



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103998042 B

(45)授权公告日 2016.12.28

(21)申请号 201280062139.8

(22)申请日 2012.12.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103998042 A

(43)申请公布日 2014.08.20

(30)优先权数据

61/576,194 2011.12.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/057332 2012.12.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/088404 EN 2013.06.20

(73)专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 N·G·库克

P·A·费尔南德斯 戈麦斯 多斯
桑托斯

P·菲雷 C·黑巴赫

K·赫根诺伊尔 G·霍林沃思

C·凯利斯 I·刘易斯

A·B·史密斯 N·索德尔曼

F·施陶费尔 R·斯特朗

F·施托瓦塞尔 N·图菲利

A·冯 马特 R·沃尔夫

F·泽克里

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 宋卫霞 黄革生

(51)Int.Cl.

A61K 31/517(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 33/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2005086814 A2,2005.09.22,

W0 2008012326 A1,2008.01.31,

W0 2008157191 A2,2008.12.24,

W0 2010120991 A1,2010.10.21,

W0 2010129816 A2,2010.11.11,

W0 2010036908 A1,2010.04.01,

W0 2009058361 A1,2009.05.07,

审查员 卢立明

权利要求书13页 说明书235页

序列表6页 附图5页

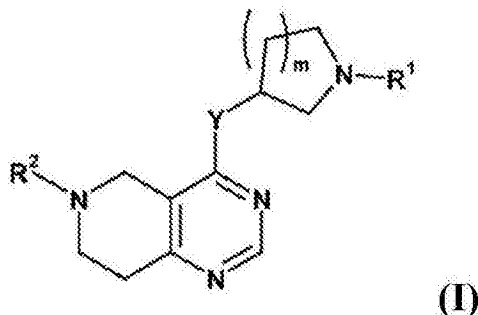
(54)发明名称

PI3K的活性或功能的抑制剂的应

(57)摘要

本发明涉及PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用)用于在罹患选自疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能性抑制来治疗免疫病理学病变的新的应用。

1. PI3K抑制剂在制备药物中的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,所述药物用于在罹患选自急性和脑型疟的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变,其中所述PI3K抑制剂选自式(I)的四氢-吡啶并-嘧啶化合物和/或其互变异构体和/或可药用盐,



其中

Y选自O或NR³;

R¹选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基,

或

-C(O)-R⁴

其中

R⁴选自C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷基-磺酰基-C₁-C₈-烷基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基-C₁-C₈-烷基、C₃-C₁₂-环烷基、C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₈-烷基、杂芳基、杂芳基-氧基、杂芳基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基或N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基,

其中N-C₁-C₈-烷基-氨基和N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基中的‘C₁-C₈-烷基’可以是未被取代的或被卤素、羟基或C₁-C₄-烷氧基所取代;

其中C₃-C₁₂-环烷基和C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₈-烷基中的‘C₃-C₁₂-环烷基’可以是未被取代的或被1-5个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;

其中‘杂环基’选自环氧乙烷基、吡丙啶基、氧杂环丁基、硫杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢噻吩基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基或氧杂环庚烷基;其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;

其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

其中‘杂芳基’选自

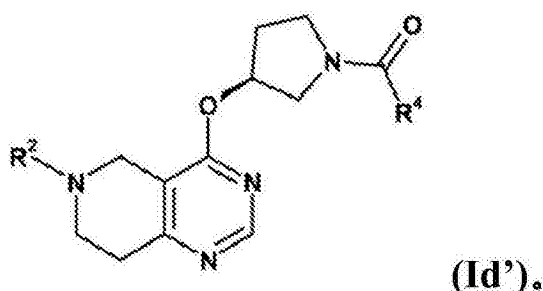
呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基或1,3,5-三嗪基；其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代；其中‘杂芳基’可以在杂原子或碳原子被连接，且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态；

R²选自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基或异喹啉基，其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代；

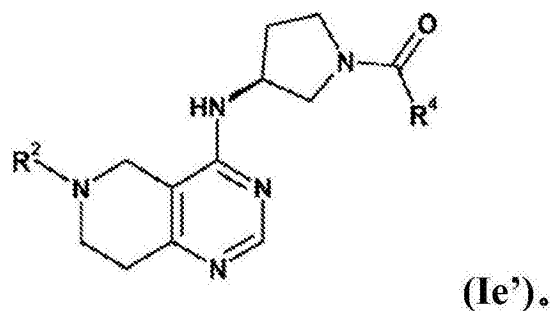
R³选自H、C₁-C₄-烷基或卤代-C₁-C₄-烷基；且

m选自0或1。

2. 依据权利要求1的应用，其中所述PI3K抑制剂是式(Id')化合物和/或其互变异构体和/或可药用盐，其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用，



3. 依据权利要求1的应用，其中所述PI3K抑制剂是式(Ie')化合物和/或其互变异构体和/或可药用盐，其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用，



4. 依据权利要求1至3中的任意一项的应用，其中

R²选自萘基、吡啶基或嘧啶基；其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-

C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代。

5. 依据权利要求1至4中的任意一项的应用, 其中

R¹如果存在则是-C(=O)-R⁴, 其中

R⁴选自杂环基、C₄-C₈-环烷基或杂芳基;

其中‘C₄-C₈-环烷基’可以是未被取代的或被1-3个独立地选自氟、C₁-C₄-烷基、羟基、C₁-C₄-烷氧基的取代基所取代;

其中‘杂环基’选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基; 其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₄-烷基、羟基、C₁-C₄-烷基-羰基的取代基所取代;

其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接, 且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

其中‘杂芳基’选自

呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、1,3,4-~~噁~~二唑基、吡啶基、吡嗪基; 其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自C₁-C₄-烷基、羟基的取代基所取代;

其中‘杂芳基’可以在杂原子或碳原子被连接, 且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态。

6. 依据权利要求1至4中的任意一项的应用, 其中

R¹如果存在则是-C(=O)-R⁴, 且

R⁴选自C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基或N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基,

其中N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基中的‘C₁-C₈-烷基’可以是未被取代的或被卤素、羟基或C₁-C₄-烷氧基所取代。

7. 依据权利要求1的应用, 其中PI3K抑制剂选自

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

2-甲氧基-5-{4-[1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

1-{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;

1-{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧

基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

2-氨基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

2-氨基-5-{4-[1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

(S)-(3-(6-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(S)-2-甲氧基-5-(4-(1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

2-甲氧基-5-(4-(1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

(S)-5-(4-(1-(环戊烷羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-2-甲氧基烟腈;

5-(4-(1-(环戊烷羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-2-甲氧基烟腈;

(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

呋喃-3-基-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

呋喃-3-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

(3-甲氧基-环丁基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

(3-甲氧基-环丁基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-哌啶-1-基)-乙酮;

1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-哌啶-1-基)-乙酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-噁唑-5-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-噁唑-5-基)-甲酮;

5-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-1H-吡啶-2-酮;

5-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-1H-吡啶-2-酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-甲酮;

{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-甲酮;

(4,4-二氟-环己基)-{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

(4,4-二氟-环己基)-{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(2-四氢-吡喃-4-基-乙酰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[1-(2-四氢-吡喃-4-基-乙酰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

5-{4-[(S)-1-(2,4-二甲基-噁唑-5-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

5-{4-[1-(2,4-二甲基-噁唑-5-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

5-{4-[(S)-1-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

5-{4-[1-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;

异噁唑-3-基-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

异噻唑-3-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

异噻唑-5-基-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-甲酮;

异噻唑-5-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(噻唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[1-(噻唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

2-甲氧基-5-{4-[1-(1-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基}-烟腈;

(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

(S)-(2,4-二甲基噻唑-5-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(2,4-二甲基噻唑-5-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲酮;

4-((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;

4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(1H-咪唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(1H-咪唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

5-((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;

5-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-4-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基

氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-4-基-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-4-基-甲酮;

{(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

(S)-(3-(6-(6-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

{(S)-3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

{3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[(S)-3-(6-喹啉-3-基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[3-(6-喹啉-3-基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮;

1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮;

1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮;

1-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;

2-甲氧基-5-[4-((S)-1-丙酰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-烟腈;

2-甲氧基-5-[4-(1-丙酰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-烟腈;

(S)-6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

(S)-6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

(S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(S)-2-甲氧基-5-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)吡咯烷-3-基氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

2-甲氧基-5-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)吡咯烷-3-基氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙酮;

1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙酮;

(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1s,4R)-4-甲氧基环己基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基

氨基)吡咯烷-1-基)((1s,4R)-4-甲氧基环己基)甲酮;

((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1r,4S)-4-甲氧基环己基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1r,4S)-4-甲氧基环己基)甲酮;

((1s,4R)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

((1s,4R)-4-羟基环己基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

((1r,4S)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

((1r,4S)-4-羟基环己基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

1-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

(S)-(3-(6-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基

基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

(四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基]}-甲酮;

(四氢-吡喃-4-基)-{3-[6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基]}-甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吗啉代)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吗啉代)甲酮;

(S)-(4-羟基哌啶-1-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(4-羟基哌啶-1-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-N-(2-羟乙基)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

N-(2-羟乙基)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基)乙酮;

1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基)乙酮;

(S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮;

1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

{(S)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;和

{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

和/或其互变异构体和/或可药用盐。

8. 依据权利要求1至7中的任意一项的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中所述PI3K抑制剂为盐形式,所述盐选自

a) 柠檬酸盐、富马酸盐或萘二磺酸盐;或

b) 磷酸盐、盐酸盐或马尿酸盐。

9. 用于在罹患选自急性和脑型疟的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变的药物组合物,其包含PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中所述PI3K抑制剂如权利要求1至8中的任意一项所定义。

PI3K的活性或功能的抑制剂的应用

发明领域

[0001] 本发明涉及磷酸肌醇3'OH激酶家族的活性或功能的抑制剂(下文称作PI3K抑制剂)和/或其可药用盐和/或溶剂化物的新的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。本发明还涉及作为候选药物的游离形式或可药用盐形式的四氢-吡啶并-嘧啶衍生物的新的应用,其具有有价值的像药物的性质,例如代谢稳定性和适宜的药物动力学,其以用于调节、特别是抑制PI3K,其中PI3K同种型 δ 的活性或功能被抑制。

[0002] 发明背景

[0003] 寄生虫感染仍然是世界范围内发病和死亡的最重要原因之一。在引起人和动物病变的寄生虫中,顶复门(phylum apicomplexa)包括一组引起众多严重的疾病的媒介传播的寄生虫,所述疾病包括但不限于疟疾、利什曼病和锥虫病。疟疾单独传染5-10%的人类,且每年引起约两百万例死亡。[Schofield等,“疟疾发病机制中的免疫学进程(Immunological processes in malaria pathogenesis)”,Nat Rev Imm2005],[Schofield L,“疟疾发病机制中的血管内浸润和器官特异性炎症(Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis)”],[Mishra等,“CNS寄生虫感染中的TLRs(TLRs in CNS Parasitic infections)”,Curr Top Micro Imm2009],[Bottieau等,“非地方性环境中的媒介传播的原生动物感染的治疗法(Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings)”,Expert Rev.Anti infect.Ther.,2011]。

[0004] Toll样受体(TLR)是种系编码的、系统发育的古老的分子,其识别微生物病原体内的进化的保守结构的相关分子(称为病原体-相关分子模式(PAMP))。多种不同的细胞类型(包括免疫系统细胞)表达TLR,且因此能检测PAMP的存在。迄今为止在人类中已经描述了10种有功能的TLR家族成员(TLR1-10),其全部识别特定的PAMP分子。在识别这些特定的PAMP之后,TLR诱导并安排宿主对细菌、病毒、真菌和寄生虫的感染的免疫应答。[Hedayat等,“TLRs的靶向作用:与传染病对抗的10年进展(Targeting of TLRs:a decade of progress in combating infectious disease)”,综述,Lancet Infectious disease2011],[Kwai等,“TLRs及在感染和免疫中它们与其他先天的受体的干扰(TLRs and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity)”,综述,Immunity May-2011]。

[0005] 受感染宿主的免疫系统使用TLR诱导的促炎细胞因子(主要是T-辅助1型(Th1))的产生对感染应答。虽然足够量的这些细胞因子对于清除感染是有益的和需要的,但这些介质的超量产生对宿主是有害的,且与免疫介导的病变有关,所述病变包括具有严重的和经常致死的后果的神经病变和组织损伤。这种免疫介导的病变的一个显著和高度相关的实例是急性和脑型疟(CM),其引起严重的临床症状,且经常是致死的。[Schofield等,“疟疾发病机制中的免疫学进程(Immunological processes in malaria pathogenesis)”,Nat Rev Imm2005],[Schofield L,“疟疾中的血管内浸润和器官特异性炎症(Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis)”],[Mishra等,“CNS寄生虫感染中的TLRs(TLRs in CNS Parasitic infections)”,Curr Top

Micro Imm2009],[Bottieau等,“非地方性环境中的媒介传播的原生动物感染的治疗方法(Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings)”,Expert Rev.Anti infect.Ther.,2011][Hedayat等,“TLRs的靶向作用:与传染病对抗的10年进展(Targeting of TLRs:a decade of progress in combating infectious disease)”,综述,Lancet Infectious disease2011]。尽管治疗和消灭疟疾中取得了进展,但与包括CM的严重的疟疾相关的死亡率仍然高的令人无法接受。因此仅旨在消灭宿主中的寄生虫的策略对于在CM的所有病例中预防神经病学并发症和死亡可能是不够的。因此发展新的创新性的附加的治疗性策略以有效减少CM-相关的死亡率和发病率(部分由宿主介导的免疫病理学病变(immunopathology)引起)仍然是迫切的医疗需求。[Higgins等,“恶性疟原虫性疟疾的免疫发病机制:严重的和脑型疟疾的处置中附加疗法的牵涉(Immunopathogenesis of falciparum malaria:implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria)”,Expert Rev.Anti Infect.Ther.2011]。

[0006] 近来已经有进一步的证据显示TLR9在对寄生虫的识别和应答中起关键作用,所述寄生虫包括但不限于疟原虫属(*Plasmodium*)、利什曼原虫属(*Leishmania*)、锥体虫属(*Trypanosoma*)和弓形体属(*Toxoplasma*)[Gowda等,“核小体是激活DCs的恶性疟原虫的TLR9-特异性免疫刺激组分(The Nucleosome is the TLR9-specific Immunostimulatory component of plasmodium falciparum that activates DCs)”,PLoS ONE,June2011],[Peixoto-Rangel等,“在巴西的眼弓形体病的候补基因分析:TLR9作用的证据(Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil:evidence for a role for TLR9)”,Mem Inst Oswaldo Cruz2009],[Pellegrini等,“TLRs和过继性免疫在克氏锥虫原生动物触发的保护性或病理性免疫应答的发展中的作用(The role of TLRs and adoptive immunity in the development of protective or pathological immune response triggered by the *Trypanosoma cruzi* protozoan)”,Future Microbiol2011],且干扰包括TLR9的TLR的激活是在严重的和脑型的疟疾中防止有害的炎症应答的有希望的策略[Franklin等,“核酸-感应的TLRs的治疗性靶向作用防止实验性的脑型疟疾(Therapeutic targeting of nucleic acid-sensing TLRs prevents experimental cerebral malaria)”,PNAS2011]

[0007] 疟疾是由四种原生动物寄生虫:恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*);间日疟原虫(*Plasmodium vivax*);卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*);和三日疟原虫(*Plasmodium malaria*)引起的传染性疾病。这四种寄生虫一般是通过感染的雌性按蚊属蚊子(*Anopheles mosquito*)叮咬传播的。疟疾是世界上大多数地区的问题,并且在过去的几十年里,疟疾的负担稳步增加。估计每年有一百万至三百万人死于疟疾-大多数是5岁以下的儿童。疟疾死亡率的增加是由于恶性疟原虫-这一致死性最强的疟原虫已对除青蒿素衍生物以外的几乎全部抗疟药获得了耐药性。

[0008] 利什曼病是由一种或多于20种不同的属于利什曼属的寄生性原生动物引起的,并且是通过雌性沙蝇叮咬传播的。利什曼病在约88个国家流行,包括大多数热带和亚热带地区。利什曼病主要有四种形式。内脏利什曼病,也称为黑热病,是最为严重的形式,是由杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)引起的。发展内脏利什曼病的患者如果不接受治疗可在数月内死去。内脏利什曼病的两种主要疗法是锑衍生物葡萄糖酸锑钠盐

(Pentostam®)和葡甲胺锑酸盐(**Glucantim®**)。葡萄糖酸锑钠已使用了约70年,该药的耐药性是日益增长的问题。另外,治疗时程相对较长并且痛苦,可能引起不良的副作用。

[0009] 人体的非洲锥虫病,也称昏睡病,是媒介传播的寄生虫病。涉及的寄生虫是锥虫属(*Trypanosoma Genus*)的原生动物。它们通过采采蝇(舌蝇属)叮咬传播的,其从藏匿人体病原性寄生虫的人类或动物获得传染。

[0010] 查加斯病(也称美洲锥虫病)是另一种人体寄生虫病,在美洲大陆的贫困人群中流行。这种病是由原生动物寄生虫克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)引起的,其通过吸血昆虫传播给人。人体疾病发生在两个阶段:急性阶段,其发生在刚刚感染后;和慢性阶段,其可在多年发展。慢性感染导致多种神经学障碍,包括痴呆、对心肌的损害和某些时候消化道的膨胀,以及体重减轻。不治疗的话,慢性病常常是致死的。通常用于治疗查加斯病的药物是硝呋莫司和苄硝唑。然而,当前这些疗法的问题包括它们各种各样的副作用、治疗长度和治疗期间的药物监督。另外,治疗实际上仅在疾病的急性阶段有效。两种一线药物已发生耐药性。已建议将抗真菌药两性霉素b作为二线药物,但该药昂贵且相对更有毒性。

[0011] 弓形体病是世界大多数地区的地方病,其可以感染很大比例的成年人口。然而,在不同的国家其患病率不同。据估计在北温带国家中感染至少10%的成人,且在地中海和热带国家感染超过一半的成年人。鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是普遍存在的、专性的胞内原生动物,且被认为是在人类中传染性视网膜炎的最常见的原因,其取决于多种因素,包括气候、卫生和饮食习惯。在具有免疫能力的成人中疾病的病程通常是无症状和自身限制的。一旦已经发生感染,寄生虫在视网膜中和身体的其他器官中形成潜伏期的囊,其可以在最初感染后的数年后再次活化,引起急性视网膜脉络膜炎和新的视网膜脉络膜损害的形成。[Arevalo等,“发展中国家中的眼弓形体病(Ocular Toxoplasmosis in the developing world)”,*Internat.Ophthalmol.Clin*2010]。

[0012] 神经型囊尾蚴病是猪肉绦虫(*Taenia solium*)的幼虫引起的CNS最常见的寄生虫病(世界范围内发病率~250万)。该疾病在人中具有长的无症状期,特征为寄生虫周围缺乏可检测的炎症应答。无症状期期间的全部的免疫应答属于Th2表型。然而,由治疗性处理或正常的寄生虫损耗造成的幼虫的破裂引起强烈的炎症应答,其通常由慢性肉芽肿反应和该疾病的典型症状的表现组成。有症状的患者CNS中的免疫应答由明显的Th1表型或混合的Th1、Th2和Th3应答组成,这取决于肉芽肿的不存在或存在。CNS中的症状期期间的高炎症应答盛行是严重的神经病变和与神经型囊尾蚴病相关致死性的原因。[Mishra等,“CNS寄生虫感染中的TLRs(TLRs in CNS Parasitic infections)”,*Curr Top Micro Imm*2009]。

[0013] 鉴于上文所述,对于开发用于治疗包括上文提及的疾病的寄生虫病、尤其致力于相关的免疫病理学病变的新的有效的治疗选择有强烈的需求。

[0014] 发明概述

[0015] 已经发现PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物显示抗炎性质,其包括TLR9的功能抑制,且适合用于治疗由TLR9介导的免疫病理学病变或TLR9介导的促炎与抗炎应答的失衡引起的或与其有关的疾病或障碍,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用。

[0016] 因此本发明提供了PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其用于通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗由选自以下的寄生虫引起的病症、疾病或障碍:疟原虫属(*Plasmodium genus*)的寄生虫、例如恶

性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)或三日疟原虫(*Plasmodium malaria*);锥虫属(*Trypanosoma* genus)的寄生虫、例如克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*);利什曼原虫属(*Leishmania* genus)的寄生虫、例如杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*);弓形虫属(*Toxoplasma* genus)的寄生虫、例如鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)或蠕虫(*Helminth*)、例如猪肉绦虫(*Taenia solium*)。

[0017] 本发明还提供了PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其用于在罹患选自以下的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变:疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟(acute and cerebral malaria)和/或查加斯病。

[0018] 本发明还提供了通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗由选自以下的寄生虫引起的病症、疾病或障碍的方法:疟原虫属的寄生虫、例如恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫;锥虫属的寄生虫、例如克氏锥虫;利什曼原虫属的寄生虫、例如杜氏利什曼原虫;弓形虫属的寄生虫、例如鼠弓形虫或蠕虫、例如猪肉绦虫,其包括向需要所述治疗的个体、例如人个体施用治疗有效量的PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0019] 本发明还提供了在罹患选自以下的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变的方法:疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟和/或查加斯病,其包括向需要所述治疗的个体、例如人个体施用治疗有效量的PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0020] 本发明还提供了PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物在制备药物中的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,所述药物用于通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗由选自以下的寄生虫引起的病症、疾病或障碍:疟原虫属的寄生虫、例如恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫;锥虫属的寄生虫、例如克氏锥虫;利什曼原虫属的寄生虫、例如杜氏利什曼原虫;弓形虫属的寄生虫、例如鼠弓形虫或蠕虫、例如猪肉绦虫。

[0021] 本发明还提供了PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物在制备药物中的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,所述药物用于在罹患选自以下的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变:疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟和/或查加斯病。

[0022] 本发明还提供了PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物用于通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗由选自以下的寄生虫引起的病症、疾病或障碍的应用:疟原虫属的寄生虫、例如恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫;锥虫属的寄生虫、例如克氏锥虫;利什曼原虫属的寄生虫、例如杜氏利什曼原虫;弓形虫属的寄生虫、例如鼠弓形虫或蠕虫、例如猪肉绦虫,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0023] 本发明还提供了PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物用于在罹患选自以下的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变的应用:疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟和/或

查加斯病,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0024] 本发明还提供了包含PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物的药物组合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其用于通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗由选自以下的寄生虫引起的病症、疾病或障碍:疟原虫属的寄生虫、例如恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫;锥虫属的寄生虫、例如克氏锥虫;利什曼原虫属的寄生虫、例如杜氏利什曼原虫;弓形虫属的寄生虫、例如鼠弓形虫或蠕虫、例如猪肉绦虫。

[0025] 本发明还提供了包含PI3K抑制剂和/或其可药用盐和/或溶剂化物的药物组合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其用于在罹患选自以下的疾病或障碍的个体中通过受感染的个体的TLR9的功能抑制来治疗免疫病理学病变:疟疾、利什曼病、锥虫病、弓形体病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟和/或查加斯病。

[0026] 附图描述

[0027] 图1公开了实施例1柠檬酸盐的X-射线粉末衍射图

[0028] 图2公开了实施例1富马酸盐的X-射线粉末衍射图

[0029] 图3公开了实施例1萘二磺酸盐的X-射线粉末衍射图

[0030] 图4公开了实施例67磷酸盐的X-射线粉末衍射图

[0031] 图5公开了实施例67HCl盐的X-射线粉末衍射图

[0032] 图6公开了实施例67马尿酸盐的X-射线粉末衍射图

[0033] 图7公开了实施例1无水形式的X-射线粉末衍射图

[0034] 图8公开了实施例1三水合物的X-射线粉末衍射图

[0035] 图9公开了实施例67无水形式的X-射线粉末衍射图

[0036] 发明详述

[0037] 本发明的方法和组合物包含PI3K抑制剂或其可药用盐或酯和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。可用于本发明的组合物中的PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)可以是本领域中已知的任何PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)。

[0038] 例如,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,可选自W01998023760,W02001085986,W02003035075,W02005016348,W02005016349,W02005112935,W02005113556,W02008064018,W02009064802,W02010057048,W02010123931,W02010111432,W02011011550,W02011075628,W02008118454,W02008118455,W02008118468,W02010151740,W02010151737,W02010151735,W02010151791,W02009088990,W02010036380,W02010129816,W02011008302,W02010059593,W02011075630,W02011075643,W02011008487,W02006046031,W02006046035,W02007042810,W02008125833,W02008125835,W02008125839,W02008152387,W02008152390,W02008152394,W02010138589,W02010136491,W02011101429,W02010102958,W02011067364,W02011067365,W02011067366,W02011048111,W02010005558,W02011041399,W02011055215,W02011058149,W02011021038,W02009036768,W02010065923,W02011146882,W02012097000,W02012007493,W02008000421,W02011123751,W02009046448,W02010006086,W02009120094,W02002088112,W02009011617,W02007023186,W02011135351,W02010125082,

W02011130342, W02012037226, W02012037204, W02009154741, W02009147189, W02009147190, W02009147188, US20110312979, W02012135175, W02012126901, W02012125629, W02012146666, W02012146667, W02012135009, W02012140419中所述的那些化合物;

[0039] 或

[0040] Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME等PI3-K家族的药理学图谱明确了p110 α 在胰岛素信号发放中的作用(A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110 α in insulin signaling). Cell 2006; 125(4): 733-47;

[0041] Rommel C. 使PI3K δ 和PI3K γ 前进一部: 用于治疗免疫介导的炎性疾病的双重活性的PI3K δ/γ 抑制剂(Taking PI3K δ and PI3K γ one step ahead: dual active PI3K δ/γ inhibitors for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases). Curr Top Microbiol Immunol 2010; 346: 279-99;

[0042] Liao CH, Pei-Yuan JS, Patel V等R02492, 磷酸肌醇-288-激酶D抑制剂在多种人细胞类型中显示抑制作用, 并在小鼠中抑制胶原-诱导的关节炎(A phosphoinositide-288-kinase D inhibitor, shows inhibitory effects in a variety of human cell types and suppresses collagen-induced arthritis in mice). Arthritis Rheum 2010; 62(增刊10): 288;

[0043] Sweeney ZK. PI3-激酶 δ 的强效的和高选择性的苯并咪唑抑制剂(Potent and highly selective benzimidazole inhibitors of PI3-Kinase δ). 第242届ACS National Meeting & Exposition 2011 MEDI15;

[0044] Safina BS. 强效的和高选择性的PI3-激酶 δ 抑制剂的发现: 驯化时间-依赖性的抑制(Discovery of potent and highly selective PI3-Kinase δ inhibitors: Taming time-dependent inhibition). 第242届ACS National Meeting & Exposition MEDI10;

[0045] Viswanadha S, Prasanna R, Muthuppalaniappan M等RP5237-在B-细胞中具有治疗潜力的PI3K δ 的新的、选择性的和强效的抑制剂(RP5237-a novel, selective, and potent inhibitor of PI3K δ with therapeutic potential in B-cell)[摘要1200]. Lymphomas European Multidisciplinary Cancer Congress; 2011年九月23--27日; 斯德哥尔摩;

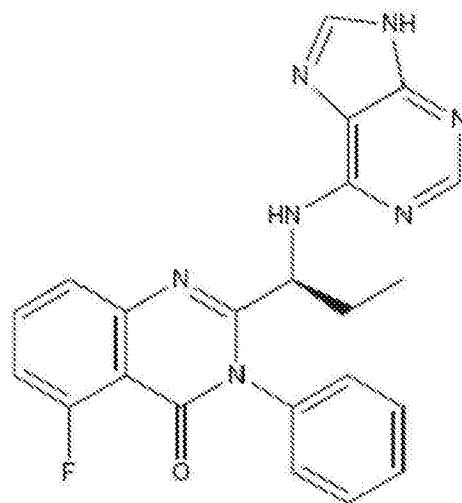
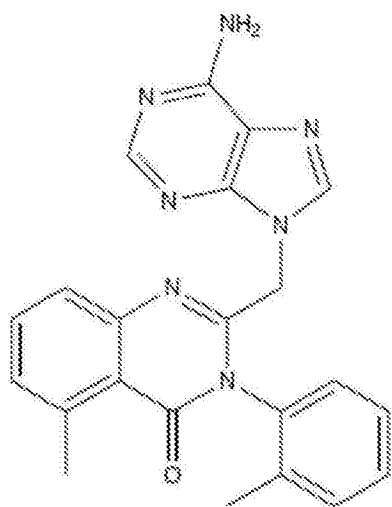
[0046] Routhu K, Varanasi K, Veeraraghavan S等RP5090在PI3K δ 介导的气道障碍中的临床前功效(Pre-clinical efficacy of RP5090 in PI3K δ mediated airway disorders)[摘要4495]. European Respiratory Society Annual Congress; 2011年九月24--28日; 阿姆斯特丹

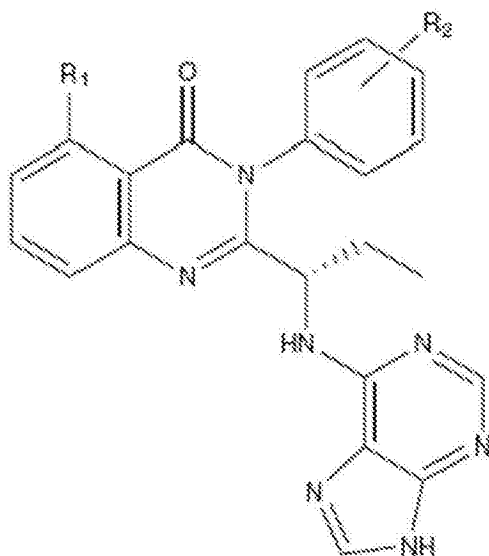
[0047] Timothy D. Cushing, Daniela P. Metz, Douglas A. Whittington, and Lawrence R. McGee作为自身免疫性疾病和炎性疾病的靶点的PI3K δ 和PI3K γ (PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases). J. Med. Chem. 2012, 55(20), 第8559-8581页中所述的那些化合物。

[0048] 具体的化合物包括例如:

[0049] GDC-0941, IC81174, IC-87114, CAL-101 (GS-1101), CAL-263, XL-499, D-121, CAL-

120(GS-9820), CAL-129, AMG-319, PIK-294, RO-2492, RP-5237, RP-5090, RP-5002, INK-1138, IPI-145, KAR-4139, XL-499, PIK-39, TG100-115, INK654, INK666, INK007, SW-13, SW-30, AS5, AS15GSK-418, OXY-111A, RP-5264, KAR-4141, X-339或
[0050]





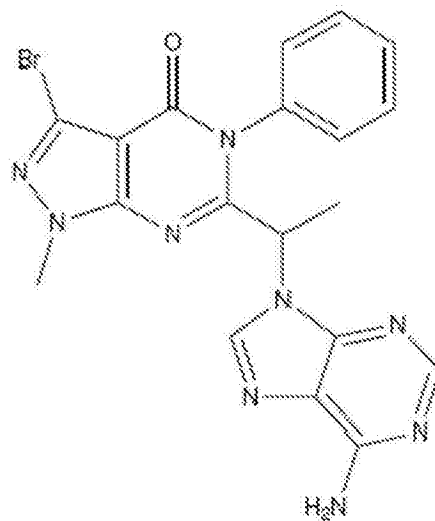
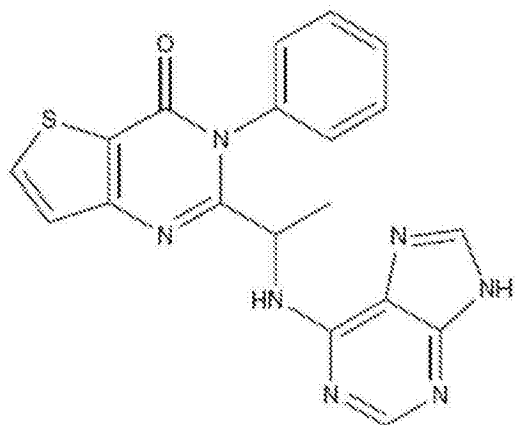
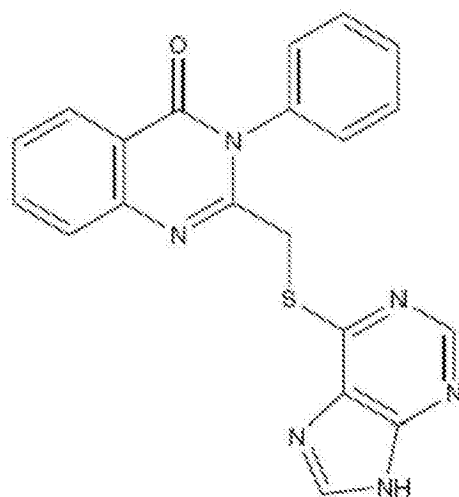
R1

R2

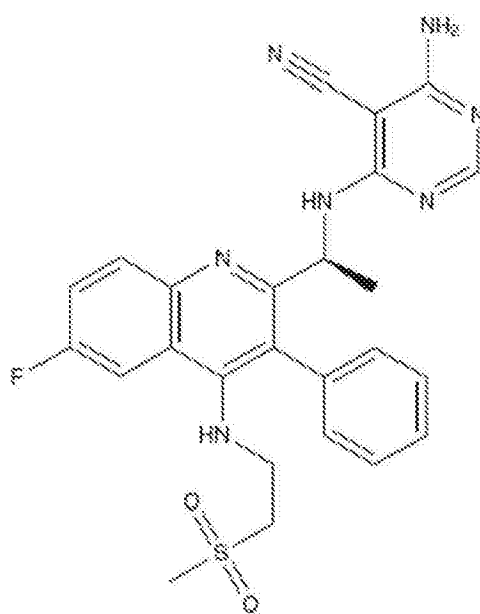
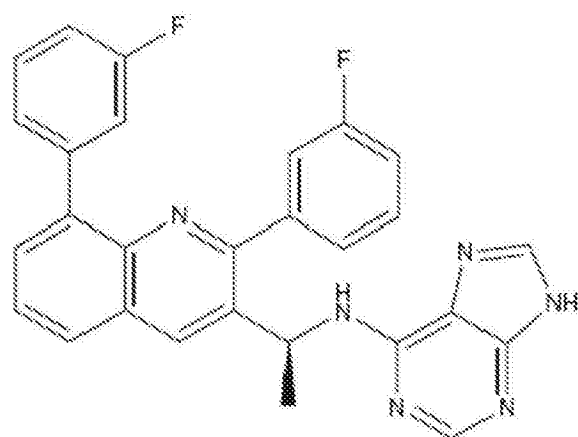
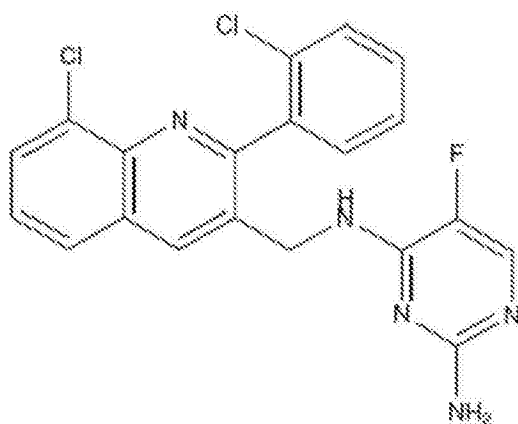
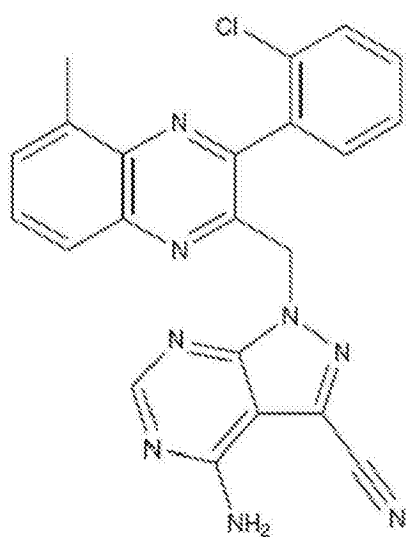
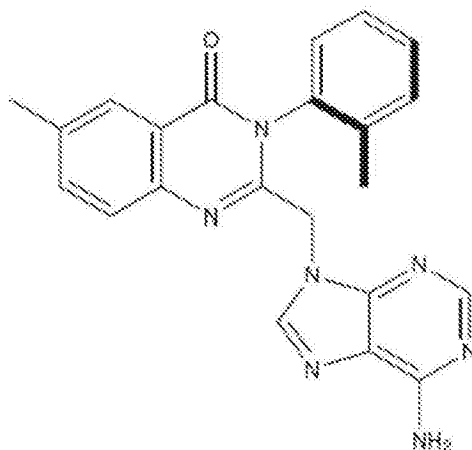
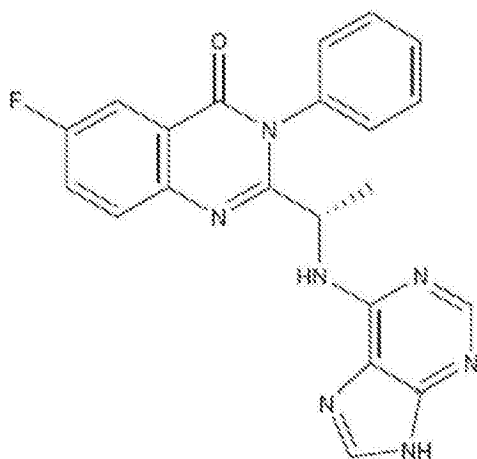
Me	3,5-F ₂
H	H
F*	H
Cl	3,5-F ₂
Cl	2,6-F ₂

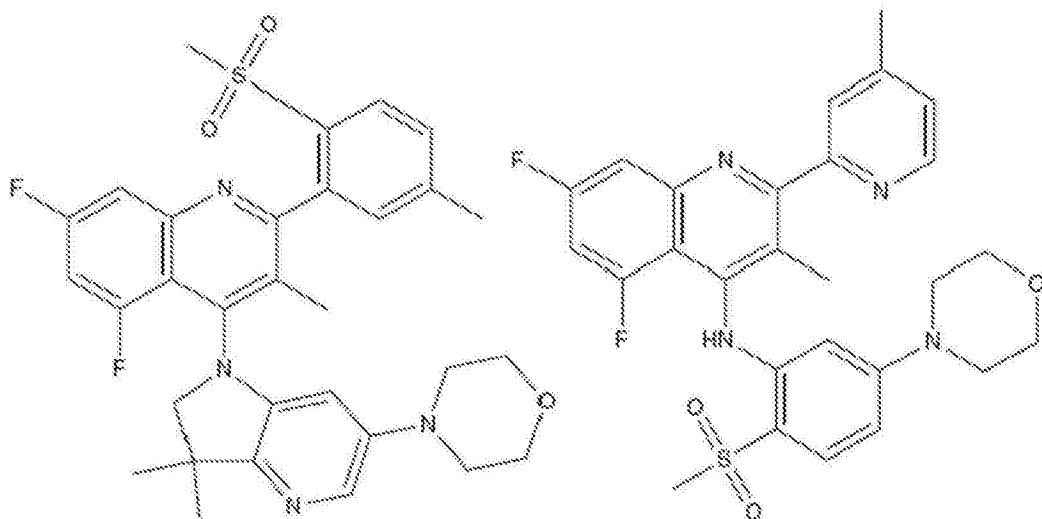
*CAL-101.

[0051]

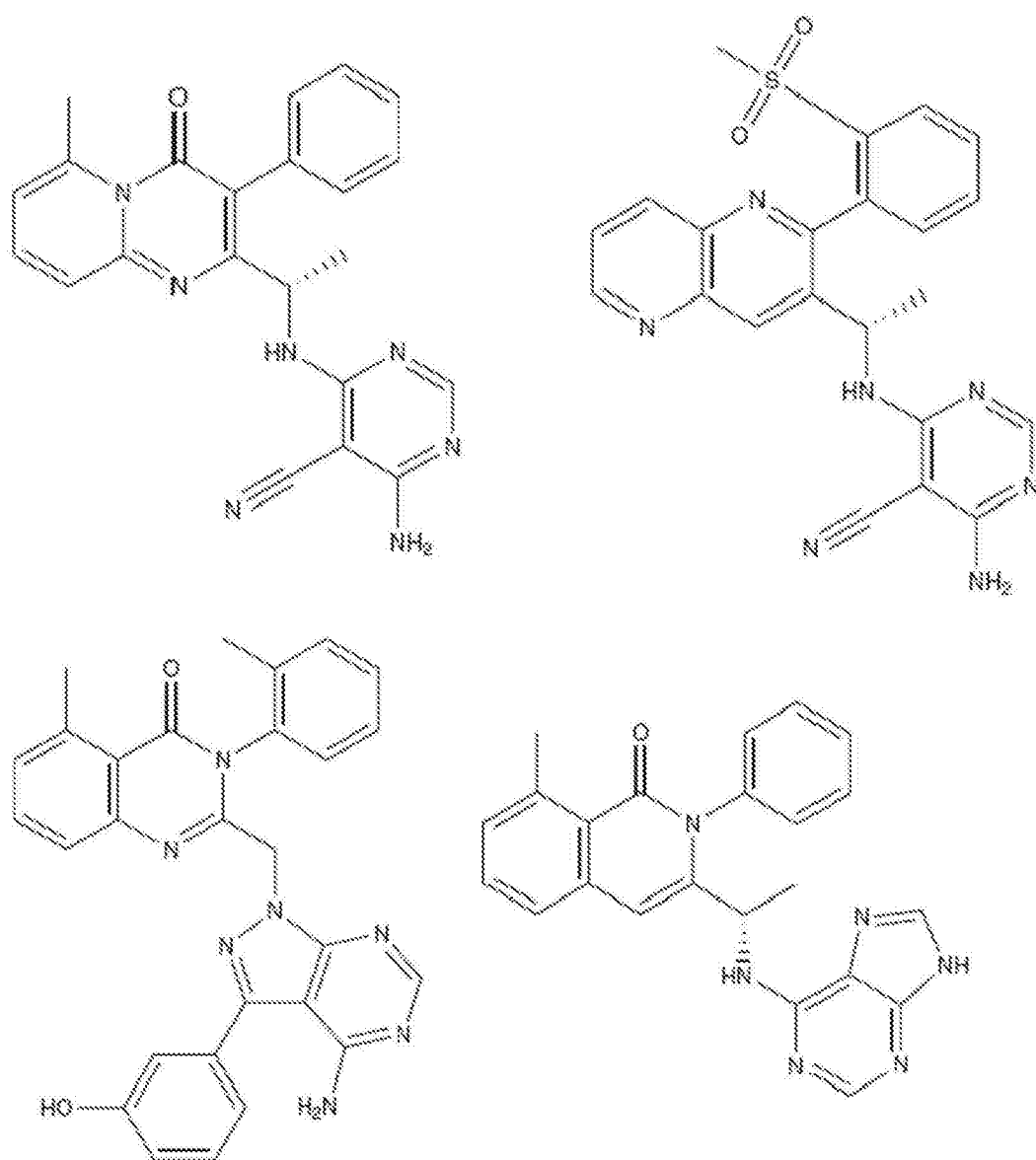


[0052]

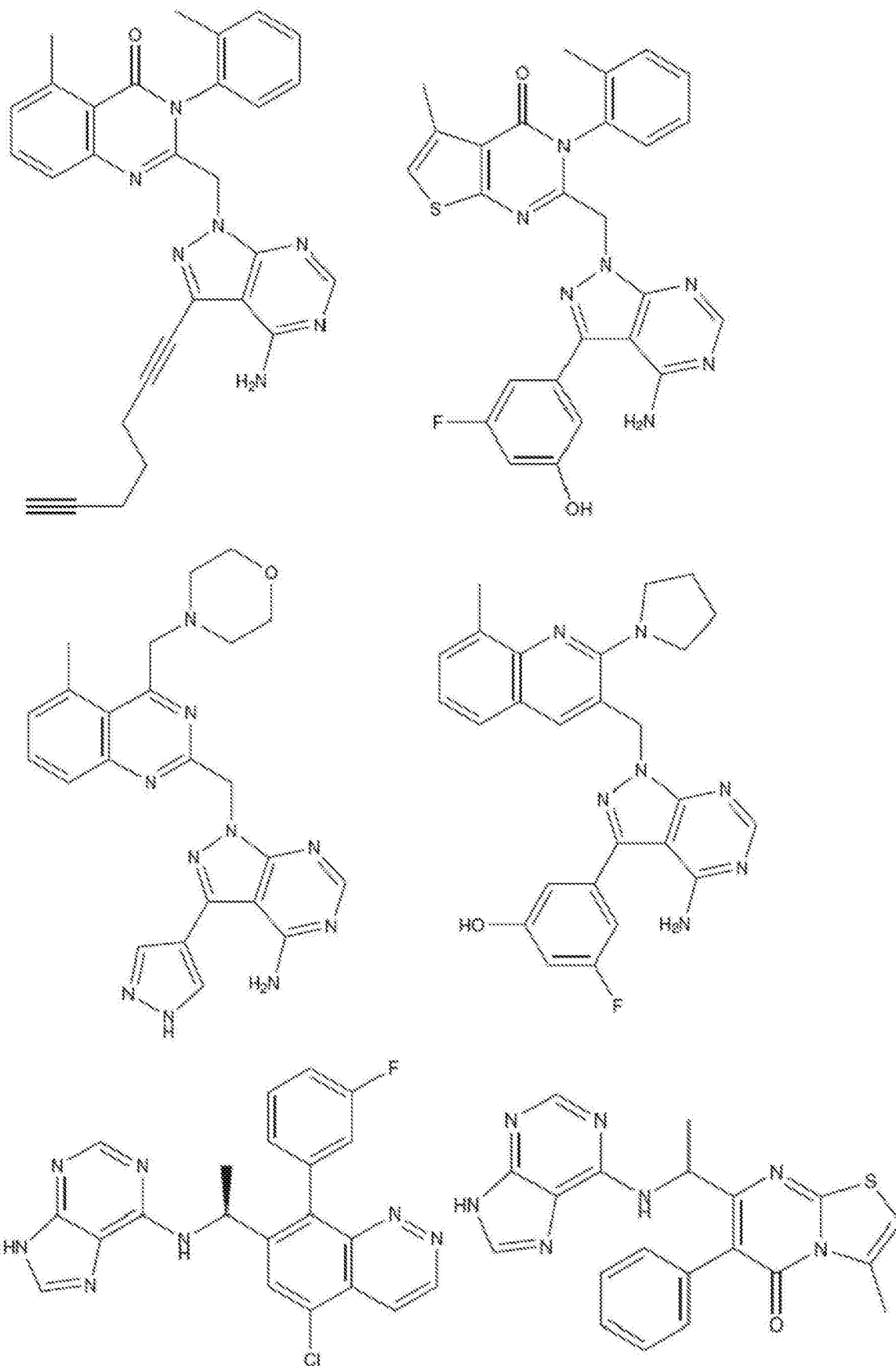




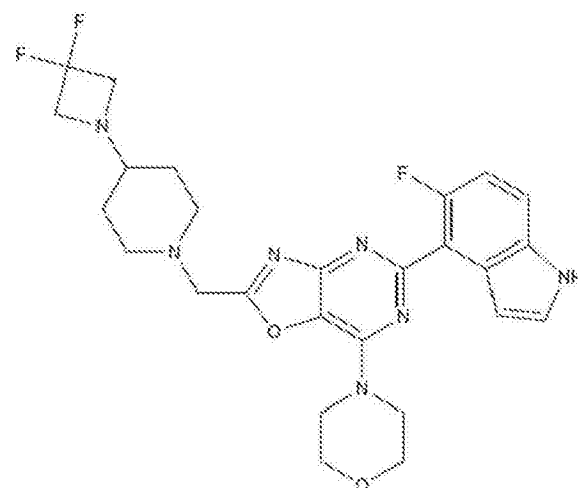
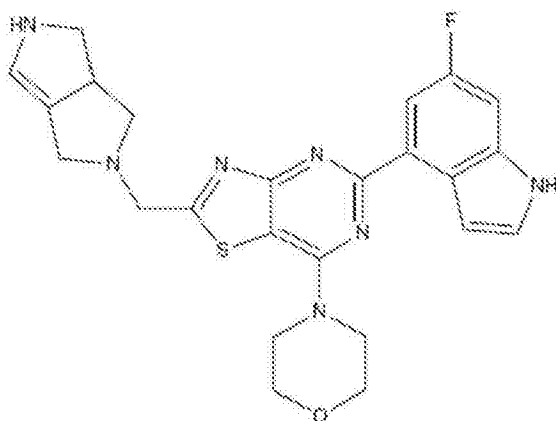
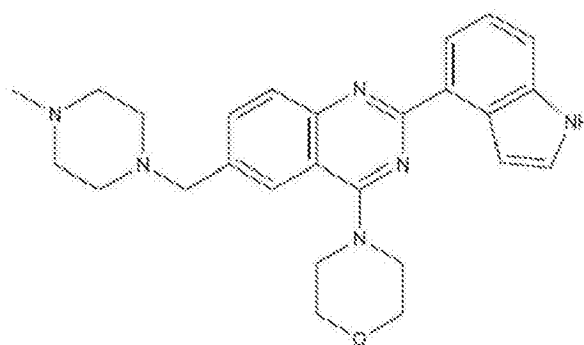
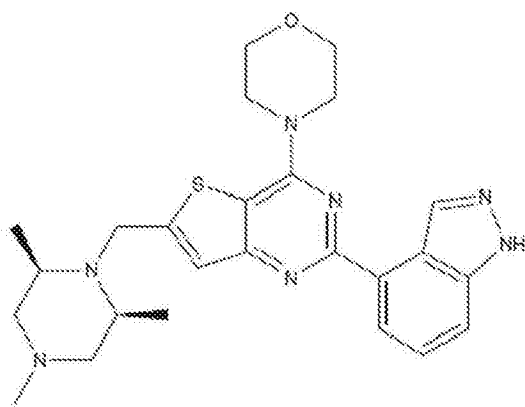
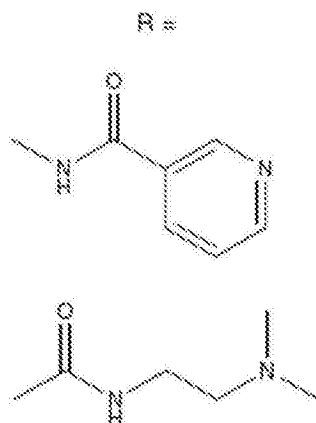
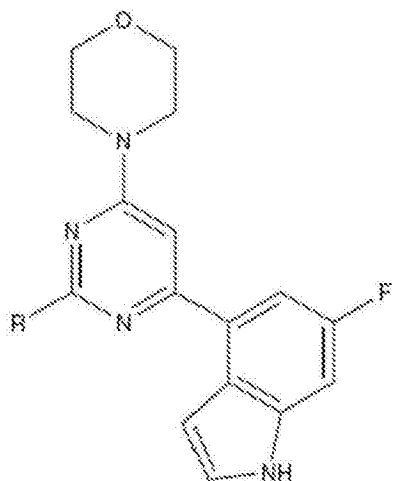
[0053]



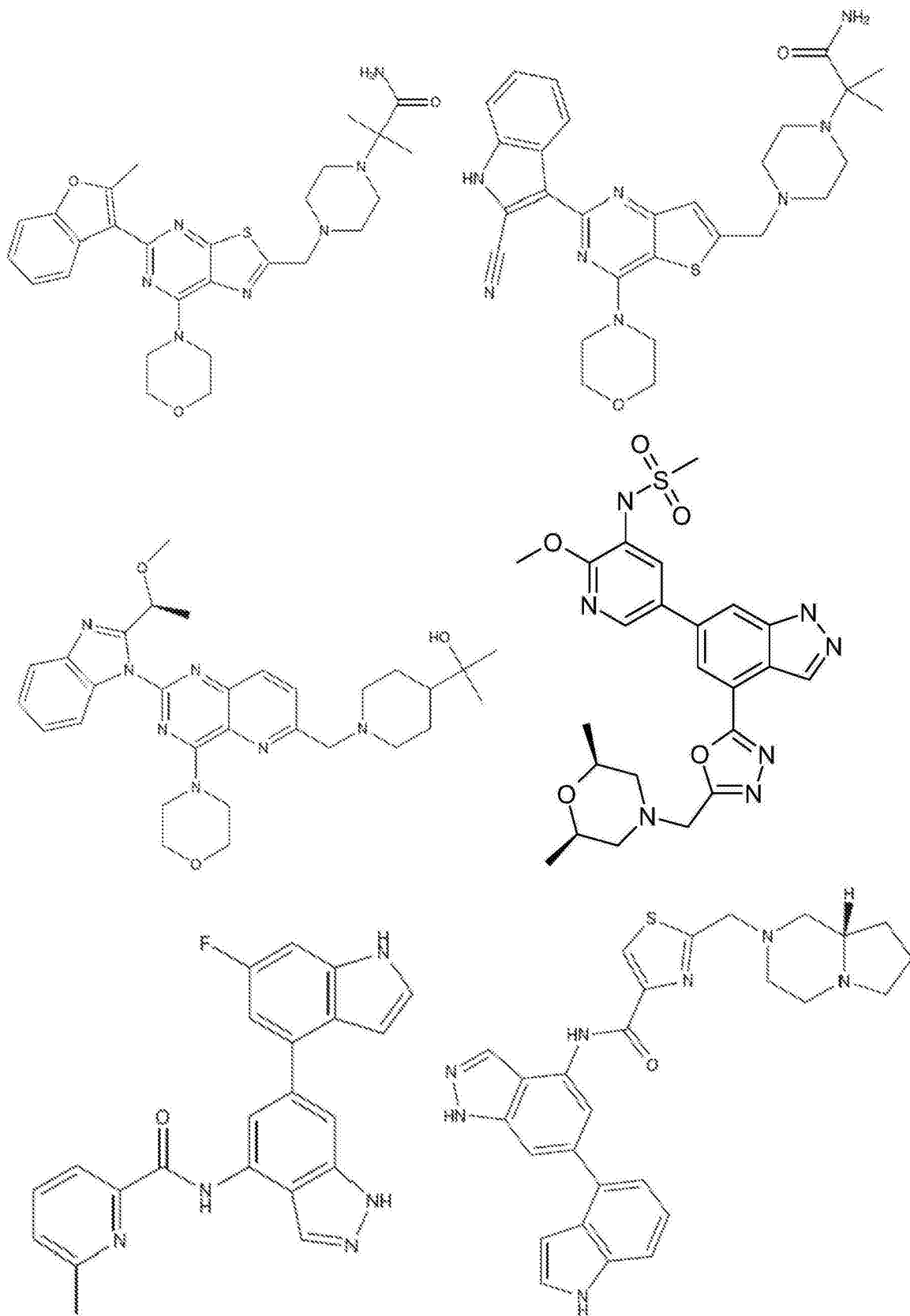
[0054]



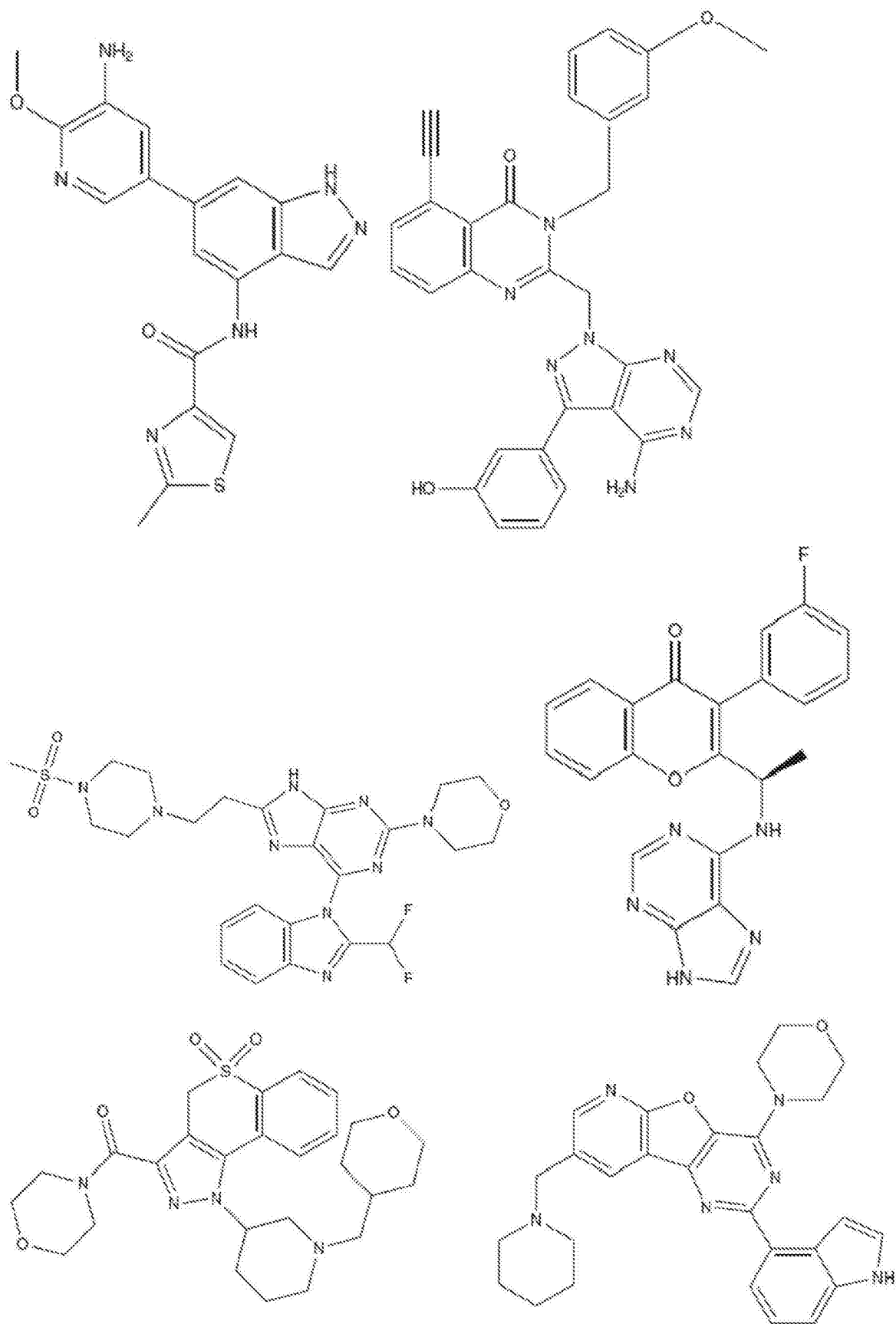
[0055]



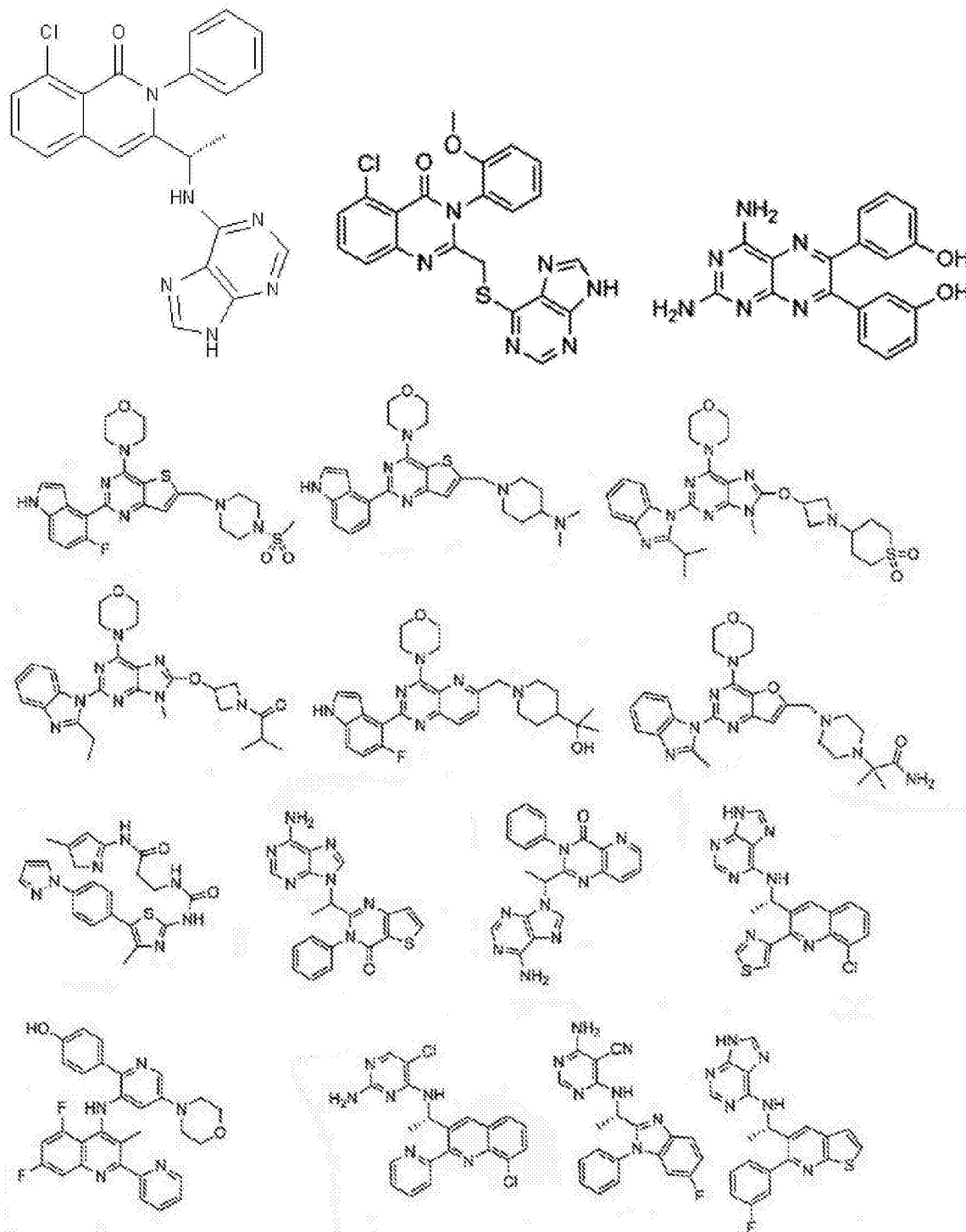
[0056]



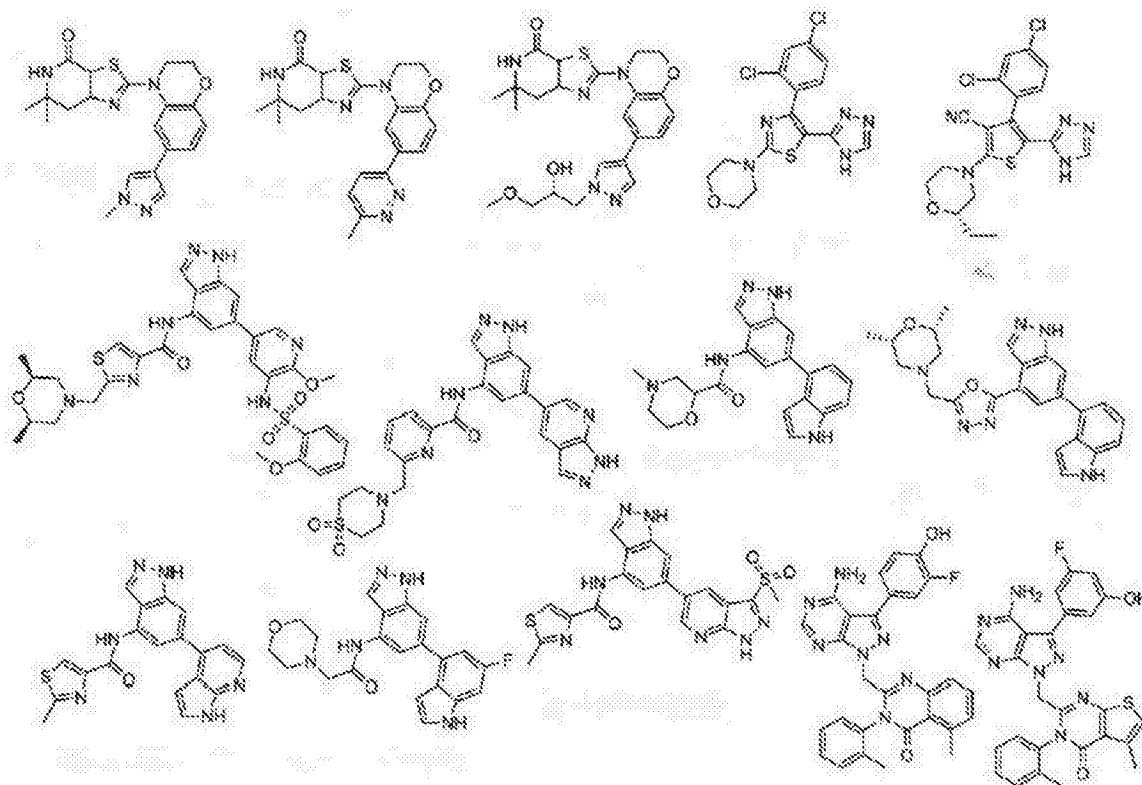
[0057]



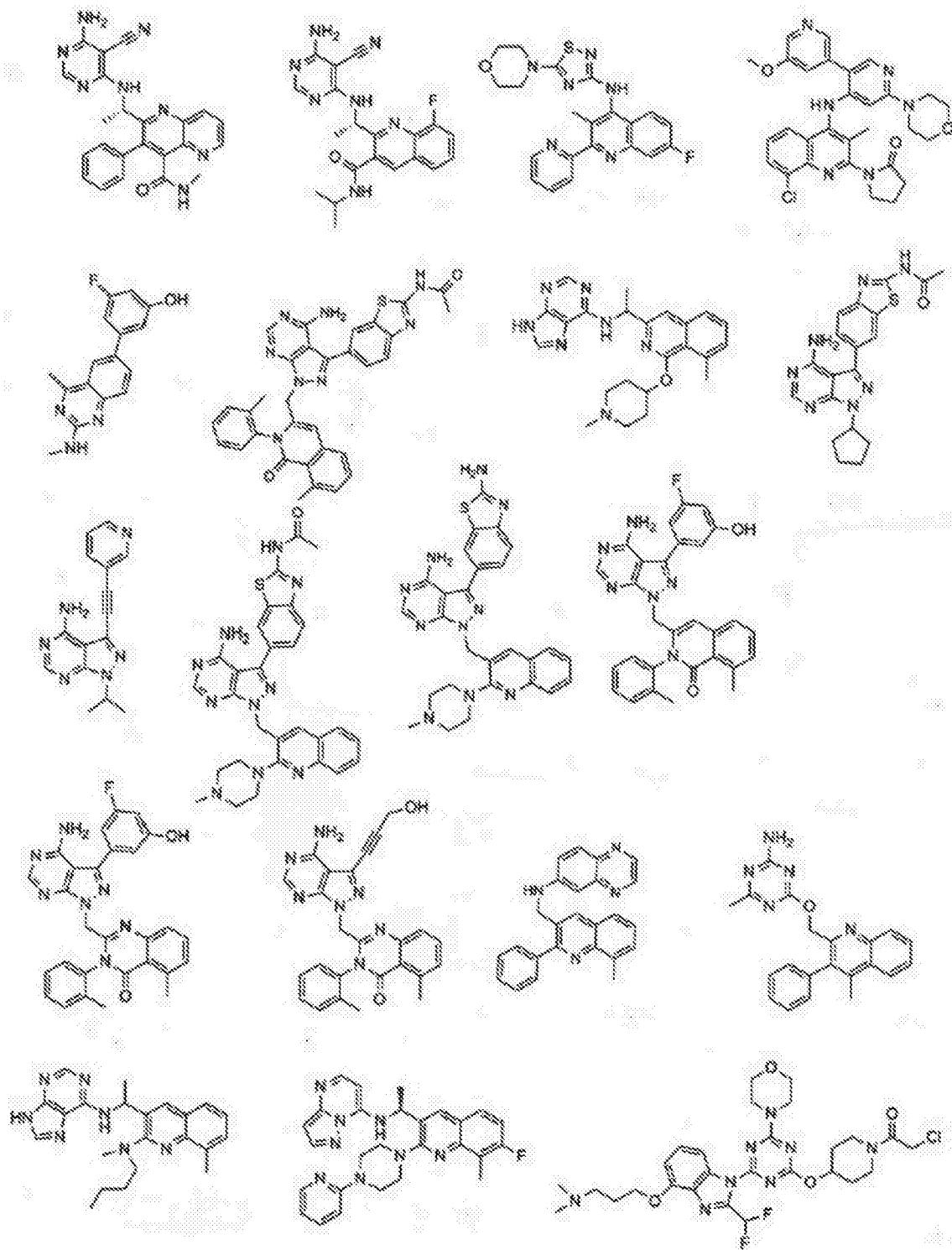
[0058]



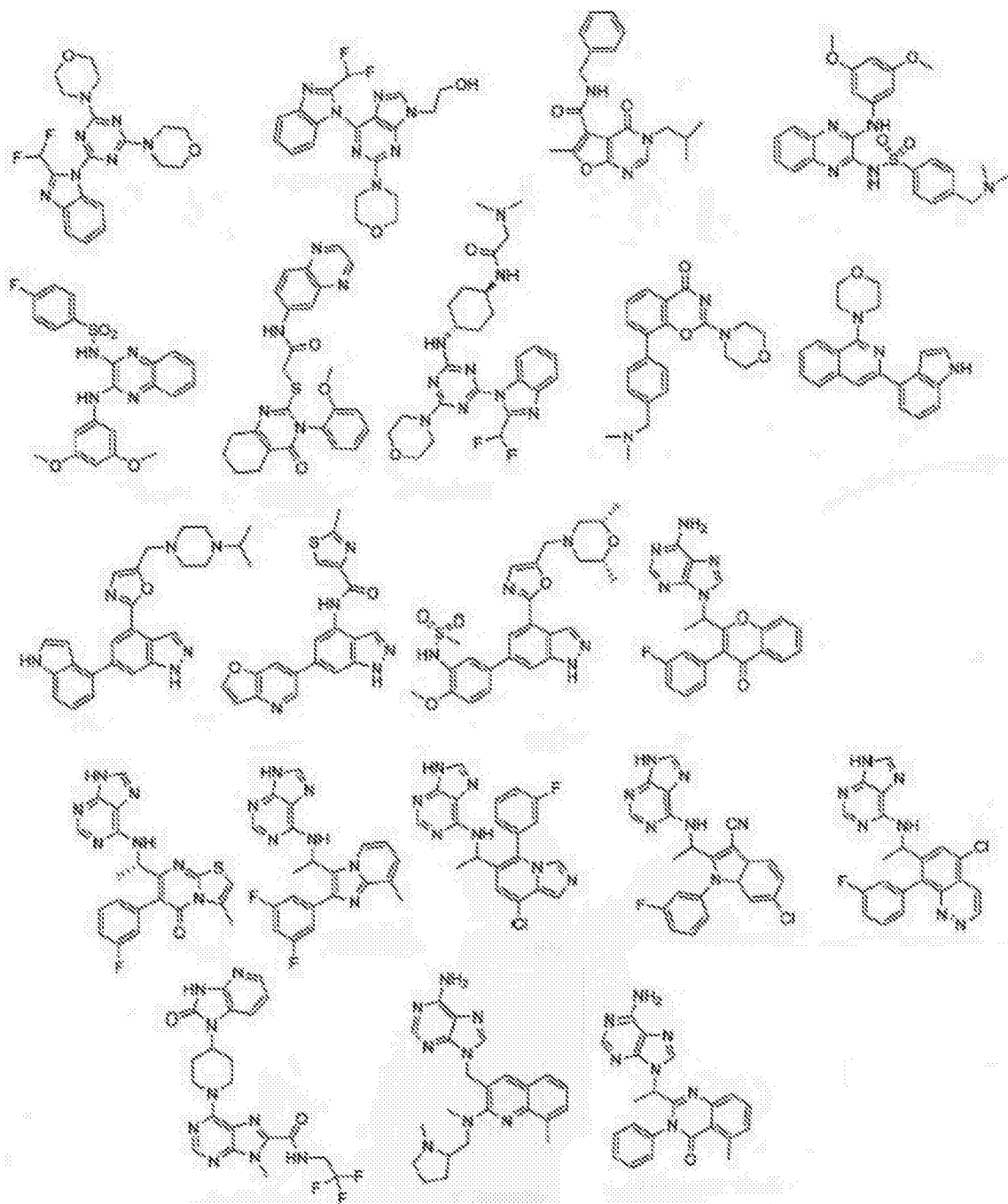
[0059]



[0060]



[0061]



[0062] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在酶的PI3K δ 试验中为1nM至500nM。

[0063] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在酶的PI3K δ 试验中为1nM至100nM。

[0064] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在酶的PI3K δ 试验中为0.5nM至10nM。

[0065] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在细胞的PI3K δ 试验中为1nM至1000nM。

[0066] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有

抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在细胞的PI3K δ 试验中为1nM至500nM。

[0067] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 显示超过一种或多种其他同种型的选择性,其中该选择性至少为10倍。

[0068] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 显示超过一种或多种其他同种型的选择性,其中该选择性至少为20倍。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 显示超过不同的旁系同源体PI3K α 和 β 的选择性,其中该选择性至少为10倍。该PI3K抑制剂被称为PI3K δ 抑制剂。

[0070] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K δ 抑制剂对PI3K同种型 δ 显示超过不同的旁系同源体PI3K α 和 β 的选择性,其中该选择性至少为20倍。

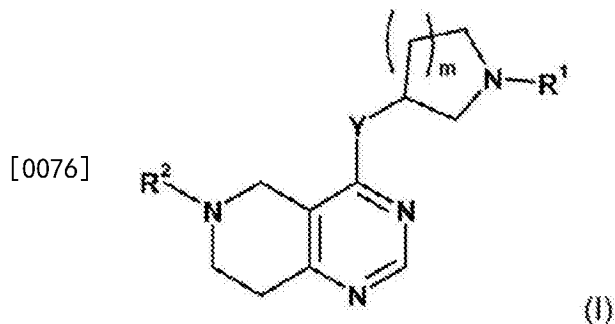
[0071] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K δ 抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中表示为 IC_{50} 的活性范围在细胞的PI3K δ 试验中为1nM至500nM,且对PI3K同种型 δ 显示超过不同的旁系同源体PI3K α 和 β 的选择性,其中该选择性至少为20倍。

[0072] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是低分子量化合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0073] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是具有1000道尔顿以下的分子量的低分子量化合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂在PCT/EP2011/061393中公开,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,将其以其整体引入本文作为参考。

[0075] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用是式(I)的四氢-吡啶并-嘧啶化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物



[0077] 其中

[0078] Y选自O或 NR^3 ;

[0079] R^1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基,

[0080] 或

[0081] $-C(O)-R^4$

[0082] 其中

[0083] R^4 选自 C_1-C_8 -烷基、卤代- C_1-C_8 -烷基、羟基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷基-磺酰基- C_1-C_8 -烷基、杂环基、杂环基-氧基、杂环基- C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{12} -环烷基、

C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₈-烷基、杂芳基、杂芳基-氧基、杂芳基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基或N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基,

[0084] 其中N-C₁-C₈-烷基-氨基和N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基中的‘C₁-C₈-烷基’可以是未被取代的或被卤素、羟基或C₁-C₄-烷氧基所取代;

[0085] 其中C₃-C₁₂-环烷基和C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₈-烷基中的‘C₃-C₁₂-环烷基’可以是未被取代的或被1-5个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;

[0086] 其中‘杂环基’选自环氧乙烷基、吡丙啶基、氧杂环丁基、硫杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢噻吩基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基或氧杂环庚烷基;其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;

[0087] 其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

[0088] 其中‘杂芳基’选自

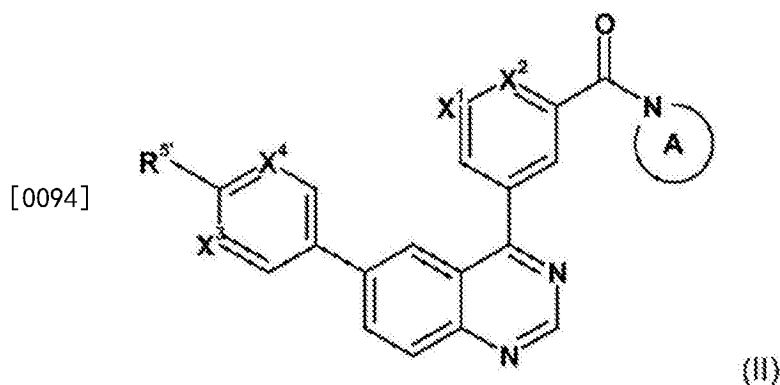
[0089] 呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、二唑基、二唑基、1,2,3-二唑基、1,3,4-二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基或1,3,5-三嗪基;其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自卤素、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;其中‘杂芳基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

[0090] R²选自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基或异喹啉基,其各自是未被取代的或被1-5个独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁-C₈-烷基、卤代-C₁-C₈-烷基、羟基-C₁-C₈-烷基、羟基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、氨基、N-C₁-C₈-烷基-氨基、N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基、C₁-C₈-烷基-羰基、卤代-C₁-C₈-烷基-羰基、羟基-C₁-C₈-烷基-羰基或C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基-羰基的取代基所取代;

[0091] R³选自H、C₁-C₄-烷基或卤代-C₁-C₄-烷基;且

[0092] m选自0或1。

[0093] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的喹唑啉化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,



[0095] 其中

[0096] A是饱和的、5-8元的单环的或6-12元的二环稠合的、二环桥联的或二环螺环的杂环,其任选地包含1-2个另外的选自N、O或S的杂原子,其中所述杂环是未被取代的或被1-4个选自以下的取代基所取代:

[0097] 羟基-

[0098] 卤代-

[0099] C₁-C₇-烷基-

[0100] C₁-C₇-烷基-羰基-

[0101] 卤代-C₁-C₇-烷基-

[0102] 卤代-C₁-C₇-烷基-羰基-

[0103] C₁-C₇-烷氧基-羰基-

[0104] 氧代(O=);

