI3激酶抑制剂的作用，从而其可有效地预防或治疗PI3激酶相关疾病，包括如血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤等癌症、如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征等自体免疫疾病，以及如慢性阻塞性肺病 (COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症等呼吸道疾病。

[0446] 本发明的如式1所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，可与常用的如充填剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂以及表面活性剂等稀释剂或赋形剂混合而进行制备，而用于口服或肠胃外施用。

[0447] 用于口服施用的剂型可为片剂、丸剂、硬/软胶囊、溶液、悬浮液、乳化液、糖浆、颗粒以及酏剂等等。这些剂型除了活性成分之外，还包括如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸等稀释剂以及如硅、滑石、硬脂酸及其镁或钙盐和/或聚乙二醇等润滑剂。片剂可包括如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯氢吡咯酮等粘合剂，有必要时可额外添加如淀粉、琼脂糖、海藻酸(含其钠盐、共沸混合物和/或吸收剂等崩解剂、着色剂、风味剂以及甜味剂。

[0448] 包含如式1所示的化合物、其光学异构体或以其药学上可接受的盐作为活性成分

的药物组合物,可通过肠胃外施用,所述肠胃外施用包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射或胸腔内注射。

[0449] 为了制备肠胃外施用剂型的组合物,使如式1所示的化合物或其药学上可接受的盐与稳定剂或缓冲剂在水中进行混合,以产生溶液或悬浮液,接着将其配制为安瓿或小瓶。此处的组合物可被灭菌以及额外地含有防腐剂、稳定剂、可湿性粉剂(wettable powder)或乳化剂、用于调节渗透压的盐类和/或缓冲液以及其他治疗上有用的物质,该组合物可通过传统的混合、造粒或包覆法进行配制。

[0450] 包含本发明的如式1所示的化合物、其光学异构体或以其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物,其有效剂量会根据年龄、体重、性别、施用方法、健康状况以及疾病的严重程度而定。成人病患(70Kg)的剂量是0.1至1000mg/天,优选是1至500mg/天,其施用频率可为一天数次,优选则是一天一次或一天两次。

[0451] 包含本发明的如式1所示的化合物、其光学异构体或以其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物,可单独施用,或与外科手术、激素疗法、化学疗法以及生物调节剂一起进行施用。

[0452] 此处的PI3激酶相关疾病包括如血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤等癌症、如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征等自体免疫疾病,以及如慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症等呼吸道疾病。

[0453] 本发明的如式1所示的化合物可用来作为食品添加物。在本案中,本发明的化合物可按原样添加,或是依传统方法而与其他食品成分混合后添加。活性成分的混合比例可根据使用的目的(例如预防或改善)而调整。一般而言,为了生产健康食品或饮料,本发明的化合物优选以0.1至90重量份添加。然而,若是为了健康与保健或调节健康状况而需要长期施用,含量可低于上述比例,但也可接受较高的含量,因为本发明的化合物已证实是非常安全的。

[0454] 本发明的用于健康饮料的组合物,可如同其他饮料一样,额外包括多种不同的风味剂或天然碳水化合物。该天然碳水化合物可为如葡萄糖以及果糖等单醣、如麦芽糖以及蔗糖等双醣、如糊精以及环糊精等多醣,以及如木糖醇、山梨糖醇以及赤藻糖等葡萄糖醇其中之一。此外,天然的甜味剂,例如索马甜(thaumatin)、如甜菊糖双昔A(rebaudioside A)的甜菊萃(stevia extract)、甘草甜素等等)以及合成的甜味剂(如糖精、阿斯巴甜(aspartame)等等)可被包括在内以作为甜味剂。100g的组合物中,天然碳水化合物的含量优选是1至20g,更优选是5至12g。

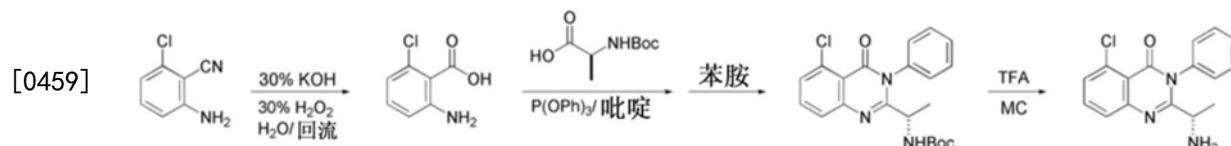
[0455] 除了上面所提及的成分之外,本发明的如式1所示的化合物可包括多种不同的营养素、维生素、矿物质(电解质)、风味剂(包括天然的风味剂以及合成的风味剂)、着色剂与增量剂(奶酪、巧克力等等)、果胶酸及其盐类、海藻酸及其盐类、有机酸、保护性胶体增黏剂(protective colloidal viscosifier)、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、醇、用来添加至苏打中的碳酸化器等等。本发明的如式1所示的化合物亦可包括添加有果肉的天然果汁、水

果饮料以及蔬菜饮料。

[0456] 本发明实用的以及目前优选的具体实施方案如下面实施例中所示的进行例示说明。

[0457] 然而,应该认识到,本领域技术人员在考虑到本公开的情况下,可以在本发明的主旨和范围内进行修改和改进。

[0458] 制备例1: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0460] 步骤1:2-氨基-6-氯苯甲酸的制备

[0461] 由5g的2-氨基-6-氯苯甲腈(32.77mmol)、30%氢氧化钾(50mL)以及30%过氧化氢水溶液(3mL)所组成的反应混合物回流加热12小时,接着在室温下冷却。水层通过利用二乙醚而分离,接着利用12N HCl(pH:3-4)进行酸化从而分离出有机层。用饱和盐水洗涤该有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。由此,得到5.31g的目标化合物(2-氨基-6-氯苯甲酸),呈黄色固体(30.95mmol,产率:94%)。

[0462] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 2H), 7.00-7.06 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)。

[0463] 步骤2:叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0464] 将在上面步骤1中所获得的1.00g(5.89mmol)的2-氨基-6-氯苯甲酸与N-Boc-L-丙氨酸(1当量)、亚磷酸三苯酯(1.2当量)以及无水吡啶(5mL)混合。在55°C下搅拌反应混合物12小时,将苯胺(1当量)添加至其中。加热混合物6小时,以及接着在室温下冷却。混合物在减压下浓缩,接着用1N HCl(pH 5-6)进行酸化。通过利用乙酸乙酯萃取反应混合物,从而分离出有机层。用饱和盐水洗涤该有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到1.63g的呈黄色固体的目标化合物:叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯(4.09mmol,产率:69%)。

[0465] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.63 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 1.37-1.46 (m, 9H), 1.25 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

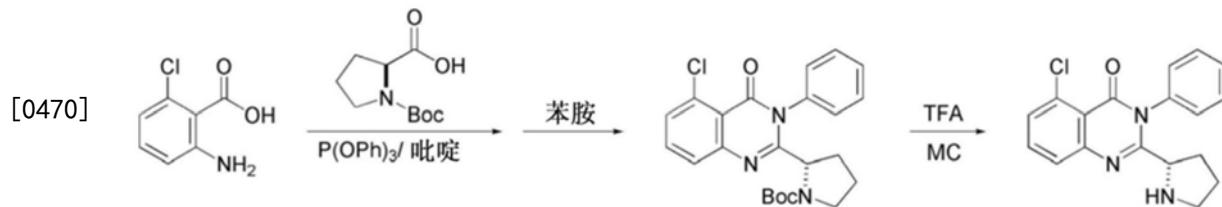
[0466] 步骤3:(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0467] 将步骤2中所制备的1.634g(4.09mmol)的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯溶于二氯甲烷(15mL)中,向其中添加三氟乙酸(TFA,5mL)。在40°C下回流3小时之后,在室温下冷却混合物,将饱和 NaHCO_3 水溶液缓慢地添加至其中,从而中和该混合物。通过利用乙酸乙酯萃取有机层,用饱和盐水进行洗涤,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,20/1->二氯甲烷/甲醇,5/1)分离残余物,从而得到1.046g的呈白色固体的目标化合物:(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(3.49mmol,产率:85%)。

[0468] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.64 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 1H),

7.27-7.29 (m, 2H) , 3.63-3.70 (m, 1H) , 1.83 (s, 2H) , 1.27 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0469] 制备例2: (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0471] 步骤1:叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

[0472] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用3.76g (17.47mmol) 的(叔丁基氧羰基)-L-脯氨酸来制备5.51g的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯,其为米黄色固体(12.94mmol,产率:74%)。

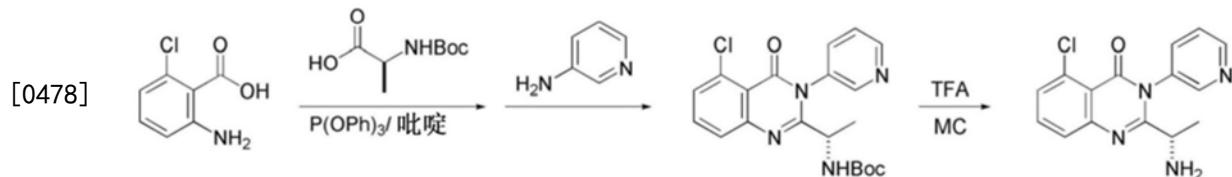
[0473] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.61 (m, 6H) , 7.32-7.34 (m, 1H) , 7.20-7.24 (m, 1H) , 4.40-4.43 (m, 1H) , 3.41-3.52 (m, 2H) , 1.86-2.06 (m, 3H) , 1.70-1.76 (m, 1H) , 1.30 (s, 9H)。

[0474] 步骤2: (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0475] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用5.53g (12.99mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备3.3g的(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮,其为米黄色固体(10.13mmol,产率:78%)。

[0476] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.62 (m, 2H) , 7.47-7.54 (m, 4H) , 7.27-7.29 (m, 2H) , 3.75-3.79 (m, 1H) , 3.22-3.26 (m, 1H) , 3.73-3.76 (m, 1H) , 1.69-1.77 (m, 4H)。

[0477] 制备例3: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0479] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0480] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.59g (16.90mmol) 的3-胺吡啶(3-aminopyridine)来制备4.06g的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯,气为象牙色固体(10.14mmol,产率:60%)。

[0481] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 7.45-7.82 (m, 5H) , 5.47 (s, 1H) , 4.35-4.38 (m, 1H) , 1.41 (s, 9H) , 1.26-1.31 (m, 3H)。

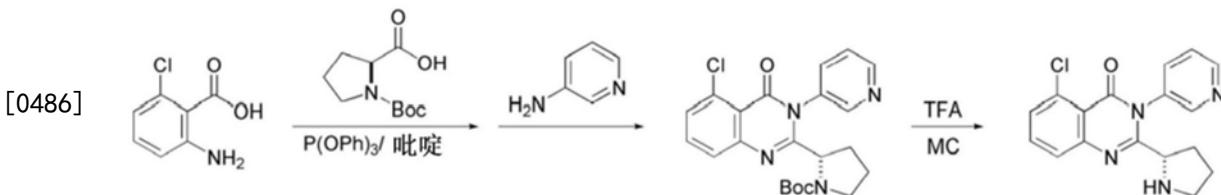
[0482] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0483] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用4.08g (10.18mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯来制备2.6g的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(8.65mmol,产率:85%)。

[0484] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 7.65-7.71 (m, 3H) , 7.52-7.56

(m, 2H) , 3.57-3.64 (m, 1H) , 1.29 (dd, J=22.7, 5.9Hz, 3H)。

[0485] 制备例4: (S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0487] 步骤1:叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯的制备

[0488] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.65g (17.55mmol) 的3-氨基吡啶来制备3.82g的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯,其为白色固体 (8.95mmol, 产率:51%)。

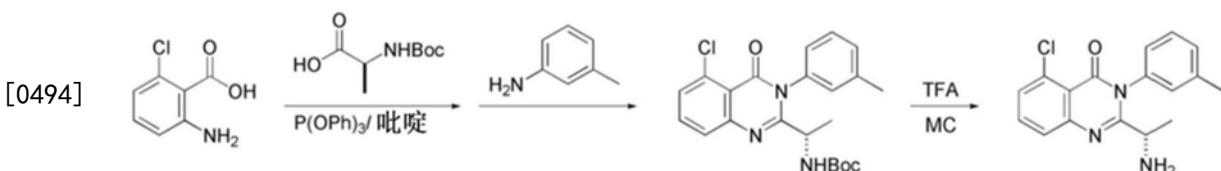
[0489] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.74-8.77 (m, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 7.45-7.70 (m, 5H) , 4.27-4.41 (m, 1H) , 3.70-3.83 (m, 1H) , 3.45-3.60 (m, 1H) , 1.92-1.99 (m, 2H) , 1.77-1.87 (m, 2H) , 1.31 (d, J=11.3Hz, 9H)。

[0490] 步骤2: (S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0491] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用3.83g (8.97mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备2.6g的(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体 (7.80mmol, 产率:87%)。

[0492] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.75 (s, 1H) , 8.55-8.59 (d, J=12.2Hz, 1H) , 7.63-7.70 (m, 3H) , 7.50-7.52 (m, 2H) , 3.63-3.81 (m, 1H) , 3.20-3.27 (m, 1H) , 2.74-2.79 (m, 1H) , 1.65-1.78 (m, 4H)。

[0493] 制备例5: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0495] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0496] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.88g (17.56mmol) 的间甲苯胺来制备5.1g的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯,其为白色固体 (12.29mmol, 产率:70%)。

[0497] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 87.62 (s, 2H) , 7.39-7.47 (m, 2H) , 7.31-7.33 (m, 1H) , 7.15 (s, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 5.61 (s, 1H) , 4.50-4.53 (m, 1H) , 2.42 (s, 3H) , 1.42 (s, 9H) , 1.27 (s, 3H)。

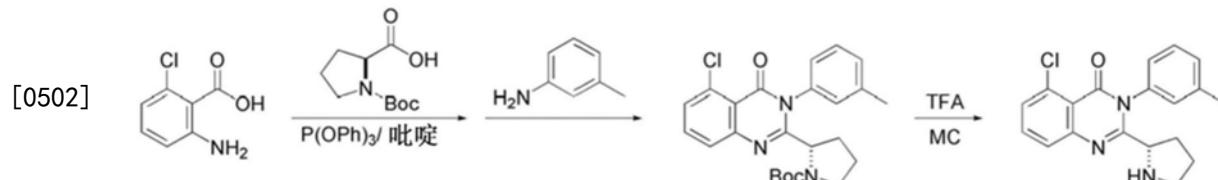
[0498] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0499] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用5.0g (12.10mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基

甲酸酯来制备3.0g的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(9.56mmol,产率:79%)。

[0500] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.63 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.30-7.33 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 3.66-3.73 (q, $J=13.0, 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.27-1.29 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0501] 制备例6: (S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-(m-甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0503] 步骤1: (S)-叔丁基2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

[0504] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.87g (17.41mmol) 的间甲苯胺来制备5.67g的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯,其为黄色固体(12.88mmol,产率:74%)。

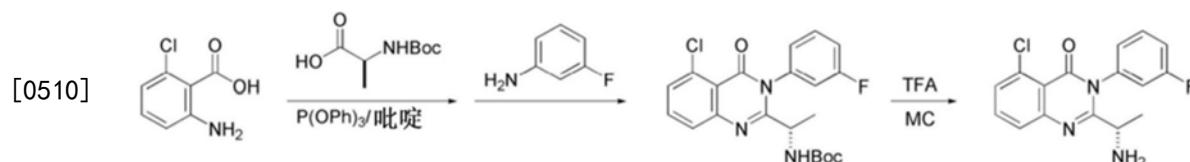
[0505] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.58 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.23-1.37 (m, 9H)。

[0506] 步骤2: (S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-(m-甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0507] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用5.69g (12.93mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备4.0g的(S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-(m-甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(11.77mmol,产率:91%)。

[0508] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.58 (m, 4H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.44 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 3H), 1.76-1.93 (m, 4H)。

[0509] 制备例7: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0511] 步骤1: 叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0512] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.94g (17.43mmol) 的3-氟苯胺(3-fluoroaniline)来制备4.88g的叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯,其为黄色固体(11.68mmol,产率:67%)。

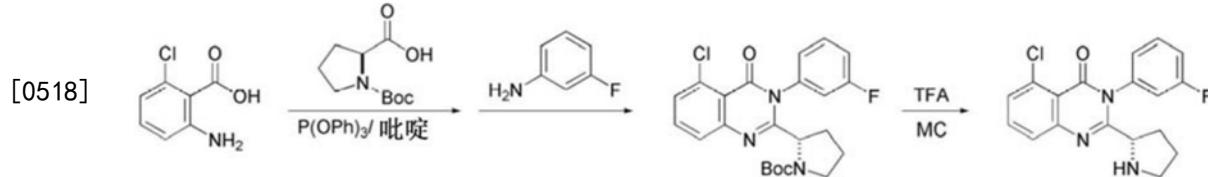
[0513] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.63 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.03-7.17 (m, 2H), 5.44-5.55 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.18-1.31 (m, 3H)。

[0514] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0515] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用4.88g (11.80mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)- (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯来制备2.4g的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(7.55mmol,产率:64%)。

[0516] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.64 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 1.31 (dd, $J=6.5, 1.3\text{Hz}$, 3H)。

[0517] 制备例8:(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0519] 步骤1:叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯的制备

[0520] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用1.93g (17.39mmol) 的3-氟苯胺来制备6.33g的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯,其为黄色固体(14.26mmol,产率:82%)。

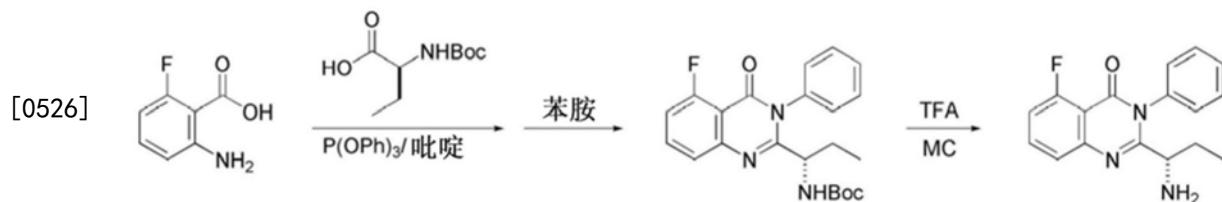
[0521] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.65 (m, 3H), 7.34-7.49 (m, 2H), 6.97-7.23 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.26-1.37 (m, 9H)。

[0522] 步骤2:(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0523] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用6.49g (14.62mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备3.82g的(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(11.11mmol,产率:76%)。

[0524] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H)。

[0525] 制备例9:(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0527] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基甲酸酯的制备

[0528] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2.97g (14.61mmol) 的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸来制备4.42g的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯,其为白色固体(11.11mmol,产率:76%)。

[0529] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39-7.43 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.99-7.02 (m,

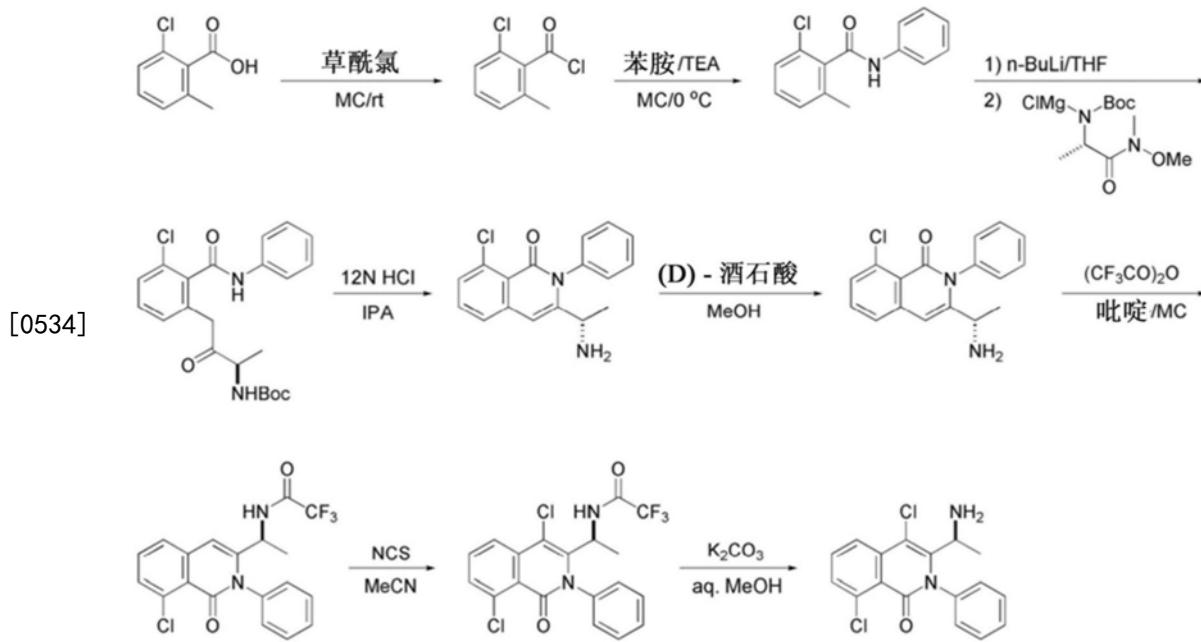
2H), 6.72-6.88 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.26-1.31 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0530] 步骤2: (S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0531] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用4.16g (10.47mmol) 步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备32.43g的(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮,其为白色固体(8.17mmol,产率:78%)。

[0532] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.73 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.27-7.28 (m, 3H), 7.11 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 1H), 0.79 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0533] 制备例10: (S)-3-(1-氨基乙基)-4,8-二氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮的制备



[0535] 步骤1:2-氯-6-甲基苯甲酰氯的制备

[0536] 将10.073g (59.04mmol) 的2-氯-6-甲基苯甲酸与无水二氯甲烷(150mL)混合,添加10.3ml (118.09mmol,2当量)的草酰氯。滴加1-2滴的二甲基甲酰胺,混合物在室温下搅拌4小时。减压浓缩混合物。由此,得到11.479g的目标化合物(褐色液体目标化合物2-氯-6-甲基苯甲酰氯),呈褐色液体(59.04mmol,产率:100%)。

[0537] 步骤2:2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲酰胺的制备

[0538] 将5.8mL (63.76mmol,1.05当量)的苯胺以及14.8mL (106.26mmol,1.75当量)的三乙胺溶于无水二氯甲烷(150mL)中,在0°C下将步骤1中所制备出已溶于无水二氯甲烷(20mL)的2-氯-6-甲基苯甲酰氯(11.48g,60.7mmol,1.0当量)缓慢地滴加10分钟,随后搅拌5小时。接着,混合物逐步用1N HCl、水以及饱和碳酸氢钠溶液进行洗涤。接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压蒸馏有机层。所获得的固体用己烷/乙酸乙酯进行再结晶,从而得到13.0g的呈白色固体的目标化合物:2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲酰胺(52.9mmol,产率:87%)。

[0539] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 7.69-7.72 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.10 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.31 (s, 3H)。

[0540] 步骤3:叔丁基(S)- (4- (3-氯-2- (苯基氨基甲酰基) 苯基) -3- 氧代丁烷-2- 基) 氨基甲酸酯的制备

[0541] 将6g (24.42mmol) 在步骤2中所制备出的2- 氯-6- 甲基-N- 苯基苯甲酰胺溶于无水THF (50mL) 中, 在-30℃下缓慢地添加24.42ml (61.05mmol, 2.5当量) 的正丁基锂。搅拌混合物1小时。将8.5g (36.63mmol, 1.5当量) 的叔丁基(S)- (1- (甲氧(甲基) 氨基) -1- 氧丙烷-2- 基) 氨基甲酸酯溶于无水THF (50mL) 中, 在-30℃下缓慢地添加56.35ml (73.26mmol, 3.0当量) 的异丙基氯化镁。搅拌反应混合物1小时, 它通过利用套管(cannula) 而被缓慢地添加至上面的混合物中, 接着在-15℃下搅拌2小时。维持在-15℃至-10℃下, 将水以及1N HCl逐步添加到反应混合物中。调节反应混合物的pH值至5, 在室温下加热。利用乙酸乙酯萃取有机层, 用饱和盐水进行洗涤, 接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1- $\text{>CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1) 分离残余物, 从而得到8.8g的呈白色固体的目标化合物:叔丁基(S)- (4- (3-氯-2- (苯基氨基甲酰基) 苯基) -3- 氧代丁烷-2- 基) 氨基甲酸酯(21.11mmol, 产率: 86%)。

[0542] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 3.91-4.06 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0543] 步骤4: (S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮的制备

[0544] 将8.8g (21.11mmol) 在步骤3中所制备出的叔丁基(S)- (4- (3-氯-2- (苯基氨基甲酰基) 苯基) -3- 氧代丁烷-2- 基) 氨基甲酸酯溶于IPA/12N HCl (5/3, 160mL) 中, 接着在65℃下搅拌2小时。在减压环境下浓缩混合物, 添加饱和碳酸氢钠水溶液。利用二氯甲烷萃取有机层, 接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1- $\text{>CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5/1) 分离残余物, 从而得到4.871g的呈白色固体的目标化合物:(S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮(16.30mmol, 产率: 77%)。

[0545] 步骤5: (S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮的制备

[0546] 将4.871g (16.30mmol) 在步骤4中所制备出的(S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮溶于甲醇(100mL) 中, 添加2.45g (16.30mmol, 1.0当量) 的(D)-酒石酸。在室温下搅拌混合物30分钟, 接着回流90分钟。在室温下搅拌反应混合物12小时, 接着过滤所产生的白色固体。将水添加至该白色固体, 用饱和碳酸氢钠水溶液调整pH值至8, 接着在室温下搅拌30分钟。过滤白色固体以及干燥。因此, 得到3.74g的目标化合物((S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮), 呈白色固体(12.50mmol, 产率: 77%)。

[0547] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.56 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.68-3.74 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.25 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0548] 步骤6: (S)-N- (1- (8- 氯-1- 氧代-2- 苯基-1,2- 二氢异喹啉-3- 基) 乙基) -2,2,2- 三氟乙酰胺的制备

[0549] 将2.99g (10.00mmol) 在步骤5中所制备出的(S)-3- (1-氨基乙基) -8- 氯-2- 苯基异喹啉-1 (2H) -酮以及无水吡啶(3当量) 添加至无水 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 0℃下添加三氟醋酸酐($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 1.2当量)。30分钟之后, 加热反应混合物至室温, 接着搅拌2小时。利用水以及乙酸乙酯而萃取有机层, 用饱和盐水进行洗涤, 接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1- $\text{>}己烷/乙酸乙酯$, 2/1) 分离残余物,

从而得到3.83g的呈白色固体的目标化合物: (S)-N-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(9.70mmol,产率:97%)。

[0550] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.60 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (br d, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0551] 步骤7: (S)-N-(1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0552] 将3.55g (9.00mmol) 在步骤6中所制备出的 (S)-N-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺、N-氯琥珀酰亚胺(NCS,1.2当量)以及无水乙腈(25mL) 混合在一起。反应混合物回流4小时,接着冷却至室温。添加饱和硫代硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 溶液(2mL) 以及水,接着利用乙酸乙酯进行萃取。分离有机层,用饱和盐水进行洗涤。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩该有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,3/1) 分离残余物,从而得到3.79g的呈白色固体的目标化合物: (S)-N-(1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(8.82mmol,产率:98%)。

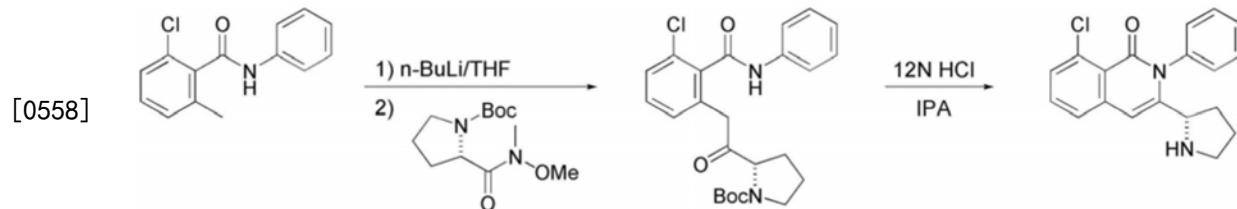
[0553] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H), 7.51-7.69 (m, 6H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.85-5.00 (m, 1H), 1.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0554] 步骤8: (S)-3-(1-氨基乙基)-4,8-二氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0555] 将3.78g (8.8mmol) 在步骤7中所制备出的 (S)-N-(1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺、 K_2CO_3 (5当量) 以及 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10/1,20mL) 混合,反应混合物回流12小时。使混合物冷却至室温。在减压环境下移除溶剂。添加水以及乙酸乙酯,接着进行萃取。分离有机层,用饱和盐水进行洗涤。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩该有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$,20/1->己烷 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$,10/1) 分离残余物,从而得到2.90g的呈白色固体的目标化合物: (S)-3-(1-氨基乙基)-4,8-二氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮(8.7mmol,产率:99%)。

[0556] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.98-8.03 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.17-7.30 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.46 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0557] 制备例11: (S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮的制备



[0559] 步骤1:叔丁基(S)-2-(2-(3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)苯基)乙酰基)吡咯烷-1-羧酸酯的制备

[0560] 将6g (24.42mmol) 在制备例13的步骤2中所制备出的2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲酰胺溶于无水THF(50mL) 中。 -30°C 下缓慢地添加24.42mL (61.05mmol,2.5当量) 正丁基锂,接着搅拌1小时。将9.46g (36.63mmol,1.5当量) 的叔丁基(S)-2-(甲氧(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸酯溶于无水THF(50mL) 中,并缓慢地添加至上述反应混合物中。接着,通过如制备例10的步骤3中所述的相同方式,以得到5.05g的目标化合物(叔丁基(S)-2-(2-(3-氯-2-

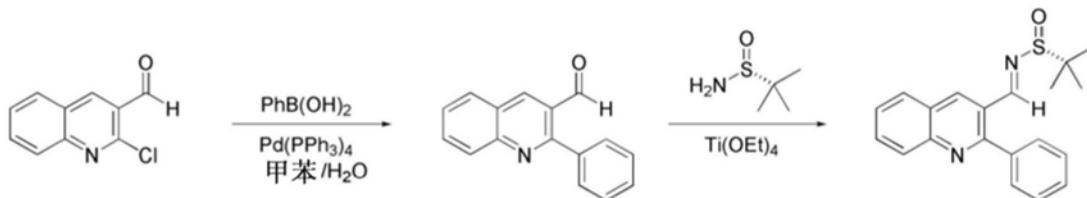
(苯基氨基甲酰基) 苯基) 乙酰基) 吡咯烷-1-羧酸酯, 呈白色固体(11.41mmol, 产率: 88%)。 [0561] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.38 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 9H)。

[0562] 步骤2: (S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基) 异喹啉-1(2H)-酮的制备

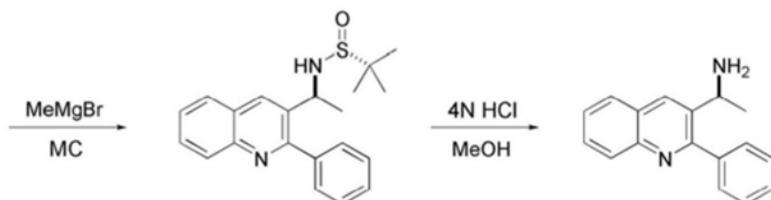
[0563] 根据如制备例10的步骤4中所述的相同方式, 通过利用3.34g (7.53mmol) 在步骤1中所制备出的叔丁基(S)-2-(2-(3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)苯基)乙酰基)吡咯烷-1-羧酸酯来制备2.3g的(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮, 其为白色固体(7.08mmol, 产率: 94%)。

[0564] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.54 (m, 6H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.54-1.66 (m, 3H)。

[0565] 制备例12: (S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷胺的制备



[0566]



[0567] 步骤1: 2-苯基喹啉-3-甲醛的制备

[0568] 将10g (52.19mmol, 1.0当量) 的2-氯-3-喹啉甲醛溶于甲苯/水(4/1, 150mL) 中, 接着将7g (57.41mmol, 1.1当量) 的苯硼酸、12.17g (114.82mmol, 2.2当量) 的 Na_2CO_3 、1.5g (1.30mmol, 2.5mol%) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 以及7至8滴的Aliquat 336逐步缓慢地添加至其中。在氩气环境下将混合物回流12小时。接着使混合物冷却至室温。添加水至其中, 接着利用乙酸乙酯进行萃取。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液: 己烷/二氯甲烷, 10/1 → 己烷/二氯甲烷, 3/1) 分离残余物, 从而得到12.156g的呈白色固体的目标化合物: 2-苯基喹啉-3-甲醛(52.11mmol, 产率: 94%)。

[0569] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 3H)。

[0570] 步骤2: (S,E)-2-甲基-N-((2-苯基喹啉-3-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0571] 将3g (12.89mmol, 1.1当量) 在步骤1中所制备出的2-苯基喹啉-3-甲醛溶于THF (100mL) 中, 添加5ml (23.43mmol, 2当量) 的 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 以及1.42g (11.72mmol, 1.0当量) 的(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺, 接着回流12小时。使混合物冷却至室温, 添加饱和碳酸氢钠水溶液, 接着搅拌1小时。利用硅藻土垫(celite pad)过滤混合物, 接着利用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 接着进行干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法

(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到3.96g的呈黄色固体的目标化合物:(S,E)-2-甲基-N-((2-苯基喹啉-3-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(11.77mmol,产率:91%)。

[0572] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50-7.61 (m, 6H), 1.31 (s, 9H)。

[0573] 步骤3:(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0574] 将3.96g (11.76mmol,1.0当量)在步骤2中所制备出的(S,E)-2-甲基-N-((2-苯基喹啉-3-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺溶于无水二氯甲烷(70mL)中,在-78°C下缓慢地添加11.76ml (23.53mmol,3当量)的2M MeMgBr ,接着搅拌3小时。在室温下进一步搅拌混合物12小时,添加饱和 NH_4Cl 水溶液。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,3/1->己烷/乙酸乙酯,1/2)分离残余物,从而得到2.52g的呈白色固体的目标化合物:(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(7.15mmol,产率:61%)。

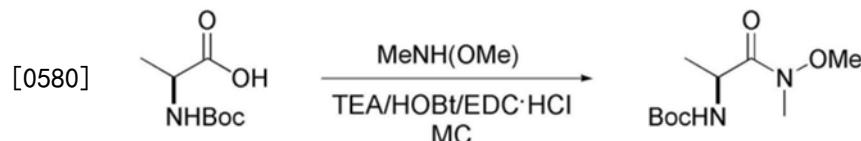
[0575] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.58 (m, 6H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.42 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 1.47 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 9H)。

[0576] 步骤4:(S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷-1-胺的制备

[0577] 将2.42g (7.15mmol,1.0当量)在步骤3中所制备出的(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺溶于甲醇(50mL)中,在室温下添加4M HCl 二噁烷溶液(15mL)。在室温下搅拌混合物2小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液,接着利用乙酸乙酯进行萃取。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,20/1->二氯甲烷/甲醇,5/1)分离残余物,从而得到1.65g的呈浅黄色固体的目标化合物:(S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷-1-胺(6.64mmol,产率:93%)。

[0578] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.55 (m, 6H), 4.42-4.48 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0579] 制备例13:叔丁基(S)-(1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯的制备



[0581] 将10g (52.85mmol,1.0当量)的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸溶于无水二氯甲烷(250mL)中,于0°C下添加29.5ml (211.40mmol,4.0当量)的三乙胺以及7.14g (52.85mmol,1.0当量)的羟基苯并三唑(HOBt)。添加20.3g (105.70mmol,2.0当量)的EDCI· HCl ,接着在室温下搅拌30分钟。添加5.7g (58.14mmol,1.1当量)的N,O-二甲基羟胺,接着在室温下搅拌12小时。添加水至反应混合物,接着利用乙酸乙酯进行萃取。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。所获得的固体以己烷/乙酸乙酯进行再结晶,以得到11.7g的呈白色固体的目标化合物:叔丁基(S)-(1-(甲氧(甲基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯(50.37mmol,产率:95%)。

[0582] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.23 (s, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 3H)。

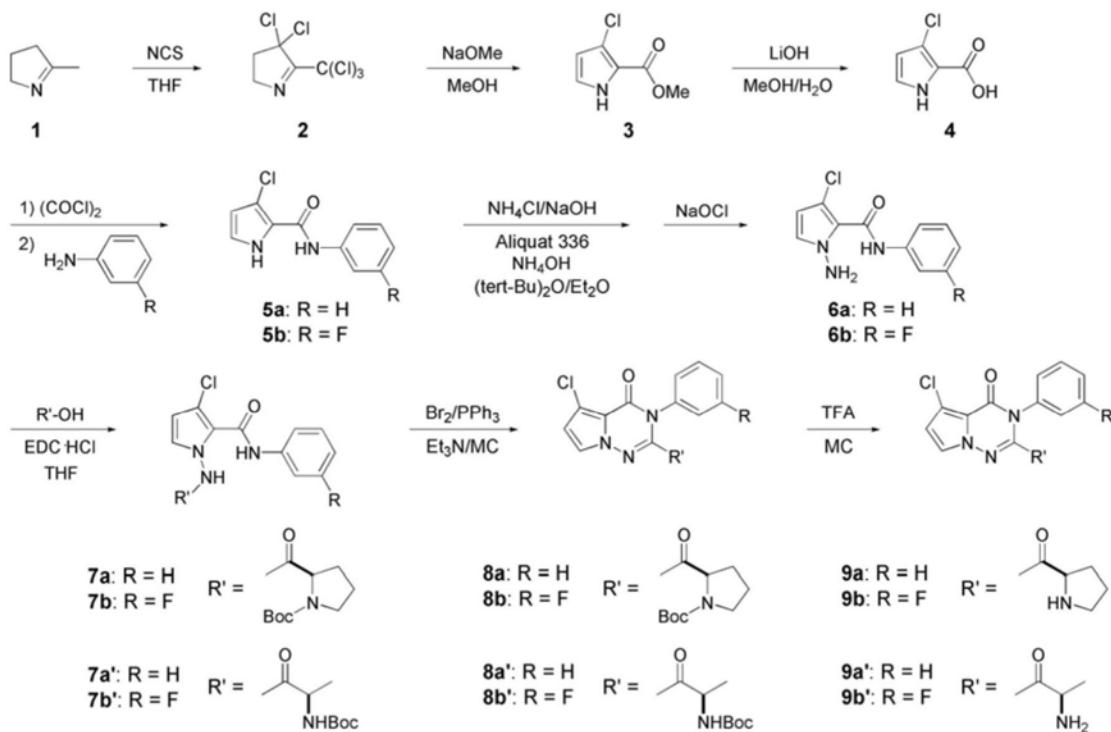
[0583] 制备例14:2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸的制备



[0585] 将10g (96.97mmol, 1.0当量) 的2-氨基丁酸溶于65ml的甲醇中,于0℃下添加97ml的1M氢氧化钠(NaOH)以及25.4g (116.37mmol, 1.2当量) 的二-叔丁基二碳酸酯(Boc₂O)。在室温下搅拌混合物48小时,接着进行减压浓缩。反应混合物以1N HCl (pH 2-3) 进行酸化,接着利用乙酸乙酯进行萃取。随后分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,3/1)分离残余物是,以得到18.5g的呈无色油状物(colorless oil)的目标化合物:2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(91.02mmol,产率:94%)。

[0586] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.24 (s, 1H), 5.00-5.03 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.29 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.96-1.01 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0587] 制备例15:吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮衍生物的制备



[0589] 步骤1与2:甲基3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯(3)的制备

[0590] 将5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯(1) (4g, 0.05mol) 溶于THF (120ml) 中,于0℃下缓慢地添加N-氯琥珀酰亚胺(51.4g, 0.39mol)。搅拌混合物15分钟,接着回流2.5小时。在减压环境下移除THF。利用二氯甲烷进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥(无水 MgSO_4)、过滤并减压浓缩。将所获得的化合物:4,4-二氯-5-(三氯甲)-3,4-二氢-2H-吡咯(2)用于下一个反应而没有纯化。将4,4-二氯-5-(三氯甲)-3,4-二氢-2H-吡咯(2) (12g, 0.05mol) 溶于甲醇(100ml) 中,于0℃下缓慢地添加甲醇钠(NaOMe) (28wt%甲醇溶液) (16g,

0.29mol),接着在室温下进行反应2小时。利用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥($MgSO_4$)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1)分离残余物,从而得到6.5g的呈褐色固体的目标化合物:甲基3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯(3)(0.04mmol,产率:77%)。

[0591] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (br s, 1H, NH), 6.87 (t, $J=2.7Hz$, 1H), 6.26 (t, $J=2.7Hz$, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[0592] 步骤3:3-氯-1H-吡咯-2-羧酸(4)的制备

[0593] 将甲基3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯(3)(5g,0.03mol)溶于甲醇/水(2/1)(30ml)中,添加 $LiOH \cdot H_2O$ (5.3g,0.13mol),接着在室温下回流1.5小时。在0℃下缓慢地添加12N HCl(13ml)。利用乙酸乙酯萃取反应混合物。饱和盐水洗涤萃取物,接着进行分离、干燥(无水 Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。利用己烷洗涤所获得的固体化合物,从而得到目标化合物:3-氯-1H-吡咯-2-羧酸(4)。

[0594] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.58 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H), 6.94 (t, $J=2.7Hz$, 1H), 6.19 (t, $J=2.7Hz$, 1H)。

[0595] 步骤4-1:3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(5a)的制备

[0596] 将3-氯-1H-吡咯-2-羧酸(4)(1g,6.87mmol)溶于无水二氯甲烷(25ml)中,在室温下缓慢地添加草酰氯(1.3g,10.31mmol)以及二甲基甲酰胺(2滴)。反应混合物回流1小时,接着进行减压浓缩。将所获得的固体化合物溶于无水1,4-二噁烷(8ml)中,在0℃下缓慢地添加苯胺(0.8g,8.25mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(2.7g,20.61mmol)。混合物在60℃下反应1小时,接着用乙酸乙酯进行萃取。利用饱和盐水洗涤萃取物,接着进行分离、干燥(无水 Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。用己烷洗涤所获得的固体化合物,从而得到呈深褐色固体的目标化合物:3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(5a)。

[0597] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.35 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.64 (d, $J=7.2Hz$, 2H), 7.37 (t, $J=7.8Hz$, 2H), 7.15 (t, $J=7.2Hz$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.27 (s, 1H)。

