



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104395315 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201380034594.1

(22)申请日 2013.06.19

(30)优先权数据

61/666,299 2012.06.29 US

61/820,828 2013.05.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.12.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/055039 2013.06.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/001973 EN 2014.01.03

(73)专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72)发明人 P·加拉特西斯 M·M·海沃德

J·亨德森 B·L·科莫斯

R·G·库鲁姆贝尔 A·F·斯特潘

P·R·维尔赫斯特 T·T·韦杰

张磊

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

审查员 李军勇

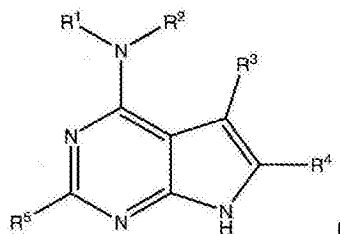
权利要求书8页 说明书119页

(54)发明名称

作为LRRK2抑制剂的4-(取代的氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶类

(57)摘要

本发明涉及新的式I的4,5-二取代-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>是如说明书中所限定。本发明还涉及包含式I化合物的药物组合物及该化合物用于治疗与LRRK2相关的疾病(例如:包括帕金森氏症或阿尔茨海默氏症的神经退化性疾病、癌症、克罗恩氏病、或麻风病)的用途。



1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自下组:
- 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- 3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈;
- 3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- {3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基}甲醇;
- 4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- 3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- {3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基}甲醇;
- 3-{4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-{4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 1-(5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺;
- 3-{4-[(3S)-3-羟基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- 5-苯基-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- {1-(5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-4-基}甲醇;
- 1-{5-(3-(羟基甲基)苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基}哌啶-3-甲腈;
- 1-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈;
- 4-(3,5-顺-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- 4-甲氧基-3-{4-(3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-4-甲氧基苯甲腈;
- 5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- 3-{4-[4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-{4-[3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-(4-(9-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺(5.5)十一-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-(4-(3-甲氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-{4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- N<sup>3</sup>-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-β-丙氨酰胺;
- 3-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-(4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- 3-{4-[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- 3-{4-[3-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

3-{4-(3-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(3-氧基-2,7-二氮杂螺(4.5)癸-7-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-((3R)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-((2-(吗啉-4-基)乙基)氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(2-氧杂-7-氮杂螺(4.5)癸-7-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
N-{1-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-4-基}乙酰胺;  
5-(1H-吡唑-5-基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯磺酰胺;  
5-(2-氟苯基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(1H-吡唑-4-基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吡  
啶-1-酮;  
4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-5-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-5-(7H-吡咯并(2,3-b)吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧  
啶;  
6-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吡  
啶-1-酮;  
4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-5-(1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-6-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧  
啶;  
4-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯酚;  
4-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酰胺;  
3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯酚;  
5-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酰胺;  
3-{4-(3-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(4-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酸;  
3-{4-(甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(3,5-顺-二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-4-甲氧基苯甲腈;  
4-甲氧基-3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
2-氟-3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
N,N-二甲基-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;  
3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2-氟苯甲腈;  
3-{4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-((3R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-4-氟苯甲腈;

3-(4-(二乙氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-((2R)-2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-5-氟苯甲腈;  
3-{4-(2-(1H-吡唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-((3S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
2-氟-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-((2R)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
4-氟-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
4-(4-氟哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
2-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
5-(3-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2,3-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氯-2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
{2-氟-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇;  
5-(2,4-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-(吗啉-4-基)-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
{2-氟-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇;  
5-(4-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
{3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇;  
5-(2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-(甲硫基)苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-(吗啉-4-基)-5-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)异喹啉;  
5-(5-溴吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2-氯-5-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

- 3-甲基-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-(6-氧杂-3-氮杂双环(3.1.1)庚-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-氯-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
4-甲氧基-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-甲氧基-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(硫代吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;  
4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-((2R)-2-甲基吗啉-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-(3-氟哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
{4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)吗啉-2-基}甲醇;  
5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(((6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
N,N-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;  
N-环丙基-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;  
3-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(3-氨基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-(2-(1,3-噻唑-2-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-(4-氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(2-(3-羟基苯基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-{2-((3-氰基苯氧基)甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
1-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺;  
3-(4-(2-乙基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-(2-(嘧啶-4-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-{4-(2-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-{2-((二甲氨基)甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

3-(4-{2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

3-{4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-5-甲氧基苯甲腈;

5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(5-氯吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

3-{4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

2-氟-3-{2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

3-{4-[(3R)-3-羟基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

1-(5-(3-氟苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;

5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-{2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

2-氟-3-{4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

4-(4-氟哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

3-{4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2-氟苯甲腈;

1-(5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;

5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

1-(5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;

1-(5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;

2-氟-3-{4-{2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

2-氟-3-{4-{2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(3-氟苯基)-4-{2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(2-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;

2-氟-3-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;

2-氟-3-{4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
2-氟-3-{4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(3-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-氟苯基)-4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;  
2-氟-3-(4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
2-氟-3-{4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;  
5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2,6-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2-氯-3-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-{4-(2-((5R)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

3-{4-(2-((5S)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

3-{4-((2S)-2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈。

2. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自下组:

5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈;  
3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-(4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
2-氟-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
5-(2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(2,3-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氯-2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;  
5-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
2-氟-3-(4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

- 2-氟-3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
2-氟-3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
5-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;及  
3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
或其药学上可接受的盐。
3. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自下组:
- 3-[6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]苯甲腈;  
5-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
4-(吗啉-4-基)-5-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-{4-[2-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
2-甲基-3-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]苯甲腈;  
4-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮;  
5-(咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
rel-3-{4-[(3aS,6aS)-六氢-5H-呋喃并(2,3-c)吡咯-5-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
rel-3-{4-[(3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并(3,4-c)吡咯-5(3H)-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
rel-3-{4-[(4aR,7aS)-六氢环戊(b)(1,4)噁嗪-4(4aH)-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
4-[5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基]吗啉-2-甲腈;  
3-[4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]苯甲腈;  
5-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]噻吩-2-甲腈;  
5-(咪唑并(1,2-b)哒嗪-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
2-氟-3-{4-[(2R)-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
2-氟-3-{4-[(2S)-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
6-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺;  
4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并(1,5-a)嘧啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
1-甲基-4-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]-1H-吡咯-2-甲腈;  
5-(6-甲基咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
3-[4-[2-(1,2-噻唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]苯甲腈;  
1-甲基-4-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]-1H-咪唑-2-甲腈;  
4-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]噻吩-2-甲腈;  
4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;



1,5-二甲基-4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-2-甲腈;  
1-甲基-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲腈;及  
3-{4-(2-(氰基甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
或其药学上可接受的盐。

4. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自下组:

5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈;  
3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
3-(4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-2-氟苯甲腈;  
3-(4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;  
2-氟-3-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;  
5-(3-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
5-(5-溴吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶,甲酸盐;  
5-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;  
1-甲基-4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-2-甲腈;  
或其药学上可接受的盐。

5. 药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

6. 如权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗帕金森氏症的药物中的用途。

## 作为LRRK2抑制剂的4-(取代的氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶类

### 技术领域

[0001] 本发明涉及富含亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)的小分子抑制剂。本发明还涉及通过施用该小分子LRRK2抑制剂来抑制哺乳动物(包括人)LRRK2的方法。本发明还涉及以该LRRK2抑制剂治疗哺乳动物(包括人)帕金森氏症(PD)及其它神经退化性和/或神经失调。更具体的说,本发明涉及4-(取代的氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物可用于治疗神经退化性和/或神经失调,例如PD、阿尔茨海默氏症(AD)及其它LRRK2相关失调。

### 背景技术

[0002] LRRK2是一种ROCO蛋白质家族中的286kDa的活性蛋白质激酶,具有复合多重结构域结构,且其与MAP激酶(MAPKKK)具有结构同源性。LRRK2已显示在活体外会磷酸化膜突蛋白(moesin)(于Thr<sup>558</sup>处)、埃兹蛋白(ezrin)及根蛋白(radixin)。LRRK2已发现可见于脑部各种区域以及心、肺、脾及肾之中。已确认构成LRRK2蛋白的独立结构域包括类锚蛋白(ankyrin-like)(称为ANK)结构域、富含亮氨酸重复序列(称为LRR)结构域、Ras(肾素-血管紧张素系统)复合(称为ROC)结构域、ROC的C端(称为COR)结构域、激酶(称为激酶Kinase)结构域、及C端WD40结构域。ROC结构域与鸟苷三磷酸(GTP)结合,且COR结构域可为ROC结构域的GTP酶活性的调节剂。

[0003] LRRK2具有多重结构域,且同时具有活性激酶及鸟苷三磷酸酶(GTP酶)活性,LRRK2在多重细胞运转中显然起到了复杂的作用。举例而言,LRRK2与免疫系统中NFAT抑制有关,且与下列情况具 有关联:囊泡运送、前突触恒定性、哺乳动物雷帕霉素作用标的(mTOR)讯息传递、在乳突样肾细胞癌及甲状腺癌中通过受体酪氨酸激酶MET的讯息传递、细胞骨架的动态、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)路径、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、Wnt路径及自噬作用(autophagy)。近期的全基因组相关性(GWA)遗传研究已显示LRRK2涉及例如PD、炎性肠病(克罗恩氏病(Crohn's disease))、癌症及麻风病的各种人类疾病的疾病发生(Lewis,P.A.和Manzoni,C.Science Signaling 2012,5(207),pe2)。

[0004] 帕金森氏症(PD)是较常见的年龄相关神经退化性失调,其起因于渐进性丧失制备多巴胺神经元,且80岁以上人群有高达4%受此影响。PD特征在于运动性及非运动性症状两者,例如静止时震颤、僵硬、运动不能、及姿势不稳定,还有非运动性症状,例如认知、睡眠及嗅觉障碍。全基因组相关性研究已将LRRK2与PD建立关联,且许多在LRRK2中具有点突变的病患呈现的症状与自发性PD的症状几乎没有差异。超过20种LRRK2突变与体染色体显性遗传的帕金森症相关,且R1441C、R1441G、R1441H、Y1699C、G2019S、I2020T及N1437H误义突变被认为具致病性。已经显示,在转基因小鼠的小胶质细胞中,LRRK2的R1441G突变会增加促炎性细胞因子的释放(较高水平的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-12、及较低水平的IL-10),且因此可导致对神经元的直接毒性(Gillardon,F.等人Neuroscience 2012,208,41-48)。在神经炎症的小鼠模式中,在小胶质细胞中观察到LRRK2的诱发,且以小分子LRRK2抑制剂(LRRK2-IN-1或舒尼替尼(sunitinib))或LRRK2剔除来抑制LRRK2激酶活性,导致TNF- $\alpha$ 分泌及一氧化氮

合成酶(iNOS)诱发的减少(Moehle, M. 等人J. Neurosci. 2012, 32(5), 1602-1611)。G2019S为最常见的LRRK2突变, 带有LRRK2突变的PD病患中, 占了超过85%。此种存在于LRRK2激酶结构域中的突变, 会导致LRRK2激酶活性增强。在人脑中, LRRK2表达最高区域与受PD影响的脑部区域相同, 且LRRK2可见于路易氏体(Lewy Bodies)(PD特征)中。近期的研究显示, 针对LRRK2的强效、具选择性、可渗透脑部的激酶抑制剂, 可为针对PD的药物治疗。

[0005] 痴呆由多种广泛的特殊病理过程所造成。最常见造成痴呆的病理过程为AD、大脑淀粉样蛋白血管病(CM)及经朊病毒(prion)调节的疾病(参见例如Haan等人, Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner等人, J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28)。AD是一种渐进的神经退化失调, 其特征在于记忆障碍及认知功能失常。AD影响近半数年龄超过85岁的人们, 是在美国人群中最快速成长的部分。据此, 预期在2050年时, 美国的AD病患者数会从约4百万增至约1千4百万。LRRK2突变与类AD病理学有关, 这暗示AD及PD两者的神经退化路径可能有部分重叠(Zimprach, A. 等人Neuron 2004, 44, 601-607)。此外, 在某些人群中, LRRK2的R1628P变异(COR结构域)与AD发生率增加有关, 这或许是起因于细胞凋亡及细胞死亡的增加(Zhao, Y. 等人; Neurobiology of Aging 2011, 32, 1990-1993)。

[0006] 经报导, 在带有LRRK2的G2019S突变的帕金森氏症病患中, 某些非皮肤癌(例如肾癌、乳癌、肺癌、及前列腺癌, 还有急性骨髓性白血病(AML))的发生率高。由于G2019S突变与LRRK2激酶活性增加相关, 因此抑制此活性可用于治疗癌症, 例如肾癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、及血癌(Saunders-Pullman, R. 等人; Movement Disorders, 2010, 25(15), 2536-2541)。

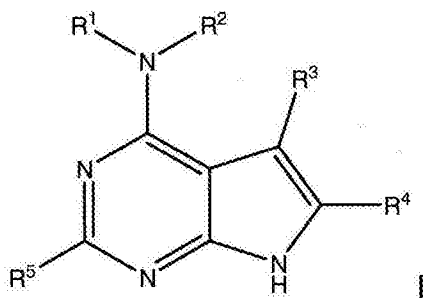
[0007] 炎性肠病(IBD)或克罗恩氏病(CD)是一种复杂的疾病, 据信是起因于对小肠肠道内微生物丛的不适当免疫反应。全基因组相关性研究于最近证明LRRK2为克罗恩氏病的主要易感基因, 特别是WD40结构域中的M2397T多态性(Liu, Z. 等人Nat. Immunol. 2011, 12, 1063-1070)。在最近的研究中发现, 相较于野生型对照, LRRK2缺陷小鼠对于聚葡萄糖硫酸钠所诱发的结肠炎较为敏感, 表明LRRK2在IBD的发病中起一定作用(Liu, Z. 和Lenardo, M.; Cell Research 2012, 1-3)。

[0008] 已经描述了具有LRRK2抑制活性的非选择性及选择性小分子化合物两类, 例如星状孢子素(staurosporine)、舒尼替尼(sunitinib)、LRRK2-IN-1、CZC-25146、TAE684以及在WO 2011/141756、WO2012/028629及WO 2012/058193中所述的那些。希望提供这样的化合物, 其为LRRK2的强效且具选择性的抑制剂, 并具有有利的药物动力学数据, 以及穿过血脑屏障的能力。因此, 本发明是关于具有LRRK2抑制活性的新颖4-(取代的氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶化合物、及这些化合物在治疗与LRRK2相关的疾病(例如神经退化性疾病, 包括PD)中的用途。

## 发明内容

[0009] 本发明第一方面的第一具体实施方案是式I的化合物

[0010]

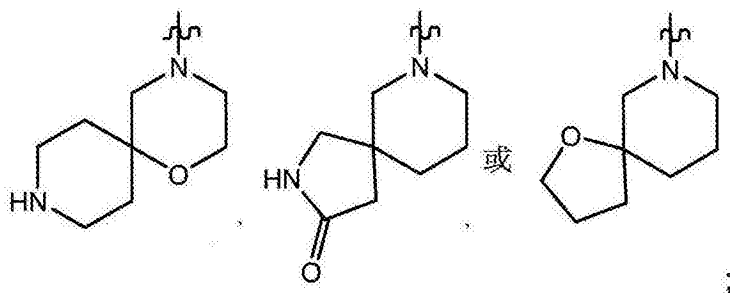


[0011] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各自独立地为氢; $C_1$ - $C_6$ 烷基; $C_3$ - $C_7$ 环烷基;四至七元杂环烷基,其含有一至三个选自N、O及S的杂原子;或五至六元杂芳基,其含有一至四个选自N、O及S的杂原子,其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、四至七元杂环烷基、或五至六元杂芳基任选地被一至三个 $R^6$ 所取代;或 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为四至七元杂环烷基,其任选地含有一至二个选自N、O及S的另外的杂原子且任选地含有一个双键;六至十一元杂双环烷基,其任选地含有一至二个选自N、O及S的另外的杂原子;或六至十二元杂螺环烷基,其任选地含有一至二个选自N、O及S的另外的杂原子;且其中该四至七元杂环烷基、六至十一元杂双环烷基、或六至十二元杂螺环烷基任选地被一至三个 $R^7$ 所取代; $R^3$ 是苯基或五至十元杂芳基,其含有一至四个选自N、O及S的杂原子;其中该苯基及五至十元杂芳基任选地被一至三个 $R^9$ 所取代,且其中该苯基任选地与下列基团稠合: $C_5$ - $C_6$ 环烷基、或五至六元杂环烷基,其含有一至三个选自N、O及S的杂原子,且其任选地被氧基所取代; $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或 $C^1$ - $C_3$ 烷基; $R^6$ 于各次出现时独立地选自 $C^1$ - $C_3$ 烷基、 $C^1$ - $C_3$ 烷氧基、羟基、卤基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、或四至七元杂环烷基,其含有一至三个选自N、O及S的杂原子; $R^7$ 于各次出现时独立地选自卤基、羟基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、苯基、含有一至四个选自N、O及S的杂原子的五至六元杂芳基、或二个 $R^7$ 当连接于相同的碳且合并在一起时可为氧基;其中该 $C_1$ - $C_6$ 烷基、苯基及五至六元杂芳基任选地被一至三个 $R^8$ 所取代; $R^8$ 于各次出现时独立地为羟基、卤基、氰基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $C_1$ - $C_3$ 烷基,其任选地被一至三个下列基团所取代:卤基; $C_3$ - $C_7$ 环烷基;任选地被氰基所取代的苯氧基;或五至六元杂芳氧基,其含有一至四个选自N、O及S的杂原子,且其任选地被一或二个卤基或 $C_1$ - $C_3$ 烷基所取代; $R^9$ 于各次出现时独立地为氰基、卤基、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基-S-、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、任选地被一至三个卤基或羟基所取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基、或任选地被一至三个卤基或羟基所取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;并且 $R^a$ 及 $R^b$ 于各次出现时独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、或 $-C(O)C_1$ - $C_6$ 烷基。

[0012] 本发明第一方面的第二具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物,其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自是氢;或其药学上可接受的盐。

[0013] 本发明第一方面的第三具体实施方案是该第一方面的第二具体实施方案的化合物,其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、6-氧杂-3-氮杂-双环(3.1.1)庚-3-基,

[0014]



[0015] 其各自是任选地被一至三个 $R^7$ 所取代；或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明第一方面的第四具体实施方案是该第一方面的第三具体实施方案的化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为哌啶-1-基或吗啉-4-基；其各任选地被羟基、甲基、或5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基所取代；或其药学上可接受的盐。

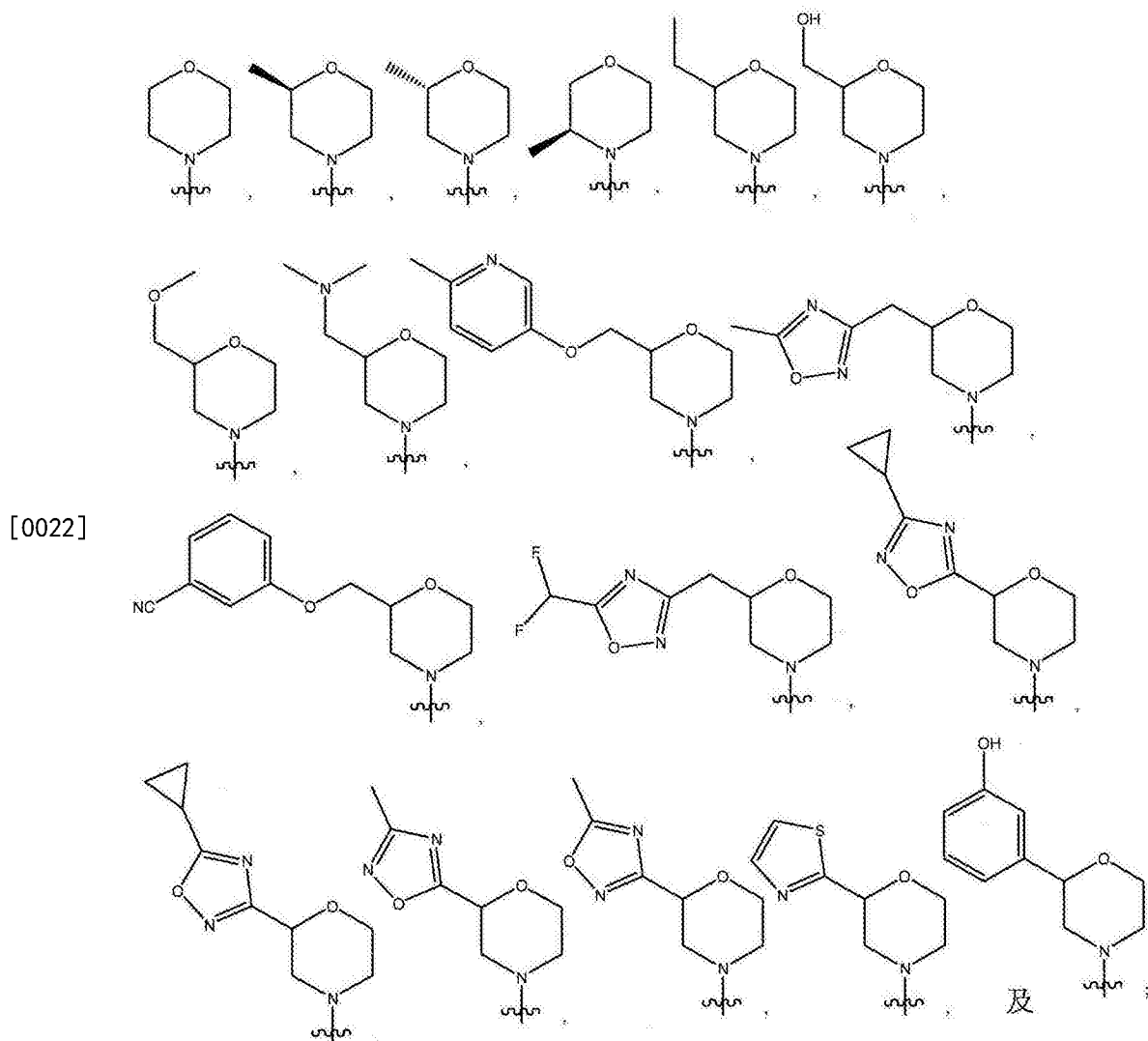
[0017] 本发明第一方面的第五具体实施方案是该第一方面的第四具体实施方案的化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为吗啉-4-基，其各任选地被甲基或5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基所取代；或其药学上可接受的盐。

[0018] 本发明第一方面的第六具体实施方案是该第一方面的第二具体实施方案的化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为甲氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基环丙氨基、或吡唑基氨基；其各自是任选地被一至三个 $R^6$ 所取代；或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明第一方面的第七具体实施方案是该第一方面的第三具体实施方案的化合物，其中 $R^3$ 是苯基，其被一或二个 $R^9$ 所取代；且各 $R^9$ 独立地选自氰基、氟、氯、或甲氧基；或其药学上可接受的盐。

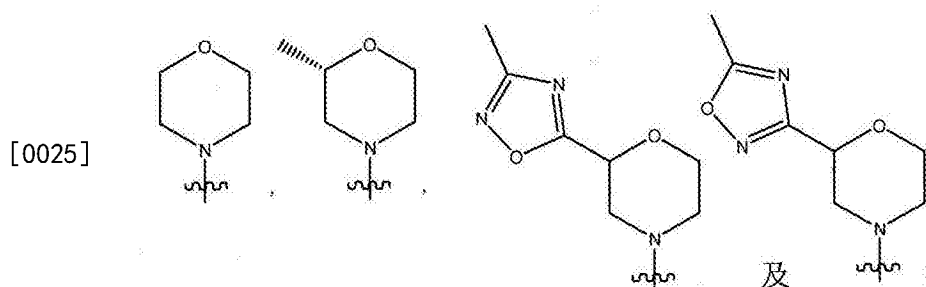
[0020] 本发明第一方面的第八具体实施方案是该第一方面的第三具体实施方案的化合物，其中 $R^3$ 是吡唑基、异噻唑基、或吡啶基，其各任选地被一个 $R^9$ 所取代；且 $R^9$ 是氰基或甲基；或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明第一方面的第九具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为选自下组的基团：



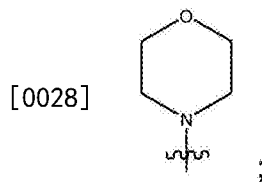
[0023]  $R^3$  是 1-甲基吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、2-氰基吡啶-6-基、3-甲基-1,2-噻唑-5-基、5-氰基-1-甲基吡咯-3-基、3-甲基吡啶-5-基、3-氰基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2,3-二氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2-氟-3-氰基苯基、或 2-甲氧基-5-氟苯基；且  $R^4$  及  $R^5$  各自独立地为氢或甲基；或其药学上可接受的盐。

[0024] 本发明第一方面的第十具体实施方案是该第一方面的第九具体实施方案的化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  与它们所连接的氮一起形成为选自如下列的组：



[0026] 且  $R^4$  及  $R^5$  各自是氢；或其药学上可接受的盐。

[0027] 本发明第一方面的第十一具体实施方案是该第一方面的第十具体实施方案的化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  与它们所连接的氮一起形成为



[0029] 或其药学上可接受的盐。

[0030] 本发明第一方面的第十二具体实施方案是该第一方面的第十一具体实施方案的化合物,其中 $R^3$ 是3-氰基苯基、1-甲基吡唑-4-基、或5-氰基-1-甲基吡咯-3-基;或其药学上可接受的盐。

[0031] 本发明第一方面的第十三具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物,其中 $R^1$ 及 $R^2$ 与它们所连接的氮一起形成为哌啶基或3-羟基哌啶基; $R^3$ 是1-甲基吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、2-氰基吡啶-6-基、3-甲基-1,2-噻唑-5-基、3-甲基吡啶-5-基、3-氰基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2,3-二氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2-氟-3-氰基苯基、或2-甲氧基-5-氟苯基;且 $R^4$ 及 $R^5$ 各自独立地为氢或甲基;或其药学上可接受的盐。

[0032] 本发明第一方面的第十四具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物,其选自下组:

[0033] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

[0034] 3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0035] 6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈;

[0036] 3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0037] 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0038] 3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

[0039] (3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基)甲醇;

[0040] 4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

[0041] 3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0042] {3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基]苯基}甲醇;

[0043] 3-(4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0044] 3-(4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;

[0045] 1-(5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺;

[0046] 3-{4-[(3S)-3-羟基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

[0047] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

[0048] 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;

[0049] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

[0050] 5-苯基-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

[0051] (1-(5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇;

[0052] 1-{5-[3-(羟基甲基)苯基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基}哌啶-3-甲腈;

[0053] 1-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲腈;

[0054] 4-(3,5-顺-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

- [0055] 4-甲氧基-3-(4-(3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0056] 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-4-甲氧基苯甲腈;
- [0057] 5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0058] 3-{4-[4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0059] 3-{4-[3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0060] 3-(4-(9-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺(5.5)十一-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0061] 3-(4-(3-甲氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0062] 3-{4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0063] N<sup>3</sup>-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-β-丙氨酰胺;
- [0064] 3-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0065] 3-(4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0066] 3-{4-[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0067] 3-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0068] 3-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0069] 3-{4-[3-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0070] 3-{4-[3-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0071] 3-{4-[(1-甲基哌啶-3-基)氨基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0072] 3-(4-(3-氧基-2,7-二氮杂螺(4.5)癸-7-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0073] 3-(4-((3R)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0074] 3-(4-[(2-(吗啉-4-基)乙基)氨基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0075] 3-(4-(2-氧杂-7-氮杂螺(4.5)癸-7-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0076] N-{1-[5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基]哌啶-4-基}乙酰胺;
- [0077] 5-(1H-吡唑-5-基)-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0078] 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯磺酰胺;
- [0079] 5-(2-氟苯基)-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0080] 5-(1H-吡唑-4-基)-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0081] 5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0082] 5-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮;
- [0083] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0084] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0085] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(7H-吡咯并(2,3-b)吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0086] 6-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮;
- [0087] 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(1H-吡咯并(3,2-b)吡啶-6-基)-7H-吡咯并(2,3-



d)嘧啶;

- [0088] 4-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯酚;
- [0089] 4-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酰胺;
- [0090] 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯酚;
- [0091] 5-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0092] 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酰胺;
- [0093] 3-{4-(3-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0094] 3-{4-(4-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0095] 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲酸;
- [0096] 3-{4-(甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0097] 3-{4-(3,5-顺-二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-4-甲氧基苯甲腈;
- [0098] 4-甲氧基-3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0099] 2-氟-3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0100] N,N-二甲基-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0101] 3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-2-氟苯甲腈;
- [0102] 3-{4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0103] 3-{4-[(3R)-3-甲基吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0104] 3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-4-氟苯甲腈;
- [0105] 3-{4-(二乙氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0106] 3-{4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0107] 3-{4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}-5-氟苯甲腈;
- [0108] 3-{4-(2-(1H-吡唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0109] 3-{4-[(3S)-3-甲基吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0110] 2-氟-3-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0111] 3-{4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0112] 4-氟-3-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0113] 4-(4-氟哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0114] 2-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0115] 5-(3-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0116] 5-(2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0117] 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0118] 5-(2,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0119] 5-(2,3-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0120] 5-(5-氯-2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0121] {2-氟-3-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基}甲醇;
- [0122] 5-(2,4-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

- [0123] 5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0124] 5-(3,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0125] 4-(吗啉-4-基)-5-苯基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0126] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0127] 5-(2-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0128] 5-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0129] 5-(3-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0130] {2-氟-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇；
- [0131] 5-(4-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0132] {3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇；
- [0133] 5-(2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0134] 5-(3-(甲硫基)苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0135] 4-(吗啉-4-基)-5-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0136] 4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)异喹啉；
- [0137] 5-(5-溴吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0138] 5-(2-氯-5-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0139] 5-(3-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0140] 5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0141] 3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0142] 3-{4-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈；
- [0143] 3-甲基-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0144] 3-{4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈；
- [0145] 3-(4-(6-氧杂-3-氮杂双环(3.1.1)庚-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0146] 3-氯-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0147] 4-甲氧基-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0148] 5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0149] 6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0150] 3-甲氧基-5-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈；
- [0151] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(硫代吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0152] 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇；
- [0153] 4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0154] 4-((2R)-2-甲基吗啉-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0155] 4-(3-氟哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶；
- [0156] {4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)吗啉-2-基}甲醇；

- [0157] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0158] N,N-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0159] N-环丙基-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0160] 3-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0161] 3-(4-(3-氨基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0162] 3-(4-(2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0163] 3-{4-{2-(1,3-噻唑-2-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0164] 3-(4-(4-氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0165] 3-{4-{4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0166] 3-{4-{2-(3-羟基苯基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0167] 3-{4-{2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0168] 3-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0169] 3-(4-{2-((3-氰基苯氧基)甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0170] 3-(4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0171] 1-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺;
- [0172] 3-(4-(2-乙基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0173] 3-{4-{2-(嘧啶-4-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0174] 3-{4-{2-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0175] 3-(4-{2-((二甲氨基)甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0176] 3-(4-(1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0177] 3-(4-{2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吗啉-4-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0178] 3-{4-{3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0179] 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-5-甲氧基苯甲腈;
- [0180] 5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0181] 5-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0182] 5-(5-氯吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0183] 5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0184] 5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0185] 3-{4-((3S)-3-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0186] 2-氟-3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0187] 3-{4-((3R)-3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0188] 1-(5-(3-氟苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;

- [0189] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0190] 2-氟-3-(4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0191] 4-(4-氟哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0192] 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0193] 3-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-2-氟苯甲腈;
- [0194] 1-(5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;
- [0195] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0196] 1-(5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;
- [0197] 1-(5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;
- [0198] 2-氟-3-{4-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0199] 2-氟-3-{4-(2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0200] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0201] 4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0202] 5-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0203] 5-(3-氟苯基)-4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0204] 5-(2-甲氧基苯基)-4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0205] 5-(2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0206] 2-氟-3-{4-((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0207] 4-((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0208] 5-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0209] 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0210] 2-氟-3-(4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0211] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0212] 2-氟-3-{4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0213] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(3-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0214] 5-(3-氟苯基)-4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0215] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0216] 2-氟-3-(4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0217] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0218] 2-氟-3-{4-(2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0219] 5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0220] 5-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0221] 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺;
- [0222] 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0223] 5-(2,6-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

- [0224] 5-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0225] 5-(2-氯-3-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0226] 5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0227] 3-{4-[2-((5R)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0228] 3-{4-[2-((5S)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0229] 3-{4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0230] 或其药学上可接受的盐。
- [0231] 本发明第一方面的第十五具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物,其选自下组:
- [0232] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0233] 3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0234] 6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈;
- [0235] 3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0236] 3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0237] 4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0238] 3-(4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0239] 2-氟-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0240] 5-(2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0241] 5-(2,3-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0242] 5-(5-氯-2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0243] 5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0244] 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0245] 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇;
- [0246] 5-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0247] 2-氟-3-(4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0248] 2-氟-3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0249] 2-氟-3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0250] 5-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;及
- [0251] 3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0252] 或其药学上可接受的盐。
- [0253] 本发明第一方面的第十六具体实施方案是该第一方面的第一具体实施方案的化合物,其选自下组:
- [0254] 3-(6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0255] 5-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0256] 5-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;

- [0257] 4-(吗啉-4-基)-5-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0258] 3-{4-(2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0259] 2-甲基-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈;
- [0260] 4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮;
- [0261] 5-(咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0262] rel-3-{4-((3aS,6aS)-六氢-5H-呋喃并(2,3-c)吡咯-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0263] rel-3-{4-((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并(3,4-c)吡咯-5(3H)-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0264] rel-3-{4-((4aR,7aS)-六氢环戊(b)(1,4)噁嗪-4(4aH)-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0265] 4-(5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-基)吗啉-2-甲腈;
- [0266] 3-{4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0267] 5-{4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}噻吩-2-甲腈;
- [0268] 5-(咪唑并(1,2-b)哒嗪-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0269] 2-氟-3-{4-(2(R)-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0270] 2-氟-3-{4-(2(S)-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0271] 6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0272] 4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并(1,5-a)嘧啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0273] 1-甲基-4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0274] 5-(6-甲基咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0275] 3-{4-(2-(1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0276] 1-甲基-4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-甲腈;
- [0277] 4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)噻吩-2-甲腈;
- [0278] 4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶;
- [0279] 1,5-二甲基-4-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0280] 1-甲基-3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲腈;及
- [0281] 3-{4-(2-(氰基甲基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈;
- [0282] 或其药学上可接受的盐。
- [0283] 本发明第二方面的第一具体实施方案是一种药物组合物,其包含治疗有效量的如本发明第一方面的第一至十六具体实施方案中任一化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。
- [0284] 本发明第三方面的第一具体实施方案是治疗帕金森氏症病患的方法,该方法包括将治疗有效量的如本发明第一方面的第一至十六具体实施方案中任一化合物或其药学

上可接受的盐施用于有此需求的病患。

[0285] 本发明的另一方面是如本发明第一方面的第一至十六具体实施方案中任一化合物或其药学上可接受的盐用于治疗帕金森氏症。

[0286] 本发明的另一方面是前述任何式I化合物及其组合物用于抑制LRRK2激酶的用途。在又一具体实施方案中,式I化合物或其组合物可用于治疗神经退化性疾病。在又另一实施方面中,该神经退化性疾病是帕金森氏症。

[0287] 据此,本发明还涉及通过施用治疗有效量的任何式I化合物具体实施方案或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体来治疗病患(优选为人)疾病的方法,其中该疾病涉及LRRK2激酶,例如帕金森氏症。

[0288] 本发明还涉及抑制LRRK2激酶活性的方法,通过将治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体施用于有此需求的哺乳动物或病患。本发明还涉及治疗对LRRK2激酶活性抑制具反应的失调的方法,该失调例如神经失调(特别是帕金森氏症)、某些癌症、及某些免疫失调(例如克罗恩氏病及麻风病),是通过将治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体施用于有此需求的哺乳动物或病患。

[0289] 本发明还涉及治疗哺乳动物、优选为人的下列疾病的方法:涉及LRRK2的中枢神经系统病况或疾病及神经失调、尤其是帕金森氏症(但还包括其它神经疾病,其可包括偏头痛;癫痫;阿尔茨海默氏症;脑损伤;中风;脑血管病(包括脑动脉硬化、大脑淀粉样蛋白血管病、遗传性脑出血和脑缺氧缺血);认知障碍(包括健忘症、老年痴呆、HIV相关性痴呆、阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏舞蹈症、路易氏体痴呆、血管性痴呆、药物相关性痴呆、迟发性不自主运动、肌阵挛、紧张不全、谵妄、皮克氏症(Pick's disease)、库贾氏症、HIV症、妥瑞氏综合征(Gilles de la Tourette's syndrome)、癫痫、肌肉痉挛和与肌肉痉挛或无力(包括震颤)相关的失调及轻度认知损伤);智力缺陷(包括痉挛、唐氏症及脆弱X染色体综合征);睡眠障碍(包括嗜睡、昼夜节律睡眠障碍、失眠症、异常睡眠行为及睡眠剥夺)和精神障碍(诸如焦虑(包括急性压力障碍、广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症、创伤后压力症、空室恐惧症及强迫症);人为障碍(包括急性幻觉躁狂);冲动控制障碍(包括强迫性赌博和阵发性暴怒障碍);情绪障碍(包括第I型双相情感障碍、第II型双相情感障碍、躁狂症、混合情感状态、重度抑郁症、慢性抑郁症、季节性抑郁症、精神性抑郁、季节性抑郁症、经前综合征(PMS)、经前情绪低落症(PDD)和产后抑郁症);精神运动障碍;精神障碍(包括精神分裂症、精神分裂感情型障碍、精神分裂症样、和妄想症);药物依赖(包括麻醉药依赖、酒精中毒、安非他命依赖、可卡因成瘾、尼古丁依赖和药物戒断综合征);饮食障碍(包括厌食症、暴食症、狂食症、过食症、肥胖、强迫性饮食障碍和食冰癖);性功能障碍疾病;尿失禁;神经元损伤性疾病(包括眼损伤、眼睛的视网膜病或黄斑点退化、耳鸣、听觉障碍和损失、以及脑水肿)及儿童精神障碍(包括注意力不足症、注意力不足/多动症、行为规范障碍症和自闭症),该方法包括将治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐施用至该哺乳动物。

[0290] 第四版精神疾病诊断和统计手册的修订本(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.)提供了一种用于识别许多本文中所述疾病的诊断工具。熟悉本领域的技术人员将知道:本文所述失调有替代命名法、疾病分类学和分类系统,包括它们在DSM-IV-TR中所描述的那样,且该术语和分类系统随医学科学的进步而

发展。

[0291] 优选方法是用于治疗哺乳动物(优选为人)的神经障碍(优选为帕金森氏症)(但还包括其它神经疾病,诸如偏头痛;癫痫;阿尔茨海默氏症;尼曼-皮克C型;脑损伤;中风;脑血管病;认知障碍;睡眠障碍)或精神障碍(诸如焦虑;人为障碍;冲动控制障碍;情绪障碍;精神运动障碍;精神障碍;药物依赖;饮食障碍;和儿童精神障碍),该方法包括将治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐施用至该哺乳动物。此外,式I化合物及它们药学上可接受的盐也可以用于治疗其它与LRRK2有关的失调(例如克罗恩氏病、麻风病及某些癌症,如肾癌、乳癌、前列腺癌、肺癌及血癌)的方法。

[0292] 本发明还提供了组合物,其包含治疗有效量的一种或多种本发明所述的化合物,以及药学上可接受的辅料、载体或赋形剂。

[0293] 本发明是关于式I的LRRK2抑制剂化合物以及一种或多种另外的药学活性剂相组合的用途。

[0294] 由本说明书及后附的本发明权利要求书将更清楚本发明的其它特征及优点。

[0295] 定义

[0296] 术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基取代基(即,通过除去氢而从烃获得的取代基);在一具体实例中从一至六个碳原子(即C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);在另一具体实例中,从一至三个碳原子(即C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)。这样的取代基的例子包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基、异戊基、己基等等。

[0297] 术语“烷氧基”是指直链或支链饱和烃基取代基(即,通过除去氢而从烃获得的取代基)另连接至氧原子形成的基团;在一具体实例中从一至六个碳原子(即C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基);在另一具体实例中,从一至三个碳原子(即C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基)。这样的取代基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基及异丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基及叔丁氧基)、戊氧基等等。

[0298] 术语“环烷基”是指从饱和碳环分子除去氢所获得的且具有特定数目的碳原子的碳环取代基。在一个具体实例中,环烷基取代基具有三至七个碳原子(即C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基)。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、及环庚基。术语“环烷基”包括单-、双-和三环饱和碳环类,以及桥连和稠合环碳环类,以及螺-稠合环系统。