[0105] X^1 和 X^2 是CH、N、CR

[0106] 其中R独立地选自

[0107] 卤素-

[0108] 卤代-C₁-C₇-烷基-

[0109] C₁-C₇-烷基-

[0110] C₁-C₇-烷氧基-;

[0111] X^3 是 CH、N、 CR^3 ，

[0112] 其中R³选自

[0113] 氰基-

[0114] 硝基-

[0115] 卤素-

[0116] 卤代-C₁-C₇-烷基-

[0117] C₁-C₇-烷基-

[0118] C₁-C₇-烷氧基-

[0119] C₁-C₁₀-环烷基-氧基-

[0120] 苯基-氧基-

[0121] 苜基-氧基-

[0122] C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基-

[0123] 羧基-

- [0124] C₁-C₇-烷氧基-羰基-
- [0125] 氨基-羰基-
- [0126] N-C₁-C₇-烷基-氨基-羰基-
- [0127] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-羰基-
- [0128] 氨基-磺酰基-
- [0129] N-C₁-C₇-烷基-氨基-磺酰基-
- [0130] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-磺酰基-
- [0131] 1-吡咯烷基-磺酰基-
- [0132] 4-吗啉代-磺酰基-
- [0133] C₁-C₇-烷基-磺酰基-
- [0134] C₁-C₇-烷基-磺酰基-氨基-;
- [0135] X⁴是CH、N、CR^{4'},
- [0136] 其中R^{4'}选自
- [0137] F₃C-;
- [0138] R^{5'}选自
- [0139] 氢-
- [0140] 卤素-
- [0141] 羟基-
- [0142] C₁-C₇-烷基-
- [0143] C₁-C₇-烷氧基-
- [0144] 卤代-C₁-C₇-烷基-
- [0145] 卤代-C₁-C₇-烷基-氧基-
- [0146] 氨基-
- [0147] N-C₁-C₇-烷基-氨基-
- [0148] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-
- [0149] C₁-C₇-烷基-羰基-
- [0150] C₁-C₇-烷基-羰基-氨基-
- [0151] 氨基-磺酰基-
- [0152] C₁-C₇-烷基-磺酰基-氨基-
- [0153] 1-吡咯烷基-
- [0154] 1-哌嗪基-
- [0155] 条件是如果X⁴是CH,则R^{3'}和R^{5'}不都是甲氧基。
- [0156] 除非另外指定,否则术语“式(I)化合物”或“式(II)化合物”分别是指式(I)或式(II)的化合物、其亚式的化合物、化合物的盐、化合物的水合物或溶剂化物以及立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)。
- [0157] 如本文所用,除非在本文中另有说明或明显地与上下文相矛盾,否则在本发明的上下文中、特别是在权利要求的上下文中、所用的单数形式的术语、“所述”和类似的术语被解释为涵盖单数和复数。
- [0158] 除非本文另外指明或与上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法可以以任何适

宜的顺序进行。本文提供的任何和所有实例和示例性语言、例如“例如”的使用仅仅旨在更好地阐述本发明并且不限制另外要求保护的本发明的范围。

[0159] 通过参考下文的描述、包括下列术语注释和最后的实施例,可更充分地理解本发明。如本文使用的术语“包括”、“含有”和“包含”在本文中以其开放、非限定性含义使用。当提及式(I)或式(II)的化合物时,这意指还分别包括式(I)或式(II)的化合物的互变异构体和N-氧化物。

[0160] 互变异构体例如酮式和烯醇式、内酰胺式与内酰亚胺式、酰胺式与亚胺酸式或烯胺与亚胺式之间的互变异构体可例如存在于式(I)化合物的R1或R2部分中。式(I)的化合物的四氢-吡啶并-嘧啶母核的氮原子以及含氮的杂环基和杂芳基可以形成N-氧化物。

[0161] 当复数形式用于化合物、盐等时,这也意指单一化合物、盐等。

[0162] 除非另外指明,否则上文和下文使用的一般术语在本公开的语境中优选具有下列含义:

[0163] 如本文使用的用于术语“烷基”是指具有多至20个碳原子的全饱和支链(包括单个或多个支链)或无支链的烃基。除另外提供,否则烷基是指具有1至16个碳原子、1至10个碳原子、1至7个碳原子或1至4个碳原子的烃基。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。通常,烷基具有1-7个、更优选1-4个碳。

[0164] 如本文使用的,术语“卤代-烷基”是指本文所定义的烷基,其被一个或多个本文所定义的卤代基团取代。卤代-烷基可以是单-卤代-烷基、二-卤代-烷基或多-卤代-烷基、包括全-卤代-烷基。单-卤代-烷基可在烷基中具有一个碘、溴、氯或氟。二-卤代-烷基和多-卤代-烷基可在烷基中具有两个或更多个相同卤代原子或不同卤代基团的组合。通常,多-卤代-烷基含有最多12个、或10个、或8个、或6个、或4个、或3个、或2个卤代基团。卤代-烷基的非限定性实例包括氟-甲基、二-氟-甲基、三-氟-甲基、氯-甲基、二-氯-甲基、三-氯-甲基、五-氟-乙基、七-氟-丙基、二-氟-氯-甲基、二-氯-氟-甲基、二-氟-乙基、二-氟-丙基、二-氯-乙基和二氯-丙基。全-卤代-烷基是指所有氢原子被卤代原子替代的烷基。

[0165] 如本文使用的用于式(I)的化合物的术语“杂环基”或“杂环的”是指3至7元单环的或7至10元的饱和或部分饱和环或环系统,其含有至少一个选自N、O和S的杂原子,其中N和S也可任选地被氧化成各种氧化状态。“杂环基”可在杂原子或碳原子处被连接。“杂环基”可包括稠环或桥环以及螺环。杂环基的实例包括环氧乙烷基、吡丙啶基、氧杂环丁基、硫杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢噻吩基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基和氧杂环庚烷基。

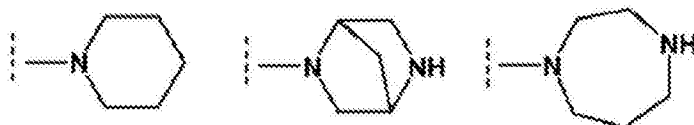
[0166] 如本文使用的用于式(I)的化合物的术语“杂芳基”是指在一个或多个环中携带有最高可能数目的共轭双键的4-、5-、6-、或7-元单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元二环或10-、11-、12-、13-、14-或15-元三环不饱和环或环系统,其含有至少一个选自N、O和S的杂原子,其中N和S也可任选地被氧化成各种氧化状态。“杂芳基”可在杂原子或碳原子处被连接。“杂芳基”可包括稠环或桥环以及螺环。杂芳基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁

二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基和1,3,5-三嗪基。

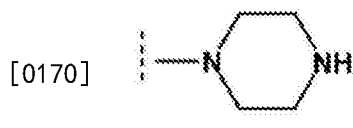
[0167] 如本文使用的用于式(II)的化合物的用于A的术语“饱和的杂环基”是指环系统、例如5-、6-、7-或8-元的单环系统或6-、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环系统,且包含至少一个选自N的杂原子,所述杂原子是与其余分子的连接点。所述杂环基可以在杂原子或碳原子被连接。所述杂环可包含1-2个另外的选自N、O或S的杂原子。所述杂环基可包括稠合的或桥联的环以及螺环。杂环A的实例包括但不限于:



[0168]



[0169] 在另一个实施方案中,杂环A的实例包括但不限于



[0171] 如本文使用的术语“环烷基”是指3-12个碳原子的饱和或部分不饱和单环、二环或三环烷基。除非另外提供,否则环烷基是指具有3至10个环碳原子或3至7个环碳原子的环状烃基。示例性的二环烷基包括八氢吡啶基、十氢萘基。示例性三环烷基有二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基。示例性四环状烷基包括金刚烷基。

[0172] 如本文使用的用于式(II)的化合物的术语“环烷基”优选是指环丙基、环戊基或环己基。

[0173] 如本文使用的术语“氧基”是指-O-连接基团。

[0174] 如本文使用的术语“羧基”或“羧基”是-COOH。

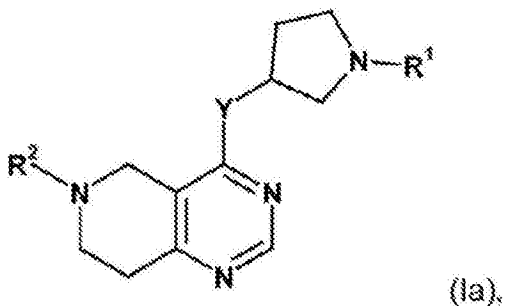
[0175] 如本文所用,所有取代基以显示构成其的官能团(基团)的次序的方式书写。官能团在上文所定义。它们的连接点用连字符(-)或等号(=)来表示,根据式(II)的化合物酌情而定。

[0176] “治疗”包括预防性(防止的)和治疗性治疗以及疾病或障碍的进展的延缓。

[0177] 本文描述了本发明的多个实施方案。应认识到,每个实施方案中所列的特征可与其他具体的特征组合以提供其他实施方案。

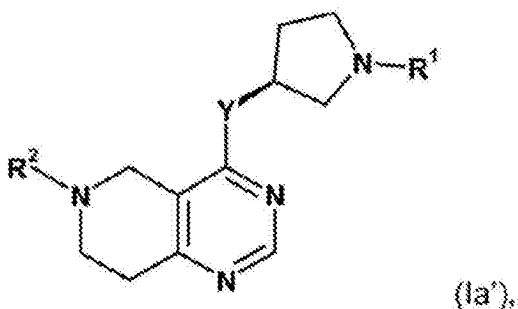
[0178] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ia)的化合物

[0179]

[0180] 其中R¹、R²和Y如上文所定义。

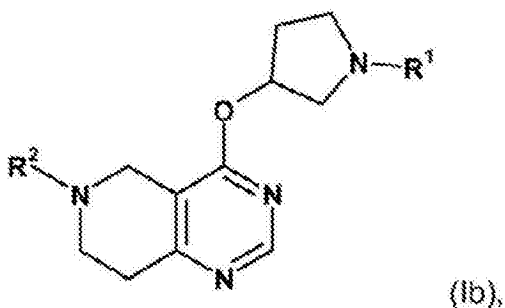
[0181] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ia')的化合物

[0182]

[0183] 其中R¹、R²和Y如上文所定义。

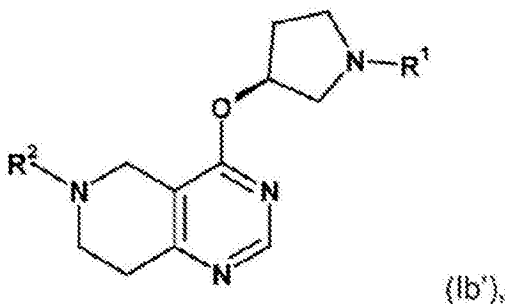
[0184] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ib)的化合物

[0185]

[0186] 其中R¹和R²如上文所定义。

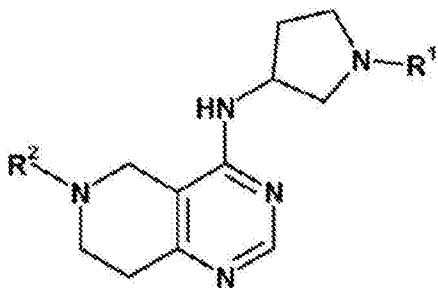
[0187] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ib')的化合物

[0188]

[0189] 其中R¹和R²如上文所定义。

[0190] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ic)的化合物

[0191]

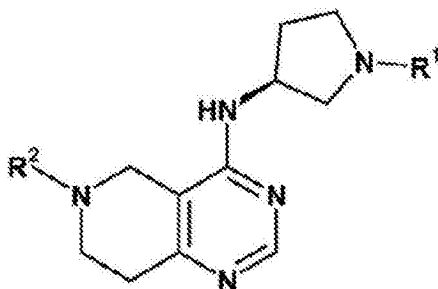


(Ic).

[0192] 其中R¹和R²如上文所定义。

[0193] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Ic')的化合物

[0194]

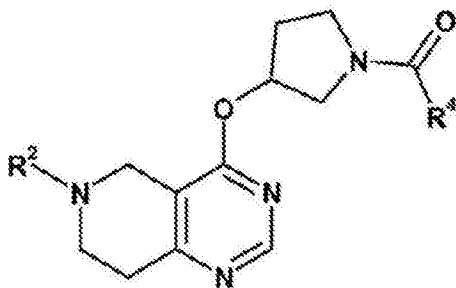


(Ic'),

[0195] 其中R¹和R²如上文所定义。

[0196] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Id)的化合物

[0197]

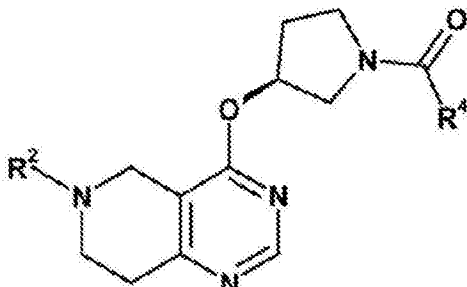


(Id).

[0198] 其中R⁴和R²如上文所定义。

[0199] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自式(Id')的化合物

[0200]

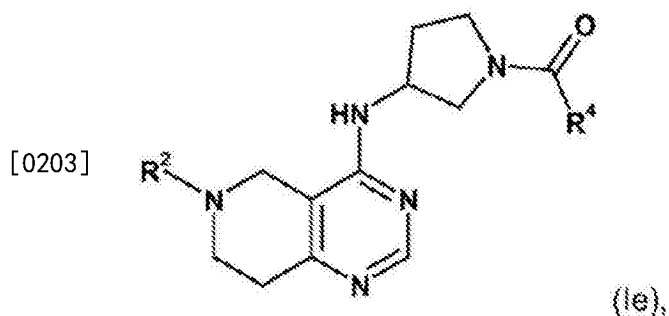


(Id').

[0201] 其中R⁴和R²如上文所定义。

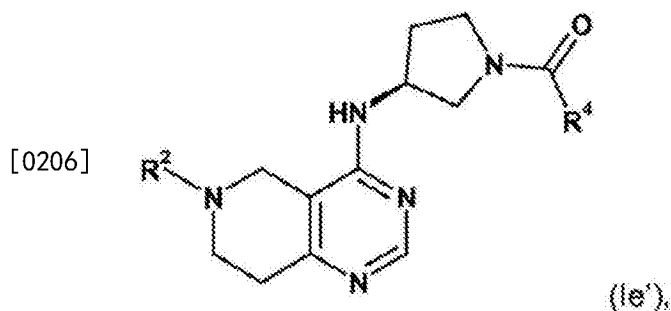
[0202] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐

和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其选自式(Ie)的化合物



[0204] 其中 R^4 和 R^2 如上文所定义。

[0205] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其选自式(Ie')的化合物



[0207] 其中 R^4 和 R^2 如上文所定义。

[0208] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)、(Ic')、(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^2 选自萘基、吡啶基或嘧啶基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 -烷基、卤代- C_1 - C_8 -烷基、羟基- C_1 - C_8 -烷基、羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基、氨基、 N - C_1 - C_8 -烷基-氨基、 N,N -二- C_1 - C_8 -烷基-氨基、 C_1 - C_8 -烷基-羰基、卤代- C_1 - C_8 -烷基-羰基、羟基- C_1 - C_8 -烷基-羰基或 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基-羰基的取代基所取代。

[0209] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)、(Ic')、(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^2 选自3-吡啶基或5-嘧啶基;其各自被1-2个独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 -烷基、卤代- C_1 - C_8 -烷基、羟基- C_1 - C_8 -烷基、羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基、氨基、 N - C_1 - C_8 -烷基-氨基、 N,N -二- C_1 - C_8 -烷基-氨基、 C_1 - C_8 -烷基-羰基、卤代- C_1 - C_8 -烷基-羰基、羟基- C_1 - C_8 -烷基-羰基或 C_1 - C_8 -烷氧基- C_1 - C_8 -烷基-羰基的取代基所取代,其中一个取代基位于 R^2 与化合物的母核的连接点的对位。

[0210] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)、(Ic')、(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^2 选自3-吡啶基或5-嘧啶基;其各自被1-2个独立地选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、卤代- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或氨基的取代基所取代,其中一个取代基位于 R^2 与化合物的母核的连接点的对位。

[0211] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、

(Ic)、(Ic')、(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^2 选自3-吡啶基或5-嘧啶基;其各自被1-2个独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基或氨基的取代基所取代,其中一个取代基位于 R^2 与化合物的母核的连接点的对位。

[0212] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)或(Ia')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^3 是H。

[0213] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基或1,3,5-三嗪基。

[0214] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中 R^1 选自吡啶基或嘧啶基。

[0215] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0216] R^1 是 $-C(O)-R^4$,其中 R^4 如上文所定义。

[0217] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0218] R^1 是 $-C(O)-R^4$,其中 R^4 如上文所定义。

[0219] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0220] R^4 选自 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基、杂环基、杂环基- C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{12} -环烷基、杂芳基、 C_1-C_8 -烷氧基或N,N-二- C_1-C_8 -烷基-氨基,

[0221] 其中N,N-二- C_1-C_8 -烷基-氨基中的' C_1-C_8 -烷基'可以是未被取代的或被卤素、羟基或 C_1-C_4 -烷氧基所取代;

[0222] 其中 C_3-C_{12} -环烷基中的' C_3-C_{12} -环烷基'可以是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、 C_1-C_8 -烷基、羟基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基-羰基的取代基所取代;

[0223] 其中'杂环基'选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、 C_1-C_8 -烷基、羟基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基-羰基的取代基所取代;

[0224] 其中'杂环基'可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

[0225] 其中'杂芳基'选自

[0226] 呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、唑基、异唑基、1,3,4-二唑基、吡啶基、吡嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自卤素、 C_1-C_8 -烷基、羟基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基-羰基的取代基所取代;

[0227] 其中‘杂芳基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态。

[0228] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0229] R^4 选自杂环基、C₄-C₈-环烷基或杂芳基;

[0230] 其中‘C₃-C₁₂-环烷基’可以是未被取代的或被1-3个独立地选自氟、C₁-C₄-烷基、羟基、C₁-C₄-烷氧基的取代基所取代;

[0231] 其中‘杂环基’选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₄-烷基、羟基、C₁-C₄-烷基-羰基的取代基所取代;

[0232] 其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态;

[0233] 其中‘杂芳基’选自

[0234] 呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、1,3,4-~~噁~~二唑基、吡啶基、吡嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自C₁-C₄-烷基、羟基的取代基所取代;

[0235] 其中‘杂芳基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态。

[0236] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0237] R^4 选自杂环基;

[0238] 其中‘杂环基’选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、C₁-C₄-烷基、羟基、C₁-C₄-烷基-羰基的取代基所取代;

[0239] 其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态。

[0240] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0241] R^4 选自C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基或N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基,

[0242] 其中N,N-二-C₁-C₈-烷基-氨基中的‘C₁-C₈-烷基’可以是未被取代的或被卤素、羟基或C₁-C₄-烷氧基所取代。

[0243] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0244] R^4 选自C₁-C₈-烷基。

[0245] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有

抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0246] R^2 选自3-吡啶基或5-嘧啶基;其各自被1-2个独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基或氨基的取代基所取代,其中一个取代基位于 R^2 与化合物的母核的连接点的对位,且

[0247] R^4 选自杂环基;

[0248] 其中‘杂环基’选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基;其各自是未被取代的或被1-3个独立地选自氧代、卤素、 C_1-C_4 -烷基、羟基、 C_1-C_4 -烷基-羰基的取代基所取代;

[0249] 其中‘杂环基’可以在杂原子或碳原子被连接,且其中N和/或S杂原子还可以任选地被氧化为各种氧化态。

[0250] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)或(Ic')的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-R^4$;或者是式(Id)、(Id')、(Ie)或(Ie')的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中

[0251] R^2 选自3-吡啶基或5-嘧啶基;其各自被1-2个独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基或氨基的取代基所取代,其中一个取代基位于 R^2 与化合物的母核的连接点的对位,且

[0252] R^4 选自 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基或N,N-二- C_1-C_8 -烷基-氨基,

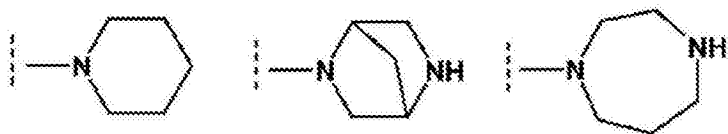
[0253] 其中N,N-二- C_1-C_8 -烷基-氨基中的‘ C_1-C_8 -烷基’可以是未被取代的或被卤素、羟基或 C_1-C_4 -烷氧基所取代。

[0254] 在本发明的一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0255] A是饱和的杂环,其选自



[0256]



[0257] 其是未被取代的或被1-4个选自以下的取代基所取代:

[0258] 羟基-

[0259] 卤代-

[0260] C_1-C_7 -烷基-

[0261] C_1-C_7 -烷基-羰基-

[0262] 卤代- C_1-C_7 -烷基-

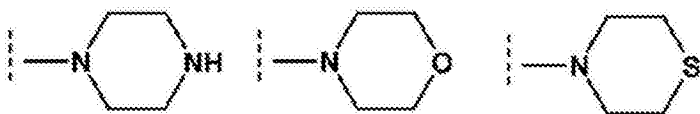
[0263] 卤代- C_1-C_7 -烷基-羰基-

[0264] C_1-C_7 -烷氧基-羰基-

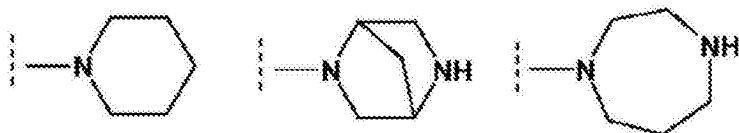
[0265] 氧代(O=)。

[0266] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0267] A是饱和的杂环,其选自



[0268]



[0269] 其是未被取代的或被1-3个选自以下的取代基所取代:

[0270] 羟基-

[0271] 氟-

[0272] C_1 - C_4 -烷基-

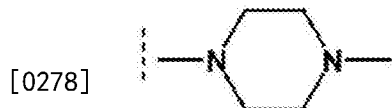
[0273] C_1 - C_4 -烷基-羰基-

[0274] 氟- C_1 - C_4 -烷基-

[0275] 氧代(O=)。

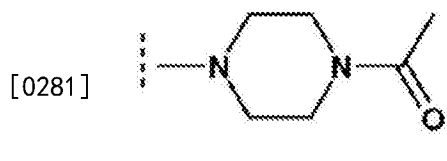
[0276] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0277] A是饱和的杂环,其选自



[0279] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0280] A是饱和的杂环,其选自



[0282] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0283] X^1 是CH、N、 CR^1 ,

[0284] 其中 R^1 选自

[0285] 卤素-

[0286] 卤代- C_1 - C_7 -烷基-

[0287] C_1 - C_7 -烷基-

[0288] C_1 - C_7 -烷氧基-。

[0289] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0290] X^1 是CH、N、 CR^1

[0291] 其中 R^1 选自

[0292] 氟-

[0293] C_1-C_4 -烷基-

[0294] 氟- C_1-C_4 -烷基-。

[0295] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0296] X^1 是CH。

[0297] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0298] X^1 是 $CR^{1'}$

[0299] 其中 $R^{1'}$ 选自

[0300] 氟-。

[0301] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0302] X^2 是CH、N、 $CR^{2'}$

[0303] 其中 $R^{2'}$ 选自

[0304] C_1-C_7 -烷基-。

[0305] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0306] X^2 是CH、N、 $CR^{2'}$

[0307] 其中 $R^{2'}$ 选自

[0308] C_1-C_4 -烷基-。

[0309] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0310] X^2 是CH。

[0311] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0312] X^4 是N;且

[0313] $R^{5'}$ 选自

[0314] C_1-C_7 -烷基-

[0315] C_1-C_7 -烷氧基-

[0316] 卤代- C_1-C_7 -烷基-氧基-

[0317] 氨基-

[0318] N- C_1-C_7 -烷基-氨基-

[0319] N,N-二- C_1-C_7 -烷基-氨基-

[0320] 1-吡咯烷基-

[0321] 1-哌嗪基-。

[0322] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0323] X^4 是N;且

[0324] $R^{5'}$ 选自

[0325] 甲氧基-。

[0326] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0327] X^4 是N;

[0328] $R^{5'}$ 选自

[0329] C_1-C_7 -烷基-

[0330] C_1-C_7 -烷氧基-

[0331] 卤代- C_1-C_7 -烷基-氧基-

[0332] 氨基-

[0333] N- C_1-C_7 -烷基-氨基-

[0334] N,N-二- C_1-C_7 -烷基-氨基-

[0335] 1-吡咯烷基-

[0336] 1-哌嗪基-;且

[0337] X^3 是CH或 $CR^{3'}$,

[0338] 其中 $R^{3'}$ 选自

[0339] 氰基-

[0340] 卤素-

[0341] 卤代- C_1-C_7 -烷基-

[0342] C_1-C_7 -烷基-。

[0343] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0344] X^4 是N;

[0345] $R^{5'}$ 选自

[0346] C_1-C_4 -烷基-

[0347] C_1-C_4 -烷氧基-

[0348] 氟- C_1-C_4 -烷基-氧基-

[0349] 氨基-

[0350] N- C_1-C_4 -烷基-氨基-

[0351] N,N-二- C_1-C_4 -烷基-氨基-

[0352] 1-吡咯烷基-

[0353] 1-哌嗪基-;且

[0354] X^3 是CH或 $CR^{3'}$,

[0355] 其中 $R^{3'}$ 选自

[0356] 氰基-

[0357] 氟-

[0358] 氯-

[0359] 氟-C₁-C₄-烷基-

[0360] C₁-C₄-烷基-。

[0361] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0362] X⁴是N;

[0363] R^{5'}选自

[0364] 甲氧基-;且

[0365] X³是CH或CR^{3'},

[0366] 其中R^{3'}选自

[0367] 氰基-。

[0368] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0369] X⁴是N;

[0370] R^{5'}选自

[0371] C₁-C₇-烷基-

[0372] C₁-C₇-烷氧基-

[0373] 卤代-C₁-C₇-烷基-氧基-

[0374] 氨基-

[0375] N-C₁-C₇-烷基-氨基-

[0376] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-

[0377] 1-吡咯烷基-

[0378] 1-哌嗪基-;且

[0379] X³是N。

[0380] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0381] X⁴是N;

[0382] R^{5'}选自

[0383] C₁-C₄-烷基-

[0384] C₁-C₄-烷氧基-

[0385] 氟-C₁-C₄-烷基-氧基-

[0386] 氨基-

[0387] N-C₁-C₄-烷基-氨基-

[0388] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-

[0389] 1-吡咯烷基-

[0390] 1-哌嗪基-;且

[0391] X³是N。

[0392] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐

和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0393] X^4 是N;

[0394] $R^{5'}$ 选自

[0395] 甲氧基-;且

[0396] X^3 是N。

[0397] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0398] X^4 是N;

[0399] $R^{5'}$ 选自

[0400] 氢;且

[0401] X^3 是 $CR^{3'}$,

[0402] 其中 $R^{3'}$ 选自

[0403] N,N-二- C_1 - C_7 -烷基-氨基-羰基-

[0404] N,N-二- C_1 - C_7 -烷基-氨基-磺酰基-

[0405] 1-吡咯烷基-磺酰基-

[0406] 4-吗啉代-磺酰基-

[0407] C_1 - C_7 -烷基-磺酰基-

[0408] C_1 - C_7 -烷基-磺酰基-氨基-。

[0409] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0410] X^4 是N;

[0411] $R^{5'}$ 选自

[0412] 氢;且

[0413] X^3 是 $CR^{3'}$,

[0414] 其中 $R^{3'}$ 选自

[0415] C_1 - C_4 -烷基-磺酰基-。

[0416] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其中

[0417] X^4 是CH;

[0418] $R^{5'}$ 选自

[0419] C_1 - C_7 -烷基-

[0420] C_1 - C_7 -烷氧基-

[0421] 卤代- C_1 - C_7 -烷基-氧基-

[0422] 氨基-

[0423] N- C_1 - C_7 -烷基-氨基-

[0424] N,N-二- C_1 - C_7 -烷基-氨基-;且

[0425] X^3 是 $CR^{3'}$,

[0426] 其中 $R^{3'}$ 选自

[0427] 氰基-

[0428] 卤素-

[0429] 卤代-C₁-C₇-烷基-

[0430] C₁-C₇-烷基-。

[0431] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0432] X⁴是CH;

[0433] R^{5'}选自

[0434] C₁-C₄-烷基-

[0435] C₁-C₄-烷氧基-

[0436] 氟-C₁-C₇-烷基-氧基-

[0437] 氨基-

[0438] N-C₁-C₄-烷基-氨基-

[0439] N,N-二-C₁-C₄-烷基-氨基-;且

[0440] X³是CR^{3'},

[0441] 其中R^{3'}选自

[0442] 氰基-

[0443] 氟-

[0444] 氯-

[0445] 氟-C₁-C₄-烷基-

[0446] C₁-C₄-烷基-。

[0447] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0448] X⁴是CR^{4'},

[0449] 其中R^{4'}选自

[0450] F₃C-;

[0451] R^{5'}选自

[0452] 氨基-磺酰基-

[0453] C₁-C₇-烷基-磺酰基-氨基-;且

[0454] X³是CH。

[0455] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0456] X⁴是CR^{4'},

[0457] 其中R^{4'}选自

[0458] F₃C-;

[0459] R^{5'}选自

[0460] 氢-;且

[0461] X³是CH或CR^{3'},

[0462] 其中R^{3'}选自

[0463] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-羰基-

[0464] N,N-二-C₁-C₇-烷基-氨基-磺酰基-

[0465] 1-吡咯烷子基-磺酰基-

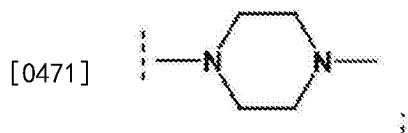
[0466] 4-吗啉代-磺酰基-

[0467] C₁-C₇-烷基-磺酰基-

[0468] C₁-C₇-烷基-磺酰基-氨基-。

[0469] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0470] A是饱和的杂环,其选自



[0472] X¹是CH;

[0473] X²是CH;

[0474] X⁴是N;

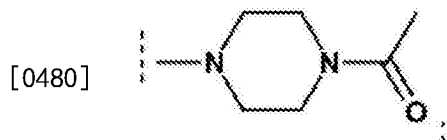
[0475] R⁵选自

[0476] 甲氧基-;且

[0477] X³是N。

[0478] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(II)的化合物和/或其可药用盐和/或溶剂化物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其中

[0479] A是饱和的杂环,其选自



[0481] X¹是CR¹

[0482] 其中R¹选自氟-;

[0483] X²是CH;

[0484] X⁴是N;

[0485] R^{5'}选自

[0486] 甲氧基-;且

[0487] X³是CH或CR^{3'},

[0488] 其中R^{3'}选自

[0489] 氰基-。

[0490] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是以下实施例部分中列出的化合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用。

[0491] 在本发明的另一个实施方案中,PI3K抑制剂是式(I)的化合物,其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用,其选自

[0492] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

- [0493] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0494] {(S)-3-[6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0495] {3-[6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0496] 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0497] 2-甲氧基-5-{4-[1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0498] 1-{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;
- [0499] 1-{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;
- [0500] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0501] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0502] 2-氨基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0503] 2-氨基-5-{4-[1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0504] (S)-(3-(6-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;
- [0505] (3-(6-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;
- [0506] (S)-2-甲氧基-5-(4-(1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;
- [0507] 2-甲氧基-5-(4-(1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;
- [0508] (S)-5-(4-(1-(环戊烷羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-2-甲氧基烟腈;
- [0509] 5-(4-(1-(环戊烷羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-2-甲氧基烟腈;
- [0510] (2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0511] (2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0512] 呋喃-3-基-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并

- [4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0513] 呋喃-3-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0514] 呋喃-3-基-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- [0515] 呋喃-3-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0516] ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0517] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0518] ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0519] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0520] (3-甲氧基-环丁基)-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- [0521] (3-甲氧基-环丁基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0522] ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-咪唑-4-基-甲酮;
- [0523] ({3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0524] 1-(4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-咪唑-1-基)-乙酮;
- [0525] 1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-咪唑-1-基)-乙酮;
- [0526] ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(4-甲基-咪唑-5-基)-甲酮;
- [0527] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(4-甲基-咪唑-5-基)-甲酮;
- [0528] 5-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-1H-吡啶-2-酮;
- [0529] 5-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-1H-吡啶-2-酮;
- [0530] ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮;
- [0531] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基

氧基]-吡咯烷-1-基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮;

[0532] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-~~咪~~唑-4-基-甲酮;

[0533] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-~~咪~~唑-4-基-甲酮;

[0534] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-~~咪~~唑-5-基-甲酮;

[0535] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-~~咪~~唑-5-基-甲酮;

[0536] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-~~咪~~唑-4-基)-甲酮;

[0537] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-~~咪~~唑-4-基)-甲酮;

[0538] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0539] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0540] {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,4-二甲基-~~咪~~唑-5-基)-甲酮;

[0541] {3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,4-二甲基-~~咪~~唑-5-基)-甲酮;

[0542] (4,4-二氟-环己基)-{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

[0543] (4,4-二氟-环己基)-{3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;

[0544] 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(2-四氢-吡喃-4-基-乙酰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

[0545] 2-甲氧基-5-{4-[1-(2-四氢-吡喃-4-基-乙酰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

[0546] 5-{4-[(S)-1-(2,4-二甲基-~~咪~~唑-5-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

[0547] 5-{4-[1-(2,4-二甲基-~~咪~~唑-5-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

[0548] 5-{4-[(S)-1-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

[0549] 5-{4-[1-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈;

- [0550] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;
- [0551] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噁唑-4-基)-甲酮;
- [0552] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0553] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0554] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0555] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0556] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0557] {3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮;
- [0558] 异噁唑-3-基-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- [0559] 异噁唑-3-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0560] 异噁唑-5-基-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- [0561] 异噁唑-5-基-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0562] 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(噁唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0563] 2-甲氧基-5-{4-[1-(噁唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0564] 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0565] 2-甲氧基-5-{4-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0566] 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;
- [0567] 2-甲氧基-5-{4-[1-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈;

- [0568] (2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0569] (2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0570] (1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0571] (1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮;
- [0572] (S)-(2,4-二甲基噻唑-5-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0573] (2,4-二甲基噻唑-5-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0574] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮;
- [0575] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮;
- [0576] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮;
- [0577] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮;
- [0578] 4-((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;
- [0579] 4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;
- [0580] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮;
- [0581] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮;
- [0582] (S)-(1H-咪唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0583] (1H-咪唑-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0584] 5-((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;
- [0585] 5-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-2-酮;
- [0586] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮;

- [0587] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮;
- [0588] (S)-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0589] (1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0590] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1H-吡啶-4-基)甲酮;
- [0591] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1H-吡啶-4-基)甲酮;
- [0592] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酮;
- [0593] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酮;
- [0594] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮;
- [0595] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮;
- [0596] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;
- [0597] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;
- [0598] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-甲酮;
- [0599] {3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-甲酮;
- [0600] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-4-基-甲酮;
- [0601] {3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-4-基-甲酮;
- [0602] {(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0603] {3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;
- [0604] (S)-(3-(6-(6-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;
- [0605] (3-(6-(6-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;
- [0606] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-

4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0607] {(S)-3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0608] {3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0609] [(S)-3-(6-喹啉-3-基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0610] [3-(6-喹啉-3-基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;

[0611] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0612] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0613] (S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮;

[0614] 1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮;

[0615] 1-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;

[0616] 1-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-丙-1-酮;

[0617] 2-甲氧基-5-[4-((S)-1-丙酰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-烟腈;

[0618] 2-甲氧基-5-[4-(1-丙酰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-烟腈;

[0619] (S)-6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

[0620] 6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

[0621] (S)-6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

[0622] 6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-(1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶;

[0623] (S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

[0624] 1-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

[0625] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

- [0626] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;
- [0627] (S)-2-甲氧基-5-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)吡咯烷-3-基氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;
- [0628] 2-甲氧基-5-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)吡咯烷-3-基氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;
- [0629] (S)-1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙酮;
- [0630] 1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙酮;
- [0631] (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0632] (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0633] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;
- [0634] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;
- [0635] ((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1s,4R)-4-甲氧基环己基)甲酮;
- [0636] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1s,4R)-4-甲氧基环己基)甲酮;
- [0637] ((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1r,4S)-4-甲氧基环己基)甲酮;
- [0638] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1r,4S)-4-甲氧基环己基)甲酮;
- [0639] ((1s,4R)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0640] ((1s,4R)-4-羟基环己基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0641] ((1r,4S)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0642] ((1r,4S)-4-羟基环己基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;
- [0643] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;
- [0644] (3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮;
- [0645] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-

基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

[0646] (3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-5-基)甲酮;

[0647] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

[0648] (3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

[0649] (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

[0650] (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;

[0651] (S)-1-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

[0652] 1-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

[0653] (S)-(3-(6-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0654] (3-(6-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0655] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0656] (3-(6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮;

[0657] (四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-{6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基}-甲酮;

[0658] (四氢-吡喃-4-基)-{3-{6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基}-甲酮;

[0659] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[0660] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[0661] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吗啉代)甲酮;

[0662] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(吗啉代)甲酮;

[0663] (S)-(4-羟基哌啶-1-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

[0664] 4-羟基哌啶-1-基)(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡

啉并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮;

[0665] (S)-N-(2-羟乙基)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

[0666] N-(2-羟乙基)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

[0667] (S)-1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基)乙酮;

[0668] 1-(4-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基)乙酮;

[0669] (S)-2-甲氧基-5-(4-(1-(吗啉-4-羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

[0670] 2-甲氧基-5-(4-(1-(吗啉-4-羰基)吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)烟腈;

[0671] (S)-(3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

[0672] (3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基)(噁唑-4-基)甲酮;

[0673] 1-(4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基)-哌啶-1-基)-乙酮;

[0674] 1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮;

[0675] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

[0676] {3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮;

[0677] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

[0678] {3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮;

[0679] {(S)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮;或

[0680] {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮。

[0681] 鉴于游离形式的式(I)或式(II)的化合物与以其盐形式的那些、包括可例如在纯化或鉴定新化合物中用作中间体的那些盐之间的密切关系,如适当且便利,对前文和后文的式(I)或式(II)的化合物的任何提及应理解为提及游离形式的化合物和/或也提及其中一种或多种其盐以及一种或多种溶剂化物例如水合物。

[0682] 式(I)或式(II)的化合物或其盐根据本身已知的方法制备,尽管对于式(I)或式

(II)的化合物的制备先前并未分别描述。

[0683] 如本文使用的术语“可药用盐”是指保留PI3K抑制剂的生物有效性和性质的盐,且通常不是生物学或在其他方面不可取的盐,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。在许多情况下,本发明中使用的PI3K抑制剂能通过存在的氨基和/或羧基或与其相似的基团形成酸和/或碱盐,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0684] 可药用的酸加成盐可与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0685] 可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0686] 可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。可药用碱加成盐可与无机碱和有机碱形成。

[0687] 可以由其衍生得到盐的无机碱包括例如铵盐和周期表的1至12族的金属。在某些实施方案中,该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0688] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺、括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括例如异丙胺、N,N'-二苄基乙二胺(benzathine)、胆碱盐(choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

[0689] 通过常规化学方法,可以从本发明的化合物、碱性或酸性基团合成本发明的可药用盐。一般来讲,可以如下制备所述的盐:使所述化合物的游离酸形式与化学计算量的适当的碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或使所述化合物的游离碱形式与化学计算量的适当的酸反应。这类反应通常在水或有机溶剂或两者的混合溶剂中进行。一般来讲,在可行时,使用非水介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是可取的。其他合适的盐的列表可以见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Mack出版公司(Mack Publishing Company),Easton,Pa.(1985),以及见于Stahl和Wermuth的“(药用盐手册:性质、选择和应用)Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection, and Use”(Wiley-VCH,Weinheim,德国,2002)。

[0690] 为了分离和纯化,也可能使用不可药用的盐,例如苦味酸盐和高氯酸盐。对于治疗应用而言,仅使用可药用盐或游离化合物。

[0691] 如本文使用的术语“个体”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。个体也是指例如灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述个体是灵长类动物。在另外的其他实施方案中,所述个体是人。

[0692] 如本文使用的术语“抑制”是指给定的病症、症状或障碍、疾病的减轻或遏抑,或

者生物学活性或过程的基线活性的显著降低。

[0693] 如本文使用的术语“治疗”任何疾病或病症在一个实施方案中指改善疾病或障碍(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在又一个实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在又一个实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或障碍的恶化。

[0694] 如本文所用,如果个体在生物学上、医学上或生活质量上受益于治疗,则此类个体是“需要”此类治疗。

[0695] 术语“施用”主题化合物意指向需要治疗的个体提供PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。“与一种或多种其他治疗剂组合施用”包括同时(并行)和以任意次序连贯施用,以及以任意施用途径施用。

[0696] 本发明还提供了含PI3K抑制剂的药物组合物的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。本发明因此提供了以下各项的应用:

[0697] ■ 药物组合物,其包含PI3K抑制剂和一种或多种载体/赋形剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用;

[0698] ■ 药物组合物,其包含治疗有效量的PI3K抑制剂和一种或多种可药用载体/赋形剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0699] 如本文使用的术语“可药用载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗细菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等物质及其组合,如本领域普通技术人员已知的那样(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990,第1289-1329页)。除了任意常规载体与活性成分不相容的情况外,涵盖其在治疗或药物组合物中的用途。

[0700] 本发明提供包含PI3K抑制剂和可药用载体的药物组合物的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。药物组合物可以被配制以用于特定的施用途径,例如口服施用、胃肠外施用和直肠施用等。此外,本发明的药物组合物还可以被制备为固体形式(包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末或栓剂),或者液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬剂或乳剂)。药物组合物可以经过常规的药物操作如灭菌,和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0701] 典型地,药物组合物是包含活性成分和如下成分的片剂和明胶胶囊:

[0702] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0703] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还包含

[0704] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还包含

[0705] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾混合物;和/或

[0706] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0707] 可以按照本领域已知的方法对片剂进行薄膜包衣或肠溶衣包衣。

[0708] 适合口服施用的组合物包括片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒

剂、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂或酏剂形式的有效量的PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。按照本领域已知的制备药物组合物的任意方法来制备用于口服使用的组合物,这类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供药学上美观和可口的制剂。片剂可含有与适合制备片剂的无毒、可药用的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未被包衣的或者通过已知技术对其进行包衣,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供历经较长时间的持久作用。例如,可以采用时间延迟材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0709] 用于口服使用的制剂可以被制备成硬明胶胶囊剂,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者被制备成软明胶胶囊剂,其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0710] 某些可注射的组合物是水性等张溶液或混悬液,栓剂可由脂肪乳剂或混悬剂有利地制备。所述的组合物可以被灭菌和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它在治疗上有价值的物质。所述组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法制备,并且含有约0.1-75%、优选约1-50%的活性成分。

[0711] 适合透皮应用的组合物包含有效量的PI3K抑制剂和适合载体,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。适用于透皮递送的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂,以帮助穿过个体的皮肤。例如,透皮装置是绷带剂的形式,该绷带剂包含背衬部分、含有PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)和任选的载体的贮库、任选的速率控制屏障(以便历经较长时间以受控和预定的速率递送PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)至个体皮肤)和固定该装置于皮肤的手段。

[0712] 适合局部应用、例如应用于皮肤和眼的组合物包括水性溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾的制剂,例如用于通过气溶胶等递送的那些制剂。这类局部传递系统将特别适于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌、例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂中的预防性应用等。因此,它们特别适用于本领域众所周知的局部制剂,包括化妆品。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0713] 如本文所用,局部应用也可涉及吸入或鼻内应用。它们可方便地以干粉形式(单独地或作为混合物、例如与乳糖的干掺合物递送,或为混合型组分颗粒、例如与磷脂的颗粒)由干粉吸入器递送,或为气雾喷雾呈递形式由加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷射器递送(使用和不使用适宜的推进剂)。

[0714] 本发明还提供了包含作为活性成分的PI3K抑制剂的无水药物组合物和剂型的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,因为水可以促进一些化合物的降解。

[0715] 可以使用无水或含水量低的成分以及低水分或低湿度的条件来制备本发明的无水药物组合物和剂型。应当制备和贮存无水的药物组合物,以便保持其无水的性质。因此,使用已知可阻止与水接触的材料来包装无水组合物,以便它们可以被包含在适宜的制剂药盒中。适宜包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料、单位剂量容器、例如小瓶、泡罩包装和带状包。

[0716] 本发明还提供了包含一种或多种降低作为活性成分的PI3K抑制剂分解速率的物质的药物组合物和剂型的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。这类物质在本文中称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0717] 生理学上可接受的载体的实例包括缓冲剂例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂包括抗坏血酸;低分子量(低于约10个残基)多肽;蛋白质如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂例如EDTA;糖醇例如甘露糖醇或山梨糖醇;成盐抗衡离子例如钠;和/或非离子型表面活性剂例如**TWEEN®**、聚乙二醇(PEG)和**PLURONICS®**。

[0718] 适合的赋形剂/载体可以是任何固态、液态、半固态赋形剂或在气溶胶组合物的情况下,是本领域技术人员通常可用的气态赋形剂。

[0719] 固态药用赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、脱脂奶粉等。

[0720] 液态和半固态赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油类,包括石油、动物油、植物油或合成来源的油类,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液态载体、特别是用于注射溶液的液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和二醇。

[0721] 压缩气体可用于分散气溶胶形式的化合物。适用于此目的惰性气体是氮、二氧化碳等。其他适合的药用赋形剂和其制剂描述于由E.W.Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company,第18版,1990)。

[0722] 活性成分的剂量取决于待治疗的疾病和种属、年龄、重量、和个体状况、个体药动学数据和施用方式。制剂中活性成分的量可在本领域技术人员采用的全部范围内变化。

[0723] 包含PI3K抑制剂与至少一种可药用载体(例如赋形剂和/或稀释剂)的药物组合可以常规方法制备,例如借助于常规混合、制粒、包衣、溶解或冻干工序,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0724] 本发明还涉及包含PI3K抑制剂和一种或多种另外的活性成分的组合的应用,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。本发明因此提供了以下项的应用

[0725] ■包含治疗有效量的PI3K抑制剂和一种或多种治疗活性剂的组合、特别是药物组合,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,其用于治疗疟疾、利什曼病、弓形体病、锥虫病和/或神经型囊尾蚴病;尤其是急性和脑型疟和/或查加斯病

[0726] ■适于同时或相继施用的组合的药物组合,其包含治疗有效量的如本文定义的PI3K抑制剂,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用;治疗有效量的一种或多种组合伴侣,其用于治疗疟疾、利什曼病、弓形体病、锥虫病和/或神经型囊尾蚴病,尤其是急性和脑型疟和/或查加斯病。

[0727] 术语PI3K抑制剂的“治疗有效量”,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用,是指将引发个体的生物学或医学响应、例如降低或抑制酶或蛋白质活性、或改善症状、缓和病状、减缓或延缓疾病进展、或预防疾病等的PI3K抑制剂的量,其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用。

[0728] “组合”是指在一种剂量单位形式中的固定组合,或者用于组合施用的成套药盒,其中PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)和组合伴侣(例如如下文

解释的其他药物,还称为“治疗剂”或“活性助剂(co-agent)”)可以在同一时间独立施用,或者在一定的时间间隔内分别施用,所述时间间隔尤其应当使得各组合伴侣显示出合作效应,例如协同效应。本文所用的术语“共同施用(co-administration)”或“组合施用”等意指包括向有需要的单个个体(例如患者)施用所选择的组合伴侣,并且意欲包括治疗方案,其中不一定通过相同的施用途径或同时施用这些活性剂。本文所用的术语“药物组合”意指由混合或组合多于一种活性成分而产生的产品并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分、例如PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)和组合伴侣以单一实体或剂量的形式同时向患者施用。术语“非固定组合”是指活性成分、例如PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)和组合伴侣以各单独实体同时、并行或在无具体时间限制下相继向患者施用,其中此类施用提供了患者体内的两种化合物的治疗有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如施用三种或更多种活性成分。

[0729] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)可以以单独的活性成分施用或(例如作为助剂)与其他药物例如免疫抑制剂或免疫调节剂或其他抗炎剂联合施用,例如用于治疗或预防同种-或异种移植物急性或慢性排斥或炎性病症或自身免疫疾病、或与化疗剂例如恶性细胞抗-增殖剂联合施用。例如,PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)可用于与以下各项联合使用:钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素A或FK506;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、AP23573、TAFA-93、biolimus-7或biolimus-9;具有免疫抑制性质的子囊霉素,例如ABT-281、ASM981等;皮质甾类;环磷酰胺;硫唑嘌呤(azathioprene);氨甲喋呤(methotrexate);来氟米特(leflunomide);咪唑立宾(mizoribine);麦考酚酸(mycophenolic acid)或盐;麦考酚酯吗啉乙酯;15-脱氧精脒菌素或免疫抑制性同源物、类似物或其衍生物;PKC抑制剂,例如在W002/38561或W003/82859中所公开,例如实施例56或70的化合物;JAK3激酶抑制剂,例如N-苄基-3,4-二羟基-亚苄基-氰基乙酰胺 α -氰基-(3,4-二羟基)-[N-苄基肉桂酰胺(Tyrphostin AG490)、灵菌红素25-C(PNU156804)、[4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉]WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈,以游离形式或可药用盐形式,例如单-柠檬酸盐(也称为CP-690,550)、或如W004/052359或W005/066156公开的化合物;免疫抑制剂单克隆抗体,例如白细胞受体的单克隆抗体,例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86或其配体;其他免疫调节性化合物,例如具有至少一部分CTLA4胞外结构域或其突变体的重组结合分子,例如与非-CTLA4蛋白序列连接的CTLA4的至少胞外结构域或其突变体,例如CTLA4Ig(例如称为ATCC68629)或其突变体,例如LEA29Y;粘着分子抑制剂,例如LFA-1拮抗剂、ICAM-1或-3拮抗剂、VCAM-4拮抗剂或VLA-4拮抗剂;或抗组胺剂;或镇咳药、或支气管扩张剂;或血管紧张素受体阻滞剂;或抗-感染剂。

[0730] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)还可用于有利地彼此组合或与其他治疗剂、尤其是其他抗癌剂组合使用。此类抗癌剂包括但不限于氯脒、氯丙脒、甲氧苄啶、氯喹、甲氟喹、本茆醇、阿托伐醌、乙胺嘧啶-磺胺多辛、乙胺嘧啶-氨苯砒、卤泛群、奎宁、奎尼丁、阿莫地喹、阿莫吡喹、磺胺类药、青蒿素、阿替夫林、蒿甲醚、青蒿琥酯、

伯氨喹、吸入性NO、L-精氨酸、二丙烯三胺NONOate(NO供体)、罗格列酮(PPAR γ 激动剂)、活性炭、红细胞生成素、左旋咪唑和咯萘啶。

[0731] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)还可用于有利地彼此组合或与其他治疗剂、诸如用于治疗利什曼病、锥虫病、弓形体病和神经型囊尾蚴病的治疗剂组合使用。此类治疗剂包括但不限于硫酸氯喹、阿托伐醌-氯胍、蒿甲醚-本苄醇、硫酸奎宁、青蒿琥酯、奎宁、多西环素、克林霉素、葡甲胺铋酸盐、葡萄糖酸铋钠、米替福新、酮康唑、喷他脒、两性霉素B(AmB)、脂质体-AmB、巴龙霉素(paromomycine)、依洛尼塞、硝呋替莫、苏拉明、美拉唑醇、泼尼松龙、苄硝唑、磺胺嘧啶、乙胺嘧啶、克林霉素、甲氧苄啶(trimetopim)、磺胺甲唑、阿奇霉素、阿托伐醌、地塞米松、吡喹酮、阿苯达唑、 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、大环内酯类、氨基糖苷类、磺胺嘧啶和乙胺嘧啶。

[0732] 由编码、通用名或商标名所识别的活性剂的结构可以取自现行版的标准目录“默克索引”或取自数据库,例如Patents International,例如IMS World Publications。

[0733] 可以用于与PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)组合的上述化合物可以如现有技术所述例如以上所引述文件中所述制备和施用。

[0734] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)也可以有利地与已知治疗方法组合。

[0735] 实验细节:

[0736] 只要不特别描述起始材料的制备,则化合物是已知的或可通过本领域已知的方法或如下文所述类似地制备。

[0737] 下列实施例阐述本发明而无任何限制。

[0738] 缩写:

[0739]	Ar	芳基
[0740]	AcOH	乙酸
[0741]	aq	含水
[0742]	Ar	芳基
[0743]	BOC	叔丁基-碳酸酯基
[0744]	BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐
[0745]	br.s.	宽单峰
[0746]	BSA	牛血清清蛋白
[0747]	CDCl ₃	氯仿-d
[0748]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0749]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0750]	CH ₃ CN	乙腈
[0751]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0752]	d	双峰
[0753]	dd	双双峰
[0754]	DIPEA	N-乙基二异丙胺
[0755]	DME	1,4-二甲氧基乙烷
[0756]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺

[0757]	DBU	1,8-二氮杂-7-二环[5.4.0]十一碳烯
[0758]	DMSO	二甲基亚砷
[0759]	dt	三峰的双峰
[0760]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0761]	eq.	当量
[0762]	EtOAc	乙酸乙酯
[0763]	FCC	快速柱色谱法
[0764]	h	小时
[0765]	HBTU	(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0766]	HCl	盐酸
[0767]	HOBt	苯并三唑-1-醇
[0768]	HPLC	高压液相色谱法
[0769]	HT	高通量
[0770]	H ₂ O	水
[0771]	Hyflo	Hyflo Super细胞培养基
[0772]	IFN	干扰素(例如IFN- α =干扰素- α)
[0773]	IL	白介素(例如IL-6=白介素-6)
[0774]	Isolute [®] SCX-2	聚合物负载的磺酸大孔聚苯乙烯
[0775]	K	开尔文氏绝对温度
[0776]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0777]	LC	液相色谱法
[0778]	M	摩尔浓度
[0779]	MeCN	乙腈
[0780]	MeOD	甲醇-d ₄
[0781]	MeOH	甲醇
[0782]	2-Me-THF	2-甲基四氢呋喃
[0783]	MgSO ₄	硫酸镁
[0784]	MHz	兆赫兹
[0785]	MS	质谱
[0786]	m	多重峰
[0787]	mBar	毫巴
[0788]	mL	毫升
[0789]	mm	毫米
[0790]	mM	毫摩尔浓度
[0791]	min.	分钟
[0792]	mw	微波
[0793]	NaOH	氢氧化钠
[0794]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠

[0795]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0796]	NaO ^t Bu	叔丁醇钠
[0797]	NEt ₃	三乙胺
[0798]	NH ₃	氨
[0799]	NH ₄ OH	具有0.88的比重的浓氨水溶液
[0800]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0801]	NMR	核磁共振
[0802]	OBD	最佳床密度
[0803]	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
[0804]	Pd(OH) ₂ /C	氢氧化钯/炭
[0805]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
[0806]	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物
[0807]	PL-HCO ₃ MP	聚合物负载的碳酸氢盐大孔聚苯乙烯
[0808]	PL-SO ₃ H MP	聚合物负载的磺酸大孔聚苯乙烯
[0809]	rt	室温
[0810]	Rt	保留时间
[0811]	s	单峰
[0812]	SCX-2	聚合物负载的磺酸大孔聚苯乙烯
[0813]	t	三重峰
[0814]	TBME	叔丁基甲基醚
[0815]	tBuOK	叔丁醇钾
[0816]	tert-BuONa	叔丁醇钠
[0817]	TFA	三氟乙酸
[0818]	THF	四氢呋喃
[0819]	UPLC	超高效液相色谱法
[0820]	X-Phos	二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦

[0821] 所用的微波装置为Biotage **Initiator**[®]

[0822] 所有化合物使用AutoNom命名。

[0823] 所用的LCMS方法:

[0824] LC方法1(Rt⁽¹⁾):在40℃烘箱温度,通过具有**Ascentis**[®]Express柱C1830x2.1mm, 2.7μm(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%甲酸+3.75mM醋酸铵)/(CH₃CN+0.04%甲酸)90/10至5/95(3.7min和1.2mL/min的溶剂流速),然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0825] LC方法2(Rt⁽²⁾):在40℃烘箱温度,通过具有**Ascentis**[®]Express柱C1830x2.1mm, 2.7μm(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%甲酸+3.75mM醋酸铵)/(CH₃CN+0.04%甲酸)90/5至5/95(3.7min和1.2mL/min的溶剂流速),然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0826] LC方法3(Rt⁽³⁾):在40℃烘箱温度,通过具有**Ascentis**[®]Express柱C1830x2.1mm,

2.7 μ m(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%甲酸+3.75mM醋酸铵)/(CH₃CN+0.04%甲酸)99/1(0.5min和1.2mL/min的溶剂流速)、然后99/1至5/95(0.7min和1.2mL/min的溶剂流速),然后5/95(0.7min和1.04mL/min溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0827] LC方法4(Rt⁽⁴⁾):在40℃烘箱温度,通过具有 **Ascentis®**Express柱C1830x2.1mm, 2.7 μ m(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%甲酸+3.75mM醋酸铵)/(CH₃CN+0.04%甲酸)90/10至5/95(1.7min和1.2mL/min的溶剂流速)、然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0828] LC方法5(Rt⁽⁵⁾):在40℃烘箱温度,通过具有 **Ascentis®**Express柱C1830x2.1mm, 2.7 μ m(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%甲酸)/(CH₃CN+0.04%甲酸)95/5至5/95(3.7min和1.2mL/min的溶剂流速)、然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0829] LC方法6(Rt⁽⁶⁾):在40℃烘箱温度,通过具有 **Ascentis®**Express柱C1830x2.1mm, 2.7 μ m(Supelco)的Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+TFA)/(CH₃CN+0.04%甲酸)99/1(0.5min和1.2mL/min的溶剂流速)、然后99/1至5/95(1.7min和1.2mL/min的溶剂流速),然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0830] LC方法7(Rt⁽⁷⁾):在40℃烘箱温度,通过具有 **Ascentis®**Express柱C1830x2.1mm, 2.7 μ m(Supelco)的Waters Agilent HPLC系统,应用梯度(H₂O+0.05%TFA)/(CH₃CN+0.04%甲酸)90/10至5/95(1.7min和1.2mL/min的溶剂流速)、然后5/95(0.7min和1.4mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0831] LC方法8(Rt⁽⁸⁾):在45℃烘箱温度,通过具有XTerra反相柱MS C18, 50x4.6mm, 5 μ m的Waters HPLC alliance-HT系统,应用梯度(H₂O+0.1%TFA)/(CH₃CN+0.1%TFA)95/5至0/100(8.0min和2.0mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。检测方法UV220-400nm-MS。

[0832] LC方法1'(Rt^(1')):在40℃的烘箱温度,通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统,应用梯度H₂O(+0.1%甲酸)/CH₃CN(+0.1%甲酸)90/10至5/95(1.7分钟和1.2mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。

[0833] LC方法2'(Rt^(2')):在40℃的烘箱温度,通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统,应用梯度H₂O(+0.1%TFA)/CH₃CN(+0.1%TFA)90/10至5/95(1.7分钟和1.2mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。

[0834] LC方法3'(Rt^(3')):在40℃的烘箱温度,通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统,应用梯度H₂O(+0.1%TFA)/CH₃CN(+0.1%TFA)95/5至5/95(3.7分钟和1.2mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。

[0835] LC方法4'(Rt^(4')):在45℃的烘箱温度,通过具有SunFire柱C1820X4.6mm的Waters HPLC alliance-HT系统,应用梯度H₂O(+0.1%TFA)/CH₃CN(+0.1%TFA)95/5至0/100(4分钟和1mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。

[0836] LC方法5'(Rt^(5')):在30℃的烘箱温度,通过具有Acquity UPLC BEH C1850X2.1mm, 1.7 μ m柱的Waters UPLC-MS系统,应用梯度H₂O(+0.1%甲酸)/CH₃CN(+0.1%甲酸)95/5至10/90(4分钟和0.7mL/min的溶剂流速),获得保留时间(Rt)。

[0837] LC方法6' (Rt^(6')): 在30℃的烘箱温度, 通过具有Acquity UPLC BEH C1850X2.1mm, 1.7μm柱的Waters UPLC-MS系统, 应用梯度H₂O(+0.1%甲酸)/CH₃CN(+0.1%甲酸)80/20至5/95(4.2分钟和0.7mL/min的溶剂流速), 获得保留时间(Rt)。

[0838] LC方法7' (Rt^(7')): 在40℃的烘箱温度, 通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统, 应用梯度H₂O(+0.1%甲酸)/CH₃CN(+0.1%甲酸)95/5至5/95(3.7分钟和1.2mL/min的溶剂流速), 获得保留时间(Rt)。

[0839] LC方法8' (Rt^(8')): 在40℃的烘箱温度, 通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统, 应用梯度H₂O(+0.1%甲酸)/CH₃CN(+0.1%甲酸)99/1至5/95(2.2分钟和1.2mL/min的溶剂流速), 获得保留时间(Rt)。

[0840] LC方法9' (Rt^(9')): 在40℃的烘箱温度, 通过具有XBridge MS柱C1830/3.02.5m的Waters HPLC alliance-HT系统, 应用梯度H₂O(+0.1%TFA)/CH₃CN(+0.1%TFA)99/1至5/95(2.2分钟和1.2mL/min的溶剂流速), 获得保留时间(Rt)。

[0841] LC方法10' (Rt^(10')): 在Waters HPLC-MS设备获得FIA-MS(MS)。

[0842] 纯化方法:

[0843] 制备型反相Gilson HPLC

[0844] ●方法A: WATERS的柱SunFire制备型C180BD5μm, 30x100mm, 用H₂O+0.1%TFA和乙腈+0.1%TFA作为流动相。检测方法UV220-400nm。

[0845] ●方法B: WATERS的柱Atlantis制备型T30BD5μm, 30x150mm, 用H₂O+0.1%TFA和乙腈+0.1%TFA作为流动相。检测方法UV220-400nm。

[0846] ●方法C: WATERS的柱XTerra RP180BD5μm, 19x50mm, 用H₂O+0.1%TFA和乙腈+0.1%TFA作为流动相。检测方法UV220-400nm。

[0847] X-射线粉末衍射法

[0848] 仪器:

[0849] 方法X1

[0850]

仪器	Bruker AXS, D8 Advance
辐射	CuKα (30 kV, 40 mA)
检测器	PSD(Vantec)检测器
扫描范围	2°-40°(2θ 值)

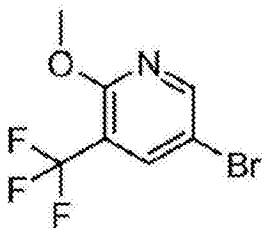
[0851] 方法X2

[0852]

仪器	Bruker D8 GADDS Discover
辐射	CuKα (40 kV, 40 mA)
检测器	HI-STAR Area 检测器
扫描范围	6°-40°(2θ 值)

[0853] 中间体化合物的制备

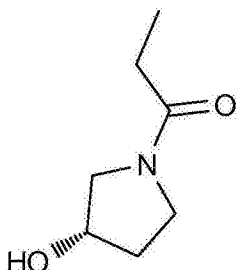
[0854]



[0855] 中间体1:5-溴-2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶

[0856] 向2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(20.0g, 113.0mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(43.6g, 152.0mmol)中加入TFA(80mL),在氩气下将所得混合物在室温搅拌18h。真空除去TFA(50mbar, 45℃),并将残余物混悬于叔丁基甲基醚(200mL)中。通过过滤除去所得无色固体,并用叔丁基甲基醚(50mL)洗涤。真空浓缩滤液,并混悬于EtOAc(50mL)中。将不溶无色固体通过过滤除去,并用EtOAc(50mL)洗涤。真空浓缩滤液,用庚烷/叔丁基甲基醚(5/1, 20mL)稀释,并将不溶性无色固体通过过滤除去。将滤液通过用庚烷/EtOAc, 100/0至90/10的硅胶柱色谱法纯化。将粗产物通过NaHCO₃(20g)短柱过滤并将滤液真空蒸发,得到金黄色油(27.9g)。将油状物溶解于庚烷(20mL)中,并通过硅胶(80g)短柱过滤而纯化,用庚烷洗脱,得到为无色油状物的5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(22.5g, 74%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 4.03(s, 3H) 7.95(d, 1H) 8.4(d, 1H)。

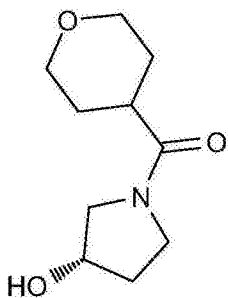
[0857]



[0858] 中间体2:1-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮

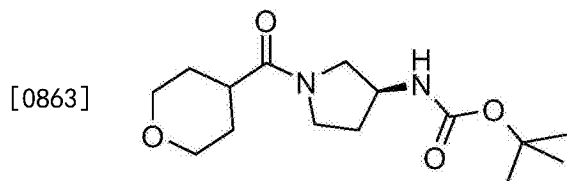
[0859] 将(S)-吡咯烷-3-醇(10.0g, 81.0mmol)、三乙胺(23.6mL, 170.0mmol)和CH₂Cl₂(150mL)在梨形烧瓶中合并以得到浅褐色混悬液。将混合物冷却至-10℃,在15min内滴加丙酰氯(7.06mL, 81.0mmol),将温度维持在-10至0℃之间。将所得浅褐色混悬液在0℃搅拌2h。加入MeOH(9.8mL),并将混合物升温至室温,然后搅拌1h以得到褐色溶液。将混合物真空蒸发,得到浅褐色残余物,将其在乙醚(200mL)中搅拌,并过滤。将滤液真空蒸发,得到为黄色油状物的1-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮(11.23g, 95%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 0.92-1.02m, 3H) 1.67-1.97(m, 2H) 2.13-2.28(m, 2H) 3.18-3.52(m, 4H) 4.17-4.32(m, 1H) 4.85-4.97(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=144.0。

[0860]



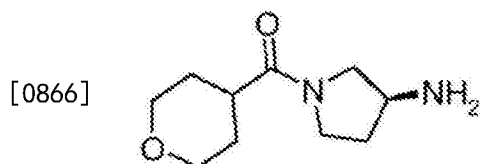
[0861] 中间体3:((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[0862] 将(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(3.69g, 29.9mmol)和三乙胺(6.65g, 9.16mL, 65.7mmol)放入CH₂Cl₂(15mL)中。将混悬液在~3℃冷却。向该混合物缓慢加入四氢-吡喃-4-羰基氯(4.67g, 29.9mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液。然后将所得反应混合物在3-10℃搅拌1.5h。然后将反应混合物浓缩以得到粉末。向该粉末加入EtOAc(100mL)。将固体过滤并用EtOAc洗涤。然后将回收的滤液浓缩,得到为浅褐色粉末的((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(6.77g, 98%收率)。¹H-NMR(400MHz, 甲醇-d₄, 298K): δppm 1.59-2.15(m, 6H) 2.69-2.86(m, 1H) 3.43-3.75(m, 6H) 3.94-4.00(m, 2H) 4.37-4.48(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=199.9, Rt⁽⁶⁾=0.86min。



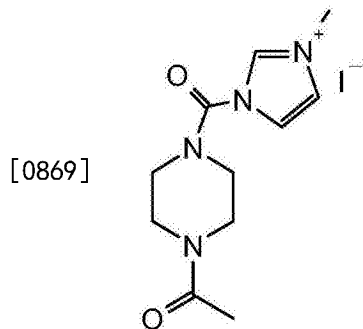
[0864] 中间体4:[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0865] 在室温、向剧烈搅拌的四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(0.455g, 3.06mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液同时逐滴加入饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)和(S)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(570mg, 3.06mmol)溶液。将所得双相混合物在室温剧烈搅拌3h。将有机层通过相分离管过滤而分离,真空浓缩,并通过用CH₂Cl₂/MeOH的硅胶快速色谱法纯化,得到为无色胶状物的[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(0.623g, 68%收率) LCMS: [M+H]⁺=299.6, Rt⁽⁷⁾=0.73min。



[0867] 中间体5:(S)-3-氨基-吡咯烷-1-基-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

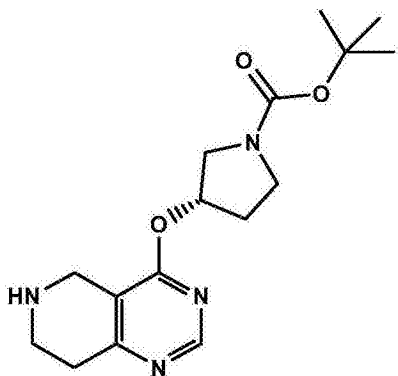
[0868] 向(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(中间体4)(0.623g, 2.09mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液加入TFA(2.0mL),并将所得混合物在室温静置8h。真空蒸发,通过Isolute[®] SCX-2筒柱洗脱,用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分真空浓缩,得到为无色固体的[(S)-3-氨基-吡咯烷-1-基-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(0.34g, 82%收率) LCMS: [M+H]⁺=199.0, Rt⁽³⁾=0.1min。



[0870] 中间体6:3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1-甲基-3H-咪唑-3-碘化物

[0871] 在氩气下将1-(哌嗪-1-基)乙酮(143mg, 1.12mmol)和CDI(199mg, 1.23mmol)在THF(10mL)中回流过夜。冷却至室温, 用CH₂Cl₂(20mL)和水(5mL)稀释, 将有机层通过相分离管过滤并真空浓缩。在管形小瓶中溶解于乙腈(5mL)中, 并加入甲基碘(0.279mL, 4.46mmol)。将小瓶盖上瓶塞并在室温贮存24h。将溶剂真空蒸发, 将残余物用庚烷/EtOAc10/1(10mL)研磨, 得到3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1-甲基-3H-咪唑-3-碘化物, 为无色胶状物(400mg), 其不经进一步纯化即可使用。

[0872]



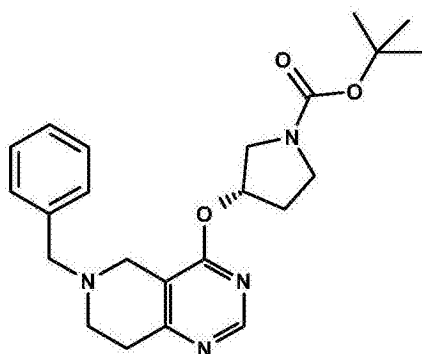
[0873] 中间体7: (S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0874] 将Pd(OH)₂/C(1.2g, 1.71mmol)用氩气冲洗, 加入溶解于甲醇(25mL)中的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.95g, 26.7mmol), 然后加入甲酸铵(1.68g, 26.7mmol)。将反应混合物回流1h, 冷却至室温, 通过硅胶衬垫过滤并在真空下浓缩。通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂, 接着TBME, 然后TBME/MeOH100/0至90/10, 最后TBME/MeOH/NH₄OH85/15/5)纯化, 得到为黄色粘性油状物的(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.39g, 87%收率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, 298K) δppm 1.46-1.46(m, 9H) 2.10-2.30(m, 2H) 2.78-2.83(m, 2H) 3.11-3.14(m, 2H) 3.41-3.60(m, 3H) 3.65-3.72(m, 1H) 3.78(s, 2H) 5.68(m, 1H) 8.52(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=321.2, Rt⁽²⁾=0.87min。

[0875] 中间体7的替代合成:

[0876] 将Pd(OH)₂/C(1.54g, 2.2mmol)用氮冲洗, 加入溶解于甲醇(50mL)中的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.5g, 20.67mmol), 然后加入三乙基甲酸铵(7.9g, 53.7mmol)。将反应混合物回流1h, 冷却至室温, 通过硅胶衬垫过滤并将滤液在2-Me-THF(50mL)和水(20mL)之间分配。收集上层有机相, 将底层水相用2-Me-THF(10mL)再萃取。将全部有机层合并并在真空下浓缩, 提供为黄色胶状物的(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.2g, 94%收率)。

[0877]



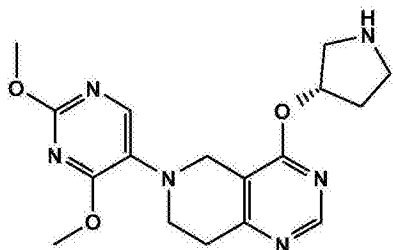
[0878] (S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0879] 在氩气下向(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.94g, 5.01mmol)在THF(20mL)中的溶液加入NaH(0.23g, 5.78mmol)。将混合物在室温搅拌25min, 然后加入6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(1g, 3.85mmol), 在室温继续搅拌4h。将混合物用H₂O淬灭, 用CH₂Cl₂萃取。将有机层过滤并蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯, 1/1)纯化, 得到为黄色胶状物的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.35g, 85%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 1.39(s, 9H) 2.00-2.20(m, 2H) 2.35-2.81(m, 4H) 3.36-3.63(m, 6H) 3.70(br. s, 2H) 5.50-5.59(m, 1H) 7.25-7.37(m, 5H) 8.56(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=411.6, R^t(7)=1.00min。

[0880] (S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的替代合成

[0881] 在氮气下向(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.21g, 33.16mmol)和6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(9g, 34.65mmol)在2-Me-THF(100mL)中的溶液加入tBuOK(8.17g, 72.95mmol)。将混合物在室温搅拌25min。将混合物用H₂O淬灭。将有机层用盐水洗涤。将所得有机溶液真空浓缩, 提供为黄色胶状物的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12.6g, 89%收率)。

[0882]

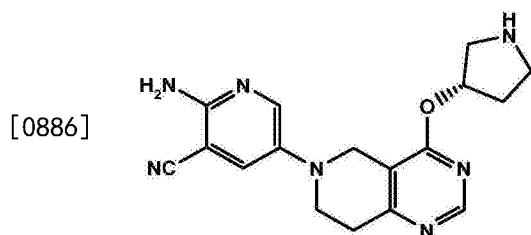


[0883] 中间体8: 6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0884] 将5-溴-2,4-二甲氧基-嘧啶(89mg, 0.41mmol)、X-Phos(46mg, 0.09mmol)双(二亚苄基丙酮)钯(0)(29mg, 0.03mmol)、碳酸铯(203mg, 0.62mmol)合并, 并用氩气冲洗10min。向该混合物加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(100mg, 0.31mmol)的二噁烷(4mL)溶液, 将小瓶盖紧瓶塞并将反应混合物在120℃搅拌4.5h。将混合物冷却至室温并滤过硅藻土衬垫。将滤液用EtOAc(20mL)稀释, 并用饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)、盐水(10mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。溶解于二噁烷

(4mL)中,并加至含有5-溴-2,4-二甲氧基-嘧啶(89mg,0.41mmol)、X-Phos(46mg,0.09mmol)三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(29mg,0.03mmol)、碳酸铯(203mg,0.62mmol)的玻璃小瓶。将小瓶盖上瓶塞并将反应混合物在120℃搅拌4.5h。将混合物冷却至室温并滤过硅藻土衬垫。将滤液用EtOAc(20mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)、然后盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩,得到(S)-3-(6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即可使用。

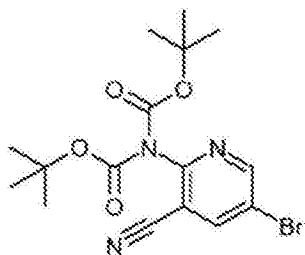
[0885] 将(S)-3-(6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶解于CH₂Cl₂(2.0mL)中,加入TFA(1mL)。将所得混合物在室温搅拌30min。将反应混合物真空浓缩。通过制备型反相Gilson HPLC纯化,随后用PL-HC03筒柱中和合并的级分并冻干,得到为黄色粉末为6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(11mg,2步收率为10%)。LCMS:[M+H]⁺=359.1,Rt⁽²⁾=0.79min。



[0887] 中间体9:2-氨基-5-[4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]烟腈

[0888] 将(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(84mg,0.263mmol)、2-[5-溴-3-(氰基)-2-吡啶基]-亚胺基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯(115mg,0.289mmol)、X-Phos(376mg,0.079mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(24mg,0.026mmol)、碳酸铯(171mg,0.526mmol)在管形小瓶中合并,用氩气冲洗10min。向该混合物加入二噁烷(4.0mL),将小瓶盖上瓶塞,将反应混合物在120℃搅拌1.5h。将反应冷却至室温,通过硅藻土衬垫过滤。将滤液用EtOAc(20mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(水溶液)(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩,得到(S)-3-(6-(6-(二(叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氰基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即可使用。将(S)-3-(6-(6-(二(叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氰基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶解于CH₂Cl₂(2.0mL)中,并加入TFA(1mL)。将所得混合物在室温搅拌30min。将反应混合物真空浓缩。通过制备型反相Gilson HPLC纯化,随后用PL-HC03筒柱中和合并的级分并冻干,得到为黄色粉末的2-氨基-5-[4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]烟腈(17mg,2步收率为19%)。LCMS:[M+H]⁺=338.3,Rt⁽³⁾=1.16min。

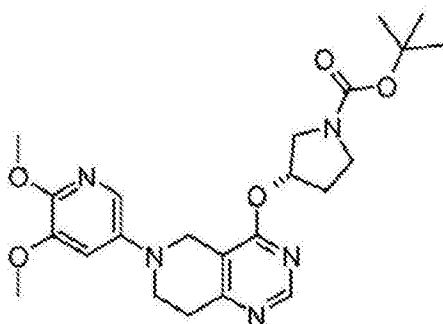
[0889]



[0890] 2-[5-溴-3-(氰基)-2-吡啶基]-亚氨基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯

[0891] 向2-氨基-5-溴烟腈(0.785g, 3.96mmol)、三乙胺(0.553mL, 3.96mmol)和4-二甲基氨基吡啶(20mg, 0.164mmol)在CH₂Cl₂(25mL)中的溶液加入二碳酸二叔丁酯(2.16g, 9.91mmol),将所得混合物在室温搅拌18h。真空蒸发至干,在庚烷(25mL)中研磨72h。将所得沉淀过滤,用庚烷(10mL)洗涤,得到为浅褐色固体的2-[5-溴-3-(氰基)-2-吡啶基]-亚胺基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯(1.1g, 70%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 298K) 1.51(s, 18H) 8.16(d, 1H) 8.77(d, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=398/400.1, Rt⁽⁴⁾=1.43min。