[0598] 步骤4-2:3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(5b)的制备

[0599] 按照用于制备化合物5a的相同方法,利用3-氯-1H-吡咯-2-羧酸(4)(2g,13.75mmol)以及3-氟苯胺(1.9g,17.19mmol)来制备2.6g的3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(5b),其为浅褐色固体(10.85mmol,产率:67%)。

[0600] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.61 (d, $J=11.1Hz$, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.93 (t, $J=3.0Hz$, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.29 (t, $J=3.0Hz$, 1H)。

[0601] 步骤5-1:1-氨基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(6a)的制备

[0602] 将 NH_4Cl (2.1g,39mmol)、 $NaOH$ (28wt%)水溶液(5.2g,130mmol)、 NH_4OH (氢氧化铵)(28wt%)(2.3g,65mmol)以及季铵氯化物Aliquat 336(0.3g,0.65mmol)混合,以制备出混合溶液。将3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(5a)(1.4g,6.50mmol)溶于叔甲基丁基醚/二乙醚(1:1)(80ml)中,其在0℃下缓慢地添加至混合溶液。在相同温度下缓慢地添加 $NaOCl$ (次氯酸钠)水溶液(10wt%),接着在室温下反应4小时。用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥($MgSO_4$)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1)分离残余物,从而得到1.1g的呈白色固体的目标化合物:1-氨基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(6a)(4.56mmol,产率:70%)。

[0603] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.53 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H)。

[0604] 步骤5-2:1-氨基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(6b)的制备

[0605] 按照用于制备化合物6a的相同方法,利用3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(5b) (3.9g, 0.02mol)来制备1.7g的1-氨基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(6b),其为白色固体(6.78mmol,产率:63%)。

[0606] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.98 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.12 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H)。

[0607] 步骤6-1-1:叔丁基(S)-2-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基-1-羧酸酯(7a)的制备

[0608] 将1-氨基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(6a) (150mg, 0.64mmol)、N-(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸(192mg, 0.89mmol)以及二氯乙烷·盐酸(EDC·HCl) (171mg, 0.89mmol)溶于无水THF(1ml)中,接着于室温下反应20小时。利用乙酸乙酯萃取反应混合物。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥(MgSO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1)分离残余物,从而得到193mg的呈白色固体的目标化合物:叔丁基(S)-2-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基-1-羧酸酯(7a) (0.45mmol,产率:70%)。

[0609] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.01-7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.30-4.56 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0610] 步骤6-1-2:叔丁基(S)-2-((3-氯-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸酯(7b)的制备

[0611] 按照用于制备化合物7a的相同方法,利用1-氨基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(6b) (0.7g, 2.76mmol)来制备出叔丁基(S)-2-((3-氯-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸酯(7b)。

[0612] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 1.84-2.39 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

[0613] 步骤6-2-1:叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7a')的制备

[0614] 按照用于制备化合物7a的相同方法,利用1-氨基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧酰胺(6a) (2.3g, 9.76mmol)以及N-(叔丁氧基羰基)-L-苯胺(2.6g, 13.66mmol)来制备3.5g的叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7a'),其为白色固体(8.56mmol,产率:88%)。

[0615] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.40 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0616] 步骤6-2-2:叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨

基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7b')的制备

[0617] 按照用于制备化合物7a的相同方法,利用1-氨基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺(6b)(3.1g,12.26mmol)以及N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(N-(3.3g,17.16mmol)来制备叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7b'),其为白色固体(8.56mmol,产率:88%)。

[0618] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.02 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 4.35-4.42 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0619] 步骤7-1-1:叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8a)的制备

[0620] 将三苯膦(303mg,1.16mmol)溶于二氯甲烷(1ml)中,在0℃下缓慢地添加 Br_2 (184mg,1.16mmol),接着在室温下搅拌10分钟。将叔丁基(S)-2-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基-1-羧酸酯(7a)(250mg,0.58mmol)溶于二氯甲烷(1ml)中,其在0℃下缓慢地添加至上面的混合物。还在相同温度下向混合物中添加三乙胺(146mg,1.44mmol)。在0℃下搅拌反应混合物10分钟,接着利用二氯甲烷进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥(MgSO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1)分离残余物,从而得到82mg的呈白色固体的目标化合物:叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8a)(0.20mmol,产率:34%)。

[0621] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.36 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.36-6.40 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 0.5H), 4.36-4.40 (m, 0.5H), 3.09-3.41 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 5H), 1.35 (s, 4H)。

[0622] 步骤7-1-2:叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8b)的制备

[0623] 按照用于制备化合物8a的相同方法,利用叔丁基(S)-2-((3-氯-2-(3-氟苯基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(7b)(100mg,0.22mmol)来制备45mg的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8b),其为白色固体(0.10mmol,产率:47%)。

[0624] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.57 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 2H), 6.99-7.13 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, $J=12.9\text{Hz}$), 4.46-4.53 (m, 0.5H), 4.41 (br s, 0.5H), 3.32-3.70 (m, 2H), 1.80-2.11 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.38 (s, 5H)。

[0625] 步骤7-2-1:叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基甲酸酯(8a')的制备

[0626] 按照用于制备化合物8a的相同方法,利用叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-(苯基氨基甲酰基)-1H-吡咯-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7a')(500mg,1.23mmol)来制备105mg的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基甲酸酯(8a'),其为白色固体(0.27mmol,产率:22%)。

[0627] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.60 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.28 (brs, 2H), 6.50 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.09 (brs, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[0628] 步骤7-2-2:叔丁基(S)- (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基甲酸酯(8b')的制备

[0629] 按照用于制备化合物8a的相同方法,利用叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯(7b')(500mg,1.18mmol)制备140mg的叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基甲酸酯(8b'),其为白色固体(0.34mmol,产率:29%)。

[0630] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.58 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.51 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 3H)。

[0631] 步骤8-1-1: (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(9a)的制备

[0632] 在0°C下将叔丁基(S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8a)(130mg,0.31mmol)溶于三氟乙酸(50wt%二氯甲烷)(2ml)中,接着在室温下搅拌30分钟。在0°C下用 NaHCO_3 中和反应混合物,接着利用二氯甲烷进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,接着进行分离、干燥(MgSO_4)、过滤并减压浓缩。因此,得到96mg的呈白色固体的目标化合物((S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮)(9a)(0.30mmol,产率:97%)。

[0633] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.55 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.49 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.81 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H)。

[0634] 步骤8-1-2: (S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮HC1盐(9b)的制备

[0635] 在0°C下向叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(8b)(40mg,0.09mmol)添加10ml浓盐酸(conc.HC1,15wt%甲醇),接着搅拌1小时。在减压环境下从反应混合物中移除溶剂。得到目标化合物((S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮盐酸盐)(9b),呈白色固体。

[0636] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 2H)。

[0637] 步骤8-2-1: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(9a')的制备

[0638] 按照用于制备化合物9a的相同方法,利用叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基甲酸酯(8a')(105mg,0.27mmol)来制备69mg的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(9a'),其为白色固体(0.24mmol,产率:88%)。

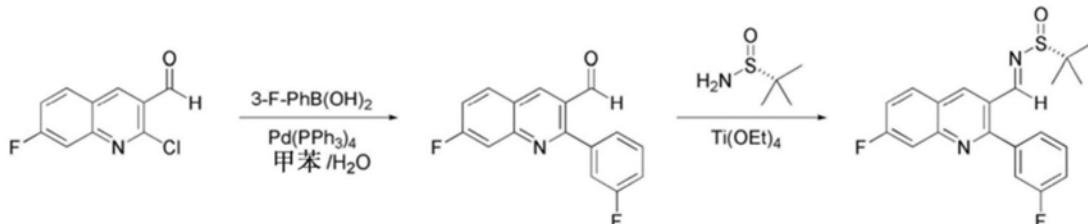
[0639] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.57 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.50 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (q, $J=6.6\text{Hz}$, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 1.29 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0640] 步骤8-2-2: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(9b')的制备

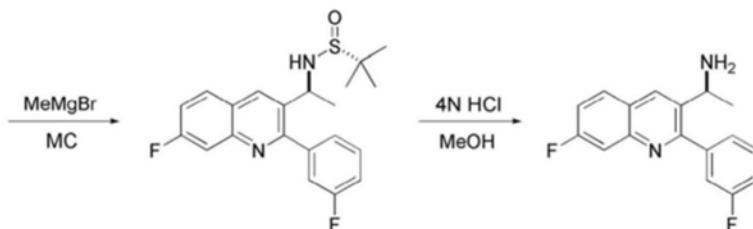
[0641] 按照用于制备化合物9a的相同方法,利用叔丁基(S)-1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基氨基甲酸酯(8b') (140mg, 0.34mmol)来制备103mg的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(9b'),其为白色固体(0.33mmol,产率:97%)。

[0642] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.56 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.50 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.76 (q, $J=6.3\text{Hz}$, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0643] 制备例16: (S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺的制备



[0644]



[0645] 步骤1:7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛的制备

[0646] 通过如制备例12的步骤1中所述的相同方式,利用2.10g (10.0mmol) 的2-氯-7-氟喹啉-3-甲醛来制备2.48g的7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛,其为浅黄色固体(9.2mmol,产率:92%)。

[0647] MS [m/z; (M+1) +]:270。

[0648] 步骤2:(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0649] 通过如制备例12的步骤2中所述的相同方式,利用1.0g (3.71mmol,1.0当量) 在步骤1中所制备出的7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛来制备1.3g的(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,其为黄色固体(3.49mmol,产率:94%)。

[0650] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H), 7.18-7.54 (m, 5H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

[0651] 步骤3:(R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0652] 通过如制备例12的步骤3中所述的相同方式,利用1.3g (3.49mmol) 在步骤2中所制备出的(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺来制备1.30g的(R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,其为浅黄色固体(3.35mmol,产率:96%)。

[0653] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 1.51-1.53 (d, $J=10.0, 3\text{H}$), 3.38-3.39 (d, J

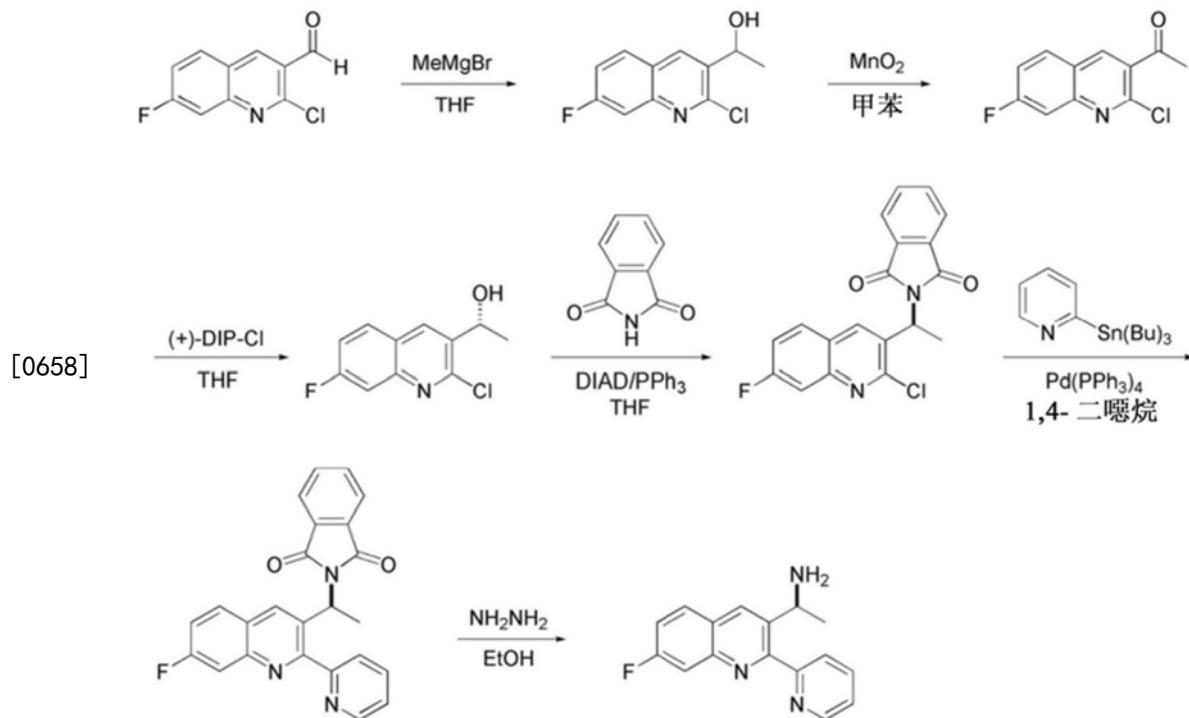
=5.0,1H),4.92-4.94(m,1H),7.17-7.21(m,1H),7.29-7.32(m,1H),7.38-7.41(m,2H),7.49-7.53(m,1H),7.78-7.80(m,1H),7.85-7.88(m,1H),8.35(s,1H)。

[0654] 步骤4: (S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺的制备

[0655] 通过如制备例12的步骤4中所述的相同方式,利用0.52g(1.34mmol)在步骤3中所制备出的(R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺来制备0.37g的(S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺,其为浅黄色固体(1.30mmol,产率:97%)。

[0656] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.35(d, $J=9.0$, 3H), 1.53(br s, 2H), 4.43(t, $J=6.0$, 1H), 4.92-4.94(m, 1H), 7.16(t, $J=9.0$, 1H), 7.309-7.36(m, 3H), 7.42-7.49(m, 1H), 7.73(d, $J=12.0$, 1H), 7.82-7.87(m, 1H), 8.47(s, 1H)。

[0657] 制备例17: (S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺的制备



[0659] 步骤1:1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇的制备

[0660] 将2.5g(11.927mmol)的2-氯-7-氟喹啉-3-甲醛溶于无水THF(30mL)中,在-78℃下添加4.77mL(14.312mmol)的3M MeMgBr(Et_2O)溶液,接着在-78℃至-10℃下搅拌2小时。将温度调节为-20℃。在添加饱和 NH_4Cl 水溶液之后,在室温下加热反应混合物,接着利用乙酸乙酯进行萃取。分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,3/1)分离残余物,从而得到2.4g的呈黄色固体的目标化合物:1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇(10.636mmol,产率:89%)。

[0661] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.38(s, 1H), 7.79~7.87(m, 1H), 7.63(dd, $J=9.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.35(td, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.32~5.41(m, 1H), 2.31(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 1.61(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0662] 步骤2:1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-酮的制备

[0663] 将2.4g(10.636mmol)在步骤1中所制备出的1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇

溶于30mL的无水甲苯中,添加9.2g(106.36mmol)的二氧化锰(MnO_2),接着回流10小时。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土垫进行过滤,接着进行减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,3/1)分离残余物,从而得到1.8g的呈黄色固体的目标化合物:1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-酮(8.049mmol,产率:76%)。

[0664] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.88~7.95 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=9.8, 2.2Hz$, 1H), 7.41 (td, $J=8.4, 2.4Hz$, 1H), 2.79 (s, 3H)。

[0665] 步骤3: (R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇((R)-1-的制备

[0666] 将5g(15.588mmol)的B-氯化二异松香芹硼烷((+)DIP-C1)溶于无水THF(10mL)中,将其冰冻于-47℃下。将1.8g(8.049mmol)在步骤2中所制备出的1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-酮溶于无水THF(20mL)中,将其添加至上述混合物中,接着在室温下搅拌12小时。将反应混合物冷却于0℃,添加1mL的丙酮以及1mL的10% Na_2CO_3 ,接着在室温下搅拌1小时。将乙酸乙酯以及水添加至反应混合物。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经分离的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1)分离残余物,从而得到1.4g的呈白色固体的目标化合物:(R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇(6.204mmol,产率:77%)。

[0667] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.81~7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=9.9, 2.6Hz$, 1H), 7.36 (td, $J=8.9, 2.8Hz$, 1H), 5.31~5.41 (m, 1H), 2.15 (d, $J=3.8Hz$, 1H), 1.61 (d, $J=6.4Hz$, 3H)。

[0668] 步骤4: (S)-2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[0669] 将1.4g(6.204mmol)在步骤3中所制备出的(R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙烷-1-醇溶于无水THF(30mL)中,添加1.95g(7.445mmol)的三苯膦(PPh_3)以及1.1g(7.445mmol)的酞亚胺。将混合物冷却于0℃,添加1.47mL(7.445mmol)的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD),接着在室温下搅拌15小时。将水以及乙酸乙酯添加至反应混合物中,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经分离的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1)分离残余物,从而得到2g的呈白色固体的目标化合物:(S)-2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.637mmol,产率:91%)。

[0670] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.87~7.94 (m, 1H), 7.77~7.83 (m, 2H), 7.68~7.74 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=9.7, 2.2Hz$, 1H), 7.37 (td, $J=8.4, 2.4Hz$, 1H), 5.95 (q, $J=7.1, 6.9Hz$, 1H), 1.97 (d, $J=7.1Hz$, 3H)。

[0671] 步骤5:(S)-2-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[0672] 将1g(2.819mmol)在步骤4中所制备出的(S)-2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮溶于1,4-二噁烷(5mL)中,添加163mg(0.141mmol)的Pd(PPh_3)₄以及1.25g(3.383mmol)的2-(三丁基锡烷)-吡啶,接着在氩气环境、100℃下回流3天。将水以及乙酸乙酯添加至反应混合物中,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1)分离残余物,从而得到500mg的呈白色固体的目标化合物:(S)-2-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.258mmol,产率:91%)。

[0673] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.0Hz$, 1H), 7.90~7.97 (m, 1H), 7.60~7.76 (m, 7H), 7.28~7.42 (m, 2H), 6.31 (q, $J=7.4, 7.1Hz$, 1H), 1.98 (d, $J=7.5Hz$,

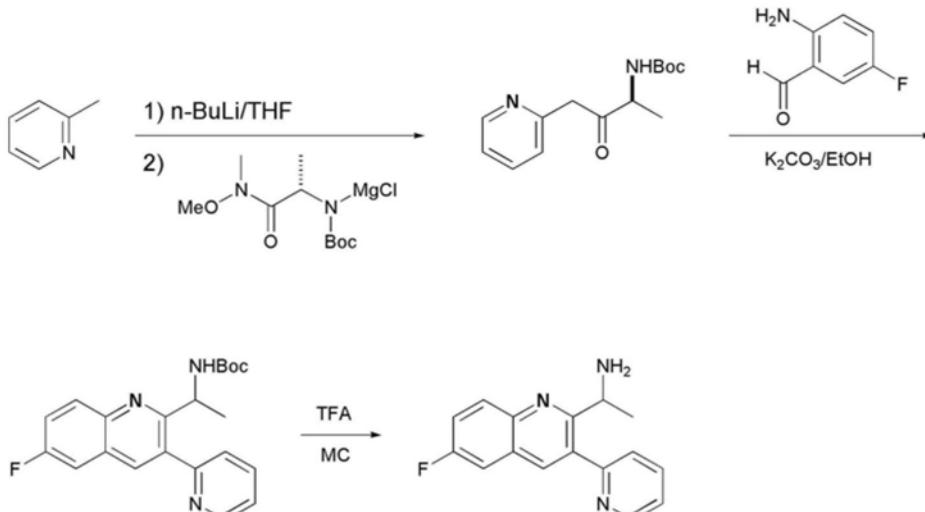
3H)。

[0674] 步骤6: (S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺的制备

[0675] 将500mg (1.258mmol) 在步骤5中所制备出的 (S)-2-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基) 异吲哚啉-1,3-二酮溶于乙醇 (20mL) 中, 添加612μL (12.58mmol) 的水合肼, 接着回流2小时。将反应混合物冷却于室温, 以及接着进行过滤。向滤液中添加乙酸乙酯以及水, 接着进行过滤。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 二氯甲烷/甲醇, 20/1 -> 二氯甲烷/甲醇, 10/1) 分离残余物, 从而得到312mg的呈黄色液体的目标化合物: (S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺 (1.167mmol, 产率: 93%)。

[0676] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82~7.95 (m, 3H), 7.75 (dd, $J=9.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.31~7.41 (m, 2H), 4.63 (q, $J=6.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0677] 制备例18: 1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备



[0679] 步骤1: 叔丁基(S)-(3-氧代-4-(吡啶-2-基)丁烷-2-基)氨基甲酸酯的制备

[0680] 将5g (21.526mmol) 的叔丁基(S)-(1-(甲氧(甲基)氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯溶于无水THF (40mL) 中, 于-40℃下添加16.6mL (21.526mmol) 的异丙基氯化镁氯化锂溶液, 接着于-30℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至-40℃。将2.6g (27.984mmol) 的2-甲基吡啶溶于无水THF (20mL) 中, 在-40℃下添加11mL (27.984mmol) 的2.5M正丁基锂, 接着在-20℃下搅拌1小时。将此溶液添加至上述反应混合物, 接着在-20℃至-10℃下搅拌3小时。将反应混合物冰冻于-78℃, 添加饱和氯化铵水溶液。添加乙酸乙酯以及水, 接着进行萃取。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分离残余物, 从而得到5g的呈黄色液体的目标化合物: 叔丁基(S)-(3-氧代-4-(吡啶-2-基)丁烷-2-基)氨基甲酸酯 (18.916mmol, 产率: 99%)。

[0681] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 5.37 (br s, 1H), 4.39~4.49 (m, 1H), 3.95~4.11 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0682] 步骤2: 叔丁基(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0683] 将254mg (0.916mmol) 在步骤1中所制备出的叔丁基(S)-(3-氧代-4-(吡啶-2-基)

丁烷-2-基)氨基甲酸酯、134mg (0.961mmol) 的2-氨基-5-氟苯甲醛以及398mg (2.883mmol) 的碳酸钾 (K_2CO_3) 溶于乙醇 (3mL) 中, 接着在90℃下搅拌2小时。向反应混合物中添加乙酸乙酯以及水, 接着进行萃取。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分离残余物, 从而得到250mg 的呈黄色固体的目标化合物: 叔丁基 (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 氨基甲酸酯 (0.680mmol, 产率: 71%)。

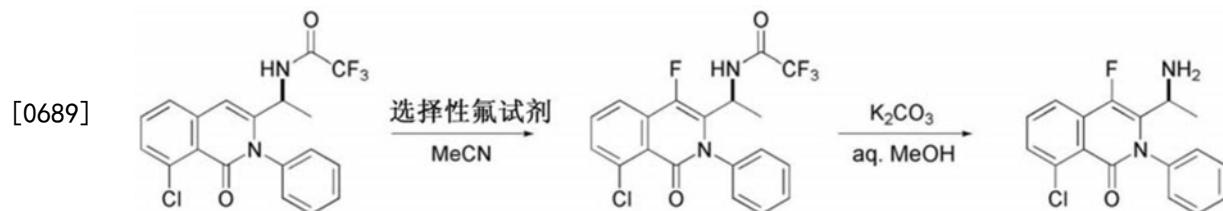
[0684] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, $J=4.5Hz$, 1H), 8.08~8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J=7.9, 1.9Hz$, 1H), 7.41~7.60 (m, 3H), 7.35 (t, $J=4.5Hz$, 1H), 6.34 (d, $J=7.6Hz$, 1H), 5.37~5.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J=6.3Hz$, 3H)。

[0685] 步骤3: 1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺的制备

[0686] 将250mg (0.680mmol) 在步骤2中所制备出的叔丁基 (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 氨基甲酸酯溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 添加1mL的TFA, 接着在室温下搅拌3小时。在减压环境下过滤反应混合物并且用 $NaHCO_3$ 水溶液进行中和。向反应混合物中添加二氯甲烷以及水, 接着进行过滤。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分离残余物, 从而得到120mg 的呈黄色油状物的目标化合物: 1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 (0.449mmol, 产率: 66%)。

[0687] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, $J=4.1Hz$, 1H), 8.01~8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J=7.8, 1.5Hz$, 1H), 7.40~7.50 (m, 3H), 7.33~7.39 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.11 (br s, 2H), 1.39 (d, $J=5.6Hz$, 3H)。

[0688] 制备例19: (S)-3- (1-氨基乙基) -8-氯-4-氟-2-苯基异喹啉-1 (2H) -酮的制备



[0690] 步骤1: (S)-N- (1- (8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0691] 将1.97g (5.0mmol, 1当量) 在制备例10的步骤6中所制备出的 (S)-N- (1- (8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺、选择性氟试剂 (Selectfluor) (1.5当量) 以及无水 CH_3CN (30mL) 混合, 将其回流12小时。将反应混合物冷却于室温。添加水以及乙酸乙酯, 接着进行萃取。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离残余物, 从而得到1.61g 的呈白色固体的目标化合物: (S)-N- (1- (8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺 (3.9mmol, 产率: 78%)。

[0692] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (br d, $J=5.4Hz$, 1H), 7.77~7.85 (m, 2H), 7.64~7.71 (m, 1H), 7.50~7.61 (m, 3H), 7.42~7.46 (m, 2H), 4.17~4.24 (m, 1H), 1.47 (d, $J=7.1Hz$, 3H)。

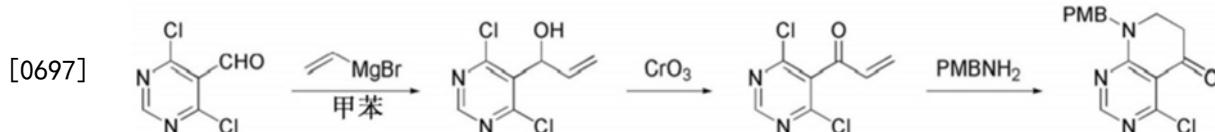
[0693] 步骤2: (S)-3- (1-氨基乙基) -8-氯-4-氟-2-苯基异喹啉-1 (2H) -酮的制备

[0694] 通过如制备例10的步骤8中所述的相同方式, 利用1.65g (4.0mmol) 在步骤1中所制

备出的(S)-N-(1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺来制备1.20g的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-4-氟-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮,其为白色固体(3.8mmol,产率:95%)。

[0695] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.46 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0696] 制备例20:4-氯-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备



[0698] 步骤1:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-醇的制备

[0699] 将200mg (2.8mmol) 的4,6-二氯嘧啶-5-甲醛溶于无水甲苯(15mL)中,在-20℃下缓慢地添加2.1mL (1.2当量) 的乙烯基氯化镁 (1.6M配于THF中),接着搅拌1小时。添加饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)。利用乙酸乙酯萃取反应混合物。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1)分离残余物,从而得到475mg的呈黄色油状物的目标化合物:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-醇(2.3mmol,产率:82%)。

[0700] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.72 (s, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.90 (s, -OH), 5.43-5.34 (m, 2H)。

[0701] 步骤2:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-酮的制备

[0702] 通过如实施例1的步骤3中所述的相同方式,利用394mg (1.9mmol) 在步骤1中所制备出的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-醇来制备323mg的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-酮,其为无色油状物(1.57mmol,产率:83%)。

[0703] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.87 (s, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.31 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 1H)。

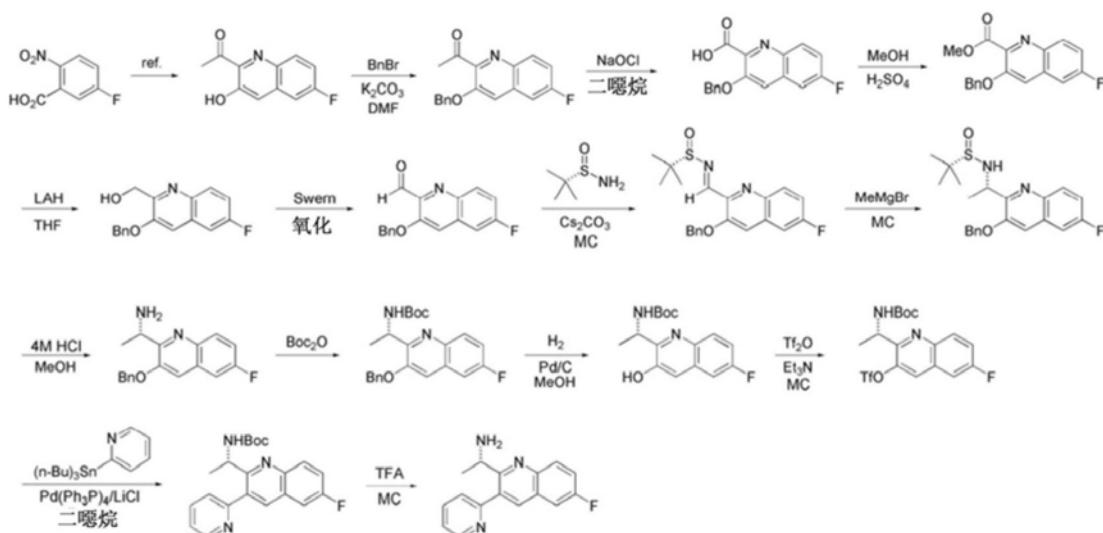
[0704] 步骤3:4-氯-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备

[0705] 将4-甲氧苄胺(1.1当量)溶于无水 CH_2Cl_2 (5mL)中,在0℃下将其缓慢地添加至包含300mg (1.48mmol) 在步骤2中所制备出的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-酮、DIPEA (1.1当量) 以及无水 CH_2Cl_2 (15mL)的反应混合物中。在室温下加热混合物,接着搅拌1小时。向反应混合物中添加1N HCl(5mL),接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤经萃取的有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,2/1)分离残余物,从而得到413mg的呈浅黄色固体的目标化合物:4-氯-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(1.36mmol,产率:92%)。

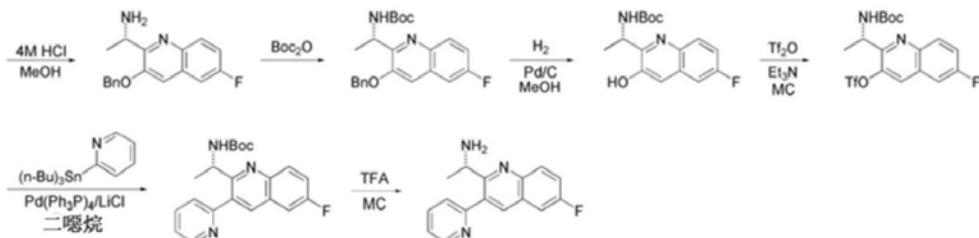
[0706] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.72 (s, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.90

[0707] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.96 (m, 2H)。

[0708] 制备例21:(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备



[0709]



[0710] 步骤1:1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-酮的制备

[0711] 将20.52g (100.0mmol) 的1- (6-氟-3-羟基喹啉-2-基) 乙烷-1-酮 (参考: WO 2010-151740)、BnBr (1.1当量) 和K₂CO₃ (3当量) 溶于无水DMF (150mL) 中, 接着在室温下搅拌6小时。在减压环境下移除反应溶剂。将水以及乙酸乙酯添加至反应混合物中, 接着进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离残余物, 从而得到29.53g 的呈浅褐色油状物的目标化合物: 1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-酮 (100.0mmol, 产率: 100%)。

[0712] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.00-8.10 (m, 1H), 7.28-7.57 (m, 8H), 5.26 (s, 2H), 2.76 (s, 3H)。

[0713] 步骤2:3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸的制备

[0714] 将28.06g (95.0mmol) 在步骤1中所制备出的1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-酮溶于二噁烷/H₂O (4/1, 300mL) 中, 在室温下缓慢地添加NaOCl水溶液 (12%, 5当量) 30分钟, 接着搅拌5小时。以饱和2N HCl溶液调整反应混合物的pH值 (pH=4)。利用乙酸乙酯萃取反应混合物。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 1/1->乙酸乙酯) 分离残余物, 从而得到27.96g 的呈浅黄色油状物的目标化合物: 3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸 (94.1mmol, 产率: 99%)。

[0715] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.12 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28-7.60 (m, 7H), 5.37 (s, 2H)。

[0716] 步骤3:甲基3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸酯的制备

[0717] 将26.76g (90.0mmol) 在步骤2中所制备出的3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸、无水MeOH (200mL)、CH(OMe)₃ (50mL) 以及浓H₂SO₄ (2mL) 混合, 接着在45℃下加热12小时。将反应混合物缓慢地添加至冷的饱和NaHCO₃水溶液, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离残余物, 从而得到27.46g 的呈浅黄色固体的目标化合物: 甲基3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸酯 (88.2mmol, 产率: 98%)。

[0718] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.14 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 7H), 5.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

[0719] 步骤4: (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 甲醇的制备

[0720] 将14.17g (50.0mmol) 在步骤3中所制备出的甲基3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-羧酸酯溶于无水THF (200mL) 中。将反应混合物冷却至0℃, 缓慢地添加 LiAlH_4 (1当量) 10分钟, 接着搅拌1小时。在室温下加热反应混合物, 接着搅拌5小时。向反应混合物中缓慢地添加二乙醚 (200mL) 和蒸馏水 (10mL) 从而降解 LiAlH_4 , 接着搅拌1小时。向混合物中添加无水 MgSO_4 , 接着进行干燥、过滤以及浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1->己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分离所获得的化合物, 从而得到12.04g的呈浅黄色固体的目标化合物: (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 甲醇 (42.5mmol, 产率: 85%)。

[0721] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.05 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 4.93 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 4.54 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H, OH)。

[0722] 步骤5: 3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-甲醛的制备

[0723] 通过利用12.00g (42.4mmol) 在步骤4中所制备出的 (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 甲醇的斯文氧化反应 (Swern oxidation) 来制备11.91g的3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-甲醛, 其为浅黄色固体 (42.3mmol, 产率: 100%)。

[0724] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.58 (m, 7H), 5.32 (s, 2H)。

[0725] 步骤6: (S) - (E) - ((3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 亚甲基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0726] 将5.63g (20.00mmol) 在步骤5中所制备出的3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-甲醛、(S) - (-) -2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (1.1当量) 以及 Cs_2CO_3 (1.2当量) 溶于无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中, 接着在室温下搅拌12小时。过滤以及浓缩反应混合物。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 7/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离所获得的化合物, 从而得到7.30g的呈浅黄色固体的目标化合物: (S) - (E) - ((3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 亚甲基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (18.99mmol, 产率: 95%)。

[0727] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.50 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 1.28 (s, 9H)。

[0728] 步骤7: (S) -N- ((S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0729] 将3.85g (10.00mmol) 在步骤6中所制备出的 (S) - (E) - ((3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 亚甲基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺溶于无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中, 将其冰冻于-78℃。缓慢地添加 MeMgBr (3M二乙醚溶液, 3当量) 10分钟。2小时之后, 缓慢地加热反应混合物至-20℃, 接着搅拌1小时。添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL)。在室温下加热反应混合物, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1->己烷/乙酸乙酯, 1/2) 分离残余物, 从而得到3.00g的呈浅黄色固体的目标化合物: (S) -N- ((S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.40mmol, 产率: 74%)。

[0730] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.01 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H),

7.28-7.33 (m, 2H) , 5.60 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) , 5.24 (s, 2H) , 5.08-5.13 (m, 1H) , 1.53 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) , 1.32 (s, 9H) 。

[0731] 步骤8: (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备

[0732] 将2.81g (7.02mmol) 在步骤7中所制备出的 (S)-N-((S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺溶于无水MeOH (10mL) 中, 在室温下添加4M HCl (二噁烷溶液), 接着搅拌1小时。在减压环境下移除溶剂。向混合物中缓慢地添加饱和NaHCO₃水溶液, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: MeOH/CH₂Cl₂, 1/20 -> MeOH/CH₂Cl₂, 1/10) 分离所获得的化合物, 从而得到2.00g的呈浅白色固体的目标化合物: (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (6.75mmol, 产率: 96%)。

[0733] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.96-8.02 (m, 1H) , 7.25-7.50 (m, 8H) , 5.21 (s, 2H) , 4.60-4.70 (m, 1H) , 2.04 (br s, 2H) , 1.47 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) 。

[0734] 步骤9: 叔丁基(S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)氨基甲酸酯的制备

[0735] 将1.90g (6.41mmol) 在步骤8中所制备出的 (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-胺溶于无水CH₂Cl₂ (15mL) 中, 在室温下添加Boc₂O (1.3当量), 接着搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离所获得的化合物, 从而得到2.52g的呈白色固体的目标化合物: 叔丁基(S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙基氨基甲酸酯 (6.36mmol, 产率: 99%)。

[0736] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 88.00-8.04 (m, 1H) , 7.30-7.52 (m, 8H) , 6.44 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 5.38-5.45 (m, 1H) , 5.20-5.27 (m, 2H) , 1.47-1.56 (m, 12H) 。

[0737] 步骤10: 叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-羟基喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0738] 将1.98g (4.99mmol) 在步骤9中所制备出的叔丁基(S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)氨基甲酸酯溶于MeOH (20mL) 中, 添加200mg的10%Pd/C, 接着在室温、1大气压H₂下进行氢化作用1小时。用硅藻土垫过滤反应混合物并进行减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分离所获得的化合物, 从而得到1.53g的呈白色固体的目标化合物: 叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-羟基喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯 (4.99mmol, 产率: 100%)。

[0739] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.47 (br s, 1H) , 7.87-7.90 (m, 1H) , 7.18-7.23 (m, 1H) , 7.00-7.04 (m, 1H) , 6.84-6.89 (m, 1H) , 5.52 (br s, 1H) , 5.29-5.36 (m, 1H) , 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) , 1.53 (s, 9H) 。

[0740] 步骤11: (S)-2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯的制备

[0741] 将1.50g (4.90mmol) 在步骤10中所制备出的叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-羟基喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯以及无水Et₃N (3当量) 溶于无水CH₂Cl₂ (15mL) 中, 在0℃下缓慢地添加Tf₂O (1.2当量) 5分钟, 接着搅拌2小时。在减压环境下移除溶剂。向反应混合物中添加水, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分离所获得的化合物, 从而得到2.15g的呈无色油状物的目标化合物: (S)-2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯 (4.90mmol, 产率: 100%)。

[0742] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 1.54 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[0743] 步骤12:叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

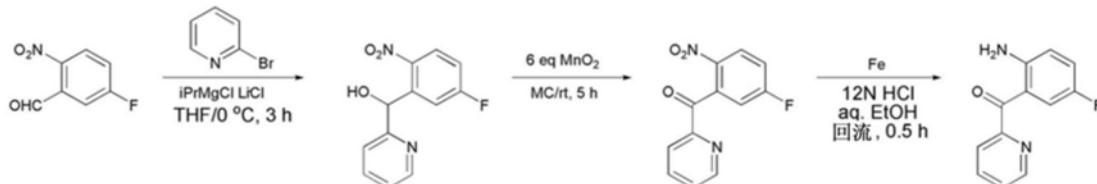
[0744] 将438mg (1.00mmol) 在步骤11中所制备出的(S)-2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯、2-(三丁基锡烷)吡啶(2.0当量)、 LiCl (3当量)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.1当量)和无水二噁烷(13mL)混合,其在100°C、氩气环境下加热24小时。将反应混合物冷却至室温并且用硅藻土垫进行过滤。向滤液中添加水,接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)以及减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,3/1)分离所获得的化合物,从而得到286mg的呈浅黄色固体的目标化合物:叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯(0.78mmol,产率:78%)。

[0745] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.35 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

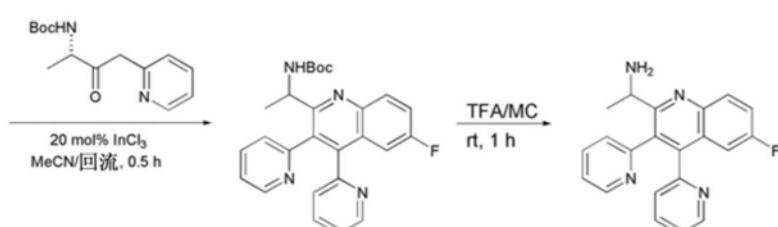
[0746] 步骤13:(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备

[0747] 通过如制备例18的步骤3中所述的相同方式,利用步骤12中所制备出的叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯来制备(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺。

[0748] 制备例22:1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备



[0749]



[0750] 步骤1:(5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基)甲醇的制备

[0751] 将1.90g (12.0mmol) 的2-溴吡啶溶于无水THF(20mL)中,将其冷却至0°C。缓慢地添加异丙基氯化镁氯化锂复合物溶液(1.3M THF溶液,1.2当量)5分钟,接着搅拌1小时。将1.69g (10.0mmol) 的3-氟-6-硝基苯甲醛溶于无水THF(10mL)中,将其缓慢地添加至上述混合物10分钟,接着搅拌1小时。将反应混合物加热至室温,接着搅拌2小时。添加饱和 NH_4Cl 溶液(20mL),接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)以及减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,5/1)分离所获得的化合物,从而得到1.61g的呈浅黄色固体的目标化合物:(5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基)甲醇(6.5mmol,产率:65%)。

[0752] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.60 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H)。

[0753] 步骤2: (5-氟-2-硝基苯基) (吡啶-2-基) 甲酮的制备

[0754] 将1.50g (6.04mmol) 在步骤1中所制备出的 (5-氟-2-硝基苯基) (吡啶-2-基) 甲醇溶于无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中, 添加 MnO_2 (6当量), 接着在室温下搅拌5小时。用硅藻土垫过滤反应混合物并进行减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分离所获得的化合物, 从而得到1.48g的呈浅褐色固体的目标化合物: (5-氟-2-硝基苯基) (吡啶-2-基) 甲酮 (6.01mmol, 产率: 100%)。

[0755] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.49-8.52 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H)。

[0756] 步骤3: (2-氨基-5-氟苯基) (吡啶-2-基) 甲酮的制备

[0757] 将1.40g (5.69mmol) 的 (5-氟-2-硝基苯基) (吡啶-2-基) 甲酮以及Fe (5当量) 溶于 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1, 30mL) 中, 添加2至3滴的浓盐酸。在85℃下加热反应混合物30分钟以及冷却至室温。用硅藻土垫过滤反应混合物, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4) 以及减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分离所获得的化合物, 从而得到1.23g的呈浅黄色固体的目标化合物: (2-氨基-5-氟苯基) (吡啶-2-基) 甲酮 (5.69mmol, 产率: 100%)。

[0758] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.13 (br s, 2H)。

[0759] 步骤4: 叔丁基(1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0760] 将1.08g (5.0mmol) 在步骤3中所制备出的 (2-氨基-5-氟苯基) (吡啶-2-基) 甲酮、叔丁基(S)-3-氧代-4-(吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (1.0当量) 以及 InCl_3 (0.2当量) 添加至无水 CH_3CN (10mL) 中, 其在80℃下加热15分钟并且冷却至室温。用硅藻土垫过滤反应混合物, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4) 以及减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离所获得的化合物, 从而得到2.22g的呈白色固体的目标化合物: 叔丁基(1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯 (4.99mmol, 产率: 100%)。