[0299] 在一些例子中,含有一或多个杂原子的环取代基(即,杂芳基或杂环烷基)中的原子数是以前缀“x至y元”指示,其中x为形成取代基的环部分中的最小原子数而y为最大原子数。术语“杂环烷基”是指从含有特定数目环原子的饱和或部份饱和环结构除去氢所获得的取代基,其中环原子中的至少一个为杂原子(即,氧、氮或硫),且其余环原子独立地选自自由碳、氧、氮和硫所组成的组中。若杂环烷基取代基依次被基团或取代基取代时,此基团或取代基可键结于氮杂原子,或适当时其可键结于环碳原子。如使用在本文中,术语“杂环烷基”如使用在本文中是指含有杂原子N、O或S的单环系统。因此,例如“四至七元杂环烷基”是指含有4至7个原子的杂环烷基,在杂环烷基的环部分中包括一或多个杂原子。术语“杂双环烷基”如使用在本文中是指含有杂原子N、O或S非螺双环系统。因此,例如“六至十二元杂双环烷基”是指含有6至12个原子的杂双环烷基、在杂双环烷基的环部分中包括一或多个杂原子。用语“杂螺环烷基”如使用在本文中是指含有杂原子N、O或S的螺环系统。例如,“六至十二元杂螺环烷基”意指六至十二元含有至少一个杂原子的螺环系统。



[0300] 术语“氢”是指氢取代基,且可以用-H描述。

[0301] 术语“羟基(hydroxy)或(hydroxyl)”是指-OH。携有与一或多个羟基取代基连接的碳的化合物包括例如醇、烯醇及酚。

[0302] 术语“卤基”或“卤素”是指氟(其可以用-F描述)、氯(其可以用-Cl描述)、溴(其可以用-Br描述)或碘(其可以用-I描述)。

[0303] 术语“杂芳基”是指含有特定数目环原子的芳族环结构,其中环原子中的至少一个为杂原子(即氧、氮或硫),其余环原子独立地选自碳、氧、氮及硫。五至六元杂芳基是具有五至六个环原子的芳族环系统,环原子中至少一个为N、O或S。同样地,五至十元杂芳基是具有五至十个环原子芳族环系统,该环原子中至少一个为N、O或S。杂芳基可为单环或2稠合环。杂芳基取代基的例子包括6元环取代基诸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及哒嗪基;5-元环取代基诸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基及异噻唑基;6/5-元稠合环取代基诸如苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、异苯并噻吩基(isobenzothiofuranyl)、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及邻氨基苯甲酰基(anthranilyl);及6/6元稠合环取代基诸如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基及1,4-苯并噁嗪基。在具有杂芳基取代基的基团中,键结于基团的杂芳基取代基的环原子可为至少一个杂原子,或其可为环碳原子,其中环碳原子可与至少一个杂原子在相同的环中,或其中环碳原子可与至少一个杂原子在不同的环中。同样地,若杂芳基取代基依次被基团或取代基取代时,该基团或取代基可与至少一个杂原子键结,或其可与环碳原子键结,其中环碳原子可与至少一个杂原子在相同的环中,或其中环碳原子可与至少一个杂原子在不同的环中。术语“杂芳基”还包括吡啶基N-氧化物及含有吡啶N-氧化物环的基团。

[0304] 单环杂环烷基的例子包括氮杂环丁基、氧杂环丁基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、异噻唑啉基、四氢噻唑基、异四氢噻唑基、二氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂~~革~~基、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)、硫杂~~革~~基(thiepinyl)、及二氮杂~~革~~基。

[0305] 2-稠合环杂芳基的例子包括吲哚基、吡喃并吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、二氮萘基(naphthyridinyl)、吡啶并吡啶基(包括吡啶并(3,4-b)-吡啶基、吡啶并(3,2-b)-吡啶基或吡啶并(4,3-b)-吡啶基)、和喹啉基、吲哚基、异吲哚基、亚吲哚基(indoleninyl)、异吲唑基、异氮杂萘基(benzazinylyl)、呋嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噁唑基、吲哚噁嗪基(indoxazinyl)、邻氨基苯甲酰基(anthranilyl)、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁烷基(benzodioxanyl)、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基、苯并异噁嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基及咪唑并噻唑基。

[0306] 稠合环杂芳基的其它例子包括苯并稠合杂芳基,诸如吲哚基、异吲哚基、亚吲哚基(indoleninyl)、异吲唑基、异氮杂茛基(benzazinylyl)(包括喹啉基或异喹啉基)、呋嗪基、喹噁啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基(包括噌啉基或喹唑啉基)。

[0307] 在所述连接是有可能的情况下,前述基团,如衍生自上列的基团,可经C-连接或N-

连接。例如,衍生自吡咯的基团可为吡咯-1-基(经N-连接)或吡咯-3-基(经C-连接)。另外,衍生自咪唑的基团可为咪唑-1-基(经N-连接)或咪唑-2-基(经C-连接)。

[0308] 若取代基描述为“独立地”选自一基团,则各取代基的例子是彼此独立地选择。各取代基因此可与其它取代基相同或不同。

[0309] 如使用本文中术语“式I”可于下文称为“本发明化合物”。这样的术语亦被定义为以包括所有形式的式I化合物,包括其水合物、溶剂化物、异构体、结晶及非结晶形式、同晶型体、多晶型物及代谢物。例如,本发明化合物或其药学上可接受的盐可以非溶剂化物及溶剂化物形式存在。当与溶剂或水紧密结合时,则复合物将具有与湿度无关的明确定义的化学计量。然而,当与溶剂或水微弱结合时(如在通道溶剂化物及吸湿性化合物中),则水/溶剂含量取决于湿度及干燥条件而定。在这样的例子中,非化学计量学将成为常态。

[0310] 本发明化合物可以包合物或其它复合物存在。包括在本发明范畴内者为诸如包合物(药物-主体包合物)的复合物,与前述溶剂化物相比,其中药物及主体是以化学计量或非化学计量的量存在。还包括含有二或多个可以化学计量或非化学计量的量的有机及/或无机组份的本发明化合物的复合物。可将所得复合物离子化、部分离子化或未离子化。这样的复合物的综述参见Haleblian的J.Pharm.Sci., 64(8), 1269-1288(1975年8月)。

[0311] 本发明化合物具有不对称碳原子。本发明化合物的碳-碳键在本文可以实线(——)、实楔形()或虚楔形()描述。连接至不对称碳原子的键的实线的使用意味着表明包括在该碳上的所有可能的立体异构体(例如,特定对映异构体、消旋混合物、等等)。连接至不对称碳原子的键的实楔形或虚楔形的使用意味着表明仅是指包括所示的立体异构体。有可能式I化合物可含有超过一个不对称碳原子。在这些化合物中,连接至不对称碳原子的键的实线的使用意味着表明是指包括所有可能的立体异构体。例如,除非另有指示,式I化合物是指可以以对映异构体及非对映异构体或其消旋物及混合物存在。连接至式I化合物中的一或多个不对称碳原子的键的实线的使用及连接至相同化合物中的其它不对称碳原子的键的实或虚楔形的使用意味着表明有非对映异构体的混合物存在。

[0312] 式I的立体异构体包括本发明化合物(包括呈现超过一种类型的异构现象的化合物)的顺式及反式异构体、光学异构体(诸如R和S对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体及互变异构体;及其混合物(诸如消旋物及非对映异构体对)。还包括酸加成或碱加成盐,其中抗衡离子具有光学活性(例如,D-乳酸盐或L-赖氨酸)、或消旋性(例如,DL-酒石酸盐或DL-精氨酸)。

[0313] 当任何消旋物结晶时,可能具有两种不同类型的晶体。第一类型为上述的消旋性化合物(真正的消旋物),其中产生一种含有等摩尔量的两种对映异构体的晶体的均质形式。第二类型为消旋性混合物或集成物(conglomerate),其中产生两种具有等摩尔量的晶体的形式,各包含单一对映异构体。

[0314] 本发明包含本发明化合物的互变异构形式。当结构异构体通过低能量屏障(low energy barrier)可互相转换时,可发生互变异构的异构现象(互变异构现象(tautomerism))。其在含有例如亚氨基、酮基或脒基团的本发明化合物中可得到质子互变异构现象的形式,或者在含有芳香族部分的化合物中可得到所谓的价键互变异构现象(valence tautomerism)。由此可见:单一化合物可呈现超过一个类型的异构现象。呈固体以及液体形式的互变异构体的各种比例视分子上的各种取代基以及用于分离化合物的特

定结晶技术而定。

[0315] 本发明的化合物可以衍生自无机或有机酸的盐的形式使用。视特定化合物而定，该化合物的盐可由于一种或多种该盐的物理性质(诸如在不同温度和湿度中增强的药学稳定性或者在水或油中所要的溶解度)而有利。在一些例子中，化合物的盐也可以用作在该化合物的分离、纯化及/或解析(resolution)中的助剂。

[0316] 在意欲以盐类施用至病患的情况下(例如与用于体外情况下相反)，该盐优选为药学上可接受。术语“药学上可接受的盐”是指通过将式I化合物与其阴离子通常被认为适合于人类消耗的酸或其阳离子通常被认为适合于人类消耗的碱组合而制备的盐。药学上可接受的盐特别用作本发明方法的产物，因为其相对于母体化合物具有较大的水溶解性。为了使用于医药中，本发明化合物的盐为无毒性的“药学上可接受的盐”。包含于术语“药学上可接受的盐”内的盐类是指本发明化合物的无毒性盐类，其通常通过将游离碱与适合的有机或无机酸反应而制得。

[0317] 本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐类当可能时包括它们从无机酸，诸如氢氯酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸和硫酸，及从有机酸诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、甘醇酸、羟基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸所衍生的那些。适当有机酸通常包括(例如)有机酸的脂族、环脂族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸及磺酸类。

[0318] 适当有机酸类的特定例子包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸、硬脂酸盐、水杨酸盐、对-羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、恩波酸盐(embonate)(双羟萘酸盐)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、磺氨酸盐(sulfanilate)、环己基氨基磺酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟碱酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、硫代氰酸盐及十一烷酸盐。

[0319] 此外，在本发明化合物带有酸性部份的情况下时，其适合的药学上可接受的盐可包括碱金属盐类，即钠或钾盐；碱土金属盐类，例如钙或镁盐；及与适当有机配位体所形成的盐类，例如季铵盐。在另一具体实例中，碱盐是从形成无毒性盐的碱所形成，包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)、氨丁三醇及锌盐。

[0320] 有机盐类可从仲、叔或季铵盐制得，诸如氨丁三醇、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普鲁卡因。碱性含氮基团可用如下的试剂季铵化，诸如低碳烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(即硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、长链卤化物(即癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(即苯甲基及苯乙基溴化物)及其它。

[0321] 在一具体实例中，也可以形成酸及碱的半盐，例如半硫酸盐及半钙盐。

[0322] 被称作本发明化合物的“前药”亦在本发明的范围内。因此,本发明化合物的某些衍生物(其本身具有很少的或没有药理学活性)当施用至身体内或身体上时,可例如通过水解裂解而转化成具有所期望活性的本发明化合物。这样的衍生物被称为“前药”。有关前药的使用的进一步信息可发现于“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,第14册,ACS Symposium Series(T.Higuchi和W.Stella)和“Bioreversible Carriers in Drug Design,”Pergamon Press,1987(ed.E.B.Roche,American Pharmaceutical Association)中。根据本发明的前药可例如通过以熟知此技术的技术人员已知为“前体-部分(promoieties)”的某些部分,如例如H.Bundgaard的“Design of Prodrugs”(Elsevier,1985)中所述,置换存在于任何式I化合物中的适当官能团(functionalities)而制备。

[0323] 本发明还包括以同位素标记的化合物,其与这些式I中所述相同,但事实上一或多个原子被具有与通常在自然中发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子置换。可并入本发明化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、硫、氟及氯的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。在本发明化合物,其前药,和含有上述同位素及/或其它原子的其它同位素的该化合物的药理学上可接受的盐或其前药是在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物(例如,它们并入放射性同位素诸如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 者)可用于药物及/或基质组织分布分析中。氟化(即 $^3\text{H}$ )及碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )同位素以其容易制备及可检测性而特别优选。另外,以较重的同位素(诸如氘,即 $^2\text{H}$ )取代可供由较高的代谢稳定性所导致的某些治疗优势,例如增加体内半衰期或减少剂量需求,且因其在一些情况中可为优选。以同位素标记的本发明式I化合物及其前药通常可通过现成的以同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行流程中及/或实例中及制备法中所记载的步骤而制得。

[0324] 发明的详细说明

[0325] 典型地,本发明化合物以有效治疗如本文所述的病况的量施用。本发明化合物可通过任何适当途径以适合于该途径的药物组合物的形式且对期望治疗有效的剂量施用。用于治疗疾病状况进展所需的化合物的治疗有效剂量可由本领域技术人员使用医学技术所熟悉的临床前及临床方法容易地确定。

[0326] 除非另有说明,如使用在本文中,术语动词“治疗(treating)”表示逆转、减轻、抑制此该术语适用的病症或病况或这样的病症或病况的一种或多种征候的进展,或预防这样的病症或症状。除非另有说明,术语名词“治疗(treatment)”,如使用在本文中,是指如刚上述所定义的“治疗(treating)”的治疗行为。术语“治疗(treating)”还包括对患者的辅助及新辅助治疗。

[0327] 本发明化合物可口服施用。口服施用可包含吞食,使得化合物进入胃肠道内,或可使用口颊或舌下施用,藉此使化合物直接从嘴进入血流内。

[0328] 在另一具体实例中,本发明化合物也可以直接施用进入血流内、进入肌肉内或进入内部器官内。用于肠胃外施用的适当方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、脑室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内及皮下。用于肠胃外施用的适当装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器及灌注技术。

[0329] 在另一具体实例中,本发明化合物也可以局部施用至皮肤或黏膜,即经皮肤或经皮。在另一具体实例中,本发明化合物也可以以经鼻内或吸入施用。在另一具体实例中,本

发明化合物可经直肠或阴道施用。在另一具体实例中,本发明化合物也可以直接施用眼睛或耳朵。

[0330] 关于这样的化合物及/或含有这样的化合物的组合物的剂量方案(regimen)是根据各种因素(包括病患的类型、年纪、重量、性别以及疾病状况;病况的严重性;施用的途径;及所采用的特定化合物的活性)。因此该剂量方案可广泛地变化。从每天每公斤体重约0.01mg至约100mg的处方(order)的剂量含量可使用于治疗上示病况。在一具体实例中,本发明化合物(以单一或分开的剂量施用)的总每日剂量典型地从约0.01至约100mg/kg。在另一具体实例中,本发明化合物的总每日剂量为从约0.1至约50mg/kg,且在另一具体实例中,从约0.5至约30mg/kg(即,每kg体重的本发明化合物的mg)。在一具体实例中,剂量为从0.01至10mg/kg/天。在另一具体实例中,剂量为从0.1至1.0mg/kg/天。剂量单位组合物可含有这样的数量或其约数以补足每日剂量。在许多例子中,化合物的施用在一天中将被重复数次(典型地不大于4次)。若需要,可采用每天多次剂量典型地用以增加总每日剂量。

[0331] 关于口服施用,这样的组合物可以含有从约0.01mg至约500mg的活性成分,或在另一具体实例中,以从约1mg至约100mg的活性成分的片剂形式提供。静脉内地,在固定速率输注期间,剂量可在从约0.1至约10mg/kg/分钟的范围。

[0332] 根据本发明的适当对象包括哺乳动物对象。根据本发明的哺乳动物包括但不限于狗、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿类、兔类动物、灵长类动物、等等,且包括在子宫内的哺乳动物。在一具体实例中,人类为适当对象。人类对象可无论性别且于任何发育的阶段。

[0333] 在另一具体实例中,本发明包含一种或多种本发明化合物在制备用于治疗本文所列病况的药物中的用途。

[0334] 为了治疗上述所指病况,本发明化合物可以化合物本身施用。或者,药学上可接受的盐是适合于医疗应用,因为其相对于母体化合物的较大水溶解度。

[0335] 在另一具体实例中,本发明包含药物组合物。这样的药物组合物包含本发明化合物带有药学上可接受的载体。载体可为固体、液体,或两者,且可与化合物配制成单位剂量组合物,例如,片剂,其可含有从0.05%至95%以重量计的活性化合物。本发明化合物可以与作为靶向药物载体的适当聚合物组合。也可存在其它药理活性物质。

[0336] 本发明的化合物可通过任何适当的途径(优选地以适合于该途径的药物组合物的形式)且以对所期望的治疗有效的剂量施用。这样的活性化合物及组合物例如可被口服地、直肠地、非经肠地道或局部地施用。

[0337] 固体剂量形式的口服施用可例如以独立单元(诸如硬或软胶囊、丸剂、扁囊剂(cachet)、口含锭(lozenge)或片剂)存在,各含有预定量的至少一种本发明化合物。在另一具体实例中,该口服施用可呈粉末或颗粒形式。在另一具体实例中,该口服剂量形式为舌下(sub-lingual)(诸如,例如口含锭)。在这样的固体剂量形式中,式I化合物通常与一种或多种辅料组合。这样的胶囊或片剂可含有控制释放制剂。在胶囊、片剂及丸剂的情形中,这样的剂量形式也可以包含有缓冲剂或可以肠溶性包衣(enteric coatings)制备。

[0338] 在另一具体实例中,口服施用可呈液体剂量形式。用于口服施用的液体剂量形式包括(例如)含有通常使用于该技术的惰性稀释液(即,水)的药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆以及酏剂(elixirs)。这样的组合物也可以包含辅料,诸如湿润、乳化、悬浮、调味(例如甜化)及/或加香剂。

[0339] 在另一具体实例中,本发明包含肠胃外剂量形式。“肠胃外施用”包括(例如)皮下注射、静脉内注射、腹膜内注射、肌肉内注射、胸骨内以及输注。可注射制剂(即,无菌可注射的水性或油性悬浮液)可根据已知技术使用适当分散、湿润剂及/或悬浮剂制剂。

[0340] 在另一个具体实例中,本发明包含局部剂量形式。“局部施用”包括(例如)经皮施用(诸如通过经皮贴片(transdermal patch)或离子透入装置(iontophoresis device))、眼内施用或者鼻内或吸入施用。用于局部施用的组合物还包括(例如)局部凝胶、喷雾、软膏以及乳霜。局部配方可包括增强活性成分穿过皮肤或其它受影响区域的吸收或渗透的化合物。当本发明的化合物通过经皮装置施用时,施用将使用储库(reservoir)与多孔膜(porous membrane)类型任一种或固体基质变体(solid matrix variety)的贴片而完成。用于此目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、撒粉剂、敷料、泡沫、薄膜、皮肤贴片、薄片、植入物、海绵、纤维、绷带及微乳液。也可以使用脂质体。典型载体包括醇、水、矿物油、液态石蜡、白石蜡、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可并入渗透增强剂;参见例如 Finnin及Morgan的J Pharm Sci,88(10),955-958(1999年10月)。

[0341] 适合于局部施用至眼睛的制剂包括(例如)滴眼剂(eye drop)(其中本发明的化合物被溶解或悬浮在适当载体中)。适合于眼睛或耳的施用的典型制剂可呈在等张、pH-调节的无菌盐水中的微化悬浮液或溶液的滴剂形式。其它适合于眼睛或耳施用的制剂包括软膏、生物可降解的(例如,可吸收凝胶海绵、胶原蛋白)及非生物可降解的(例如,硅酮)植入物、薄片、镜片(lens)和微粒或囊状系统(vesicular system)(诸如泡囊(niosome)或脂质体(liposome))。聚合物(诸如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纤维素聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素)、或者杂多醣聚合物(例如,琼脂糖胶(gelatin gum))可与防腐剂(诸如苯扎氯铵(benzalkonium chloride))一起被并入。这样的制剂也可以通过离子透入而递送。

[0342] 对于鼻内施用或通过吸入施用,本发明活性化合物可方便地由病患按压或泵取而从泵喷洒容器、以溶液或悬浮液形式输送,或使用适当推进剂从加压容器或喷雾器呈气溶胶喷雾形式输送。适合于鼻内施用的制剂典型地呈干粉末形式(单独;呈混合物,例如与乳糖的干掺合物;或呈混合组份颗粒,例如与磷脂(诸如磷脂酰胆碱)混合)从干粉末吸入器施用,或使用或不使用适当推进剂(诸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)从加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选为使用电流体动力学的雾化器,以产生细微雾气)或喷雾器呈气溶胶喷雾形式施用。对于鼻内使用,粉末可包含生物黏着剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0343] 在另一具体实例中,本发明包含直肠用剂型。这样的直肠用剂型可呈例如栓剂形式。可可脂为传统的栓剂基质,但是若适当时可使用各种替代物。

[0344] 也可以使用在医药技术中已知的其它载体材料及施用模式。本发明的药物组合物可以以任何熟知的医药技术(诸如有效的制剂及施用步骤)制备。上述关于有效的制剂及施用步骤的考虑为本领域中所熟知,且描述于标准教科书中。药物的制剂讨论于例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, 宾夕法尼亚州伊斯顿Mack出版公司, 1975; Liberman等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, 纽约, N.Y., 1980; 及Kibbe等人编辑的Handbook of Pharmaceutical Excipients(第3版), American Pharmaceutical Association, 华盛顿, 1999中。

[0345] 本发明化合物可单独或与其它的治疗剂组合用于治疗各种病况或疾病状态。本发

明化合物(类)及其它治疗剂(类)可同时地(以相同剂型或单个剂型)或顺序地施用。

[0346] 二或多种化合物可同时地、共同地、顺序地施用。另外,同时施用可通过在施用前混合化合物或通过相同的时间点但是不同的解剖位置上施用化合物或使用不同的施用途径施用来进行。

[0347] 词组“一起施用”、“共同施用”、“同时施用”及“同时地施用”是指化合物是组合施用的。

[0348] 本发明包括使用如以式I的化合物所提供的LRRK2抑制剂化合物与一种或多种其它医药活性剂的组合。若施用活性剂的组合,则它们可以单个剂型相继或同时地或合并于单一剂型中施用。因此,本发明还包括药学组合物,其包含一数量的:(a)第一种药物,包括式I化合物或该化合物的药学上可接受的盐;(b)第二种药学活性剂;及(c)药学上可接受的载体、辅料或稀释剂。

[0349] 视欲治疗的疾病、失调或病况而定可选择各种药学活性剂,供配合式I的化合物一起使用。举例而言,用于治疗帕金森氏症的药物组合物可包含式I化合物或其药学上可接受的盐加上另一药物,例如多巴胺(左旋多巴(levodopa),单独或与DOPA去羧酶抑制剂一起)、单胺氧化酶(MAO)抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、或抗胆碱剂、或其任何组合。与式I化合物合并用于治疗帕金森氏症的优选药物包括左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、托卡朋(tolcapone)、恩他卡朋(entacapone)、司来吉兰(selegiline)、苯扎托品(benztropine)、及苯海索(trihexyphenidyl)、或其任何组合。可与式I化合物及其组合物合并使用的药学活性剂包括但不限于:

[0350] (i)左旋多巴(levodopa)(或其甲酯或乙酯),单独或与DOPA去羧酶抑制剂组合(例如,卡比多巴(carbidopa)(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA、苄丝肼(benserazide)(MADOPAR)、 $\alpha$ -甲基多巴、单氟甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克立新(brocresine)或间-羟苯甲基肼);

[0351] (ii)抗胆碱剂,诸如阿密替林(amtiripityline)(ELAVIL、ENDEP)、布替林(butriptyline)、甲磺酸苄托品(benztropine mesylate)(COGENTIN)、苯海索(trihexyphenidyl)(ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine)(BENADRYL)、奥芬那君(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪碱(hyoscyamine)、阿托品(atropine)(ATROPEN)、东莨菪碱(scopolamine)(TRANSDERM-SCOP)、甲溴东莨菪碱(scopolamine methylbromide)(PARMINE)、双环维林(dicycloverine)(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE)、托特罗定(tolterodine)(DETROL)、奥昔布宁(oxybutynin)(DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、喷噻溴铵(penthienate bromide)、丙胺太林(propantheline)(PRO-BANTHINE)、赛克力嗪(cyclizine)、盐酸丙米嗪(imipramine hydrochloride)(TOFRANIL)、顺丁烯二酸丙米嗪(imipramine maleate)(SURMONTIL)、洛非帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine)(NORPRAMIN)、多塞平(doxepin)(SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明(trimipramine)(SURMONTIL)及格隆溴胺(glycopyrrolate)(ROBINUL);

[0352] (iii)儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂,诸如硝替卡朋(nitecapone)、托卡朋(tolcapone)(TASMAR)、恩他卡朋(entacapone)(COMTAN)及酚酮(tropolone);

[0353] (iv)单胺氧化酶(MAO)抑制剂,诸如司来吉兰(selegiline)(EMSAM)、盐酸司来吉兰(1-丙炔苯丙胺,ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司来吉兰(dimethylselegiline)、溴法罗明(brofaromine)、苯乙肼(phenelzine)(NARDIL)、反苯环丙胺(tranylcypromine)

(PARNATE)、吗氯贝胺(moclobemide)(AURORIX、MANERIX)、贝氟沙通(befloxatone)、沙非胺(safinamide)、异卡波肼(isocarboxazid)(MARPLAN)、尼亚拉胺(nialamide)(NIAMID)、雷沙吉兰(rasagiline)(AZILECT)、异丙异烟肼(iproniazide)(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、异丙氯肼(iproclozide)、托洛沙酮(toloxatone)(HUMORYL、PERENUM)、二苯美仑(bifemelane)、去氧鸭嘴花碱(desoxypeganine)、哈尔明(harmine)(也成为骆驼蓬碱(telepathine)或巴那斯特菱(banasterine))、哈马灵(harmaline)、利奈唑胺(linezolid)(ZYVOX、ZYVOXID)及帕吉林(pargyline)(EUDATIN、SUPIRDYL);

[0354] (v)乙酰胆碱酯酶抑制剂,诸如多奈哌齐(donepezil)盐酸盐(**ARICEPT®**、MEMAC)、水杨酸毒扁豆碱(**ANTILIRIUM®**)、硫酸毒扁豆碱(ESERINE)、更斯的明(ganstigmine)、利斯的明(rivastigmine)(**EXELON®**)、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、氢溴酸加兰他敏(galantamine hydrobromide)(**RAZADYNE®**、**REMINYL®**、**NIVALIN®**)、他克林(tacrine)(**COGNEX®**)、托丝氨酸(tolserine)、美莫昆(memoquin)、石杉碱(huperzine)A(HUP-A;Neuro-Hitech)、苯羟基丙氨酸(phenserine)、双诺斯立(bisnorcymserine)(也称为BNC)、及INM-176;

[0355] (vi)淀粉样蛋白- $\beta$ (或其片段),诸如经共轭至泛HLA DR-结合表位(**PADRE®**)的A $\beta$ 1-15、ACC-001(Elan/Wyeth)、Affitope;

[0356] (vii)淀粉样蛋白- $\beta$ (或其片段)的抗体,诸如普恩珠单抗(ponezumab)、苏兰珠单抗(solanezumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)(也称为AAB-001)、AAB-002(Wyeth/Elan)、更汀芦单抗(Gantenerumab)、静脉内Ig(**GAMMAGARD®**)、LY2062430(人类化m266; Lilly)、及它们公开于国际专利公开号W004/032868、W005/025616、W006/036291、W006/069081、W006/118959,于美国专利公开号US2003/0073655、US2004/0192898、US2005/0048049、US2005/0019328,于欧洲专利公开号EP0994728及1257584以及于US专利案号5,750,349中者;

[0357] (viii)淀粉样蛋白-降低或-抑制剂(包括它们降低淀粉样蛋白生成、累积及纤维化者)诸如伊罗沙特(eprodinate)、塞来昔布(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、安那波斯(anapsos)、colostrinin、匹格列酮(pioglitazone)、氯碘羟喹(clioquinol)(也称为PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟比洛芬(flurbiprofen)(**ANSAID®**、**FROBEN®**)和其R-对映异构体他氟比乐(tarenflurbil)(**FLURIZAN®**)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)(FENOPRON、**NALFON®**)、布洛芬(ibuprofen)(**ADVIL®**、**MOTRIN®**、**NUROFEN®**)、布洛芬赖氨酸盐、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲氯芬那酸钠(**MECLOMEN®**)、吲哚美辛(indomethacin)(**INDOCIN®**)、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)(**VOLTAREN®**)、双氯芬酸钾(diclofenac potassium)、舒林酸(sulindac)(**CLINORIL®**)、硫化舒林酸(sulindac sulfide)、二氟尼柳(diflunisal)(**DOLOBID®**)、奈普生(naproxen)(**NAPROSYN®**)、奈普生钠(naproxen sodium)



(**ANAPROX®**、**ALEVE®**)、胰岛素-分解酶(也称为胰岛素溶酶(insulysin))、银杏萃取物EGb-761(**ROKAN®**、**TEBONIN®**)、曲米沙特(tramiprosate)(**CEREBRIL®**、**ALZHEMED®**)、**KIACTA®**)、脑啡肽酶(neprilysin)(也称为中性肽链内切酶(NEP))、鲨肌醇(scyllo-inositol)(也称为青蟹肌醇(scyllitol))、阿伐他汀(atorvastatin)(**LIPITOR®**)、辛伐他汀(simvastatin)(**ZOCOR®**)、伊布莫仑甲磺酸盐(ibutamoren mesylate)、BACE抑制剂诸如LY450139(Lilly)、BMS-782450、GSK-188909;  $\gamma$ -分泌酶调节剂诸如ELND-007、BMS-708163(Avagacestat)、及DSP8658(Dainippon); 及RAGE(晚期糖基化终产物的受体)抑制剂, 诸如TTP488(Transtech)和TTP4000(Transtech)、和美国专利号7,285,293中所公开的, 包括PTI-777;

[0358] (ix)  $\alpha$ -肾上腺素性受体激动剂、及 $\beta$ -肾上腺素性受体阻断剂( $\beta$ 阻断剂); 抗胆碱剂; 抗惊厥剂; 抗精神病剂(antipsychotics); 钙通道阻断剂; 儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂; 中枢神经系统兴奋剂; 皮质类固醇; 多巴胺受体激动剂及拮抗剂; 多巴胺再吸收抑制剂;  $\gamma$ -氨基-丁酸(GABA)受体激动剂; 免疫抑制剂; 干扰素; 蕈毒碱受体激动剂; 神经保护性药物; 烟碱受体激动剂; 去甲肾上腺素(noradrenaline)再吸收抑制剂; 喹啉类; 及营养因子(trophic factors);

[0359] (x) 组织胺3(H3)拮抗剂, 例如PF-3654746和这样的美国专利公开号US2005-0043354、US2005-0267095、US2005-0256135、US2008-0096955、US2007-1079175和US2008-0176925; 国际专利公开号W02006/136924、W02007/063385、W02007/069053、W02007/088450、W02007/099423、W02007/105053、W02007/138431和W02007/088462; 及美国专利号7,115,600)中所公开的;

[0360] (xi) N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 诸如美金刚(memantine)(NAMENDA、AXURA、EBIXA)、金刚烷胺(amantadine)(SYMMETREL)、阿坎酸(acamprosate)(CAMPRAL)、贝所玻第(besonprodil)、氯胺酮(ketamine)(KETALAR)、德芦西明(delucemine)、地赛比诺(dexanabinol)、(dexefaroxan)、右美沙芬(dextromethorphan)、右啡烷(dextrorphan)、曲索罗地(traxoprodil)、CP-283097、西玛坦(himantane)、爱大塔多(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252(Merck)、拉西赛明(lancicemine)、左啡诺(levorphanol)(DROMORAN)、美沙酮(methadone)(DOLOPHINE)、奈拉美生(neramexane)、培净福太(perzinfotel)、五氯酚(phencyclidine)、噻萘普汀(tianeptine)(STABLON)、地佐环平(dizocilpine)(也称为MK-801)、伊玻加因(ibogaine)、老刺木碱(voacangine)、替来他明(tiletamine)、利鲁唑(riluzole)(RILUTEK)、阿替加奈(aptiganel)(CERESTAT)、加维斯替奈(gavestinel)及瑞马希麦德(remacimide);

[0361] (xii) 磷酸二酯酶(PDE)抑制剂, 包括(a)PDE1抑制剂; (b)PDE2抑制剂; (c)PDE3抑制剂; (d)PDE4抑制剂; (e)PDE5抑制剂; (f)PDE9抑制剂(例如, PF-04447943、BAY 73-6691(Bayer AG)和这样的美国专利公开号US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035和USSN 12/118,062(申请于2008年5月9日))中所公开的, 和(g)PDE10抑制剂诸如2-(4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基喹啉(PF-2545920);

[0362] (xiii) 血清素(5-羟色胺)1A(5-HT<sub>1A</sub>)受体拮抗剂, 诸如螺哌隆(spiperone)、左旋吲哚洛尔(levo-pindolol)、来考佐坦(lecozotan);

[0363] (xiv)血清素(5-羟色胺)2C(5-HT<sub>2c</sub>)受体激动剂,诸如戊卡色林(vabicaserin)和奇洛那平(zicronapine);血清素(5-羟色胺)4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂,诸如PRX-03140(Epix)及PF-04995274;

[0364] (xv)血清素(5-羟色胺)3C(5-HT<sub>3c</sub>)受体拮抗剂,例如昂丹司琼(ondansetron)(昂丹司琼(zofran));

[0365] (xvi)血清素(5-羟色胺)6(5-HT<sub>6</sub>)受体拮抗剂,诸如米安色林(mianserin)(TOLVON、BOLVIDON、NORVAL)、甲硫地平(methiothepin)(亦称作甲替平(metitepine))、利坦色林(ritanserin)、SB-271046、SB-742457(GlaxoSmithKline)、Lu AE58054(Lundbeck A/S)、SAM-760和PRX-07034(Epix);

[0366] (xvii)血清素(5-HT)再吸收抑制剂,诸如阿拉丙酯(alaproclate)、西酞普兰(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、依地普伦(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明(clomipramine)(ANAFRANIL)、度洛西汀(duloxetine)(CYMBALTA)、非莫西汀(femoxetine)(MALEXIL)、芬氟拉明(fenfluramine)(PONDIMIN)、去甲芬氟拉明(norfenfluramine)、氟西汀(floxetine)(PROZAC)、氟伏沙明(flvoxamine)(LUVOX)、吲达品(indalpine)、米那普仑(milnacipran)(IXEL)、帕罗西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、舍曲林(sertraline)(ZOLOFT、LUSTRAL)、曲唑酮(trazodone)(DESYREL、MOLIPAXIN)、文拉法辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、齐美利定(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、比西发定(bicifadine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、布索芬新(brasofensine)、维拉佐酮(vilazodone)、卡立呱嗪(cariprazine)及替索芬新(tesofensine);

[0367] (xviii)甘氨酸转运蛋白-1抑制剂,诸如帕利伐替(paliflutine)、ORG-25935、和ORG-26041;及mGluR调节剂,例如AFQ-059及阿曼替啶(amantidine);

[0368] (xix)AMPA-型谷氨酸盐受体调节剂诸如吡仑帕奈(perampanel)、米贝帕托(mibampator)、舍路帕奈(selurampanel)、GSK-729327、和N-{(3S,4S)-4-{4-(5-氰基噻吩-2-基)苯氧基}四氢呋喃-3-基}丙烷-2-磺酰胺;

[0369] (xx)P450抑制剂,诸如利托那韦(ritonavir);

[0370] (xxi)tau疗法靶,例如达维夫奈肽(davunetide);

[0371] 等等。

[0372] 本发明进一步包含适合用于执行上述治疗方法的药盒。在一具体实例中,药盒含有包含一种或多种本发明化合物的第一剂型及用于给药的容器,其量足以进行本发明的方法。

[0373] 在另一具体实例中,本发明药盒包含一种或多种本发明化合物。

[0374] 一般合成流程

[0375] 式I化合物可通过下述方法采用有机化学技术中已知的合成方法,或采用本领域一般技术人员所熟悉的修改及转换方式制备。本文所使用的起始原料为市场上可获得的或可以采用本领域中已知的例行方法制备(诸如它们在标准参考书籍所公开的方法,诸如Compendium of Organic Synthetic Methods,第I-XII册(由Wiley-Interscience出版))。优选方法包括、但不限于下述那些方法。

[0376] 在下列的合成顺序任一种期间,可能需要及/或希望保护所涉及的分子任一种上

的敏感性或反应性基团。此保护可利用熟知的保护基团达成,诸如它们在T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1981; T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1991; 及T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1999中所述,它们特此以引用方式并入。

[0377] 式I化合物或它们药学上可接受的盐可根据下文所讨论的反应流程制备。除非另有其它说明,流程中的取代基如上述所定义。产物的分离及纯化通过一般技术的化学家已知的标准步骤达成。

[0378] 熟悉本领域的技术人员应了解在许多情况下,流程1至4中化合物将以非对映异构体类及/或对映异构体的混合物产生;这些在合成流程的各种阶段可使用通常已知的技术或这样的技术的组合(诸如但不限制于结晶、正相层析、逆相层析和手性层析)分离以提供本发明的单一对映异构体。

[0379] 熟悉本领域的技术人员应了解在流程、方法以及实例中所使用的各种符号、上标和下标是为了方便呈现及/或反映它们在流程中引入的顺序而使用,并不意欲必然对应于所附权利要求书中的符号、上标或下标。流程为可用于合成本发明化合物的方法的代表。它们不以任何方式限制本发明的范围。

[0380] 制备本发明化合物的反应,可在适当溶剂中进行,其可容易地由熟悉有机合成技术人员选择。适当溶剂可在进行反应的温度下,与起始物质(反应物)、中间体或产物为实质上无反应性,例如可涵盖从溶剂冷冻温度至溶剂沸腾温度范围的温度。特定反应可在一种溶剂或超过一种溶剂的混合物中进行。依特定反应步骤而定,供特定反应步骤用的适当溶剂可由熟练技术人员选择。

[0381] 反应可根据任何本领域中已知的适合方法监测。举例而言,产物形成可通过光谱方法手段来监测,例如核磁共振光谱(例如 $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、红外光谱、分光亮度法(例如UV-可见光)、质谱法、或层析法,例如高效液相层析(HPLC)或薄层层析(TLC)。

[0382] 发明详述

[0383] 式I化合物及其中间体可根据下列反应流程及伴随的讨论来制备。除非另有说明, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 在反应流程及伴随的讨论中均如上文定义。通常,本发明的化合物可通过包括化学技术中已知的类似、特别就本文内包含的描述方法来进行制备。某些本发明的化合物及其中间体的制备方法提供了本发明的进一步特征,且通过下列反应流程来说明。其它流程可能于实验部分中说明。本文所提供的流程及实施例(包括对应说明)仅供说明用,并不希望局限本发明的范围。

[0384] 流程1是指式I化合物的制备。参考流程1,式1-1及1-2化合物(其中X是离去基团例如Br或I,且Pg为适合的保护基,例如2-(三甲基硅基)乙氧基甲基(SEM)、对甲苯磺酰基(又称tosyl)或叔丁氧羰基(BOC))为市售可得且可通过本文所述的方法或其它本领域熟练技术人员已知方法制备。

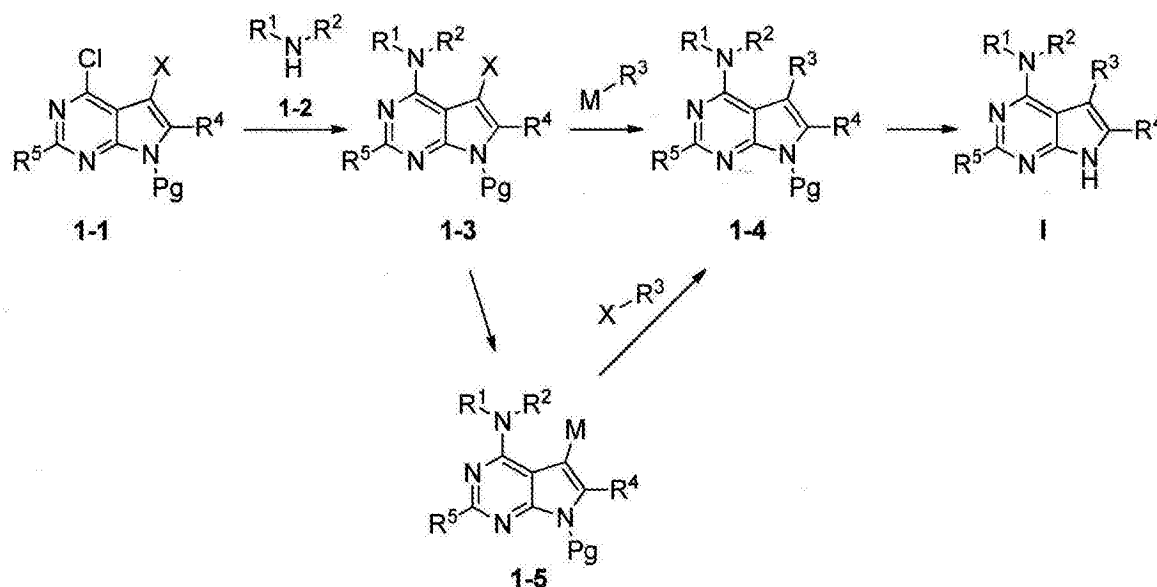
[0385] 式1-3的化合物可通过偶联式1-1化合物与式1-2化合物来制备,例如通过在碱(例如N,N-二异丙基乙胺)存在下、于适当溶剂(例如正丁醇)中、在范围介于 $50^\circ\text{C}$ 及 $200^\circ\text{C}$ 之间的温度下,加热式1-1化合物与式1-2化合物的混合物。适合的反应时间通常为20分钟至48小时。或者,可利用金属催化(例如使用钯或铜催化剂)偶联,以完成前述偶联。在此偶联变