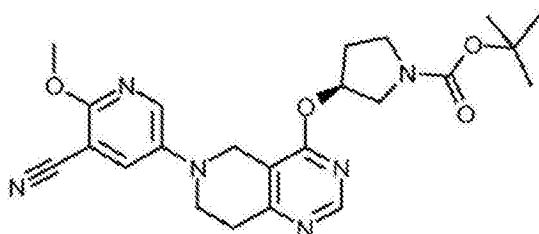
[0892]



[0893] 中间体10: (S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0894] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(1.00g, 3.12mmol)、5-溴-2,3-二甲氧基吡啶(0.82g, 3.75mmol)、叔丁醇钠(0.46g, 4.68mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.11g, 0.13mmol)、2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.06g, 0.18mmol)和无水甲苯(10mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于80℃加热18h。冷却并滤过硅藻土衬垫。将滤液用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过用EtOAc/MeOH, 98/2至92/8的硅胶快速色谱法纯化,得到为浅黄色泡沫状物的(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.05g, 74%收率)。LCMS: [M+H]⁺=458.1, Rt⁽⁴⁾=1.02min。

[0895]

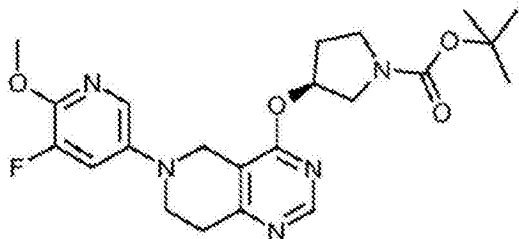


[0896] 中间体11: (S)-3-[6-(5-氰基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0897] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-

1-甲酸叔丁酯(中间体7)(630mg, 1.97mmol)、5-溴-2-甲氧基烟腈(419mg, 1.97mmol)、碳酸铯(1281.0mg, 3.93mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(180mg, 0.20mmol)、X-Phos(319mg, 0.67mmol)和无水二噁烷(10.0mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1h,然后在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(100mL)和水(30mL)稀释,并滤过硅藻土衬垫。将有机相通过相分离管过滤而分离并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(庚烷/EtOAc, 80/20至0/100)纯化,得到为褐色胶状物的(S)-3-[6-(5-氟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg, 39%收率)LCMS:[M+H]⁺=453.6, Rt⁽⁷⁾=1.29min。

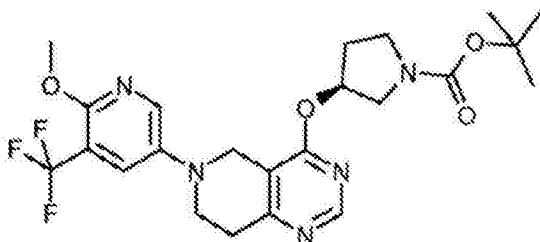
[0898]



[0899] 中间体12:(S)-3-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0900] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(150mg, 0.47mmol)、5-溴-3-氟-2-甲氧基吡啶(96mg, 0.47mmol)、碳酸铯(305mg, 0.94mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(43mg, 0.05mmol)、X-Phos(76mg, 0.16mmol)和无水二噁烷(2.0mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1.5h,然后在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(25mL)稀释,通过硅藻土衬垫过滤并真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,得到为褐色胶状物的(S)-3-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(45mg, 17%收率)LCMS:[M+H]⁺=446.4, Rt⁽⁴⁾=1.41min。

[0901]

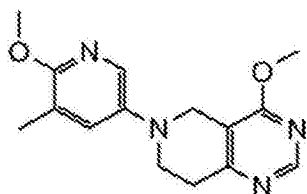


[0902] 中间体13:(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0903] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(150mg, 0.47mmol)、5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(中间体1)(120mg, 0.47mmol)、碳酸铯(305mg, 0.94mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(43mg, 0.05mmol)、X-Phos(76mg, 0.16mmol)和无水二噁烷(2.0mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1h,然后在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(10mL)和水(2mL)稀释,通过硅藻土衬垫过滤。将有机相通过相分离管过滤而分离并真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,得到为褐色胶状物的(S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡

啉-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐、(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(90mg,32%收率)LCMS:[M+H]⁺=496.5,Rt⁽⁷⁾=1.43min。

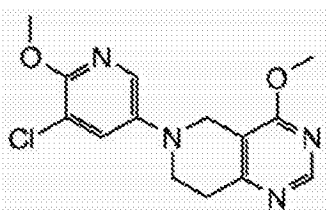
[0904]



[0905] 中间体14:4-甲氧基-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0906] 向玻璃小瓶加入4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(WO2008/130481, p47)(0.570g,3.45mmol)、5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶(0.697g,3.45mmol)、碳酸铯(2.25g,6.90mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.316g,0.345mmol)、X-Phos(0.493g,1.04mmol)和无水二噁烷(5mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1h45min,然后冷却至室温并在RT搅拌3天。将反应混合物通过硅藻土衬垫过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(用庚烷/EtOAc,100/0至0/100、然后EtOAc/MeOH,90/10)纯化,得到为褐色胶状物的4-甲氧基-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.36g,36%收率)LCMS:[M+H]⁺=287.0,Rt⁽⁷⁾=0.80min。

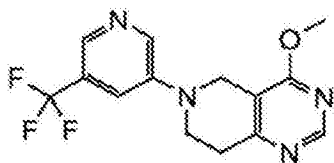
[0907]



[0908] 中间体15:6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

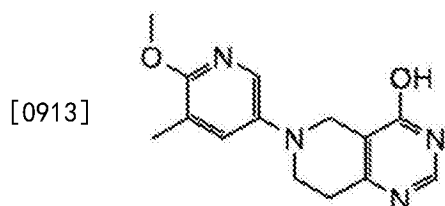
[0909] 向玻璃小瓶加入4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(WO2008/130481, p47)(0.273g,1.65mmol)、5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶(0.368g,1.65mmol)、叔丁醇钠(318mg,3.31mmol)、二乙酰氧基钯(0.037g,0.17mmol)、X-Phos(0.079g,0.17mmol)和无水甲苯/叔丁醇5/1(6mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热2h,然后冷却至室温并在室温搅拌5天。用CH₂Cl₂(10mL)和水(2mL)稀释,通过硅藻土衬垫过滤。将有机相通过相分离管过滤而分离并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(庚烷/EtOAc100/0至0/100)纯化,得到为黄色固体的6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(95mg,19%收率)LCMS:[M+H]⁺=307.0/308.9,Rt⁽³⁾=1.62min。

[0910]



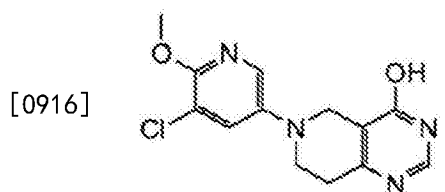
[0911] 中间体16:4-甲氧基-6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0912] 向玻璃小瓶加入4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.273g, 1.65mmol)、3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(0.373g, 1.65mmol)、碳酸铯(1.08g, 3.31mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.076g, 0.083mmol)、X-Phos(0.079g, 0.165mmol)和无水二噁烷(5mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1.5h。通过硅藻土衬垫过滤,真空浓缩,通过硅胶快速色谱法(庚烷/EtOAc, 100/0至0/100)纯化,得到为橙色胶状物的4-甲氧基-6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(195mg, 34%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 298K) 2.95(t, 2H) 3.77(t, 2H) 4.02(s, 3H) 4.37(s, 2H) 7.67-7.71(m, 1H) 8.30-8.34(m, 1H) 8.63(s, 1H) 8.67-8.71(1H, m) LCMS: [M+H]⁺=311.2, Rt⁽⁴⁾=0.94min。



[0914] 中间体17:6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

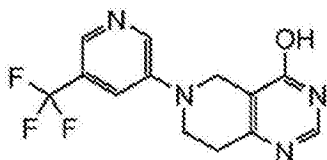
[0915] 向玻璃小瓶中的4-甲氧基-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体14)(360mg, 1.26mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液加入2M NaOH(水溶液)(2.0mL)。将小瓶盖上瓶塞并在90℃加热24h。用冰AcOH酸化至pH6,真空蒸发并将残余物用CH₂Cl₂(2x30mL)萃取。每次萃取时,将CH₂Cl₂层从固体残余物滗出。将CH₂Cl₂层合并并通过Isolute[®]SCX-2筒柱洗脱,用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分真空浓缩,得到为褐色胶状物的6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(260mg, 76%收率)LCMS: [M+H]⁺=273.1, Rt⁽³⁾=1.33min。



[0917] 中间体18:6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

[0918] 向玻璃小瓶中的6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体15)(95mg, 0.31mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液加入2M NaOH(水溶液)(3.0mL)。将小瓶盖上瓶塞并在90℃加热24h。用冰AcOH酸化至pH6,真空蒸发并将残余物用CH₂Cl₂(1x50mL,在搅拌下)萃取。每次萃取时,将CH₂Cl₂层从固体残余物滗出。合并CH₂Cl₂层。然后将固体残余物用水(10mL)洗涤并过滤。将过滤的固体与CH₂Cl₂层组合并真空蒸发,得到为黄色固体的6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(90mg, 107%收率)LCMS: [M+H]⁺=293.0/294.8, Rt⁽³⁾=1.38min。

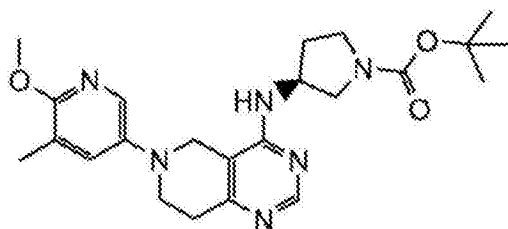
[0919]



[0920] 中间体19:6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

[0921] 向玻璃小瓶中的4-甲氧基-6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体16)(190mg, 0.612mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液加入2M NaOH(水溶液)(2.0mL)。将小瓶盖上瓶塞并在90℃加热24h。用冰AcOH酸化至pH6, 真空蒸发并用CH₂Cl₂(2x30mL, 在超声下)萃取残余物。每次萃取时, 将CH₂Cl₂层从固体残余物滗出。将CH₂Cl₂层合并并通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱, 用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分真空浓缩, 得到为黄色固体的6-(5-(三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(167mg) LCMS: [M+H]⁺=297.2, Rt⁽⁴⁾=0.69min。

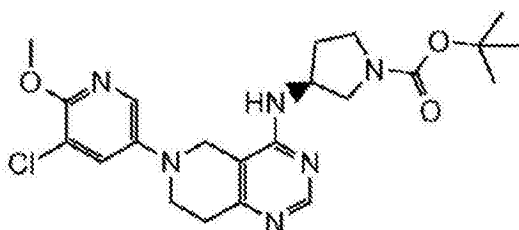
[0922]



[0923] 中间体20:(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0924] 向6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(中间体17)(178mg, 0.654mmol)在乙腈(2.0mL)中的溶液加入BOP(376mg, 0.854mmol)和DBU(0.197mL, 1.31mmol)。将所得溶液在室温静置2min, 然后加入(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(365mg, 1.96mmol)在乙腈(2.0mL)中的溶液并将混合物在75℃加热72h。将反应混合物真空蒸发, 通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化, 得到为褐色胶状物的(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(60mg, 17%收率)。LCMS: [M+H]⁺=441.2, Rt⁽³⁾=1.50min。

[0925]

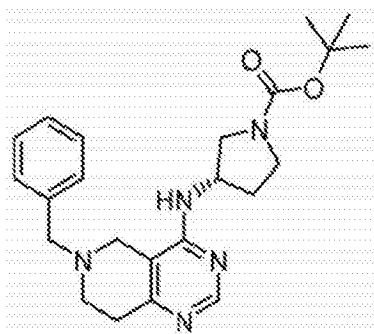


[0926] 中间体21:(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0927] 向6-(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(中间体18)(90mg, 0.31mmol)在乙腈(3.0mL)中的溶液加入BOP(177mg, 0.40mmol)和DBU(0.15mL, 0.99mmol)。将所得溶液在室温静置2min, 然后加入(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.17, 0.93mmol), 并将混合物在70℃加热96h。将反应混合物真空蒸发并通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化, 得到为褐色胶状物的(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-

四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(50mg,35%收率)。LCMS:[M+H]⁺=461.1/463.0,Rt⁽⁴⁾=0.93min。

[0928]



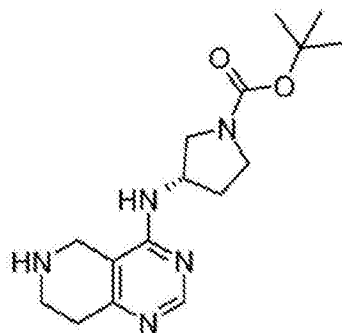
[0929] 中间体22:(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0930] 将6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(5.0g,19.06mmol)、(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.11g,20.96g)和三乙胺(3.98mL,28.6mmol)在密闭小瓶中于120℃加热42h。将混合物冷却,用叔丁基甲基醚(100mL)稀释,并将所得混悬液搅拌10min。将混合物用水(50mL)稀释,并分离有机层。将有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空蒸发,得到褐色胶状物。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/MeOH,98/2至82/18)纯化,得到为浅黄色泡沫状物的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.36g,93%收率)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,298K): δ ppm1.48(s,9H)2.10-2.31(m,2H)2.80-2.96(m,4H)3.15-3.87(m,8H)4.44-4.77(m,1H)5.62-5.73(m,1H)7.29-7.45(m,5H)8.50(s,1H)。LCMS:[M+H]⁺=410.0,Rt⁽⁶⁾=1.39min。

[0931] 中间体22的替代合成:

[0932] 将(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50g,192.5mmol)加至6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(39.440g,211.8mmol)的NMP(200mL)溶液,然后加入K₂CO₃(39.9g,288.8mmol)。将混合物加热至120℃持续20h。将混合物冷却,在水(300mL)与乙酸乙酯(500mL)之间分配。弃去底部水相,将上层有机相用盐水(150mL)洗涤,真空浓缩,提供为浅黄色泡沫状物的粗制(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(76.44g,97%收率)。

[0933]



[0934] 中间体23:(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

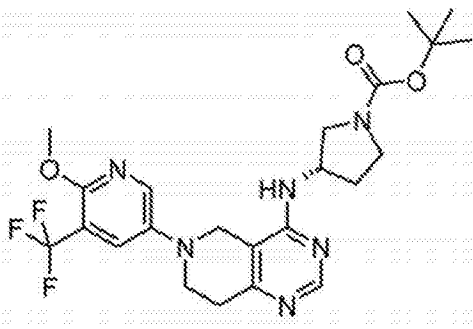
[0935] 向(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体22)(30.1g,73.5mmol)在MeOH(100mL)中的溶液加入20%氢氧化钡/炭

(3.3g), 然后加入甲酸铵(4.63g, 73.5mmol), 将混合物在回流下加热1h。加入甲酸铵(0.38g, 6.02mmol), 在回流下继续加热30min。将反应混合物冷却并通过硅藻土衬垫过滤, 用MeOH(50mL)、然后CH₂Cl₂(50mL)洗涤。将滤液真空蒸发, 得到褐色油状物。溶解于CH₂Cl₂(100mL)中, 加入固体NaHCO₃(10g)并滤过硅藻土衬垫。将滤液真空蒸发以得到褐色油状物。溶解于EtOAc(50mL)中, 固体析出, 将其过滤, 得到为浅褐色固体的(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(15.55g, 66%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 1.40(s, 9H) 1.81-1.98(m, 1H) 2.05-2.17(m, 1H) 2.92(t, 2H) 3.10-3.46(m, 5H) 3.49-3.63(m, 3H) 4.47-4.63(m, 1H) 6.46(d, 1H, N-H) 8.25(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=320.0, Rt⁽⁶⁾=1.29min。

[0936] 中间体23的替代合成:

[0937] 将Pd(OH)₂/C(6.60g, 5.3mmol)用氮冲洗, 加入溶解于甲醇(164mL)中的(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体22), 然后加入三乙基甲酸铵(28.4g, 188.0mmol)。将反应混合物回流1h, 冷却至室温, 通过硅胶衬垫过滤, 在真空下浓缩滤液。将残余物用甲基叔丁基醚(200mL)和庚烷(50mL)重结晶, 提供为浅褐色固体的(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25.7g, 85%收率)。

[0938]



[0939] 中间体24: (S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

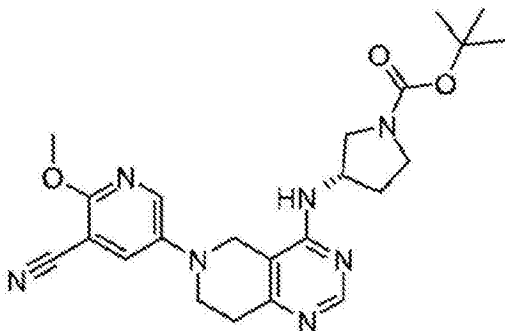
[0940] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体23)(3.5g, 10.96mmol)、5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(中间体1)(3.09g, 12.05mmol)、叔丁醇钠(1.58g, 16.44mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.502g, 0.548mmol)、2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.225g, 0.657mmol)和无水叔丁醇(6mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于100℃加热5h。冷却并在EtOAc(100mL)和水(20mL)之间分配, 通过硅藻土衬垫过滤双相性混合物。将有机层分离, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过Biotage[®]氨基硅胶的快速色谱法(用庚烷/EtOAc, 100/0至0/100, 然后EtOAc/MeOH(90/10)洗脱纯化, 得到为黄色泡沫状物的(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.00g, 74%收率)。LCMS: [M+H]⁺=495.2, Rt⁽³⁾=1.59min。

[0941] 中间体24的替代合成:

[0942] 向玻璃烧瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体23)(6.331g, 15.86mmol)、5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(中间

体1)(4.465g, 17.442mmol)、叔丁醇钠(2.29g, 23.78mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.726g, 0.793mmol)、二-叔丁基(2'-甲基联苯基-2-基)膦(0.297g, 0.951mmol)和无水叔丁醇(30mL)。将烧瓶用氮气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于回流下加热4h。将混合物冷却至室温并在EtOAc(100mL)和水(20mL)之间分配。将双相性混合物通过硅藻土衬垫过滤。将有机层分离并真空浓缩, 得到为黄色泡沫状物的粗制(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.46g, 95%收率)。

[0943]

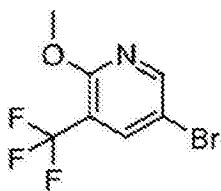


[0944] 中间体25:(S)-3-[6-(5-氰基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0945] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体23)(566mg, 1.77mmol)、5-溴-2-甲氧基烟腈(453mg, 2.13mmol)、碳酸铯(1155mg, 3.54mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(162mg, 0.18mmol)、X-Phos(287mg, 0.60mmol)和无水叔丁醇(5mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热18h。冷却并在CH₂Cl₂(20mL)和水(10mL)之间分配, 通过硅藻土过滤双相性混合物。将有机层通过相分离管过滤而分离并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(用庚烷/EtOAc, 100/0至0/100, 然后EtOAc/MeOH(90/10)洗脱)纯化, 得到为褐色胶状物的(S)-3-[6-(5-氰基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(234mg, 29%收率)。LCMS:[M+H]⁺=452.1, Rt⁽⁴⁾=0.90min。

[0946] 中间体1': 5-溴-2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶

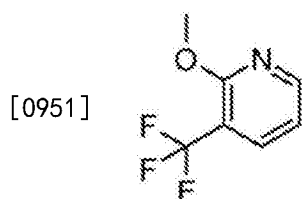
[0947]



[0948] 将2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶(2.7g, 14.79mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(5.28g, 18.48mmol)置于圆底烧瓶中。向该混合液中缓慢加入40mL TFA。将该混合液在环境温度搅拌过夜(16h)。该反应完成后, 将TFA溶剂在真空下蒸发, 并通过加入饱和的NaHCO₃将得到的残余物中和至pH6-7。将水层用DCM萃取两次, 并将合并的提取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在真空下浓缩, 得到油状物和白色固体的混合物。将残余物再溶于20%乙酸乙酯/庚烷(50mL)中, 并将不溶的白色固体过滤掉。将滤液浓缩, 然后经硅胶快速色谱纯化(EtOAc/庚烷5/95), 得到5-溴-2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶, 为无色液体(2.08g, 52%收率)。

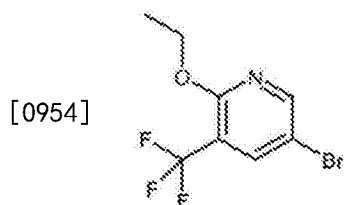
[0949] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 298K): δ ppm 4.03(s, 3H) 7.95(d, 1H) 8.4(d, 1H)。

[0950] 2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶



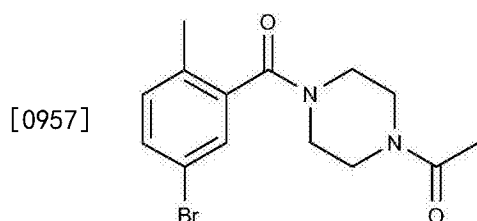
[0952] 将2-氯-3-三氟甲基-吡啶(3g, 16.53mmol)溶于30ml甲醇钠(5.4M)在甲醇中的溶液中。将该混合液在环境温度搅拌2天。这段时间后,将该反应混合液置于冰中,并用DCM萃取三次。将合并的提取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并在真空下浓缩,得到2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶,为淡色液体(2.7g, 89%收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 298K): δ ppm 3.98(s, 3H) 7.2(dd, 1H) 8.11(d, 1H) 8.45(d, 1H)。MS: 178.1[M+1] $^+$, $R_t^{(1)}$ = 1.29min。

[0953] 中间体2': 5-溴-2-乙氧基-3-三氟甲基-吡啶



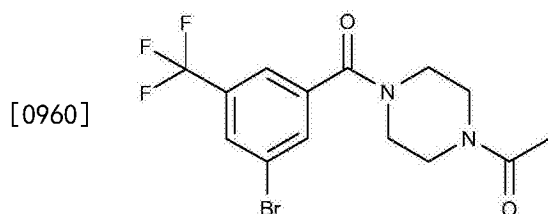
[0955] 根据为中间体1'所述的方法使用乙醇钠在乙醇中的中的溶液代替甲醇钠的溶液制备中间体2'。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 298K): δ ppm 1.33(t, 4H) 4.45(q, 3H) 8.31(s, 1H) 8.58(s, 1H)。

[0956] 中间体3': 1-[4-(5-溴-2-甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮



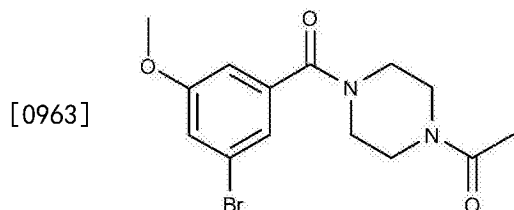
[0958] 在室温向5-溴-2-甲基苯甲酸(2.0g, 9.30mmol)在DCM(25mL)中的混合液中加入DIPEA(3.25mL, 18.60mmol)和HBTU(4.23g, 11.16mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20min。然后向该混合液中加入1-(哌嗪-1-基)乙酮(1.311g, 10.23mmol),并将该反应混合液在室温搅拌1小时。将该反应用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤两次,通过相分离柱干燥,并蒸发。经快速色谱使用Biotage Isolera系统纯化(氨基官能团化的二氧化硅KP-NH,用环己烷/EtOAc 0至100%洗脱),得到标题化合物(2.475g, 82%收率),为白色泡沫。MS: 325.4[M+1] $^+$, $R_t^{(2)}$ = 0.94min。

[0959] 中间体4': 1-[4-(3-溴-5-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮



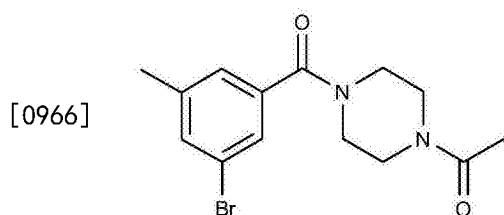
[0961] 根据为中间体3'所述的方法使用3-溴-5-三氟甲基苯甲酸代替5-溴-2-甲基苯甲酸制备中间体4'。MS:379.3-381.3[M+H]⁺, Rt⁽²⁾=1.129min。

[0962] 中间体5': 1-[4-(3-溴-5-甲氧基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮



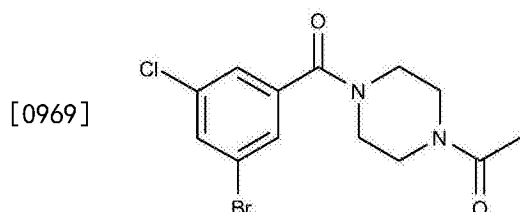
[0964] 根据为中间体3'所述的方法使用3-溴-5-甲氧基苯甲酸(中间体17)代替5-溴-2-甲基苯甲酸制备中间体5'。MS:343.2[M+H]⁺, Rt⁽²⁾=1.02min。

[0965] 中间体6': 1-[4-(3-溴-5-甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮



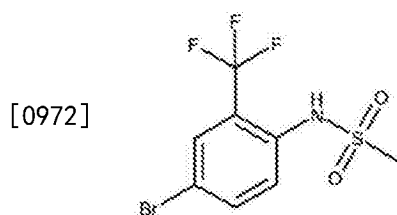
[0967] 根据为中间体3'所述的方法使用3-溴-5-甲氧基苯甲酸(中间体17)代替5-溴-2-甲基苯甲酸制备中间体6'。MS:325.2-327.1[M+H]⁺, Rt⁽²⁾=0.98min。

[0968] 中间体7': 1-[4-(3-溴-5-氯-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮



[0970] 根据为中间体3'所述的方法使用3-溴-5-甲氧基苯甲酸(中间体17)代替5-溴-2-甲基苯甲酸制备中间体7'。MS:345.2-347.1-349.0[M+H]⁺, Rt⁽²⁾=1.02min。

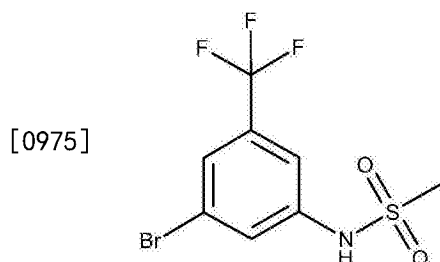
[0971] 中间体8': N-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺



[0973] 在0-5℃向2-氨基-5-溴三氟甲苯(1.0g, 4.17mmol)在DCM(10mL)中的混合液中加入NEt₃(1.16mL, 8.33mmol), 然后滴加甲磺酰氯(0.389mL, 5mmol)。将该反应混合液在室温搅拌4天。2天后, 加入更多的NEt₃(1.16mL, 8.33mmol)。由于3天后没有气体再放出, 加入更多的NEt₃(0.580mL, 4.17mmol)和甲磺酰氯(0.324mL, 4.17mmol)。该反应未完成, 所以然后将该反应混合液在微波炉中在110℃加热20min。没有气体放出, 所以该反应停止。将该反应混合液用水和DCM稀释。将各层分离。将有机层用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并蒸发。经快速色谱使用CombiFlash Companion ISCO系统纯化(Redisep二氧化硅40g柱, 用环己烷/EtOAc100:0至70:30洗脱), 没有得到纯的化合物。经制备型HPLC使用Gilson系统(SunFire C18柱, 用

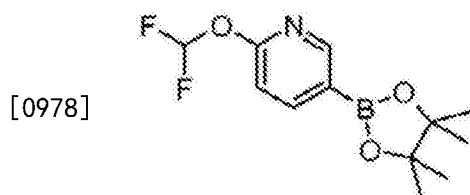
H₂O+0.1%TFA/CH₃CN20%至85%洗脱)纯化,得到标题化合物(404mg,31%收率),为白色固体。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm3.12(s,3H)7.55(d,1H)7.91(d,1H)7.92(s,1H)9.56(s,1H)。MS⁽¹⁰⁾:316.3-318.2[M-1]⁻。

[0974] 中间体9':N-(3-溴-5-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺



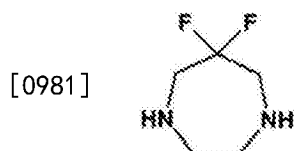
[0976] 在0-5℃向3-氨基-5-溴三氟甲苯(1.0g,4.17mmol)在吡啶(10mL)中的混合液中滴加甲磺酰氯(0.389mL,5mmol)。将该反应混合液在室温搅拌4天。由于该反应未完成,然后将该反应混合液在微波炉中在150℃加热15min。没有气体放出,所以该反应停止。将该反应混合液浓缩至干燥,并将残余物与甲苯共蒸发。然后将残余物用饱和的NaHCO₃水溶液稀释,并用DCM萃取。将有机层经MgSO₄干燥,并蒸发。经快速色谱使用CombiFlash Companion ISCO系统(Redisep二氧化硅12g柱,用环己烷/EtOAc100:0至70:30洗脱)纯化,得到标题化合物(1.05g,79%收率),为白色固体。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm3.14(s,3H)7.48(s,1H)7.64(s,1H)7.68(s,1H)10.42(s,1H)。MS⁽¹⁰⁾:316.3-318.2[M-1]⁻。

[0977] 中间体10':2-二氟甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶



[0979] 在密封管中加入2-羟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(300mg,1.357mmol)、在乙腈(5mL)中的氯二氟乙酸钠(320mg,2.036mmol)。将该混悬液加热至80℃,并搅拌过夜。将该反应混合液冷却至室温,用EtOAc稀释,用NaHCO₃的水溶液和盐水洗涤。经MgSO₄干燥有机层,过滤,并蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH,95/5),得到标题化合物(197mg,53%收率)。MS:272.8[M+H]⁺,Rt⁽⁶⁾=3.12min。

[0980] 中间体11':6,6-二氟-[1,4]二氮杂环庚烷



[0982] 根据以下文献方法制备该化合物:Wellner,E.;Sandin,H.;Synthesis;2002;2;223-226。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm3.47(s,4H)3.89(t,4H)

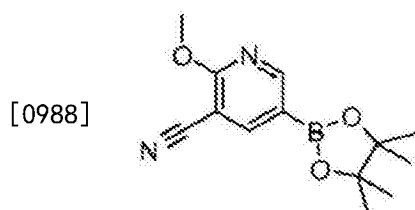
[0983] 根据下文所述的通用方法制备本文所述的羟基硼酸或硼酸酯。

[0984] 流程1'



[0986] a) 联硼酸频哪醇酯(bis(pinacolato)diboron)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂、K₂OAc、二噁烷, 80℃, 16h。

[0987] 中间体12': 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-烟腈



[0989] 溶液A: 将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.958g, 1.174mmol)、K₂OAc(6.91g, 70.4mmol)和联硼酸频哪醇酯(7.15g, 28.2mmol)置于250mL烧瓶中, 并脱气。

[0990] 溶液B: 在单独的小瓶中, 将5-溴-2-甲氧基烟腈(5g, 23.47mmol)溶于100mL无水二噁烷中。将溶液B加入溶液A中, 并将该反应混合液加热至80℃达16h。将该混合液冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并将剩余的固体过滤掉。将滤液在真空下蒸发, 得到黑色油状物。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH, 95/5), 得到标题化合物(5.7g, 89%收率), 为浅褐色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.31(s, 12H) 4.03(s, 3H) 8.31(s, 1H) 8.62(s, 1H)。MS: 261.5[M+1]⁺, Rt⁽²⁾=1.47min。

[0991] 使用与用于中间体12'的方法类似的方法、使用相应的芳基溴作为原料制备中间体13'至22'。

[0992]

中间体	结构	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺
中间体 13'		1.10 ⁽¹⁾	373.2
中间体 14'		1.36 ⁽¹⁾	263.1
中间体 15'		1.53 ⁽¹⁾	254.1
中间体 16'		0.64 ⁽¹⁾	191.9
中间体 17'		1.58 ⁽¹⁾	250.1
中间体 18'		1.29 ⁽¹⁾	427.3
中间体 19'		1.57 ⁽¹⁾	无质量

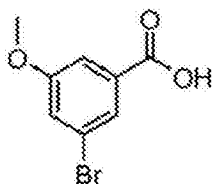
[0993]

中间体 20'		1.17 ⁽¹⁾	389.3
中间体 21'		1.30 ⁽¹⁾	393.3
中间体 22'		1.22 ⁽¹⁾	373.3

[0994] (1)LC方法1、(2)LC方法2

[0995] 中间体23': 3-溴-5-甲氧基苯甲酸

[0996]

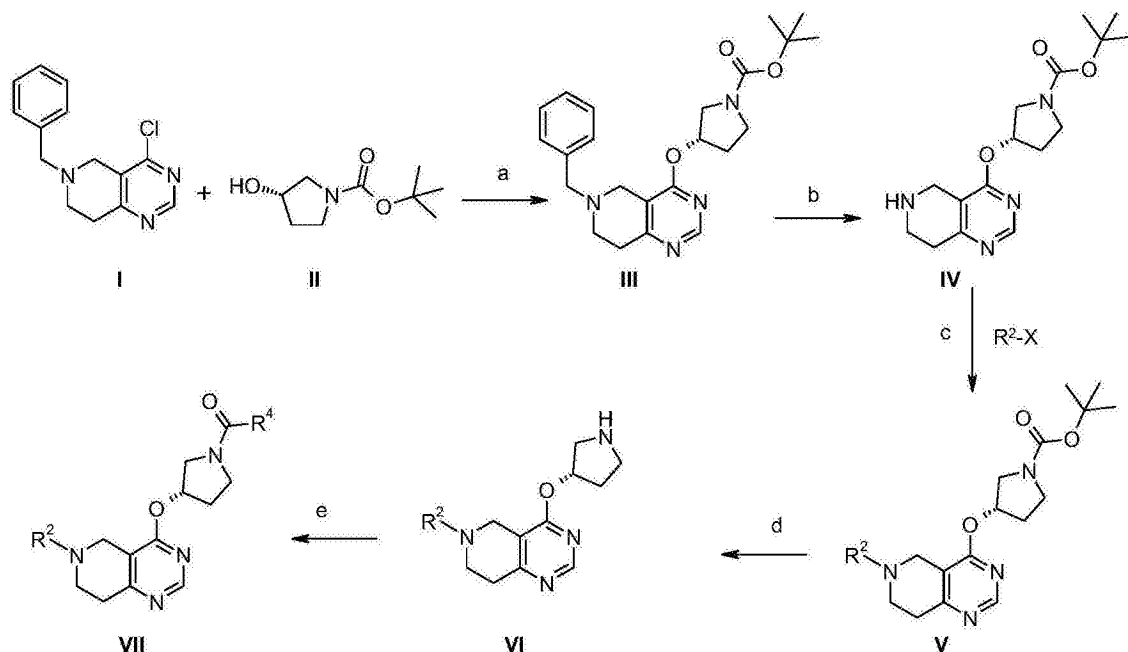


[0997] 在105℃向1-溴-3-甲氧基-5-甲苯(1g, 4.97mmol)、吡啶(3.22mL, 39.8mmol)和水(8ml)的剧烈搅拌过的混合液中少量多次地加入KMnO₄(3.14g, 19.89mmol)。将转变为黑色混悬液的混合液在105℃搅拌24小时, 然后冷却至室温, 并经Hyflo过滤。将该黑色残余物用EtOAc洗涤若干次。然后将滤液在EtOAc中稀释, 并用2M HCl的溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 得到标题化合物(281mg, 24%收率), 为白色固体。MS: 229.1[M+H]⁺, Rt⁽¹⁾=1.18min。

[0998] 实施例的制备

[0999] 流程1

[1000]



[1001] a) (S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯III首先如下制备:将6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶与(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在适合碱如氢化钠(NaH)和极性有机溶剂如THF或二噁烷存在下、在惰性气体条件下于室温反应。b)在常规转移氢化条件下、使用可能的钯催化剂、优选氢氧化钯/炭Pd(OH)₂/C和可能的甲酸盐、优选甲酸铵和有机溶剂如优选甲醇进行N-脱苄基化。优选在回流条件下进行反应。c)在常规Buchwald-Hartwig条件下、使用配体如X-Phos或2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯和钯催化剂如Pd₂(dba)₃或Pd₂(dba)₃·CHCl₃或Pd(OAc)₂、优选Pd₂(dba)₃和X-Phos、碱如优选Cs₂CO₃或优选t-BuONa和有机溶剂如优选二噁烷或优选THF,进行(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯IV和通式R²-X的芳基溴(其中X=溴或碘)之间的Buchwald-Hartwig交叉偶联。优选在约80-120℃、优选120℃的温度搅拌反应。反应优选在惰性气体如氮或氩气下进行。d)在常规BOC脱保护条件下、使用可能的酸、优选三氟-乙酸或HCl和适合有机溶剂如CH₂Cl₂或乙醚,进行N-BOC脱保护。反应优选在室温进行。e)通式VI的化合物与式R⁴C(O)Cl的酰氯或式R⁴C(O)OH的羧酸的反应。本领域技术人员将理解存在很多制备酰胺的已知方法。例如参见Mantabetti, C.A.G.N和Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), 第10827-10852页和在其中引用的参考文献。本文提供的实施例因此不意欲是穷举性的,而是仅仅说明性的。

[1002] 已使用下列一般方法i-v。

[1003] i. 在室温、向剧烈搅拌的酰氯(1.3eq.)在CH₂Cl₂中的溶液同时逐滴加入过量的饱和NaHCO₃(水溶液)和通式VI的胺(1.0eq.)在CH₂Cl₂中的溶液。将所得双相性混合物在室温剧烈搅拌2h。将有机层分离,干燥(MgSO₄),真空浓缩,并通过反相色谱法、正向色谱法或结晶法纯化。

[1004] ii. 在室温、向通式VI的胺(1.0eq.)在CH₂Cl₂中的溶液加入酰氯(1.1eq.)和三乙胺

(3.0eq.)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩,随后在水和适合有机溶剂之间分配,并通过反相色谱法、正向色谱法或结晶法纯化。

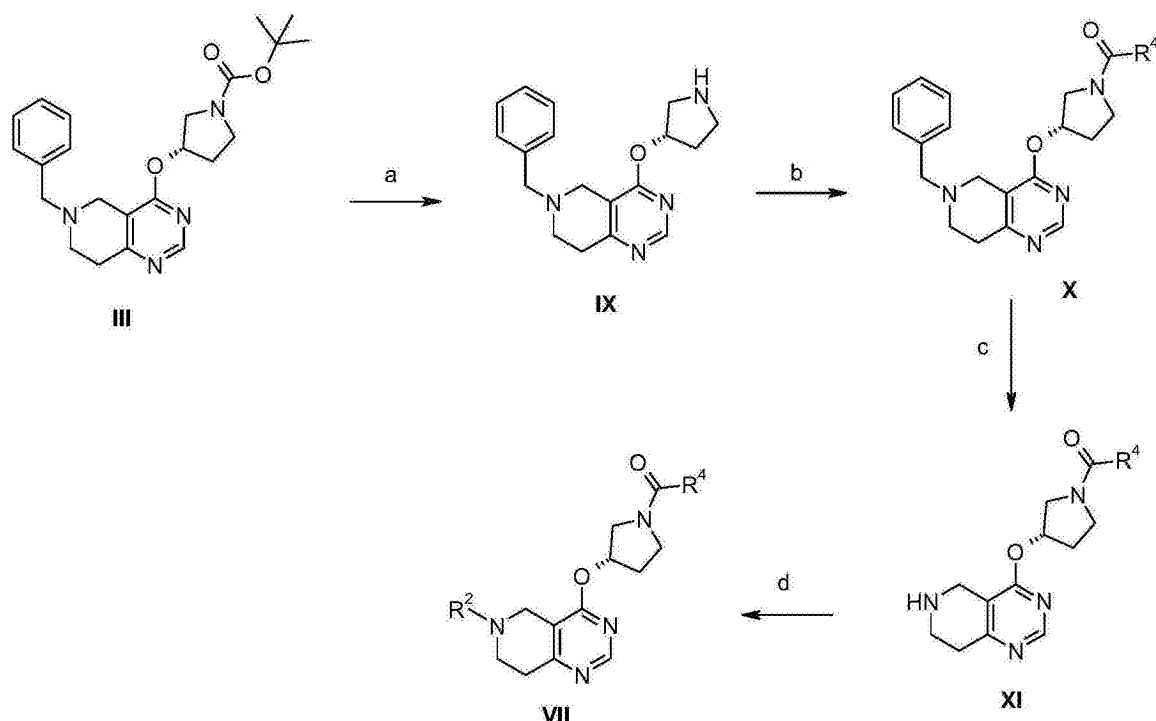
[1005] iii.向羧酸(1.0eq.)和HBTU(1.2eq.)的DMF溶液加入三乙胺(4.0eq.)。将混合物搅拌20min,然后加入通式VI的胺(1.0eq.)的DMF溶液。将混合物在室温搅拌过夜,随后在水和适合有机溶剂之间分配。将有机相分离,干燥(MgSO_4),真空浓缩,并通过反相色谱法、正向色谱法或结晶法纯化。

[1006] iv.向羧酸(1.0eq.)和通式VI的胺(1.0eq.)的DMF溶液加入DCC(1.2eq.)的DMF溶液。将反应混合物在室温搅拌18h并真空浓缩,通过反相色谱法、正向色谱法或结晶法纯化。

[1007] v.向羧酸(1.1eq.)和通式VI的胺(1.0eq.)的 CH_2Cl_2 溶液加入苯并三唑-1-醇(1.1eq.)和EDC(1.6eq.)。将反应混合物在室温搅拌18h,随后在水和适合有机溶剂之间分配。将有机相分离,干燥(MgSO_4),真空浓缩,并通过反相色谱法、正向色谱法或结晶法纯化。

[1008] 流程2

[1009]



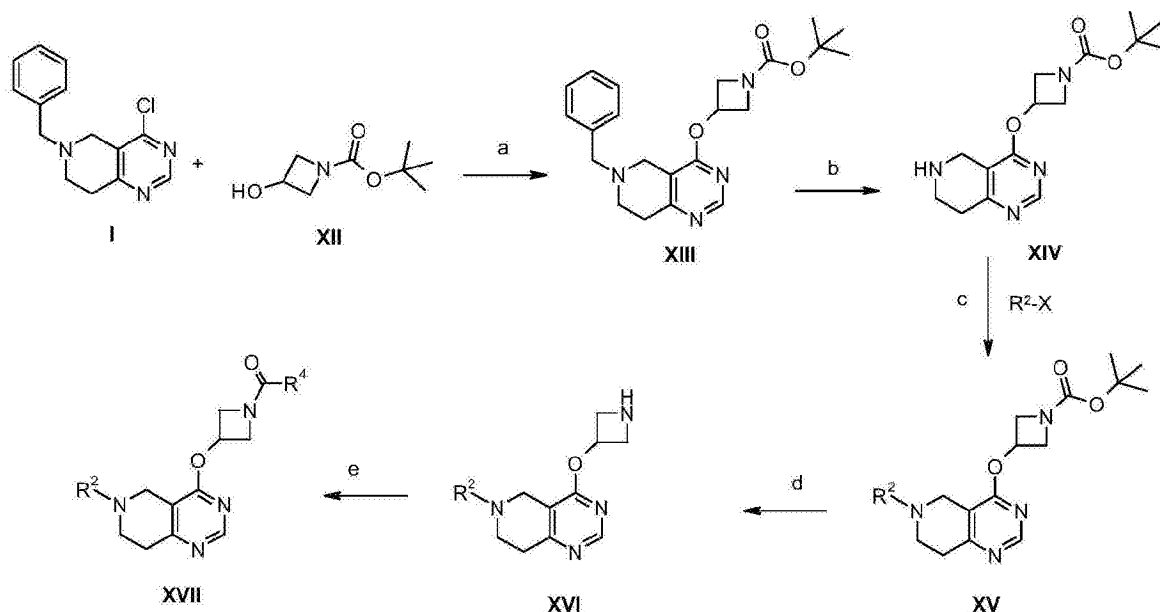
[1010] a)在常规BOC脱保护条件下、使用可能的酸、优选三氟-乙酸和有机溶剂、优选 CH_2Cl_2 进行N-BOC脱保护。反应优选在室温进行。b)使用流程1步骤e中所述的的一般方法i-v,式IX的化合物与式 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 的酰氯或式 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的羧酸反应。本领域技术人员将理解存在很多制备酰胺的已知方法。例如参见Mantabetti, C.A.G.N和Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), 第10827-10852页和在其中引用的参考文献。本文提供的实施例因此不意欲是穷举性的,而是仅仅说明性的。

[1011] c)使用在“Protecting groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene和P.Wutz, 第3版, 1999, John Wiley and Sons中所述的标准方法除去苄基保护基团。典型条件包括将1.0eq.通式X的化合物(8.0eq.)甲酸铵和20% (w/w) 氢氧化钯 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (催化剂)在甲醇中回流加热。d)在常规Buchwald-Hartwig条件下、使用配体例如X-Phos或2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯和钯催化剂如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、优选 Pd_2

(dba)₃和X-Phos、碱例如优选Cs₂CO₃或优选t-BuONa和有机溶剂例如优选二噁烷或优选THF，进行通式XI的化合物和通式R²-X的化合物(其中X=溴或碘)之间的Buchwald-Hartwig交叉偶联。优选在约80-150℃、优选120℃的温度搅拌反应。反应优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。

[1012] 流程3

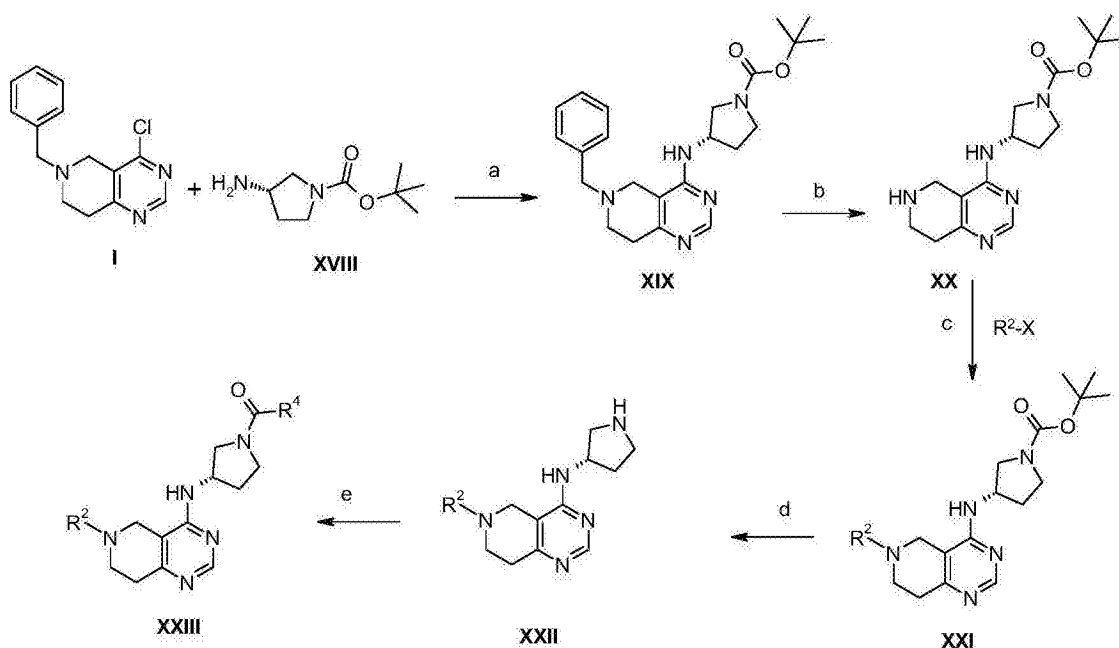
[1013]



[1014] 通式XVII的化合物可以以类似于对流程1步骤a-e所述的方法制备，从6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(I)和3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(XII)开始。

[1015] 流程4

[1016]

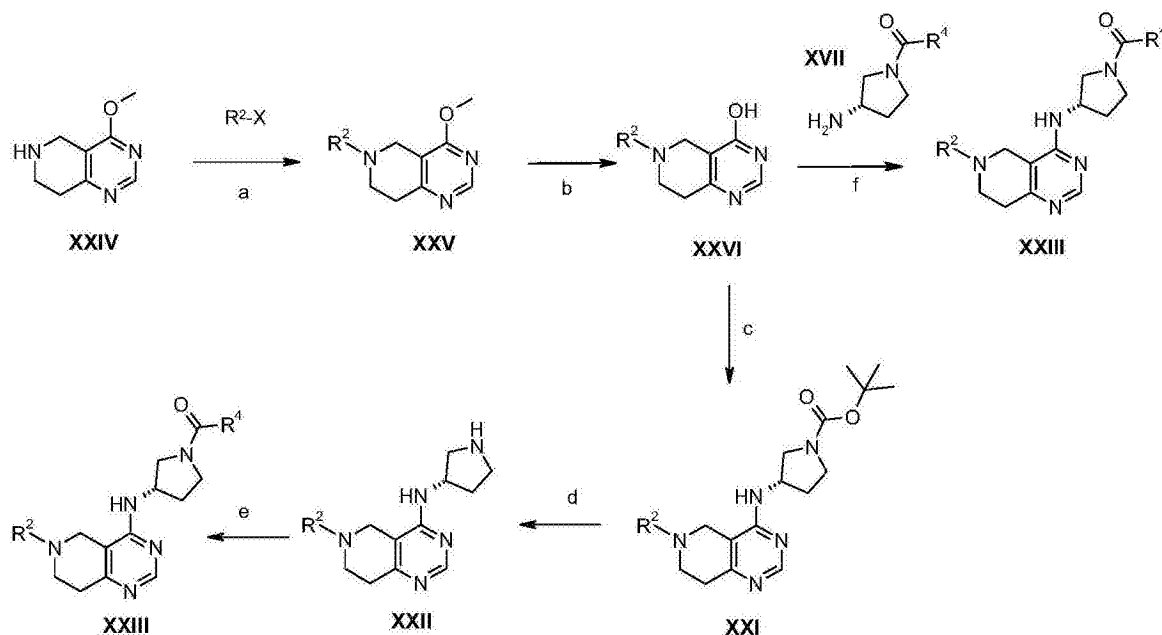


[1017] a) (S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯XIX首先如下制备：将6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶与(S)-3-

氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在升高的温度(例如120℃)反应24-48h。典型条件包括将1.0eq. 6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶、1.0eq. (S)-3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和1.5eq. 三乙胺在120℃反应48h。b) 使用在“Protecting groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene和P. Wutz, 第3版, 1999, John Wiley and Sons中所述的标准方法除去苄基保护基团。典型条件包括将1.0eq. (S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯XIX、1.1-8.0eq. 甲酸铵和20% (w/w) 氢氧化钯Pd(OH)₂/C(催化剂)在甲醇中回流加热。c) 将(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯XX与卤化物R²-X(其中R²如上文所定义且X是卤代, 优选溴或碘)在适合碱如叔丁醇钠或碳酸铯和适合催化剂系统如Pd₂(dba)₃和2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯或Pd₂(dba)₃和X-Phos存在下、在适合溶剂如无水叔丁醇或无水二噁烷中、在升高的温度(例如100℃)加热下反应。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括在氩气气氛下将1eq. (S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯XX、1-1.5eq. R²-X、1.5-2.0eq. 叔丁醇钠、5-10mol% Pd₂(dba)₃和5-10mol% 2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯在无水叔丁醇中于100℃反应5-24小时。d) 在常规Boc脱保护条件下、用适合酸例如三氟乙酸、在适合溶剂例如CH₂Cl₂中在室温进行N-Boc脱保护。典型条件包括1eq. 通式XII的化合物、用过量三氟乙酸、在CH₂Cl₂中于室温脱保护1-3h。e) 使用流程1步骤e中所述的一般方法i-v, 使通式XXII的化合物与式R⁴C(O)Cl的酰氯或式R⁴C(O)OH的羧酸反应。本领域技术人员将理解存在很多制备酰胺的已知方法。例如参见Mantabetti, C.A.G.N和Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), 第10827-10852页和在其中引用的参考文献。本文提供的实施例因此不意欲是穷举性的, 而是仅仅说明性的。

[1018] 流程5

[1019]

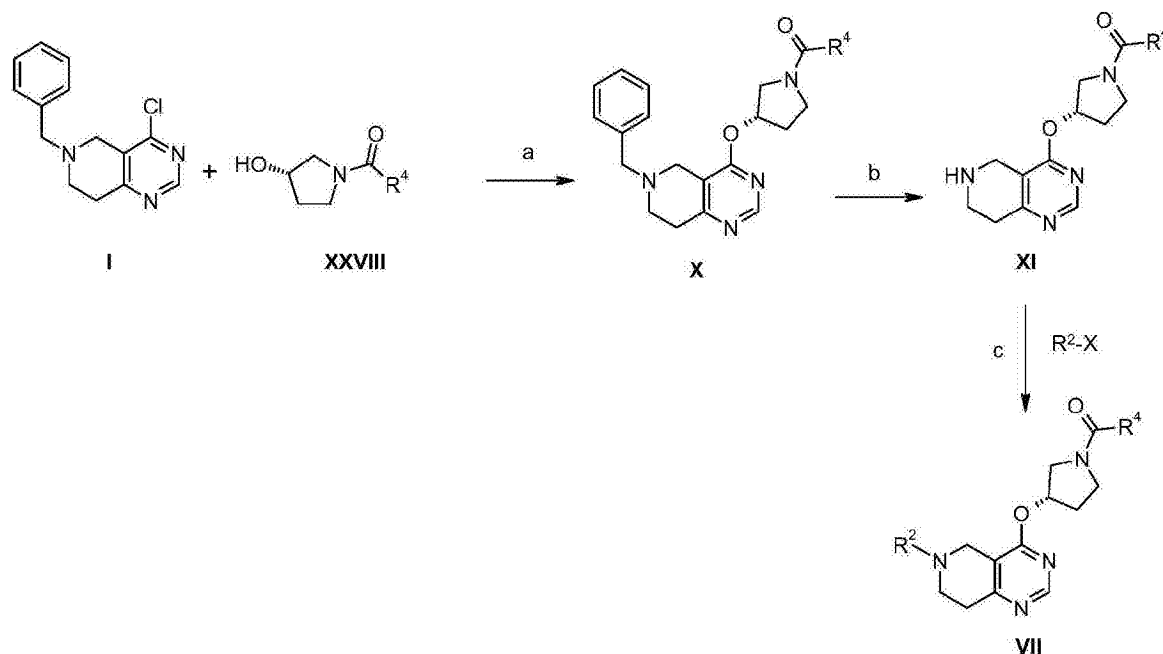


[1020] a) 将4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(WO2008/130481, p47)与卤化

物 R^2-X (其中 R^2 如上文所定义且 X 是卤代, 优选溴或碘) 在适合碱如碳酸铯或叔丁醇钠和适合催化剂系统如 $Pd_2(dba)_3$ 和 $X-Phos$ 或 $Pd(OAc)_2$ 和 $X-Phos$ 存在下、在适合溶剂如二噁烷或THF中、在升高温度(例如 $110^\circ C$)加热下进行反应。反应优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括在氩气气氛下将1eq. 4-甲氧基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶、1-1.5eq. R^2-X 、1.5-2.0eq. 碳酸铯、5-10mol% $Pd_2(dba)_3$ 和5-10mol% $X-Phos$ 在二噁烷中于 $110^\circ C$ 进行5-24小时。b) 通式XXV的化合物与氢氧化钠水溶液在适合溶剂如甲醇或二噁烷中、在升高温度(例如 $100^\circ C$)反应18-24h。典型条件包括1eq. 通式XXV的化合物与过量2N氢氧化钠(水溶液)在甲醇中于 $100^\circ C$ 反应18h。c) 通式XXI的化合物可使用碱促发的~~磷~~偶联反应制备, 其中通式XXVI的化合物在适合溶剂如乙腈中的溶液与~~磷~~盐例如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)~~磷~~六氟磷酸盐(BOP)在碱如1,8-二氮杂-7-二环[5.4.0]十一碳烯(DBU)存在下反应, 然后加入(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。反应混合物优选在 $20^\circ C$ 至 $90^\circ C$ 的温度进行18-72h。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括在氩气下将1当量通式XXVI的化合物、1.0-1.5eq. BOP、2.0-4.0eq. DBU和2.0-3.0eq. (S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在乙腈中于 $65^\circ C$ 进行72小时。步骤d)和e)可以以对流程1步骤d)和e)所述的类似方法进行。步骤f)可使用碱促发的~~磷~~偶联反应以与流程5步骤c)类似的方法进行。典型条件包括在氩气下将1eq. 通式XXVI的化合物、1.0-1.5eq. BOP、2.0-4.0eq. DBU和2.0-3.0eq. 通式XVII的胺在乙腈中于 $90^\circ C$ 进行24小时。

[1021] 流程6

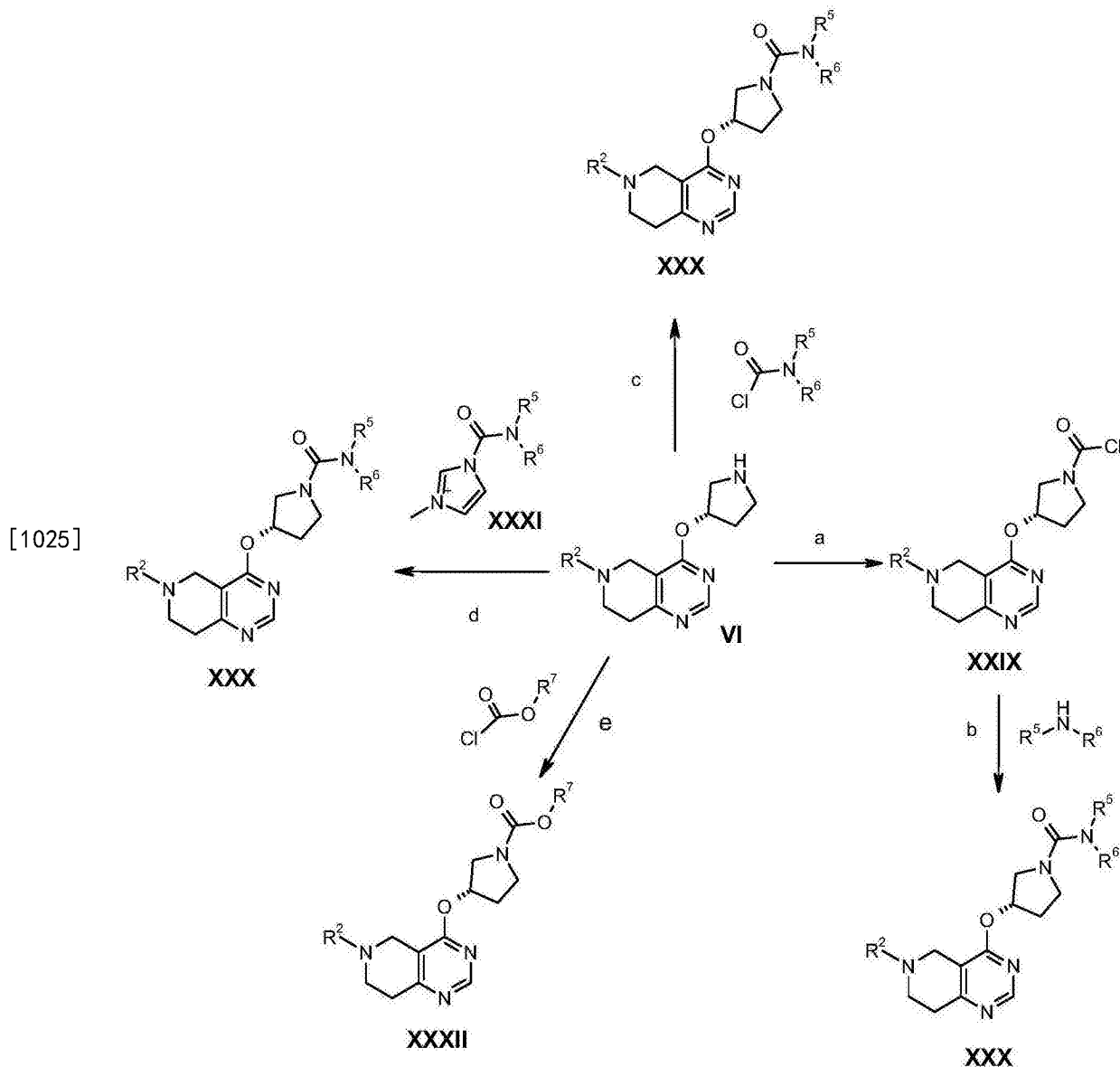
[1022]



[1023] a) 将通式XXVIII的醇与6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶在常规条件下反应, 通过于室温、在惰性气体条件下使用氢化钠(NaH)和有机溶剂THF使仲醇脱保护。b) N-脱苄基化在常规转移氢化条件下、使用可能的钯催化剂、优选氢氧化钯 $Pd(OH)_2$ 和可能的甲酸盐、优选甲酸铵和有机溶剂如优选甲醇进行。反应优选在回流条件下进行。c) 在

常规Buchwald-Hartwig条件下、使用配体如X-Phos或2-二叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯和钯催化剂例如Pd₂(dba)₃或Pd₂(dba)₃·CHCl₃或Pd(OAc)₂、优选Pd₂(dba)₃和X-Phos、碱如优选Cs₂CO₃或优选t-BuONa和有机溶剂如优选二噁烷或优选THF,进行通式XI的化合物和通式R²-X的化合物之间的Buchwald-Hartwig交叉偶联。优选在约80-150℃、优选120℃的温度搅拌反应。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。

[1024] 流程7

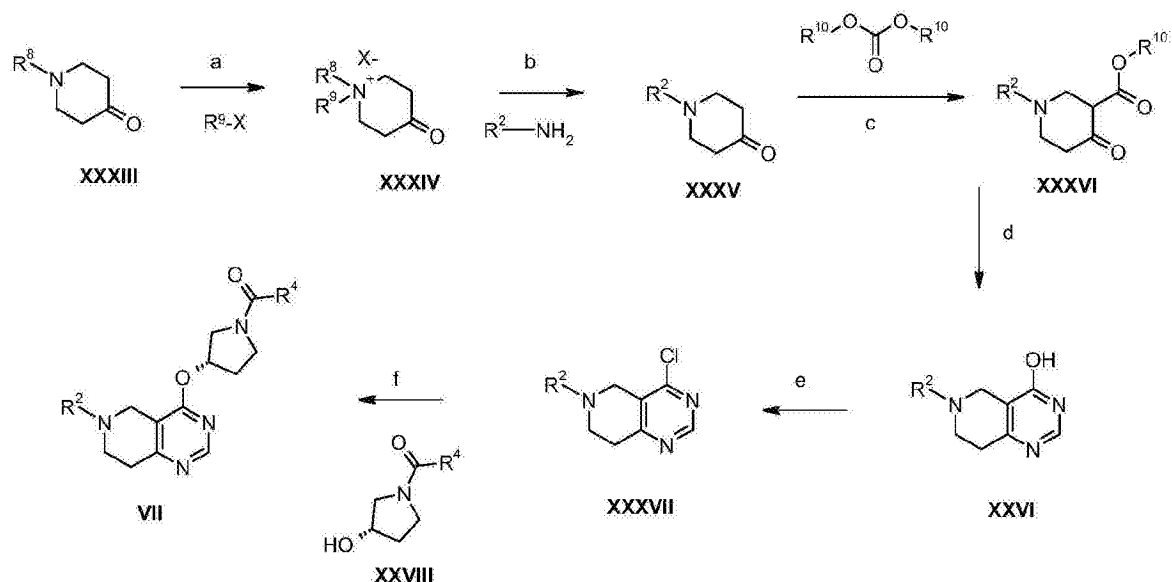


[1026] a)将通式VI的化合物与光气在适合溶剂如CH₂Cl₂中、在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在0℃至25℃的温度反应1-2小时。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括将1.0eq.通式VI的化合物、1.0-5.0eq.光气、3.0-4.0eq.三乙胺在CH₂Cl₂中、在氩气下反应1小时。b)通式XXIX的化合物与胺R⁵R⁶NH在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在适合溶剂如CH₂Cl₂或N,N-二甲基甲酰胺中、在10℃至30℃的温度反应1-18h。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括1.0eq.通式XXXI的化合物、1.0-1.2eq. R⁵R⁶NH、3.0-4.0eq.三乙胺在CH₂Cl₂中在氩气下进行2小时。c)通式VI的化

合物与氨基甲酰氯 R^5R^6NCOCl 在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在适合溶剂如 CH_2Cl_2 或N,N-二甲基甲酰胺中、在 $0^\circ C$ 至 $25^\circ C$ 的温度反应1-18小时。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括1.0eq.通式VI的化合物、1.0-1.2eq. R^5R^6NCOCl 、3.0-4.0eq.三乙胺在 CH_2Cl_2 中在氩气下进行18小时。d)通式VI的化合物与通式XXXI的化合物在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在适合溶剂如 CH_2Cl_2 或N,N-二甲基甲酰胺中、在 $0^\circ C$ 至 $25^\circ C$ 反应1-18小时。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下反应。典型条件包括1.0eq.通式VI的化合物、1.0-1.2eq.通式XXXI的化合物、1.0-2.0eq.三乙胺在 CH_2Cl_2 中在氩气下进行18小时。e)通式VI的化合物与式 R^7OCOCl 的化合物在适合碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下、在适合溶剂如 CH_2Cl_2 或N,N-二甲基甲酰胺中、在 $0^\circ C$ 至 $25^\circ C$ 的温度反应1-18小时。反应可优选在惰性气体例如氮或氩气下进行。典型条件包括1.0eq.通式VI的化合物、1.0-1.2eq.通式 R^7OCOCl 的化合物、3.0-4.0eq.三乙胺在 CH_2Cl_2 中在氩气下进行18小时。

[1027] 流程8

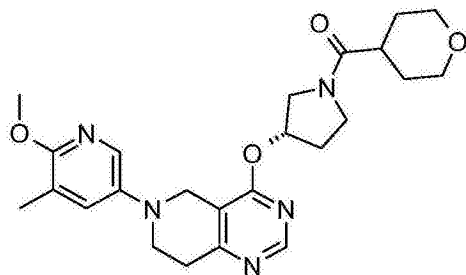
[1028]



[1029] a)将通式XXXIII的叔胺(其中 R^8 =烷基例如苄基)与通式 R^9-X 的化合物(其中 R^9 =烷基例如甲基和 X =溴或碘)在常规条件下、使用特别是丙酮作为有机溶剂进行季铵化。b)通过使用碱、特别是 K_2CO_3 和有机溶剂例如特别是乙醇和水的2/1混合物并且将反应混合物在 $80-100^\circ C$ 、特别是 $80^\circ C$ 加热,进行通式 R^2-NH_2 的胺用季铵XXXIV的烷基化。c)通式XXXV的化合物与碱如特别是NaH和通式 $(R^{10}O)_2CO$ 化合物(其中 R^{10} =烷基例如碳酸二甲酯)反应。反应混合物在高温($90^\circ C$)搅拌。d)嘧啶环形成通过将通式XXXVI的化合物与乙酸甲脒和碱如甲醇钠和有机溶剂如甲醇在升高温度如 $90^\circ C$ 反应2-18h而获得。e)通式XXVI的化合物与磷酸氯在碱如三乙胺存在下、在有机溶剂如甲苯中、在升高温度如 $100^\circ C$ 反应12-18h。f)通式XXVIII的醇与通式XXXVII的化合物在常规条件下反应,通过使用氢化钠(NaH)和有机溶剂THF在惰性气体条件下于室温使仲醇脱质子化而反应。

[1030] 当叙述为采用对于之前实施例所述的方法来制备化合物时,技术人员将理解可对每个具体反应的反应时间、试剂的当量数和反应温度进行修改,以及可能有必要或需要采用不同的后处理或纯化条件。

[1031]

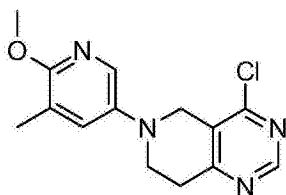


[1032] 实施例1: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[1033] 实施例1的合成-方法1a(根据流程8)

[1034] 在氩气下将氢化钠(60%在油中的分散液, 17.88mg, 0.447mmol)加至中间体3(75mg, 0.378mmol)在2mL干燥THF中的溶液。将混悬液在氩气气氛下在环境温度搅拌15min。加入4-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg, 0.344mmol)并在室温再搅拌3小时。将反应混合物用H₂O淬灭, 用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂/MeOH95/5)纯化, 得到为浅黄色胶状物的{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(115mg, 74%收率)。¹H-NMR(400MHz, 甲醇-d₄, 298K)δppm 1.59-1.87(m, 4H) 2.20(s, 3H) 2.27-2.43(m, 2H) 2.74-2.91(m, 1H) 2.97-3.03(m, 2H) 3.42-4.14(m, 15H) 5.75-5.86(m, 1H) 7.39-7.43(m, 1H) 7.63-7.68(m, 1H) 8.57-8.61(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=454.2, Rt⁽³⁾=1.46min。

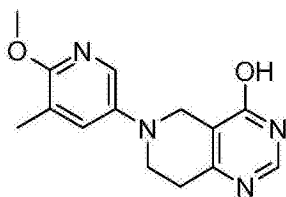
[1035]



[1036] 4-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

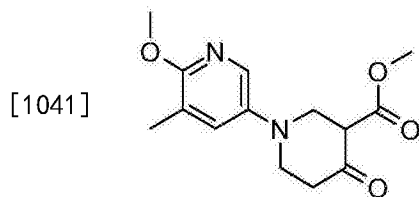
[1037] 将6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(650mg, 2.387mmol)、磷酰氯(0.334mL, 3.58mmol)、三乙胺(0.665mL, 4.77mmol)和甲苯(12mL)的混合物在100℃加热16h。加入固体碳酸氢钠中和混合物, 过滤并将溶液真空浓缩。将剩余的黑色残余物溶于CH₂Cl₂和水中, 分离各层并将有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到暗褐色固体。将固体在乙酸乙酯中研磨, 过滤并在高真空下干燥, 获得为黄褐色固体的4-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(630mg, 91%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 2.15(s, 3H) 3.03(t, 2H) 3.53(t, 2H) 3.82(s, 3H) 4.26(s, 2H) 7.49(dd, 1H) 7.74(d, 1H) 8.85(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=291.1, Rt⁽⁴⁾=0.97min。

[1038]



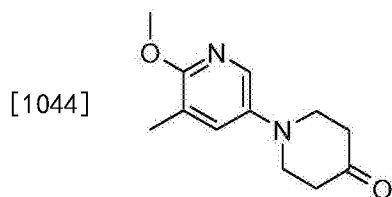
[1039] 6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

[1040] 将6'-甲氧基-5'-甲基-4-氧代-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-3-甲酸甲酯(900mg, 3.23mmol)、乙酸甲脒(521mg, 4.85mmol)、甲醇钠(5.4摩尔)的甲醇溶液(2.395mL, 12.94mmol)和甲醇(4mL)的混合物加热至90℃持续3h。将混合物冷却至室温,在CH₂Cl₂中稀释,用乙酸(0.741mL, 12.94mmol)中和并用H₂O淬灭。分离各层并将水层用CH₂Cl₂洗涤两次,合并有机物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发以得到黄色固体。将固体在乙酸乙酯中研磨,获得为白色粉末的6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(669mg, 收率76%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 2.14(s, 3H) 2.72(t, 2H) 3.39(t, 2H) 3.81(s, 3H) 3.90(s, 2H) 7.42(d, 1H) 7.67(d, 1H) 8.07(s, 1H) 12.46(br. s., 1H)。LCMS: [M+H]⁺ = 273.1, Rt⁽³⁾ = 1.30min。



[1042] 6'-甲氧基-5'-甲基-4-氧代-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-3-甲酸甲酯

[1043] 在室温向搅拌的氢化钠(60%, 153mg, 6.36mmol)在碳酸二甲酯(3.82mL, 45.4mmol)中的混悬液缓慢加入6'-甲氧基-5'-甲基-2,3,5,6-四氢-[1,3']联吡啶-4-酮(1g, 4.54mmol)。将反应混合物加热回流(90℃)1h,然后冷却至室温。将混合物在CH₂Cl₂与水之间分配并小心加入1N HCl溶液。将水层分离并用另外部分的CH₂Cl₂洗涤。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发以得到粗产物,其通过硅胶快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯3/1)纯化,得到为白色固体的6'-甲氧基-5'-甲基-4-氧代-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-3-甲酸甲酯(975mg, 收率77%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO, 298K)(观察到酮式和烯醇式互变异构体的混合物)δppm 2.12(s, 6H) 2.36-2.69(m, 4H) 3.26-3.96(m, 20H) 7.34-7.77(m, 4H) 11.84(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺ = 279.1, Rt⁽³⁾ = 1.51min(互变异构体1)和1.70min(互变异构体2)。



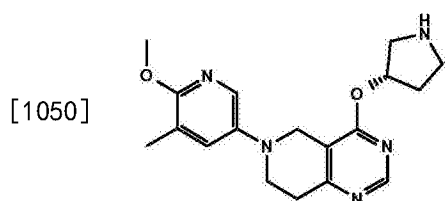
[1045] 6'-甲氧基-5'-甲基-2,3,5,6-四氢-[1,3']联吡啶-4-酮

[1046] 将碘盐1-苄基-1-甲基-4-氧代-吡啶(参考:Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No. 8, 1999)(3.61g, 10.86mmol)在水(10mL)中的浆液缓慢加至2-甲氧基-5-氨基-3-甲基吡啶(1g, 7.24mmol)和碳酸钾(0.140g, 1.013mmol)在乙醇(20mL)中的回流溶液。将反应混合物加热回流另外的3h。将反应混合物冷却至室温并在CH₂Cl₂与水之间分配。将有机层分离并用另外部分的CH₂Cl₂洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,其通过硅胶快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯1/1)纯化,得到为浅黄色胶状物的6'-甲氧基-5'-甲基-2,3,5,6-四氢-[1,3']联吡啶-4-酮(1.15g, 收率72%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO, 298K)δppm 2.12(s, 3H) 2.42(t, 4H) 3.46(t, 4H) 3.80(s, 3H) 7.40(d, 1H) 7.71(d, 1H)。LCMS: [M+H]⁺ = 221.1, Rt⁽³⁾ = 1.41min。

[1047] 实施例1的合成-方法1b(根据流程1)

[1048] 步骤3

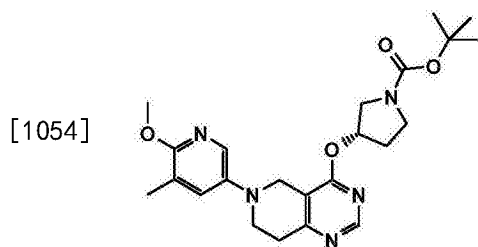
[1049] 在室温、向6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(639mg, 1.87mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物加入酰氯四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(306mg, 2.06mmol)和三乙胺(0.522mL, 3.74mmol)。将反应混合物在室温搅拌10min。将反应混合物在真空下浓缩。通过制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后通过用CH₂Cl₂/1N NaOH萃取而中和合并的级分, 通过相分离管分离有机相并蒸发, 得到为白色粉末的{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(432mg, 51% 收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 1.50-1.65(m, 4H) 2.10-2.32(m, 5H) 2.62-2.78(m, 1H) 2.85-2.95(m, 2H) 3.30-3.95(m, 13H) 4.0-4.20(m, 2H) 5.61-5.72(m, 1H) 7.42(br, 1H) 7.68(m, 1H) 8.60-8.61(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺ = 454.2, Rt⁽¹⁾ = 1.42min。



[1051] 6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1052] 步骤2

[1053] 将(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.05g, 4.63mmol)溶解于TFA/CH₂Cl₂(1/2)中, 并在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩, 将残余物用CH₂Cl₂稀释, 将有机层用NaOH 1N、然后盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发, 得到6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 298K)δppm 2.20-2.30(m, 2H)、2.22(s, 3H)、3.00-3.06(t, 2H)、3.09-3.18(m, 1H)、3.22-3.37(m, 3H)、3.45-3.50(t, 2H)、3.95(s, 3H)、4.10(s, 2H)、4.20-4.65(br, s, 1H)、5.63-5.69(m, 1H)、7.21-7.252(m, 1H)、7.70-7.74(m, 1H)、8.60(s, 1H)。LCMS: [M+H]⁺ = 341.9, Rt⁽⁷⁾ = 0.61min。



[1055] (S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1056] 步骤1

[1057] 将X-Phos(0.96g, 2.01mmol, 0.3eq.)、Pd₂(dba)₃(0.615g, 0.672mmol, 0.1eq.)、Cs₂CO₃(4.38g, 13.44mmol, 2eq.)合并, 用氩气冲洗10min。在室温、向该混合物加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(2.15g,

6.72mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液和5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶(1.76g,8.73mmol),将反应混合物在120℃搅拌2h。将反应冷却至室温,将反应混合物经Hyflo过滤,加入AcOEt并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物溶解于二噁烷(6mL)中,并加至含有5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶(1.76g,8.73mmol)、X-Phos(0.96g,2.01mmol)、Pd₂(dba)₃(0.615g,0.672mmol)、Cs₂CO₃(4.38g,13.44mmol)的玻璃小瓶。将小瓶盖上瓶塞并将反应混合物在120℃搅拌2h。将反应冷却至室温,将反应混合物经Hyflo过滤,加入AcOEt并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂,接着TBME,然后TBME/MeOH99/1至90/10)纯化,得到为黄色泡沫状物的(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.05g,69%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K)δppm1.35-1.44(br.s.,9H)2.07-2.23(m,2H)、2.14(s,3H)、2.87-2.93(m,2H)、3.39-3.68(m,6H)、3.81(s,3H)、4.03-4.08(m,2H)、5.56-5.63(m,1H)、7.41-7.46(m,1H)、7.67-7.73(m,1H)、8.60(s,1H)。LCMS:[M+H]⁺=342.2,Rt⁽²⁾=0.94min。