[0761] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.60-8.67 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.05 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

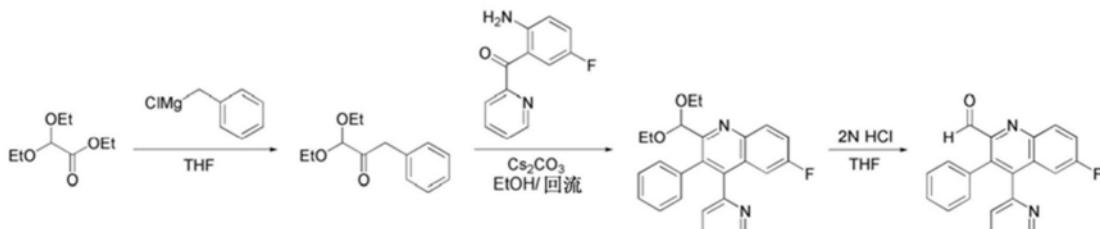
[0762] 步骤5: 1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (1-的制备

[0763] 将133mg (0.3mmol) 在步骤4中所制备出的叔丁基(1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 添加TFA (1.0mL), 接着在室温下搅拌1小时。向反应混合物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL), 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4) 以及减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 -> $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10) 分离所获得的化合物, 从而得到117mg的呈白色固体的目标化合物: 1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (0.3mmol, 产率: 100%)。

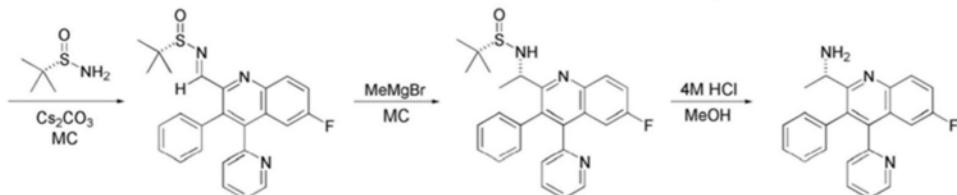
[0764] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.66 (dd, $J=12.0, 4.1\text{Hz}$, 2H), 8.11 (dd, $J=9.0, 5.5\text{Hz}$,

1H) , 7.61-7.46 (m, 3H) , 7.24-7.16 (m, 3H) , 7.04-6.95 (m, 2H) , 4.78 (br s, 1H) , 2.54 (br s, 2H) , 1.51 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[0765] 制备例23: (S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备



[0766]



[0767] 步骤1:1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮的制备

[0768] 将5.29g (30.0mmol) 的乙基二乙氧基乙酸酯溶于无水THF (50mL) 中, 将其冰冻于-78°C。缓慢地添加PhMgCl (2M THF溶液, 1.5当量) 5分钟, 接着搅拌12小时。当用冰水冷却反应混合物时, 缓慢地添加饱和NH₄Cl水溶液 (50mL)。利用乙酸乙酯萃取反应混合物。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄) 以及减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液:己烷/乙酸乙酯, 20/1->己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分离所获得的化合物是, 以得到6.21g的呈无色油状物的目标化合物:1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮 (27.9mmol, 产率: 93%)。

[0769] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.35 (m, 5H) , 4.63 (s, 1H) , 3.89 (s, 2H) , 3.63-3.71 (m, 2H) , 3.47-3.61 (m, 2H) , 1.19-1.27 (m, 6H)。

[0770] 步骤2:2-(二乙氧基甲基)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉的制备

[0771] 将3.33g (15.0mmol) 在步骤1中所制备出的1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮、1.62g (7.49mmol) 的(2-氨基-5-氟苯基)(吡啶-2-基)甲酮以及Cs₂CO₃ (30.0mmol) 添加至EtOH (40mL) 中, 接着回流12小时。将反应混合物冷却至室温。向反应混合物中添加水, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄) 以及减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液:己烷/乙酸乙酯, 10/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离所获得的化合物, 从而得到3.02g的呈白色固体的目标化合物:2-(二乙氧基甲基)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉 (7.50mmol, 产率: 100%)。

[0772] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.67 (m, 1H) , 8.32-8.38 (m, 1H) , 7.44-7.54 (m, 2H) , 7.14-7.26 (m, 6H) , 7.03-7.08 (m, 1H) , 6.93-6.97 (m, 1H) , 5.37 (s, 1H) , 3.55-3.80 (m, 2H) , 3.39-3.46 (m, 2H) , 1.17 (t, J=7.0Hz, 6H)。

[0773] 步骤3:6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-甲醛的制备

[0774] 将2.01g (4.99mmol) 在步骤2中所制备出的2-(二乙氧基甲基)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉溶于THF (20mL) 中, 添加2N HCl水溶液 (20mL) , 接着在室温下搅拌3小时。缓慢地添加饱和NaHCO₃水溶液, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥(Na₂SO₄) 以及减压浓缩。通过柱层析法(SiO₂, 洗脱液:己烷/乙酸乙

酯,10/1->己烷/乙酸乙酯,3/1)分离所获得的化合物,从而得到1.64g的呈浅黄色固体的目标化合物:6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-甲醛(4.99mmol,产率:100%)。

[0775] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 8.69-8.72 (m, 1H), 8.38-8.44 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 7H), 6.96-7.00 (m, 1H)。

[0776] 步骤4: (S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0777] 328mg (1.0mmol) 在步骤3中所制备出的6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-甲醛通过如制备例21的步骤6中所述的相同方式进行反应。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离所获得的化合物,从而得到418mg的呈浅黄色固体的目标化合物:(S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.97mmol,产率:97%)。

[0778] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.72 (m, 2H), 8.38-8.40 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 6.95-7.28 (m, 8H), 1.18 (s, 9H)。

[0779] 步骤5:(S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0780] 388mg (0.90mmol) 在步骤4中所制备出的(S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺是通过如制备例21的步骤7中所述的相同方式进行反应。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液: CH_2Cl_2 /乙酸乙酯,4/1-> CH_2Cl_2 /乙酸乙酯,1/1)分离所获得的化合物,从而得到306mg的呈浅白色固体的目标化合物:(S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.68mmol,产率:76%)。

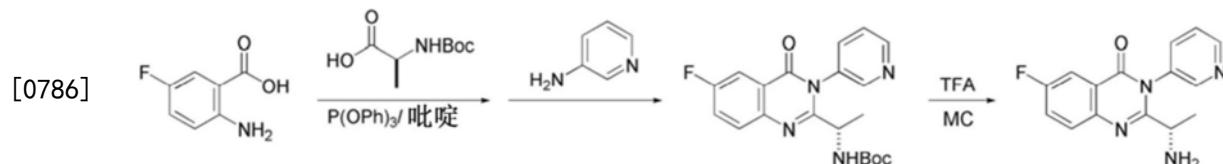
[0781] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 5.61-5.92 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0782] 步骤6:(S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺的制备

[0783] 224mg (0.5mmol) 在步骤5中所制备出的(S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺通过如制备例21的步骤8中所述的相同方式进行反应。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$,1/20-> $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$,1/10)分离所获得的化合物,从而得到163mg的呈浅黄色油状物的目标化合物:(S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺(0.47mmol,产率:95%)。

[0784] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 6.91-7.32 (m, 8H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 1.23-1.30 (m, 3H)。

[0785] 制备例24:(S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0787] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(6-氟-4-氧化代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0788] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2-氨基-5-氟苯甲酸以及3-胺吡啶来制备出叔丁基(S)- (1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯。

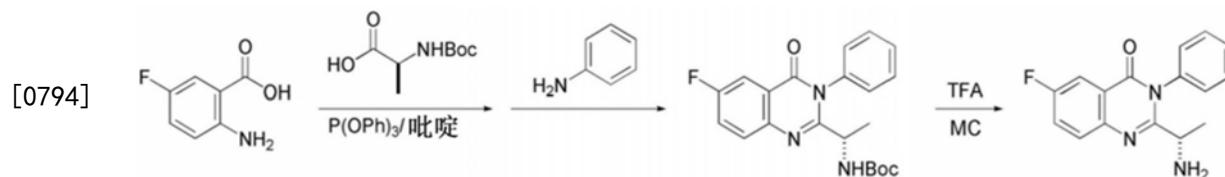
[0789] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.72 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 5.46 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 1.41 (m, 9H), 1.28 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0790] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0791] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的化合物来制备出(S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮。

[0792] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.32 (dd, $J=21, 6.3\text{Hz}$, 3H)。

[0793] 制备例25: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0795] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢异喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0796] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2-氨基-5-氟苯甲酸和苯胺来制备出目标化合物。

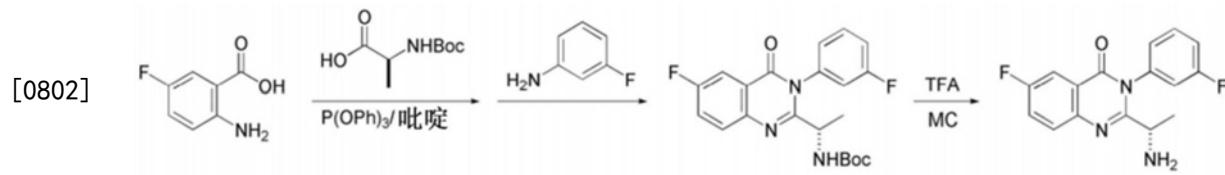
[0797] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.60-7.39 (m, 3H), 7.28 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[0798] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0799] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[0800] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.29 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 1.36 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0801] 制备例26: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0803] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0804] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2-氨基-5-氟苯甲酸和3-氟苯胺来制备出目标化合物。

[0805] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.4, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.28-7.03 (m, 3H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)

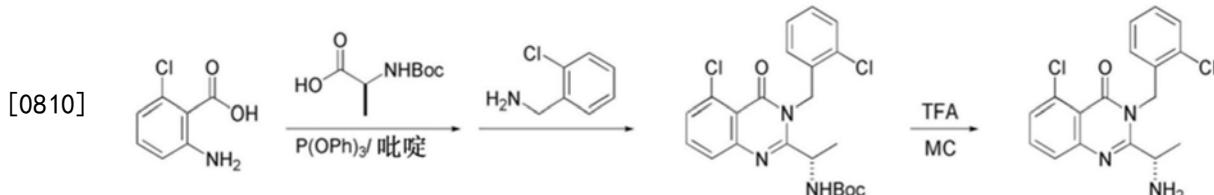
.1.30 ($t, J=4.4\text{Hz}$, 3H)。

[0806] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0807] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[0808] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0809] 制备例27: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2-氯苯甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0811] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢异喹啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0812] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2-氨基-6-氯苯甲酸和2-氯苯甲胺来制备出目标化合物。

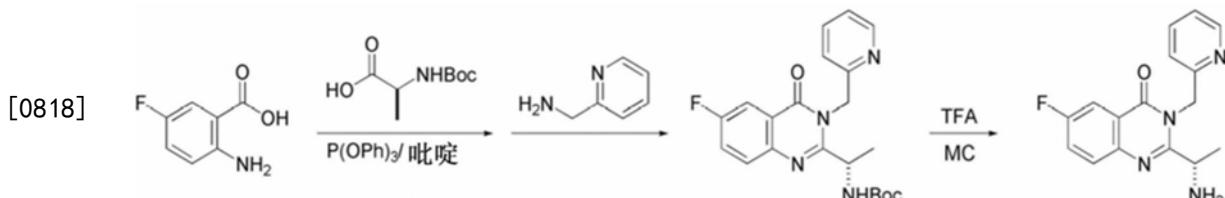
[0813] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.67 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.14-7.27 (m, 2H), 6.82 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.39-5.44 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0814] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2-氯苯甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0815] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[0816] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.65 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 5.75 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0817] 制备例28: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(吡啶-2-基甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0819] 步骤1:叔丁基(S)-(1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸酯的制备

[0820] 根据如制备例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2-氨基-6-氟苯甲酸和吡啶-2-基甲胺来制备出目标化合物。

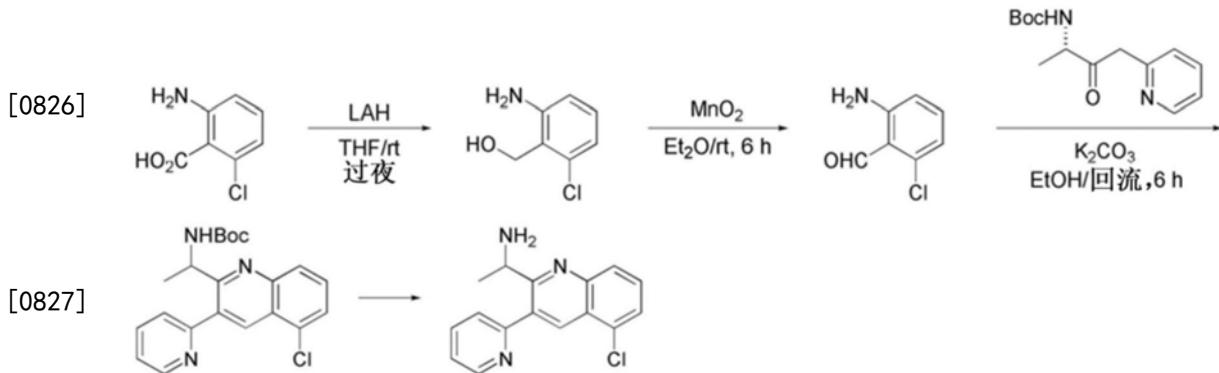
[0821] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=8.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.46 (td, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.22-5.13 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0822] 步骤2: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-氟-3-(吡啶-2-基甲基) 噻唑啉-4(3H)-酮的制备

[0823] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[0824] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=7.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 5.73 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 4.72 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0825] 制备例29:1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 噻唑-2-基) 乙烷-1-胺的制备



[0828] 步骤1: (2-氨基-6-氯苯基) 甲醇的制备

[0829] 将3.43g (20.0mmol) 的2-氨基-6-氯苯甲酸溶于无水THF (30mL) 中, 在室温下缓慢地添加LiAlH₄ (1.5当量) 10分钟, 接着搅拌12小时。添加二乙醚 (40mL) 和水 (5mL)。干燥 (MgSO_4) 以及减压浓缩反应混合物。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: CH_2Cl_2 /乙酸乙酯, 5/1 \rightarrow CH_2Cl_2 /乙酸乙酯, 2/1) 分离残余物, 从而得到2.36g的呈浅黄色固体的目标化合物: (2-氨基-6-氯苯基) 甲醇 (15.0mmol, 产率: 75%)。

[0830] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.01 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 1.66 (br s, 1H)。

[0831] 步骤2:2-氨基-6-氯苯甲醛的制备

[0832] 将2.30g (14.6mmol) 在步骤1中所制备出的 (2-氨基-6-氯苯基) 甲醇、 MnO_2 (10当量) 和二乙醚 (50mL) 混合在一起, 其在室温下搅拌6小时。用硅藻土垫过滤反应混合物, 以及进行减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/ CH_2Cl_2 , 5/1 \rightarrow CH_2Cl_2) 分离残余物, 从而得到2.27g的呈黄色固体的目标化合物: 2-氨基-6-氯苯甲醛 (14.6mmol, 产率: 10%)。

[0833] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 7.17 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (br s, 2H)。

[0834] 步骤3:叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 噻唑-2-基) 氨基甲酸乙酯的制备

[0835] 将793mg (3.0mmol) 在步骤2中所制备出的2-氨基-6-氯苯甲醛 (1.2当量)、叔丁基(S)-3-氧代-4-(吡啶-2-基) 丁烷-2-基氨基甲酸酯、 K_2CO_3 (3当量) 和乙醇 (15mL) 混合在一起, 将其回流6小时。将反应混合物冷却至室温。添加水, 接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗涤经萃取的有机层, 接着进行分离、干燥 (Na_2SO_4) 以及减压浓缩。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 8/1 \rightarrow 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离所获得的化合物, 从而得到1.16g的呈白色固体的目标化合物: 叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 噻唑-2-基) 氨基甲酸乙酯 (3.0mmol, 产率: 100%)。

[0836] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.77 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.33 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

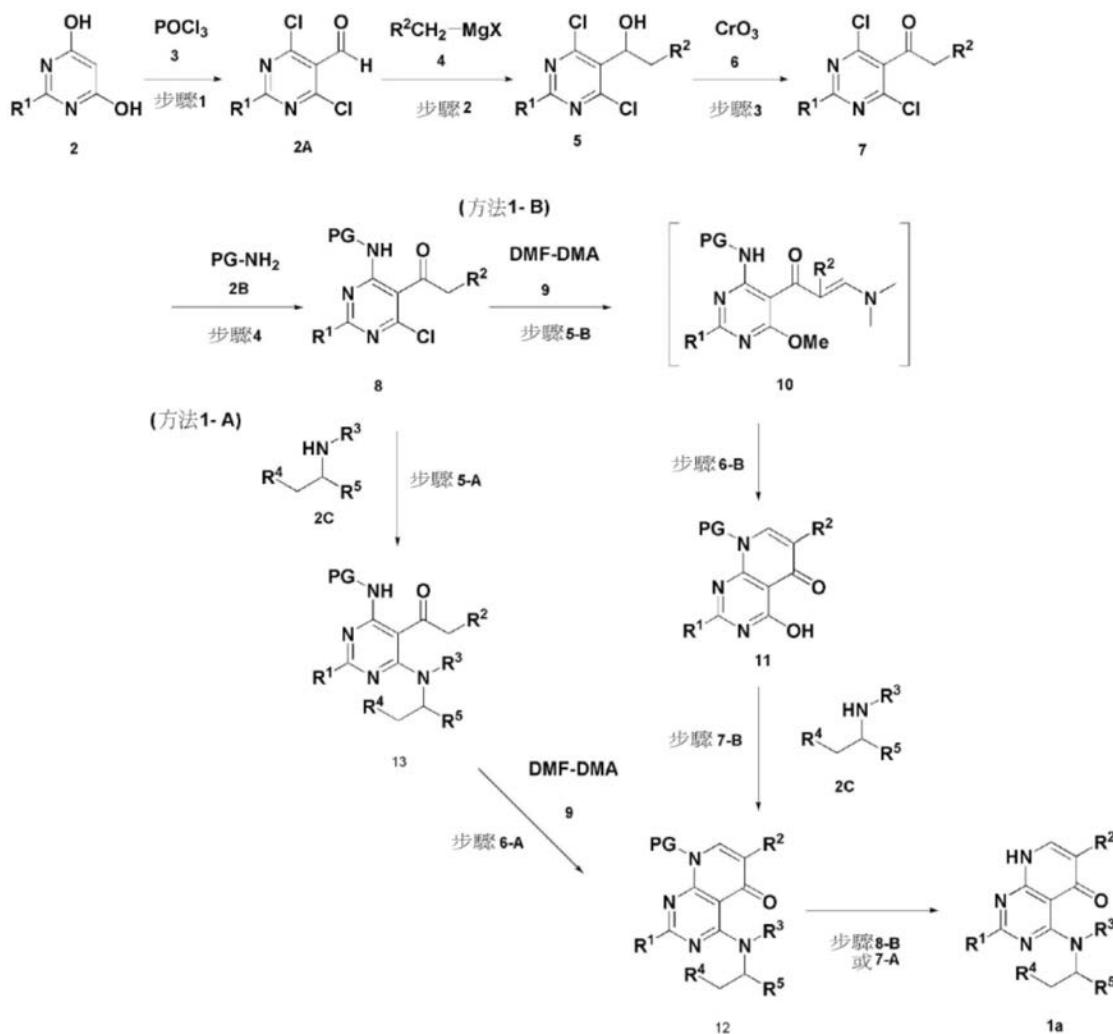
[0837] 步骤4:1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 嘧啶-2-基)乙烷-1-胺的制备

[0838] 根据如制备例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用1.0g (2.60mmol) 在步骤3中所制备出的叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 嘍啶-2-基)氨基甲酸乙酯来制备出739mg的1-(5-氯-3-(吡啶-2-基) 嘍啶-2-基)乙烷-1-胺(2.60mmol,产率:100%)。

[0839] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.88 (td, $J=7.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 1.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

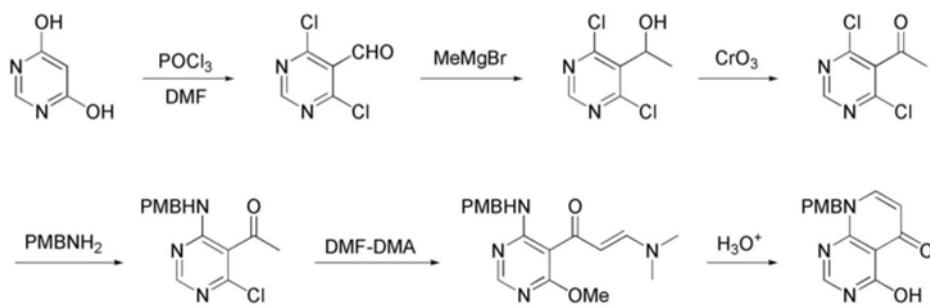
[0840] 下面实施例1至33是通过如反应式1A所示的方法而进行。

[0841] [反应式1A]

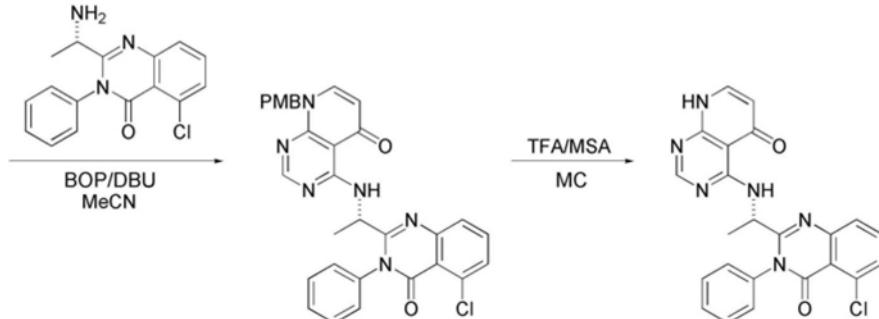


[0842]

[0843] 实施例1: (S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢嘧啶-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0844]



[0845] 步骤1:4,6-二氯嘧啶-5-甲醛的制备

[0846] 将30mL的磷酰氯(POCl_3)冷却至0℃,缓慢地添加9.6mL的无水二甲基甲酰胺(DFM)。1小时之后,添加7.85g(70.0mmol)的4,6-二羟嘧啶。在室温下加热反应混合物,接着在室温下搅拌30分钟。回流反应混合物3小时。将混合物冷却至室温。将反应混合物缓慢地添加至冰水,接着用乙酸乙酯进行萃取。采用 Na_2SO_4 干燥经萃取的有机层,接着进行过滤并减压浓缩。用己烷/二乙醚(5/1,v/v)洗涤所获得的固体,从而得到10.5g呈白色固体的4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(5.95mmol,产率:85%)。

[0847] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.47(s, 1H), 8.90(s, 1H)。

[0848] 步骤2:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙烷-1-醇的制备

[0849] 将1.2g(6.8mmol)的4,6-二氯嘧啶-5-甲醛溶于THF(25mL)中,在0℃下缓慢地添加8.14mL(8.14mmol,1.2当量)的溴化甲镁(18%配于THF中)。缓慢地添加饱和氯化铵水溶液(10mL),接着用乙酸乙酯进行萃取。采用 Na_2SO_4 干燥经萃取的有机层,接着进行过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1)分离残余物,从而得到1.1g的呈白色固体的目标化合物:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙烷-1-醇(5.7mmol,产率:80%)。

[0850] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.69(s, 1H), 5.57-5.47(m, 1H), 2.64(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 1.68(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0851] 步骤3:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙烷-1-酮的制备

[0852] 将980mg(5.08mmol)在步骤2中所制备出的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙烷-1-醇溶于30mL的丙酮,缓慢地添加1.0g(10.2mmol,2.0当量)的三氧化铬,接着在室温下搅拌2小时。添加2mL的异丙醇,接着搅拌10分钟。将20mL的饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,接着用乙酸乙酯进行萃取。采用 Na_2SO_4 干燥经萃取的有机层,接着进行过滤并减压浓缩。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,6/1)分离残余物,从而得到823mg的呈白色固体的目标化合物:1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙烷-1-酮(4.3mmol,产率:85%)。

[0853] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.84(s, 1H), 2.63(s, 3H)。

[0854] 步骤4:1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮的制备

[0855] 将3.82g (20.0mmol) 的1- (4,6-二氯嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮溶于30mL的二氯甲烷中, 将其冷却至0℃, 逐步添加3.88g (30.0mmol) 的二异丙基乙胺和3.29g (24.0mmol) 的对-甲氧苄胺 (PMBNH₂) 。1小时之后, 加热反应混合物至室温, 接着在室温下搅拌6小时。将水以及乙酸乙酯添加至反应混合物, 接着进行萃取。采用Na₂SO₄干燥经萃取的有机层, 接着进行过滤并减压浓缩。通过柱层析法 (SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离残余物, 从而得到5.54g的呈白色固体的目标化合物: 1- (4-氯-6- ((4-甲氧苯甲基) 氨基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮 (19.0mmol, 产率: 95%)。

[0856] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.07 (br s, 1H, NH), 8.38 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.67 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

[0857] 步骤5和6: 4-羟基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-5 (8H)-酮的制备

[0858] 将5.83g (20.0mmol) 在步骤4中所制备出的1- (4-氯-6- ((4-甲氧苯甲基) 氨基) 嘙啶-5-基) 乙烷-1-酮以及3.57g (30.0mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 溶于30mL的无水甲苯中, 将其在100℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温。在减压环境下移除溶剂以及DMF-DMA。向所获得的中间体化合物中添加100mL的醋酸和20mL的水, 接着回流4天。将反应混合物冷却至室温。在减压环境下移除溶剂。用水/异丙醇 (IPA) (1/1) 洗涤所获得的黄色产物, 从而得到4.53g呈白色固体的目标化合物: 4-羟基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮 (16.0mmol, 产率: 80%)。

[0859] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 88.78 (br s, 1H, NH), 7.76 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.2Hz, 2H), 6.93 (d, J=5.2Hz, 2H), 6.47 (d, J=4.7Hz, 1H), 5.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[0860] 步骤7: (S)-4- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮的制备

[0861] 将50mg (0.176mmol) 在步骤5与步骤6中所制备出的4-羟基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮溶于2mL的无水乙腈中, 添加101mg (0.229mmol) 的(苯并三唑-1-基氧基) 三 (二甲基氨基) 六氟磷酸鎓 (BOP) 以及39μL (0.264mmol) 的1,8-二氮杂双环 [5.4.0]-7-十一烯 (DBU), 接着搅拌30分钟。添加58mg (0.194mmol) 的(S)-2- (1-氨基乙基) -5-氯-3-苯基喹唑啉-4 (3H)-酮, 接着在60℃下搅拌12小时。在减压环境下过滤反应混合物。添加乙酸乙酯和水, 接着进行萃取。干燥 (Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO₂, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 6/1 → 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分离残余物, 从而得到72mg的呈黄色固体的目标化合物: (S)-4- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮 (0.127mmol, 产率: 50%)。

[0862] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.02 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.771 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.01 (q, J=6.9Hz, 6.9Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 3H)。

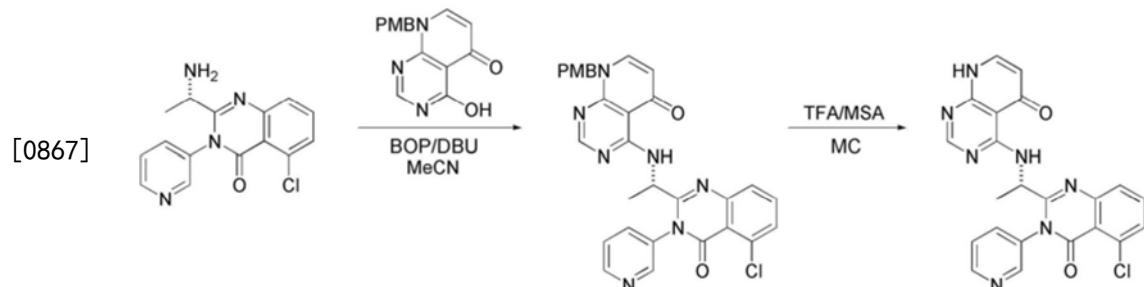
[0863] 步骤8: (S)-4- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮的制备

[0864] 将72mg (0.127mmol) 在步骤7中所制备出的 (S)-4- ((1- (5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并 [2,3-d] 嘙啶-5 (8H)-酮溶于

1mL的二氯甲烷中,添加1mL的三氟乙酸(TFA)和0.5mL的甲磺酸,接着在70℃下搅拌10小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液,接着进行中和。添加二氯甲烷和水,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,30/1)分离残余物,从而得到51mg的呈浅黄色固体的目标化合物:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.115mmol,产率:90%)。

[0865] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.12 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 1.53 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0866] 实施例2:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0868] 步骤1:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0869] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用58mg (0.194mmol) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮来制备30mg的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为黄色固体(0.053mmol,产率:30%)。

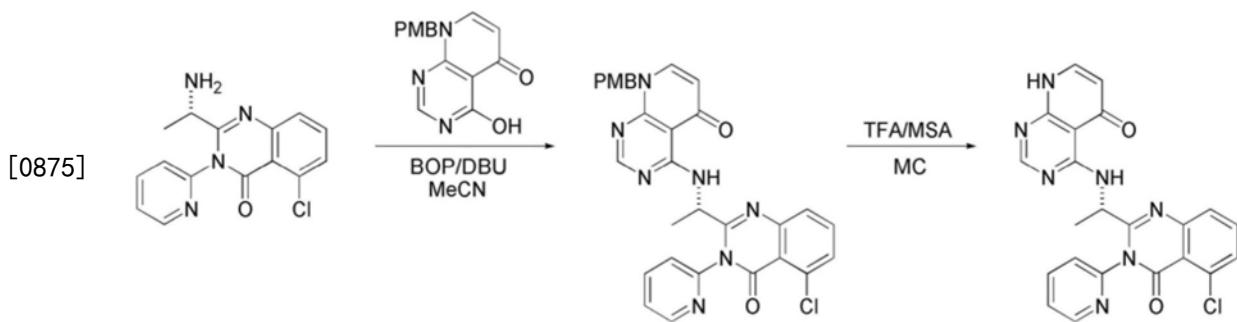
[0870] MS [m/z; ($M+1$)⁺]: 567。

[0871] 步骤2:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0872] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用30mg (0.053mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备14mg的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.031mmol,产率:59%)。

[0873] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.78 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.77 (m, 6H), 6.33 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.50 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 3H)。

[0874] 实施例3:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0876] 步骤1: (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0877] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用58mg (0.194mmol) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮来制备50mg的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.112mmol,产率:64%)。

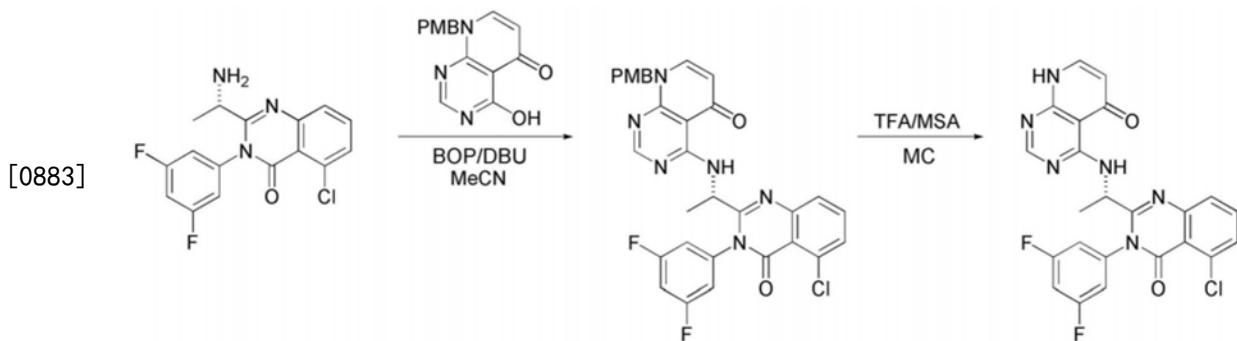
[0878] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.97 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.20-5.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0879] 步骤2: (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0880] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用50mg (0.112mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备14mg的(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.031mmol,产率:28%)。

[0881] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.20 (brs, 1H), 10.92 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 6.33 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 1.60 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0882] 实施例4: (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0884] 步骤1: (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0885] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用65mg (0.194mmol) 的 (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮来制备50mg的 (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.083mmol,产率:47%)。

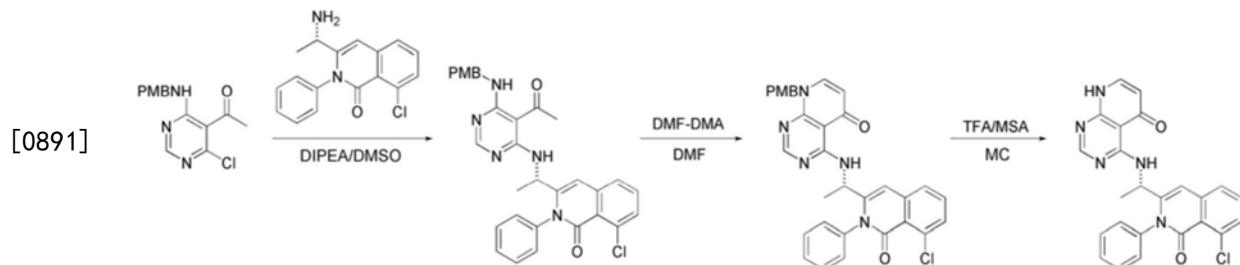
[0886] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.02-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0887] 步骤2: (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0888] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用50mg (0.083mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备35mg的 (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.073mmol,产率:87%)。

[0889] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.84 (br s, 1H), 10.81 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.09 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 1.56 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0890] 实施例5: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0892] 步骤1: (S)-3-(1-((5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0893] 将292mg (1.0mmol, 1当量) 在实施例1的步骤4中所制备出的1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮和(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮(1.1当量) 溶于10mL的无水二甲基亚砜(DMSO) 中,添加二异丙基乙胺(DIPEA) (3当量),接着在80℃下搅拌10小时。将乙酸乙酯以及水添加至反应混合物中,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,3/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到482mg的呈白色固体的目标化合物: (S)-3-(1-((5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮(0.87mmol,产率:87%)。

[0894] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.20-7.55 (m, 10H), 6.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (br t, 1H), 4.84-4.95 (m, 1H), 4.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0895] 步骤2: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0896] 将200mg (0.361mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-3-((5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮溶于3mL的无水二甲基甲酰胺(DMF) 中, 添加0.24mL (1.805mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛, 接着在130℃下搅拌15小时。将乙酸乙酯以及水添加至反应混合物中, 接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯, 10/1 \rightarrow 二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1) 分离残余物, 从而得到90mg的呈白色固体的目标化合物: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.160mmol, 产率: 44%)。

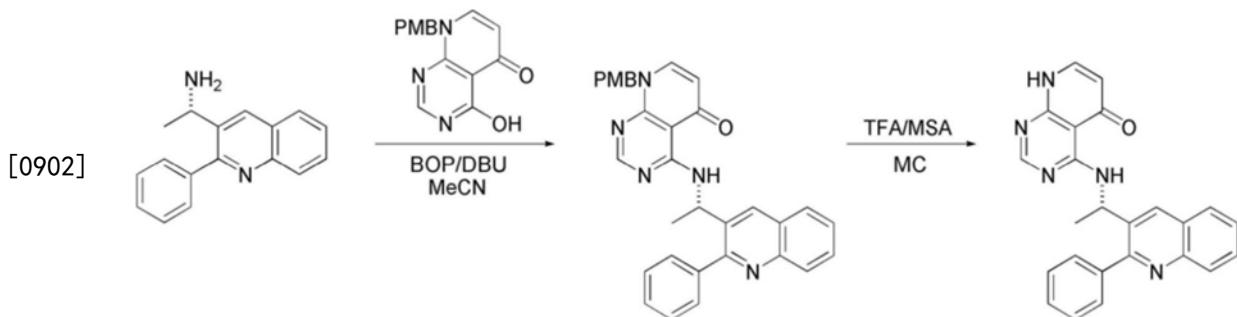
[0897] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.71 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0898] 步骤3: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0899] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式, 通过利用90mg (0.160mmol) 在步骤2中所制备出的 (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备67mg的 (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮, 其为白色固体 (0.151mmol, 产率: 95%)。

[0900] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 10.48 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.71 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H)。

[0901] 实施例6: (S)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0903] 步骤1: (S)-8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0904] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式, 通过利用29mg (0.117mmol) 的 (S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷-1-胺来制备30mg的 (S)-8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮, 其为浅黄色固体 (0.058mmol, 产率: 55%)。

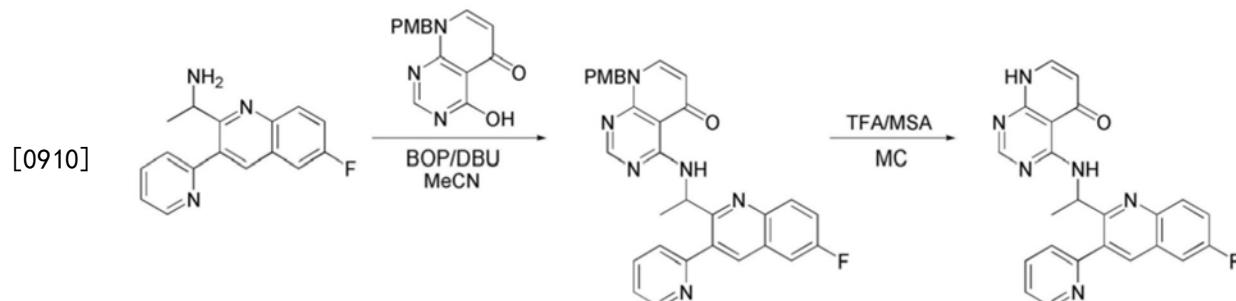
[0905] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.42-8.56 (m, 1H), 8.28 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.71 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H)。

12.7Hz, 2H), 7.38-8.17 (m, 9H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.75 (m, 1H), 5.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。
[0906] 步骤2: (S)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0907] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用30mg (0.058mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备20mg的(S)-4-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.051mmol,产率:87%)。

[0908] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 10.55 (brs, 1H), 8.24 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.84 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 5H), 6.34 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.71 (q, $J=5.3\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 1.50 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0909] 实施例7:4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0911] 步骤1:4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0912] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用52mg (0.194mmol) 的1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺来制备30mg的4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.031mmol,产率:59%)。

[0913] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.61 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.36 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.62 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.03-6.14 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.57 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

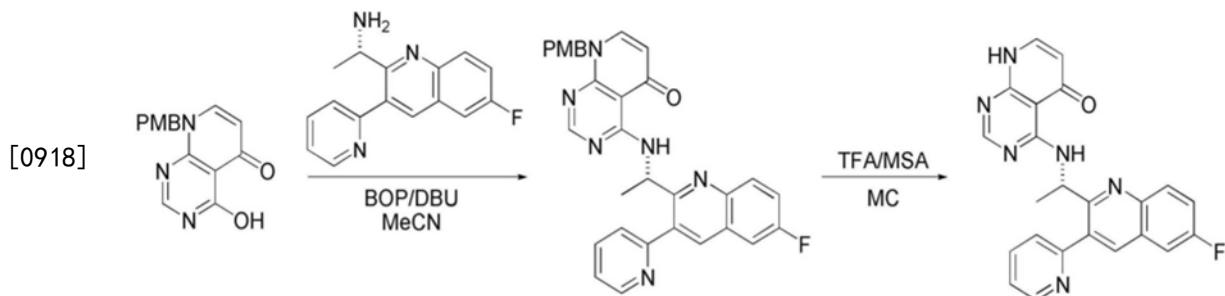
[0914] 步骤2:4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0915] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用30mg (0.056mmol) 在步骤1中所制备出的4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备22mg的4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.053mmol,产率:95%)。

[0916] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H),

6.02-6.08 (m, 1H) , 1.54 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

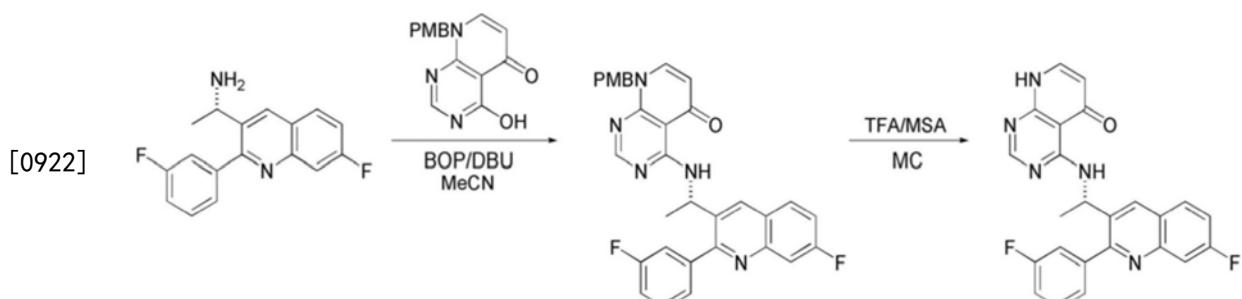
[0917] 实施例7-1: (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0919] 根据如实施例1的步骤7与步骤8中所述的相同方式,通过利用在制备例21中所制备出的叔丁基(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺来制备出目标化合物((S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮)。

[0920] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 8.79 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H) , 8.30-8.35 (m, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 7.86 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) , 7.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.53 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.39 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) , 6.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 6.02-6.08 (m, 1H) , 1.54 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0921] 实施例8: (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0923] 步骤1: (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0924] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用55mg (0.194mmol) 的(S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺来制备40mg的(S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为黄色固体 (0.073mmol, 产率:40%)。

[0925] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H) , 8.32 (s, 1H) , 8.27 (s, 1H) , 7.71-7.84 (m, 2H) , 7.40-7.55 (m, 4H) , 7.27-7.36 (m, 1H) , 7.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) , 7.08-7.17 (m, 1H) , 6.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H) , 6.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 5.61-5.73 (m, 1H) , 5.34 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) , 3.78 (s, 3H) , 1.49 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