化方式中,通过在碱(例如碳酸铯)、金属催化剂(例如钯催化剂,如乙酸钯(II))及配位体(例如1,1'-联奈-2,2'-二基双(二苯基磷烷)(BINAP))存在下、于适当溶剂(例如1,4-二噁烷)中、在范围介于50℃及120℃之间的温度下,加热式1-1化合物与式1-2化合物的混合物。适合的反应时间通常为30分钟至48小时。

[0386] 式1-3化合物之后可通过金属催化(例如使用钯催化剂)偶联反应,与式 $R^3-M$ 化合物反应(其中M可为 $B(OH)_2$ ;  $B(OR)_2$ ,其中各个R独立地为H或 $C_{1-6}$ 烷基,或其中二个(OR)基团与它们所连接的B原子形成5至10元杂环,其任意被一或多个 $C_{1-6}$ 烷基、三烷基锡部分等等所取代),以获得式1-4化合物。化合物式 $R^3-M$ 为市售可得或可通过本文所述的方法,或由与化学技术领域描述的类似的方法来制备。或者,式1-3化合物可被转换成式1-5化合物(其中M定义如上)。式1-5化合物可接着通过金属催化(例如使用钯催化剂)偶联反应与式 $R^3-X$ 化合物(其中X定义如上)反应,以获得化合物式I。式 $R^3-X$ 化合物为市售可获得或可通过本文所述的方法,或由与化学技术领域描述的类似的方法来制备。所利用的反应类型取决于X及M的选择。举例而言,当X为卤素或三氟甲磺酸,且 $R^3-M$ 试剂为硼酸或硼酸酯,可使用铃木反应(A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaura和A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke等人, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028)。或者,当X为卤素或三氟甲磺酸,且M为三烷基锡时,可使用史帝勒偶联(Stille coupling)(V. Farina等人, Organic Reactions 1997, 50, 1-652)。其中, X为Br、I或三氟甲磺酸且M为Zn或Mg,可采用根岸偶联(Negishi coupling)或熊田偶联(Kumada coupling)(E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; T. Banno等人, J. Organomet. Chem. 2002, 653, 288-291)。在本领域技术人员熟知的条件下,除去式1-4化合物保护基,得到式I化合物。

[0387] 流程1

[0388]

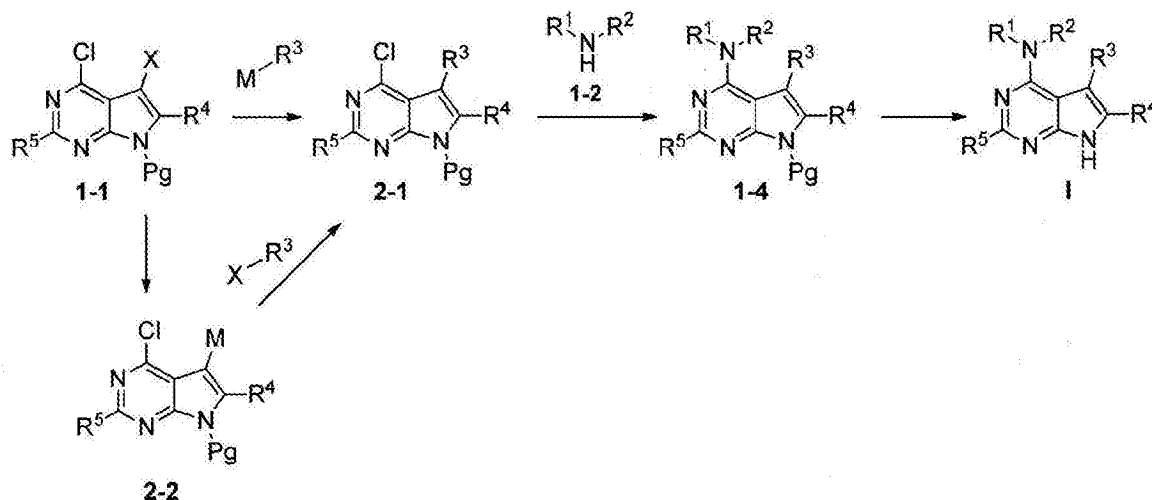


[0389] 流程2也是指式I化合物的制备。参考流程2,利用类似于流程1中描述的化学转换、但不同的步骤顺序,可制备式I化合物。使用类似于流程1中描述的方法,式1-1化合物(如流程1中)可直接或转换成式2-2化合物后转换成式2-1化合物。式2-1化合物可如流程1中,偶联至化合物式1-2,以产生化合物式1-4。所利用的偶联条件可类似于流程1中制备式1-3化

合物中描述的那样。

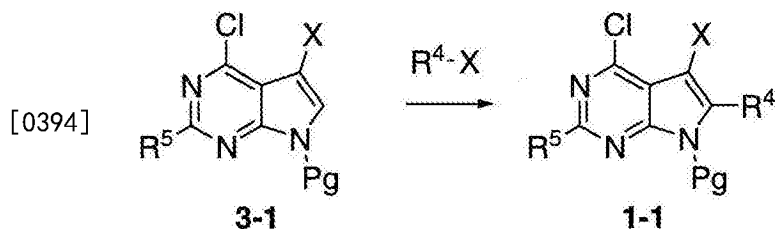
[0390] 流程2

[0391]



[0392] 流程3是指式1-1化合物的制备。参考流程3,式3-1化合物是市售可得或可由本文所述的方法或其它本领域熟练技术人员熟知的其它方法来制备。式3-1化合物可以用强碱处理,且该中间体可之后与亲电子试剂反应,以获得式1-1化合物。反应的适合反应条件例子包括将式3-1化合物与适合的碱(例如二异丙胺锂)、于适合的反应溶剂(例如四氢呋喃)混合。于之后再予加入亲电子试剂(例如碘烷或溴烷)。前述反应的适合温度通常介于-78℃及30℃。适合的反应时间通常为20分钟至48小时。使用流程1及2中所述的化学,式1-1化合物可转换成式I化合物。

[0393] 流程3

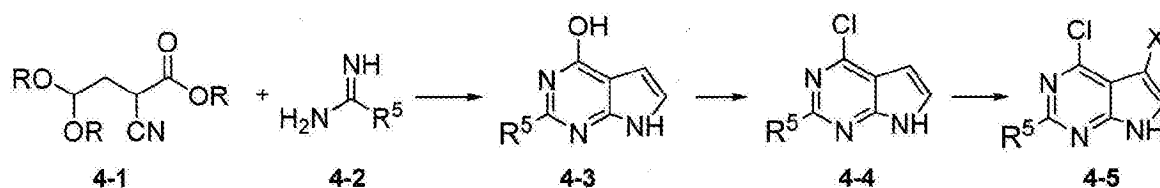


[0395] 流程4是指式4-5化合物的制备,其中X为离去基团,例如Br或I。参考流程4,式4-1化合物(其中各个R独立为H或C<sub>1-6</sub>烷基)及式4-2化合物是市售可得或可由本文所述的方法或其它本领域熟练技术人员熟知的其它方法来制备。

[0396] 式4-3化合物可由式4-1化合物与式4-2化合物缩合来制备,例如通过在碱(例如氢氧化钠)存在下、于适当溶剂(例如乙醇)中、在范围介于50℃及100℃之间的温度,加热式4-1化合物及式4-2化合物。适合的反应时间通常介于1至24小时。式4-3化合物可通过存有或未有适合的溶剂、在范围介于70℃至120℃的温度下、且反应时间介于1至24小时,以氯化剂(例如磷酰氯)处理而转换成式4-4化合物。式4-4化合物可接着以适当卤化剂(例如N-碘琥珀酰亚胺)、于适合的溶剂(例如二氯甲烷)中处理,以产生式4-5化合物。适合的反应温度范围在0℃至50℃,且适合的反应时间通常为30分钟至24小时。式4-5化合物可由本技术领域熟知的的方法来保护(即,将吡咯环的氮保护),并接着使用流程1、2及3中所述的化学将对应的经保护化合物转换成式I化合物。

[0397] 流程4

[0398]



[0399] 【实施方式】

[0400] 实验程序及实施例

[0401] 以下说明本发明的各种化合物的合成。在本发明的范围内的另外的化合物可使用在这些实例中所说明的方法单独或与本领域中通常已知的技术组合制备。

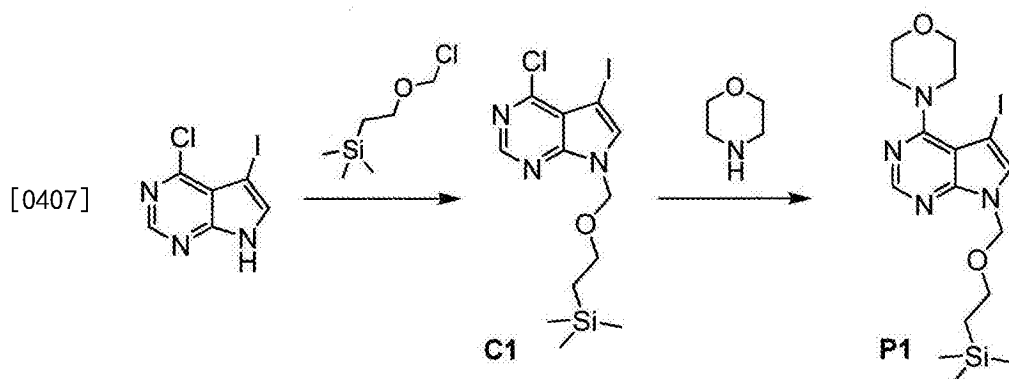
[0402] 实验一般是在惰性氛围(氮或氩)下进行,特别是在使用对氧或水份敏感的试剂或中间体的情况下。商品溶剂及试剂一般在无进一步纯化下使用,若适当的话包括无水溶剂。在一些例子中,使用威斯康星州密尔瓦基(Milwaukee)Aldrich化学公司的Sure-Seal™产品。在其它例子中,市售溶剂通过以 **4A** 分子筛装填的管柱,直到达到下列水的QC标准:a)针对二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺及四氢呋喃,<100ppm;b)针对甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二异丙胺,<180 ppm。针对非常敏感的反应,将溶剂进一步以金属钠、氢化钙或分子筛处理,且于使用前蒸馏。

[0403] 产物一般在进行至另一反应或进行生物试验之前在真空条件下干燥。质谱数据是从液相层析-质谱(LCMS)、大气压化学离子化(APCI)或气相层析-质谱(GCMS)仪器报导。核磁共振(NMR)数据的化学位移是参考所使用的氘化溶剂的残余峰的以每百万的份数(ppm,  $\delta$ )表示。

[0404] 对于参考其它实例或方法中的步骤的合成,反应条件(反应长度和温度)可改变。一般,反应后接着薄层层析或质谱测定法,且若适合是进行最后处理。纯化可在实验之间改变:一般,选择用于洗脱剂的溶剂及溶剂比例/梯度以提供适当的R<sub>f</sub>或保留时间。

[0405] 制备P1

[0406] 5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P1)



[0408] 步骤1.合成4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)。

[0409] 4-氯-5-碘-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(9.8g,35mmol)于四氢呋喃(250mL)中的溶液

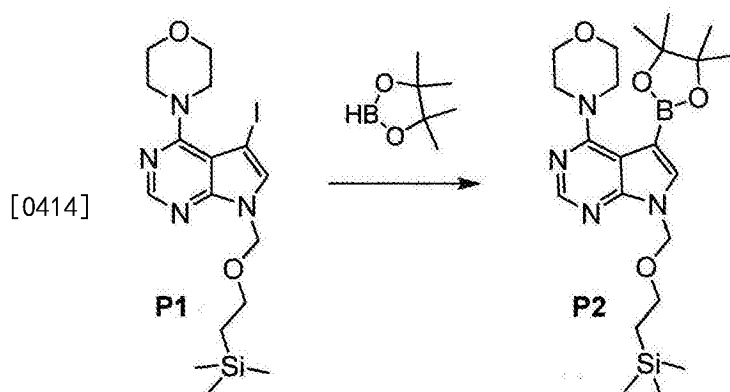
冷却至0℃,且以氢化钠(60%于油中,1.54g,38.5mmol)处理(分三部分)。在该反应混合物已在0℃搅拌1小时后,逐滴加入2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(6.4g,38mmol),且该反应混合物温热至室温并使其搅拌3小时。该反应以饱和氯化钠水溶液淬灭(250mL),且该有机层以硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。硅胶层析(洗脱剂:10:1石油醚/乙酸乙酯)得到产物为白色固体。产率:8g,20mmol,57%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.69(s,1H),8.14(s,1H),5.60(s,2H),3.51(t,J=8Hz,2H),0.82(t,J=8Hz,2H),-0.10(s,9H)。

[0410] 步骤2.合成5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P1)。

[0411] 将吗啉(2.45g,28.1mmol)及N,N-二异丙基乙胺(6.63g,51.3mmol)加至4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(10.5g,25.6mmol)于正丁醇(300mL)中的溶液,且该反应混合物于回流加热18小时,接着减压浓缩。将盐酸水溶液(0.1M,100mL)加入,并将所得的固体通过过滤收集,以水洗涤(20mL)并真空干燥以提供产物为黄色固体。产率:8.0g,17mmol,66%。LCMS m/z 461.2(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.39(s,1H),7.81(s,1H),5.52(s,2H),3.80-3.86(m,4H),3.46-3.53(m,6H),0.77-0.84(m,2H),-0.10(s,9H)。

[0412] 制备P2

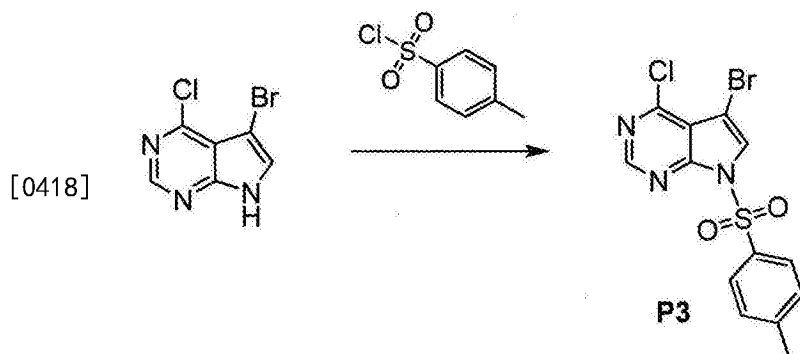
[0413] 4-(吗啉-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷(dioxaborolan)-2-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P2)



[0415] 向5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P1)(500mg,1.09mmol)及4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷(543mg,4.24mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(99.7mg,0.109mmol)、三乙胺(439mg,4.34mmol)及2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos,51.8mg,0.109mmol),且该反应混合物于95℃加热18小时。冷却至室温后,该反应混合物以水稀释(100mL)且以乙酸乙酯萃取(3x 50mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL),以硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶层析(梯度:0%至30%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,得到黄色油状物。产率:415mg,0.901mmol,83%。LCMS m/z 461.3(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.45(s,1H),7.73(s,1H),5.59(s,2H),3.87-3.93(m,4H),3.68-3.74(m,4H),3.49-3.56(m,2H),1.35(s,12H),0.87-0.93(m,2H),-0.06(s,9H)。

[0416] 制备P3

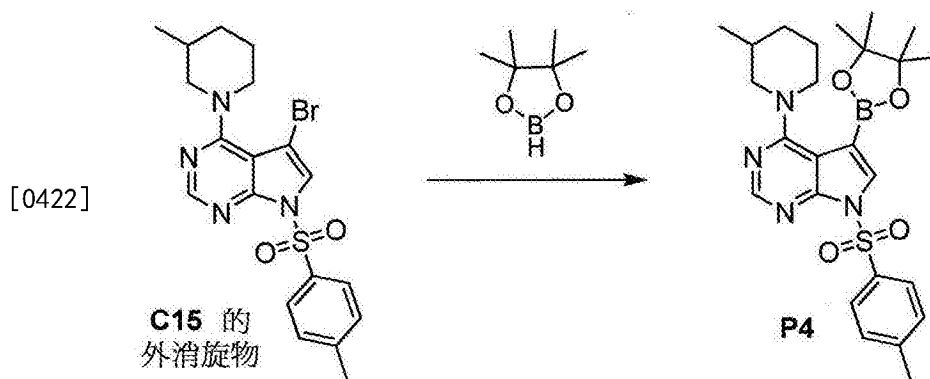
[0417] 5-溴-4-氯-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P3)



[0419] 将4-甲基苯磺酰氯(5.21g, 27.3mmol)加入5-溴-4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(6.34g, 27.3mmol)于丙酮(70mL)中的悬浮液。加入氢氧化钠水溶液(1.11g, 27.8mmol于15mL的水中)后,该反应混合物于室温搅拌16小时。该反应物以水稀释(125mL),搅拌10分钟,并过滤。所收集的固体以水洗涤,得到固体产物。产率:8.88 g, 23.0mmol, 84%。LCMS  $m/z$  385.9, 387.9, 389.8( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.84(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.06(br d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.51(m, 2H), 2.37(br s, 3H)。

[0420] 制备P4

[0421] 7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-(3-甲基哌啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P4)

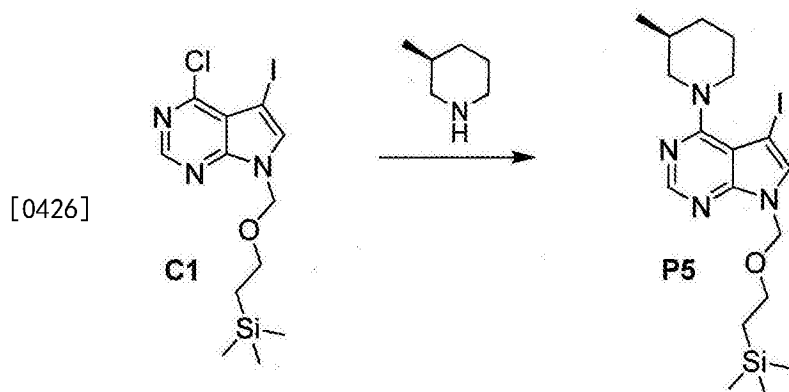


[0423] 5-溴-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-(3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(消旋型的C15, 参见实施例7)(1.44g, 3.20mmol)加至三乙胺(1.3g, 13mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的溶液。接着缓缓加入4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷(1.64g, 12.8mmol),且该混合物以氮气通气泡5分钟而除气。接着将2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 137mg, 0.287mmol)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(146mg, 0.160mmol)导入,且该反应混合物于95℃加热18小时。冷却后,该混合物经棉花过滤,并将滤液真空浓缩。于硅胶上层析(梯度:0%至75%乙酸乙酯于庚烷中),得到固体产物。产率:1.25g, 2.52mmol, 79%。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.41(s, 1H), 8.10(br d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.30(br d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 4.28(br d,  $J=13$ Hz, 1H), 4.18-4.24(m, 1H), 2.99(ddd,  $J=13, 11, 4$ Hz, 1H), 2.70(dd,  $J=12.9, 10.9$ Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.56-1.70(m, 4H), 1.35(s, 12H), 0.88(d,  $J=6.6$ Hz, 3H)。

[0424] 制备5

[0425] 5-碘-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P5)

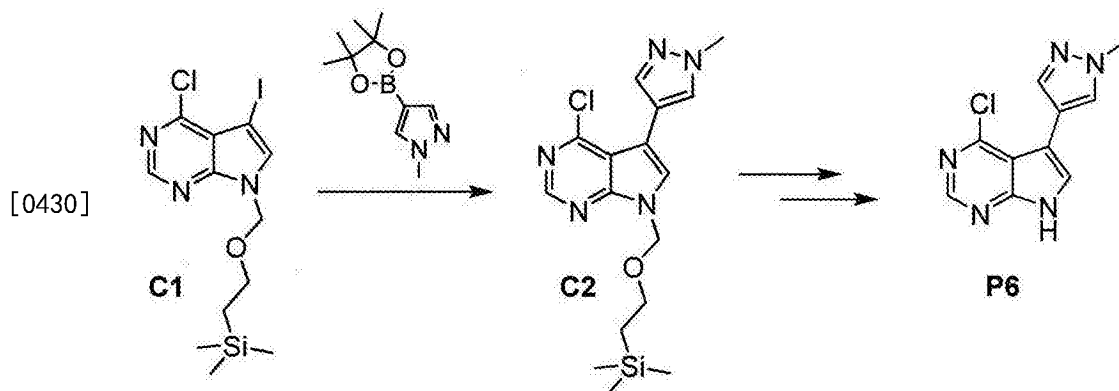




[0427] 4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)转换成产物,是用于实施例7中所述用于合成5-溴-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C15)的方法来进行。产率:7.38g,15.6mmol,80%。  
LCMS  $m/z$  473.1( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.42(s,1H),7.34(s,1H),5.55(s,2H),4.06-4.17(m,2H),3.50-3.57(m,2H),2.91(ddd,  $J=12.6, 11.5, 3.5$ Hz,1H),2.58(dd,  $J=12.6, 10.8$ Hz,1H),1.95-2.07(m,1H),1.76-1.95(m,3H),1.11-1.23(m,1H),0.96(d,  $J=6.8$ Hz,3H),0.88-0.94(m,2H),-0.04(s,9H)。

[0428] 制备P6

[0429] 4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P6)



[0431] 步骤1.合成4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C2)。

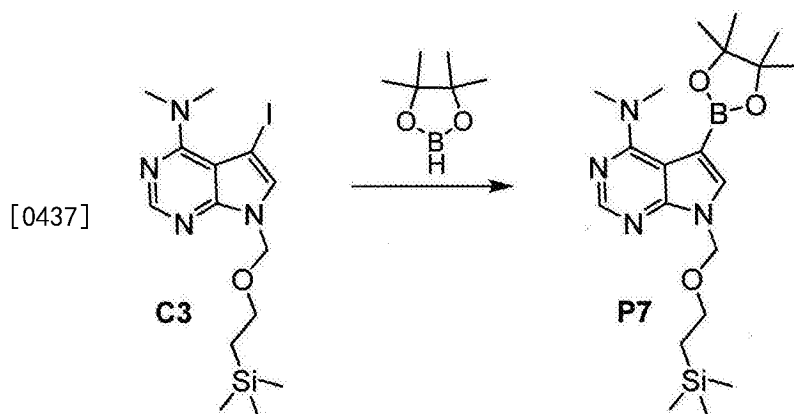
[0432] 向4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(4.1g,10mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑(2.1g,10mmol)及碳酸钾(2.8g,20mmol)于1,4-二噁烷水溶液中的溶液加入二氯双(三苯基膦)钯(II)(350mg,0.50mmol)。将该反应混合物除气并以氮气冲气;此步骤进行完整三次。回流加热18小时后,该反应混合物冷却至室温,以水稀释(200mL)且以乙酸乙酯萃取(3x200mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(500mL),以硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。于硅胶上层析(梯度:0%至10%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,得到产物为白色固体。产率:2.0g,5.5mmol,55%。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.66(s,1H),7.68(d,  $J=0.5$ Hz,1H),7.62(br s,1H),7.36(s,1H),5.68(s,2H),3.99(s,3H),3.54-3.59(m,2H),0.91-0.97(m,2H),-0.03(s,9H)。

[0433] 步骤2. 合成4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P6)。

[0434] 4-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C2)转换为产物,是使用描述于实施例2中用于合成3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(2)的方法来进行。在此实施例中,获得为黄色固体的产物,通过从乙酸乙酯再结晶来纯化,而非通过制备型HPLC。产率:1.0g,4.3mmol,经过二次步骤为43%。LCMS  $m/z$  234.0( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.66(br s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.69(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.63(d,  $J=0.7$ Hz, 1H), 3.89(s, 3H)。

[0435] 制备P7

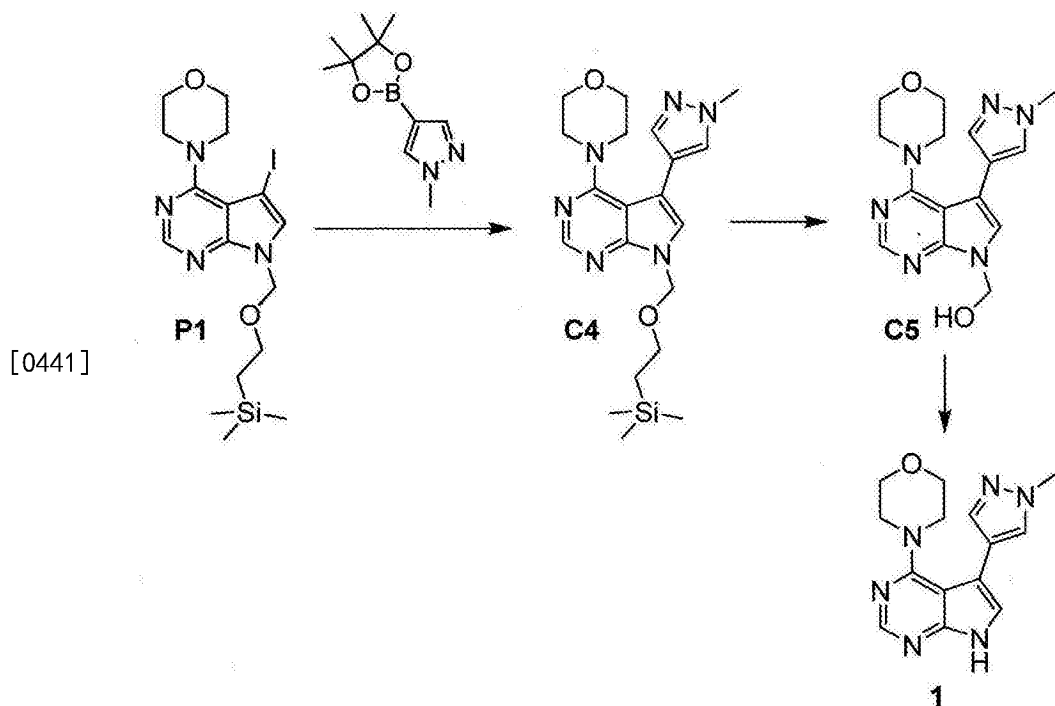
[0436] N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺(P7)



[0438] 5-碘-N,N-二甲基-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺(C3,根据实施例5中描述合成3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(5)的方法,自4-氯-5-碘-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)制备)转换成产物,其根据于制备P2中描述合成4-(吗啉-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P2)的方法进行。获得的产物为黄色固体。产率:342mg,0.817mmol,69%。LCMS  $m/z$  419.3( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.37(s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.56(s, 2H), 3.49-3.57(m, 2H), 3.25(s, 6H), 1.36(s, 12H), 0.86-0.94(m, 2H), -0.06(s, 9H)。

[0439] 实施例1

[0440] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1)



[0442] 步骤1.合成5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C4)。

[0443] 向5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P1)(500mg,1.1mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑(272mg,1.31mmol)于乙醇及水(4:1,10mL)混合物中的溶液加入二氯双(三苯基膦)钯(II)(41mg,58 $\mu$ mol)及碳酸钾(447mg,3.23mmol)。该反应混合物以氮气冲气;此步骤进行完整三次。其继之以100℃加热18小时。真空浓缩后,残余物通过在硅胶上层析(洗脱剂:1:1乙酸乙酯/石油醚)纯化,以提供黄色固体产物。产率:200mg,0.48mmol,44%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 8.39(s,1H),7.86(s,1H),7.59(s,1H),7.52(s,1H),5.57(s,2H),3.90(s,3H),3.50-3.58(m,6H),3.20-3.27(m,4H),0.83(dd,J=8.0,7.9Hz,2H),-0.09(s,9H)。

[0444] 步骤2.合成(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)甲醇(C5)。

[0445] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C4)(200mg,0.48mmol)于三氟乙酸(5mL)中的溶液于室温搅拌2小时。该反应混合物于减压下浓缩,得到黄色固体产物,其未经另外纯化即直接用于下个步骤。

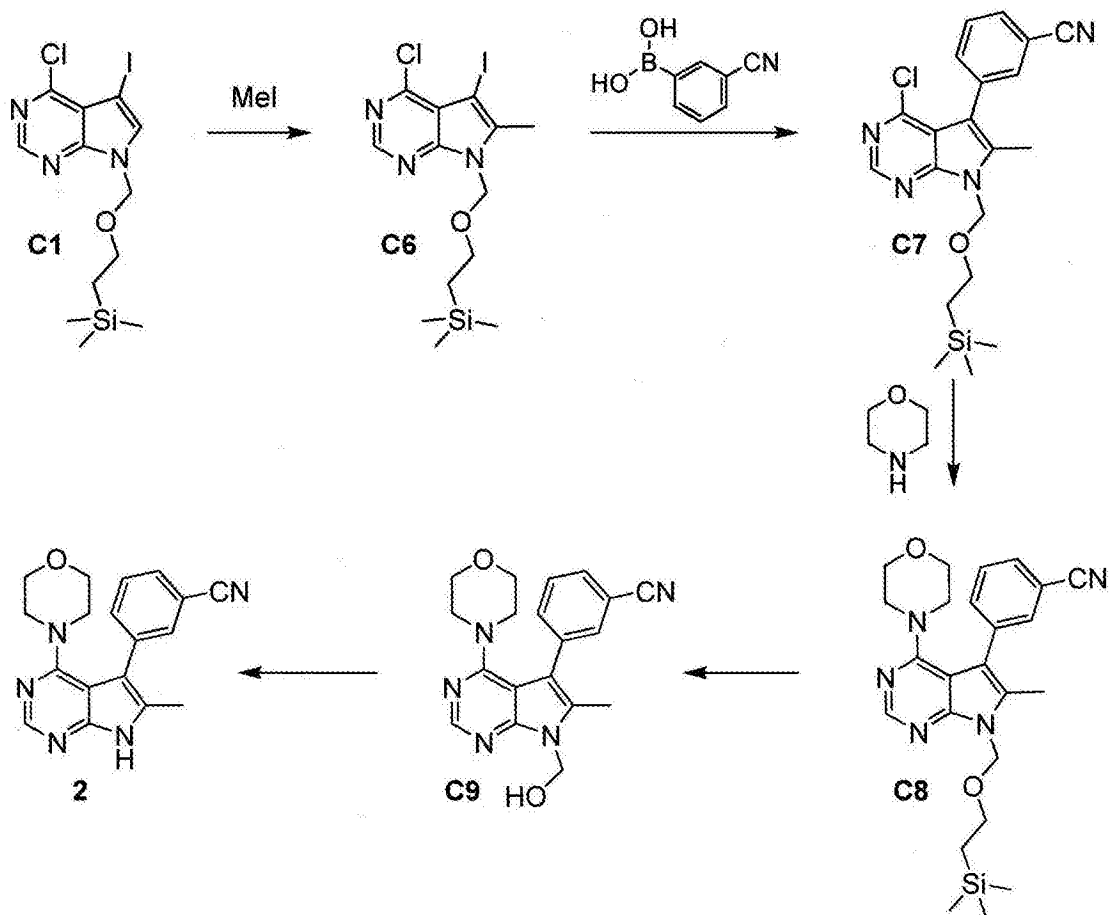
[0446] 步骤3.合成5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1)。

[0447] (5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)甲醇(C5)(来自先前步骤的原料, $\leq$ 0.48mmol)于甲醇(5mL)中的溶液通过加入固体碳酸钾将pH调成>12。该反应混合物搅拌30分钟,过滤,且真空浓缩。通过制备型HPLC(管柱:Agella Venusil ASB C18,5 $\mu$ m;移动相A:0.225%甲酸水溶液;移动相B:乙腈;洗脱剂:13%B)纯化,提供产物为黄色固体。二次步骤产率:90mg,0.32mmol,67%。LCMS *m/z* 285.1(*M*+*H*<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 12.96(br s,1H),8.47(s,1H),7.85(s,1H),7.57(s,1H),7.52(d,J=

2.5Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.53-3.59(m, 4H), 3.45-3.51(m, 4H)。

[0448] 实施例2

[0449] 3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(2)



[0450]

[0451] 步骤1.合成4-氯-5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C6)。

[0452] 向-78℃的4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(15.0g, 36.6mmol)于四氢呋喃(500mL)中的溶液加入二异丙胺锂(2M溶液于庚烷/四氢呋喃/乙苯中, 183mL, 366mmol), 且该反应混合物于-20℃搅拌2小时, 接着回冷至-78℃。于-78℃加入碘甲烷(52.1g, 367mmol), 且使该反应混合物于-20℃搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液, 且该混合物以乙酸乙酯萃取(3x 500mL)。合并的有机层以水(100mL)及以饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过在硅胶上层析(洗脱剂: 10:1石油醚/乙酸乙酯)纯化, 得到黄色油状物。产率: 10g, 24mmol, 66%。LCMS  $m/z$  424.1 ( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58(s, 1H), 5.69(s, 2H), 3.48-3.54(m, 2H), 2.60(s, 3H), 0.88-0.95(m, 2H), -0.05(s, 9H)。

[0453] 步骤2.合成3-(4-氯-6-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C7)。

[0454] 向4-氯-5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C6)(300mg, 0.71mmol)及(3-氰基苯基)硼酸(104mg, 0.708mmol)于1,2-二甲氧乙烷及水(5:1, 10mL)混合物中的溶液加入碳酸钾(193mg, 1.40mmol)及(1,1'-双(二苯基膦基)二茂

铁)二氯钨(II)(17mg, 23 $\mu$ mol)。该反应混合物以氮气冲气;此步骤进行完整三次。回流加热后18小时,该反应混合物冷却至室温且以萃取乙酸乙酯(3x 50mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(50mL),以硫酸钠干燥,过滤及真空浓缩。通过硅胶层析(梯度:0%至20%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,得到黄色油状物。产率:140mg, 0.351mmol, 50%。LCMS m/z 399.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0455] 步骤3. 合成3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C8)。

[0456] 向3-(4-氯-6-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C7)(140mg, 0.351mmol)于正丁醇(5mL)中的溶液加入吗啉(30.6mg, 0.351mmol)及N,N-二异丙基乙胺(90.9mg, 0.703mmol)。该反应混合物于100℃加热18小时,接着真空浓缩以提供黄色固体产物。产率:125mg, 0.278mmol, 79%。LCMS m/z 450.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0457] 步骤4. 合成3-(7-(羟基甲基)-6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C9)。

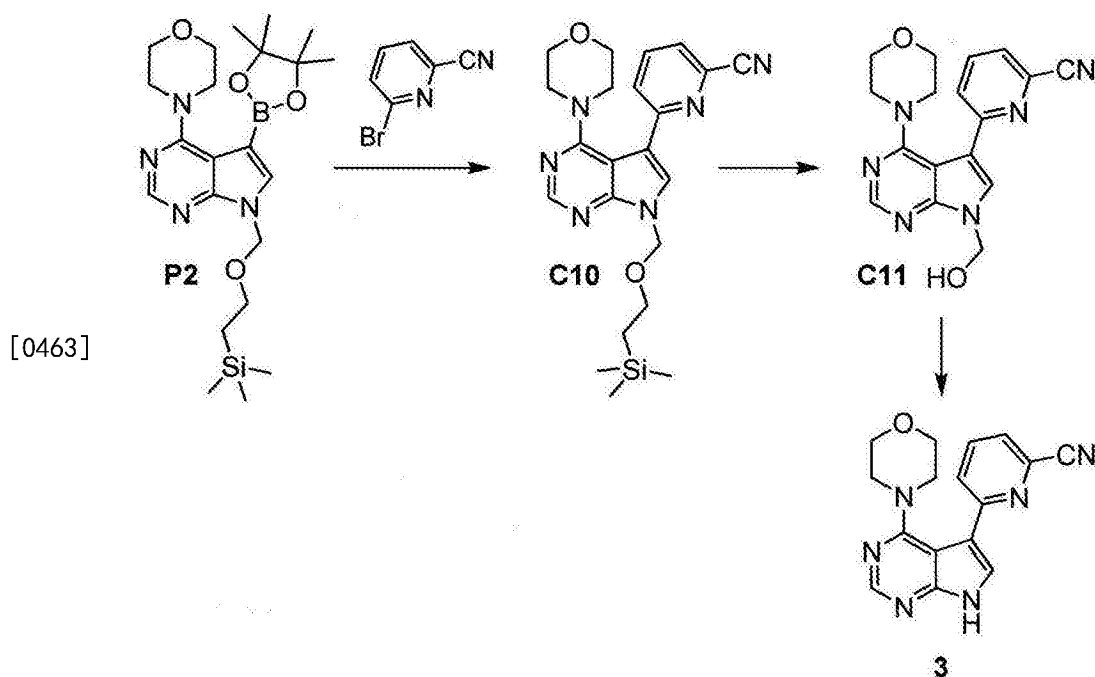
[0458] 3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C8)(125mg, 0.278mmol)于三氟乙酸(10mL)中的溶液于室温搅拌2小时,接着真空浓缩以提供黄色固体产物(125mg)。其用于下个步骤而不另外纯化。LCMS m/z 349.9(M+H<sup>+</sup>)。

[0459] 步骤5. 合成3-(6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(2)。

[0460] 3-(7-(羟基甲基)-6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C9)(来自先前步骤, 125mg,  $\leq$  0.278mmol)于乙腈(5mL)中的溶液通过加入固体碳酸钾调整pH>11。将该混合物过滤并真空浓缩;通过制备型HPLC(管柱: Boston Symmetrix ODS-H, 5 $\mu$ m; 移动相A: 0.225%甲酸水溶液; 移动相B: 乙腈; 梯度: 19%至39%B)纯化, 得到黄色固体产物。产率: 54mg, 0.17mmol, 经过二次步骤为61%。LCMS m/z 319.9(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 12.17(br s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.77-7.83(m, 2H), 7.65-7.74(m, 2H), 3.27-3.33(m, 4H), 2.98-3.06(m, 4H), 2.36(s, 3H)。

[0461] 实施例3

[0462] 6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(3)



[0464] 步骤1. 合成6-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(C10)。

[0465] 向6-溴吡啶-2-甲腈(80mg, 0.44mmol)及4-(吗啉-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P2)(241mg, 0.523mmol)于1,4-二噁烷(2.5mL)及水(0.5mL)中的溶液加入四(三苯基膦)钯(0)(51mg, 44 $\mu$ mol)及碳酸钠(140mg, 1.32mmol)。该反应混合物在微波照射下于120℃加热15分钟,接着以水稀释(30mL)且以乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL),以硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩;通过制备型薄层层析(洗脱剂:1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到棕色油状物产物。产率:110mg, 0.252mmol, 57%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.52(s, 1H), 7.84-7.93(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.59(dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 3.56-3.65(m, 6H), 3.34-3.40(m, 4H), 0.93(dd, J=8.3, 8.0Hz, 2H), -0.05(s, 9H)。

[0466] 步骤2. 合成6-(7-(羟基甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(C11)。

[0467] 6-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(C10)(110mg, 0.252mmol)于三氟乙酸(3mL)中的溶液于室温搅拌2小时。该反应混合物经真空浓缩,提供黄色油状物产物,其未经另外纯化即直接用于下个步骤。