[1058] 通过在乙腈中加热和冷却使实施例1结晶

[1059] 将1份实施例1(例如100mg)与5份乙腈(0.5mL,对于每100mg化合物)在搅拌下混合。通过加热至40-60℃获得溶液。将混合物然后缓慢冷却至RT。进一步冷却过夜(5℃)后,观察到沉淀。在没有观察到无沉淀的情况下,可使用氮流并重复过夜冷却步骤来减少乙醇的体积。离心混合物以除去乙醇。将固体在25℃和70mbar下在真空下干燥。获得实施例1的结晶无水形式,MP为131℃。在其他方法和/或溶剂下,例如在乙醇、丙酮、乙酸乙酯、异丙醇中加热和冷却,通过庚烷浆液,或通过使用庚烷作为反溶剂在THF或3-甲基-1-丁醇中进行反溶剂添加,也观察到结晶形式。这些结果显示结晶形式的重现性和可量测性(scalability)并表明可在与上述不同的实验条件下制备该相同的形式。

[1060] 实施例1无水形式的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X2):

[1061]

2-θ(度)	强度(%)
7.5	56
10.9	12.5
11.7	25.1
14.3	23.8
15.1	100

[1062]

15.8	40.9
16.7	22.1
17.7	65.1
18.9	28.9
20.5	24.7
21.8	26
22.5	28.3
23.3	31.3

24.2	76.1
24.6	51.8
25.0	41.3
25.6	20.4
26.2	20.8
27.0	14.2
28.0	17.5
29.1	16.1
32.8	14
34.6	11.4

[1063] 通过水中形成浆液使实施例1的三水合物形式结晶

[1064] 实施例1在水中的浆液、例如在10份水中的1份实施例1在RT产生实施例1的三水合物形式。通过离心分离晶体并在室温环境下干燥。

[1065] 来自实施例1三水合物形式的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X2):

[1066]

2- θ (度)	强度(%)
6.6	24.3
8.9	7.9
13.3	100
14.5	18.3
15.0	12.6
16.5	12.4
17.5	15.7
17.7	17.2
18.2	9.8
20.0	10.7
21.6	11.7
22.6	20.3
23.8	11.4
24.4	15.2
26.7	26.5
27.5	18.7
27.8	16.6
29.2	9.8
33.3	9
33.9	7.6
35.7	8.2
38.8	7

[1067] 实施例1的柠檬酸盐的制备

[1068] 将0.5g实施例1(分析91.8%)溶解于5mL甲基乙基酮和0.25mL水中,并在60℃加热。在50℃加入213mg柠檬酸,在30min内将混合物冷却至RT。结晶在45℃发生。将混合物在RT搅拌16h。通过过滤收集结晶。将滤饼用1mL甲基乙基酮洗涤3次,之后在50℃和约10mbar真空下干燥16h。柠檬酸盐的元素分析显示1:1(单水合物)形式。

[1069] 来自实施例1柠檬酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1070]

2-θ(度)	强度(%)
5.7	62
11.5	100
12.1	4
14.3	4
15.4	12
17.2	21
17.9	31
19.3	25
20.2	37
20.7	8
21.9	5
23.3	11
23.9	36
25.5	28
27.0	5
27.7	6
29.8	8
30.3	7

[1071] 实施例1的富马酸盐的制备

[1072] 将0.5g实施例1(分析91.8%)溶解于15mL乙腈和0.2mL水中,并在76℃加热。在60℃加入129mg富马酸。在30min内将溶液冷却至RT。盐沉淀,将混悬液在RT搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙腈洗涤3次,之后在50℃和约10mbar真空下干燥16h。富马酸盐的元素分析显示1:1(单水合物)形式。

[1073] 实施例1富马酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1074]

2-θ(度)	强度(%)
6.0	100
6.5	12
9.8	8
12.3	10
13.1	14
15.6	22

17.7	16
19.1	21
19.7	27
23.9	40
24.7	6
24.9	10
25.2	5
26.4	11
27.0	4

[1075] 实施例1的萘二磺酸盐的制备

[1076] 在60℃、将0.5g实施例1(分析91.8%)溶解于5mL无水乙醇和0.25mL水中。在50℃加入250mg萘二磺酸并在30min内将混合物冷却至RT。结晶在40℃发生。将混合物在RT搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙醇洗涤3次,之后在50℃和约10mbar真空下干燥16h。萘二磺酸盐的元素分析显示2:1(单水合物)形式。

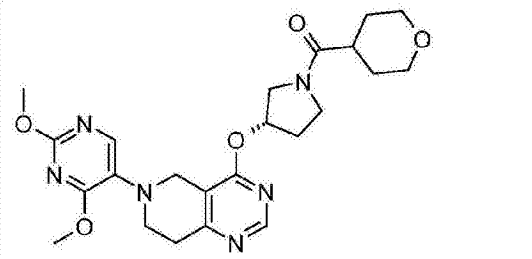
[1077] 实施例1萘二磺酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1078]

2-θ(度)	强度(%)
4.3	100
8.5	3
9.4	6
12.2	12
12.9	12
13.5	37
15.0	26
15.6	12
16.0	11
17.7	28
18.9	23
19.3	11
20.0	11
20.8	3
21.2	5
22.0	9
23.0	41
24.5	39
26.5	20

[1079] 使用适当的起始材料,利用类似于实施例1(方法1b)中所用的程序制备实施例2-9。

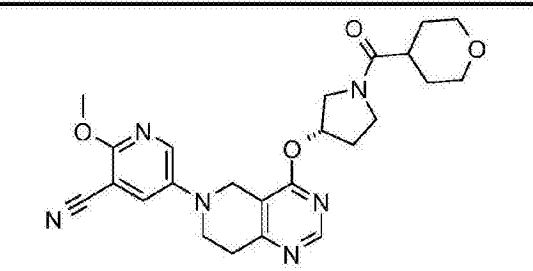
[1080]

实施例 2		Rt ⁽¹⁾ (min.) 471.3	MS : [M+H] ⁺ 1.21
名称: {(S)-3-[6-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 C			
使用方法 1b 的方法步骤 3 由中间体 8 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			

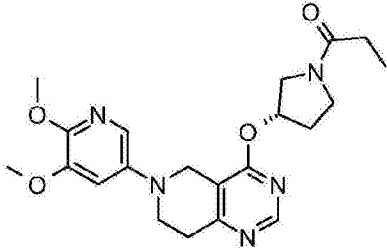
[1081]

¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 1.50-1.86(m, 4H) 2.20-2.45(m, 2H) 2.70-2.87(m, 1H) 2.96-2.99(m, 2H) 3.35-4.14(m, 18H) 5.69-5.85(m, 1H) 7.96(m, 1H) 8.58(m, 1H)
--

[1082]

实施例 3		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.42	MS: [M+H] ⁺ 465.2
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 11 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.50-1.64(m, 4H) 2.10-2.31(m, 2H) 2.62-2.77(m, 1H) 2.87-2.95(m, 2H) 3.29-3.96(m, 13H) 4.08-4.21(m, 2H) 5.58-5.73(m, 1H) 8.06-8.09(m, 1H) 8.23-8.27(m, 1H) 8.60-8.64(m, 1H)			

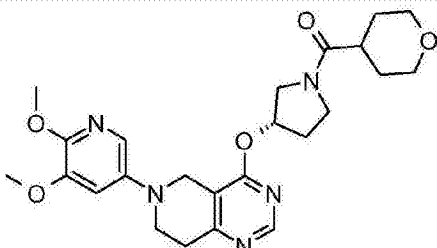
[1083]

实施例 4		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.27	MS: [M+H] ⁺ 414.2
名称: 1-((S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 10 和丙酰氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.10-1.20(m, 3H) 2.19-2.49(m, 4H) 3.02-3.08(m, 2H) 3.45-3.52(m, 2H) 3.56-3.68(m, 2H) 3.72-3.90(m, 2H) 3.91(s, 3H) 3.99(s, 3H) 4.07-4.12(m, 2H) 5.75-5.78(m,			

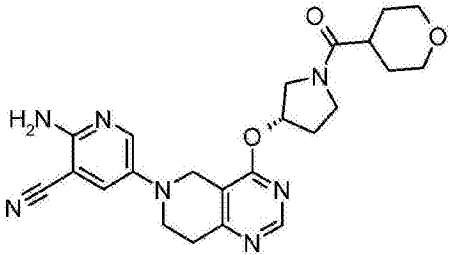
[1084]

1H) 6.89-7.01(m, 1H) 7.44-7.46(m, 1H) 8.60-8.62(m, 1H)

[1085]

实施例 5		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.25	MS: [M+H] ⁺ 470.2
名称: ((S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 10 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1.56-1.68(m, 2H) 1.88-2.00(m, 2H) 2.20-2.38(m, 2H) 2.53-2.70(m, 1H) 3.05-3.10(m, 2H) 3.39-3.54(m, 4H) 3.59-3.82(m, 4H) 3.91(s, 3H) 3.99(s, 3H) 4.01-4.10(m, 4H) 5.62-5.78(m, 1H) 6.89-6.90(m, 1H) 7.40-7.43(m, 1H) 8.60-8.65(m, 1H)			

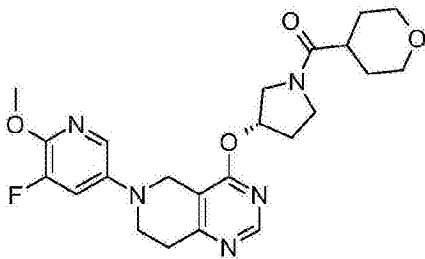
[1086]

实施例 6		Rt⁽¹⁾(min.) 1.10	MS: [M+H]⁺ 450.2
名称: 2-氨基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
使用方法 1b 的方法步骤 3 由中间体 9 和四氢-吡喃-4-羰基氯制备			
纯化方法: 1-正相色谱法 CH₂Cl₂/MeOH 作为溶剂 2-反相方法 A			
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 1.45-1.75(m, 2H) 1.86-2.02(m, 2H) 2.20-2.40(m, 2H) 2.50-2.75(m, 1H) 3.02-3.09(m, 2H)			

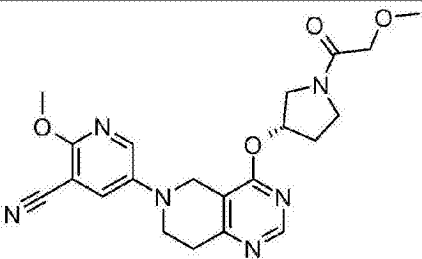
[1087]

3.38-4.20(m, 12H) 4.96(s, 1H) 5.70-5.78(m, 1H) 7.39(m, 1H) 8.13-8.14(m, 1H) 8.62-8.64(m, 1H)

[1088]

实施例 7		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.41	MS: [M+H] ⁺ 458.1
名称: {(S)-3-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: Biotage 11g KP-NH 筒柱, 用庚烷/EtOAc 100/0 至 0/100 洗脱			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 12 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ , 298K) δ ppm 1.56-1.74(m, 2H) 1.87-2.02(m, 2H) 2.19-2.42(m, 2H) 2.51-2.74(m, 1H) 3.01-3.09(m, 2H) 3.39-4.20(m, 15H) 5.70-5.79(m, 1H) 7.13-7.20(m, 1H) 7.63-7.69(m, 1H) 8.59-8.66(m, 1H)			

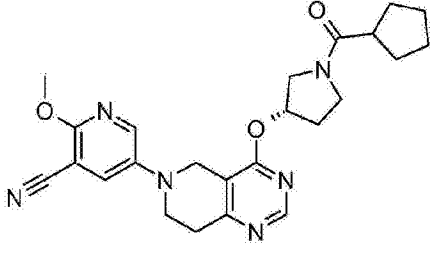
[1089]

实施例 8		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.35	MS: [M+H] ⁺ 425.1
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(2-甲氧基-乙酰基)-吡啶-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 11 和甲氧基乙酰氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11-2.32(m, 2H) 2.88-2.95(m, 2H) 3.26-3.32(m, 3H) 3.46-3.84(m, 6H) 3.91-3.95(m, 3H)			

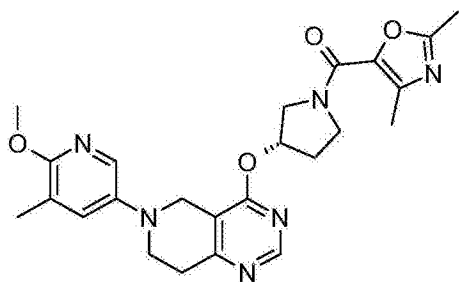
[1090]

3.98-4.08(m, 2H) 4.13-4.19(m, 2H) 5.59-5.71(m, 1H) 8.07-8.10(m, 1H) 8.25-8.28(m, 1H) 8.61-8.62(m, 1H)

[1091]

实施例 9		Rt⁽⁸⁾(min.) 3.79	MS: [M+H]⁺ 449.1
名称: 5-[4-((<i>S</i>)-1-环戊烷羰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-6-基]-2-甲氧基-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A			
使用方法 1b 的方法步骤 2-3 由中间体 11 和环戊烷羰基氯制备			

[1092]



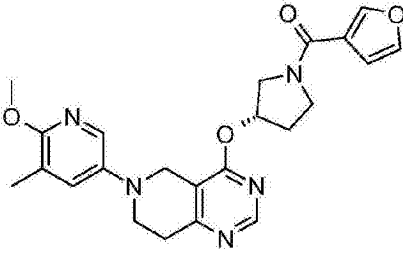
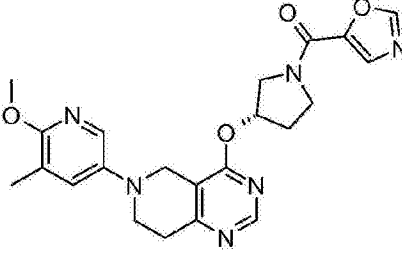
[1093] 实施例10: (2,4-二甲基-~~嘧~~唑-5-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

[1094] 步骤1

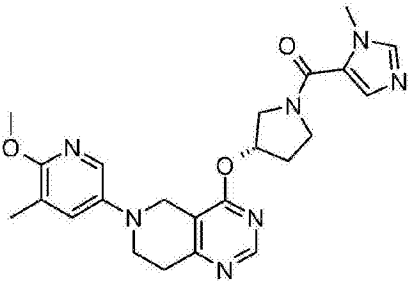
[1095] 将2,4-二甲基-~~嘧~~唑-5-甲酸(36.4mg, 0.258mmol)、HTBU(98mg, 0.258mmol)、DIPEA(86μl, 0.49mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌20min, 然后加入6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(在实施例1方法1b步骤2中制备)(80mg, 0.23mmol)和DIPEA(86μl, 0.49mmol)在DMF(0.4mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30min。将反应混合物通过制备型反相Gilson HPLC直接纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到为白色冻干粉末的(2,4-二甲基-~~嘧~~唑-5-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮(91mg, 84%收率)。¹H-NMR(400MHz, 甲醇-*d*₄, 298K)δppm 2.17(s, 3H) 2.27-2.52(m, 8H) 2.95-3.03(m, 2H) 3.44-3.55(m, 2H) 3.70-4.26(m, 9H) 5.76-5.92(m, 1H) 7.40(br.s., 1H) 7.64(br.s., 1H) 8.55-8.62(m, 1H)、LCMS: [M+H]⁺=465.2, Rt⁽¹⁾=1.51min。

[1096] 使用适当的起始材料, 利用类似于实施例10步骤1中所用的程序制备实施例11-49和51-53。

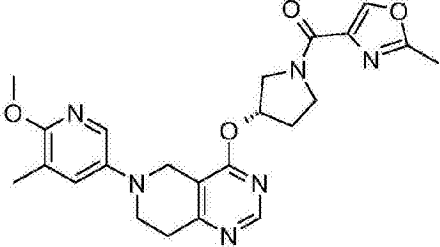
[1097]

实施例 11		Rt⁽¹⁾(min.) 1.57	MS: [M+H]⁺ 436.2
名称: 呋喃-3-基- $\{(S)\}$ -3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用呋喃-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.30-2.45(m, 2H) 2.93-3.05(m, 2H) 3.45-3.54(m, 2H) 3.72-4.21(m, 9H) 5.79-5.86(m, 1H) 6.78-6.82(m, 1H) 7.37-7.44(m, 1H) 7.56-7.61(m, 1H) 7.61-7.69(m, 1H) 8.01-8.12(m, 1H) 8.54-8.62(m, 1H)			
实施例 12		Rt⁽¹⁾(min.) 1.36	MS: [M+H]⁺ 437.2
名称: $\{(S)\}$ -3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.30-2.39(m, 1H) 2.41-2.50(m, 1H) 2.95-3.03(m, 2H) 3.45-3.52(m, 2H) 3.76-4.32(m, 9H) 5.79-5.94(m, 1H) 7.40(br. s., 1H) 7.62-7.66(m, 1H) 7.75-7.82(m, 1H)			

[1098]

8.34-8.40(m, 1H) 8.56-8.61(m, 1H)			
实施例 13		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.13	MS: [M+H] ⁺ 450.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 3-甲基-3H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.30-2.45(m, 2H) 2.93-3.05(m, 2H) 3.43-3.55(m, 2H) 3.74-4.24(m, 12H) 5.82(br. s., 1H) 7.35-7.56(m, 2H) 7.66(m, 1H) 7.76(br. s., 1H) 8.55-8.60(m, 1H)			

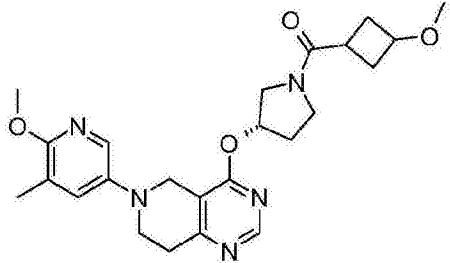
[1099]

实施例 14		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.49	MS: [M+H] ⁺ 451.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-咪唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 2-甲基-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.27-2.43(m, 2H) 2.43-2.50(m, 3H) 2.95-3.02(m, 2H) 3.45-3.53(m, 2H) 3.72-4.33(m, 9H) 5.78-5.89(m, 1H) 7.37-7.43(m, 1H) 7.61-7.67(m, 1H) 8.25-8.31(m,			

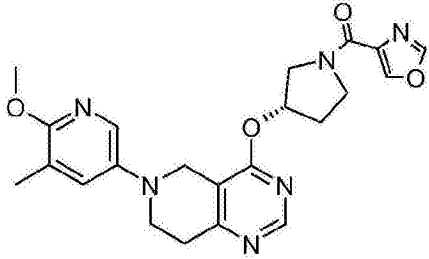
[1100]

1H) 8.57-8.60(m, 1H)

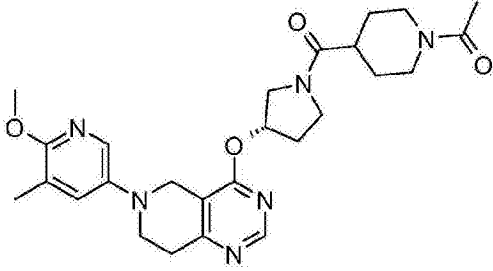
[1101]

实施例 15		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.53	MS: [M+H] ⁺ 454.2
名称: (3-甲氧基-环丁基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用 3-甲氧基-环丁烷甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 1.99-2.55(m, 9H) 2.78-2.95(m, 1H)、2.95-3.02(m, 2H) 3.20-3.23(m, 3H) 3.47-3.52(m, 2H) 3.52-4.10(m, 10H) 5.73-5.81(m, 1H) 7.38-7.42(m, 1) 7.63-7.67(m, 1H) 8.57(s, 1H)			

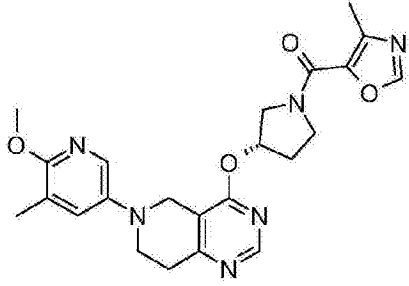
[1102]

实施例 16		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.41	MS: [M+H] ⁺ 437.2
名称: ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.29-2.37(m, 1H) 2.37-2.44(m, 1H) 2.94-3.03(m, 2H) 3.45-3.53(m, 2H) 3.75-4.38(m, 9H) 5.79-5.89(m, 1H) 7.38-7.42(m, 1H) 7.62-7.66(m, 1H) 8.19-8.26(m, 1H) 8.44-8.48(m, 1H) 8.56-8.61(m, 1H)			

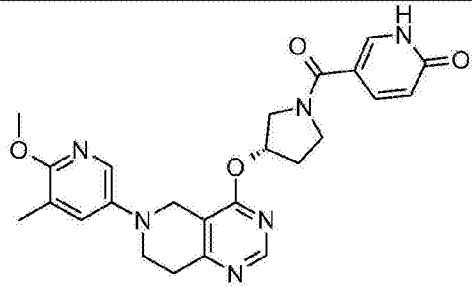
[1103]

实施例 17		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.35	MS: [M+H] ⁺ 495.2
名称: 1-(4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-乙酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 1-乙酰基-哌啶-4-甲酸制备			
¹ H NMR((400MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 1.49-1.89(m, 4H) 2.06-2.13(m, 3H) 2.18(s, 3H) 2.23-2.43(m, 2H) 2.61-2.93(m, 2H) 2.95-3.04(m, 2H) 3.15-3.25(m, 1H) 3.42-3.53(m, 2H) 3.55-4.12(m, 10H) 4.46-4.59(m, 1H) 5.74-5.86(m, 1H) 7.38-7.45(m, 1H) 7.62-7.67(m, 1H) 8.56-8.61(m, 1H)			

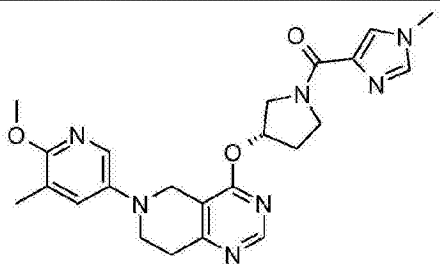
[1104]

实施例 18		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.47	MS: [M+H] ⁺ 451.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-咪唑-5-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 4-甲基-咪唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.29-2.47(m, 5H) 2.95-3.3.03(m, 2H) 3.45-3.52(m, 2H) 3.73-4.30(m, 9H) 5.79-5.90(m, 1H) 7.41(m, 1H) 7.65(br.s., 1H) 8.19-8.24(m, 1H) 8.55-8.61(m, 1H)			

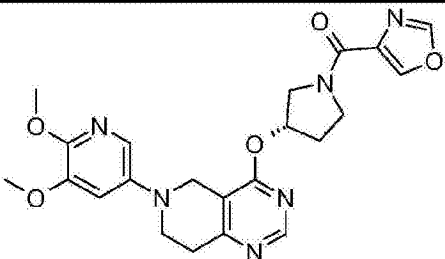
[1105]

实施例 19		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.25	MS: [M+H] ⁺ 463.1
名称: 5-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基]-1H-吡啶-2-酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.19(s, 3H) 2.30-2.40(m, 2H) 2.95-3.05(m, 2H) 3.45-3.55(m, 2H) 3.74-4.22(m, 9H) 5.73-5.85(m, 1H) 6.50-6.56(m, 1H) 7.39-7.45(m, 1H) 7.60-7.70(m, 1H) 7.78-7.90(m, 2H) 8.50-8.60(m, 1H)			

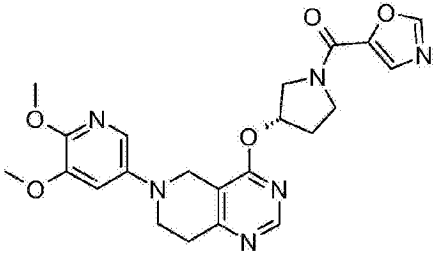
[1106]

实施例 20		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.22	MS: [M+H] ⁺ 450.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, 甲醇-d ₄ , 298K) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.28-2.41(m, 2H) 2.94-3.02(m, 2H) 3.45-3.52(m, 2H) 3.73-4.35(m, 12H) 5.80-5.85(m, 1H) 7.38-7.43(m, 1H) 7.60-7.69(m, 3H) 8.55-8.61(m, 1H)			

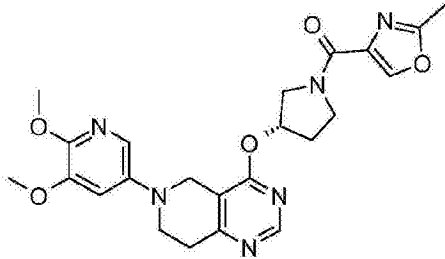
[1107]

实施例 21		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.23	MS: [M+H] ⁺ 453.1
名称: {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮			
纯化方法: 用 EtOAc/MeOH 作为溶剂的正相色谱法 使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2, 然后实施例 10 的方法步骤 1、使用噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.37(m, 2 H) 2.81 – 2.99(m, 2 H) 3.46 – 4.27(m, 14 H) 5.58 – 5.77(m, 1 H) 7.08 – 7.20(m, 1 H) 7.30 – 7.42(m, 1 H) 8.43 – 8.54(m, 1 H) 8.55 – 8.69(m, 2 H)			

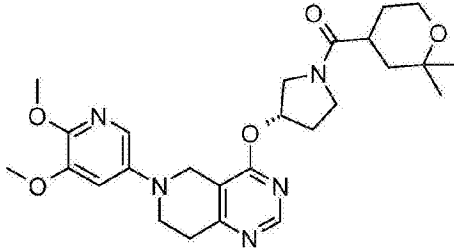
[1108]

实施例 22		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.18	MS: [M+H] ⁺ 453.1
名称: {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2, 然后实施例 10 的方法步骤 1、使用噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 373K) δ ppm 2.22 – 2.42(m, 2 H) 2.80-3.00(m, 2 H) 3.50 – 4.30(m, 14 H) 5.63 – 5.83(m, 1 H) 7.06 – 7.09(m, 1 H) 7.38 – 7.40(m, 1 H) 7.69(s, 1 H) 8.40(s, 1 H) 8.57(s, 1 H)			

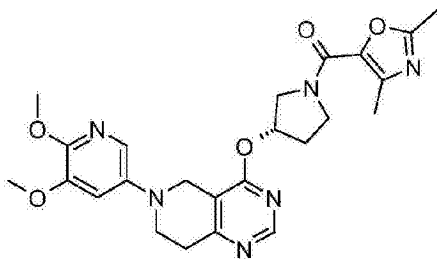
[1109]

实施例 23		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.3	MS: [M+H] ⁺ 467.2
名称: {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-噁唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2-甲基-噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11-2.36(m, 2 H) 2.40-2.44(m, 3 H) 2.81-2.97(m, 2 H) 3.40-4.28(m, 14 H) 5.62-5.78(m, 1 H) 7.11-7.21(m, 1 H) 7.29-7.41(m, 1H) 8.42-8.52(m, 1 H) 8.59-8.67(m, 1 H)			

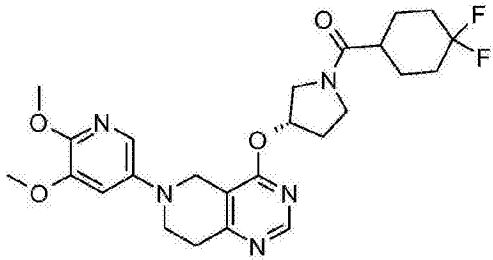
[1110]

实施例 24		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.38	MS: [M+H] ⁺ 498.3
名称: {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 0.97-1.24(m, 6 H) 1.28-1.58(m, 4 H) 2.08-2.34(m, 2 H) 2.72-2.97(m, 3 H) 3.43-4.12(m, 16 H) 5.55-5.76(m, 1 H) 7.14-7.20(m, 1 H) 7.31-7.37(m, 1 H) 8.59-8.64(m, 1 H)			

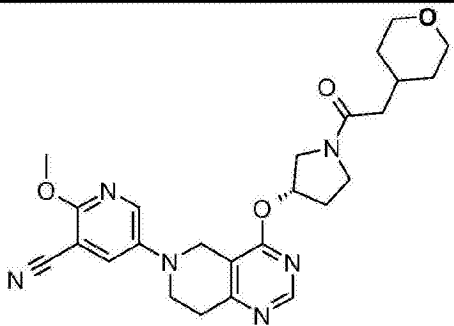
[1111]

实施例 25		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.32	MS: [M+H] ⁺ 481.2
名称: {(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11-2.48(m, 8 H) 2.83-2.98(m, 2 H) 3.43-4.18(m, 14 H) 5.56- 5.89(m, 1 H) 7.12-7.20(m, 1 H) 7.32-7.40(m, 1 H) 8.57-8.67(m, 1 H)			

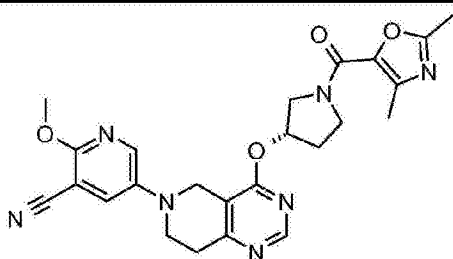
[1112]

实施例 26		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.57	MS: [M+H] ⁺ 504.3
名称: (4,4-二氟-环己基)-{(S)-3-[6-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 10 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 4,4-二氟-环己烷甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.49-2.35(m, 10 H) 2.61-2.67(m, 1 H) 2.84-2.99(m, 2 H) 3.42-3.83(m, 12 H) 4.00-4.19(m, 2 H) 5.57-5.78(m, 1 H) 7.11-7.25(m, 1 H) 7.29-7.43(m, 1 H) 8.52-8.68(m, 1 H)			

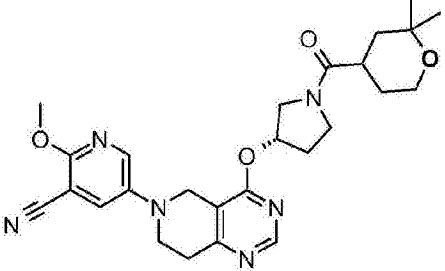
[1113]

实施例 27		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.46	MS: [M+H] ⁺ 479.2
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(2-四氢-吡喃-4-基-乙酰基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用(四氢-吡喃-4-基)-乙酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.11-1.28(m, 2H) 1.49-1.64(m, 2H) 1.87-1.99(m, 1H) 2.07-2.29(m, 4H) 2.86-2.95(m, 2H) 3.19-3.30(m, 2H) 3.42-3.88(m, 8H) 3.90-3.96(m, 3H) 4.09-4.19(m, 2H) 5.57-5.70(m, 1H) 8.07-8.11(m, 1H) 8.22-8.28(m, 1H) 8.58-8.65(m, 1H)			

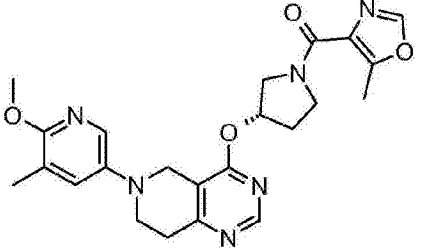
[1114]

实施例 28		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.51	MS: [M+H] ⁺ 476.2
名称: 5-{4-[(S)-1-(2,4-二甲基-咪唑-5-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2,4-二甲基-咪唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.16-2.46(m, 5H) 2.30(s, 3H) 2.85-2.96(m, 2H) 3.50-4.20(m, 8H) 3.92(s, 3H) 5.64-5.80(m, 1H) 8.04-8.12(m, 1H) 8.22-8.30(m, 1H) 8.62(s, 1H)			

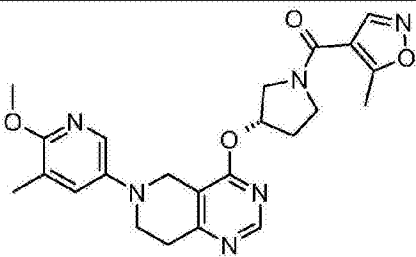
[1115]

实施例 29		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.58	MS: [M+H] ⁺ 493.2
名称: 5-{4-[(S)-1-(2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-2-甲氧基-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.00-1.24(m, 6H) 1.28-1.73(m, 4H) 2.10-2.34(m, 2H) 2.62-2.97(m, 3H) 3.43-3.84(m, 8H) 3.94(s, 3H) 4.09-4.20(m, 2H) 5.58-5.75(m, 1H) 8.05-8.11(m, 1H) 8.20-8.29(m, 1H) 8.59-8.65(m, 1H)			

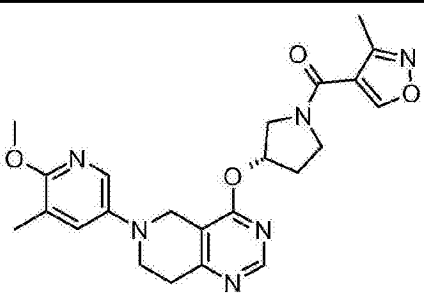
[1116]

实施例 30		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.55	MS: [M+H] ⁺ 451.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噁唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 5-甲基-噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.32(m, 2H) 2.13(s, 3H) 2.52-2.54(m, 3H) 2.85-2.93(m, 2H) 3.42-3.50(m, 2H) 3.61-4.22(m, 6H) 3.81(s, 3H) 5.64-5.72(m, 1H) 7.41-7.45(m, 1H) 7.67-7.71(m, 1H) 8.27-8.33(m, 1H) 8.59-8.64(m, 1H)			

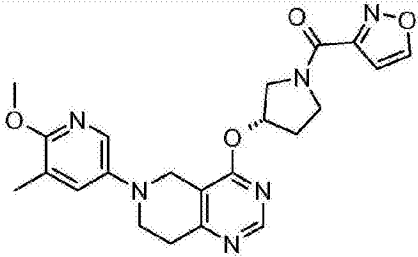
[1117]

实施例 31		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.53	MS: [M+H] ⁺ 451.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.31(m, 2H) 2.14(s, 3H) 2.54-2.59(m, 3H) 2.83-2.97(m, 2H) 3.41-3.53(m, 2H) 3.59-4.15(m, 6H) 3.81(s, 3H) 5.65-5.73(m, 1H) 7.40-7.48(m, 1H) 7.67-7.74(m, 1H) 8.56-8.66(m, 1H) 8.83-8.95(m, 1H)			

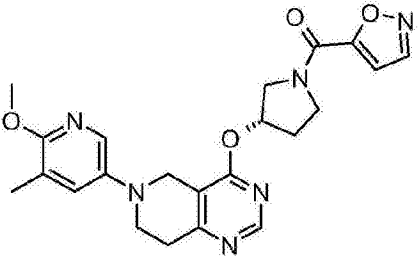
[1118]

实施例 32		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.53	MS: [M+H] ⁺ 451.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 3-甲基-异噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.08-2.37(m, 8H) 2.82-2.95(m, 2H) 3.40-3.53(m, 2H) 3.55-4.16(m, 9H) 5.65-5.75(m, 1H) 7.41-7.48(m, 1H) 7.68-7.73(m, 1H) 8.57-8.65(m, 1H) 9.28-9.40(m, 1H)			

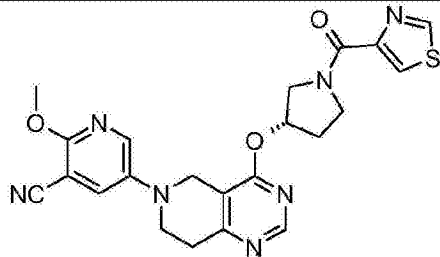
[1119]

实施例 33		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.59	MS: [M+H] ⁺ 437.2
名称: 异噁唑-3-基- $\{$ (S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基 $\}$ -甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用异噁唑-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13(m, 3H) 2.21-2.31(m, 2H) 2.86-2.94(m, 2H) 3.43-3.50(m, 2H) 3.66-4.15(m, 9H) 5.67-5.73(m, 1H) 6.84-6.91(m, 1H) 7.42-7.46(m, 1H) 7.67-7.74(m, 1H) 8.57-8.64(m, 1H) 9.05-9.13(m, 1H)			

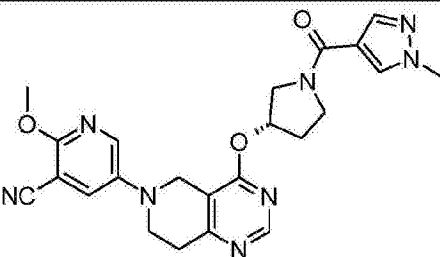
[1120]

实施例 34		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.5	MS: [M+H] ⁺ 437.2
名称: 异噁唑-5-基- $\{$ (S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基 $\}$ -甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用异噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.08-2.16(m, 3H) 2.19-2.36(m, 2H) 2.85-2.95(m, 2H) 3.42-3.49(m, 2H) 3.66-4.23(m, 9H) 5.66-5.78(m, 1H) 7.06-7.13(m, 1H) 7.41-7.46(m, 1H) 7.68-7.74(m, 1H) 8.59-8.64(m, 1H) 8.73-8.79(m, 1H)			

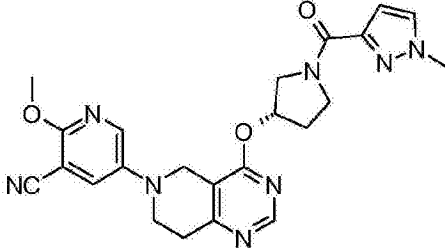
[1121]

实施例 35		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.5	MS: [M+H] ⁺ 464.1
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(噻唑-4-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用噻唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2.30-2.37(m, 2H) 3.07-3.12(m, 2H) 3.46-3.53(m, 2H) 3.81-4.43(m, 9H) 5.80-5.85(m, 1H) 7.55-7.59(m, 1H) 8.09-8.13(m, 1H) 8.18-8.23(m, 1H) 8.63-8.69(m, 1H) 8.75-8.85(m, 1H)			

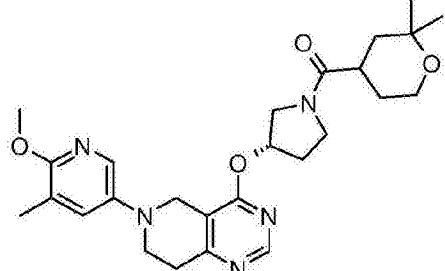
[1122]

实施例 36		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.35	MS: [M+H] ⁺ 461.2
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2.24-2.47(m, 2H) 3.03-3.17(m, 2H) 3.45-3.58(m, 2H) 3.87-4.20(m, 12H) 5.75-5.85(m, 1H) 7.54-7.60(m, 1H) 7.73-7.90(m, 2H) 8.09-8.14(m, 1H) 8.61-8.68(m, 1H)			

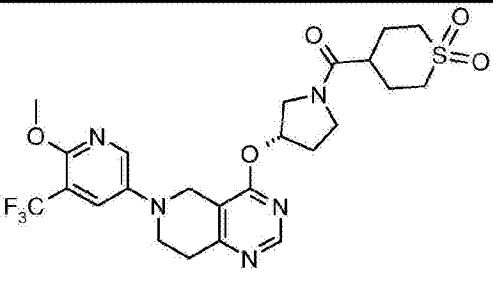
[1123]

实施例 37		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.47	MS: [M+H] ⁺ 461.2
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-羧基)-吡咯烷-3-基氧基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 11 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2; 然后实施例 10 的方法步骤 1 使用 1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2.24-2.41(m, 2H) 3.07-3.14(m, 2H) 3.44-3.58(m, 2H) 3.74-4.44(m, 12H) 5.77-5.86(m, 1H) 6.78-6.84(m, 1H) 7.33-7.39(m, 1H) 7.54-7.59(m, 1H) 8.08-8.14(m, 1H) 8.63-8.70(m, 1H)			

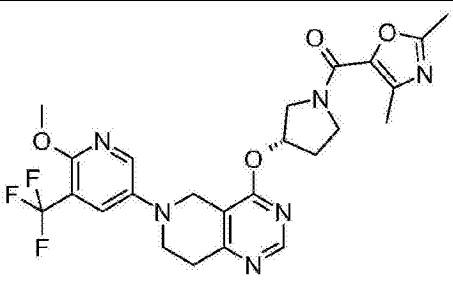
[1124]

实施例 38		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.58	MS: [M+H] ⁺ 482.3
名称: (2,2-二甲基-四氢-吡喃-4 基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.02-1.21(m, 6H) 1.27-1.71(m, 4H) 2.08-2.32(m, 5H) 2.67-2.94(m, 3H) 3.41-4.08(m, 13H) 5.60-5.73(m, 1H) 7.41-7.46(m, 1H) 7.65-7.72(m, 1H) 8.58-8.65(m, 1H)			

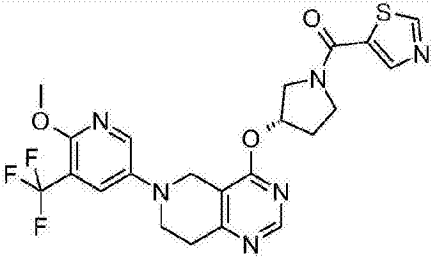
[1125]

实施例 39		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.60	MS: [M+H] ⁺ 556.1
名称: (1,1-二氧代-六氢-1λ ⁶ -噻喃-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1,1-二氧代-六氢-1λ ⁶ -噻喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.90-2.37(m, 6 H) 2.72-3.27(m, 7 H) 3.43-3.81(m, 6 H) 3.89-3.97(m, 3 H) 4.13-4.20(m, 2 H) 5.61-5.75(m, 1 H) 7.80-7.86(m, 1 H) 8.15-8.22(m, 1 H) 8.60-8.65(m, 1 H)			

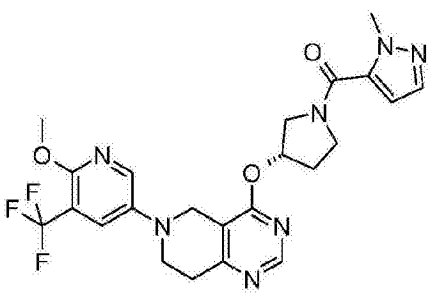
[1126]

实施例 40		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.77	MS: [M+H] ⁺ 519.2
名称: (2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2,4-二甲基-噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13-2.45(m, 8H) 2.89-2.96(m, 2H) 3.54-4.21(m, 11H) 5.64-5.79(m, 1H) 7.81-7.85(m, 1H) 8.218-8.22(m, 1H) 8.61-8.65(m, 1H)			

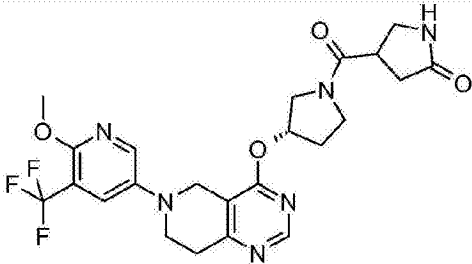
[1127]

实施例 41		Rt⁽¹⁾(min.) 1.69	MS: [M+H]⁺ 507.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用噻唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.15-2.42(m, 2H) 2.88-2.97(m, 2H) 3.53-3.61(m, 2H) 3.67-4.11(m, 7 H) 4.15-4.24(m, 2H) 5.67-5.79(m, 1H) 7.81-7.88(m, 1H) 8.18-8.23(m, 1H) 8.35-8.45(m, 1H) 8.60-8.66(m, 1H) 9.22-9.29(m, 1H)			

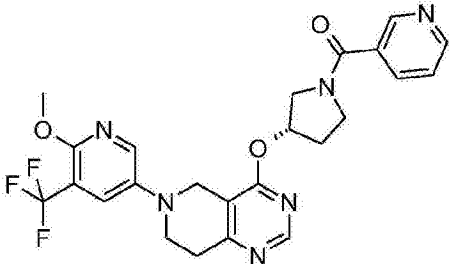
[1128]

实施例 42		Rt⁽¹⁾(min.) 1.74	MS: [M+H]⁺ 504.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.15-2.35(m, 2H) 2.88-2.97(m, 2H) 3.51 – 4.13(m, 12 H) 4.13-4.25(m, 2H) 5.63-5.74(m, 1H) 6.63-6.74(m, 1H) 7.43-7.52(m, 1H) 7.81-7.89(m, 1H) 8.17-8.25(m, 1H) 8.57-8.67(m, 1H)			

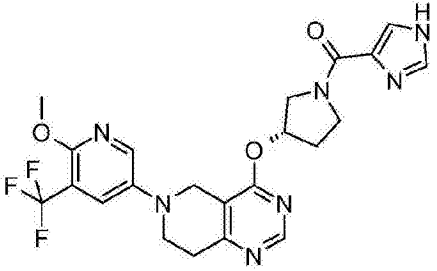
[1129]

实施例 43		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.47	MS: [M+H] ⁺ 507.2
名称: 4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基)-吡咯烷-2-酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 5-氧代-吡咯烷-3-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.10-2.43(m, 4H) 2.89-2.96(m, 2H) 3.35-3.79(m, 9H) 3.90-3.94(m, 3H) 4.15-4.20(m, 2H) 5.60-5.73(m, 1H) 7.53-7.62(m, 1H) 7.81-7.87(m, 1H) 8.17-8.22(m, 1H) 8.60-8.64(m, 1H)			

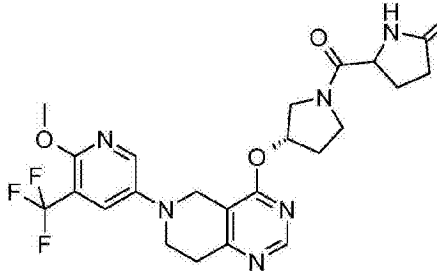
[1130]

实施例 44		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.63	MS: [M+H] ⁺ 501.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-吡啶-3-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用烟酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.11-2.37(m, 2H) 2.87-2.99(m, 2H) 3.51-4.13(m, 9H) 4.13-4.29(m, 2H) 5.60-5.75(m, 1H) 7.43-7.53(m, 1H) 7.81-8.04(m, 2H) 8.17-8.28(m, 1H) 8.53-8.82(m, 3H)			

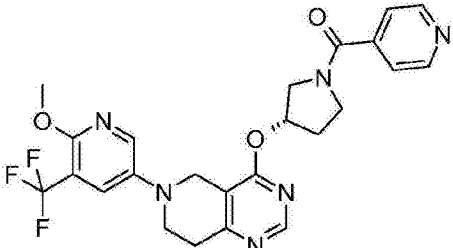
[1131]

实施例 45		Rt⁽¹⁾(min.) 1.36	MS: [M+H]⁺ 490.2
名称: (1H-咪唑-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.35(m, 2H) 2.87-2.95(m, 2H) 3.60-4.31(m, 11H) 5.63-5.76(m, 1H) 7.57-7.65(m, 1H) 7.70-7.78(m, 1H) 7.80-7.85(m, 1H) 8.16-8.21(m, 1H) 8.61-8.65(m, 1H)			

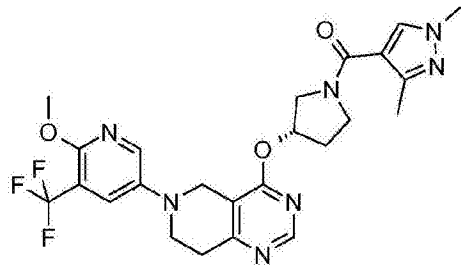
[1132]

实施例 46		Rt⁽¹⁾(min.) 1.47	MS: [M+H]⁺ 507.2
名称: 5-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-吡咯烷-2-酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 5-氧代-吡咯烷-2-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.78-2.40(m, 6H) 2.89-2.97(m, 2H) 3.43-3.86(m, 6H) 3.90-3.94(m, 3H) 4.15-4.20(m, 2H) 4.30-4.45(m, 1H) 5.60-5.75(m, 1H) 7.70-7.89(m, 2H) 8.16-8.22(m, 1H) 8.61-8.63(m, 1H)			

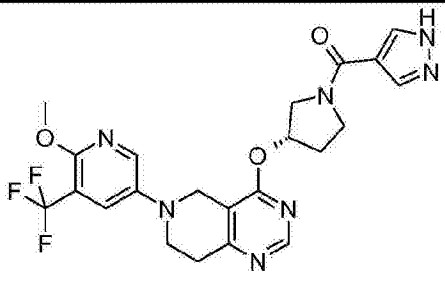
[1133]

实施例 47		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.61	MS: [M+H] ⁺ 501.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-吡啶-4-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用异烟酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.36(m, 2H) 2.86-2.99(m, 2H) 3.46-3.81(m, 5H) 3.84-4.13(m, 4H) 4.14-4.28(m, 2H) 5.59-5.74(m, 1H) 7.44-7.56(m, 2H) 7.82-7.91(m, 1H) 8.18-8.27(m, 1H) 8.52-8.72(m, 3H)			

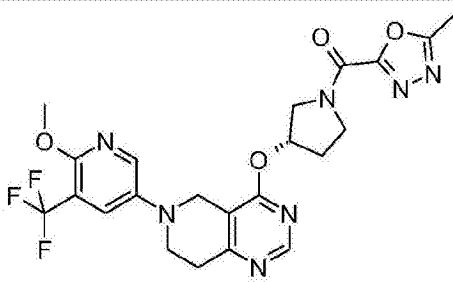
[1134]

实施例 48		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.62	MS: [M+H] ⁺ 518.2
名称: (1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1,3,-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.13-2.35(m, 5H) 2.89-2.97(m, 2H) 3.53-4.06(m, 12H) 4.14-4.22(m, 2H) 5.64-5.72(m, 1H) 7.80-7.88(m, 1H) 7.99-8.11(m, 1H) 8.16-8.22(m, 1H) 8.58-8.66(m, 1H)			

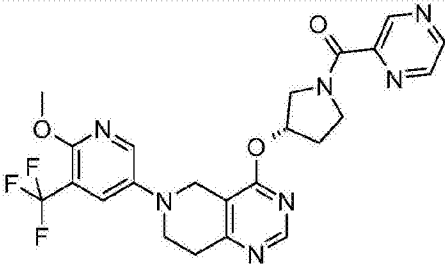
[1135]

实施例 49		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.51	MS: [M+H] ⁺ 490.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1H-吡唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1H-吡唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.12-2.39(m, 2H) 2.87-2.97(m, 2H) 3.43-4.11(m, 9H) 4.12-4.22(m, 2H) 5.63-5.79(m, 1H) 7.78-7.94(m, 2H) 8.10-8.25(m, 3H) 8.59-8.68(m, 1H)			

[1136]

实施例 51		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.72	MS: [M+H] ⁺ 506.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸制备			

[1137]

实施例 52		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.71	MS: [M+H] ⁺ 502.1
--------	---	--------------------------------------	--

[1138]

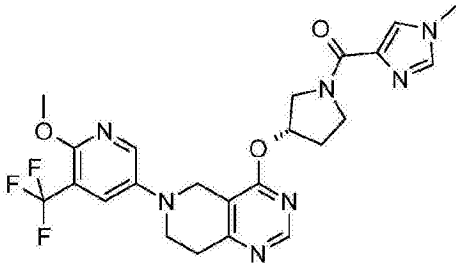
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-吡嗪-2-基-甲酮

纯化方法: 反相方法 A

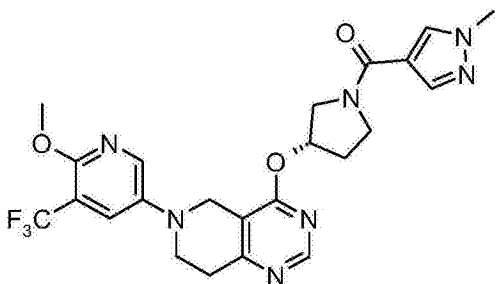
使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用吡嗪-2-甲酸制备

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.15-2.36(m, 2H) 2.87-2.97(m, 2H) 3.52-3.64(m, 2H) 3.66-4.11(m, 7H) 4.12-4.24(m, 2H) 5.67-5.75(m, 1H) 7.81-7.87(m, 1H) 8.17-8.25(m, 1H) 8.56-8.80(m, 3H) 8.97-9.02(m, 1H)

[1139]

实施例 53		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.45	MS: [M+H] ⁺ 504.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 13 和实施例 1 方法 1b 方法步骤 2、然后实施例 10 的方法步骤 1、使用 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.07-2.36(m, 2 H) 2.82-3.05(m, 2 H) 3.20-4.43(m, 14 H) 5.60-5.74(m, 1 H) 7.59-7.72(m, 2 H) 7.78-7.87(m, 1 H) 8.14-8.21(m, 1 H) 8.59-8.66(m, 1 H)			

[1140]



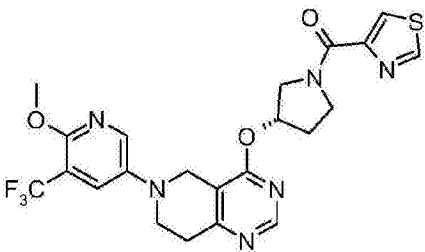
[1141] 实施例54: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮

[1142] 向6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-

四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(使用实施例91步骤1由中间体13制备)(44mg,0.11mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(15mg,0.12mmol)、苯并三唑-1-醇(19mg,0.12mmol)在CH₂Cl₂(1.0mL)中的混合物加入EDC(34mg,0.18mmol),将所得混合物在室温搅拌18h。在CH₂Cl₂(10mL)与饱和NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)之间分配,并通过相分离管分离有机层。真空浓缩,通过Biotage[®]氨基硅胶的快速色谱法(用环己烷/EtOAc,100/0至0/100洗脱)纯化,得到为白色冻干粉末的{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮(44mg,75%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d,298K)δppm2.26-2.45(m,2H)3.04-3.10(m,2H)3.49-3.57(m,2H)3.89-4.00(m,7H)4.01(s,3H)4.10-4.18(m,2H)5.78-5.83(m,1H)7.60-7.62(m,1H)7.76-7.89(m,2H)8.04-8.07(m,1H)8.61-8.66(m,1H)MS:[M+H]⁺=504.2,Rt⁽³⁾=1.59min。

[1143] 使用适当的起始材料,利用类似于实施例54中所用的程序制备实施例55。

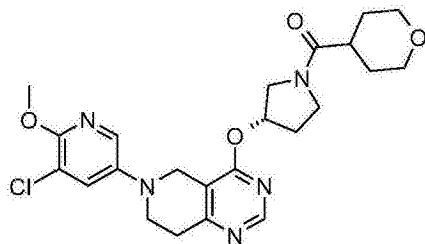
[1144]

实施例 55	结构	Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.77	507.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噻唑-4-基-甲酮			
纯化方法: Biotage 氨基硅胶的快速色谱法(用环己烷/EtOAc 100/0 至 0/100 洗脱)			
使用噻唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2.29-2.40(m, 2H)			

[1145]

3.05-3.12(m, 2H) 3.49-3.56(m, 2H) 3.80-4.45(m, 9H) 5.80-5.86(m, 1H)
7.60-7.62(m, 1H) 8.04-8.18(m, 1H) 8.21-8.25(m, 1H) 8.64-8.68(m, 1H)
8.79-8.84(m, 1H)

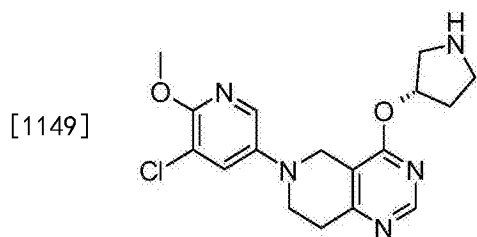
[1146]



[1147] 实施例56: {(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-

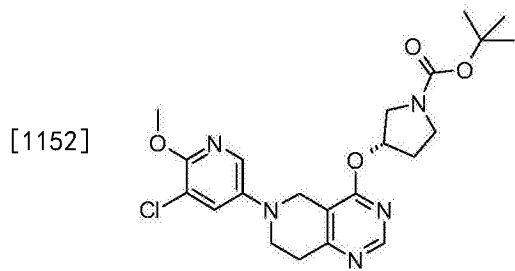
d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[1148] 在0-10℃的温度,向6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(97mg,0.196mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液加入酰氯四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(36.7mg,0.235mmol)和三乙胺(0.035mL,0.254mmol)。将反应混合物在~3℃搅拌30min。将反应混合物在真空下浓缩。通过制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到为白色冻干粉末的{(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(38mg,41%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d,298K)δppm1.56-1.68(m,2H)1.86-2.04(m,2H)2.20-2.40(m,2H)2.50-2.72(m,1H)3.05-3.13(m,2H)3.38-4.16(m,16H)5.70-5.78(m,1H)7.42-7.45(m,1H)7.78-7.81(m,1H)8.61-8.66(m,1H)。LCMS:[M+H]⁺=474.2,Rt⁽²⁾=1.52min。



[1150] 6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

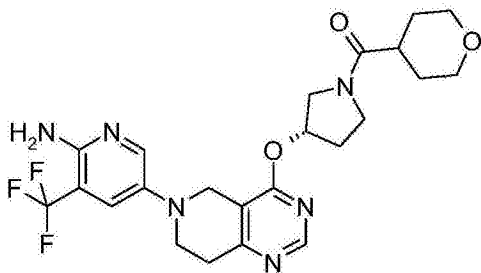
[1151] 将(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(766.2mg,1.66mmol)溶解于TFA/CH₂Cl₂(1/2)溶液中,并在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩,将残余物用CH₂Cl₂稀释,将有机层用NaOH1N、然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶。LCMS:[M+H]⁺=362.1,Rt⁽³⁾=1.28min。



[1153] (S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1154] 将X-Phos(0.073g,0.154mmol)、Pd₂(dba)₃(0.100g,0.110mmol)、NaOtBu(0.395g,4.11mmol)和5-溴-3-氯-2-甲氧基-吡啶(0.732g,3.29mmol)合并,在氩气流下冲洗10min。在室温、向该混合物加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(2.15g,6.72mmol)在THF(6mL)中的溶液并将反应混合物在90℃搅拌3h。将反应冷却至室温,加入EtOAc,将混合物通过硅藻土衬垫过滤并在真空下浓缩。通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂/MeOH99/1至95/5)纯化,得到为黄色泡沫状物的(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.766g,60%收率)。LCMS:[M+H]⁺=462.1,Rt⁽³⁾=1.84min。

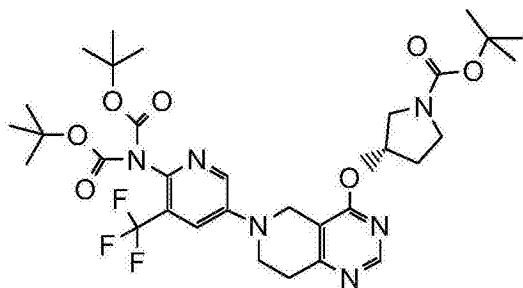
[1155]



[1156] 实施例57: {(S)-3-[6-(6-氨基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[1157] 向(S)-3-(6-(6-(二(叔丁氧基羰基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.18mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液加入TFA(2.0mL),并将混合物在室温静置1h。真空浓缩,并通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱,用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分真空浓缩,得到5-[4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺(61mg, 90%收率)。将5-[4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]噻啶-6-基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺(30mg, 0.079mmol)溶解于CH₂Cl₂(2.0mL)中,并在室温与饱和NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)同时逐滴加至剧烈搅拌的四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(15mg, 0.10mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液。将所得双相混合物在室温搅拌1h。用CH₂Cl₂(10mL)稀释,并将有机层通过相分离管过滤而分离,真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩,得到为浅黄色粉末的{(S)-3-[6-(6-氨基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(19mg, 50%收率)¹HNMR(400MHz, CDCl₃, 298K) δppm 1.56-1.72(m, 2H) 1.87-2.03(m, 2H) 2.23-2.74(m, 3H) 3.04-3.14(m, 2H) 3.48-4.13(m, 12H) 5.15-5.43(m, 2H, Ar-NH₂) 5.73-5.79(m, 1H) 7.55-7.64(m, 1H) 7.93-8.02(m, 1H) 8.61-8.67(m, 1H) LCMS: [M+H]⁺ = 397.1, Rt⁽³⁾ = 1.32min。

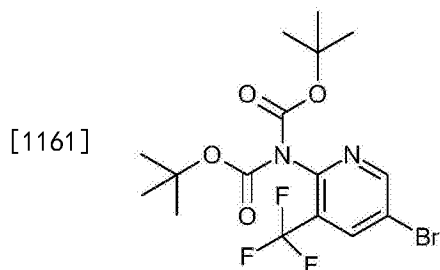
[1158]



[1159] (S)-3-(6-(6-(二(叔丁氧基羰基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

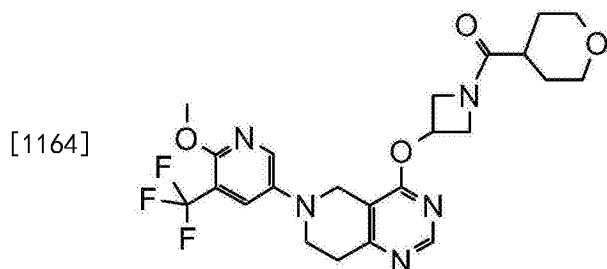
[1160] 向玻璃小瓶加入(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体7)(100mg, 0.312mmol)、2-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-亚氨基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯(138mg, 0.312mmol)、碳酸铯(203mg, 0.62mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(29mg, 0.03mmol)、X-Phos(51mg, 0.11mmol)和无水二噁烷(2mL)。将小

瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1h,然后在室温搅拌18h。冷却并在CH₂Cl₂(10mL)与水(2mL)之间分配,通过硅藻土过滤双相混合物。将有机层通过相分离管过滤而分离,并真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,得到(S)-3-(6-(6-(二(叔丁氧基羰基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(为黄色胶状物(120mg,48%收率)。LCMS:[M+H]⁺=681.5,Rt⁽⁴⁾=1.49min。



[1162] 2-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-亚氨基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯

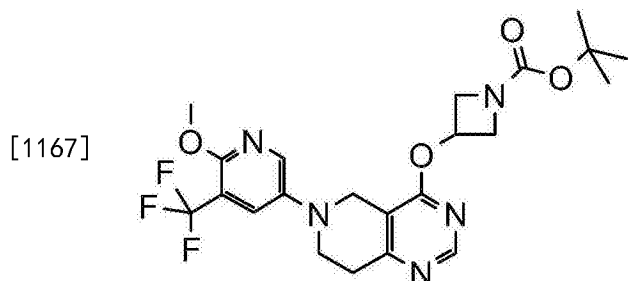
[1163] 向5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.72g,7.14mmol)、三乙胺(0.995mL,7.14mmol)和4-二甲基氨基吡啶(20mg,0.164mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的溶液加入二碳酸二叔丁酯(3.89g,17.84mmol),将所得混合物在室温搅拌18h。真空蒸发至干,在庚烷(25mL)中研磨72h。将所得沉淀过滤,用庚烷(10mL)洗涤,得到为浅褐色固体的2-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-亚氨基二碳酸1,3-二(1,1-二甲基乙基)酯(2.23g,71%收率)。¹H NMR(400Mhz, CDCl₃,298K)1.35(s,18H)8.15(d,1H)8.76(d,1H)LCMS:[M+H]⁺=441/443.1,Rt⁽⁴⁾=1.46min。



[1165] 实施例58:{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-氮杂环丁烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

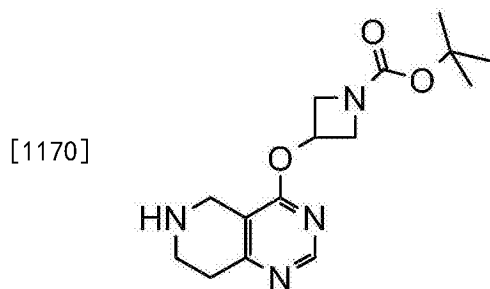
[1166] 将3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(186mg,0.312mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液加入TFA(1.0mL),并将混合物在室温搅拌1h。真空蒸发,得到为褐色胶状物的4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-(6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二-三氟乙酸盐(110mg)。在室温、向剧烈搅拌的四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(19mg,0.128mmol)在CH₂Cl₂中的溶液同时逐滴加入饱和NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)和4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-(6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二-三氟乙酸盐(60mg,0.099mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液。将所得双相混合物在室温剧烈搅拌1h。用CH₂Cl₂(10mL)稀释,分离有机层,干燥(MgSO₄),真空浓缩,并通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后通过Isolute[®]SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并

的级分。将碱性级分真空浓缩,得到为黄色固体的{3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-氮杂环丁烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(3.0mg,第2步收率5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K)δppm 1.42-1.67(m,4H) 2.90-2.98(m,2H) 3.55-3.62(m,2H) 3.78-4.32(m,13H) 4.61-4.69(m,1H) 5.42-5.49(m,1H) 7.86-7.90(m,1H) 8.22-8.26(m,1H) 8.58-8.62(s,1H) LCMS:[M+H]⁺=494.6,Rt⁽⁷⁾=0.98min。



[1168] 3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

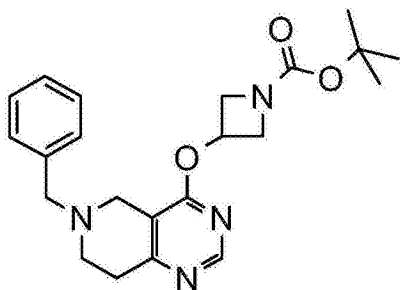
[1169] 向玻璃小瓶加入3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.359mmol)、5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(92mg,0.359mmol)、碳酸铯(234mg,0.718mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(33mg,0.036mmol)、X-Phos(58mg,0.122mmol)和无水二噁烷(2.0mL)。将小瓶用氩气流冲洗15秒并盖上塞子。将混合物在搅拌下于110℃加热1.5h,然后在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(50mL)稀释,通过硅藻土衬垫过滤并真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,得到为褐色胶状物的3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(186mg,87%收率)LCMS:M+H⁺=482.3,Rt⁽⁷⁾=1.56min。



[1171] 3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1172] 向3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(425mg,1.07mmol)在MeOH(20mL)中的溶液加入20%氢氧化钡/炭(90mg),然后加入甲酸铵(473mg,7.51mmol),将混合物回流加热1h。将反应混合物冷却并通过硅藻土衬垫过滤,用MeOH(20mL)、然后CH₂Cl₂(20mL)洗涤。将滤液真空蒸发,通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂/MeOH/0.88NH₄OH,100/0/0至90/10/1)纯化,得到为黄色胶状物的3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,67%收率)LCMS:[M+H]⁺=307.3,Rt⁽⁴⁾=0.81min。

[1173]

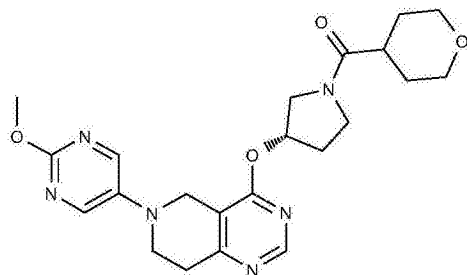


[1174] 3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1175] 在氩气下将3-羟基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(217mg, 1.25mmol)溶解于THF(10mL)中, 并加入NaH(58mg, 1.44mmol)。将所得混悬液在室温在氩气下搅拌15min, 然后加入6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3d]嘧啶(250mg, 0.963mmol)的溶液。将反应混合物在室温搅拌18h, 用水(20mL)淬灭, 并用CH₂Cl₂稀释。将有机层通过相分离管过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(庚烷/CH₂Cl₂, 50/50至0/100, 然后EtOAc)纯化, 得到为黄色胶状物的3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(425mg, 111% 收率)LCMS: [M+H]⁺=397.4, Rt⁽⁴⁾=0.98min。

[1176] 根据流程2中所述的一般程序制备实施例59。

[1177]

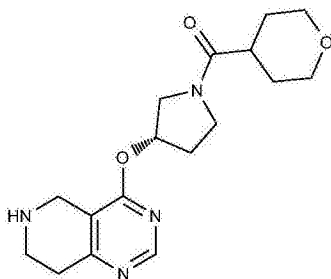


[1178] 实施例59: {(S)-3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[1179] 步骤4

[1180] 将5-溴-2-甲氧基-嘧啶(0.218mmol)、X-Phos(28.4mg, 0.060mmol)、Pd₂(dba)₃(18.2mg, 0.020mmol)和Cs₂CO₃(129mg, 0.397mmol)的混合物用氩气冲洗, 然后加入(四氢-吡喃-4-基)-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-甲酮在二噁烷(2mL)中的溶液。将反应混合物在密封管中于120℃加热1h, 冷却至室温并经Hyflo过滤。将回收的有机相用NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过制备型反相Gilson HPLC纯化并通过SCX-2筒柱(将筒柱用乙腈、CH₂Cl₂和MeOH洗涤, 接着使用NH₃在MeOH中的3.5N溶液洗脱来释放期望的产物)中和合并的级分, 得到{(S)-3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(18.7mg, 21% 收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d, 298K)δppm 1.62-1.70(m, 2H) 1.87-2.01(m, 2H) 2.20-2.41(m, 2H) 2.49-2.71(m, 1H) 3.07-3.19(m, 2H) 3.37-4.19(m, 16H) 5.76(m, 1H) 8.32(s, 2H) 8.65-8.67(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=441.2, Rt⁽¹⁾=1.12min。

[1181]

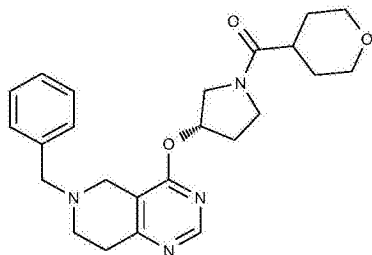


[1182] (四氢-吡喃-4-基)-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[1183] 步骤3

[1184] 将[(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(10.9g,25.8mmol)溶解于甲醇(300mL)中,并加入Pd(OH)₂/炭(2g,14.24mmol)和甲酸铵(3.35g,51.6mmol)。将反应混合物回流2h。将反应冷却至室温,将反应混合物过滤并在高真空下蒸发2h,产生为浅黄色泡沫状物的(四氢-吡喃-4-基)-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-甲酮(8.45g,95%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K)δppm1.44-1.67(m,4H)2.08-2.32(m,2H)2.55-2.83(m,3H)2.96(t,2H)3.22-3.96(m,11H)5.53-5.68(m,1H)8.49-8.59(m,1H)。LCMS:[M+H]⁺=333.5,Rt⁽⁶⁾=1.24min。

[1185]

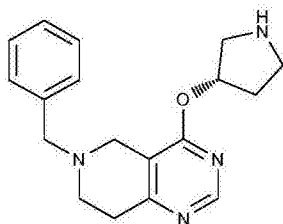


[1186] [(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[1187] 步骤2

[1188] 向6-苄基-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(420mg,1.35mmol)在4mL CH₂Cl₂中的溶液加入四氢-吡喃-4-羰基氯(0.210mL,1.637mmol)和Et₃N(0.380mL,2.73mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,然后用H₂O淬灭,用CH₂Cl₂萃取,过滤并在真空下蒸发。通过硅胶快速色谱法(CH₂Cl₂/MeOH95/5)纯化,得到为黄色泡沫状物的[(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(420mg,73%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K)δppm1.37-1.64(m,4H)1.95-2.29(m,2H)2.56-2.83(m,4H)3.28-3.91(m,13H)5.54-5.68(m,1H)7.24-7.36(m,5H)8.54-8.59(m,1H)。LCMS:[M+H]⁺=423.6,Rt⁽⁷⁾=0.68。

[1189]



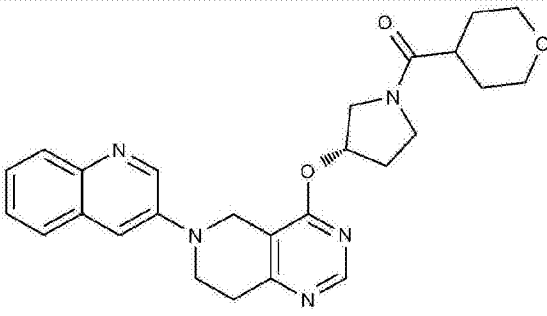
[1190] 6-苄基-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1191] 步骤1

[1192] 向(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(560mg, 1.364mmol)在2mL CH₂Cl₂中的溶液加入TFA(1.576mL, 20.46mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h, 浓缩, 然后通过Isolute SCX-2筒柱(10g)用(i)MeOH(ii)NH₃/MeOH洗脱以除去过量TFA, 将碱性级分真空蒸发, 得到为黄色胶状物的6-苄基-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(420mg, 定量收率)。LCMS: [M+H]⁺=311.2, Rt⁽³⁾=0.11。

[1193] 使用适当的起始材料, 使用类似于实施例59中所用的程序制备实施例60-62。

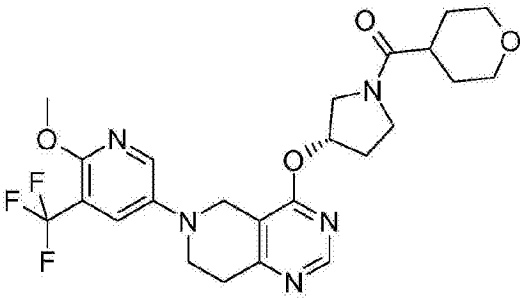
[1194]

实施例 60		Rt⁽¹⁾(min.) 1.27	MS: [M+H]⁺ 460.2
名称: [(S)-3-(6-喹啉-3-基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用 3-溴-喹啉制备			

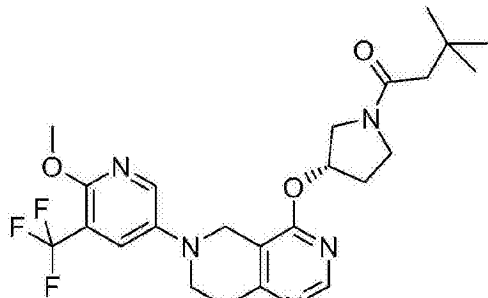
[1195]

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 1.60-1.72(m, 3H) 1.89-2.04(m, 2H) 2.24-2.46(m, 2H) 2.53-2.73(m, 1H) 3.08-3.21(m, 2H) 3.39-3.52(m, 2H) 3.67-4.11(m, 8H) 4.20-4.40(m, 2H) 5.73-5.83(m, 1H) 7.47-7.62(m, 3H) 7.73-7.80(m, 1H) 8.02-8.14(m, 1H) 8.62-8.68(m, 1H) 8.86-8.91(m, 1H).

[1196]

实施例 61		Rt ⁽⁷⁾ (min.) 1.17	MS: [M+H] ⁺ 508.7
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用中间体 1 制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.50-1.66(m, 4H) 2.07-2.46(m, 2H) 2.60-2.80(m, 1H) 2.88-2.97(m, 2H) 3.30-3.95(m, 13H) 4.08-4.23(m, 2H) 5.59-5.74(m, 1H) 7.79-7.85(m, 1H) 8.16-8.23(m, 1H) 8.60-8.65(m, 1H)			

[1197]

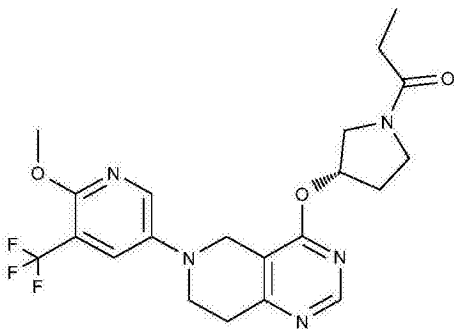
实施例 62		Rt ⁽¹⁾ (min.) 2.11	MS: [M+H] ⁺ 494.2
名称: 1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-丁-1-酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用实施例 59 步骤 2 和 3,3-二甲基-丁酰氯、然后实施例 59 的步骤 3-4			

[1198]

和使用中间体 1 来制备
¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃ , 298K) δ ppm 1.00-1.12(m, 9H) 2.13-2.35(m, 4H) 3.08-3.15(m, 2H) 3.45-3.93(m, 6H) 4.02(s, 3H) 4.03-4.15(m, 2H) 5.72-5.79(m, 1H) 7.57-7.62(m, 1H) 8.03-8.07(m, 1H) 8.64-8.69(m, 1H)

[1199] 根据流程2中所述的一般程序制备实施例63。

[1200]

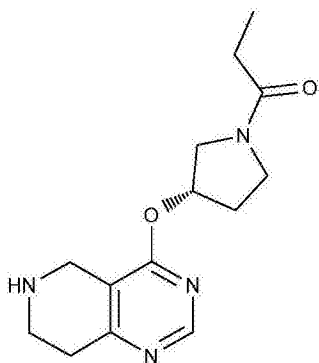


[1201] 实施例63:1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮

[1202] 步骤3

[1203] 将1-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮(47.8mg, 0.173mmol)、X-Phos(28mg, 0.059mmol)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(17.90mg, 0.017mmol)合并并用氩气冲洗数分钟,然后加入脱气的二噁烷。然后将5-溴-2-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶(中间体1)(54.5mg, 0.213mmol)和Cs₂CO₃(113mg, 0.346mmol)加至反应混合物,将所得混合物用氩气冲洗,在密闭管中在150℃加热30min。将反应混合物冷却至rt,经Hyflo过滤并蒸发。通过制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮(26mg, 33%收率)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δ ppm 0.94-1.00(m, 3H) 2.05-2.17(m, 4H) 2.95-3.0(m, 2H) 3.45-3.97(m, 9H) 4.07-4.11(m, 2H) 5.58-5.72(m, 1H) 7.81-7.86(m, 1H) 8.18-8.23(m, 1H) 8.62(s, 1H). MS: [M+H]⁺=452.2, Rt⁽¹⁾=1.74min。

[1204]

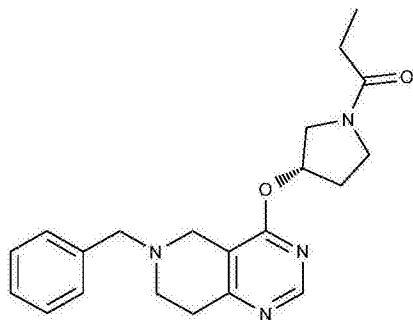


[1205] 1-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮

[1206] 步骤2

[1207] 将Pd(OH)₂(150mg, 1.070mmol)放入圆底烧瓶中,并在氩气下冲洗5分钟。加入1-[(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮(560mg, 1.528mmol)在22mL MeOH中的溶液,然后加入甲酸铵(482mg, 7.64mmol)。将反应混合物在回流下搅拌(70℃)2h。将混合物经硅藻土过滤并在高真空下干燥,得到1-[(S)-3-(5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮。不经进一步纯化(m=420mg, 定量收率)。MS: [M+H]⁺=277.5, Rt⁽⁶⁾=0.71min。

[1208]



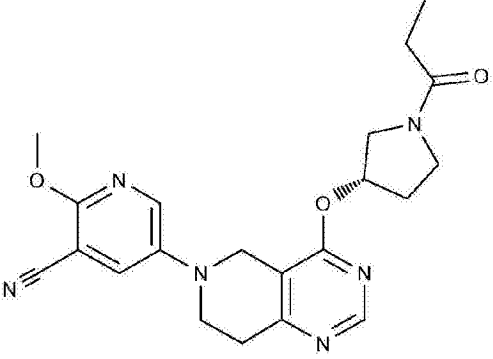
[1209] 1-[(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮

[1210] 步骤1

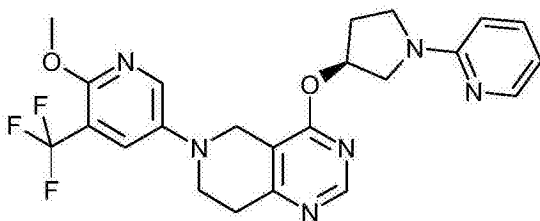
[1211] 在Ar下、向1-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮(中间体2)(358mg, 2.503mmol)在5mL THF中的溶液加入NaH(108mg, 2.70mmol)。将混合物在室温搅拌15min, 然后加入6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg, 1.925mmol)和5mL THF并在室温搅拌5h。将反应用H₂O淬灭并用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干。将残余物通过快速色谱法、使用Isco Companion系统(12g SiO₂)CH₂Cl₂/MeOH(95/5)纯化。将收集的级分合并, 蒸发并高真空干燥, 得到1-[(S)-3-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮。(m=560mg, 收率78%) MS: [M+H]⁺=367.6, Rt⁽⁷⁾=0.64min。

[1212] 使用适当的起始材料, 利用类似于实施例63中所用的程序制备实施例64。

[1213]

实施例 64		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS: [M+H] ⁺
		1.46	409.2
名称: 2-甲氧基-5-[4-((S)-1-丙酰基-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-烟腈			
纯化方法: 反相方法 A			
使用实施例 59 的步骤 3 和 5-溴-2-甲氧基烟腈制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 0.95-1.02(m, 3H) 2.10-2.35(m, 5H) 2.89-2.98(m, 2H) 3.40-3.90(m, 5H) 3.93(s, 3H) 4.16(s, 2H) 5.58-5.71(m, 1H) 8.08-8.10(m, 1H) 8.24-8.28(m, 1H) 8.61(m, 1H).			