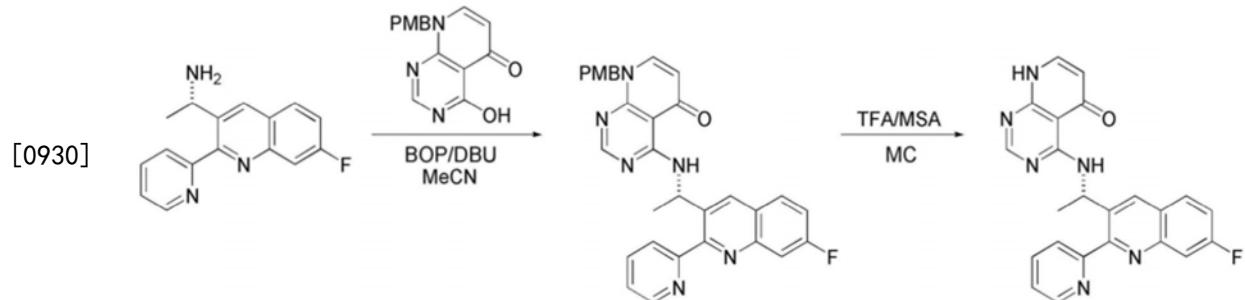
[0926] 步骤2: (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0927] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用40mg (0.073mmol) 在步骤1中

所制备出的(S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备25mg的(S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.058mmol,产率:80%)。

[0928] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.25 (brs, 1H), 10.84 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 7.71~7.84 (m, 2H), 7.42~7.56 (m, 4H), 7.28~7.36 (m, 1H), 7.11~7.19 (m, 1H), 6.35 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.61~5.72 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0929] 实施例9: (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0931] 步骤1: (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0932] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用212mg (0.793mmol) 的(S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺来制备245mg的(S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.460mmol,产率:58%)。

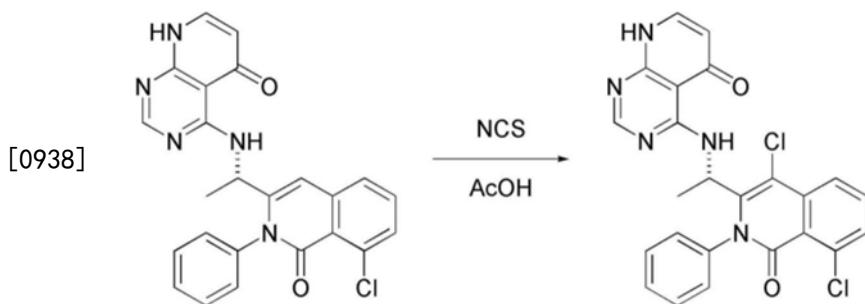
[0933] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.99 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.72~7.88 (m, 3H), 7.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.27~7.37 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.07 (q, $J=7.2\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$, 1H), 5.31 (q, $J=14.8\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0934] 步骤2: (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0935] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用245mg (0.460mmol) 的(S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备187mg的(S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.453mmol,产率:99%)。

[0936] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.26 (br s, 1H), 10.93 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.82 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.86~7.93 (m, 1H), 7.83~7.87 (m, 1H), 7.77~7.81 (m, 1H), 7.44 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.33~7.42 (m, 2H), 6.31 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (q, $J=7.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.68 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

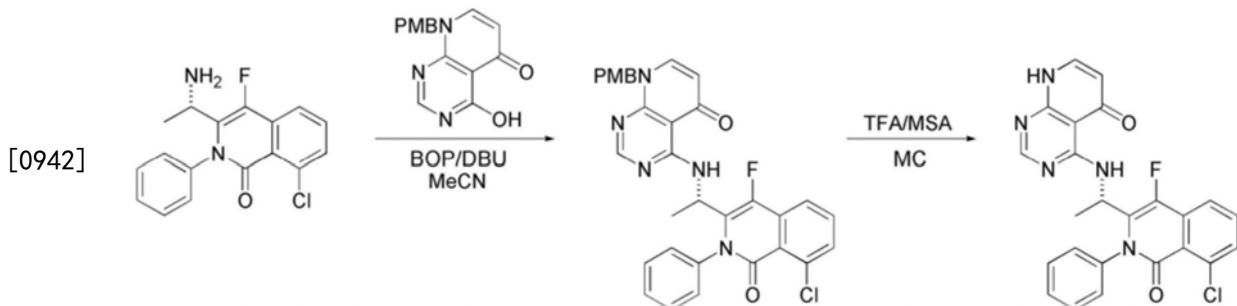
[0937] 实施例10: (S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0939] 将50mg (0.113mmol) 在实施例5中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于2mL的醋酸中,添加17mg (0.124mmol) 的N-氯琥珀酰亚胺(NCS),接着在50℃下搅拌15小时。在减压环境下过滤反应混合物。添加饱和碳酸氢钠水溶液,接着进行中和。添加二氯甲烷和水,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,30/1->二氯甲烷/甲醇,10/1)分离残余物,从而得到25mg的呈浅黄色固体的目标化合物:(S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.052mmol,产率:46%)。

[0940] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.99 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.20 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.3 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.04 (t, $J=67.2\text{Hz}$, 1H), 1.67 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0941] 实施例11:(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0943] 步骤1:(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0944] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用25mg (0.079mmol) 的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-4-氟-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备5mg的(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.009mmol,产率:11%)。

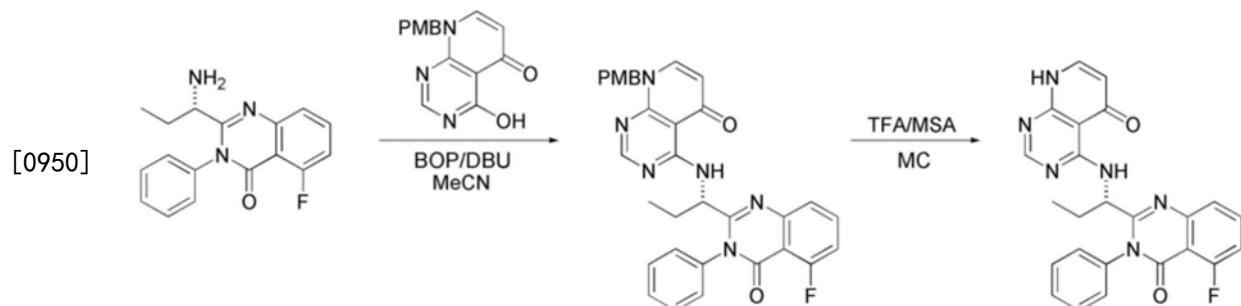
[0945] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.7-7.68 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.62 (m, 7H), 7.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.33 (q, $J=12.6\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 4.95 (q, $J=5.2\text{Hz}$, 6.5Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0946] 步骤2:(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0947] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用5mg (0.009mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备2mg的 (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.004mmol,产率:50%)。

[0948] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.82 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.66 (m, 7H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.31 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.96 (q, $J=4.9\text{Hz}$, 6.2Hz, 1H), 1.61 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0949] 实施例12: (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0951] 步骤1: (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0952] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用58mg (0.194mmol) 的 (S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮来制备60mg的 (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.107mmol,产率:60%)。

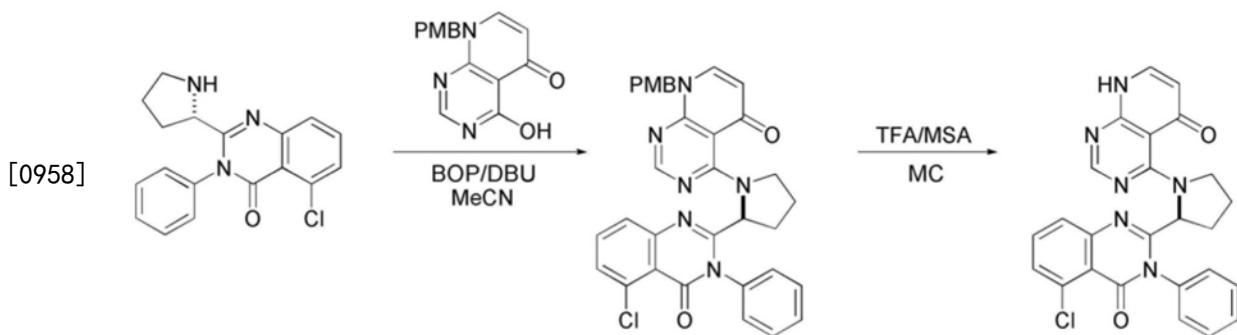
[0953] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.43-7.73 (m, 8H), 7.32 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.23-6.37 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.75-1.99 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0954] 步骤2: (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0955] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用60mg (0.107mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备33mg的 (S)-4-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅褐色固体(0.075mmol,产率:88%)。

[0956] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.88 (brs, 1H), 10.90 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41-7.70 (m, 7H), 7.33 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0957] 实施例13: (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0959] 步骤1: (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0960] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用63mg (0.194mmol) 的(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基) 喹唑啉-4(3H)-酮来制备60mg的(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.102mmol,产率:58%)。

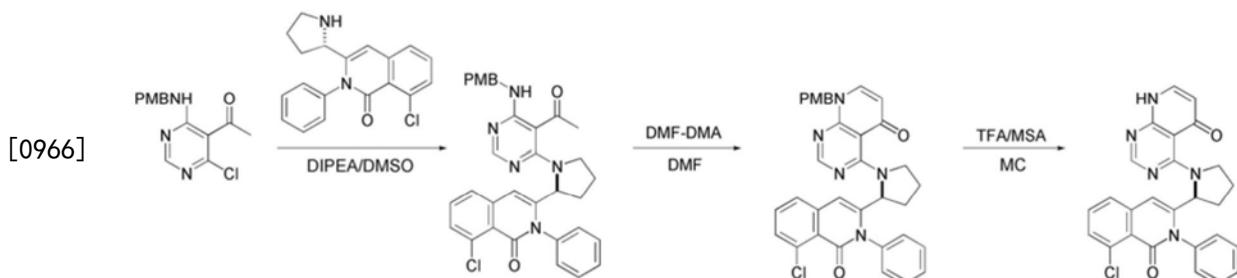
[0961] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 8H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.19 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.23 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.39 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 1H)。

[0962] 步骤2: (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0963] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用60mg (0.102mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备36mg的(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.076mmol,产率:75%)。

[0964] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.28 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 3H), 6.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.87 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 1H)。

[0965] 实施例14: (S)-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0967] 步骤1: (S)-3-(1-(5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基) 嘧啶-4-基) 吡咯烷-2-基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0968] 根据如实施例5的步骤1中所述的相同方式,通过利用100mg (0.343mmol) 在实施例

1的步骤4中所制备出的1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮和122mg(0.377mmol)的(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮来制备180mg的(S)-3-(1-(5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮,其为浅黄色固体(0.310mmol,产率:91%)。

[0969] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.63 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.25 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.57 (m, 1H)。

[0970] 步骤2: (S)-4-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0971] 根据如实施例5的步骤2中所述的相同方式,通过利用180mg(0.310mmol)在步骤1中所制备出的(S)-3-(1-(5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备70mg的(S)-4-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.119mmol,产率:38%)。

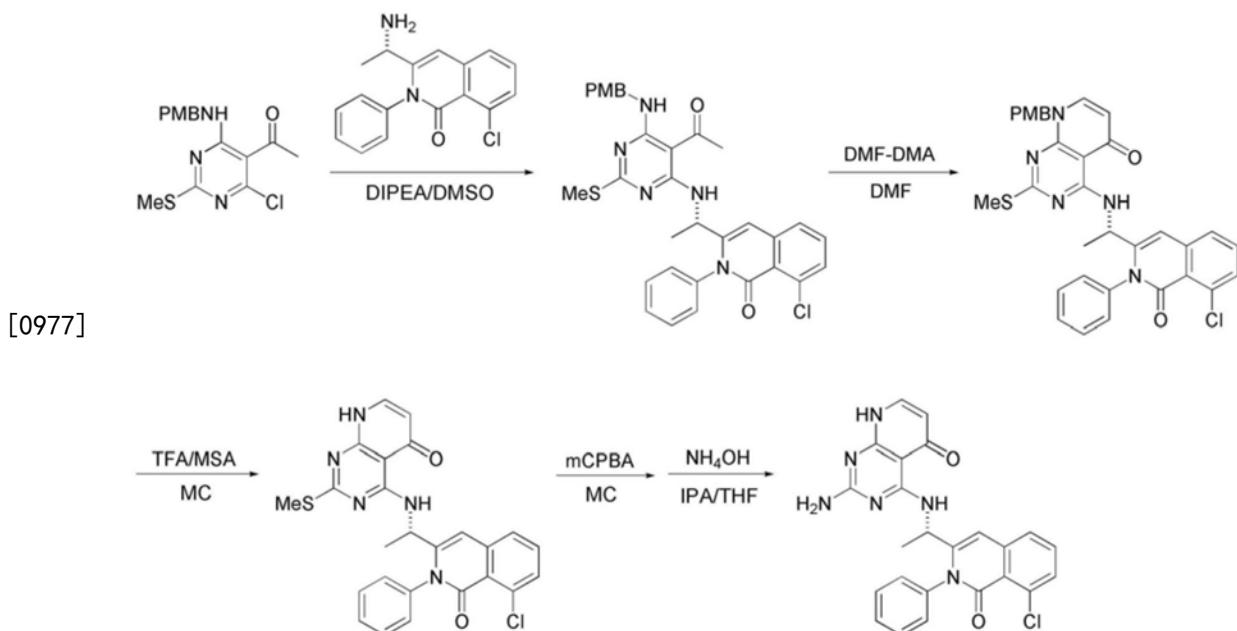
[0972] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.65 (m, 6H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.23 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.71 (brs, 1H), 6.25 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.42 (m, 2H), 4.97 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 4H)。

[0973] 步骤3: (S)-4-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0974] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用70mg(0.119mmol)在步骤2中所制备出的(S)-4-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备48mg的(S)-4-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.102mmol,产率:86%)。

[0975] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.17 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43-7.73 (m, 5H), 7.29-7.42 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 1.82-2.15 (m, 3H), 1.74 (brs, 1H)。

[0976] 实施例15: (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0978] 步骤1: (S)-3-((1-((5-乙酰基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0979] 根据如实施例5的步骤1中所述的相同方式,通过利用920mg (2.723mmol) 的1- (4-氯-6- ((4-甲氧苯甲基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮和895mg (2.996mmol) 的(S)-3- (1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备1.5g的(S)-3-((1-((5-乙酰基-6- ((4-甲氧苯甲基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮,其为浅黄色固体(2.199mmol,产率:92%)。

[0980] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 6H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.87 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0981] 步骤2: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0982] 根据如实施例5的步骤2中所述的相同方式,通过利用700mg (1.166mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-3-((1-((5-乙酰基-6- ((4-甲氧苯甲基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备90mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.160mmol,产率:44%)。

[0983] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.71 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0984] 步骤3: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0985] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用249mg (0.408mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-

(4-甲氧苯甲基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备195mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.398mmol,产率:98%)。

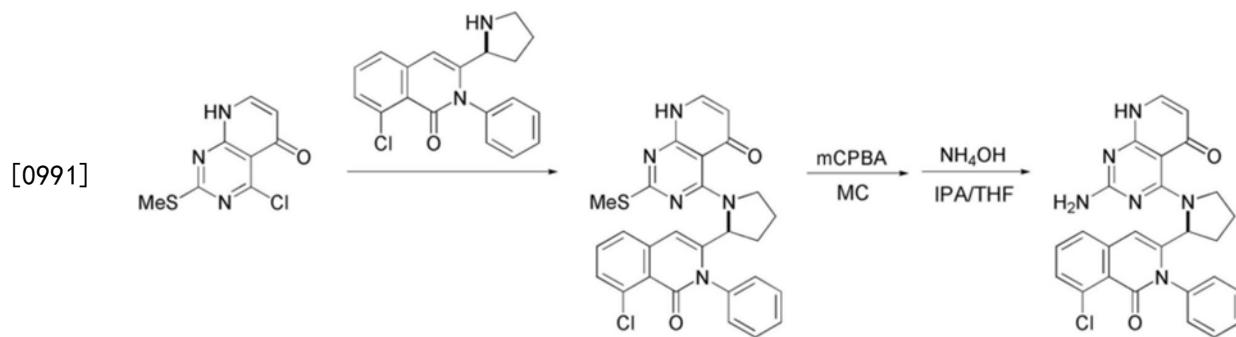
[0986] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.07 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.74 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0987] 步骤4: (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0988] 将100mg (0.204mmol) 在步骤3中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于7mL的二氯甲烷:甲醇(2:5)中,在0°C下添加70mg (0.408mmol) 的3-氯过氧苯甲酸(mCPBA),接着在室温下搅拌30分钟。将水添加至反应混合物中,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤萃取物。分离、干燥(Na_2SO_4)并浓缩有机层。将所获得的化合物溶于5mL的四氢呋喃:异丙醇(1:1)中,添加2mL的28%氨水,接着在50°C下搅拌10小时。将反应混合物冷却至室温。将水添加至反应混合物,接着用乙酸乙酯进行萃取。干燥(Na_2SO_4)并浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO₂,洗脱液:2%甲醇二氯甲烷/甲醇,50/1->二氯甲烷/甲醇,20/1)分离所获得的化合物,从而得到49mg的呈白色固体的目标化合物:(S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.107mmol,产率:52%)。

[0989] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.48 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.55 (m, 8H), 7.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.99 (brs, 2H), 4.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0990] 实施例16: (S)-2-氨基-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[0992] 步骤1: (S)-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0993] 根据如实施例15的步骤1中所述的相同方式,通过利用25mg (0.11mmol, 1.1当量)的4-氯-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮来制备42mg的(S)-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.081mmol,产率:81%)。

[0994] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64

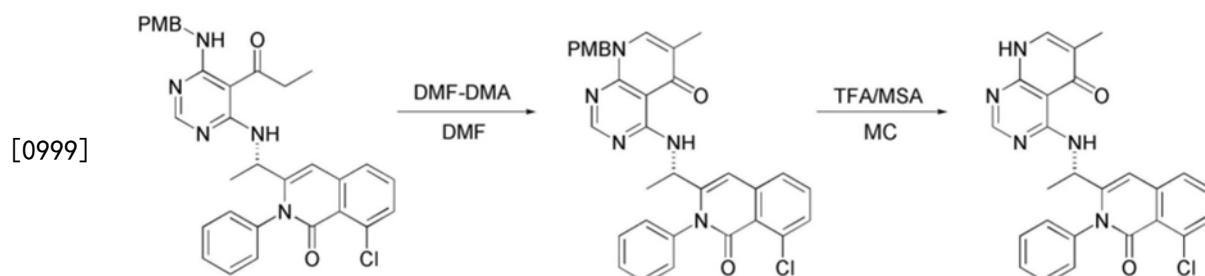
(m, 1H) , 7.69-7.33 (m, 7H) , 6.63 (s, 1H) , 5.02-4.96 (m, 1H) , 4.40-4.31 (m, 1H) , 3.18-3.12 (m, 1H) , 2.57 (s, 3H) , 2.12-1.98 (m, 2H) , 1.87-1.81 (m, 1H) , 1.64-1.55 (m, 1H) 。

[0995] 步骤2: (S)-2-氨基-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[0996] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用35mg (0.068mmol) 的(S)-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备23mg的(S)-2-氨基-4-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.047mmol,产率:70%)。

[0997] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.76 (br s, 1H) , 7.81-7.20 (m, 9H) , 6.73 (s, 1H) , 6.19 (d, J = 7.5Hz, 1H) , 5.02-4.95 (m, 1H) , 4.75 (br s, 2H) , 4.44-4.31 (m, 1H) , 3.20-3.10 (m, 1H) , 2.57 (s, 3H) , 2.10-1.40 (m, 4H) 。

[0998] 实施例17: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1000] 步骤1: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1001] 根据如实施例5的步骤2中所述的相同方式,通过利用300mg (0.528mmol) 的(S)-8-氯-3-((1-((6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-5-丙酰嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备168mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.291mmol,产率:55%)。

[1002] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.87 (d, J = 7.3Hz, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 7.29-7.57 (m, 9H) , 7.22 (d, J = 8.3Hz, 2H) , 6.86 (d, J = 8.3Hz, 2H) , 6.60 (s, 1H) , 5.36 (s, 2H) , 4.93 (t, J = 6.3Hz, 1H) , 3.79 (s, 3H) , 2.06 (s, 3H) , 1.46 (d, J = 7.3Hz, 3H) 。

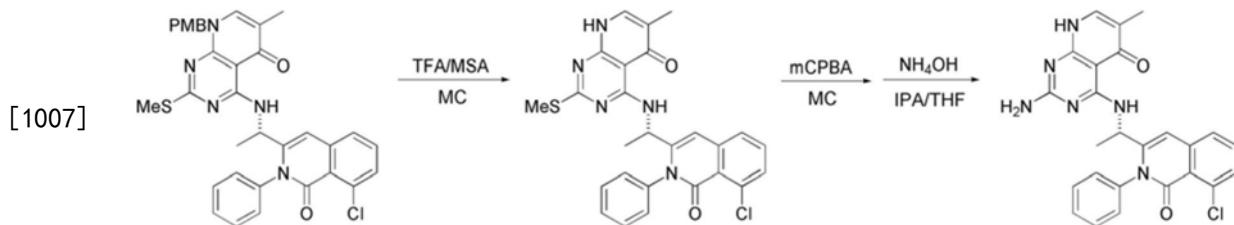
[1003] 步骤2: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1004] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用168mg (0.291mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备120mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.262mmol,产率:90%)。

[1005] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (d, J = 5.0Hz, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.77 (s, 1H) , 7.57-7.69 (m, 2H) , 7.30-7.56 (m, 7H) , 6.76 (s, 1H) , 4.64-4.73 (m, 1H) , 1.92 (s, 3H) , 1.40 (d,

$J=6.0\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[1006] 实施例18: (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1008] 步骤1: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1009] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用150mg (0.240mmol) 的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备110mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.218mmol,产率:91%)。

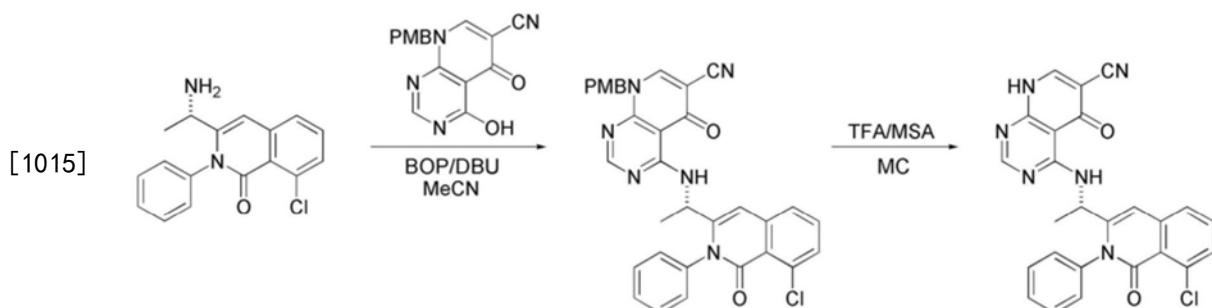
[1010] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.97 (brs, 1H), 10.82 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.60 (m, 9H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1011] 步骤2: (S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1012] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用110mg (0.218mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备84mg的(S)-2-氨基-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.178mmol,产率:81%)。

[1013] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.67 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.59 (m, 8H), 7.20 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78-4.93 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.41 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[1014] 实施例19: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈的制备



[1016] 步骤1: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈的制备

[1017] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用4-羟基-8-(4-甲氧苯甲基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈和(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1

(2H)-酮来制备(S)-4-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈。

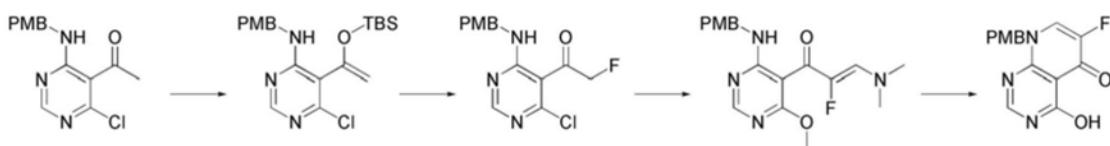
[1018] MS [m/z; (M+1) +] : 590。

[1019] 步骤2: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈的制备

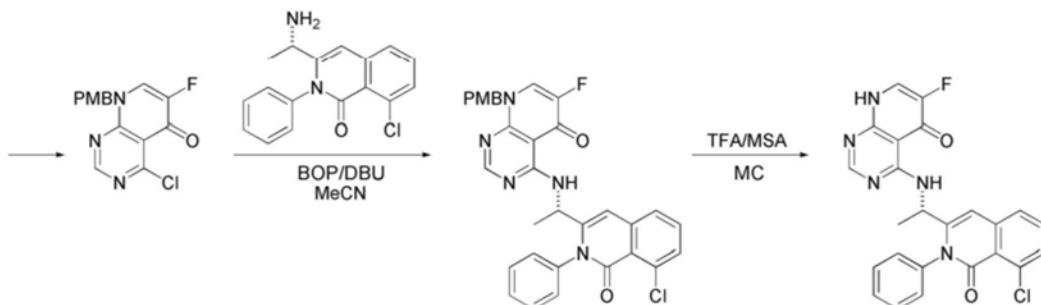
[1020] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用步骤1中所制备出的(S)-4-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈来制备出(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-腈。

[1021] MS [m/z; (M+1) +] : 470。

[1022] 实施例20: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1023]



[1024] 步骤1:5-((叔丁基二甲基硅基)氨基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苯甲基)嘧啶-4-胺的制备

[1025] 将2.8g (9.598mmol) 在实施例1的步骤4中所制备出的1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮溶于15mL无水二氯甲烷中,添加2mL (14.397mmol) 的Et₃N,接着在室温下搅拌30分钟。添加3.09mL (13.437mmol) 的TBS-OTf,接着在室温下搅拌12小时。随后在减压环境下浓缩反应混合物。通过柱层析法 (SiO₂,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,10/1) 分离残余物,从而得到3.8g的呈白色液体的目标化合物:5-((叔丁基二甲基硅基)氨基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苯甲基)嘧啶-4-胺 (9.360mmol,产率:98%)。

[1026] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.97 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.81 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.73 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (m, 6H)。

[1027] 步骤2:1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮的制备

[1028] 将3.8g (9.360mmol) 在步骤1中所制备出的5-((叔丁基二甲基硅基)氨基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苯甲基)嘧啶-4-胺溶于40mL的无水乙腈中,添加3.65g (10.300mmol) 的1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)) (选择性氟试剂),接着在室温下搅拌15小时。将乙酸乙酯以及水添加至反应混合物中,然后进行萃取。干燥(Na₂SO₄)、过

滤并且减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分离残余物, 从而得到 2.5g 的呈白色液体的目标化合物: 1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮 (8.072mmol, 产率: 86%)。

[1029] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 89.55 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.73 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[1030] 步骤3: 3-(二甲基氨基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1031] 将 2.5g (8.072mmol) 在步骤2中所制备出的 1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮溶于 50mL 的无水甲苯中, 添加 10.76mL (80.720mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA), 接着在 90°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温。将乙酸乙酯以及水添加至反应混合物, 接着进行萃取。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1->己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分离残余物, 从而得到 2.1g 的呈黄色液体的目标化合物: 3-(二甲氨基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮 (5.827mmol, 产率: 72%)。

[1032] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s, 6H)。

[1033] 步骤4: 6-氟-4-羟基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1034] 将 2.1g (5.827mmol) 在步骤3中所制备出的 (Z)-3-(二甲氨基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮溶于 120mL 的醋酸: 水 (5:1) 中, 其在 90°C 至 150°C 下搅拌 2 天。将反应混合物冷却至室温并且在减压环境下进行过滤。添加异丙醇以及醚, 接着进行过滤, 从而得到 1.5g 的呈浅黄色固体的目标化合物: 6-氟-4-羟基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (4.978mmol, 产率: 85%)。

[1035] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 88.39 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

[1036] 步骤5: 4-氯-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1037] 将 50mg (0.166mmol) 在步骤4中所制备出的 6-氟-4-羟基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于 2mL 的无水甲苯中, 添加 131mg (0.498mmol) 的三苯膦 (PPh_3) 以及 50 μL (0.498mmol) 的三氯乙腈 (CCl_3CN), 接着在 120°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温。添加乙酸乙酯以及水, 接着进行萃取。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法 (SiO_2 , 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯, 5/1->己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分离残余物, 从而得到 4mg 的呈浅黄色固体的目标化合物: 4-氯-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.013mmol, 产率: 8%)。

[1038] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

[1039] 步骤6: (S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1040] 将 4mg (0.013mmol) 在步骤5中所制备出的 4-氯-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮和 4mg (0.014mmol) 的 (S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮溶于 1mL 的无水二甲基亚砜 (DMSO) 中, 添加 6.6 μL (0.039mmol) 的二异丙基乙胺

(DIPEA),接着在70°C下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温。添加乙酸乙酯以及水,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并且减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到6mg的呈浅黄色固体的目标化合物:(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.010mmol,产率:82%)。

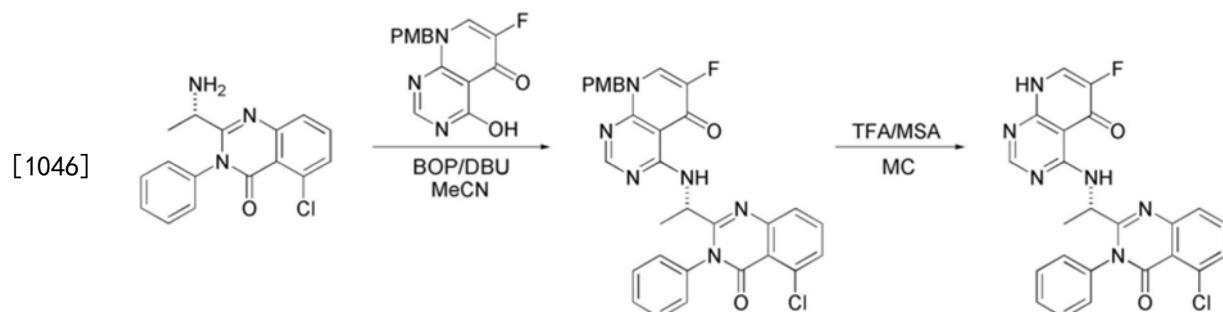
[1041] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 6H), 7.22 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.95 (q, $J=4.2\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.46 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1042] 步骤7:(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1043] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用6mg (0.010mmol) 在步骤6中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备3mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.006mmol,产率:63%)。

[1044] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 1.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1045] 实施例21:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1047] 步骤1:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1048] 将50mg (0.166mmol) 的6-氟-4-羟基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于2mL的无水二甲基甲酰胺中,添加95mg (0.216mmol) 的(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)六氟磷酸鎓(BOP)和81mg (0.249mmol) 的碳酸铯(Cs_2CO_3),接着在室温下搅拌30分钟。添加55mg (0.183mmol) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮,接着在60至80°C下搅拌2小时。将乙酸乙酯和水添加至反应混合物,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,5/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到10mg的呈浅黄色固体的目标化合物:(S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.017mmol,产率:10%)。

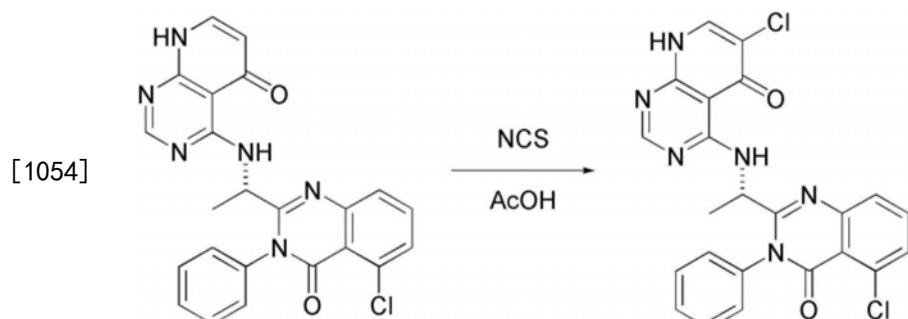
[1049] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.87 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.62 (m, 7H), 7.33 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.11 (q, $J=5.4\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1050] 步骤2: (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1051] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用10mg (0.017mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备6mg的 (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体(0.013mmol,产率:76%)。

[1052] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.64 (m, 6H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.12 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 6.7Hz, 1H), 1.51 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

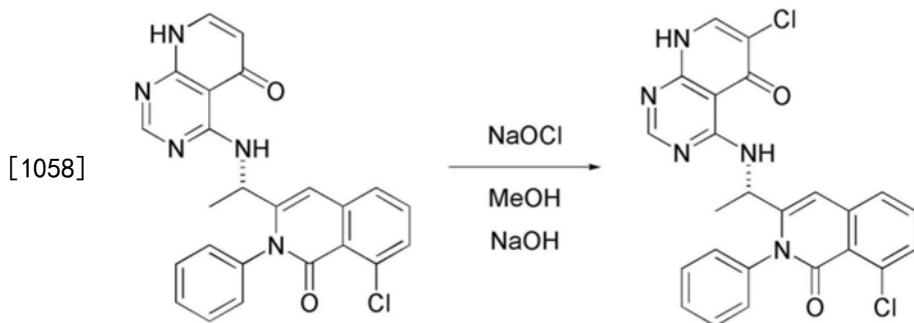
[1053] 实施例22: (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1055] 将10mg (0.022mmol) 在实施例1中所制备出的 (S)-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于1mL的醋酸中,添加3.3mg (0.025mmol) 的N-氯琥珀酰亚胺(NCS),接着在50°C至60°C下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温并且在减压环境下进行过滤。添加饱和碳酸氢钠水溶液,接着进行中和。添加二氯甲烷以及水,接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,50/1->二氯甲烷/甲醇,20/1)分离残余物,从而得到3mg的呈浅黄色固体的目标化合物: (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.006mmol,产率:28%)。

[1056] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.67 (m, 6H), 7.29-7.40 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 1.45 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 3H)。

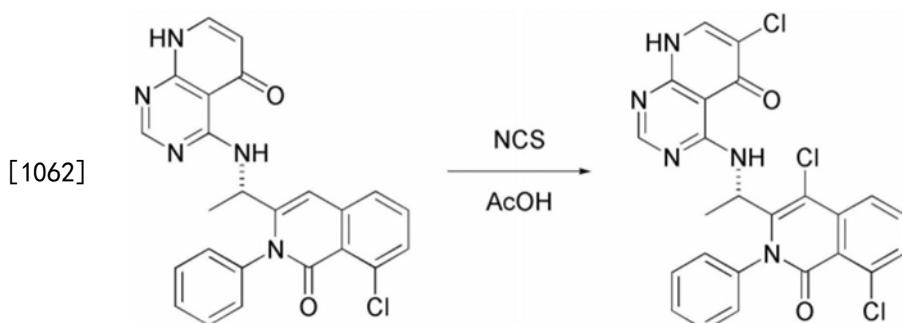
[1057] 实施例23: (S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1059] 将10mg (0.023mmol) 在实施例5中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于2mL的甲醇:水(1:1)中，在0℃下添加34μL (0.068mmol) 的2N氢氧化钠和34μL的12%次氯酸钠(sodiumhypochloride)，接着在室温下搅拌1小时。在减压环境下过滤反应混合物，接着以1N HCl进行中和。添加二氯甲烷以及水，接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ，洗脱液：二氯甲烷/甲醇，50/1→二氯甲烷/甲醇，20/1)分离残余物，从而得到2mg的呈浅黄色固体的目标化合物：(S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.004mmol，产率：19%)。

[1060] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.53 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.47 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1061] 实施例24：(S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

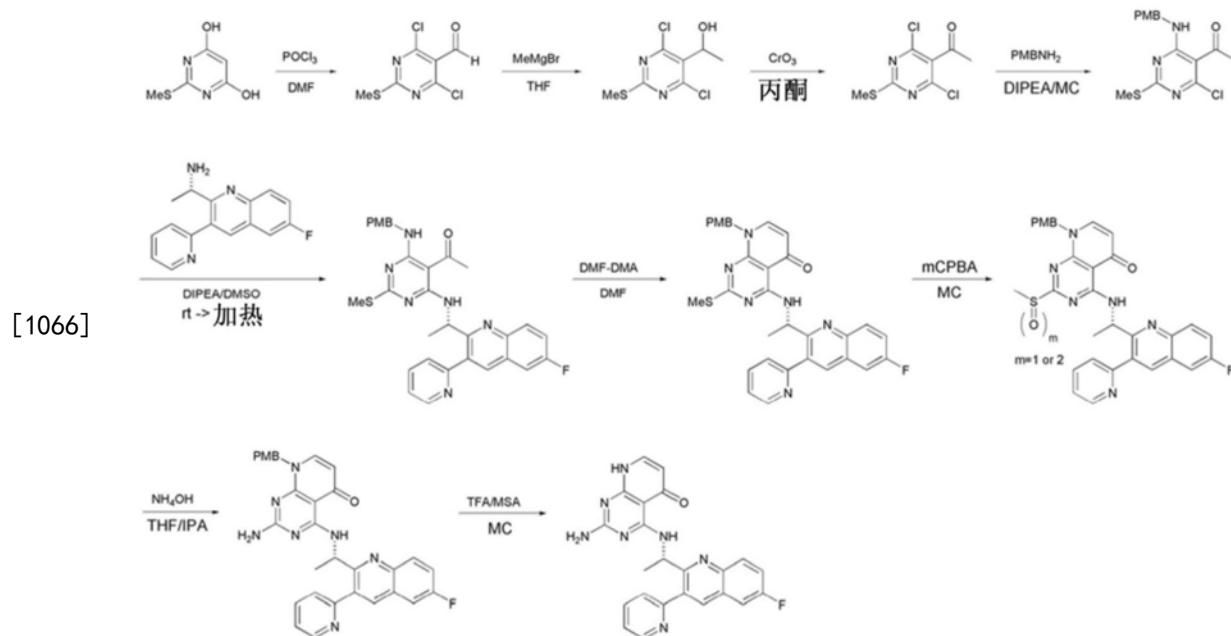


[1063] 将50mg (0.113mmol) 在实施例5中所制备出的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于2mL的醋酸中，添加17mg (0.124mmol) 的N-氯琥珀酰亚胺，接着在50℃下搅拌15小时。在减压环境下过滤反应混合物。添加饱和碳酸氢钠水溶液，接着进行中和。添加二氯甲烷和水，接着进行萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ，洗脱液：二氯甲烷/甲醇，50/1→二氯甲烷/甲醇，20/1)分离残余物，从而得到17mg的呈浅黄色固体的目标化合物：(S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.036mmol，产率：29%)。

[1064] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.92 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.48-7.64 (m, 5H), 7.20 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 5.04 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 1.68

(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1065] 实施例25: (S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1067] 步骤1:4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-甲醛的制备

[1068] 根据如实施例1的步骤1中所述的相同方式,通过利用7.91g (50.0mmol) 的4,6-二羟基-2-甲基巯基嘧啶来制备8.36g的4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-甲醛,其为白色固体 (37.5mmol, 产率:75%)。

[1069] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

[1070] 步骤2:1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-醇的制备

[1071] 根据如实施例1的步骤2中所述的相同方式,通过利用2.23g (10.0mmol) 在步骤1中所制备出的4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-甲醛来制备2.27g的1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-醇,其为白色固体 (9.5mmol, 产率:95%)。

[1072] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.47 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1073] 步骤3:1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-酮的制备

[1074] 根据如实施例1的步骤3中所述的相同方式,通过利用1.20g (5.0mmol) 在步骤2中所制备出的1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-醇来制备1.09g的1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-酮,其为白色固体 (4.6mmol, 产率:92%)。

[1075] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[1076] 步骤4:1- (4-氯-2-甲基巯基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮的制备

[1077] 根据如实施例1的步骤4中所述的相同方式,通过利用712mg (3.0mmol) 在步骤3中所制备出的1- (4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-酮来制备1.014g的1- (4-氯-2-甲基巯基-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮,其为无色油状物 (3.0mmol, 产率:100%)。

[1078] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.53 (br s, 1H, NH), 7.25 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.66 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

[1079] 步骤5: (S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-2-(甲基巯基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮的制备

[1080] 根据如实施例5的步骤1中所述的相同方式,通过利用338mg (1.0mmol) 在步骤4中所制备出的1-(4-氯-2-甲基巯基)-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮和267mg (1.0mmol) 的(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)乙烷-1-胺来制备376mg的(S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-2-(甲基巯基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮,其为无色油状物(0.66mmol,产率:66%)。

[1081] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.71 (br t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, NH), 7.79 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.64 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1082] 步骤6: (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲基巯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1083] 根据如实施例5的步骤2中所述的相同方式,通过利用285mg (0.5mmol) 在步骤5中所制备出的(S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-2-(甲基巯基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮来制备168mg的(S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲基巯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体(0.29mmol,产率:58%)。

[1084] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.42 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, NH), 8.77 (br d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.60 (m, 4H), 7.18 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.21 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1085] 步骤7和8: (S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1086] 将145mg (0.25mmol) 在步骤6中所制备出的(S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲基巯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶于5mL的二氯甲烷中,添加3-氯过氧苯甲酸(mCPBA) (2当量),接着在室温下搅拌30分钟。将水添加至反应混合物中,接着用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤经萃取的有机层,接着进行分离、干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将所获得的化合物溶于5mL的四氢呋喃:异丙醇(1:1)中,添加2mL的28%氨水,接着在50°C下搅拌10小时。将反应混合物冷却至室温。添加水,接着用乙酸乙酯进行萃取。分离、干燥(Na_2SO_4)并浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,2/1->乙酸乙酯)分离所获得的化合物,从而得到78mg的呈白色固体的目标化合物:(S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(0.14mmol,产率:57%)。