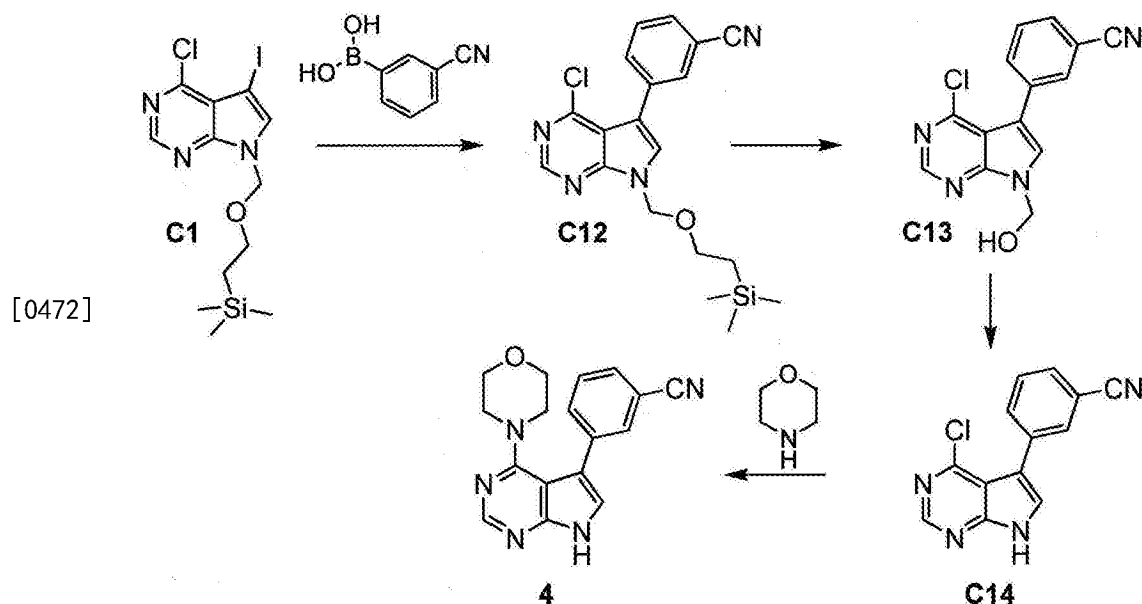
[0468] 步骤3. 合成6-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(3)。

[0469] 6-(7-(羟基甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)吡啶-2-甲腈(C11)(来自先前步骤, 85mg,  $\leq$  0.25mmol)于乙腈(3mL)中的溶液通过加入固体碳酸钾使pH>12。于室温30分钟后,该反应混合物经过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(管柱: Phenomenex Gemini C18, 8 $\mu$ m; 移动相A: 氨水, pH 10; 移动相B: 乙腈; 梯度: 10%至50%B)纯化,得到产物为白色固体。产率: 15.2mg, 49.6 $\mu$ mol, 经过二次步骤为20%。LCMS m/z 307.2 (M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.38(s, 1H), 8.13(dd, J=8.1, 7.7Hz, 1H), 7.96(br d, J=

8Hz, 1H), 7.89(br d, J=8Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 3.50-3.55(m, 4H), 3.19-3.24(m, 4H)。

[0470] 实施例4

[0471] 3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(4)



[0473] 步骤1.合成3-(4-氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C12)。

[0474] 向4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(8.2g, 20mmol), (3-氰基苯基)硼酸(3.2g, 22mmol)及碳酸钾(8.3g, 60mmol)于1,2-二甲氧乙烷及水(4:1比率, 250mL)的混合物中的搅拌混合物加入(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(731mg, 1.00mmol)。该反应混合物除气并接着注入氮气;此步骤进行完整三次。该反应混合物回流加热3小时,接着冷却至室温并以饱和氯化钠水溶液(100mL)稀释。该有机层以硫酸钠干燥,过滤,且减压浓缩。通过硅胶管柱层析(洗脱剂:10:1石油醚/乙酸乙酯)纯化,提供产物为黄色油状物。产率:5.0g, 12mmol, 60%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.75(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.00-8.02(m, 1H), 7.84-7.92(m, 2H), 7.68(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 3.60(dd, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 0.86(dd, J=8.0, 8.0Hz, 2H), -0.08(s, 9H)。

[0475] 步骤2.合成3-(4-氯-7-(羟基甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C13)。

[0476] 3-(4-氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C12)(3.8g, 9.9mmol)于三氟乙酸(25mL)中的溶液于室温搅拌2小时。该反应混合物经真空浓缩,得到产物(4g, >100%质量回收)为黄色油状物,其用于下个步骤而未进一步纯化。

[0477] 步骤3.合成3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)。

[0478] 3-(4-氯-7-(羟基甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C13)(4g来自先前步骤,  $\leq 9.9$ mmol)于甲醇(100mL)中的溶液通过加入固体碳酸钾调整pH>12。真空除去溶剂,并将残余物与水(100mL)混合。所得的固体通过过滤分离,并以水洗涤,提供白色固体产物。产率:1.3g, 5.1mmol, 经过二次步骤为52%。LCMS m/z 255.0(M+H<sup>+</sup>)。

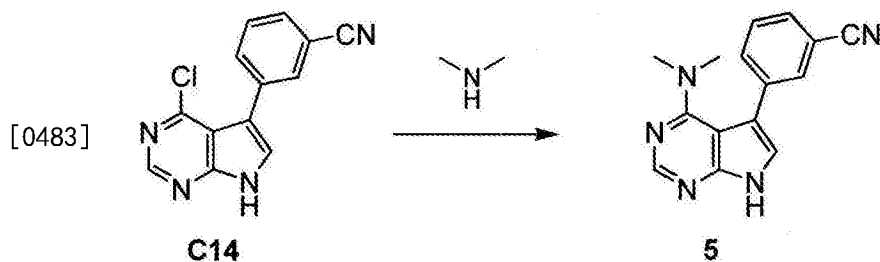
[0479] 步骤4.合成3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(4)。

[0480] 吗啉(871mg, 10mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.6g, 20mmol)加至3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)(2.5g, 9.8mmol)于正丁醇(100mL)中的溶液,且该反应

混合物回流加热3小时。真空除去溶剂且残余物使用于硅胶上的层析(洗脱剂:1:1乙酸乙酯/石油醚)纯化。之后自乙酸乙酯及叔丁基甲基醚再结晶,得到产物为白色固体。产率:770mg,2.52mmol,26%。LCMS  $m/z$  306.0( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.34(br s,1H),8.41(s,1H),7.99-8.02(m,1H),7.89(br d, $J=8$ Hz,1H),7.76(brd, $J=7.5$ Hz,1H),7.71(s,1H),7.68(dd, $J=7.8,7.8$ Hz,1H),3.44-3.50(m,4H),3.11-3.17(m,4H)。

[0481] 实施例5

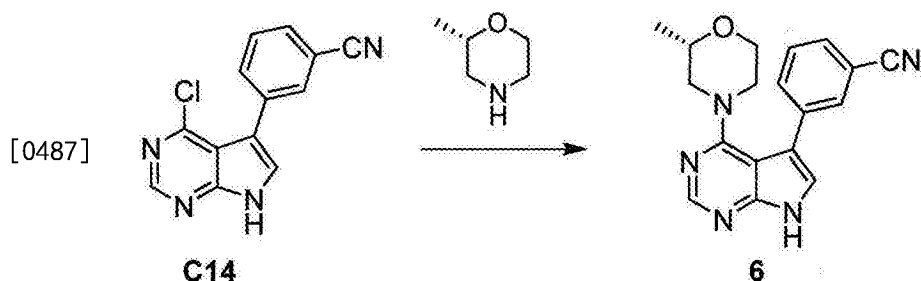
[0482] 3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(5)



[0484] 3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)(157mg,0.616mmol)、二甲胺(189mg,4.19mmol)及三乙胺(182mg,1.80mmol)于正丁醇(12mL)中的混合物于微波照射下在150℃加热25分钟。真空浓缩后,残余物以制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18,8 $\mu$ m;移动相A:氨水,pH 10;移动相B:乙腈;梯度:25%至65%B)纯化,得到白色固体产物。产率:72.1mg,0.274mmol,44%。LCMS  $m/z$  263.8( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.15(br s,1H),8.28(s,1H),7.93(br s,1H),7.78(br d, $J=7.8$ Hz,1H),7.73(br d, $J=7.8$ Hz,1H),7.62(br dd, $J=8.0,7.8$ Hz,1H),7.57(br s,1H),2.73(s,6H)。

[0485] 实施例6

[0486] 3-{4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈(6)



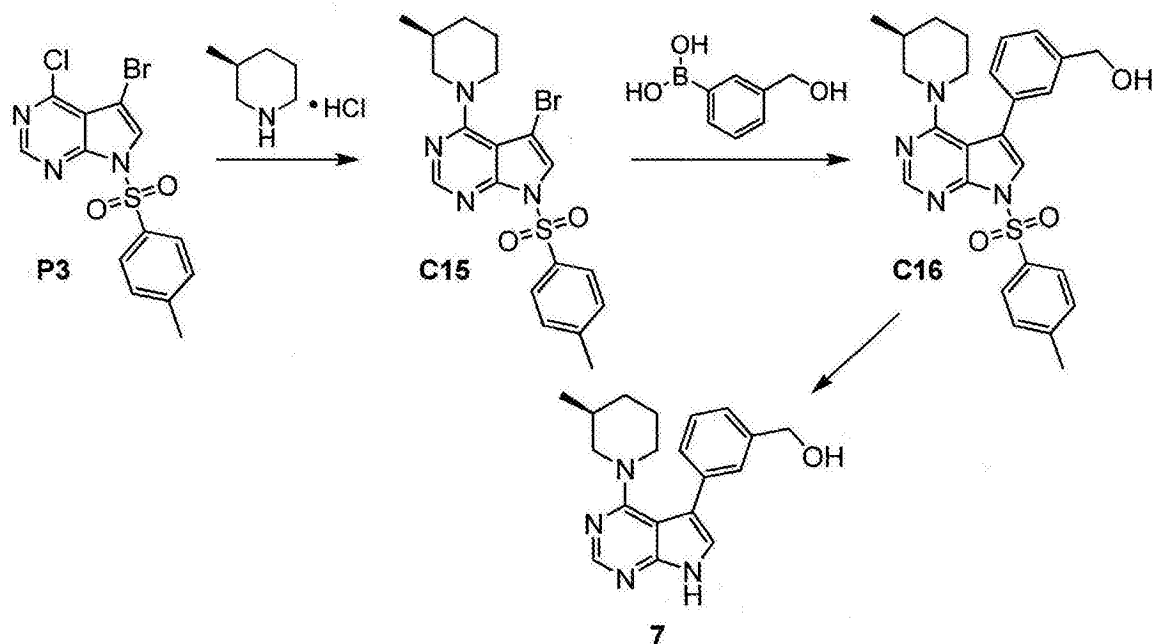
[0488] 向3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)(100mg,0.393mmol)及(2S)-2-甲基吗啉(54mg,0.53mmol)于正丁醇(20mL)中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(152mg,1.18mol),且该反应混合物于100℃加热18小时。接着将该反应混合物真空浓缩;通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18,8 $\mu$ m;移动相A:氨水,pH 10;移动相B:乙腈;梯度:27%至47%B)纯化,提供产物为白色固体。产率:17.5mg,54.8 $\mu$ mol,14%。LCMS  $m/z$  320.2( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 10.71(br s,1H),8.53(br s,1H),7.73-7.89(m,2H),7.51-7.69(m,2H),7.28(s,1H,推定;部分被溶剂波峰所掩盖),3.56-3.77(m,3H),3.39-3.54(m,2H),2.86-2.98(m,1H),2.53-2.65(m,1H),0.93-1.03(m,3H)。

[0489] 实施例7

[0490] (3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基)甲醇(7)



[0491]



[0492] 步骤1.合成5-溴-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C15)。

[0493] 根据在实施例6中描述制备3-{4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈(6)的方法,将5-溴-4-氯-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P3)与(3S)-3-甲基哌啶的氢氯化盐反应。在此实施例中,通过硅胶层析(洗脱剂:5:1石油醚/乙酸乙酯)纯化,提供白色固体产物。产率:4.3g,9.6mmol,92%。

[0494] 步骤2.合成(3-{7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基)甲醇(C16)。

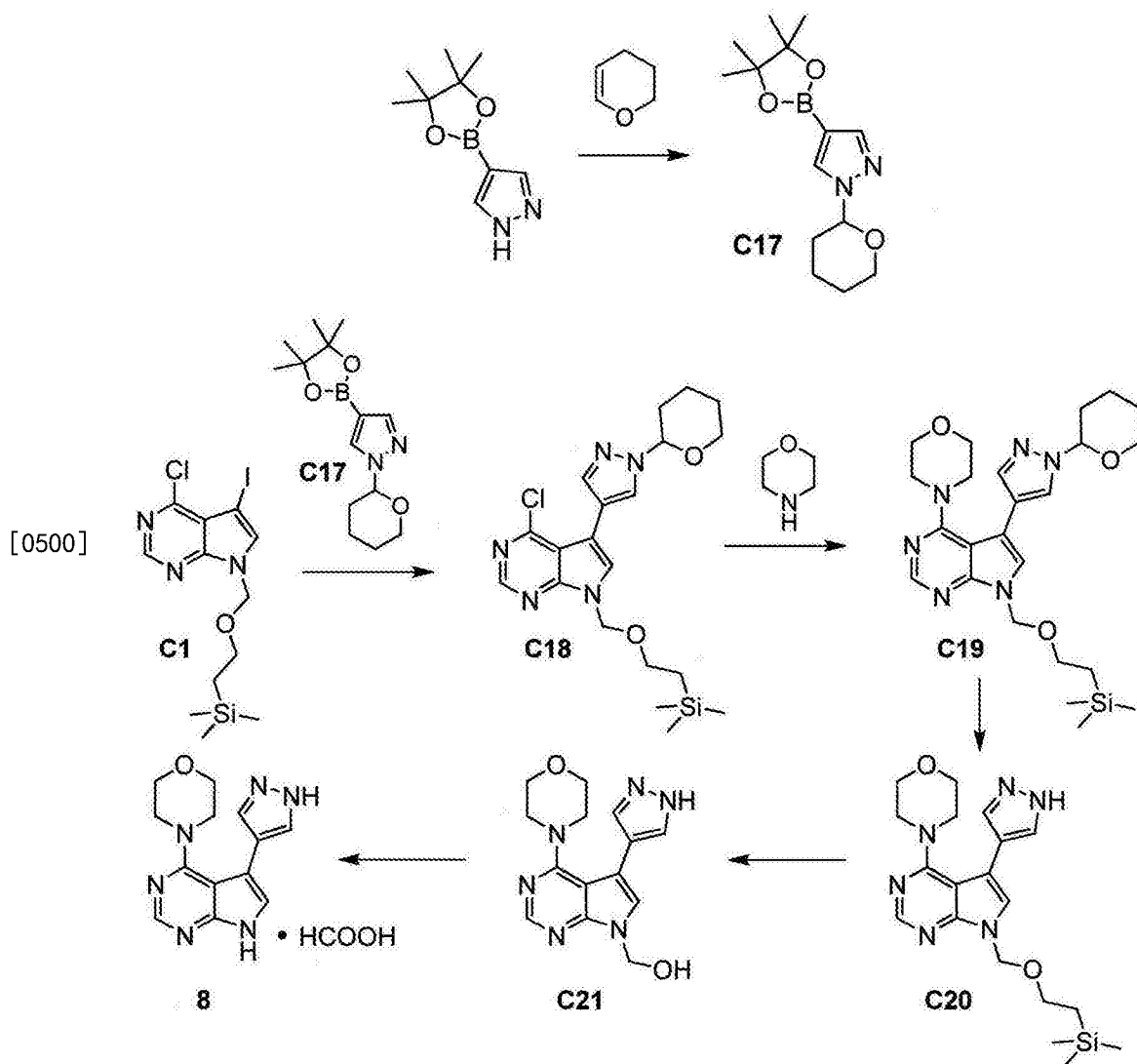
[0495] 5-溴-7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C15)(0.225g,0.501mmol)、(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(0.104g,0.684mmol)、碳酸钠(0.159g,1.50mmol)及二氯双(三苯基膦)钯(II)(36mg,51μmol)于乙腈(2mL)及水(2mL)中的混合物在微波照射下于150℃加热15分钟。该反应经真空浓缩,得到产物(0.35g,>100%),其直接用于下列步骤中而未另外纯化。

[0496] 步骤3.合成(3-{4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基)甲醇(7)。

[0497] 将来自先前步骤的(3-{7-((4-甲基苯基)磺酰基)-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯基)甲醇(C16)(<0.50mmol)于2-丙醇(20mL)中的经搅拌溶液加入氢氧化锂一水合物(0.42g,10mmol)及水(3mL),且该反应混合物于室温搅拌18小时。真空浓缩后,残余物由制备型HPLC(管柱:Waters XBridge;移动相A:0.1%氨水;移动相B:乙腈;梯度:44%至60%B)纯化,以提供白色固体产物。产率:130mg,0.403mmol,80%经过二次步骤为。LCMS  $m/z$  323.4( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ 8.24(s,1H),7.46(br s,1H),7.35-7.43(m,2H),7.30(br d,  $J=6$ Hz,1H),7.23(s,1H),4.67(s,2H),3.89(br d,  $J=13$ Hz,1H),3.79(br d,  $J=12$ Hz,1H),2.58-2.69(m,1H),2.27(dd,  $J=12.0, 11.0$ Hz,1H),1.62-1.71(m,1H),1.30-1.52(m,3H),0.87-1.01(m,1H),0.60(d,  $J=6.5$ Hz,3H)。

[0498] 实施例8

[0499] 4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶, 甲酸盐(8)



[0501] 步骤1. 合成1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑(C17)。

[0502] 3,4-二氢-2H-吡喃(5.6g, 67mmol)及三氟乙酸(1.17g, 10.3mmol)加至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑(10.0g, 51.5mmol)于甲苯(200mL)中的溶液, 且该反应混合物至90℃加热2小时。冷却至室温后, 该反应混合物于乙酸乙酯(200mL)及饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)分配萃取, 且该水层以乙酸乙酯萃取(100mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL), 以硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。硅胶层析(梯度: 10%至50%乙酸乙酯于石油醚中)提供产物为白色固体。产率: 13.4g, 48.2mmol, 94%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.94(s, 1H), 7.83(s, 1H), 5.41(dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 4.01-4.08(m, 1H), 3.65-3.74(m, 1H), 1.98-2.18(m, 3H), 1.6-1.76(m, 3H), 1.32(s, 12H)。

[0503] 步骤2. 合成4-氯-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C18)。

[0504] 4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(2.0g, 4.9mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-

2-基)-1H-吡唑(C17)(1.91g, 6.87mmol)、磷酸钾(4.0g, 19mmol)及四(三苯基膦)钯(0)(0.10g, 87 $\mu$ mol)混合物以氮气除气多次,并以微波合成仪于130℃照射1.5小时。该反应混合物于乙酸乙酯(400mL)及水(60mL)之间分配萃取,且水层以乙酸乙酯萃取(200mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL),以硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。于硅胶上层析(梯度:10%至80%乙酸乙酯于石油醚中)得到棕色油状物产物。产率:1.33g, 3.06mmol, 62%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.67(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.38(s, 1H), 5.68(s, 2H), 5.46(dd, J=9.4, 2.9Hz, 1H), 4.08-4.15(m, 1H), 3.71-3.79(m, 1H), 3.57(dd, J=8.3, 8.0Hz, 2H), 2.04-2.24(m, 3H), 1.61-1.79(m, 3H), 0.94(dd, J=8.3, 8.3Hz, 2H), -0.03(s, 9H)。

[0505] 步骤3. 合成4-(吗啉-4-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C19)。

[0506] 4-氯-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C18)(3.3g, 7.6mmol)、吗啉(0.99g, 11mmol)及N,N-二异丙基乙胺(6mL, 34mmol)于正丁醇(15mL)中的溶液于微波合成仪中在100℃照射30分钟。在真空除去溶剂后,残余物由硅胶层析(梯度:10%至50%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,以提供棕色油状物产物。产率:2.6g, 5.4mmol, 71%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.50(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.44(dd, J=6.5, 6.0Hz, 1H), 4.08-4.15(m, 1H), 3.71-3.79(m, 1H), 3.62-3.67(m, 4H), 3.58(dd, J=8.5, 8.0Hz, 2H), 3.33-3.39(m, 4H), 2.06-2.19(m, 3H), 1.62-1.79(m, 3H), 0.93(dd, J=8.5, 7.5Hz, 2H), -0.04(s, 9H)。

[0507] 步骤4. 合成4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C20)。

[0508] 向4-(吗啉-4-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C19)(4.0g, 8.2mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液加入氯化氢于1,4-二噁烷(4M, 100mL)中的溶液。该反应混合物于室温搅拌2小时,接着倒入乙酸乙酯(300mL)及饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)混合物。该水层以乙酸乙酯萃取(2x 300mL),且合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL),以硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶层析(梯度:10%至80%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,得到黄色油状物。产率:2.18g, 5.44mmol, 66%。LCMS m/z 401.3(M+H<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.51(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.19(s, 1H), 5.64(s, 2H), 3.56-3.66(m, 6H), 3.34-3.40(m, 4H), 0.91-0.98(m, 2H), -0.03(s, 9H)。

[0509] 步骤5. 合成(4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)甲醇(C21)。

[0510] 4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C20)(0.13g, 0.32mmol)溶于三氟乙酸(10mL)并于室温搅拌2小时。真空下除去溶剂,提供产物(100mg)为棕色固体;其用于下个步骤而未进一步纯化。LCMS m/z 301.2(M+H<sup>+</sup>)。

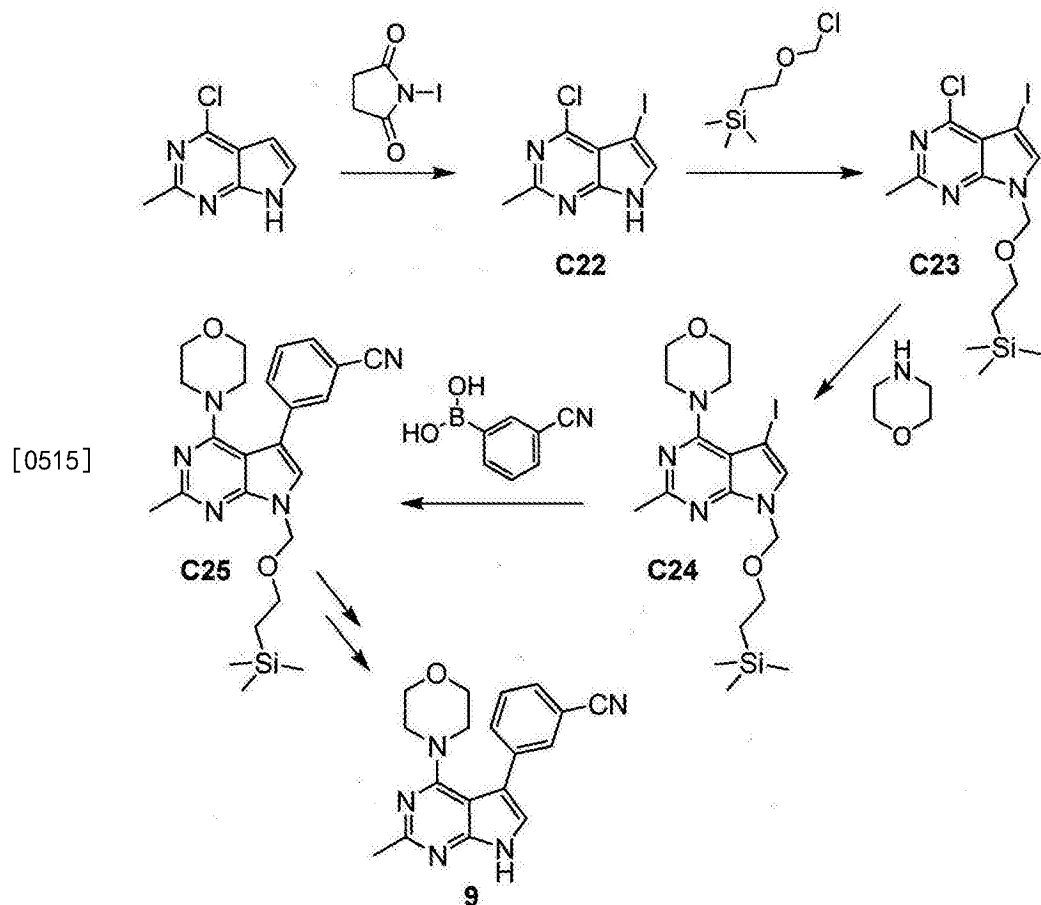
[0511] 步骤6. 合成4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶,甲酸盐(8)。

[0512] (4-(吗啉-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)甲醇(C21)

(来自先前步骤, 0.10g,  $\leq 0.32\text{mmol}$ ) 于乙腈(10mL)中的溶液加入碳酸钾(0.34g, 2.5mmol), 且该反应混合物于室温搅拌30分钟。将该混合物过滤并将滤饼以乙酸乙酯洗涤(3x 20mL)。合并的滤液经真空浓缩; 通过制备型HPLC(管柱: DIKMA Diamonsil(2)C18, 5 $\mu\text{m}$ ; 移动相A: 0.225% 甲酸水溶液; 移动相B: 乙腈; 梯度: 0% 至 17%B) 纯化, 得到灰白色固体产物。产率: 36mg, 0.11mmol, 经过2次步骤34%。LCMS  $m/z$  271.2( $M+H^+$ )。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.72 (br s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.19(s, 1H), 3.60–3.67(m, 4H), 3.41–3.48(m, 4H)。

[0513] 实施例9

[0514] 3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(9)



[0516] 步骤1. 合成4-氯-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C22)。

[0517] 4-氯-2-甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(400mg, 2.4mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液加入N-碘琥珀酰亚胺(537mg, 2.39mmol)。该混合物于室温搅拌2小时, 接着以亚硫酸钠水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 提供产物为棕色固体。产率: 330mg, 1.12mmol, 47%。LCMS  $m/z$  293.8( $M+H^+$ )。

[0518] 步骤2. 合成4-氯-5-碘-2-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C23)。

[0519] 4-氯-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C22)转换成产物, 是根据在制备P1用于合成4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)的方法。所获得产物为黄色油状物。产率: 400mg, 0.94mmol, 84%。LCMS  $m/z$  424.0( $M+H^+$ )。

[0520] 步骤3. 合成5-碘-2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C24)。

[0521] 该产物的制备,是来自4-氯-5-碘-2-甲基-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C23),并根据在实施例6中描述合成3-{4-((2S)-2-甲基吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈(6)的方法进行。在此实施例中,通过硅胶层析(梯度:0%至50%乙酸乙酯于石油醚中)进行纯化,以提供黄色油状物产物。产率:300mg, 0.63mmol, 67%。LCMS  $m/z$  475.2( $M+H^+$ )。

[0522] 步骤4.合成3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C25)。

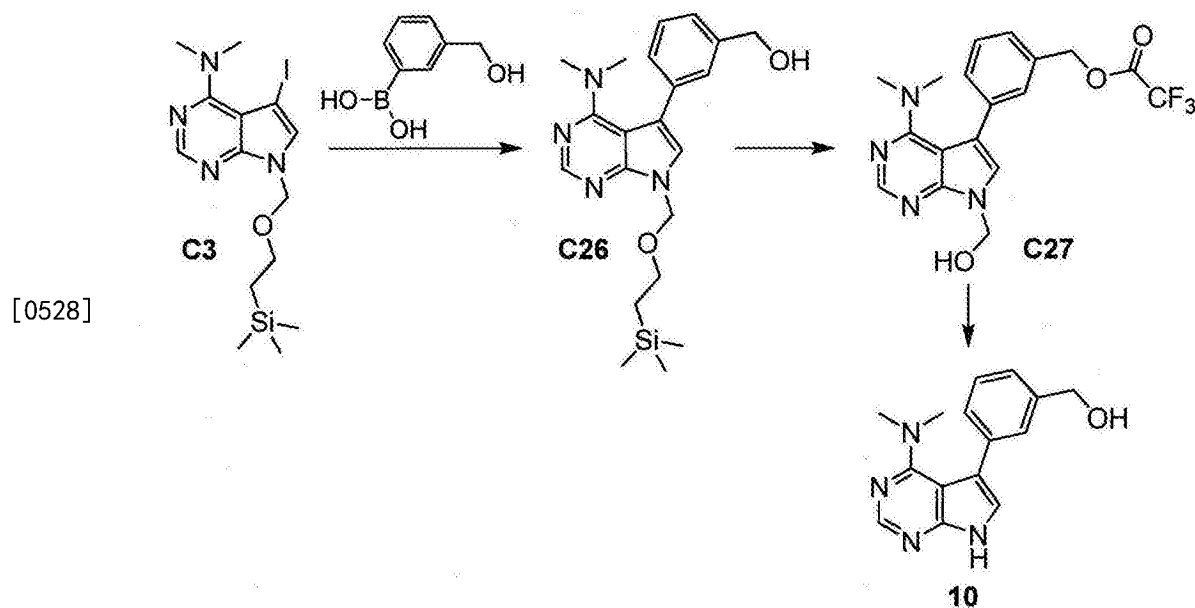
[0523] 5-碘-2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C24)(100mg, 0.21mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(62mg, 0.42mmol)及碳酸钾(100mg, 0.72mmol)于乙醇及水(4:1, 5mL)混合物中的溶液加入二氯双(三苯基膦)钯(15mg, 21 $\mu$ mol)。该反应混合物以氮气冲气;此步骤进行完整三次。该反应混合物经90℃加热3小时后,使其冷却并真空浓缩。通过制备型薄层层析(洗脱剂:1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化提供产物为黄色油状物。产率:52mg, 0.12mmol, 57%。LCMS  $m/z$  451.3( $M+H^+$ )。

[0524] 步骤5.合成3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(9)。

[0525] 3-(2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C25)转换成产物,使用于实施例1中描述合成5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1)的方法来进行。在此实施例中,以制备型HPLC进行纯化,使用Phenomenex Gemini C18管柱,8 $\mu$ m;移动相A:氨水, pH 10;移动相B:乙腈;梯度:30%至50%B。所获得产物为白色固体。产率:17.3mg, 54.2 $\mu$ mol, 经过二次步骤为45%。LCMS  $m/z$  320.1( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.91-7.93(m, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.38(s, 1H), 3.51-3.55(m, 4H), 3.24-3.28(m, 4H), 2.59(s, 3H)。

[0526] 实施例10

[0527] {3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇(10)



[0529] 步骤1.合成{3-(4-(二甲氨基)-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇(C26)。

[0530] 5-碘-N,N-二甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺(C3)(418mg, 1.00mmol)、(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(228mg, 1.50mmol)、四(三苯基磷)钼(0)(115mg, 0.100mmol)及碳酸铯(625mg, 1.92mmol)于1,4-二噁烷(6mL)及水(1.5mL)中的溶液以氮气冲气,接着于微波照射下在120℃加热20分钟。该反应混合物以饱和氯化钠水溶液(50mL)稀释且以二氯甲烷萃取(3x 60mL)。合并的有机层以硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。于硅胶上层析(梯度:2%至17%乙酸乙酯于石油醚中)得到棕色油状物产物。产率:369mg, 0.926mmol, 93%。LCMS  $m/z$  399.0( $M+H^+$ )。

[0531] 步骤2.合成三氟乙酸3-(4-(二甲氨基)-7-(羟基甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苄酯(C27)。

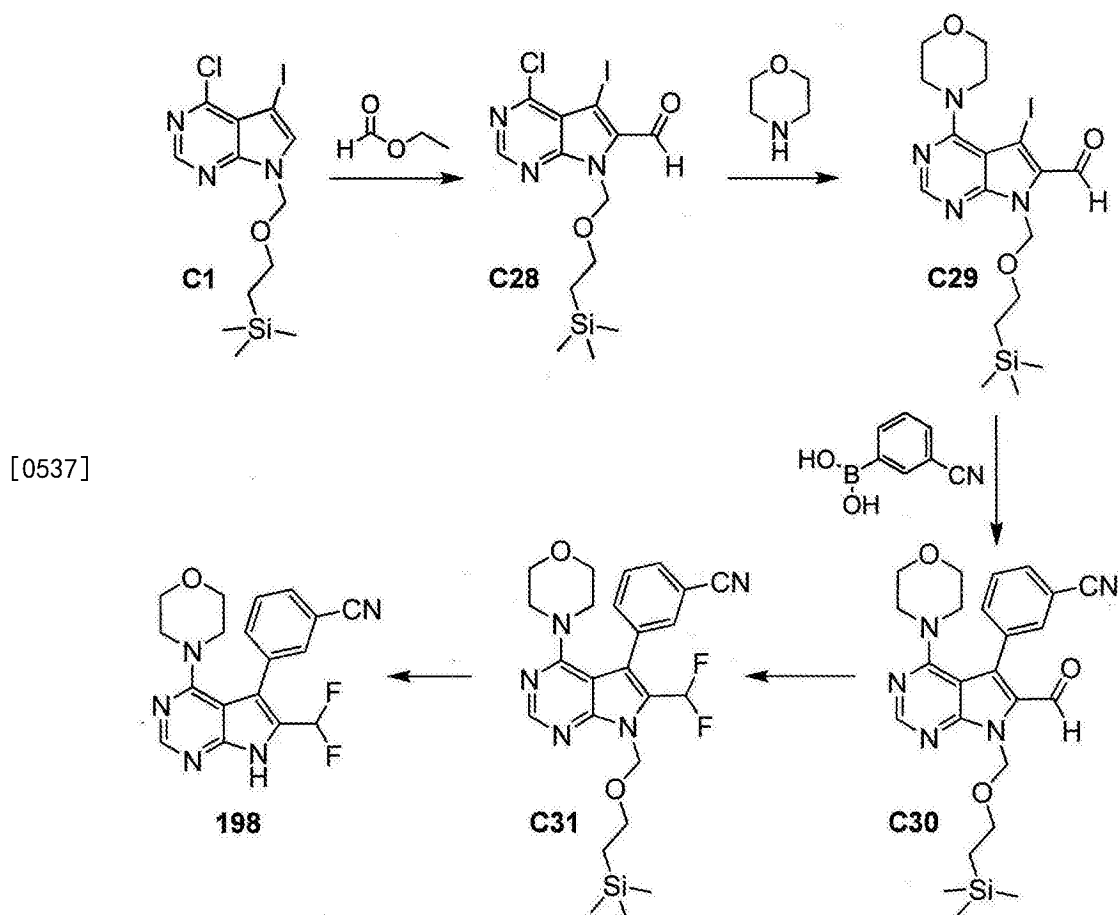
[0532] {3-(4-(二甲氨基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇(C26)(397mg, 0.996mmol)于三氟乙酸(10mL)中的溶液于室温搅拌2小时。该反应混合物经真空浓缩,以提供产物(400mg),为棕色油状物。此原料直接用于下个步骤。LCMS  $m/z$  395.1( $M+H^+$ )。

[0533] 步骤3.合成{3-(4-(二甲氨基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯基}甲醇(10)。

[0534] 三氟乙酸3-(4-(二甲氨基)-7-(羟基甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苄酯(C27)(来自先前步骤, 400mg,  $\leq 0.996$ mmol)及碳酸钾(500mg, 3.6mmol)于甲醇(10mL)中的混合物于80℃搅拌30分钟。该反应混合物以饱和氯化钠水溶液(50mL)稀释且以二氯甲烷萃取(3x 60mL);合并的有机层以硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18, 8 $\mu$ m;移动相A:氨水, pH 10;移动相B:乙腈;梯度:21%至33%B)纯化得到产物为白色固体。产率:77.7mg, 0.290mmol, 经过二次步骤为29%。LCMS  $m/z$  268.9( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 10.83(br s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.50(br s, 1H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.11(s, 1H), 4.78(s, 2H), 2.84(s, 6H)。

[0535] 实施例198

[0536] 3-(6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(198)



[0538] 步骤1.合成4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-6-甲醛(C28)。

[0539] 二异丙胺(2.9g, 29mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液冷却至-78℃并以正丁基锂逐滴加入处理(2.5M, 11.6mL, 29mmol)。该反应混合物于0℃搅拌1小时,且接着冷却至-78℃。将4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)(8.0g, 20mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液逐滴加入,且持续于-78℃搅拌1小时。逐滴加入甲酸乙酯(2.6g, 35mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液至-78℃的反应混合物后,使其温热至室温并搅拌18小时。接着冷却至0℃,且通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)将反应淬灭,接着以乙酸乙酯萃取(3x 50mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(50mL),以硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶层析(梯度:0%至25%乙酸乙酯于石油醚中)纯化得到黄色油状物。产率:5.0g, 11mmol, 55%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ10.11 (s, 1H), 8.80(s, 1H), 6.05(s, 2H), 3.55-3.62(m, 2H), 0.89-0.96(m, 2H), -0.05(s, 9H)。

[0540] 步骤2.合成5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-6-甲醛(C29)。

[0541] 吗啉(1.09g, 12.5mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.94g, 22.7mmol)加至4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-6-甲醛(C28)(5.0g, 11mmol)于乙腈(20mL)中的溶液。该反应混合物于回流搅拌16小时,然后马上冷却真空浓缩;残余物通过于硅胶上层析(梯度:0%至20%乙酸乙酯于石油醚中)纯化,提供的产物为黄色油状物。产率:4.0g, 8.2mmol, 74%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ9.99(s, 1H), 8.54(s, 1H), 6.01(s,

2H), 3.92-3.98(m, 4H), 3.70-3.75(m, 4H), 3.58-3.65(m, 2H), 0.91-0.96(m, 2H), -0.05(s, 9H)。

[0542] 步骤3. 合成3-(6-甲酰基-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C30)。

[0543] 5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-6-甲醛(C29)转换成产物, 是使用实施例2中描述合成3-(4-氯-6-甲基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C7)的方法。获得的产物为黄色固体。产率: 1.5g, 3.2mmol, 78%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 9.75(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.77-7.83(m, 2H), 7.72-7.76(m, 1H), 7.67(br dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 3.66-3.71(m, 2H), 3.38-3.44(m, 4H), 3.23-3.28(m, 4H), 0.94-1.01(m, 2H), -0.03(s, 9H)。

[0544] 步骤4. 合成3-(6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C31)。

[0545] 3-(6-甲酰基-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C30)(200mg, 0.43mmol)及三氟化(二乙氨基)硫(276mg, 1.71mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液于40℃搅拌16小时。该反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)且以二氯甲烷萃取(3x 20mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(50mL), 以硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩; 在硅胶上经制备型薄层层析(洗脱剂: 1:1乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到黄色固体产物。产率: 150mg, 0.31mmol, 72%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.58(s, 1H), 7.76(ddd, J=7.3, 1.6, 1.5Hz, 1H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.61-7.70(m, 2H), 6.74(t, J<sub>HF</sub>=52.5Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 3.65-3.72(m, 2H), 3.34-3.42(m, 4H), 3.15-3.21(m, 4H), 0.95-1.02(m, 2H), -0.02(s, 9H)。

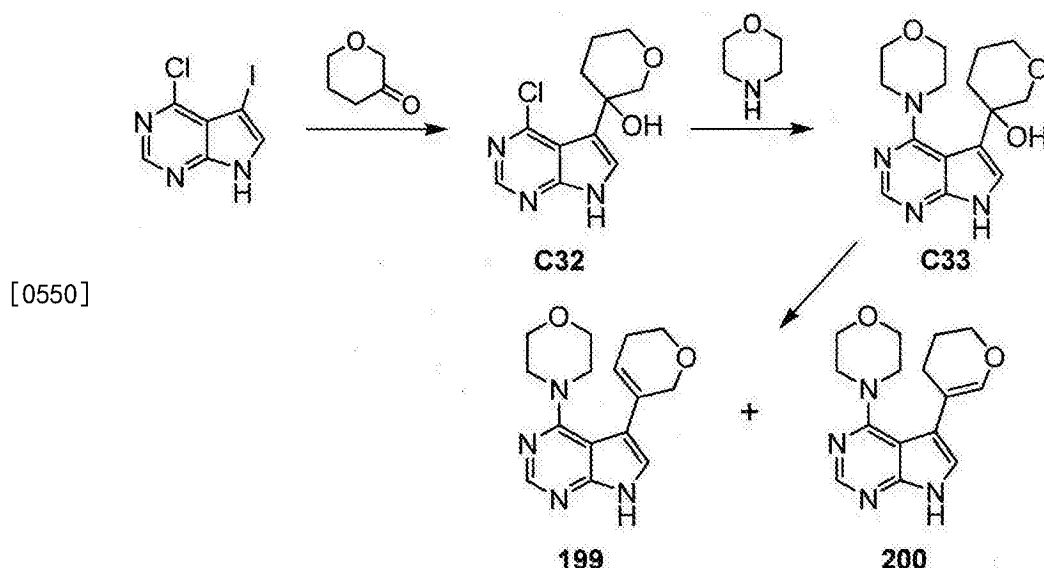
[0546] 步骤5. 合成3-(6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(198)。