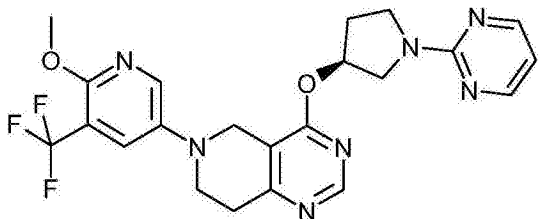
[1214]



[1215] 实施例65:6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1216] 向玻璃小瓶加入6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二盐酸盐(使用实施例91的步骤1由中间体13制备)(75mg, 0.16mmol)、2-溴吡啶(1mL, 10.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.14mL, 0.80mmol)。将小瓶盖上瓶塞并将混合物在160℃的微波中加热20min。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到为浅褐色固体的6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(19mg, 25%收率)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 2.24-2.44(m, 2H) 2.92(t, 2H) 3.47-3.69(m, 5H) 3.77-3.85(m, 1H) 3.88-3.93(m, 3H) 4.12-4.17(m, 2H) 5.73-5.81(m, 1H) 6.40-6.52(d, 1H) 6.56-6.58(m, 1H) 7.43-7.54(m, 1H) 7.77-7.84(m, 1H) 8.02-8.09(m, 1H) 8.13-8.20(m, 1H) 8.61-8.66(m, 1H) LCMS: [M+H]⁺=473.0, Rt⁽⁴⁾=0.85min。

[1217]

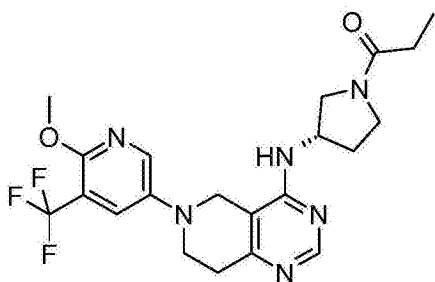


[1218] 实施例66:6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-1-嘧啶-2-基-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1219] 向玻璃小瓶加入6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二盐酸盐(使用实施例91的步骤1由中间体13制备)(75mg, 0.16mmol)、2-溴嘧啶(55mg, 0.342mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL, 0.85mmol)。将小瓶盖上瓶塞并将混合物在160℃的微波中加热20min。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到为褐色固体的6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-1-嘧啶-2-基-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(17mg, 21%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 2.23-2.43(m, 2H) 2.85-2.99(t, 2H) 3.22-3.94(m, 9H) 4.08-4.27(m, 2H) 5.70-5.80(m, 1H) 6.56-6.66(t, 1H) 7.76-7.87(m, 1H) 8.12-8.27(m, 1H) 8.28-8.42(m, 2H) 8.59-8.68(m, 1H) LCMS: [M+H]⁺=474.2, Rt⁽¹⁾=1.91min。

[1220] 根据流程4中所述的一般程序制备实施例67。

[1221]



[1222] 实施例67:1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮

[1223] 向(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体24)(13.4g, 27.1mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的溶液加入TFA(41.8mL),并将混合物在室温搅拌1h。真空浓缩,并在2M NaOH(水溶液)(300mL)与CH₂Cl₂(200mL)之间分配。将有机相分离,用CH₂Cl₂(2x200mL)萃取水相。将有机相合并,干燥(MgSO₄)并真空蒸发,得到褐色泡沫状物。将泡沫状物溶解于CH₂Cl₂(50mL)中,并在室温与饱和NaHCO₃(水溶液)(50mL)一起同时逐滴加至剧烈搅拌的丙酰氯(2.63g, 28.5mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的溶液。将所得双相混合物在室温搅拌1h。加入更多的丙酰氯(0.566g, 6.12mmol)并继续剧烈搅拌20min。将有机层分离,将水层用CH₂Cl₂(100mL)萃取。将有机层合并,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到褐色胶状物。将胶状物在EtOAc(100mL)中搅拌,并将所得固体过滤(9.4g)。将母液真空浓缩,并通过Biotage[®]氨基硅胶的柱色谱法(EtOAc/MeOH, 100/0至90/10洗脱)纯化,得到黄色泡沫状物,其然后在EtOAc(20mL)中搅拌,将所得固体过滤(870mg)。将两批固体合并,在回流EtOAc(50mL)中搅拌1h。过滤,得到为无色固体的1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮(9.42g, 76%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 0.95-1.05(m, 3H) 1.87-2.32(m, 4H) 2.77-2.86(m, 2H) 3.25-3.88(m, 6H) 3.93(s, 3H) 3.98(s, 2H) 4.55-4.80(m, 1H) 6.70-6.80(m, 1H, N-H) 7.86-7.92(m, 1H) 8.27-8.33(m, 1H) 8.33-8.37(m, 1H) LCMS: [M+H]⁺ = 451.0, Rt⁽⁶⁾ = 1.49min。

[1224] 实施例67的替代合成

[1225] 在15min内将(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体24)(29.04g, 58.73mmol)在2-Me-THF(100mL)中的溶液逐滴加至HCl水溶液(150mL, 31%)。将反应混合物在水(300mL)与乙酸异丙酯(100mL)之间分配,弃去上层有机相。将水相在25%NaOH(水溶液)(200g)与2-Me-THF(200mL)之间分配,然后收集有机相,并干燥。将三乙胺(16.32mL, 117.48mmol)加至有机相,然后在0℃逐滴加入丙酰氯(6.0g, 64.6mmol)。将所得混合物0℃搅拌1h。将反应混合物用水(110mL)洗涤,将所得有机相真空浓缩,得到褐色胶状物。将残余物用异丙醇和甲基叔丁基醚重结晶,得到为无色固体的1-[(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮(17.2g, 65%收率)。

[1226] 通过在乙腈/水中加热使实施例67结晶

[1227] 在75℃将2.0g实施例67(4.440mol)溶解于10mL乙腈和0.5mL水中。在30min内将溶

液冷却至rt,形成混悬液。将混合物在室温搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙腈洗涤2次,之后在24℃和约10mbar真空下干燥16h。对该物质的元素分析显示为无水形式。

[1228] 实施例67无水形式的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1229]

2-θ(度)	强度(%)
7.9	31
9.6	88
11.5	29
13.4	8
15.2	7
15.9	100
16.8	57
17.6	9
18.7	20
20.0	8
20.6	40
22.0	32
22.4	53
22.7	26
23.4	17
23.9	23
24.5	41
25.1	20
25.8	13
26.7	31

[1230] 实施例67的磷酸盐的制备

[1231] 在75℃将2.0g实施例67(4.440mol)溶解于10mL乙腈和0.5mL水中。在70℃加入512mg正磷酸85%(4.440mol)。结晶在70℃快速发生。在30min内将混悬液冷却至rt。将混悬液用10ml乙腈稀释,并在室温搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙腈洗涤3次,之后在24℃和约10mbar真空下干燥16h。对磷酸盐的元素分析显示1:1(无水)形式。

[1232] 实施例67磷酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1233]

2-θ(度)	强度(%)
5.2	51
9.8	56
10.31	9
11.6	100
14.9	14
15.5	48

15.9	11
16.6	65
19.55	4
20.7	62
21.5	10
22.1	21
23.3	57
25.8	18
26.4	29
27.2	20
28.2	13

[1234] 实施例67的盐酸盐的制备

[1235] 在70℃将2.0g实施例67(4.440mol)溶解于20mL乙腈和1.0mL水中。在70℃加入459mg盐酸37%(4.440mol)。结晶在70℃快速发生。在30min内将混悬液冷却至rt并在室温搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙腈洗涤3次,之后在24℃和约10mbar真空下干燥16h。对HCl盐的元素分析显示1:1(无水)形式

[1236] 实施例67盐酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1237]

2-θ(度)	强度(%)
5.6	100

[1238]

11.0	18
11.3	42
11.8	12
14.7	33
17.1	13
18.7	19
19.4	29
22.0	23
22.6	28
23.1	50
23.7	28
24.9	29
25.5	15

[1239] 实施例67的马尿酸盐的制备

[1240] 在70℃将0.4g实施例67(0.888mmol)溶解于8mL乙腈和0.2mL水中。在70℃加入167mg马尿酸(0.888mmol)。在30min内将溶液冷却至rt。结晶在40℃发生。将混悬液在室温搅拌16h。通过过滤收集晶体。将滤饼用1mL乙腈洗涤3次,之后在50℃和约10mbar真空下干燥16h。

[1241] 实施例67马尿酸盐的X-射线粉末衍射图的最显著峰的列表(方法X1):

[1242]

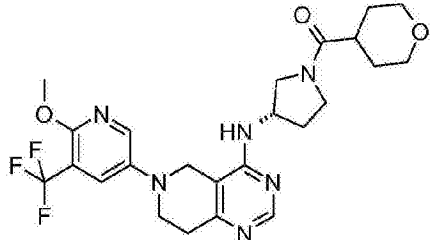
2- θ (度)	强度(%)
5.2	76
7.5	100
10.3	60
10.9	63
11.8	9
13.1	16
16.1	44
16.7	26
17.7	49

[1243]

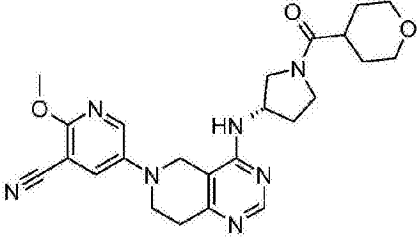
18.4	38
21.2	49
23.2	74
24.2	67
26.2	28

[1244] 使用适当的起始材料,利用类似于实施例67中所用的程序制备实施例68-69。

[1245]

实施例 68		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.26	MS: [M+H] ⁺ 507.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A			
使用四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.48-1.67(m, 4H) 1.88-2.35(m, 2H) 2.59-2.87(m, 3H) 3.26-4.03(m, 15H) 4.56-4.83(m, 1H) 6.82-6.92(m, 1H, N-H) 7.86-7.90(m, 1H) 8.26--8.32(m, 1H) 8.37-8.42(m, 1H)			

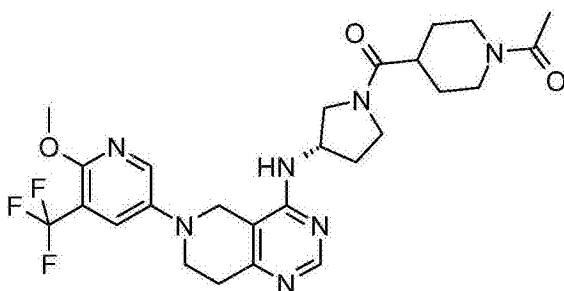
[1246]

实施例 69		Rt⁽¹⁾(min.) 1.06	MS: [M+H]⁺ 464.2
名称: 2-甲氧基-5-{4-[(S)-1-(四氢-吡喃-4-羰基)-吡咯烷-3-基氨基]-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-烟腈			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 25 和四氢-吡喃-4-羰基氯制备			

[1247]

¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 1.59-1.86(m, 4H) 2.07-2.47(m, 2H) 2.75-2.98(m, 3H) 3.44-4.13(m, 15H) 4.64-5.24(m, 1H, 信号被水峰掩蔽) 7.94-7.99(m, 1H) 8.20-8.26(m, 1H) 8.33-8.39(m, 1H)

[1248]



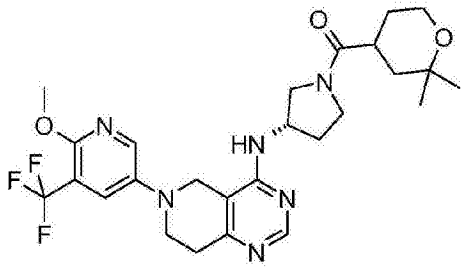
[1249] 实施例70: 1-(4-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮

[1250] 将(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体24)(160mg, 0.32mmol)溶解于CH₂Cl₂(2.0mL)中, 并加入TFA(1.0mL)。将所得混合物在室温搅拌1h, 然后真空蒸发, 得到褐色胶状物的[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(S)-吡咯烷-3-基-胺二氟乙酸盐(160mg), 其不经进一步纯化即可使用。向[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(S)-吡咯烷-3-基-胺二氟乙酸盐(40mg, 0.06mmol)加入1-乙酰基哌啶-4-甲酸(12mg, 0.07mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.05mL, 0.26mmol)、CH₂Cl₂(3.0mL), 然后加入HBTU(29mg, 0.08mmol)。将混合物在室温搅拌18h, 然后在CH₂Cl₂(10mL)与水(5mL)之间分配。将有机相通过相分离管过滤并真空蒸发。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化, 随后通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩, 得到为浅黄色固体的1-(4-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮(19mg, 第2步收率为50%)。¹H NMR

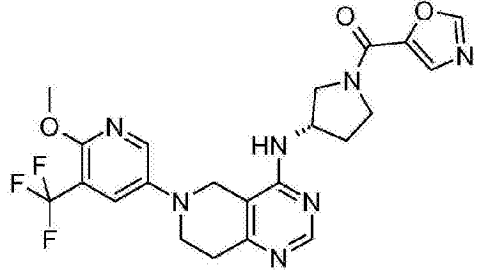
(400MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1.20-1.70(m, 4H) 1.79-2.35(m, 5H) 2.53-2.85(m, 4H) 3.04-3.14(m, 1H) 3.35-4.79(m, 14H) 6.80-6.87(m, 1H, N-H) 7.87-7.91(m, 1H) 8.26-8.31(m, 1H) 8.35-8.41(m, 1H) LCMS: [M+H]⁺ = 548.2, Rt⁽¹⁾ = 1.22min。

[1251] 使用适当的起始材料, 利用类似于实施例70中所用的程序制备实施例71-80。

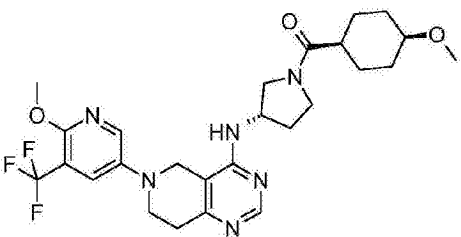
[1252]

实施例 71		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.40	MS: [M+H] ⁺ 535.3
名称: (2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A			
使用 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.05-1.20(m, 6H) 1.30-1.58(m, 4H) 1.86-2.35(m, 2H) 2.70-2.90(m, 3H) 3.34-4.03(m, 13H) 4.55-4.80(m, 1H) 6.67-6.76(m, 1H, N-H) 7.86-7.89(m, 1H) 8.26-8.31(m, 1H) 8.32-8.37(m, 1H)			

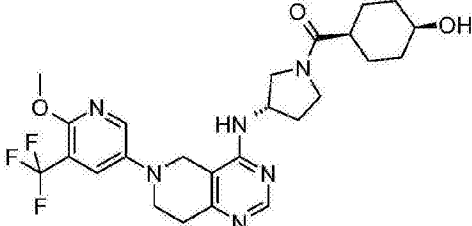
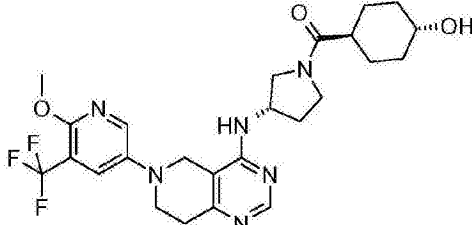
[1253]

实施例 72		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.22	MS: [M+H] ⁺ 490.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A			
使用噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.89-2.39(m, 2H) 2.78-2.86(m, 2H) 3.50-4.20(m, 11H) 4.65-4.84(m, 1H) 6.75-6.83(m, 1H, N-H) 7.75-7.83(m, 1H) 7.86-7.92(m, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.35-8.38(m, 1H) 8.55-8.60(m, 1H)			

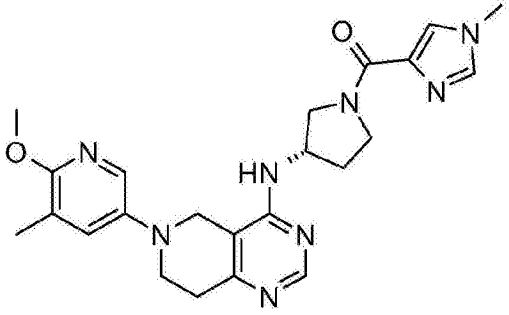
[1254]

实施例 73		Rt ⁽¹⁾ (min.)	MS:
实施例 74		1.38 (异构体 1)	[M+H] ⁺ 535.2 (异构体 1)
		1.48 (异构体 2)	535.2 (异构体 2)
名称: ((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1R,4R)-4-甲氧基环己基)甲酮 ((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)((1R,4S)-4-甲氧基环己基)甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用 4-甲氧基-环己烷甲酸(顺式/反式的混合物)制备			
¹ H NMR(异构体 1, 未指定顺式/反式)(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.04-1.47(m, 4H) 1.64-2.45(m, 7H) 2.77-2.86(m, 2H) 3.00-3.77(m, 10H) 3.87-4.03(m, 5H) 4.53-4.80(m, 1H) 6.67-6.78(m, 1H, N-H) 7.85-7.91(m, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.33-8.38(m, 1H)			
¹ H NMR(异构体 2, 未指定顺式/反式)(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.32-1.48(m, 4H) 1.55-2.50(m, 7H) 2.78-2.84(m, 2H) 3.01-3.77(m, 10H) 3.87-4.03(m, 5H) 4.53-4.80(m, 1H) 6.67-6.78(m, 1H, N-H) 7.85-7.91(m, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.33-8.38(m, 1H)			

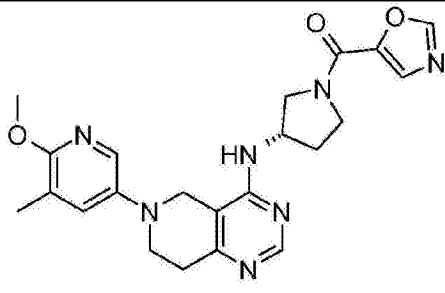
[1255]

实施例 75		Rt ⁽¹⁾ (min.) 1.18 (异构体 1)	MS: [M+H] ⁺ 521.2 (异构体 1)
实施例 76		1.29 (异构体 2) 未指定顺 式/反式	521.2 (异构体 2)
名称: ((1S,4R)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮			
((1R,4S)-4-羟基环己基)((S)-3-(6-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A			
使用 4-羟基-环己烷甲酸(顺式/反式的混合物)制备			
¹ H NMR(异构体 1 未指定顺式/反式) (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.06-1.44(m, 4H) 1.57-2.86(m, 9H) 3.01-3.76(m, 7H) 3.88-4.03(m, 5H) 4.50-4.78(m, 2H) 6.68-6.78(m, 1H, N-H) 7.86-7.91(m, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.33-8.39(m, 1H)			
¹ H NMR(异构体 1 未指定顺式/反式)(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.28-1.52(m, 4H) 1.59-2.85(m, 9H) 3.03-3.83(m, 8H) 3.88-4.03(m, 5H) 4.55-4.79(m, 1H) 6.68-6.77(m, 1H, N-H) 7.85-7.91(m, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.33-8.39(m, 1H)			

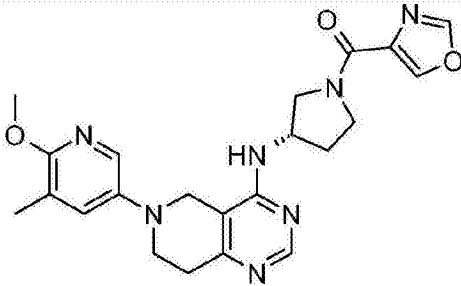
[1256]

实施例 77		Rt ⁽¹⁾ (min.) 0.89	MS: [M+H] ⁺ 449.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 20 和 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2.07-2.44(m, 5H) 2.86-2.95(m, 2H) 3.44-4.43(m, 14H) 4.77-4.87(m, 1H) 7.44-7.48(m, 1H) 7.60-7.70(m, 2H) 7.72-7.79 m, 1H) 8.32-8.41(m, 1H)			

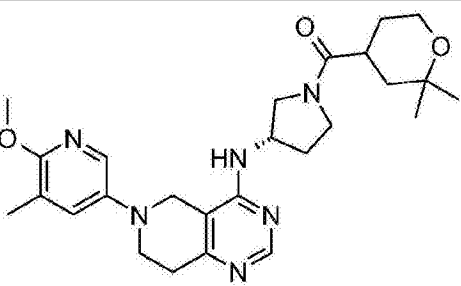
[1257]

实施例 78		Rt ⁽¹⁾ (min.) 0.99	MS: [M+H] ⁺ 436.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 20 和噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.95-2.35(m, 5H) 2.74-2.83(m, 2H) 3.35-4.20(m, 11H) 4.62-4.83(m, 1H) 6.73-6.81(m, 1H) 7.44-7.49(m, 1H) 7.75-7.85(m, 2H) 8.33-8.38(m, 1H) 8.54-8.59(m, 1H)			

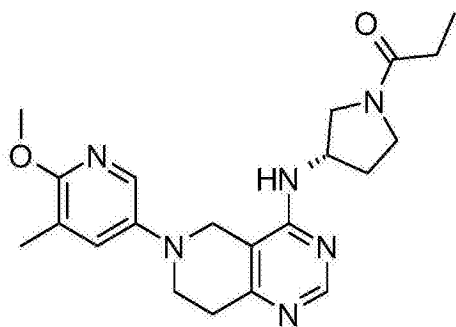
[1258]

实施例 79		Rt⁽¹⁾(min.) 1.01	MS: [M+H]⁺ 436.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-4-基-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 20 和噁唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.93-2.35(m, 5H) 2.75-2.82(m, 2H) 3.38-4.27(m, 11H) 4.61-4.78(m, 1H) 6.74-6.80(m, 1H) 7.45-7.49(m, 1H) 7.78-7.84(m, 1H) 8.32-8.37(m, 1H) 8.47-8.53(m, 1H) 8.61-8.66(m, 1H)			

[1259]

实施例 80		Rt⁽¹⁾(min.) 1.18	MS: [M+H]⁺ 481.3
名称: (2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 20 和 2,2-二甲基-四氢-吡喃-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.05-1.22(m, 6H) 1.30-1.58(m, 4H) 1.90-2.29(m, 5H) 2.75-2.85(m, 3H) 3.35-3.77(m, 7H) 3.82(s, 3H) 3.87-3.97(m, 3H) 4.54-4.79(m, 1H) 6.66-6.75(m, 1H) 7.47(d, 1H) 7.81(d, 1H) 8.35(d, 1H)			

[1260]

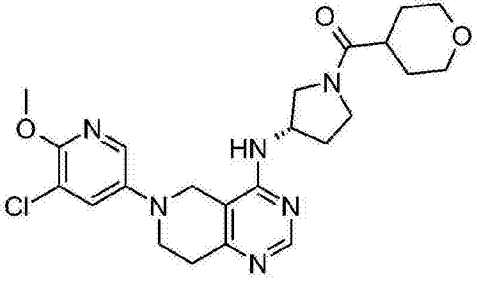


[1261] 实施例81:1-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮

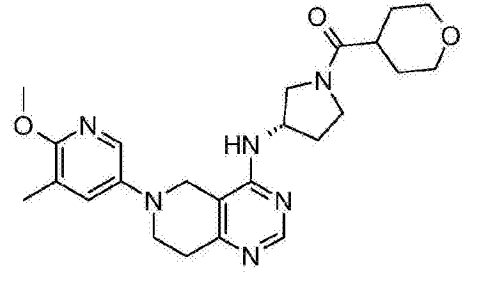
[1262] 向(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(中间体20)(60mg,0.11mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液加入TFA(2.0mL),将混合物在室温搅拌1h。真空浓缩,得到[6-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(S)-吡咯烷-3-基)胺二氟乙酸盐(60mg)。将[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(S)-吡咯烷-3-基)胺二氟乙酸盐(30mg,0.053mmol)溶解于CH₂Cl₂(2.0mL)中,并在室温与NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)一起同时逐滴加至剧烈搅拌的丙酰氯(7mg,0.07mmol)在CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液。将所得双相混合物在室温搅拌45min。用CH₂Cl₂(10mL)和饱和NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)稀释。将有机层通过相分离管过滤而分离,并真空浓缩。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后通过Isolute[®] SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩,得到为无色粉末的1-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基)-丙-1-酮(7mg,21%收率)¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄,298K)δppm1.20-1.28(m,3H)2.04-2.44(m,7H)2.88-2.94(m,2H)3.48-4.04(m,11H)4.73-4.88(m,1H)7.44-7.48(m,1H)7.73-7.77(m,1H)8.34-8.38(m,1H)LCMS:[M+H]⁺=397.1,Rt⁽³⁾=1.32min。

[1263] 使用适当的起始材料,利用类似于实施例81中所用的程序制备实施例82-83。

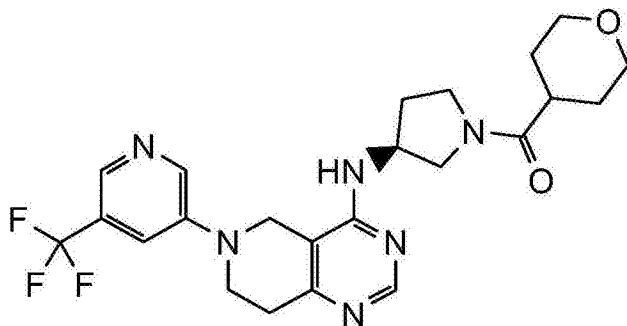
[1264]

实施例 82		Rt⁽¹⁾(min.) 1.13	MS: [M+H]⁺ 473.2
名称: {(S)-3-[6-(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用中间体 21 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 1.58-1.87(m, 4H) 2.04-2.45(m, 2H) 2.73-2.96(m, 3H) 3.39-4.14(m, 15H) 4.71-4.90(m, 1H) 7.67-7.74(m, 1H) 7.88-7.93(m, 1H) 8.34-8.39(m, 1H)			

[1265]

实施例 83		Rt⁽⁷⁾(min.) 0.86	MS: [M+H]⁺ 453.6
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]-吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A, 然后方法 C 使用中间体 20 和四氢-吡喃-4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, MeOD-d ₆ , 298K) δ ppm 1.57-1.88(m, 4H) 2.04-2.45(m, 5H) 2.73-2.96(m, 3H) 3.37-4.12(m, 15H) 4.73-4.88(m, 1H) 7.45-7.48(m, 1H) 7.73-7.77(m, 1H) 8.36-8.39(m, 1H)			

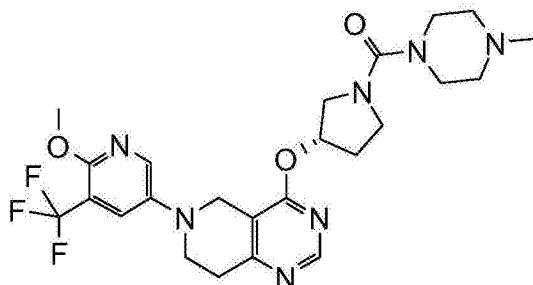
[1266]



[1267] 实施例84: (四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]吡咯烷-1-基}-甲酮

[1268] 向6-(5-(三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(中间体19)(59mg)在乙腈(1.0ml)中的溶液加入BOP(114mg, 0.258mmol)和DBU(0.060ml, 0.398mmol)。将所得溶液在RT静置1min, 然后加入[(S)-3-氨基-吡咯烷-1-基-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(中间体5)(79mg, 0.398mmol)在乙腈(1.0ml)中的溶液, 将混合物在85℃加热25h。将反应混合物真空蒸发并通过反相Gilson HPLC纯化, 随后通过Isolute® SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩, 得到粗标题化合物, 其通过硅胶快速色谱法(EtOAc/MeOH100/0至80/20)进一步纯化, 得到为无色固体的(四氢-吡喃-4-基)-{(S)-3-[6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基]吡咯烷-1-基}-甲酮(19mg, 6%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm1.47-1.69(m, 4H)1.83-2.37(m, 2H)2.58-2.89(m, 3H)3.23-4.20(m, 12H)4.56-4.82(m, 1H)6.75-6.89(m, 1H, N-H)7.68-7.79(m, 1H)8.28-8.42(m, 2H)8.74-8.83(m, 1H)。LCMS: [M+H]⁺=477.6, Rt⁽⁷⁾=0.84min。

[1269]



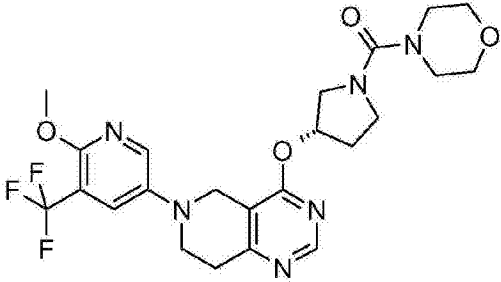
[1270] 实施例85: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

[1271] 向6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(使用实施例91步骤1由中间体13制备)(23.0mg, 0.058mmol)和三乙胺(0.016mL, 0.116mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液加入4-甲基哌嗪-1-羰基氯盐酸盐(11.6mg, 0.058mmol), 将混合物在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(10mL)稀释, 并用饱和NaHCO₃(水溶液)(2mL)洗涤。将有机层通过相分离管过滤并真空蒸发。通过反相Gilson HPLC(方法A)进行纯化, 随后通过Isolute® SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩, 得到为黄色粉末的{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(4-甲基-哌

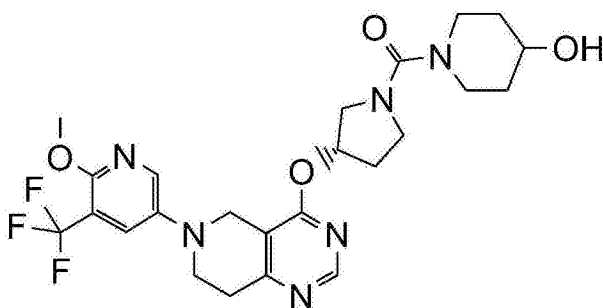
噻-1-基)-甲酮(25mg, 58% 收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 298K) δ ppm 2.17-2.27(m, 2H) 2.55(s, 3H) 2.65-2.78(m, 4H) 3.07(t, 2H) 3.45-3.73(m, 9H) 3.86-3.95(m, 1H) 4.02(s, 3H) 4.13(s, 2H) 5.66-5.73(m, 1H) 7.62(d, 1H) 8.06(d, 1H) 8.64(s, 1H) LCMS: [M+H]⁺ = 522.3, Rt⁽¹⁾ = 1.21min。

[1272] 使用适当的起始材料, 利用类似于实施例85中所用的程序制备实施例86。

[1273]

实施例 86		Rt⁽¹⁾(min.) 1.71	MS: [M+H]⁺ 509.2
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-吗啉-4-基-甲酮			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用吗啉 4-羧基氯制备			
¹ H NMR(400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2.21-2.31(m, 2H) 3.03(t, 2H) 3.23-3.42(m, 4H) 3.48-3.81(m, 9H) 3.82-3.88(m, 1H) 3.99(s, 3H) 4.17(s, 2H) 5.72-5.77(m, 1H) 7.79(d, 1H) 8.13(d, 1H) 8.59(s, 1H)			

[1274]



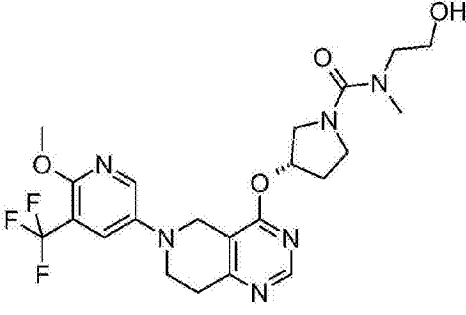
[1275] 实施例87: (4-羟基-哌啶-1-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

[1276] 向圆底烧瓶中的CH₂Cl₂(5mL)加入光气(20%的甲苯溶液, 0.20mL, 0.379mmol)并在氩气下将所得溶液冷却至5℃。加入6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(使用实施例91步骤1由中间体13制备)(50.0mg, 0.126mmol)和三乙胺(0.053mL, 0.380mmol)在CH₂Cl₂(1.0mL)中的溶液并在氩气下在1h内将混合物于搅拌下升温至室温。通过将氩气流鼓入混合物而蒸发至干, 得到褐色胶状物。溶解于CH₂Cl₂(3mL)中, 得到(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羧基氯的CH₂Cl₂溶液。LCMS: 458.4[M+1]⁺, Rt⁽⁷⁾ = 1.38min。该溶液不经进一步纯化即可使用。将1.5mL该溶液加至哌啶-4-醇(6.4mg, 0.063mmol)和三乙胺(0.053mL, 0.380mmol)在CH₂Cl₂中的溶液, 将混合物于室温在氩气下搅

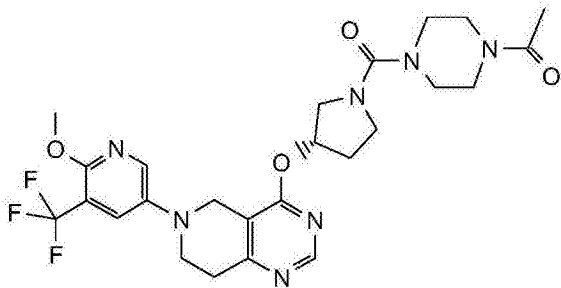
拌1h。加入N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)并继续搅拌2h。用CH₂Cl₂(2mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(水溶液)(2mL)洗涤。将有机层通过相分离管过滤并真空蒸发。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化,随后通过Isolute[®]SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩,得到为浅黄色粉末的(4-羟基-哌啶-1-基)-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-甲酮(22mg,64%收率)。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄,298K)δppm 1.35-1.57(m,2H) 1.80-1.94(m,2H) 2.20-2.31(m,2H) 2.94-3.09(m,4H) 3.45-3.87(m,10H) 3.98(s,3H) 4.17(s,2H) 5.70-5.76(m,1H) 7.78(d,1H) 8.13(d,1H) 8.58(s,1H)。LCMS:[M+H]⁺=523.2,Rt⁽¹⁾=1.58min。

[1277] 使用适当的起始材料,利用类似于实施例87中所用的程序制备实施例88。

[1278]

实施例 88		Rt⁽¹⁾(min.) 1.58	MS: [M+H]⁺ 497.2
名称: (S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺			
纯化方法: 反相 HPLC 方法 A 使用 2-甲基氨基-乙醇制备			
¹ H NMR(400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2.20-2.32(m, 2H) 2.97(s, 3H) 2.98-3.06(t, 2H) 3.27-3.38(m, 1H) 3.40-3.80(m, 8H) 3.82-3.89(m, 1H) 3.98(s, 3H) 4.18(s, 2H) 5.71-5.76(m, 1H) 7.78(d, 1H) 8.14(d, 1H) 8.58(s, 1H)			

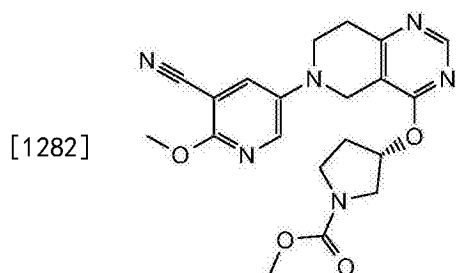
[1279]



[1280] 实施例89:1-(4-{(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基}-哌嗪-1-基)-乙酮

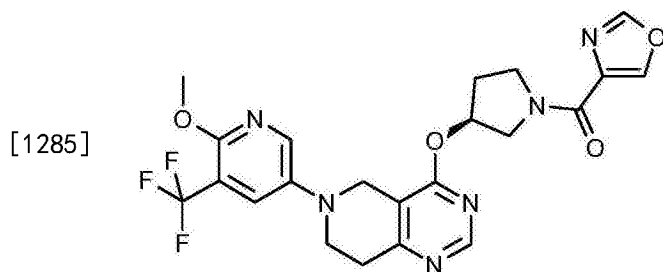
[1281] 向6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶(使用实施例91步骤1由中间体13制备)(25mg,0.063mmol)和三乙

胺(0.013mL, 0.095mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液加入3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1-甲基-3H-咪唑-3-基碘化物(中间体6)(15mg, 0.063mmol), 将混合物于室温在氩气下搅拌18h。在CH₂Cl₂(10mL)与饱和NaHCO₃(水溶液)(2mL)之间分配, 并将有机层通过相分离管过滤并真空蒸发。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化, 随后通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩, 得到为浅黄色粉末的1-(4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羰基)-哌嗪-1-基)-乙酮(9mg, 25%收率)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄, 298K)δppm 2.14(s, 3H) 2.24-2.33(m, 2H) 3.04(t, 2H) 3.25-3.91(m, 13H) 3.99(s, 3H) 4.18(s, 2H) 5.74-5.78(m, 1H) 7.79(d, 1H) 8.14(d, 1H) 8.60(s, 1H) LCMS: [M+H]⁺=550.2, Rt⁽¹⁾=1.58min。



[1283] 实施例90: (S)-3-[6-(5-氰基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸甲酯

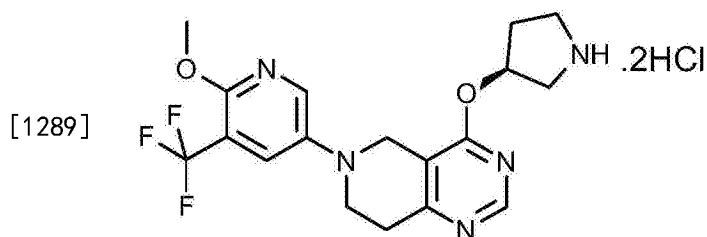
[1284] 向2-甲氧基-5-[4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]吡啶-6-基]-烟腈(使用中间体11和方法1b、方法步骤2、实施例1制备)(25.0mg, 0.071mmol)和三乙胺(0.04mL, 0.29mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液加入氯甲酸甲酯(0.006mL, 0.078mmol), 将混合物在室温搅拌18h。用CH₂Cl₂(2mL)稀释, 并用饱和NaHCO₃(水溶液)(1mL)洗涤。将有机层通过相分离管过滤并真空蒸发。通过反相Gilson HPLC(方法A)进行纯化, 随后通过 **Isolute**[®] SCX-2筒柱洗脱(用甲醇、接着用2M氨的甲醇溶液洗脱)来中和合并的级分。将碱性级分真空浓缩, 得到为黄色粉末的(S)-3-[6-(5-氰基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸甲酯(10mg, 35%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K)δppm 2.09-2.31(m, 2H) 2.91(t, 2H) 3.45-3.75(m, 9H) 3.93(s, 3H) 4.17(s, 2H) 5.58-5.65(m, 1H) 8.09(d, 1H) 8.27(d, 1H) 8.61(s, 1H) LCMS: [M+H]⁺=411.1, Rt⁽¹⁾=1.58min。



[1286] 实施例91: ((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-咪唑-4-基-甲酮

[1287] 步骤2

[1288] 向噁唑-4-甲酸(27mg, 0.24mmol)和HBTU(89mg, 0.24mmol)在DMF(1mL)中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.08mL, 0.45mmol)。将混合物搅拌20min, 然后加入6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二盐酸盐(100mg, 0.214mmol)和另外的N,N-二异丙基乙胺(0.08mL, 0.45mmol)。将混合物在室温搅拌30min。通过反相Gilson HPLC(方法A)纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到为黄色固体的((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基)-噁唑-4-基-甲酮(38mg, 36%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2.11-2.39(m, 2H) 2.80-3.01(m, 2H) 3.22-4.29(m, 11H) 5.59-5.80(m, 1H) 7.72-7.94(m, 1H) 8.10-8.29(m, 1H) 8.41-8.55(m, 1H) 8.57-8.77(m, 2H) LCMS: [M+H]⁺=491.1, Rt⁽¹⁾=1.69min。



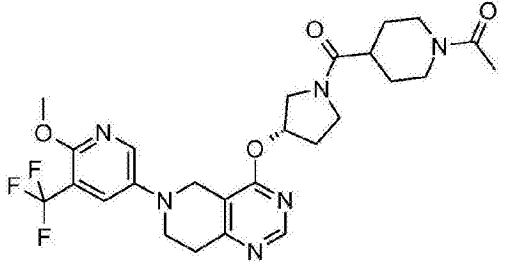
[1290] 6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二盐酸盐

[1291] 步骤1

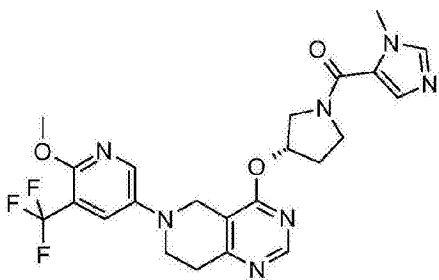
[1292] 将(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 1.69mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液加入2M无水HCl的乙醚溶液(25.3mL, 50.5mmol), 将混合物在室温搅拌3h。将所得沉淀过滤, 用乙醚洗涤, 得到为黄色固体的6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶二盐酸盐(1.01g, 128%收率)。[M+H]⁺=396.0, Rt⁽⁴⁾=0.71min。通过将二盐酸盐在二氯甲烷和1N氢氧化钠溶液(水溶液)之间分配、将有机相分离并真空蒸发, 从而生成游离碱。[M+H]⁺=396.0, Rt⁽⁴⁾=0.71min。

[1293] 使用适当的起始材料, 利用类似于实施例91中所用的程序制备实施例92。

[1294]

实施例 92		Rt⁽¹⁾(min.) 1.58	MS: [M+H]⁺ 549.2
名称: 1-(4-((S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-羧基)-吡咯烷-1-基)-乙酮			
纯化方法: 反相方法 A			
使用 1-乙酰基-吡啶-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.21-1.77(m, 4 H) 1.92-2.02(m, 3 H) 2.08-2.36(m, 2 H) 2.42-2.80(m, 2 H) 2.88-2.98(m, 2H) 3.00-3.18(m, 1 H) 3.39-4.24(m, 13 H) 5.60-5.74(m, 1 H) 7.80-7.87(m, 1 H) 8.15-8.22(m, 1 H) 8.59-8.65(m, 1 H)			

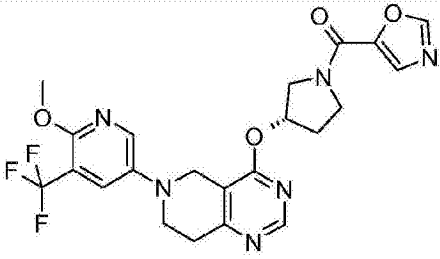
[1295]

实施例 93		Rt⁽¹⁾(min.) 1.37	MS: [M+H]⁺ 504.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲酮			

[1296]

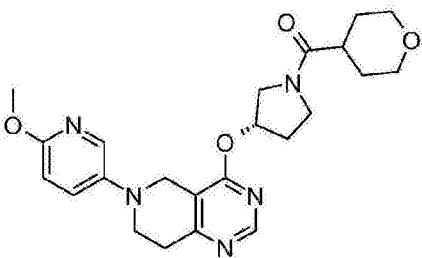
纯化方法: 反相方法 A 使用 3-甲基-3H-咪唑-4-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ pm 2.14-2.38(m, 2 H) 2.78-3.08(m, 2 H) 3.44-4.04(m, 12 H) 4.08-4.27(m, 2 H) 5.66-5.73(m, 1 H) 7.32-7.57(m, 1 H) 7.70-7.97(m, 2 H) 8.13-8.28(m, 1 H) 8.56-8.69(m, 1 H)			

[1297]

实施例 94		Rt ⁽¹⁾ (min.) 0.95	MS: [M+H] ⁺ 490.9
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基]-吡咯烷-1-基}-噁唑-5-基-甲酮			
纯化方法: 反相方法 A 使用噁唑-5-甲酸制备			
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2.28-2.43(m, 2 H) 2.86-3.00(m, 2 H) 3.39-4.27(m, 11 H) 5.60-5.85(m, 1 H) 7.72-7.91(m, 2 H) 8.15-8.30(m, 1 H) 8.53-8.68(m, 2 H)			

[1298] 根据流程8,使用适当的起始材料,利用类似于实施例1方法1a中所用的程序制备实施例95。

[1299]

实施例 95	结构 	Rt ⁽³⁾ (min.) 1.39	MS: [M+H] ⁺ 440.1
名称: {(S)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氧基)吡咯烷-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮			
纯化方法: 硅胶快速色谱法(CH ₂ Cl ₂ /MeOH) 使用 1-苄基-1-甲基-4-氧代-哌啶鎓碘化物(参考文献: Tortolani, R.; Org.			

[1300]

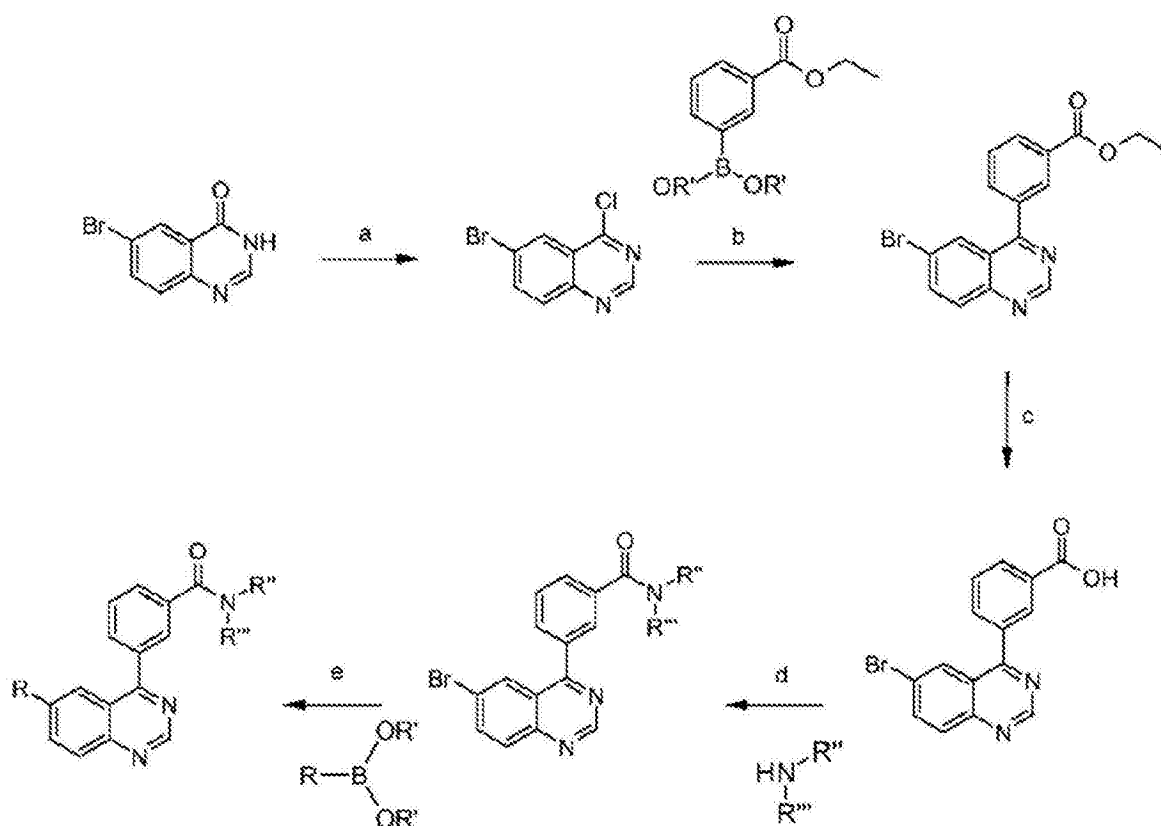
Lett., Vol. 1, No 8, 1999)和 2-甲氧基吡啶制备
¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1.48-1.65(m, 4H) 2.05-2.30(m, 2H) 2.59-2.78(m, 1H) 2.85-2.93(m, 2H) 3.25-4.11(m, 15H) 5.59-5.73(m, 1H) 6.73-6.79(m, 1H) 7.53-7.59(m, 1H) 7.86-7.89(m, 1H) 8.58-8.64(m, 1H).

[1301] 对于约50-70kg的对象,本发明药物组合物或组合可以是约1-2000mg活性成分、或约1-500mg或约1-250mg或约1-150mg或约0.5-100mg、或约1-50mg活性成分的单位剂量。化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于对象的物种、体重、年龄和个体条件、待治疗的病症或疾病或其严重度。普通技能的医师、临床医生或兽医可容易地确定每种活性成分的预防、治疗或抑制所述病症或疾病进程所需的有效量。

[1302] 上述的剂量性能可以方便地使用哺乳动物、例如小鼠、大鼠、狗、猴或其离析器官、组织或其制品的体外和体内试验证明。PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型 δ 具有抑制作用)可以在体外以溶液如水溶液形式施用,并可在体内经肠道、胃肠外或有利地经静脉内、例如作为混悬液或水溶液施用。体外的剂量可以是约 10^{-3} 摩尔浓度至 10^{-9} 摩尔浓度。体内的治疗有效量根据施用途径可以是约0.1-500mg/kg、或约1-100mg/kg。

[1303] 流程2'

[1304]

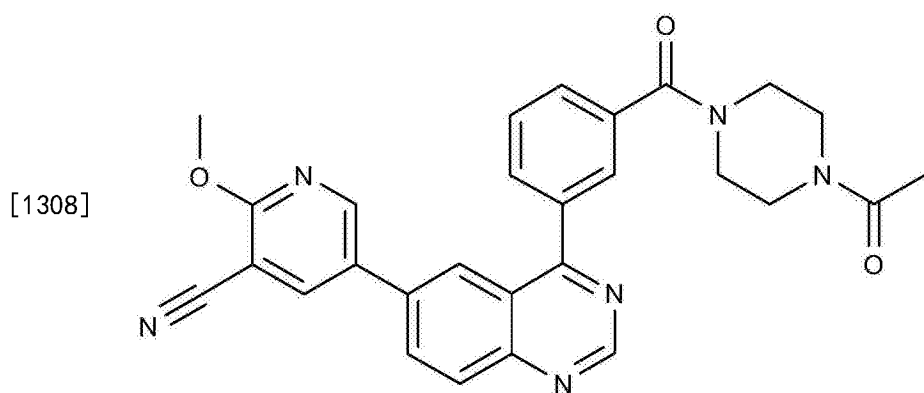


[1305] a)在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或 130°C 加热、在稀释的(诸如在 CH_2Cl_2 中)或纯净的磷酰氯中进行6-溴-3H-喹唑啉-4-酮的氯化反应。b)在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行6-溴-4-氯-喹唑啉和3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸或3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应。优选将该反应混合液在约 $100-120^{\circ}\text{C}$ 、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c)在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化锂和有机溶剂、诸如优选二噁烷进行羧酸酯的皂化反应。该反应可优选在室温进行。d)羧酸与式 $\text{R}''\text{NHR}'''$ 的胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过如下步骤进行:将羧酸和式 $\text{R}''\text{NHR}'''$ 的胺溶于适合的溶剂中,例如卤化烃、诸如二

氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中,并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂,例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒)六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。e)芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式R-B(OR')₂的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

[1306] 在此所述的最终化合物根据流程2'中所述的通用方法进行。

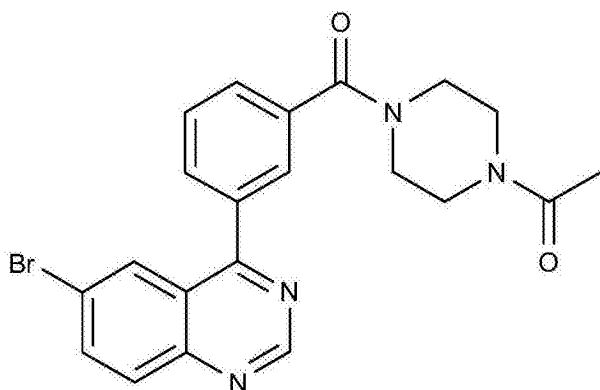
[1307] 实施例1':5-{4-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-喹唑啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈



[1309] 向1-{4-[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(100mg, 0.228mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-烟腈(89mg, 0.273mmol)和Pd(PPh₃)₄(13.14mg, 0.011mmol)的混合液中加入3mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗,并加入1M Na₂CO₃的水溶液(0.455mL, 0.455mmol),并将小瓶盖上。使用微波炉将该反应混合液加热至140℃达10min,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,经由Celite垫过滤,并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(47mg, 41%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.98(br. s., 3H) 3.37-3.70(m, 8H) 4.07(s, 3H) 7.71(dt, 1H) 7.75(t, 1H) 7.91(br. s., 1H) 8.04(dt, 1H) 8.25(d, 1H) 8.35(br. s., 1H) 8.43(dd, 1H) 8.80(br. s., 1H) 8.92(br. s., 1H) 9.41(s, 1H)。MS: 493.2[M+1]⁺, Rt^(1,) = 1.14min。

[1310] 1-{4-[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮

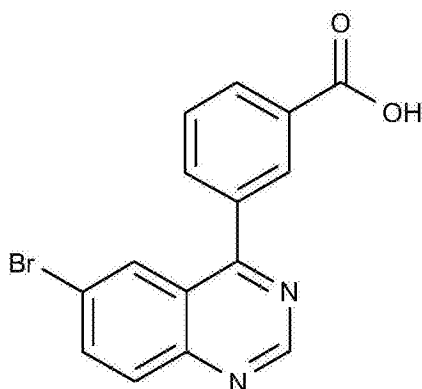
[1311]



[1312] 向3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸(2g, 6.08mmol)在60mL CH_2Cl_2 中的溶液中加入HBTU(2.53g, 6.68mmol)和DIPEA(2.122mL, 12.15mmol)。将该反应混合液在室温搅拌10min, 在室温加入1-哌嗪-1-基-乙酮(0.935g, 7.29mmol), 并将该反应混合液在室温再搅拌2h。将该反应用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5), 得到标题化合物(3.03mg, 91%纯度(HPLC), 定量收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 298K): δ ppm 2.03(br. s., 3H) 3.52(br. s., 8H) 7.69-7.76(m, 2H) 7.84(s, 1H) 7.91(d, 1H) 8.09(d, 1H) 8.19-8.22(m, 2H) 9.43(s, 1H)。MS: 439.6-441.8 $[\text{M}+1]^+$, $\text{Rt}^{(2')}=1.02\text{min}$ 。

[1313] 3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸

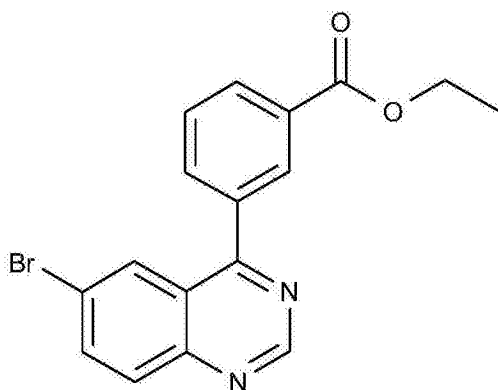
[1314]



[1315] 在室温向3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸乙酯(1.41g, 4.11mmol)在二噁烷(45mL)中的溶液中加入1M $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的水溶液(8.22mL, 8.22mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌3h。将该反应用1M HCl 的水溶液(5mL)淬灭, 将形成的沉淀过滤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(880mg, 65%收率), 为淡黄色固体。将滤液用 EtOAc 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并蒸发, 得到标题化合物(555mg, 35%收率), 为淡黄色固体。将两个分离的固体合并, 得到标题化合物, 为淡黄色固体(880+550mg=1.43g, 定量收率)。MS: 331.0 $[\text{M}+1]^+$, $\text{Rt}^{(1')}=1.14\text{min}$ 。

[1316] 3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸乙酯

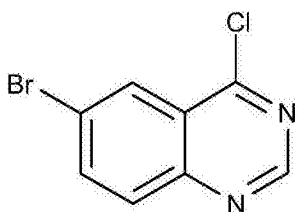
[1317]



[1318] 向6-溴-4-氯-喹啉(2g, 8.21mmol)、3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸(1.673g, 8.62mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.288g, 0.411mmol)和K₃PO₄(2.62g, 12.32mmol)的混合液中加入16mL乙腈。将该反应混合液用氩气冲洗,加入2mL水加入,将管加盖,使用微波炉加热至100℃达15min,然后冷却至室温。将形成的黄色固体过滤,用醚洗涤,并在真空下干燥,得到标题化合物(1.54g),为黄色固体。将滤液用EtOAc稀释,将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。将得到的残余物在MeOH中研磨,得到标题化合物,为黄色固体(580mg)。将两个固体合并,得到2.12g标题化合物,为黄色固体。¹H-NMR(400MHz, MeOD, 298K): δppm 1.42(t, 3H) 4.43(q, 2H) 7.77(t, 1H) 7.97-8.07(m, 2H) 8.16(dd, 1H) 8.22(d, 1H) 8.29(d, 1H) 8.41(s, 1H) 9.34(s, 1H)。MS: 357.0-359.0[M+1]⁺, Rt^(1,) = 1.52min。

[1319] 6-溴-4-氯-喹啉

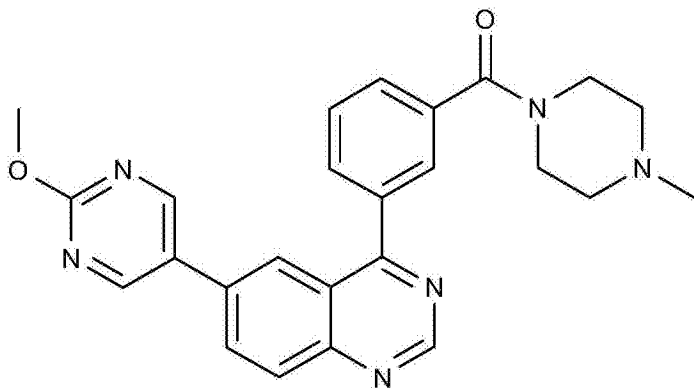
[1320]



[1321] 将6-溴-3H-喹啉-4-酮(20g, 89mmol)混悬于140mL POCl₃中,并在140℃搅拌3h。将该反应混合液在真空下浓缩,将残余物溶于500mL干燥的CH₂Cl₂中,并用200g固体NaHCO₃中和。将该混合液过滤,并将滤液在真空下蒸发,得到标题化合物(21g, 95%收率),为浅褐色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, 298K): δppm 7.98(d, 1H) 8.09(d, 1H) 8.5(s, 1H) 9.1(s, 1H)。MS: 243.0-244.9[M+1]⁺, Rt^(1,) = 1.24min。

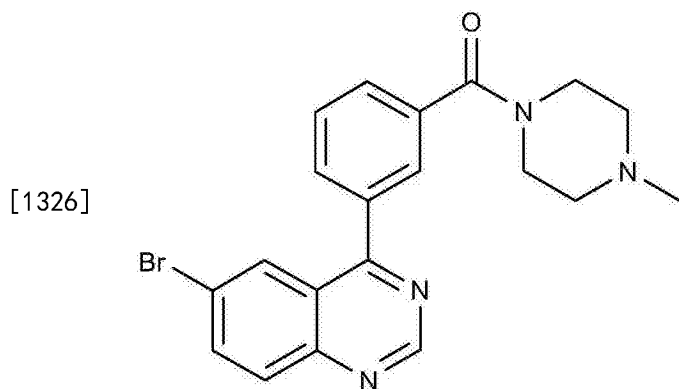
[1322] 实施例2': {3-[7-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-萘-1-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

[1323]



[1324] 向[3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(50mg, 0.122mmol)、2-甲氧基-嘧啶-5-硼酸(22mg, 0.146mmol)和Pd(PPh₃)₄(7mg, 0.006mmol)的混合液中加入2mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗,加入1MNa₂CO₃的水溶液(0.243mL, 0.243mmol),将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至140℃达10min,然后冷却至室温,用CH₂Cl₂稀释,经由Celite垫过滤,并在H₂O/CH₂Cl₂之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(38mg, 71%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 2.15(s, 3H) 2.20-2.38(m, 4H) 3.37-3.70(m, 4H) 3.99(s, 3H) 7.65(d, 1H) 7.73(t, 1H) 7.86(s, 1H) 8.02(d, 1H) 8.24(d, 1H) 8.33(s, 1H) 8.43(d, 1H) 9.05(s, 2H) 9.41(s, 1H) MS: 441.1[M+1]⁺, Rt^(2') = 0.75min。

[1325] [3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

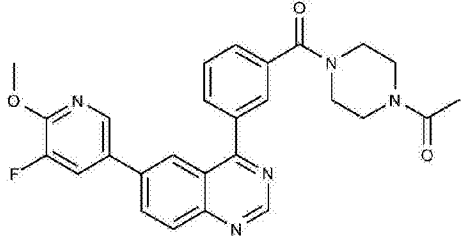


[1327] 向3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯甲酸(2g, 6.16mmol)和HBTU(2.57g, 6.78mmol)的混合液中加入DMF(15mL)和DIPEA(2.26mL, 12.95mmol)。将该反应混合液在室温搅拌10min,在室温加入1-甲基-哌嗪(1.23g, 12.33mmol),随后加入DIPEA(2.26mL, 12.95mmol),并将该反应混合液在室温再搅拌5min。将该反应用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭,用AcOEt萃取。将有机层用NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH, 99/1至90/10),得到标题化合物(2.26g, 90%纯度(HPLC), 80%收率)。¹H-NMR(400MHz, MeOD-d₄, 298K): δppm 2.21(s, 3H) 2.25-2.44(m, 4H) 3.37-3.70(m, 4H) 7.62-7.81(m, 3H) 7.86-7.96(m, 1H) 8.08(d, 1H) 8.17-8.24(m, 2H) 9.41(s, 1H)。MS: 411.4[M+1]⁺, Rt^(3') = 1.38min。

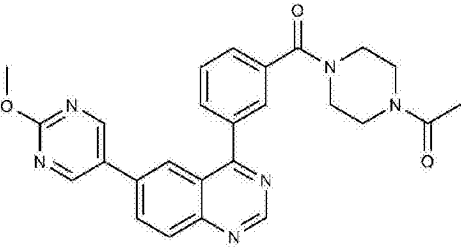
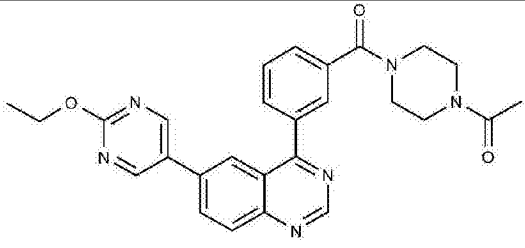
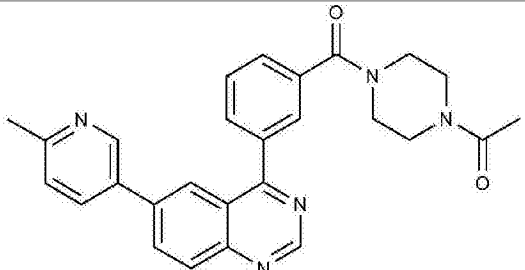
[1328] 使用与实施例1'中使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备或可以制备实施例3'至29'。

[1329] 实施例20'、21'和22'在纯化后未经中和,以TFA盐形式获得。

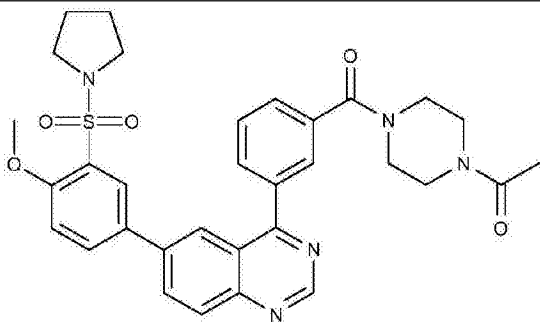
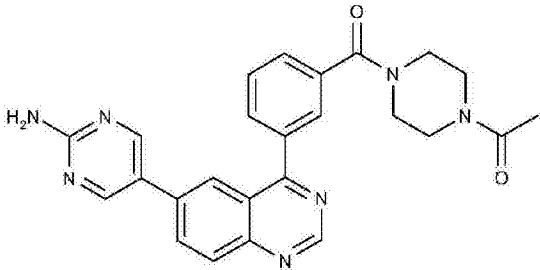
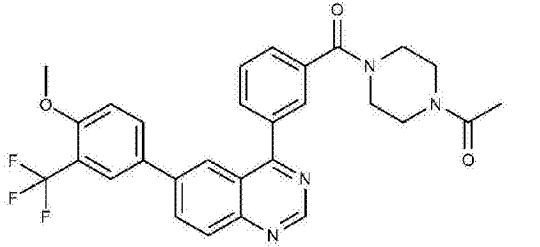
[1330]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
3'	 1-(4-{3-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-	1.14 (d,s)	486.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.91-2.06 (br.s., 3 H) 3.38-3.73 (m, 8 H) 4.01 (s, 3 H) 7.69 (dt, 1 H) 7.75 (t, 1 H) 7.91 (br.s., 1 H) 8.02 (dt, 1 H) 8.22

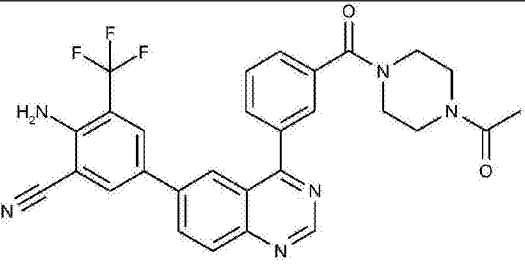
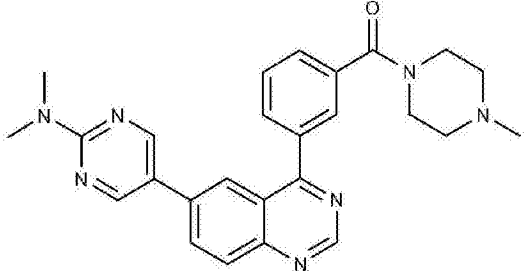
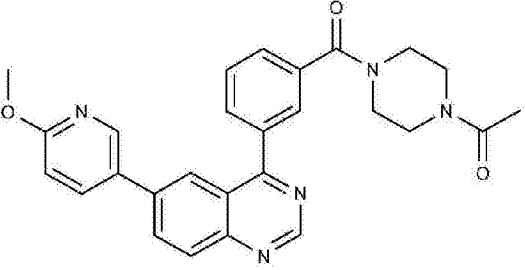
[1331]

	苯甲酰基-哌嗪-1-基)-乙酮			(d, 2 H) 8.29 (d, 1 H) 8.42 (dd, 1 H) 8.45 (d, 1 H) 9.40 (s, 1 H)
4'	 1-(4-{3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-噻唑啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.34 ^(3s)	469.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.15 (s, 3H) 3.36-3.89 (m, 8 H) 4.09 (s, 3 H) 7.61-7.75 (m, 2 H) 7.90 (dd, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.13 (dd, 1 H) 8.19 (d, 1 H) 8.29 (d, 1 H) 8.79 (s, 2 H) 9.44 (s, 1 H)
5'	 1-(4-{3-[6-(2-乙氧基-嘧啶-5-基)-噻唑啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	0.96 ^(2s)	483.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.37 (t, 3 H) 2.00 (br.s., 3 H) 3.35-3.76 (m, 8 H) 4.42 (q, 2 H) 7.69 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.91 (br.s., 1 H) 8.02 (dt, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.32 (d, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 9.40 (s, 1 H)
6'	 1-(4-{3-[6-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	0.61 ^(1s)	481.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.00 (br.s., 3 H) 2.66 (br.s., 3 H) 3.29-3.73 (m, 8 H) 7.67-7.79 (m, 3 H) 7.92 (br.s., 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 8.38 (d, 1 H) 8.47 (dd, 1 H) 8.51 (br.s., 1 H) 9.08 (br.s., 1 H) 9.44 (s, 1 H)
7'		1.72 ^(3s)	600.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.83 - 1.91 (m, 4 H)

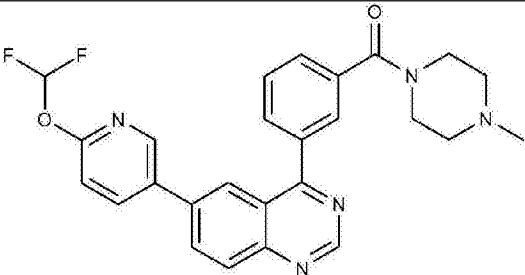
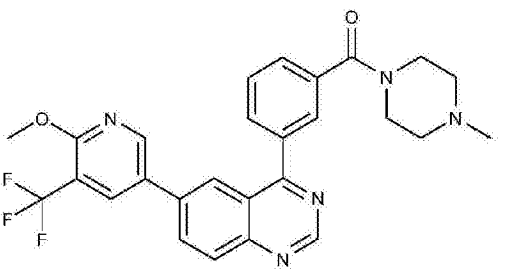
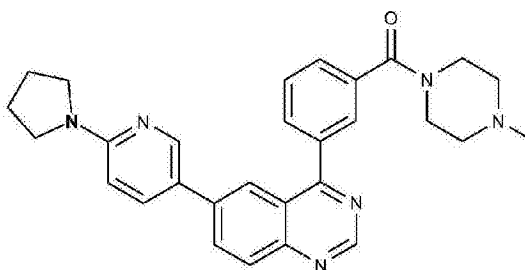
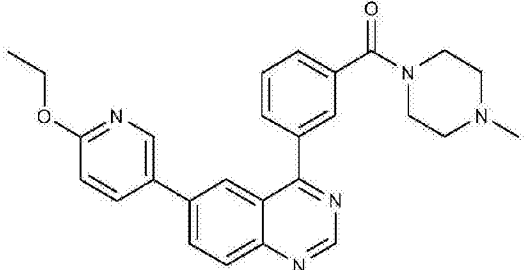
[1332]

	 1-[4-(3-{6-[4-甲氧基-3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-喹唑啉-4-基}-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮			2.13 (br. s., 3 H) 3.36 - 3.45 (m, 4 H) 3.47 - 3.93 (m, 8 H) 4.01 (s, 3 H) 7.15 (d, 1 H) 7.66 (dt, 1 H) 7.70 (t, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.93 (dt, 1 H) 8.11 - 8.30 (m, 4 H) 9.40 (s, 1 H)
8'	 1-[4-(3-{6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基}-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮	0.71 ^(2s)	454.5	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 2.00 (br.s., 3 H) 3.39-3.73 (m, 8 H) 6.94 (br.s., 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.90 (br.s., 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.21 (d, 2 H) 8.37 (dd, 1 H) 8.70 (s, 2 H) 9.36 (s, 1 H)
9'	 1-[4-(3-{6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-4-基}-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮	2.05 ^(4s)	544	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.80-2.10 (m, 3 H); 3.30-3.80 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H)
10'		1.16 ^(2s)	545.7	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.97 (br.s., 3 H)

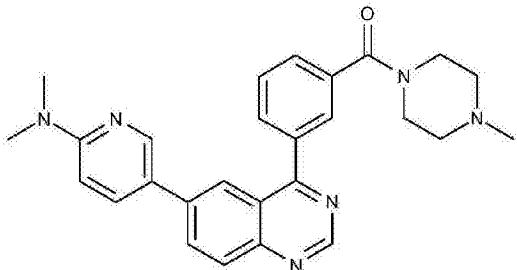
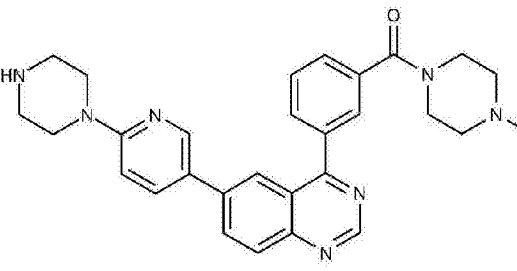
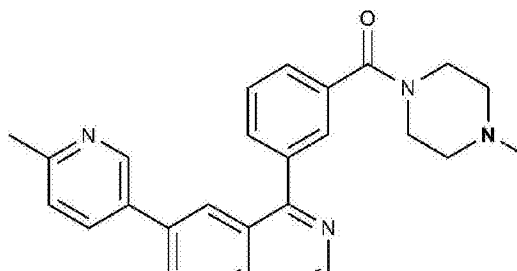
[1333]

	 5-[4-[3-(4-乙酰基-咪唑-1-基)-苯基]-噻唑啉-6-基]-2-氨基-3-三氟甲基-苯腈			3.36-3.76 (m, 8 H) 6.55 (br.s., 2 H) 7.6-7.78 (m, 2 H) 7.91 (br.s., 1 H) 7.99-8.07 (m, 2 H) 8.16 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.29 (br.s., 1 H) 8.41 (dd, 1 H) 9.37 (s, 1 H)
11'	 {3-[6-(2-二甲基氨基-嘧啶-5-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-咪唑-1-基)-甲酮	0.81 ^(1s)	454.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.20-2.45 (m, 4 H) 3.18 (s, 6 H) 3.38-3.70 (m, 4 H) 7.65 (d, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.16-8.20 (m, 2 H) 8.37 (d, 1 H) 8.78 (s, 2 H) 9.35 (s, 1 H)
12'	 1-(4-[3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基]-咪唑-1-基)-乙酮	2.82 ^(5s)	468.2	¹ H-NMR (400 MHz, MeOD-d ₄ , 298 K): δ ppm 2.13 (m, 3 H) 3.49-3.90 (m, 8 H) 3.97 (s, 3 H) 6.92 (d, 1 H) 7.75 (dt., 1 H) 7.78 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.98-8.04 (m, 2 H) 8.19 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.32 (dd, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
13'		1.00 ^(2s)	476.1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.19-2.39 (m, 4 H) 3.39-3.68 (m, 4 H) 7.25 (d, 1 H) 7.65 (dt, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.78 (t,

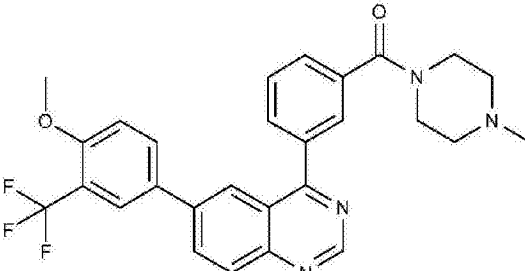
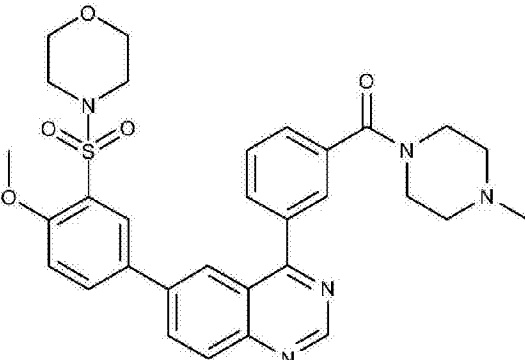
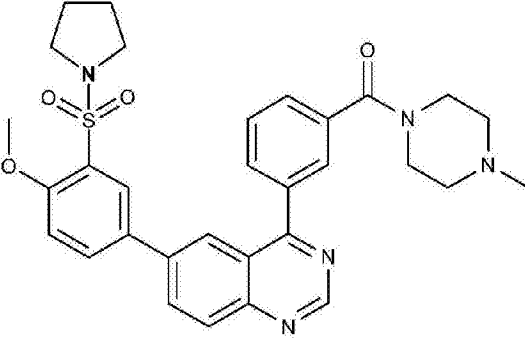
[1334]