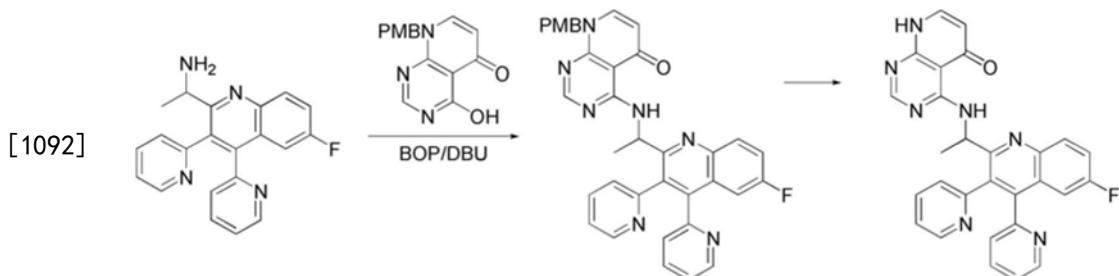
[1087] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.20 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, NH), 8.79 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 4H), 7.10-7.26 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.08 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1088] 步骤9: (S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1089] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用70mg (0.128mmol) 在步骤8中所制备出的(S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备54mg的(S)-2-氨基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体 (0.126mmol,产率:99%)。

[1090] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.39 (s, 1H), 8.77 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=9.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (td, $J=1.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 7.19 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.59 (br s, 2H), 1.55 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1091] 实施例26:4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1093] 步骤1:4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1094] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用100mg (0.29mmol) 在制备例22中所制备出的1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺来制备99mg的4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为米黄色固体 (0.16mmol,产率:56%)。

[1095] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 2H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.59 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 3H)。

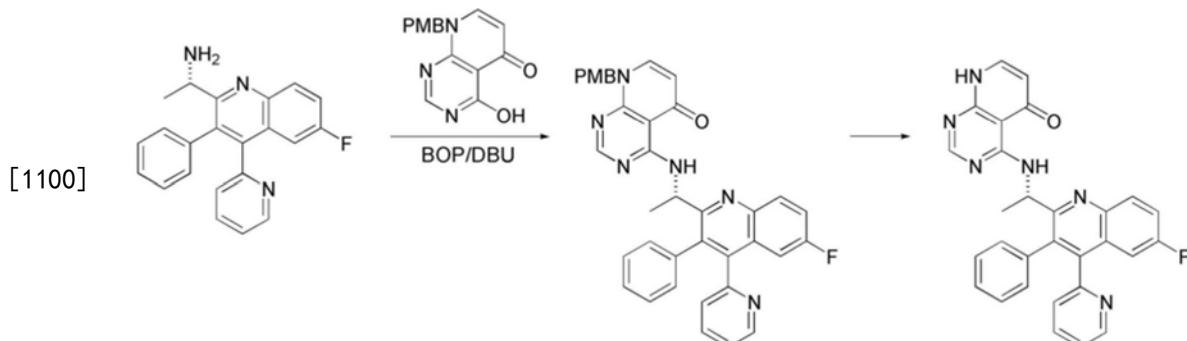
[1096] 步骤2:4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1097] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用90mg (0.15mmol) 在步骤1中所制备出的4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备54mg的4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为米黄色固体 (0.11mmol,产率:75%)。

[1098] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.48 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.67 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 8.67 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 8.37 (dd, $J=9.2, 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.29 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.70 (br s, 1H), 1.54 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 3H)。

[1099] 实施例27:(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶

并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1101] 步骤1: (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1102] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用120mg (0.35mmol) 在制备例23中所制备出的(S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺来制备(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅米黄色固体。

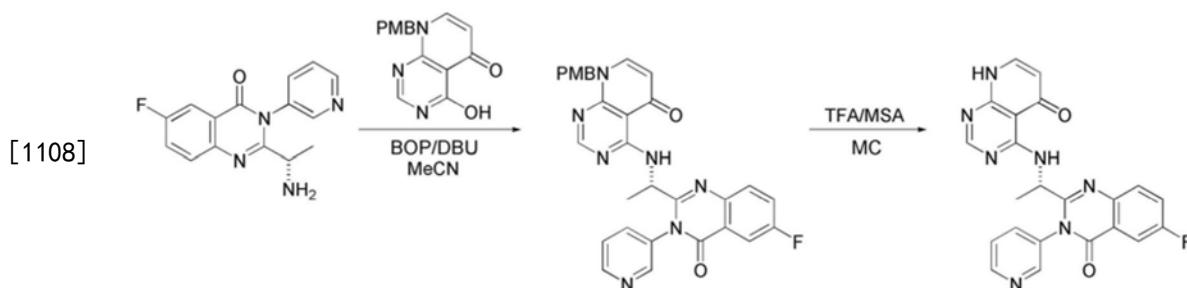
[1103] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.64 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.13-7.34 (m, 7H), 6.91-7.09 (m, 3H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1104] 步骤2: (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1105] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用95mg (0.16mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅米黄色固体。

[1106] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.58 (br s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.65 (br d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.13-7.36 (m, 6H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.65-6.75 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1107] 实施例28: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧化代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1109] 步骤1: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧化代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1110] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例24中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

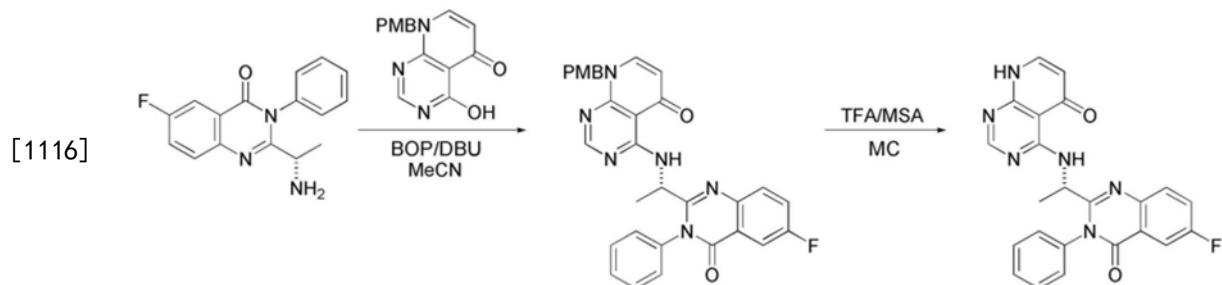
[1111] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 8.75-8.62 (m, 1H), 8.37-8.26 (m, 1H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.41-5.26 (m, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (dd, $J=11.3, 6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1112] 步骤2: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1113] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1114] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.89 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.73 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 6.35 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 1.55 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。

[1115] 实施例29: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1117] 步骤1: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1118] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例25中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

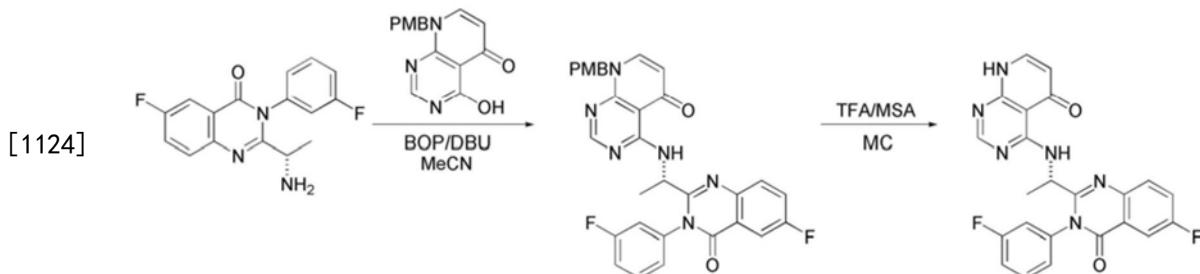
[1119] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1120] 步骤2: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1121] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1122] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.05 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.60-7.41 (m, 6H), 6.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[1123] 实施例30: (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1125] 步骤1: (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1126] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例26中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

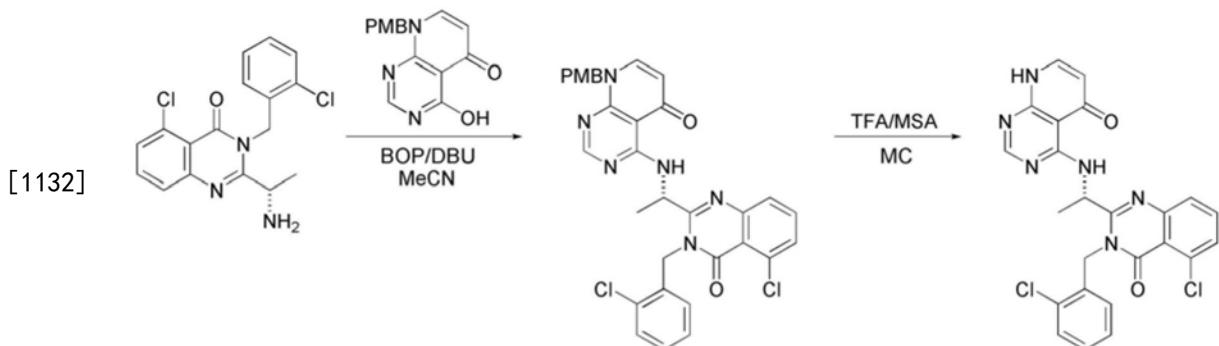
[1127] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.97-10.91 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90-7.72 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.32 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17-5.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1128] 步骤2: (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1129] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1130] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.84-10.78 (m, 1H), 8.20 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.34 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 1.53 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1131] 实施例31: (S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1133] 步骤1: (S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1134] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例27中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1135] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.47 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.87 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 5.46-5.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

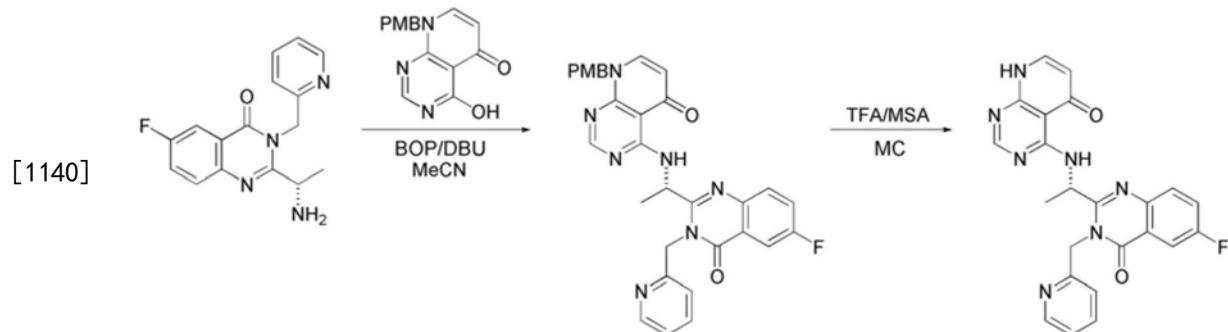
[1136] 步骤2: ((S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙

基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1137] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1138] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.9$, 0.8Hz , 1H), 7.62 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.29 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H). (m, 1H), 5.46-5.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[1139] 实施例32: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1141] 步骤1: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1142] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例28中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

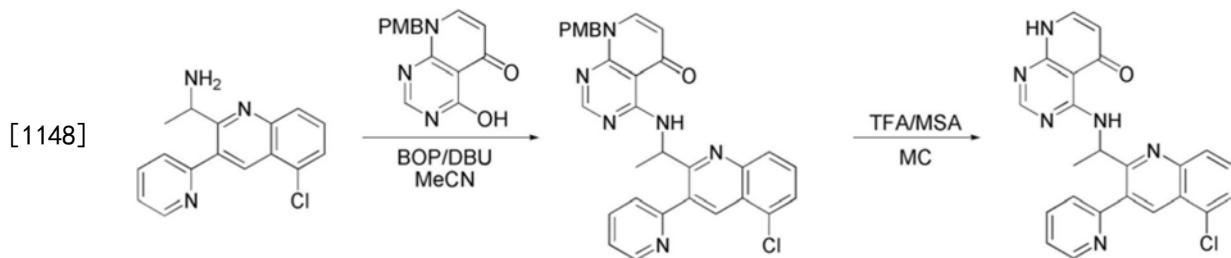
[1143] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.02 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=9.0, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.39 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.09 (dd, $J=7.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.29 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.89-5.80 (m, 2H), 5.59 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.33 (dd, $J=14.6, 16.1\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1144] 步骤2: (S)-4-((1-(6-氟-4-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1145] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的化合物来制备出目标化合物。

[1146] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.19 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=9.0, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (td, $J=1.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.95-5.81 (m, 2H), 5.54 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.61 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1147] 实施例33:4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备



[1149] 步骤1:4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1150] 根据如实施例1的步骤7中所述的相同方式,通过利用在制备例29中所制备出的1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺来制备4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为浅黄色固体。

[1151] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.6 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.81 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.81 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)。

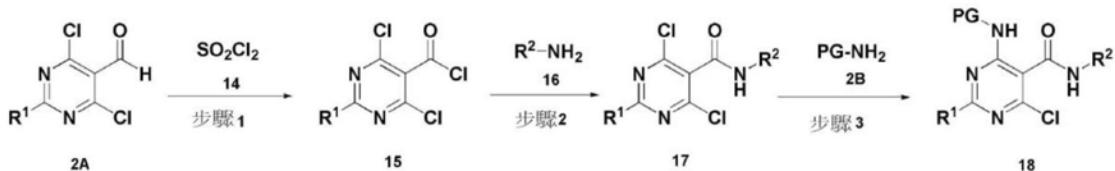
[1152] 步骤2:4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的制备

[1153] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用在步骤1中所制备出的4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮来制备4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮,其为白色固体。

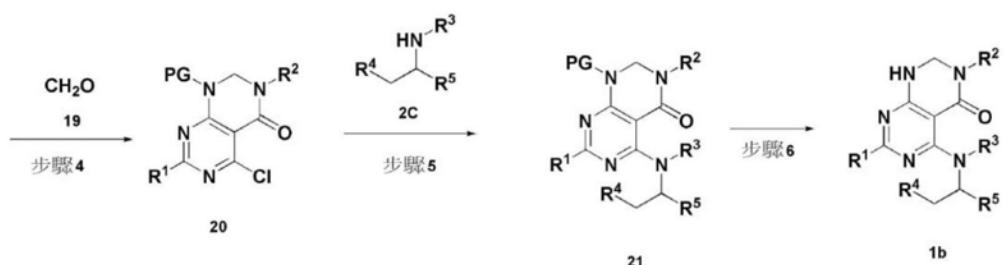
[1154] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.83 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1155] 通过如反应式2所示的方法来进行以下实施例34至64。

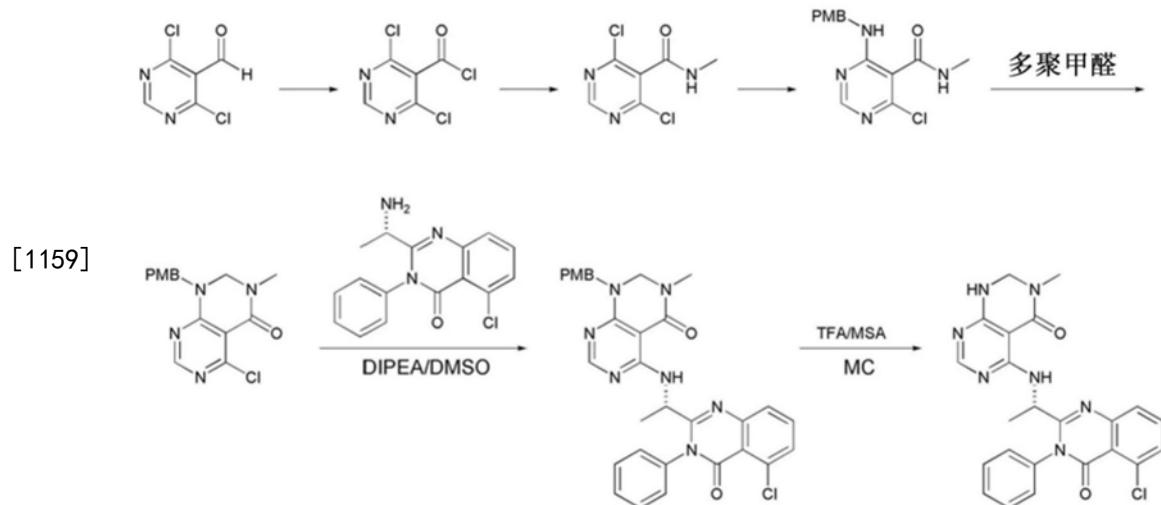
[1156] [反应式2]



[1157]



[1158] 实施例34: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1160] 步骤1和2:4,6-二氯-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺的制备

[1161] 将1.00g (5.65mmol) 的4,6-二氯嘧啶-5-羧醛溶于15mL的CC₁₄中,添加0.78mL (9.61mmol) 的磺酰氯以及46mg (0.28mmol) 的2-2-偶氮双(2-甲基丙腈),接着在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温以及在减压环境下进行过滤。添加5mL的无水甲苯,接着在减压下进行过滤。将所形成的产物溶于15mL的无水四氢呋喃中,在-20℃下添加4.73mL的2.0M甲胺/四氢呋喃溶液,接着在-20℃下搅拌2小时。向反应混合物中添加1N HCl并且在减压下进行过滤。添加乙酸乙酯和水,接着进行萃取。分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO₂,洗脱液:二氯甲烷/甲醇,20/1)分离残余物,从而得到0.8g的呈浅黄色固体的目标化合物:4,6-二氯-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺(3.88mmol,产率:69%)。

[1162] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 5.87 (brs, 1H), 3.08 (d, J=2.6Hz, 3H)。

[1163] 步骤3:4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺的制备

[1164] 将3.0g (14.5mmol) 在步骤1与步骤2中所制备出的4,6-二氯-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺溶于80mL的无水四氢呋喃中,添加1.8mL (15.2mmol,1.05当量) 的对-甲氧苄胺和2.8mL (16.0mmol,1.1当量) 的二异丙基乙胺(DIPEA),接着搅拌6小时。在减压环境下蒸馏反应混合物。添加水,接着用乙酸乙酯进行萃取。分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO₂,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1)分离残余物,从而得到3.73g的呈透明油状物的目标化合物:4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺(12.1mmol,产率:84%)。

[1165] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.62 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (d, J=4.7Hz, 2H)。

[1166] 步骤4:5-氯-1-((4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1167] 将3.7g (12mmol) 在步骤3中所制备出的4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)-N-甲基-嘧啶-5-羧酰胺、3.6g (120mmol,>10当量) 的多聚甲醛以及228mg (1.2mmol,0.1当量) 的对甲苯磺酸溶于100mL的甲苯中,其在130℃下在迪安-斯塔克分离器(dean-stark trap)中搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温以及在减压下进行蒸馏。通过柱层析法(SiO₂,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,3/1)分离所形成的产物,从而得到3.0g的呈白色固体的目标化合物

(9.4mmol, 产率: 78%)。

[1168] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

[1169] 步骤5: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1170] 将50mg (0.16mmol) 在步骤4中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮溶于2mL的无水二甲基亚砜(DMSO) 中, 添加57mg (0.19mmol, 1.2当量) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮和0.06mL (0.35mmol, 2.2当量) 的二异丙基乙胺(DIPEA), 接着在70°C下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温。添加水, 接着用乙酸乙酯进行萃取。分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 , 洗脱液:己烷/乙酸乙酯, 2/1) 分离残余物, 从而得到88mg的呈白色固体的目标化合物: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(0.15mmol, 产率: 94%)。

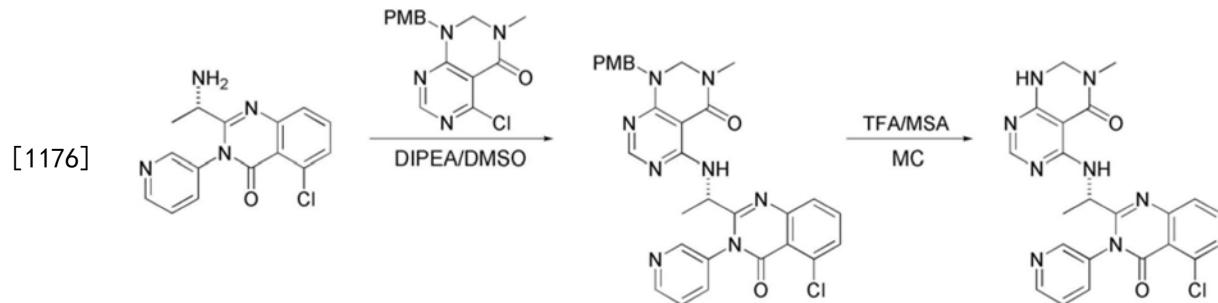
[1171] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 89.49 (d, $J=7.0\text{Hz}$, -NH), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61-7.44 (m, 7H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1172] 步骤6: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1173] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式, 通过利用70mg (0.13mmol) 在步骤5中所制备出的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备57mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 其为白色固体(0.12mmol, 产率: 99%)。

[1174] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 89.43 (d, $J=7.9\text{Hz}$, -1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.97 (s, -NH), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.43 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H)。

[1175] 实施例35: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1177] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1178] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外, 根据

如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出83mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.14mmol,产率:94%)。

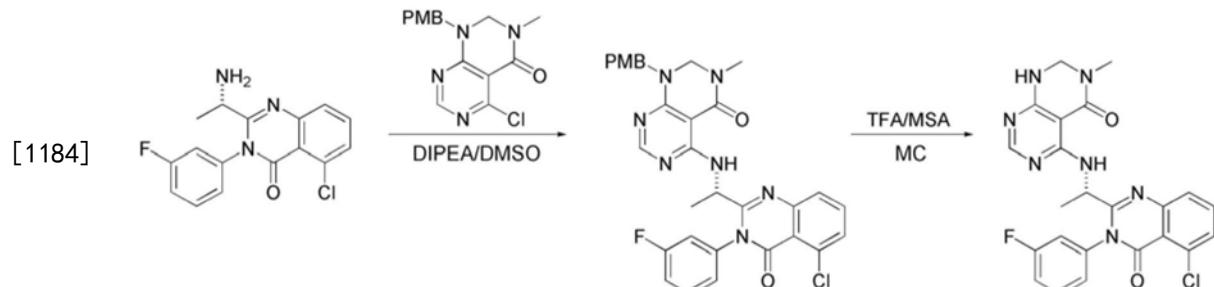
[1179] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.39-9.35 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.46 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.8-4.65 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 3H)。

[1180] 步骤2: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1181] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出56mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1182] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 3H)。

[1183] 实施例36: (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1185] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1186] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出87mg的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.14mmol,产率:91%)。

[1187] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.45-9.36 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.84-4.69 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H)。

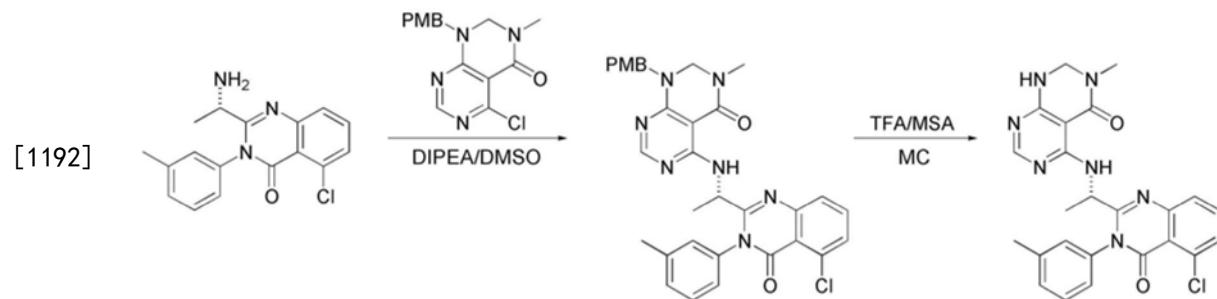
[1188] 步骤2: (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1189] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实

施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出61mg的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1190] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.40-9.31 (m, 1H), 7.89 (d, $J=4.65\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.44 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.46 (m, $J=5.98$, 3H)。

[1191] 实施例37:(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1193] 步骤1:(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1194] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-m-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出85mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.14mmol,产率:89%)。

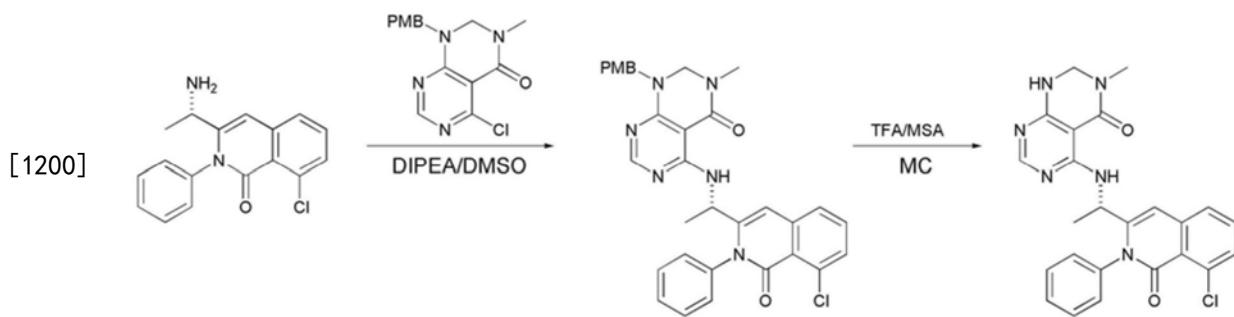
[1195] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.52-9.43 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.10-04 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 3H)。

[1196] 步骤2:(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1197] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实例34的步骤6中所述的相同方式,制备出57mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1198] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.44-9.36 (m, 1H), 7.90 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 3H)。

[1199] 实施例38:(S)-5-((1-(8-氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1201] 步骤1: (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1202] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用20mg (0.063mmol) 在实施例34的步骤4中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和19mg (0.063mmol) 的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备30mg的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为浅黄色固体(0.052mmol,产率:82%)。

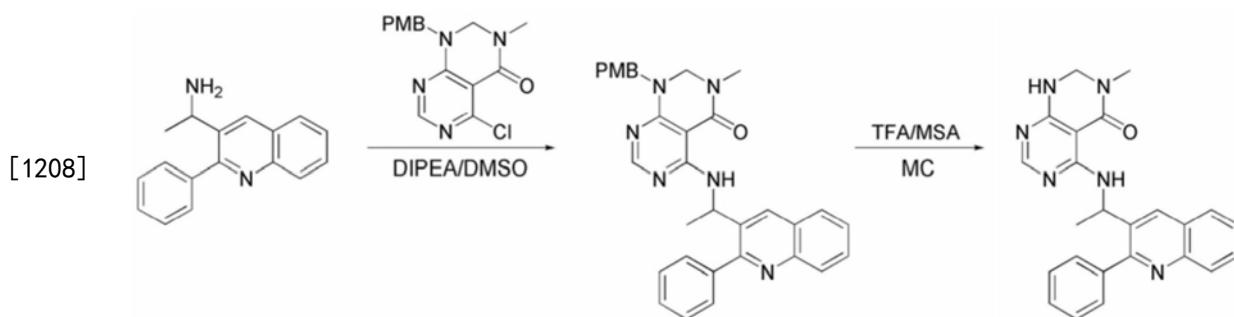
[1203] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.16 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 8H), 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 6.56 (s, 1H), 4.87 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1204] 步骤2: (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1205] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用30mg (0.052mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备22mg的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体(0.048mmol,产率:92%)。

[1206] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 7H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.85 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1207] 实施例39:3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1209] 步骤1:1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1210] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用8mg (0.025mmol) 在实施例34的步骤4中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和7.5mg (0.030mmol) 的1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷-1-胺来制备10mg的1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体 (0.019mmol,产率:75%)。

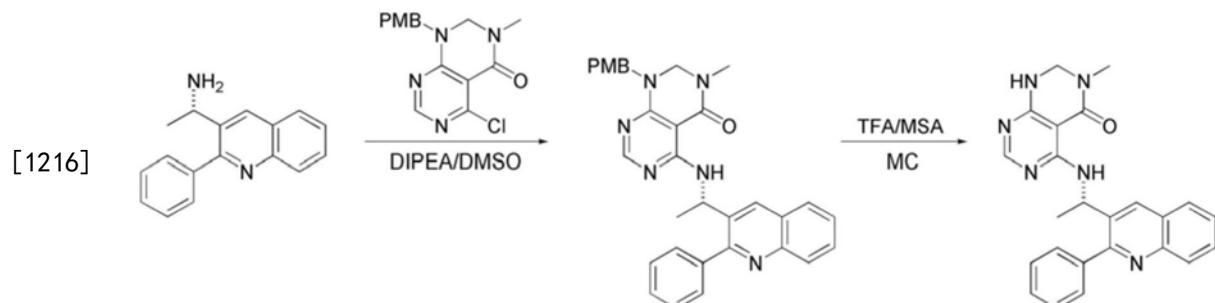
[1211] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 6.64 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (m, 3H)。

[1212] 步骤2:3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1213] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用10mg (0.019mmol) 在步骤1中所制备出的1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备6mg的3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体 (0.015mmol,产率:78%)。

[1214] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 7.48-7.59 (m, 5H), 5.65 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.78 (brs, 2H) 2.99 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1215] 实施例39-1: (S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1217] 步骤1: (S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1218] 除了使用(S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷胺之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出84mg的(S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.15mmol,产率:99%)。

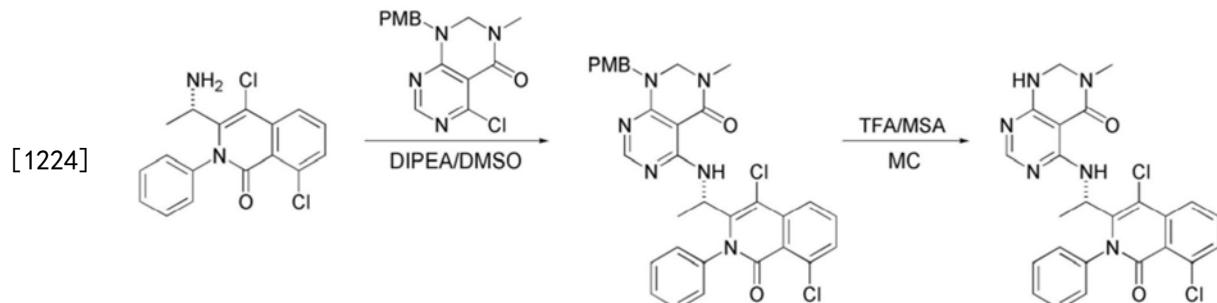
[1219] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1220] 步骤2: (S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1221] 除了使用(S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出52mg的(S)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1222] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.31 (d, $J=6.9\text{Hz}$, -1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.7\text{Hz}$, -1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.7\text{Hz}$, -1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 6.71 (s, -NH), 5.66-5.56 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.41 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1223] 实施例40:(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1225] 步骤1:(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1226] 除了使用(S)-3-(1-氨基乙基)-4,8-二氢-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

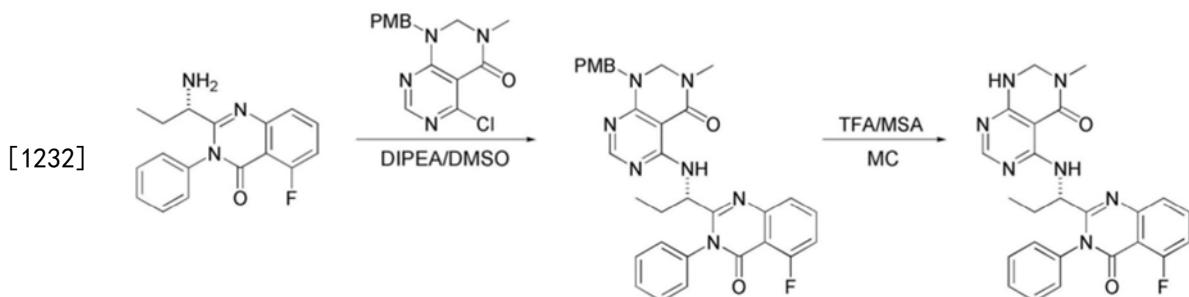
[1227] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.54 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=7.7$, 1.5Hz, 1H), 7.75 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.80-6.87 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.60 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1228] 步骤2:(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1229] 除了使用(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出(S)-5-((1-(4,8-二氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1230] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 89.48 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J=8.1, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.61 (m, 5H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.96-4.50 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1231] 实施例41:(S)-5-((1-(5-氟-4-氧化代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1233] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1234] 除了使用(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出91mg的(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.15mmol,产率:98%)。

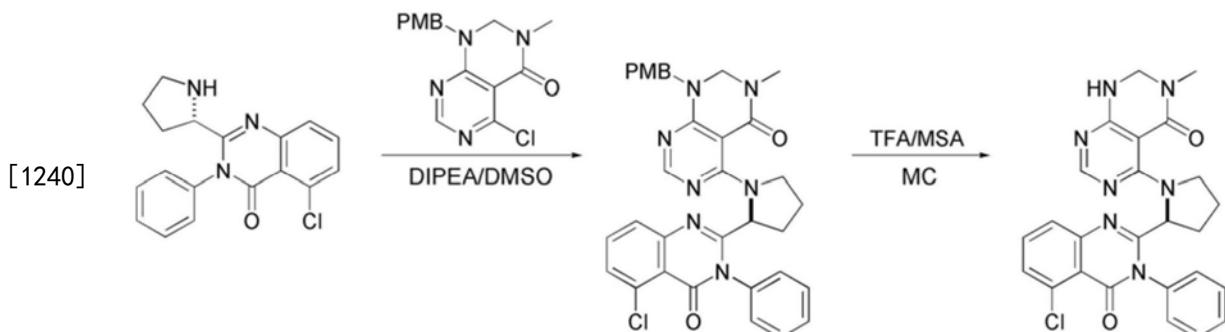
[1235] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.43 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66-7.45 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 3H)。

[1236] 步骤2: (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1237] 除了使用(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出55mg的(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1238] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H)。

[1239] 实施例42: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1241] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1242] 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出102mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二

氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.16mmol,产率:99%)。

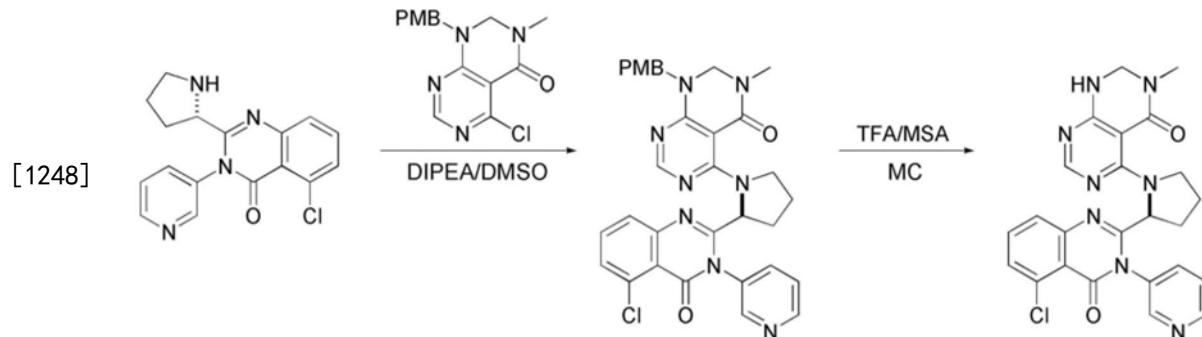
[1243] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.03 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 4H)。

[1244] 步骤2: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1245] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出58mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1246] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 5H), 7.40 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H)。

[1247] 实施例43:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1249] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1250] 除了使用(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出106mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.17mmol,产率:99%)。

[1251] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.61-7.40 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H)。

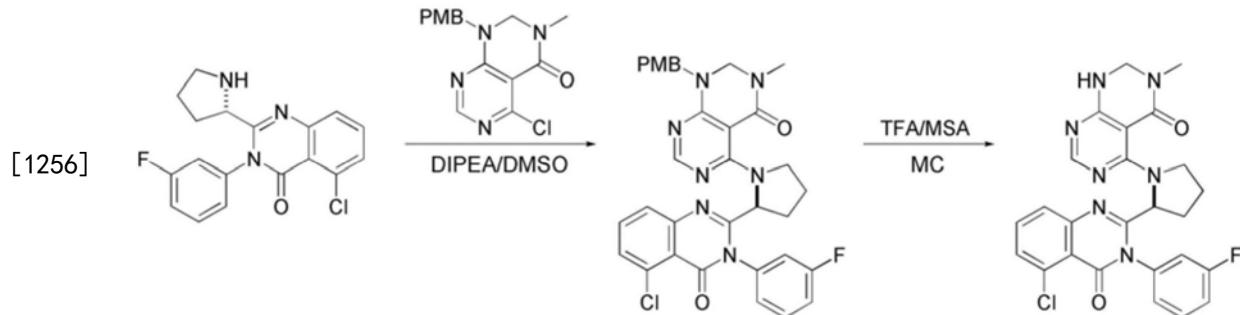
[1252] 步骤2:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1253] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据

如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出59mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1254] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.77-8.74 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 7H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.87-4.67 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H)。

[1255] 实施例44:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1257] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1258] 除了使用(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出102mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.16mmol,产率:99%)。

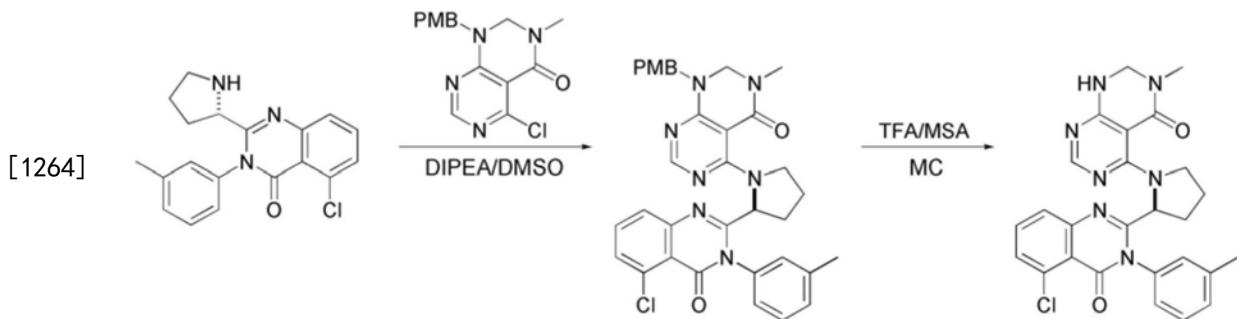
[1259] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.06-8.03 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H)。

[1260] 步骤2:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1261] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出60mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1262] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 87.95-7.91 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 1H), 4.79-4.37 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H)。

[1263] 实施例45:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1265] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1266] 除了使用(S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-m-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出95mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.15mmol,产率:95%)。

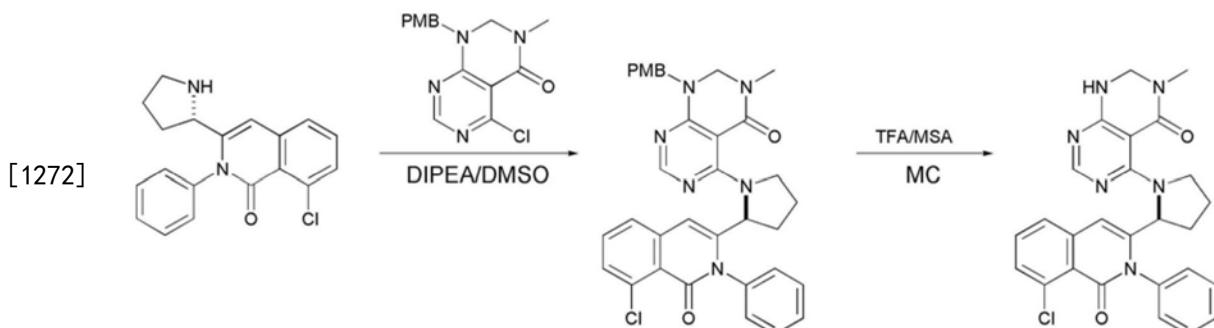
[1267] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.81-4.71 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H)。

[1268] 步骤2: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1269] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出60mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1270] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

[1271] 实施例46: (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1273] 步骤1: (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1274] 除了使用(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出97mg的(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.16mmol,产率:99%)。

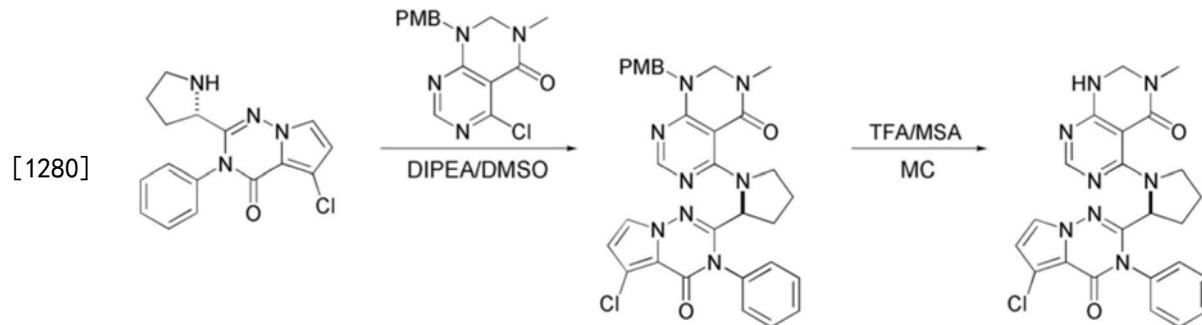
[1275] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.70-7.47 (m, 6H), 7.38 (s, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.72-4.53 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H)。

[1276] 步骤2:(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1277] 除了使用(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,制备出58mg的(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:99%)。

[1278] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 83-1.60 (m, 2H)。

[1279] 实施例47:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1281] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1282] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用20mg (0.064mmol) 在实施例34的步骤4中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及20mg (0.064mmol) 的(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮来制备35mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.059mmol,产率:93%)。

[1283] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 4H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.91 (m, 3H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (brs, 1H), 3.58 (brs, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.26 (brs, 1H), 2.09

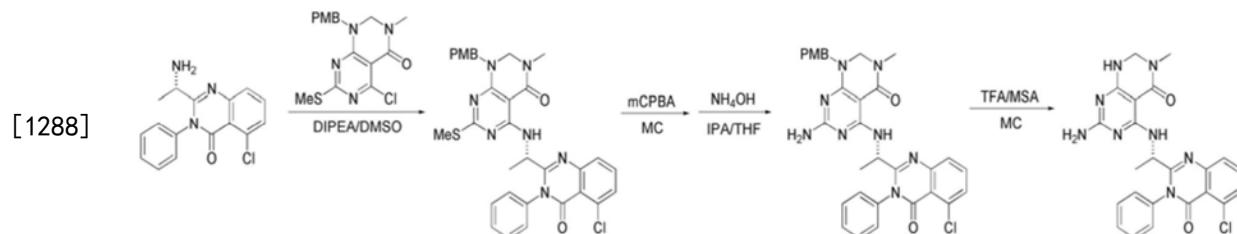
(s, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H)。