[0547] 3-(6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C31)(10mg, 21 $\mu$ mol)于三氟乙酸(2mL)中的溶液于室温搅拌24小时。该反应混合物经浓缩且由制备型逆相高效液相层析(管柱: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 $\mu$ m; 洗脱剂: 22%乙腈于水中, 含有0.225%甲酸)纯化, 以提供白色固体产物。产率: 2.0mg, 5.6 $\mu$ mol, 27%。LCMS m/z 355.9(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.06(br s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.92(ddd, J=6.7, 2.1, 1.7Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H), 7.69-7.76(m, 2H), 7.02(t, J<sub>HF</sub>=52.5Hz, 1H), 3.22-3.30(m, 4H), 3.03-3.10(m, 4H)。

[0548] 实施例199及实施例200

[0549] 5-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(199)及5-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(200)





[0550]

[0551] 步骤1. 合成3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-3-醇(C32)。

[0552] 4-氯-5-碘-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1.5g, 5.4mmol)于四氢呋喃(50mL)中的-78℃溶液逐滴加入正丁基锂(2.5M, 6.4mL, 16.1mmol)。该反应混合物于-78℃搅拌2小时后,以二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮(1.61g, 16.1mmol)处理,温热至室温,且搅拌18小时。以水将反应淬灭(50mL),且该水层以乙酸乙酯萃取(3x 30mL);合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(100mL),以硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。硅胶层析(梯度:0%至50%乙酸乙酯于石油醚中)得到黄色油状物。产率:200mg, 0.79mmol, 15%。LCMS  $m/z$  254.0( $M+H^+$ )。

[0553] 步骤2. 合成3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-3-醇(C33)。

[0554] 3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-3-醇(C32)(200mg, 0.79mmol)及吗啉(134mg, 1.54mmol)于正丁醇(10mL)中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(305mg, 2.36mmol),且该反应混合物于加热70℃2小时。真空浓缩后,制备型逆相高效液相层析(管柱:Phenomenex Gemini C18, 8 $\mu$ m;移动相A:氨水, pH 10;移动相B: 乙腈;梯度:9%至29%B)提供产物为白色固体。产率:180mg, 0.59mmol, 75%。LCMS  $m/z$  305.1( $M+H^+$ )。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.73(s, 1H), 7.52(s, 1H), 3.92-4.03(m, 4H), 3.74-3.88(m, 4H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.15-3.24(m, 2H), 2.07-2.16(m, 1H), 1.88-2.06(m, 2H), 1.57-1.68(m, 1H)。

[0555] 步骤3. 合成5-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(199)及5-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(200)。

[0556] 三乙基硅烷(10mL)及三氟乙酸(10mL)以10分钟时间加至3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-3-醇(C33)(40mg, 0.13mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液。该反应混合物于室温搅拌2小时,同时经真空浓缩。制备型逆相高效液相层析(管柱:Boston Symmetrix ODS-H, 5 $\mu$ m;移动相A:水, 含有0.225%甲酸;移动相B:乙腈;梯度:11%至31%B)得到化合物199为白色固体(产率:11.3mg, 39.5 $\mu$ mol, 30%)及化合物200, 亦为白色固体(产率:7.0mg, 24 $\mu$ mol, 18%)。

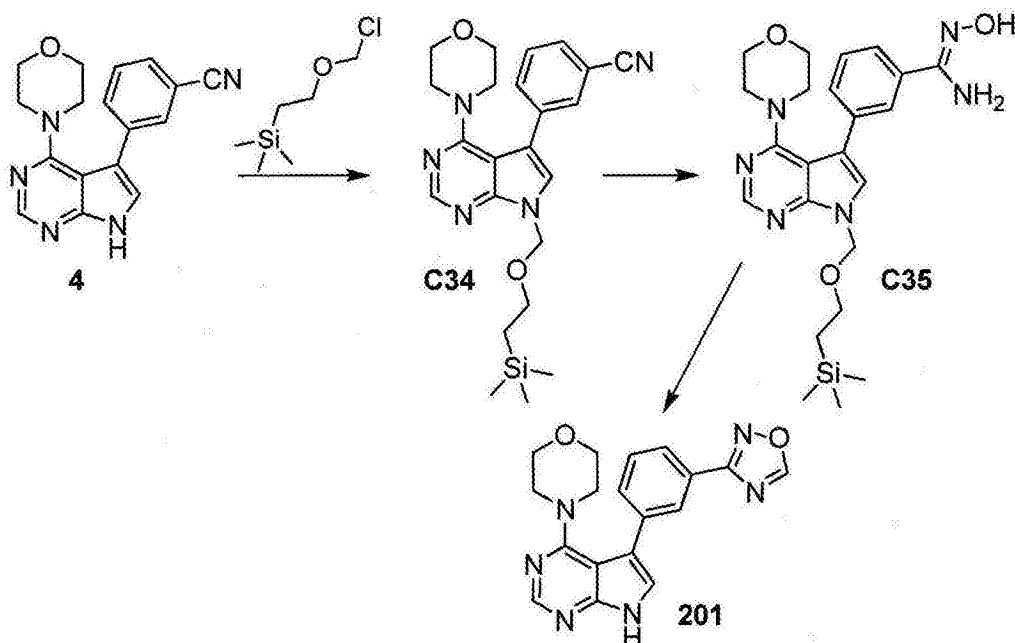
[0557] 199:LCMS  $m/z$  287.0( $M+H^+$ )。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.97(br s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.87-5.93(m, 1H), 4.30-4.36(m, 2H), 3.68-3.78(m, 6H), 3.36-3.43(m, 4H), 2.21-2.29(m, 2H)。

[0558] 200:LCMS  $m/z$  287.0( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.83(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.92-3.97(m, 2H), 3.69-3.76(m, 4H), 3.40-3.46(m, 4H), 2.29-2.36(m, 2H), 1.88-1.96(m, 2H)。

[0559] 实施例201

[0560] 4-(吗啉-4-基)-5-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(201)

[0561]



[0562] 步骤1.合成3-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C34)。

[0563] 3-(4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(4)转换成产物,是使用描述于制备P1中用于合成4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)的方法。获得的产物为黄色固体。产率:0.90g, 2.1mmol, 70%。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.55(s, 1H), 7.86(br s, 1H), 7.79(br d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63(br d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57(dd,  $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 5.67(s, 2H), 3.58-3.64(m, 2H), 3.52-3.58(m, 4H), 3.27-3.32(m, 4H), 0.92-0.98(m, 2H), -0.03(s, 9H)。

[0564] 步骤2.合成N'-羟基-3-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯羧脒(C35)。

[0565] 盐酸羟胺(278mg, 4.00mmol)及碳酸钠(318mg, 3.00mmol)加入3-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C34)(436mg, 1.00mmol)于乙醇(10mL)及水(5mL)中的经搅拌溶液。该反应混合物回流加热2小时,接着真空浓缩,倒入水(25mL),且以乙酸乙酯萃取(3 x 10mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(25mL),以硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到产物为白色固体。产率:280mg, 0.60mmol, 60%。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.67(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.89(br s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.64(br d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53(br d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46(dd,  $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.89(brs,  $\sim 1.6$ H), 5.61(s, 2H), 3.53-3.61(m, 2H), 3.39-3.47(m, 4H), 3.13-3.21(m, 4H), 0.81-0.88(m, 2H), -0.09(s, 9H)。

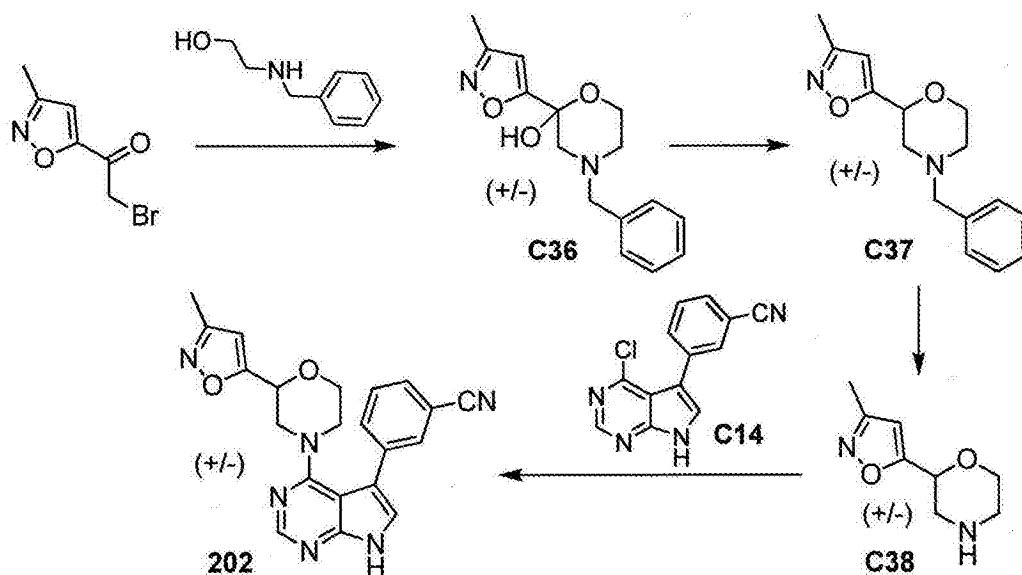
[0566] 步骤3.合成4-(吗啉-4-基)-5-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-7H-吡咯并(2,3-

d) 嘧啶(201)。

[0567] 原甲酸三乙酯(760mg, 5.1mmol)及三氟化硼合乙醚(boron trifluoride diethyl etherate)(370mg, 2.6mmol)加至0℃的N'-羟基-3-(4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯羧脒(C35)(600mg, 1.3mmol)于四氢呋喃(25mL)中溶液。该反应混合物于40℃加热18小时,接着倒入水(50mL)且以乙酸乙酯萃取(3x 25mL)。合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(50mL),以硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型逆相高效液相层析(管柱:Phenomenex Gemini C18, 8 $\mu$ m;移动相A:氨水, pH 10;移动相B:乙腈;梯度:30%至50%B)纯化,提供产物为黄色固体。产率:62mg, 0.18mmol, 14%。LCMS  $m/z$  349.0(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.77(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.24(br s, 1H), 7.98(br d, J=7.5Hz, 1H), 7.82(br d, J=7.3Hz, 1H), 7.63-7.70(m, 2H), 3.39-3.45(m, 4H), 3.13-3.20(m, 4H)。

[0568] 实施例202

[0569] 3-{4-(2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈(202)



[0571] 步骤1.合成4-苄基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-2-醇(C36)。

[0572] 2-溴-1-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)乙酮(2.50g, 12.2mmol)及2-(苄基氨基)乙醇(3.70g, 24.5mmol)于乙腈(25mL)中的溶液于35℃搅拌18小时。该反应混合物经真空浓缩并使用硅胶层析(梯度:0%至50%乙酸乙酯于石油醚中)纯化以提供黄色油状物产物。产率:1.2g, 4.4mmol, 36%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.27-7.38(m, 5H), 6.22(s, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.60(AB四重峰, J<sub>AB</sub>=13.0Hz,  $\Delta$  v<sub>AB</sub>=13.2Hz, 2H), 2.99(br d, J=11.0Hz, 1H), 2.71-2.79(m, 1H), 2.55(d, J=11.0Hz, 1H), 2.42(ddd, J=11.7, 11.5, 3.6Hz, 1H), 2.29(s, 3H)。

[0573] 步骤2.合成4-苄基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉(C37)。

[0574] 三氟甲烷磺酸三甲基硅酯(2.9g, 13mmol)及三乙基硅烷(2.6g, 22mmol)加至4-苄基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-2-醇(C36)(1.2g, 4.4mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液,且该反应混合物于80℃加热2小时。接着通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将该反应混合物

pH调整至~5至6。以二氯甲烷萃取后(3x 20mL),合并的有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤(25mL),以硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶层析(梯度:0%至50%乙酸乙酯于石油醚中)纯化得到黄色油状物。产率:500mg,1.9mmol,43%。LCMS  $m/z$  258.9( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.27-7.37(m, 5H), 6.07(s, 1H), 4.75(dd,  $J=9.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.96(ddd,  $J=11.3, 2.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.81(ddd,  $J=11.3, 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.52-3.61(m, 2H), 3.02(br d,  $J=11.4$ Hz, 1H), 2.68-2.75(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.27-2.37(m, 2H)。

[0575] 步骤3. 合成2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉(C38)。

[0576] 硝酸铈(IV)铵(442mg, 0.806mmol)加至4-苄基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉(C37)(100mg, 0.39mmol)于乙腈/水(5:1混合物, 6mL)中的溶液。该反应混合物于25℃搅拌4小时,接着真空浓缩;于硅胶上的制备型薄层层析(洗脱剂:10:1二氯甲烷/甲醇)提供产物为黄色油状物。产率:40mg, 0.24mmol, 62%。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 6.11(s, 1H), 4.79(dd,  $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.01(ddd,  $J=11.8, 2.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.81-3.89(m, 1H), 3.35(dd,  $J=12.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.99-3.07(m, 3H), 2.30(s, 3H)。

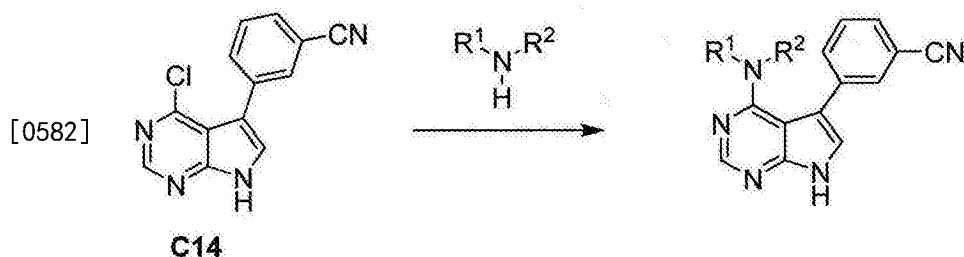
[0577] 步骤4. 合成3-{4-(2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基}苯甲腈(202)。

[0578] 将2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉(C38)(20mg, 0.12mmol)于正丁醇(7mL)中溶液加入3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)(36.2mg, 0.142mmol),且该反应混合物置入密封管中,并在微波反应器中于150℃加热2小时。除去溶剂后,残余物以制备型逆相高效液相层析(管柱:YMC-Actus Triart C18, 5 $\mu$ m;移动相A:水,含有0.225%甲酸;移动相B:乙腈;梯度:33%至53%B)纯化,得到产物为白色固体。产率:0.78mg, 2.0 $\mu$ mol, 2%。LCMS  $m/z$  387.0( $M+H^+$ )。 $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ),特征峰: $\delta$ 12.45(br s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.00-8.03(m, 1H), 7.85(br d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.76(br d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.72(d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 7.66(dd,  $J=8, 8$ Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.58-4.63(m, 1H), 3.71-3.83(m, 2H), 3.01-3.09(m, 1H), 2.88-2.97(m, 1H), 2.20(s, 3H)。

[0579] 方法

[0580] 方法A

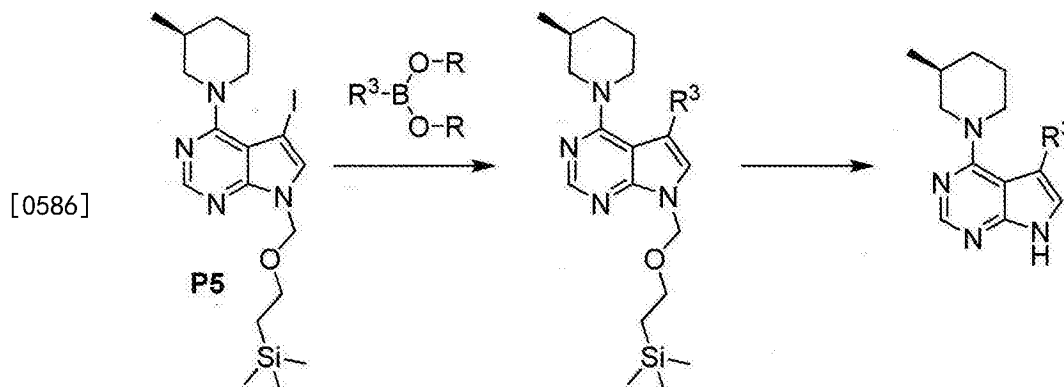
[0581] 通过氯置换将4-氨基取代基导入3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈



[0583] 3-(4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-5-基)苯甲腈(C14)于二甲亚砜(0.1M, 500 $\mu$ L, 50 $\mu$ mol)中的溶液加至含有适当胺的小瓶(150 $\mu$ mol)。加入氟化铯(23mg, 150 $\mu$ mol)后,该反应混合物于100℃下震荡16小时,接着通过制备型HPLC、使用适当梯度、以下列系统的一种来纯化:1)管柱:DIKMA Diamonsil(2)C18, 5 $\mu$ m;流动相A:0.1%三氟乙酸水溶液;流动相B:乙腈;2)管柱:Boston Symmetrix ODS-H, 5 $\mu$ m或Phenomenex Synergi C18, 4 $\mu$ m或Agella Venusil ASB C18, 5 $\mu$ m;流动相A:0.225%甲酸水溶液;流动相B:乙腈。

[0584] 方法B

[0585] 通过铃木反应(Suzuki reaction)合成5-取代的-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶类



[0587] 步骤1. 铃木反应

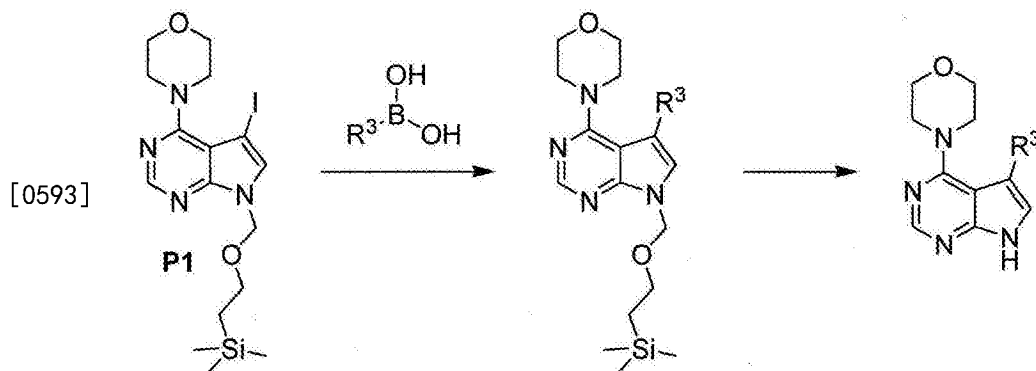
[0588] 将适当硼酯于1,4-二噁烷水溶液(1:5v/v水/1,4-二噁烷)中的溶液(0.3M, 400 $\mu$ L, 120 $\mu$ mol)与5-碘-4-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(P5)溶液(0.25M于1:5水/1,4-二噁烷; 400 $\mu$ L, 100 $\mu$ mol)合并。该溶液以碳酸铯(65mg, 200 $\mu$ mol)处理, 并通过通入氮气气泡除气。将(1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(3mg, 5 $\mu$ mol)加至该反应混合物, 其再以氮气除气, 接着于150 $^{\circ}$ C震荡4小时。使用**Speedvac**<sup>®</sup>浓缩器除去溶剂后, 该产物通过制备型薄层层析、于适当溶剂系统纯化, 并取其进行之后步骤。

[0589] 步骤2. 去保护

[0590] 将来自先前步骤的产物以在二氯甲烷中的三氟乙酸溶液(1:5v/v; 2mL)处理, 且该反应混合物于30 $^{\circ}$ C下震荡2小时。使用**Speedvac**<sup>®</sup>浓缩后, 将残余物以在甲醇中的氢氧化铵(1:4v/v; 2mL)溶液处理, 并于30 $^{\circ}$ C下震荡16小时。于**Speedvac**<sup>®</sup>除去溶剂, 且将产物通过制备型HPLC、使用适当梯度纯化(管柱: DIKMA Diamonsil(2)C18, 5 $\mu$ m或Agella Venusil ASB C18, 5 $\mu$ m; 流动相A: 0.225%甲酸水溶液; 流动相B: 乙腈)。

[0591] 方法C

[0592] 通过铃木反应合成5-取代的-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶类



[0594] 步骤1. 铃木反应

[0595] 5-碘-4-(吗啉-4-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶

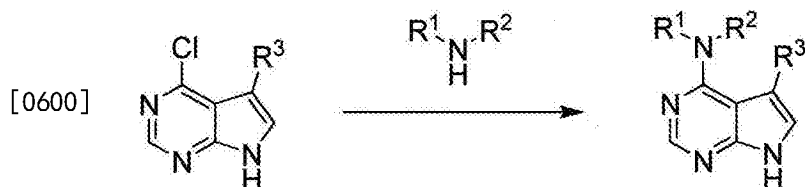
啉(P1)于1,4-二噁烷(0.20M,400 $\mu$ L,80 $\mu$ mol)中的溶液与适当硼酸于1,4-二噁烷中的溶液(0.50M,200 $\mu$ L,100 $\mu$ mol)合并。将磷酸钾(0.80M,200 $\mu$ L,160 $\mu$ mol)水溶液加入、继之以(1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁)二氯钯(II)(3mg,5 $\mu$ mol),且该反应混合物于100℃下震荡16小时。将该混合物过滤,且将滤液于**Speedvac**®上浓缩。将残余物以二氯甲烷及饱和碳酸钠水溶液分配萃取,并将水层以二氯甲烷萃取(2x 1mL)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并使用**Speedvac**®浓缩,得到粗产物,其直接用于下个步骤。

[0596] 步骤2. 去保护

[0597] 将先前反应的产物以在乙醇中的浓盐酸溶液(1:6v/v;1mL)处理,且该反应混合物于80℃下震荡16小时。使用**Speedvac**®除去溶剂后,该残余物通过制备型HPLC、使用适当梯度、以下列系统的一种来纯化:1)管柱:Kromasil Eternity-5-C18,5 $\mu$ m或Boston Symmetrix ODS-H,5 $\mu$ m或Phenomenex Synergi C18,4 $\mu$ m;流动相A:0.225%甲酸水溶液;流动相B:乙腈;2)管柱:Phenomenex Gemini C18,8 $\mu$ m;流动相A:氢氧化铵水溶液,pH 10;流动相B:乙腈。

[0598] 方法D

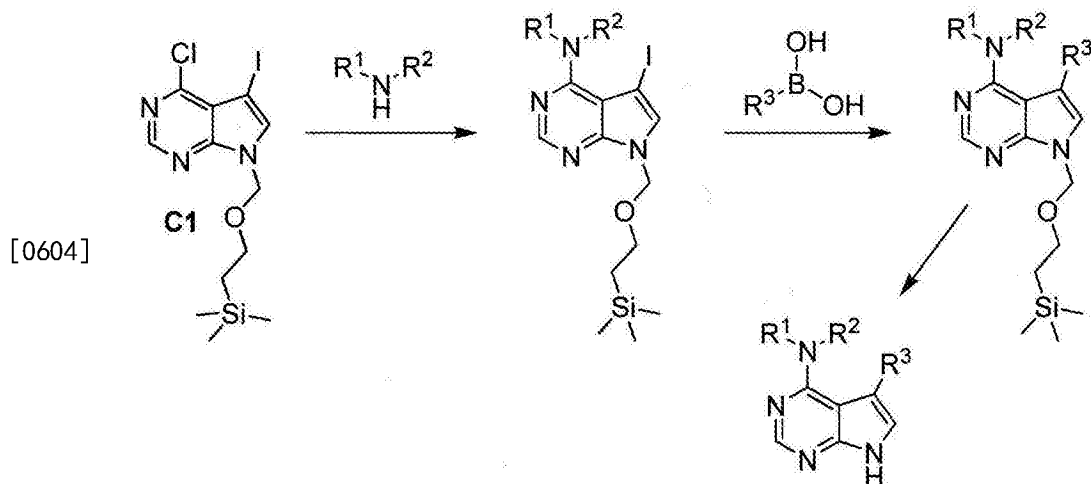
[0599] 通过氯置换将4-氨基取代基导入7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶类



[0601] 将4-氯-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶反应物于二甲亚砜中的溶液(0.5M,200 $\mu$ L,100 $\mu$ mol)加至适当胺于二甲亚砜中的溶液(0.8M,200 $\mu$ L,160 $\mu$ mol)。将N,N-二异丙基乙胺(120 $\mu$ L,700 $\mu$ mol)加入,且该反应混合物于80℃下震荡16小时。使用**Speedvac**®除去溶剂后,该产物通过制备型HPLC、使用适当梯度、以下列系统的一种来纯化:1)管柱:Phenomenex Gemini C18,8 $\mu$ m或Agela Durashell C18,5 $\mu$ m;流动相A:氢氧化铵水溶液,pH 10;流动相B:乙腈;或2)管柱:DIKMA Diamonsil(2)C18,5 $\mu$ m或Phenomenex Synergi C18,4 $\mu$ m;流动相A:0.225%甲酸水溶液;流动相B:乙腈。

[0602] 方法E

[0603] 自4-氯-5-碘-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶合成4-氨基-取代的、5-取代的-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶类



[0605] 步骤1. 胺置换反应

[0606] 将4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(C1)于N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(0.25M, 500 $\mu$ L, 125 $\mu$ mol)加至适当胺(150 $\mu$ mol)。将三乙胺(35 $\mu$ L, 250 $\mu$ mol)加入, 且该反应混合物于100 $^{\circ}$ C下震荡16小时。将此溶液直接用于下列步骤。

[0607] 步骤2. 铃木反应

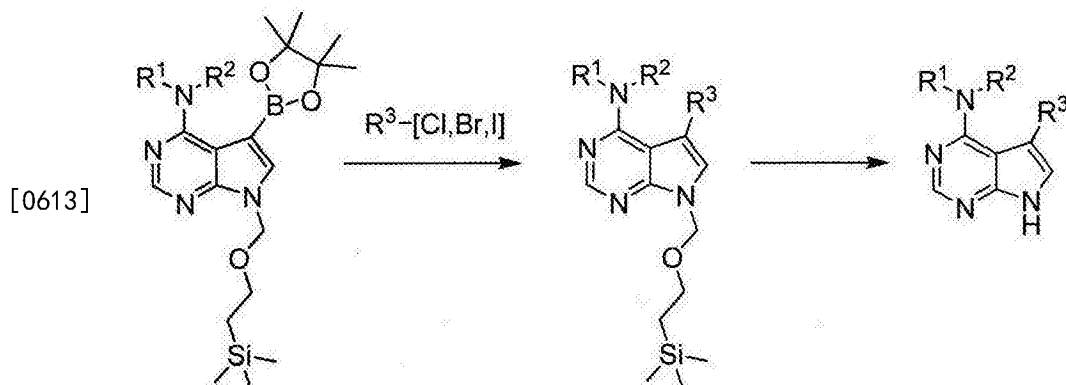
[0608] 将来自先前步骤的产物溶液( $\leq$  125 $\mu$ mol)与适当硼酸于N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(0.25M, 500 $\mu$ L, 125 $\mu$ mol)混合。加入碳酸铯(1.25M, 200 $\mu$ L, 250 $\mu$ mol)水溶液、继之以(1, 1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(1.6mg, 2.5 $\mu$ mol), 且该反应混合物于120 $^{\circ}$ C下震荡4小时。使用**Speedvac**<sup>®</sup>除去溶剂, 得到残余物, 其直接用于下列步骤。

[0609] 步骤3. 去保护

[0610] 将来自先前步骤的产物( $\leq$  125 $\mu$ mol)以在乙醇中的浓盐酸溶液(1:6v/v; 2mL)处理, 且该反应混合物于80 $^{\circ}$ C下震荡16小时。通过**Speedvac**<sup>®</sup>除去溶剂后, 将残余物置于氢氧化铵(30%水溶液)于甲醇中的溶液(1:4v/v, 2mL)。将该混合物于30 $^{\circ}$ C下震荡16小时, 以**Speedvac**<sup>®</sup>浓缩, 并通过制备型HPLC、使用适当梯度来纯化(管柱: DIKMA Diamonsil (2)C18, 5 $\mu$ m或Agella Venusil ASB C18, 5 $\mu$ m; 流动相A: 0.225%甲酸水溶液; 流动相B: 乙腈)。

[0611] 方法F

[0612] 通过铃木反应将5-取代基导入5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺类



[0614] 步骤1. 铃木反应

[0615] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶反应物于1,4-二噁烷中的溶液(0.1M, 1mL, 100 $\mu$ mol)加至适当芳基或适当杂芳基卤化物(100 $\mu$ mol)。加入碳酸铯(1.0M, 200 $\mu$ L, 200 $\mu$ mol)水溶液、继之以(1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(1.3mg, 2.0 $\mu$ mol), 且该反应混合物于120 $^{\circ}$ C下震荡4小时。使用**Speedvac®**除去溶剂, 得到残余物, 其直接用于下列步骤。

[0616] 步骤2. 去保护

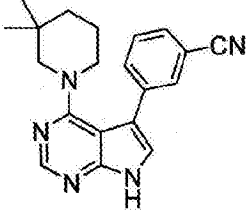
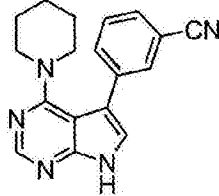
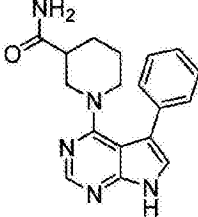
[0617] 保护基的除去及纯化是如方法E的最终步骤中所述来进行。

[0618] 下表(表1)提供本发明实施例11-197及实施例203-225、化合物结构、所参照的制备方法, 及化合物的特征分析数据。表中所示的某些化合物为消旋的, 其它所示为具有绝对立体化学的单一对映异构体。在某些例子中, 该消旋化合物已经过分离成单个对映异构体, 惟该单一对映异构体的绝对立体化学可能尚未判定。在表中, 单个经分离的对映异构体可称为ENT-1或ENT-2, 其分别为对映异构体-1及对映异构体-2的缩写。应理解, 定名为ENT-1或ENT-2的化合物的一种在其手性中心会具有(R)绝对立体化学, 而另一种会具有(S)绝对立体化学。

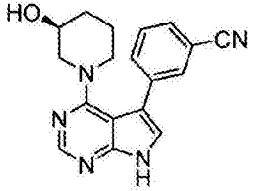
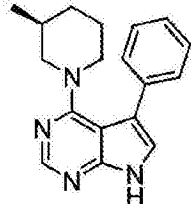
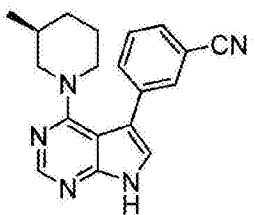
[0619] 表1



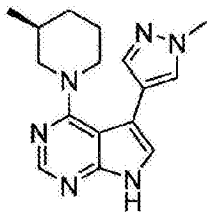
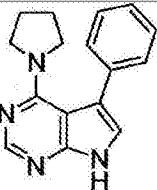
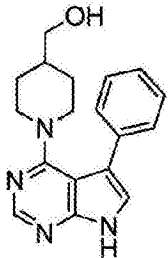
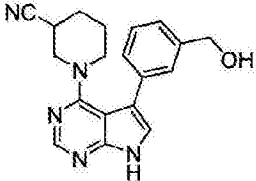
[0620]

| 实施例<br># | 结构                                                                                  | 制备方法;<br>非市售起<br>始原料 | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ( ppm );<br>质谱, 检测的离子 $m/z$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 或 HPLC<br>保留时间; 质谱 $m/z$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( 除非另<br>有说明 )                                                                                                                                                                      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11       |    | 实施例 6                | 12.20 ( br s, 1H ), 8.32 ( s, 1H ), 7.90 ( dd, $J=1.8, 1.5$ Hz, 1H ), 7.83 ( ddd, $J=8.0, 1.5, 1.3$ Hz, 1H ), 7.76 ( ddd, $J=8, 1.5, 1$ Hz, 1H ), 7.65 ( dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H ), 7.59 ( d, $J=2.3$ Hz, 1H ), 2.96-3.03 ( m, 4H ), 1.20-1.27 ( m, 2H ), 1.10-1.19 ( m, 2H ), 0.87 ( s, 6H ); 331.9                                                  |
| 12       |   | 实施例 6                | 12.21 ( br s, 1H ), 8.35 ( s, 1H ), 7.95 ( br s, 1H ), 7.85 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ), 7.74 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ), 7.61-7.67 ( m, 2H ), 3.13-3.19 ( m, 4H ), 1.40-1.48 ( m, 2H ), 1.29-1.38 ( m, 4H ); 303.9                                                                                                                                        |
| 13       |  | 实施例 6                | 12.05 ( br s, 1H ), 8.31 ( s, 1H ), 7.37-7.50 ( m, 5H ), 7.24-7.31 ( m, 1H ), 7.08 ( br s, 1H ), 6.73 ( br s, 1H ), 3.93 ( br d, $J=12.4$ Hz, 1H ), 3.65 ( br d, $J=12.4$ Hz, 1H ), 2.74 ( dd, $J=12.4, 11.7$ Hz, 1H ), 2.5-2.58 ( m, 1H, 推定; 部分被溶剂波峰所掩盖 ), 2.21-2.31 ( m, 1H ), 1.68-1.78 ( m, 1H ), 1.26-1.44 ( m, 2H ), 1.15-1.26 ( m, 1H ), 322.2 |

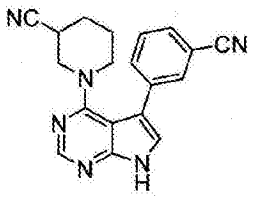
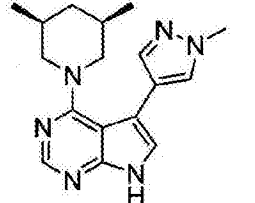
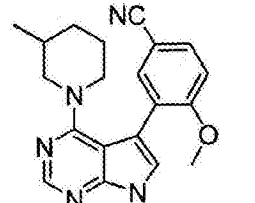
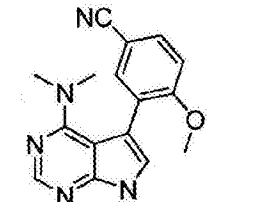
[0621]

|    |                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 |    | 实施例 5              | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), 特征峰: $\delta$ 10.44 ( br s, 1H ), 8.46 ( s, 1H ), 7.82 ( dd, $J=1.5, 1.3$ Hz, 1H ), 7.75 ( ddd, $J=7.7, 1.5, 1.5$ Hz, 1H ), 7.62 ( ddd, $J=7.8, 1.5, 1.3$ Hz, 1H ), 7.54 ( dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H ), 7.28 ( d, $J=2.5$ Hz, 1H ), 4.83 ( br s, 1H ), 4.14 ( br d, $J=14$ Hz, 1H ), 3.95-4.00 ( m, 1H ), 3.45 ( dd, $J=13.9, 2.4$ Hz, 1H ), 3.13-3.21 ( m, 1H ), 2.82-2.91 ( m, 1H ), 1.13-1.22 ( m, 1H ); 320.2 |
| 15 |   | 实施例 7 <sup>1</sup> | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.25 ( s, 1H ), 7.38-7.49 ( m, 4H ), 7.27-7.33 ( m, 1H ), 7.21 ( s, 1H ), 3.91 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ), 3.78 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ), 2.63 ( ddd, $J=12.6, 12.6, 3.0$ Hz, 1H ), 2.25 ( dd, $J=12.6, 11.0$ Hz, 1H ), 1.62-1.70 ( m, 1H ), 1.31-1.52 ( m, 3H ), 0.88-1.00 ( m, 1H ), 0.59 ( d, $J=6.5$ Hz, 3H ); 293.3                                                                             |
| 16 |  | 实施例 6              | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10.55 ( br s, 1H ), 8.49 ( s, 1H ), 7.83 ( br s, 1H ), 7.75 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ), 7.61 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ), 7.54 ( dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H ), 7.23 ( s, 1H ), 3.84 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ), 3.77 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ), 2.61-2.70 ( m, 1H ), 2.34 ( dd, $J=12.0, 11.5$ Hz, 1H ), 1.65-1.77 ( m, 1H ), 1.29-1.55 ( m, 3H ), 0.91-1.03 ( m, 1H ), 0.68 ( d, $J=6.5$ Hz, 3H ); 318.3            |

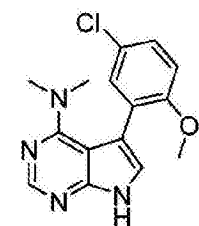
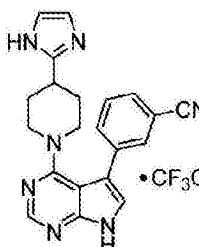
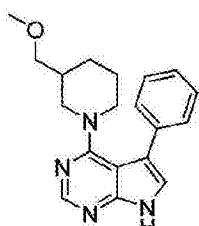
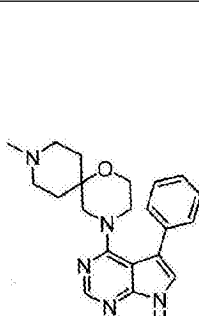
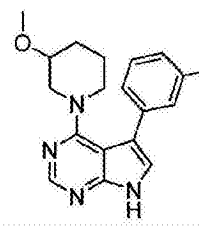
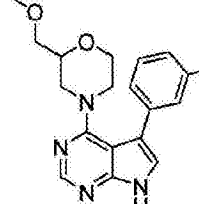
[0622]

|    |                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |    | 实施例 7 <sup>2</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.83 (br d, J=12 Hz, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.33 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.40-1.62 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H), 0.72 (d, J=6.8 Hz, 3H); 297.6                          |
| 18 |    | 实施例 6              | 3.10 分钟 <sup>3</sup> ; 265.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 19 |   | 实施例 6              | 12.02 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H), 4.39 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.82 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 2.61 (br dd, J=12, 11 Hz, 2H), 1.35-1.46 (m, 3H), 0.88-1.03 (m, 2H); 309.1                                                                                           |
| 20 |  | 实施例 7              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 1H); 334.3 |

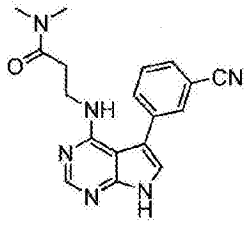
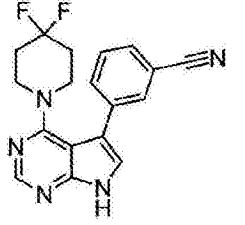
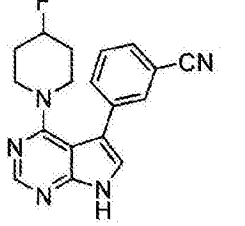
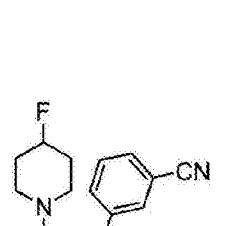
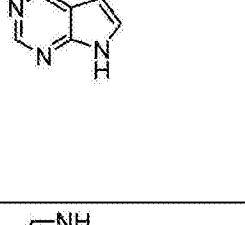
[0623]

|    |                                                                                     |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |    | 实施例 7                            | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.39 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.87 (br d, $J=7$ Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.17-1.30 (m, 1H); 329.4                                                                                                                               |
| 22 |    | 实施例 7 <sup>2</sup>               | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (br d, $J=12$ Hz, 2H), 2.20 (dd, $J=12.0, 11.5$ Hz, 2H), 1.73 (br d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 0.74 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 0.65 (dt, $J=12, 12$ Hz, 1H); 311.5                                                                                               |
| 23 |  | 实 施 例<br>3 <sup>4,5,6</sup> ; P4 | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ), 特征峰: $\delta$ 12.01 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=12.5, 11.2$ Hz, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.05-1.24 (m, 2H), 0.80-0.96 (m, 1H), 0.55 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); 348.2 |
| 24 |  | 实施例 1 <sup>1,7</sup>             | 8.17 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (s, 6H); 293.8                                                                                                                                                                                                                                                             |

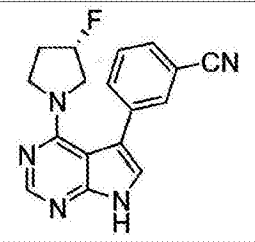
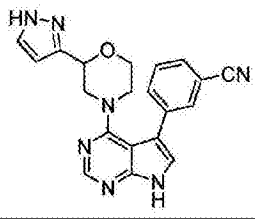
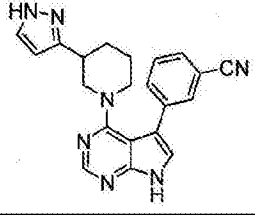
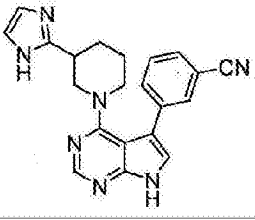
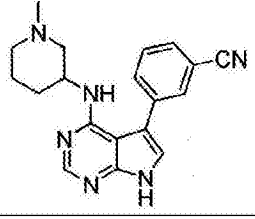
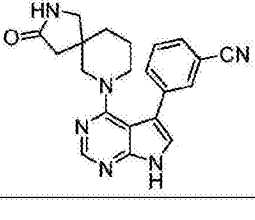
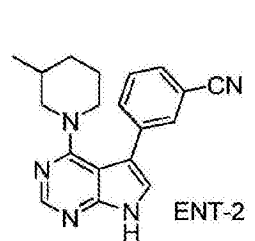
[0624]

|    |                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    | 实施例 7 <sup>1,8</sup> | 11.88 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (s, 6H); 303.2                                                                                                                                                                           |
| 26 |    | 方法 A                 | 2.07 分钟 <sup>9</sup> ; 370                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 27 |    | 方法 A                 | 2.58 分钟 <sup>9</sup> ; 348                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 28 |   | 实施例 6                | 12.29 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J=7.5, 1.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J=7.5, 1.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H); 389.2 |
| 29 |  | 方法 A                 | 2.46 分钟 <sup>9</sup> ; 334                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 30 |  | 方法 A                 | 2.42 分钟 <sup>9</sup> ; 350                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