	 {3-[6-(6-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮			1 H) 7.84 (br.s., 1 H) 8.01 (dt, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 8.42 (dd, 1 H) 8.69 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
14'	 {3-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.03 (t _s)	508.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 2.13 (s, 3 H) 2.15-2.41 (m, 4 H) 3.38-3.71 (m, 4 H) 4.05 (s, 3 H) 7.65 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.85 (t, 1 H) 8.03 (dt, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.33 (d, 1 H) 8.45-8.47 (dd, 2 H) 8.86 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
15'	 (4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-甲酮	0.52 (t _s)	479.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.97 (m, 4 H) 2.20-2.65 (m, 7 H) 3.38-3.85 (m, 8 H) 6.56 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 7.99 (dt, 1 H) 8.14-8.16 (m, 2 H) 8.35 (dd, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
16'		0.92 (t _s)	454.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.35 (t, 4 H) 2.21 (br.s., 3 H) 2.25-2.49 (m, 4 H) 3.40-3.75 (m, 4 H) 4.36 (q, 3 H) 6.93 (d, 1 H) 7.65 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1

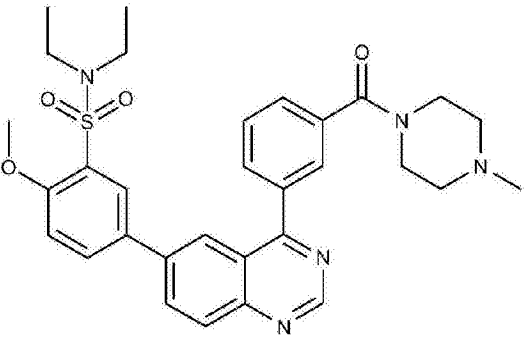
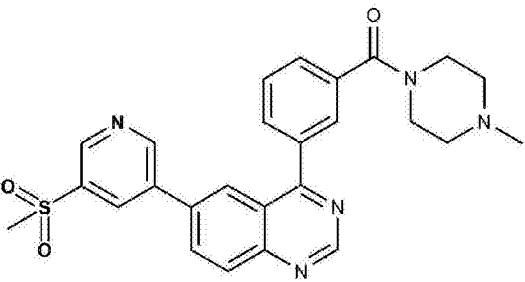
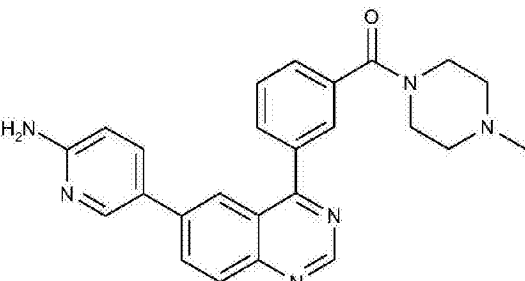
[1335]

	{3-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮			H) 7.84 (s, 1 H) 8.00 (dt, 1 H) 8.10 (dd, 1 H) 8.20-8.24 (m, 2 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.57 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
17'	 {3-[6-(6-二甲基氨基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.55 ^(2s)	453.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.16-2.44 (m, 7 H) 3.09 (s, 6 H) 3.40-3.70 (m, 4 H) 6.76 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.84 (br.s., 1 H) 7.91 (dd, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 8.15-8.17 (m, 2 H) 8.36 (dd, 1 H) 8.52 (d, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
18'	 (4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-甲酮	0.61 ^(4s)	494.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.18-2.42 (m, 4 H) 2.83 (t, 4 H) 3.40-3.72 (m, 8 H) 6.93 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.95 (dd, 1 H) 7.98 (dt, 1 H) 8.15-8.17 (m, 2 H) 8.37 (dd, 1 H) 8.53 (d, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
19'	 (4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-甲酮	0.7 ^(3s)	242.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.17 (br.s., 3 H) 2.20-2.38 (m, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 3.35-3.70 (m, 4 H) 7.39 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (d,

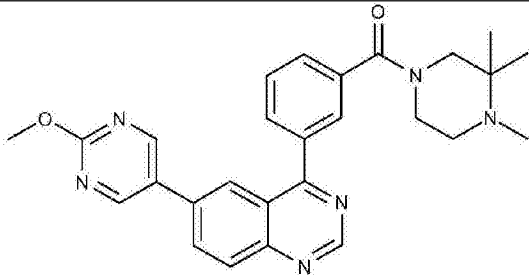
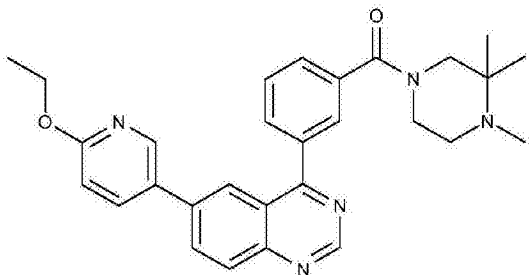
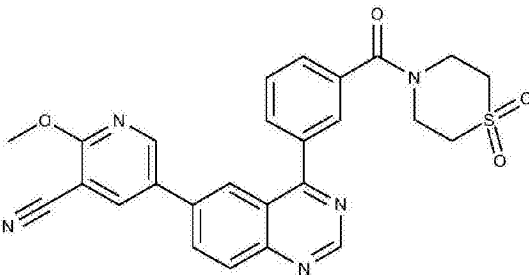
[1336]

				1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H)
20'	 {3-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.85 ^(3s)	507.1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.08-2.43 (m, 7 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.62 (br. s., 2 H) 3.95 (s, 3 H) 7.41 (d, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 7.97 - 8.07 (m, 2 H) 8.16 - 8.25 (m, 2 H) 8.41 (dd, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
21'	 (3-{6-[4-甲氧基-3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-喹唑啉-4-基}-苯基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.49 ^(1s)	588.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.73 (d., 3 H) 3.02-3.18 (br.s., 6 H) 3.45-3.65 (m, 10 H) 3.99 (s, 3 H) 7.42 (d, 1 H) 7.75 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.05 (m, 3 H) 8.23 (m, 2 H) 8.40 (m, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 11.00 (br.s., 1H)
22'	 (3-{6-[4-甲氧基-3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-喹唑啉-4-基}-苯基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.54 ^(1s)	472.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.75 (m, 4 H) 2.73 (d, 3 H) 3.02-3.18 (br.s., 2 H) 3.25 (m, 4 H) 3.55-3.70 (br.s., 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.42 (d, 1 H) 7.75 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.05 (m, 3 H) 8.23 (m, 2 H) 8.40 (m, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.95 (br.s., 1H)
23'		1.59 ^(1s)	574.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,

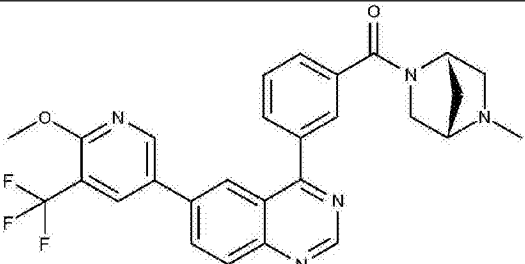
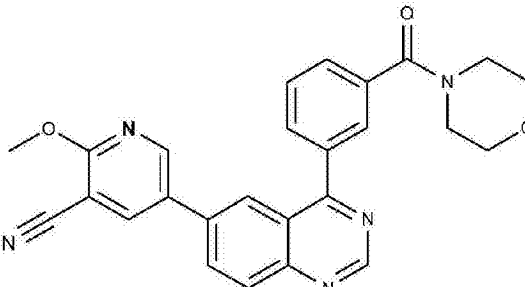
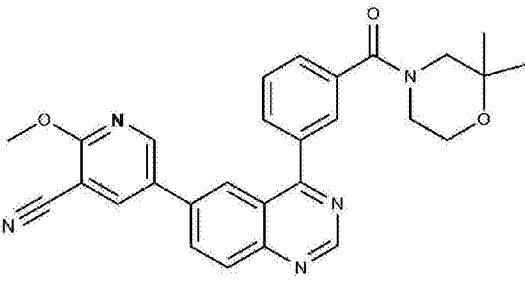
[1337]

	 N,N-二乙基-2-甲氧基-5-{4-[3-(4-甲基-咪唑-1-羧基)-苯基]-噻唑啉-6-基}-苯磺酰胺			298 K): δ ppm 1.05 (t, 6 H) 2.75 (d, 3 H) 3.02-3.18 (br.s., 2 H) 3.30 (q, 4 H) 3.45-3.60 (br.s., 6 H) 3.95 (s, 3 H) 7.42 (d, 1 H) 7.75 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.05 (m, 3 H) 8.23 (m, 2 H) 8.40 (m., 1 H) 9.40 (s, 1 H) 11.35 (br.s., 1H)
24'	 {3-[6-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-咪唑-1-基)-甲酮	1.07 ^(3,)	488.2	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 2.17-2.47 (m, 7 H) 3.42 (s, 3 H) 3.45-3.81 (m, 4 H) 7.67 (d, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.05 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.54 (d, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
25'	 {3-[6-(6-氨基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-咪唑-1-基)-甲酮	0.43 ^(1,)	425.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.13-2.34 (m, 4 H) 3.33-3.65 (m, 4 H) 6.22 (s, 2 H) 6.50 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.65-7.78 (m, 3 H) 7.92 (d, 1 H) 8.05-8.11 (m, 2 H) 8-25-8.30 (m, 2 H) 9.28 (s, 1 H)
26'		0.78 ^(2,)	469.2	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 0.98 (br.s., 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.35 (br.s., 1 H) 2.49 (br.s., 1 H)

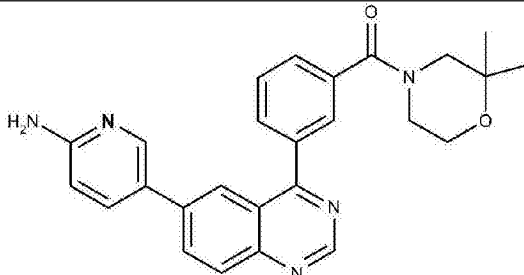
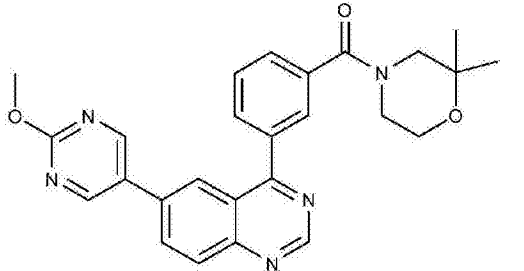
[1338]

	 {3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹啉-4-基]-苯基-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-甲酮			3.17 (br.s., 1 H) 3.35-3.65 (m, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 7.65 (br.s., 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.85 (br.s., 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.32 (br.s., 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 9.41 (s, 1 H)
27'	 {3-[6-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.98 ^(2s)	482.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 0.98 (br.s., 3 H) 1.34 (t, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.34 (br.s., 2 H) 3.18 (br.s., 1 H) 3.41-3.65 (m, 3 H) 4.36 (q, 2 H) 6.92 (d, 1 H) 7.64 (br.s., 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 7.99 (d, 1 H) 8.09 (dd, 1 H) 8.19-8.22 (m, 2 H) 8.38 (dd, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
28'	 5-[4-[3-(1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-苯基]-喹啉-6-基]-2-甲氧基-烟腈	1.12 ^(2s)	500.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 3.12-3.29 (br.s., 4 H) 3.73-4.05 (br.s., 4 H) 4.07 (s, 3 H) 7.75 (d, 2 H) 8.02-8.06 (m, 2 H) 8.24 (d, 1 H) 8.35 (d, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.78 (d, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
29'		1.06 ^(1s)	520.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.67 (m, 1 H) 1.78 (dd, 1 H) 2.22-2.26 (d, 3

[1339]

	 2-甲氧基-5-{4-[3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羧基)-苄基]-噻唑啉-6-基}-烟腈			H) 2.45-2.82 (m, 2 H) 3.24-3.48 (m, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.30-4.61 (d, 1 H) 7.71-7.81 (m, 2 H) 7.90-8.00 (d, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.32 (dd, 1 H) 8.445 (d, 1 H) 8.47 (m, 1 H) 8.86 (dd, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
30'	 2-甲氧基-5-{4-[3-(吗啉-4-羧基)-苄基]-噻唑啉-6-基}-烟腈	1.14 ^(2s)	452.5	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 3.40-3.73 (m, 8 H) 4.07 (s, 3 H) 7.68 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.89 (br.s., 1 H) 8.02 (dt, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
31'	 5-{4-[3-(2,2-二甲基-吗啉-4-羧基)-苄基]-噻唑啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈	1.21 ^(2s)	480.6	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.06 (br.s., 3 H) 1.18 (br.s., 3 H) 3.37-3.73 (m, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 6.95 (d, 1 H) 7.67 (br.s., 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.87 (br.s., 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
32'		0.82 ^(1s)	440.4	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 6 H) 3.40 - 3.72 (m, 6 H) 6.24 (s, 2 H) 6.55 (d, J=8.56

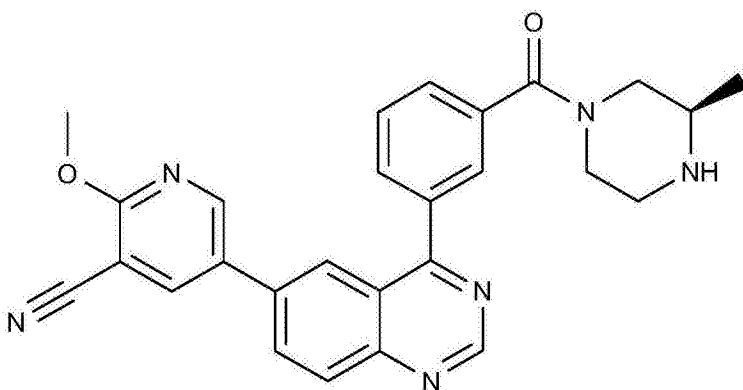
[1340]

	 {3-[6-(6-氨基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苄基}-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-甲酮			Hz, 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.98 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 8.10 - 8.16 (m, 2 H) 8.30 - 8.37 (m, 2 H) 9.33 (s, 1 H)
33'	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基]-苄基}-甲酮	1.09 (t)	456.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.00 - 1.23 (m, 6 H) 3.35 - 3.72 (m, 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.74 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.02 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=8.68, 1.83 Hz, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 9.41 (s, 1 H)

[1341] (1')LC方法1'、(2')LC方法2'、(3')LC方法3'、(4')LC方法4'、(5')LC方法5'

[1342] 实施例34':2-甲氧基-5-{4-[3-((R)-3-甲基-哌嗪-1-羰基)-苄基]-喹唑啉-6-基}-烟腈

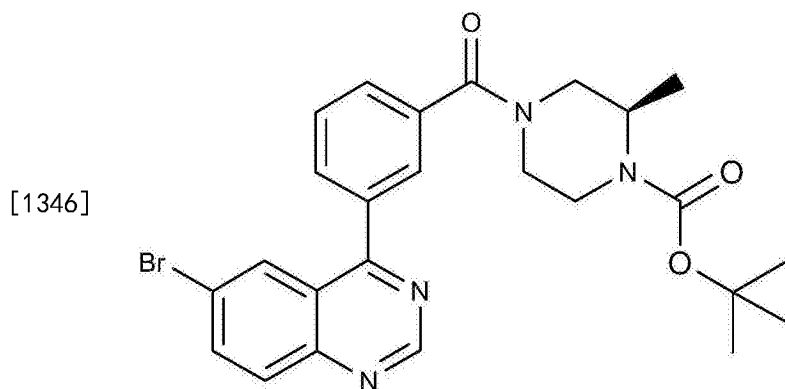
[1343]



[1344] 向(R)-4-[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酰基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.196mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-烟腈(76mg, 0.235mmol, 80%纯度)和Pd(PPh₃)₄(11.30mg, 0.009mmol)的混合液中加入3mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗,加入1M Na₂CO₃的水溶液(0.391mL, 0.391mmol),并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至140℃达10min,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,经

由Celite垫过滤,并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。将残余物溶于2ml CH₂Cl₂中,并加入TFA(0.301mL,3.91mmol)。将该反应混合液在室温搅拌2h。这段时间后,将该混合液浓缩,并经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(36mg,39%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm 0.74-1.05(br.s.,3H),2.35-3.10(m,5H)3.47-3.65(m,1H)4.06(s,3H)4.33(br.s.,1H)7.64(dt,1H)7.73(t,1H)7.84(t,1H)8.00(dt,1H)8.23(d,1H)8.33(d,1H)8.43(dd,1H)8.78(br.s.,1H)8.90(d,1H)9.40(s,1H)。MS:464.6[M+1]⁺,Rt^(1,)=0.98min。

[1345] (R)-4-[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酰基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1347] 向3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸(0.5g,1.519mmol)在15mL CH₂Cl₂中的溶液中加入HBTU(0.634g,1.671mmol)和DIPEA(0.796mL,4.56mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30分钟,加入(R)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.365g,1.823mmol),并将该反应混合液在环境温度再搅拌2h。将该反应用H₂O淬灭,并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH,95/5),得到标题化合物(1g,89%纯度,定量收率)。MS:511.2-513.1[M+1]⁺,Rt^(1,)=1.51min。

[1348] 使用与实施例34'中使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例35'。

[1349]

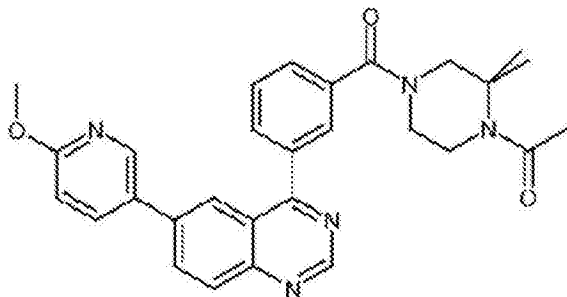
实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
35'	2-甲氧基-5-[4-[3-(哌嗪-1-羧基)-苯基]-喹唑啉-6-基]-烟腈	0.98 ^(2,)	451.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.57-2.78 (m, 4 H) 3.35-3.62 (m, 4 H) 4.07 (s, 3 H) 7.65 (d, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.85 (br.s., 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)

[1350] (2')LC方法2'

[1351] 实施例36':1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酰基}-2,2-

二甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

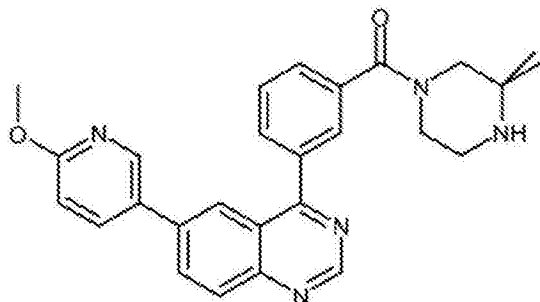
[1352]



[1353] 向(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}甲酮(117.7mg, 0.213mmol)中加入4mL THF。加入三乙胺(0.188mL, 0.851mmol), 随后加入乙酰氯(0.023mL, 0.319mmol)。将该反应混合液在室温搅拌5min。向该反应混合液中加入EtOAc。将有机层用饱和的NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(82.7mg, 78%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.16-1.53(m, 6H) 1.86-2.05(m, 3H) 3.46-3.75(m, 6H) 3.90(s, 3H) 6.88-7.00(m, 1H) 7.60-7.80(m, 2H) 7.82-8.05(m, 2H) 8.11(dd, 1H) 8.18-8.27(m, 2H) 8.38(d, 1H) 8.58(d, 1H) 9.38(s, 1H)。MS: 496.5[M+1]⁺, Rt^(3') = 1.70min。

[1354] (3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-甲酮

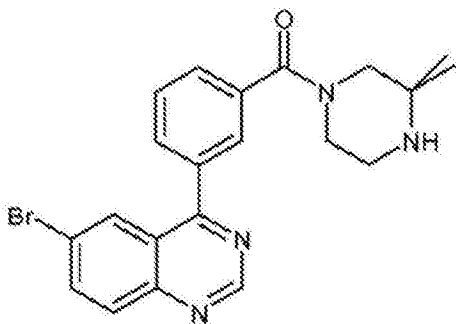
[1355]



[1356] 向[3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯基]-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(111.9mg, 0.263mmol)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(42.4mg, 0.263mmol)和Pd(PPh₃)₄(30.4mg, 0.026mmol)的混合液中加入2.5mL乙腈。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.789mL, 0.789mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至130℃达20min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并在饱和的NaHCO₃水溶液/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并蒸发, 得到粗制的化合物(117.7mg, 81%收率)。MS: 454.5[M+1]⁺, Rt^(3') = 1.40min。

[1357] [3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯基]-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

[1358]



[1359] 向3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯甲酸(428.1mg, 1.301mmol)在8mL DMF中的溶液中加入HBTU(543mg, 1.431mmol)和DIPEA(0.477mL, 2.73mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20min, 在室温加入2,2-二甲基-哌嗪(163mg, 1.431mmol)和DIPEA(0.477mL, 2.73mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌过夜。将该反应用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭, 用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH, 99/1至90/10), 得到标题化合物(234.9mg, >99%纯度, 42.5%收率)。MS: 427.1 [M+1]⁺, Rt⁽⁷⁾ = 1.17min。

[1360] 使用与实施例36'中使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例37'。

[1361]

实 施 例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
37'	5-{4-[3-(4-乙酰基-3,3-二甲基-哌嗪-1-羧基)-苯基]-喹啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈	1.782 ^(3,)	521.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.14-1.53 (m, 6 H) 1.81-2.05 (m, 3 H) 3.43-3.81 (m, 6 H) 4.06 (s, 3 H) 7.60-7.79 (m, 2 H) 7.81-7.96 (m, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 1

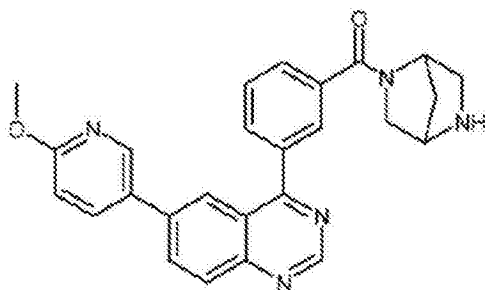
[1362]

			¹ H) 8.41 (d, 1 H) 8.77 (d, 1 H) 8.88 (d, 1 H) 9.40 (s, 1 H)
--	--	--	--

[1363] (3')LC方法3'

[1364] 实施例38': (2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-甲酮

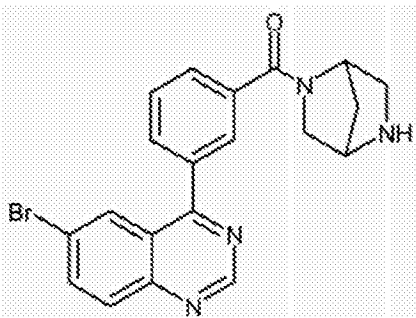
[1365]



[1366] 向[3-(7-溴-萘-1-基)-苯基]-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-甲酮(56.8mg, 0.139mmol)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(23.35mg, 0.153mmol)和Pd(PPh₃)₄(16.04mg, 0.014mmol)的混合液中加入1.5mL乙腈。将该反应混合液用氩气冲洗,并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.416mL, 0.416mmol),并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至130℃达20min,然后冷却至室温。过滤后,将该混合液直接经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(26.7mg, 44%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.50-1.85(m, 2H) 2.73-3.05(m, 2H) 3.35-3.75(m, 3H) 3.91(s, 3H) 4.35-4.70(d, 1H) 6.95(d, 1H) 7.69-7.78(m, 2H) 7.91-8.01(m, 2H) 8.10(t, 1H) 8.19-8.24(m, 2H) 8.39(d, 1H) 8.59(d, 1H) 9.38(s, 1H)。MS: 438.2[M+1]⁺, Rt^(3') = 1.35min。

[1367] [3-(7-溴-萘-1-基)-苯基]-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-甲酮

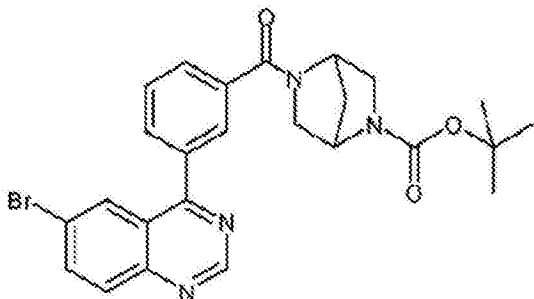
[1368]



[1369] 向在10mL CH₂Cl₂中稀释的5-(3-(6-溴喹唑啉-4-基)苯甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(400.4mg, 0.786mmol)中加入TFA(4mL, 51.9mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30min。将挥发物蒸发,并加入EtOAc。将有机层用NaHCO₃的水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发,得到粗制的化合物(158mg, >99%纯度, 49.1%收率)。MS: 409.0-410.9[M+1]⁺, Rt^(3') = 1.22min。

[1370] 5-(3-(6-溴喹唑啉-4-基)苯甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1371]



[1372] 向3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯甲酸(310mg, 0.942mmol)在8mL DMF中的溶液中加入HBTU(429mg, 1.130mmol)和DIPEA(0.3455mL, 1.98mmol)。将该反应混合液在室温搅拌

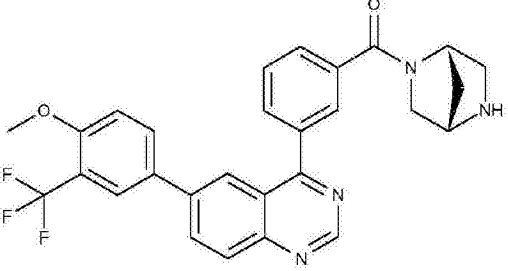
20min。在室温加入2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(373mg, 1.884mmol)和DIPEA(0.3455mL, 1.98mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌10min。将该反应用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭, 用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(庚烷/EtOAc, 80/20至0/100), 得到标题化合物(400.4mg, >99%纯度, 83%收率)。MS: 511.3[M+1]⁺, Rt^(3') = 2.19min。

[1373] 使用与为实施例38'所使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例39'。

[1374]

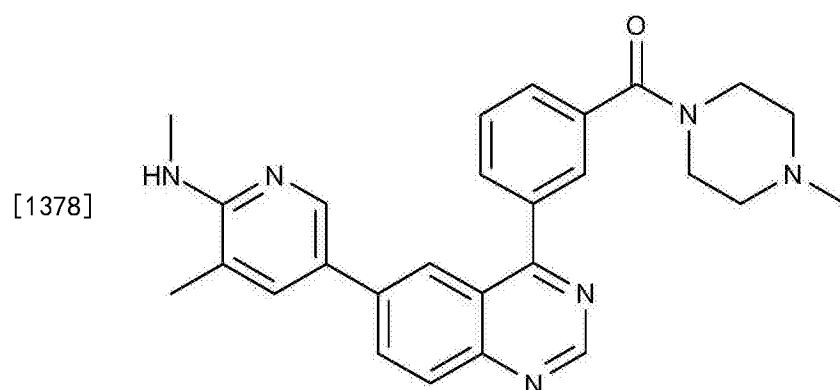
实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
39'		1.82 ^(3s)	505.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.41-1.62 (m, 1 H) 1.66-1.80 (m, 1 H) 2.65-2.87 (m, 1 H)

[1375]

				2.88-2.98 (m, 1 H) 3.19-3.27 (m, 1 H) 3.43-3.67 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.25 - 4.69 (m, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.61-7.80 (m, 2 H) 7.87-8.06 (m, 4 H) 8.15-8.27 (m, 2 H) 8.41 (dd, 1 H) 9.37 (d, 1 H)
(1S,4S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基-[3-[6-(4-甲氧基-3,3,3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-4-基]-苯基]-甲酮				

[1376] (3')LC方法3'

[1377] 实施例40': {3-[6-(5-甲基-6-甲基氨基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

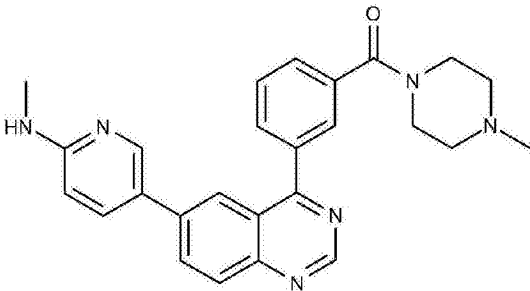


[1379] 向[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(100mg, 0.243mmol)、甲基-[3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁酯(102mg, 0.292mmol)和Pd(PPh₃)₄(14.05mg, 0.012mmol)的混合液中加入3mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.486mL, 0.486mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至140℃达10min, 然后冷却至室温, 用

EtOAc稀释,经由Celite垫过滤,并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。将残余物溶于3ml CH₂Cl₂中,并加入TFA(0.562mL,7.29mmol)。将该反应混合液在环境温度搅拌16h。然后将该反应混合液浓缩,并经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(70mg,64%收率),为白色粉末。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 2.12(s, 3H) 2.15(s, 3H) 2.17-2.40(m, 4H) 2.90(d, 3H) 3.39-3.70(m, 4H) 6.28(q, 1H) 7.65(br. s., 2H) 7.74(t, 1H) 7.82(s, 1H) 7.98(d, 1H) 8.13(d, 2H) 8.33(d, 2H) 9.32(s, 1H)。MS: 453.3[M+1]⁺, Rt^(8') = 1.25min。

[1380] 使用与为实施例40'所使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例41'。

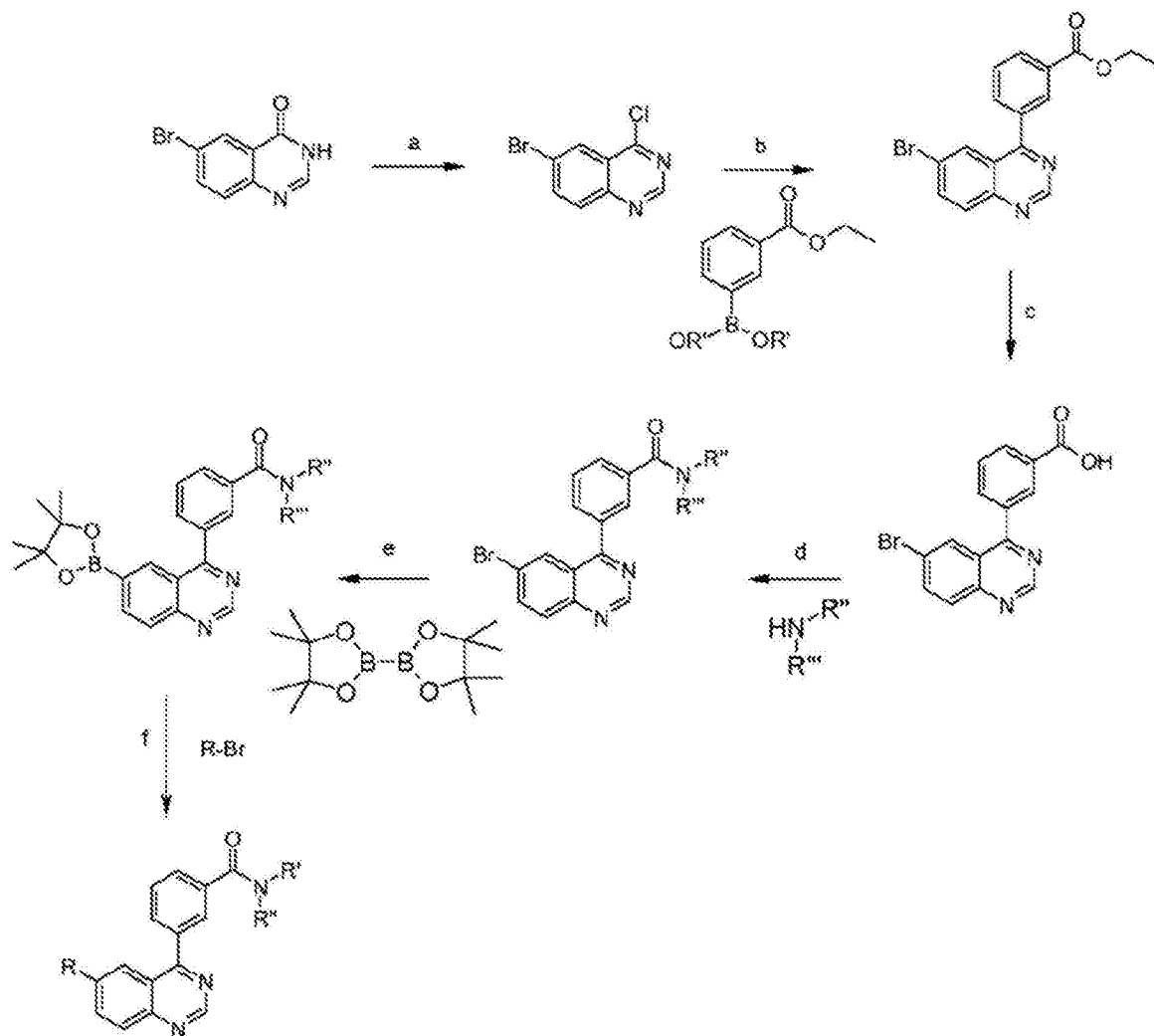
[1381]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
41'	 {3-[6-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苄基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.21 ^(8')	439.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.25 (br.s., 2 H) 2.36 (br.s., 2 H) 2.82 (d, 3 H) 3.43 (br.s., 2 H) 3.64 (br.s., 2 H) 6.56 (d, 1 H) 6.82 (q, 1 H) 7.65 (dt, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.80 (dd, 1 H) 7.82 (br.s., 1 H) 7.97 (dt, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.14 (d, 1 H) 8.33 (dd, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.32 (s, 1 H)

[1382] (8')LC方法8'

[1383] 流程3'

[1384]

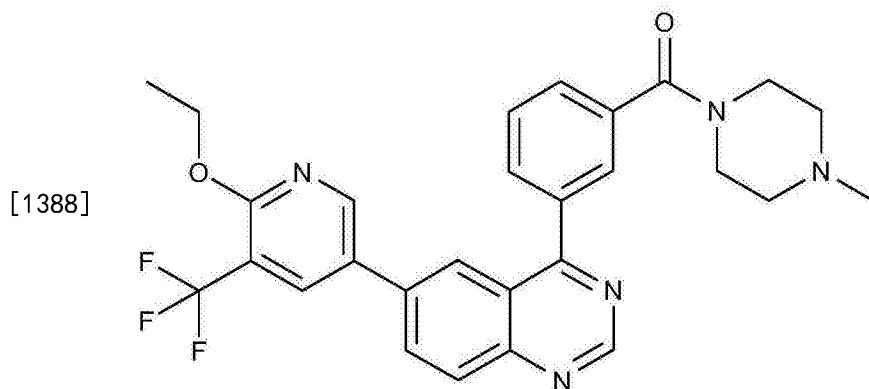


[1385] a) 6-溴-3H-喹唑啉-4-酮的氯化反应在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或130℃加热、在稀释的(诸如在CH₂Cl₂中)或纯净的磷酰氯中进行。b) 6-溴-4-氯-喹唑啉和3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸或3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯(PdCl₂(PPh₃)₂)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c) 羧酸酯的皂化反应在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化锂和有机溶剂诸如优选二噁烷进行。该反应可优选在室温进行。d) 羧酸与式R''-NHR'''胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过如下步骤进行:将羧酸和式R''-NHR'''的胺溶于适合的溶剂、例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中,并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂,例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒)六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。e) 烷基硼酸酯的形成使用钯催化剂诸如优选1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(PdCl₂(dppf))-

CH₂Cl₂)、含水碱诸如优选碳酸钾、有机溶剂诸如优选二噁烷和联硼酸频哪醇酯进行。将该反应混合液优选在约80℃搅拌若干小时。f)芳基溴(R-Br)和烃基硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

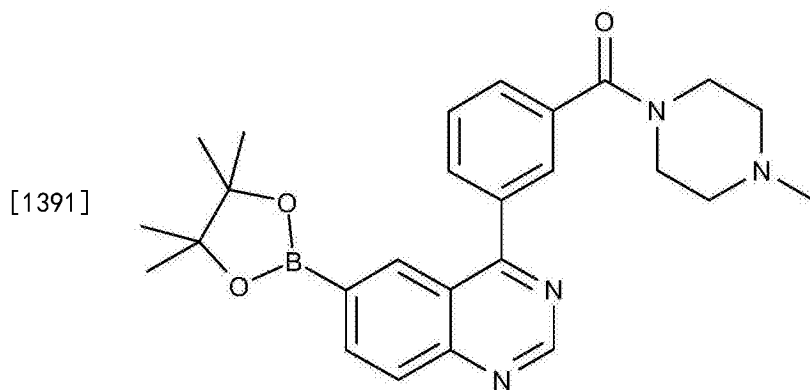
[1386] 在此所述的最终化合物根据流程3'中所述的通用方法。

[1387] 实施例42': {3-[6-(6-乙氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



[1389] 向(4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-喹啉-4-基]-苯基}-甲酮(100mg, 0.218mmol)、5-溴-2-乙氧基-3-(三氟甲基)吡啶(70.7mg, 0.262mmol)和Pd(PPh₃)₄(12.61mg, 0.011mmol)的混合液中加入2mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.436mL, 0.436mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至140℃达10min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(70mg, 61%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.37(t, 3H) 2.13(s, 3H) 2.17(br. s., 2H) 2.34(br. s., 2H) 3.43(br. s., 2H) 3.62(br. s., 2H) 4.53(q, 2H) 7.65(dt, 1H) 7.74(t, 1H) 7.85(t, 1H) 8.02(dt, 1H) 8.23(d, 1H) 8.32(d, 1H) 8.44-8.47(m, 2H) 8.84(d, 1H) 9.41(s, 1H)。MS⁽²⁾: 522.6[M+1]⁺, Rt^(2') = 1.16min。

[1390] (4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-喹啉-4-基]-苯基}-甲酮

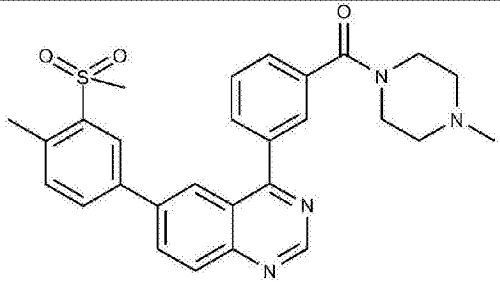
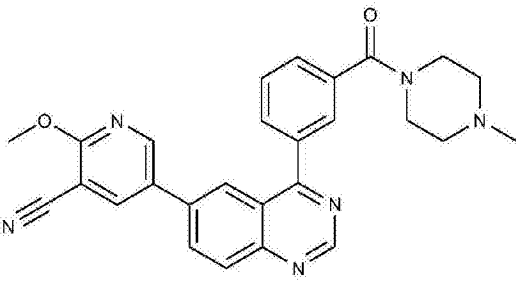


[1392] 将联硼酸频哪醇酯(463mg, 1.824mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(99mg,

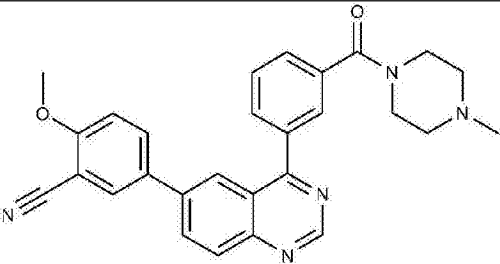
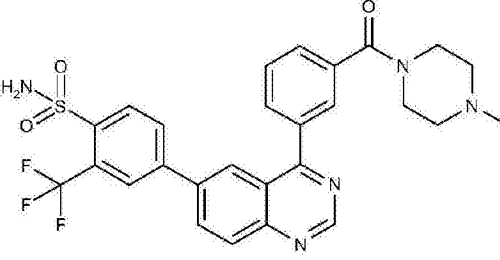
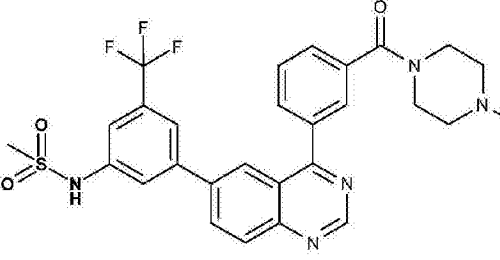
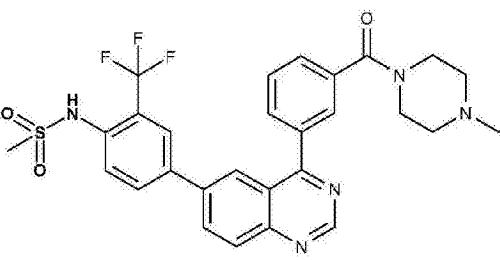
0.122mmol)和KOAc(477mg,4.86mmol)置于小瓶中,并用氩气流脱气2min。在分开的小瓶中,将[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(500mg,1.216mmol)溶于10mL无水二噁烷中。将[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮的二噁烷溶液加入“催化剂”小瓶中,然后在80℃加热2h。冷却至室温后,加入30ml乙酸乙酯,并将该混合液经由Celite垫过滤。将该深色滤液浓缩,然后在30ml庚烷中稀释。形成深色沉淀,将该混合液过滤,并将滤液浓缩,然后经高真空干燥,得到标题化合物,为棕色固体(710mg,50%纯度,55%收率)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃,298K):δppm1.37(s,12H)2.35(s,3H)2.45(br.s.,2H)2.53(br.s.,2H)3.62(br.s.,2H)3.85(br.s.,2H)7.69(d,2H)7.84(br.s.,1H)7.87(m,1H)8.12(d,1H)8.32(dd,1H)8.52(br.s.,1H)9.41(s,1H)。MS:459.3[M+1]⁺,Rt^(1,)=1.0min。

[1393] 使用与为实施例42'所用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例43'至48'。

[1394]

实施例	结构	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
43'	 {3-[6-(3-甲磺酰基-4-甲基-苯基)-喹啉-4-基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.89 ^(2s)	501.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.13 (s, 3 H) 2.18 (m, 2 H) 2.32 (m, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42 (m, 2 H) 3.60 (m, 2 H) 7.62 (d, 1 H) 7.66 (dt, 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 7.97-8.04 (m, 2 H) 8.18 (d, 1 H) 8.22-8.29 (m, 2 H) 8.42 (dd, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
44'	 2-甲氧基-5-[4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-喹啉-6-基]-烟腈	0.94 ^(2s)	465.1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.22 (br.s., 2 H) 2.35 (br.s., 2 H) 3.46 (br.s., 2 H) 3.62 (br.s., 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.65 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 8.01 (dt, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 8.90 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
45'		0.88 ^(1s)	464.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.14 (s, 3 H) 2.19 (br.s., 2 H) 2.34 (br.s., 2 H) 3.44

[1395]

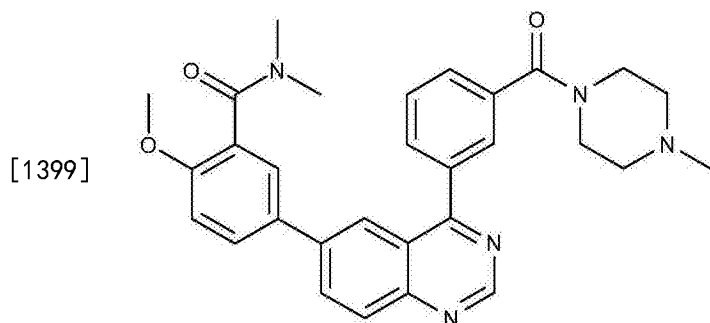
	 2-甲氧基-5-{4-[3-(4-甲基-咪唑-1-羧基)-苯基]-噻唑啉-6-基}-吡啶			(br.s., 2 H) 3.62 (br.s., 2 H) 3.98 (s, 3 H) 7.39 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.82 (br.s., 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.08 (dd, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
46'	 4-{4-[3-(4-甲基-咪唑-1-羧基)-苯基]-噻唑啉-6-基}-2-三氟甲基-苯磺酰胺	1.49 ^(1s)	556.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.09-2.41 (m, 7 H) 3.35-3.70 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.75 (t, 1 H) 7.85 (m, 2 H) 8.03 (d, 1 H) 8.21-8.30 (m, 4 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
47'	 N-(3-{4-[3-(4-甲基-咪唑-1-羧基)-苯基]-噻唑啉-6-基}-5-三氟甲基-苯基)-甲磺酰胺	1.01 ^(1s)	570.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.12 (m, 5 H) 2.32 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.35-3.68 (m, 4 H) 7.56 (s, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.72-7.76 (m, 2 H) 7.83 (s, 3 H) 8.01 (d, 1 H) 8.26 (d, 2 H) 8.40 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
48'	 N-(4-{4-[3-(4-甲基-咪唑-1-羧基)-苯基]-噻唑啉-6-基}-2-三氟甲基-苯基)-甲磺酰胺	0.92 ^(1s)	570.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.13 (br.s., 2 H) 2.35 (br.s., 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.39 (br.s., 2 H) 3.61 (br.s., 2 H) 7.56 (br.s., 1 H) 7.66 (dt, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.76

[1396]

				(br.s., 1 H) 7.83 (d, 2 H) 8.01 (dt, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
--	--	--	--	---

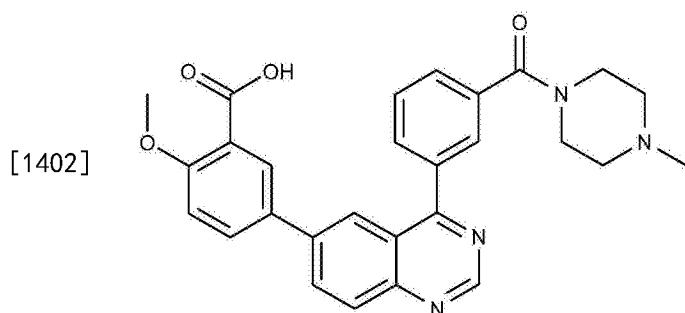
[1397] (1')LC方法1', (2')LC方法2'

[1398] 实施例49': 2-甲氧基-N,N-二甲基-5-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-喹唑啉-6-基}-苯甲酰胺



[1400] 向2-甲氧基-5-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-喹唑啉-6-基}-苯甲酸(50mg, 0.084mmol)在2mL CH₂Cl₂中的溶液中加入HBTU(38.1mg, 0.101mmol)和DIPEA(0.044mL, 0.251mmol)。将该反应混合液在室温搅拌10min, 在室温加入二甲胺在THF(2M)(0.210mL, 0.419mmol)中的溶液, 并将该反应混合液在室温再搅拌30min。将该反应用H₂O淬灭, 用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(25mg, 58%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 2.15(s, 3H) 2.22(br.s., 2H) 2.36(br.s., 2H) 2.79(s, 3H) 2.99(s, 3H) 3.41(br.s., 2H) 3.62(br.s., 2H) 3.86(s, 3H) 7.22(d, 1H) 7.56(d, 1H) 7.65(dt, 1H) 7.73(t, 1H) 7.79(dd, 1H) 7.82(t, 1H) 7.98(dt, 1H) 8.17(d, 1H) 8.19(s, 1H) 8.38(dd, 1H) 9.37(s, 1H)。MS: 510.6[M+1]⁺, Rt^(2')=0.85min。

[1401] 2-甲氧基-5-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-喹唑啉-6-基}-苯甲酸

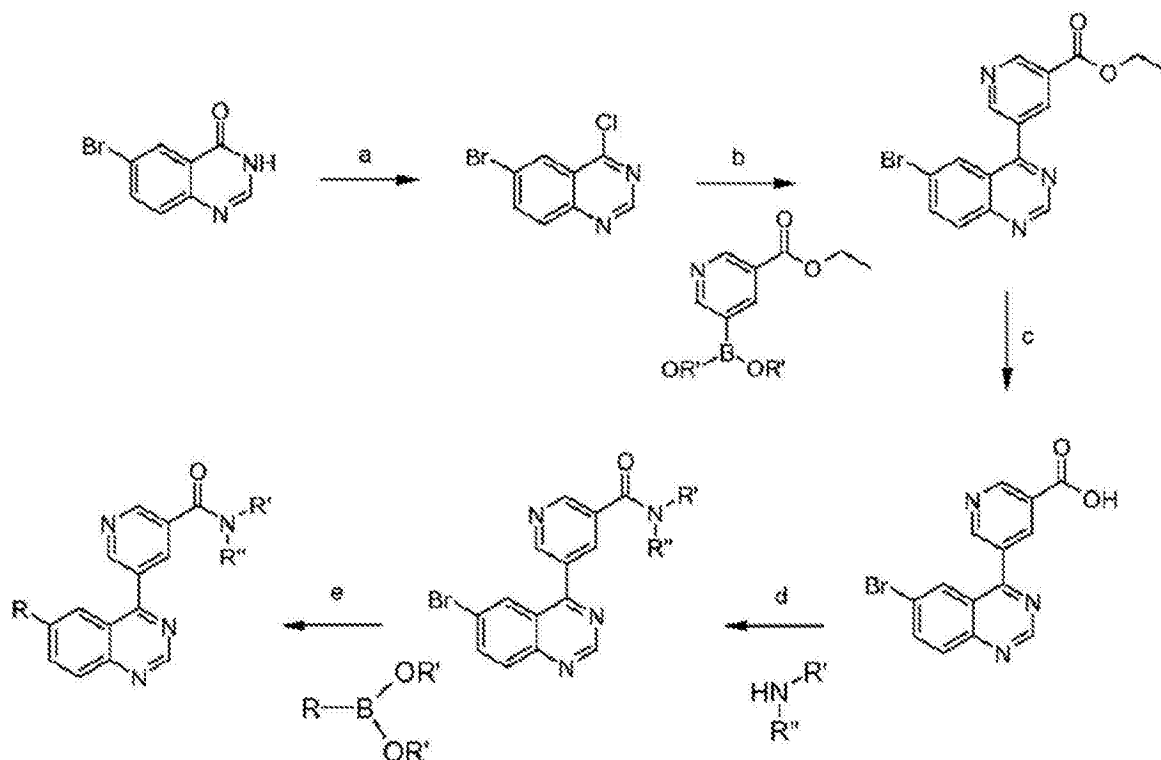


[1403] 向(4-甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-甲酮(300mg, 0.655mmol)、5-溴-2-甲氧基-苯甲酸(181mg, 0.785mmol)和Pd(PPh₃)₄(37.8mg, 0.033mmol)的混合液中加入4mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(1.309mL, 1.309mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至140℃达10min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并浓

缩。经制备型反相Gilson HPLC纯化,并合并的级分,得到标题化合物(60mg,15%收率),为白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6 ,298K): δ ppm2.79(s,3H)3.03-3.82(m,8H)3.89(s,3H)7.28(d,1H)7.72(dt,1H)7.77(t,1H)7.92(dd,2H)7.98(d,1H)8.05(dt,1H)8.20-8.22(m,2H)8.41(dd,1H)9.39(s,1H)。MS:483.4[M+1] $^+$,Rt $^{(1)}$ =0.75min。

[1404] 流程4'

[1405]



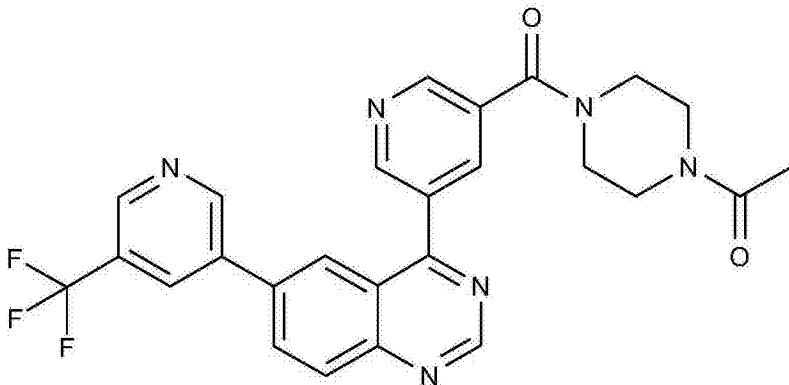
[1406] a)6-溴-3H-喹啉-4-酮的氯化反应在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或130℃加热、在稀释的(诸如在 CH_2Cl_2 中)或纯净的磷酰氯中进行。b)6-溴-4-氯-喹啉和3-(乙氧基羰基)吡啶基-硼酸或3-(乙氧基羰基)吡啶基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c)羧酸酯的皂化反应在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化锂和有机溶剂诸如优选二噁烷进行。该反应可优选在室温进行。d)羧酸与式 $\text{R}'\text{NHR}''$ 胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过如下步骤进行:将羧酸和式 $\text{R}'\text{NHR}''$ 的胺溶于适合的溶剂、例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中,并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂,例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。e)芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式 $\text{R}(\text{OR}')_2$ 的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、含水碱和有机溶

剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

[1407] 在此所述的最终化合物根据流程4'中所述的通用方法。

[1408] 实施例50': 1-(4-{5-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-羰基}-哌嗪-1-基)-乙酮

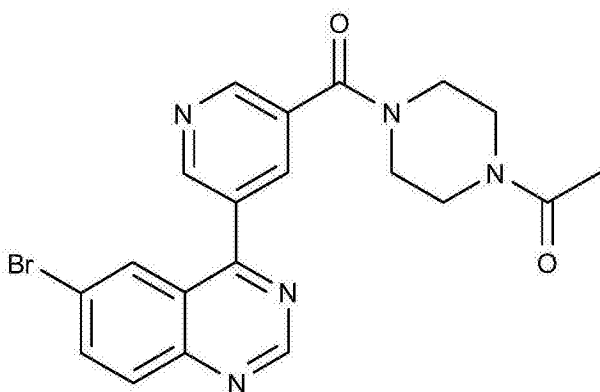
[1409]



[1410] 向1-{4-[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-吡啶-3-羰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(100mg, 0.204mmol, 90%纯度(UPLC))、硼酸3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-三氟甲基-吡啶(80mg, 0.204mmol, 70%纯度)和Pd(PPh₃)₄(11.81mg, 0.010mmol)的混合液中加入2mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗,并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.409mL, 0.409mmol),并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,经由Celite垫过滤,并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(55mg, 53%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 1.96-2.1(br. s., 3H) 3.41-3.70(m, 8H) 8.31(d, 1H) 8.40(s, 1H) 8.50(s, 1H) 8.56(d, 1H) 8.69(br. s., 1H) 8.90(s, 1H) 9.04(s, 1H) 9.20(s., 1H) 9.35(br. s., 1H) 9.49(s, 1H)。MS: 507.6[M+1]⁺, Rt^(2')=0.93min。

[1411] 1-{4-[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-吡啶-3-羰基]-哌嗪-1-基}-乙酮

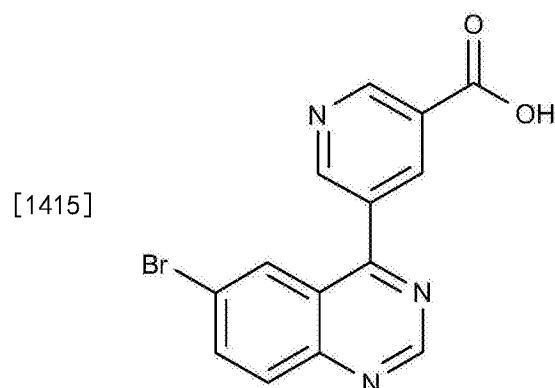
[1412]



[1413] 向5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-烟酸(1g, 3.03mmol)在10mL CH₂Cl₂中的溶液中加入HBTU(1.38g, 3.63mmol)和DIPEA(1.06mL, 6.06mmol)。将该反应混合液在室温搅拌10min,在室温加入1-哌嗪-1-基-乙酮(0.466g, 3.63mmol),并将该反应混合液在室温再搅拌3h。将该反应用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭,用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH, 95/5),得到标题化合物(1.13g, 90%

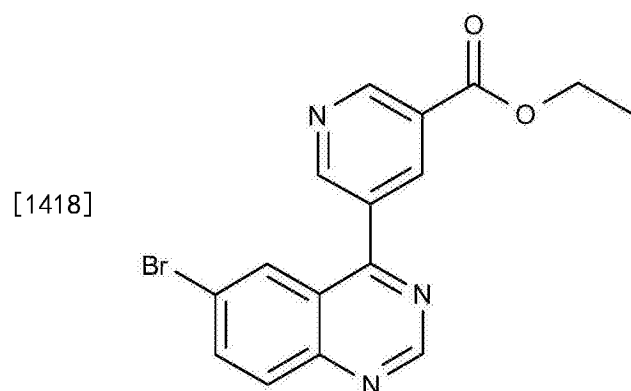
纯度,76%收率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm2.04(br.s.,3H)3.41-3.70(m,8H)8.12(d,1H)8.24(br.s.,2H)8.31(br.s.,1H)8.89(s,1H)9.07(s,1H)9.47(s,1H)。MS:440.4-442.4[M+1]⁺,Rt^(9')=1.48min。

[1414] 5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-烟酸



[1416] 在室温向5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-烟酸乙酯(1.34g,3.74mmol)在二噁烷(45mL)中的溶液中加入1M LiOH·H₂O的水溶液(7.48mL,7.48mmol),并将该反应混合液在室温搅拌1.5h。将该反应用1M HCl水溶液(5mL)淬灭,将形成的沉淀过滤,并在真空下干燥,得到标题化合物,为淡黄色固体。将滤液用EtOAc萃取,将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发,得到标题化合物,为淡黄色固体。将两个分离的固体合并,得到标题化合物,为淡黄色固体(1.1g,81%收率)。MS:330.5-332.5[M+1]⁺,Rt^(2')=0.97min。

[1417] 5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-烟酸乙酯



[1419] 向6-溴-4-氯-喹唑啉(6g,23.41mmol)、硼酸5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-烟酸乙酯(6.81g,24.58mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.822g,1.17mmol)和K₃PO₄(7.45g,35.1mmol)的混合液中加入96mL乙腈。将该反应混合液用氩气冲洗,并加入12mL水,并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至100℃达12min,然后冷却至室温。将该混合液用水淬灭,用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,经由Celite垫过滤,并蒸发。将得到的残余物在MeOH中研磨,得到标题化合物,为浅橙色固体(5.3g,95%纯度,60%收率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm1.38(t,3H)4.41(q,2H)8.1(d,1H)8.25(d,2H)8.65(s,1H)9.22(s,1H)9.32(s,1H)9.48(s,1H)。MS:358.1-360.1[M+1]⁺,Rt^(1,)=1.28min。

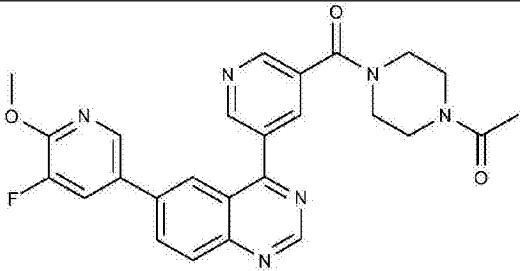
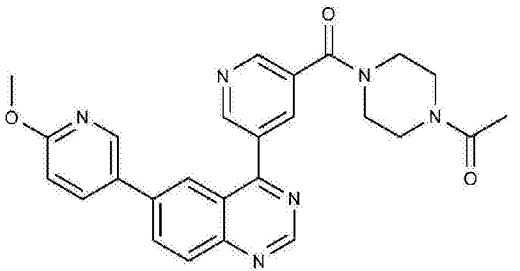
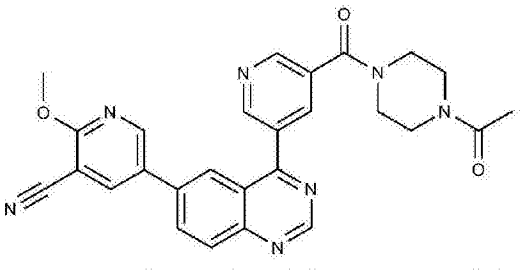
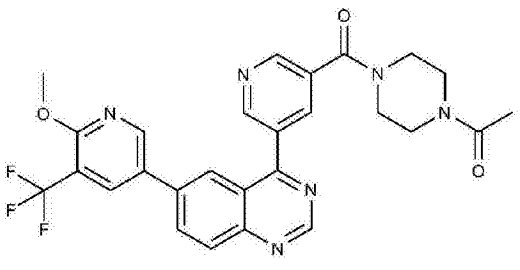
[1420] 使用与为实施例50'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例51'至

74'。

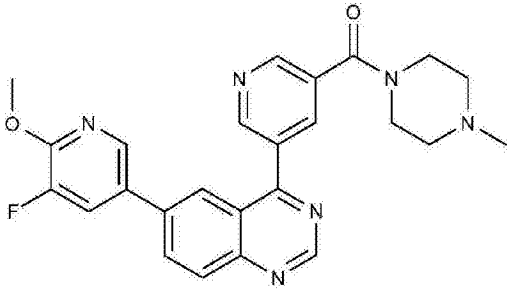
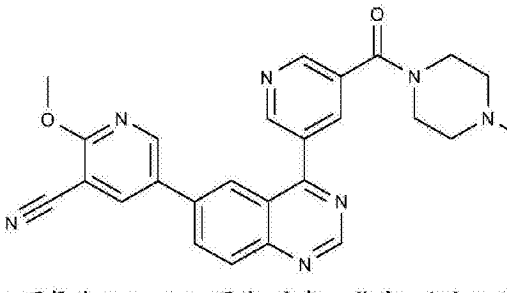
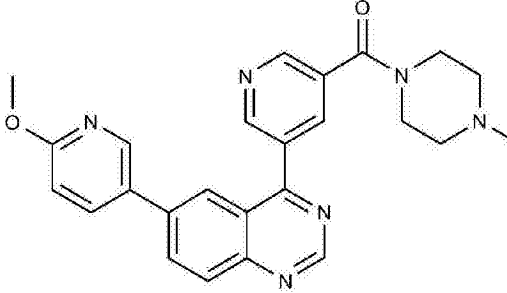
[1421]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
51'		0.95 (d)	487.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm

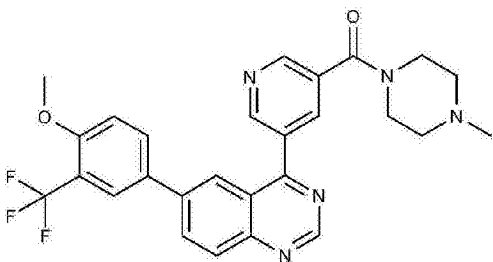
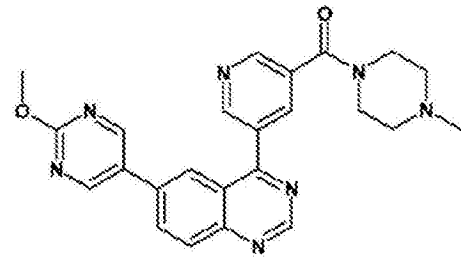
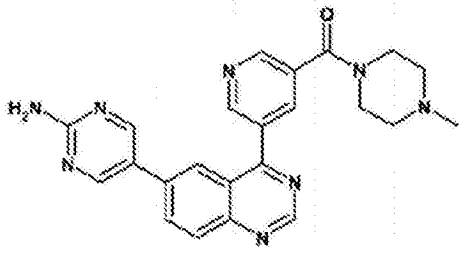
[1422]

	 1-(4-{5-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-吡啶-3-羧基}-哌嗪-1-基)-乙酮			1.85-2.03 (br.s., 3 H) 3.33-3.72 (m, 8 H) 3.96 (s, 3 H) 8.16-8.23 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
52'	 1-(4-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-吡啶-3-羧基}-哌嗪-1-基)-乙酮	0.86 ^(1s)	469.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.89-2.08 (br.s., 3 H) 3.37-3.75 (m, 8 H) 3.92 (s, 3 H) 6.97 (d, 1 H) 8.15-8.20 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.37 (t, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.64 (d, 1 H) 8.88 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
53'	 5-{4-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-羧基)-吡啶-3-基]-噻唑-6-基}-2-甲氧基-烟腈	0.93 ^(1s)	494.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.82-2.02 (br.s., 3 H) 3.31-3.70 (m, 8 H) 4.03 (s, 3 H) 8.16-8.25 (m, 1 H) 8.32 (m, 2 H) 8.44 (m, 1 H) 8.80 (br.s., 1 H) 8.85 (d, 1 H) 8.92 (br.s., 1 H) 9.12 (d, 1 H) 9.41 (s, 1 H)
54'	 1-(4-{5-[6-(6-甲氧基-2,2,2-三氟苯基)-噻唑-4-基]-吡啶-3-羧基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.15 ^(1s)	537.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.90-2.08 (br.s., 3 H) 3.36-3.74 (m, 8 H) 4.06 (s, 3 H) 8.26 (d, 1 H) 8.37-8.39 (m, 2 H)

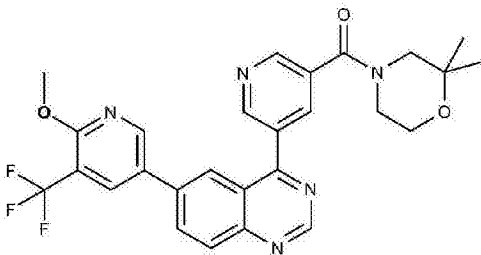
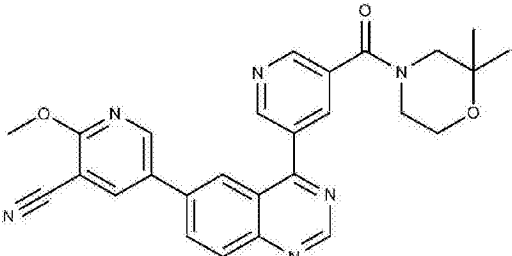
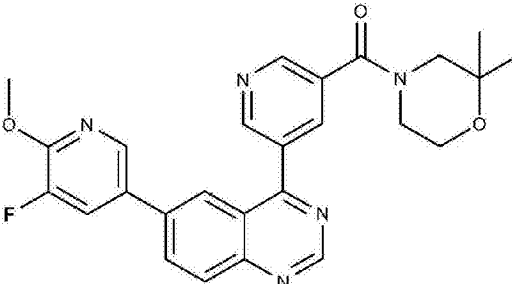
[1423]

	1-(4-{5-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-吡啶-3-羧基}-哌嗪-1-基)-乙醇			8.49-8.52 (m, 2 H) 8.89 (d, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.17 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
55'	 {5-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.84 ^(2s)	459.1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.25 (br.s., 2 H) 2.37 (br.s., 2 H) 3.49 (br.s., 2 H) 3.65 (br.s., 2 H) 4.01 (s, 3 H) 8.21-8.26 (m, 2 H) 8.30-8.32 (m, 2 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
56'	 2-甲氧基-5-{4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羧基)-吡啶-3-基]-噻唑啉-6-基}-烟腈	0.79 ^(1s)	466.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.25 (br.s., 2 H) 2.37 (br.s., 2 H) 3.49 (br.s., 2 H) 3.65 (br.s., 2 H) 4.07 (s, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 8.30 (t, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 8.47 (dd, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 8.85 (d, 1 H) 8.95 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
57'	 {5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.10 ^(1s)	441.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.20 (br. s., 3 H) 2.26-2.48 (m, 4 H) 3.48 (br. s., 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 8.20-8.27 (m, 2 H) 8.31 (t, 1 H) 8.42 (dd, 1 H)

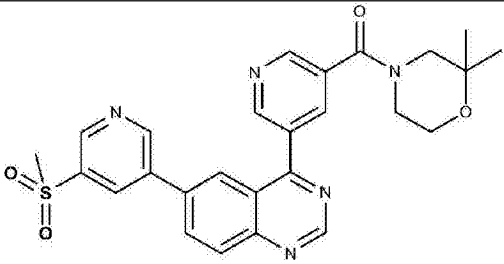
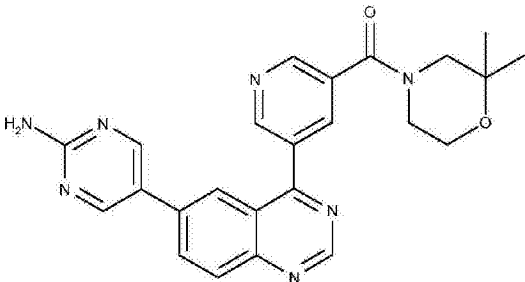
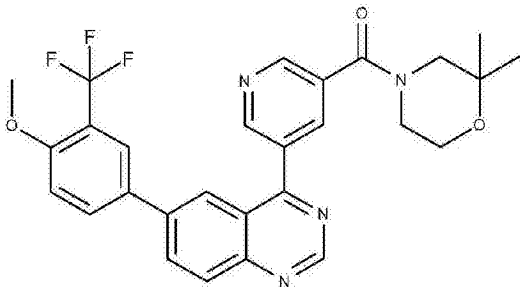
[1424]

	基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮			8.63 (d, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
58'	 {5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.57 ^(1s)	508.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.01 - 2.44 (m, 7 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.95 (s, 3 H) 7.41 (d, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
59'	 {5-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.56 ^(1s)	442.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.26 (br.s., 2 H) 2.38 (br.s., 2 H) 3.48 (br.s., 2 H) 3.66 (br.s., 2 H) 3.99 (s, 3 H) 8.27 (d, 1 H) 8.33 (t, 1 H) 8.36 (d, 1 H) 8.47 (dd, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 9.14 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
60'	 {5-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.13 ^(1s)	427.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.27 (br.s., 2 H) 2.37 (br.s., 2 H) 3.48 (br.s., 2 H) 3.66 (br.s., 2 H) 6.97 (br.s., 2 H) 8.19 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.30 (t, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 8.72 (s, 2 H) 8.83 (d, 1 H) 9.13 (d, 1

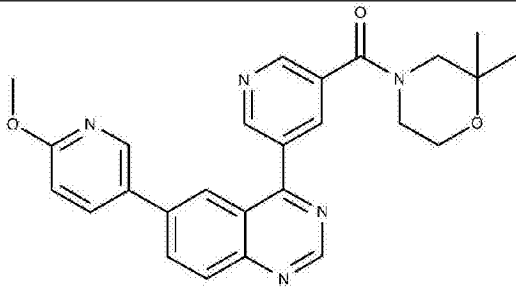
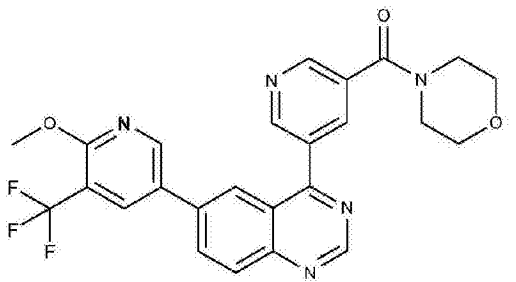
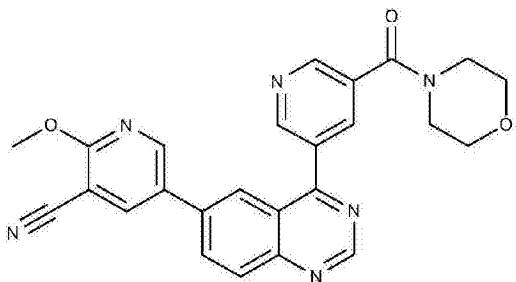
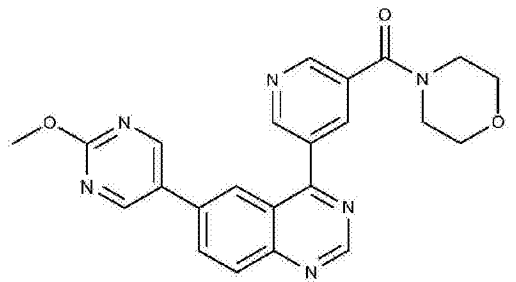
[1425]

61'	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{5-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	1.28 ^(2s)	524.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.04 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H) 3.37-3.75 (m, 6 H) 4.05 (s, 3 H) 8.24 (d, 1 H) 8.29-8.42 (m, 2 H) 8.43-8.54 (m, 2 H) 8.78-8.94 (m, 2 H) 9.16 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H)
62'	 5-{4-[5-(2,2-二甲基-吗啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-噻唑-6-基}-2-甲氧基-烟腈	1.11 ^(2s)	481.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.06 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H) 3.43-3.73 (m, 6 H) 4.07 (s, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 8.30-8.36 (m, 2 H) 8.46 (br.s., 1 H) 8.82-8.90 (m, 2 H) 8.94 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
63'	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{5-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	1.12 ^(2s)	474.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.06 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H) 3.34-3.75 (m, 6 H) 4.01 (s, 3 H) 8.20-8.26 (m, 2 H) 8.30-8.40 (m, 2 H) 8.45 (d, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 8.79-8.93 (m, 1 H) 9.14 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
64'		0.94 ^(2s)	504.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.04 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H)

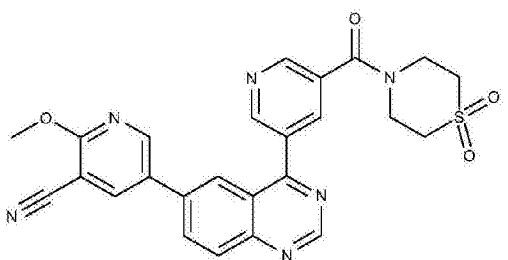
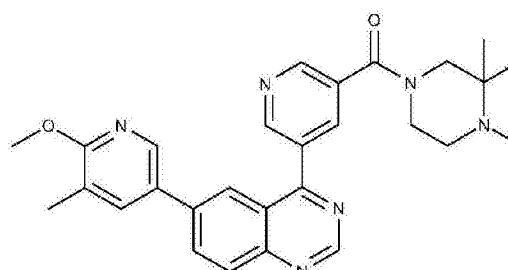
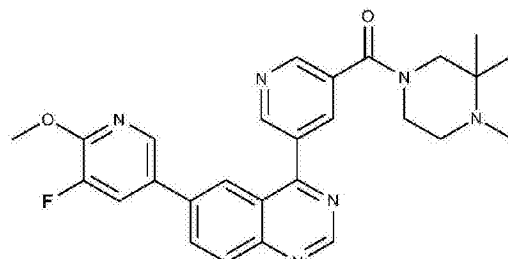
[1426]

	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{5-[6-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮			3.42 (s, 3 H) 3.43-3.74 (m, 6 H) 8.32 (d, 1 H) 8.34-8.43 (m, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 8.53-8.60 (m, 1 H) 8.70 (br.s., 1 H) 8.81-8.92 (m, 1 H) 9.12 (d, 1 H) 9.18 (d, 1 H) 9.35 (d, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
65'	 {5-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-甲酮	0.82 ^(2s)	442.9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.08 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H) 3.43-3.76 (m, 6 H) 6.95 (br.s., 2 H) 8.19 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.28-8.44 (m, 2 H) 8.72 (s, 2 H) 8.79-8.91 (m, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
66'	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	1.34 ^(2s)	523.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.04 (br.s., 3 H) 1.20 (br.s., 3 H) 3.39-3.74 (m, 6 H) 3.96 (s, 3 H) 7.40 (d, 1 H) 7.99 (br.s., 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.20-8.26 (m, 2 H) 8.28-8.47 (m, 2 H) 8.80-8.92 (m, 1 H) 9.16 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
67'		1.10 ^(2s)	456.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.06 (br.s., 3 H) 1.21 (br.s., 3 H) 3.41-3.74 (m, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.21-8.26 (m, 2

[1427]

	 (2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮			H) 8.30-8.38 (m, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 8.63 (d, 1 H) 8.80-8.92 (m, 1 H) 9.14 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
68'	 {5-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-吗啉-4-基-甲酮	1.24 ^(1s)	496.2	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 3.46-3.60 (m, 4 H) 3.60-3.73 (br.s., 4 H) 4.06 (s, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 8.36-8.39 (m, 2 H) 8.49-8.53 (m, 2 H) 8.87 (d, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
69'	 2-甲氧基-5-[4-[5-(吗啉-4-基)-吡啶-3-基]-喹唑啉-6-基]-烟腈	1.00 ^(1s)	453.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 3.46-3.75 (m, 8 H) 4.07 (s, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 8.35 (t, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 8.46-8.49 (dd, 1 H) 8.82 (d, 1 H) 8.88 (d, 1 H) 8.95 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
70'	 {5-[6-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-吗啉-4-基-甲酮	1.45 ^(3s)	429.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 3.37-3.90 (m, 8 H) 3.99 (s, 3 H) 8.26 (d, 1 H) 8.37 (m, 2 H) 8.48 (d, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 9.15 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)

[1428]

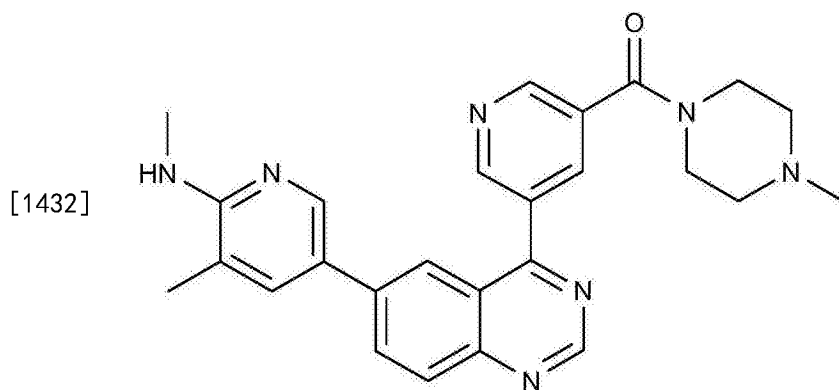
71'	 5-[4-[5-(1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-喹唑啉-6-基]-2-甲氧基-烟腈	1.02 ^(2s)	501.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 3.24 (br.s., 4 H) 3.87 (br.s., 2 H) 4.05 (br.s., 2 H) 4.07 (s, 3 H) 8.26 (d, 1 H) 8.39 (d, 1 H) 8.45 (t, 1 H) 8.49 (dd, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 8.94 (d, 1 H) 8.96 (d, 1 H) 9.17 (d, 1 H) 9.46 (s, 1 H)
72'	 {5-[6-(6-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(3,3,4-三甲基-吡嗪-1-基)-甲酮	0.92 ^(1s)	483.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 0.99 (br.s., 3 H) 2.09 (m, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.35 (br.s., 1 H) 2.50 (br.s., 1 H) 3.20 (br.s., 1 H) 3.39 (br.s., 1 H) 3.47 (br.s., 1 H) 3.67 (br.s., 1 H) 3.94 (s, 3 H) 8.01 (br.s., 1 H) 8.21-8.23 (d, 2 H) 8.29-8.31 (d, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
73'	 {5-[6-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(3,3,4-三甲基-吡嗪-1-基)-甲酮	0.88 ^(1s)	487.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 0.99 (br.s., 3 H) 2.10 (br.s., 3 H) 2.37 (br.s., 1 H) 2.50 (br.s., 1 H) 3.21 (br.s., 1 H) 3.40 (br.s., 1 H) 3.49 (br.s., 1 H) 3.67 (br.s., 1 H)