[1284] 步骤2: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1285] 根据如实施例34的步骤6中所述的相同方式,通过利用35mg (0.059mmol) 的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备11mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体(0.023mmol,产率:39%)。

[1286] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.27 (brs, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)。

[1287] 实施例48: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1289] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1290] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用40mg (0.11mmol, 1.0当量) 的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和40mg (0.13mmol, 1.2当量) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮来制备65mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.10mmol,产率:94%)。

[1291] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.47 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.61 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39-1.42 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1292] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1293] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用65mg (0.10mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备52mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:73%)。

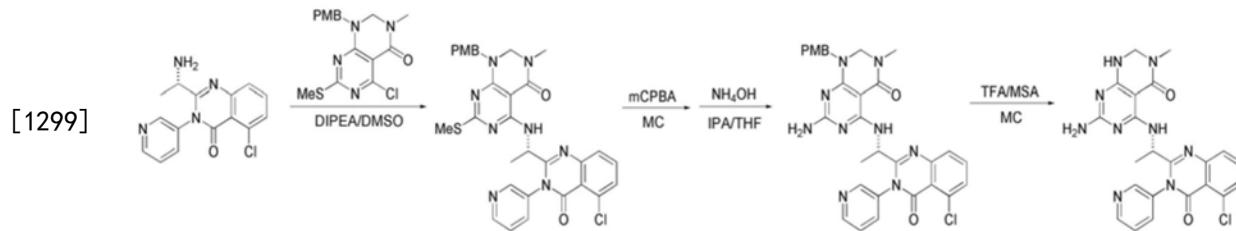
[1294] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.46-9.48 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.72 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.29-7.31 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.21 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.83-6.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1295] 步骤3: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1296] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用52mg (0.09mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备25mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.05mmol,产率:60%)。

[1297] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.41-9.43 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.73 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1298] 实施例49: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1300] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1301] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出77mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.12mmol,产率:90%)。

[1302] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.32-9.34 (m, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 7.98-8.01 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.48 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[1303] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1304] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出47mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲

基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.08mmol,产率:64%)。

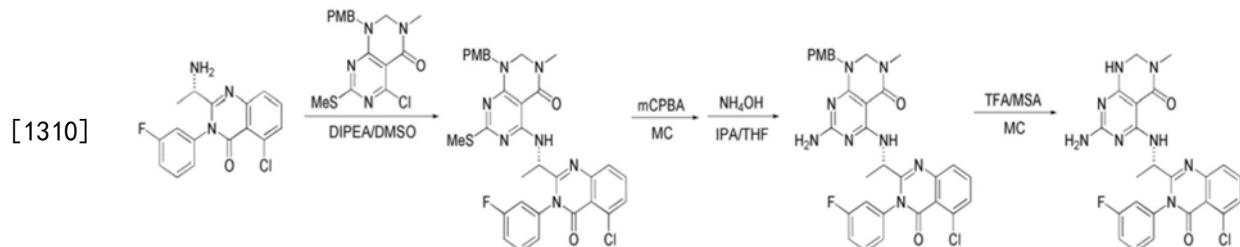
[1305] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.40-9.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.75-8.77 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 6.45-7.55 (m, 2H), 7.18-7.21 (d, J=2.6Hz, 2H), 6.83-6.87 (t, J=6.8Hz, 3H), 4.93-5.15 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.41-1.49 (dd, J=17.4, 6.5Hz, 3H)。

[1306] 步骤3: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1307] 除了使用(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式，制备出19mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.04mmol,产率:51%)。

[1308] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.19-9.27 (m, 1H), 8.70-8.77 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.20-7.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.28-1.31 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1309] 实施例50: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1311] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1312] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之外，根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式，制备出75mg的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.12mmol,产率:94%)。

[1313] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.43-9.30 (m, 1H), 7.68-7.70 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.19-7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.43-1.45 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[1314] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1315] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式，制备出56mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-

3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.09mmol,产率:78%)。

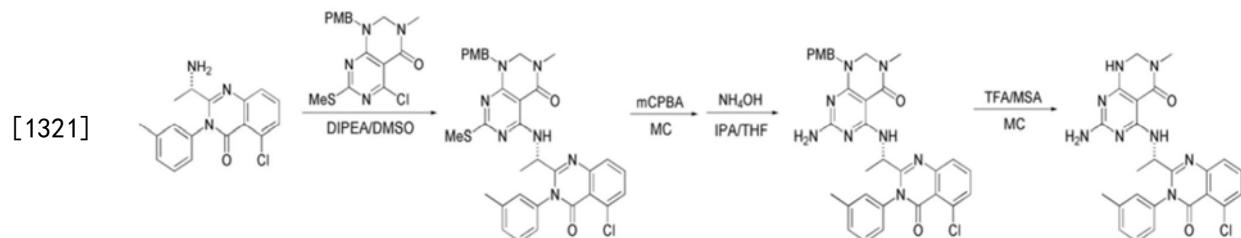
[1316] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.39-9.46 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 6.84-6.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H)。

[1317] 步骤3: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1318] 除了使用(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式，制备出26mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.05mmol,产率:58%)。

[1319] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.30-9.37 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.04-7.23 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.62-4.75 (d, $J=22.7\text{Hz}$, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1320] 实施例51: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1322] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1323] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-m-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外，根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式，制备出80mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，其为白色固体(0.12mmol,产率:88%)。

[1324] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.38-9.46 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.55-7.60 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.10-5.16 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.43 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (s, 4H), 1.41-1.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H)。

[1325] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1326] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之

外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出49mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:64%)。

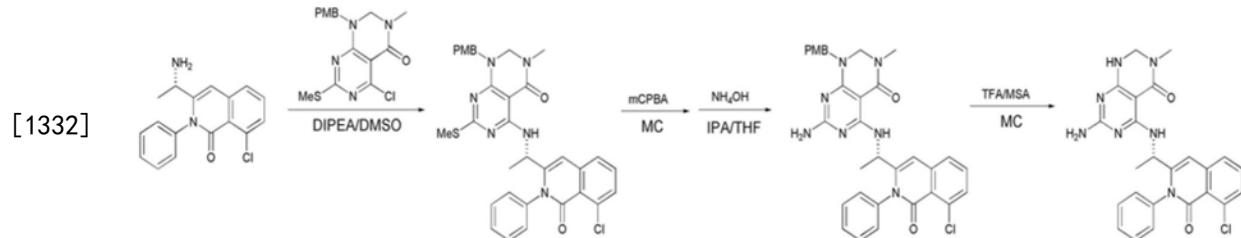
[1327] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.42-9.48 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 3H), 4.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.34-2.44 (d, J=30.0Hz, 3H), 1.42-1.44 (s, J=3.0Hz, 3H)。

[1328] 步骤3:(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1329] 除了使用(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出22mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.04mmol,产率:56%)。

[1330] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.34-9.44 (dd, J=20.1, 8.4Hz, 1H), 7.70-7.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.56-7.62 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.77 (s, 3H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.72-4.75 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.35-2.44 (d, J=28.7Hz, 3H), 1.40-1.43 (dd, J=6.3, 3.3Hz, 3H)。

[1331] 实施例52:(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1333] 步骤1:(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1334] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出66mg的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.10mmol,产率:100%)。

[1335] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.17-9.19 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.21-7.23 (d, J=5.7Hz, 2H), 6.85-6.87 (d, J=5.1Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.35-1.36 (d, J=3.8Hz, 3H)。

[1336] 步骤2:(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1337] 除了使用(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-

1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出51mg的(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:83%)。

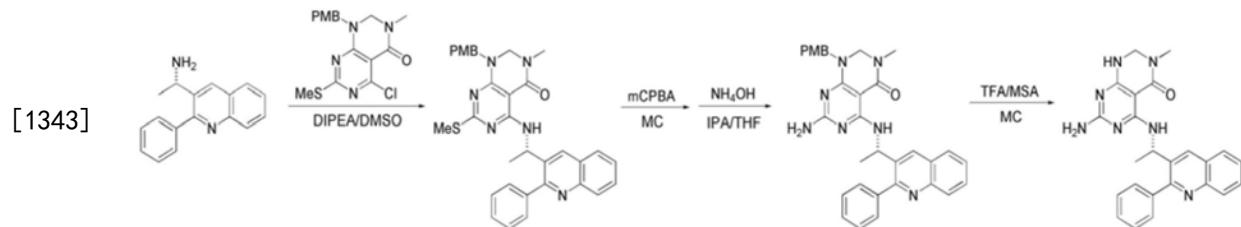
[1338] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.22-9.24 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.53 (m, 8H), 7.19-7.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.87 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.32-1.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1339] 步骤3:(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1340] 除了使用(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出26mg的(S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧化代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.05mmol,产率:64%)。

[1341] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 89.07-9.10 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.61 (m, 8H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47-4.53 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.20-1.22 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H)。

[1342] 实施例53:(S)-7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1344] 步骤1:(S)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1345] 除了使用(S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷胺之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出60mg的(S)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.10mmol,产率:100%)。

[1346] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.44-9.46 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.81-8.84 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75-8.77 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.64-8.69 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.20-7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.83-6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.67-5.71 (m, 1H), 4.67-4.80 (q, $J=15.3, 10.8\text{Hz}$, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38-1.40 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1347] 步骤2:(S)-7-氨基-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1348] 除了使用(S)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中

所述的相同方式,制备出47mg的(S)-7-氨基-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:83%)。

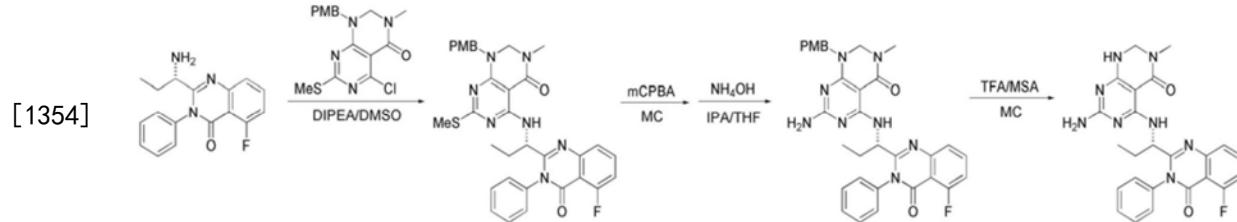
[1349] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11-8.14 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.68 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.18-7.20 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.82-6.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.56-5.62 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[1350] 步骤3:(S)-7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1351] 除了使用(S)-7-氨基-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出18mg的(S)-7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.04mmol,产率:49%)。

[1352] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27-9.29 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.25-1.27 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H)。

[1353] 实施例54:(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1355] 步骤1:(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1356] 除了使用(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出64mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.10mmol,产率:100%)。

[1357] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.43-9.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.69 (m, 6H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 0.80-0.85 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1358] 步骤2:(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1359] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出43mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-

3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.07mmol,产率:71%)。

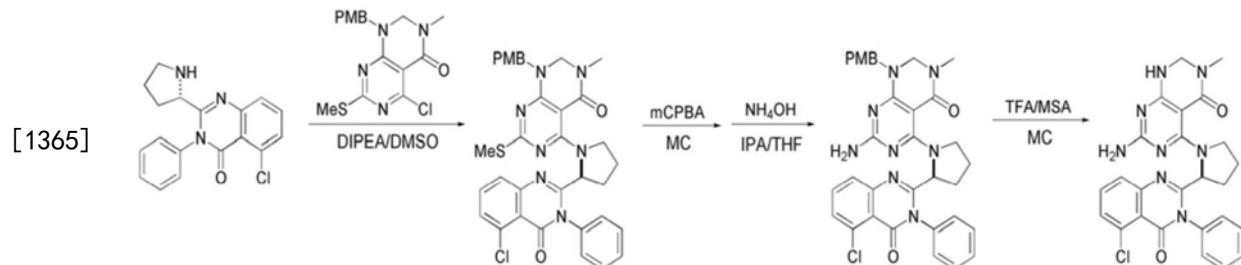
[1360] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.39-9.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.64 (m, 5H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.19-7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.11 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.86 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 2H), 0.82-0.87 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1361] 步骤3: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1362] 除了使用(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出16mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.03mmol,产率:47%)。

[1363] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 89.22-9.25 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 5H), 7.24-7.30 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.49-1.53 (m, 2H), 0.65-0.70 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 3H)。

[1364] 实施例55:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1366] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1367] 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出82mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.13mmol,产率:88%)。

[1368] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.04-8.07 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 6.83-6.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.77-4.80 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.30-4.40 (q, $J=6.0, 9.2\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H)。

[1369] 步骤2:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1370] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之

外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出55mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:71%)。

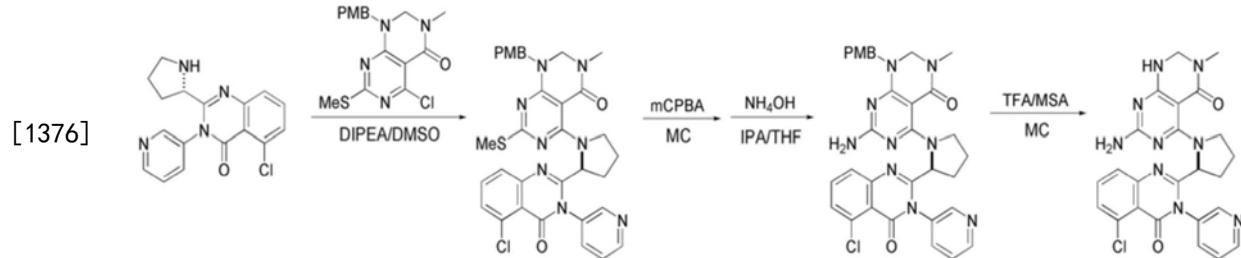
[1371] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.64 (m, 6H), 7.37-7.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.14 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.84 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.70 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 1H)。

[1372] 步骤3:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1373] 除了使用(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出33mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.07mmol,产率:74%)。

[1374] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 7H), 5.94 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H)。

[1375] 实施例56:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1377] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1378] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出79mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:91%)。

[1379] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.76 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.42-7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.83-6.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.78-4.79 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 3.85-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.35 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H)。

[1380] 步骤2:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1381] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯

烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出49mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.08mmol,产率:65%)。

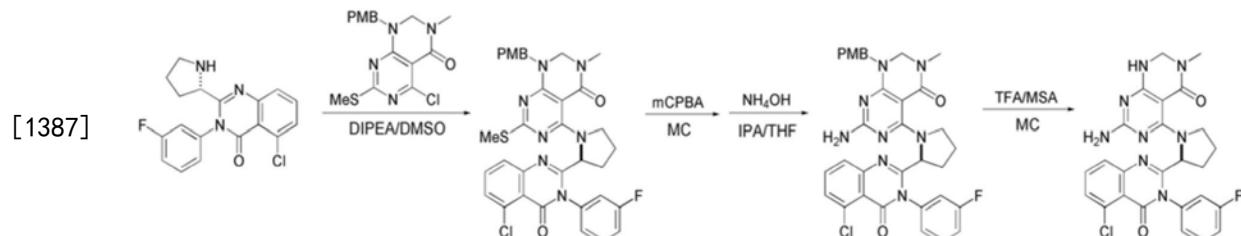
[1382] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.75 (s, 7H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.40-7.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.81-6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.61-4.76 (m, 2H), 4.19-4.33 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H)。

[1383] 步骤3:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1384] 除了使用(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出29mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:73%)。

[1385] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 88.72 (s, 2H), 8.00-8.03 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.31-5.43 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H)。

[1386] 实施例57:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1388] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1389] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出84mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.13mmol,产率:88%)。

[1390] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 87.89-7.91 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.66 (m, $J=38.5$, 9.8Hz, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.91-7.06 (m, 1H), 6.83-6.86 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.73-4.78 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.30-3.41 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H)。

[1391] 步骤2:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1392] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出54mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.08mmol,产率:67%)。

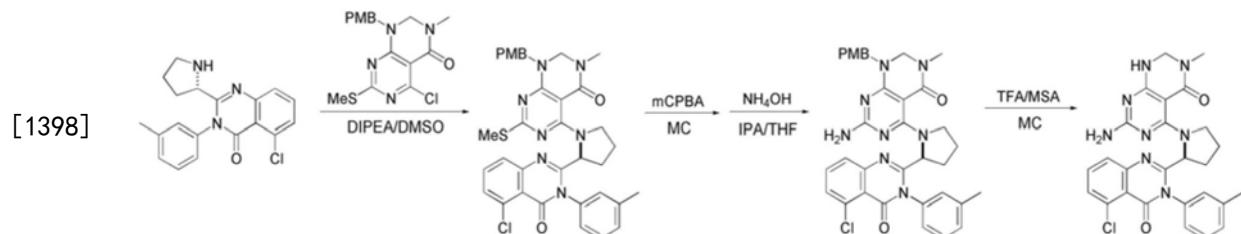
[1393] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 87.64-7.66 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 4H), 6.81-6.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.62-4.74 (m, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H)。

[1394] 步骤3: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1395] 除了使用(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出30mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:68%)。

[1396] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) 87.85 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 5H), 5.97-6.05 (ss, 2H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H)。

[1397] 实施例58: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1399] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1400] 除了使用(S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-m-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出76mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.11mmol,产率:96%)。

[1401] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 87.83-7.88 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.73-4.81 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.58 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41-2.47 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 3H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H)。

[1402] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)

吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备 [1403] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出57mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:79%)。

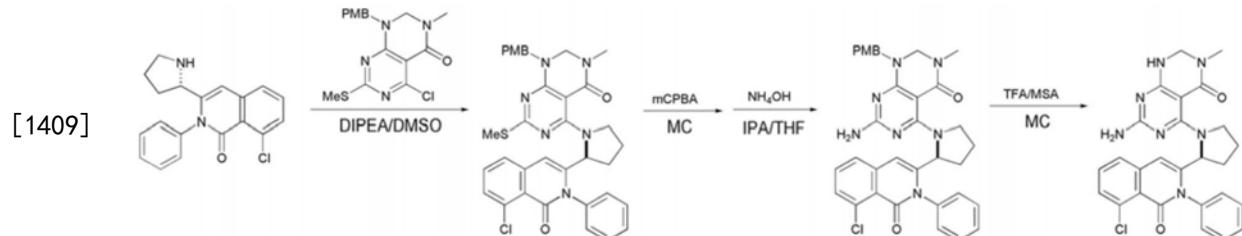
[1404] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.65 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.13-7.16 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.82-6.85 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.68-4.76 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H)。

[1405] 步骤3: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1406] 除了使用(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出31mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:67%)。

[1407] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.65 (m, 1H), 7.51-7.56 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.56 (s, 9H), 4.71-4.76 (m, 2H), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.94-4.00 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H)。

[1408] 实施例59: (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1410] 步骤1: (S)-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1411] 除了使用(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮之外,根据如实施例48的步骤1中所述的相同方式,制备出81mg的(S)-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.12mmol,产率:88%)。

[1412] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.78 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.64 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.05-5.09 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.94 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.74 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.56 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.22 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.44 (s,

3H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 2H)。

[1413] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1414] 除了使用(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例48的步骤2中所述的相同方式,制备出38mg的(S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:49%)。

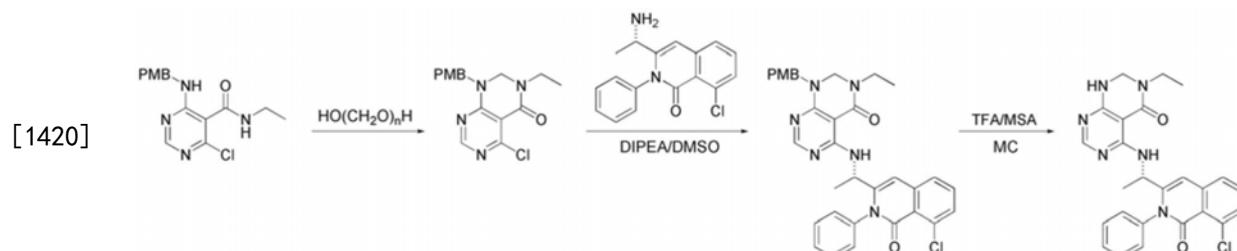
[1415] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.55 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.16-7.18 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.83-6.86 (m, 3H), 5.01-5.07 (m, 1H), 4.84-4.89 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.10-4.13 (d, J=10.3Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H)。

[1416] 步骤3: (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1417] 除了使用(S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,制备出13mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.03mmol,产率:42%)。

[1418] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.49-7.63 (m, 7H), 7.23-7.33 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H)。

[1419] 实施例60: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1421] 步骤1:5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1422] 根据如实施例34的步骤4中所述的相同方式,通过利用600mg (1.87mmol) 的4-氯-N-乙基-6-(4-甲氧基苄氨基)嘧啶-5-羧酰胺来制备400mg的5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(1.2mmol,产率:64%)。

[1423] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1424] 步骤2: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1425] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用40mg (0.12mmol) 在步骤1中所制备出的5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备60mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体(0.1mmol,产率:84%)。

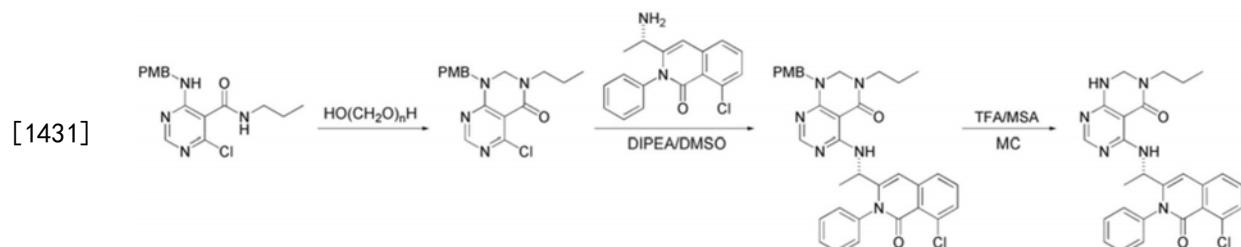
[1426] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.30 (m, 8H), 7.23 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1427] 步骤3:(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1428] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用60mg (0.1mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-乙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备47mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.1mmol,产率:99%)。

[1429] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, $J=6.9\text{Hz}$, -NH), 7.94 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1430] 实施例61:(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1432] 步骤1:5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1433] 根据如实施例34的步骤4中所述的相同方式,通过利用653mg (1.95mmol) 的4-氯-6-(4-甲氧基苄氨基)-N-丙基嘧啶-5-羧酰胺来制备289mg的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(1.12mmol,产率:57%)。

[1434] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1435] 步骤2:(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1436] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用41mg (0.12mmol) 在步骤1中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备56mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-1-(4-甲氧苯

甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体(0.09mmol,产率:73%)。

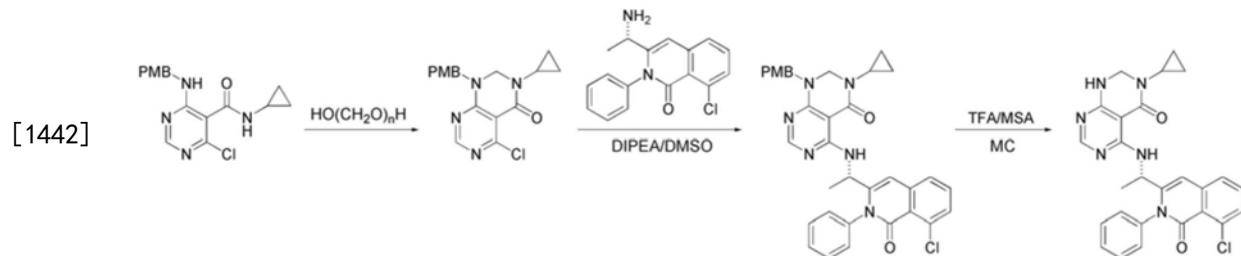
[1437] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.17-9.15 (m, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 8H), 7.21-7.07 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.96-4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H)。

[1438] 步骤3: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1439] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用56mg (0.09mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备45mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.09mmol,产率:99%)。

[1440] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, -NH), 7.95 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H)。

[1441] 实施例62: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1443] 步骤1:5-氯-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1444] 根据如实施例34的步骤4中所述的相同方式,通过利用360mg (1.08mmol) 的4-氯-N-环丙基-6-(4-甲氧基苄氨基)嘧啶-5-羧酰胺来制备224mg的5-氯-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.65mmol,产率:60%)。

[1445] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H)。

[1446] 步骤2: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1447] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用40mg (0.12mmol) 在步骤1中所制备出的5-氯-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备43mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.07mmol,产率:59%)。

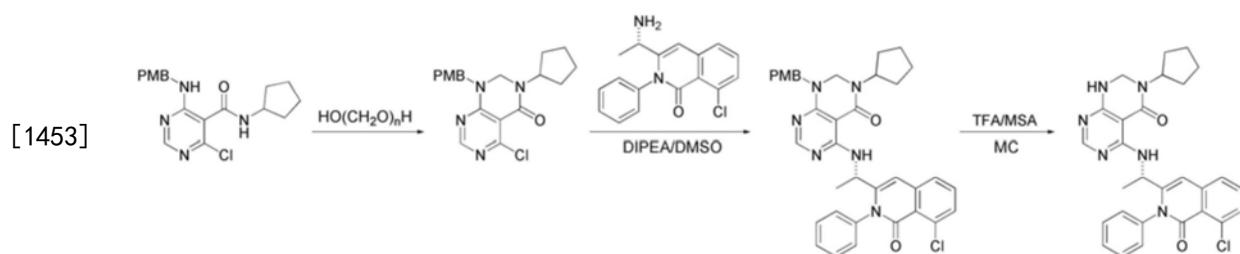
[1448] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.19-9.15 (m, -NH), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.32 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.38 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.56-0.52 (m, 2H)。

[1449] 步骤3: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1450] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用43mg (0.07mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备34mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.07mmol,产率:99%)。

[1451] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H)。

[1452] 实施例63: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1454] 步骤1:5-氯-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1455] 根据如实施例34的步骤4中所述的相同方式,通过利用620mg (1.72mmol) 的4-氯-N-环戊基-6-(4-甲氧基苄氨基)嘧啶-5-羧酰胺来制备405mg的5-氯-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(1.08mmol,产率:63%)。

[1456] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H)。

[1457] 步骤2: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1458] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用40mg (0.1mmol) 在步骤1中所制备出的5-氯-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备45mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为黄色固体(0.07mmol,产率:70%)。

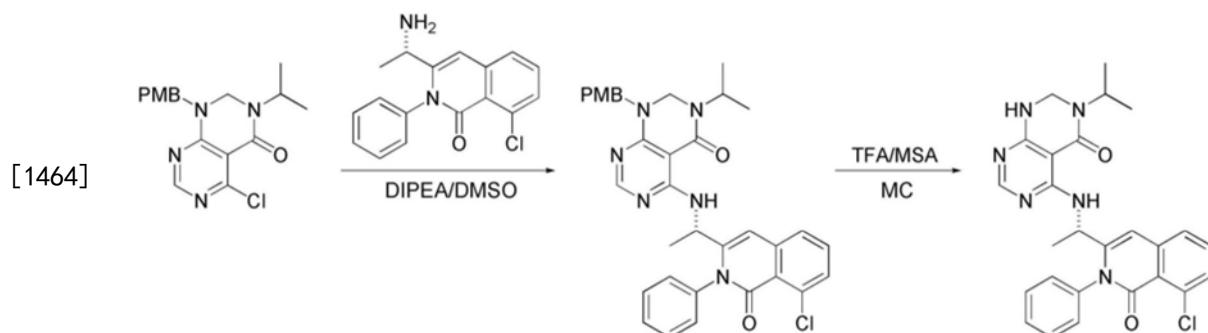
[1459] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56-7.30 (m, 8H), 7.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1460] 步骤3: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1461] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用45mg (0.07mmol) 在步骤2中所制备出的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备37mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-环戊基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.07mmol,产率:99%)。

[1462] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.95-4.65 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1463] 实施例64: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1465] 步骤1: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1466] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用69mg (0.20mmol) 的5-氯-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮制得定量产率的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体。

[1467] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.08 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, $J=9.0, 3\text{H}$), 3.80 (s, 3H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.76-4.89 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.21-7.53 (m, 10H), 8.05 (s, 1H), 9.17-9.19 (d, $J=6.0, 1\text{H}$)。

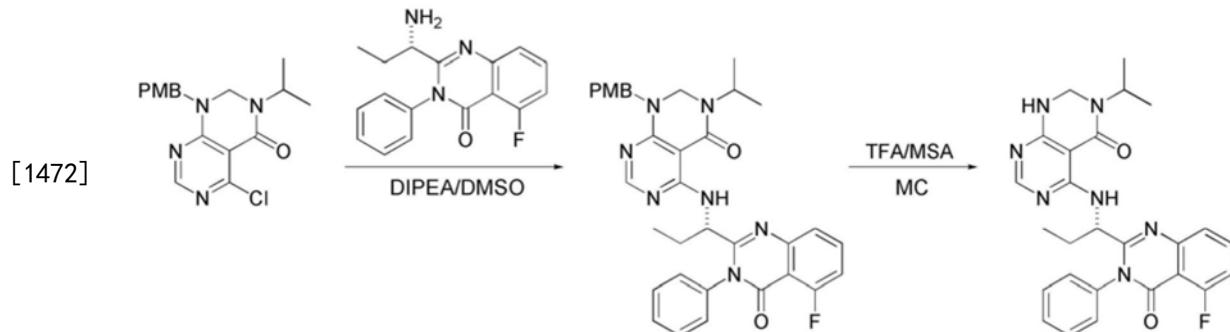
[1468] 步骤2: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1469] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用25mg (0.041mmol) 的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备14mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(产率:70%)。

[1470] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.25 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, $J=9.0, 3\text{H}$), 4.61-4.68 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 8H), 7.94 (s, 1H), 9.10-9.13 (d, $J=9.0, 1\text{H}$)。

[1471] 实施例65: (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢唑啉-2-基)丙氨基)-3-

异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1473] 步骤1: (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1474] 除了使用69mg (0.20mmol) 的5-氯-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 (S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮 (1.1当量)之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出97mg的 (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.20mmol,产率:100%)。

[1475] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.88 (t, $J=6.0, 3\text{H}$), 1.02-1.04 (d, $J=6.0, 6\text{H}$), 1.74-1.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.79-4.86 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.45-7.69 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 9.44-9.46 (d, $J=6.0, 1\text{H}$)。

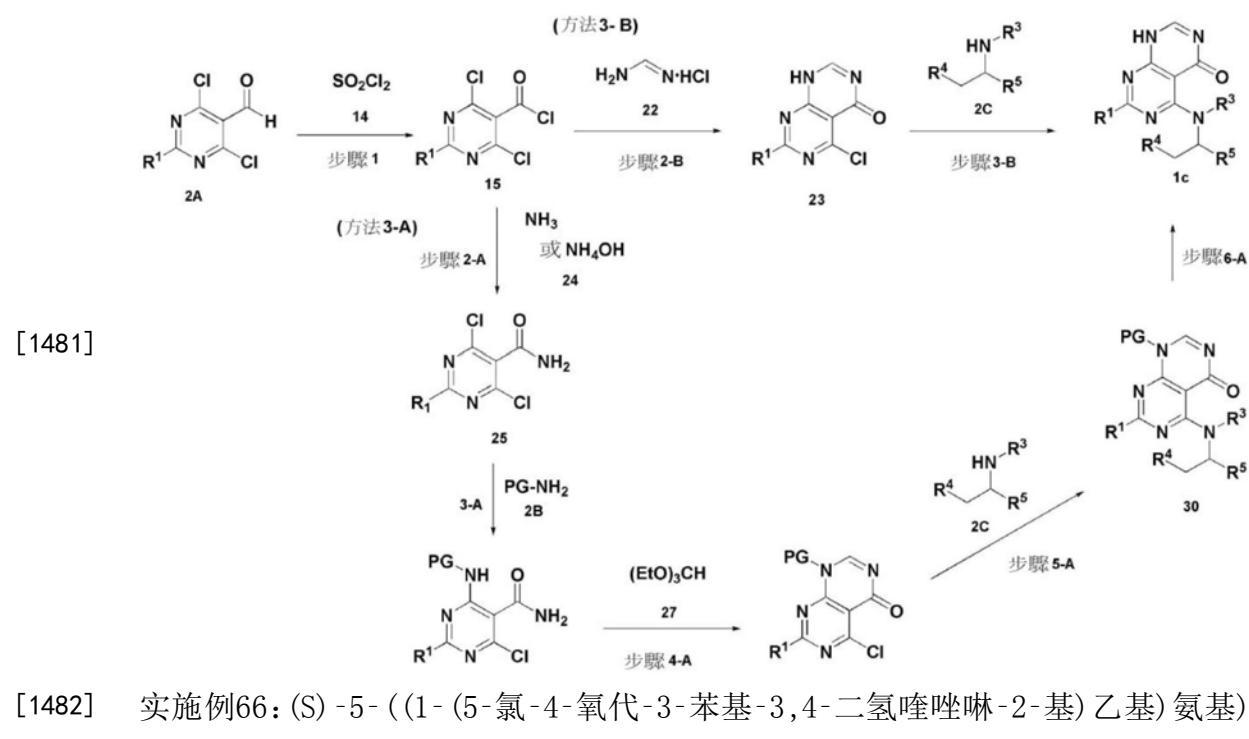
[1476] 步骤2: (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1477] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用30mg (0.049mmol, 1.0eq) 在步骤1中所制备出的 (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备14mg的 (S)-5-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙氨基)-3-异丙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (产率:75%)。

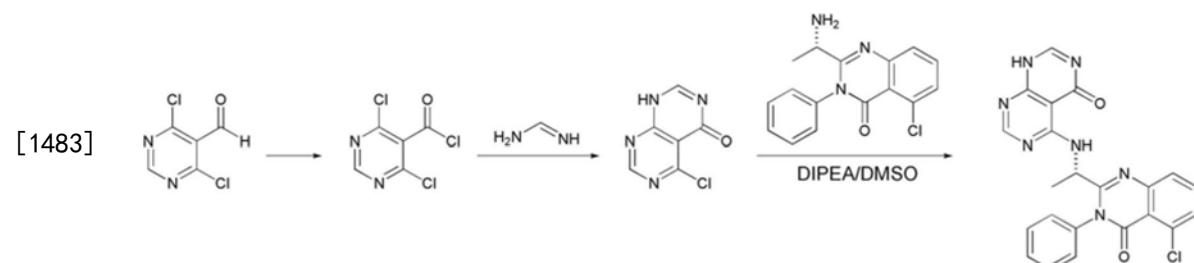
[1478] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.87 (t, $J=6.0, 3\text{H}$), 1.19-1.21 (d, $J=6.0, 6\text{H}$), 1.73-1.95 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.84-4.99 (m, 2H), 6.33 (br s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.44-7.69 (m, 6H), 7.90 (s, 1H), 9.39-9.41 (d, $J=6.0, 1\text{H}$)。

[1479] 通过如反应式3A所示的方法进行以下实施例66至98。

[1480] [反应式3A]



[1482] 实施例66: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1484] 步骤1:4,6-二氯嘧啶-5-碳酰氯的制备

[1485] 将1g (5.65mmol) 的4,6-二氯嘧啶-5-羧醛溶于15mL的CCl₄中, 添加0.78mL (9.61mmol) 的磺酰氯以及46mg (0.28mmol) 的2-2-偶氮双(2-甲丙腈), 接着在80℃下搅拌3小时。在减压环境下过滤反应混合物。向其中添加5mL的无水甲苯, 接着在减压环境下进行过滤。由此得到4,6-二氯嘧啶-5-碳酰氯。

[1486] 步骤2:5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

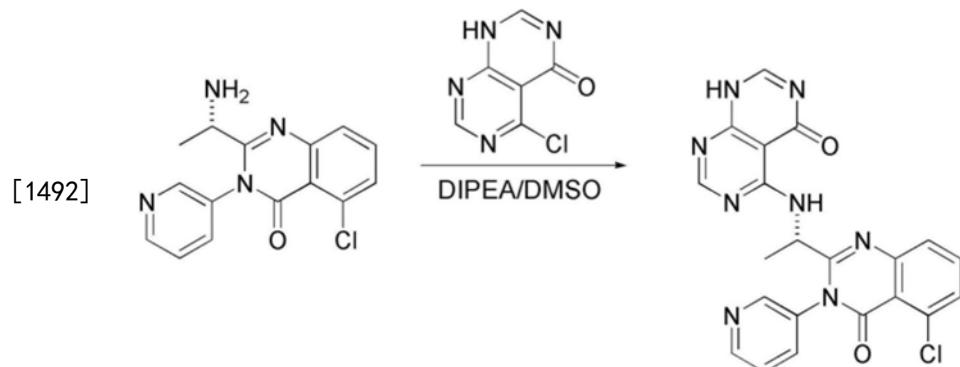
[1487] 将在步骤1中所制备出的4,6-二氯嘧啶-5-碳酰氯 (1.0eq) 溶于甲苯中, 添加过量的亚硫酰二氯 (SOCl₂), 接着在115℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温。在减压环境下浓缩反应溶剂以及干燥, 以得到酸性氯化物。在0℃下将甲脒盐酸盐 (formamidine hydrochloride) (1.1当量) 溶于四氢呋喃中, 添加三乙胺 (4.0当量)。将制备出的酸氯化物溶于5.0mL的无水四氢呋喃中, 将其缓慢地添加至上面的混合物。在室温下加热反应混合物, 接着搅拌4小时。添加水, 接着以二乙醚进行萃取。利用乙酸乙酯:四氢呋喃 (1:1) 萃取水层。接着, 分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并减压浓缩有机层。通过柱层析法 (SiO₂, 洗脱液:二氯甲烷/甲醇, 15/1->二氯甲烷/甲醇, 10/1) 分离残余物, 从而得到目标化合物:5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1488] 步骤3: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1489] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用15mg (0.08mmol,1.0eq) 在步骤2中所制备出的5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及30mg (0.10mmol,1.2当量) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮来制备25mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:68%)。

[1490] ^1H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 7H), 7.37 (s, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 1.51-1.53 (d, J=3.0Hz, 3H)。

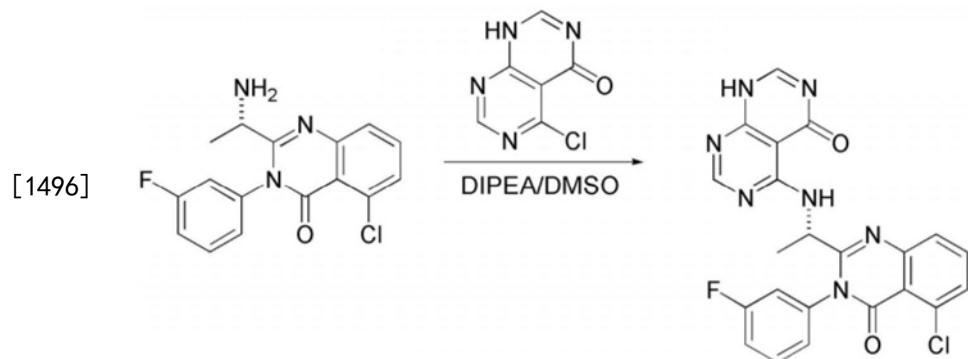
[1491] 实施例67:(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1493] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例66的步骤3中所述的相同方式,制备出18.8mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.04mmol,产率:77%)。

[1494] ^1H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 4.82-4.86 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 3H)。

[1495] 实施例68:(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

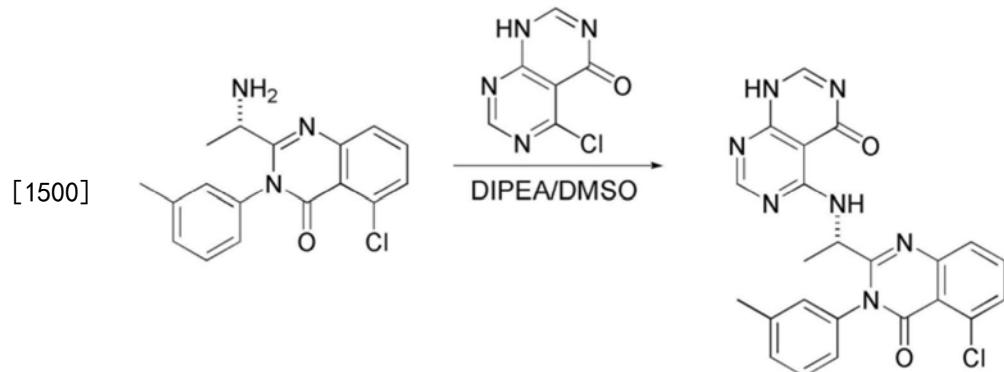


[1497] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例66的步骤3中所述的相同方式,制备出13.8mg的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.03mmol,产率:55%)。

[1498] ^1H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 9.53-9.62 (m, 1H), 8.63-8.65 (d, J=3.0Hz 1H), 8.43-8.44

(m, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 3H)。

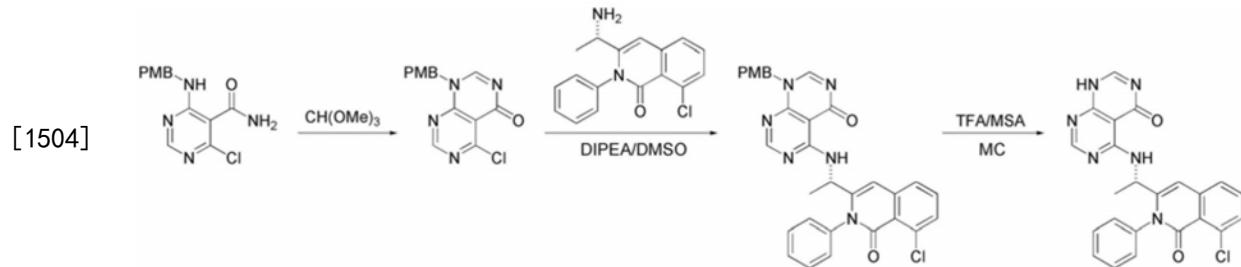
[1499] 实施例69: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1501] 除了使用(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例66的步骤3中所述的相同方式,制备出10.5mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.02mmol,产率:42%)。