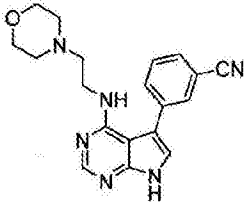
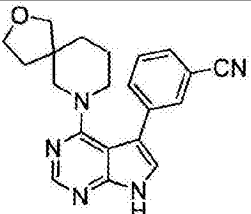
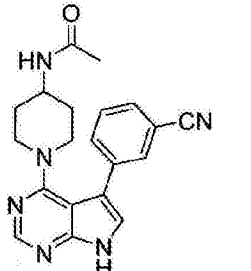
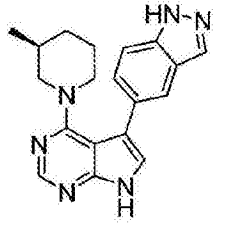
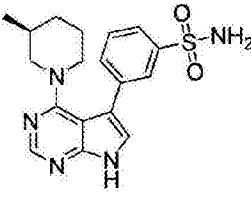
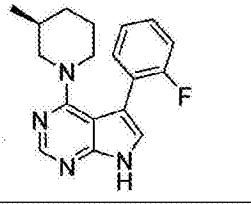
[0625]

|     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31  |    | 方法 A  | 2.23 分钟 <sup>9</sup> ; 335                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 32  |    | 方法 A  | 2.78 分钟 <sup>9</sup> ; 340                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 33  |    | 方法 A  | 2.27 分钟 <sup>10</sup> ; 322                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 33A |   | 实施例 6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.65 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.55 (br dd, J=8, 7.5 Hz, 1H), 7.24-7.30 (1H, 推定; 被溶剂波峰所掩盖), 4.75 (br d, J <sub>HF</sub> =48 Hz, 1H), 3.32-3.51 (m, 4H), 1.65-1.84 (m, 4H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖); 322.2 |
| 34  |  | 方法 A  | 2.33 分钟 <sup>9</sup> ; 370                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

[0626]

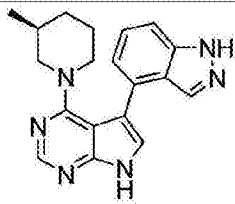
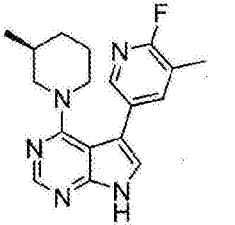
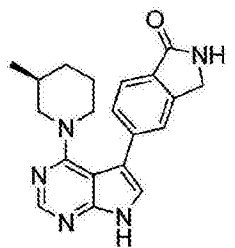
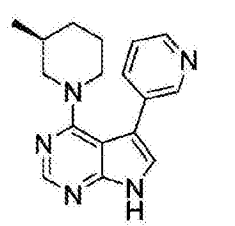
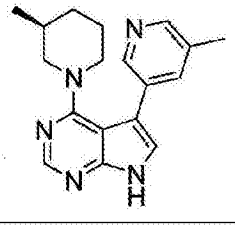
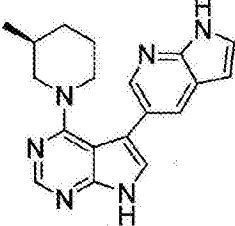
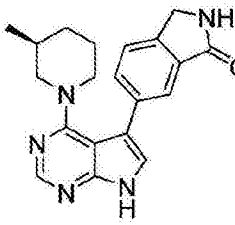
|    |                                                                                     |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 |    | 方法 A                        | 2.33 分钟 <sup>9</sup> ; 308                                                                                                                                                                                                                                           |
| 36 |    | 方法 A                        | 2.33 分钟 <sup>9</sup> ; 372                                                                                                                                                                                                                                           |
| 37 |    | 方法 A                        | 2.42 分钟 <sup>9</sup> ; 370                                                                                                                                                                                                                                           |
| 38 |   | 方法 A                        | 2.15 分钟 <sup>9</sup> ; 370                                                                                                                                                                                                                                           |
| 39 |  | 方法 A                        | 2.08 分钟 <sup>9</sup> ; 333                                                                                                                                                                                                                                           |
| 40 |  | 方法 A                        | 2.27 分钟 <sup>9</sup> ; 373                                                                                                                                                                                                                                           |
| 41 |  | 实 施 例<br>6 <sup>11,12</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.81 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.81 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 3.70 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=12.6, 12.3, |

[0627]

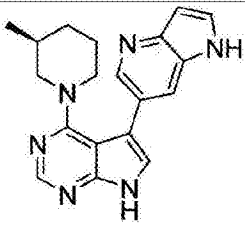
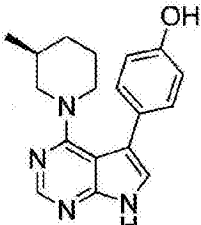
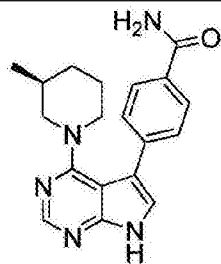
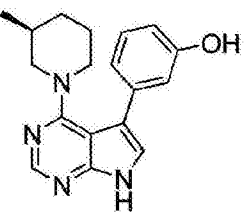
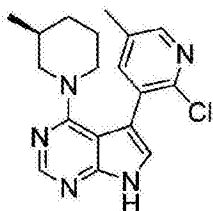
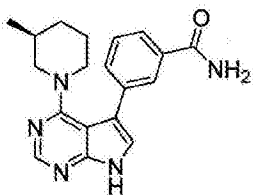
|    |                                                                                     |      |                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |      | 2.8 Hz, 1H) , 2.29 ( dd, $J=12.6, 11.0$ Hz, 1H) , 1.65-1.74 ( m 1H) , 1.47-1.56 ( m, 1H) , 1.31-1.46 ( m, 2H) , 0.91-1.04 ( m, 1H) , 0.64 ( d, $J=6.5$ Hz, 3H) ; 318.0 |
| 42 |    | 方法 A | 1.99 分钟 <sup>9</sup> ; 349                                                                                                                                             |
| 43 |    | 方法 A | 2.47 分钟 <sup>9</sup> ; 360                                                                                                                                             |
| 44 |   | 方法 A | 2.13 分钟 <sup>9</sup> ; 361                                                                                                                                             |
| 45 |  | 方法 B | 2.06 分钟 <sup>10</sup> ; 333                                                                                                                                            |
| 46 |  | 方法 B | 2.32 分钟 <sup>9</sup> ; 372                                                                                                                                             |
| 47 |  | 方法 B | 2.53 分钟 <sup>10</sup> ; 311                                                                                                                                            |



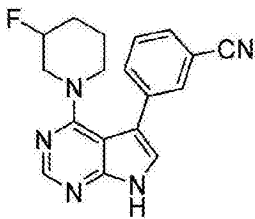
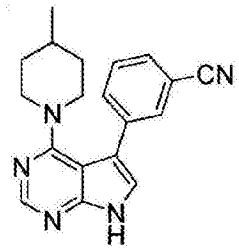
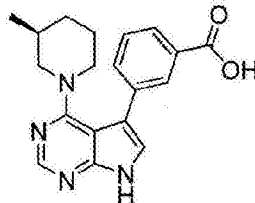
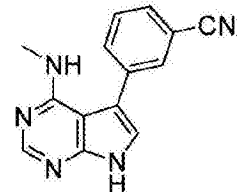
[0628]

|    |                                                                                     |      |                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
| 48 |    | 方法 B | 2.15 分钟 <sup>10</sup> ; 333 |
| 49 |    | 方法 B | 2.39 分钟 <sup>10</sup> ; 326 |
| 50 |    | 方法 B | 1.86 分钟 <sup>10</sup> ; 348 |
| 51 |   | 方法 B | 2.04 分钟 <sup>9</sup> ; 294  |
| 52 |  | 方法 B | 1.69 分钟 <sup>10</sup> ; 308 |
| 53 |  | 方法 B | 2.02 分钟 <sup>10</sup> ; 333 |
| 54 |  | 方法 B | 1.96 分钟 <sup>10</sup> ; 348 |

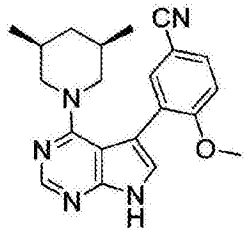
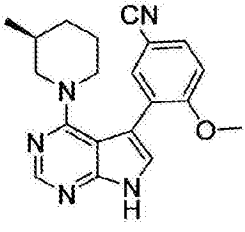
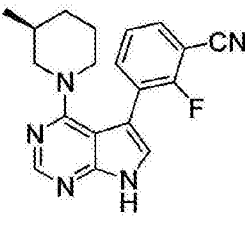
[0629]

|    |                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |    | 方法 B                            | 1.11 分钟 <sup>10</sup> ; 333                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 56 |    | 方法 B                            | 2.11 分钟 <sup>10</sup> ; 309                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 57 |    | 方法 B                            | 2.17 分钟 <sup>9</sup> ; 336                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 58 |   | 方法 B                            | 2.66 分钟 <sup>13</sup> ; 309                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 59 |  | 方法 B                            | 2.31 分钟 <sup>10</sup> ; 342                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 60 |  | 实 施 例<br>1 <sup>7,14</sup> ; P5 | 特征峰, 12.09 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 7.79 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 3.75 (br d, J=13 Hz, 1H), 3.68 (br d, J=12 Hz, 1H), 2.21 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.19-1.32 (m, 1H), 0.81-0.95 (m, 1H), 0.54 (d, J=7.0 |

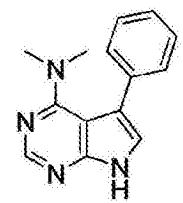
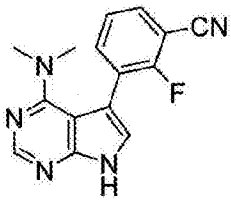
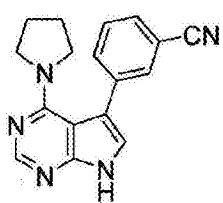
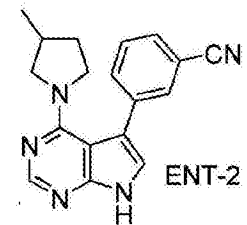
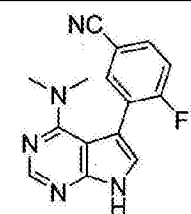
[0630]

|    |                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                 | Hz, 3H) ; 336.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 61 |    | 实施例 6                           | 8.35 (s, 1H) , 7.92 (br s, 1H) , 7.82 (br d, $J=8$ Hz, 1H) , 7.74 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H) , 7.60-7.66 (m, 2H) , 4.60 (br d, $J_{\text{HF}}=47$ Hz, 1H) , 3.26-3.4 (m, 2H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖) , 3.16-3.25 (m, 1H) , 3.01-3.10 (m, 1H) , 1.71-1.87 (m, 1H) , 1.59-1.70 (m, 1H) , 1.48-1.58 (m, 1H) , 1.11-1.21 (m, 1H) ; 322.2 |
| 62 |   | 实施例 6                           | 12.83 (br s, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 7.96 (br s, 1H) , 7.83 (br d, $J=8$ Hz, 1H) , 7.80 (br d, $J=8$ Hz, 1H) , 7.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1H) , 7.67 (dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H) , 3.75 (br d, $J=13$ Hz, 2H) , 2.84 (br dd, $J=13, 12$ Hz, 2H) , 1.42-1.55 (m, 3H) , 0.91-1.03 (m, 2H) , 0.83 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) ; 318.2          |
| 63 |  | 实 施 例<br>1 <sup>7,14</sup> ; P5 | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) , 特征峰: 8.42 (s, 1H) , 8.28-8.31 (m, 1H) , 8.09 (br d, $J=7$ Hz, 1H) , 7.69 (br d, $J=7$ Hz, 1H) , 7.52-7.58 (m, 1H) , 3.90-4.03 (m, 2H) , 2.63-2.73 (m, 1H) , 2.32-2.41 (m, 1H) , 0.65 (d, $J=6$ Hz, 3H) ; 337.0                                                       |
| 64 |  | 实施例 6                           | 11.94 (br s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 7.86 (dd, $J=1.5, 1.5$ Hz, 1H) , 7.73-7.78 (m, 2H) , 7.64 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H) , 7.35 (s, 1H) , 5.76 (q, $J=4.6$ Hz, 1H) , 2.90 (d, $J=4.8$ Hz, 3H) ; 250.1                                                                                                                       |

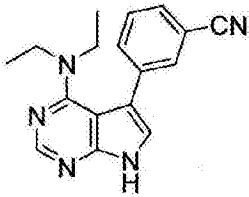
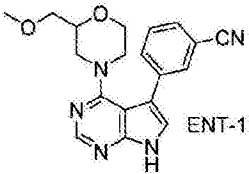
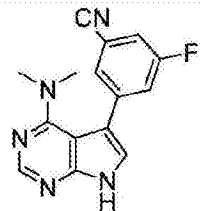
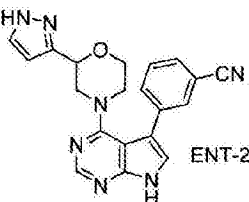
[0631]

|    |                                                                                     |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 65 |    | 实施例 4                    | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.24 ( s, 1H ) , 7.72 ( dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H ) , 7.65 ( d, $J=2.0$ Hz, 1H ) , 7.28 ( s, 1H ) , 7.23 ( d, $J=8.8$ Hz, 1H ) , 3.87 ( s, 3H ) , 3.83 ( br d, $J=12$ Hz, 2H ) , 2.13 ( dd, $J=12.0, 12.0$ Hz, 2H ) , 1.68 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ) , 1.25-1.37 ( m, 2H ) , 0.68 ( d, $J=6.5$ Hz, 6H ) , 0.60 ( dt, $J=12, 12$ Hz, 1H ) ; 362.1                                                       |
| 66 |   | 实 施 例<br>$1^{7,14}$ ; P5 | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10.70 ( br s, 1H ) , 8.42 ( s, 1H ) , 7.61-7.67 ( m, 2H ) , 7.25-7.29 ( m, 1H, 推定; 部分被溶剂波峰所掩盖 ) , 7.03 ( d, $J=8.5$ Hz, 1H ) , 3.89 ( s, 3H ) , 3.87-3.96 ( m, 1H ) , 3.81 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ) , 2.61 ( ddd, $J=13, 13, 3$ Hz, 1H ) , 2.29 ( dd, $J=12.6, 11.0$ Hz, 1H ) , 1.66-1.75 ( m, 1H ) , 1.45-1.54 ( m, 1H ) , 1.18-1.37 ( m, 2H ) , 0.89-1.00 ( m, 1H ) , 0.65 ( d, $J=7.0$ Hz, 3H ) ; 348.2 |
| 67 |  | 实 施 例<br>$1^{7,14}$ ; P5 | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) , 特征峰: $\delta$ 10.36 ( br s, 1H ) , 8.45 ( s, 1H ) , 7.70 ( ddd, $J=7.5, 7.5, 1.8$ Hz, 1H ) , 7.59 ( ddd, $J=7.8, 5.5, 1.8$ Hz, 1H ) , 7.31-7.37 ( m, 2H ) , 3.76-3.88 ( m, 2H ) , 2.66 ( ddd, $J=13, 12, 2.5$ Hz, 1H ) , 2.36 ( dd, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H ) , 1.46-1.54 ( m, 1H ) , 1.35-1.45 ( m, 1H ) , 1.22-1.34 ( m, 1H ) , 0.92-1.03 ( m, 1H ) , 0.69 ( d, $J=6.5$ Hz, 3H ) , 336.2                         |

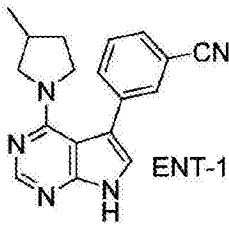
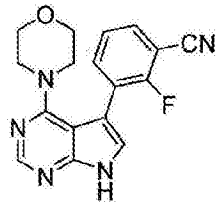
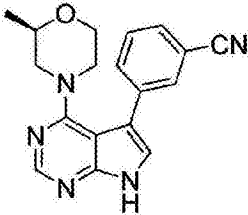
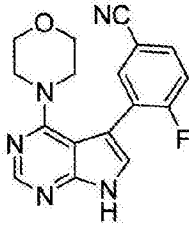
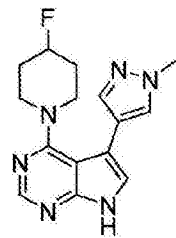
[0632]

|    |                                                                                     |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 68 |    | 实施例 1 <sup>1,7</sup> ;<br>C3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.48 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.41 (br dd, J=8, 8 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.84 (s, 6H); 239.1                                                                                                                                                                                         |
| 69 |    | 实施例 1 <sup>1,7</sup> ;<br>C3 | 12.24 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H); 282.2                                                                                                                                                                                                                            |
| 70 |    | 实施例 5                        | 8.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 3.19-3.3 (br m, 4H), 1.70-1.79 (br m, 4H); 290.1                                                                                                                                                                                         |
| 71 |  | 实 施 例<br>5 <sup>15,12</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.73 (ddd, J=7.8, 1.6, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J=7.8, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.75 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H); 304.1 |
| 72 |  | 实施例 1 <sup>1,7</sup> ;<br>C3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.87 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J=8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 2.85 (s, 6H); 282.1                                                                                                                                                                                           |

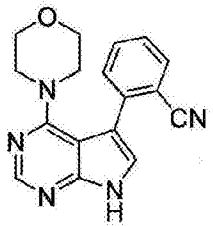
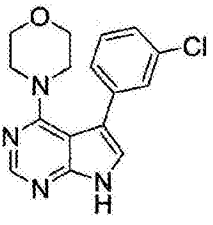
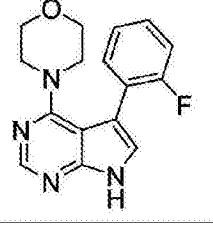
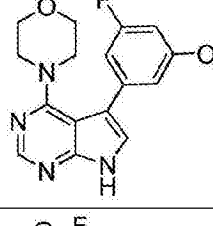
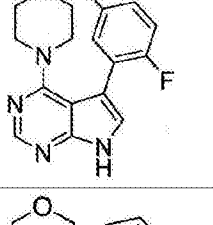
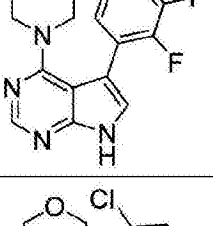
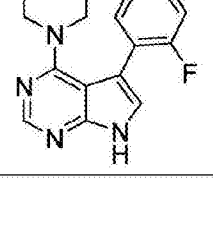
[0633]

|    |                                                                                     |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 |    | 实施例 6                        | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8.29 ( s, 1H ) 7.88-7.90 ( m, 1H ) , 7.84 ( br d, $J=8.5$ Hz, 1H ) , 7.71 ( br d, $J=8.0$ Hz, 1H ) , 7.61 ( dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H ) , 7.56 ( s, 1H ) , 3.20 ( q, $J=7.0$ Hz, 4H ) , 0.88 ( t, $J=7.0$ Hz, 6H ) ; 292.0                                                                                                                                                                           |
| 74 |    | 实 施 例<br>6 <sup>16,17</sup>  | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 11.17 ( br s, 1H ), 8.52 ( s, 1H ), 7.83 ( br s, 1H ), 7.76 ( br d, $J=8.0$ Hz, 1H ) , 7.64 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ) , 7.57 ( dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H ) , 7.29 ( s, 1H ) , 3.73-3.84 ( m, 2H ) , 3.63 ( br d, $J=13.6$ Hz, 1H ) , 3.51-3.59 ( m, 1H ), 3.47 ( ddd, $J=12.0, 11.5, 2.5$ Hz, 1H ), 3.30 ( s, 3H ) , 3.20-3.30 ( m, 2H ) , 2.96 ( ddd, $J=13, 12, 3.5$ Hz, 1H ) , 2.79 ( dd, $J=12.8, 10.8$ Hz, 1H ) ; 350.2 |
| 75 |  | 实施例 1 <sup>1,7</sup> ;<br>C3 | 8.31 ( s, 1H ) , 7.81-7.83 ( m, 1H ), 7.71-7.76 ( m, 1H ) , 7.67 ( s, 1H ) , 7.64-7.69 ( m, 1H ) , 2.76 ( s, 6H ) ; 282.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 76 |  | 实 施 例<br>6 <sup>18,12</sup>  | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) , 特征峰: 8.51 ( br s, 1H ) , 7.84 ( s, 1H ) , 7.77 ( br d, $J=7.5$ Hz, 1H ) , 7.62 ( br d, $J=8$ Hz, 1H ) , 7.56 ( dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H ) , 7.51 ( br s, 1H ) , 6.06 ( br s, 1H ) , 4.55 ( br d, $J=10$ Hz, 1H ) , 3.99 ( br d, $J=13$ Hz, 1H ) , 3.84-3.91 ( m, 1H ) , 3.60-3.75 ( m, 2H ) , 3.02-3.13 ( m, 2H ) ; 372.1                                                                                                         |

[0634]

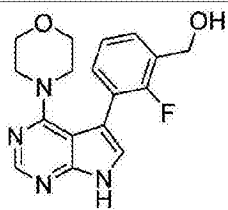
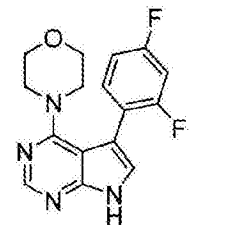
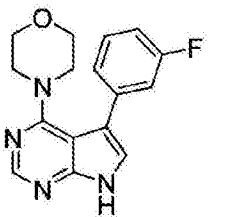
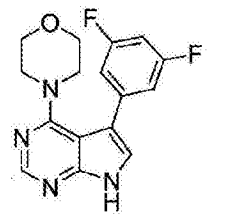
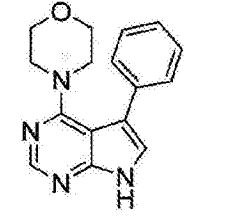
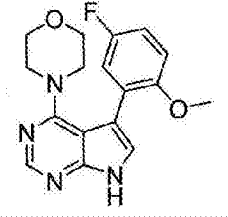
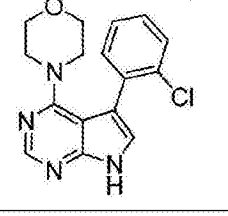
|    |                                                                                     |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 77 |    | 实 施 例<br>5 <sup>15,17</sup> | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CD <sub>3</sub> OD ) δ 8.19 ( s, 1H ), 7.82 ( br s, 1H ), 7.71-7.77 ( m, 2H ), 7.61 ( dd, <i>J</i> =7.5, 7.5 Hz, 1H ), 7.29 ( s, 1H ), 3.40-3.49 ( m, 2H ), 3.24-3.3 ( m, 1H, 推定; 部分被溶剂波峰所掩盖 ), 2.76 ( dd, <i>J</i> =9.5, 9.0 Hz, 1H ), 2.10-2.22 ( m, 1H ), 1.88-1.98 ( m, 1H ), 1.36-1.48 ( m, 1H ), 0.91 ( d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H ), 304.0 |
| 78 |    | 实施例 1 <sup>7</sup>          | 8.38 ( s, 1H ), 7.80-7.90 ( m, 2H ), 7.64 ( d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H ), 7.52 ( dd, <i>J</i> =8.0, 7.5 Hz, 1H ), 3.35-3.41 ( m, 4H ), 3.09-3.15 ( m, 4H ); 323.9                                                                                                                                                                                                               |
| 79 |  | 实施例 6                       | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.02 ( br s, 1H ), 8.53 ( s, 1H ), 7.85 ( s, 1H ), 7.78 ( d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H ), 7.53-7.68 ( m, 2H ), 7.30 ( s, 1H ), 3.57-3.77 ( m, 3H ), 3.39-3.54 ( m, 2H ), 2.92 ( br dd, <i>J</i> =12, 12 Hz, 1H ), 2.59 ( dd, <i>J</i> =11.5, 11.0 Hz, 1H ), 0.98 ( d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H ); 319.9                          |
| 80 |  | 实施例 1 <sup>7</sup>          | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O ) δ 8.35 ( s, 1H ), 7.97 ( dd, <i>J</i> =7.0, 2.0 Hz, 1H ), 7.81-7.87 ( m, 1H ), 7.61 ( s, 1H ), 7.53 ( dd, <i>J</i> =9.0, 9.0 Hz, 1H ), 3.36-3.42 ( m, 4H ), 3.08-3.15 ( m, 4H ); 324.2                                                                                                        |
| 81 |  | 实施例 4 <sup>2,4</sup>        | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O ) δ 8.36 ( s, 1H ), 7.81 ( s, 1H ), 7.54 ( s, 1H ), 7.46 ( s, 1H ), 4.84 ( br d, <i>J</i> <sub>HF</sub> =48 Hz, 1H ), 3.85 ( s, 3H ), 3.43-3.58 ( m, 4H ), 1.58-1.88 ( m, 4H ); 301.1                                                                                                           |

[0635]

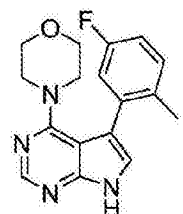
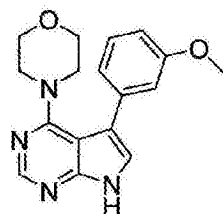
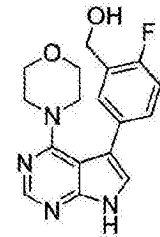
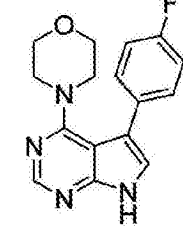
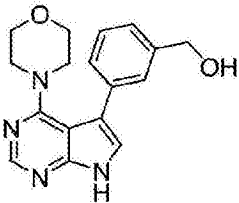
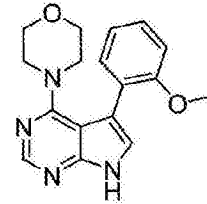
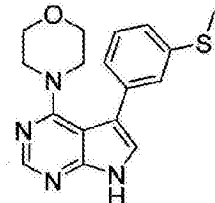
|    |                                                                                     |      |                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
| 82 |    | 方法 C | 2.27 分钟 <sup>9</sup> ; 306  |
| 83 |    | 方法 C | 2.39 分钟 <sup>10</sup> ; 315 |
| 84 |    | 方法 C | 2.39 分钟 <sup>9</sup> ; 299  |
| 85 |   | 方法 C | 2.54 分钟 <sup>9</sup> ; 329  |
| 86 |  | 方法 C | 2.46 分钟 <sup>9</sup> ; 317  |
| 87 |  | 方法 C | 2.47 分钟 <sup>9</sup> ; 317  |
| 88 |  | 方法 C | 2.38 分钟 <sup>10</sup> ; 333 |



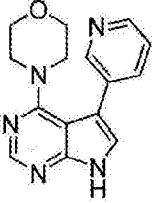
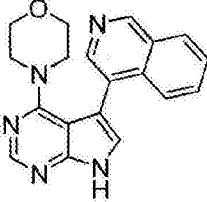
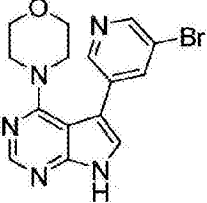
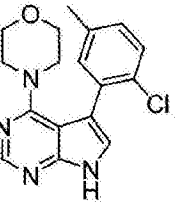
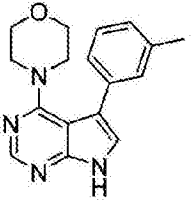
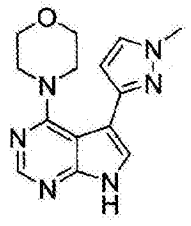
[0636]

|    |                                                                                     |      |                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------|
| 89 |    | 方法 C | 2.07 分钟 <sup>9</sup> ; 329 |
| 90 |    | 方法 C | 2.46 分钟 <sup>9</sup> ; 317 |
| 91 |    | 方法 C | 2.46 分钟 <sup>9</sup> ; 299 |
| 92 |   | 方法 C | 2.57 分钟 <sup>9</sup> ; 317 |
| 93 |  | 方法 C | 2.40 分钟 <sup>9</sup> ; 281 |
| 94 |  | 方法 C | 2.41 分钟 <sup>9</sup> ; 329 |
| 95 |  | 方法 C | 2.46 分钟 <sup>9</sup> ; 315 |

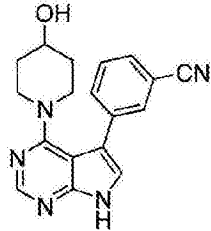
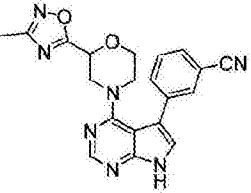
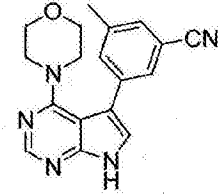
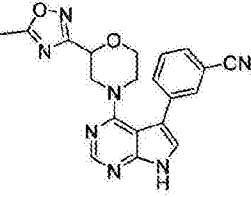
[0637]

|     |                                                                                     |      |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------|
| 96  |    | 方法 C | 2.51 分钟 <sup>9</sup> ; 313 |
| 97  |    | 方法 C | 2.42 分钟 <sup>9</sup> ; 311 |
| 98  |    | 方法 C | 2.18 分钟 <sup>9</sup> ; 329 |
| 99  |   | 方法 C | 2.44 分钟 <sup>9</sup> ; 299 |
| 100 |  | 方法 C | 2.11 分钟 <sup>9</sup> ; 311 |
| 101 |  | 方法 C | 2.36 分钟 <sup>9</sup> ; 311 |
| 102 |  | 方法 C | 2.34 分钟 <sup>9</sup> ; 327 |

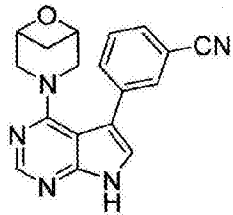
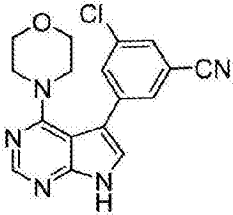
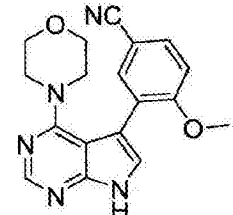
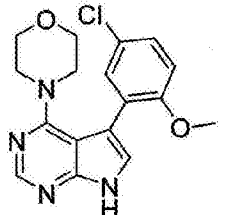
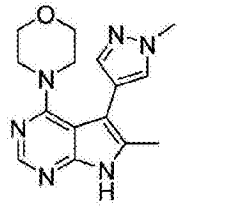
[0638]

|     |                                                                                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 103 |    | 方法 C                | 1.44 分钟 <sup>9</sup> ; 282                                                                                                                                                                                                                             |
| 104 |    | 方法 C                | 1.96 分钟 <sup>9</sup> ; 332                                                                                                                                                                                                                             |
| 105 |    | 方法 C                | 2.34 分钟 <sup>9</sup> ; 360                                                                                                                                                                                                                             |
| 106 |   | 方法 C                | 2.14 分钟 <sup>10</sup> ; 329                                                                                                                                                                                                                            |
| 107 |  | 方法 C                | 2.30 分钟 <sup>9</sup> ; 295                                                                                                                                                                                                                             |
| 108 |  | 实施例 3 <sup>19</sup> | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.70 ( br s, 1H ), 8.45( s, 1H ), 7.43( d, J=2.0 Hz, 1H ), 7.33( d, J=2.0 Hz, 1H ), 6.43( d, J=2.0 Hz, 1H ), 3.99 ( s, 3H ), 3.66 ( dd, J=4.8, 4.8 Hz, 4H ), 3.42 ( dd, J=4.9, 4.4 Hz, 4H ); 285.2 |

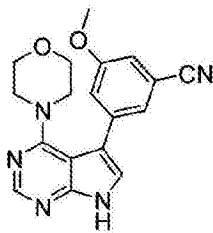
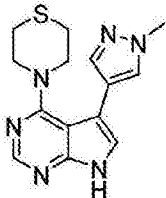
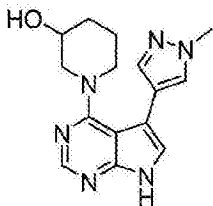
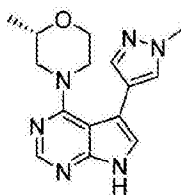
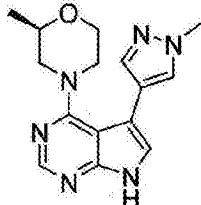
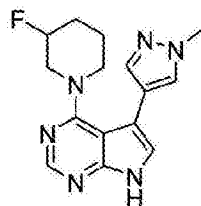
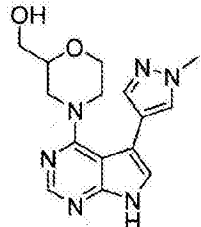
[0639]

|     |                                                                                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109 |    | 实施例 5               | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), 特征峰: δ10.64 ( br s, 1H ), 8.50 ( s, 1H ), 7.84-7.86 ( m, 1H ), 7.77 ( ddd, <i>J</i> =7.7, 1.8, 1.4 Hz, 1H ), 7.61 ( ddd, ABXY 图案的一半, <i>J</i> =7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H ), 7.55 ( dd, ABX 图案的一半, <i>J</i> =7.8, 7.8 Hz, 1H ), 3.77-3.85 ( m, 1H ), 3.67-3.76 ( m, 2H ), 3.03 ( ddd, <i>J</i> =13.2, 9.8, 3.0 Hz, 2H ), 1.71-1.80 ( m, 2H ), 1.35-1.46 ( m, 2H ); 319.8 |
| 110 |   | 实施例 5               | 特征峰: 12.35 ( br s, 1H ), 8.43 ( s, 1H ), 8.01 ( br s, 1H ), 7.69-7.81 ( m, 3H ), 7.59 ( dd, <i>J</i> =7.5, 7.5 Hz, 1H ), 4.94 ( br d, <i>J</i> =8 Hz, 1H ), 3.91 ( br d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1H ), 3.62-3.70 ( m, 1H ), 3.43-3.51 ( m, 1H ), 2.88-2.97 ( m, 1H ), 2.35 ( s, 3H ); 388.2                                                                                                                                |
| 111 |  | 实施例 3               | 8.39 ( s, 1H ), 7.81 ( br s, 1H ), 7.71 ( br s, 1H ), 7.68 ( s, 1H ), 7.57 ( br s, 1H ), 3.46 ( dd, <i>J</i> =4.5, 4.5 Hz, 4H ), 3.10-3.16 ( m, 4H ), 2.43 ( s, 3H ); 320.2                                                                                                                                                                                                                                           |
| 112 |  | 实施例 5 <sup>20</sup> | 特征峰: 8.43 ( s, 1H ), 8.00 ( br s, 1H ), 7.85 ( br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H ), 7.75 ( br d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H ), 7.71 ( s, 1H ), 7.65 ( dd, <i>J</i> =7.5, 7.5 Hz, 1H ), 4.65-4.70 ( m, 1H ), 3.82-3.88 ( m, 1H ), 3.68-3.75 ( m, 1H ), 3.43-3.51 ( m, 1H ), 3.19 ( dd, <i>J</i> =13, 10 Hz, 1H ), 2.85-2.94 ( m, 1H ), 2.57 ( s, 3H ); 388.2                                                                        |

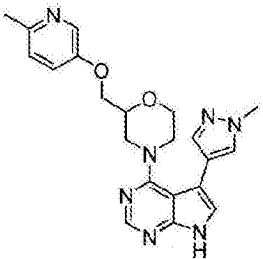
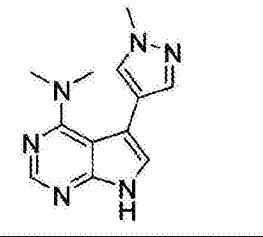
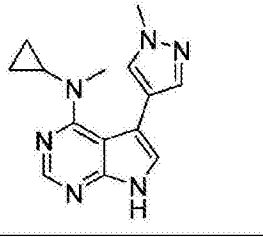
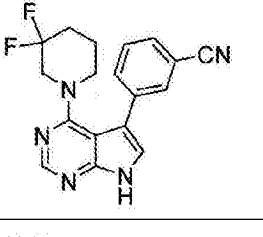
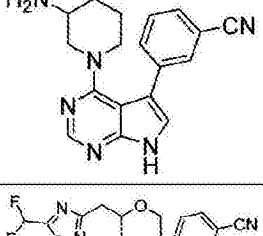
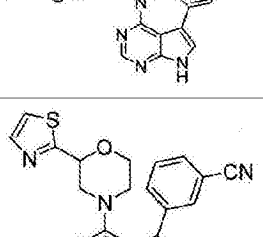
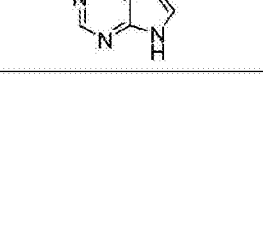
[0640]

|     |                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |    | 实施例 5              | 12.21 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.75 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.36 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 1.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 318.1 |
| 114 |    | 实施例 3              | 8.41 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.49-3.56 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 4H); 340.1                                                                                                                                                                               |
| 115 |   | 实施例 3              | 8.33 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.3-3.38 (m, 4H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖), 3.08-3.15 (m, 4H); 336.2                                                                                                                 |
| 116 |  | 实施例 3              | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + D $_2$ O) $\delta$ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (dd, ABX 图案的一半, $J=8.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 4H), 3.08-3.14 (m, 4H); 345.2                                              |
| 117 |  | 实施例 2 <sup>2</sup> | 11.89 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); 299.1                                                                                                                                                                      |

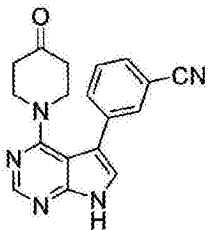
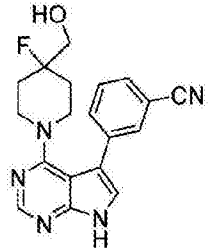
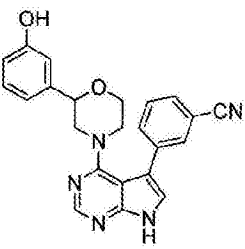
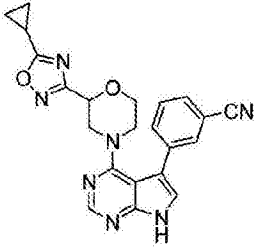
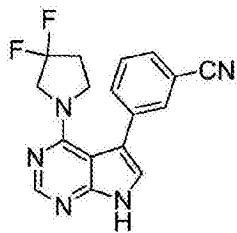
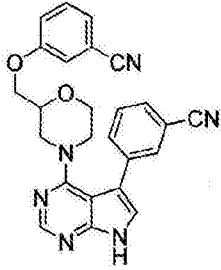
[0641]

|     |                                                                                     |                            |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 118 |    | 实施例 3                      | $^1\text{H}$ NMR ( 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$<br>8.36 ( s, 1H ) , 7.67 ( s, 1H ) , 7.54-7.57 ( m, 1H ) , 7.39-7.42 ( m, 1H ) , 7.30-7.33 ( m, 1H ) , 3.86 ( s, 3H ) , 3.43-3.50 ( m, 4H ) , 3.10-3.16 ( m, 4H ) ; 335.9 |
| 119 |    | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 2.06 分钟 <sup>9</sup> ; 301                                                                                                                                                                                                                              |
| 120 |    | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 1.90 分钟 <sup>13</sup> ; 299                                                                                                                                                                                                                             |
| 121 |   | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 1.96 分钟 <sup>9</sup> ; 299                                                                                                                                                                                                                              |
| 122 |  | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 1.96 分钟 <sup>9</sup> ; 299                                                                                                                                                                                                                              |
| 123 |  | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 2.02 分钟 <sup>9</sup> ; 301                                                                                                                                                                                                                              |
| 124 |  | 方法 $\text{D}^{21}$ ;<br>P6 | 1.80 分钟 <sup>13</sup> ; 315                                                                                                                                                                                                                             |

[0642]