[1429]

				4.01 (s, 3 H) 8.22-8.26 (m, 2 H) 8.30 (br.s., 2 H) 8.44 (d, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 9.13 (br.s., 1 H) 9.43 (s, 1 H)
74'	{5-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	1.02 (1s)	537.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.81 (br.s., 3 H) 0.99 (br.s., 3 H) 2.08 (br.s., 3 H) 2.33 (br.s., 1 H) 2.50 (br.s., 1 H) 3.19 (br.s., 1 H) 3.39 (br.s., 1 H) 3.47 (br.s., 1 H) 3.66 (br.s., 1 H) 4.05 (s, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 8.27-8.38 (m, 2 H) 8.44-8.53 (m, 2 H) 8.78-8.85 (d, 1 H) 8.89 (br.s., 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.45 (s, 1 H)

[1430] (1')LC方法1', (2')LC方法2', (3')LC方法3'

[1431] 实施例75': {5-[6-(5-甲基-6-甲基氨基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

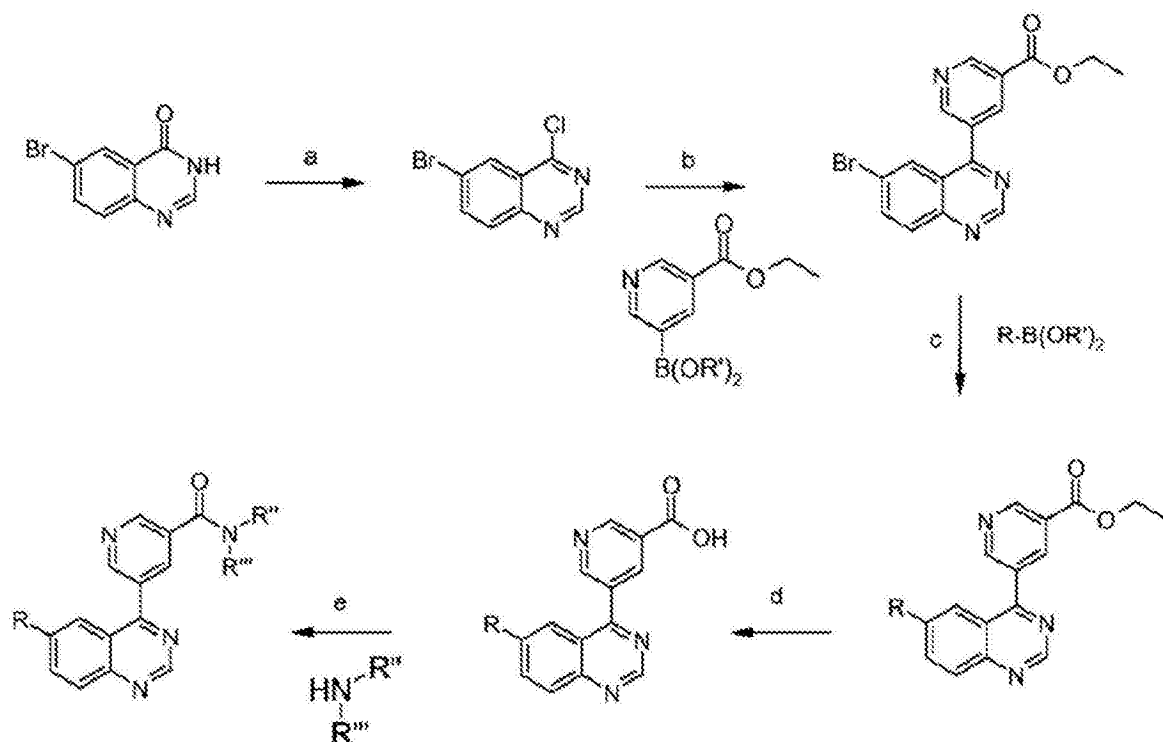


[1433] 向[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-吡啶-3-基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(100mg, 0.243mmol)、叔丁基甲基(3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)(107mg, 0.291mmol)和Pd(PPh₃)₄(14.01mg, 0.012mmol)的混合液中加入2mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗,并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.485mL, 0.485mmol),并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,经由Celite垫过滤,并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。

将残余物溶于2ml CH_2Cl_2 中,并加入TFA(0.374ml,4.85mmol)。将该反应混合液在室温搅拌3h。这段时间后,将该混合液浓缩,并经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL- HCO_3MP 中和合并的级分,得到标题化合物(32mg,29%收率),为白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 ,298K): δ_{ppm} 2.12(s,3H)2.16(s,3H)2.25(br.s.,2H)2.37(br.s.,2H)2.89(d,3H)3.49(br.s.,2H)3.66(br.s.,2H)6.29(q,1H)7.69(d,1H)8.12(d,1H)8.16(d,1H)8.30(t,1H)8.36-8.38(m,2H)8.84(d,1H)9.12(d,1H)9.36(s,1H)。MS:454.2 $[\text{M}+1]^+$, $\text{Rt}^{(9')}=1.21\text{min}$ 。

[1434] 流程5'

[1435]

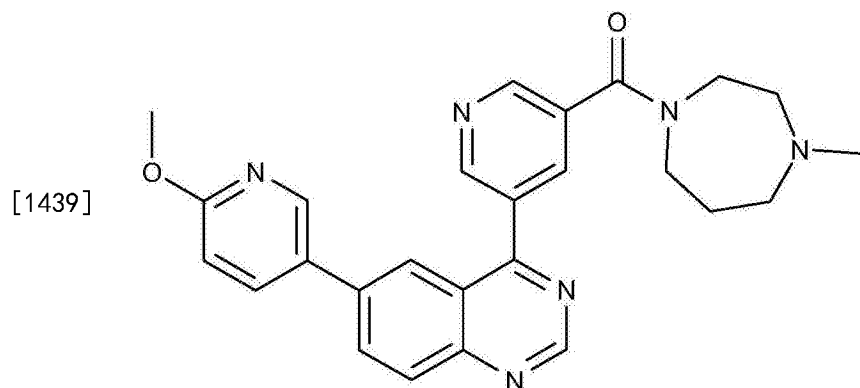


[1436] a)6-溴-3H-喹啉-4-酮的氯化反应在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或130℃加热、在稀释的(诸如在 CH_2Cl_2 中)或纯净的磷酰氯中进行。b)6-溴-4-氯-喹啉和3-(乙氧基羰基)吡啶基-硼酸或3-(乙氧基羰基)吡啶基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c)芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式 R-B(OR')_2 的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯($\text{Pd(PPh}_3)_4$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。d)羧酸酯的皂化反应在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化钾和有机溶剂诸如优选二噁烷进行。该反应可优选在室温进行。e)羧酸与式 $\text{R}'''\text{NHR}''$ 胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过如下步骤进行:将羧酸和式 $\text{R}'''\text{NHR}''$ 的胺溶于适合的溶剂、例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中,并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生

物的适合的偶联剂,例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。

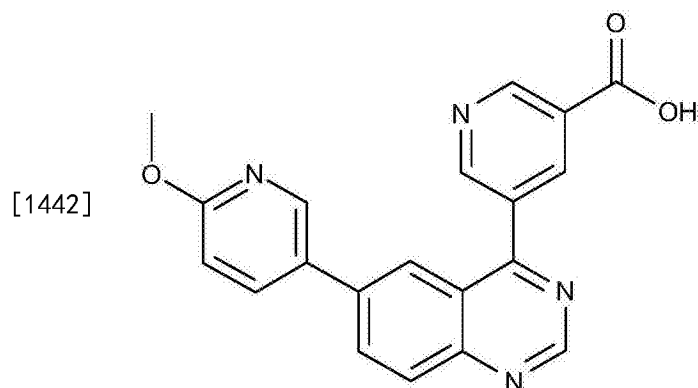
[1437] 在此所述的最终化合物根据流程5'中所述的通用方法。

[1438] 实施例76': {5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基)-甲酮



[1440] 向5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-烟酸(100mg,0.279mmol)在2mL CH₂Cl₂中的溶液中加入DIPEA(0.097mL,0.558mmol)和丙基膦酸酐(在DMF中的溶液,50%)(0.244mL,0.419mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30min,加入1-甲基-[1,4]-二氮杂环庚烷(65.7mg,0.557mmol),并将该反应混合液在环境温度再搅拌2h。加入更多的1-甲基-[1,4]-二氮杂环庚烷(49.27mg,0.418mmol)和DIPEA(0.097mL,0.558mmol),并将该反应混合液在环境温度搅拌16h。将该反应用水淬灭,并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(54mg,43%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm 1.77(m,1H)1.86(m,1H)2.17-2.28(d,3H)2.44-2.56(m,3H)2.66(m,1H)3.50-3.59(m,2H)3.63-3.72(m,2H)3.92(s,3H)6.96(d,1H)8.14-8.18(m,1H)8.22-8.24(dd,2H)8.33(dt,1H)8.43(dd,1H),8.63(t,1H)8.84(dd,1H)9.12(dd,1H)9.42(s,1H)。MS:455.2[M+1]⁺,Rt^(2')=0.79min。

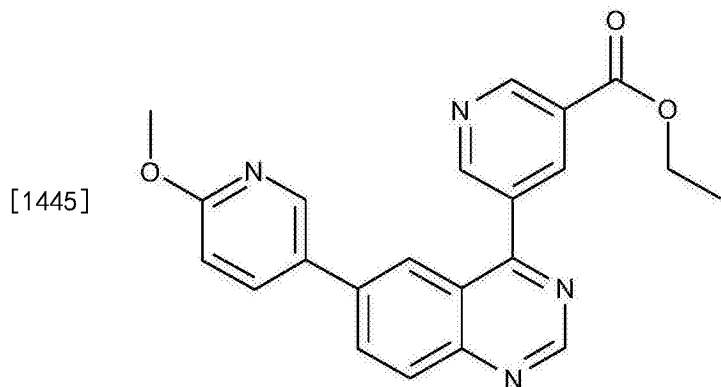
[1441] 5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-烟酸



[1443] 在室温向5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-烟酸乙酯(0.91g,2.19mmol,93%纯度(HPLC))在二噁烷(30mL)中的溶液中加入1M LiOH·H₂O的水溶液

(4.38mL, 4.38mmol), 并将该反应混合液在环境温度搅拌3小时。将该反应用1M HCl水溶液淬灭, 将形成的沉淀过滤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(570mg, 72%收率), 为淡黄色固体。将滤液用EtOAc萃取, 将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发, 得到标题化合物(205mg, 27%收率), 为黄色固体。将两个分离的固体合并, 得到标题化合物(570+205mg=775mg, 99%收率)。MS: 359.2[M+1]⁺, Rt^(1,)=0.96min。

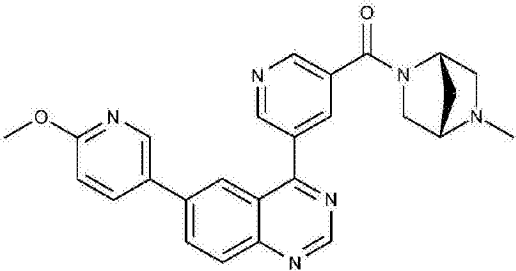
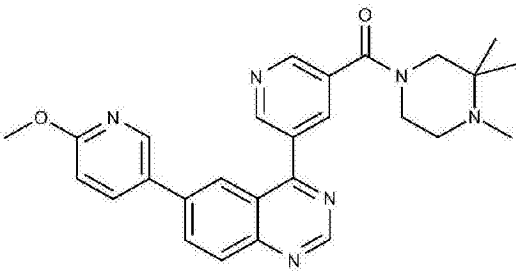
[1444] 5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-烟酸乙酯



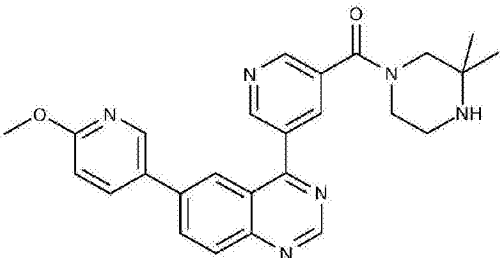
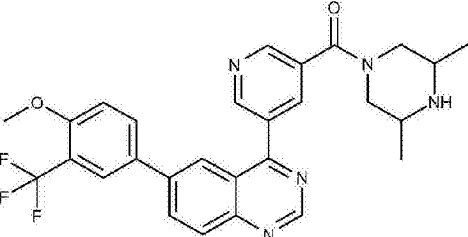
[1446] 向[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-烟酸乙酯(1g, 2.79mmol)、2-甲氧基-5-吡啶硼酸(0.448g, 2.93mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.161mg, 0.140mmol)的混合液中加入15mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(5.58mL, 5.58mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达20min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并在H₂O/EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发。从残余物得到标题化合物(910mg, 93%纯度, 78%收率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.37(t, 3H) 3.91(s, 3H) 4.42(q, 2H) 6.96(d, 1H) 8.14(dd, 1H) 8.23-8.25(m, 2H) 8.43(dd, 1H) 8.62(d, 1H) 8.72(t, 1H) 9.31(dd, 2H) 9.43(s, 1H)。MS: 387.1[M+1]⁺, Rt^(2,)=1.24min。

[1447] 使用与为实施例76'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例77'至83'。

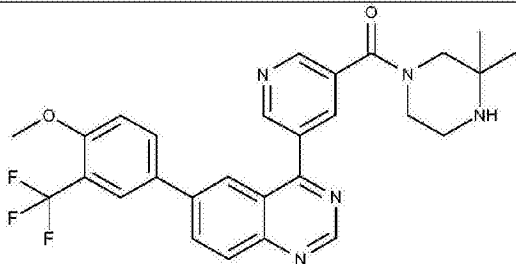
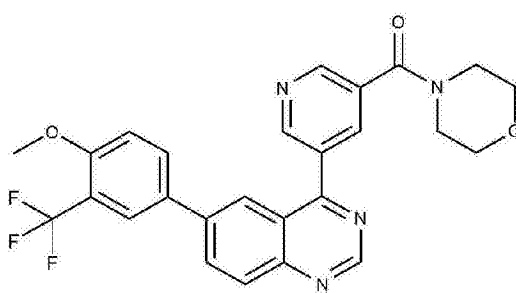
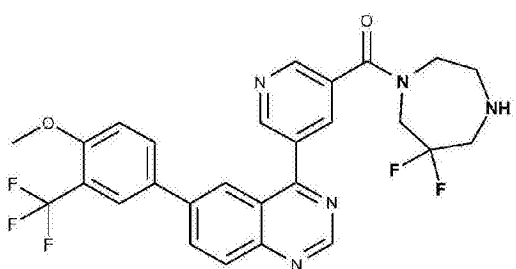
[1448]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
77'	 {5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-甲酮	0.78 ⁽²⁺⁾	453.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.68-1.85 (m, 2 H) 2.25-2.27 (d, 3 H) 2.45-2.84 (m, 2 H) 3.28-3.56 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.35-4.64 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 8.14-8.19 (m, 1 H) 8.22-8.26 (m, 2 H) 8.33-8.47 (m, 2 H) 8.62-8.64 (dd, 1 H) 8.90-8.97 (dd, 1 H) 9.15 (m, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
78'	 {5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-3-基}-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-甲酮	0.83 ⁽²⁺⁾	469.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.84 (br.s., 3 H) 0.99 (br.s., 3 H) 2.10 (br.s., 3 H) 2.37 (br.s., 1 H) 2.50 (br.s., 1 H) 3.20 (br.s., 1 H) 3.40 (br.s., 1 H) 3.47 (br.s., 1 H) 3.68 (br.s., 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.92-6.99 (m, 1 H) 8.16 (dd, 1 H)

[1449]

				8.22-8.25 (m, 2 H) 8.29-8.32 (m, 1 H) 8.42 (dd, 1 H) 8.62 (d, 1 H) 8.78-8.87 (d, 1 H) 9.13 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
79'	 (3,3-二甲基-咪嗪-1-基)-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)- 喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	0.81 ^(2s)	455.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.91 (br.s., 3 H) 1.07 (br.s., 3 H) 2.69 (br.s., 1 H) 2.79 (br.s., 1 H) 3.18 (br.s., 1 H) 3.38 (m, 2 H) 3.55 (br.s., 1 H) 3.92 (s, 3 H) 6.95 (br.s., 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 8.22-8.25 (m, 2 H) 8.26-8.34 (m, 1 H) 8.40-8.46 (m, 1 H) 8.64 (br.s., 1 H) 8.78-8.85 (m, 1 H) 9.12 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
80'	 (3,5-二甲基-咪嗪-1-基)-{5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基 -苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	0.99 ^(1s)	522.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 1.03 (br.s., 3 H) 2.34 (br.s., 1 H) 2.73 (br.s., 3 H) 3.52 (br.s., 1 H) 3.95 (s, 3 H) 4.41 (br.s., 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.98 (br.s., 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.21-8.23 (m, 2 H) 8.31 (t, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.14 (d, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
81'		0.99 ^(1s)	522.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.90 (br.s., 3 H)

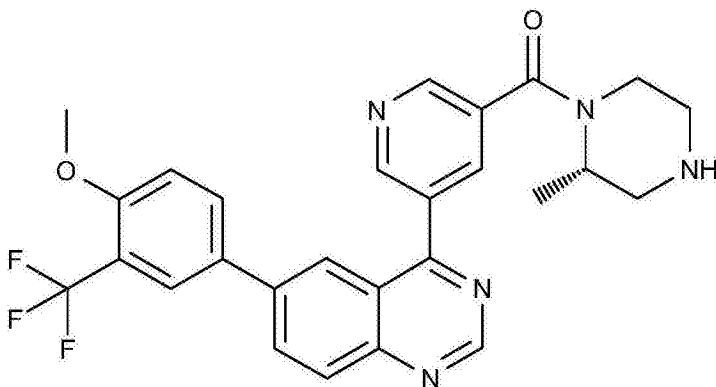
[1450]

	 (3,3-二甲基-咪嗪-1-基)-{5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮			1.08 (br.s., 3 H) 2.69 (br.s., 1 H) 2.80 (br.s., 1 H) 3.17 (br.s., 1 H) 3.39 (m, 2 H) 3.56 (br.s., 1 H) 3.96 (s, 3 H) 7.40 (d, 1 H) 7.98 (br.s., 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.22 (d, 2 H) 8.30 (d, 1 H) 8.43 (m, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 9.14 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
82'	 {5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-咪唑-4-基-甲酮	1.19 (1s)	495.2	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 3.43-3.73 (m, 8 H) 3.95 (s, 3 H) 7.41 (d, 1 H) 8.00 (br.s., 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.21-8.25 (m, 2 H) 8.36 (t, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 8.87 (d, 1 H) 9.15 (d, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
83'	 (6,6-二氟-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-{5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮	1.01 (1s)	544.2	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 2.81 (br.s., 1 H) 2.95-3.23 (m, 3 H) 3.49 (br.s., 1 H) 3.72-3.96 (m, 5 H) 4.16 (m, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.18-8.24 (m, 2 H) 8.40 (br.s., 1 H) 8.45 (m, 1 H) 8.88 (m, 1 H) 9.15 (br.s., 1 H) 9.43 (s, 1 H)

[1451] (1')LC方法1', (2')LC方法2'

[1452] 实施例84': {5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-((S)-2-甲基-咪嗪-1-基)-甲酮

[1453]



[1454] 向5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-烟酸(70mg, 0.165mmol)在3mL CH_2Cl_2 中的溶液中加入HBTU(68.7mg, 0.181mmol)和DIPEA(0.057mL, 0.329mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20min, 加入(S)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(49.4mg, 0.247mmol)和DIPEA(0.057mL, 0.329mmol), 并将该反应混合液在环境温度再搅拌1h。将该反应混合液浓缩。将残余物溶于2mL CH_2Cl_2 中, 并加入TFA(0.120mL, 1.646mmol)。将该反应混合液在室温搅拌3h。这段时间后, 将该混合液浓缩, 并经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(60mg, 68%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 298K): δ ppm 1.24(br. s., 3H) 2.53-2.89(m, 7H) 3.96(s, 3H) 7.41(d, 1H) 7.99(d, 1H) 8.07(dd, 1H) 8.21-8.23(dd, 2H) 8.30(t, 1H), 8.44(dd, 1H) 8.82(d, 1H) 9.13(d, 1H) 9.43(s, 1H)。MS: 508.3[M+1]⁺, Rt^(1,)=0.99min。

[1455] 使用与为实施例84'所使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例85'。

[1456]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
85'		0.97 ^(1,)	506.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ ppm

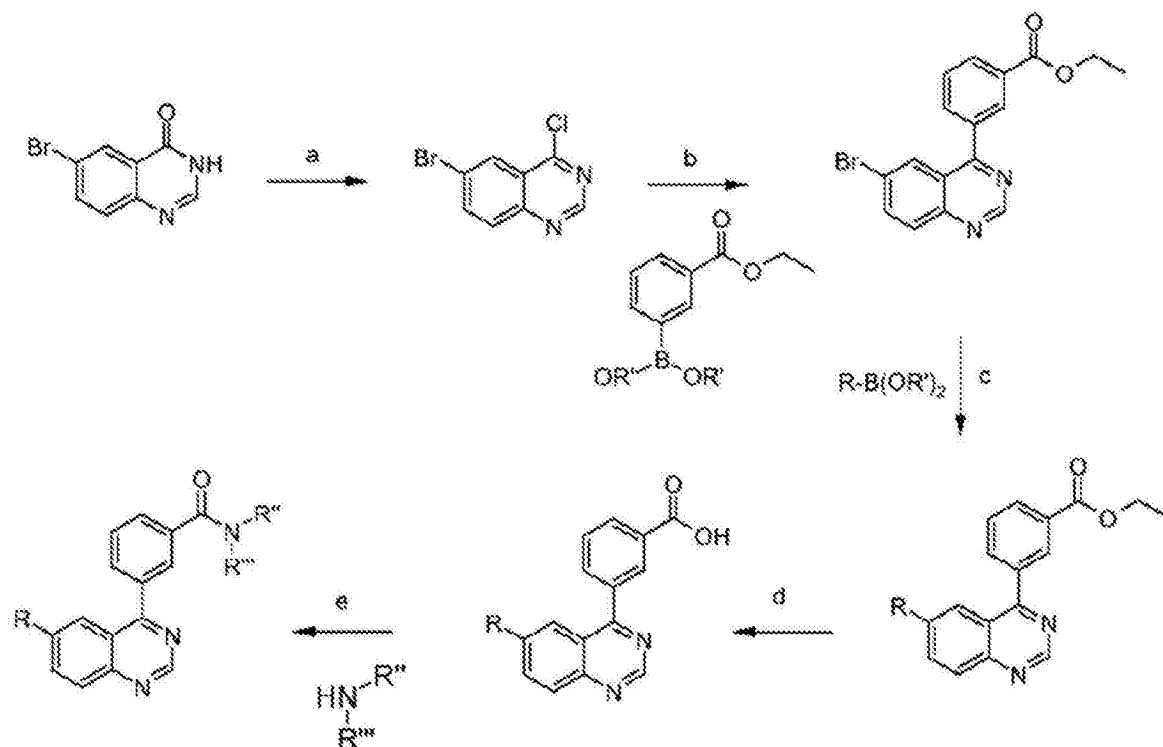
[1457]

(1S,4S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基-{5-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-基]-吡啶-3-基}-甲酮			1.48-1.83 (m, 2 H) 2.62-3.07 (m, 2 H) 3.47-3.71 (m, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.39-4.71 (d, 1 H) 7.39-7.44 (m, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 8.8 (m, 1 H) 8.19-8.28 (m, 2 H) 8.33-8.43 (dt, 1 H) 8.45 (d, 1 H) 8.93 (dd, 1 H) 9.16 (dd, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
--	--	--	--

[1458] (1')LC方法1'

[1459] 流程6'

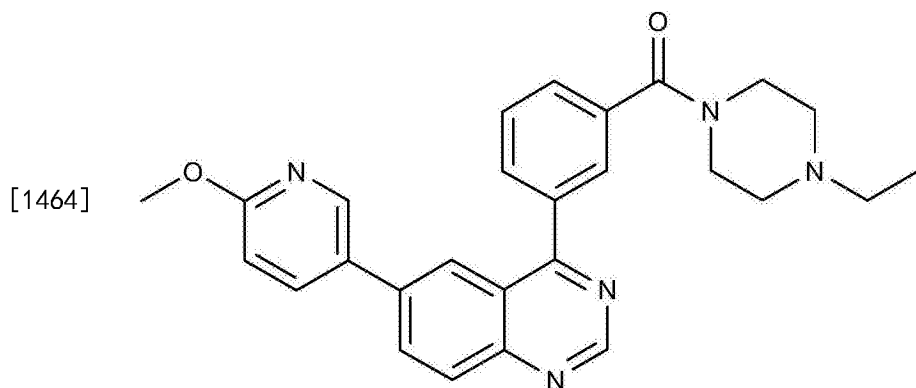
[1460]



[1461] a) 6-溴-3H-喹唑啉-4-酮的氯化反应在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或130℃加热、在稀释的(诸如在CH₂Cl₂中)或纯净的磷酰氯中进行。b) 6-溴-4-氯-喹唑啉和3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸或3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯(PdCl₂(PPh₃)₂)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c) 芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式R-B(OR')₂的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。d) 羧酸酯的皂化反应在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化锂和有机溶剂诸如优选二噁烷进行。该反应可优选在室温进行。e) 羧酸与式R'''-NHR''的胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过如下步骤进行: 将羧酸和式R'''-NHR''的胺溶于适合的溶剂、例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中, 并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂, 例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

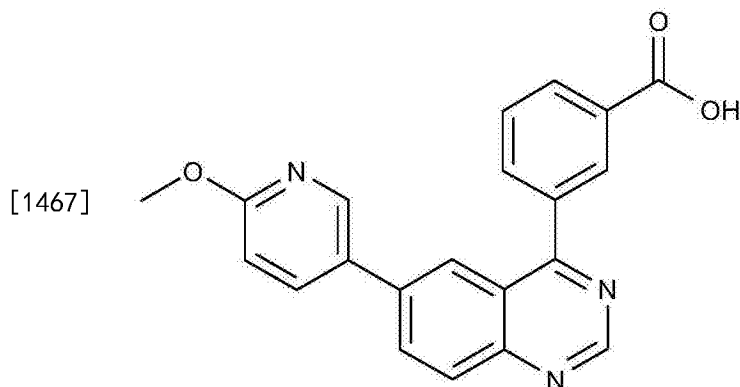
[1462] 在此所述的最终化合物根据流程6'中所述的通用方法。

[1463] 实施例86': (4-乙基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-甲酮



[1465] 向3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸(100mg, 0.280mmol)在2mL CH₂Cl₂中的搅拌过的溶液中加入HBTU(127mg, 0.336mmol)和DIPEA(0.147mL, 0.839mmol)。将该反应混合液在室温搅拌10min, 加入1-乙基-哌嗪(38mg, 0.336mmol), 并将得到的反应混合液在室温再搅拌30min。将该反应用H₂O淬灭, 并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(40mg, 35%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 0.97(t, 3H) 2.18-2.50(m, 6H) 3.37-3.71(m, 4H) 3.91(s, 3H) 6.97(d, 1H) 7.66(d, 1H) 7.74(dd, 1H) 7.83(s, 1H) 7.99(d, 1H) 8.12(d, 1H) 8.23(br. s, 2H) 8.38(d, 1H) 8.60(s, 1H) 9.39(s, 1H)。MS: 454.2[M+1]⁺, Rt^(2') = 0.89min。

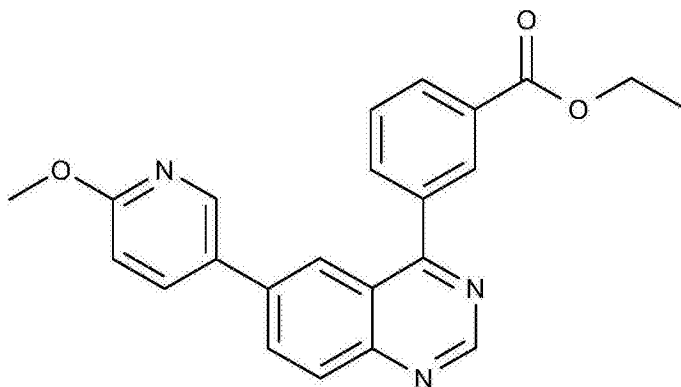
[1466] 3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸



[1468] 在室温3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸乙酯(800mg, 1.91mmol)在二噁烷(20mL)向中的混悬液中加入1M LiOH·H₂O的水溶液(9.55mL, 9.55mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌4h。将该反应用1M HCl水溶液(5mL)淬灭, 将形成的沉淀过滤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(700mg, 90%纯度, 92%收率), 为淡黄色固体。将该化合物未经进一步纯化地用于下一个步骤中。MS: 358.1[M+1]⁺, Rt^(2') = 1.11min。

[1469] 3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸乙酯

[1470]



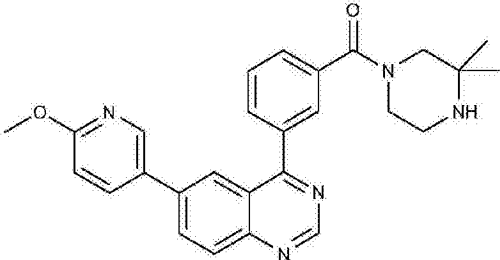
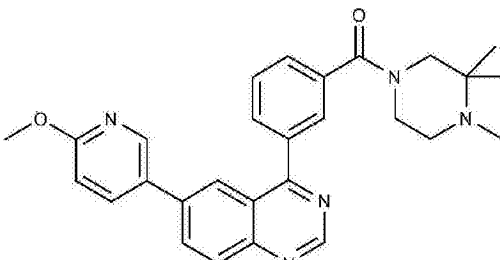
[1471] 向3-(6-溴-喹啉-4-基)-苯甲酸乙酯(845mg, 2.176mmol)、2-甲氧基-5-吡啶硼酸(399mg, 2.61mmol)和Pd(PPh₃)₄(126mg, 0.109mmol)的混合液中加入20mL DME。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(4.35mL, 4.35mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达15min, 然后冷却至室温, 用CH₂Cl₂稀释, 经由Celite垫过滤, 并在盐水/CH₂Cl₂之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发。经硅胶快速色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH, 95/5), 得到标题化合物(800mg, 92%纯度, 88%收率)。MS: 386.5 [M+1]⁺, Rt^(2') = 1.45min。

[1472] 使用与为实施例86'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例87'至96'。

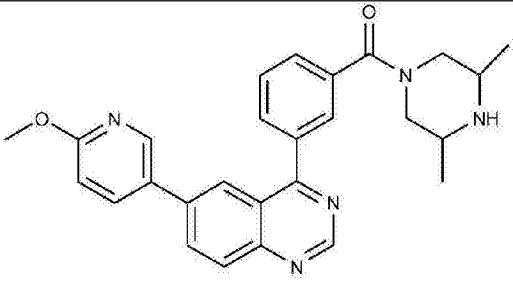
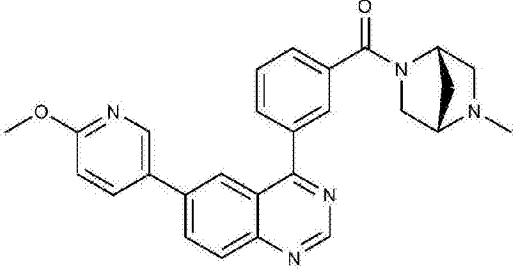
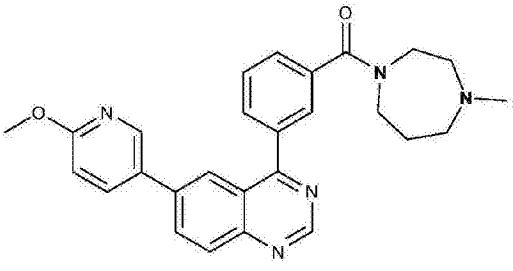
[1473]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
87'	{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯基}-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1.36 (d,)	508.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.46 (br.s., 2 H) 2.68 (br.s., 2 H) 3.17 (q, 2 H) 3.45 (br.s., 2 H) 3.64 (br.s., 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 7.66 (dt, 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.85 (br.s., 1 H) 8.00 (dt, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)

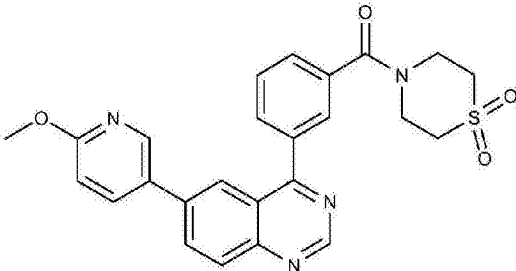
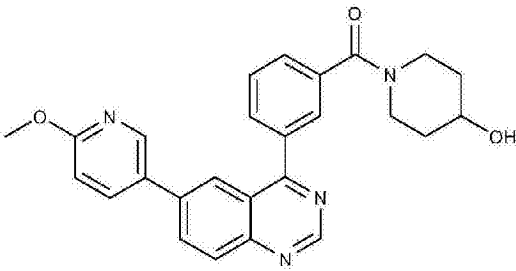
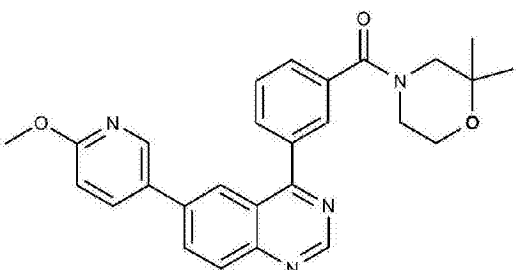
[1474]

88'	 (3,3-二甲基-咪唑-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)- 喹唑啉-4-基]-苯基}-甲酮	0.95 ^(2,)	454.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.92 (br.s., 3 H) 1.08 (br.s., 3 H) 2.65-2.85 (m, 2 H) 3.17 (br.s., 1 H) 3.35-3.40 (m, 2 H) 3.57 (br.s., 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 7.64 (br.s., 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 7.98 (d, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 8.20-8.22 (m, 2 H) 8.39 (d, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
89'	 {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-(3,3,4-三甲基-咪唑-1-基)-甲酮	0.95 ^(2,)	468.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.82 (br.s., 3 H) 0.97 (br.s., 3 H) 2.09 (br.s., 3 H) 2.33 (br.s., 1 H) 3.16 (br.s., 1 H) 3.35-3.50 (m, 3 H) 3.65 (br.s., 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.95 (d, 1 H) 7.64 (br.s., 1 H) 7.73 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 7.99 (d, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 8.19-8.23 (m, 2 H) 8.38 (dd, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
90'		0.94 ^(2,)	454.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.83 (br.s., 3 H) 1.02 (br.s., 3 H) 2.29 (br.s., 1 H) 2.68 (br.s., 3 H) 3.51 (br.s., 1 H)

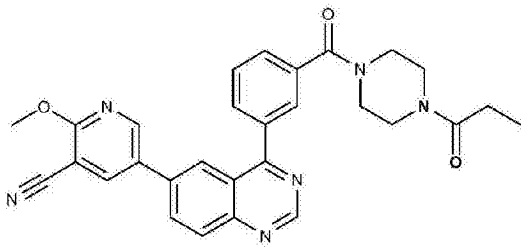
[1475]

	 (3,5-二甲基-吡嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯基}-甲酮		3.91 (s, 3 H) 4.40 (br.s., 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.64 (dt, 1 H) 7.72 (t, 1 H) 7.84 (br.s., 1 H) 7.98 (dt, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 8.20-8.23 (m, 2 H) 8.39 (d, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
91'	 {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯基}-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-甲酮	0.92 ^(2s)	452.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.69 (s, 1 H) 1.72-1.79 (dd, 1 H) 2.26 (d, 3 H) 2.50-2.83 (m, 2 H) 3.33-3.40 (m, 1 H) 3.41-3.52 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.28-4.61 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.70-7.82 (m, 2 H) 7.89-8.05 (m, 2 H) 8.09-8.16 (m, 1 H) 8.19-8.26 (m, 2 H) 8.37-8.42 (d, 1 H) 8.57-8.63 (m, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
92'	 {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯基}-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-甲酮	0.93 ^(2s)	454.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.85 (m, 1 H) 2.15-2.29 (br.s., 3 H) 2.40-2.66 (m, 4 H) 3.45-3.54 (m, 2 H) 3.61-3.69 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.72 (t, 1 H) 7.83 (br.s., 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.12 (dt, 1 H) 8.21 (d, 2 H) 8.39 (dd, 1 H)

[1476]

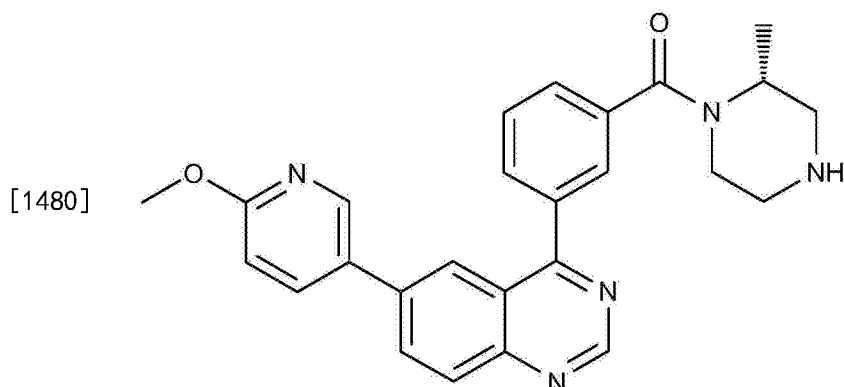
			8.59 (br.s., 1 H) 9.38 (s, 1 H)
93'	 (1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-甲酮	1.02 (1,)	475.2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 3.07-3.38 (br.s., 4 H) 3.67-3.89 (br.s., 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94-4.17 (br.s., 2 H) 6.97 (d, 1 H) 7.74 (d, 2 H) 8.02 (m, 2 H) 8.13 (dd, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
94'	 (4-羟基-哌啶-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-苯基}-甲酮	0.97 (2,)	441.5 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.25-1.47 (m, 2 H) 1.62-1.86 (m, 2 H) 3.23 (m, 2 H) 3.54-3.68 (m, 1 H) 3.69-3.76 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.97-4.11 (m, 1 H) 4.78 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.72 (t, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (dt, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 8.20-8.23 (m, 2 H) 8.40 (d, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H)
95'		1.22 (2,)	455.7 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.06 (br.s., 3 H) 1.18 (br.s., 3 H) 3.37-3.73 (m, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 6.95 (d, 1 H) 7.67 (br.s., 1 H) 7.74 (t, 1 H) 7.87 (br.s., 1 H) 8.00 (d, 1 H)

[1477]

	(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-甲酮		8.12 (dd, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
96'	 2-甲氧基-5-{4-[3-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基]-喹唑啉-6-基}-烟腈	1.09 (2s)	507.6 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.98 (t, 3 H) 2.17-2.40 (m, 2 H) 3.35-3.72 (m, 8 H) 4.07 (s, 3 H) 7.70 (d, 1 H) 7.75 (t, 1 H) 7.90 (br.s., 1 H) 8.02 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.35 (d, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.80 (br.s., 1 H) 8.91 (br.s., 1 H) 9.41 (s, 1 H)

[1478] (1)LC方法1,(2)LC方法2

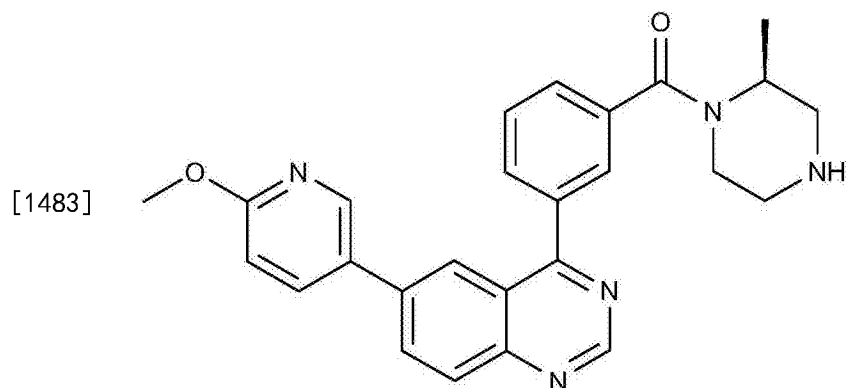
[1479] 实施例97': {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-((R)-2-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



[1481] 向3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸(100mg,0.254mmol)在2mL DMF中的搅拌过的溶液中加入HBTU(144mg,0.381mmol)和DIPEA(0.177mL,1.016mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30min,加入(R)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(76mg,0.381mmol),并将得到的反应混合液在室温再搅拌2h。将该反应用H₂O淬灭,并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。将残余物溶于3mL CH₂Cl₂中,并加入TFA(1mL)。将该反应混合液在环境温度搅拌2h。这段时间后,将该混合液浓缩,并经制备型反相 Gilson HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(29mg,26%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K):δppm1.23(d,3H)2.55-3.2(m,7H)3.91(s,3H)6.95(d,1H)7.62(d,1H)7.72(t,1H)7.81(s,1H)7.98(d,1H)8.11(d,1H)8.22(d,2H)8.38(d,1H)8.59(s,1H)9.38(s,1H)。MS:440.1[M+1]⁺,Rt^(2')=0.89min。

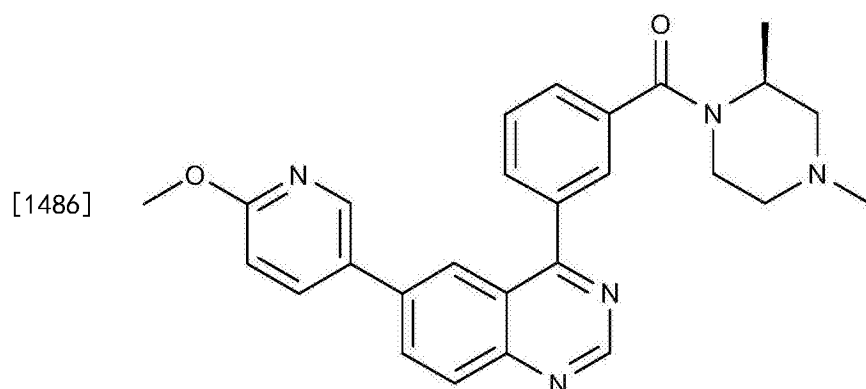
[1482] 实施例98': {3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-((S)-2-甲基-

哌嗪-1-基)-甲酮



[1484] 向3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酸(110mg, 0.308mmol)在2.5mL DMF中的搅拌过的溶液中加入HBTU(175mg, 0.462mmol)和DIPEA(0.108mL, 0.616mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20min, 加入(S)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(123mg, 0.616mmol)和DIPEA(0.108mL, 0.616mmol), 并将得到的反应混合液在室温再搅拌2h。将该反应用H₂O淬灭, 并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经硅胶快速色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯, 1/1), 得到中间体化合物(170mg, 91%纯度(UPLC), 93%收率), MS: 540.3[M+1]⁺。将该残余物(170mg, 0.287mmol)溶于2mL CH₂Cl₂中, 并加入TFA(0.331mL, 4.30mmol)。将该反应混合液在环境温度搅拌2h。这段时间后, 将该混合液用NaOH溶液(1M)淬灭, 并用CH₂Cl₂萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(58mg, 31%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.23(d, 3H) 2.55-3.15(m, 7H) 3.91(s, 3H) 6.95(d, 1H) 7.62(d, 1H) 7.72(t, 1H) 7.81(s, 1H) 7.98(dt, 1H) 8.12(dd, 1H) 8.21(d, 1H) 8.22(s, 1H) 8.38(dd, 1H) 8.59(d, 1H) 9.38(s, 1H)。MS: 440.3[M+1]⁺, Rt⁽¹⁾=0.85min。

[1485] 实施例99': ((S)-2,4-二甲基-哌嗪-1-基)-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-甲酮

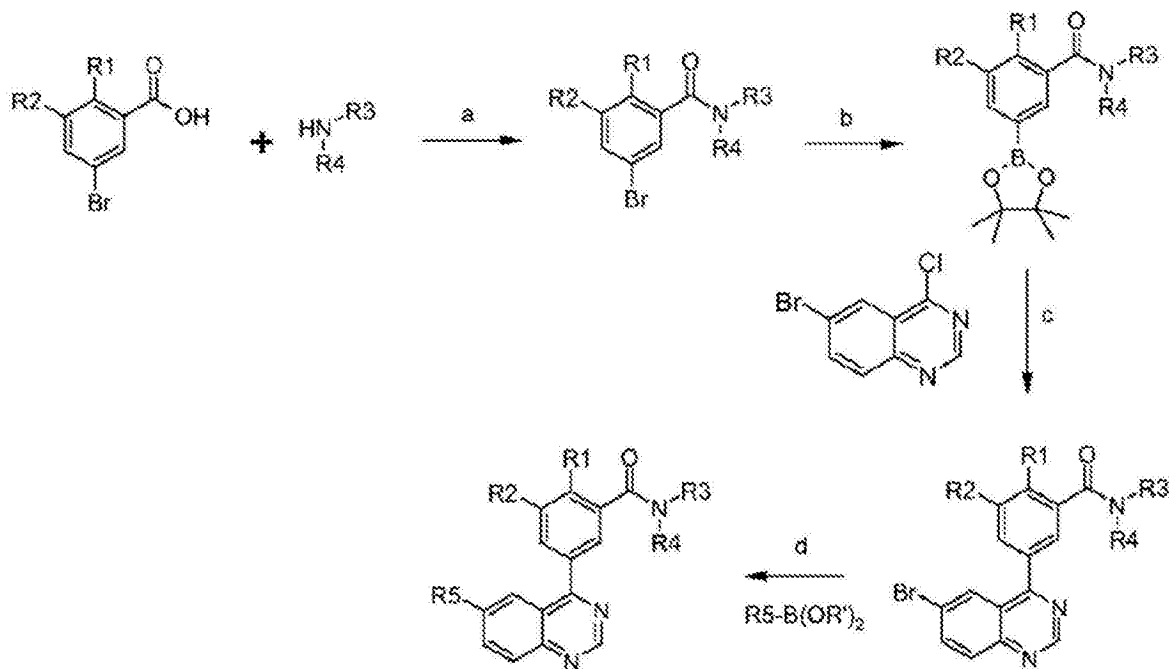


[1487] 向{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯基}-((S)-2-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(50mg, 0.091mmol)在1mL MeOH中的溶液中加入37%甲醛溶液(0.008mL, 0.109mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30min, 然后加入NaBH₃CN(6.86mg, 0.109mmol), 并将得到的反应混合液在室温再搅拌2h。将该反应用饱和的NaHCO₃溶液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发。经制备型反相Gilson

HPLC纯化,随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分,得到标题化合物(20mg,48%收率),为白色粉末。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,298K): δ ppm 1.25(d,3H)1.82(m,1H)1.99(m,1H)2.11(s,3H)2.53-2.74(m,3H)3.12-3.27(m,2H)3.91(s,3H)6.96(d,1H)7.63(dt,1H)7.74(t,1H)7.81(br.s.,1H)7.99(dt,1H)8.11(dd,1H)8.21(d,1H)8.22(s,1H)8.39(dd,1H)8.59(d,1H)9.39(s,1H)。MS:454.3[M+1]⁺,Rt^(1,)=0.85min。

[1488] 流程7'

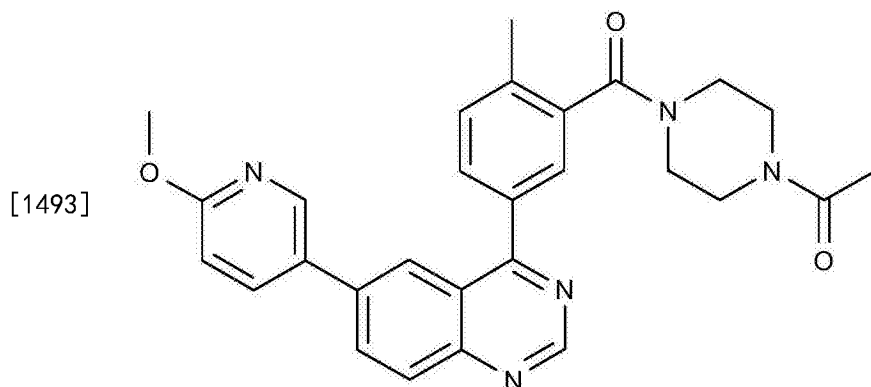
[1489]



[1490] a) 羧酸与式R₃NHR₄的胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过以下步骤进行:将羧酸和式R₃NHR₄的胺溶于适合的溶剂、例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中,并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂,例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。b) 烃基硼酸酯的形成使用钯催化剂诸如优选1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钯(PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂)、含水碱诸如优选碳酸钾、有机溶剂诸如优选二噁烷和联硼酸频哪醇酯进行。将该反应混合液优选在约80℃搅拌若干小时。c) 6-溴-4-氯-喹啉和烃基硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用二氯二苯基膦钯(PdCl₂(PPh₃)₂)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。d) 芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式R⁵-B(OR')₂的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。

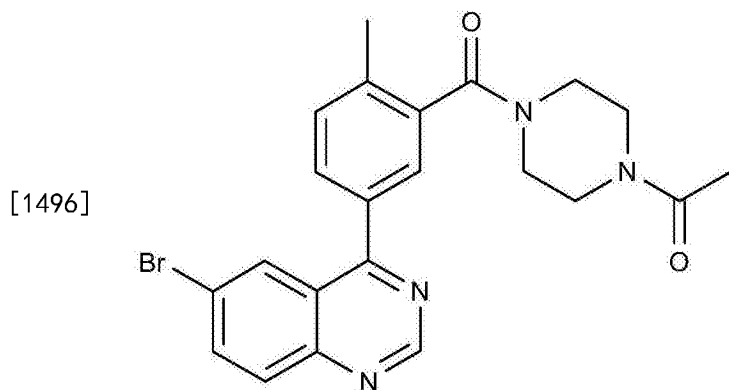
[1491] 在此所述的最终化合物根据流程7'中所述的通用方法。

[1492] 实施例100': 1-(4-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-2-甲基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮



[1494] 将1-{4-[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(150mg, 0.331mmol)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(50.6mg, 0.331mmol)、K₃PO₄(105mg, 0.496mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(11.61mg, 0.017mmol)的混合液用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入4ml乙腈,随后加入0.4ml水。将小瓶加盖,并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min。然后将该混合液冷却至室温,用CH₂Cl₂稀释,并经由Celite垫过滤。将有机层用饱和的碳酸氢盐溶液洗涤,通过相分离柱干燥,并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经SCx-2柱中和合并的级分,得到标题化合物(100mg, 60%收率),为粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δppm 1.90-2.10(m, 3H) 2.37(s, 3H) 3.20-3.80(br. m., 8H) 3.91(s, 3H), 6.96(dd, 1H) 7.57(dd, 1H) 7.73(d, 1H) 7.87(dd, 1H), 8.12(d, 1H) 8.18(s, 1H) 8.20(s, 1H) 8.23(br. s., 1H) 8.38(dd, 1H) 8.60(br. s., 1H) 9.36(s, 1H)。MS: 482.3[M+1]⁺, Rt^(1,1) = 1.01min。

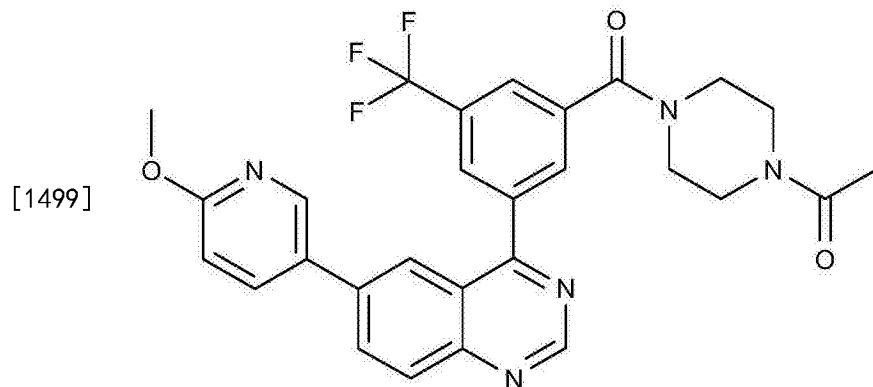
[1495] 1-{4-[5-(6-溴-喹唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮



[1497] 将6-溴-4-氯喹唑啉(1.8g, 7.39mmol)(商业来源)、1-{4-[2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(4.23g, 7.39mmol, 65%纯度(UPLC))、K₃PO₄(2.354g, 11.09mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(0.259g, 0.370mmol)的混合液用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入15ml乙腈,随后加入1.5ml水。将小瓶加盖,并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min。然后将该混合液冷却至室温,用CH₂Cl₂稀释,并经由Celite垫过滤。将有机层用饱和的碳酸氢盐溶液洗涤,通过相分离柱干燥,并蒸发。经快速色谱使用Biotage Isolera系统纯化(氨基官能团化的二氧化硅KP-NH, 用环己烷/EtOAc 0至100%洗脱),得到标题化合物(1.65g, 49%收率),为黄色粉末。MS: 453.2-

455.1[M+1]⁺, Rt^(1,)=0.99min。

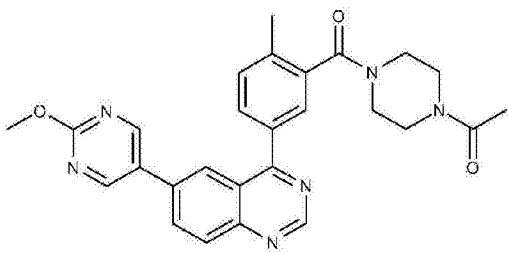
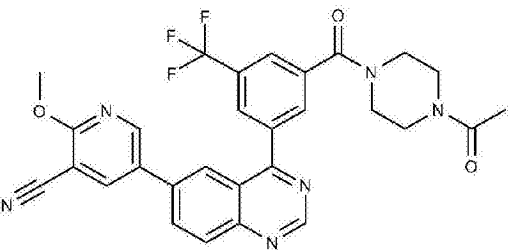
[1498] 实施例101': 1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-5-三氟甲基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮



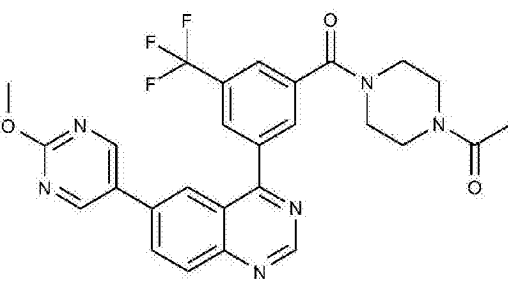
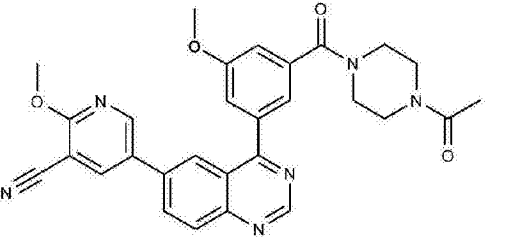
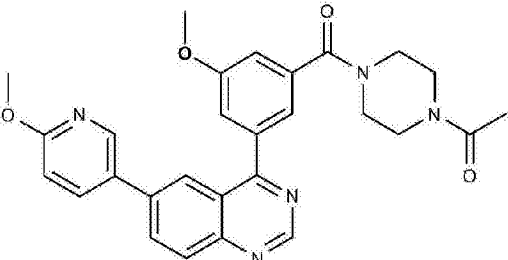
[1500] 向1-{4-[3-(6-溴-喹唑啉-4-基)-5-三氟甲基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(120mg, 0.19mmol, 80%纯度(HPLC))、2-甲氧基-5-吡啶硼酸(34.9mg, 0.228mmol)和Pd(PPh₃)₄(10.98mg, 0.009mmol)中的混合液中加入2mL乙腈。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.380mL, 0.380mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并用EtOAc洗涤。将滤液浓缩。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-S03H MP中和合并的级分, 得到标题化合物(48mg, 47%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 1.91-2.03(br.s., 3H) 3.36-3.70(m, 8H) 3.91(s, 3H) 6.98(d, 1H) 8.06(br.s., 1H) 8.14(d, 1H) 8.25(d, 3H) 8.30(br.s., 1H) 8.44(d, 1H) 8.63(br.s., 1H) 9.42(s, 1H)。MS: 536.6[M+1]⁺, Rt^(2,)=1.18min。

[1501] 使用与为实施例101'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例102'至109'。

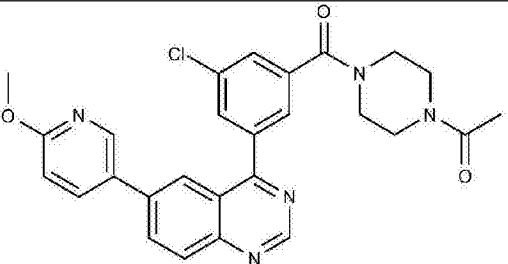
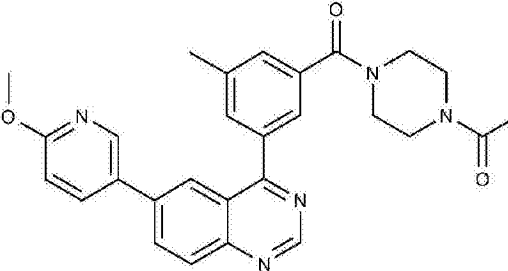
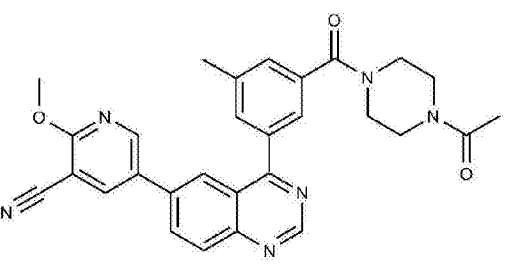
[1502]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
102 [*]	 1-(4-{5-[6-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-噻唑-4-基]-2-甲基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	0.89 ⁽¹⁾	483.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.90 - 2.06 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 3.20-3.80 (br. m., 8 H) 3.98 (s, 3 H) 7.57 (d, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.88 (d, 1H) 8.21 (d, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 9.04 (d, 2 H) 9.37 (s, 1 H)
103 [*]	 5-[4-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-噻唑-6-基]-2-甲氧基-烟腈	1.22 ⁽¹⁾	561.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.87-2.07 (br.s., 3 H) 3.34-3.74 (m, 8 H) 4.06 (s, 3 H) 8.07 (br.s., 1 H) 8.21 (br.s., 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.30 (br.s., 1 H) 8.35 (d, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 8.79 (br.s., 1 H) 8.92 (br.s., 1 H) 9.43 (s, 1 H)

[1503]

104 [*]	 1-(4-{3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹啉-4-基]-5-三氟甲基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.06 ^(2s)	537.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.94-2.06 (br.s., 3 H) 3.35-3.71 (m, 8 H) 3.99 (s, 3 H) 8.06 (br.s., 1 H) 8.23 (br.s., 1 H) 8.27 (d, 1 H) 8.30 (br.s., 1 H) 8.35 (br.s., 1 H) 8.49 (dd, 1 H) 9.08 (br.s., 2 H) 9.45 (s, 1 H)
105 [*]	 5-{4-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-5-甲氧基-苯基]-喹啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈	1.13 ^(1s)	523.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.91 - 2.02 (m, 3 H) 3.39 - 3.64 (m, 8 H) 3.90 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.36 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 8.79 (br. s., 1 H) 8.90 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H)
106 [*]	 1-(4-{3-甲氧基-5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.09 ^(1s)	498.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.89 - 2.08 (m, 3 H) 3.39 - 3.69 (m, 8 H) 3.90 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 8.59 (d, 1 H)
107 [*]		1.18 ^(1s)	502.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.88 - 2.07 (m, 3 H) 3.39 - 3.69 (m,

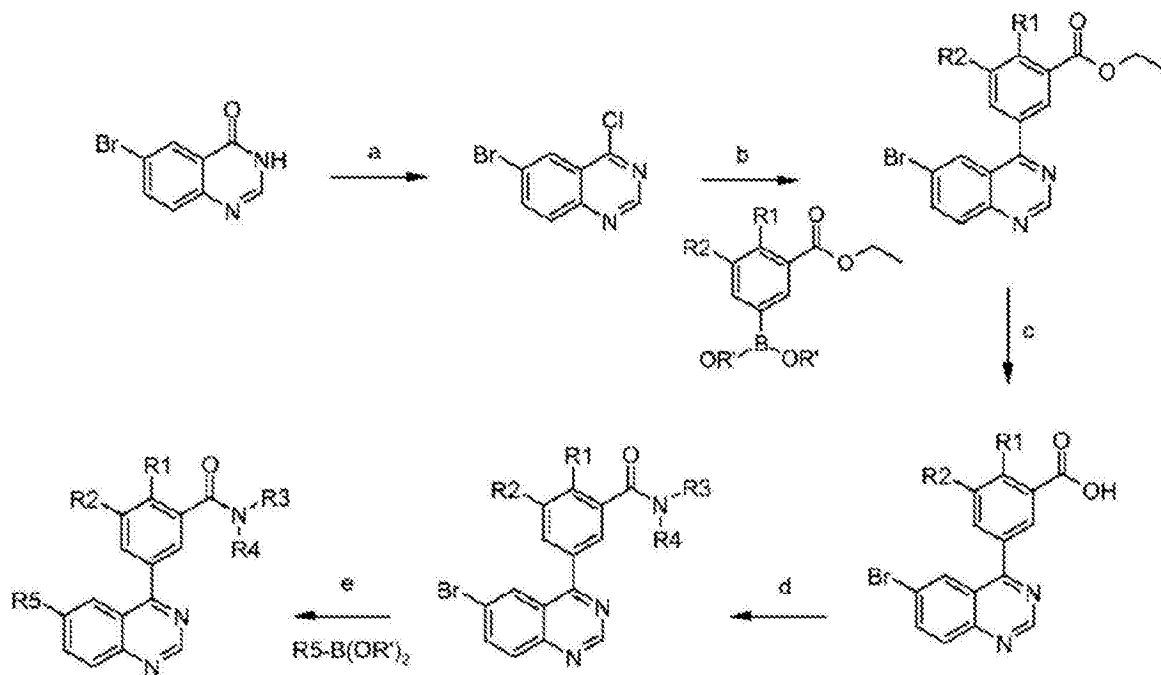
[1504]

	 1-(4-{3-氯-5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮			8 H) 3.92 (s, 3 H) 6.97 (d, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.19 - 8.25 (m, 2 H) 8.42 (dd, 1 H) 8.62 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
108 [*]	 1-(4-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-5-甲基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.12 ^(1,2)	482.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.87 - 2.06 (m, 3 H) 3.36 - 3.71 (m, 8 H) 3.91 (s, 3 H) 6.96 (d, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.11 (dd, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 2 H) 8.38 (dd, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.36 (s, 1 H)
109 [*]	 5-{4-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-5-甲基-苯基]-喹啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈	1.16 ^(1,2)	507.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.88 - 2.06 (m, 3 H) 3.35 - 3.69 (m, 8 H) 4.07 (s, 3 H) 7.51 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 8.90 (d, 1 H) 9.39 (s, 1 H)

[1505] (1')LC方法1',(2')LC方法2'

[1506] 流程8'

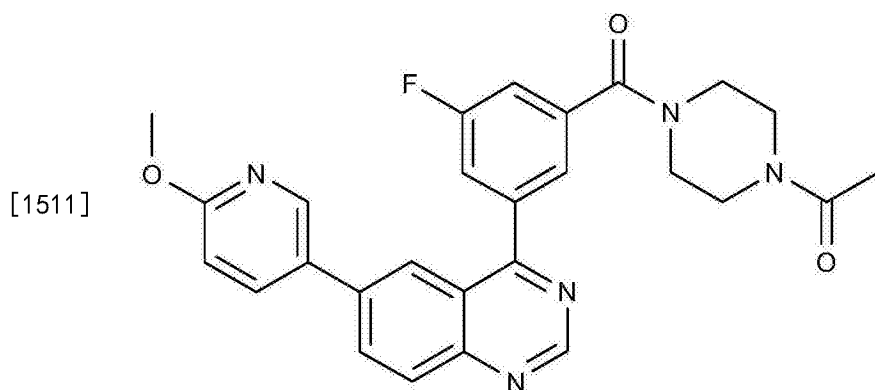
[1507]



[1508] a) 6-溴-3H-喹唑啉-4-酮的氯化反应在通常的磷酰氯条件下、通过在回流下或130℃加热、在稀释的(诸如在CH₂Cl₂中)或纯净的磷酰氯中进行。b) 6-溴-4-氯-喹唑啉和3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸或3-(乙氧基羰基)苯基-硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯(PdCl₂(PPh₃)₂)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c) 羧酸酯的皂化反应在通常的皂化反应条件下、使用可能的含水碱、优选氢氧化锂和有机溶剂诸如优选二噁烷进行。该反应可优选在室温进行。d) 羧酸与式R₃NHR₄的胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过以下步骤进行: 将羧酸式R₃NHR₄的胺溶于适合的溶剂例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中, 并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂, 例如优选(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)六氟磷酸盐(HBTU)。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。e) 芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式R₅-B(OR')₂的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

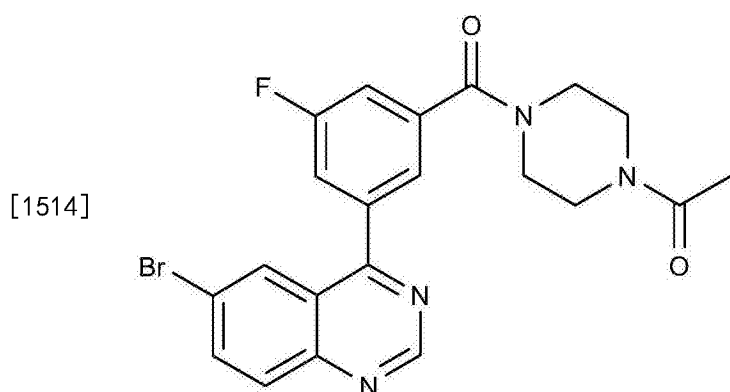
[1509] 在此所述的最终化合物根据流程8'中所述的通用方法。

[1510] 实施例110': 1-(4-{3-氟-5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮



[1512] 将1-{4-[3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(150mg, 0.328mmol)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(50.2mg, 0.328mmol)、 K_3PO_4 (104mg, 0.492mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.51mg, 0.016mmol)的混合液用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入3ml乙腈,随后加入0.3ml水。将小瓶加盖,并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min。然后将该混合液冷却至室温,用 CH_2Cl_2 稀释,并经由Celite垫过滤。将有机层用饱和的碳酸氢盐溶液洗涤,通过相分离柱干燥,并蒸发。经制备型反相Gilson HPLC纯化,随后经SCx-2柱中和合并的级分,得到标题化合物(68mg, 41%收率),为粉末。 1H -NMR(400MHz, $DMSO-d_6$, 298K): δ ppm 1.88-2.06(m, 3H) 3.34-3.69(m, 8H) 3.91(s, 3H) 6.97(d, 1H) 7.58(d, 1H) 7.73(s, 1H) 7.85(dd, 1H) 8.15(d, 1H) 8.19-8.26(m, 2H) 8.42(dd, 1H) 8.62(d, 1H) 9.39(s, 1H)。MS: 485.0[M+1] $^+$, $R_t^{(1)}=1.04$ min。

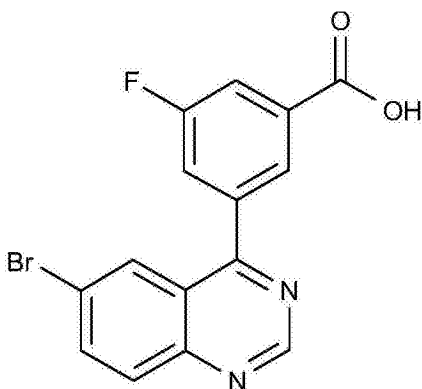
[1513] 1-{4-[3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酮



[1515] 在室温向3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酸(1.36g, 3.72mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的混合液中加入DIPEA(1.30mL, 7.44mmol)和HBTU(1.694g, 4.47mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20min。然后向该混合液中加入1-(哌嗪-1-基)乙酮(0.572g, 4.47mmol),并将该反应混合液在室温搅拌1h。将该反应用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭,并用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤两次,通过相分离柱干燥,并蒸发。经快速色谱使用Biotage Isolera系统纯化(氨基官能团化的二氧化硅KP-NH, 洗脱用环己烷/EtOAc 0至100%),得到标题化合物(1.20g, 68%收率),为浅褐色冒沫。MS: 457.4-459.3[M+1] $^+$, $R_t^{(2')}=1.03$ min。

[1516] 3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酸

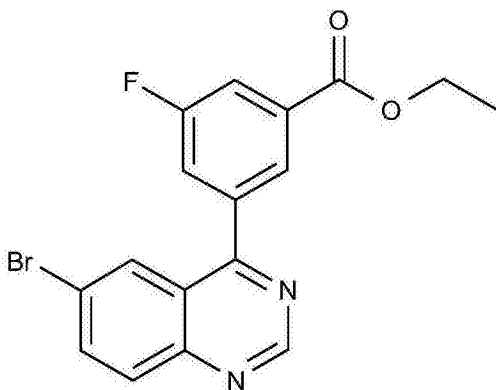
[1517]



[1518] 在室温向3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酸乙酯(1.417g, 3.78mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液中加入2M LiOH.H₂O水溶液(7.55mL, 7.55mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌2h。将该反应用2M HCl水溶液(5mL)淬灭, 将形成的沉淀过滤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(1.36g, 99%收率), 为白色固体。MS: 349.0[M+1]⁺, Rt^(1,) = 1.17min。

[1519] 3-(6-溴-喹啉-4-基)-5-氟-苯甲酸乙酯

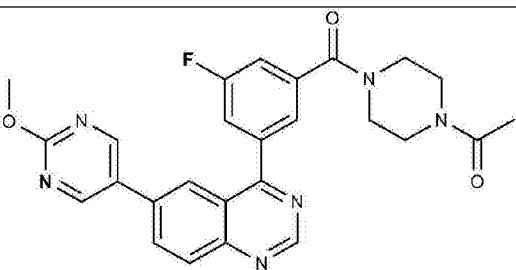
[1520]



[1521] 将6-溴-4-氯喹啉(1.5g, 6.16mmol)、3-(乙氧基羰基)-5-氟苯基硼酸(1.306g, 6.16mmol)、K₃PO₄(1.961g, 9.24mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(216mg, 0.308mmol)的混合液用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入24mL乙腈, 随后加入2.4mL水。将小瓶加盖, 并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min。然后将该混合液冷却至室温, 用CH₂Cl₂稀释, 并经由Celite垫过滤。将有机层用饱和的碳酸氢盐溶液洗涤, 通过相分离柱干燥, 并蒸发。经快速色谱使用Biotage Isolera系统纯化(氨基官能团化的二氧化硅KP-NH, 洗脱用环己烷/EtOAc 0至30%), 得到标题化合物(1.417g, 61%收率), 为固体。MS: 375.1-377.1[M+1]⁺, Rt^(1,) = 1.54min。

[1522] 使用与为实施例110'所使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备的实施例111'化合物。

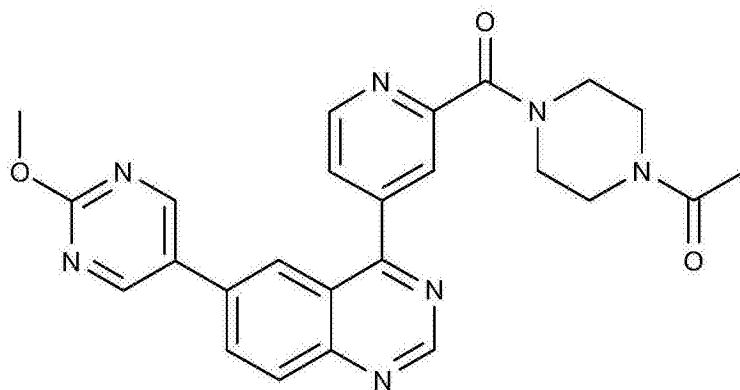
[1523]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
111'	 1-(4-{3-氟-5-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	0.91 ⁽¹⁾	487.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.00 (d, 3 H) 3.35-3.74 (m, 8 H) 3.99 (s, 3 H) 7.58 (d, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 9.41 (s, 1 H)

[1524] (1')LC方法1'

[1525] 实施例112': 1-(4-{4-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-喹唑啉-4-基]-吡啶-2-羰基}-哌嗪-1-基)-乙酮

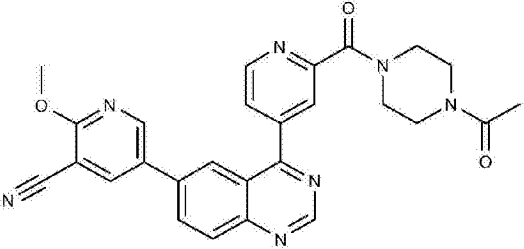
[1526]



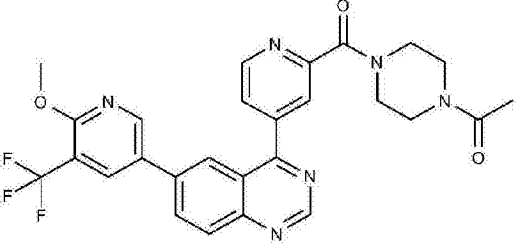
[1527] 向2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸(36.9mg, 0.240mmol)和Pd(PPh₃)₄(11.56mg, 0.010mmol)中的混合液中加入1-{4-[4-(6-溴-喹唑啉-4-基)-吡啶-2-羰基]-哌嗪-1-基}-乙酮(88mg, 0.200mmol)在2mL乙腈中的溶液。将该反应混合液用氩气冲洗, 并加入1M Na₂CO₃水溶液(0.400mL, 0.400mmol), 并将小瓶加盖。将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达10min, 然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 经由Celite垫过滤, 并浓缩。经制备型反相Gilson HPLC纯化, 随后经PL-HCO₃MP中和合并的级分, 得到标题化合物(40mg, 43%收率), 为白色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δppm 2.01-2.06(d, 3H) 3.48(br. s., 3H) 3.58(br. s., 3H) 3.65(br. s., 1H) 3.73(br. s., 1H) 3.99(s, 3H) 8.01(dd, 1H) 8.06(br. s., 1H) 8.28(d, 1H) 8.34(d, 1H) 8.49(dd, 1H) 8.87(d, 1H) 9.09(s, 2H) 9.47(s, 1H)。MS: 470.6[M+1]⁺, Rt^(2')=0.78min。

[1528] 使用与为实施例112'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例113'和114'的化合物。

[1529]

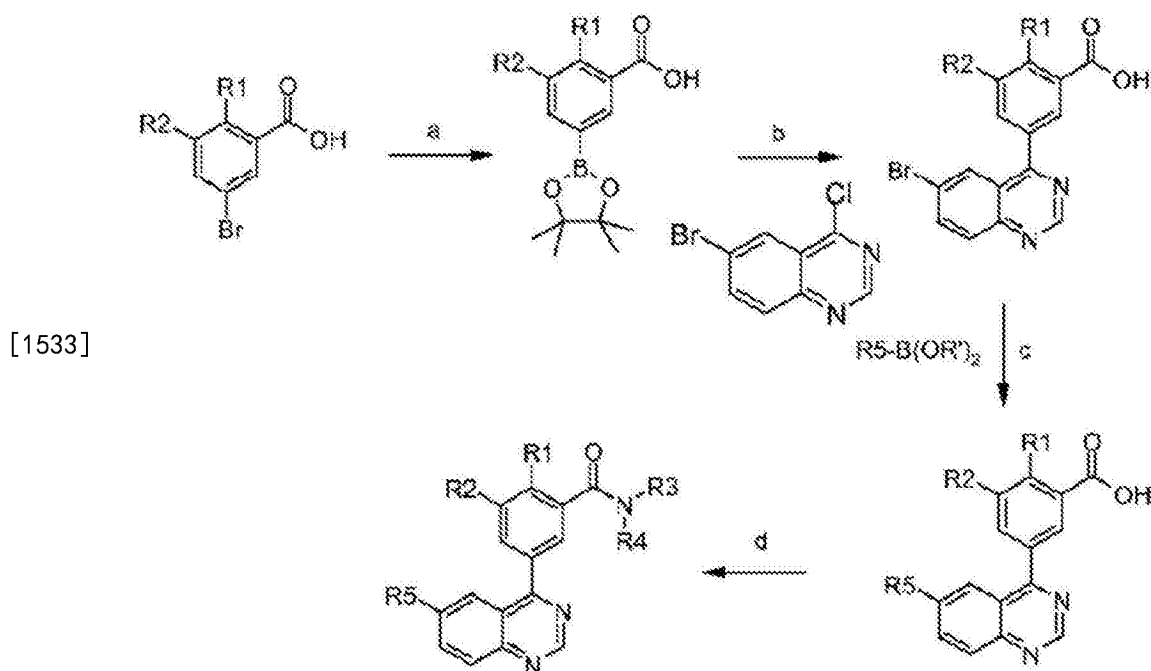
实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
113 [*]	 5-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-4-基]-噻唑啉-6-基}-2-甲氧基-烟腈	0.97 ^(2s)	494.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 2.00-2.05 (br.s., 3 H) 3.44-3.75 (m, 8 H) 4.07 (s, 3 H) 8.01 (d, 1 H) 8.06 (br.s., 1 H) 8.27 (d, 1 H) 8.35 (d, 1 H) 8.46-8.51 (m, 1 H) 8.82 (br.s., 1 H)

[1530]