[1502] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.79-9.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.77-8.79 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.66-8.68 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 2.41-2.49 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 3H), 1.53-1.55 (m, 3H)。

[1503] 实施例70: (S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1505] 步骤1:5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1506] 将50mg (0.171mmol) 的4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)氨基)嘧啶-5-羧酰胺、1mL的原甲酸三乙酯以及10 μL 的甲磺酸混合在一起,在50℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温。添加乙酸乙酯以及水,接着进行萃取。分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩经萃取的有机层。通过柱层析法(SiO_2 ,洗脱液:己烷/乙酸乙酯,4/1->己烷/乙酸乙酯,1/1)分离残余物,从而得到10mg的呈浅黄色液体的目标化合物:5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(0.033mmol,产率:19%)。

[1507] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[1508] 步骤2:(S)-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1509] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用10mg (0.033mmol) 在步骤1

中所制备出的5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及9mg (0.036mmol) 的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备18mg的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为浅黄色固体(0.032mmol,产率:96%)。

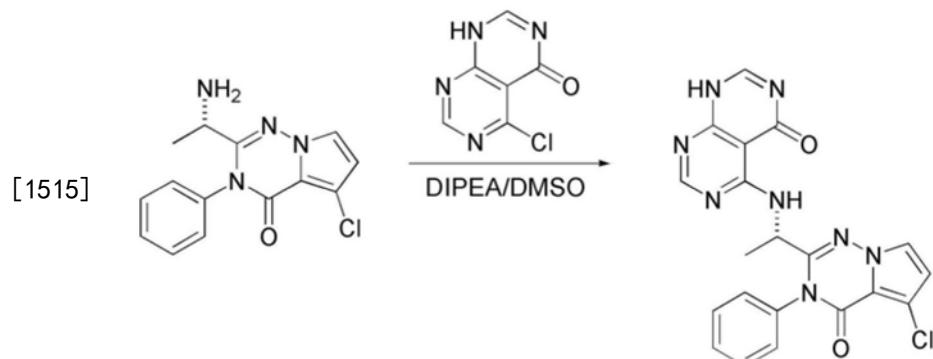
[1510] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.29-7.37 (m, 5H), 6.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1511] 步骤3: (S)-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1512] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用18mg (0.032mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧苯甲基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮在25ml圆底烧瓶制备13mg的(S)-5-((1-(8-氯-1-氧化-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,为浅黄色固体(0.029mmol,产率:92%)。

[1513] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 5H), 7.32-7.38 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.03 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

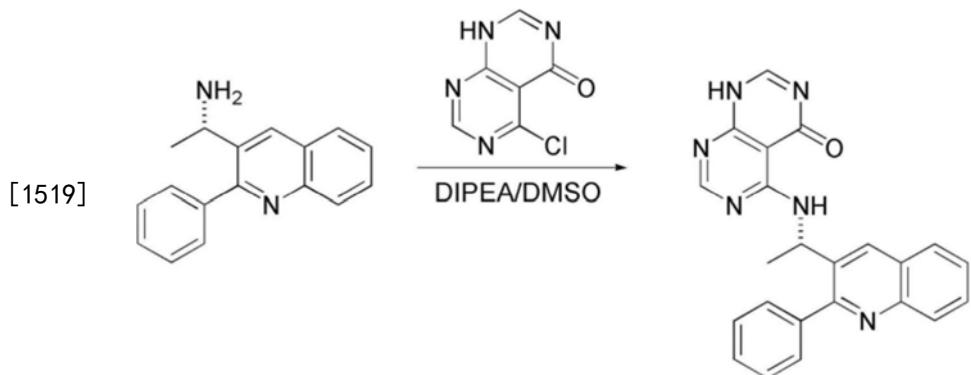
[1514] 实施例71: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1516] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用15mg (0.08mmol,1.0当量) 的5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和28mg (0.10mmol,1.2当量) 的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮来制备20mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.05mmol,产率:58%)。

[1517] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 1.51-1.53 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H)。

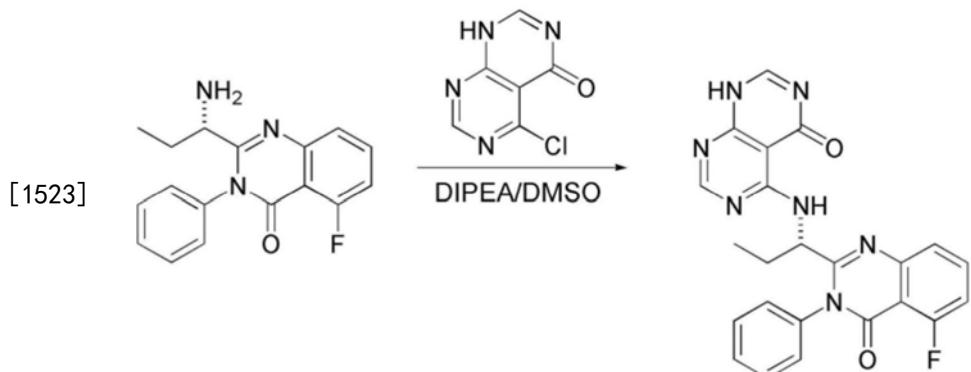
[1518] 实施例72: (S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1520] 除了使用(S)-1-(2-苯基喹啉-3-基)乙烷胺之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出6mg的(S)-5-((1-(2-苯基喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.015mmol,产率:28%)。

[1521] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.42-9.44 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.58-7.74 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 3H), 5.48-5.52 (m, 1H), 1.46-1.48 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H)。

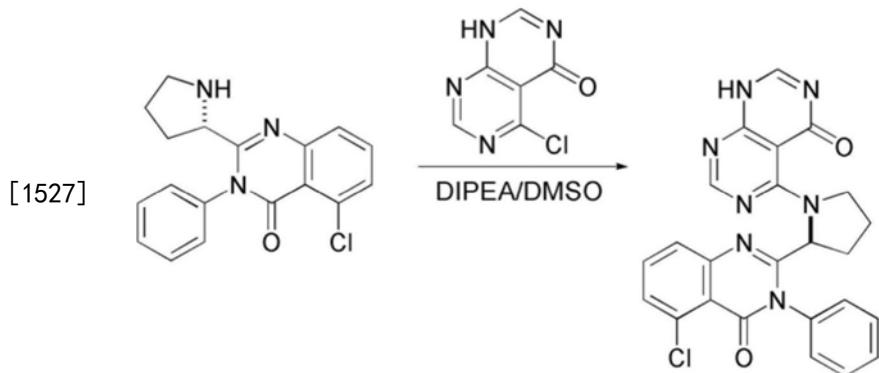
[1522] 实施例73:(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1524] 除了使用(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出10.7mg的(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.02mmol,产率:44%)。

[1525] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.69-9.72 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 7H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.09-7.15 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 0.87-0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

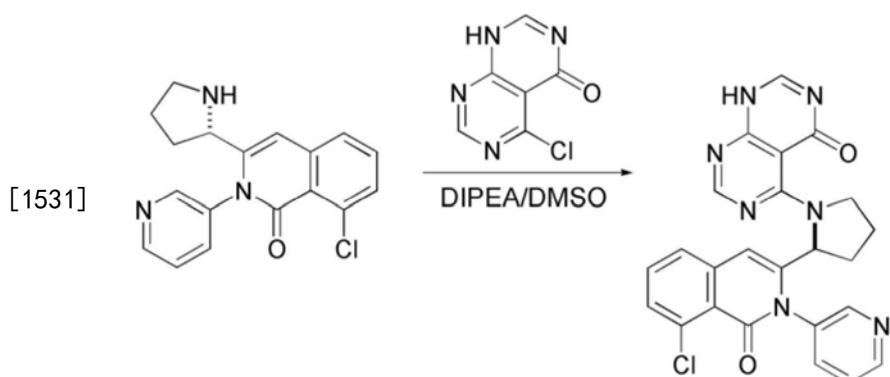
[1526] 实施例74:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1528] 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基) 噻唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出24.7mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢噻唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d]噻唑-4(1H)-酮,其为白色固体(0.05mmol,产率:95%)。

[1529] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H)。

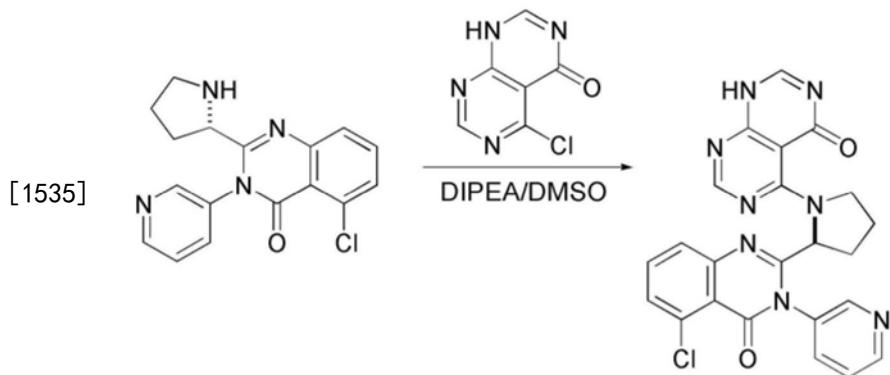
[1530] 实施例75:(S)-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢异噻啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d]噻唑-4(1H)-酮的制备



[1532] 除了使用(S)-8-氯-2-(吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-2-基) 异噻啉-1(2H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出10.6mg的(S)-5-(2-(8-氯-1-氧化-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢异噻啉-3-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d]噻唑-4(1H)-酮,其为白色固体(0.02mmol,产率:41%)。

[1533] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 6H), 7.35-7.41 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 3H), 1.49-1.53 (m, 1H)。

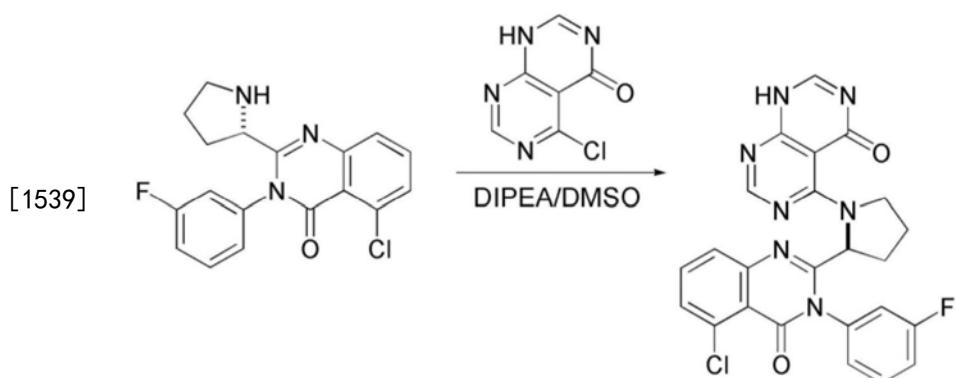
[1534] 实施例76:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢噻唑啉-2-基) 吡咯烷-1-基) 噻啶并[4,5-d]噻唑-4(1H)-酮的制备



[1536] 除了使用(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出15.8mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.03mmol,产率:61%)。

[1537] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01-8.22 (m, 3H), 7.39-7.63 (m, 4H), 4.41-4.47 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H)。

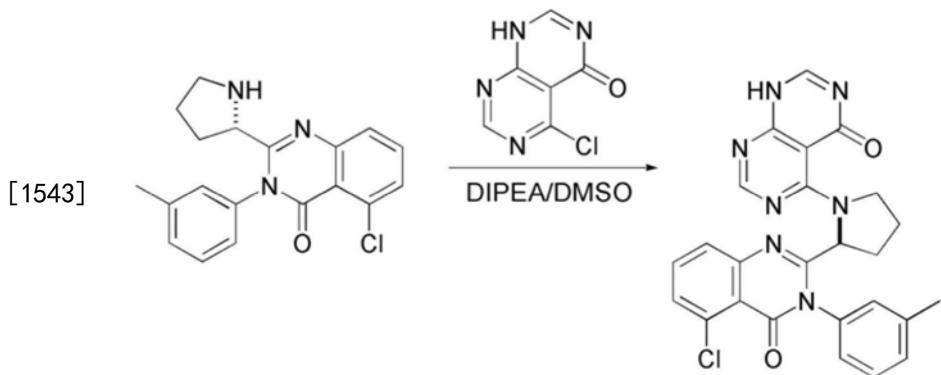
[1538] 实施例77:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1540] 除了使用(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)异喹啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出4.1mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.01mmol,产率:15%)。

[1541] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 4.86-4.90 (q, $J=3.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 1H)。

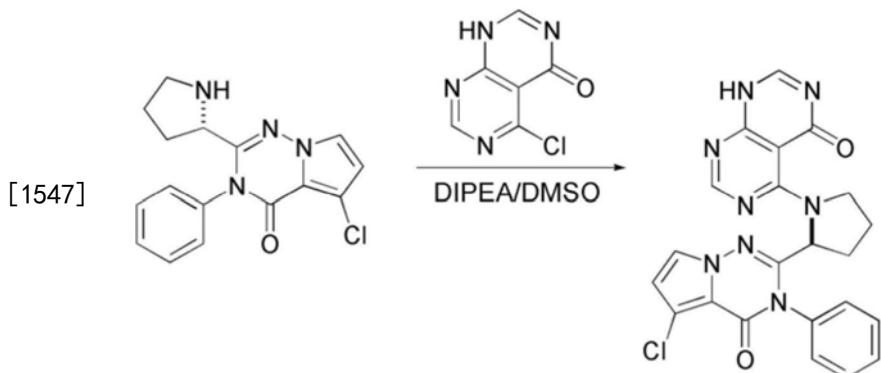
[1542] 实施例78:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1544] 除了使用(S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-m-甲苯基噻唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出10.7mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢噻唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.02mmol,产率:40%)。

[1545] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.53 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 4.86-4.92 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.46-2.49 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 3H)。

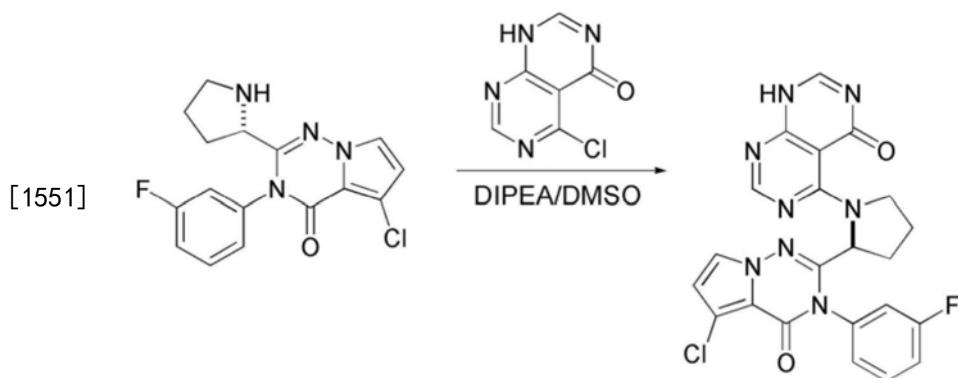
[1546] 实施例79:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1548] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用13mg (0.07mmol,1.0当量)的5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和30mg (0.09mmol,1.3eq)的(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮来制备10mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.02mmol,产率:31%)。

[1549] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 88.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 1H)。

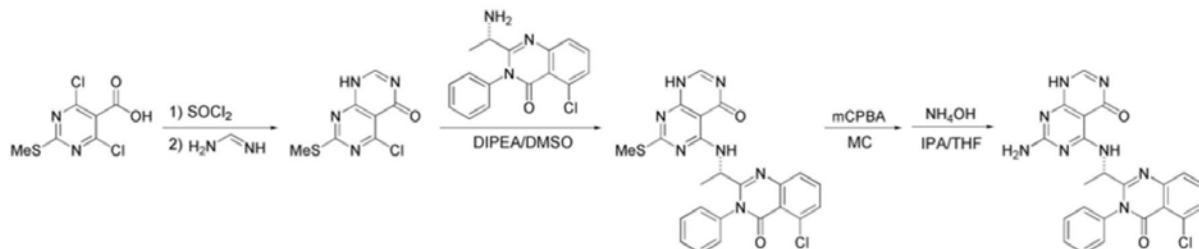
[1550] 实施例80:(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1552] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用16mg (0.09mmol,1.0当量)的5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮和30mg (0.09mmol,1.2当量)的(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮来制备20mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.04mmol,产率:47%)。

[1553] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.63 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 1.86-2.28 (m, 4H)。

[1554] 实施例81:(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1555] 步骤1:5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1556] 将3.0g (12.55mmol,1.0eq)的4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸溶于40mL的无水甲苯中,添加15mL的亚硫酰二氯(SOCl_2),接着在115°C下搅拌12小时。减压浓缩以及干燥反应溶剂,以得到酸氯化物。接着,根据如实施例66的步骤2中所述的相同方式,制备出1.6g的5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(2步骤产率:56%)。

[1557] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 2.56-2.58 (d, $J=6.0, 3\text{H}$), 8.42-8.44 (d, $J=6.0, 1\text{H}$), 12.88 (br s, 1H)。

[1558] 步骤2:(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1559] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用10mg (0.055mmol)在步骤1中所制备出的5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及20mg (0.066mmol,1.2当量)的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮来制备22mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.044mmol,产率:80%)。

[1560] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64-7.33 (m, 7H), 7.36-7.33

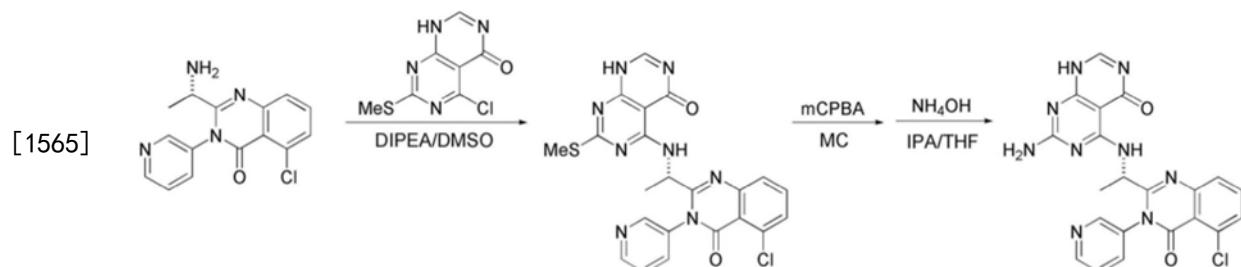
(m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1561] 步骤3: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1562] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用19.6mg (0.04mmol) 在步骤2中所制备出的 (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备16mg的 (S)-7-氨基-5-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.034mmol,产率:85%)。

[1563] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.61-9.58 (m, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 6H), 4.77-4.72 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1564] 实施例82: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1566] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

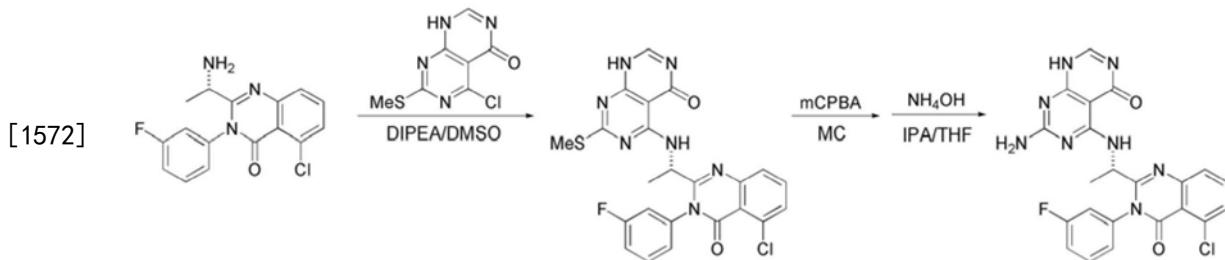
[1567] 除了使用 (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出30mg的 (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体 (0.06mmol,产率:60%)。

[1568] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.77 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.28-9.20 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 5H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.49 (d, J=11.7Hz, 3H), 1.56-1.52 (m, 3H)。

[1569] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用24mg (0.049mmol) 在步骤1中所制备出的 (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢异喹啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备11mg的 (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为浅黄色固体 (0.024mmol,产率:49%)。

[1570] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H), 8.74-8.81 (m, 1H), 8.64-8.73 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 6.80 (brs, 2H), 4.62-4.75 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1571] 实施例83: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1573] 步骤1: (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4- 氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -7- (甲硫基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮的制备

[1574] 除了使用 (S) -2- (1-氨基乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮之外, 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式, 制备出38mg的 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4- 氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -7- (甲硫基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮, 其为白色固体 (0.075mmol, 产率: 75%)。

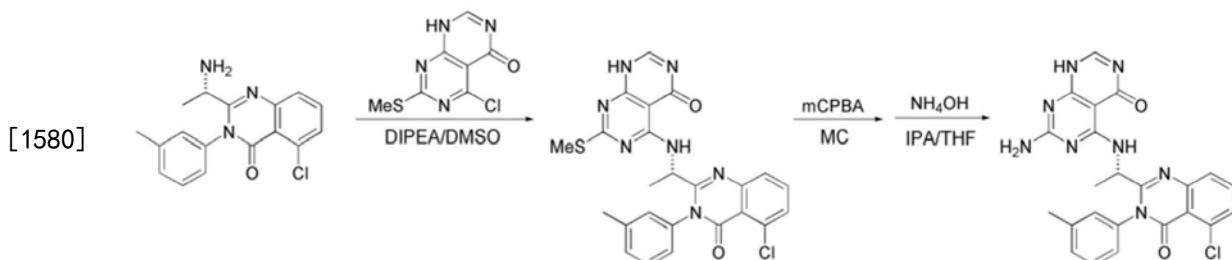
[1575] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, -NH), 8.26 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)。

[1576] 步骤2: (S) -7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4- 氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮的制备

[1577] 除了使用 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4- 氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -7- (甲硫基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮之外, 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式, 制备出27mg的 (S) -7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4- 氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮, 其为白色固体 (0.056mmol, 产率: 81%)。

[1578] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, -NH), 9.46 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62-7.31 (m, 6H), 6.87 (s, -NH), 6.64 (s, -NH), 4.80-4.72 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 3H)。

[1579] 实施例84: (S) -7-氨基-5- ((1- (5-氯-4- 氧代-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮的制备



[1581] 步骤1: (S) -5- ((1- (5-氯-4- 氧代-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -7- (甲硫基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮的制备

[1582] 除了使用 (S) -2- (1-氨基乙基) -5-氯-3- m- 甲苯基喹唑啉-4 (3H) -酮之外, 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式, 制备出45mg的 (S) -5- ((1- (5-氯-4- 氧代-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -7- (甲硫基) 噻啶并[4,5-d] 噻啶-4 (1H) -酮, 其为白色固体 (0.089mmol, 产率: 89%)。

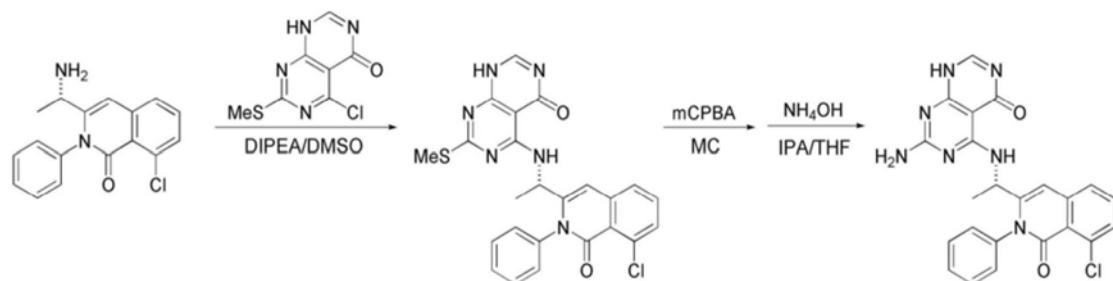
[1583] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 6H), 2.48-47 (m, 3H)。

[1584] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1585] 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出35mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.073mmol,产率:82%)。

[1586] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, -NH), 9.60-9.48 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, -NH₂), 4.84-4.77 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 3H)。

[1587] 实施例85: (S)-7-氨基-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1588] 步骤1: (S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1589] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用17mg (0.0743mmol, 1.0当量)在实施例81的步骤1中所制备出的5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及27mg (0.0892mmol, 1.2当量)的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备35mg的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(产率:96%)。

[1590] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40-1.42 (d, $J=6.0$, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.13-9.15 (d, $J=6.0$, 1H), 12.78 (br s, 1H)。

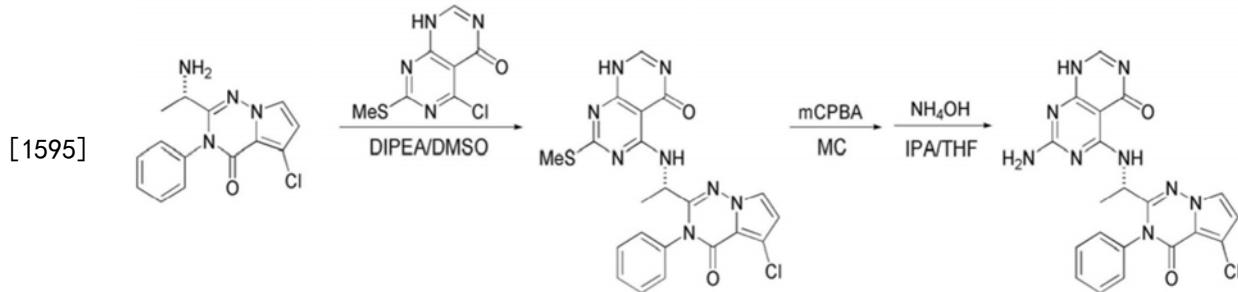
[1591] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1592] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用170mg (0.346mmol)在步骤2中所制备出的(S)-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备60mg的(S)-7-氨基-5-(1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(产率:38%)。

[1593] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.29-1.31 (d, $J=6.0$, 3H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.57-

6.94 (m, 3H), 7.42-7.64 (m, 8H), 8.08 (s, 1H), 9.05-9.06 (d, $J=3.0$, 1H), 12.24 (s, 1H)。

[1594] 实施例86: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1596] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1597] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用58mg (0.20mmol) 的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备102mg的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(产率:94%)。

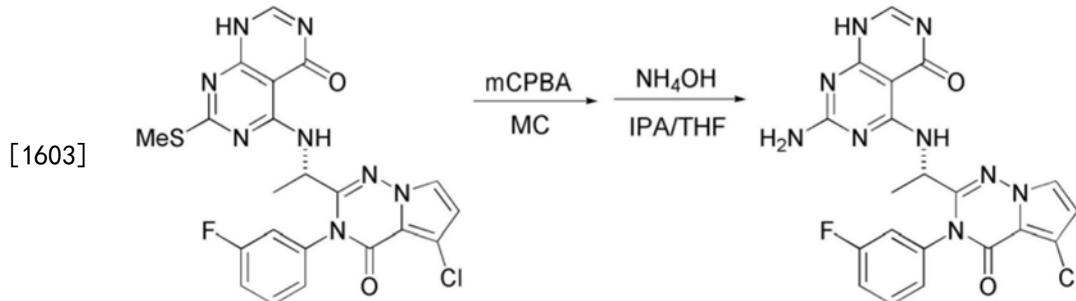
[1598] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.15 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.30-7.65 (m, 7H), 6.52 (s, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[1599] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1600] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用43mg (0.089mmol) 的(S)-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备14mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.031mmol,产率:35%)。

[1601] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 812.18 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.70 (dd, $J=1.0$ Hz, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 3H)。

[1602] 实施例87: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

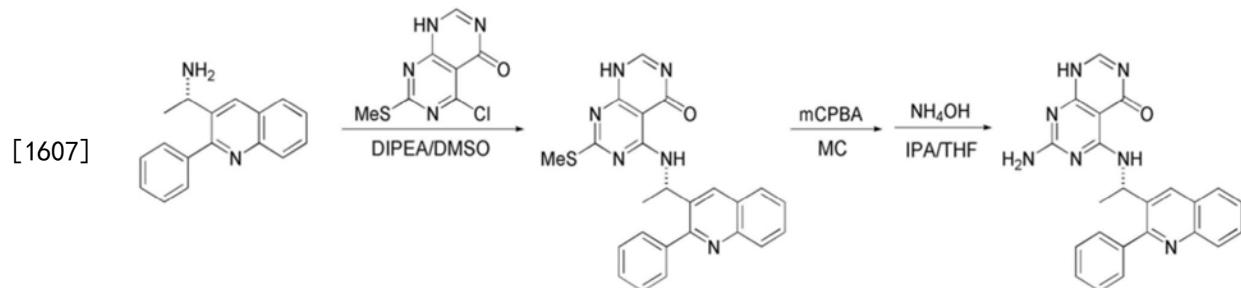


[1604] 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,通过利用86mg (0.172mmol) 的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)氨

基) - 7 - (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮来制备20mg的(S) - 7 - 氨基-5 - ((1 - (5 - 氯-3 - (3 - 氟苯基) - 4 - 氧代-3,4 - 二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2 - 基) 乙基) 氨基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 其为白色固体(0.043mmol, 产率: 25%)。

[1605] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 6.95 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (brs, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 3H)。

[1606] 实施例88: (S) - 7 - 氨基-5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1608] 步骤1: (S) - 7 - (甲硫基) - 5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1609] 除了使用(S) - 1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙烷胺之外, 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式, 制备出23mg的(S) - 7 - (甲硫基) - 5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 其为白色固体(0.052mmol, 产率: 52%)。

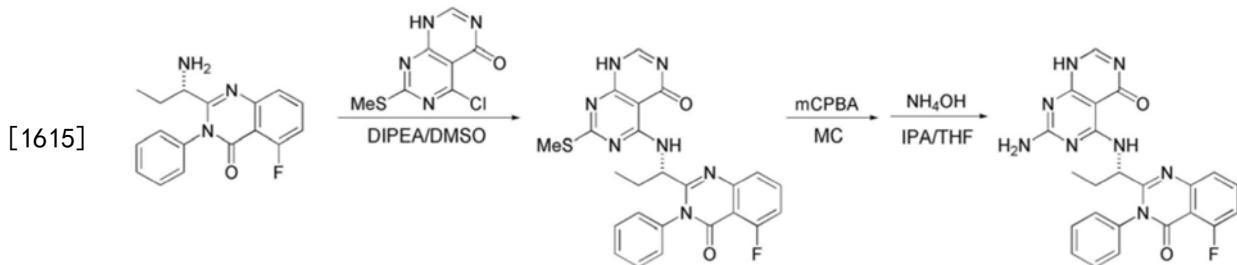
[1610] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 12.32 (s, -NH), 9.31-9.29 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 4H), 5.78-5.68 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

[1611] 步骤2: (S) - 7 - 氨基-5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1612] 除了使用(S) - 7 - (甲硫基) - 5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外, 根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式, 制备出16mg的(S) - 7 - 氨基-5 - ((1 - (2 - 苯基喹啉-3 - 基) 乙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 其为白色固体(0.039mmol, 产率: 81%)。

[1613] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, -NH), 9.36 (s, -NH), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.75-7.44 (m, 7H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.86 (m, -NH), 6.75 (m, -NH), 5.48-5.44 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.1Hz, 3H)。

[1614] 实施例89: (S) - 7 - 氨基-5 - ((1 - (5 - 氟-4 - 氧代-3 - 苯基-3,4 - 二氢喹唑啉-2 - 基) 丙基) 氨基) 嘙啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1616] 步骤1: (S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1617] 除了使用(S)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出45mg的(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.089mmol,产率:89%)。

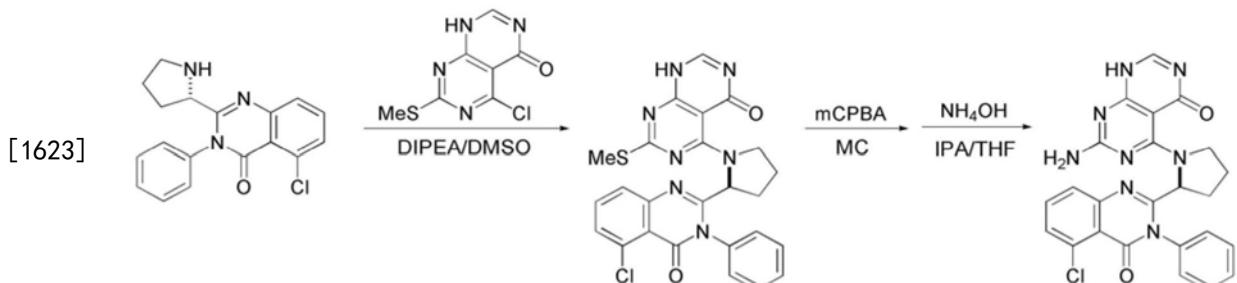
[1618] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.49-9.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72-7.47 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 3H)。

[1619] 步骤2: (S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1620] 除了使用(S)-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出34mg的(S)-7-氨基-5-((1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.075mmol,产率:88%)。

[1621] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, -NH), 9.45 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 5H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.85 (s, -NH), 6.50 (s, -NH), 4.67 (s, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 3H)。

[1622] 实施例90: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1624] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-)的制备

[1625] 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出23mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.044mmol,产率:80%)。

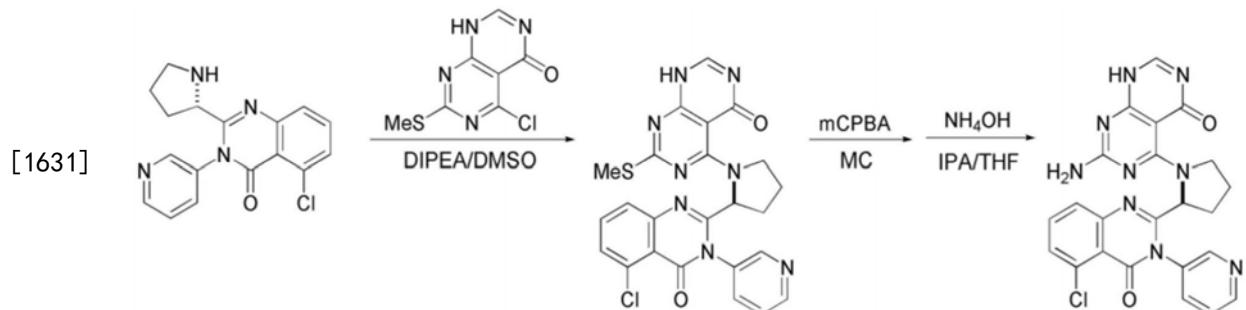
[1626] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 88.17 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.69-7.40 (m, 8H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.10 (2H), 1.83-1.76 (m, 2H)。

[1627] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1628] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出20mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.043mmol,产率:86%)。

[1629] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H)。

[1630] 实施例91:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1632] 步骤1:(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1633] 除了使用(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出30mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.057mmol,产率:57%)。

[1634] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H)。

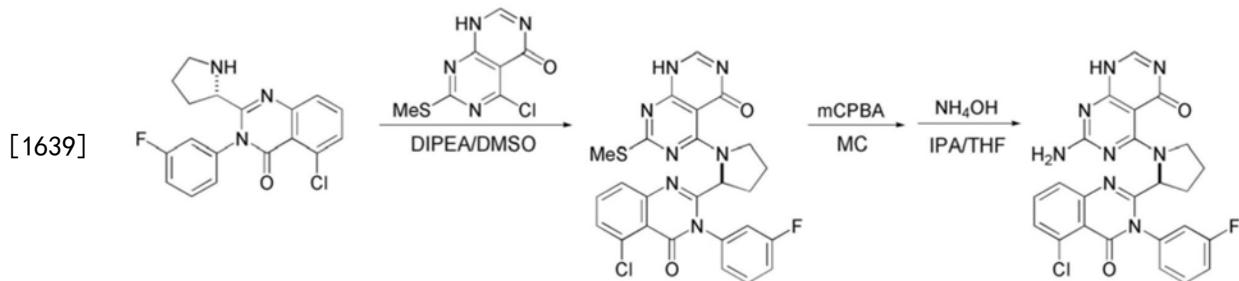
[1635] 步骤2:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1636] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出20mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.043mmol,产率:86%)。

[1637] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m,

2H), 1.28-1.24 (m, 4H)。

[1638] 实施例92: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1640] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1641] 除了使用(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出38mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.071mmol,产率:71%)。

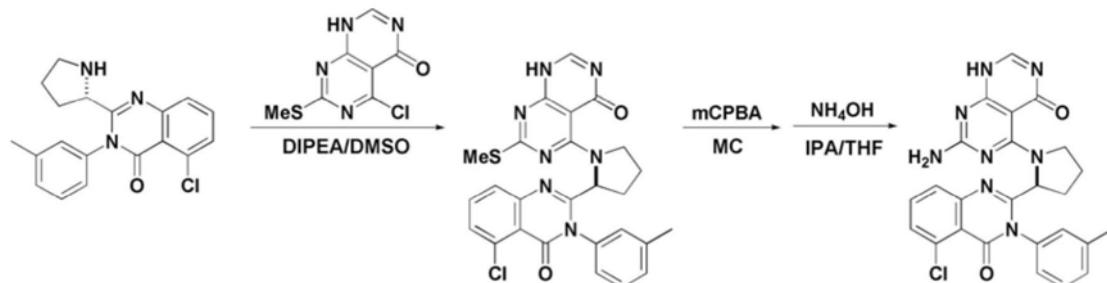
[1642] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.62 (s, -NH), 8.29 (s, 1H), 7.86-8.72 (m, 1H), 7.68-7.41 (m, 5H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 1H)。

[1643] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1644] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧化-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1645] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.30 (m, 8H), 6.62 (br s, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-1.77 (m, 6H)。

[1646] 实施例93: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1647] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1648] 除了使用(S)-5-氯-2-(吡咯烷-2-基)-3-m-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出45mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧化-3-(m-甲苯

基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.085mmol,产率:85%)。

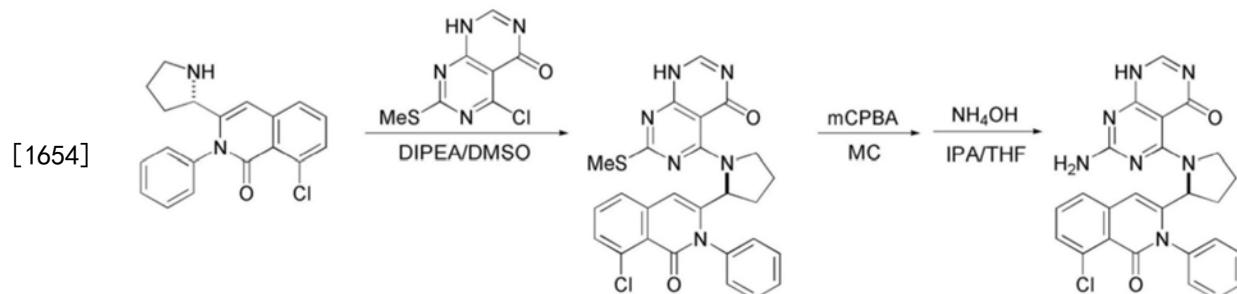
[1649] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.72 (s-NH), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 2H)。

[1650] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1651] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出31mg的(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.061mmol,产率:77%)。

[1652] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.75 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.20 (m, 7H), 6.53 (br s, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-1.27 (m, 4H)。

[1653] 实施例94: (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1655] 步骤1: (S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-)的制备

[1656] 除了使用(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯烷-2-基)异喹啉-4(3H)-酮之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出42mg的(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.081mmol,产率:81%)。

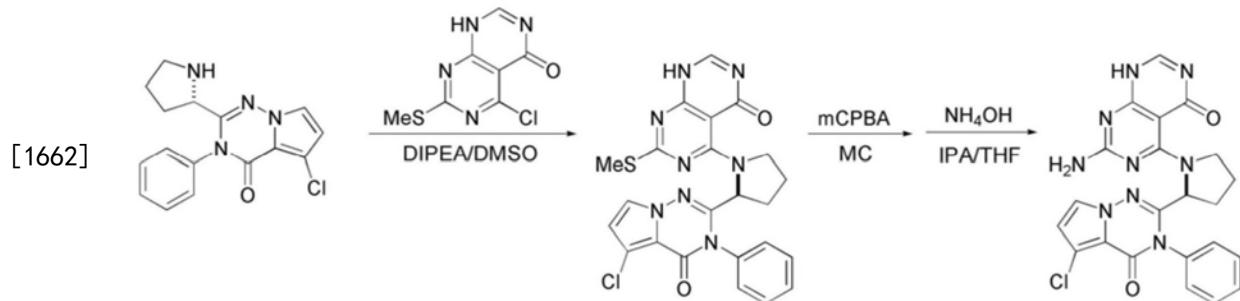
[1657] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H)。

[1658] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1659] 除了使用(S)-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出(S)-7-氨基-5-(2-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1660] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 8H), 6.65 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.96-4.80 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 1H), 1.90-1.30 (m, 4H)。

[1661] 实施例95: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1663] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1664] 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮盐酸盐之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出30mg的(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.06mmol,产率:66%)。

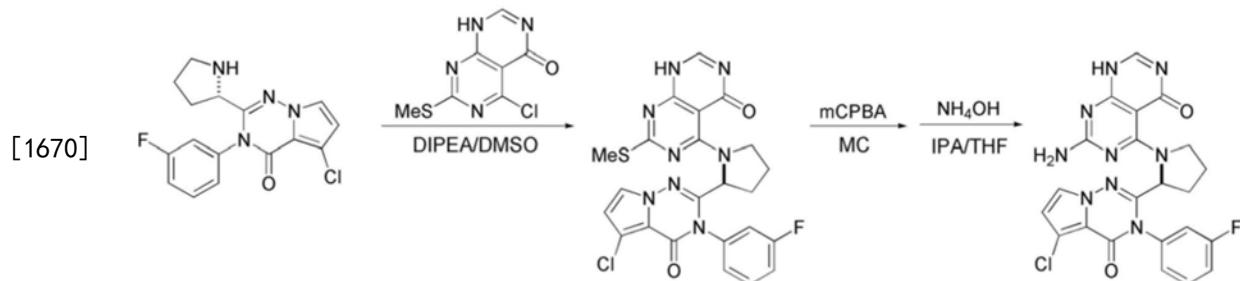
[1665] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.82-1.72 (s, 1H)。

[1666] 步骤2: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1667] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1668] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.60-7.05 (m, 7H), 6.43 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.45-1.65 (m, 4H)。