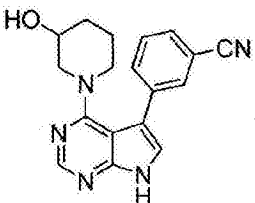
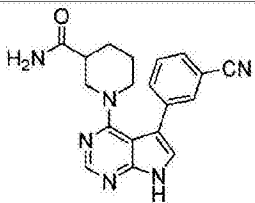
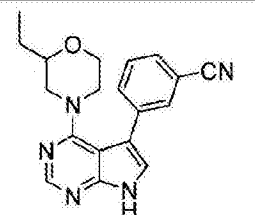
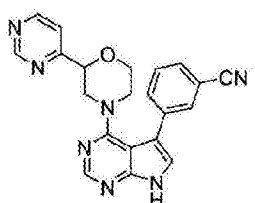
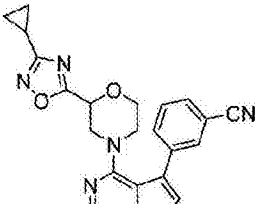
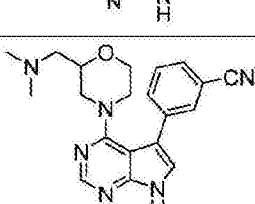
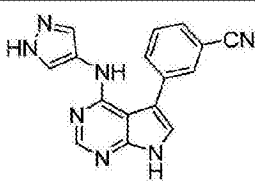
|     |                                                                                     |                                          |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| 125 |    | 方法 D <sup>21</sup> ;<br>P6 <sup>22</sup> | 1.89 分钟 <sup>9</sup> ; 406  |
| 126 |    | 方法 D <sup>21</sup> ;<br>P6               | 1.76 分钟 <sup>9</sup> ; 243  |
| 127 |    | 方法 D <sup>21</sup> ;<br>P6               | 1.92 分钟 <sup>9</sup> ; 269  |
| 128 |   | 方法 D;<br>C14                             | 2.49 分钟 <sup>13</sup> ; 340 |
| 129 |  | 方法 D;<br>C14                             | 2.05 分钟 <sup>13</sup> ; 319 |
| 130 |  | 方法 D;<br>C14 <sup>23</sup>               | 2.43 分钟 <sup>13</sup> ; 438 |
| 131 |  | 方法 D;<br>C14                             | 2.39 分钟 <sup>13</sup> ; 389 |

[0643]

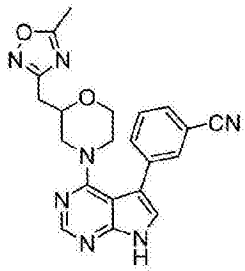
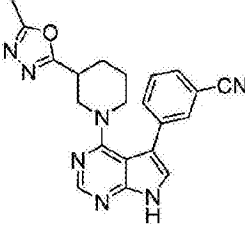
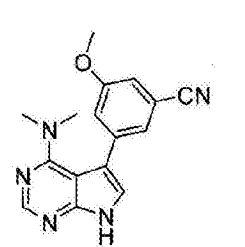
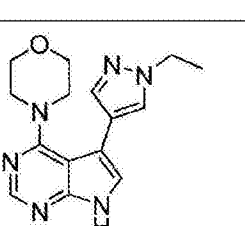
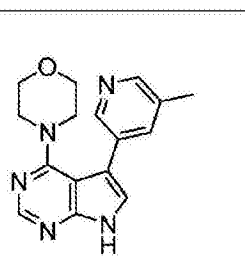
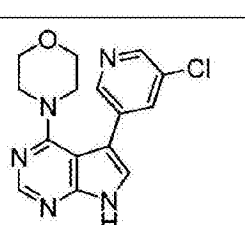
|     |                                                                                     |                            |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 132 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.13 分钟 <sup>13</sup> ; 318 |
| 133 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.03 分钟 <sup>9</sup> ; 352  |
| 134 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.36 分钟 <sup>9</sup> ; 398  |
| 135 |  | 方法 D;<br>C14 <sup>24</sup> | 2.49 分钟 <sup>9</sup> ; 414  |
| 136 |  | 方法 D;<br>C14               | 2.08 分钟 <sup>10</sup> ; 326 |
| 137 |  | 方法 D;<br>C14 <sup>25</sup> | 2.43 分钟 <sup>10</sup> ; 437 |



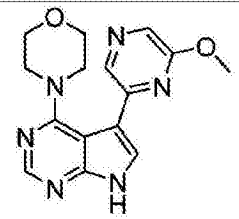
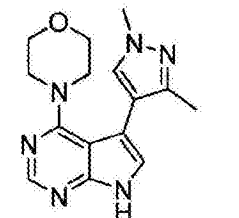
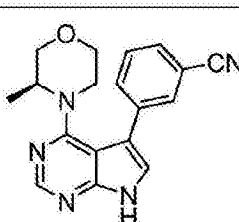
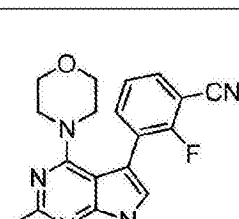
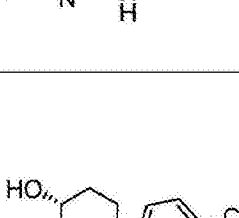
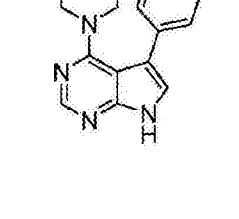
[0644]

|     |                                                                                     |                            |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 138 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.00 分钟 <sup>9</sup> ; 320 |
| 139 |    | 方法 D;<br>C14               | 1.93 分钟 <sup>9</sup> ; 347 |
| 140 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.39 分钟 <sup>9</sup> ; 334 |
| 141 |   | 方法 D;<br>C14 <sup>26</sup> | 2.22 分钟 <sup>9</sup> ; 384 |
| 142 |  | 方法 D;<br>C14               | 2.61 分钟 <sup>9</sup> ; 414 |
| 143 |  | 方法 D;<br>C14               | 1.87 分钟 <sup>9</sup> ; 363 |
| 144 |  | 方法 D;<br>C14               | 1.86 分钟 <sup>9</sup> ; 302 |

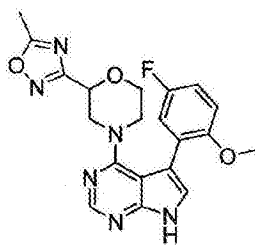
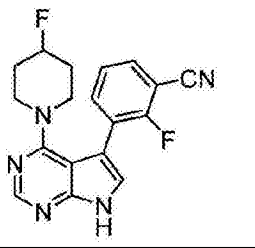
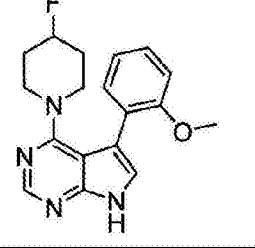
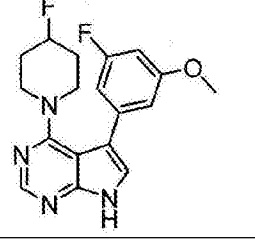
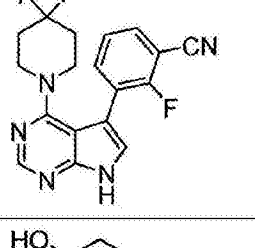
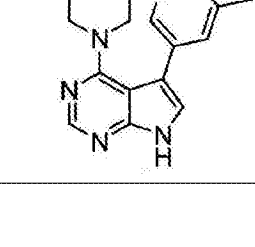
[0645]

|     |                                                                                     |                            |                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145 |    | 方法 D;<br>C14 <sup>27</sup> | 2.25 分钟 <sup>9</sup> ; 402                                                                                                                                                                                   |
| 146 |    | 方法 D;<br>C14               | 2.17 分钟 <sup>9</sup> ; 386                                                                                                                                                                                   |
| 147 |    | 实施例 3                      | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.32 ( br s, 1H ), 8.46 ( s, 1H ), 7.39-7.43 ( m, 1H ), 7.27-7.30 ( m, 1H ), 7.24 ( s, 1H ), 7.08-7.11 ( m, 1H ), 3.88 ( s, 3H ), 2.88 ( s, 6H ); 294.1 |
| 148 |  | C20 <sup>28</sup>          | 2.07 分钟 <sup>9</sup> ; 299                                                                                                                                                                                   |
| 149 |  | 实施例 3                      | 8.59 ( br d, J=1.5 Hz, 1H ), 8.39 ( s, 1H ), 8.33-8.36 ( m, 1H ), 7.73-7.76 ( m, 1H ), 7.63 ( s, 1H ), 3.4-3.47 ( m, 4H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖 ), 3.12-3.17 ( m, 4H ), 2.38 ( s 3H ); 296.0                         |
| 150 |  | 实施例 3                      | 8.78 ( br s, 1H ), 8.54 ( br d, J=2 Hz, 1H ), 8.42 ( s, 1H ), 8.07-8.10 ( m, 1H ), 7.80 ( s, 1H ), 3.46-3.54 ( m, 4H ), 3.11-3.18 ( m, 4H ); 316.1                                                           |

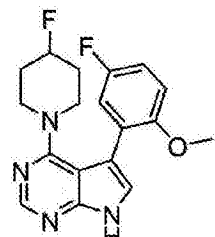
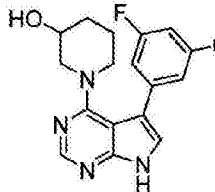
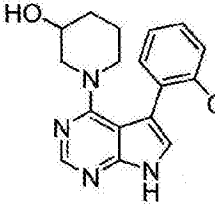
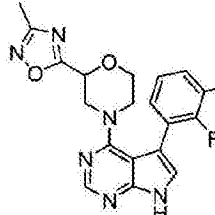
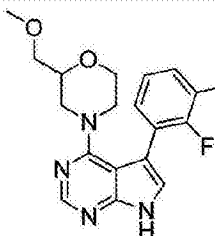
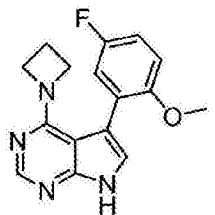
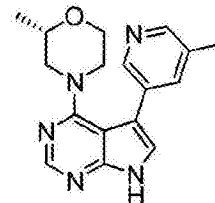
[0646]

|     |                                                                                     |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 151 |    | 实施例 3 <sup>29</sup> | 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H); 313.1                                                                                                                                                          |
| 152 |    | 实施例 3               | 8.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.4-3.48 (m, 4H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖), 3.15-3.21 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); 299.2                                                                                                                                           |
| 153 |    | 实施例 5               | 特征峰: 8.40 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=7 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 3H); 320.1                                                                                                                  |
| 154 |   | 实施例 1 <sup>7</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.47 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1 Hz, 1H), 3.45-3.50 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 4H), 2.58 (s, 3H); 338.2                                                                     |
| 155 |  | 实施例 6               | 特征峰: 12.21 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.82 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 4.71 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.12-1.26 (m, 2H); 320.1 |
| 156 |  | 方法 E                | 2.48 分钟 <sup>9</sup> ; 313                                                                                                                                                                                                                                                 |

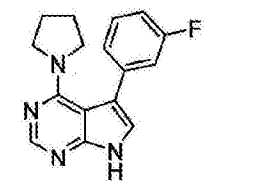
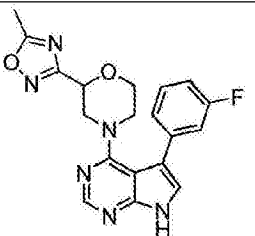
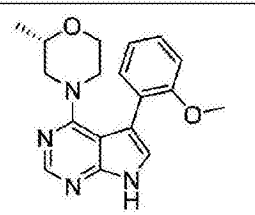
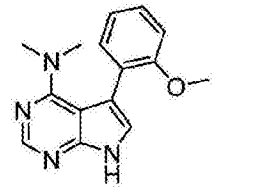
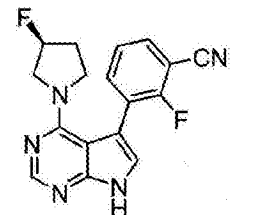
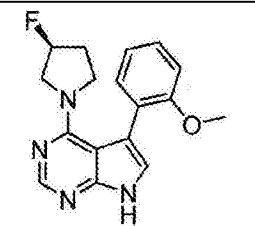
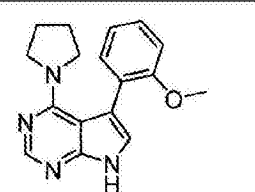
[0647]

|     |                                                                                     |                    |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 157 |    | 方法 E <sup>20</sup> | 2.66 分钟 <sup>9</sup> ; 411  |
| 158 |    | 方法 E               | 2.41 分钟 <sup>10</sup> ; 340 |
| 159 |   | 方法 E               | 2.66 分钟 <sup>9</sup> ; 327  |
| 160 |  | 方法 E               | 2.60 分钟 <sup>10</sup> ; 345 |
| 161 |  | 方法 E               | 2.92 分钟 <sup>9</sup> ; 358  |
| 162 |  | 方法 E               | 1.88 分钟 <sup>9</sup> ; 310  |

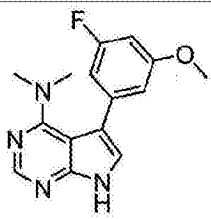
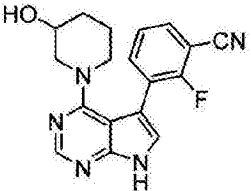
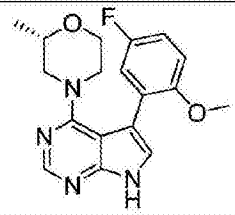
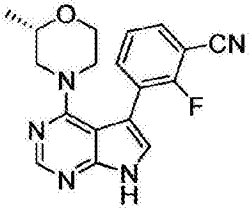
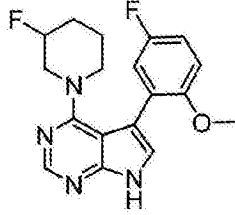
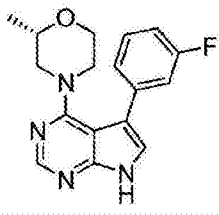
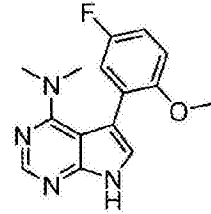
[0648]

|     |                                                                                     |      |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
| 163 |    | 方法 E | 2.47 分钟 <sup>10</sup> ; 345 |
| 164 |    | 方法 E | 2.54 分钟 <sup>9</sup> ; 343  |
| 165 |    | 方法 E | 2.41 分钟 <sup>9</sup> ; 325  |
| 166 |   | 方法 E | 2.65 分钟 <sup>13</sup> ; 406 |
| 167 |  | 方法 E | 2.58 分钟 <sup>9</sup> ; 368  |
| 168 |  | 方法 E | 2.17 分钟 <sup>9</sup> ; 299  |
| 169 |  | 方法 E | 1.74 分钟 <sup>9</sup> ; 310  |

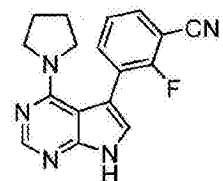
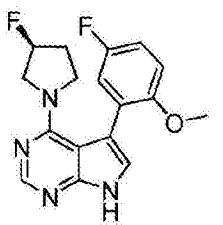
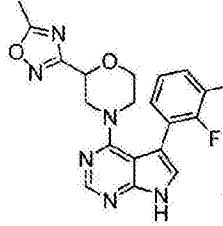
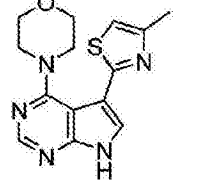
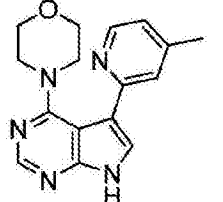
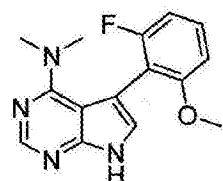
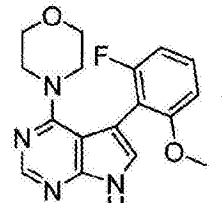
[0649]

|     |                                                                                     |                    |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 170 |    | 方法 E               | 2.02 分钟 <sup>10</sup> ; 283 |
| 171 |    | 方法 E <sup>20</sup> | 2.43 分钟 <sup>9</sup> ; 381  |
| 172 |    | 方法 E               | 2.27 分钟 <sup>9</sup> ; 325  |
| 173 |   | 方法 E               | 2.12 分钟 <sup>9</sup> ; 269  |
| 174 |  | 方法 E               | 2.13 分钟 <sup>9</sup> ; 326  |
| 175 |  | 方法 E               | 2.22 分钟 <sup>9</sup> ; 313  |
| 176 |  | 方法 E               | 2.24 分钟 <sup>9</sup> ; 295  |

[0650]

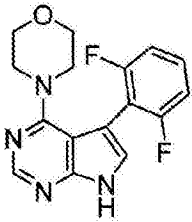
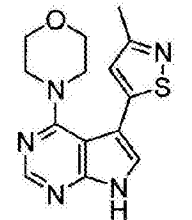
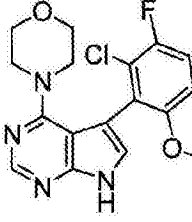
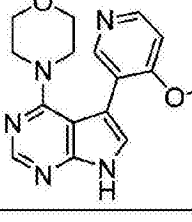
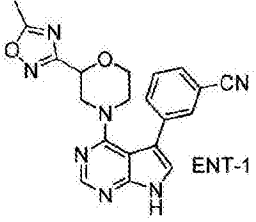
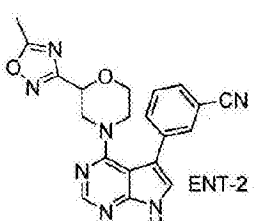
|     |                                                                                     |      |                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
| 177 |    | 方法 E | 2.24 分钟 <sup>9</sup> ; 287  |
| 178 |    | 方法 E | 2.04 分钟 <sup>9</sup> ; 338  |
| 179 |    | 方法 E | 2.31 分钟 <sup>9</sup> ; 343  |
| 180 |   | 方法 E | 2.27 分钟 <sup>9</sup> ; 338  |
| 181 |  | 方法 E | 2.13 分钟 <sup>10</sup> ; 345 |
| 182 |  | 方法 E | 2.14 分钟 <sup>10</sup> ; 313 |
| 183 |  | 方法 E | 2.15 分钟 <sup>9</sup> ; 287  |

[0651]

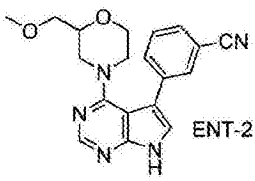
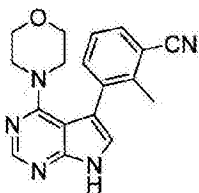
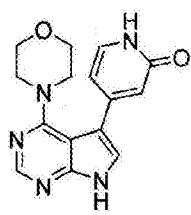
|     |                                                                                     |                    |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
| 184 |    | 方法 E               | 2.12 分钟 <sup>9</sup> ; 308 |
| 185 |    | 方法 E               | 2.26 分钟 <sup>9</sup> ; 331 |
| 186 |    | 方法 E <sup>20</sup> | 2.36 分钟 <sup>9</sup> ; 406 |
| 187 |   | 方法 F; P2           | 2.07 分钟 <sup>9</sup> ; 302 |
| 188 |  | 方法 F; P2           | 1.84 分钟 <sup>9</sup> ; 296 |
| 189 |  | 方法 F; P7           | 2.29 分钟 <sup>9</sup> ; 287 |
| 190 |  | 方法 F; P2           | 2.33 分钟 <sup>9</sup> ; 329 |



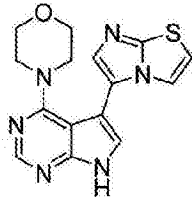
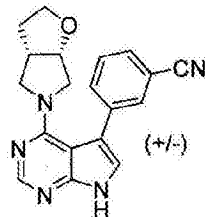
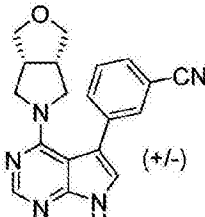
[0652]

|     |                                                                                     |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 191 |    | 方法 F; P2                       | 2.35 分钟 <sup>9</sup> ; 317                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 192 |    | 方法 F; P2                       | 2.18 分钟 <sup>9</sup> ; 302                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 193 |    | 方法 F;<br>P2 <sup>30</sup>      | 2.47 分钟 <sup>9</sup> ; 363                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 194 |   | 方法 F; P2                       | 1.94 分钟 <sup>13</sup> ; 312                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 195 |  | 实 施 例<br>5 <sup>20,31,17</sup> | 特征峰:12.37 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.85 (ddd, J=7.8, 1, 1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=7.8, 1, 1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (br d, J=13 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.18 (dd, J=13, 9 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); 388.1 |
| 196 |  | 实 施 例<br>5 <sup>20,31,12</sup> | 特征峰:12.37 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (dd, J=1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J=7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=7.8, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=9.7, 2.6                                                                                                      |

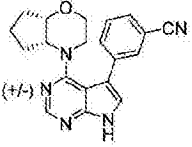
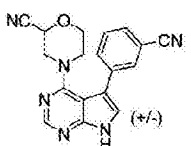
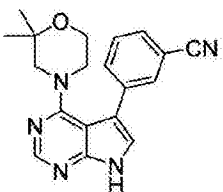
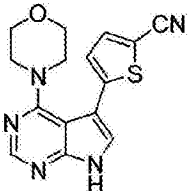
[0653]

|     |                                                                                            |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                            |                           | Hz, 1H), 3.85 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=13.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); 388.1                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 197 | <br>ENT-2 | 实施例<br>6 <sup>16,12</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.02 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.89 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.80 (br dd, $J=12.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 1H), 3.22 (dd, ABX 图案的一半, $J=10.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.87 (dd, $J=13.2, 10.7$ Hz, 1H); 350.2 |
| 203 |         | 实施例 3;<br>P2              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 10.10 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=7.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); 319.9                                                                                                                                                    |
| 204 |         | 实施例 4;<br>P2              | 8.34 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.44 (dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.60-3.66 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖); 297.9                                                                                                                                                                                                                                                  |

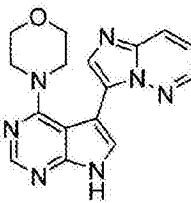
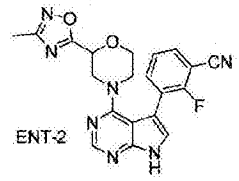
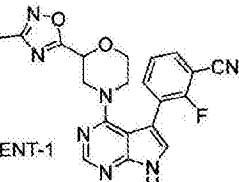
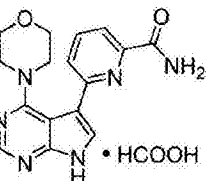
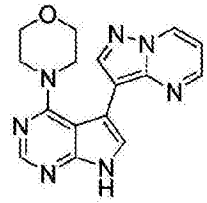
[0654]

|     |                                                                                     |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 205 |    | 实施例 3 <sup>32</sup> ;<br>P2 <sup>33</sup> | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.08 ( br s, 1H ) , 8.51 ( s, 1H ) , 7.36 ( d, J=0.9 Hz, 1H ) , 7.29-7.31 ( m, 1H ) , 7.25-7.27 ( m, 1H, 推定; 部分被溶剂波峰所掩盖 ) , 6.87 ( dd, J=4.5, 1.0 Hz, 1H ) , 3.31-3.35 ( m, 4H ) , 3.26-3.31 ( m, 4H ) ; 327.1                                                                                                                                                                       |
| 206 |    | 实施例 4;<br>C14                             | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) , 特征峰: δ 11.32 ( br s, 1H ) , 8.42 ( s, 1H ) , 7.78 ( br s, 1H ) , 7.72 ( br d, J=7.8 Hz, 1H ) , 7.62 ( br d, J=7.8 Hz, 1H ) , 7.52 ( dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H ) , 7.18 ( s, 1H ) , 4.34 ( br dd, J=5, 5 Hz, 1H ) , 3.83-3.91 ( m, 1H ) , 3.74 ( ddd, J=8.3, 7.8, 5.3 Hz, 1H ) , 3.46-3.56 ( m, 3H ) , 3.19 ( dd, J=12.4, 4.9 Hz, 1H ) , 2.74-2.84 ( m, 1H ) , 1.99-2.10 ( m, 1H ) ; 331.9 |
| 207 |  | 实施例 4;<br>C14                             | <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) , δ 10.25 ( br s, 1H ) , 8.43 ( s, 1H ) , 7.81 ( br s, 1H ) , 7.73 ( br d, J=7.8 Hz, 1H ) , 7.63 ( br d, J=7.8 Hz, 1H ) , 7.54 ( dd, J=7.8, 7.7 Hz, 1H ) , 7.18 ( s, 1H ) , 3.71 ( br dd, J=9.0, 6.2 Hz, 2H ) , 3.56 ( br dd, J=11.3, 7.2 Hz, 2H ) , 3.47 ( dd, J=9.0, 2.6 Hz, 2H ) , 3.21 ( dd, J=11.4, 4.1 Hz, 2H ) , 2.75-2.81 ( m, 2H ) ; 331.9                                     |

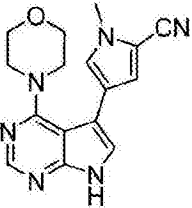
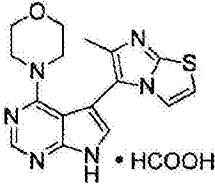
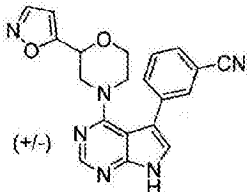
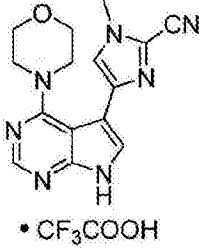
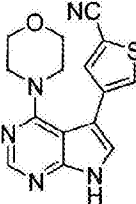
[0655]

|     |                                                                                     |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 208 |    | 实施例 4;<br>C14 | 8.49 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.03 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.4-3.50 (m, 2H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖), 2.92-3.08 (m, 2H), 2.78 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.42-2.5 (m, 1H, 推定; 部分被溶剂波峰所掩盖), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.61-1.83 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.31-1.45 (m, 1H); 345.9 |
| 209 |   | 实施例 4;<br>C14 | 8.45 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.91 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.80 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.3-3.41 (m, 1H, 推定; 部分被水的波峰所掩盖), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H); 353.1 [M+Na <sup>+</sup> ]                                                                       |
| 210 |  | 实施例 4;<br>C14 | 8.37 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.87 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 1.19 (s, 6H); 334.0                                                                                                                                                                           |
| 211 |  | 实施例 3;<br>P2  | 12.54 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 4H); 311.9                                                                                                                                                                                                        |

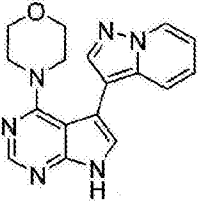
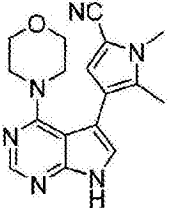
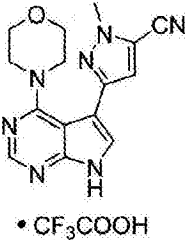
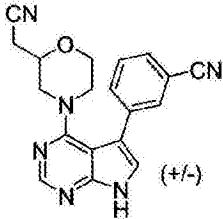
[0656]

|     |                                                                                     |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 212 |    | 实施例 3;<br>P2                             | 8.54 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.01-3.13 (m, 8H); 321.9                                                                                                                                                                         |
| 213 |    | 实施例 4 <sup>1</sup> ;<br>C1 <sup>34</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.41 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.65 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.74-4.80 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.29-3.45 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.34 (s, 3H); LCMS $m/z$ 428.0 [M+Na <sup>+</sup> ] |
| 214 |  | 实施例 4 <sup>1</sup> ;<br>C1 <sup>34</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); LCMS $m/z$ 428.0 [M+Na <sup>+</sup> ]           |
| 215 |  | 实施例 4;<br>P2                             | 12.46 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.11 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 3.49-3.55 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 4H); 347.1 [M+Na <sup>+</sup> ]                                                                                                                      |
| 216 |  | 实施例 3 <sup>35</sup> ;<br>P2              | 特征峰: 9.16 (br d, $J=7$ Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 4H); 322.1                                                                                                                                                                                             |

[0657]

|     |                                                                                     |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 217 |    | 实施例 3;<br>P2               | 12.31 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 4H);<br>308.9                                                                                                                                                                           |
| 218 |    | 实施例 3;<br>P2               | 12.42 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, ~0.6 H), 7.58 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 4H), 2.30 (s, 3H);<br>340.9                                                                                                                                      |
| 219 |  | 实施例<br>@109; C14           | 特征峰: 12.40 (br s, 1H), 8.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.86 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.75 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H);<br>394.9 [M+Na <sup>+</sup> ] |
| 220 |  | 实施例 4;<br>P2 <sup>36</sup> | 1.43 分钟 <sup>37</sup> ; 310.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 221 |  | 方法 F; P2                   | 1.95 分钟 <sup>38</sup> ; 312.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

[0658]

|     |                                                                                                             |                             |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 222 |                            | 方法 F; P2                    | 1.57 分钟 <sup>38</sup> ; 321.3                                                                                                                                                                                                                              |
| 223 |                            | 方法 F; P2                    | 1.86 分钟 <sup>38</sup> ; 323.3                                                                                                                                                                                                                              |
| 224 | <br>• CF <sub>3</sub> COOH | 实施例 4;<br>P2 <sup>39</sup>  | 1.63 分钟 <sup>37</sup> ; 310.2                                                                                                                                                                                                                              |
| 225 | <br>(+/-)                | 实施例 4;<br>C14 <sup>40</sup> | 特征峰: 12.38 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, J=1.6, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J=7.7, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=7.6, 1.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.69 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 4H); 344.9 |

[0659] 1. 在这种情况下, 四(三苯基膦)钼(0)是用于铃木反应中。

[0660] 2. 硼酸酯 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑是用于铃木反应中。

[0661] 3. 分析型 HPLC 的条件。管柱: Waters XBridge C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流动相 A: 0.1% 三氟乙酸水溶液; 流动相 B: 0.1% 三氟乙酸于乙腈中; 梯度: 5% 的 B 为 1.0 分钟, 接着 5% 至 100% 的 B 历时 5.75 分钟; 流速: 0.5mL/分钟。

[0662] 4. 二氯双(三苯基膦)钼(II)是用于铃木反应中。

[0663] 5. 1N 的氢氧化钠溶液用于铃木反应中; 其用以除去 (4-甲基苯基) 磺酰基保护基。

[0664] 6. 在这种情况下, 制备型 HPLC 纯化的进行是使用 10μm Sunfire C-18 管柱; 洗脱剂: 1:1 乙腈/(0.1% 甲酸水溶液)。

[0665] 7. 使用硼酸而非硼酸酯。

[0666] 8. 最终的去保护是用于四氢呋喃中的氟化四丁基铵来进行。

[0667] 9. 分析型 HPLC 的条件。管柱: Waters XBridge C18, 2.1x 50mm, 5μm; 流动相 A:

0.0375%三氟乙酸水溶液;流动相B:0.01875%三氟乙酸于乙腈中;梯度:1%至5%的B历时0.60分钟,接着5%至100%的B历时3.40分钟;流速:0.8mL/分钟。

[0668] 10.分析型HPLC的条件与注释9相同,惟所用的梯度为10%至100%的B历时4.00分钟。

[0669] 11.消旋产物是使用超临界流体层析分离成对映异构体。管柱:Chiral Technologies **Chiralpak®** AD, 5 $\mu$ m;洗脱剂:68:32二氧化碳/甲醇。

[0670] 12.此实施例为自超临界流体层析分离的第二洗脱对映异构体。

[0671] 13.分析型HPLC的条件。管柱:Waters XBridge C18, 2.1x 50mm, 5 $\mu$ m;流动相A:0.05%氢氧化铵水溶液;流动相B:乙腈;梯度:5%至100%的B历时3.40分钟;流速:0.8mL/分钟。

[0672] 14.(1,1'-双(二苯膦基)二茂铁)二氯钯(II)是用于铃木反应中。

[0673] 15.消旋产物是使用超临界流体层析分离成对映异构体。管柱:Chiral Technologies **Chiralpak®** AD, 5 $\mu$ m;洗脱剂:60:40二氧化碳/(含有0.05%二乙胺的甲醇)。

[0674] 16.消旋产物是使用超临界流体层析分离成对映异构体。管柱:Chiral Technologies **Chiralpak®** AD, 20 $\mu$ m;洗脱剂:60:40二氧化碳/(含有0.05%二乙胺的乙醇)。

[0675] 17.此实施例为自超临界流体层析分离的第一洗脱对映异构体。

[0676] 18.消旋产物是使用超临界流体层析分离成对映异构体。管柱:Chiral Technologies **Chiralpak®** AS, 5 $\mu$ m;洗脱剂:60:40二氧化碳/(含有0.05%二乙胺的2-丙醇)。

[0677] 19.3-碘-1-甲基-1H-吡唑是用于铃木反应中。

[0678] 20.必要的2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉可使用由D.Sakai和K.Watanabe, PCT Int.Appl.2009W0 2009035159A1 20090319所描述的化学自4-苄基吗啉-2-甲腈制备。

[0679] 21.在此实施例中,该置换反应是于110℃下进行。

[0680] 22.必要的2-(((6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)吗啉可通过2-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯与6-甲基吡啶-3-醇之间的光延反应(Mitsunobu reaction)、继之以保护基的酸除去来制备。

[0681] 23.2-((5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吗啉可依下列方式制备:(4-苄基吗啉-2-基)乙腈与盐酸羟胺及碱的反应,提供了2-(4-苄基吗啉-2-基)-N'-羟基乙脒(2-(4-benzylmorpholin-2-yl)-N'-hydroxyethanimidamide)。此化合物与二氟乙酸的偶联可使用任何的各种偶联试剂(例如1,3-二环己基碳二亚胺)来进行。之后使用热条件或氟化四丁基铵(参见A.R.Gangloff等人, Tetrahedron Lett.2001, 42, 1441-1443)来环化、继之以脱苄基反应,提供了必要的胺。

[0682] 24.4-苄基吗啉-2-甲腈与盐酸羟胺及氢氧化钠的反应提供了4-苄基-N'-羟基吗啉-2-羧脒(4-benzyl-N'-hydroxymorpholine-2-carboximidamide),利用1,3-二环己基碳二亚胺,使其与环丙烷甲酸缩合。使用了氟化四丁基铵(参见A.R.Gangloff等人, Tetrahedron Lett.2001, 42, 1441-1443)的环化、继之以脱苄基反应,得到2-(5-环丙基-1,



2,4-噁二唑-3-基)吗啉。

[0683] 25. 必要的3-(吗啉-2-基甲氧基)苯甲腈可依类似注释22中所述的类似条件来制备。

[0684] 26. 2-(嘧啶-4-基)吗啉可自1-(4-苄基吗啉-2-基)乙酮通过转换成烯胺及与1,3,5-三嗪反应(参见D.L.Boger等人, J.Org.Chem.1982, 47, 2673-2675)、继之以脱苄基反应来制备。

[0685] 27. 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)吗啉可通过注释23所述的化学方法、利用将二氟乙酸替换成乙酸来制备。

[0686] 28. 化合物C20以碘乙烷及叔丁醇钾于30℃下在四氢呋喃中经N-烷基化。去保护是利用方法C的步骤2中所述的程序来进行。

[0687] 29. 2-氯-6-甲氧基吡嗪是用于铃木反应中。

[0688] 30. 2-氯-1-氟-3-碘-4-甲氧苯可根据R.Sanz等人, J.Org.Chem.2007, 72, 5113-5118的方法、通过碘化2-氯-1-氟-4-甲氧基苯来制备。

[0689] 31. 消旋产物是使用超临界流体层析分离成对映异构体。管柱: Chiral Technologies **Chiralpak®** AS, 5μm; 洗脱剂: 63:37 二氧化碳/(含有0.05%氢氧化铵的甲醇)。

[0690] 32. 在这种情况下, 使用磷酸钾及1,2-二甲氧基乙烷来替换碳酸钠及1,4-二噁烷。

[0691] 33. 5-溴咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑可通过使用N-溴琥珀酰亚胺来溴化咪唑并(2,1-b)(1,3)噻唑而制备。

[0692] 34. 这两种对映异构体通过超临界流体层析来分离。实施例213是第二洗脱对映异构体, 且实施例214是第一洗脱异构体, 使用的是Chiral Technologies Chiralcel OJ-3管柱, 且梯度为5%至40%在二氧化碳中的甲醇(含有0.05%二乙基氨)。

[0693] 35. 在这种情况下, 铃木反应是利用双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯钯(II)及氟化铯于1,4-二噁烷及水的混合物中于100℃下18小时来进行。

[0694] 36. 4-溴-1-甲基-1H-咪唑用二异丙氨酰胺锂及N,N-二甲基甲酰胺处理, 提供了4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛, 其通过与氢氧化铵及碘的反应, 转换成必要的4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲腈(根据J.-J.Shie和J.-M.Fang, J.Org.Chem.2007, 72, 3141-3144的方法)。

[0695] 37. 分析型HPLC的条件。管柱: Waters Atlantis dC18, 4.6x 50mm, 5μm; 流动相A: 0.05%三氟乙酸水溶液(v/v); 流动相B: 0.05%三氟乙酸于乙腈中(v/v); 梯度: 5.0%至95%的B, 线性递增, 历时4.0分钟; 流速: 2mL/分钟。

[0696] 38. 分析型HPLC的条件。管柱: Waters XBridge C18, 4.6x 50mm, 5μm; 流动相A: 0.03%氢氧化铵水溶液(v/v); 流动相B: 0.03% 氢氧化铵于乙腈中(v/v); 梯度: 5.0%至95%的B, 线性递增, 历时4.0分钟; 流速: 2mL/分钟。

[0697] 39. 使用J.-J.Shie和J.-M.Fang的方法, 将3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛转换成3-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈; 参见注释36。

[0698] 40. (4-苄基吗啉-2-基)乙腈以硝酸铈(IV)铵处理, 提供了必要的吗啉-2-基乙腈。

[0699] 生物性分析

[0700] LRRK2分析

[0701] LRRK2激酶活性是使用来自Invitrogen的Lantha Screen技术进行测定。在化合物

剂量反应存在下,将来自Invitrogen的经GST标记的经截断LRRK2(目录#PV4874),与基于埃兹蛋白(ezrin)/根蛋白(radixin)/膜突蛋白(moesin)(ERM)为基底的经荧光素标记胜肽底物(又称为LRRK肽(LRRKtide,Invitrogen目录#PR8976A)进行温育。于完成时,将该分析终止并以经铽标记的抗磷酸化-ERM抗体(Invitrogen,目录#PR8975A)检测。该分析是于下列实验操作程序下进行:将配制于分析缓冲液(50mM HEPES,pH 7.5,3mM MgCl<sub>2</sub>,并以2mM DTT和0.01%Brij35,加入新配制者)中的3μL底物操作溶液(233nM的LRRK肽,117μM ATP)加至低体积Greiner384孔平板。该化合物剂量反应通过以100%DMSO稀释化合物至最高浓度3.16mM、并通过半对数连续稀释11次于DMSO中来制备。将100%DMSO剂量反应等分液(3.5μL)与46.5μL的水混合,接着将1μL的此混合物加至384孔平板中的3μL底物混合。激酶反应以浓度4μg/mL的3μL的LRRK2酶操作溶液开始。最终反应浓度为100nM的LRRK肽、50μM ATP、1.7μg/mL LRRK2酶、及化合物剂量反应最高剂量为32μM。使该反应于室温下进行二小时,并接着以加入7μL的检测缓冲液(20mM Tris pH 7.6,0.01%NP-40,0.02%NaN<sub>3</sub>,6mM EDTA并以2nM经铽标记的抗磷酸化-ERM抗体)来终止反应。在室温温育1小时后,该平板于Envision上读值,以340nm 波长激发并读取于520nm及495nm的放光。520nm及495nm放光的比是用以分析数据。

[0702] G2019S的LRRK2突变型(Invitrogen,目录#PV4881)的抑制是以完全相同的方法测定。所有底物ATP及酶的最终浓度均相同。然而,由于该突变型酶更具活性,所以反应时间减少至90分钟,以确保抑制作用于稳定态下在任何底物耗竭发生前进行测定。

[0703] 下表2提供本发明的化合物的LRRK2IC<sub>50</sub>数据。

[0704] 表2

[0705]

| 实施例号<br>码 | IUPAC 命名                                                                     | LRRK2<br>WT IC <sub>50</sub><br>(nM) * | LRRK2<br>G2019S<br>IC <sub>50</sub><br>(nM) * |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1         | 5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶     | 13 <sup>a</sup>                        | 36 <sup>a</sup>                               |
| 2         | 3-[6-甲基-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                 | 12                                     | 43                                            |
| 3         | 6-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]吡啶-2-甲腈                  | 9                                      | 26                                            |
| 4         | 3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                      | 3 <sup>a</sup>                         | 11 <sup>a</sup>                               |
| 5         | 3-[4-(二甲氨基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                        | 5                                      | 15                                            |
| 6         | 3-{4-[(2 <i>S</i> )-2-甲基吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈    | 7                                      | 37                                            |
| 7         | (3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯基)甲醇 | 18 <sup>a</sup>                        | 18 <sup>a</sup>                               |
| 8         | 4-(吗啉-4-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶          | 25                                     | 33                                            |