				H) 8.88 (d, 1 H) 8.95 (br.s., 1 H) 9.47 (s, 1 H)
114 [*]	 1-(4-{4-[6-(6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-吡啶-2-羰基}-哌嗪-1-基)-乙酮	1.13 ^(2s)	537.6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 1.96-2.08 (d, 3 H) 3.44-3.75 (m, 8 H) 4.06 (s, 3 H) 8.02 (dd, 1 H) 8.08 (br.s., 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.50-8.53 (dd, 2 H) 8.87 (d, 1 H) 8.90 (d, 1 H) 9.47 (s, 1 H)

[1531] (2')LC方法2'

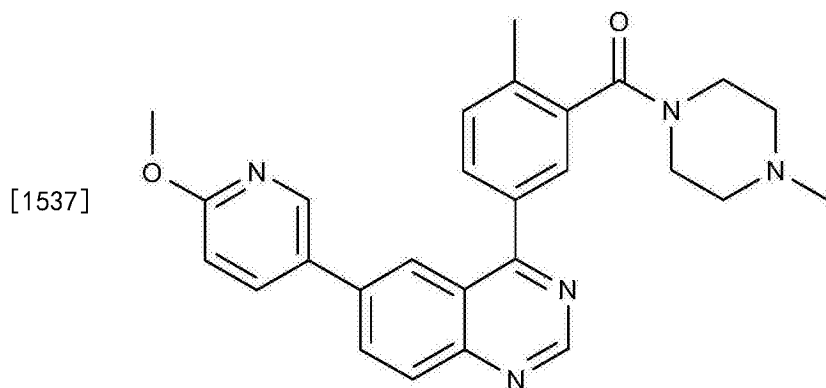
[1532] 流程9'



[1534] a) 烃基硼酸酯的形成使用钯催化剂诸如优选1,1-二(二苯基膦基)-2-茂铁]-二氯化钯($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)- CH_2Cl_2 、含水碱诸如优选碳酸钾、有机溶剂诸如优选二噁烷和联硼酸频哪醇酯进行。将该反应混合液优选在约80℃搅拌若干小时。b) 6-溴-4-氯-喹啉和烃基硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用二氯二苯基膦钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。d) 芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式 $\text{R}_5\text{-B}(\text{OR}')_2$ 的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选二氯二苯基膦钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。优选将该反应混合液在约100-120℃、优选在微波炉中搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。c) 芳基溴和烃基硼酸或硼酸衍生物、诸如式 $\text{R}_5\text{-B}(\text{OR}')_2$ 的硼酸酯之间的铃木交叉偶联反应在通常的铃木反应条件下、使用钯催化剂诸如优选钯四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、含水碱和有机溶剂诸如优选乙腈进行。将该反应混合液优选在约100-120℃搅拌。该反应可优选在惰性气体诸如氮气或氩气下进行。d) 羧酸与式 R_3NHR_4 的胺的缩合反应优选在通常的缩合反应条件下发生。该反应可以通过以下步骤进行：将羧酸和式 R_3NHR_4 的胺溶于适合的溶剂例如卤化烃、诸如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-2-甲基-吡咯烷酮、二氯甲烷或两种或更多种此类溶剂的混合液中，并加入适合的碱、例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)或N-甲基吗啉和在原位形成所述羧酸的反应性衍生物的适合的偶联剂、例如(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、优选为丙基膦酸酐。将该反应混合液优选在约-20至50℃、尤其-5℃至30℃、例如在0℃至室温搅拌。该反应可优选在惰性气体、例如氮气或氩气下进行。

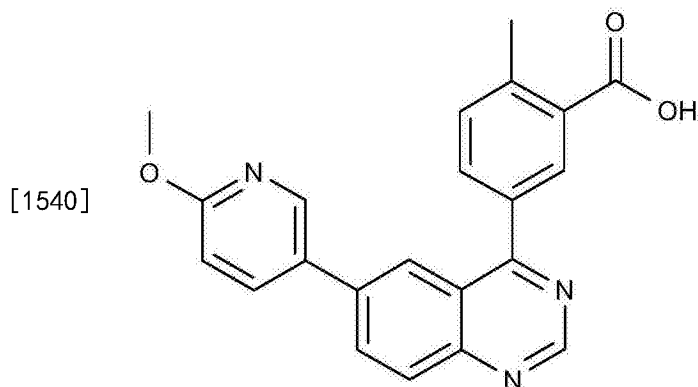
[1535] 在此所述的最终化合物根据流程9'中所述的通用方法。

[1536] 实施例115': {5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-2-甲基-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



[1538] 在室温向5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-2-甲基-苯甲酸(55mg, 0.148mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合液中加入DIPEA(0.039mL, 0.222mmol)和50%在DMF中的丙基膦酰肼溶液(0.065mL, 0.222mmol)。将该反应混合液在室温搅拌30min。然后向该混合液中加入1-甲基哌嗪(0.016mL, 0.148mmol),并将该反应混合液在室温搅拌12h。将该反应用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭,并用CH₂Cl₂萃取。然后将有机层通过相分离柱干燥,并蒸发。经制备型反相HPLC纯化,随后经SCx-2柱中和合并的级分,得到标题化合物(32mg, 46%收率),为黄色粉末。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 298K): δ ppm 2.13(s, 3H) 2.17(br. s., 2H) 2.34(d, 2H) 2.36(s, 3H) 3.26(t, 2H) 3.65(br. s., 2H) 3.92(s, 3H) 6.96(d, 1H) 7.56(d, 1H) 7.64(d, 1H) 7.87(dd, 1H) 8.12(dd, 1H) 8.19(d, 1H) 8.23(d, 1H) 8.38(dd, 1H) 8.59(d, 1H) 9.36(s, 1H)。MS: 454.3[M+1]⁺, Rt^(1,)=:0.87min。

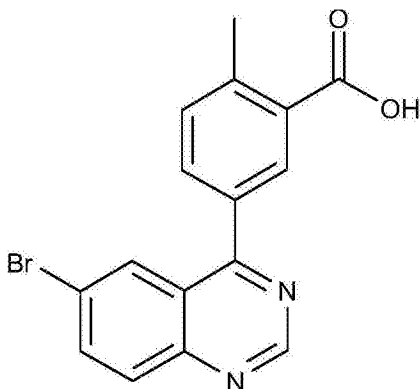
[1539] 5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-4-基]-2-甲基-苯甲酸



[1541] 将5-(6-溴-喹啉-4-基)-2-甲基-苯甲酸(318mg, 0.741mmol)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(113mg, 0.741mmol)、K₃PO₄(236mg, 1.112mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(26.0mg, 0.037mmol)的混合液用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入6ml乙腈,随后加入0.8ml水。将小瓶加盖,并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达5min。然后将该混合液冷却至室温,用EtOAc稀释,并经由Celite垫过滤。将有机层用2M HCl溶液洗涤,由于部分的化合物保留在水相中,所以将pH碱化至约8,并将化合物用EtOAc再次萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发。在EtOAc/环己烷中沉淀,得到标题化合物(168mg, 61%收率),为黄色粉末。MS: 372.2[M+1]⁺. Rt^(1,)=1.22min。

[1542] 5-(6-溴-喹啉-4-基)-2-甲基-苯甲酸

[1543]



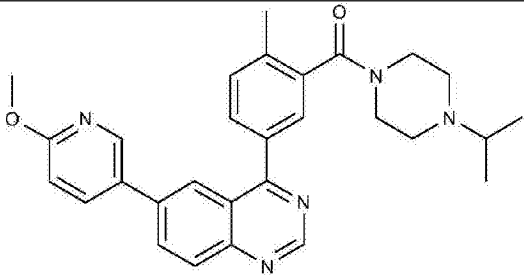
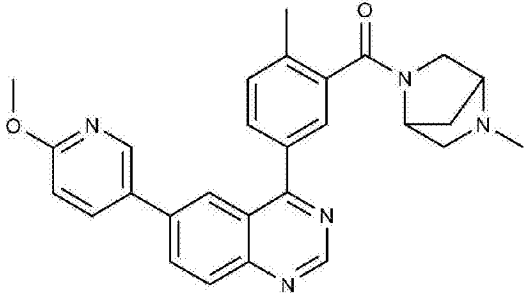
[1544] 6-溴-4-氯喹啉(300mg, 1.232mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸(497mg, 1.232mmol, 经UPLC纯度65%)、 K_3PO_4 (392mg, 1.848mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (43.2mg, 0.062mmol)的混合液将用氩气冲洗几分钟。然后向该混合液中加入8ml乙腈,随后加入0.8ml水。将小瓶加盖,并将该反应混合液使用微波炉加热至120℃达5min。然后将该混合液冷却至室温,用EtOAc稀释,并经由Celite垫过滤。将有机层用2M HCl溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并蒸发。在EtOAc/环己烷中沉淀,得到标题化合物(318mg, 80%纯度, 60%收率),为浅褐色粉末。MS: 345.0[M+1]⁺, $R_t^{(1,1)} = 1.23min$ 。

[1545] 使用与为实施例115'使用的方法类似的方法、使用适合的原料制备实施例116'至117'。

[1546]

实施例	结构/名称	Rt (min.)	MS(ES): [M+H] ⁺	¹ H-NMR
116'		0.92 ^(1,1)	482.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298 K): δ ppm 0.89 (d, 6 H) 2.28

[1547]

	 (4-异丙基-咪唑-1-基)-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-2-甲基-苯基}-甲酮			(t, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 2 H) 3.25 (d, 2 H) 3.47 - 3.76 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.95 (d, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 1 H) 8.17 - 8.24 (m, 2 H) 8.34 - 8.41 (m, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 9.36 (s, 1 H)
117'	 (2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-{5-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑啉-4-基]-2-甲基-苯基}-甲酮	0.88 (1s)	466.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ ppm 1.65 - 1.88 (m, 2 H) 2.21 - 2.27 (m, 3 H) 2.36 - 2.40 (m, 3 H) 2.53 - 3.23 (m, 4 H) 3.40 - 3.55 (m, 2 H) 3.90 - 3.93 (m, 3 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 1 H) 8.17 - 8.24 (m, 1 H) 8.33 - 8.41 (m, 1 H) 8.56 - 8.61 (m, 1 H) 9.34 - 9.38 (m, 1 H)

[1548] (1')LC/MS方法1'

[1549] 生物学评价

[1550] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用)的活性可通过以下体外或体内方法评估。

[1551] 生物学试验

[1552] 1酶PI3Kα和PI3Kδ同种型抑制的测定

[1553] 1.1脂质激酶活性试验

[1554] PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用)的效能可如下证明:

[1555] 在半面积COSTAR96孔板以50μl/孔的终体积进行激酶反应。该测定中ATP和磷脂酰肌醇的终浓度分别为5μM和6μg/mL。加入PI3激酶例如PI3激酶δ引发反应。

[1556] p110δ:每孔如下加入测定组分:

[1557] • 第2-1列,每孔10μL测试化合物的5%DMSO溶液。

[1558] • 在第1列的前4个孔和第12列的后4个孔中加入10μL5%体积/体积DMSO测定总活

性。

[1559] • 在第1列的后4个孔和第12列的前4个孔中加入10 μ M对照化合物测定背景。

[1560] • 每块板制备2ml“测定混合物”：

[1561] 1.912mL HEPES测定缓冲液

[1562] 8.33 μ l 3mM ATP储备液,每孔终浓度为5 μ M

[1563] 1 μ l处于活性期的[³³P]ATP,每孔0.05 μ Ci

[1564] 30 μ l 1mg/mL PI储备液,每孔终浓度为6 μ g/mL

[1565] 5 μ l 1M MgCl₂储备液,每孔终浓度为1mM

[1566] • 每孔加入20 μ l测定混合物。

[1567] • 每块板制备2ml“酶混合物”(在2ml激酶缓冲液中含有x* μ l PI3激酶p110 β)。在加入到测定板期间将“酶混合物”置于冰上。

[1568] • 每孔加入20 μ l“酶混合物”以开始反应。

[1569] • 然后将板于室温温育90分钟。

[1570] • 向每孔加入50 μ L WGA-SPA珠(麦胚凝集素包被的闪烁亲近测定珠)混悬液终止反应。

[1571] • 采用TopSeal-S(聚苯乙烯微量板的热密封剂,PerkinElmer LAS[Deutschland] GmbH,Rodgau,德国)密封测定板,于室温温育至少60分钟。

[1572] • 然后采用Jouan台式离心机(Jouan Inc.,Nantes,法国)将测定板于1500rpm离心2分钟。

[1573] • 采用Packard TopCount将测定板计数,每孔计数20秒。

[1574] *酶体积将取决于所用批次的酶活性。

[1575] 在更优选的测定中,在低体积非结合CORNING384孔黑色板(Cat.No.#3676)中以每孔10 μ l的终体积进行激酶反应。该测定中ATP和磷脂酰肌醇(PI)的终浓度分别为1 μ M和10 μ g/mL。通过加入ATP引发反应。

[1576] 每孔如下加入测定组分：

[1577] 第1-20列,每孔50n1测试化合物的90%DMSO溶液,8个浓度(1/3和1/3.33系列稀释步骤),单份。

[1578] • 低对照:第23-24列,半数孔加入50n190%DMSO(终浓度0.45%)。

[1579] • 高对照:第23-24列,另外半数孔加入50n1参照化合物(例如W02006/122806中实施例7的化合物)(终浓度2.5 μ M)。

[1580] • 标准:第21-22列,50n1如试验化合物那样稀释的刚提及的参照化合物。

[1581] • 每份测定制备20ml“缓冲液”：

[1582] 200 μ l 1M TRIS HCl pH7.5(终浓度为10mM)

[1583] 60 μ l 1M MgCl₂(终浓度为3mM)

[1584] 500 μ l 2M NaCl(终浓度为50mM)

[1585] 100 μ l 10%CHAPS(终浓度为0.05%)

[1586] 200 μ l 100mM DTT(终浓度为1mM)

[1587] 18.94mL超纯水

[1588] • 每份测定制备10ml“PI”：

- [1589] 200 μ l 1mg/mL 1- α -磷脂酰肌醇(Liver Bovine,Avanti Polar Lipids Cat.No.840042C MW=909.12),制备于3%辛基葡萄糖苷中(终浓度为10 μ g/mL)
- [1590] 9.8mL“缓冲液”
- [1591] • 每份测定制备10ml“ATP”:
- [1592] 6.7 μ l 3mM ATP储备液,终浓度为每孔1 μ M
- [1593] 10mL“缓冲液”
- [1594] • 每份测定的2.5ml每一PI3K构建体在“PI”中制备,具有以下终浓度:
- [1595] 10nM PI3K α EMV B1075
- [1596] 25nM β EMV BV949
- [1597] 10nM δ EMV BV1060
- [1598] 150nM γ EMV BV950
- [1599] • 每孔加入5 μ l“PI/PI3K”。
- [1600] • 每孔加入5 μ l“ATP”以引发反应。
- [1601] • 然后将板在室温温育60分钟(α 、 β 、 δ)或120分钟(γ)。
- [1602] • 通过加入10 μ l激酶-Glo(Promega Cat.No.#6714)终止反应。
- [1603] • 10分钟后,在积分时间为100毫秒且灵敏度设置为191的Synergy2读取器(BioTek,Vermont USA)中对测定板读数。
- [1604] • 输出:高对照为约60'000计数并且低对照为30'000或更低。
- [1605] • 该发光测定得出有用的Z'比率在0.4至0.7之间。
- [1606] Z'值是测定稳健性的通用量度。Z'在0.5至1.0之间被认为是优异的测定。
- [1607] 对于此测定,如下制备所提及的PI3K构建体:
- [1608] 1.2基因构建体的产生
- [1609] 使用两个不同构建体BV1052和BV1075以产生用于化合物筛选的PI3激酶 α 蛋白。
- [1610] PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-Gly接头-p110 α (D20aa)-C-端His标签
- [1611] p85亚基的inter SH2结构域(iSH2)和p110- α 亚基(具有前20个氨基酸缺失)的PCR产物通过重叠PCR产生并融合。
- [1612] iSH2PCR产物由第一链cDNA产生,最初使用以下引物:
- [1613] gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:1)和
- [1614] gwG130-p02(5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO:2)。
- [1615] 随后,在第二PCR反应中,使用以下引物分别在p85iSH2片段的5'端和3'端添加Gateway(Invitrogen AG,Basel,瑞士)重组AttB1位点和接头序列:
- [1616] gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:3)和
- [1617] gwG152-p04(5'-TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAAATTCCCCCTGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO:4)。
- [1618] p110- α 片段也由第一链cDNA产生,最初使用引物gwG152-p01(5'-CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG-3')(SEQ ID NO:5)和gwG152-p02(5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3')(SEQ ID NO:6)。
- [1619] 在随后的PCR反应中,使用如下引物分别在p110- α 片段的5'端和3'端添加接头序

[1638] p85亚基的inter SH2结构域(iSH2)和全长p110-a亚基的PCR产物通过重叠PCR产生并融合。

[1639] iSH2PCR产物由第一链cDNA产生,最初使用引物

[1640] gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:1)和

[1641] gwG130-p02(5'-TGTTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO:2)。

[1642] 随后,在第二PCR反应中,Gateway(Invitrogen)重组AttB1位点和接头序列被分别添加至p85iSH2片段的5'端和3'端,使用引物

[1643] gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:3)和

[1644] gwG130-p05

[1645] (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGCT-3')(SEQ ID NO:13)。

[1646] p110-b片段也由第一链cDNA产生,最初使用引物gwG130-p04(5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3')(SEQ ID NO:4),其含有接头序列和p110-b的5'端,和gwG130-p06(5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG-3')(SEQ ID NO:14),其含有融合至组氨酸标签的p110-b的3'端序列。

[1647] p85-iSH2/p110-b融合蛋白通过重叠PCR、iSH2片段3'端和p110-b片段5'端接头的反应、使用以上提及的gwG130-p03引物和含有重叠组氨酸标签和AttB2重组序列的引物(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3')(SEQ ID NO:15)进行装配。

[1648] 将该终产物在Gateway(Invitrogen)OR反应中重组至供体载体pDONR201中以产生ORF253进入克隆。该克隆通过测序验证,并用于Gateway LR反应以转移插入片段至Gateway适配的pBlueBac4.5(Invitrogen)载体中,用于产生杆状病毒表达载体LR280。

[1649] PI3KδBV-1060p85(iSH2)-Gly接头-p110d(全长)-C-端His标签

[1650] p85亚基的inter SH2结构域(iSH2)和全长p110-d亚基的PCR产物通过重叠PCR产生并进行融合。

[1651] iSH2PCR产物由第一链cDNA产生,最初应用下列引物:

[1652] gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:1)和gwG130-p02(5'-TGTTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO:2)。随后在第二PCR反应中,应用下列引物分别在p85iSH2片段的5'端和3'端加上Gateway(Invitrogen)重组AttB1位点和接头序列:

[1653] gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:3)和

[1654] gwG154-p04(5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTGCT-3')(SEQ ID NO:16)。

[1655] p110-a片段也由第一链cDNA产生,最初应用下列引物:gwG154-p01(5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3')(SEQ ID NO:17)和gwG154-p02(5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT-3')(SEQ ID NO:18)。

[1666] PI3K α 以三个色谱步骤纯化:使用Ni琼脂糖树脂的固定化金属亲和性色谱(GE Healthcare,属于General Electric Company,Fairfield,CT,USA)、使用Superdex20026/60柱(GE Healthcare)的凝胶过滤,和最后在SP-XL柱(GE Healthcare)上的阳离子交换步骤。所有缓冲液冷却至4℃,裂解在冰上冷却进行。柱上分级在室温迅速进行。

[1667] 通常,将冷冻的昆虫细胞在高渗裂解缓冲液中裂解,并施加至准备好的IMAC柱上。将树脂用3-5个柱体积的裂解缓冲液洗涤,继而用3-5个柱体积的含有45mM咪唑的洗涤缓冲液洗涤,然后用含有250mM咪唑的缓冲液洗脱目标蛋白。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析各级分,汇集含有目标蛋白的级分,施加至准备好的GFC柱。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自GFC柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将来自GFC柱的汇集物用低盐缓冲液稀释,施加至准备好的SP-XL柱。将柱用低盐缓冲液洗涤,直至得到稳定的A280基线吸收,使用0mM NaCl至500mM NaCl的20个柱体积梯度洗脱。同样,通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自SP-XL柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将最终的汇集物透析至含有50%甘油的储备缓冲液中,储存于-20℃。在磷酸肌醇激酶试验中分析最终汇集物的活性。

[1668] HTS(BV949)的PI3K β 纯化方案

[1669] PI3K β 以两个色谱步骤纯化:使用Ni琼脂糖树脂(GE Healthcare)的固定化金属亲和性色谱(IMAC)和使用Superdex20026/60柱(GE Healthcare)的凝胶过滤(GFC)。所有缓冲液冷却至4℃,裂解在冰上冷却进行。柱上分级在室温迅速进行。

[1670] 通常,将冷冻的昆虫细胞在高渗裂解缓冲液中裂解,并施加至准备好的IMAC柱上。将树脂用3-5个柱体积的裂解缓冲液洗涤,继而用3-5个柱体积的含有45mM咪唑的洗涤缓冲液洗涤,然后用含有250mM咪唑的缓冲液洗脱目标蛋白。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析各级分,汇集含有目标蛋白的级分,施加至准备好的GFC柱。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自GFC柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将最终的汇集物透析至含有50%甘油的储备缓冲液中,储存于-20℃。在磷酸肌醇激酶试验中分析最终汇集物的活性。

[1671] HTS(BV950)的PI3K γ 纯化方案

[1672] PI3K γ 以两个色谱步骤纯化:使用Ni琼脂糖树脂(GE Healthcare)的固定化金属亲和性色谱(IMAC)和使用Superdex20026/60柱(GE Healthcare)的凝胶过滤(GFC)。所有缓冲液冷却至4℃,裂解在冰上冷却进行。柱上分级在室温迅速进行。通常,将冷冻的昆虫细胞在高渗裂解缓冲液中裂解,并施加至准备好的IMAC柱上。将树脂用3-5个柱体积的裂解缓冲液洗涤,继而用3-5个柱体积的含有45mM咪唑的洗涤缓冲液洗涤,然后用含有250mM咪唑的缓冲液洗脱目标蛋白。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析各级分,汇集含有目标蛋白的级分,施加至准备好的GFC柱。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自GFC柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将最终的汇集物透析至含有50%甘油的储备缓冲液中,储存于-20℃。在磷酸肌醇激酶试验中分析最终汇集物的活性。

[1673] HTS(BV1060)的PI3K δ 纯化方案

[1674] PI3K δ 以三个色谱步骤纯化:使用Ni琼脂糖树脂(GE Healthcare)的固定化金属亲和性色谱、使用Superdex20026/60柱(GE Healthcare)的凝胶过滤,和最后在Q-HP柱(GE Healthcare)上的阴离子交换步骤。所有缓冲液冷却至4℃,裂解在冰上冷却进行。柱上分级在室温迅速进行。通常,将冷冻的昆虫细胞在高渗裂解缓冲液中裂解,并施加至准备好的IMAC柱上。将树脂用3-5个柱体积的裂解缓冲液洗涤,继而用3-5个柱体积的含有45mM咪唑

的洗涤缓冲液洗涤,然后用含有250mM咪唑的缓冲液洗脱目标蛋白。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析各级分,汇集含有目标蛋白的级分,施加至准备好的GFC柱。通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自GFC柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将来自GFC柱的汇集物用低盐缓冲液稀释,施加至准备好的Q-HP柱。将柱用低盐缓冲液洗涤,直至得到稳定的A280基线吸收,使用0mM NaCl至500mM NaCl的20个柱体积梯度洗脱。同样,通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析来自Q-HP柱的级分,汇集含有目标蛋白的级分。将最终的汇集物透析至含有50%甘油的储备缓冲液中,储存于-20℃。在磷酸肌醇激酶试验中分析最终汇集物的活性。

[1675] 通过“excel fit”附带的四参数曲线拟合程序确定IC₅₀。使用四参数逻辑方程计算每一化合物8个浓度(通常10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.030、0.010和0.003μM)百分抑制的IC₅₀值(IDBS XLfit)。或者,使用idbsXLfit模型204——一种四参数对数模型计算IC₅₀值。

[1676] 再或者,对于ATP耗竭试验,将待测试的PI3K抑制剂(其中所述抑制剂对PI3K同种型δ具有抑制作用)溶于DMSO,以0.5μL每孔直接分配至白色384-孔板。为开始反应,向每孔添加10μL10nM PI3激酶和5μg/mL1-α-磷脂酰肌醇(PI),继而添加10μL2μM ATP。进行反应,直至约50%的ATP被耗竭,然后添加20μL激酶-Glo溶液(Promega Corp.,Madison,WI,USA)终止反应。将终止的反应物温育5分钟,然后经由发光检测剩余的ATP。然后确定IC₅₀值。

[1677] 实施例1-49和51-95化合物中的一些显示出一定水平的针对不同的旁系同源体(paralogs)PI3Kα、β、γ和δ的选择性。

[1678] 适合地,实施例1-49和51-95的化合物显示出一定水平的针对同种型PI3Kδ的选择性,例如在针对不同的旁系同源体PI3Kα和β的体外和体内试验中所示。

[1679] 实施例1'-117'的化合物中的一些显示一定水平的对不同的旁系同源体PI3Kα、β、γ和δ的选择性。

[1680] 适合地,实施例1'-117'的化合物显示出一定水平的针对同种型PI3Kδ的选择性,例如在针对不同的旁系同源体PI3Kα和β的体外和体内试验中所示,具有至少10倍、更优选至少30倍的选择性。

[1681] 这些测定中以IC₅₀表示的活性范围优选在1nM至5000nM之间,更优选在1nM至约1000nM之间。

[1682] 2.细胞试验

[1683] 2.1在Rat1细胞中PI3Kα、PI3Kβ和PI3Kδ抑制的测定

[1684] 使用基于Perkin Elmer的ALPHA技术的均相的夹心磷酸-ELISA在细胞环境中证实了所述化合物对阻断PI3K/Akt通道激活的功效,用于在使用PI3-激酶同种型α、β或δ的活化形式稳定转染的Rat1细胞中灵敏量化化合物的Akt Ser473磷酸化的受介导的抑制:

[1685] 2.1.1细胞和细胞培养条件

[1686] 将稳定表达myr-HA-标记的、组成性激活的人源催化PI3K I类p110同种型α、β或δ的亚单位的Rat1细胞系(已显示在p110同种型的N-端加入十四烷基化信号导致PI3K的组成性激活和相应的下游信号、诸如在Ser473的Akt磷酸化)培养于补充有10%热灭活的胎牛血清(Amimed,目录号2-01F16-I)、1%L-谷氨酰胺(Invitrogen,目录号25030-02)、1%青霉素-链霉素(GIBCO,目录号15140-114)和10μg/ml嘌呤霉素(Sigma,目录号P9620)的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM高葡萄糖,GIBCO,目录号41956-039)中。

[1687] 2.1.2细胞的化合物处理和样品的制备

[1688] 将Rat1-myr-HA-p110 α 、 β 和 δ 细胞受胰蛋白酶消化,并用CASY TT细胞计数器(**Schärfe** System GmbH,德国罗伊特林根)计数。将表达人磷酸肌醇-3激酶(PI3K)myr-HA-p110 α 、 β 和 δ 的催化亚单位的大鼠细胞以7500(PI3K α)、6200(PI3K β)或4000(PI3K δ)细胞的密度接种于384-孔板中的40ul补充有10%(v/v)胎牛血清、1%(v/v)MEM非必需氨基酸、10mMHEPES、2mM L-谷氨酰胺、10 μ g/mL嘌呤霉素和1%(v/v)青霉素/链霉素的完全生长培养基(Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM高葡萄糖)中,并在37°C/5%CO₂/95%湿度温育48-72h,随后将它们暴露于测试化合物。

[1689] 在384孔板(Greiner PP-Microplate,#781201)中,将化合物制备为10mM在90%DMSO(Merck,#8.02912.2500)中的储备溶液,在90%DMSO(Merck,#8.02912.2500)中以3-倍系列稀释得到8个浓度(起始为浓度10mM)。将化合物在384-孔化合物板中稀释以得到用于40个测试的8-点系列稀释液,以及4个参考化合物加上16个高对照和16个低(抑制)对照。使用Hummingwell纳升分配器将250nl各化合物溶液分配至384-孔聚丙烯板中来制备预稀释板。然后通过加入49.75ul完全生长培养基将化合物进一步稀释。使用384-孔移液器将10ul预稀释的化合物溶液转移至细胞板,得到50ul的最终体积和0.11%的DMSO浓度,其包括对照细胞(高和低对照)。以上得到的化合物稀释液得到8个最终浓度,为10、3.333、1.111、0.370、0.123、0.041、0.014和0.005 μ M。

[1690] 2.1.3在Rat-1细胞中磷酸肌醇-3激酶(PI3K)-介导的Akt1/2(S473)磷酸化

[1691] 对于p-Akt(Ser473)的检测,使用**SureFire**®p-Akt1/2(Ser473)测定试剂盒(PerkinElmer,美国)。使用未处理的细胞作为低对照,使用在化合物不存在的情况下刺激的细胞作为高对照。与化合物一起在37°C/5%CO₂/95%湿度在温育1h后,通过加入20ul用于**AlphaScreen**® **SureFire**®检测的富含0.72%BSA的裂解缓冲液,将细胞裂解。将细胞裂解液立即使用,或在-20°C冷冻储存(在密封板中)至使用。

[1692] 使用384-孔移液器将5ul细胞裂解液转移至384-孔低体积Proxiplates以用于检测。根据厂家方案加入**AlphaScreen**® **SureFire**®试剂。首先,加入5ul反应缓冲液加含有**AlphaScreen**®受体珠的活化缓冲液混合物,将板密封,并在板振荡仪上于室温温育2小时。其次,加入2ul含有**AlphaScreen**®供体珠的稀释缓冲液,并将板在上述振荡仪上在黑暗中再在室温再温育2小时。然后使用EnVision Reader(Perkin Elmer)测量光发射。将高对照和低对照之间的差异作为100%,并将化合物作用表示为抑制百分比。从剂量响应曲线通过图外推测定IC₅₀值。

[1693] 2.2在鼠脾细胞中TLR9-诱导的IL-6的测定

[1694] 2.2.1从小鼠脾制备单细胞混悬液

[1695] 在C57BL/6小鼠安乐死后立即摘除脾。从脾除去多余的脂肪,随后使用来自5ml注射器的注射器柱塞经由0.4 μ M细胞渗滤器将脾破碎。制备单细胞混悬液,并使用冷的PBS在50ml Falcon管中将体积调节至15ml。在4°C将细胞以1500rpm离心5分钟,随后除去上清液,再混悬于5ml红细胞裂解缓冲液中(每个脾),并在室温温育5分钟。将冰冷的PBS(30ml)加入细胞中,随后在4°C以1500rpm离心5分钟。除去上清液,并将细胞用40ml鼠脾细胞培养基

(MSCM)洗涤两次。MSCM由补充有100单位/ml盘尼西林和100 μ g/ml链霉素的RPMI、1x非必需氨基酸、1mM丙酮酸钠、0.05mM β -巯基乙醇和10%热灭活的胎牛血清(FBS)组成。将细胞再混悬于10–20ml MSCM中,并使用Countess细胞计数器计数。从单个C57BL/6小鼠脾脏得到约 60×10^6 脾细胞。

[1696] 2.2.2刺激C57BL/6鼠脾细胞并使用特定的抑制剂处理

[1697] 将脾细胞以 2×10^5 细胞/孔的最终密度、以100 μ l体积铺于96孔平底板中,并在加湿的37 $^{\circ}$ C培养箱中温育2–4小时。然后,使用自动液体处理设备将待测试化合物使用之前制备的化合物储备板进行分配。储备板包含使用3–倍稀释以9个点排列的化合物(在90%/10% DMSO/ddH₂O中)。所述液体处理设备将1 μ l的各稀释物从之前制备的化合物源板分配至96–孔板中的适合的目标孔中。细胞培养物中的化合物的最终的起始浓度为10 μ M。细胞培养物中DMSO的最终浓度为0.5%。将细胞与化合物一起温育1小时,随后加入TLR配体。然后,以20 μ l的体积(为200 μ l的最终培养物体积)加入 $10 \times$ EC₈₀浓度的CpG1826,然后将培养物在加湿的37 $^{\circ}$ C培养箱中温育过夜。

[1698] 2.2.3通过ELISA测定白介素-6

[1699] 培养过夜后,将细胞转移至96–孔V–底板,并将板在室温以2000rpm离心5分钟。随后将150 μ l各培养物上清液转移至96–孔平底板中,并使用商购可得的小鼠IL-6夹心ELISA试剂盒(R&D系统)测量IL-6水平。简而言之,将板用捕获抗体包裹过夜,随后用PBS/0.1% BSA封闭1小时。以50 μ l的体积加入样品和标准品,并将板在室温温育2小时。除去标准品/样品后,将板使用PBS/0.05% Tween洗涤,随后加入50 μ l生物素化的检测抗体,然后将板在室温在振荡下温育2小时。使用PBS/0.05% Tween将板再次洗涤,随后每孔加入50 μ l链霉抗生素–辣根过氧化物酶达20分钟。在再次洗涤板之后,将50 μ l TMB底物加入各孔中,将板温育20分钟,随后加入25 μ l/孔停止溶液。使用SpectraMax190微孔板检测仪(450nm)测量IL-6水平,并使用SoftMax Pro和GraphPad Prism软件分析。

[1700] 2.3在鼠脾细胞中TLR9–诱导的IFN- α 的测定

[1701] 2.3.1从小鼠脾制备单细胞混悬液

[1702] 在129/Sv小鼠安乐死后立即摘除脾。从脾除去多余的脂肪,随后使用来自5ml注射器的注射器柱塞经由0.4 μ M细胞渗滤器将脾破碎。制备单细胞混悬液,并使用冷的PBS在50ml Falcon管中将体积调节至15ml。在4 $^{\circ}$ C将细胞以1500rpm离心5分钟,随后除去上清液,再混悬于5ml红细胞裂解缓冲液中(每个脾),并在室温温育5分钟。将冰冷的PBS(30ml)加入细胞中,随后在4 $^{\circ}$ C以1500rpm离心5分钟。除去上清液,并将细胞用40ml鼠脾细胞培养基(MSCM)洗涤两次。MSCM由补充有100单位/ml盘尼西林和100 μ g/ml链霉素的RPMI、1x非必需氨基酸、1mM丙酮酸钠、0.05mM β -巯基乙醇和10%热灭活的胎牛血清(FBS)组成。将细胞再混悬于10–20ml MSCM中,并使用Countess细胞计数器计数。从单个C57BL/6小鼠脾脏得到约 60×10^6 脾细胞。

[1703] 2.3.2刺激129/Sv鼠脾细胞并使用特定的抑制剂处理

[1704] 将脾细胞以 2×10^5 细胞/孔的最终密度、以100 μ l体积铺于96孔平底板中,并在加湿的37 $^{\circ}$ C培养箱中温育2–4小时。然后,使用自动液体处理设备将待测试化合物使用之前制备的化合物储备板进行分配。储备板包含使用3–倍稀释以9个点排列的化合物(在90%/10% DMSO/ddH₂O中)。所述液体处理设备将1 μ l的各稀释物从之前制备的化合物源板分配至96–

孔板中的适合的目标孔中。细胞培养物中的化合物的最终的起始浓度为10 μ M。细胞培养物中DMSO的最终浓度为0.5%。将细胞与化合物一起温育1小时,随后加入TLR配体。然后,以20 μ l的体积(为200 μ l的最终培养物体积)加入10x EC₈₀浓度的CpG1585,然后将培养物在加湿的37 $^{\circ}$ C培养箱中温育过夜。

[1705] 2.3.3通过ELISA测定IFN- α

[1706] 培养过夜后,将细胞转移至96-孔V-底板,并将板在室温以2000rpm离心5分钟。随后将150 μ l各培养物上清液转移至96-孔平底板中,并使用商购可得的小鼠IFN- α 夹心ELISA试剂盒(PBL干扰素来源)测量IL-6水平。简而言之,将预涂覆的板在轻微振荡下用100 μ l标准品/样品和50 μ l检测抗体溶液温育1小时,随后在4摄氏度不振荡温育24小时。然后将板使用PBS/0.05%Tween洗涤,随后在室温在轻微振荡下每孔加入100 μ l链霉抗生物素-辣根过氧化物酶,进行2小时。在新的洗涤步骤后,将100 μ l TMB底物加入各孔中,并将板温育15分钟(在黑暗中和且无振荡),随后加入100 μ l/孔停止溶液。在5分钟内使用SpectraMax190微孔板检测仪(450nm)测量IFN- α 水平,并使用SoftMax Pro和GraphPad Prism软件分析。

[1707] 2.4人外周血单核细胞(PBMC)和分离的浆细胞样树突细胞(pDC)中的TLR9-诱导的IFN α 的测定

[1708] 2.4.1来自新鲜人血的PBMC的制备

[1709] 在含肝素的10S-Monovette管(S-Monovette7.5mL NH肝素16IU/mL血液;Starstedt)中收集人血(约75ml)。通过每管加入15ml淋巴细胞分离液LSM1077TM(#J15-004;PAA Laboratories)制备LeucosepTM管(30ml#227290;Greiner Bio-one),并将其以1000g离心30秒。将一些的25ml血转移至LeucosepTM管,随后用等份的PBS(无Ca²⁺/Mg²⁺;#14190-094)稀释。使用无制动的Eppendorf5810R离心机将样品在22 $^{\circ}$ C以800g离心20min。从血浆:分离液界面小心地除去PBMC层,并转移至清洁的50ml管中。通过加入PBS(最多45ml)将细胞洗涤一次,并使用有制动(设置在速度9)的Eppendorf5810R离心(1400rpm,10min,在22 $^{\circ}$ C)。将离心沉淀的细胞小心地再混悬于介质(RPMI1640+GlutaMAX-I、0.05mM2-巯基乙醇、10mM HEPES和5% v/v FCS)中,并汇集样品。从Gibco得到介质组分2-巯基乙醇(#31350-010;50mM)、Hepes(#15630-056,1M)和RPMI1640(1x)+GlutaMAX-I(#61870-010)。从Amimed得到FCS(#2-01F36-1)。使用**Countess**®Automated细胞计数器对PBMC计数(将样品在介质中以1:10预-稀释,随后加入等体积(10 μ l)的锥虫蓝)。将细胞稀释至4x10⁶细胞/ml,并接种于384-孔板(#353962;Becton Dickinson AG),得到25 μ l的最终体积(即1x10⁵细胞/孔)。

[1710] 2.4.2来自血沉棕黄层(Buffy Coats)/PBMC的新鲜人pDC的分离

[1711] 使用血沉棕黄层作为源材料从健康捐赠品(约50ml,从Blutspendezentrum SRK巴塞尔获得)中制备制备人PBMC,并如上文所示处理。将新鲜的PBMC再混悬,并在RoboSepTM缓冲液(含2% v/vFBS、1mM EDTA的PBS)(Gibco#15575-038)中稀释,得到50x10⁶PBMC/ml的最终浓度。使用浆细胞样DC Enrichment试剂盒(Stemcell,#19062)、根据制造商方案所述使用自动化RoboSepTM平台将人pDC(负选择)分离。典型的pDC收率为约0.1%的总PBMC,且纯度>90%。将分离的pDC稀释至4x10⁵细胞/ml,并接种于384-孔板(#353962;Becton Dickinson AG)中,得到25 μ l的最终体积(即1x10⁴细胞/孔)。为刺激使用疟疾核提取物(malaria nuclear extract)(参见下文),将以5x10⁴细胞/孔的浓度接种pDC。

[1712] 2.4.3恶性疟原虫核提取物的制备

[1713] 根据Gowda等[Gowda等“The Nucleosome(Histone-DNA Complex)Is the TLR9-Specific Immunostimulatory Component of Plasmodium falciparum That Activates DCs”, PLoS ONE2011]进行恶性疟原虫的核提取物的制备。简而言之,将恶性疟原虫3D7寄生虫在人红细胞中以2%血细胞比容进行培养。当寄生虫处于晚期滋养体和裂殖体期时,通过离心收获感染的红细胞(IRBCs),并将小球再混悬于20体积的0.1%皂草苷(saponin)(m/v)中(在PBS中,pH7.2)。将再混悬液在冰上孵育10分钟,并在4℃以2,500g离心15min。将小球再混悬于以上的溶液中,在冰上孵育10min,并在4℃以2,500g离心15min。将由此得到的寄生虫小球通过离心用冷的PBS(pH7.2)洗涤3次。每次使用35ml冷的PBS。将最后离心后得到的小球混悬于10体积的裂解缓冲液(20mM HEPES、pH7.5、10mM KCl、1mM EDTA、1mM二硫苏糖醇、1mM苯甲磺酰基氟化物(PMSF)和1%Triton X-100)中,并在冰上孵育5min。将该混悬液在4℃以5,000g离心10min,并将核质用裂解缓冲液洗涤3次以除去膜成分。将核质再混悬于PBS(pH7.2)中。随后通过使用水-浴超声仪将不溶物质溶解。

[1714] 2.4.4刺激PBMC或pDC并用特定抑制剂处理

[1715] 将化合物在100%v/v DMSO(#41640-100mL;Sigma-Aldrich)中预-稀释,随后转移至介质中(以达到0.25%的最终DMSO浓度)。将细胞用适合的化合物稀释物(5μl)或溶媒对照(5μl)处理,并在37℃在加湿的培养箱中、在含5%(v/v)CO₂的空气中温育30min。用CpG2216(0.3μM;#tlrl-hodna;Invivogen)、疟疾核提取物(2.5μg/ml;参见以上制备)或溶媒对照(10μl/孔)刺激细胞,并温育20h。将板短暂离心(200x g,2min,在22℃),移出上清液样品(30μl)用于量化IFNα水平。

[1716] 2.4.5使用AlphaLisa技术量化IFNα

[1717] 为量化IFNα,使用来自PerkinElmer的人干扰素AlphaLISA试剂盒(#AL264F)。新鲜制备含抗-IFNα受体小珠(最终5μg/ml)和生物素化的抗体抗-IFNα(最终0.5nM)的抗体化合物,并分配(5μl)至384-孔Optiplates™(#6007299;PerkinElmer)中。制备已知的IFNα标准品(人IFNαB(2b))的稀释物,并与细胞上清液(5μl)一起加入以上的板中。将板短暂离心(在200g脉冲),用粘性封口膜掩盖,涡旋,并在室温在黑暗中温育1h。制备涂覆链霉抗生物素供体小珠(最终20μg/ml),并在暗光区域加入各孔中(5μl)(光敏感混合物)。将板在室温温育30min(板不能离心或覆盖)。温育后,将板用装备有ALPHA选项的EnVision™多板检测仪、使用仪器自身的“AlphaScreen标准设置(AlphaScreen standard settings)”(例如总测量时间:550ms,激光680nm激发时间:180ms,镜:D640as,发射光滤光片:M570w,中心波长570nm,带宽100nm,透光度75%)读取。收集数据用于分析和量化IFNα水平。

[1718] 2.4.6数据评价和分析

[1719] 使用带有XLfit加载项(IDBS;4.3.2版)的Excel XL fit4.0(微软)分析数据。根据使用人IFNαB(2b)的标准曲线外推测定特定的IFNα浓度。通过将曲线拟合到实验数据后通过非线性回归确定化合物的各自的IC₅₀值。

[1720] 生物学数据

[1721] 酶法测定

[1722]

实施例	PI3K α(μM)	PI3Kδ(μM)
1	2.0378	0.015

2	3.391	0.009
3	2.386	0.015
4	1.764	0.033
5	0.749	0.020
6	0.987	0.044
7	1.973	0.013
8	2.494	0.027
9	2.906	0.009
10	0.668	0.009
11	1.199	0.011
12	0.952	0.012
13	1.802	0.013
14	1.832	0.013
15	1.631	0.014
16	1.684	0.016
17	7.678	0.017
18	0.871	0.033
19	3.056	0.033
20	1.839	0.048
21	0.320	0.008
22	0.580	0.008
23	0.129	0.010
24	0.374	0.009
25	0.820	0.026
26	0.368	0.021
27	3.410	0.040
28	1.214	0.004
29	2.585	0.011
30	2.831	0.040
31	3.024	0.021
32	2.036	0.023

[1723]

33	1.967	0.018
34	1.648	0.014
35	4.232	0.049
36	4.103	0.025
37	7.021	0.031
38	3.306	0.016
39	0.434	0.009

40	0.260	0.006
41	0.515	0.014
42	0.863	0.013
43	0.728	0.016
44	1.189	0.016
45	0.860	0.018
46	0.803	0.027
47	0.656	0.025
48	0.518	0.029
49	0.388	0.034
51	0.912	0.044
52	1.024	0.046
53	0.504	0.006
54	0.384	0.005
55	0.661	0.005
56	0.860	0.013
57	0.590	0.025
58	3.060	0.030
59	9.100	0.028
60	3.333	0.045
61	0.589	0.012
62	0.489	0.023
63	0.791	0.051
64	2.331	0.032
65	0.738	0.023
66	1.280	0.014
67	0.262	0.023
68	0.043	0.007
69	0.056	0.003

[1724]

70	0.121	0.006
71	0.057	0.003
72	0.093	0.004
73	0.054	0.004
74	0.113	0.004
75	0.118	0.004
76	0.106	0.007
77	1.290	0.044
78	0.384	0.012

79	0.781	0.017
80	0.430	0.016
81	0.651	0.02
82	0.066	0.003
83	0.432	0.017
84	0.058	0.009
85	0.569	0.021
86	1.330	0.020
87	0.452	0.012
88	1.336	0.034
89	1.189	0.029
90	1.991	0.038
91	0.924	0.011
92	2.545	0.009
93	0.872	0.024
94	1.714	0.021
95	0.757	0.053

[1725]

实施例	PI3K α (μ M)	PI3K δ (μ M)
1'	0.294	0.0072
2'	0.779	0.0095
3'	0.062	<0.003
4'	1.1585	0.009
5'	1.3215	0.0085
6'	0.589	0.008625
7'	0.712	0.006
8'	0.268	0.0095

[1726]

9'	1.398	0.01004
10'	>9.1	0.027
11。	1.0735	0.028
12'	0.4175	0.02025
13'	1.328	0.034
14'	0.0785	<0.003
15'	1.2315	0.017
16'	0.695	0.0125
17'	0.3525	0.006375
18'	1.2855	0.0421429
19'	0.678	0.0115

20'	2.483	0.024
21'	2.2676667	0.0145
22'	0.7895	0.0115
23'	0.931	0.0125
24'	0.4	0.015
25'	0.1835	0.007
26'	0.6136	0.01775
27'	0.4035	0.0185
28'	0.418	0.009
29'	0.075	0.003
30'	0.3866667	0.0066667
31'	0.631	0.006
32'	0.174	0.007
33'	0.639	0.012
34'	0.488	0.0225
35'	0.262	0.007
36'	0.21725	0.0045
37'	0.426	0.004
38'	0.3725	0.007
39'	0.77	0.0115
40'	0.2695	0.003
41'	0.7075	0.0205
42'	0.152	0.006
43'	0.3745	0.011
44'	0.2825	<0.003

[1727]

45'	1.1975	0.0365
46'	5.295	0.0235
47'	>9.1	0.027
48'	3.7995	0.0475
49'	8.9455	0.0355
50'	0.319	0.0105
51'	0.1175	0.0035
52'	0.189	0.0075
53'	0.472	0.007
54'	0.069	0.003
55'	0.19275	0.00925
56'	0.5425	0.011
57'	0.4615	0.02175

58'	0.6455	0.0055
59'	1.7095	0.0315
60'	0.657	0.0195
61'	0.39	0.003
62'	1.151	0.007
63'	0.505	0.006
64'	0.583	0.011
65'	0.64	0.01
66'	0.763	0.0095
67'	0.306	0.007
68'	0.097	0.003
69'	0.88	0.008
70'	1.026	0.03
71'	0.5505	0.008
72'	0.0695	0.003
73'	0.0605	<0.003
74'	0.1496667	0.005
75'	0.3195	0.012
76'	0.5775	0.0235
77'	0.573	0.014
78'	0.123	0.0045
79'	0.3595	0.01
80'	0.717	0.0105

[1728]

81'	0.401	0.003625
82'	1.334	0.0215
83'	0.904	0.021
84'	0.5585	0.0095
85'	0.793	0.007
86'	0.3805	0.0155
87'	0.126	<0.003
88'	0.1	0.002675
89'	0.099	0.004
90'	0.181	0.00575
91'	0.1465	<0.003
92'	0.1955	0.00375
93'	0.12	<0.003
94'	0.174	0.006
95'	0.281	0.009

96'	0.316	0.006
g7'	0.463	0.023
98'	0.1015	0.0035
99'	0.237	0.0045
100'	0.188	0.005
101'	1.271	0.016
102'	0.77	0.011
103'	2.121	0.008
104'	3.293	0.038
105'	0.72	0.007
106'	0.44	0.005
107'	0.716	0.005
108'	0.158	0.007
109'	0.435	0.014
110'	0.366	0.008
111'	1.357	0.01
112'	2.316	0.049
113'	0.979	0.018
114'	0.071	0.003
115'	0.888	0.0425
116'	0.306	0.014

[1729]

117'	0.238	0.009
------	-------	-------

[1730] 细胞测定

[1731] 在Rat1-myr-HA-p110 δ 细胞中的PI3K δ 抑制

[1732]

实施例	细胞PI3K δ /IC ₅₀ [μ mol l ⁻¹]
1	0.153
5	0.455
20	0.254
28	0.268
65	0.191
67	0.047
68	0.053
71	0.035
81	0.246
82	0.116

[1733]

实施例	细胞PI3K δ /IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
1'	0.02735
2'	0.0275
7'	0.083
12'	0.0535
44'	0.037
75'	0.014
81'	0.0195
91'	0.0323333
110'	0.103
117'	0.043

[1734] 在鼠脾细胞中TLR9-诱导的细胞因子生成的抑制

[1735]

实施例	在鼠脾细胞中 TLR9-配体诱导的 IL-6	在鼠脾细胞中 TLR9-配体诱导的 IFN α
	IC ₅₀ [mM]	IC ₅₀ [mM]
1	0.327 (n=2)	nd
67	0.096 (n=2)	>2.220 (n=2)

[1736] 在人PBMC和pDC中TLR9-诱导的细胞因子生成的抑制

[1737]

实施例	在人 PBMC 中 TLR9-配体诱导的 IFN α	在人 pDC 中 TLR9-配体诱导的 IFN α
	IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
1	0.211 (n=3)	0.050 (n=4)
67	0.109 (n=3)	0.033 (n=4)

[1738] 在人pDC中恶性疟原虫核提取物-诱导的细胞因子生成的抑制

[1739]

实施例	条件 (分离的人 pDC)	IFN α 水平 [pg/ml]	核提取物诱导的 IFN α 的%抑制
	溶媒对照	336	
	仅核提取物	5301	
67	1 μM	1483	77
67	0.1 μM	2110	64
67	0.01 μM	4084	25

序列表

	<110>	诺华股份有限公司	
	<120>	PI3K 的活性或功能的抑制剂的应用	
	<130>	PAT054921P1	
	<160>	21	
	<170>	PatentIn 版本 3.3	
	<210>	1	
	<211>	28	
	<212>	DNA	
	<213>	人工	
	<220>		
	<223>	Primer	
	<400>	1	
		cgagaatatg atagattata tgaagaat	28
[0001]	<210>	2	
	<211>	30	
	<212>	DNA	
	<213>	人工	
	<220>		
	<223>	Primer	
	<400>	2	
		tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat	30
	<210>	3	
	<211>	76	
	<212>	DNA	
	<213>	人工	
	<220>		
	<223>	Primer	
	<400>	3	
		gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat	60
		agattataatg aagaat	76
	<210>	4	
	<211>	66	

	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 4	
	taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggg ttaatgetgt tcatacgttt	60
	gtcaat	66
	<210> 5	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 5	
	ctagtgggaat gtttactacc aaatgg	26
[0002]	<210> 6	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 6	
	gttcaatgca tgctgtttta ttgtgt	26
	<210> 7	
	<211> 63	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 7	
	gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaa	60
	atgga	63
	<210> 8	
	<211> 56	

	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 8	
	agctccgtga tgggatggt gatgtgctcc gtccaatgca tgetgtttaa ttgtgt	56
	<210> 9	
	<211> 61	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 9	
	gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgaatgtctc	60
	c	61
[0003]	<210> 10	
	<211> 42	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 10	
	gctagcatgc gagaatatga tagattatac gaagaatata cc	42
	<210> 11	
	<211> 45	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 11	
	gcctccacca cctccgctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc	45
	<210> 12	
	<211> 42	
	<212> DNA	
	<213> 人工	

	<220>		
	<223> Primer		
	<400> 12		
	tactagtcgc cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc	42	
	<210> 13		
	<211> 54		
	<212> DNA		
	<213> 人工		
	<220>		
	<223> Primer		
	<400> 13		
	actgaagcat cctcctcctc ctctcctcgg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc	54	
	<210> 14		
	<211> 57		
	<212> DNA		
	<213> 人工		
[0004]	<220>		
	<223> Primer		
	<400> 14		
	agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg	57	
	<210> 15		
	<211> 61		
	<212> DNA		
	<213> 人工		
	<220>		
	<223> Primer		
	<400> 15		
	gggaccactt tgiacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggatgatg tgatgtgctc	60	
	c	61	
	<210> 16		
	<211> 45		
	<212> DNA		
	<213> 人工		
	<220>		

	<223> Primer	
	<400> 16	
	tctctctctct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc	45
	<210> 17	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 17	
	atgccccctg gggtaggaetg ccccat	26
	<210> 18	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
[0005]	<400> 18	
	ctactgcctg ttgtcttttg acacgt	26
	<210> 19	
	<211> 53	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 19	
	attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctgggggtg actgccccat gga	53
	<210> 20	
	<211> 56	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 20	
	agctccgtga tggtagatgt gatgtgetcc ctgccctgtg tctttggaca cgttgt	56

	<210>	21	
	<211>	61	
	<212>	DNA	
	<213>	人工	
[0006]	<220>		
	<223>	Primer	
	<400>	21	
	gggaccactt	tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgetc	60
	c		61

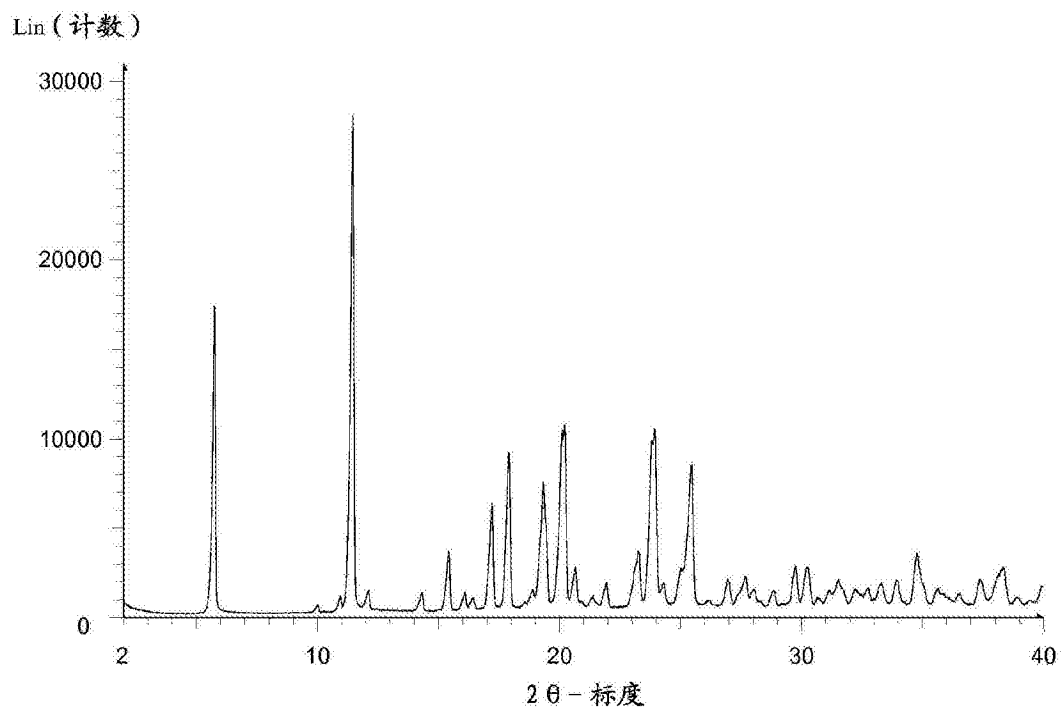


图1

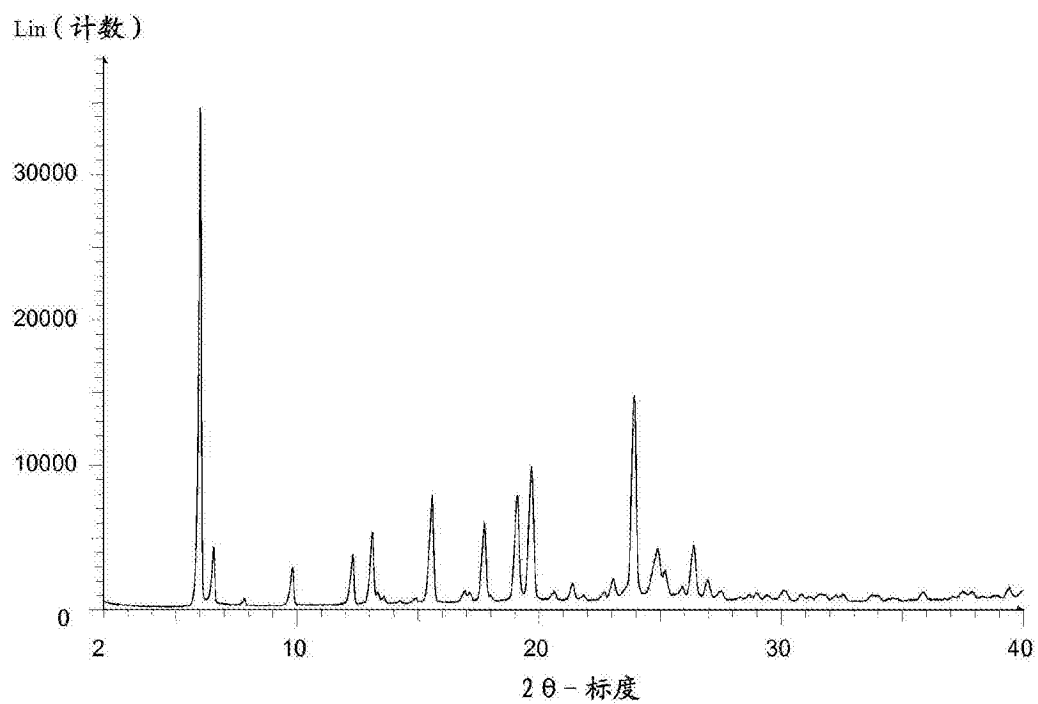


图2

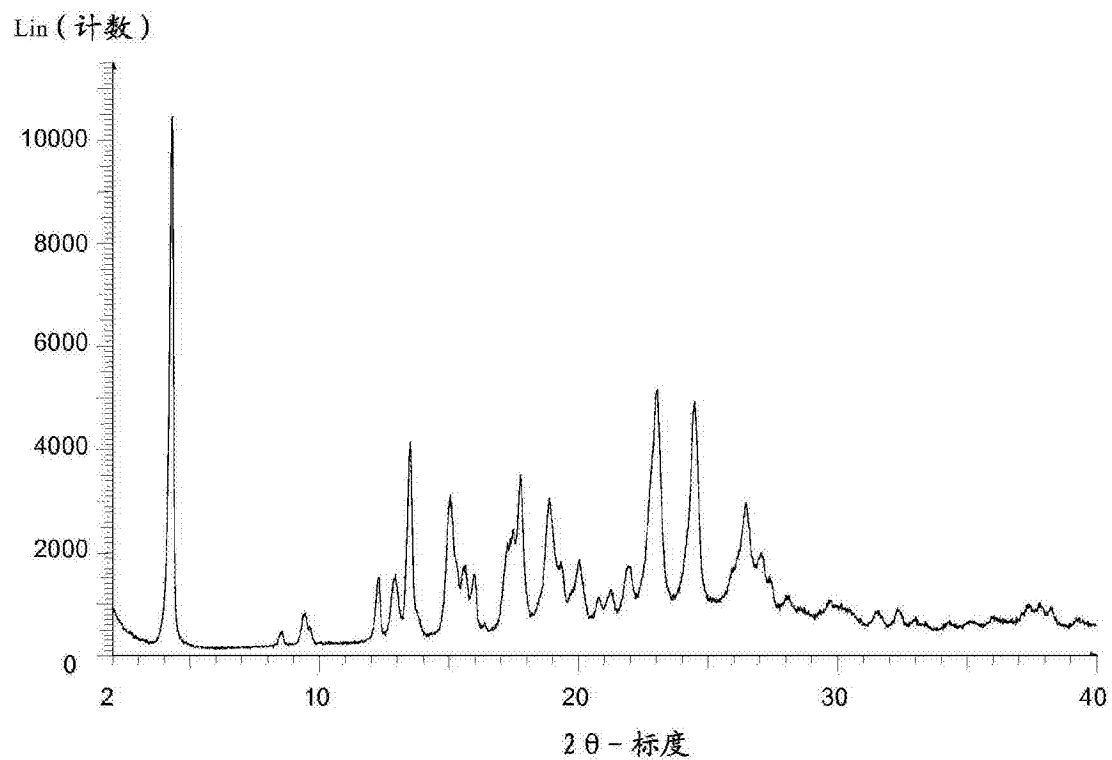


图3

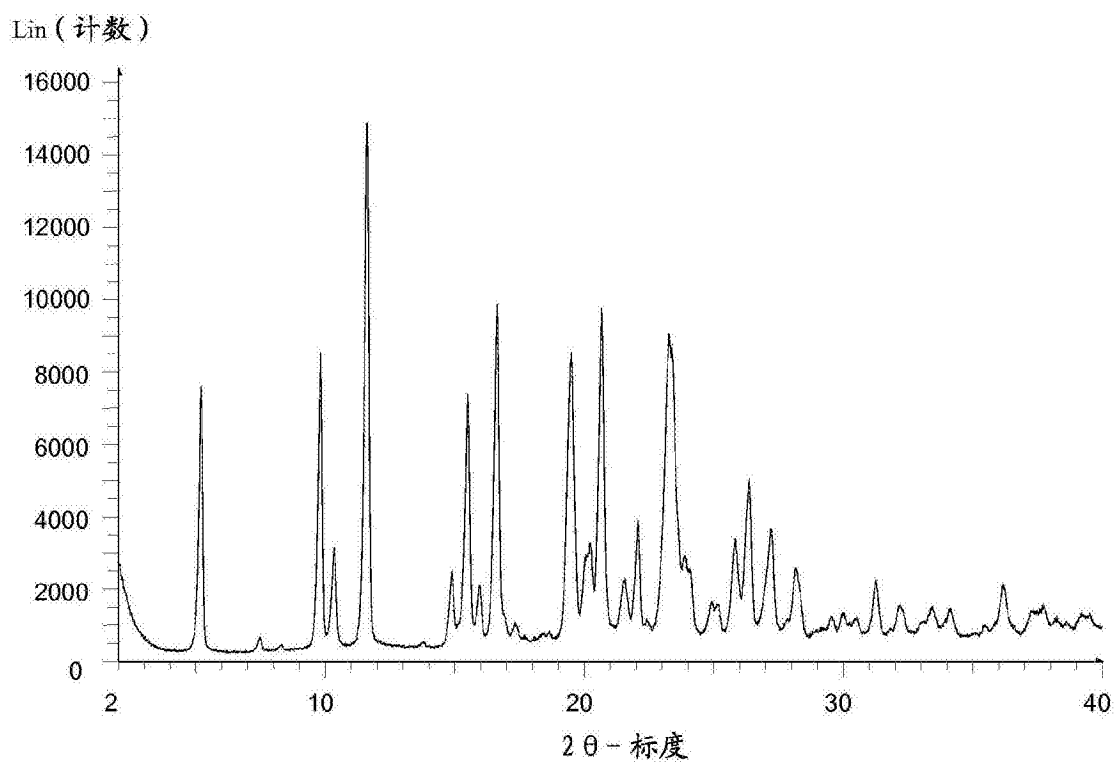


图4

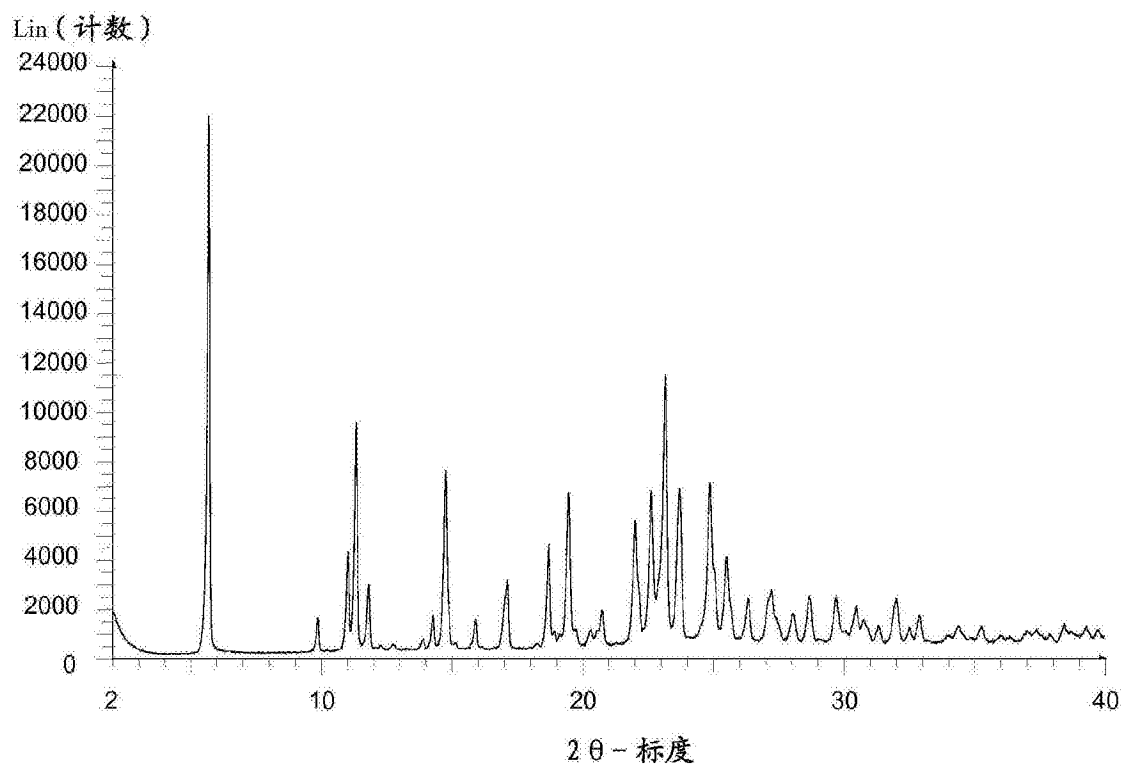


图5

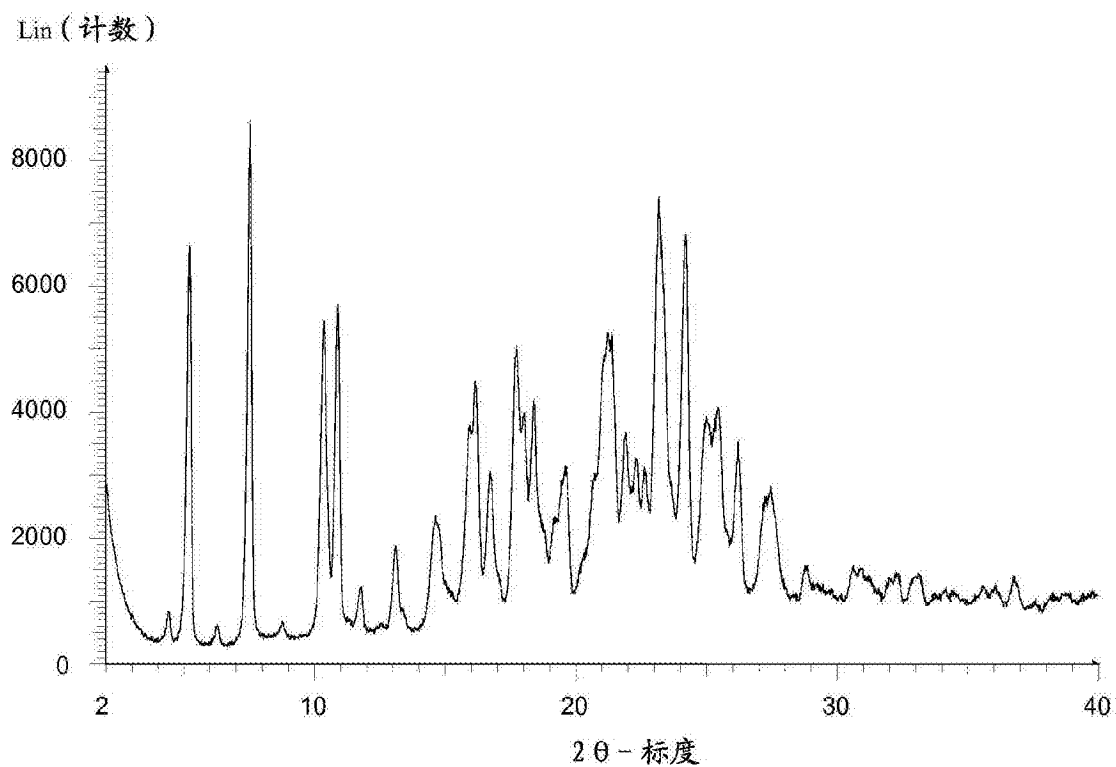


图6

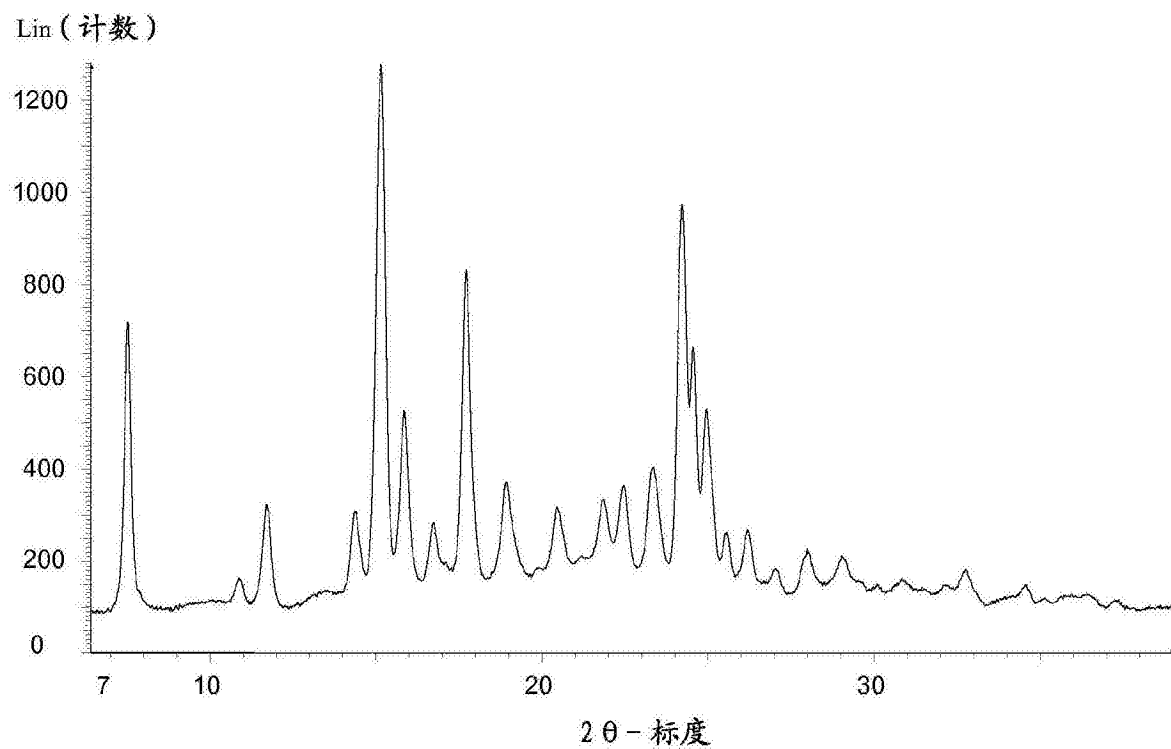


图7

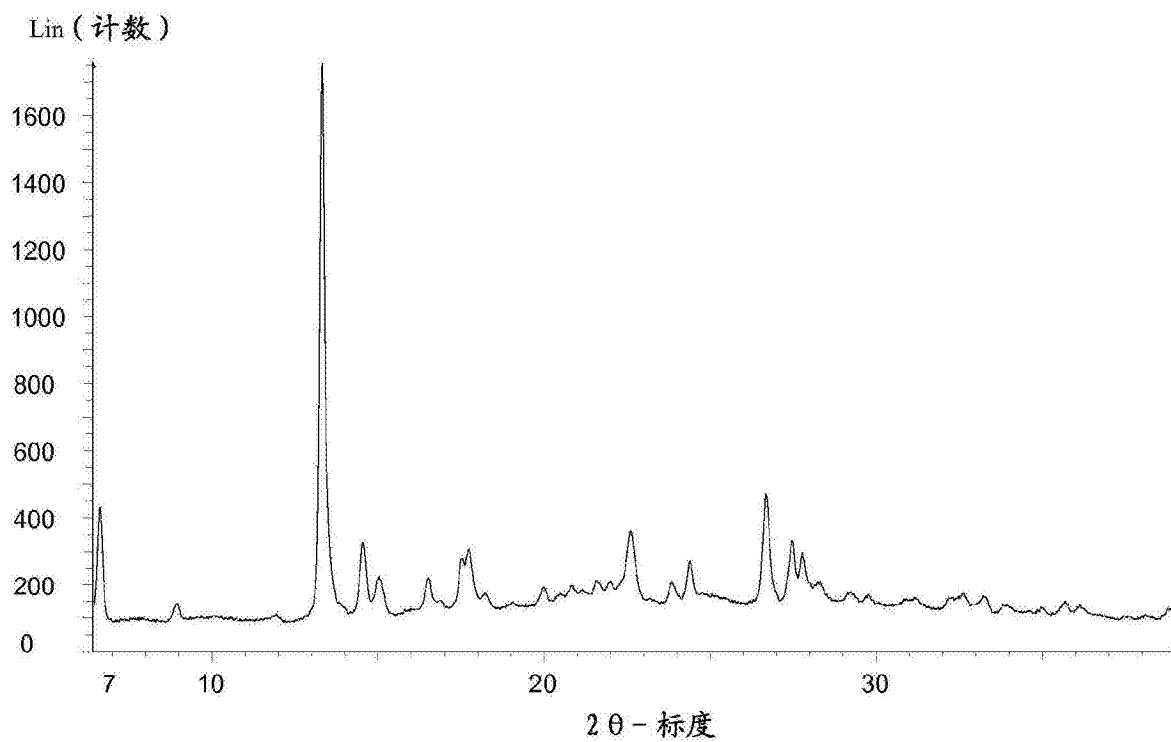


图8

Lin (计数)

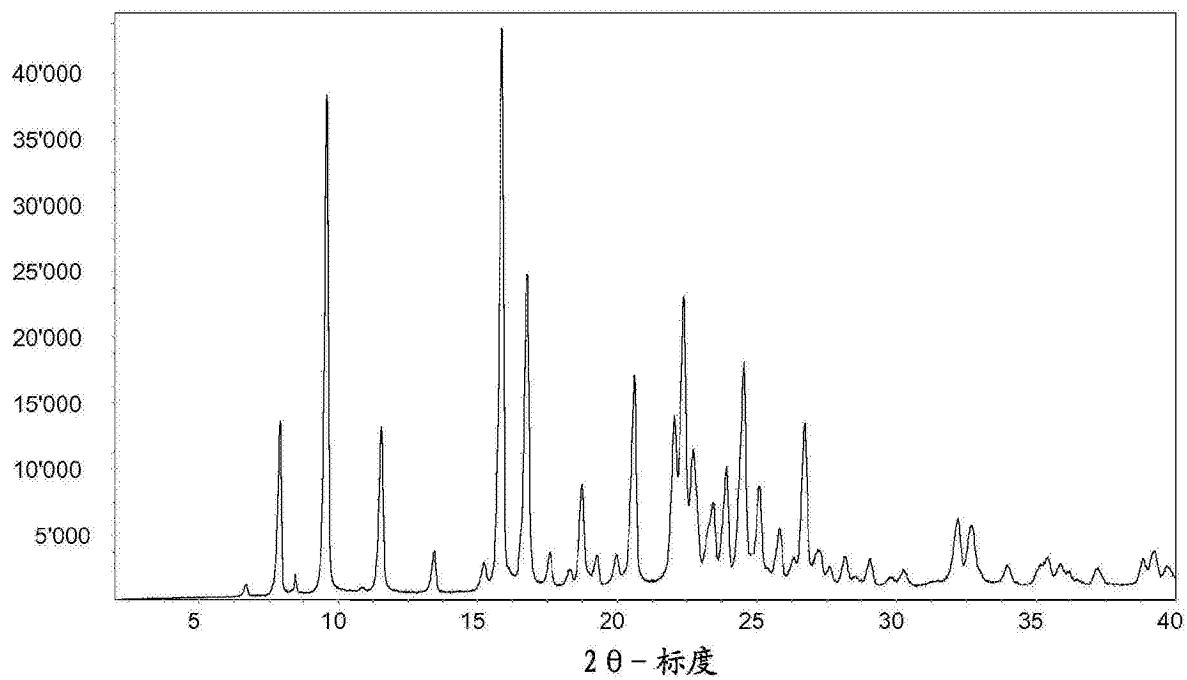


图9