[1669] 实施例96: (S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备



[1671] 步骤1: (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]

三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1672] 除了使用(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮盐酸盐之外,根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,制备出60mg的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,其为白色固体(0.011mmol,产率:79%)。

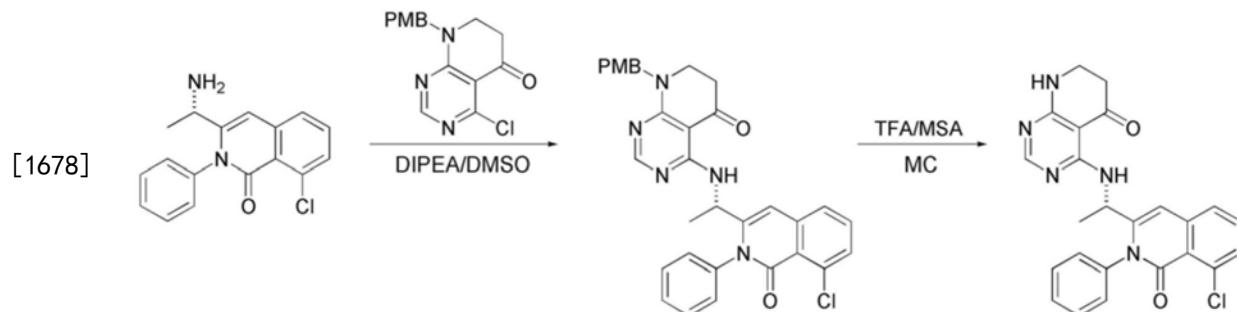
[1673] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.94 (s, -NH), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H)。

[1674] 步骤2:(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的制备

[1675] 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根据如实施例15的步骤4中所述的相同方式,制备出(S)-7-氨基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

[1676] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 88.58 (br s, 1H), 7.65-6.80 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.25-1.10 (m, 4H)。

[1677] 实施例97:(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备



[1679] 步骤1:(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备

[1680] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用200mg (0.658mmol) 的4-氯-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮以及136mg (0.790mmol) 的(S)-3-(1-氨基乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备326mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮,其为白色固体(0.576mmol,产率:87%)。

[1681] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 89.52 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35-7.56 (m, 7H), 7.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 1.40 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

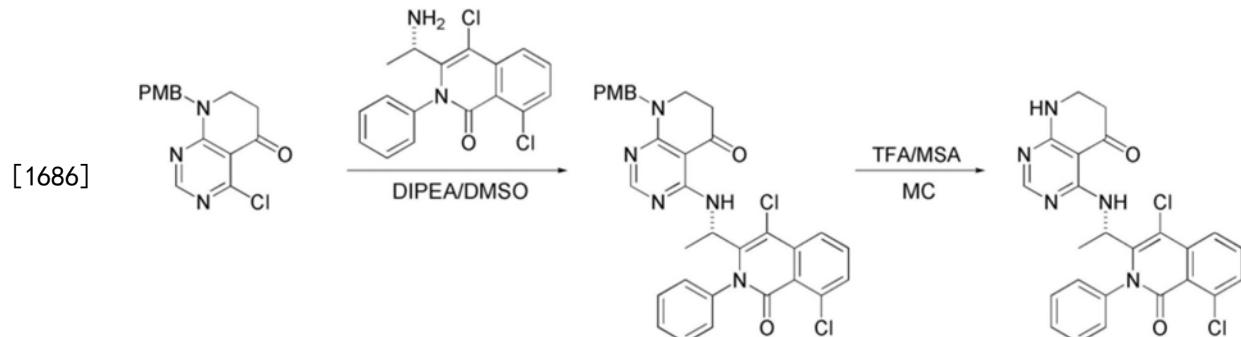
[1682] 步骤2:(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备

[1683] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用50mg (0.088mmol) 的(S)-4-

((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮来制备36mg的(S)-4-((1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮,其为白色固体(0.081mmol,产率:91%)。

[1684] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34-7.55 (m, 7H), 7.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.91 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 1.40 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1685] 实施例98:(S)-4-((1-(4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备



[1687] 步骤1:(S)-4-((4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备

[1688] 根据如实施例34的步骤5中所述的相同方式,通过利用100mg (0.30mmol) 在制备例10的步骤8中所制备出的(S)-3-(1-氨基乙基)-4,8-二氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮来制备150mg的(S)-4-((4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮,其为白色固体(0.25mmol,产率:83%)。

[1689] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.97 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.64 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 3H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.80-4.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 1.64 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

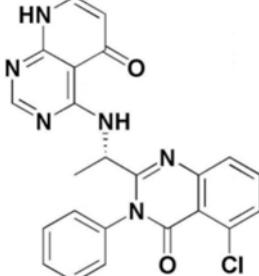
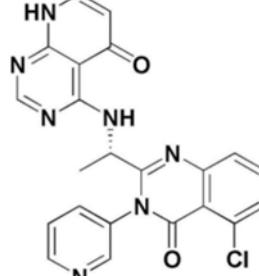
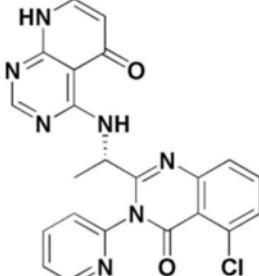
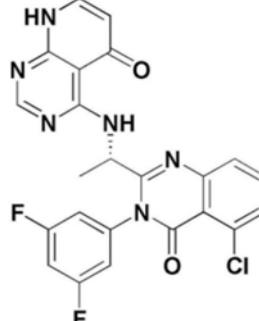
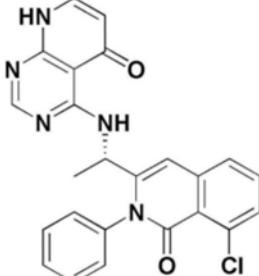
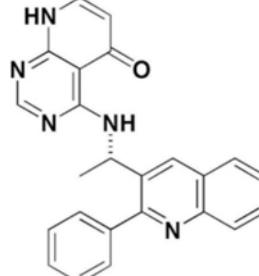
[1690] 步骤2:(S)-4-((4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的制备

[1691] 根据如实施例1的步骤8中所述的相同方式,通过利用100mg (0.17mmol) 在步骤1中所制备出的(S)-4-((4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮来制备78mg的(S)-4-((4,8-二氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮,其为白色固体(0.16mmol,产率:98%)。

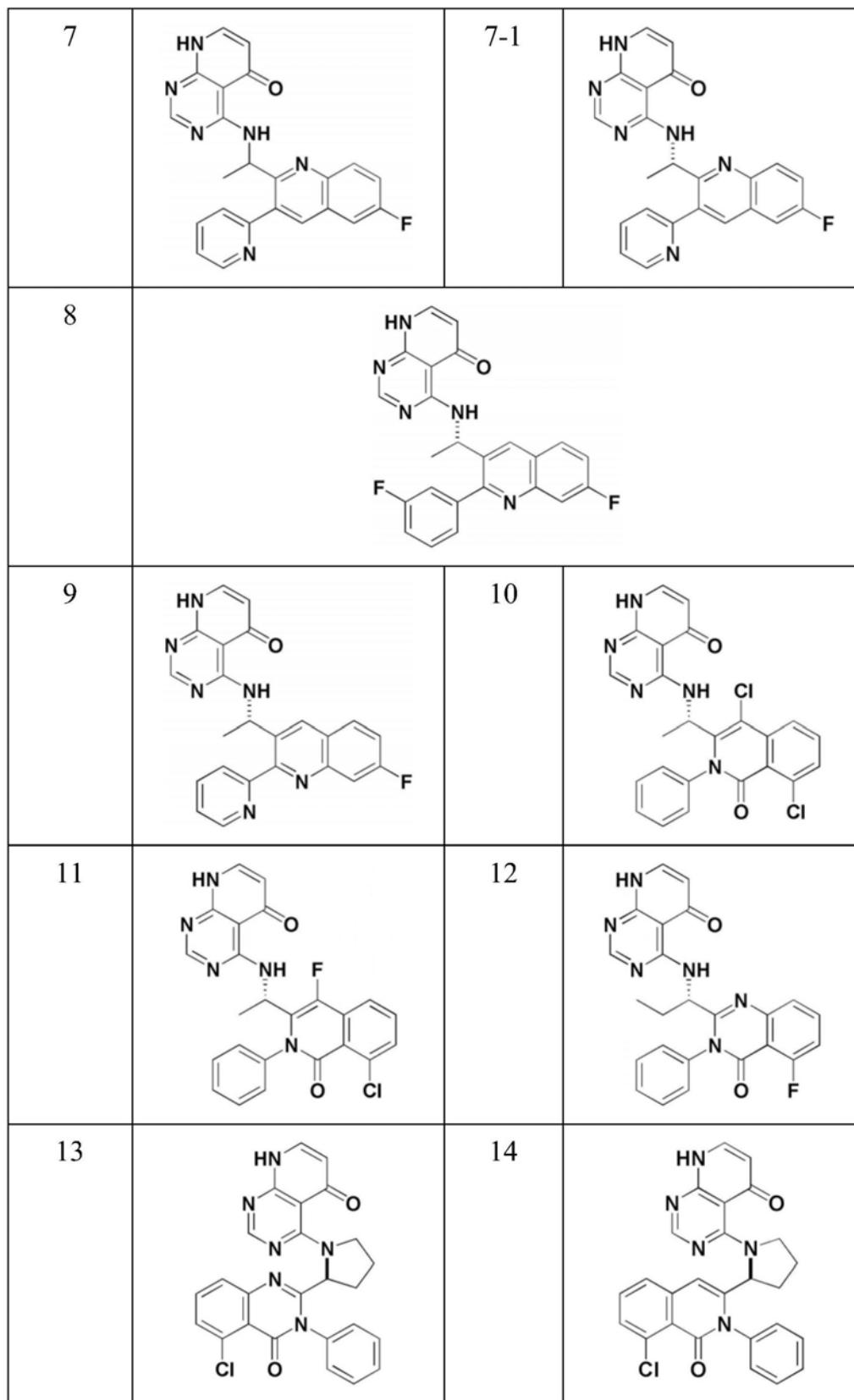
[1692] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.82 (br s, 1H), 7.99 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 9.48-7.63 (m, 5H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.03-5.11 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.64 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

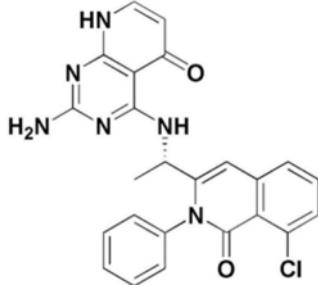
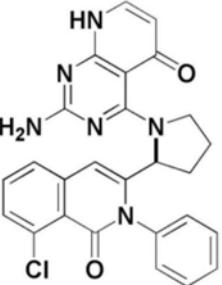
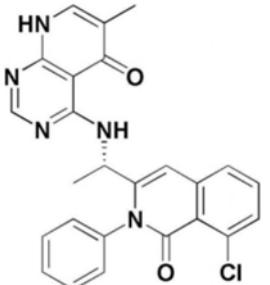
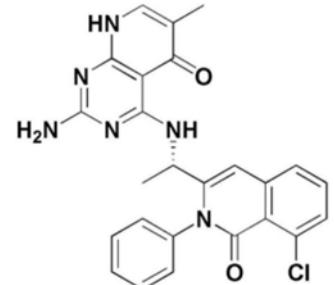
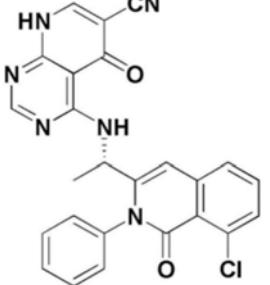
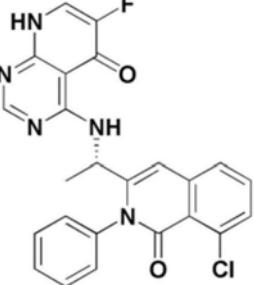
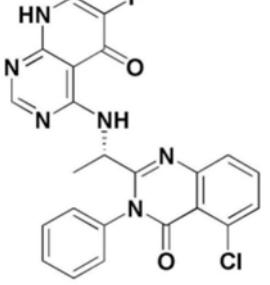
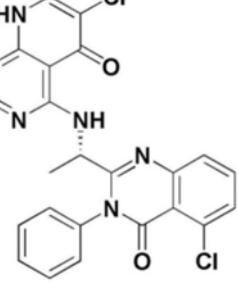
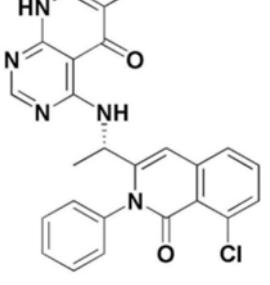
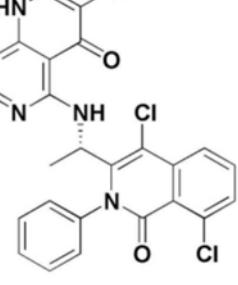
[1693] 表1和表2中示出了实施例1至98中所制备的化合物的化学式。

[1694] 【表1】

实施例	式	实施例	式
1		2	
3		4	
5		6	

[1695]



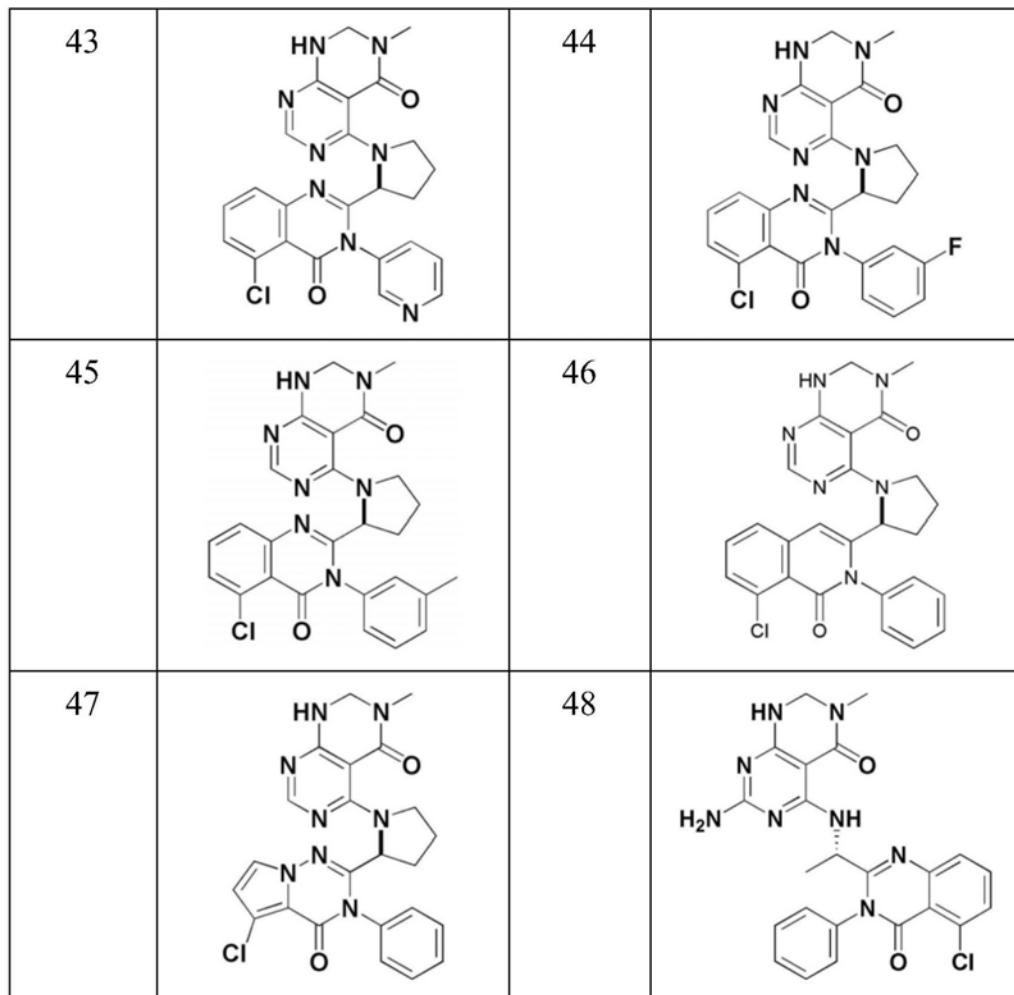
15		16	
17		18	
[1697]	19 	20 	
21		22 	
23		24 	

25	<p>Chemical structure 25: A purine derivative with an amino group at position 2 and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>		
26	<p>Chemical structure 26: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-pyridylmethyl group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>	27	<p>Chemical structure 27: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-phenylpropyl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>
28	<p>Chemical structure 28: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>	29	<p>Chemical structure 29: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>
30	<p>Chemical structure 30: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>	31	<p>Chemical structure 31: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-(4-chlorophenyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>
32	<p>Chemical structure 32: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-(2-pyridyl)ethyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>	33	<p>Chemical structure 33: A purine derivative with an amino group at position 2, a 2-(1-(4-(2-chlorophenyl)ethyl)-1H-1,2-dihydroimidin-2-yl) group at position 7, and a 7-fluorophenyl group at position 8.</p>

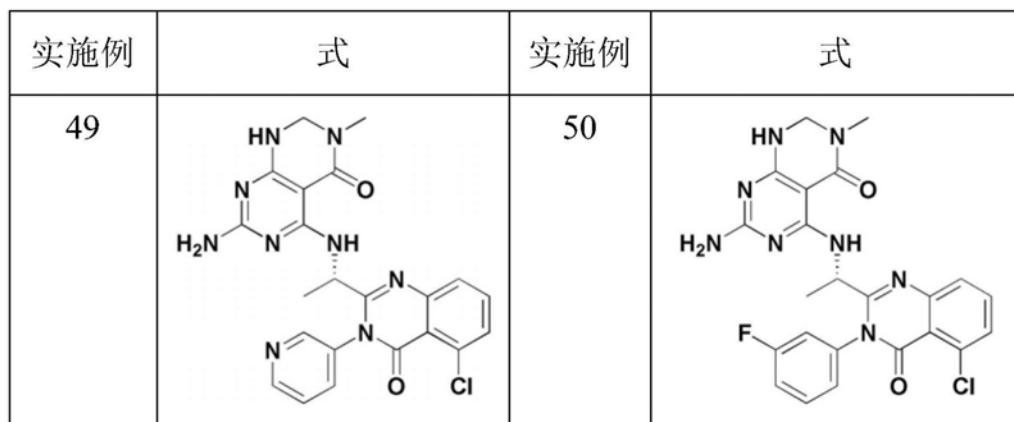
[1698]

[1699]

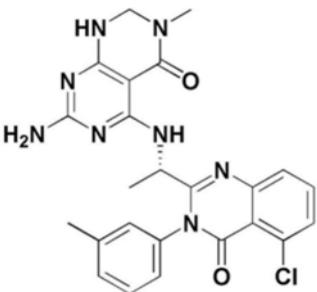
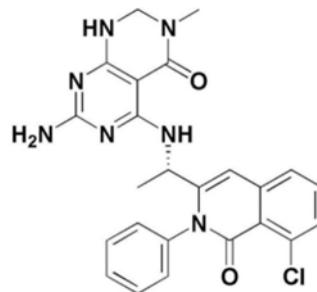
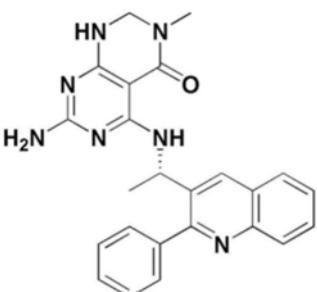
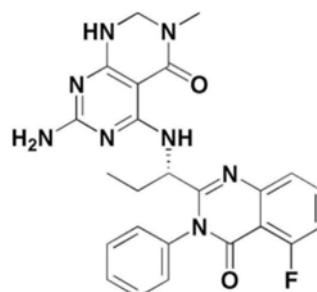
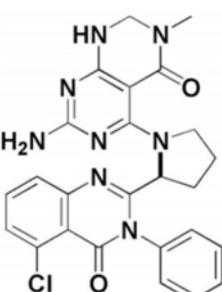
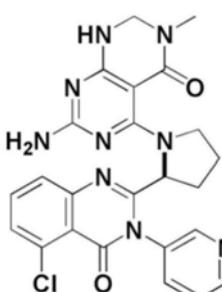
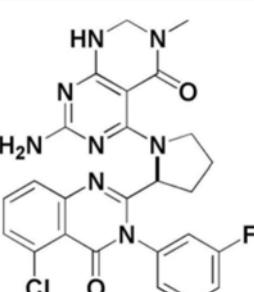
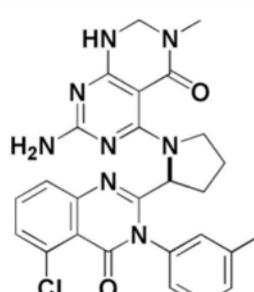
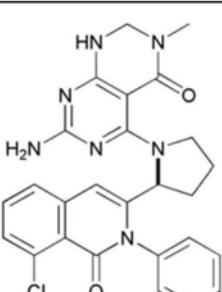
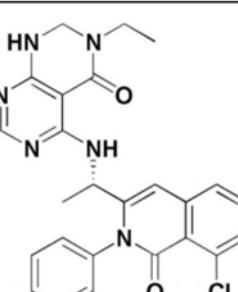
34		35	
36		37	
38		39	
39-1		40	
41		42	

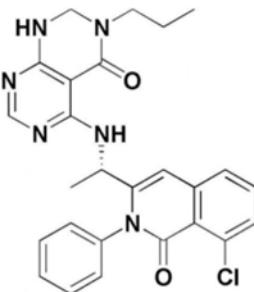
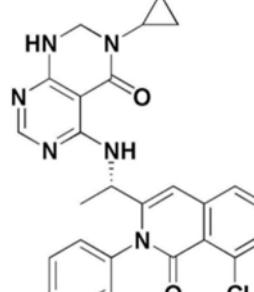
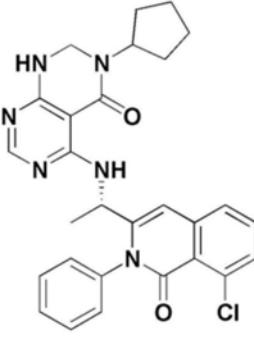
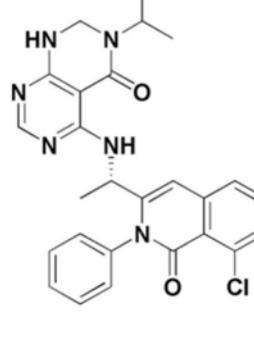
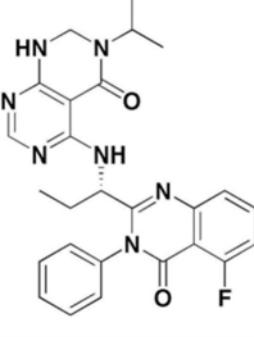
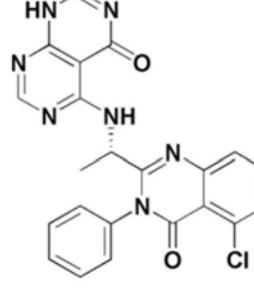
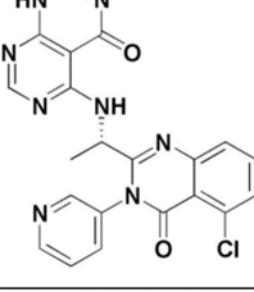
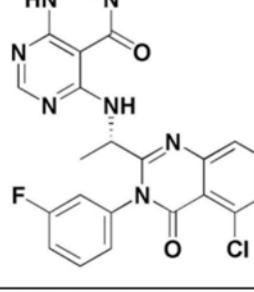
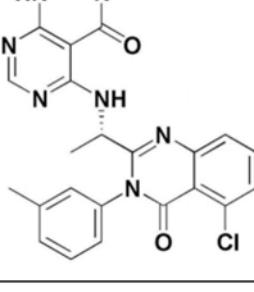
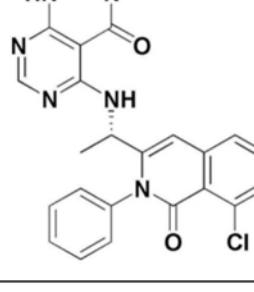


[1701] 【表2】

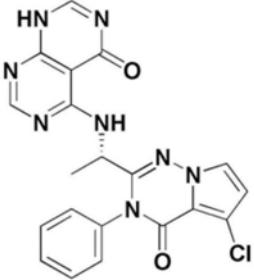
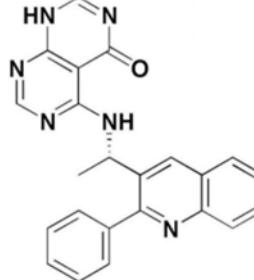
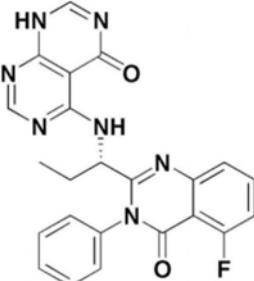
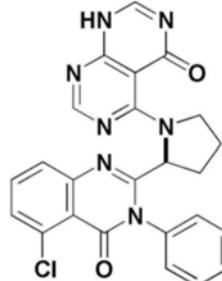
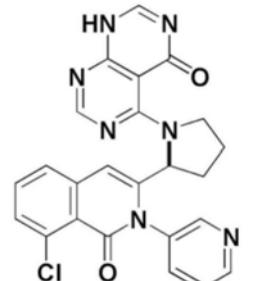
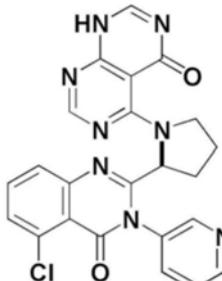
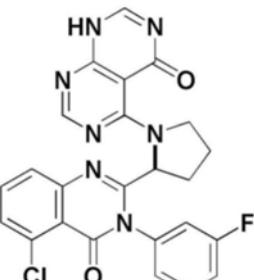
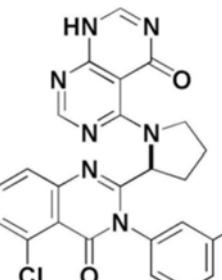
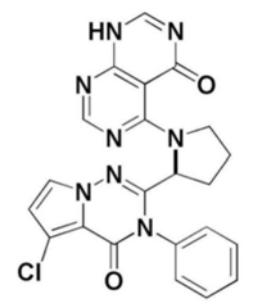
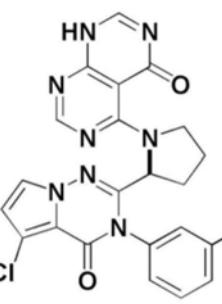


[1702]

	51			52	
[1703]	53			54	
	55			56	
	57			58	
	59			60	

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

[1704]

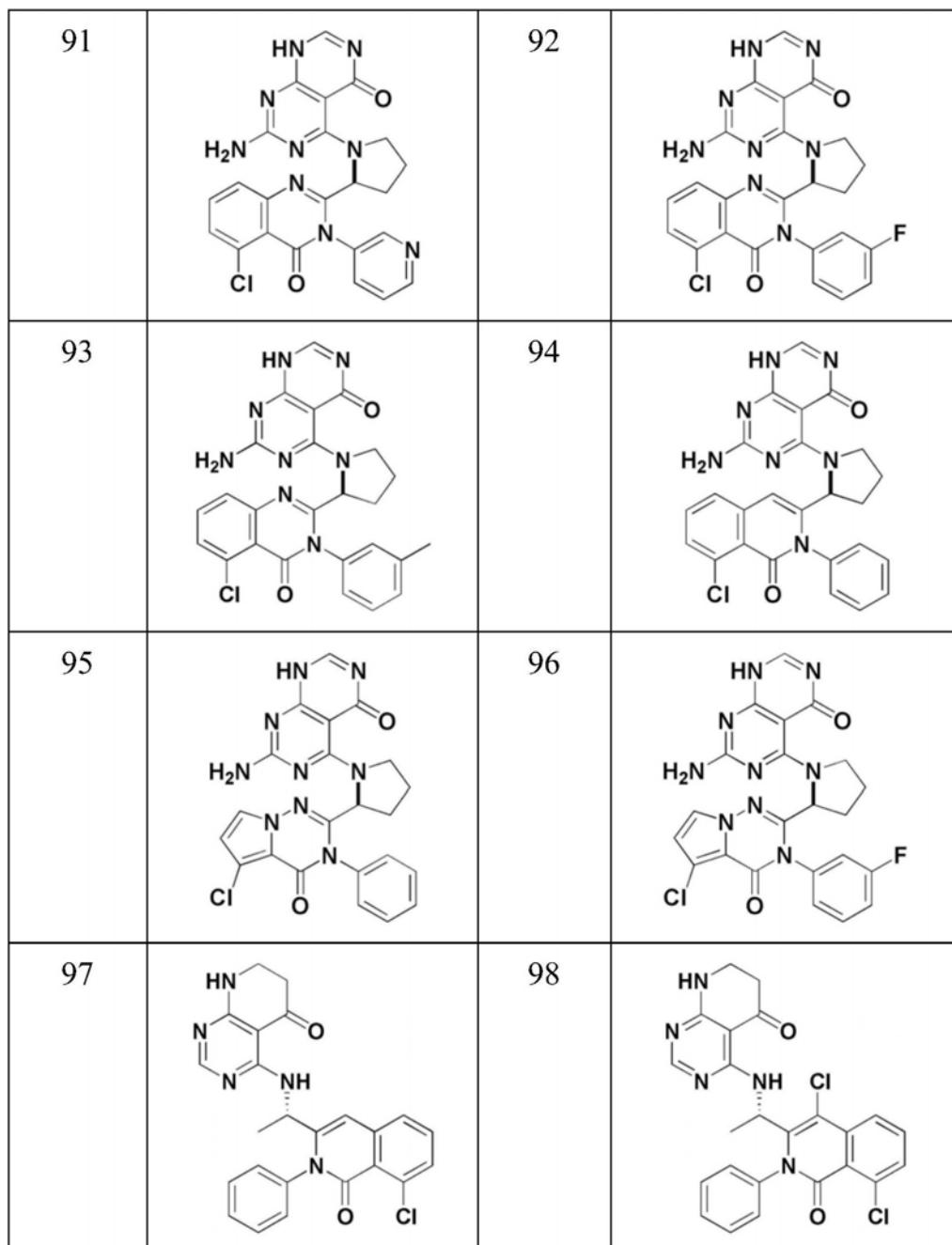
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

[1705]

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

[1706]

[1707]



[1708] 实验例1:对磷脂酰肌醇3-激酶 α (PI3K α) 的抑制作用

[1709] 通过下面的实验对通过实施例1至98中所制备的化合物对于磷脂酰肌醇3-激酶 α (PI3K α) 的抑制作用进行研究。在以下条件下测定各个化合物的抑制活性:ATP=10uM, 样品浓度=100nM。

[1710] 步骤1:将培养于DMEM(杜贝可氏改良的依格氏培养基,Hyclon,SH30243.01)(补充有10%胎牛血清(Hyclon,USA))的人类乳癌细胞(MDA-MB-453)以1,000,000细胞/孔的密度分配于12孔的盘中。细胞在37℃、CO₂下进行稳定化24小时,接着用各化合物处理1.5小时。用10ng/mL的EGF(表皮生长因子,10μg/mL;R&D,2150-C5)处理细胞,从而增加PI3K α 的细胞内活性。5分钟之后,移除培养基并且用冷的PBS(磷酸盐缓冲生理盐水,Gibco,14190-250)洗涤细胞。接着,通过利用吸量管完全移除PBS。如步骤2中所述进行蛋白质印迹(Western

blotting),从而评估细胞内PI3K α 活性。

[1711] 步骤2:蛋白质印迹

[1712] 将受激细胞转移至1.5mL试管中,接着在3000rpm下进行离心1分钟。添加100 μ L的RIPA缓冲液(放射免疫沉淀分析缓冲液,50mM Tris-HCl,5mM EDTA,150mM NaCl,1%NP-40,1mM PMSF,pH 8.0;ELPIS,韩国),在4℃冰箱中储存12小时。在4℃、14,000rpm下进行离心20分钟。将上清液转移至新的1.5mL试管中。通过BCA(二辛可宁酸)法进行蛋白质定量以及样品制备。样品的成分如下:5X样品缓冲液(ELPIS,EBA-1052)、10 μ g蛋白质以及1X样品缓冲液,使得总体积为20 μ L。在100℃下加热样品5分钟。蒸发的水蒸汽在冰箱中凝结。沾在壁上的液体通过离心数秒而掉落。将样品加入10%SDS(十二基硫酸钠)丙烯酰胺凝胶从而分离。将经分离的蛋白质转移至PVDF(聚二氟乙烯)膜上,接着在4℃下以pAkt(磷蛋白激酶B)抗体(Ser473或Thr308;细胞信号转导,9271s或13038s)进行反应12小时。用TBST(具有Tween 20的Tris缓冲生理盐水,10mM Tris-HCl,pH 7.5,150mM NaCl,0.1%Tween-20)洗涤膜3次(每次5分钟),添加第二抗体(兔抗体,Santacruz,sc-2004),接着在室温下反应2小时。用TBST洗涤膜3次(每次10分钟),喷洒ECL(增强的化学发光,Thermo,NCI34095KR)。利用LAS-3000对条带进行研究。

[1713] 实验例2:对磷脂酰肌醇3-激酶 β (PI3K β)的抑制作用

[1714] 通过下面的实验对通过实施例1至98中所制备的化合物对于磷脂酰肌醇3-激酶 β (PI3K β)的抑制作用进行研究。在以下条件下测定各个化合物的抑制活性:ATP=10uM,样品浓度=100nM。

[1715] 将培养于DMEM(杜贝可氏改良的依格氏培养基,Hyclon,SH30243.01)(补充有10%胎牛血清(Hyclon,USA))的人类前列腺癌细胞(PC3细胞)以1,000,000细胞/孔的密度分配于12孔的盘中。细胞在37℃、CO₂下进行稳定化24小时,接着用各个化合物处理1.5小时。用10ng/mL的LPA(溶血磷脂酸,10 μ g/mL;R&D,2150-C5)处理细胞,从而增加PI3K β 的细胞内活性。5分钟之后,移除培养基并且用冷的PBS(磷酸盐缓冲生理盐水,Gibco,14190-250)洗涤细胞。接着,通过利用吸量管完全移除PBS。如实验例1的步骤2中所述进行蛋白质印记,从而评估细胞内PI3K β 活性。

[1716] 实验例3:对磷脂酰肌醇3-激酶 γ (PI3K γ)的抑制作用

[1717] 通过下面的实验对通过实施例1至98中所制备的化合物对于磷脂酰肌醇3-激酶 γ (PI3K γ)的抑制作用进行研究。在以下条件下测定各个化合物的抑制活性:ATP=10uM,样品浓度=100nM。

[1718] 将培养于DMEM(杜贝可氏改良的依格氏培养基,Hyclon,SH30243.01)(补充有10%胎牛血清(Hyclon,USA))的巨噬细胞(macrophage)(RAW264.7)以1,000,000细胞/孔的密度分配于12孔的盘中。细胞在37℃、CO₂下进行稳定化24小时,接着用各个化合物处理1.5小时。用10ng/mL的C5a(第5a补体成分,10 μ g/mL;R&D,2150-C5)处理细胞,从而增加PI3K γ 的细胞内活性。5分钟之后,移除培养基并且以冷的PBS(磷酸盐缓冲生理盐水,Gibco,14190-250)洗涤细胞。接着,通过利用吸量管完全移除PBS。如实验例1的步骤2中所述进行蛋白质印记,从而评估细胞内PI3K γ 活性。

[1719] 实验例4:对磷脂酰肌醇3-激酶 δ (PI3K δ)的抑制作用

[1720] 通过下面的实验对通过实施例1至98中所制备的化合物对于磷脂酰肌醇3-激酶 δ

(PI3K δ)的抑制作用进行研究。在以下条件下测定各个化合物的抑制活性:ATP=10uM,样品浓度=100nM。

[1721] 将培养于RPMI1640 (Hyclon, SH30027.02) (补充有10%胎牛血清 (Hyclon, USA)) 的Raji细胞以1,000,000细胞/孔的密度分配于12孔的盘中。细胞在37°C、CO₂下进行稳定化24小时,接着用各化合物处理1.5小时。用0.25μg/mL的IgM(免疫球蛋白M, Southern Biotech, USA) 处理细胞,从而增加PI3K δ 的细胞内活性。30分钟之后,移除培养基并且以冷的PBS(磷酸盐缓冲生理盐水,Gibco, 14190-250) 洗涤细胞。接着,通过利用吸量管完全移除PBS。如实施例1的步骤2中所述进行蛋白质印记,从而评估细胞内PI3K δ 活性。

[1722] 研究通过那些在实施例1至98中所制备的化合物来抑制磷脂酰肌醇3-激酶α、β、γ以及δ(PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ)以及在实验例1至4中所得到的结果示于表3中。

[1723] 【表3】

实施例	PI3激酶 (p110 α /p85 α) (h)	PI3激酶 (p110 β /p86 α) (h)	PI3激酶 (p120 γ) (h)	PI3激酶 (p110 δ /p85 α) (h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	+++
10	+	+	++	+++
11	+	+	++	+++
12	+	+	++	+++
13	+	+	++	+++
14	+	+	++	++
15	++	++	++	+++
16	+	+	++	++
17	+	+	++	++
18	++	++	++	+++
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+++
21	++	++	++	+++
22	+	+	++	+++
23	+	+	++	+++

[1724]

24	+	+	++	++
25	+	+	+++	+++
26	+	+	+	++
27	+	+	++	++
28	+	+	+	++
29	+	+	++	+++
30	+	+	++	+++
31	+	+	+	++
32				+
33	+	+	++	+++
34			++	+++
35			++	++
36			++	+++
37			++	+++
38	++	+	+++	+++
39			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
47			++	++
48			+++	+++
49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++
56			+	+
57			++	+
58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+
64			+	+

[1725]

[1726]

65			+	+
66			+	++
67			+	+
68			+	+
69			+	++
70			++	++
71			+	++
72			+	+
73			+	+
74			+	+
75			+	++
76			+	+
77			+	+
78			+	+
79	+	+	+	+
80			+	+
81			++	++
82			++	++
83			+	+
84			++	++
85	+	+	++	++
86			++	++
87			++	+++
88	++	++	++	++
89			++	++
90			+	+
91			+	+
92			+	+
93			+	+
94			++	++
95	+	+	++	++
96			+	+
97			++	+++
98	+	++	++	+++

[1727] 在表3中，

[1728] +表示大于500nM；

[1729] ++表示大于10nM～至多500nM；以及

[1730] +++表示至多10μM。

[1731] 如表3所示，作为通过本发明的如式1所示的化合物来抑制PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的研究结果，本发明的化合物在抑制PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的活性方面相当优异。特别地，这些化合物即使在非常低的浓度下也可以抑制PI3激酶 γ 或 δ 的活性。

[1732] 因此，本发明的化合物可作用为PI3激酶抑制剂，从而其可有效地预防或治疗PI3

激酶相关疾病,包括如血液肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、大肠直肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、腹膜转移、皮肤癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌、骨肉瘤、纤维瘤以及脑瘤等癌症、如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病、甲状腺机能亢进、肌无力、克罗恩氏病、强直性脊柱炎、牛皮癣、自体免疫恶性贫血以及干燥综合征等自体免疫疾病以及如慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性炎性肺病、硅肺病、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、肺管炎、肺气肿、肺炎以及支气管扩张症等呼吸道疾病。

[1733] 本发明的如反应式1至3所示的制备方法是新颖的方法,不仅有利于如式11、20以及23所示的化合物的制备,如式11、20以及23所示的化合物为如式1所示的化合物的中间体;其还提供了多种不同的步骤从而通过使如式11、20以及23所示的中间体化合物和能与这些化合物的取代基反应的化合物进行反应,以制备出如式1所示的化合物。

[1734] 制造例1:粉末的制备

[1735] 如式1所示的化合物 2g

[1736] 乳糖 1g

[1737] 根据用于制备粉末的常规方法,通过将上面的所有组分混合来制备粉末,并将其装填于密封包装(airtight pack)中。

[1738] 制造例2:片剂的制备

如式1所示的化合物	100 mg
-----------	--------

玉米淀粉	100 mg
------	--------

[1739] 乳糖 100 mg

硬脂酸镁	2 mg
------	------

[1740] 根据用于制备片剂的常规方法,通过将上面的所有组分混合来制备片剂。

[1741] 制造例3:胶囊的制备

如式1所示的化合物	100 mg
-----------	--------

玉米淀粉	100 mg
------	--------

[1742] 乳糖 100 mg

硬脂酸镁	2 mg
------	------

[1743] 根据用于制备胶囊的常规方法,通过将上面的所有组分混合并将其装填于明胶胶囊中来制备胶囊。

[1744] 制造例4:可注射的溶液的制备

如式1所示的化合物	100 mg
-----------	--------

甘露糖醇	180 mg
------	--------

[1745] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

蒸馏水	2974 mg
-----	---------

[1746] 根据用于制备可注射的溶液的常规方法,通过将上面的所有组分混合来制备可注

射的溶液。

[1747] 制造例5:健康食品的制备

如式 1 所示的化合物	500 ng
维生素 A 乙酸酯	70 mg
维生素 E	1.0 mg
维生素 B1	0.13 mg
维生素 B2	0.15 mg
维生素 B6	0.5 mg
[1748] 维生素 B12	0.2 µg
维生素 C	10 mg
生物素	10 µg
烟碱酰胺	1.7 mg
叶酸	50 µg
泛酸钙	0.5 mg
矿物质	适量
硫酸亚铁	1.75mg
氧化锌	0.82 mg
碳酸镁	25.3 mg
磷酸二氢钾	15 mg
[1749] 磷酸氢二钾	55 mg
柠檬酸钾	90 mg
碳酸钙	100 mg
氯化镁	24.8 mg

[1750] 根据用于健康食品的优选组成比混合维生素以及矿物质。然而,可调整该组成比。根据用于制备健康食品的常规方法混合各组分,然后根据常规方法制备出用于健康食品的组合物。

[1751] 本领域技术人员将会了解到,在前面的描述中所揭露的构想以及特定实施方案可以容易地用来作为用于修饰或设计其他具体例以实现本发明的相同目的的基础。本领域技术人员还将了解到,这些同等实施方案不会背离如本文所附权利要求书的本发明的精神以及范围。