[0706]

|    |                                                        |                 |                 |
|----|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 9  | 3-[2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈             | 42              | 513             |
| 10 | {3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯基}甲醇                 | 34              | 23              |
| 11 | 3-[4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈           | 90              | 325             |
| 12 | 3-[4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                  | 6               | 28              |
| 13 | 1-(5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺                   | 41              | 39              |
| 14 | 3-{4-[(3S)-3-羟基哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}苯甲腈         | 17 <sup>b</sup> | 95 <sup>b</sup> |
| 15 | 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶               | 91              | 92              |
| 16 | 3-{4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}苯甲腈         | 16 <sup>a</sup> | 45 <sup>a</sup> |
| 17 | 4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | 14              | 12              |
| 18 | 5-苯基-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                       | 71              | 47              |
| 19 | [1-(5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]甲醇                 | 38              | 29              |
| 20 | 1-{5-[3-(羟基甲基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}哌啶-3-甲腈          | 56              | 31              |
| 21 | 1-[5-(3-氟基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-甲腈              | 57              | 183             |
| 22 | 4-(3,5-顺-二甲基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | 16              | 16              |

[0707]

|     |                                                                     |    |                 |
|-----|---------------------------------------------------------------------|----|-----------------|
| 23  | 4-甲氧基-3-[4-(3-甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                     | 25 | 46              |
| 24  | 3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯甲腈                           | 24 | 30              |
| 25  | 5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                         | 22 | 19              |
| 26  | 3-[4-[4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈, 三氟乙酸盐           | 42 | 230             |
| 27  | 3-[4-[3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                      | 95 | 219             |
| 28  | 3-[4-(9-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈        | 40 | 201             |
| 29  | 3-[4-(3-甲氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                          | 79 | 154             |
| 30  | 3-[4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                      | 17 | 121             |
| 31  | N <sup>3</sup> -[5-(3-氰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-beta-丙氨酸酰胺 | 54 | 248             |
| 32  | 3-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                         | 67 | 333             |
| 33  | 3-[4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                            | 17 | 96              |
| 33A | 3-[4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                            | 17 | 56 <sup>b</sup> |
| 34  | 3-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                  | 69 | 136             |
| 35  | 3-[4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                      | 30 | 155             |

[0708]

|    |                                                                                                  |                 |                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| 36 | 3- {4- [2- (1 <i>H</i> -吡唑-3-基) 吗啉-4-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈            | 43              | 238              |
| 37 | 3- {4- [3- (1 <i>H</i> -吡唑-3-基) 哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈            | 84              | 200              |
| 38 | 3- {4- [3- (1 <i>H</i> -咪唑-2-基) 哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈, 甲酸盐       | 53              | 331              |
| 39 | 3-{4-[(1-甲基哌啶-3-基)氨基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基} 苯甲腈, 甲酸盐                            | 78              | 243              |
| 40 | 3- [4- (3-氧基-2,7-二氮杂螺 [4.5] 癸-7-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈                 | 35              | 119              |
| 41 | 3- [4- (3-甲基哌啶-1-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈, ENT-2                         | 70              | 172              |
| 42 | 3- (4- { [2- (吗啉-4-基) 乙基] 氨基} -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基) 苯甲腈, 甲酸盐                 | 89              | 487              |
| 43 | 3- [4- (2-氧杂-7-氮杂螺 [4.5] 癸-7-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈                    | 34              | 244              |
| 44 | <i>N</i> - {1- [5- (3-氧基苯基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-4-基] 哌啶-4-基} 乙酰胺                | 50              | 190              |
| 45 | 5- (1 <i>H</i> -吡唑-5-基) -4- [ (3 <i>S</i> ) -3-甲基哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶    | 67              | 66 <sup>b</sup>  |
| 46 | 3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基} 苯磺酰胺                      | 24              | 33 <sup>b</sup>  |
| 47 | 5- (2-氟苯基) -4- [ (3 <i>S</i> ) -3-甲基哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶                 | 97              | 122 <sup>b</sup> |
| 48 | 5- (1 <i>H</i> -吡唑-4-基) -4- [ (3 <i>S</i> ) -3-甲基哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶    | 10 <sup>a</sup> | 14               |
| 49 | 5- (6-氟-5-甲基吡啶-3-基) -4- [ (3 <i>S</i> ) -3-甲基哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶, 三氟乙酸盐 | 64              | 65 <sup>b</sup>  |

[0709]

|    |                                                                                                               |    |                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------|
| 50 | 5-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-1-酮             | 33 | 33 <sup>b</sup> |
| 51 | 4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-5-(吡啶-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐                                | 56 | 95 <sup>b</sup> |
| 52 | 4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐                            | 15 | 19 <sup>b</sup> |
| 53 | 4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-5-(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐 | 74 | 69 <sup>b</sup> |
| 54 | 6-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-1-酮             | 68 | 59 <sup>b</sup> |
| 55 | 4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-5-(1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-6-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐 | 53 | 50 <sup>b</sup> |
| 56 | 4-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯酚                                      | 26 | 28 <sup>b</sup> |
| 57 | 4-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲酰胺                                    | 13 | 9 <sup>b</sup>  |
| 58 | 3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯酚                                      | 9  | 12 <sup>b</sup> |
| 59 | 5-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐                        | 30 | 30 <sup>b</sup> |
| 60 | 3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲酰胺                                    | 86 | 58              |
| 61 | 3-[4-(3-氟哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                                                    | 12 | 80              |
| 62 | 3-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈, 盐酸盐                                              | 91 | 273             |
| 63 | 3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲酸                                     | 55 | 39              |

[0710]

|    |                                                                         |    |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 64 | 3-[4-(甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                                      | 45 | 97  |
| 65 | 3-[4-(3,5- <i>顺</i> -二甲基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯甲腈           | 85 | 176 |
| 66 | 4-甲氧基-3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈           | 21 | 51  |
| 67 | 2-氟-3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈             | 11 | 35  |
| 68 | <i>N,N</i> -二甲基-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                                | 63 | 39  |
| 69 | 3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-2-氟苯甲腈                                 | 6  | 17  |
| 70 | 3-[4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                                  | 8  | 64  |
| 71 | 3-[4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈, ENT-2                       | 21 | 102 |
| 72 | 3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-4-氟苯甲腈                                 | 37 | 190 |
| 73 | 3-[4-(二乙氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                                     | 13 | 119 |
| 74 | 3-[4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈, ENT-1                   | 12 | 100 |
| 75 | 3-[4-(二甲氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-5-氟苯甲腈                                 | 53 | 396 |
| 76 | 3-[4-[2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈, ENT-2, 甲酸盐 | 23 | 208 |
| 77 | 3-[4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈, ENT-1                       | 39 | 158 |
| 78 | 2-氟-3-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                               | 2  | 7   |



[0711]

|    |                                                                             |    |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 79 | 3-{4-[(2 <i>R</i> )-2-甲基吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基} 苯甲腈  | 18 | 69  |
| 80 | 4-氟-3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基] 苯甲腈                | 49 | 393 |
| 81 | 4-(4-氟吡啶-1-基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶 | 36 | 50  |
| 82 | 2-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基] 苯甲腈                    | 95 | 148 |
| 83 | 5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                      | 8  | 13  |
| 84 | 5-(2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                      | 22 | 30  |
| 85 | 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                | 9  | 20  |
| 86 | 5-(2,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                   | 76 | 145 |
| 87 | 5-(2,3-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                   | 12 | 24  |
| 88 | 5-(5-氟-2-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                  | 9  | 12  |
| 89 | {2-氟-3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基] 苯基} 甲醇            | 32 | 75  |
| 90 | 5-(2,4-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                   | 41 | 62  |
| 91 | 5-(3-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                      | 9  | 21  |
| 92 | 5-(3,5-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                   | 92 | 238 |

[0712]

|     |                                                                 |    |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------|----|-----|
| 93  | 4-(吗啉-4-基)-5-苯基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶               | 9  | 14  |
| 94  | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶    | 7  | 10  |
| 95  | 5-(2-氯苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶          | 21 | 33  |
| 96  | 5-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶     | 91 | 223 |
| 97  | 5-(3-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶        | 28 | 46  |
| 98  | {2-氟-5-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯基}甲醇  | 70 | 135 |
| 99  | 5-(4-氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶          | 95 | 154 |
| 100 | {3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯基}甲醇      | 12 | 19  |
| 101 | 5-(2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶        | 14 | 23  |
| 102 | 5-[3-(甲硫基)苯基]-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶      | 52 | 78  |
| 103 | 4-(吗啉-4-基)-5-(吡啶-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐    | 35 | 159 |
| 104 | 4-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]异喹啉, 甲酸盐    | 27 | 51  |
| 105 | 5-(5-溴吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐 | 6  | 14  |
| 106 | 5-(2-氯-5-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶     | 22 | 44  |
| 107 | 5-(3-甲基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶         | 13 | 20  |

[0713]

|     |                                                                               |                 |                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
|     | 嘧啶                                                                            |                 |                  |
| 108 | 5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶      | 53              | 90               |
| 109 | 3-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                   | 52              | 109              |
| 110 | 3-[4-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈 | 20              | 176              |
| 111 | 3-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                  | 14 <sup>b</sup> | 64 <sup>b</sup>  |
| 112 | 3-[4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈 | 10              | 41               |
| 113 | 3-[4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈      | 58 <sup>b</sup> | 523 <sup>b</sup> |
| 114 | 3-氯-5-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                   | 77 <sup>b</sup> | 406 <sup>b</sup> |
| 115 | 4-甲氧基-3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                 | 48              | 121              |
| 116 | 5-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                   | 85              | 67               |
| 117 | 6-甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶 | 47              | 89               |
| 118 | 3-甲氧基-5-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                 | 77              | 177              |
| 119 | 5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(硫代吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶    | 71              | 51               |
| 120 | 1-[5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-基]哌啶-3-醇   | 44              | 34               |
| 121 | 4-[(2 <i>S</i> )-2-甲基吗啉-4-基]-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡                            | 57              | 59               |

[0714]

|     |                                                                     |    |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------|----|-----|
|     | 唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                                              |    |     |
| 122 | 4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶              | 67 | 31  |
| 123 | 4-(3-氟哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                    | 31 | 27  |
| 124 | {4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吗啉-2-基}甲醇                | 77 | 80  |
| 125 | 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-{[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]甲基}吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | 54 | 87  |
| 126 | N,N-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                      | 55 | 35  |
| 127 | N-环丙基-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                   | 37 | 37  |
| 128 | 3-[4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                         | 79 | 169 |
| 129 | 3-[4-(3-氨基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                           | 14 | 21  |
| 130 | 3-[4-(2-{[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈 | 44 | 134 |
| 131 | 3-[4-[2-(1,3-噻唑-2-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                 | 45 | 181 |
| 132 | 3-[4-(4-氧基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                           | 66 | 223 |
| 133 | 3-[4-[4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                   | 42 | 106 |
| 134 | 3-[4-[2-(3-羟基苯基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并                                      | 91 | 281 |

[0715]

|     |                                                                                             |    |     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
|     | [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] 苯甲腈                                                                |    |     |
| 135 | 3- {4- [2- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) 吗啉-4-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈      | 19 | 47  |
| 136 | 3- [4- (3,3-二氟吡咯烷-1-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] 苯甲腈                        | 74 | 194 |
| 137 | 3- (4- {2- [ (3-氟基苯氧基) 甲基] 吗啉-4-基} -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基) 苯甲腈            | 30 | 51  |
| 138 | 3- [4- (3-羟基哌啶-1-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] 苯甲腈                           | 10 | 27  |
| 139 | 1- [5- (3-氟基苯基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-4-基] 哌啶-3-甲酰胺                          | 49 | 136 |
| 140 | 3- [4- (2-乙基吗啉-4-基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] 苯甲腈                           | 61 | 95  |
| 141 | 3- {4- [2- (嘧啶-4-基) 吗啉-4-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈                   | 79 | 193 |
| 142 | 3- {4- [2- (3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基) 吗啉-4-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈      | 30 | 84  |
| 143 | 3- (4- {2- [ (二甲氨基) 甲基] 吗啉-4-基} -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基) 苯甲腈               | 45 | 110 |
| 144 | 3- [4- (1 <i>H</i> -吡唑-4-基氨基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] 苯甲腈                 | 69 | 36  |
| 145 | 3- (4- {2- [ (5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基] 吗啉-4-基} -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基) 苯甲腈 | 55 | 155 |
| 146 | 3- {4- [3- (5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-基] -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基} 苯甲腈       | 96 | 217 |
| 147 | 3- [4- (二甲氨基) -7 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-5-基] -5-甲氧基苯甲腈                           | 37 | 93  |

[0716]

|     |                                                                                    |                   |                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
| 148 | 5-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶           | 77 <sup>b</sup>   | 92 <sup>b</sup> |
| 149 | 5-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                        | 18                | 30              |
| 150 | 5-(5-氯吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                         | 28                | 36              |
| 151 | 5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                       | 32                | 37              |
| 152 | 5-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐   | 60                | 91              |
| 153 | 3-{4-[(3 <i>S</i> )-3-甲基吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈          | 44                | 165             |
| 154 | 2-氟-3-[2-甲基-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                   | 30                | 365             |
| 155 | 3-{4-[(3 <i>R</i> )-3-羟基哌啶-1-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈          | 8 <sup>b</sup>    | 37 <sup>b</sup> |
| 156 | 1-[5-(3-氟苯基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-基]哌啶-3-醇                          | 57                | 86              |
| 157 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶 | 44                | 46              |
| 158 | 2-氟-3-[4-(4-氟哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]苯甲腈                     | 18                | 86              |
| 159 | 4-(4-氟哌啶-1-基)-5-(2-甲氧基苯基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                        | 67                | 74              |
| 160 | 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                    | 84                | 96              |
| 161 | 3-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-2-氟苯甲腈                  | N.D. <sup>c</sup> | N.D.            |

[0717]

|     |                                                                 |      |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------|------|------|
| 162 | 1-[5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-醇, 甲酸盐               | 36   | 67   |
| 163 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   | 25   | 29   |
| 164 | 1-[5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-醇                   | 29   | 38   |
| 165 | 1-[5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-醇                       | 58   | 62   |
| 166 | 2-氟-3-{4-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}苯甲腈 | 38   | 272  |
| 167 | 2-氟-3-{4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}苯甲腈              | 61   | 372  |
| 168 | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   | 85   | 75   |
| 169 | 4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-5-(5-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 甲酸盐         | 99   | 280  |
| 170 | 5-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                           | N.D. | N.D. |
| 171 | 5-(3-氟苯基)-4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶      | N.D. | N.D. |
| 172 | 5-(2-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                 | N.D. | N.D. |
| 173 | 5-(2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                         | 43   | 29   |
| 174 | 2-氟-3-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}苯甲腈              | N.D. | N.D. |
| 175 | 4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-5-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                 | 41   | 54   |

[0718]

|     |                                                                 |      |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------|------|------|
| 176 | 5-(2-甲氧基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                         | 54   | 68   |
| 177 | 5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                     | 41   | 49   |
| 178 | 2-氟-3-[4-(3-羟基哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                   | 9    | 42   |
| 179 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶             | 19   | 30   |
| 180 | 2-氟-3-[4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈              | 10   | 62   |
| 181 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-(3-氟哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   | 22   | 24   |
| 182 | 5-(3-氟苯基)-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   | 38   | 82   |
| 183 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                     | 13   | 11   |
| 184 | 2-氟-3-[4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈                      | 15   | 82   |
| 185 | 5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶             | 15   | 23   |
| 186 | 2-氟-3-[4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲腈 | 17   | 90   |
| 187 | 5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;                 | N.D. | N.D. |
| 188 | 5-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 甲酸盐                  | 43   | 90   |
| 189 | 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺                     | 40   | 27   |



[0719]

|     |                                                                             |                   |                  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| 190 | 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                         | 25                | 34               |
| 191 | 5-(2,6-二氟苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                            | N.D.              | N.D.             |
| 192 | 5-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                     | 23                | 73               |
| 193 | 5-(2-氟-3-氟-6-甲氧基苯基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                     | 47                | 51               |
| 194 | 5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐                    | N.D.              | N.D.             |
| 195 | 3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈, ENT-1 | 8                 | 73               |
| 196 | 3-{4-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈, ENT-2 | N.D.              | N.D.             |
| 197 | 3-{4-[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈, ENT-2              | 214               | 245              |
| 198 | 3-[6-(二氟甲基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈                     | 127               | 1080             |
| 199 | 5-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                    | 97.8 <sup>b</sup> | 351 <sup>b</sup> |
| 200 | 5-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                    | 76.7 <sup>b</sup> | 167 <sup>b</sup> |
| 201 | 4-(吗啉-4-基)-5-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶                 | 129 <sup>b</sup>  | 475 <sup>b</sup> |
| 202 | 3-{4-[2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基]-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈           | 64.7              | 350              |
| 203 | 2-甲基-3-[4-(吗啉-4-基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈                         | 13.2              | 90.1             |

[0720]

|     |                                                                                                                                                |                  |                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 204 | 4-〔4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基〕吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮                                                                        | 11.7             | 32.7             |
| 205 | 5-(咪唑并〔2,1- <i>b</i> 〕〔1,3〕噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶                                                                | 15.8             | 60.5             |
| 206 | <i>rel</i> -3-{4-〔(3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i> )-六氢-5 <i>H</i> -呋喃并〔2,3- <i>c</i> 〕吡咯-5-基〕-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基}苯甲脒              | 139              | 591              |
| 207 | <i>rel</i> -3-{4-〔(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-四氢-1 <i>H</i> -呋喃并〔3,4- <i>c</i> 〕吡咯-5(3 <i>H</i> )-基〕-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基}苯甲脒 | 223 <sup>b</sup> | 687 <sup>b</sup> |
| 208 | <i>rel</i> -3-{4-〔(4 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-六氢环戊〔 <i>b</i> 〕〔1,4〕噁嗪-4(4 <i>aH</i> )-基〕-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基}苯甲脒             | 27.2             | 186              |
| 209 | 4-〔5-(3-氟基苯基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-4-基〕吗啉-2-甲脒                                                                                    | 42.2             | 336              |
| 210 | 3-〔4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基〕苯甲脒                                                                                 | 35.2             | 304              |
| 211 | 5-〔4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基〕噻吩-2-甲脒                                                                                    | 21.9             | 118              |
| 212 | 5-(咪唑并〔1,2- <i>b</i> 〕哒嗪-3-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶                                                                     | 6.26             | 12.3             |
| 213 | 2-氟-3-{4-〔2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基〕-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基}苯甲脒, ENT-2                                                       | 7.71             | 95.7             |
| 214 | 2-氟-3-{4-〔2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基〕-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基}苯甲脒, ENT-1                                                       | N.D.             | N.D.             |
| 215 | 6-〔4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并〔2,3- <i>d</i> 〕嘧啶-5-基〕吡啶-2-甲酰胺, 甲酸盐                                                                              | 30.6             | 79.3             |

[0721]

|     |                                                                                          |                   |                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| 216 | 4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶               | 35.6              | 119              |
| 217 | 1-甲基-4-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲腈            | 6.37              | 13               |
| 218 | 5-(6-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i> ][1,3]噻唑-5-基)-4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶, 甲酸盐 | 37.4 <sup>b</sup> | 135 <sup>b</sup> |
| 219 | 3-{4-[2-(1,2-噁唑-5-基)吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈                    | 37                | 234              |
| 220 | 1-甲基-4-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-1 <i>H</i> -咪唑-2-甲腈, 三氟乙酸盐     | 7.47              | 14.7             |
| 221 | 4-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]噻吩-2-甲腈                              | N.D.              | N.D.             |
| 222 | 4-(吗啉-4-基)-5-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-3-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶               | N.D.              | N.D.             |
| 223 | 1,5-二甲基-4-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲腈         | N.D.              | N.D.             |
| 224 | 1-甲基-3-[4-(吗啉-4-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基]-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲腈, 三氟乙酸盐     | N.D.              | N.D.             |
| 225 | 3-{4-[2-(氰基甲基)吗啉-4-基]-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-5-基}苯甲腈                          | N.D.              | N.D.             |

[0722] \*2-5次测定的几何平均值(除非另外指明)

[0723] a. IC<sub>50</sub>值代表 ≥ 6次测定的几何平均值。[0724] b. IC<sub>50</sub>值源自单一测定。

[0725] c. N.D.-未测定

[0726] 本发明某些化合物是使用市售ActiveX靶定的激酶探针来评估激酶活性,其中所利用的组织为人周边血液单核细胞(PBMC)。测试化合物提供至ActivX Biosciences, Inc., 11025 North Torrey Pines Road, Suite 120; La Jolla, CA, USA 92037。这样的化合物依ActivX(专利保护)激酶分析法进行,且结果是在1μM(第2、4及6栏)及0.1μM(第3、5及7栏)的化合物测试浓度下所获得。实施例1、4及217化合物所获得的抑制百分比结果提供于下表3中。

[0727] 表3

[0728]

|               | 实施例 1     |             | 实施例 4     |       | 实施例 217   |             |
|---------------|-----------|-------------|-----------|-------|-----------|-------------|
| 激酶            | 1 $\mu$ M | 0.1 $\mu$ M | 1 $\mu$ M | 激酶    | 1 $\mu$ M | 0.1 $\mu$ M |
| ABL,ARG       | 22.5      | 25.8        | -0.9      | -29.4 | -1.6      | 4.6         |
| ACK           | -8        | 5.2         | 7.7       | 0.8   | -19.5     | -9.8        |
| AKT1          | 18.8      | 11.3        | -6.3      | -8.8  | -3.6      | 5.5         |
| AKT2,AKT3     | 10.7      | 1.6         | 6.8       | -2.6  | -3.8      | -9.7        |
| AMPKa1        | 27        | 1.5         | 16.4      | -2.1  | 48.8      | 27.2        |
| AMPKa1,AMPKa2 | 49.7      | 10.8        | 32.5      | -4.5  | 16.5      | 5.7         |
| BRAF          | -51.5     | -6.5        | -1.2      | 1.2   | -10.4     | -8.4        |
| BTK           | 3.7       | 8.7         | 9.5       | -2.2  | 8.5       | 24.3        |
| CaMK1a        | 6.3       | 2           | 1.9       | -9.2  | -7.1      | -5.4        |
| CaMK1d        | 3.2       | 8.4         | 0.9       | -12.1 | 3.1       | 11.7        |
| CaMK2d        | -38.1     | -45.3       | 10.8      | -0.4  | 16.1      | 9.8         |
| CaMK2g        | -15.5     | -16.9       | 2.9       | -13.6 | 18.7      | 4.3         |
| CDC2          | 14.7      | -4          | 12.9      | -6.7  | 24.4      | 28.7        |
| CDK11,CDK8    | 2.4       | 4.4         | 36        | 5     | -5.2      | -5.6        |
| CDK2          | 9.5       | -12.1       | 9.2       | 11    | 16.5      | 3.6         |
| CDK5          | -35.1     | -6.5        | 0.1       | -12.2 | 7.9       | 0.5         |
| CHK2          | 17.7      | 0.9         | 2.2       | -6.8  | 6.4       | 8.6         |
| DGKA          | -16.6     | -21         | -8.7      | -15.9 | 4.7       | -2.8        |
| DNAPK         | -30       | -4.4        | 14.7      | -19.3 | 31.5      | 31.0        |
| eEF2K         | -6.5      | -9.6        | 2.8       | -27.1 | 2.2       | -12.1       |
| EphA1         | 19.6      | -9.5        | -2.5      | -17   | -16.1     | 11.1        |
| Erk5          | -41.9     | -32.8       | -6.3      | -5    | -5.4      | -2.6        |
| FAK           | 20        | 18          | 11.1      | -8.9  | 17.4      | 8.1         |
| FER           | -17.9     | -7.3        | 1.6       | -26.4 | 16.3      | 5.2         |
| FES           | -0.9      | 4.3         | 6.9       | -9.2  | 6.2       | 8.4         |
| FGR           | 4.6       | 12.9        | 1.7       | -10.8 | -0.5      | -1.2        |

[0729]

|                       |              |              |              |              |              |              |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>FRAP</b>           | <b>-1.2</b>  | <b>-3.2</b>  | <b>9.8</b>   | <b>-20.7</b> | <b>0.9</b>   | <b>0.7</b>   |
| <b>FYN</b>            | <b>-10.1</b> | <b>6.7</b>   | <b>-9.1</b>  | <b>-1.9</b>  | <b>-6.8</b>  | <b>-2.1</b>  |
| <b>FYN,SRC,YES</b>    | <b>-56.3</b> | <b>-24.1</b> | <b>-8.8</b>  | <b>-22.8</b> | <b>-1.4</b>  | <b>18.4</b>  |
| <b>GCK</b>            | <b>-6.7</b>  | <b>4.4</b>   | <b>31.2</b>  | <b>3.6</b>   | <b>27.2</b>  | <b>-5.2</b>  |
| <b>GCN2</b>           | <b>-25.1</b> | <b>0.1</b>   | <b>0.6</b>   | <b>-13.6</b> | <b>-3.1</b>  | <b>-7.7</b>  |
| <b>GPRK6</b>          | <b>23.7</b>  | <b>8.9</b>   | <b>10.9</b>  | <b>-3.9</b>  | <b>3.6</b>   | <b>-0.8</b>  |
| <b>GSK3A</b>          | <b>-11.4</b> | <b>-0.2</b>  | <b>7.2</b>   | <b>-0.9</b>  | <b>8.9</b>   | <b>0.6</b>   |
| <b>GSK3B</b>          | <b>-5.2</b>  | <b>2.4</b>   | <b>6.7</b>   | <b>-3.7</b>  | <b>12.4</b>  | <b>-4.3</b>  |
| <b>HPK1</b>           | <b>-14.9</b> | <b>-9.7</b>  | <b>5.7</b>   | <b>-1.5</b>  | <b>1.7</b>   | <b>-13.7</b> |
| <b>IKKa</b>           | <b>-40.5</b> | <b>-20</b>   | <b>-6.6</b>  | <b>-12.1</b> | <b>-3.7</b>  | <b>-2.5</b>  |
| <b>IKKb</b>           | <b>10.8</b>  | <b>16.1</b>  | <b>-15.8</b> | <b>-15.5</b> | <b>6.5</b>   | <b>7.1</b>   |
| <b>IKKe</b>           | <b>17.7</b>  | <b>2.6</b>   | <b>7.4</b>   | <b>-7</b>    | <b>20.4</b>  | <b>-3.0</b>  |
| <b>IKKe,TBK1</b>      | <b>23.7</b>  | <b>1.5</b>   | <b>18.8</b>  | <b>-6.7</b>  | <b>13.3</b>  | <b>2.3</b>   |
| <b>ILK</b>            | <b>-56.6</b> | <b>-34</b>   | <b>-31.6</b> | <b>-8.9</b>  | <b>-3.8</b>  | <b>-6.3</b>  |
| <b>IRAK1</b>          | <b>-9.1</b>  | <b>-13.8</b> | <b>2.1</b>   | <b>-2.9</b>  | <b>7.5</b>   | <b>-1.7</b>  |
| <b>IRAK3</b>          | <b>68.7</b>  | <b>30.1</b>  | <b>33.7</b>  | <b>29.8</b>  | <b>72.4</b>  | <b>16.0</b>  |
| <b>IRAK4</b>          | <b>34.7</b>  | <b>17.7</b>  | <b>10.7</b>  | <b>-12.8</b> | <b>34.5</b>  | <b>14.7</b>  |
| <b>IRE1</b>           | <b>-8</b>    | <b>-1.3</b>  | <b>1.8</b>   | <b>-16</b>   | <b>-19.5</b> | <b>3.2</b>   |
| <b>JAK1</b>           | <b>54.2</b>  | <b>15</b>    | <b>5</b>     | <b>-9.3</b>  | <b>11.4</b>  | <b>-3.0</b>  |
| <b>JAK1 结构域 2</b>     | <b>-13.7</b> | <b>-8.1</b>  | <b>18.9</b>  | <b>-6.2</b>  | <b>10.1</b>  | <b>7.4</b>   |
| <b>JAK2 结构域 2</b>     | <b>16.7</b>  | <b>13.8</b>  | <b>16.4</b>  | <b>0.7</b>   | <b>-6.4</b>  | <b>4.8</b>   |
| <b>JAK3 结构域 2</b>     | <b>-5.2</b>  | <b>2.7</b>   | <b>6.8</b>   | <b>6.9</b>   | <b>4.9</b>   | <b>-7.8</b>  |
| <b>JNK1,JNK2,JNK3</b> | <b>7.7</b>   | <b>7.1</b>   | <b>5.4</b>   | <b>-5.3</b>  | <b>-6.4</b>  | <b>-18.2</b> |
| <b>KHS1</b>           | <b>24.6</b>  | <b>17.8</b>  | <b>12.9</b>  | <b>-25.9</b> | <b>7.6</b>   | <b>10.7</b>  |
| <b>KSR1,KSR2</b>      | <b>-14</b>   | <b>1.5</b>   | <b>11.7</b>  | <b>-8.7</b>  | <b>-6.8</b>  | <b>-6.2</b>  |
| <b>LATS1</b>          | <b>-16.2</b> | <b>4.2</b>   | <b>5.4</b>   | <b>-4.8</b>  | <b>1.9</b>   | <b>-3.9</b>  |
| <b>LATS2</b>          | <b>11</b>    | <b>21.2</b>  | <b>16.2</b>  | <b>-7.2</b>  | <b>-23.7</b> | <b>5.8</b>   |
| <b>LKB1</b>           | <b>-14</b>   | <b>-1.1</b>  | <b>16.5</b>  | <b>3.5</b>   | <b>2.4</b>   | <b>-5.3</b>  |
| <b>LOK</b>            | <b>22.6</b>  | <b>5.7</b>   | <b>53.6</b>  | <b>11.9</b>  | <b>56.1</b>  | <b>-6.4</b>  |

[0730]

|               |       |       |      |       |       |       |
|---------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| LRRK2         | 88.1  | 69    | 94.1 | 79.9  | 97.7  | 88.4  |
| LYN           | 7.8   | 3.8   | 0.8  | -5.4  | -19.2 | 8.3   |
| MAP2K1        | 17    | 3.5   | 14   | -17.2 | -1.5  | 17.2  |
| MAP2K1,MAP2K2 | -2.2  | 1     | 6.4  | -7.1  | -2.6  | 10.9  |
| MAP2K3        | -9    | 14.4  | 6.2  | -12.5 | 3.3   | 2.5   |
| MAP2K4        | 9.6   | 10.1  | 19.2 | -20.5 | 1.6   | 2.3   |
| MAP2K6        | 19    | 17.5  | 13.5 | -15.1 | -0.1  | 11.3  |
| MAP3K1        | 11.9  | -9.4  | 44.5 | 6.4   | 14.8  | -17.3 |
| MAP3K3        | 7.2   | -9.2  | 7.4  | -0.5  | -6.7  | -3.4  |
| MAP3K4        | 6.9   | -14   | 29.8 | 9.7   | -27.4 | -35.5 |
| MAP3K5        | 2.1   | 6.2   | 21.3 | 3.3   | 44.5  | 7.0   |
| MARK2         | 41.6  | 10.1  | 27.3 | -4.7  | 13.1  | -5.0  |
| MARK3         | 29.1  | 1     | 23.7 | -2.6  | 18.4  | 16.2  |
| MAST3         | -6.7  | 9     | 0.8  | 2.6   | 0.4   | -11.7 |
| MLK3          | 4.5   | 1.4   | 19.9 | -14.1 | -9.6  | -13.5 |
| MLKL          | 8.4   | 1.6   | 14.5 | -10.1 | -3.3  | 2.5   |
| MSK1 结构域 1    | -30.4 | -7    | -3.8 | 1     | -2.2  | -12.1 |
| MST1          | 50.8  | 13.2  | 82.2 | 41.9  | 73.5  | 25.6  |
| MST1,MST2     | 24.8  | -14.5 | 70.8 | 34.4  | 72.6  | 21.9  |
| MST2          | 49.4  | 10.1  | 82.6 | 47.3  | 83.2  | 34.9  |
| MST3          | 28.4  | 10.9  | 46.2 | 0.1   | 10.9  | 6.7   |
| MST4,YSK1     | 15.1  | -11.4 | 60.7 | 11.9  | 9.9   | 5.3   |
| NDR1          | -7.8  | -19.6 | 1.7  | -4.4  | -17.7 | 16.3  |
| NDR2          | 31.2  | 22.8  | 22.1 | -18.7 | -6.0  | 28.9  |
| NEK1          | -10.1 | 7     | -1.9 | -8.9  | -5.1  | 4.8   |
| NEK6,NEK7     | -17   | -1.7  | -4.9 | -5.3  | 6.4   | -2.9  |
| NEK7          | -18.8 | -0.6  | 7.3  | 2.2   | -2.3  | -9.0  |
| NEK9          | 12.6  | -0.9  | 1    | -7.1  | 1.5   | -11.0 |
| NuaK2         | 8.9   | 3.6   | 18.1 | -11.9 | 24.9  | 1.3   |

[0731]

|                      |       |        |       |       |       |       |
|----------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| OSR1                 | -4    | -7.8   | -55.4 | -23.1 | -12.3 | 5.2   |
| p38a                 | -19.8 | -23.5  | -1.7  | -14.6 | -4.6  | -1.1  |
| p38d,p38g            | -24   | -37.3  | -5.7  | -17.5 | 1.5   | -0.4  |
| p70S6K               | 18.9  | 23     | 11.1  | -9    | -9.6  | 3.5   |
| p70S6K,p70S6Kb       | -3.5  | 9.4    | -9.6  | -10.5 | 5.4   | 5.5   |
| p70S6Kb              | 10.1  | 15     | 18.5  | 11.4  | -16.7 | -2.2  |
| PAN3                 | 0.8   | 0.6    | 15.1  | -0.2  | -7.5  | 5.6   |
| PCTAIRE2,PCTAIRE3    | -2.5  | 7.5    | 24.7  | -5.4  | 15.1  | -2.6  |
| PI4KB                | 16.1  | 34     | 4.9   | -7.4  | -0.5  | 9.9   |
| PIK3C3               | 4.8   | 23.3   | 13.6  | -2.4  | 10.2  | 19.9  |
| PIK3CB               | -29.8 | -2.6   | -2.5  | 0.5   | -29.7 | -5.3  |
| PIK3CD               | -65.4 | -101.6 | -12.4 | -14   | 10.0  | -0.4  |
| PIK3CG               | -62.9 | -18.6  | -5.6  | -20.4 | -22.0 | -3.4  |
| PIP4K2A              | 6.8   | 12.1   | 1.9   | -12.1 | 8.2   | 7.8   |
| PIP4K2C              | -1.4  | 1.4    | 58.4  | 3.1   | -11.9 | 6.2   |
| PIP4K2C              | 0.9   | -48    | 54.3  | 9.3   | 4.0   | -4.7  |
| PIP5K3               | 15    | 1.9    | 21.6  | -11.2 | 2.5   | 16.0  |
| PITSLRE              | -3.2  | -13    | 10.7  | -12.4 | 6.6   | -6.7  |
| PKD2                 | 20.1  | 2.7    | 9.4   | 0.7   | 4.5   | 5.8   |
| PKR                  | -17.3 | -4.3   | 7.2   | -3.3  | 1.8   | -7.7  |
| PRPK                 | -13.8 | -3.4   | -3.7  | 3     | 12.5  | 2.6   |
| PYK2                 | 19.5  | 5.9    | 2.5   | -3.9  | 8.4   | -1.0  |
| RIPK3                | -4.2  | 5.6    | 8     | -3.2  | -9.1  | -7.3  |
| RSK1 结构域 1           | 59.8  | 16.3   | 32.9  | -26.8 | 45.6  | 27.6  |
| RSK1 结构域 2           | 18.1  | -12.7  | 55.8  | 2.7   | 5.0   | -3.4  |
| RSK1,RSK2,RSK3 结构域 1 | 18.7  | 3      | 13.4  | -0.4  | 48.5  | 5.0   |
| RSK2 结构域 1           | 5.6   | -6.8   | -11.2 | -6    | 61.6  | 13.2  |
| RSK2 结构域 2           | 9.1   | 0.6    | 21.4  | -10   | 2.8   | -4.1  |
| RSKL1 结构域 1          | -0.2  | 5.5    | -1.8  | 1.1   | -30.6 | -15.9 |

[0732]

|                                       |              |              |              |              |              |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>SGK3</b>                           | <b>9.9</b>   | <b>2.5</b>   | <b>-0.8</b>  | <b>-5.5</b>  | <b>16.9</b>  | <b>8.5</b>   |
| <b>SLK</b>                            | <b>50.6</b>  | <b>22.9</b>  | <b>60.7</b>  | <b>10.5</b>  | <b>39.1</b>  | <b>22.5</b>  |
| <b>SMG1</b>                           | <b>-19.2</b> | <b>-1.3</b>  | <b>13</b>    | <b>-2.5</b>  | <b>-6.1</b>  | <b>1.5</b>   |
| <b>smMLCK</b>                         | <b>-1.9</b>  | <b>-11.5</b> | <b>16.2</b>  | <b>-21.6</b> | <b>3.5</b>   | <b>1.7</b>   |
| <b>SRC</b>                            | <b>9.7</b>   | <b>1.5</b>   | <b>-2.2</b>  | <b>-18.3</b> | <b>1.1</b>   | <b>-1.0</b>  |
| <b>STLK5</b>                          | <b>-46.5</b> | <b>-1.5</b>  | <b>1.2</b>   | <b>-15.4</b> | <b>-11.5</b> | <b>-6.9</b>  |
| <b>SYK</b>                            | <b>-6.1</b>  | <b>-8.9</b>  | <b>7.2</b>   | <b>-8.3</b>  | <b>-5.1</b>  | <b>-2.0</b>  |
| <b>TAO1,TAO3</b>                      | <b>-14.9</b> | <b>-24</b>   | <b>5.9</b>   | <b>-6.5</b>  | <b>-16.5</b> | <b>-9.7</b>  |
| <b>TAO2</b>                           | <b>-24.2</b> | <b>-6.3</b>  | <b>-2.5</b>  | <b>-12.7</b> | <b>-18.4</b> | <b>-20.2</b> |
| <b>TBK1</b>                           | <b>13.4</b>  | <b>0.1</b>   | <b>16.4</b>  | <b>7.3</b>   | <b>0.1</b>   | <b>1.9</b>   |
| <b>TLK1</b>                           | <b>2.7</b>   | <b>7.8</b>   | <b>-3.7</b>  | <b>-4.6</b>  | <b>16.7</b>  | <b>7.6</b>   |
| <b>TLK2</b>                           | <b>-21.1</b> | <b>-5.8</b>  | <b>-9.4</b>  | <b>-8.4</b>  | <b>16.0</b>  | <b>11.1</b>  |
| <b>ULK3</b>                           | <b>8</b>     | <b>-1.9</b>  | <b>5.2</b>   | <b>3.1</b>   | <b>17.4</b>  | <b>-8.6</b>  |
| <b>Wnk1,Wnk2,Wnk3</b>                 | <b>-24</b>   | <b>-18.8</b> | <b>-6</b>    | <b>1.7</b>   | <b>-21.1</b> | <b>-6.3</b>  |
| <b>Wnk1,Wnk2,Wnk4</b>                 | <b>-13.5</b> | <b>-15</b>   | <b>-1.3</b>  | <b>-1.9</b>  | <b>-5.4</b>  | <b>2.2</b>   |
| <b>ZAK</b>                            | <b>23.1</b>  | <b>15</b>    | <b>-42.2</b> | <b>-20.5</b> | <b>-1.2</b>  | <b>-2.9</b>  |
| <b>ZAP70</b>                          | <b>3.1</b>   | <b>-23.2</b> | <b>6.8</b>   | <b>-4.9</b>  | <b>-6.0</b>  | <b>-25.0</b> |
| <b>ZC1/HGK,ZC2/TNIK,ZC3/MIN<br/>K</b> | <b>4.9</b>   | <b>-18</b>   | <b>14.8</b>  | <b>-3.2</b>  | <b>7.7</b>   | <b>-1.2</b>  |
| <b>ZC2/TNIK</b>                       | <b>31.2</b>  | <b>-10.6</b> | <b>29.2</b>  | <b>-7.9</b>  | <b>3.9</b>   | <b>-10.7</b> |